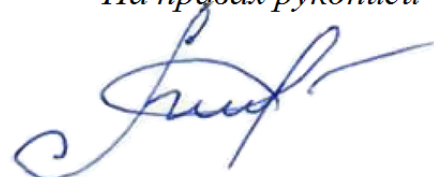


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

*На правах рукописи*



**ГАСАНОВА АМИНАТ ЗАЙПУЛЛАЕВНА**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИРОДНЫМ ИНДОЛОХИНОЛИНАМ И ИХ  
КИСЛОРОДНЫМ АНАЛОГАМ**

Специальность: 1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
Доктор химических наук, доцент  
Аксенов Н.А.

Ставрополь – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

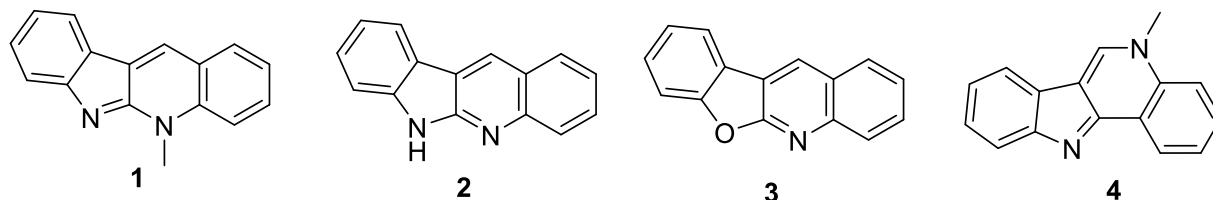
Введение.....	4
Глава 1. Синтез природных индолохинолинов и их аналогов (литературный обзор) .....	10
1.1. Синтез полициклической системы индоло[2,3- <i>b</i> ]хинолина.....	12
1.1.1. Создание хинолинового фрагмента.....	12
1.1.2. Замыкание индольного кольца.....	24
1.1.3. Одновременное замыкание хинолинового и индольного кольца.....	31
1.2. Методы получения бензофуоро[2,3- <i>b</i> ]хинолинов.....	36
1.3. Синтез изокриптолепинов.....	39
1.3.1 Замыкание индольного цикла.....	39
1.3.2 Создание хинолинового фрагмента.....	45
1.3.3 Одновременная сборка индольного и хинолинового фрагментов.....	50
Глава 2. Обсуждение результатов	53
2.1. Новый подходы к синтезу 11 <i>H</i> -индоло[3,2- <i>c</i> ] хинолинов и изокриптолепинов.....	53
2.1.1 Однореакторный метод получения 11 <i>H</i> -индоло [3,2- <i>c</i> ]хинолинов, исходя из <i>o</i> -нитроацетофенонов и арилгидразинов.....	54
2.1.2. Способ получения 11 <i>H</i> -индоло[3,2- <i>c</i> ]хинолинов, исходя из оксимов 2-арил-3-формилиндолов.....	57
2.2. Новые подходы к синтезу 6 <i>H</i> - индоло[2,3- <i>b</i> ]хинолинов, неокриптолепинов и бензофуоро[2,3- <i>b</i> ] хинолинов.....	62
2.3. Новый метод получения 3-(1 <i>H</i> -индол-3-ил) бензофуран-2(3 <i>H</i> )-онов.....	70

Глава 3. Экспериментальная часть.....	77
Заключение.....	118
Список литературы.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

Индольная циклическая система является важным компонентом многих препаратов и нескольких тысяч алкалоидов, проявляющих различные по своей природе физиологические активности [1,2]. Было установлено, что более четверти всех известных алкалоидов являются производными индола. Среди них наиболее известны – производные карбазолов, карболинов, индокарбазолов и индолохинолинов представляют собой огромную коллекцию природных продуктов [3]. Более десятка алкалоидов было извлечено из корней южно-африканского растения *Cryptolepis Sanguinolenta*, многие из которых проявляют достаточно высокую биологическую активность [4-8]. Алкалоиды данного растения в основном представлены тетрациклическими системами, содержащими индольное ядро, например, индоло[3,2-*c*]хинолин, индоло[3,2-*b*]хинолин, индоло[2,3-*b*]-хинолин и индоло[3,2-*b*]бензазепин. Кроме медицинской химии такие соединения нашли широкое применение в материаловедении. Сообщалось, что структуры с этой необычной конденсированной тетрациклической полиядрной системой обладают многообещающей цитотоксической, противомаларийной и антимикобактериальной активностью. Соединения этого типа также были предложены в качестве флуоресцентных зондов для биологической визуализации или в качестве компонентов органических фотоэлектрических устройств. Кроме того, ряд индолохинолиновых алкалоидов, выделенных из корней западноафриканского кустарника *Cryptolepis sanguinolenta*, продемонстрировали многообещающую антиплазмодиальную и цитотоксическую активность и послужили важной основой для создания лекарств. Среди них неокриптолепин (1) и близкородственный норнеокриптолепин (2) являются единственными членами этого семейства, обладающими эндоциклическим амидиновым фрагментом. Высокой биологической активностью также обладают их кислородные аналоги (3). Впервые выделенные в 1997 году, они стали объектом многочисленных

синтетических и биологических исследований. Не менее интересной с точки зрения синтеза и биологии является система изокриптолепина (**4**) [2, 9-12].



**Рисунок 1** - Структуры целевых соединений.

Недавно в нашей лаборатории были разработаны оригинальные синтетические последовательности, позволяющие осуществить синтез подобных полиядерных структур [13,14].

Учитывая это, а также высокую биологическую активность подобных структур, о чем говорилось выше, **целью настоящей работы** является разработка новых синтетических подходов к ряду алкалоидов индольного ряда и их аналогов, включая неокриптолепин, (**1**) норнеокриптолепин (**2**), бензофуоро[2,3-*b*]хинолин (**3**), изокриптолепин (**4**).

В процессе выполнения работы мы решали следующие основные **задачи**:

1. разработать метод синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов, исходя из *o*-нитроацетофенонов и арилгидразинов;
2. разработка метода синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов, исходя из оксимов 2-арил-3-формилиндолов;
3. разработать метод синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]-хинолинов и неокриптолепинов на основе реакции трансаннелирования индолов непредельными нитросоединениями в ПФК;
4. разработка метода синтеза бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов на основе реакции 2-замещенных индолов с *орто*-метоксинитростиролами в ПФК;

5. исследование поведения 2-замещенных индолов в реакции с фенолами в присутствии кислот;

6. определение строения синтезированных соединений.

**Научная новизна и практическая значимость.** В результате выполнения диссертационной работы разработан удобный метод синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов - предшественников изокриптолепинов, основанный на реакции *o*-нитроацетофенонов с арилгидразинами в ПФК и последующем *one pot* восстановлении металлическим оловом, исключая использование недоступных и нестабильных в условиях реакции *o*-аминоацетофенонов. Разработан синтетический подход к 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинам, включающий внутримолекулярное электрофильное аминирование *O*-ацетилоксимов 2-арилиндол-3-карбальдегида. Разработан принципиально новый синтетический подход к бензофуоро[2,3-*b*]хинолинам и 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинам (норнеокриптолепинам) с использованием нового двухкомпонентного одно-реакторного многоступенчатого каскадного процесса с использованием ПФК. Этот необычный процесс включает алкилирование индолов нитроалкенами, последующую перегруппировку промежуточных 2-индолилацетогидроксамовых кислот в 3-арил-2-хинолоны, преобразование стратегически расположенной *ortho*-функциональности (нитрогруппы в амина- или метокси-группы в гидроксид-) и аннелирование пятичленного кольца (фуранового или пиррольного) с образованием тетрациклической полиядерной системы. Учитывая количество стадий, выполняемых в одном реакторе, это превращение является весьма эффективным и представляет собой очень интересную альтернативу известным многостадийным процессам. Разработанная стратегия была использована для полного синтеза природного алкалоида норнеокриптолепина, который затем был превращен в еще один алкалоид неокриптолепин. Разработан новый метод получения 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов с помощью каскадной реакции 3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов с фенолами, катализируемый кислотой Бренстеда. Это превращение включает начальное нуклеофильное присоединение фенола к электро-

нодефицитному алкеновому фрагменту с последующей перегруппировкой нитроалкана в гидроксамовую кислоту и за тем внутримолекулярную 5-экзотриг нуклеофильную атаку, приводящую к замыканию лактонового цикла. Подобное замыкание лактонового цикла с участием нитросоединения ранее известно не было.

**Методология и методы.** Основной методологией, используемой в работе, был подход с использованием «умных» реакционных сред. Применялись современные физико-химические методы, а также методы, которые являются классическими для синтетической органической и медицинской химии. Новизну и оригинальность определяют ряд необычных методов: внутримолекулярное аминирование, восстановление нитрогруппы металлом в ПФК, использование ранее открытой в нашей лаборатории реакции трансаннелирования индолов непредельными нитросоединениями в ПФК для синтеза алкалоидов и их аналогов, замыкание лактонового цикла с участием нитросоединения.

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

1. Однореакторный метод получения 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов, исходя из *o*-нитроацетофенонов и арилгидразинов.
2. Способ получения 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов, исходя из оксимов 2-арил-3-формилиндолов.
3. Новый подход синтезу бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов на основе реакции 2-замещенных индолов с орто-метоксинитростиролами в ПФК.
4. Способ получения 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов и неокриптолепинов на основе реакции трансаннелирования индолов непредельными нитросоединениями в ПФК.
5. Новый метод синтеза 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов на основе неизвестного ранее замыкания лактонового цикла с участием нитросоединения.

**Достоверность полученных результатов.** Все синтезированные производные индола, а также промежуточные вещества были охарактеризованы с помощью  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, данными рентгеноструктурного анализа.

**Личный вклад автора.** Автор участвовал в определении целей, задач и направления научного исследований. Определял, и разрабатывал методы их решения, проводил интерпретацию и описание полученных результатов, формулировал выводы.

**Апробация работы.** Материалы работы докладывались на научных конференциях «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школах-конференциях молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» WSOC-2018 (Красновидово, 2018), V-й всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), научной конференции грантодержателей РНФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине – от молекулы к лекарству» (Казань, 2018), четвёртом и шестом междисциплинарном симпозиуме «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Крым. Новый Свет, 2018, Нижний Новгород, 2020), The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва, 2019), V Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2021) (Екатеринбург, 2021), Северо-Кавказском симпозиуме по органической химии (NCOCS – 2022, Ставрополь, 2022), 5-й Всероссийской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022).

**Публикации.** Основное содержание работы нашло отражение в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций (Web of Science), 9 тезисах докладов международных и всероссийских конференций.



**Поддержка.** Работа выполнена в рамках государственного задания в сфере научной деятельности образовательным организациям высшего образования, подведомственным Минобрнауки России, проект № 0795-2020-0031, при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-90049), Российского научного фонда (грант № 17-73-10301), гранта Президента РФ для поддержки молодых ученых – кандидатов наук (грант № МК-3089.2018.3 и MR-2035.2021.1.3).

**Благодарности:** Автор выражает благодарность своему научному консультанту профессору **Александру Викторовичу Аксенову**.

## ГЛАВА 1. Синтез природных индолохинолинов и их аналогов (литературный обзор)

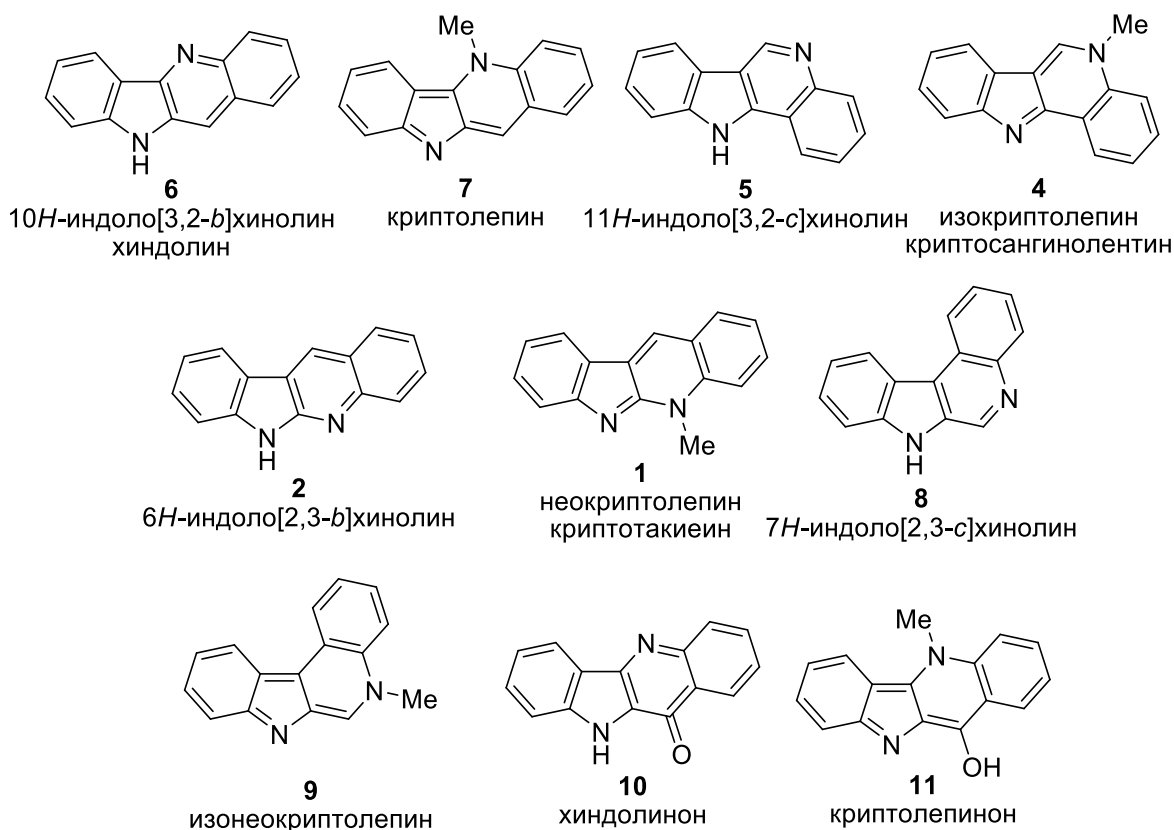
Индольное кольцо встречается во многих биологически активных алкалоидах растительного происхождения. Простые индольные алкалоиды в большинстве случаев являются производными карбазолов, карболинов, индолокарбазолов, в меньшей степени индолохинолинов. Последние встречаются в природе, причем, в основном, их удалось выделить из растений *Cryptolepis sanguinolenta*, семейства *Asclepiadaceae* [15].



Рисунок 2 - *Cryptolepis*.

Такие соединения представляют собой относительно небольшое семейство алкалоидов несмотря на то, что они встречаются и в других растениях, таких как *Justicia betonica* L. (*Acanthaceae*) [16], *J.secunda* [17] и *Sida rhombifolia* L. , (*Malvaceae*) [18]. Эти уникальные природные гетероциклы содержат как индольные, так и хинолиновые кольца, сочлененные пиррольными кольцами с пиридиновыми. Учитывая это ограничение, возможны только четыре изомерные циклические системы (рисунок 3), а именно индоло[3,2-*c*]хинолин (5), индоло[3,2-*b*]хинолин (6), индоло[2,3-*b*]хинолин (2) и индоло[2,3-*c*]хинолин (8). Структурам природных индолохинолинов соответ-

ствуют изомеры **1–7**, **10**, **11**, и, несмотря на синтез скелетов **8** и **9**, природных примеров соединений этого класса пока не найдено.



**Рисунок 3** - Структуры индолохинолинов и алкалоидов на их основе.

В литературе уже имеется достаточно большое количество обзоров по синтезу индолохинолиновых алкалоидов, неокриптолепина и хиндолина, биосинтезу индолохинолинов, а также биологической активности индоло[3,2-*b*]хинолинов, например, [19-21]. К сожалению, они не дают полного представления о современном состоянии этой области науки. В этом обзоре представлены синтетические подходы к природным индолохинолинам, разработанные в разные годы с акцентом на работы последних лет. Синтетические методы, изученные ранее, хорошо освещены в литературе. В основу классификации положен принцип построения гетероциклической системы: из производных индола или хинолина, или одновременное построение обоих колец в результате каскадных превращений.

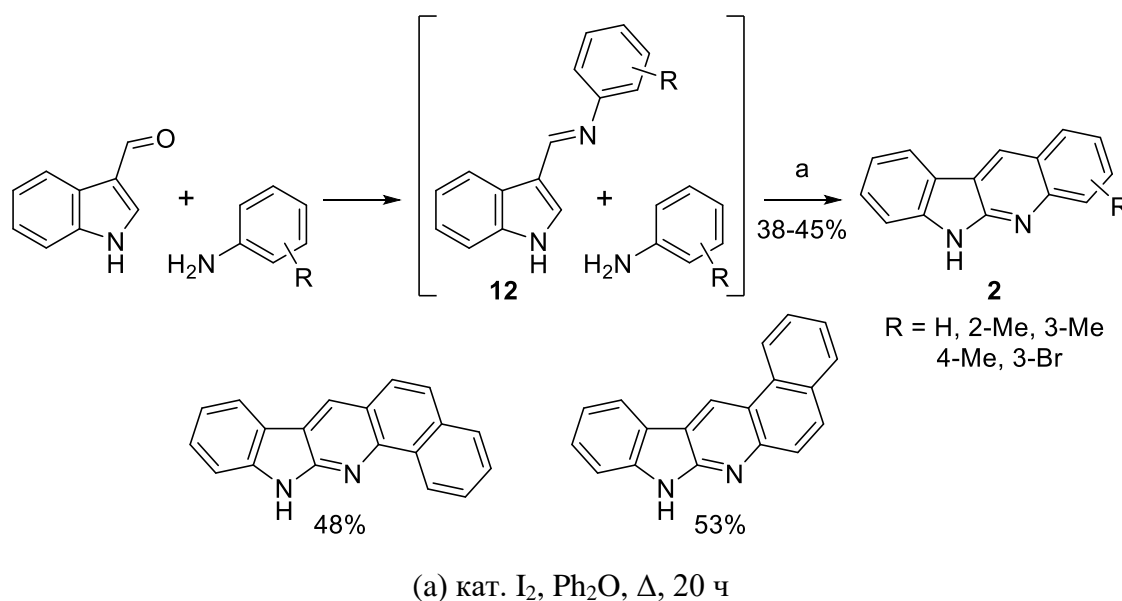
## 1.1. Синтез полициклической системы индоло[2,3-*b*]хинолина

### 1.1.1. Создание хинолинового фрагмента

Такой подход весьма часто используется при построении этой полиядерной системы. Он является наиболее стандартным при построении таких соединений.

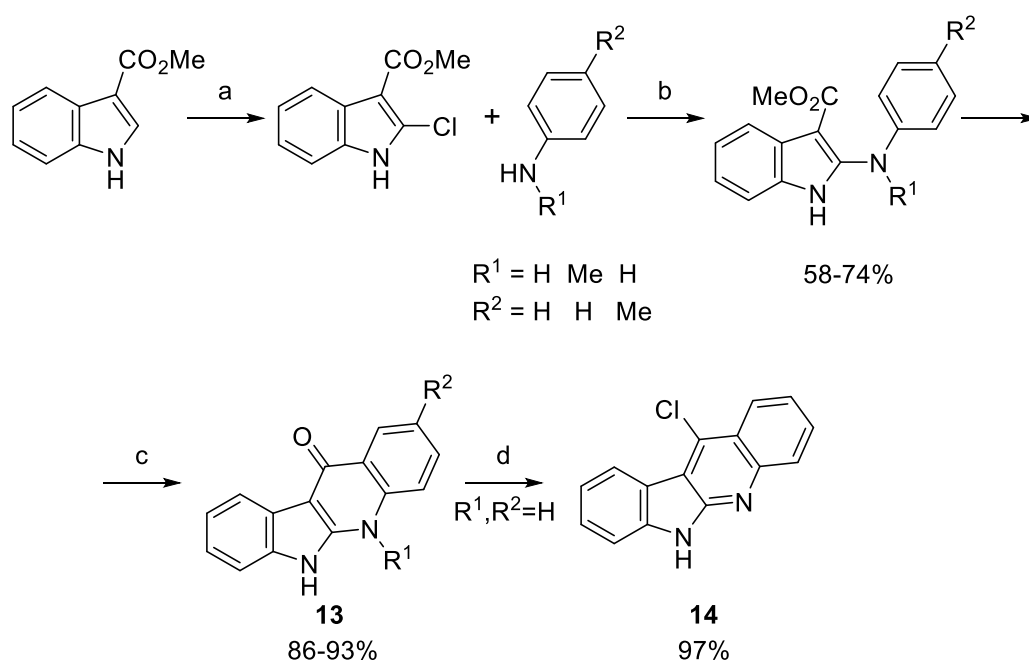
Примером этого подхода может служить синтез 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2**, который был разработан на основе высокотемпературной реакции 1*H*-индол-3-карбальдегида и замещенных анилинов в присутствии иода [22]. Предполагается, что после образования имина **12** вторая молекула анилина нуклеофильно атакует индол азотом по 2 положению, в результате дальнейшей циклизации имин разрушается. Кроме ряда производных криптотаксина, при использовании в реакции 1- и 2-нафтиламина были получены 12*H*-бензо[*h*]индоло[2,3-*b*]хинолин и 8*H*-бензо[*f*]индоло[2,3-*b*]хинолин соответственно (Схема 1). Аналогичная методика была реализована позднее под действием микроволнового излучения и катализа нитратом висмута (III), наблюдалось некоторое улучшение выходов (52–61%) [23,24].

Схема 1



Аналогичный прием использовался в ряде работ [25,26], в которых сообщается о синтезе аналогов неокриптолепина. Метил-1*H*-индол-3-карбоксилат под действием *N*-хлорсукцинимидов дает 2-хлориндоленин, который подвергали сочетанию с дизамещенными анилинами (Схема 2). Кипячением последнего в дифениловом эфире были получены 2,5-дизамещенные индоло[2,3-*b*]хинолин-11-оны **13** [27]. Данный способ был использован позднее для синтеза ряда 11-алкиламино-замещенных производных неокриптолепинов для оценки их антималярийной активности [28]. При этом 5,6-дигидро-11*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин-11-он (**13**) превращали в 11-хлор-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин (**14**), который затем модифицировали набором алкиламинов (Схема 2). Ряд аналогов криптолепина был синтезирован недавно по аналогичной методике для оценки их SAR в отношении антибактериальной активности. На первой стадии синтеза анилина реагировали напрямую с метил-1*H*-индол-3-карбоксилатом в присутствии *N*-хлорсукцинимидов, замыкание цикла осуществлялось действием POCl<sub>3</sub> [29].

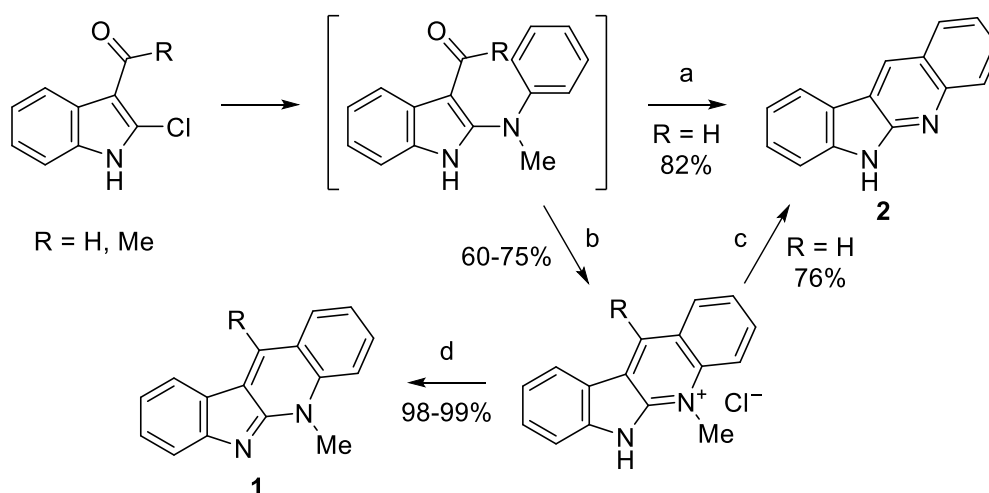
## Схема 2



(a) NCS, 1,4-диметилпиперазин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2 ч (b) CCl<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt  
 (c) Ph<sub>2</sub>O, Δ, 0.5–3.5 ч (d) POCl<sub>3</sub>, Δ, 3 ч

Улучшенный синтез неокриптолепина (**1**) был разработан на основе реакции 2-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида с анилином. При проведении этой реакции с *N*-метиланилином было выявлено, что в зависимости от реакционных условий идет образование четвертичной соли 5-метил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноли-5-ний хлорида или последующее деметилирование с образованием 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**2**) (Схема 3). Сам неокриптолепин и его 11-метильное производное были получены с хорошими выходами [30].

Схема 3

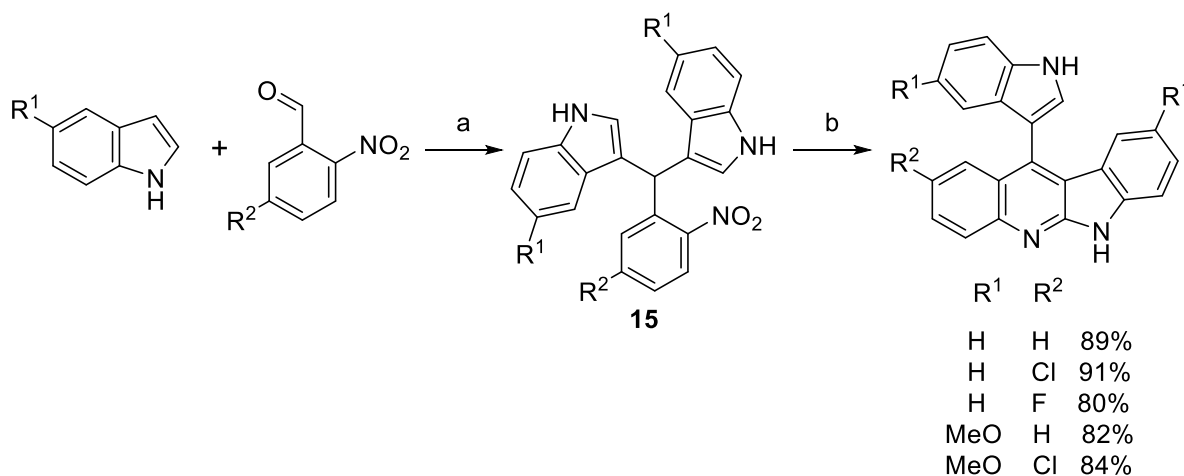


(a) 10 экв. MeNPh,  $\Delta$ , 4 ч (b) 5 экв. MeNPh,  $\Delta$ , 15 мин (c) MeNPh,  $\Delta$ , 3 ч  
(d) NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, rt, 1 ч

Неожиданная реакция образования 11-(3-индолил)производного криптотакиеина была обнаружена при изучении циклизации по Пикте-Шпенглеру в ряду бис-индолпроизводных анилина (Схема 4) [31]. Восстановление хлоридом олова (II) трис-арилпроизводных **15** дает продукты циклизации в 11-(3-индолил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины. Предполагается, что замыкание цикла происходит на стадии восстановления нитрогруппы до нитрозо- и гидроксиламиновых интермедиатов. Данная методика в модифицированном варианте была применена недавно для синтеза более широкого ряда 11-(3-индолил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов. При этом вместо восстановления нитрогруппы использовалась окислительная циклизация под действием DDQ на

тозилированную аминогруппу в том же положении [32].

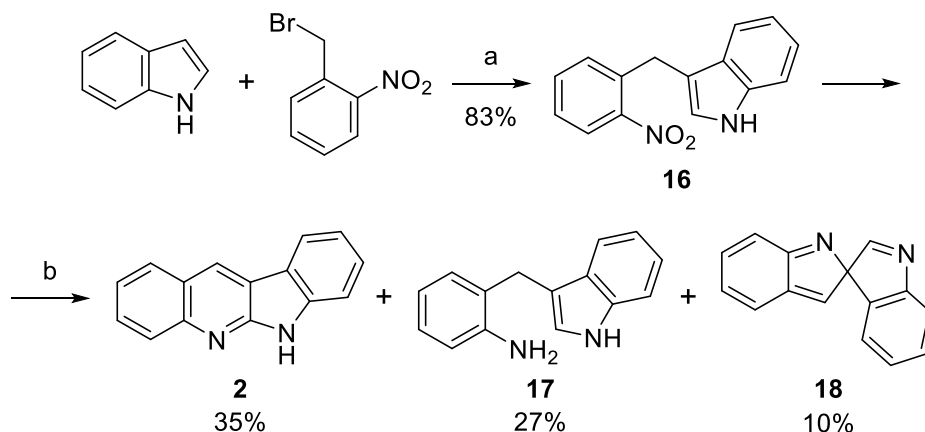
#### Схема 4



(a) I<sub>2</sub>, MeCN, 20 мин (b) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, MeOH, Δ, 1 ч

Попытка применения восстановительной циклизации при реакции модельного соединения **16** с хлоридом олова(II) для синтеза криптотакиеина (**Схема 5**) дала лишь умеренный выход целевого 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**2**) наряду с ожидаемым продуктом восстановления нитрогруппы и 2,3'-спироби[индолом] (**18**) [31].

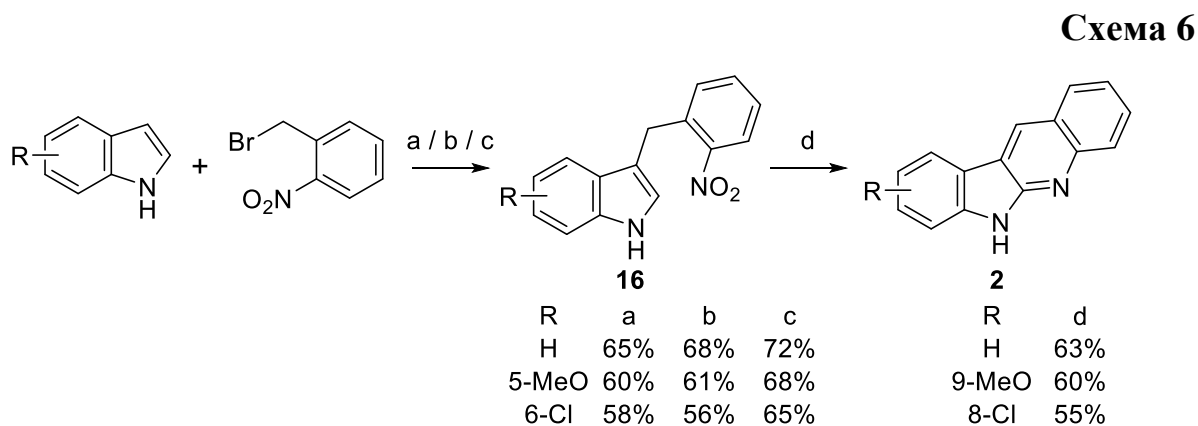
#### Схема 5



(a) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ацетон/H<sub>2</sub>O (4:1), 70°C, 36 ч (b) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, MeOH, Δ, 1 ч

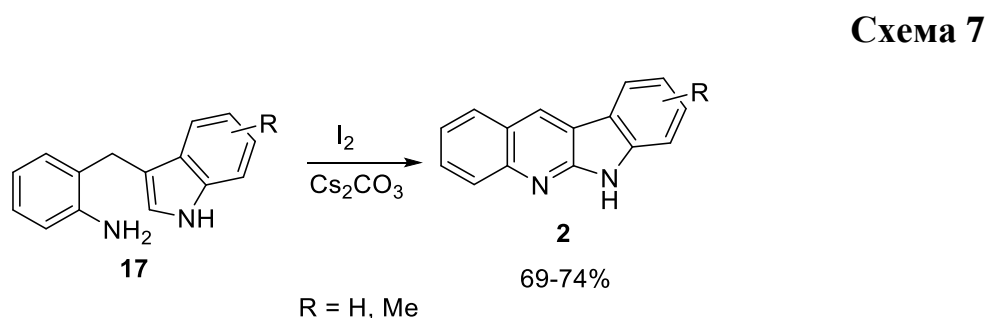
Практически аналогичный способ надстройки хинолинового кольца был успешно реализован на основе восстановительной циклизации с другими реагентами. Полученные тремя разными способами 3-(2-нитробензил)-1*H*-

индолы **16** под действием трифенилфосфина и кипячении при температуре выше 260°C циклизовались в соответствующие 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **2** (Схема 6) [33].



(a) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ацетон/H<sub>2</sub>O (4:1), 80°C, 40 ч (b) H<sub>2</sub>O, MW, 200 Вт, 150°C, 10 мин  
(c) MeMgBr, толуол, rt, 12 ч (d) Ph<sub>3</sub>P, Ph<sub>2</sub>O, Δ, 4–6 ч

Наиболее современный пример такого синтеза был представлен в работе [34]. В этой работе в качестве исходного вещества выступают 3-(*o*-аминобензил)индолы **17**, которые циклизируются в соответствующие 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **2** при действии иода в присутствии карбоната цезия (Схема 7).

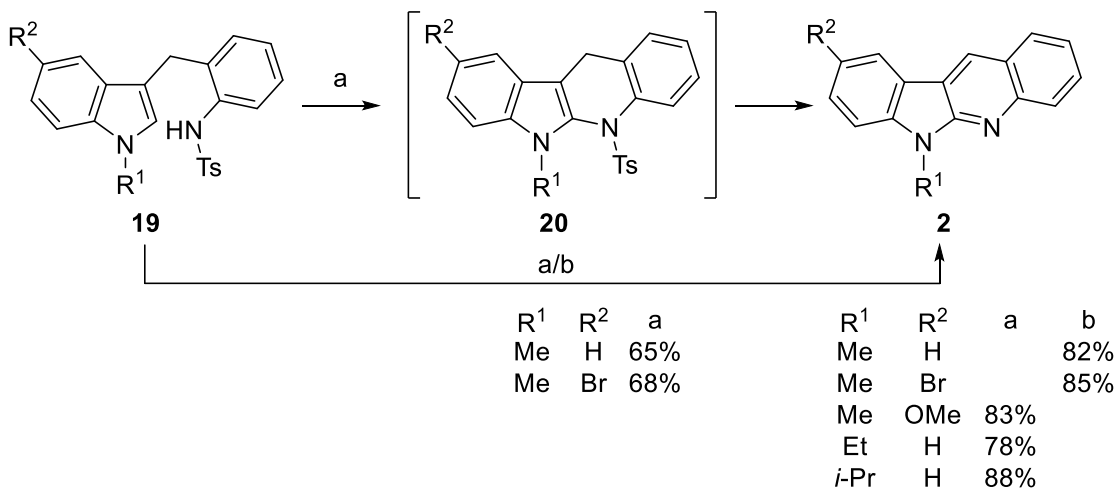


Ранее была опубликована практически аналогичная работа [35]. Исследование внутримолекулярной сульфонамидной циклизации, катализируемой иодом, привело в том числе к получению нескольких 6-алкил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2**. Только два промежуточных 6-алкил-5-тозил-6,11-дигидро-5*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина **20** были выделены и охарактеризованы (Схема 8). Более продолжительное время реакции во всех случаях приводило к образо-



ванию продуктов ароматизации **2**.

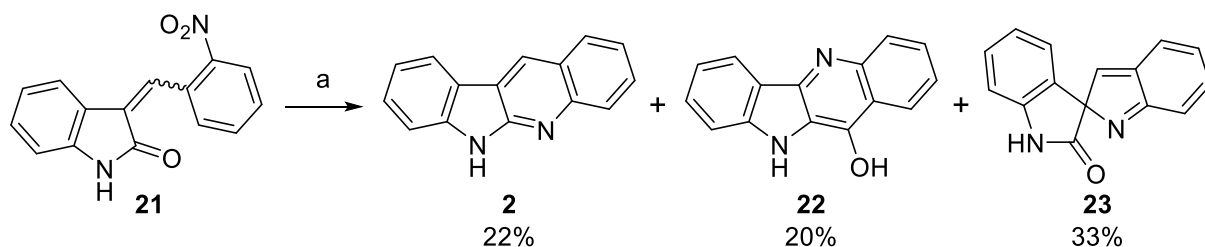
Схема 8



(a) I<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 60°C, 4–6 ч (b) I<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 60°C, 8–9 ч

При действии на 2-оксииндол **21** триэтилфосфитом в условиях микроволнового излучения наряду с 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолином (**2**) был получен 10*H*-индоло[3,2-*b*]хинолин-11-ол (**22**) и спиро[индол-2,3'-индолин]-2'-он (**23**) [36]. В своей предыдущей статье авторы предлагали другой метод восстановления интермедиата **21** с аналогичной циклизацией [37]. В более жестких условиях реакции **21** с трифенилфосфином или с триэтилфосфитом при обычном кипячении, продукт **22** не был получен вообще, а выходы **2** были в два раза меньше, наряду с низким суммарным выходом (Схема 9). В процессе осуществления реакции подразумевается образование нитреновых реакционных частиц, что приводит к перегруппировкам, ведущим к настолько разным продуктам.

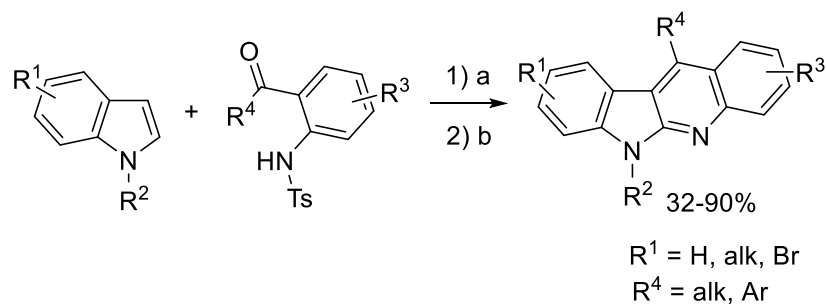
Схема 9



(a) P(OEt)<sub>3</sub>, MW, 150°C, 10 мин

Еще одним примером синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов, используя систему реагентов I<sub>2</sub>/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, является опубликованный в работе [38]. В этой статье реализуется конденсация замещенного по положению 1 индола с *N*-тозилными производными *o*-аминофенилкетонами (Схема 10).

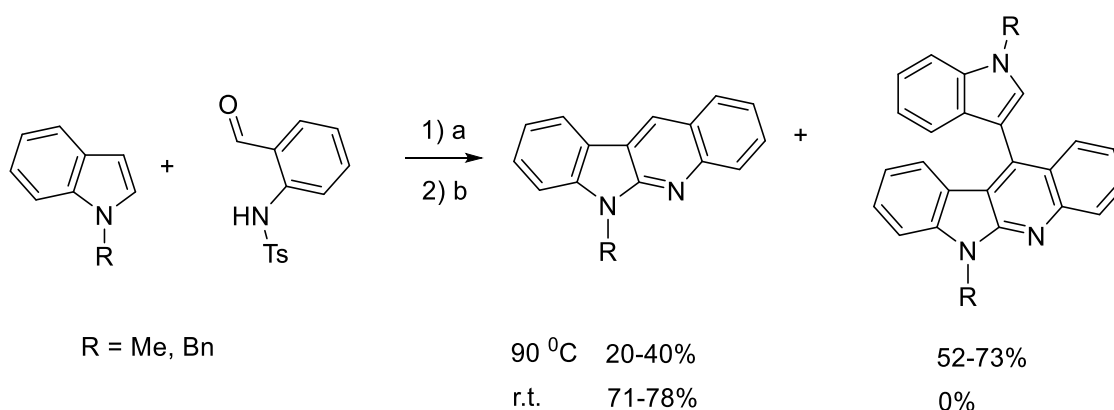
Схема10



(a) I<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 90°C (b) 12M HCl, r.t.

При попытке использовать тозилное производное 2-аминобензальдегида при 90 °С основным продуктом были индолильные производные, а при комнатной температуре реакция приводила к желаемому продукту (Схема 11).

Схема11

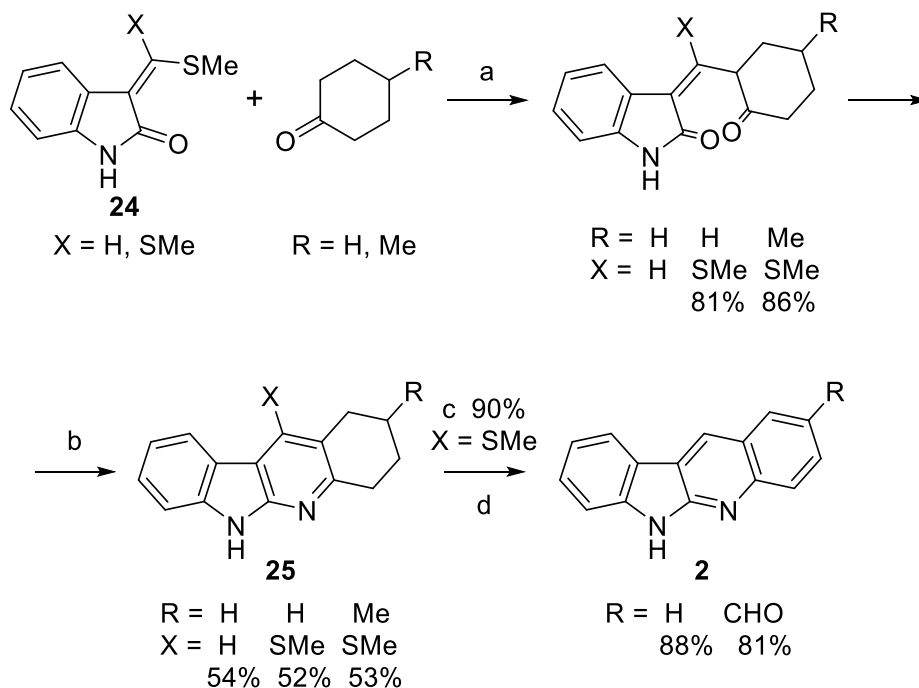


(a) I<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, t (b) 12M HCl, r.t.

3-Моно- и бис-метилсуфанилметилден-2-оксиндолы **24** подвергались сочетанию с циклогексанонами (Схема 12). Замыкание цикла осуществлялось

обработкой ацетатом аммония, полученные 2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **25** далее дегидрировались до индоло[2,3-*b*]хинолинов **26** под действием DDQ, примечательно, что метильная группа при этом окислялась до формильной [39].

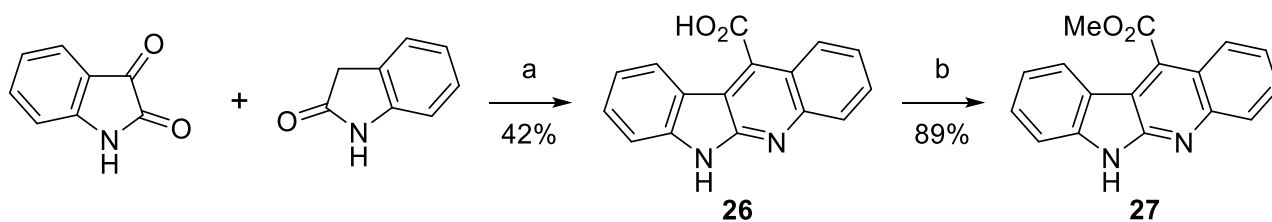
Схема 12



(a) NaH, DMF,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , атм.  $\text{N}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 мин, rt, 12 ч  
 (b)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , кат.  $\text{AcOH}$ , DMSO,  $4\text{\AA}$  MS,  $120\text{--}130^\circ\text{C}$ , 12 ч  
 (c) Ni Ренея, EtOH,  $\Delta$ , 6–7 ч (d) DDQ, 1,4-диоксан, атм.  $\text{N}_2$ ,  $\Delta$ , 6–8 ч

В ряде работ используется классический подход к формированию хинолинового фрагмента. Например, в ранних работах по химии изатина он подвергался конденсации с оксиндолом в присутствии водной щелочи. Полученная 5*H*-бензо[*b*]карбазол-11-карбоновая кислота (**26**) была прометилована диазометаном (Схема 13) [23].

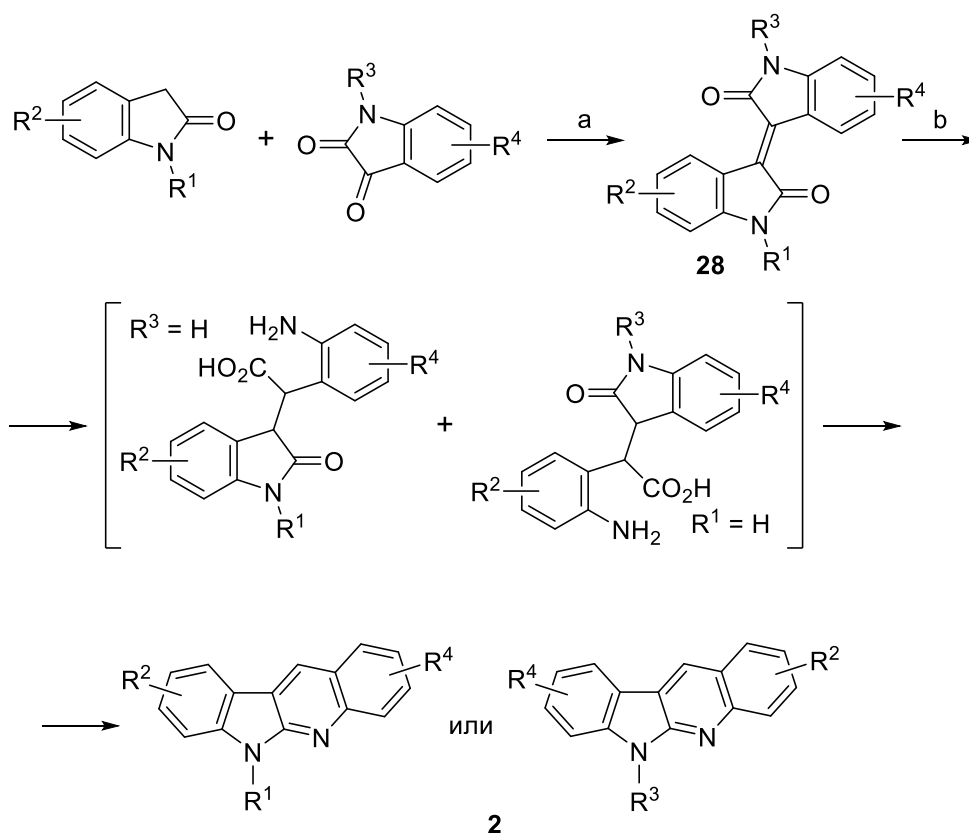
Схема 13



(a) 20% KOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ , 4 ч (b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 5 мин

Использование аналогичных исходных соединений в катализируемой кислотой Льюиса ( $ZrCl_4$ ) конденсации с последующей восстановительной рециклизацией позволило получить замещенные 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины со хорошими для двух стадий выходами (Схема 14) [40]. Продукты конденсации **28** изатинов с оксиндолами подвергались восстановлению хлоридом олова (II), в результате чего индольное кольцо без *N*-заместителя раскрывалось с последующей рециклизацией в хинолиновое кольцо.

Схема 14

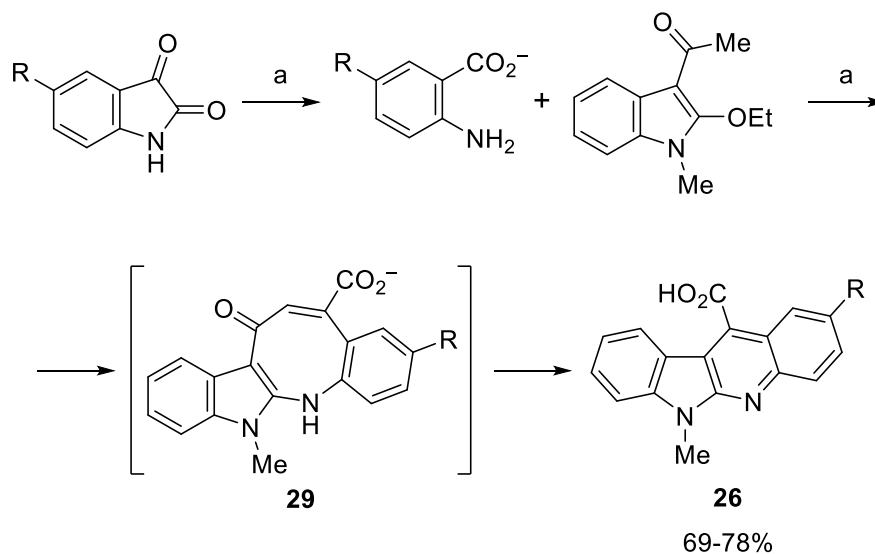


(a)  $ZrCl_4$ , EtOH,  $\Delta$ , 8–12 ч (b)  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ , AcOH, конц. HCl,  $\Delta$ , 12–24 ч

Аналогичная неожиданная рециклизация произошла при попытке расширения изатинового цикла до хинолинового с участием молекулы 3-ацетил-2-этоксииндола. Изатины в щелочной среде претерпевают раскрытие цикла до антраниловых кислот, которые взаимодействуют с 3-ацетилиндолом и предположительно через восьмичленный цикл претерпевают сужение цикла путем каскада реакций (Схема 15). Таким образом, в одну стадию был полу-

чен ряд 6-замещенных 11-карбоновых кислот неокриптолепина **26** с хорошими выходами [41].

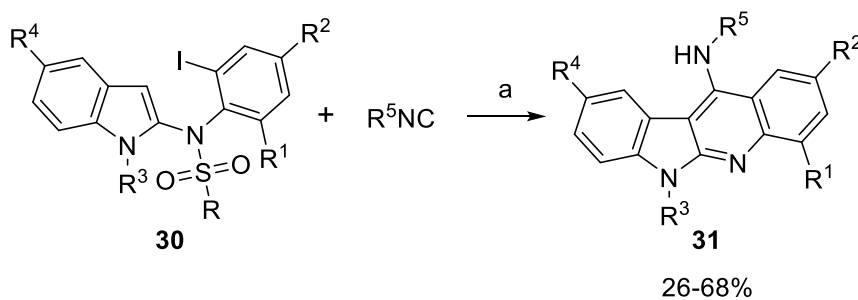
## Схема 15



(a) 10% KOH, EtOH,  $\Delta$

Имеется значительное количество работ, в которых сообщается об образовании хинолинового фрагмента индоло[2,3-*b*]хинолинов с помощью металлокомплексных катализаторов. Так, исследование Pd-катализируемой реакции алкилизотиоцианатов с мезил- или тозил-защищенными *N*-(2-иодарил)-1*H*-индол-2-аминами **30** привело к синтезу широкого ряда *N*-алкил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин-11-аминов **31** [42]. Последние были исследованы на гепатотоксичность и тератогенность по отношению к рыбным эмбрионам. Подбор условий реакции, лигандов и растворителя позволил улучшить выходы до хороших (Схема 16).

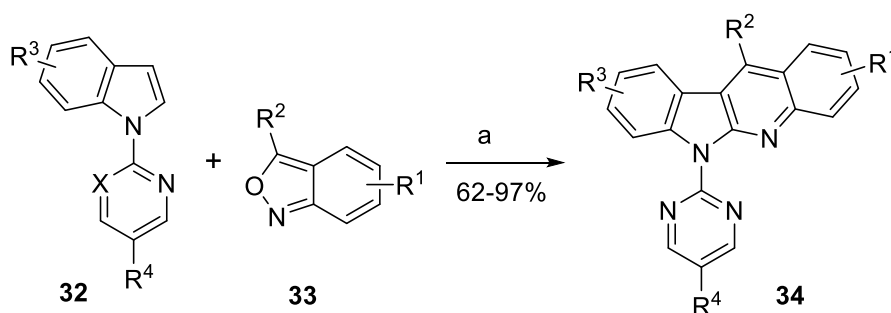
## Схема 16



(a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, (R = *p*-Me) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 60°C, 4 ч (R = *p*-Tol) DMF, 80°C, 7 ч

С помощью родиевого катализатора недавно удалось провести с высокими выходами синтетическую последовательность: аминирование–ацилирование 1-(пиридин-2-ил)- или 1-(пиримидин-2-ил)-1*H*-индолов **32** при действии 2,1-бензизоксазолов **33** (Схема 17). Успешному проведению данного превращения способствовал тщательный подбор условий реакции [43].

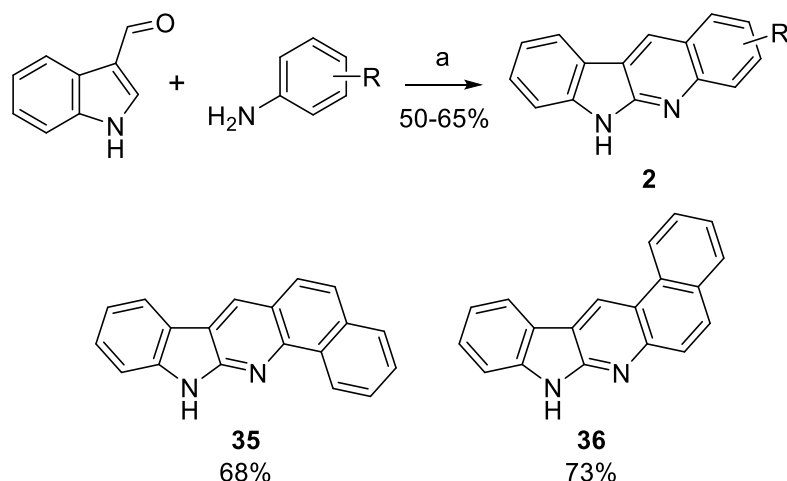
Схема 17



(a)  $[\text{Cp}\cdot\text{RhCl}_2]_2$ ,  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{HO}i\text{Pr}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 20 ч

Практически одновременно появилась аналогичная работа [44], в которой сообщается об исследовании этой реакции в водном растворе, с получением большего количества *N*-пиридиновых примеров [44]. Наличие *N*-гетероцикла на индольном азоте требуется для эффективной работы родиевого катализатора.

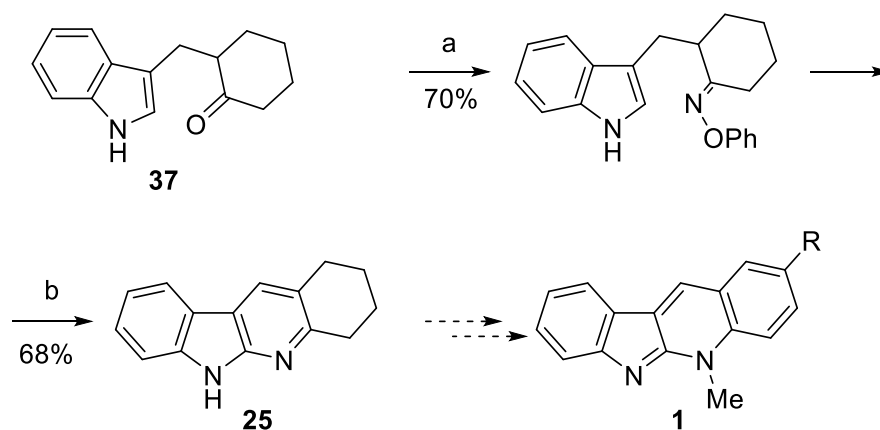
Интересный пример катализируемой рутением одностадийной циклизации замещенных анилинов и 1*H*-индол-3-карбальдегида был использован для синтеза ряда 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2** (Схема 18). Катализатор был получен ионным обменом  $\text{Ru}^{3+}$  на *H*-форме цеолита FAU-Y состава Al-MCM-41. Были также получены бензопроизводные индолохинолинов **35** и **36**. Легкость получения катализатора предоставляет широкие возможности для потенциального промышленного применения данной методики [24].



(a) кат. RuY, 1,4-диоксан,  $\Delta$ , 4–6 ч

Еще один необычный способ получения 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2** и неокрипталепинов **1** приведен в работе [45]. В этой работе продемонстрирована возможность использования оксимов для замыкания пиридинового цикла (Схема 19).

## Схема 19

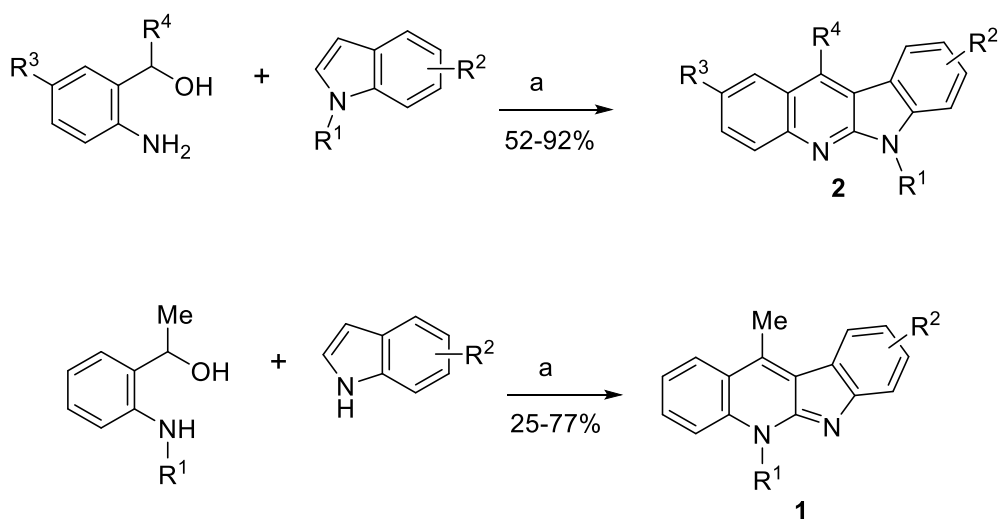


(a) PhONH<sub>2</sub> HCl, пиридин  
 (b) PhBu<sup>+</sup>, MW 160 °C, 0.5 ч

Эффективный метод синтеза 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2** и производных неокриптолепина **1** (Схема 20) был разработан на основе реакции циклизации, промотируемой хлоридом железа (III) [46]. Было обнаружено, что реакция Фриделя-Крафтса (2-аминофенил)(фенил)метанола с 1-метилиндолом

дает продукт циклизации **2** с хорошим выходом. Подбор условий реакции позволил разработать методику, на основе которой был синтезирован ряд производных *6H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2**. Использование 1-(2-(метиламино)фенил)этан-1-ола в этой реакции дает производные неокриптолепина **1**.

Схема 20



(a) FeCl<sub>3</sub>, MeOH, 80°C, 2 ч

Таким образом, способы синтеза неокриптолипинов **1** и норнеокриптолипинов **2**, основанные на замыкании пиридинового фрагмента весьма распространены и весьма часто используются в синтетической практике.

### 1.1.2. Замыкание индольного кольца

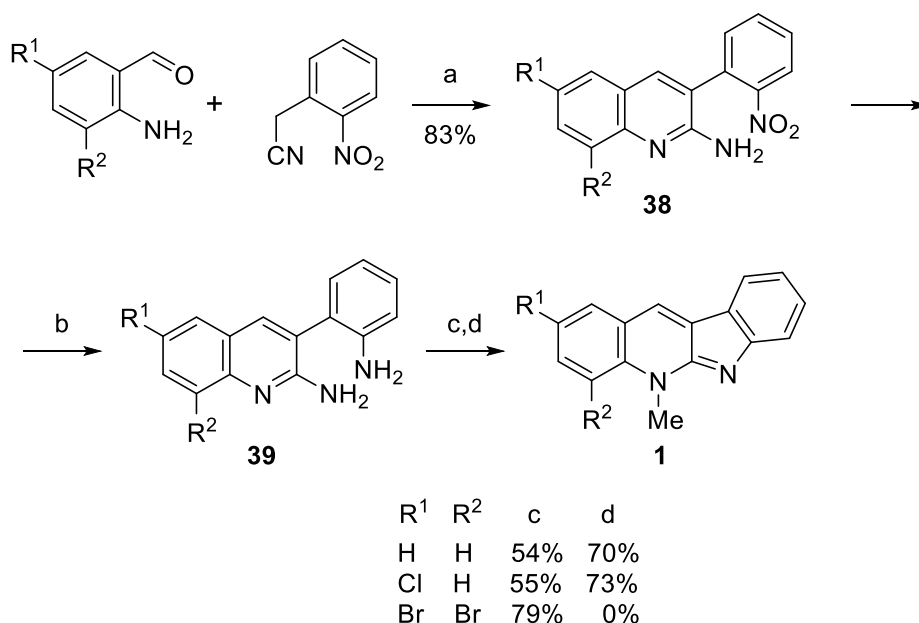
Методы, в которых осуществляется замыкание пиррольного цикла встречаются в синтезе неокриптолипинов **1** и норнеокриптолипинов **2** значительно реже, чем методы, рассмотренные выше. Тем не менее, такие методы встречаются в литературе.

Так, производные неокриптолепина **1** были синтезированы реакцией внутримолекулярной циклизации в результате диазотирования 3-(2-



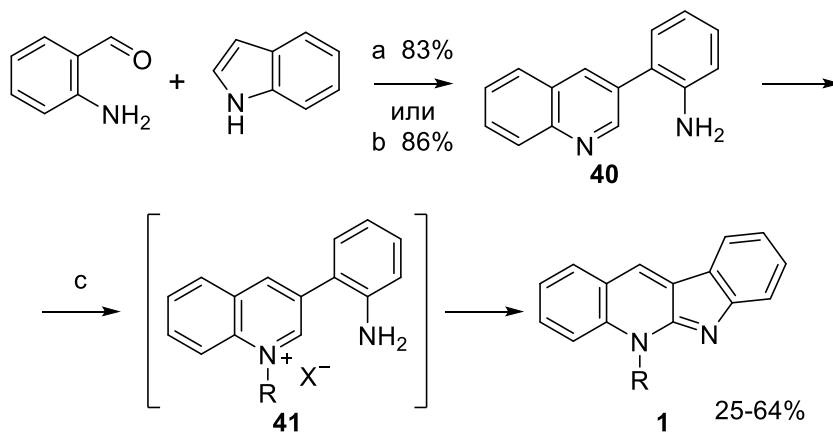
аминофенил)хинолин-2-аминов **39** (Схема 21). Исходные хинолины были получены по реакции Фридландера из 2-аминобензальдегидов и 2-(2-нитрофенил)ацетонитрила. Восстановлением и дальнейшим диазотированием аддуктов **39** были получены индоло[2,3-*b*]хинолины **2**, которые далее были прометилованы в производные криптолепина **1**. Одно из производных неокриптолепина не было получено ввиду стерических препятствий для метилирования, создаваемых атомом 4-Br [47].

## Схема 21



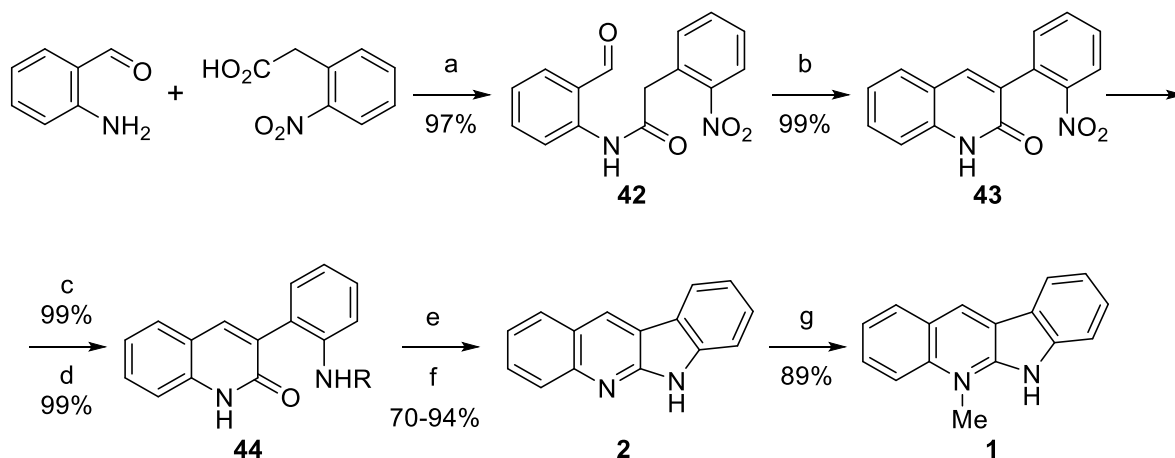
(a) 5% KOH/MeOH, пирролидин, MeOH, Δ, 2 ч (b) Zn, AcOH, Δ, 10 мин  
(c) NaNO<sub>2</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O, MeOH, 0°C→rt, 2 ч (d) Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeCN, Δ, 6 ч

Новый способ аннелирования индолов аминокбензальдегидами был использован для синтеза нескольких гомологов неокриптолепина (Схема 22). Полученный таким способом 2-(хинолин-3-ил)анилин **40** подвергался кватернизации по пиридиновому азоту, что приводило к нуклеофильной атаке соседней аминогруппы во 2 положение хинолина, с дальнейшим окислением аддуктов в 5-алкил-5*H*-индоло[2,3-*b*]хинолины **1** (Схема 22) [48].



(a) *p*-TSA, толуол, Δ, 30 мин (b) TFA, толуол, Δ, 30 мин  
(c) RX, MeCN, Δ, 12 ч; (c)+(i-Pr)<sub>2</sub>NEt

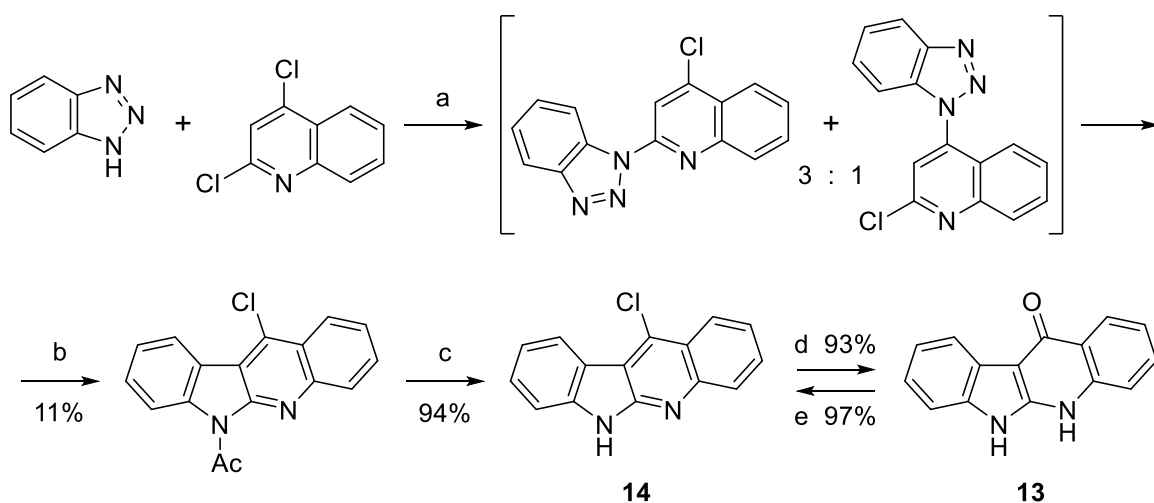
Еще один пример, который недавно был опубликован представляющий собой вариант нуклеофильного замещения на хинолиновом ядре относится к синтезу неокриптолепина (**1**) из 2-аминобензальдегида и 2-(2-нитрофенил)уксусной кислоты [49]. Замыкание индольного цикла в **43** осуществляется либо в жестких термических условиях или при замещении хлора, введенного с помощью фосфорилхлорида. При попытке карбоксилирования хинолинового ядра, вероятно, идет перегруппировка, включающая метилирование по азоту индола (Схема 23).



(a) (1) POCl<sub>3</sub>, DMF, Py (2) PhCF<sub>3</sub>, rt, 3 ч (b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100°C, 1 ч  
(c) Fe, AcOH, Δ, 15 ч (d) Fe, NH<sub>4</sub>Cl, EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1), Δ, 2 ч (e) Py·HCl, 240°C, 10 мин  
(f) POCl<sub>3</sub>, MeCN, 90°C (g) DMC, MgO, MW, 170°C, 30 мин

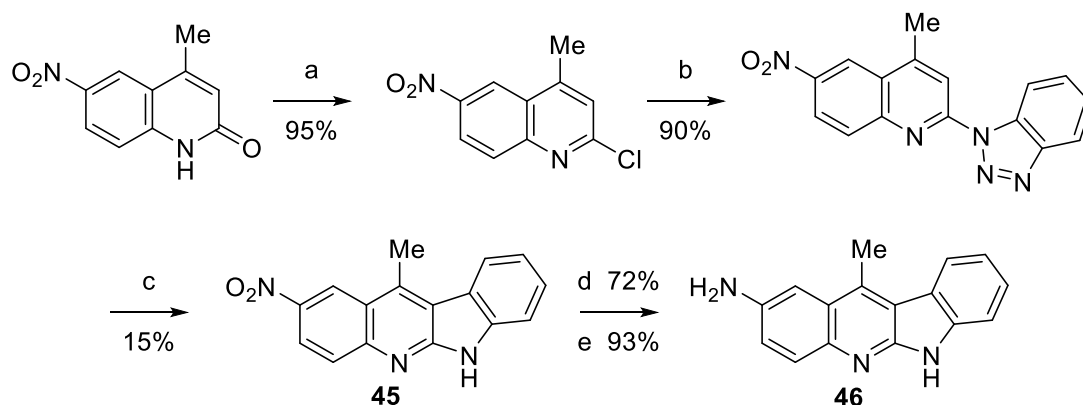
11-Монохлорпроизводное **14** было получено цепочкой превращений, начиная с 2,4-дихлорхинолина и бензотриазола, реакция которых дала смесь продуктов замещения хлора в молекуле хинолина в соотношении 3 : 1 (Схема 24). Смесь подвергли циклизации в среде ПФК с дальнейшим ацилированием продуктов реакции, требуемый продукт был выделен со сравнительно низким выходом. Дальнейшее деацилирование и превращение в индоло[2,3-*b*]хинолин-11-он **13** было осуществлено по известным методикам [27]. Данная синтетическая схема также была использована для синтеза ряда алкиламино-замещенных производных неокриптолепинов для оценки их антималярийной активности [28].

Схема 24



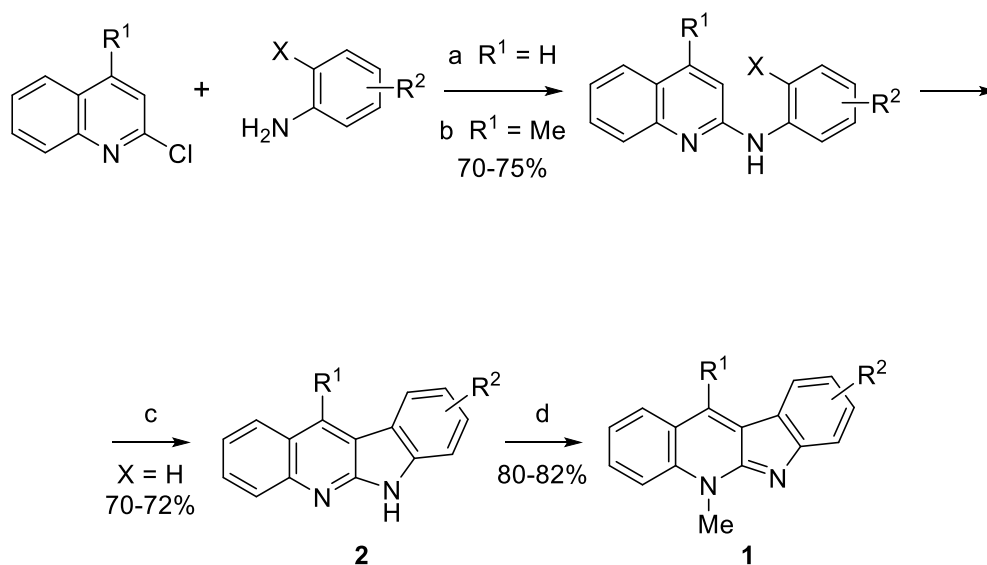
(a) 110°C (b) (1) PPA, 130→180°C, 5 мин (2) конц. NH<sub>4</sub>OH, 100°C, 5 мин (3) Ac<sub>2</sub>O, Δ  
 (c) 2M HCl, Δ, 30 ч (d) DMSO, H<sub>2</sub>O, 110°C, 48 ч (e) POCl<sub>3</sub>, Δ, 3 ч

Синтез 11-метил-2-нитро-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**45**) был реализован, используя триазолы (Схема 25). Для этого 4-метил-6-нитрохинолин-2(1*H*)-он был превращен в соответствующий 2-хлорхинолин, после чего реакцией с бензотриазолом было получено соответствующее производное, которое рециклизовалось в среде ПФК. Далее, восстановлением **45** получали 2-аминопроизводные **46**. Их алкильные производные исследовали как ингибиторы топоизомеразы II (Top2) [49].



(a)  $\text{POCl}_3$ , DMF,  $\Delta$ , 1 ч (b) бензотриазол, DMF,  $\Delta$ , 1 ч  
 (c) PPA, 130–155°C, 15 мин, 180°C, 5 мин (d) (1) 80% NaH (в мин. масле), THF, 30 мин  
 (2)  $(\text{MeO})_2\text{SO}_2$ , rt, 1 ч (e)  $\text{SnCl}_2$ , 36% HCl, EtOH,  $\Delta$ , 1 ч

Ряд индолохинолинов и их природных аналогов удалось получить фотоаннелированием цикла. Бисариламины, полученные реакцией галогенхинолинов с анилинами, удалось фотохимически циклизовать в индоло[2,3-*b*]хинолины **2** (Схема 26). Метилирование последних дало производные неокриптолепина **1** [50].

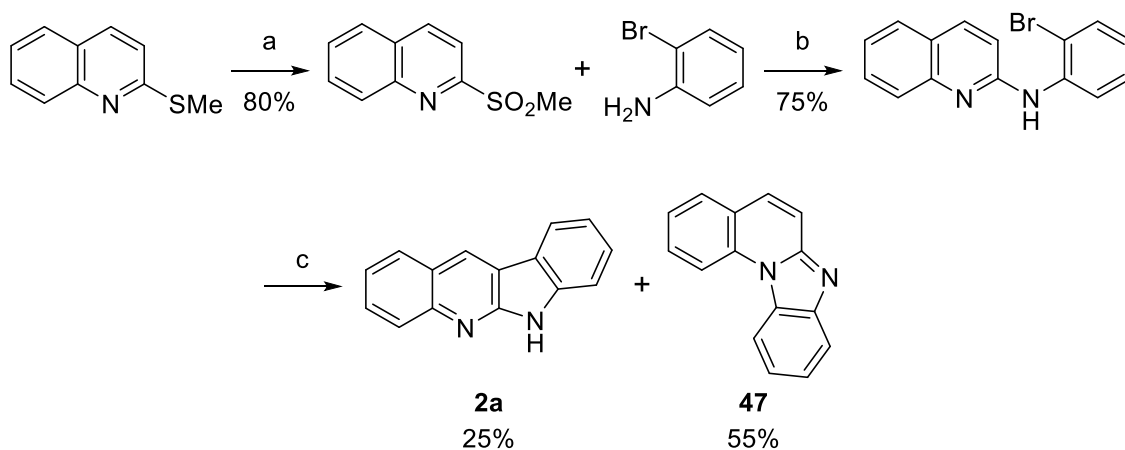


(a) 200°C, 5 ч (b) EtOH,  $\Delta$ , 12 ч (c)  $h\nu$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$  (60:30:1),  $\text{I}_2$ , rt, 48 ч  
 (d)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ , MeCN,  $\Delta$ , 6 ч

В работе приводится тщательная оптимизация условий реакций [50].

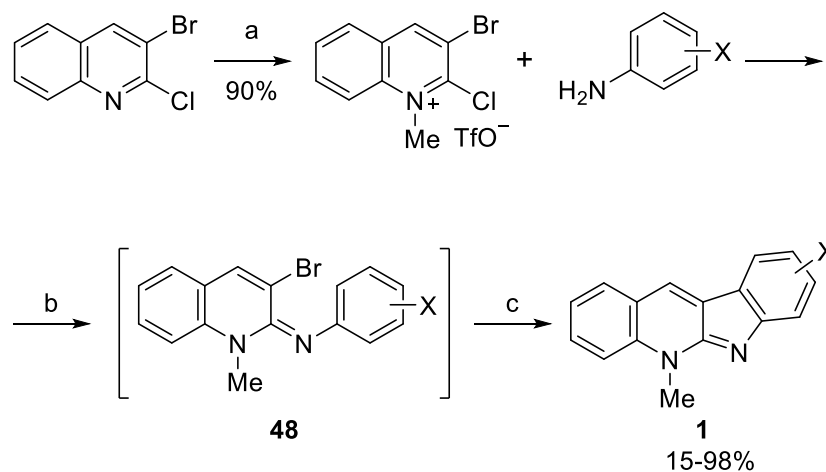
В процессе подбора условий реакции для внутримолекулярного Pd-катализируемого *N*-ариллирования было обнаружено, что в одном из случаев наряду с главным продуктом, бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хинолином (**47**), шло образование 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**2a**) в качестве побочного продукта (Схема 27). Бисариламины нарабатывались реакцией 2-броманилина с 2-(метилсульфонил)хинолином [51].

Схема 27



(a) мСРВА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 5–6 ч (b) ампула, 160–170°C, 5–6 ч  
(c) кат.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , DMF, 130°C, 12 ч

Схема 28

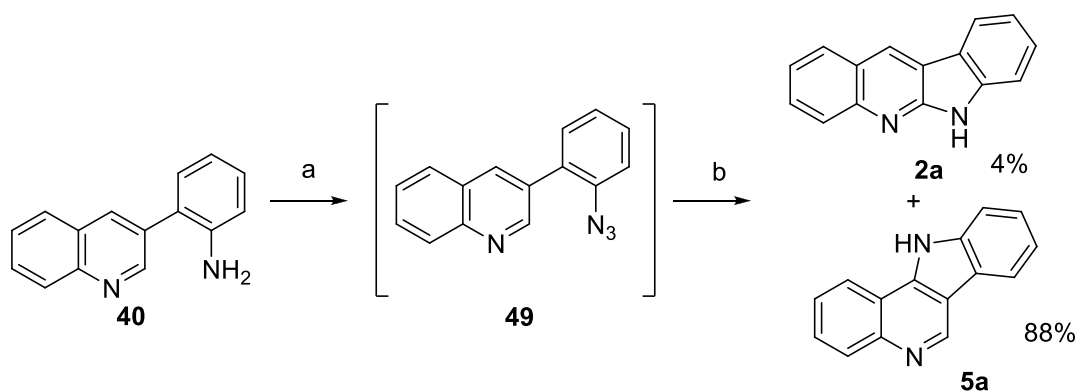


(a) MeOTf, толуол, rt, 48 ч (b) THF, –10°C, 30 мин, rt, 6 ч, атм. Ar, DBU  
(c)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , DMA, 130°C, 17 ч

Вариацией на тему Pd-катализируемой внутримолекулярной циклизации стал синтез неокриптолепинов, хлорзамещенных по *D*-кольцу. При этом метилированный 3-бром-2-хлорхинолин подвергали реакции замещения с анилинами (Схема 28). Полученные аддукты **48** циклизовали *in situ* в присутствии палладиевого катализатора [52, 53].

Одной из современных работ в этом направления, является опубликованная в 2021 году работа [54], посвященная циклизации, используя азиды в качестве промежуточных соединений (Схема 29).

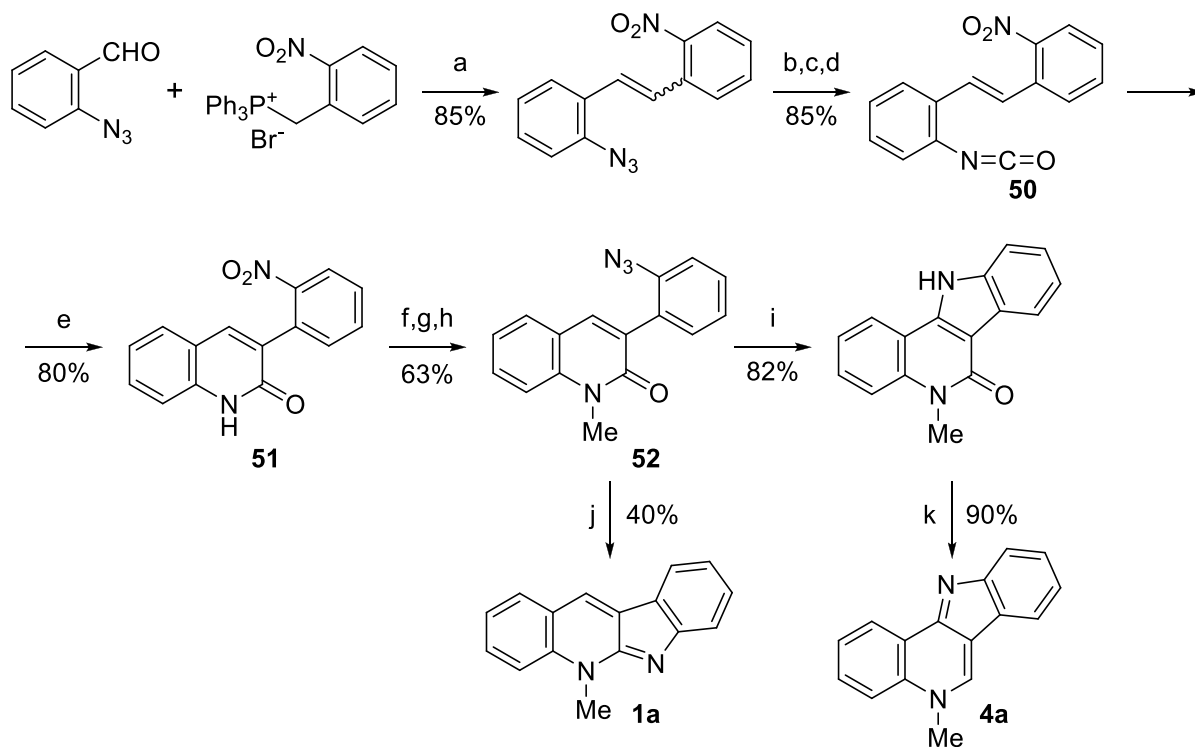
Схема 29



(a) 1) HCl (37%), NaNO<sub>2</sub> (0.4 M), 0 °C, 1.5 h; 2) NaN<sub>3</sub>/NaOAc, 0 °C, 1 h;  
 (b) 1,2- дихлорбензол, 180 °C, 3 h.

Основным продуктом реакции является 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин (**5a**). Его выход составил 88%, а выход норнеокриптолепина **2a** составил 4%.

Еще одним примером синтеза неокриптолепинов, а также и других индолохинолинов в которых используются азиды приведена на схеме 30 [55,56]. В ней реализуется циклизация *o*-винилзамещенных изоцианатов **50** в хинолоны **51**. Далее, нитрогруппу превращали в азидную с образованием азидохинолонов **52**, которые можно циклизовать в неокриптолипины **1** действием иминофосфорана или превращать в изокриптолепины **4**.



- (a)  $K_2CO_3$ , дибензо-18-краун-6,  $CH_2Cl_2$ , rt, 5 ч (b)  $n-Bu_3P$ , THF,  $0^\circ C$ , 1 ч  
 (c) PhSH, AIBN,  $C_6H_6$ ,  $\Delta$ , 2 ч (d)  $CO(OCCl_3)_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C \rightarrow rt$ , 1 ч (e) MW, nitrobenzene  
 (f)  $CH_3I$ , DMF,  $60^\circ C$  (g)  $H_2$ , Pd/C, EtOH, rt (h) (1)  $NaNO_2$ ,  $H_2SO_4$  (2)  $NaN_3$ ,  $H_2O$   
 (i) *o*-ксилол,  $150^\circ C$  (j) MW,  $Me_3P$ ,  $PhNO_2$ ,  $180^\circ C$  (k) Red-Al, толуол,  $\Delta$

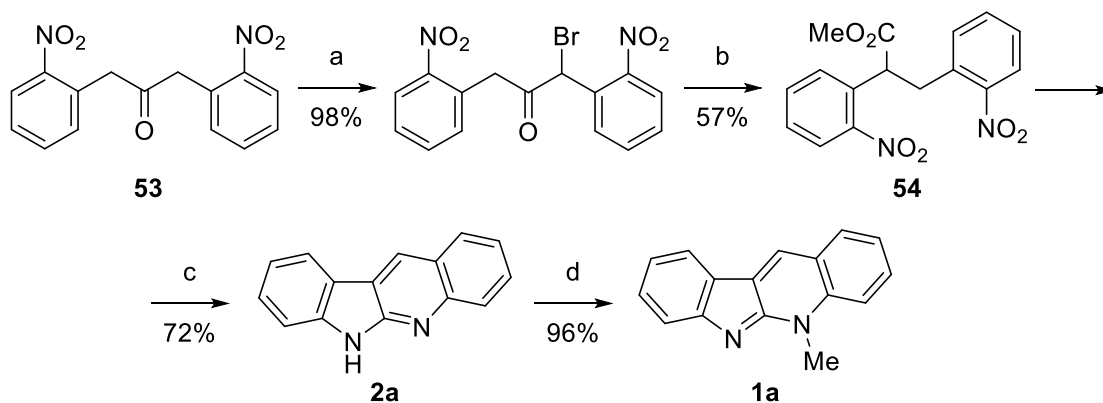
Таким образом, такой подход тоже достаточно широко представлен в литературе, хотя и менее чем предыдущий.

### 1.1.3. Одновременное замыкание хинолинового и индольного кольца

Такие синтезы также имеются, причем этот подход применяется достаточно часто. Примерами таких синтезов может служить получение сразу двух изомерных систем, индоло[3,2-*b*]хинолина **2** и индоло[2,3-*b*]хинолина **6** был реализован из одного общего прекурсора **53**. Монобромпроизводное динитрокетона под действием метилата натрия подвергалось перегруппировке Фаворского (Схема 31). Нитрогруппы в соединении **54** восстанавливались до аминогрупп с самопроизвольной циклизацией интермедиата в 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин (**2a**), метилирование которого давало криптолепин (**1a**) [57]. Приведенная синтетическая схема отличается простотой реализации и

ВЫСОКИМ ВЫХОДОМ.

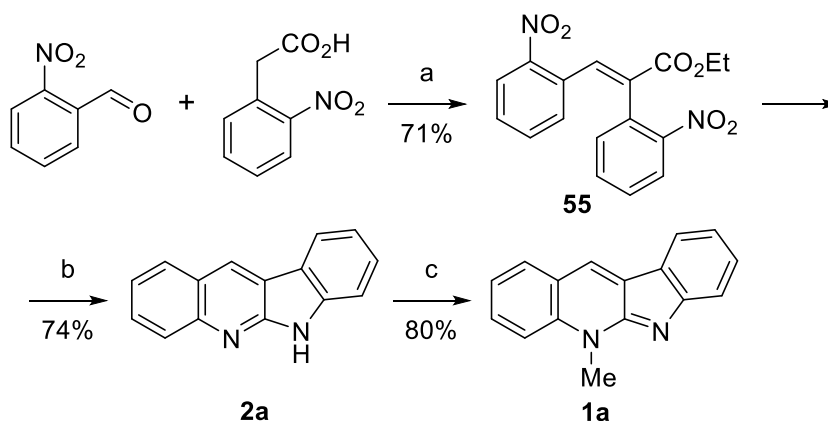
## Схема 31



(a)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\Delta$ , 1.5 ч (b)  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{MeONa}$ ,  $\text{MeOH}$ , атм.  $\text{N}_2$ , rt, 12 ч  
 (c) пор.  $\text{Fe}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , атм.  $\text{N}_2$ ,  $\Delta$ , 3 ч (d)  $\text{MeI}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\Delta$ , 12 ч

Сравнительно простой и изящный способ синтеза неокриптолепина **1a** был основан на двойной восстановительной циклизации (Схема 32). 2-Нитробензальдегид конденсировали с 2-(2-нитрофенил)уксусной кислотой, полученный этил(*E*)-2,3-бис(2-нитрофенил)акрилат (**55**) восстанавливали в кислой среде с получением 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**2a**), метилирование которого давало неокриптолепин (**1a**). Учитывая доступность исходных соединений и общий выход 42% можно считать эту схему одной из самых эффективных [58].

## Схема 32

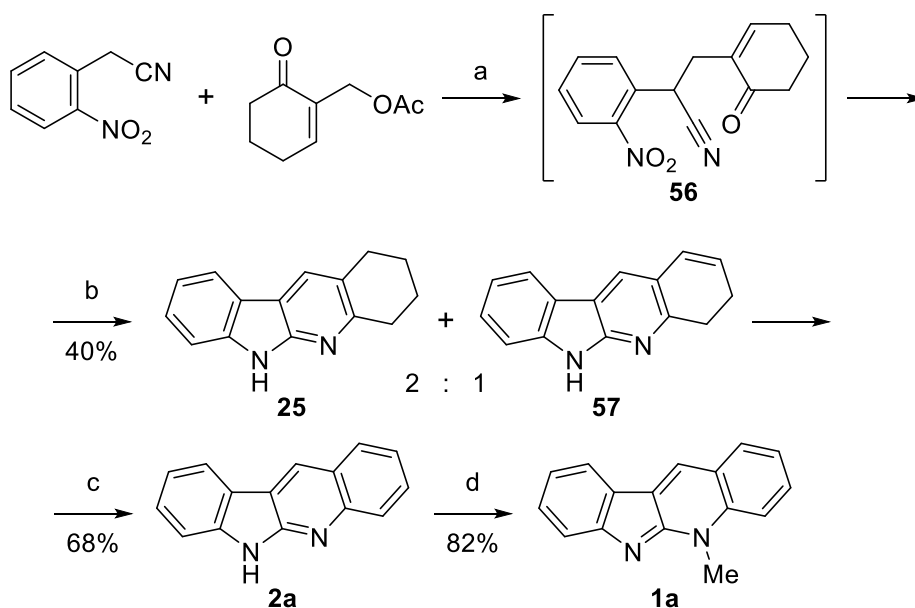


(a) (1)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\Delta$ , 5 ч (2)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\Delta$ , 24 ч (b)  $\text{Fe}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , кат.  $\text{HCl}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 24 ч (c) (1) MW,  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{DMF}$ ,  $140^\circ\text{C}$ , 5 мин (2)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\Delta$ , 6 ч,  $\text{K}_2\text{CO}_3$



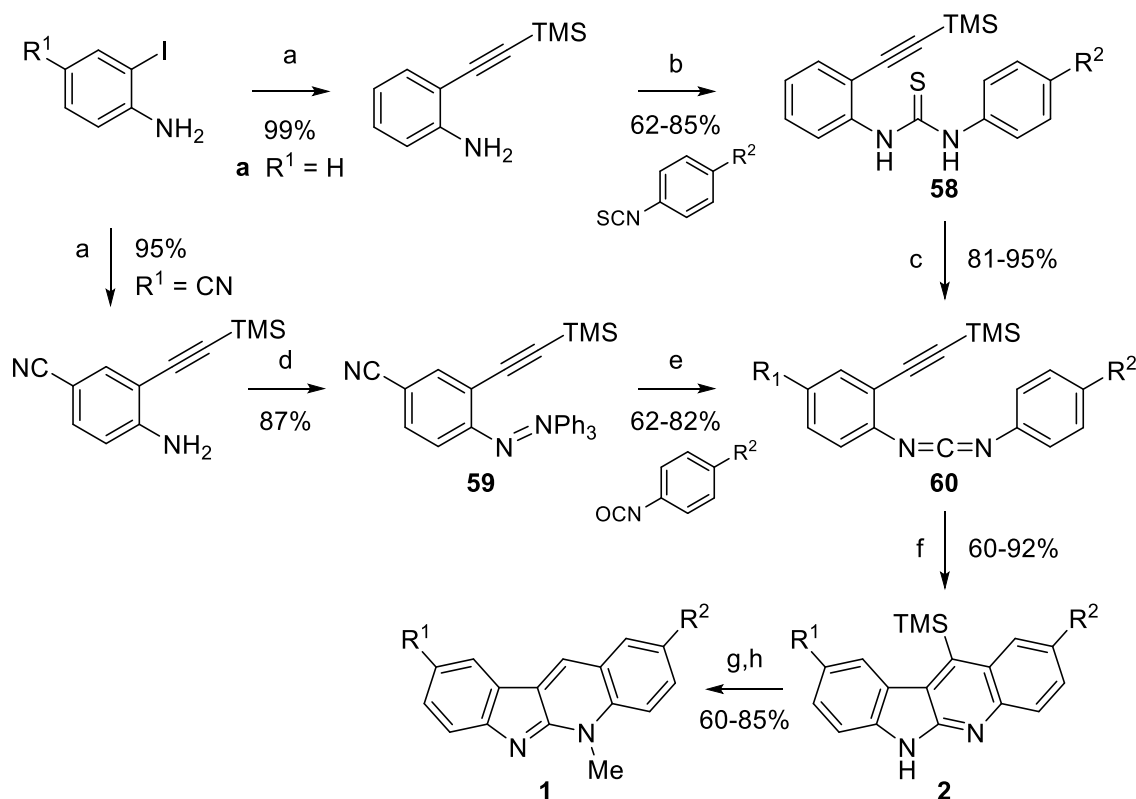
Аналогичный **55** интермедиат **56** был использован при синтезе неокриптолепина на основе реакции Байлиса-Хилмана (Схема 33). Конденсация последнего с 2-(2-нитрофенил)ацетонитрилом и последующее восстановление привело к тетра- и дигидрохинолину (**25** и **57**), дальнейшее окисление которых дало 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин (**2a**), из которого был получен неокриптолепин (**1a**) [59].

## Схема 33



(a)  $K_2CO_3$ , THF, rt, 48 ч (b) Fe, AcOH,  $\Delta$ , 1 ч (c) DDQ, 1,4-диоксан,  $\Delta$ , 8 ч  
(d) MeI, THF,  $\Delta$ , 12 ч

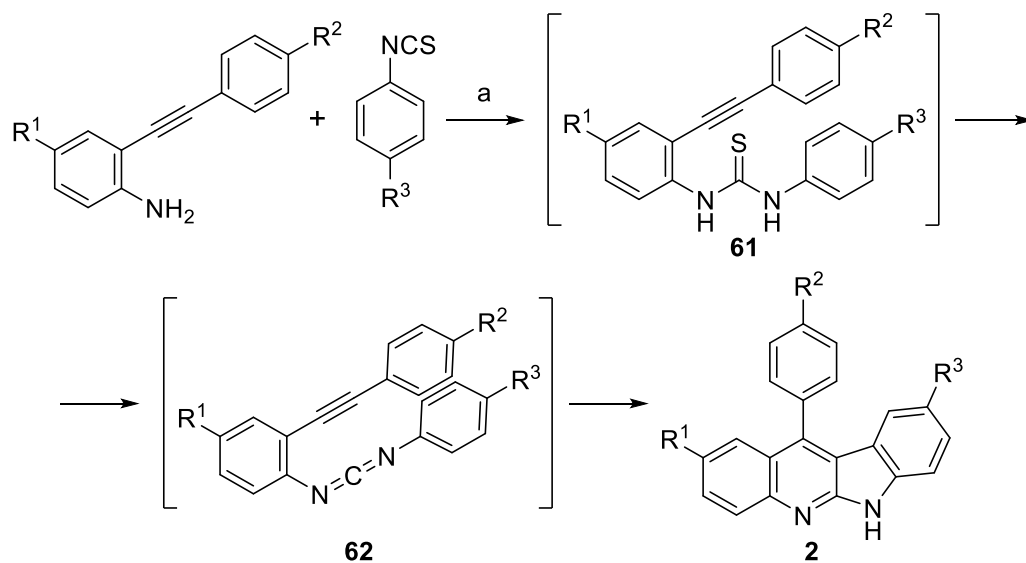
Схема получения ряда производных неокриптолепина для оценки их цитотоксичности, антималярийной и антитрипаносомной активности основывалась на методологии бирадикальной циклизации енин-карбодиимидов (Схема 34). Карбодиимиды были получены двумя разными способами: через замещенные фенилизотиацианаты и фенилизоцианаты, затем подвергались термической циклизации с образованием соответствующих 9-моно- и 2,9-дизамещенных-11-(триметилсилил)-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов. Снятие TMS-группы и дальнейшее метилирование давало соответствующие производные неокриптолепина [60].



(a) HC≡TMS, CuI, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, THF (b) DMAP, EtOH, 40°C, 4 ч  
 (c) MeSO<sub>2</sub>Cl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 10 мин (d) PPh<sub>3</sub>, CCl<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, MeCN, rt, 18 ч  
 (e) толуол, 70°C, 1 ч (f) мезитилен, 1,4-циклогексадиен, атм. N<sub>2</sub>, Δ, 18 ч  
 (g) (1) MeI, DMF, Δ, 18 ч (2) 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O (h) 6M NaOH, 70°C, 3 ч

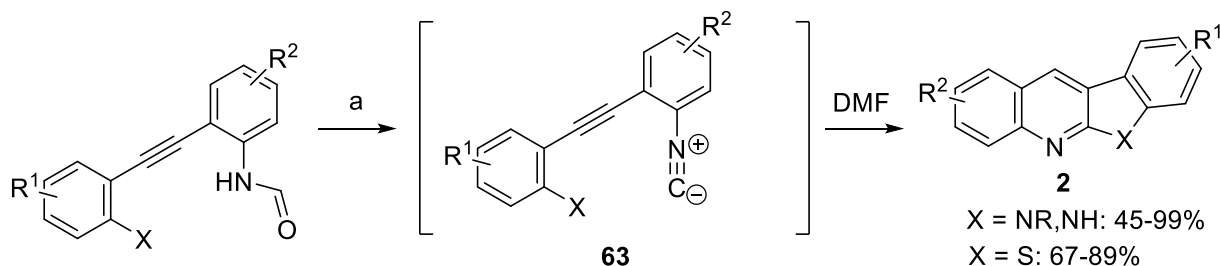
Механистическое исследование циклизации енин-карбодиимидов авторами данной методологии представило доказательства о наличии в ней карбенового интермедиата вместо промежуточного образования предполагаемого бирадикала [61].

Синтез ряда 11-арил-6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинов **2** был осуществлен недавно с помощью микроволнового каскада реакций под действием солей серебра [62]. Было показано, что тиомочевины **61**, образующиеся при реакции 2-(фенилэтинил)анилинов с арилизоотиоцианатами, под действием карбоната серебра и микроволнового нагрева превращаются в карбодиимиды **62**, которые термически циклизируются в продукты **2** (Схема 35).



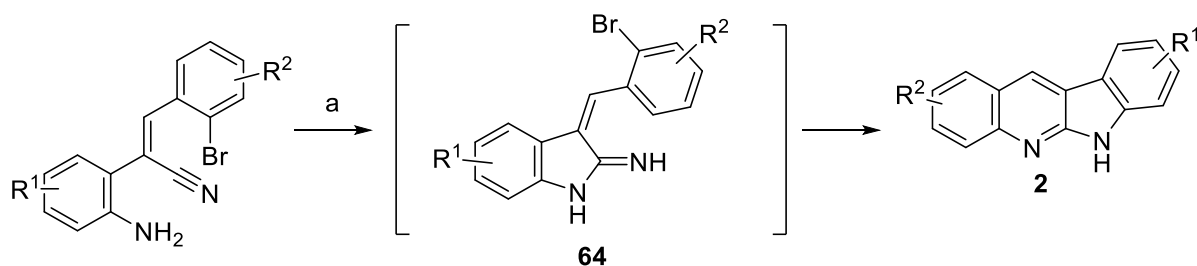
(a)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , DMSO, MW,  $130^\circ\text{C}$ , 30 мин

Существуют более современные варианты таких реакций. Один из них приведен в работе [63]. В этой работе опубликована каскадная циклизация изонитрила **63** (Схема 36). Выход очень высокий. Недостатком метода служит относительно низкая доступность исходных соединений.



(a)  $\text{POCl}_3$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ , MW,  $130^\circ\text{C}$ , 30 мин

Также подобный каскад, но с участием неперделённого нитрила был реализован в ходе выполнения работы [64]. Вероятно, промежуточно образуется амидин в результате атаки аминогруппы по нитрильной и, затем происходит замещение галогена (Схема 37).



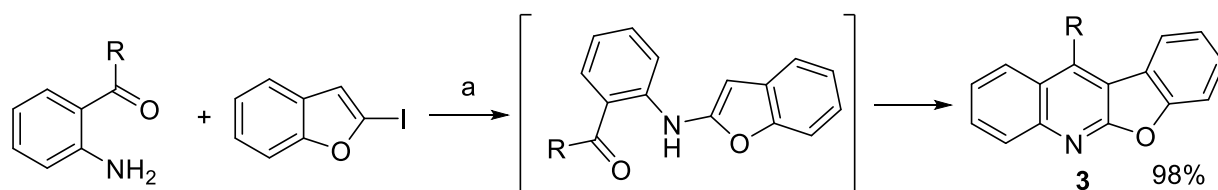
(a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , ДМФА,  $120^\circ\text{C}$ , 24 ч

## 1.2. Методы получения бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов

Для синтеза этих соединений существует значительно меньше подходов к синтезу несмотря на то, что многие из них обладают достаточно высокой биологической активностью [65-68]. Это высокая антипролиферативная активность [65-67], в том числе по отношению к меланоме, противомикробная [66, 68], в том числе противотуберкулезная.

Собственно говоря, синтетические подходы к бензофуоро[2,3-*b*]хинолинам **3** очень похожи на, рассмотренные в предыдущем разделе, подходы к 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинам **2**. Однако существуют методы, которые достаточно сильно отличаются от тех, которые приведены в предыдущем разделе. Так, недавно были опубликованы две работы [65,66], в которых сообщается о реакции *o*-аминокарбонильных соединений с 2-иодбензофуранами. Выход достаточно высокий. Реакция, вероятно, включает замещение иода на азот и последующую внутримолекулярную конденсацию.

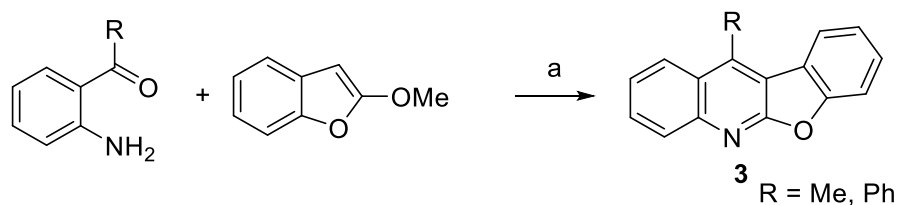
## Схема 38



(a)  $\text{Cu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Bu}_2\text{O}$ , кипячение

Практически такой же способ получения бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов **3** был также недавно опубликован [69]. Но в этой работе использовался индиевый катализатор и в качестве уходящей группы выступала метокси-группа (Схема 39).

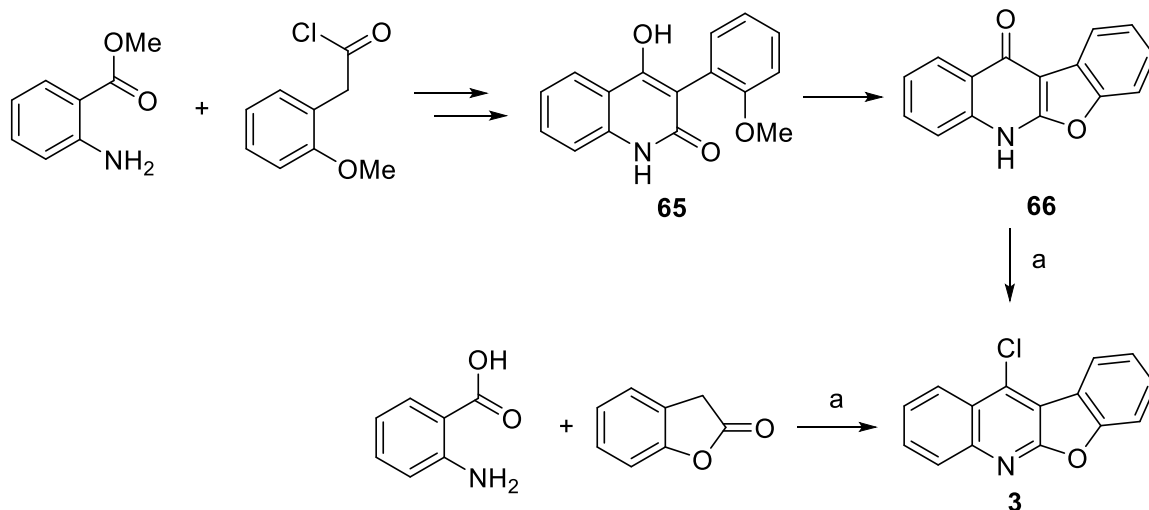
Схема 39



(a) InBr<sub>3</sub>, PhCl, t, 24 ч

Для получения таких структур использовались и достаточно стандартные методики. Например, в работе [67] опубликован подход, включающий замыкание фуранового кольца (Схема 40). Оба подхода включают антрацилиновую кислоту.

Схема 40

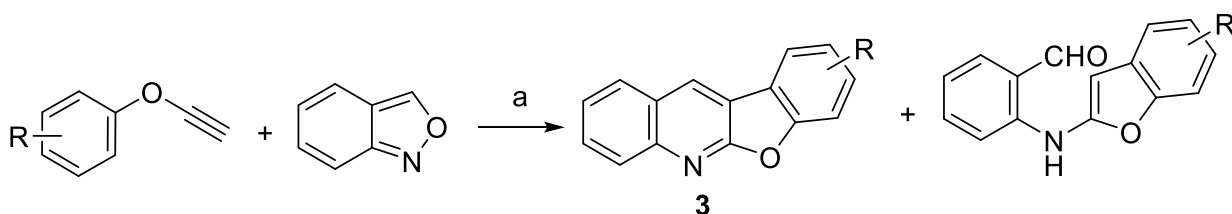


(a) POCl<sub>3</sub>, reflux, 24 h.

Исходя из хлорпроизводного были получены различные амины и алкокси производные и изучена их биологическая активность.

В работах [70,71] продемонстрирована возможность использования бензизоксазолов для получения бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов **3**. Работы вышли практически параллельно и различаются только вторым реагентом. Так, в работе [70] в качестве такого реагента использовали феноксиацетилены и катализ золотом (Схема 41).

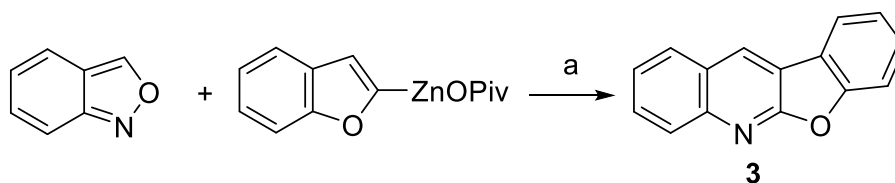
Схема 41



(a) LAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, DCE, 80 °C, MS 4 Å.

В работе [71] использовался кобальтовый катализатор и в качестве исходного соединения брали замещенный бензофуран (Схема 42).

Схема 42



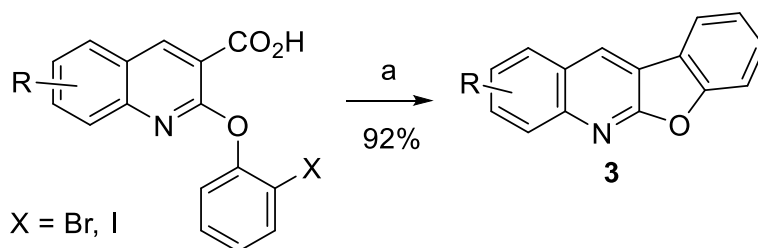
(a) CoCl<sub>2</sub>, ТГФ, 23 °С, 16 ч.

В работе [72] использовался изатин и последующее декарбоксилирование промежуточно образующейся хинолин-4 карбоновой кислоты.

Еще одна работа, которую нам удалось найти по синтезу аналогов норнеокриптолепина **3** опубликована в прошлом году. В этой работе сообща-

ется о радикальном арилировании [73]. Радикальная частица образуется в ходе декарбоксилирования бензофурана (Схема 43).

Схема 43



(a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 90 °C, 10 ч.

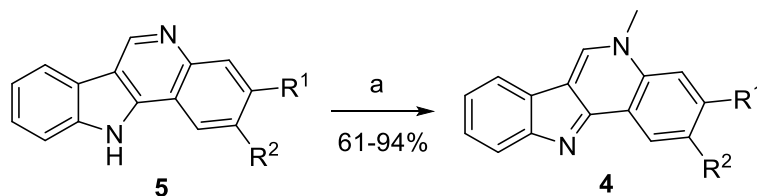
Таким образом, в литературе представлено весьма ограниченное количество синтезов бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов.

### 1.3. Синтез изокриптолепинов

#### 1.3.1. Замыкание индольного цикла

Индоло[3,2-*c*] хинолины (**5**) селективно алкилируются по 5 положению давая производные алкалоида изокриптолепина (**4**) с практически количественным выходом (Схема 44) [74]. Ввиду этого, не имеет смысла рассматривать подходы к соединениям **4** и **5** отдельно.

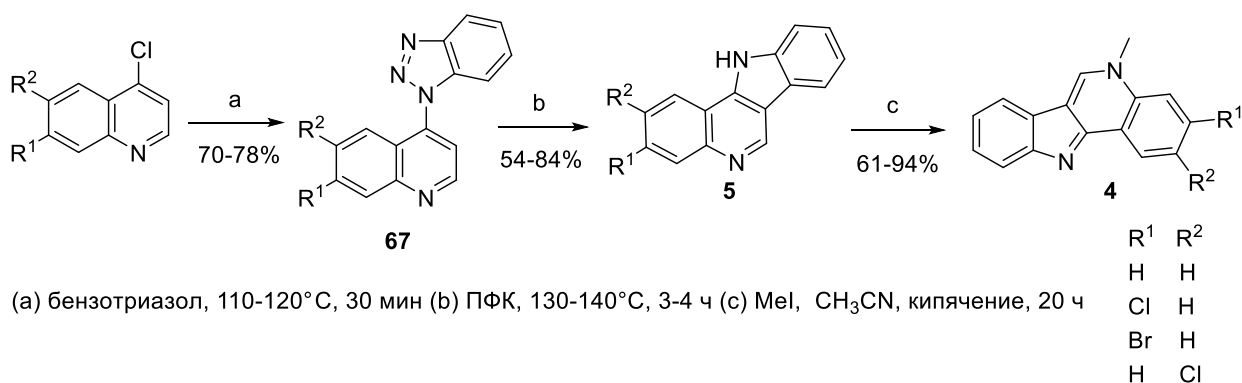
Схема 44



(a) MeI, CH<sub>3</sub>CN, кипячение, 20 ч

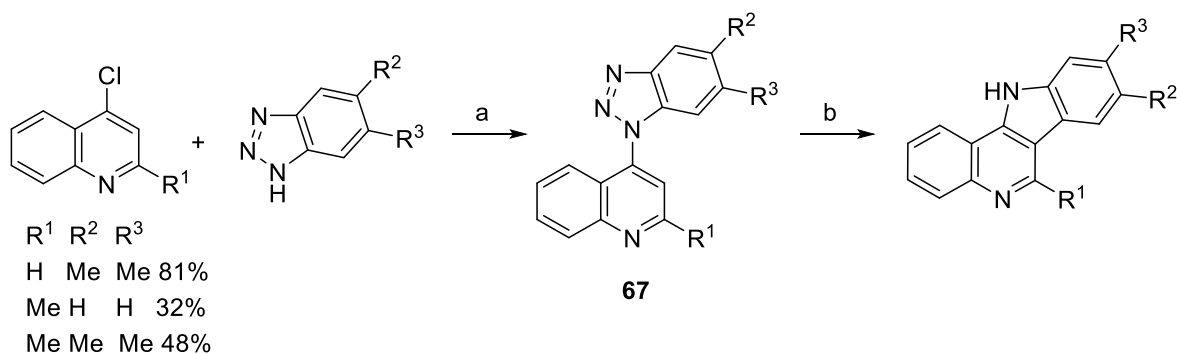
Синтезу и биологической активности данной гетероциклической системы в последнее время был посвящен ряд обзоров [19,75,76], Большая часть статей, которые представлены в литературе, посвящена сборке индольного ядра, начиная с хинолинов. Так, в работе [74] показан эффективный подход, основанный на реакции 4-хлорхинолинов с бензотриазолом с дальнейшим термическим раскрытием триазольного цикла интермедиата **67** (Схема 45). Полученные соединения оказались эффективными против лекарственно-устойчивой малярии.

Схема 45



Аналогичная возможность была показана в работе ниже. В синтезе использовалась бытовая микроволновая печь с мощностью излучения 160 ватт при загрузках в 2 ммоль и отсутствии растворителя. Синтез проводился в 2 последовательные one-pot стадии - замещение галогена в хинолиновом ядре с образованием **67** и катализируемая ПФК рециклизация (Схема 46) [77].

Схема 46

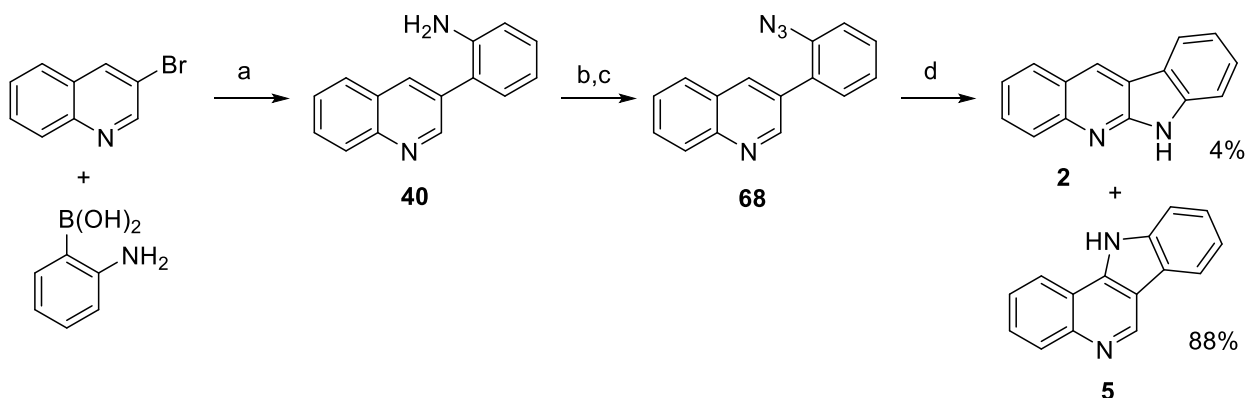


(a) микроволновое излучение, 160 ватт, 10 мин (b) ПФК, микроволновое излучение, 160 ватт, 4-6 мин



Очень близкий подход основан на разложении 3-(2-азидофенил)хинолина (**68**), полученного из интермедиата **40**, доступного с помощью реакции Сузуки-Мияура 3-бромхинолина и (2-аминофенил)бороновой кислоты. Реакция дает хороший выход в 88% индоло[3,2-*c*]хинолина (**5**) наряду с незначительным (4%) образованием изомерного норнеокриптолепина (**2**) (Схема 47) [54].

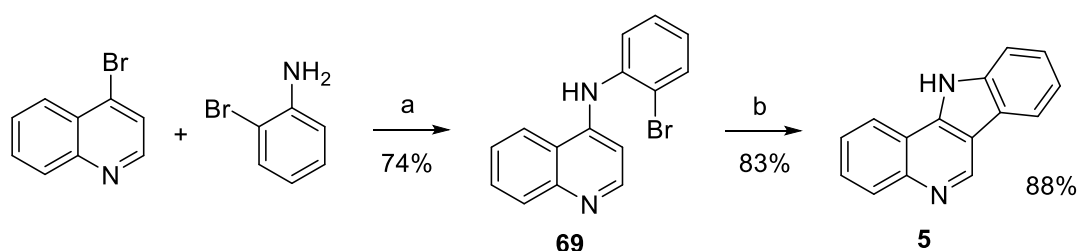
Схема 47



(a)  $K_2CO_3$ ,  $PdCl_2$  (dppf) (5 мольн. %), EtOH/ $H_2O$  (5:1), 60°C (b) HCl/ $NaNO_2$ , (c)  $NaN_3$ / $NaOAc$   
(d) 1,2-дихлорбензол, 180°C, 3 ч.

Реакция Бухвальда-Хартвига между 4-бромхинолином и 2-броманилином дает *N*-(2-бромфенил)хинолин-4-амин (**69**), который далее путем палладий-катализируемой внутримолекулярной C-N активации превращается в индоло[3,2-*c*]хинолин **5** (Схема 48) [78]. Аналогично данный гетероцикл был получен в работе [74], продемонстрирована противомаларийная активность.

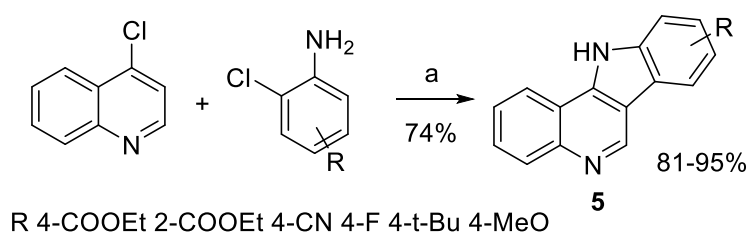
Схема 48



(a)  $Pd_2(dba)_3$  1 мольн. %, XANTPhos 2.1 мольн. %,  $Cs_2CO_3$  1.5 экв., диоксан, 120 °C, 48 ч  
(b)  $Pd(OAc)_2$  5 мольн. %,  $PCy_3 \cdot HBF_4$  10 мольн. %,  $Cs_2CO_3$  2 экв., *N*-метил-2-пирролидон, 150 °C, 3 ч

Более интересным представляется проведение данного превращения в качестве тандемного процесса. Так, авторам следующей работы удалось осуществить каскад реакций Бухвальда-Хартвига и внутримолекулярного арилирования 4-хлорхинолина 2-хлоранилинами в присутствии  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (Схема 49) [79].

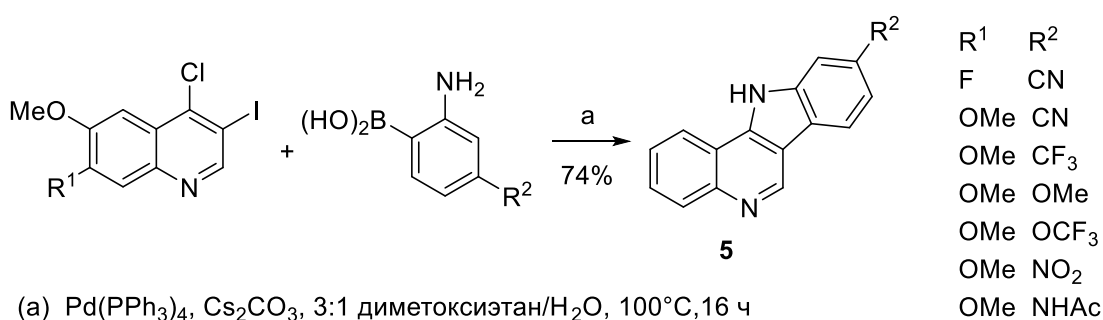
## Схема 49



(a) 2-5 мольн. %  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 8-20 мольн. %  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ , 5 экв.  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , диоксан, 110 °С, 17 ч

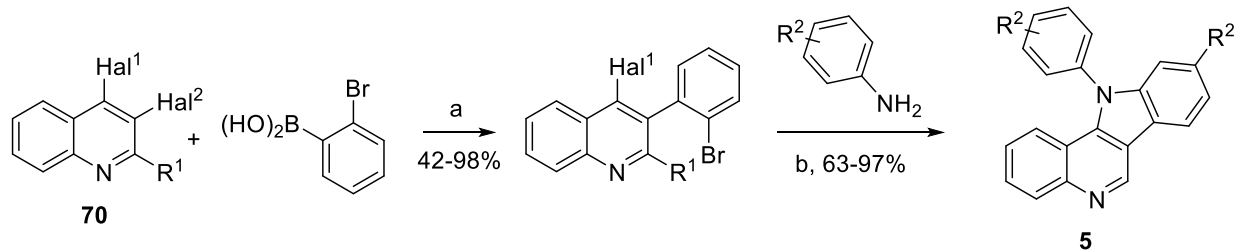
Близкий по своей сути каскад может быть осуществлен реакцией 3-йод-4-хлорхинолинов с (2-аминофенил)бороновыми кислотами. Выход соединений не приведен, однако, ряд полученных соединений является эффективными ингибиторами сигнальных киназ IRAK4 с  $\text{IC}_{50}$  порядка единиц наномоль. Подобные ингибиторы полезны в борьбе с бактериальными инфекциями, стимулируя адекватный иммунный ответ (Схема 50) [80].

## Схема 50



Сочетание анилинов с 3-(2-бромфенил)-4-галогенхинолинами (**70**), полученными реакцией Сузуки между 3,4-дигалогенхинолинами и (2-бромфенил)бороновой кислотой приводит к образованию 11-арил замещенных индоло[3,2-с]хинолинов (**5**) 63-97% (Схема 51) [81].

Схема 51



Hal<sup>1</sup> Cl, Br Hal<sup>2</sup> I Br

R<sup>1</sup> H Me

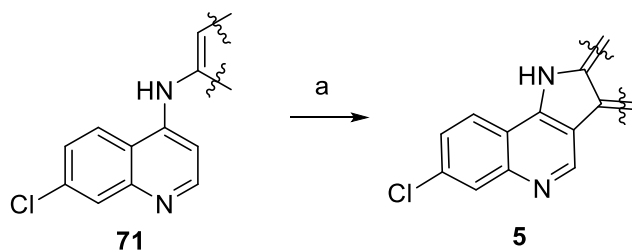
R<sup>2</sup> H, 4-Me 3,5-diMe, 4-tBu, 4-SMe, 4-OMe, 3-OMe, 2-OMe, 3,5-diOMe, 2,4-diOMe, 3,4,5-triOMe, 4-F, 4-Cl, 4-CN

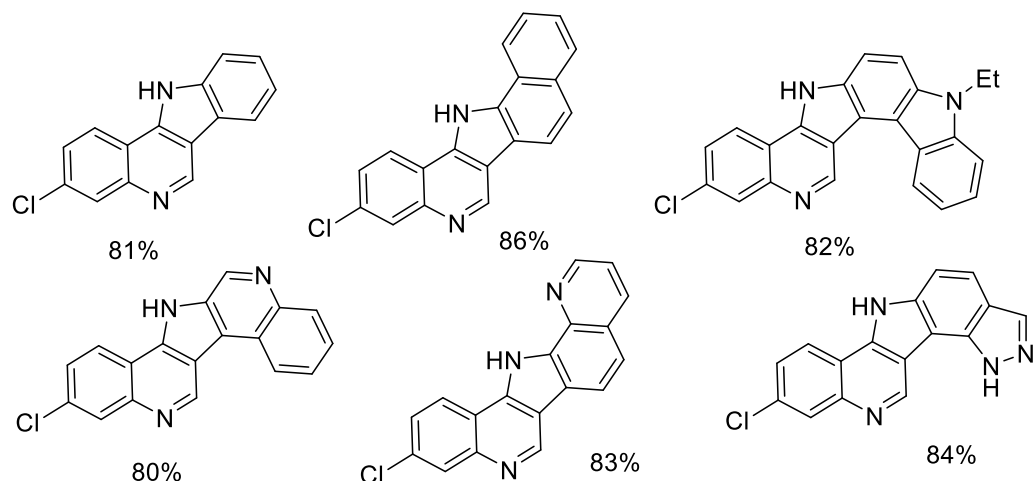
(a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 5 мольн. %, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 эквив., ДМФА/вода 10:1, 100°C, 24 ч

(b) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 5 мольн. %, Pt-Bu<sub>3</sub>\*HBF<sub>4</sub> 2.4 эквив., NaOt-Bu 2.4 эквив., толуол, 100°C, 24 ч

Более интересной представляется возможность, основанная на катализируемой палладием активации С-Н связи с образованием связи С-С в присутствии кислорода воздуха. Субстратом для данной реакции выступали 7-хлор-4-аминоарилхинолины (**71**), легко доступные, начиная с 4,7-дихлорхинолина и анилинов (Схема 52) [82].

Схема 52

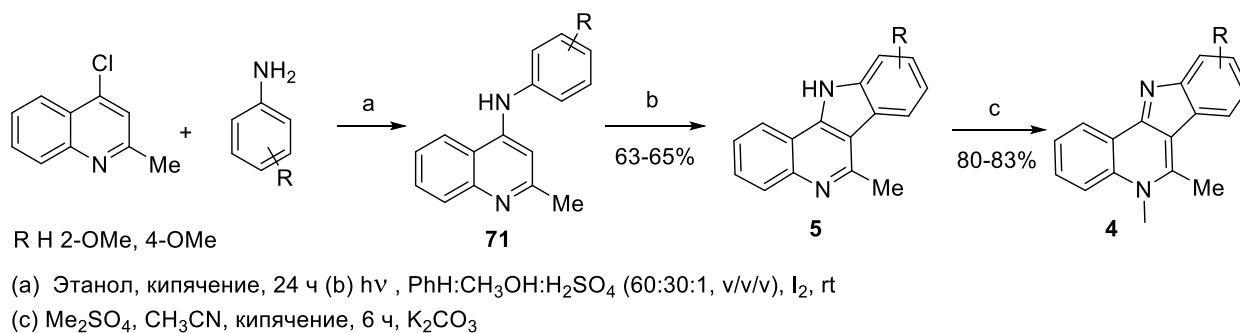




(a) Pd(OAc)<sub>2</sub> 5 мольн. %, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1.5 эквив., Bu<sub>4</sub>NBr 1.5 эквив. ДМФА, 120°C, воздух, 3 ч

Очень похожая работа включает фотохимический вариант данной реакции на аналогичных субстратах – 4-аминоарилхинолинах (**71**). В качестве окислителя в данном случае выступает I<sub>2</sub> (Схема 53) [50].

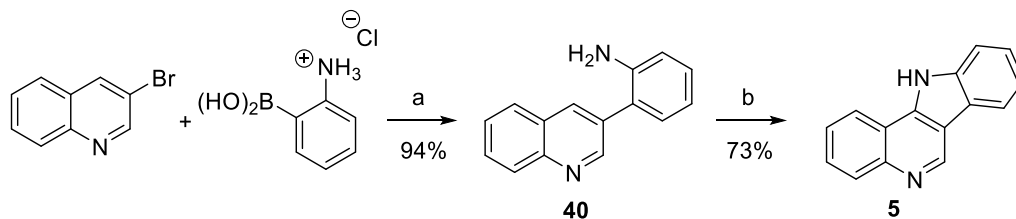
### Схема 53



Альтернативно, возможна сборка индоло[3,2-с]хинолинов (**5**) путем создания связи между азотом в положении 11 и углеродом в положении 11а индолохинолина. Исходный 3-(2-аминофенил)хинолин (**40**) был получен реакцией Сузуки-Мияура 3-бромхинолина и 2-боронобензоламиний хлорида.

Дальнейшее окислительное С-С сочетание проводилось в присутствии пероксида водорода (Схема 54) [83].

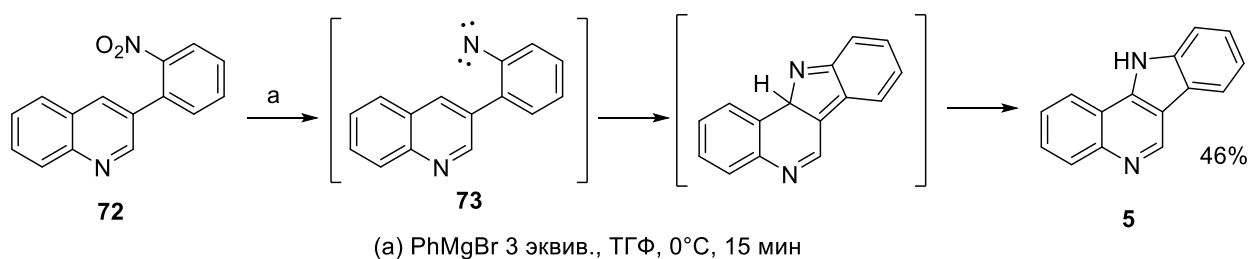
Схема 54



(a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 5 мольн. %, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, диметоксиэтан/H<sub>2</sub>O (5:1), 80°C, 16 ч (b) PdCl<sub>2</sub>(dppf), IMES, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, AcOH, MW

Индоло[3,2-*c*]хинолин (**5**) был получен реакцией 3-(2-нитрофенил)хинолина (**72**) с фенилмагний бромидом. Авторы предполагают образование нитренового интермедиата **73**, что подтверждено квантово-химическими расчетами и перехватом побочных продуктов. Реакция применима также для получения карбазолов начиная с 3-(2-нитрофенил)нафталинов (Схема 55) [84].

Схема 55

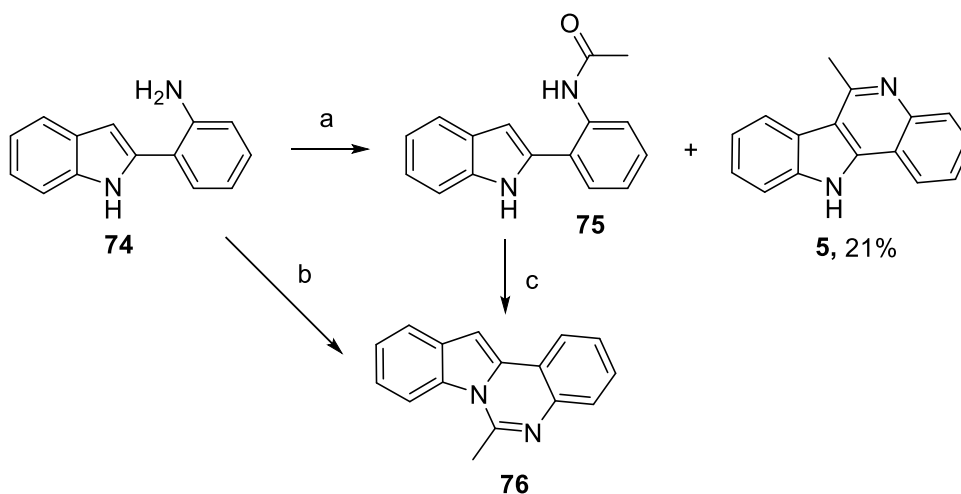


### 1.3.2. Создание хинолинового фрагмента

Альтернативный подход к индоло[3,2-*c*]хинолинам (**5**) заключается в аннелировании хинолинового ядра к различным производным индола. Наиболее простым и очевидным, в данном случае, является ацилирование 2-

(2-аминофенил)индолов (**74**) с последующей циклизацией с участием положения 3 индола. Так, в работе [85] в качестве ацилирующего реагента использовался ацилцианид, что приводило к 6-метилиндоло[3,2-*c*]хинолину (**5**) наряду с 2-(2-ацетаминофенил)индолом (**75**), который при обработке горячей соляной кислотой циклизовался с образованием изомерного 6-метилиндоло[1,2-*c*]хинолина (**76**) (Схема 56).

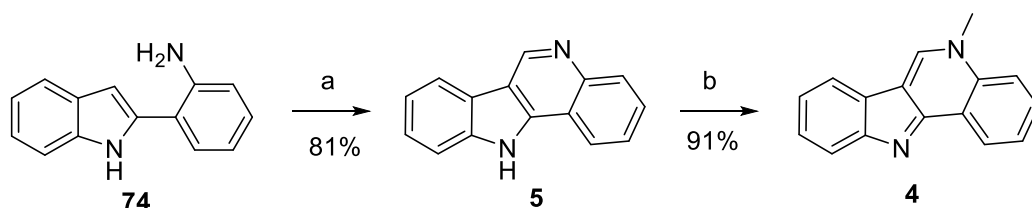
Схема 56



(a) AcCN, CHCl<sub>3</sub>, HCl, 15°C (b) AcCN, CHCl<sub>3</sub>, HCl, 50°C (c) HCl, 50°C

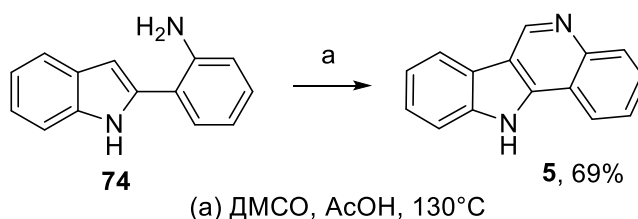
Данная циклизация имеет место и при действии формальдегида. При этом, вероятно, промежуточно образующееся 5,6-дигидропроизводное окисляется кислородом воздуха (Схема 57) [86].

Схема 57

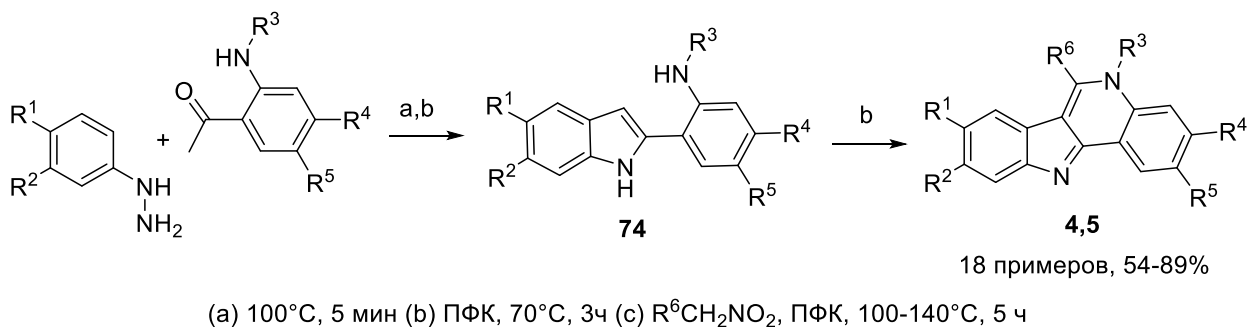


(a) формальдегид, трифторуксусная кислота, MeCN, 80°C (b) MeI, PhMe, кипячение

Для осуществления данного превращения может быть использован ДМСО. Авторы не предложили никакого механизма для данного превращения. Реакция в уксусной кислоте при 130 °С приводила к продукту **5** с выходом 69% (**Схема 58**) [87].

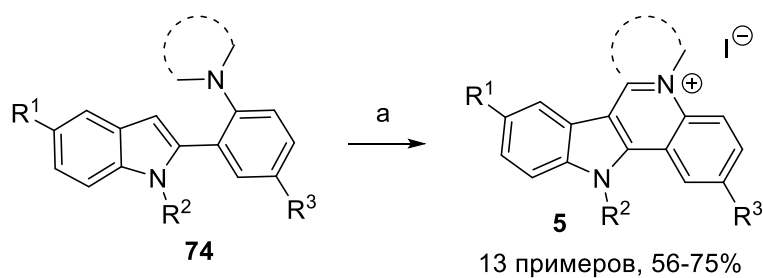
**Схема 58**

В одной из наших последних работ алифатические нитросоединения использовались в качестве синтетических эквивалентов карбоновых кислот в реакции с 2-(2-аминофенил)индолами (**74**), полученными реакцией Фишера из соответствующих 2'-аминоацетофенонов. При этом алкильный заместитель в положении 5 индоло[3,2-с]хинолина (**4**) происходит из исходного аминоацетофенона, что позволяет избежать дополнительной стадии алкилирования. Все процессы протекают, как one-pot, два соединения имели IC<sub>50</sub> до 7 наномоль на клетках меланомы и карциномы (**Схема 59**) [13].

**Схема 59**

В следующей работе показан эффективный подход к 5-алкилиндоло[3,2-*c*]хинолинам (**5**), основанный на окислительной циклизации *N*-алкил-2-(аминофенил)индолов (**74**) в присутствии иода и *трет*-бутилгидропероксида (Схема 60) [88].

## Схема 60

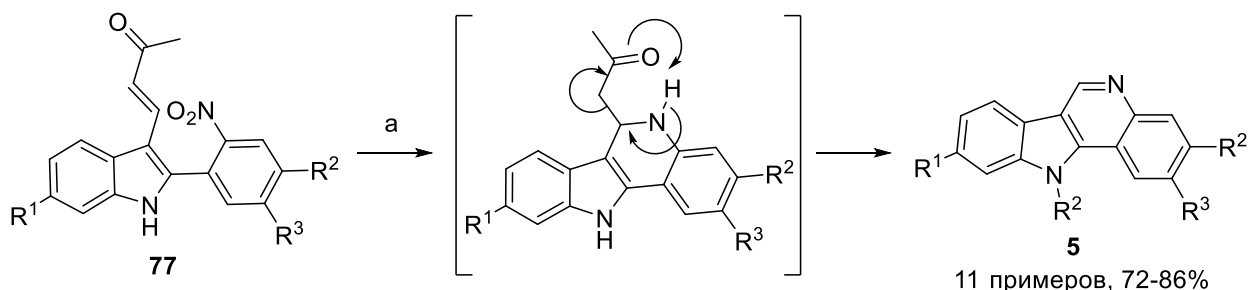


$R^1$  H Me OMe  $R^2$  H Me Cl  $R^3$  H Me

(a)  $I_2$ , *трет*-бутилгидропероксид,  $CHCl_3$ , 20°C, 14 ч

2-(2-Нитрофенил)-3-(2-ацетилвинил)индолы (**77**) при кипячении в уксусной кислоте в присутствии железа дают индоло[3,2-*c*]хинолины **5** с выходом 72-86% (Схема 61) [89].

## Схема 61



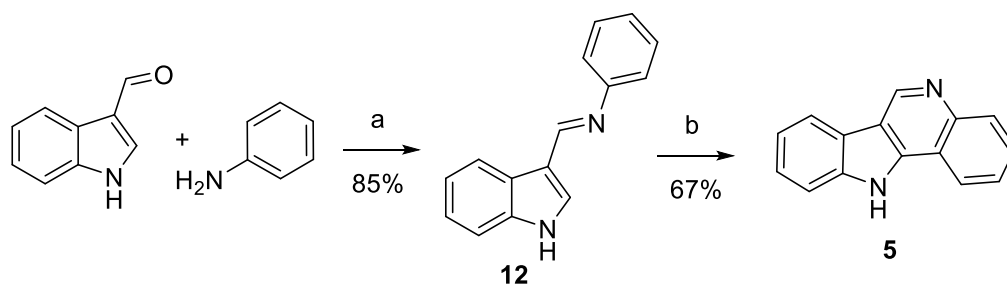
$R^1$  H Me Cl  $R^2$  H OMe  $R^3$  H OMe Cl Br

(a) Fe, AcOH, кипячение, 5 мин



Альтернативная возможность состоит в функционализации положения 2 индола. Так, взаимодействие индол-3-карбальдегида с анилином дает основание Шиффа **12**, что после фотохимической циклизации дает индоло[3,2-*c*]хинолин (**5**) (Схема 62) [90].

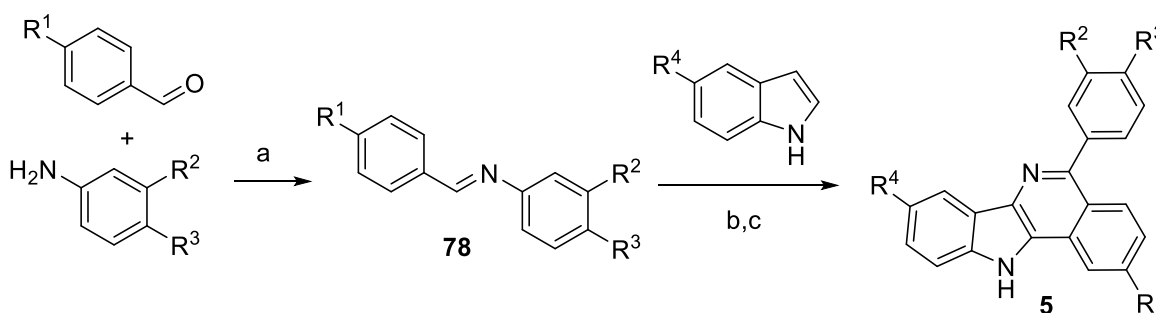
Схема 62



(a) AcOH, кипячение, 3 ÷ (b)  $h\nu$ , 253.7 nm, rt, 2:1 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/MeOH), I<sub>2</sub>, 48 h

Реакция индолов с основаниями Шиффа **78** в присутствии иода дает соответствующие индоло[3,2-*c*]хинолины (**5**). Выход реакции не приведен (Схема 63) [91].

Схема 63



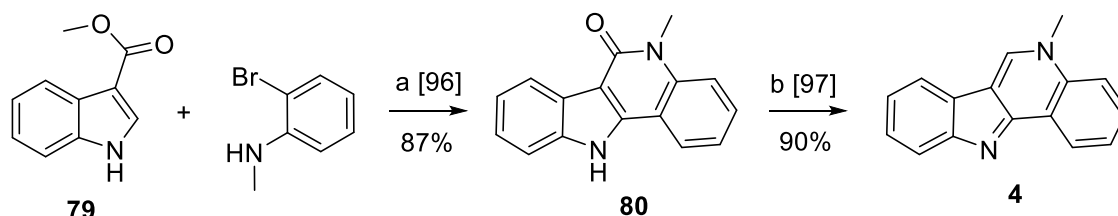
30 примеров, выход не приведен

(a) бензол, кипячение (b) *N,N*-Диметилацетамид, I<sub>2</sub>, 80°C, 16-22 ч (c) DDQ, 80°C, 2-4 ч

3-Этоксикарбонилиндол (**79**) реагирует с *N*-метил-2-броманилином в присутствии палладиевого катализатора с образованием 5-метил-5,11-

дигидро-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-она (**80**) [92,93], который далее может быть восстановлен Red-Al до изокриптолепина (**4**) (Схема 64).

Схема 64

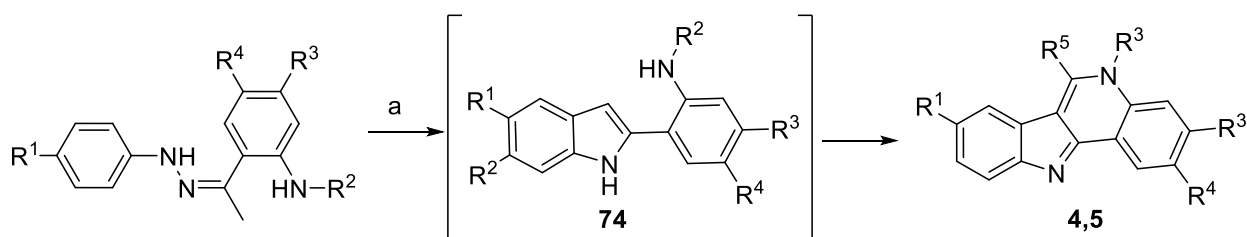


(a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 4 мольн. %, B<sub>2</sub>(Pin)<sub>2</sub> 1.5 эквив., PCy<sub>3</sub> 10 мольн. %, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 3 эквив., 2-метоксиэтанол  
 (b) Red-Al, толуол, кипячение

### 1.3.3. Одновременная сборка индольного и хинолинового фрагментов

Некоторые подходы показывают возможности сборки обоих ядер, как хинолинового, так и индольного. Прежде всего, это комбинация реакции Фишера 2'-аминоацетофенонов с последующей циклизацией **74** в присутствии карбоновых кислот и их аналогов, как было показано в нашей работе [13]. Полученные соединения показали высокую антипролиферативную активность по отношению к различным линиям раковых клеток (Схема 65).

Схема 65

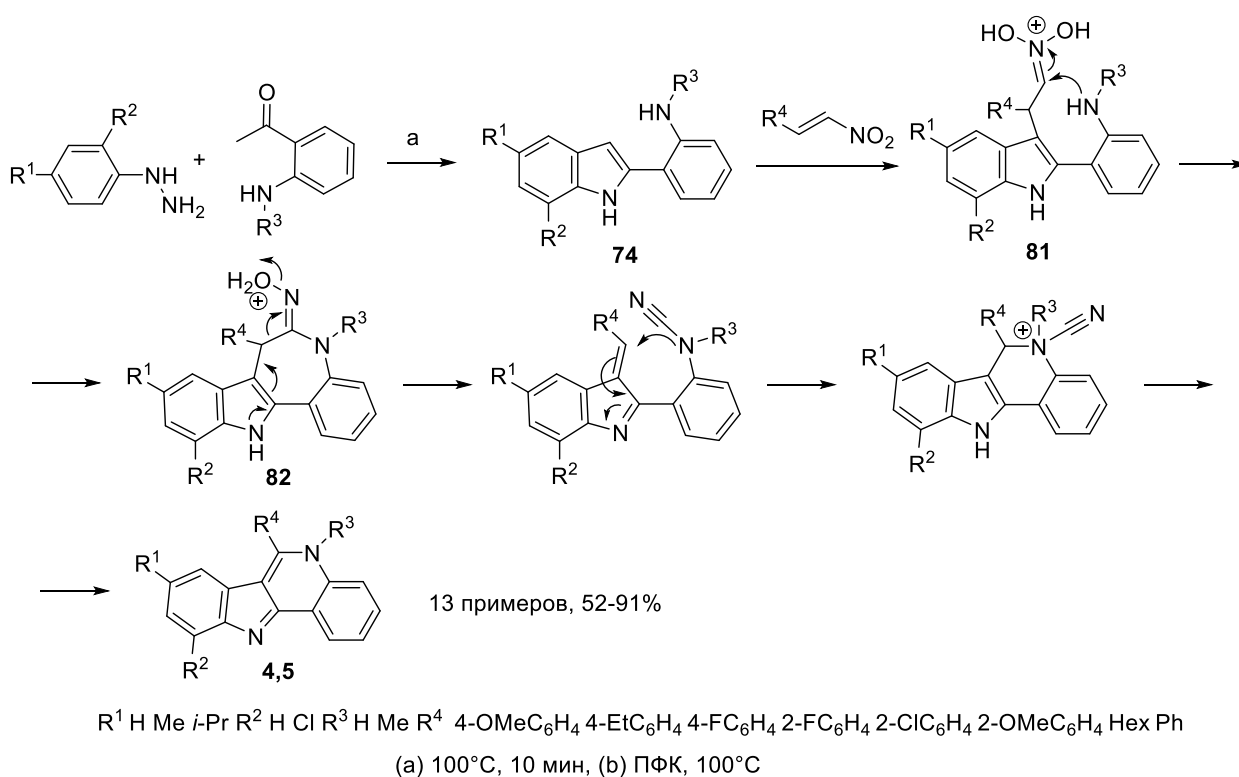


R<sup>1</sup> H Me R<sup>2</sup> H Me R<sup>3</sup> H OMe R<sup>4</sup> H OMe R<sup>5</sup> H Me Am Ph

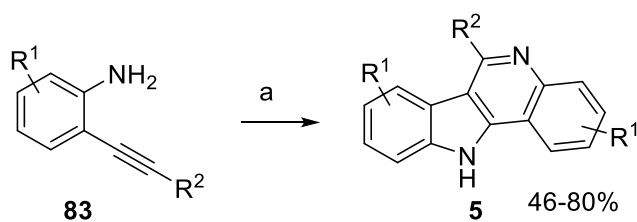
(a) ПФК, 100°C, R<sup>5</sup>COOH или R<sup>5</sup>CN или 1,3,5-триазин, 30 мин, затем 130-150°C, 1.5 ч

Более детальное исследование данного превращения показало, что нитроалкены могут выступать в качестве синтетических эквивалентов карбоновых кислот. Механизм реакции включает реакцию Михаэля, внутримолекулярную нуклеофильную атаку аминогруппой по *аци*-форме образующегося 2-(индол-3-ил)нитроэтана (**81**) с последующей рециклизацией **82**, сопровождающейся отщеплением циановодорода, приводящей к индоло[3,2-*c*]хинолинам (**4,5**) (Схема 66) [94].

Схема 66

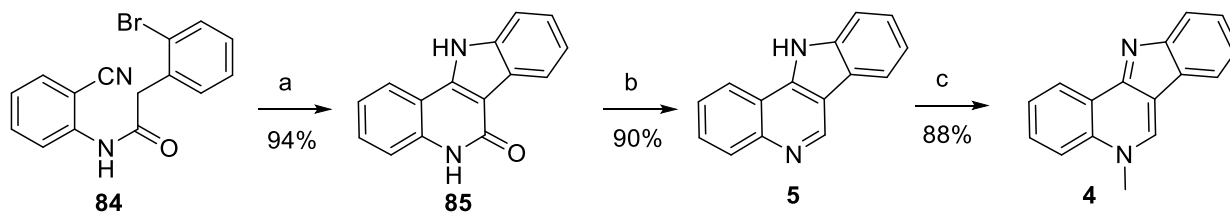


Интересный подход к индоло[3,2-*c*]хинолинам **5** основан на Rh(III)-катализируемой димеризации 2-алкиниланилинов **83** в присутствии кислорода воздуха. Выход продуктов 46-80% (Схема 67) [95].



(a)  $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$  HFIP, воздух, 120°C

2-(2-Бромфенил)-*N*-(2-цианофенил)ацетамид (**84**) под действием CuBr дает 5,11-дигидро-6*H*-индоло[3,2-*c*]хинолин-6-он (**85**), который после восстановления Red-Al и алкилирования метилиодидом дает изокриптолепин (**4**) с общим выходом 74% (Схема 68) [96].



(a) CuBr, *t*-BuONa, ДМФА (b) Red-Al, PhMe, кипячение (c) MeI, NaH, ТГФ

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Новые подходы к синтезу 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов и изокриптолепинов [97-103]

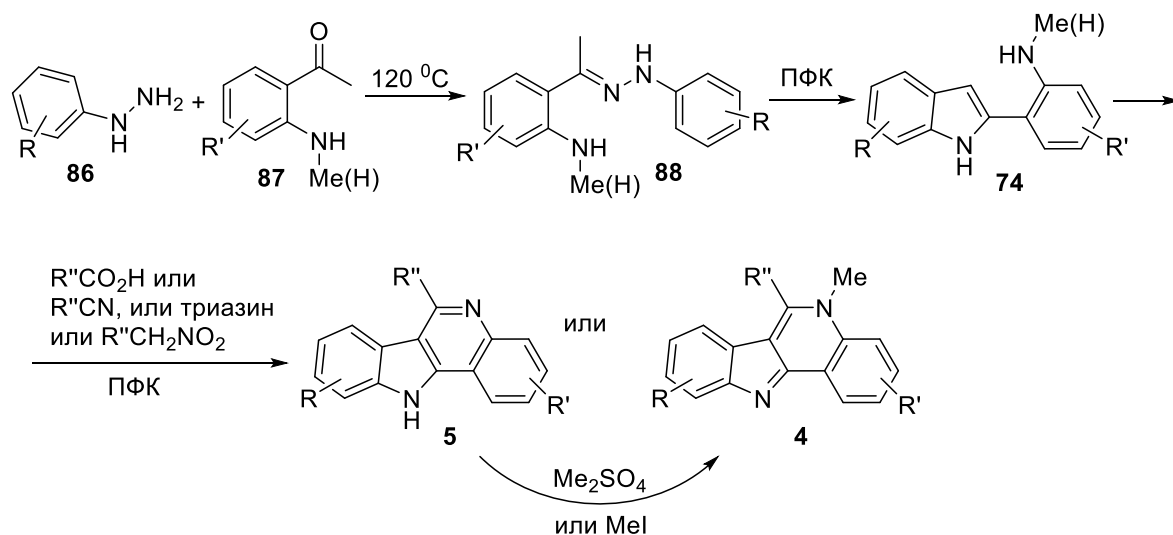
Важнейшим фрагментом, который входит в состав многих лекарств, а также нескольких тысяч алкалоидов, обладающих биологической активностью различного типа, является индольная гетероциклическая система. Производные этого гетероциклического соединения представляют собой не менее четверти всех известных человечеству алкалоидов. Больше десятка алкалоидов удалось выделить из корней южноафриканского растения *Cryptolepis Sanguinolenta*. В основном, это тетрациклические системы, которые включают индольный фрагмент. К таким соединениям относятся индоло[3,2-*b*]хинолин, индоло[3,2-*c*]хинолин, индоло[2,3-*b*]хинолин и индоло[3,2-*b*]хинолин. Наиболее выдающимися из таких соединений с точки зрения биологии являются изокриптолепин (**4a**), неокриптолепин (**1a**) и криптолепин (**7**), которые показывают противоопухолевую, а также противомаларийную активность.

Обычно синтез индоло[3,2-*c*]хинолинов включает сборку одного из ядер, либо хинолинового, либо индольного, а второе ядро уже присутствует в субстрате (см. литературный обзор). Многие из этих методов представляют собой многостадийные процессы с трудоемким выделением промежуточных соединений, которые часто включают использование дорогостоящих исходных соединений. О методах со сборкой обоих ядер также сообщалось, в том числе в недавних работах, выполненных в нашей лаборатории [13,14,20]. Одну из таких работ мы взяли за основу модификации подходов к этим природным соединениям и их аналогам [13].

### 2.1.1. Однореакторный метод получения 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов, исходя из *o*-нитроацетофенонов и арилгидразинов

В упомянутых выше работах сообщалось о разработке однореакторного синтеза индоло[3,2-*c*]хинолинов **6**, используя синтетическую последовательность, которая включает реакцию Фишера между фенилгидразином (**86**) и 2-аминоацетофеноном (**87**), ацилирование полученных 2-(2-аминофенил)индолов **74** и циклизацию в целевой продукт **5**. Полученные индолохинолины **5** либо уже содержали метильную группу в положении 5, либо легко превращаются в соответствующие производные изокриптолепина обработкой диметилсульфатом или метилиодидом (схема **69**).

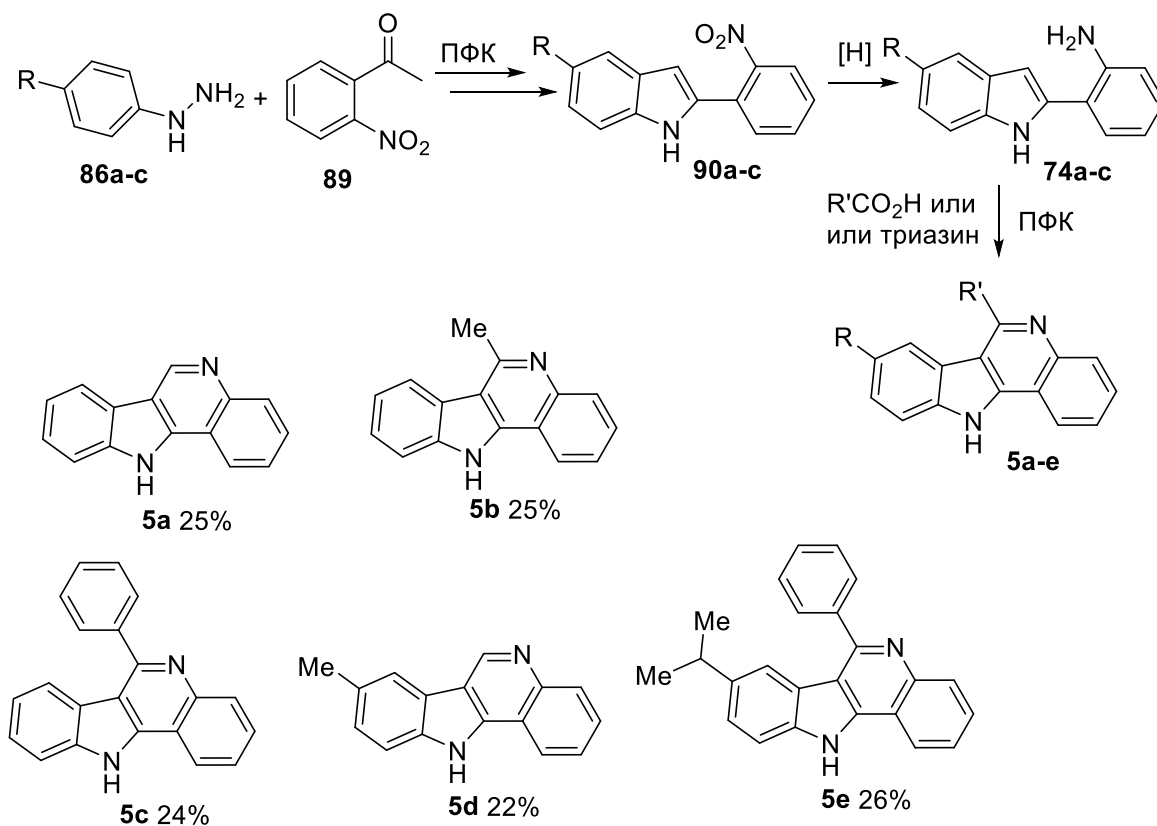
Схема 69



Несмотря на высокие выходы продуктов в этой реакции, основным недостатком этого метода является использование 2-аминоацетофенонов в качестве исходных соединений. Мы положили, что заменить 2-аминоацетофенона **87** можно их предшественниками 2-нитроацетофенонами **89**. Однако для реализации такого подхода необходимо было добавить ста-

дию восстановления, причем реализовать ее необходимо в среде полифосфорной кислоты, а примеры таких превращений в литературе отсутствовали. Ранее нами был исследован ряд интересных превращений, протекающих в полифосфорной кислоте, в том числе возможность восстановления алифатических нитросоединений в амиды карбоновой кислоты с помощью треххлористого фосфора, однако такой подход не позволил восстановить нитрогруппу, связанную с ароматическим кольцом. Мы предположили, что это превращение может осуществить как обычное восстановление растворяющимися в кислотах металлами, таких как  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и  $\text{AsOH}$ . Например, в некоторых работах сообщалось о восстановлении 2-(2-нитрофенил)индолов **90** с помощью системы  $\text{Fe—HCl}$  в этаноле.

## Схема 70



Для проверки этого предположения мы получили 2-(2-нитро-

фенил)индол **90a** по реакции Фишера в среде ПФК при 60 °С в течение 2 ч (схема 70). К полученной реакционной смеси порциями через каждый час добавляли цинковую пыль (1 экв.) до исчезновения нитросоединения в реакционной смеси. Затем в смесь добавляли уксусную кислоту, нагревали еще 30 мин и выделяли продукт. Выход в реакции составил около 5% (таблица 1). Мы объясняем этот результат высокой нестабильностью 2-(2-нитрофенил)индолов **90** в условиях реакции, которые быстро полимеризуются при температурах выше 80 °С. Кроме того, цинковая пыль нерастворима в полифосфорной кислоте. Для ускорения процесса восстановления цинк заменили оловом, что должно было привести к образованию солей  $\text{Sn}^{2+}$ , растворимых в ПФК. Как оказалось  $\text{Sn}^0$  работал немного лучше, чем  $\text{Sn}^{2+}$ . Выход приведен в таблице 1.

**Таблица 1** - Оптимизация условий восстановления.

№	Концентрация ПФК, % $\text{P}_2\text{O}_5$	Восстановитель	T, °C	Выход, %
1	76	Sn	60	0
2	80	Sn	60	0
3	86	Sn	60	25
4	86	Sn	70	15
5	86	Sn	80	0
6	86	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	60	20
7	86	Zn	60	5

Ранее нами было показано, что соответствующие 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолины **5** могут быть получены с выходами 75—86%, а стадия ацилирования 2-(2-аминофенил)индола **74** протекает с количественным выходом. Как видно из таблицы оптимизации, основной причиной снижения выхода является термическое разложение 2-(2-нитрофенил)индола **90** в ходе реакции восстановления. Более быстрое восстановление привело к более высокому



выходу. Мы предположили, что природа ацилирующего агента не должна существенно влиять на выход реакции. Для проверки этой гипотезы варьировались ацилирующие реагенты, а также заместители в положении 8 индолохинолина (схема 70). Результаты приведены в таблице 2.

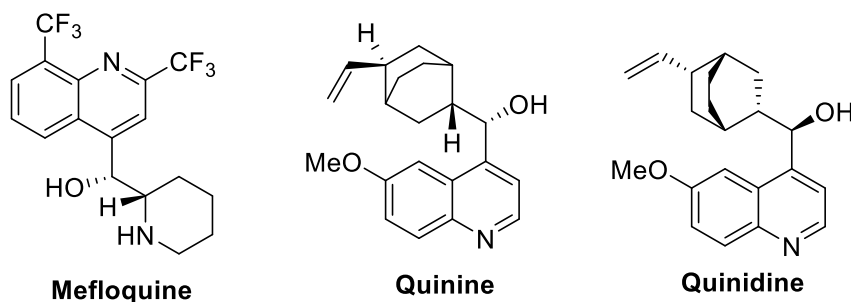
**Таблица 2** - Выход 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **5**.

№	Ацилирующий реагент	Продукт	R	R'	Выход, %
1	1,3,5-триазин	<b>5a</b>	H	H	25
2	MeCO <sub>2</sub> H	<b>5b</b>	H	Me	25
3	PhCO <sub>2</sub> H	<b>5c</b>	H	Ph	24
4	1,3,5-триазин	<b>5d</b>	Me	H	22
5	PhCO <sub>2</sub> H	<b>5e</b>	<sup>i</sup> Pr	Ph	26

Таким образом, в результате выполнения этой части работы нами был разработан удобный метод синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов (**5**), исключая использование недоступных и нестабильных в условиях реакции о-аминоацетофенонов **74**. Полученные соединения можно превратить в производные изокриптолепина **4** обработкой их метилиодидом по известной методике.

### 2.1.2. Способ получения 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов, исходя из оксимов 2-арил-3-формилиндолов

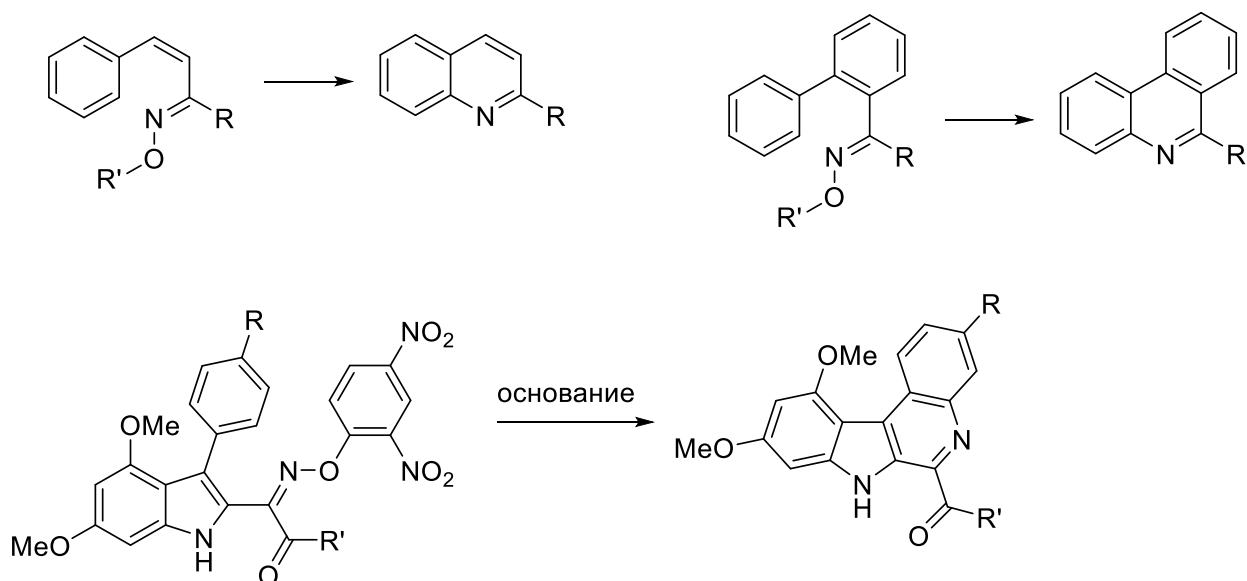
Хинолин является важным структурным компонентом ряда природных и синтетических биологически активных веществ, например мефлохина [104], хинина [105], хинидина [106] (рисунок 4). Несмотря на то, что для построения этой гетероциклической системы подходит ряд известных реакций, предпринимаются значительные усилия для создания новых синтетических методов, используя широкий спектр субстратов, что позволяет расширять структурное разнообразие продуктов.



**Рисунок 4** - Структуры некоторых хинолиновых алкалоидов.

Изучая лучшие из известных методов получения хинолинов, мы обратили внимание на их синтез, который реализуется путем внутримолекулярной циклизации оксимов непрелельных карбонильных соединений. Исходными соединениями в этих реакциях обычно являются производные коричневых альдегидов или 3-арилпропанонов [107-112]. Синтез также можно реализовать исходя из оксимов 2-арилбензальдегидов, при этом в качестве продуктов реакции образуются фенантридины [113-118, 121]. Эта реакция может протекать, используя фотохимическую [115], электрохимическую [116], микроволновую [117] и термическую [118] активацию.

### Схема 71



Аналогичные превращения легли в основу оригинального подхода к индоло[2,3-*c*]хинолинам, который заключается в катализируемой основаниями внутримолекулярной циклизации *O*-(2,4-динитрофенил)-3-арилиндол-2-кетоксимов [119,120] (схема 71). Депротонирование индола увеличивает электронную плотность в *орто*-положении 3-арильного заместителя, что способствует протеканию этой реакции. Однако, такие условия невозможно использовать для синтеза индоло[3,2-*c*]хинолинов 5.

Мы предположили, что в присутствии кислот Льюиса оксимы 2-арилиндол-3-карбальдегида 93 будут легко подвергаться внутримолекулярному электрофильному аминированию с образованием индоло[3,2-*c*]хинолинов 5. Однако, как было показано, такие оксимы 93 обладают весьма низкой реакционной способностью при реализации внутримолекулярного аминирования; поэтому в качестве исходных соединений для реализации данного исследования были выбраны *O*-ацетильные производные оксимов 2-арил-1*H*-индол-3-карбальдегида 94а-f. Следует также отметить, что ранее Родригес и его коллеги обнаружили, что облучение оксима 94а дает только соответствующий 2-фенил-1*H*-индол-3-карбонитрил, а не желаемые продукты циклизации. Поэтому мы решили изучить циклизацию оксимов 94 в условиях термической активации в присутствии различных кислот Льюиса. Условия реакции внутримолекулярной циклизации оксимов 94 оптимизировали, используя *O*-ацетилоксим 94а в качестве модельного соединения (схема 72, таблица 3).

Схема 72

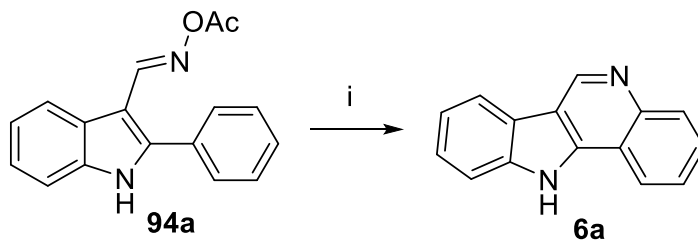
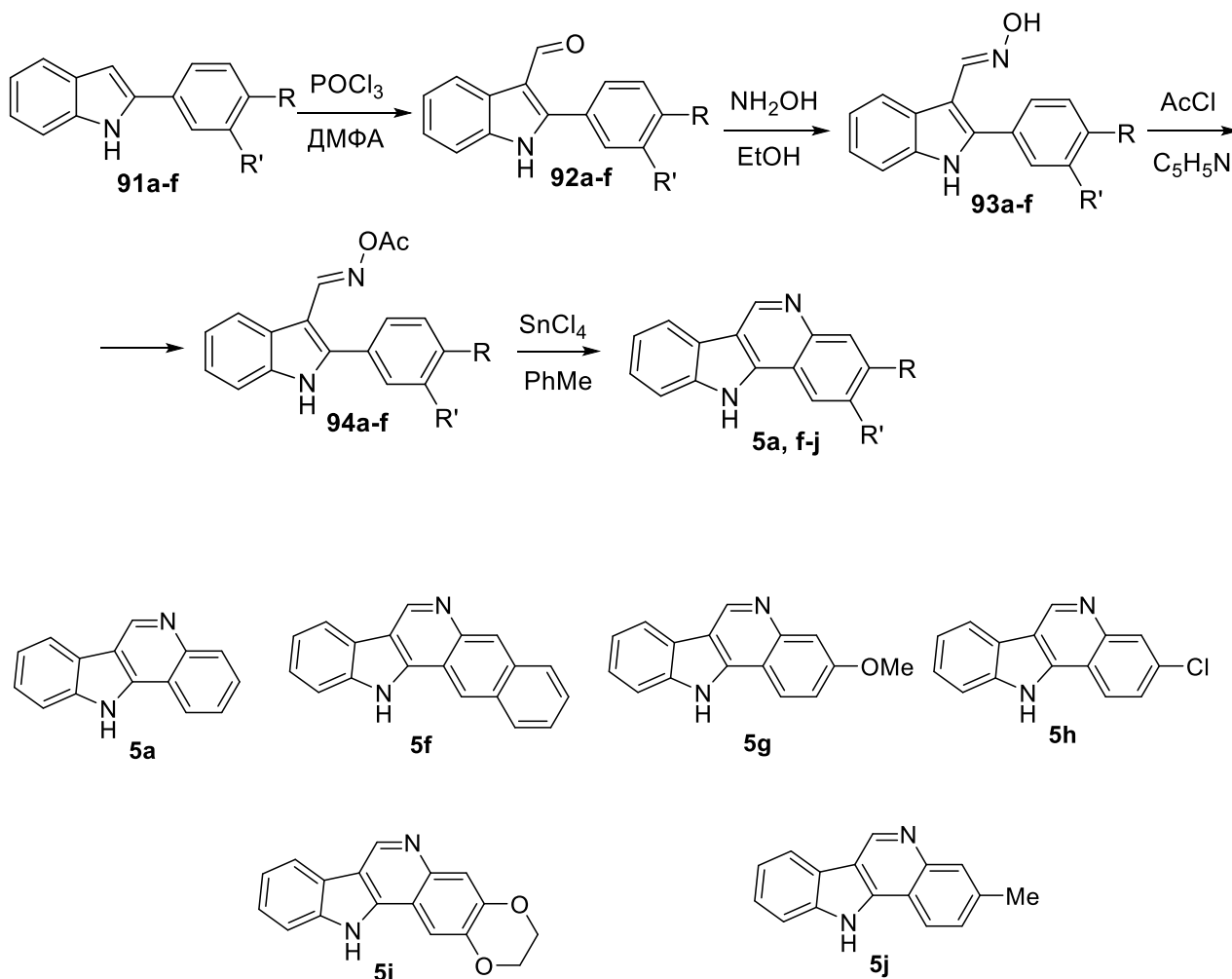


Таблица 3 - Оптимизация условий циклизации.

№	Кислота Льюиса	растворитель	Время, ч	Выход <b>5a</b> , %
1	SnCl <sub>4</sub>	PhMe	7	46
2	Fe(АсАс) <sub>3</sub>	EtOH	10	5
3	ZnCl <sub>2</sub>	EtOH	10	15
4	SnCl <sub>2</sub>	PhMe	12	реакции нет
5	TiCl <sub>4</sub>	PhMe	7	осмоление

Как видно из **таблицы 3** наибольший выход целевого продукта **5a** достигается при кипячении оксима **94a** в толуоле в присутствии тетрахлорида олова в течение 7 ч. Как и ожидалось, O-незамещенные оксимы в этих условиях не реагируют.

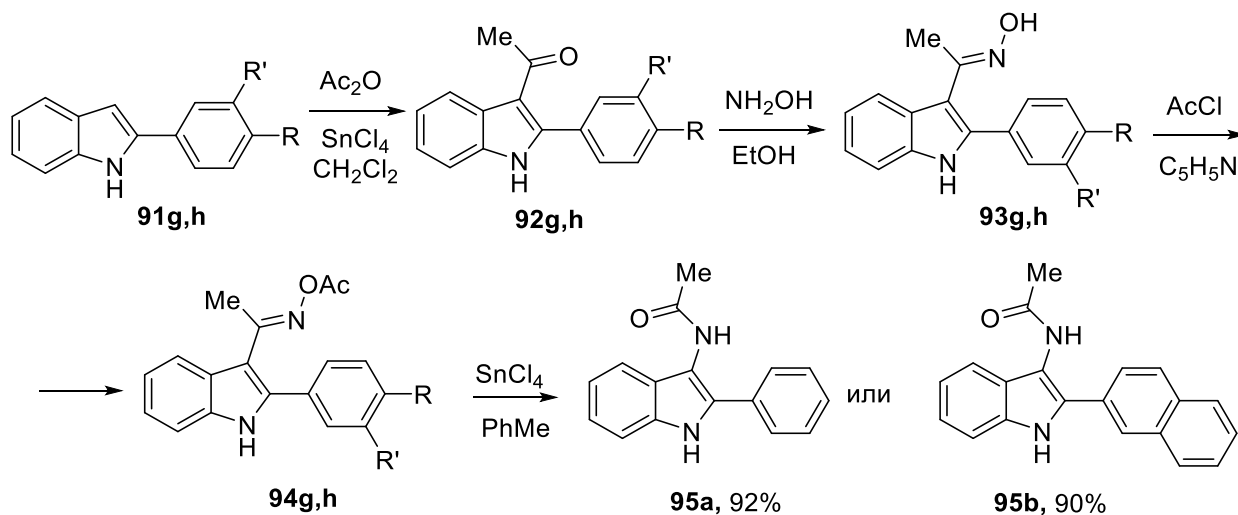
Схема 73



Для оценки синтетического потенциала этой реакции были проформилированы 2-ариндолы **91a–f** в соответствующие 2-ариндол-3-карбальдегиды **92a–f**. Альдегиды **92a–f** были выделены в чистом виде с помощью перекристаллизации и количественно переведены в соответствующие альдоксимы **93a–f**, а затем в О-ацетилоксимы **94a–f**. Без дополнительной очистки О-ацетилоксимы **94a–f** подвергали гетероциклизации путем внутримолекулярного аминирования с образованием индоло[3,2-с]хинолинов **5a–f** с выходами 25–49%. Примечательно, что О-ацетилоксим 2-β-нафтил-1H-индол-3-карбальдегида (**94b**) дает исключительно 12H-бензо[*g*]индоло[3,2-*c*]хинолин (**5f**) и не дает 13H-бензоиндоло[3,2-*c*]хинолина (схема 73).

В аналогичных условиях 3-ацетил-3-ариндолы **94g,h** претерпевают перегруппировку Бекмана в соединения **95** (схема 74). Выходы 3-ацетамино-2-ариндолов **94** рассчитанные исходя из использованных количеств 3-ацетил-2-ариндолов **91** составили 90-92%.

#### Схема 74



Таким образом, мы разработали новый синтетический подход к 11H-индоло[3,2-с]хинолинам, включающий электрофильное аминирование О-ацетилоксимов 2-ариндол-3-карбальдегидов. Разработанная методика от-

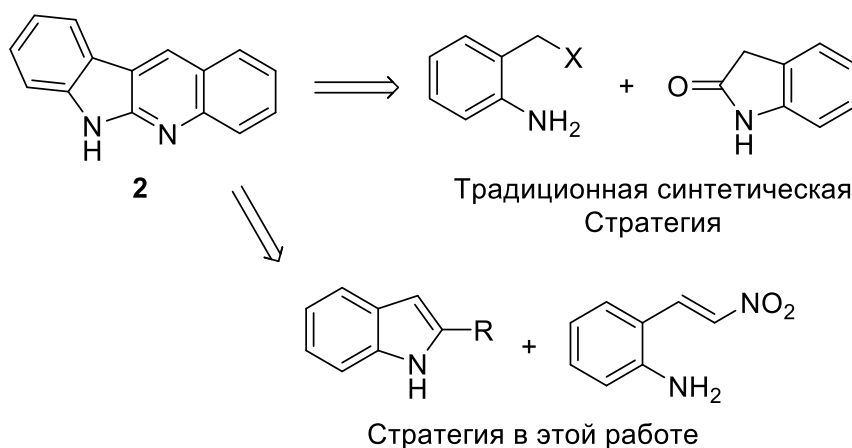
крывает перспективы конструирования труднодоступных индоло[3,2-*c*]хинолинов, в том числе 12*H*-бензо[*g*]индоло[3,2-*c*]хинолинов.

## 2.2. Новые подходы к синтезу 6*H*-индоло[2,3-*b*]-хинолинов, неокриптолепинов и бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов [122-126]

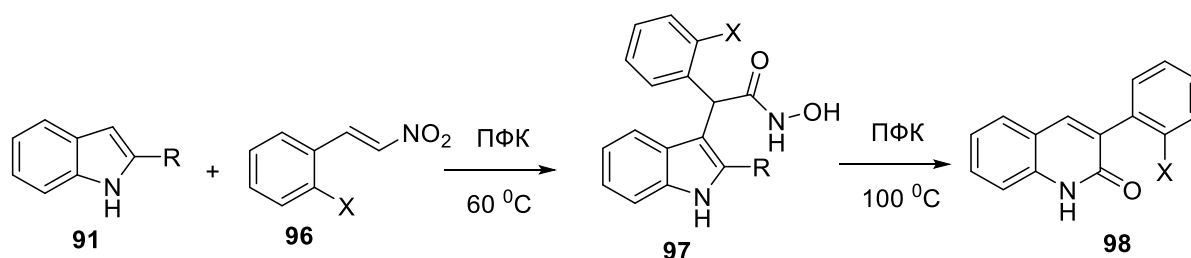
Индолохинолиновые и бензофуорохинолиновые гетероциклические системы являются важными мотивами в медицинской химии и материаловедении. Сообщалось, что структуры с этой необычной конденсированной тетрациклической системой обладают весьма перспективной цитотоксической [127,128] противомаларийной [129] и антимикобактериальной [67] активностью. Соединения этого типа также были предложены в качестве флуоресцентных зондов в биологии [130,131] или в качестве компонентов органических фотоэлектрических устройств [132]. Кроме того, ряд индолохинолиновых алкалоидов, выделенных из корней западноафриканского кустарника *Cryptolepis sanguinolenta* [4,6–8,133,134], продемонстрировал многообещающую антиплазмодиальную и цитотоксическую активность и послужил важной основой при создании лекарств [2]. Среди них неокриптолепин (**1**) и близкородственный норнеокриптолепин (**2**) являются единственными членами этого семейства, обладающими эндоциклическим амидиновым фрагментом. Впервые выделенные в 1997 году, они стали объектом многочисленных синтетических и биологических исследований (см. лит. обзор). Следует отметить, что большинство синтетических подходов на сегодняшний день включают различные варианты аннелирования шестичленного цикла, используя индольный фрагмент и имеющееся арильное кольцо. В этой работе мы хотим сообщить о принципиально новой синтетической стратегии, в которой хинолиновая система образуется из индольного предшественника, а образование связи с ароматическим кольцом D и образование пятичленного гетероцикла C происходит в ходе реакции с соответствующим нитростиролом. Несмотря на невысокие выходы, этот подход позволяет проводить все

синтетические преобразования за одну операцию, что обеспечивает альтернативу существующим многостадийным методикам. Такой подход возможен благодаря уникальным свойствам полифосфорной кислоты, которая делает возможными различные аннелирования и перегруппировки в качестве кислоты и делает возможным сложный каскад превращений.

### Схема 75



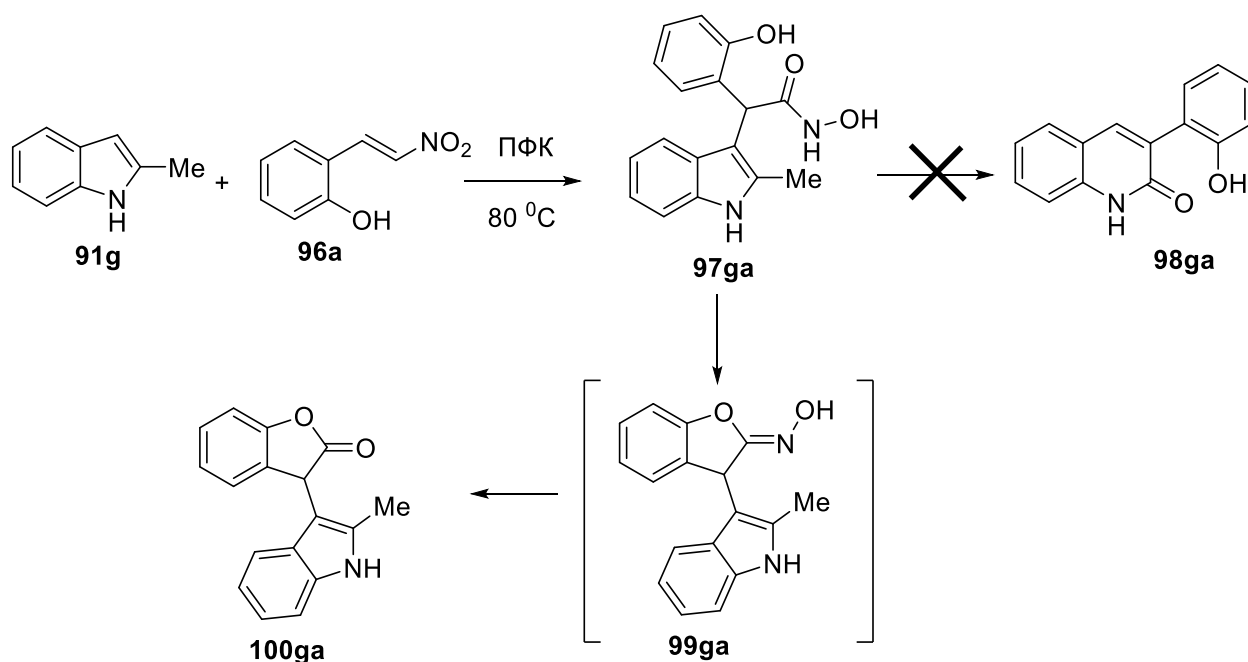
Недавно мы сообщали о реакциях индолов **91** с нитростиролами **96** в полифосфорной кислоте (ПФК) при 60 °С с образованием гидроксамовых кислот **97** (схема 76) [135, 136]. При более высоких температурах **97** претерпевают последующую трансформацию, включающую необычный каскад раскрытия/фрагментации/замыкания кольца, что приводит к образованию 2-хинолонов **98**, имеющих арильный заместитель в положении С-3 (схема 76) [136-138]. Поэтому мы предположили, что введение подходящей функциональности в *орто*-положение по отношению к нитровинильному заместителю позволит осуществить циклоконденсацию с имеющейся в хинолоне лактамной частью, что в конечном итоге приведет к сборке конденсированной гетероциклической алкалоидоподобной системы.



В начале выполнения этой части работы мы оценили возможность протекания реакции между 2-метилиндолом (**91g**) и 4-метил-2-(2-нитровинил)фенолом (**96a**, 1,2 экв.). Смесь этих реагентов перемешивали в ПФК при 80 °С в течение 1 ч для обеспечения образования гидроксамовой кислоты **97ga**; однако, реакция пошла неожиданно по другому пути (схема 77). Вместо предполагаемой перегруппировки в соответствующий 2-хинолон **98ga** произошла 5-экзо-триг циклизация, включающая нуклеофильную атаку фенольной группы на карбонильную группу гидроксамовой кислоты. В результате этого процесса был получен оксим бензофуранона **99ga**, который после гидролиза был выделен с низким выходом и идентифицирован как бензофуранон **100ga**. Мы также попытались провести эту реакцию при более высоких температурах (150 и 200 °С) в надежде, что образование **99ga** из **97ga** можно предотвратить, если процесс обратим, но этот подход не увенчался успехом и дал только смолы.

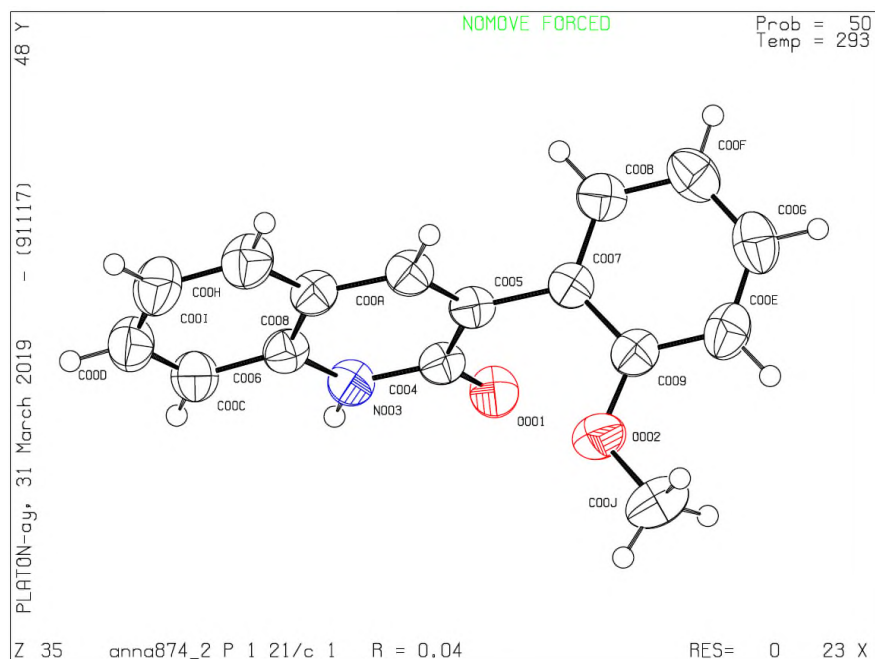
Полученные результаты привели нас к очевидному выводу, что желаемое преобразование требует использования защитных групп. Перегруппировка в хинолон может быть осуществлена в присутствии защищенной орто-функциональности с последующим снятием защиты для инициирования нуклеофильной атаки.





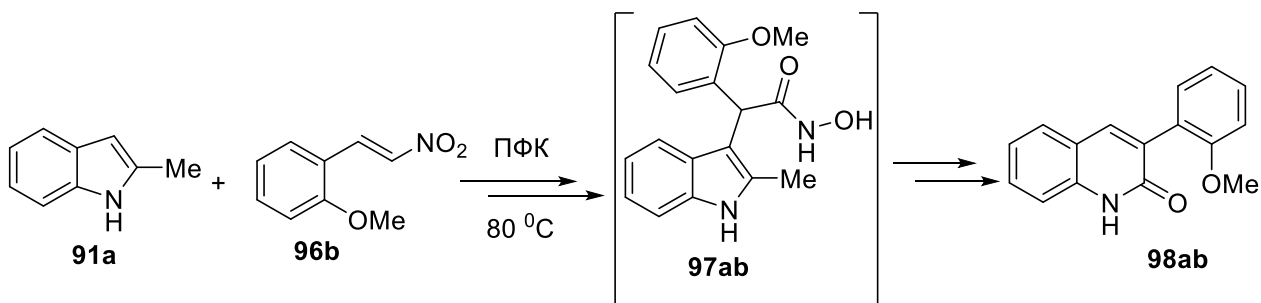
Для проверки этого предположения мы провели реакцию между 2-фенилиндолом (**91a**) и 2-(2-нитровинил)анизолом (**96b**). Начальное алкилирование протекает гладко при 80 °С и сразу же сопровождается спонтанной перегруппировкой гидроксамовой кислоты **97ab** в хинолон **98ab** (схема 78). Структура этого соединения подтверждена физико-химическими и спектральными данными, идентичными описанным в литературе. Кроме того, образование хинолоновой структуры было однозначно подтверждено рентгеноструктурным анализом (рисунок 5). Поскольку ранее было показано, что функциональная группа алкиларилового эфира может расщепляться при нагревании в ПФК, мы попытались поднять температуру после завершения образования **98ab**. К сожалению, это привело к разложению хинолона, а образования тетрациклических продуктов не наблюдалось.

Поскольку наблюдаемое разложение хинолона **20ab** происходило в сильноокислой среде при высокой температуре, мы решили, что этот процесс можно замедлить, если после образования **20ab** кислоту нейтрализовать.



**Рисунок 5** - Структура 3-(2-метоксифенил)хинолин-2(1*H*)-онае (**98a**) по даннымм РСА (CCDC #1948825), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

### Схема 78

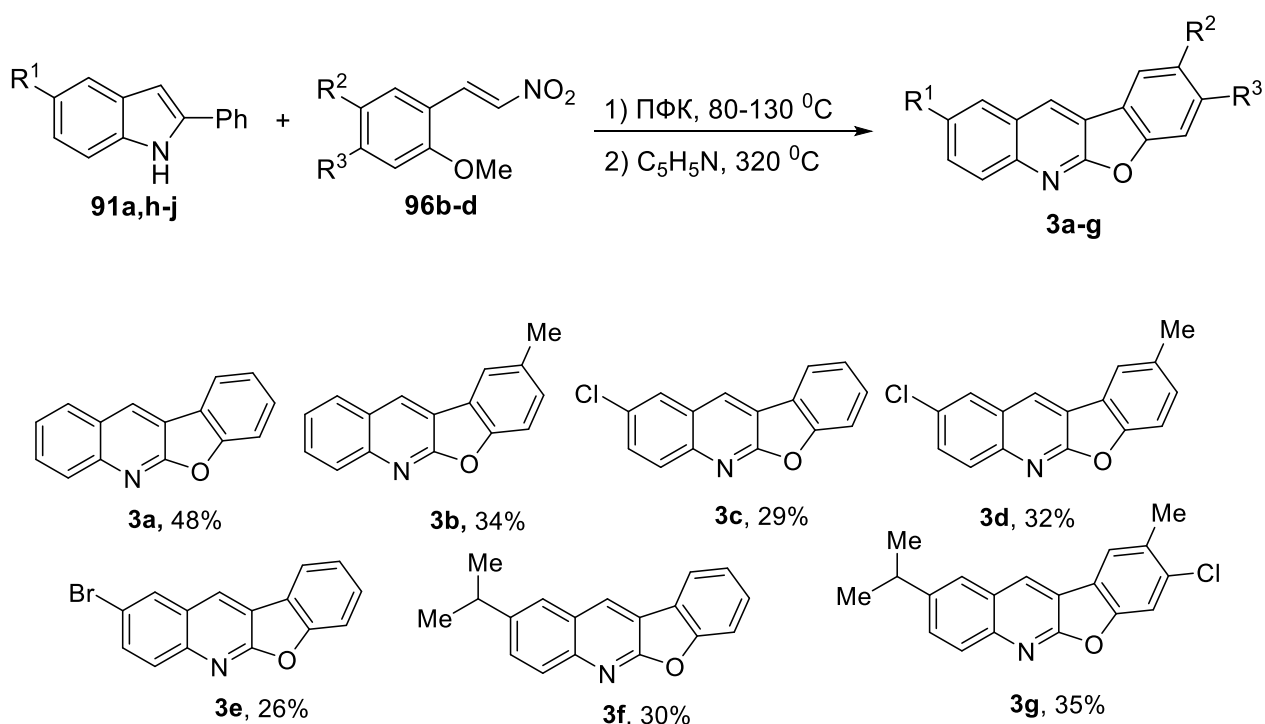


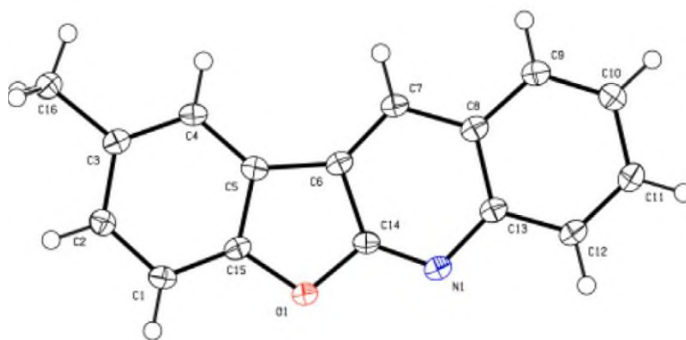
Расщепление метоксигруппы мы решили реализовать в буфер подобной среде - расплавленной соли в нейтральных или слабощелочных условиях. Для проверки этой идеи в качестве добавок использовались различные основания, такие как гидроксид калия при 250 °C и триэтиламин или ТМЭДА при 320 °C. К сожалению, расщепления метоксигруппы в этих условиях не происходит. Для нейтрализации мы также попробовали использовать пиридин и наблюдали 15% конверсию в желаемый продукт при 250 °C. При нагревании с обратным холодильником при 320 °C реакция протекала до конца и в виде единственного выделяемого продукта был получен бензофу-

ро[2,3-*b*]хинолин (**3a**) с выходом 48% (схема 79). Мы также попытались использовать другую защиту – бензильную, используя 1-(бензилокси)-2-(2-нитровинил)бензол (**96c**), предполагая, что бензильная защитная группа будет легче отщепляться. Однако двойная связь в нитростироле **96c**, по видимому, стерически затруднена, и реакция с индолом в этом случае не идет.

Оптимизировав условия реакции, мы наработали небольшую серию бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов **3**, используя набор индолов **91a,h-j** и 2-(2-нитровинил)анизолов **96b-d** (схема 79). Образование тетрациклической полиядерной системы однозначно подтверждается рентгеноструктурным анализом монокристалла соединения **3b** (рисунок 6). Хотя реакции протекают с умеренными выходами (26–48%), требуют использования жестких условий и сопровождаются частичным разложением, мы считаем этот результат заслуживающим внимания. Кроме того, что есть возможности для улучшения, этот подход представляет собой интересную альтернативу описанным синтетическим протоколам для аналогичных полициклических каркасов, использующих последовательности нескольких синтетических стадий.

### Схема 79





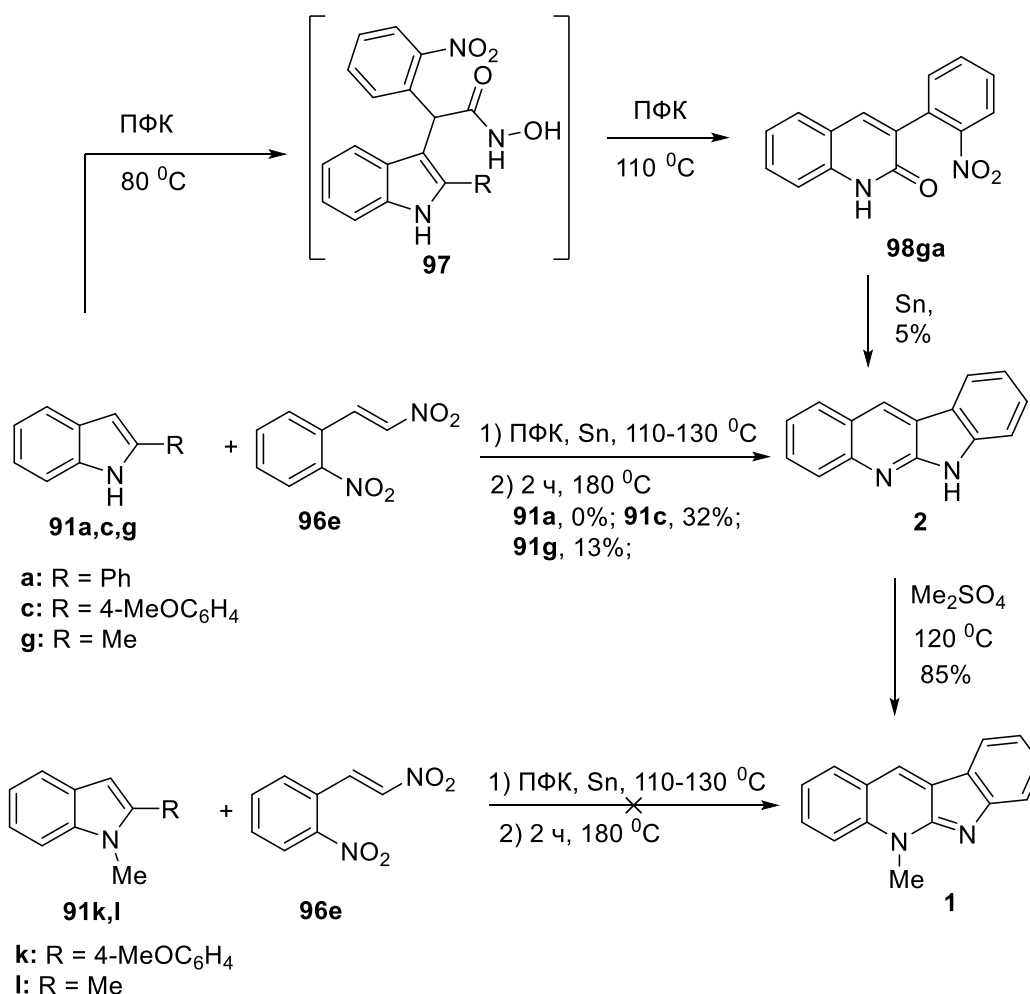
**Рисунок 6** - Структура 2-метилбензофуоро[2,3-*b*]хинолина (**3b**) по данным РСА (CCDC #2097745), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Далее, мы провели исследования возможности синтеза с помощью этой методологии неокриптолепина, используя анилинового нуклеофильный центр вместо фенольного. Следует отметить, что мы не рассматривали реакцию участием 2-(2-нитровинил)анилина, поскольку известно, что анилиновая функциональная группа взаимодействует с электрофильно активированными ПФК нитросоединениями. Такие соединения должны легко полимеризоваться в ПФК. Поэтому вместо них мы решили использовать 1-нитро-2-(2-нитровинил)бензол (**96e**) для реализации исходного электрофильного алкилирования индола и перегруппировки в хинолон. Предполагалось, что последующее восстановление ароматической нитрогруппы до анилина приведет к желаемому аннелированию. Чтобы проверить эту идею, мы провели реакцию между 2-метилиндролом (**91g**) и нитростиролом **96e** в ПФК при 80 °С в течение 30 мин, чтобы получить соответствующую гидроксамовую кислоту, которая при 110 °С в течение 2 часов превращалась в соответствующий хинолон **98ge**. Однако после восстановления нитрогруппы оловянной фольгой и нагревания смеси при 180 °С для обеспечения циклизации в норнеокриптолепин (**2**), который был выделен с очень низким выходом (около 5%) (схема **80**).

Чтобы узнать, является ли такой низкий выход следствием разложения интермедиата и/или продукта в горячей ПФК, мы попытались нейтрализо-

вать кислоту пиридином тем же методом, что и для получения бензофу-ро[2,3-*b*]хинолинов (см. выше). Однако это не привело к улучшению выхода, образования алкалоида **2** не наблюдалось. Заметное увеличение выхода наблюдали, когда оловянную фольгу (3 экв.) добавляли к реакционной смеси в начале реакции, а не по окончании стадии перегруппировки. Реакция между **91g** и **96e** в этих условиях дает алкалоид **2** с выходом 13%. Однако попытка использовать **91a** в качестве исходного соединения оказалась неудачной, и соединение **2** не образовывалось. Значительное улучшение выхода наблюдалось в реакции индола **91c**, содержащего *p*-метоксифенильную группу при С-2. В этом случае норнеокриптолепин (**2**) образовывался с выходом 32% (схема 80). Методики, использующие восстановление нитрогруппы железными опилками (3 экв.) или  $\text{PCl}_3$  (3 экв.), также оценивались, но образование алкалоида **2** в этих условиях зафиксировать не удалось.

## Схема 80



Мы также попытались применить эту стратегию для одnoreакторного синтезе неокриптолепина (**1**), используя 1,2-диметил-1*H*-индол (**91II**) и 2-(4-метоксифенил)-1-метил-1*H*-индол (**91k**). В качестве субстратов в реакции с нитростиролом **96e** в ПФК в присутствии оловянной фольги (в наилучших условиях для получения алкалоида **2**). К сожалению, соединение **1** не образовалось ни в одном случае (**схема 80**). Однако мы успешно получили его с высоким выходом путем метилирования **2** в соответствии с протоколом Ляна [38].

В заключение хочется отметить, что в результате выполнения этой части работы был разработан инновационный синтетический подход к бензофуоро[2,3-*b*]хинолинам и 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинам с использованием нового двухкомпонентного одnoreакторного многоступенчатого каскадного превращения с помощью ПФК. Этот необычный процесс включает алкилирование индолов нитроалкенами, последующую перегруппировку с образованием 2-индолилацетогидроксамовых кислот, их превращение в 3-арил-2-хинолоны, преобразование стратегически расположенной *орто*-функциональности и аннелирование пятичленного кольца (фуранового или пиррольного), что приводит к появлению тетрациклической полиядерной системы.

### 2.3. Новый метод получения 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов [139]

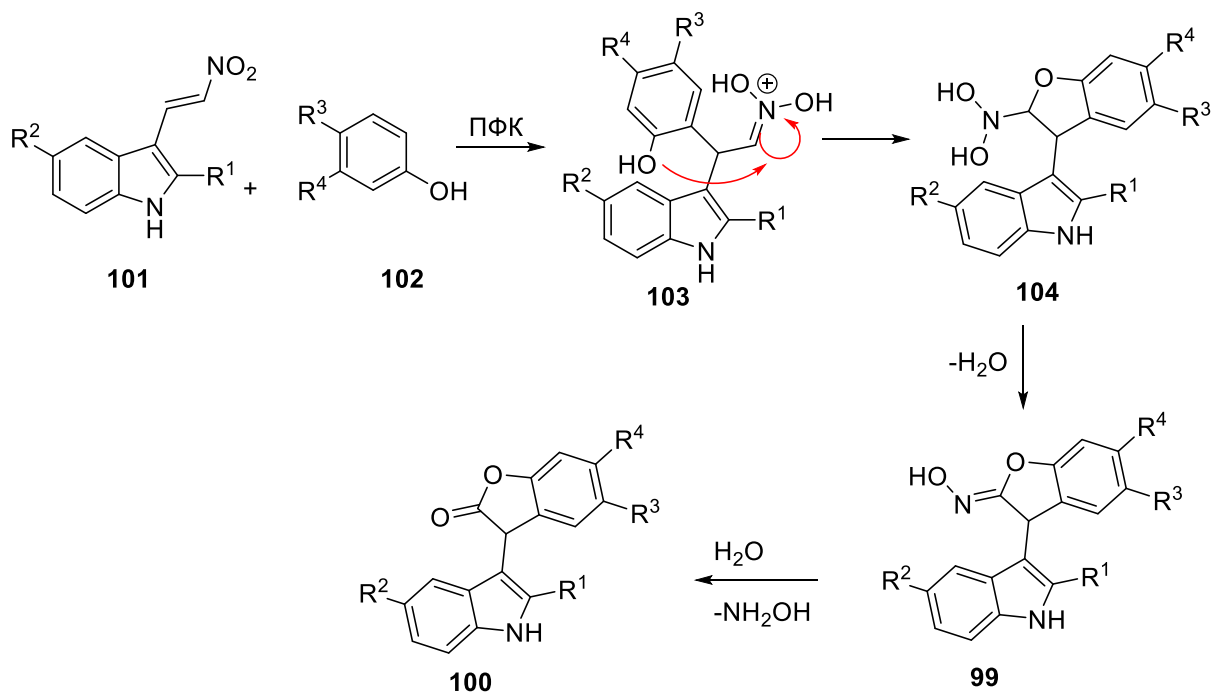
Поскольку как индольные, так и бензофураноновые структурные фрагменты широко распространены в природе и входят в список привилегированных структур поиска новых лекарств, определенное внимание также привлекают индиго- или изоиндигоподобные молекулы, обладающие обоими этими фрагментами. В литературе имеется несколько источников, в которых описано получение таких соединений и применение их в медицинской химии и материаловедении [140-150]. Общим подходом для осуществления связы-

вания между фрагментами индола и бензофуранона, описываемым в этих статьях, являются катализируемые металлом реакции образования связи С-С [142,144,147,149]. Другие подходы используют катализируемые кислотой Льюиса реакция производных индола с правильно функционализированными ароматическими предшественниками (обычно фенолами или хинонами), из которых далее получается пятичленное лактоное кольцо в бензофуране [141, 145,146]. Выше был представлен разработанный нами синтетический подход к бензофуоро[2,3-*b*]хинолиновым системам, использующий каскадную трансформацию, начинающуюся с конденсации индола и 1-метокси-2-(2-нитровинил)бензола в полифосфорной кислоте. Эти исследования в конечном итоге привели к разработке эффективного полного синтеза природных алкалоидов норнеокриптолепина (**2a**) и неокриптолепина (**1a**) [122,151]. В ходе этого исследования была предпринята попытка синтеза бензофуоро[2,3-*b*]хинолина (**3a**) из 2-метилиндола (**91g**) и 2-(2-нитровинил)фенола, используя хорошо зарекомендовавшую себя методику катализируемой ПФК перегруппировки гидроксамовой кислоты в 2-хинолоны (**схема 77**). Однако образования соединения **98a** не произошло; вместо этого с низким выходом образовывался 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-он **100ga**, что было продемонстрировано на единственном примере. Мы предположили, что альтернативный путь получения того же соединения может включать начальное взаимодействие 3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов (**101**) с фенолами (**102**). В этой главе мы оценили эту синтетическую идею, которая способна обеспечить реализацию достаточно эффективного метода получения 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов **100**.

Ожидалось, что присоединение по Михаэлю фенолов **102** к электрондефицитной алкеновой части нитровинилиндолов **101** приведет к образованию *аци*-форм нитроалканов **103**. Заместитель, находящийся в *пара*-положении, обеспечит нужную региоселективность - образование новой связи С-С в *орто*-положение фенола. Последующая внутримолекулярная 5-экзотриг нуклеофильная атака фенольным фрагментом и последующий гидролиз

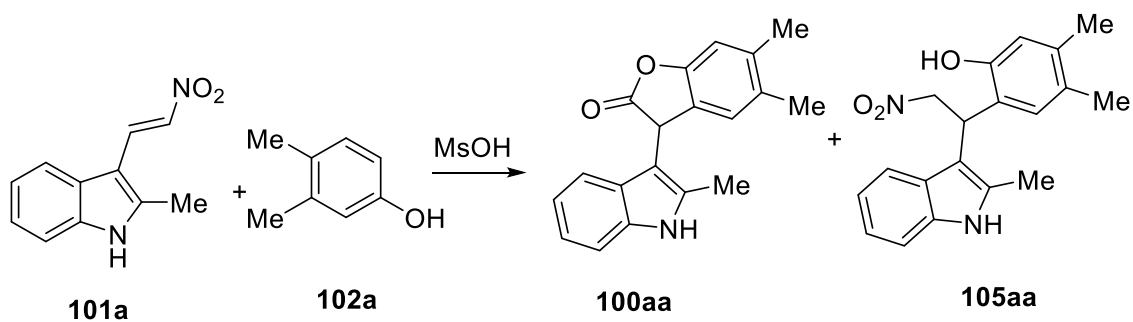
с отщеплением молекулы гидроксилamina обеспечит образование целевой структуры **100** (схема 81).

Схема 81



Для проверки этой идеи эквимольные количества индола **101a** и 4-хлор-3-метилфенола (**102e**) пустили в реакцию в 80%-ной ПФК при 80 °С, т.е. в условиях, перечисленных в нашем предыдущем сообщении.

Схема 82





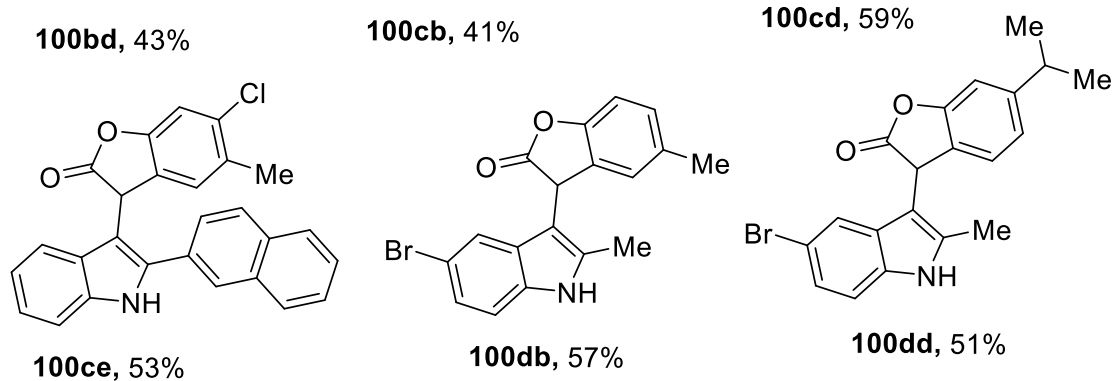
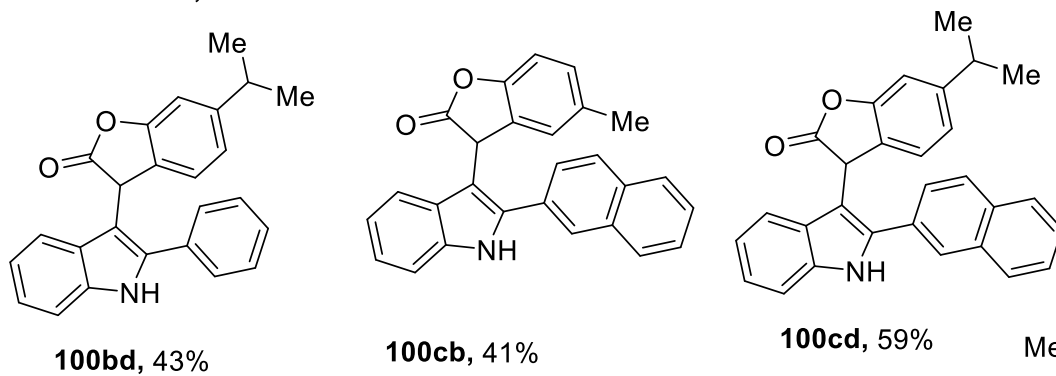
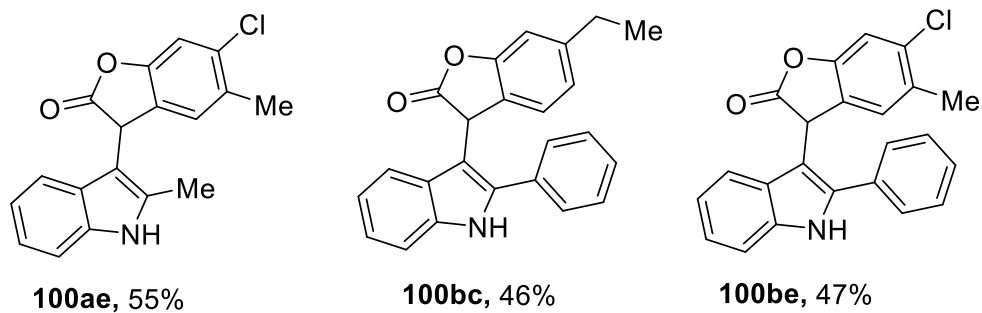
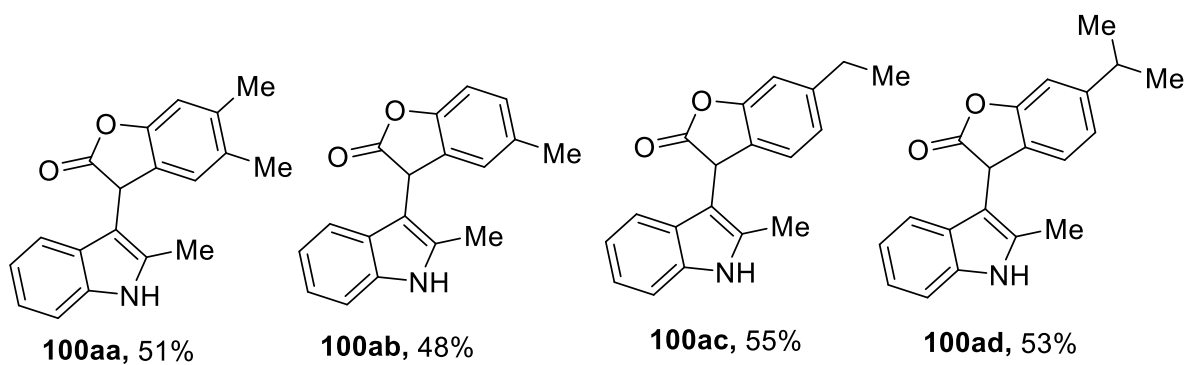
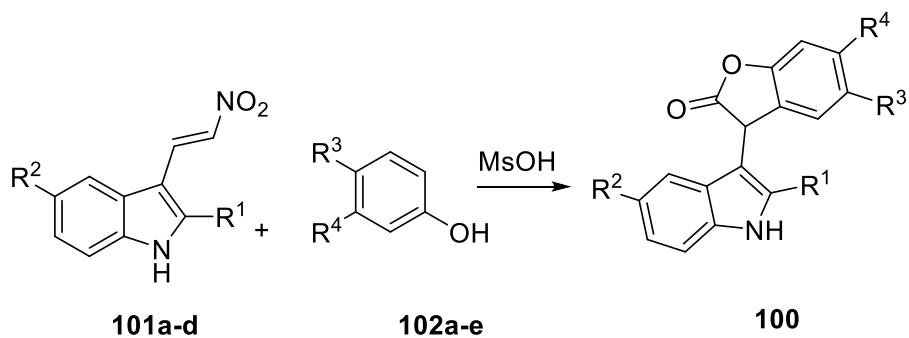
**Таблица 4** - Оптимизация условий синтеза 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов (**100**).

№	кислота (мл/ммоль)	температура, °С	Выход <b>100аа</b> , %	Выход <b>105аа</b> , %
1	ПФК, 80 (2)	80	15	0
2	НСООН (2)	80	0	50
3	НСООН (2)	20	0	40
4	НСООН (2)	40	0	30
5	Cat ZnCl <sub>2</sub> EtOH	80	0	0
6	Cat ZnCl <sub>2</sub> EtOH	80	0	0
7	MsOH (2)	80	28	0
8	MsOH (2)	60	41	0
9	MsOH (2)	40	45	10
10	MsOH (2)	20	0	50
11	<b>MsOH (4)</b>	<b>40</b>	<b>60(55)</b>	<b>0</b>
12	MsOH (4)	20	0	53
13	MsOH (4)	40	34	12
14	TsOH	40	0	31
15	TfOH (4)	40	0	0
16	TfOH (2)	40	0	0
17	CF <sub>3</sub> COOH (4)	40	0	0

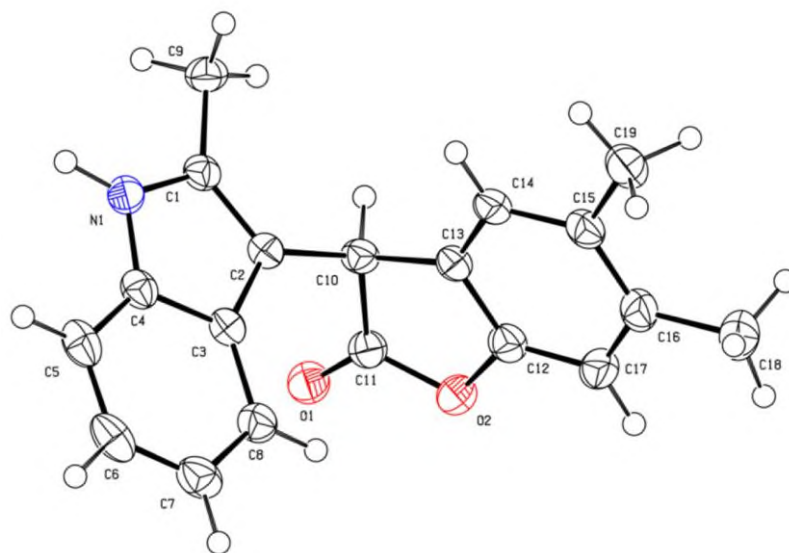
Результаты совпали с приведенными выше, соединение **100аа** было получено как единственный выделяемый продукт, хотя и с невысоким выходом (таблица 4, запись 1). Материальный баланс этой реакции кажется низким, так как большая часть исходных веществ разлагается с образованием полимерных побочных продуктов. Предположив, что условия реакции слишком жесткие, мы решили провести это превращение в присутствии более слабой

кислоты Бренстеда. Эти эксперименты показали, что кислотность муравьиной кислоты недостаточна для протонирования нитроната. Если образование нитроалкана **105** в этих условиях протекало гладко, то последующее превращение в **100** не происходило ни при одной из исследуемых температур (опыты 2–4). Попытка провести реакцию каталитически в присутствии небольших количеств кислот Льюиса (безводный хлорид цинка, опыт 5) или сильной кислоты Бренстеда (MsOH, опыт 6) не увенчалась успехом. Увеличение выхода наблюдалось при проведении реакции в MsOH при 80 и 60 °С, при этом продукт **100** образовывался с выходом 28 и 41% соответственно, а образование нитроалкана **105** не наблюдалось (опыты 7, 8). Это показало, что снижение температуры позволяет положительно влиять на эффективность реакции. Осуществление реакций при 40 °С дало улучшенный выход **100**, хотя также было обнаружено некоторое количество непрореагировавшего нитроалкана. Увеличение количества метансульфокислоты (4 мл на 1 ммоль **101a**) дало заметное улучшение выхода. При комнатной температуре образуется только нитроалкан (опыт 12), но при 40 °С его не удается обнаружить, а вещество **100aa** образуется в виде единственного продукта с выходом 60% по данным <sup>1</sup>H ЯМР. После выделения и очистки в препаративном масштабе выход составил 55% (опыт 11).

Также мы попытались провести процесс под микроволновым облучением (изотермический режим), однако, результат реакции не впечатлил (опыт 13). Скорее всего, такой результат можно объяснить плохой точностью поддержания низкотемпературных параметров нашим СВЧ-оборудованием. Другие сильные кислоты также были протестированы в качестве катализаторов описанной трансформации. В присутствии TsOH наблюдалось образование нитроалкана с низким выходом, при этом большая часть исходного вещества разлагалась (опыт 14). Трифторметансульфокислота вызывала разложение реакционной смеси при использовании в чистом виде или в сочетании с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в качестве соразтворителя (опыты 15, 16). Трифторуксусная кислота также была не эффективна (опыт 17).



Оптимизировав условия реакции, мы наработали небольшую серию 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов **100**, исследовав возможности и ограничения метода, результаты обобщены на **схеме 83**. Стандартные условия реакции обеспечивают неплохой препаративный выход для большого спектра субстратов. Большинство испытанных заместителей и функциональных групп (Alk, Ar, Hal) хорошо выдерживают условия реакции. Образование системы 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-она было однозначно подтверждено рентгеноструктурным анализом одного из соединений (**Рис. 7**).



**Рисунок 7** - Структура 5,6-диметил--3-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-она (**100aa**) по данным РСА (CCDC #2154293), в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

Разработан удобный метод получения 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов **100** основанный на каскадной реакции 3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов **101** с фенолами **102**, катализируемой кислотой Бренстеда. Это превращение включает первоначальное нуклеофильное присоединение фенола к электронодефицитной алкеновой части с последующей внутримолекулярной 5-экзо-триг нуклеофильной атакой и гидролизом с образованием лактонового цикла.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III HD (400 МГц для  $^1\text{H}$ , 101 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) и Bruker DRX-500 1H (500 МГц для  $^1\text{H}$ , 125 МГц для  $^{13}\text{C}$ ), растворители  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-d}_6$ , Ацетон- $\text{d}_6$  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 – элекроспрей (ESI). ИК-спектры записаны на приборах Specord 75 IR (таблетки KBr) или 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.

Коммерчески недоступные полифосфорная кислота 86% [152], нитроалкены [153, 154], гидразоны [155] получены по известным методикам.

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

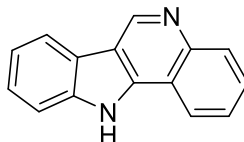
Рентгеноструктурный анализ проводился на автоматическом трех-крупном диффрактометре Bruker SMART APEX-II CCD (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование). Структура была решена при температуре 273.15К с использованием программных пакетов Olex2 и ShelXD, и уточнена с помощью пакета SHELXL с использованием метода наименьших квадратов.

### Синтез 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов (5) (общие методики).

**Метод А (исходя из нитроацетофенона 90).** Смесь 82 мг (0,5 ммоль) 2-нитроацетофенона **90**, 0,5 ммоль соответствующего фенилгидразина **86** и 1,0 г полифосфорной кислоты, содержание P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 86% перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Процесс был сильно экзотермическим. Затем смесь перемешивали при 60 °С до полного исчезновения исходных реагентов (~1,5 ч, контроль ТСХ). Добавляли металлическое олово (1 ммоль), смесь выдерживали еще 2 ч и добавляли ацилирующий агент (1,2 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 130 °С (в качестве синтетического эквивалента HCOOH использовали 1,3,5-триазин, температура в этом случае 100 °С) и выдерживали до полного растворения и полного исчезновения промежуточного продукта (около 2 ч). Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и нейтрализовали 20% водным раствором аммиака (~7 мл) до щелочного pH. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×15 мл), упаривали и очищали колоночной хроматографией, используя в качестве элюента смесь ацетона и гексана (от 1:5 до 1:1).

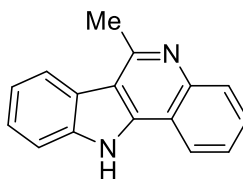
**Метод В (внутримолекулярным аминированием).** В круглодонную колбу на 5 мл загружали *O*-ацетилоксим 2-арил-1*H*-индол-3-карбальдегида **94a–f** (1 ммоль), толуол (1 мл) и SnCl<sub>4</sub> (0,354 мл, 3 ммоль). Смесь кипятили 7–12 ч (контроль методом ТСХ). После завершения реакции смесь охлаждали, выливали в воду (20 мл) и подкисляли 20%-ным водным раствором аммиака (около 20 мл) до pH 9. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (4×20 мл) и растворитель упаривали в вакууме. Продукты очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование ацетон-гексан, 1 : 4→1 : 1).

### 11*H*-Индоло[3,2-*c*]хинолин (5a)

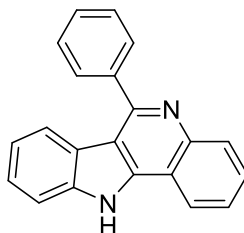


Бесцветные кристаллы, выход: метод А 27 мг (25%), метод В 100 мг (46%), т. пл. 340-341 °С (лит. [13], т. пл. 340-341 °С). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3047, 2775, 1571, 1519, 1462, 1373, 1341, 1242, 1158, 933, 771, 740.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.34 (t, 1 H, H(8),  $J = 7.3$  Hz); 7.55—7.45 (m, 1 H, H(9)); 7.78—7.65 (m, 3 H, H(2), H(3), H(10)); 8.14 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.9$  Hz); 8.32 (d, 1 H, H(1),  $J = 7.8$  Hz); 8.53 (dd, 1 H, H(4),  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.1$  Hz); 9.60 (s, 1 H, H(6)); 12.73 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 111.8 (C(10)), 114.3 (C(6a)), 117.1 (C(6b)), 120.1 (C(9)), 120.6 (C(7)), 121.9 (C(11b)), 122.1 (C(8)), 125.5 (C(2)), 125.7 (C(3)), 128.0 (C(1)), 129.5 (C(4)), 138.8 (C(10a)), 139.8 (C(11a)), 144.8 (C(6)), 145.4 (C(C4a)). MS (ESI—TOF): найдено:  $m/z$  219.0917  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2$ ; вычислено:  $\text{M} = 219.0917$ .  $R_f = 0.19$  (этилацетат),  $R_f = 0.5$  (гексан-ацетон, 1 : 1).

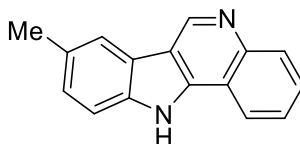
### 6-Метил-11H-индоло[3,2-с]хинолин (5b)



Бесцветные кристаллы, выход: метод А 29 мг (25%), т.пл. 208-210 °С (лит. [13], т. пл. 208-210 °С). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3054, 2932, 2853, 1599, 1555, 1452, 1359, 1114.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.10 (s, 3 H, C(6)Me); 7.37 (ddd, 1 H, H(8),  $J = 8.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 0.6$  Hz); 7.52 (ddd, 1 H, H(9),  $J = 8.1$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 0.8$  Hz); 7.65 (ddd, 1 H, H(2),  $J = 7.9$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 0.9$  Hz); 7.76—7.70 (m, 2 H, H(3), H(10)); 8.06 (d, 1 H, H(7),  $J = 8.1$  Hz); 8.22 (d, 1 H, H(1),  $J = 8.0$  Hz); 8.52 (dd, 1 H, H(4),  $J = 8.0$  Hz,  $J = 0.9$  Hz); 12.90 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 22.5 (Me), 112.0 (C(10)), 113.0 (C(9)), 116.0 (C(7)), 121.0 (C(6a)), 121.6 (C(8)), 122.1 (C(2)), 122.3 (C(3)), 125.3 (C(6b)), 125.4 (C(1)), 127.3 (C(4)), 128.6 (C(11b)), 138.9 (C(10a)), 140.3 (C(11a)), 143.3 (C(4a)), 154.0 (C(6)). MS (ESI—TOF): найдено:  $m/z$  233.1074  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2$ ; вычислено:  $\text{M} = 233.1073$ .  $R_f = 0.5$  (этилацетат),  $R_f = 0.72$  (гексан-ацетон, 1 : 1).

**6-Фенил-11H-индоло[3,2-с]хинолин (5с)**

Бесцветные кристаллы, выход: метод А 35 мг (24%), т.пл. 248-250 °С (лит. [13], т. пл. 248-250 °С). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3172, 3054, 2917, 2843, 1560, 1530, 1501, 1452, 1359, 1320, 1241, 1222.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.14 (ddd, 1 H, H(8),  $J = 8.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 0.9$  Hz), 7.50—7.33 (m, 6 H, H(9), Ph); 7.62—7.57 (m, 2 H, H(2), H(3)); 7.97—7.90 (m, 2 H, H(10), H(7)); 8.24 (dd, 1 H, H(1),  $J = 8.2$  Hz,  $J = 0.8$  Hz); 8.33 (d, 1 H, H(4),  $J = 8.3$  Hz); 12.24 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 111.8 (C(10)), 113.4 (C(6a)), 116.8 (C(6b)), 120.8 (C(9)), 121.8 (C(7)), 121.9 (C(8)), 122.8 (C(11b)), 125.6 (C(2)), 125.6 (C(3)), 128.6 (2 C, C(3)6-Ph, C(5)6-Ph), 128.7 (C(1)), 128.9 (C(4)), 129.0 (2 C, C(2)6-Ph, C(6)6-Ph), 129.1 (C(4)6-Ph), 139.4 (C(1)6-Ph), 140.3 (C(10a)), 141.8 (C(11a)), 145.3 (C(4a)), 156.9 (C(6)). MS (ESI—TOF): найдено:  $m/z$  295.1237  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2$ ; вычислено:  $\text{M} = 295.1230$ .  $R_f = 0.30$  (гексан-этилацетат, 1 : 1),  $R_f = 0.75$  (гексан-ацетон, 1 : 1).

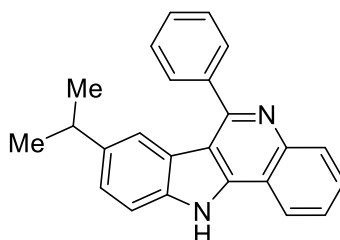
**8-Метил-11H-индоло[3,2-с]хинолин (5d)**

Бесцветные кристаллы, выход: метод А 26 мг (22%), т.пл. 305-311 °С (лит. [13], т. пл. 305-311 °С). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3042, 2773, 2366, 1570, 1363, 1239.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.52 (s, 3 H, H(8)Me); 7.32 (dd, 1 H, H(9),  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz);

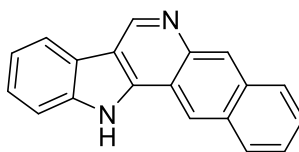


7.61 (d, 1 H, H(10),  $J = 8.3$  Hz); 7.77—7.64 (m, 2 H, H(2), H(3)); 8.14-8.09 (m, 2 H, H(1), H(7)); 8.50 (dd, 1 H, H(4),  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.1$  Hz); 9.54 (s, 1 H, H(6)); 12.59 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 21.2 (C(8)Me), 111.5 (C(10)), 114.1 (C(6a)), 117.2 (C(6b)), 119.8 (C(9)), 122.0 (C(7)), 122.1 (C(11b)), 125.6 (C(2)), 126.9 (C(3)), 127.9 (C(1)), 129.4 (C(8)), 129.5 (C(4)), 137.0 (10a), 139.8 (11a), 144.7 (6), 145.4 (C(4a)). MS (ESI—TOF): найдено:  $m/z$  233.1076  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2$ ; вычислено:  $M = 233.1073$ .  $R_f = 0.24$  (гексан-этилацетат, 4 : 1),  $R_f = 0.44$  (гексан-ацетон, 1 : 1).

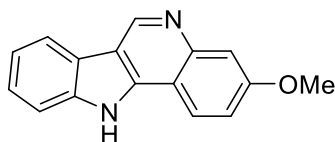
### 8-изо-Пропил-11H-индоло[3,2-с]хинолин (5e)



Бесцветные кристаллы, выход: метод А 44 мг (26%), т. пл. 129.0-132.6 °С (лит. [94], т. пл. 129-132 °С). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3056, 2920, 2366, 1615, 1590, 1557, 1516, 1490, 1443.  $^1\text{H}$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.14 (d, 6 H, H(8)Pr $^i$ ,  $J = 6.9$  Hz); 2.87 (sept, 1 H, H(8)Pr $^i$ ,  $J = 6.9$  Hz); 7.34 (m, 2 H, H(7), H(9)); 7.66—7.60 (m, 4 H, H(3)5-Ph, H(4)5-Ph, H(5)5-Ph, H(10)); 7.71—7.67 (m, 1 H, H(2)); 7.75 (t, 1 H, H(3),  $J = 7.2$  Hz); 7.83 (dd, 2 H, H6-Ph(2), H(6)6-Ph,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz); 8.12 (d, 1 H, H(1),  $J = 8.2$  Hz); 8.55 (d, 1 H, H(4),  $J = 8.0$  Hz); 12.77 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 24.4 (2 C, C(8)Me), 33.4 (C(8)CH), 111.6 (C(10)), 112.0 (C(6a)), 116.4 (C(6b)), 118.0 (C(9)), 121.7 (C(11b)), 121.9 (C(7)), 124.6 (C(2)), 125.6 (C(3)), 128.3 (2 C, C(3)6-Ph, C(5)6-Ph), 128.4 (C(1)), 128.9 (C(4)), 129.0 (2 C, C(2)6-Ph, C(6)6-Ph), 129.4 (C(4)6-Ph), 137.6 (C(1)6-Ph), 140.2 (C(8)), 140.7 (C(10a)), 141.1 (C(11a)), 144.9 (C(4a)), 155.5 (C(6)). MS (ESI—TOF): найдено:  $m/z$  337.1703  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2$ ; вычислено:  $M = 337.1699$ .  $R_f = 0.71$  (гексан-этилацетат, 1 : 1),  $R_f = 0.78$  (гексан-ацетон, 1 : 1).

**12H-Бензо[*g*]индоло[3,2-*c*]хинолин (5f)**

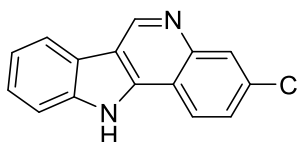
Белые кристаллы, выход: метод В 94 мг (35%), т.пл. 400 °С. IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3494, 2934, 1741, 1462, 1378, 1260, 1077, 1027.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.37 (ddd, 1 H, H(9),  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 0.9$  Hz); 7.50 (ddd, 1 H, H(10),  $J = 8.2$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 1.1$  Hz); 7.67-7.58 (m, 2 H, H(2), H(3)); 7.76 (d, 1 H, H(11),  $J = 8.1$  Hz); 8.27-8.15 (m, 2 H, H(1), H(4)); 8.33 (d, 1 H, H(8),  $J = 7.8$  Hz); 8.79 (s, 1 H, H(13)); 9.12 (s, 1 H, H(5)); 9.67 (s, 1 H, H(7)); 13.02 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.1 (C(11)), 112.6 (C(7a)), 117.5 (C(7b)), 119.9 (C(9)), 120.6 (C(8)), 120.9 (C(10)), 122.4 (C(12b)), 125.2 (C(2)), 126.0 (C(3)), 126.2 (C(1)), 127.4 (C(4)), 127.9 (C(13)), 128.5 (C(5)), 130.6 (C(12a)), 132.5 (C(13a)), 138.4 (C(4a)), 139.2 (C(5a)), 142.9 (C(11a)), 146.9 (C(7)). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 269.1077 [M + H]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_2$ . вычислено: M = 269.1073.  $R_f$  0.26 (гексан-ацетон, 2:1).

**3-Метокси-11H-индоло[3,2-*c*]хинолин (5g)**

Белые кристаллы, выход: метод В 122 мг (49%), т.пл. 303.1-307.8 °С. IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3437, 2930, 1626, 1561, 1500, 1491, 1447, 1378, 1298, 1237, 1187, 1149, 1035.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.94 (s, 3 H, Me); 7.31 (ddd, 1 H, H(8),  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 0.7$  Hz); 7.35 (dd, 1 H, H(2),  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.6$  Hz); 7.45 (ddd, 1 H,

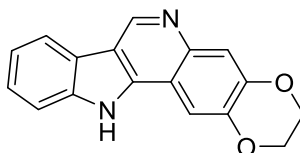
H(9),  $J = 8.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz), 7.55 (d, 1 H, H(4),  $J = 2.5$  Hz); 7.67 (d, 1 H, H(10),  $J = 8.1$  Hz); 8.26 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 8.42 (d, 1 H, H(1),  $J = 9.0$  Hz); 9.52 (s, 1 H, H(6)); 12.57 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 55.4 (Me), 109.0 (C(10)), 111.7 (C(6a)), 111.4 (C(4)), 113.4 (C(11b)), 117.4 (C(8)), 119.9 (C(7)), 120.5 (C(2)), 122.1 (C(6b)), 123.3 (C(9)), 125.2 (C(1)), 138.7 (C(11a)), 140.3 (C(10a)), 145.0 (C(6)), 147.3 (C(4a)), 159.3 (C(3)). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 249.1022  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ . вычислено:  $\text{M} = 249.1022$ .  $R_f$  0.17 (гексан-ацетон, 1 : 1).

### 3-Хлор-11H-индоло[3,2-c]хинолин (5h)



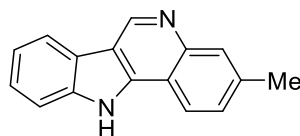
Бесцветные кристаллы, выход: метод В 63 мг (25%), т. пл. 310.1-313.7 °C (лит. [74], т. пл. 310 °C). IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3441, 2930, 2850, 1744, 1626, 1565, 1508, 1454, 1344, 1226, 1138, 1073.  $^1\text{H}$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.36 (t, 1 H, H(8),  $J = 7.5$  Hz); 7.52 (t, 1 H, H(9),  $J = 7.5$  Hz); 7.78-7.71 (m, 2 H, H(2), H(10)); 8.17 (d, 1 H, H(4),  $J = 1.7$  Hz); 8.34 (d, 1 H, H(1),  $J = 7.8$  Hz); 8.56 (d, 1 H, H(7),  $J = 8.8$  Hz); 9.64 (s, 1 H, H(6)); 12.86 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.0 (C(10)), 114.7 (C(6a)), 115.8 (C(11b)), 120.3 (C(8)), 120.9 (C(7)), 121.7 (C(6b)), 124.2 (C(9)), 126.0 (C(1)), 126.2 (C(2)), 128.3 (C(4)), 132.5 (C(11a)), 138.9 (C(3)), 139.6 (C(10a)), 145.9 (C(4a)), 146.1 (C(6)). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 253.0525  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$ . вычислено:  $\text{M} = 253.0527$ .  $R_f$  0.28 (гексан-этилацетат, 1 : 1).  $R_f$  0.33 (гексан-ацетон, 2 : 1).

### 2,3-Дигидро-12H-[1,4]диоксино[2,3-g]индоло[3,2-c]хинолин (5i).



Белые кристаллы, выход: метод В 105 мг (38%), т. пл. 390.0-393.3 °С. IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2983, 1569, 1512, 1474, 1367, 1344, 1290, 1245, 1187, 1069.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 4.41 (s, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.29 (t, 1 H, H(9),  $J = 7.5$  Hz); 7.44 (ddd, 1 H, H(10),  $J = 8.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.0$  Hz); 7.51 (s, 1 H, H(13)); 7.65 (d, 1 H, H(11),  $J = 8.1$  Hz); 7.92 (s, 1 H, H(5)); 8.23 (d, 1 H, H(8),  $J = 7.8$  Hz); 9.37 (s, 1 H, H(7)); 12.41 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 64.2 (C(2)), 64.3 (C(3)), 107.0 (C(5)), 111.7 (C(13)), 112.2 (C(6a)), 113.1 (C(12b)), 114.6 (C(9)), 119.8 (C(8)), 120.4 (C(10)), 122.1 (C(6b)), 125.1 (C(7)), 138.5 (C(12a)), 139.4 (C(11a)), 141.8 (C(5a)), 143.2 (C(7)), 143.4 (C(13a)), 145.3 (C(4a)). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 277.0974  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ . вычислено:  $\text{M} = 277.0972$ .  $R_f$  0.29 (этилацетат).

### 3-Метокси-11H-индоло[3,2-c]хинолин (5g)

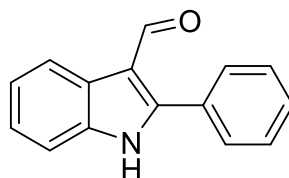


Белые кристаллы, выход: метод В 100 мг (43%), т. пл. 365.7-367.7 °С. IR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3429, 3044, 2934, 168, 1599, 1565, 1496, 1454, 1363, 1340, 1241, 1027.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.56 (s, 3 H, Me); 7.32 (ddd, 1 H, H(8),  $J = 7.9$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 0.8$  Hz); 7.47 (ddd, 1 H, H(9),  $J = 8.2$  Hz,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.1$  Hz); 7.53 (dd, 1 H, H(2),  $J = 8.3$  Hz,  $J = 1.5$  Hz); 7.69 (d, 1 H, H(11),  $J = 8.1$  Hz); 7.93 (s, 1 H, H(4)); 8.28 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 8.41 (d, 1 H, H(1),  $J = 8.3$  Hz); 9.54 (s, 1 H, H(6)); 12.64 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 21.5 (Me), 111.8 (C(10)), 114.0 (C(11b)), 114.9 (C(6a)), 120.0 (C(8)), 120.6 (C(7)), 121.9 (C(9)), 122.0 (C(6b)), 125.4 (C(1)), 127.6 (C(2)), 128.8 (C(4)), 137.7 (C(11a)), 138.7 (C(10a)), 139.9 (C(4a)), 144.8 (C(6)), 145.7 (C(3)). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 233.1076  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2$ . вычислено:  $\text{M} = 233.1073$ .  $R_f$  0.18 (гексан-ацетон, 2 : 1).

## 2-Арилиндол-3-карбальдегиды **92a-f** (общая методика).

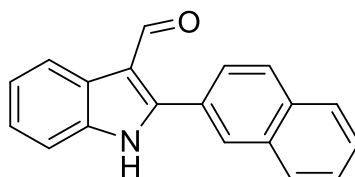
К реактиву Вильсмайера-Хаака (приготовлен из 1 мл оксихлорида фосфора и 3.15 мл ДМФА) добавляли раствор 2-арил-1*H*-индола **91a-f** (0.01 моль) в минимальном количестве ДМФА, поддерживая температура реакции от 10 до 20 °С. Реакционную смесь нагревали при 45 °С в течение 30 мин и выливали в смесь лед-вода (100 мл) и 10%-ный водный раствор NaOH (20 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры. Осадок фильтровали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали.

### 2-Фенил-1*H*-индол-3-карбальдегид (**92a**)



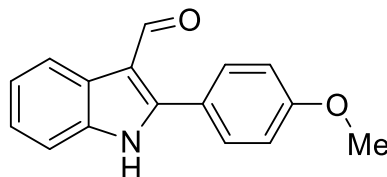
Белые кристаллы, выход 194 мг (88%), т. пл. 236-240 °С (диоксан) (лит. [156], т. пл. 249-250 °С). <sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>), δ: 7.41—7.21 (m, 2 H, H(5), H(6)); 7.52 (d, 1 H, H(7), *J* = 7.9 Hz); 7.67-7.56 (m, 3 H, H(3r), H(4r), H(5r)); 7.85-7.76 (m, 2 H, H(2r), H(6r)); 8.23 (d, 1 H, H(4), *J* = 7.5 Hz); 9.98 (s, 1 H, CHO); 12.43 (s, 1 H, NH). <sup>13</sup>C NMR (DMCO-d<sub>6</sub>), δ: 112.5 (C(3)), 113.9 (C(7)), 121.5 (C(5)), 122.9 (C(6)), 124.2 (C(4)), 126.2 (C(2)), 129.5 (2 C, C(2r), C(6r)); 130.2 (C(3a)), 130.3 (C(4r)), 130.4 (2 C, C(3r), C(5r)); 136.4 (C(1r)), 149.6 (C(7a)), 186.0 (CHO). MS (ESI), найдено: *m/z*: 244.0731 [M + Na]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NNaO. вычислено: M = 244.0733.

### 2-(Нафталин-2-ил)-1*H*-индол-3-карбальдегид (**92b**)

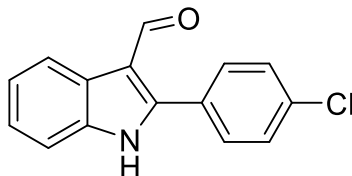


Белые кристаллы, выход 228 мг (84%), т. пл. 242-244 °С (EtOH).  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.16-7.39 (m, 2 H, H(5), H(6)); 7.55 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 7.71—7.59 (m, 2 H, H(6r), H(7r)); 7.91 (dd, 1 H, H(3r),  $J = 8.5$  Hz,  $J = 1.7$  Hz); 8.04 (dd, 1 H, H(4r),  $J = 5.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz); 8.19—8.09 (m, 2 H, H(5r), H(8r)); 8.26 (d, 1 H, H(6r),  $J = 7.3$  Hz); 8.40 (s, 1 H, H(4)); 10.09 (s, 1 H, CHO); 12.60 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.1 (C(7)), 113.8 (C(3)), 121.2 (C(4)), 122.6 (C(5)), 123.9 (C(6)), 125.9 (C(2)), 126.9 (C(6r)), 127.1 (C(7r)), 127.3 (C(8ar)), 127.5 (C(1r)), 127.8 (C(2r)), 128.6 (2 C, C(4r), C(5r)); 129.8 (C(8r)), 132.7 (C(3ar)), 133.2 (C(2r)), 136.2 (C(4ar)), 149.0 (C(7a)), 185.9 (CHO). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 294.0884  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ . вычислено:  $\text{M} = 294.0889$ .  $R_f$  0.66 (EtOAc - гексан, 1 : 1).

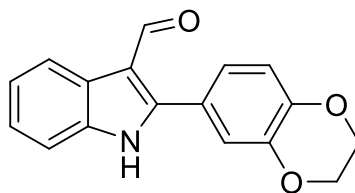
### 2-(4-Метоксифенил)-1H-индол-3-карбальдегид (92с).



Белые кристаллы, выход 221 мг (88%), т. пл. 208-210 °С (EtOH) (лит. [156], т. пл. 207-209 °С).  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 3.86 (s, 3 H, OMe); 7.16 (d, 2 H, H(3r), H(5r),  $J = 8.7$  Hz); 7.20-7.30 (m, 2 H, H(5), H(6)); 7.48 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 7.73 (d, 2 H, H(2r), H(6r),  $J = 8.7$  Hz); 8.19 (d, 1 H, H(4),  $J = 7.5$  Hz); 9.95 (s, 1 H, CHO); 12.30 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 55.5 (OMe), 111.9 (C(7)), 113.1 (C(3)), 114.5 (2 C, C(3r), C(5r)); 121.0 (C(5)), 122.1 (C(2)), 122.4 (C(6)), 123.5 (C(4)), 125.9 (C(4a)), 131.3 (2 C, C(2r), C(6r)); 135.9 (C(1r)), 149.3 (C(7a)), 160.6 (C(4r)), 185.5 (CHO). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 274.0840  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ . вычислено:  $\text{M} = 274.0838$ .  $R_f$  0.54 (EtOAc- гексан, 1 : 4).

**2-(4-Хлорфенил)-1H-индол-3-карбальдегид (92d)**

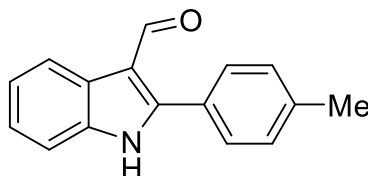
Белые кристаллы, выход 219 мг (86%), т. пл. 262-264 °С (ацетон) (лит. [157], т. пл. 263-265 °С).  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 7.15-7.38 (m, 2 H, H(5), H(6)); 7.52 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 7.66 (d, 2 H, H(3r), H(5r),  $J = 8.2$  Hz); 7.81 (d, 2 H, H(2r), H(6r),  $J = 8.2$  Hz); 8.22 (d, 1 H, H(4),  $J = 7.6$  Hz); 9.97 (s, 1 H, CHO); 12.50 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 112.1 (C(7)), 113.7 (C(3)), 121.1 (C(5)), 122.6 (C(4)), 123.9 (C(6)), 125.8 (C(2)), 128.7 (C(3a)), 129.1 (2 C, C(2r), C(6r)); 131.6 (2 C, C(3r), C(5r)); 134.8 (C(1r)), 136.0 (C(4r)), 147.5 (C(7a)), 185.5 (C=O). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 278.0349 [M + Na] $^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNNaO}$ . вычислено: M = 278.0343.  $R_f$  0.71 (EtOAc-гексан, 1 : 4).

**2-(2,3-Дигидро[b][1,4]диоксин-6-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (92e).**

Белые кристаллы, выход 232 мг (83%), т. пл. 251.3-253.3 °С (ДМФА).  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 4.32 (d, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J = 13.6$  Hz); 7.07 (d, 1 H, H(5r),  $J = 8.3$  Hz); 7.32—7.17 (m, 4 H, H(5), H(6), H(7r), H(8r)); 7.47 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 8.17 (d, 1 H, H(4),  $J = 7.4$  Hz); 9.95 (s, 1 H, CHO); 12.27 (s, 1 H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ : 64.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.9 (C(7)), 113.2 (C(3)), 117.7 (C(5r)), 118.3 (C(8r)), 121.0 (C(7r)), 122.4 (C(5)), 122.8 (C(2)), 123.2 (C(4)), 123.6 (C(6)), 125.9 (C(3a)), 135.8 (C(7r)), 143.7 (C(7a)),

145.1 (C(4ar)), 148.8 (C(8ar)), 185.4 (CHO). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 302.0790  $[M + Na]^+$ .  $C_{17}H_{13}NNaO_3$ . вычислено:  $M = 302.0788$ .  $R_f$  0.51 (EtOAc-гексан, 1 : 1).

### 2-(*n*-Толлил)-1*H*-индол-3-карбальдегид (92f).



Белые кристаллы, выход 209 мг (89%), т. пл. 232-235 °С (EtOH) (лит. [156], т. пл. 239-241 °С).  $^1H$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 2.41 (s, 3 H, Me); 7.19-7.31 (m, 2 H, H(5), H(6)); 7.41 (d, 2 H, H(3r), H(5r),  $J = 7.9$  Hz); 7.50 (d, 1 H, H(7),  $J = 7.8$  Hz); 7.67 (d, 2 H, H(2r), H(6r),  $J = 7.9$  Hz); 8.20 (d, 1 H, H(4),  $J = 7.5$  Hz); 9.96 (s, 1 H, CHO); 12.39 (s, 1 H, NH).  $^{13}C$  NMR (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ : 21.0 (Me), 112.0 (C(7)), 113.3 (C(3)), 121.0 (C(5)), 122.4 (C(4)), 123.7 (C(6)), 125.9 (C(3)), 127.0 (C(3a)), 129.6 (2 C, C(2r), C(6r)); 129.8 (2 C, C(3r), C(5r)), 135.9 (C(4r)), 139.7 (C(1r)), 149.3 (C(7a)), 185.5 (CHO). MS (ESI), найдено:  $m/z$ : 258.0885  $[M + Na]^+$ .  $C_{16}H_{13}NNaO$ . вычислено:  $M = 258.0889$ .  $R_f$  0.65 (EtOAc-гексан, 1 : 4).

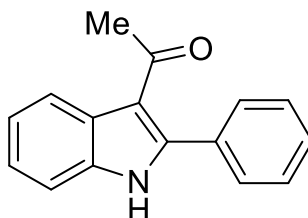
### 2-Арил-3-ацетилиндолы (92g,h). Общая методика.

Соединения получали в соответствии с методом, описанным в работе [157]. К перемешиваемому раствору индола **91** (10.0 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) при 0 °С одной порцией добавляли  $SnCl_4$  (1.44 мл, 12.0 ммоль). После удаления ледяной бани смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем небольшими порциями к суспензии добавляли уксусный ангидрид (2.1 мл, 10.0 ммоль), а затем нитрометан (15 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После обработки льдом и водой (30 мл) смесь фильтровали для удаления неорганических примесей и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над  $MgSO_4$  и концентриро-



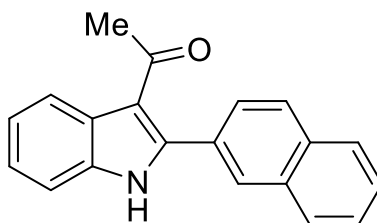
вали при пониженном давлении, остаток очищали перекристаллизацией или колоночной хроматографией (Элюент EtOAc/Петролейный эфир 1:4).

### 2-Ацетил-3-фенил-1*H*-индол (92g)



Бесцветные кристаллы, выход 1 г (43%), т.пл. 232-235 °С (этанол). Лит. [158] т.пл. 171 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.07 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.27 – 7.17 (м, 2H, H(5,6)), 7.43 (д, 1H,  $J = 7.3$ , H(7)), 7.52-7.61 (м, 3H, H(3',4',5')), 7.61-7.68 (м, 2H, H(2',6')), 8.21 (д, 1H,  $J = 7.4$ , H(4)), 12.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 30.1 ( $\text{CH}_3$ ), 111.6 (C(7)), 114.3(C(3)), 121.6 (C(5)), 121.8 (C(6)), 122.9 (C(4)), 127.0 (C(2)), 128.4 (2C, C(2',6')), 129.4 (C(4')), 130.0 (2C, C(3',5')), 132.7 (C(3a)), 135.4 (C(1')), 144.9 (C(7a)), 193.6 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  258.0884  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_1$ . Вычислено:  $M = 258.0889$ .  $R_f = 0.31$  (EtOAc-гексан 1:4).

### 3-Ацетил-2-(нафталин-2-ил)-1*H*-индол (92h)



Белое вещество, Выход 1.2 г (42%), т.пл. 185.3-187.1 °С (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.12 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.18 – 7.30 (м, 2H, H(5,6)), 7.46 (д, 1H,  $J = 7.7$ , H(7)), 7.59 – 7.69 (м, 2H, H(6',7')), 7.76 (дд,

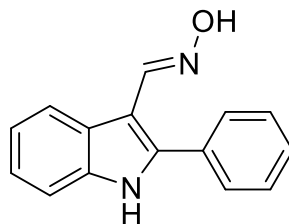
1H,  $J = 8.5, 1.4$ , H(3`)), 8.13 – 8.00 (м, 3H, H(4`,5`,8`)), 8.22 (д, 1H,  $J = 7.4$ , H(4)), 8.24 (с, 1H, H(1`)), 12.22 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 30.3 (CH<sub>3</sub>), 111.7 (C(7)), 114.5 (C(3)), 121.6 (C(5)), 121.9 (C(4)), 123.0 (C(6)), 126.9 (C(1`)), 127.1 (C(8a)), 127.2 (C(6`)), 127.6 (C(7`)), 127.8 (C(4`)), 127.9 (C(3`)), 128.3 (C(5`)), 129.4 (C(8`)), 130.1 (C(2)), 132.5 (C(3a)), 133.0 (C(2`)), 135.6 (C(4a`)), 144.8 (C(7a)), 193.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  308.1052 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NNaO. Вычислено: M = 308.1046. R<sub>f</sub> = 0.31 (EtOAc - гексан 1:4).

### Оксимы 2-ариндол-3-карбальдегидов и 2-арил-3-ацетилиндолов

#### (93a-h). Общая методика.

Смесь 2-арил-1*H*-индол-3-карбальдегида (3-ацетилиндола) **92a-h** (1 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (3 ммоль, 0.207 г), триэтиламин (3 ммоль, 0.3 мл) и этиловый спирт (2 мл) помещали в 5 мл круглодонную колбу и кипятили с обратным холодильником в течение 1-2 часов (контроль ТСХ). После завершения реакции растворитель упаривали, остаток растворяли в этилацетате (20 мл), помещали в делительную воронку и промывали водой (3×15 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Выход количественный. Полученные соединения использовались в дальнейших превращениях без очистки, но при необходимости могут быть очищены колоночной хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат:гексан 1:8-1:4.

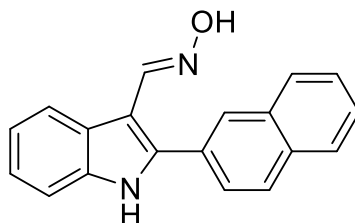
#### Оксим 2-фенил-1*H*-индол-3-карбальдегида (93a)



Белое вещество, т.пл. 179.2-183.1 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,

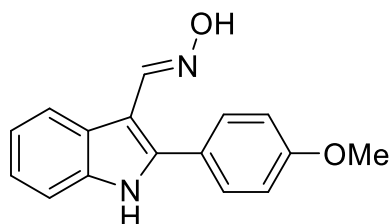
м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 7.13 (т, 1H,  $J = 7.5$ , H(5)), 7.21 (т, 1H,  $J = 7.5$ , H(6)), 7.43 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(7)), 7.48 (т, 1H,  $J = 6.9$ , H(4')), 7.54 – 7.64 (м, 4H, H(2', 3', 5', 6')), 8.08 (д,  $J = 7.9$ , 1H, H(4)), 8.26 (с, 1H, CH=N), 10.72 (с, 1H, NH), 11.76 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 105.8 (C(3)), 111.5 (C(7)), 120.5 (C(5)), 121.9 (C(6)), 122.8 (C(4)), 125.5 (C(2)), 128.6 (C(4')), 129.0 (4C, C(2', 3', 5', 6')), 131.3 (C(3a)), 136.0 (C(1')), 139.7 (C(7a)), 144.3 (CH=N). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  237.1026.  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_1$ . Вычислено:  $M = 237.1022$ .  $R_f = 0.22$  (EtOAc-гексан 1:4).

### Оксим 2-(нафталин-2-ил)-1H-индол-3-карбальдегида (93b)



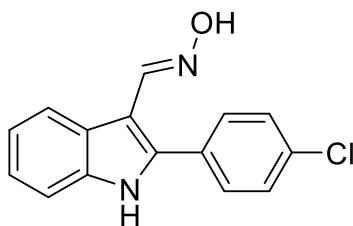
Белое вещество, т.пл. 182.8-187.2 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 7.15 (ддд, 1H,  $J = 7.9, 7.0, 0.8$ , H(5)), 7.23 (ддд, 1H,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$ , H(6)), 7.46 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(7)), 7.64 – 7.57 (м, 2H, H(6', 7')), 7.75 (дд, 1H,  $J = 8.5, 1.7$ , H(4')), 8.03 – 7.98 (м, 1H, H(3')), 8.14 – 8.05 (м, 3H, H(4, 5', 8')), 8.16 (с, 1H, H(1')), 8.37 (с, 1H, CH=N), 10.75 (с, 1H, NH), 11.89 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 106.3 (C(7)), 111.6 (C(3)), 120.6 (C(5)), 122.0 (C(4)), 122.9 (C(6)), 125.6 (C(2)), 126.6 (C(7')), 126.9 (C(6')), 126.9 (C(1')), 127.8 (C(4')), 128.1 (C(3')), 128.3 (C(5')), 128.5 (C(8')), 128.9 (C(8a')), 132.6 (C(3a)), 132.9 (C(2')), 136.6 (C(4a')), 139.6 (C(7a)), 144.4 (C=N). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  387.1181  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1$ . Вычислено:  $M = 387.1179$ .  $R_f = 0.23$  (EtOAc-гексан 1:4).

**Оксим 2-(4-метоксифенил)-1H-индол-3-карбальдегида (93c)**



Белое вещество, т.пл. 203.0-206 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.84 (с, 3H, OMe), 7.15 – 7.08 (м, 3H, H(5,3',5')), 7.18 (ддд, 1H,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$ , H(6)), 7.40 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(7)), 7.57 – 7.50 (м, 2H, H(2',6')), 8.05 (д, 1H,  $J = 7.8$ , H(4)), 8.24 (с, 1H, CH=N), 10.65 (с, 1H, NH), 11.65 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 55.3 (OMe), 105.2 (C(3)), 111.4 (C(7)), 114.5 (2C, C(3',5')), 120.4 (C(5)), 121.7 (C(4)), 122.5 (C(6)), 123.7 (C(2)), 125.6 (C(1')), 130.3 (2C, C(2',6')), 136.2 (C(3a)), 139.8 (C(7a)), 144.5 (CH=N), 159.6 (C(4')). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  267.1123  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено:  $M = 267.1128$ .  $R_f = 0.28$  (EtOAc-гексан 1:4).

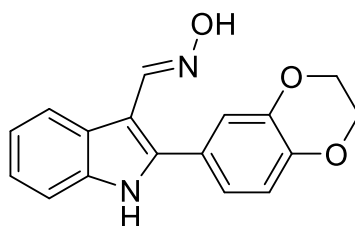
**Оксим 2-(4-хлорфенил)-1H-индол-3-карбальдегида (93d)**



Белое вещество, т.пл. 239.5-256°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.13 (ддд, 1H,  $J = 7.9, 7.0, 0.8$ , H(5)), 7.22 (ддд, 1H,  $J = 8.2, 7.0, 1.1$ , H(6)), 7.43 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(7)), 7.58 – 7.67 (м, 4H, H(2',3',5',6')), 8.08 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(4)), 8.25 (с, 1H, CH=N), 10.78 (с, 1H, NH), 11.81 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 106.3 (C(3)), 111.6 (C(7)), 120.6 (C(5)), 122.0 (C(6)), 123.0 (4), 125.5 (C(3)), 129.0 (2C, C(2',6')), 130.2 (C(3a)), 130.6

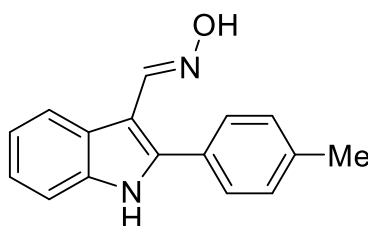
(2C, C(3',5')), 133.3 (C(1')), 136.4 (C(4')), 138.2 (C(7a)), 144.0 (CH=N). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  271.0635  $[M+H]^+$ :  $C_{15}H_{12}Cl_1N_2O_1$ ., Вычислено:  $M = 271.0633$ .  $R_f = 0.29$  (EtOAc-гексан 1:4).

**Оксим 2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1*H*-индол-3-карбальдегида (93e)**



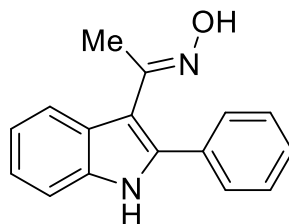
Белое вещество, т.пл. 157.0-165.1°C (ДМФА). Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 4.32 (с, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 7.05 – 7.07 (м, 2H, H(5), H(8')), 7.08 (с, 1H, H(5')), 7.10 – 7.13 (м, 1H, H(7')), 7.18 (ддд, 1H,  $J = 8.2, 7.1, 1.2$ , H(6)), 7.39 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(7)), 8.04 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(4)), 8.24 (с, 1H, CH=N), 10.67 (с, 1H, NH), 11.63 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 64.2 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 64.3 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 105.3 (C(3)), 111.4 (C(7)), 117.3 (C(5')), 117.6 (C(8')), 120.4 (C(7')), 121.7 (C(5)), 122.1 (C(4)), 122.6 (C(6)), 124.4 (C(6')), 125.6 (C(2)), 136.2 (C(3a)), 139.4 (C(7a)), 143.6 (C(8a')), 144.0 (C(4a')), 144.4 (CH=N). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  295.1078  $[M+Na]^+$ .  $C_{17}H_{15}N_2O_3$ . Вычислено:  $M = 295.1077$ .  $R_f = 0.2$  (EtOAc-гексан 1:4).

**Оксим 2-(*n*-толил)-1*H*-индол-3-карбальдегида (93f)**



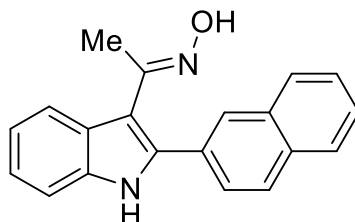
Белое вещество, т.пл. 203.3-205.°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.39 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 7.12 (ддд,  $J = 7.7, 7.2, 0.7$ , 1Н, Н(5)), 7.20 (ддд,  $J = 8.0, 7.3, 0.9$ , 1Н, Н(6)), 7.37 (д,  $J = 8.0$ , 2Н, Н(3',5')), 7.42 (д,  $J = 8.0$ , 1Н, Н(7)), 7.49 (д,  $J = 8.0$ , 2Н, Н(2',6')), 8.07 (д,  $J = 7.9$ , 1Н, Н(4)), 8.26 (с, 1Н,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 10.69 (с, 1Н, NH), 11.70 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 105.5 (C(3)), 111.5 (C(7)), 120.4 (C(5)), 121.8 (C(4)), 122.6 (C(6)), 125.6 (C(2)), 128.5 (C(3a)), 128.8 (2C, C(2',6')), 129.5 (2C, C(3',5')), 136.3 (C(1')), 138.2 (C(4')), 139.8 (C(7a)), 144.4 ( $\text{CH}=\text{N}$ ). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  251.1178  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1$ . Вычислено:  $M = 251.1179$ .  $R_f = 0.34$  (EtOAc-гексан 1:4).

### Оксим 1-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)этан-1-она (93g)



Белое вещество, т.пл. 159.6-162.9°С. Лит. [159] т.пл. 177-180 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.95 (с, 3Н,  $\text{CH}_3$ ), 7.06 (т, 1Н,  $J = 7.6$ , Н(5)), 7.15 (ддд, 1Н,  $J = 8.1, 6.9, 0.9$ , Н(6)), 7.44 – 7.37 (м, 2Н, Н(7,4')), 7.53 – 7.47 (м, 2Н, Н(3',5')), 7.61 – 7.57 (м, 2Н, Н(2',6')), 7.73 (д, 1Н,  $J = 7.9$ , Н(4)), 10.89 (с, 1Н, NH), 11.56 (с, 1Н, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 110.7 (C(3)), 111.4 (C(7)), 119.8 (C(5)), 120.2 (C(4)), 122.0 (C(6)), 127.3 (C(2)), 128.1 (C(4')), 128.5 (2C, C(2',6')), 128.6 (2C, C(3',5')), 132.7 (C(3a)), 135.9 (C(1')), 136.3 (C(7a)), 150.6 (C=N). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  251.1175  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_1$ . Вычислено:  $M = 251.1179$ .  $R_f = 0.22$  (EtOAc-гексан 1:4).

**Оксим 1-(2-(нафталин-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)этан-1-она (93h)**



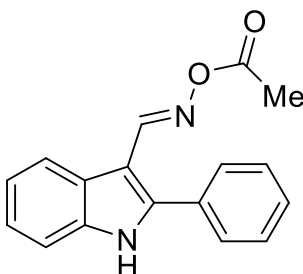
Белое вещество, т.пл. 117.7-126.2 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.99 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.11 – 7.02 (м, 1H, H(5)), 7.21 – 7.13 (м, 1H, H(6)), 7.44 (д, 1H,  $J = 7.5$ , H(7)), 7.60 – 7.51 (м, 2H, H(6',7')), 7.70 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(3')), 7.77 (д, 1H,  $J = 7.7$ , H(4')), 8.08 – 7.91 (м, 3H, H(4,5',8')), 8.14 (с, 1H, H(1')), 10.92 (с, 1H, NH), 11.70 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 111.2 (C(3)), 111.4 (C(7)), 119.9 (C(5)), 120.3 (C(4)), 122.2 (C(6)), 126.58 (C(5')), 126.61 (C(6')), 126.8 (C(3')), 127.2 (C(1')), 127.4 (C(2')), 127.7 (C(4')), 128.0 (C(8')), 128.1 (C(5')), 130.2 (C(3a)), 132.4 (C(8a')), 132.9 (C(4a')), 136.1 (C(2')), 136.3 (C(7a)), 150.7 (C=N). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  301.1339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$ . Вычислено:  $M = 301.1335$ .  $R_f = 0.23$ (EtOAc-гексан 1:4).

***O*-Ацетилоксимы 2-арил-1*H*-индол-3-карбальдегидов и 2-арил-3-ацетил-индолов (94a-h). Общая методика.**

Оксим **93** (1 ммоль) растворяли в 1.2 мл пиридина, по каплям добавляли 101 мг ацетилхлорида (1.3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем, добавляли 50 мл этилацетата и полученный раствор промывали 10% HCl (3×10 мл) и 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3×10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали на роторном испарителе. Выход количественный. Полученные соединения использовалась в дальнейших превращениях без очистки, но при необходимости могут быть очищены колоночной хроматографией на силикагеле, элюент

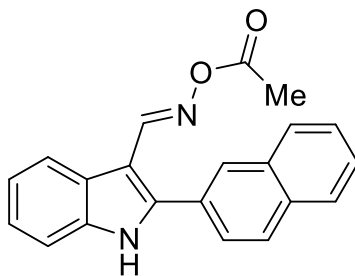
этилацетат:гексан 1:8-1:4.

**2-Фенил-1*H*-индол-3-карбальдегид *O*-ацетилоксим (94а)**



Белое вещество, т. пл. 154.6-159.4°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.19 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.23 (ддд, 1H,  $J = 7.9, 7.2, 0.9$ , H(6)), 7.28 (ддд, 1H,  $J = 8.1, 7.2, 1.2$ , H(5)), 7.49 (д, 1H,  $J = 8.1$ , H(7)), 7.68 – 7.52 (м, 5H, H(2',3',4',5',6')), 8.14 (д,  $J = 7.9$ , 1H, H(4)), 8.55 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 12.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 103.2 (C(3)), 111.9 (C(7)), 121.5 (C(5)), 122.1 (C(6)), 123.5 (C(4)), 125.2 (C(2)), 129.2 (2C, C(2',6')), 129.3 (2C, C(3',5')), 129.4 (C(4')), 130.4 (C(3a)), 136.4 (C(1')), 144.1 (C(7a)), 151.7 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 168.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  301.0953  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_2$ . Вычислено:  $M = 301.0947$ .  $R_f = 0.29$  (EtOAc-гексан 1:4).

**2-(Нафталин-2-ил)-1*H*-индол-3-карбальдегид *O*-ацетилоксим (94b)**

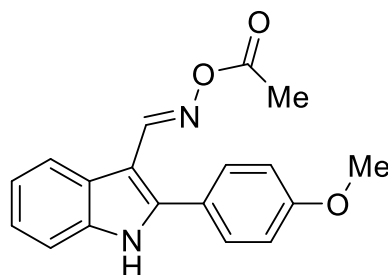


Белое вещество, т.пл. 130.0-136.1 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ ,



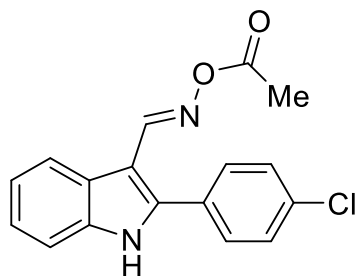
м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.25 (т, 1H,  $J = 7.4$ , H(5)), 7.31 (т, 1H,  $J = 7.7$ , H(6)), 7.53 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(7)), 7.67 – 7.60 (м, 3H, H(4', 6', 7')), 7.79 (дд, 1H,  $J = 8.5, 1.6$ , H(3')), 8.05 – 8.01 (м, 1H, H(8')), 8.15 – 8.08 (м, 2H, H(1', 5')), 8.18 (д,  $J = 8.0$ , 1H, H(4)), 8.66 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 12.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 103.6 (C(3)), 111.9 (C(7)), 121.5 (C(5)), 122.2 (C(4)), 123.6 (C(6)), 125.3 (C(2)), 126.5 (C(6')), 127.0 (C(7')), 127.2 (C(1')), 127.8 (C(4')), 127.8 (C(3a)), 128.5 (C(3')), 128.7 (C(5')), 128.8 (C(8')), 132.8 (C(8a')), 132.9 (C(2')), 136.6 (C(4a')), 144.0 (C(7a)), 151.9 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 168.8 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  351.1110.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_2$ . Вычислено:  $M = 351.1104$ .  $R_f = 0.22$  (EtOAc-гексан 1:4).

### 2-(4-Метоксифенил)-1H-индол-3-карбальдегид *O*-ацетилоксим (94с)



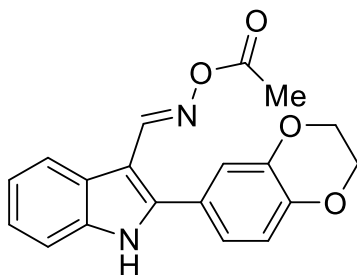
Белое вещество, т.пл. 150.1-154 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.19 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.18 – 7.13 (м, 2H, H(3', 5')), 7.23 – 7.18 (м, 1H, H(5)), 7.23 – 7.29 (м, 1H, H(6)), 7.47 (д, 1H,  $J = 7.8$ , H(7)), 7.55 – 7.63 (м, 2H, H(2', 6')), 8.11 (д, 1H,  $J = 7.6$ , H(4)), 8.52 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 12.09 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 102.5 (C(3)), 111.7 (C(7)), 114.6 (2C, C(3', 5')), 121.4 (C(5)), 121.9 (C(4)), 122.6 (C(2)), 123.2 (C(6)), 125.2 (C(3a)), 130.6 (2C, C(2', 6')), 136.3 (C(1')), 144.3 (C(7a)), 151.9 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 160.2 (C(4')), 168.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  331.1053  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_3$ . Вычислено:  $M = 331.1053$ .  $R_f = 0.12$  (EtOAc-гексан 1:4).

**2-(4-Хлорфенил)-1*H*-индол-3-карбальдегид *O*-ацетилоксим (94d)**



Белое вещество, т.пл. 195.7-205 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.24 (ддд, 1H,  $J = 8.0, 7.1, 1.0$ , H(5)), 7.30 (ддд, 1H,  $J = 7.9, 7.2, 1.2$ , H(6)), 7.50 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(7)), 7.67-7.70 (м, 4H, H(2',3',5',6')), 8.15 (д, 1H,  $J = 7.7$ , H(4)), 8.56 (с, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 12.25 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 103.6 (C(3)), 112.0 (C(7)), 121.6 (C(5)), 122.2 (C(4)), 123.6 (C(6)), 125.1 (C(2)), 129.18 (2C, C(2',6')), 129.2 (C(3a)), 131.0 (2C, C(3',5')), 134.2 (C(1')), 136.5 (C(4')), 142.6 (C(7a)), 151.6 ( $\text{CH}=\text{N}$ ), 168.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  335.0553  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_2$ . Вычислено:  $M = 335.0558$ .  $R_f = 0.33$  (EtOAc-гексан 1:4).

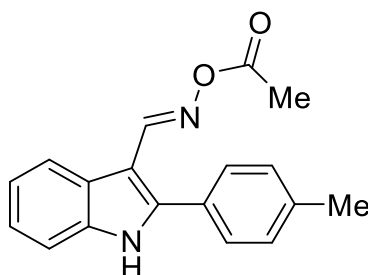
**2-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1*H*-индол-3-карбальдегид *O*-ацетилоксим (94e)**



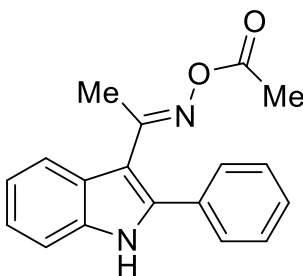
Белый аморфный осадок, Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.19 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.33 (с, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.07 (д, 1H,  $J = 8.3$ , H(8')), 7.11 (дд,

1H,  $J = 8.4, 1.7$ , H(7`)), 7.15 (д, 1H,  $J = 1.7$ , H(5`)), 7.20 (т, 1H,  $J = 7.4$ , H(5)), 7.26 (т, 1H,  $J = 7.2$ , H(6)), 7.45 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(7)), 8.10 (д, 1H,  $J = 7.7$ , H(4)), 8.53 (с, 1H, CH=N), 12.07 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.7 (CH<sub>3</sub>), 64.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 102.7 (C(3)), 111.8 (C(7)), 117.7 (C(5`)), 117.8 (C(8`)), 121.4 (C(5)), 122.0 (C(7`)), 122.4 (C(4)), 123.3 (C(6)), 123.4 (C(2)), 125.2 (C(6`)), 136.3 (C(3a)), 143.7 (C(7a)), 143.9 (C(8a`)), 144.6 (C(4a`)), 151.8 (CH=N), 168.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  359.0996 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: M = 359.1002. R<sub>f</sub> = 0.15 (EtOAc-гексан 1:4).

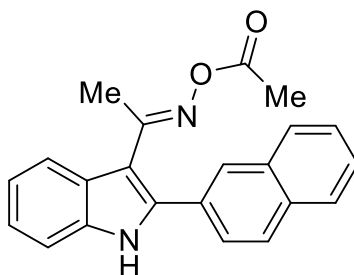
### 2-(*n*-Толил)-1H-индол-3-карбальдегид *O*-ацетилоксим (94f)



Белое вещество, т.пл. 165.1-168.8°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.19 (с, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.24 – 7.19 (м, 1H, H(5)), 7.31 – 7.24 (м, 1H, H(6)), 7.40 (д, 2H,  $J = 8.0$ , H(2`,6`)), 7.48 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(7)), 7.54 (д, 2H,  $J = 8.1$ , H(3`,5`)), 8.12 (д, 1H,  $J = 7.7$ , H(4)), 8.53 (с, 1H, CH=N), 12.14 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.7 (COCH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 102.9 (C(3)), 111.8 (C(7)), 121.4 (C(5)), 122.0 (C(4)), 123.3 (C(6)), 125.2 (C(2)), 127.5 (C(3a)), 129.1 (2C, C(2`,6`)), 129.7 (2C, C(3`,5`)), 136.4 (C(1`)), 139.1 (C(4`)), 144.3 (C(7a)), 151.8 (CH=N), 168.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено: 315.1099  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>1</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: M = 315.1104. R<sub>f</sub> = 0.37 (EtOAc-гексан 1:4).

**2-Фенил-3-ацетил-1*H*-индол *O*-ацетилоксим (94g)**

Белое вещество, т.пл. 116.1-120.6°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.05 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.21 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 7.13 (ддд, 1H,  $J = 8.0, 6.9, 0.8$ , H(5)), 7.21 (ддд, 1H,  $J = 7.9, 6.9, 0.8$ , H(6)), 7.44 (д, 1H,  $J = 8.0$ , H(4)), 7.47 – 7.56 (м, 3H, H(3',4',5')), 7.58 – 7.63 (м, 2H, H(2',6')), 7.99 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(7)), 11.89 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 17.3 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 107.9 (C(3)), 111.5 (C(7)), 120.6 (C(5)), 120.9 (C(6)), 122.6 (C(4)), 126.5 (C(2)), 128.7 (2C, C(2',6')), 128.8 (C(4')), 129.1 (2C, C(3',5')), 132.1 (C(3a)), 135.8 (C(1')), 139.7 (C(7a)), 160.4 (C=N), 168.6 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  315.1109  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_2$ . Вычислено:  $M = 315.1104$ .  $R_f = 0.32$  (EtOAc-гексан 1:4).

**2-(Нафталин-2-ил)-3-ацетил-1*H*-индол *O*-ацетилоксим (94h)**

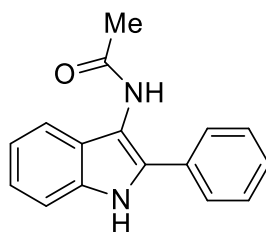
Желтая жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.80 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 7.21 (т, 1H,  $J = 7.2$ , H(5)), 7.30 (т, 1H,  $J = 7.1$ , H(6)), 7.45 – 7.59 (м, 4H, H(7), H(4',6',7')), 7.64 (дд, 1H,  $J = 8.5, 1.5$ , H(3')),

7.85 – 7.95 (м, 3H, H(4,5',8')), 8.63 (с, 1H, H(1')), 8.00 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 19.6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ), 21.7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}=\text{N}$ ), 108.3 (C(3)), 111.4 (C(7)), 120.7 (C(5)), 121.3 (C(4)), 123.3 (C(6)), 125.2 (C(6')), 126.7 (C(7')), 127.0 (C(2)), 127.1 (C(1')), 127.2 (C(4')), 128.0 (C(3')), 128.4 (C(5')), 129.2 (C(8')), 129.4 (C(8a')), 133.3 (C(3a)), 133.4 (C(4a')), 135.9 (C(2')), 136.8 (C(7a)), 160.7 (C(C=N)), 168.9 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  365.1269.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_2$ . Вычислено:  $M = 365.1260$ .  $R_f = 0.26$  (EtOAc-гексан 1:4).

### 2-Арил-3-ацетаминдолы (95a,b). Общая методика.

Были получены из *O*-ацетилоксимов 2-арил-3-ацетилиндолов **94g,h** по методике, описанной для 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов **5**. Очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент этилацетат:гексан 1:4-1:1.

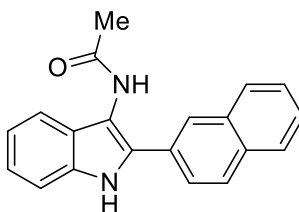
### *N*-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)ацетамид (95a)



Белое вещество, Выход 230 мг (92%), т.пл. 206.1-207.7°C (Бензол). Лит. [160] т.пл. 199–203 °С. ИК-спектр (НПВО),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3265, 2918, 2861, 1664, 1588, 1542, 1477, 1443, 1393, 1371, 1275. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.10 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.00 (т, 1H,  $J = 7.4$ , H(5)), 7.13 (т, 1H,  $J = 7.5$ , H(6)), 7.32 (д, 1H,  $J = 8.1$ , H(4)), 7.37 (т, 2H,  $J = 7.7$ , H(3',5')), 7.46-7.52 (м, 2H, H(4,4')), 7.78 (д, 2H,  $J = 7.8$ , H(2',6')), 9.44 (с, 1H, NHCO), 11.38 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 110.8 (C(3a)), 111.4 (C(7)), 118.5 (C(5)), 119.0 (C(4)), 121.9 (C(6)), 126.2 (C(2)), 126.7 (2C, C(2,6)), 127.4 (C(4')), 128.7 (2C, C(3,5)), 131.3 (C(7a)), 131.7 (C(3)), 134.5

(C(1')), 169.6 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  273.1003  $[M+Na]^+$ .  $C_{16}H_{14}N_2Na_1O_1$ . Вычислено:  $M = 273.0998$ .  $R_f = 0.17$  (EtOAc-гексан 1:1).

### ***N*-(2-(нафталин-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)ацетамид (95b)**



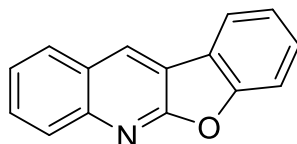
Белое вещество, выход 270 мг (90%), т.пл. 189.8-191.1°C (бензол). ИК-спектр (НПВО),  $\nu/cm^{-1}$ : 3364, 3258, 3048, 2926, 1649, 1504, 1367, 1344, 1313, 1271, 1245, 1012. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.16 (с, 3H,  $CH_3$ ), 7.04 (ддд, 1H,  $J = 7.8, 6.9, 0.7$ , H(5)), 7.17 (ддд, 1H,  $J = 8.1, 7.0, 1.0$ , H(6)), 7.39 (д, 1H,  $J = 7.9$ , H(4)), 7.44 (д, 1H,  $J = 8.1$ , H(7)), 7.62 – 7.52 (м, 2H, H(6',7')), 7.93 – 7.99 (м, 3H, H(3',4',5')), 8.03 (д, 1H,  $J = 8.8$ , H(8')), 8.31 (с, 1H, H(1')), 9.57 (с, 1H, NHCO), 11.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 22.9 ( $CH_3$ ), 111.4 (C(3a)), 111.4 (C(7)), 118.6 (C(5)), 119.2 (C(4)), 122.1 (C(6)), 124.8 (C(6')), 125.2 (C(7')), 126.2 (C(8a')), 126.3 (C(1')), 126.7 (C(3')), 127.7 (C(4')), 128.0 (C(5')), 128.2 (C(8')), 129.3 (C(2)), 131.1 (C(7a)), 132.1 (C(2')), 133.1 (C(3)), 134.8 (C(4a')), 169.7 (C=O). Масс спектр (ESI - TOF) найдено:  $m/z$  323.1160  $[M+Na]^+$ .  $C_{20}H_{16}N_2Na_1O_1$ . Вычислено:  $M = 323.1155$ .  $R_f = 0.39$  (Ацетон:Гексан 1:1),  $R_f = 0.67$  (EtOAc-гексан 1:1)

### **Общая методика синтеза бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов (3)**

В колбу Эрленмейера вместимостью 10 мл помещали индол (1.00 ммоль), 1-метокси-2-(2-нитровинил)бензол (1.20 ммоль) и 80 % ПФК (2.0 г). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 часа, затем при 130 °С в течение 2 часов. Добавляли пиридин (2.0 мл), колбу снабжали обратным холодильником,

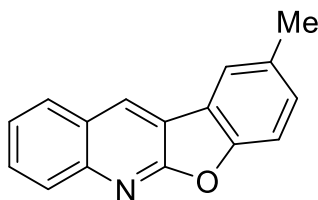
смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин, а затем нагревали до температуры кипения с обратным холодильником (около 310-320 °С). За ходом реакции следили с помощью ТСХ. По завершении смесь охлаждали до 50 °С, разбавляли водой (40 мл), нейтрализовали водным раствором аммиака (20%, 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Оставшееся масло очищали препаративной колоночной хроматографией, элюируя смесью EtA-Ос/гексан (1:10-1:8).

### Бензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3a)



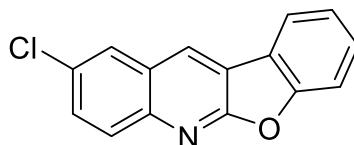
Бесцветные кристаллы, выход: 105 мг (48%), т. пл. 190-191 °С.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.77 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 (dt,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 7.56 (ddt,  $J = 8.2, 7.0, 1.1$  Hz, 2H), 7.40 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): 162.7, 156.0, 146.1, 129.8, 129.5, 129.3, 128.6, 128.3, 126.2, 125.3, 123.6, 122.4, 121.9, 117.9, 112.2. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  : 3070, 2935, 2853, 1734, 1655, 1592, 1508, 1457, 1395, 1243, 1199, 1178, 1016, 910, 867. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 242.0573  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NNaO}$ . Вычислено:  $M = 242.0576$  (1.5 ppm).  $R_f = 0.49$  (EtOAc-гексан, 1:8).

### 2-Метилбензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3b)



Бесцветные кристаллы, выход: 79 мг (34%), т. пл. 292- 293 °С.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 8.2, 6.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): 154.3, 145.9, 133.3 (2C), 130.5, 129.7, 129.2, 128.5, 128.3, 126.2, 125.2, 122.2, 121.9, 118.1, 111.8, 21.5; IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 2925, 2858, 1944, 1891, 1828, 1737, 1655, 1609, 1583, 1508, 1477, 1380, 1322, 1175, 1122, 1014. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 256.0726  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NNaO}$ . Вычислено:  $M = 256.0733$  (2.7 ppm).  $R_f = 0.51$  (EtOAc-гексан, 1:8).

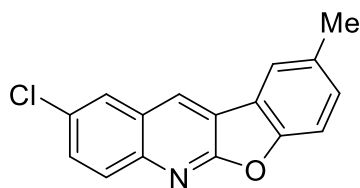
### 9-Хлорбензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3с)



Бесцветные кристаллы, выход: 73 мг (29%), т. пл. 219.5-221 °С.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.06 – 8.02 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.59 (m,  $J = 8.3, 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.43 (m,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.8, 156.2, 144.5, 130.9, 130.6, 130.2, 130.0, 128.1, 126.9, 126.8, 123.8, 122.12, 122.0, 118.9, 112.4. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  : 2925, 2858, 1918, 1560, 1501, 1465, 1388, 1352, 1178, 1075, 908. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 276.0180  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClNNaO}$ . Вычислено:  $M = 276.0187$  (2.4 ppm).  $R_f = 0.66$  (EtOAc-гексан, 1:4).

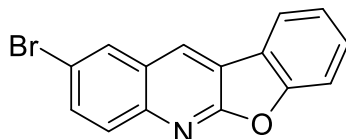
### 9-Хлор-2-метилбензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3d)



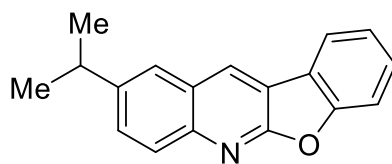


Бесцветные кристаллы, выход: 85 mg (32%), т. пл. 233.2-234.5 °С.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.1, 154.5, 144.4, 133.5, 131.0, 130.7, 130.4, 130.1, 127.8, 126.8, 126.8, 122.1, 121.9, 119.0, 111.9, 21.5. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  : 2926, 2858, 1812, 1609, 1479, 1253, 1183, 1075, 916, 807. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 268.0519  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClNO}$ , Вычислено:  $M = 268.0524$  (1.6 ppm).  $R_f = 0.76$  (EtOAc-гексан, 1:4).

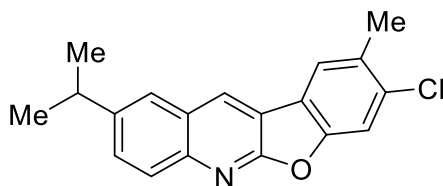
### 9-Бромбензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3e)



Желтые кристаллы, выход: 77 мг (26%), т. пл. 217.2- 219 °С.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.9, 2.2$  Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.59 (m,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.3, 144.7, 133.1, 130.3, 130.2, 130.0, 129.5, 128.1, 127.4, 123.9, 122.1, 122.0, 118.83, 118.80, 112.4. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  : 2921, 2863, 1740, 1622, 1489, 1347, 1277, 1173, 1077, 1031, 872. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 319.9674  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrNNaO}$ . Вычислено:  $M = 319.9681$  (2.4 ppm).  $R_f = 0.51$  (EtOAc-гексан, 1:4).

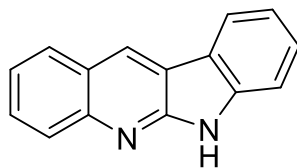
**9-Изопропилбензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3f)**

Бесцветные кристаллы, выход: 78 мг (30%), т. пл. 112-113 °С.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 7.7, 0.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56 (td,  $J = 8.2, 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.40 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 3.15 (hept,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): 162.5, 156.0, 145.8, 145.0, 129.8, 129.3, 128.9, 128.4, 126.3, 124.5, 123.5, 122.6, 121.8, 117.7, 112.2, 34.2, 29.9, 24.1. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  : 3074, 2920, 2853, 1925, 1734, 1650, 1619, 1505, 1457, 1378, 1349, 1325, 1226, 1209, 1130. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 284.1045  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}$ . Вычислено:  $M = 284.1046$  (0.1 ppm).  $R_f = 0.66$  (EtOAc-гексан, 1:8).

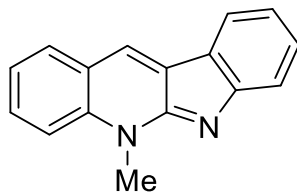
**3-Хлор-2-метил-9-изопропилбензофуоро[2,3-*b*]хинолин (3g)**

Бесцветные кристаллы, выход: 108 мг (35%), т. пл. 149-150 °С.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.14 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz): 162.6, 154.5, 146.0, 144.9, 137.7, 130.0, 129.4, 128.8, 128.4, 126.3, 124.5, 121.8, 121.6, 117.0, 114.1, 34.2, 29.9, 24.1, 21.4. IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  : 3074, 2920, 2853, 1925, 1734, 1650, 1619, 1505, 1457, 1378, 1349, 1325, 1226, 1209, 1130. HRMS (ES

TOF)  $m/z$  найдено: 332.0804  $[M+Na]^+$   $C_{19}H_{16}ClNaO$ . Вычислено:  $M = 332.0813$  (2.7 ppm).  $R_f = 0.71$  (EtOAc-гексан, 1:8).

**6H-Индоло[2,3-*b*]хинолин, норнеокриптолепин (2)**

В колбу Эрленмейера на 10 мл загружают 2-(4-метоксифенил)индол (1.00 ммоль, 223 мг),  $\beta$ -2-динитростирол (1.10 ммоль, 213 мг), оловянные опилки (3.00 ммоль, 357 мг) и ПФК (3 г, содержание  $P_2O_5$  80%). Смесь энергично перемешивали и нагревали при 110 °С в течение 2 часов. Затем температуру повышали до 180 °С и перемешивание продолжали еще 2 ч, после чего смесь охлаждали до 50 °С, разбавляли водой (40 мл), нейтрализовали водным раствором аммиака (20%, 20 мл) и экстрагировали смесью этанола и этилацетата (1:2, 2  $\times$  50 мл). Объединенные органические экстракты сушили  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали препаративной колоночной хроматографией, элюируя смесью  $CH_2Cl_2/EtOAc$  (7:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного кристаллического твердого вещества, т. пл. 334.7-338 °С (Лит. [60] т. пл 332-334 °С),  $R_f = 0.26$  ( $DCM/EtOAc$ , 5:1),  $R_f = 0.29$  ( $PhH/EtOAc$ , 4:1). Выход 70 мг (32%).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11.69 (br. s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.72 (ddd,  $J = 8.4, 6.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 7.27 (ddd,  $J = 8.0, 6.9, 1.3$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  152.9, 146.3, 141.5, 128.7 (2C), 128.2, 127.6, 127.0, 123.7, 122.8, 121.9, 120.3, 119.7, 117.9, 110.9. IR (KBr)  $\nu_{max}/cm^{-1}$  : 3108, 2925, 2853, 1891, 1732, 1713, 1614, 1578, 1462, 1407, 1231, 1128.

**5-Метил-5*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин, неокриптолепин (1)**

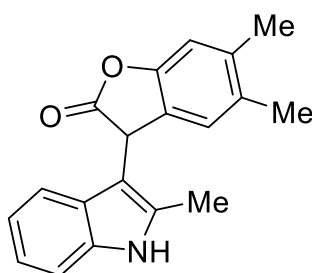
6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолин (**2**) (1.00 ммоль, 218 мг), Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.30 ммоль, 164 мг), MeCN (0.5 мл) загружали в СВЧ-реактор G10, герметизировали и нагревали до 120 °С. в течение 1 часа (Anton Paar Monowave 300, ИК-измерение температуры). Затем смесь нейтрализовали 10%-ным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (2 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали препаративной колоночной хроматографией, элюируя смесью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (3:2), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического твердого вещества, т. пл. 103.1-106.3 °С (Лит. [60] т. пл. 105-107 °С). R<sub>f</sub> = 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 3:2). Выход 190 мг (82%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 3H), 7.56 (td, J = 8.3, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 4.39 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5, 155.6, 137.1, 130.5, 130.1, 129.5, 128.4, 128.3, 124.2, 122.1, 121.2, 121.0, 120.0, 117.8, 114.3, 33.2. IR (KBr) ν<sub>max</sub>/cm<sup>-1</sup>: 2930, 2862, 1727, 1645, 1614, 1566, 1520, 1496, 1457, 1416, 1294, 1202, 1123.

**Получение 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов (100aa–8dd)****(общая методика).**

В круглодонную колбу на 5 мл, снабженную магнитной мешалкой, загружали соответствующий 3-(2-нитровинил)индол **101** (1 ммоль), фенол **102** (1.0 ммоль), MeSO<sub>3</sub>H (4 мл). Смесь энергично перемешивали и нагревали до 40 °С в течение 1 ч, наблюдая за ходом реакции с помощью ТСХ. После израс-

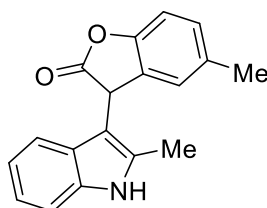
ходования исходного 3-(2-нитровинил)индола реакцию массу нейтрализовали 25%-ным водным раствором аммиака до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (3X25 мл). Объединенные органические экстракты промывали, сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который далее очищали препаративной колоночной хроматографией на силикагеле.

**5,6-Диметил-3-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-оне (100aa)**



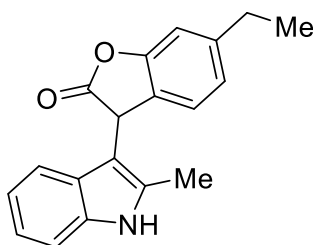
Бесцветные кристаллы, т. пл. 224.7–225.9 °C (EtOH),  $R_f = 0.49$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 148 мг (51%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.14–7.04 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0, 152.1, 137.7, 135.3, 133.6, 132.7, 127.1, 125.8, 124.8, 121.7, 120.0, 117.8, 111.8, 110.7, 105.6, 41.5, 20.5, 19.6, 12.0. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3372, 3101, 3053, 1779, 1491, 1455, 1302, 1238, 1115. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 314.1149 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $\text{M} = 314.1151$  (0.8 ppm).

**5-Метил-3-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-он (100ab).**



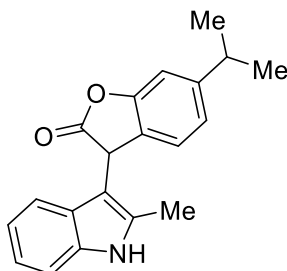
Бесцветные кристаллы, т. пл. 175–175 °С (EtOH),  $R_f = 0.3$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 134 мг (48%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.16–7.07 (m, 3H), 6.93 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9, 151.8, 135.3, 134.2, 133.8, 129.5, 127.7, 126.9, 125.6, 121.7, 119.9, 117.7, 110.8, 110.4, 105.2, 41.7, 21.2, 11.8. IR,  $\nu_{\text{max/cm}^{-1}}$ : 3364, 2974, 2934, 1817, 1789, 1620, 1480, 1465, 1307, 1230, 1132. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 300.0984 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 300.0995$  (3.8 ppm).

**5-Этил-3-(2-метил-1H-индол-3-ил)бензофуран-2(3H)-он (100ac).**



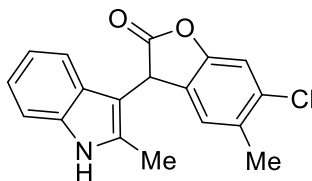
Бесцветные кристаллы, т. пл. 175–175 °С (EtOH),  $R_f = 0.51$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 160 мг (55%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.21–7.11 (m, 2H), 7.09 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 5.09 (s, 1H), 2.55 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.15 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9, 151.9, 140.8, 135.3, 133.8, 128.3, 127.7, 127.0, 124.5, 121.6, 119.9, 117.7, 110.7, 110.5, 105.2, 41.7, 28.6, 16.0, 11.8. IR,  $\nu_{\text{max/cm}^{-1}}$ : 3396, 3061, 2966, 1813, 1783, 1733, 1481, 1461, 1242, 1135. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 314.1150 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 314.1151$  (0.5 ppm).

**5-Изопропил-3-(2-метил-1H-индол-3-ил)бензофуран-2(3H)-он (100ad).**



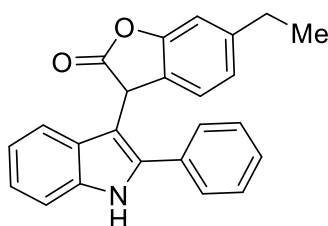
Желтое масло,  $R_f = 0.3$  (EtOAc-гексан-, 1:4). Выход: 162 мг (53%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99–6.74 (m, 3H), 5.11 (s, 1H), 2.95–2.66 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.7, 152.0, 145.5, 135.3, 133.7, 127.5, 127.2, 126.9, 123.2, 121.7, 120.0, 117.8, 110.7, 110.5, 105.3, 41.7, 34.0, 24.5, 24.1, 12.0. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3369, 2976, 2937, 1812, 1776, 1629, 1455, 1323, 1237, 1139. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 328.1295 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 328.1308$  (3.8 ppm).

**5-Хлор-6-метил-3-(2метил-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-он (100ae)**



Желтое масло,  $R_f = 0.28$  (EtOAc-гексан-, 1:4). Выход: 172 мг (55%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17–7.06 (m, 3H), 6.96 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.9, 152.3, 137.4, 135.3, 133.8, 129.9, 126.8, 126.7, 125.5, 121.9, 120.2, 117.6, 113.1, 110.8, 104.8, 41.5, 20.8, 12.0. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3403, 2962, 1811, 1787, 1622, 1482, 1459, 1299, 1230, 1138, 1069, 1051, 906, 733. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 312.0792 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$ . Вычислено:  $M = 312.0786$  (-2.1 ppm).

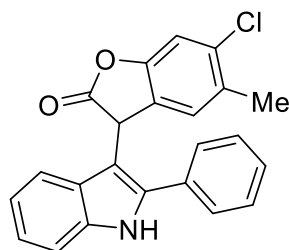
**5-Этил-3-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-он (100bc)**



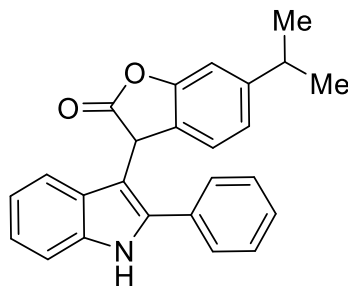


Бесцветные кристаллы, т. пл. 201.1–203.3 °С (EtOH),  $R_f = 0.68$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 162 мг (46%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.82–7.66 (m, 2H), 7.56–7.42 (m, 3H), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 3H), 7.00–6.86 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.52 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8, 151.9, 140.8, 138.3, 136.0, 132.0, 129.3 (2C), 128.9, 128.7 (2C), 128.4, 127.6, 127.0, 124.6, 122.9, 120.5, 119.1, 111.3, 110.5, 106.0, 42.1, 28.6, 16.0. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3050, 2927, 1815, 1618, 1487, 1457, 1310, 1270, 1236, 1137, 1049. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 376.1319 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 376.1308$  (-3.0 ppm).

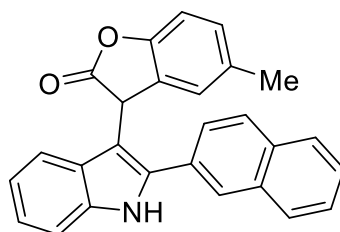
### 5-Изопропил-3-(2-фенил-1H-индол-3-ил)бензофуран-2(3H)-он (100bd)



Бесцветные кристаллы, т. пл. 212.5–214.2 °С (EtOH),  $R_f = 0.63$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 158 мг (43%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.47 (dt,  $J = 24.5, 7.4$  Hz, 3H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.24–7.11 (m, 3H), 7.00–6.86 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.88–2.72 (m, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9, 152.0, 145.5, 138.3, 136.0, 132.0, 129.3 (2C), 129.0, 128.7 (2C), 127.5, 127.0, 126.9, 123.3, 122.8, 120.4, 119.1, 111.2, 110.5, 105.9, 42.1, 33.9, 24.4, 24.1. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3420, 3061, 2974, 1809, 1483, 1449, 1240, 1138, 1047. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 390.1468 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 390.1464$  (-0.9 ppm).

**5-Хлор-6-метил-3-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-он (100be)**

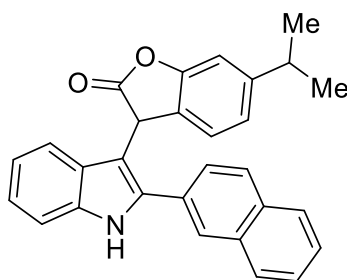
Бесцветные кристаллы, т. пл. 186.2–188.2 °С (EtOH),  $R_f = 0.69$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 175 мг (47%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.56–7.43 (m, 3H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.21–7.15 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.1, 152.3, 138.5, 137.5, 136.0, 131.7, 129.9, 129.4 (2C), 129.1, 128.7 (2C), 126.7, 126.7, 125.6, 123.0, 120.6, 118.8, 113.1, 111.4, 105.3, 41.9, 20.9. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3431, 3053, 2926, 1807, 1473, 1453, 1399, 1379, 1264, 1183. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 396.0759 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 396.0762$ , (0.6 ppm).

**5-Метил-3-(2-(нафталин-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-он (100cb)**

Бесцветная вязкая жидкость,  $R_f = 0.66$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 159 мг ( $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 6.3, 3.3$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.61–7.53 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.21–7.15 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H),

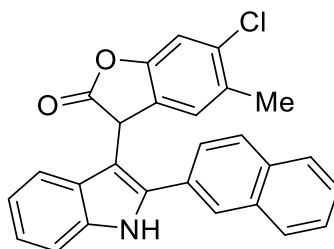
6.90 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.9, 151.8, 138.3, 136.2, 134.2, 133.5, 133.2, 129.6, 129.3, 129.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.7, 127.1, 127.0, 126.9, 126.1, 125.7, 123.0, 120.5, 119.0, 111.3, 110.5, 106.4, 42.1, 21.2. IR,  $\nu$  max/cm $^{-1}$ : 3372, 3065, 2986, 1809, 1783, 1735, 1489, 1242, 1140. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 412.1309 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 412.1308$  (-0.3 ppm).

**5-Изопропил-3-(2-(нафталин-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензофуран-2(3H)-он (100cd)**



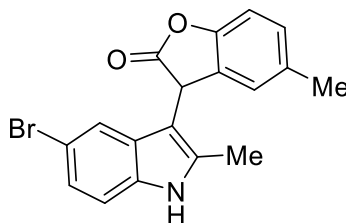
Бесцветные кристаллы, т. пл. 214–216 °C (EtOH),  $R_f = 0.48$  (EtOAc-гексан, 1:4). Выход: 246 мг (59%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.55 (dd,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.17 (q,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.93–2.61 (m, 1H), 1.10 (dd,  $J = 9.7, 6.8$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0, 152.0, 145.5, 138.3, 136.2, 133.5, 133.2, 129.3, 129.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5, 127.1, 127.90, 126.9, 126.9, 126.1, 123.3, 122.9, 120.5, 119.1, 111.3, 110.5, 106.3, 42.2, 33.9, 24.4, 24.1. IR,  $\nu$  max/cm $^{-1}$ : 3418, 3078, 2936, 1845, 1612, 1456, 1399, 1365, 1323, 1214, 1178. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 418.1793 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ . Вычислено:  $M = 418.1802$  (2.0 ppm).

**5-Хлор-6-метил-3-(2-(нафталин-2-ил)-1H-индол-3-ил)бензофуран-2(3H)-он (100ce)**



Бесцветные кристаллы, т. пл. 218–219 °С (EtOH),  $R_f = 0.48$  (EtOAc-гексан, 1:4). Выход: 224 мг (53%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96–7.84 (m, 3H), 7.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.55 (dt,  $J = 6.4, 3.5$  Hz, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.20–7.16 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.3, 152.2, 147.4, 138.4, 137.4, 136.1, 133.4, 133.2, 130.4, 129.9, 129.1, 128.4, 127.9, 127.0, 126.6, 126.0, 125.5, 124.4, 123.0, 120.7, 120.6, 118.7, 113.0, 111.5, 105.6, 42.0, 20.8. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3415, 3065, 2926, 1805, 1628, 1606, 1474, 1455, 1397, 1371, 1347, 1254, 1178, 1061, 906. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 446.0909 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{NNaO}_2$ . Вычислено:  $M = 446.0918$  (2.2 ppm).

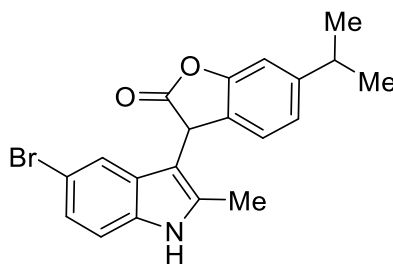
**3-(5-Бром-2-метил-1H-индол-3-ил)-5-метилбензофуран-2(3H)-он (100db)**



Желтая вязкая жидкость,  $R_f = 0.34$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 202 мг (57%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21 (s, 1H), 7.18–7.03 (m, 5H), 6.90–6.84 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.8,

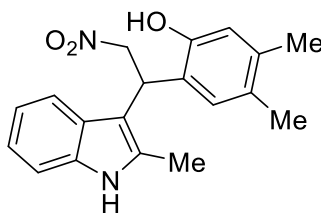
151.6, 135.2, 134.5, 133.9, 129.8, 128.7, 127.1, 125.4, 124.5, 120.1, 113.2, 112.2, 110.6, 104.9, 41.5, 21.2, 11.8.  $\nu$  max/cm<sup>-1</sup>: 3376, 2998, 2898, 1813, 1779, 1737, 1485, 1463, 1220, 1131. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 356.0282 (M+H)<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено: M = 356.0281 (-0.4 ppm).

### 3-(5-Бром-2-метил-1*H*-индол-3-ил)-5-изопропил-2(3*H*)-он (100dd)



Бесцветная вязкая жидкость,  $R_f = 0.43$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 195 мг (51%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.20–7.09 (m, 3H), 6.95 (t,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 2.95–2.77 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.4, 151.9, 145.6, 135.1, 133.8, 128.8, 127.2, 126.8, 124.4, 123.0, 120.3, 113.1, 112.0, 110.7, 104.8, 41.5, 33.9, 24.3, 24.1, 12.0. IR, max/cm<sup>-1</sup>: 3392, 2970, 1813, 1789, 1732, 1484, 1242, 1045. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 406.0412 (M+Na)<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNNaO<sub>2</sub>. Вычислено: M = 406.0413 (0.3 ppm).

### 4,5-Диметил-2-(1-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-нитроэтил)фенол (105aa)



В круглодонную колбу на 5 мл, оборудованную магнитной мешалкой, загружали 2-метил-3-(2-нитровинил)индол (**101a**, 1 ммоль), 3,4-диметилфенол

(**102a**, 1 ммоль),  $\text{MeSO}_3\text{H}$  (4 мл). Смесь энергично перемешивали и нагревали до 20 °С в течение 1 ч, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. После израсходования исходного 2-метил-3-(2-нитровинил)индола реакционную массу нейтрализовали 25%-ным водным раствором аммиака до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (3-25 мл). Объединенные органические экстракты промывали, сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который можно дополнительно очистить препаративной колоночной хроматографией на силикагеле.

Желтое масло,  $R_f = 0.43$  (EtOAc-гексан, 1:2). Выход: 172 мг (53%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24–7.20 (m, 1H), 7.12 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.09–7.02 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.40–5.22 (m, 2H), 5.09 (dd,  $J = 12.0, 9.1$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.3, 136.9, 135.5, 133.5, 128.9, 128.8, 127.1, 122.6, 121.4, 119.8, 118.7, 117.7, 110.9, 107.5, 77.7, 35.4, 19.5, 19.2, 12.0. IR,  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : 3399, 2982, 1735, 1706, 1548, 1461, 1372, 1242. HRMS (ES TOF)  $m/z$  найдено: 347.1367 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3$ . Вычислено:  $M = 347.1366$  (-0.3 ppm).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан удобный метод синтеза 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинов - предшественников изокриптолепинов, основанный на реакции *o*-нитроацетофенонов с арилгидразинами в ПФК и последующем *one pot* восстановлении металлическим оловом.

2. Найден новый эффективный синтетический подход к 11*H*-индоло[3,2-*c*]хинолинам, включающий внутримолекулярное электрофильное аминирование *O*-ацетилоксимов 2-арилиндол-3-карбальдегида.

3. Разработан принципиально новый синтетический подход к бензофуоро[2,3-*b*]хинолинам с использованием нового двухкомпонентного одnoreакторного многоступенчатого каскадного процесса с использованием ПФК.

4. На основе реакции трансаннелирования индолов непредельными нитросоединениями в ПФК разработан принципиально новый подход к 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолинам (норнеокриптолепинам).

5. Разработан новый метод получения 3-(1*H*-индол-3-ил)бензофуран-2(3*H*)-онов с помощью каскадной реакции 3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов с фенолами, катализируемый кислотой Бренстеда. Это превращение в качестве ключевой стадии включает ранее не известное замыкание лактонового цикла с участием нитросоединения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ishikura, M. Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpenoid unit / M. Ishikura, T. Abe, T. Choshi, S. Hibino // *Nat. Prod. Rep.* – 2013. - Vol. 30. - P. 694-752.
2. Lavrado, J. Indoloquinolines as scaffolds for drug discovery / J. Lavrado, R. Moreira, A. Paulo // *Curr. Med. Chem.* – 2010. - Vol. 17. - № 22. - P. 2348-2370.
3. Gribble, G. W. *Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery.* Wiley: Chichester, U. K. 2016.
4. Pousset, J.-L. Isocryptolepine from *Cryptolepis sanguinolenta* / J.-L. Pousset, M.-T. Martin, A. Jossang, B. Bodo // *Phytochemistry.* – 1995. - Vol. 39. - № 3. - P. 735-738.
5. Sharaf, M. H. M. Two new indoloquinoline alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*: cryptosanguinolentine and cryptotackieine / M. H. M. Sharaf, P. L. Jr. Schiff, A. N. Tackie, C. H. Jr. Phoebe, G. E. Martin // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. - Vol. 33. - № 2. - P. 239-243.
6. Cimanga, K. In vitro and in vivo antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. / K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, A. J. Vlietinck, C. A. Turger // *J. Nat. Prod.* – 1997. - Vol. 60. - № 7. - P. 688-691.
7. Crouch, R. C. Elucidation of the structure of quindolinone, a minor alkaloid of *cryptolepis sanguinolenta*: Submilligram  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  heteronuclear shift correlation experiments using micro inverse-detection / R. C. Crouch, A. O. Davis, T. D. Spitzer, G. E. Martin, M. M. H. Sharaf, P. L. Jr. Schiff, C. H. Phoebe, A. N. Tackie // *J. Heterocycl. Chem.* – 1995. - Vol. 32. - № 3. - P. 1077-1080.
8. Paulo, A. New alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta* / A. Paulo, E. T. Gomes, P. J. Houghton // *J. Nat. Prod.* – 1995. - Vol. 58. - № 10. - P. 1485-1491.
9. Riechert-Krause, F. Indoloquinolines as DNA binding ligands. / F.



Riechert-Krause, K. Weisz // *Heterocycl. Commun.* – 2013. - Vol. 19. - № 3. - P. 145-166.

10. Larghi, E. L. Neocryptolepine: a promising Indoloisoquinoline alkaloid with interesting biological activity. Evaluation of the drug and its most relevant analogs / E. L. Larghi, A. B. J. Bracca, A. A. Arroyo Aguilar, D. A. Heredia, J. L. Pergomet, S. O. Simonetti, T. S. Kaufman // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2015. - Vol. 15. - № 17. - P. 1683-1707.

11. D'yakonov, V. A. Advances in the chemistry of natural and semisynthetic topoisomerase I/II inhibitors / V. A. D'yakonov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // *Stud. Nat. Prod. Chem.* – 2017. - Vol. 54. - P. 21-86.

12. Kawauchi, K. The Mechanisms of Telomere and Telomerase Regulation in Hematologic Malignancies / K. Kawauchi, M. Akiyama, O. Yamada // *Front. Clin. Drug Res. Anti-Cancer Agents.* – 2014. - Vol. 1. - P. 115-183.

13. Aksenov, A. V. One-Pot, Three-Component Assembly of Indoloquinolines: Total Synthesis of Isocryptolepine / A. V. Aksenov, D. A. Aksenov, N. A. Orazova, N. A. Aksenov, G. D. Griaznov, A. De Carvalho, R. Kiss, V. Mathieu, A. Kornienko, M. Rubin // *J. Org. Chem.* - 2017. - Vol. 82. - № 6. - P. 3011-3018.

14. Aksenov, N. A. A nitroalkane-based approach to one-pot threecomponent synthesis of isocryptolepine and its analogs with potent anti-cancer activities / N. A. Aksenov, A. V. Aksenov, A. Kornienko, A. De Carvalho, V. Mathieu, D. A. Aksenov, S. N. Ovcharov, G. D. Griaznov, M. Rubin // *RSC Adv.* - 2018. - Vol. 8. - № 64. - P. 36980-36986.

15. Parvatkar, P. T. Indoloquinolines: Possible Biogenesis from Common Indole Precursors and their Synthesis using Domino Strategies / P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran // *Curr. Org. Synth.* - 2016. - Vol. 13. - № 1. - P. 58-72.

16. Subbaraju, G. V. Jusbetonin, the First Indolo[3,2-b]quinoline Alkaloid Glycoside, from *Justicia betonica* / G. V. Subbaraju, J. Kavitha, D. Rajasekhar, J. I. Jimenez // *J. Nat. Prod.* - 2004. - Vol. 67. - № 3. - P. 461-462.

17. Calder'on, A. I. LC–DAD–MS-based metabolite profiling of three species of *Justicia* (Acanthaceae) / A. I. Calder'on, A. Hodel, J.-L. Wolfender, M.

P. Gupta, M. Correa, K. Hostettmann // Nat. Prod. Res. - 2013. - Vol. 27. - № 15. - P. 1335-1342.

18. Chaves, O. S. Alkaloids and Phenolic Compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and Vasorelaxant Activity of Two Indoloquinoline Alkaloids / O. S. Chaves, Y. C. F. Teles, M. M. de Oliveira Monteiro, L. G. Mendes Jr, M. de Fátima Agra, V. de Andrade Braga, T. M. S. Silva, M. F. V. de Souza // Molecules. - 2017. - Vol. 22. - № 1. – Paper № 94.

19. Thobokholt, E. N. Isolation and synthesis of cryptosanguinolentine (isocryptolepine), a naturally-occurring bioactive indoloquinoline alkaloid / E. N. Thobokholt, E. L. Larghi, A. B. J. Bracca, T. S. Kaufman // RSC Adv. - 2020. – Vol. 10. - № - 32. P. 18978-19002.

20. Nadein, O.N. Methods of synthesis of natural indoloquinolines isolated from *Cryptolepis sanguinolenta* / O.N. Nadein, D.A. Aksenov, G.M. Abakarov, N.A. Aksenov, L. G. Voskressensky, A. V. Aksenov // Chem Heterocycl Comp. – 2019. - Vol. 55. - № 10. - P. 905-932.

21. Kadam, H. K. 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoline: A Recent Synthetic Comprehension / H. K. Kadam, S. G. Tilve // Mini-Rev. Org. Chem. – 2019. - Vol. 16. - № 1. - P. 35-42.

22. Parvatkar, P. T.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. An Expedient I<sub>2</sub>-Catalyzed Entry into 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinoline System of Cryptotackieine. / P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve // J. Org. Chem. – 2009. - Vol. 74. - № 21. - P. 8369-8372.

23. Parvatkar, P. T. Microwave-induced bismuth(III)-catalyzed synthesis of linear indoloquinolines / P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, B. K. Banik // Tetrahedron Lett. – 2017. - Vol. 58. - № 30. - P. 2948-2951.

24. Khorshidi, A. Microwave-induced bismuth(III)-catalyzed synthesis of linear indoloquinolines / A. Khorshidi, K. Tabatabaeian // J. Mol. Catal. A Chem. – 2011. - Vol. 344. - P. 128-131.

25. Parvatkar, P. T. Iodine catalyzed one-pot synthesis of chloro-substituted linear and angular indoloquinolines and in vitro antiproliferative activity study of different indoloquinolines / P. T. Parvatkar, A. K. Ajay, M. K. Bhat, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve // *Med. Chem. Res.* - 2013. – Vol. 22. - № 1. - P. 88-93.
26. Ghorbani-Vaghei, R. *N*-Bromosuccinimide as an efficient catalyst for the synthesis of indolo[2,3-*b*]quinolines / R. Ghorbani-Vaghei, S. M. Malaekehpoor // *Tetrahedron Lett.* - 2012. - Vol. 53. - № 35. - P. 4751-4753.
27. Bergman, J. Studies of the reactions between indole-2,3-diones (isatins) and 2-aminobenzylamine. / J. Bergman, R. Engqvist, C. Stålhandske, H. Wallberg // *Tetrahedron.* – 2003. - Vol. 59. - № 7. -P. 1033-1048.
28. El Sayed, I. Synthesis and Antiplasmodial Activity of Aminoalkylamino-Substituted Neocryptolepine Derivatives / I. El Sayed, P. Van der Veken, K. Steert, L. Dhooghe, S. Hostyn, G. Van Baelen, G. Lemièrre, B. U. W. Maes, P. Cos, L. Maes, J. Joossens, A. Haemers, L. Pieters, K. Augustyns // *J. Med. Chem.* – 2009. - Vol. 52. - № 9. - P. 2979-2988.
29. El-Gokha, A. A. Synthesis and structure-activity relationships of novel neocryptolepine derivatives / A. A. El-Gokha, N. M. Boshta, M. K. Abo Hussein, I. El-T. El Sayed // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2017. – Vol. 33. - № 3. - P. 373-377.
30. Engqvist, R. An improved synthesis of neocryptolepine / R. Engqvist, J. Bergman // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2004. - Vol. 36. - № 4. - P. 386-390.
31. Sharma, S.; Kundu, B. Unprecedented SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-mediated intramolecular cyclization of nitroarenes via C–N bond formation: a new entry to the synthesis of cryptotackieine and related skeletons / S. Sharma, B. Kundu // *Tetrahedron Lett.* – 2008. - Vol. 49. - № 49. - P. 7062-7065.
32. Challa, C. Expedient Synthesis of Indolo[2,3-*b*]quinolines, Chromeno[2,3-*b*]indoles, and 3-Alkenyl-oxindoles from 3,3'-Diindolylmethanes and Evaluation of Their Antibiotic Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* / C. Challa, J. Ravindran, M. M. Konai, S. Varughese, J. Jacob, B. S. D.

Kumar, J. Haldar, R. S. Lankalapalli // ACS Omega. – 2017. - Vol. 2. - № 8. - P. 5187-5195.

33. Kadam, H. K. A Concise Synthesis of 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinolines: Formal Synthesis of Neocryptolepine / H. K. Kadam, P. T. Parvatkar, S.G. Tilve // Synthesis. – 2012. - Vol. 44. - № 9. - P. 1339-1342.

34. Roy, S. K. Acid mediated coupling of aliphatic amines and nitroarenes to indoles / S. K. Roy, A. Purkait, S. M. T. Aziz, Ch. K. Jana // Chem-Comm. – 2020. - Vol. 56. - № 21. - P. 3167-3170.

35. Badigenchala, S. Iodine mediated intramolecular C2-amidative cyclization of indoles: a facile access to indole fused tetracycles / S. Badigenchala, V. Rajeshkumar, G. Sekar // Org. Biomol. Chem. – 2016. - Vol. 14. - № 7. - P. 2297-2305.

36. Parvatkar, P. T. Microwave-assisted reductive cyclization: an easy entry to the indoloquinolines and spiro[2*H*-indole-2,3'-oxindole] / P. T. Parvatkar, M. S. Majik // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. - № 43. - P. 22481-22486.

37. Parvatkar, P. T. G. An efficient synthesis of indoloquinoline alkaloid—neocryptolepine (cryptotackieine) / P. T. Parvatkar, S. G. Tilve // Tetrahedron Lett. – 2011. - Vol. 52. - № 49. - P. 6594-6596.

38. Ali, Sh. One-Pot Access to Indolo[2,3-*b*]quinolines by Electrophile-Triggered Cross-Amination/Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with 1-(2-Tosylaminophenyl)ketones / Sh. Ali, Y.-X. Li, S. Anwar, F. Yang, Z.-Sh. Chen, Y.-M. Liang // J. Org. Chem. – 2012. - Vol. 77. - № 1. - P. 424-431.

39. Sundaram, G. S. M. A Concise Formal Synthesis of Alkaloid Cryptotackiene and Substituted 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinolines / G. S. M. Sundaram, C. Venkatesh, U. K. Syam Kumar, H. Ila, H. Junjappa // J. Org. Chem. – 2004. - Vol. 69. - № 17. - P. 5760-5762.

40. Fan, L. Synthesis of 6-Substituted 6*H*-Indolo[2,3-*b*]quinolines from Isoindigos / L. Fan, M. Liu, Y. Ye, G. Yin // Org. Lett. – 2017. - Vol. 19. - № 1. - P. 186-189.

41. Gao, W. A new entry to synthesis of neocryptolepine related skeletons. An unexpected behavior of 3-acety-2-ethoxyindole and isatins / W. Gao, X. Fu, X. Zhang, Y. Zhao, D. Wang, Y. Li // *Tetrahedron Lett.* – 2016. - Vol. 57. - № 37. - P. 4145-4148.
42. Prasad, B. Pd-catalyzed isocyanide insertion/nucleophilic attack by indole C-3/desulfonylation in the same pot: a direct access to indoloquinolines of pharmacological interest / B. Prasad, S. B. Nallapati, S. K. Kolli, A. K. Sharma, S. Yellanki, R. Mediseti, P. Kulkarni, S. Sripelly, K. Mukkanti, M. Pal // *RSC Adv.* - 2015. - Vol. 5. - № - 77. P. 62966-62970.
43. Yu, S. Access to Structurally Diverse Quinoline-Fused Heterocycles via Rhodium(III)-Catalyzed C–C/C–N Coupling of Bifunctional Substrates / S. Yu, Y. Li, X. Zhou, H. Wang, L. Kong, X. Li // *Org. Lett.* - 2016. - Vol. 18. - № 12 - P. 2812-2815.
44. Shi, L. Tandem Rh(III)-Catalyzed C–H Amination/Annulation Reactions: Synthesis of Indoloquinoline Derivatives in Water / L. Shi, B. Wang // *Org. Lett.* – 2016. - Vol. 18. - № 12. - P. 2820-2823.
45. Portela-Cubillo, F. Microwave-Assisted Syntheses of N-Heterocycles Using Alkenone-, Alkynone- and Aryl-carbonyl O-Phenyl Oximes: Formal Synthesis of Neocryptolepine / F. Portela-Cubillo, J.S. Scott, J.C. Walton // *J. Org. Chem.* – 2008. - Vol. 73. - № 14. - P. 5558-5565.
46. Yan, Z. An efficient iron-promoted synthesis of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinolines and neocryptolepine derivatives / Z. Yan, C. Wan, J. Wan, Z. Wang // *Org. Biomol. Chem.* - 2016. - Vol. 14. - № 19. - P. 4405-4408.
47. Haddadin, M. J. Efficient Syntheses of the Unknown Quinolino[2,3-*c*]cinnolines; Synthesis of Neocryptolepines / M. J. Haddadin, R. M. Bou Zerdan, M. J. Kurth, J. C. Fettinger // *Org. Lett.* – 2010. - Vol. 12. - № 23. - P. 5502-5505.
48. Vecchione, M. K. Divergent reactions of indoles with aminobenzaldehydes: indole ring-opening vs. annulation and facile synthesis of neocryptolepine / M. K. Vecchione, A. X. Sun, D. Seidel // *Chem. Sci.* - 2011. - Vol. 2. - № 11. - P. 2178-2181.

49. Godlewska, J. / J. Godlewska, W. Luniewski, B. Zagrodzki, L. Kaczmarek, A. Bielawska-Pohl, D. Dus, J. Wietrzyk, A. Opolski, M. Siwko, A. Jaromin, A. Jakubiak, A. Kozubek, W. Peczyńska-Czoch // *Anticancer Res.* - 2005. - Vol. 25. - № 4. - P. 2857-2868.

50. Dhanabal, T. Heteroatom directed photoannulation: synthesis of indoloquinoline alkaloids: cryptolepine, cryptotackieine, cryptosanguinolentine, and their methyl derivatives / T. Dhanabal, R. Sangeetha, P. S. Mohan // *Tetrahedron.* - 2006. - Vol. 62. - № 26- P. 6258-6263.

51. Venkatesh, C. Palladium-Catalyzed Intramolecular N-Arylation of Heteroarenes: A Novel and Efficient Route to Benzimidazo[1,2-a]quinolines / C. Venkatesh, G. S. M. Sundaram, H. Ila, H. Junjappa // *J. Org. Chem.* - 2006. - Vol. 71. - № 3. - P. 1280-1283.

52. Hostyn, S. Highly efficient one-pot synthesis of D-ring chloro-substituted neocryptolepines via a condensation—Pd-catalyzed intramolecular direct arylation strategy / S. Hostyn, K. A. Tehrani, F. Lemière, V. Smout, B. U. W. Maes // *Tetrahedron.* - 2011. - Vol. 67. - № 3. - P. 655-659.

53. Bogányi, B. A concise synthesis of indoloquinoline skeletons applying two consecutive Pd-catalyzed reactions / B. Bogányi, J. Kámán // *Tetrahedron.* - 2013. - Vol. 69. - № 45. - P. 9512-9519.

54. Håheim, K.S. Synthesis and Evaluation of the Tetracyclic Ring-System of Isocryptolepine and Regioisomers for Antimalarial, Antiproliferative and Antimicrobial Activities / K.S. Håheim, E. Lindbäck, K.N. Tan, M. Albrigtsen, I.T. Urdal Helgeland, C. Lauga, T. Matringe, E.K. Kennedy, J.H. Andersen, V.M. Avery, M. O. Sydnnes // *Molecules.* - 2021. - Vol. 26. - № 11. – Paper № 3268.

55. Fresneda, P. M. A novel approach to the indoloquinoline alkaloids cryptotackieine and cryptosanguinolentine by application of cyclization of o-vinylsubstituted arylheterocumulenes / P. M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado // *Tetrahedron.* - 2001. - Vol. 57. - № 29. -P. 6197-6202.

56. Kraus, G. A. A direct synthesis of neocryptolepine and isocryptolepine / G. A. Kraus, H. Guo // *Tetrahedron Lett.*, - 2010. - Vol. 51. - № 31 - P. 4137-4139.
57. Ho, T.-L. Synthesis of Cryptolepine and Cryptoteckieine from a Common Intermediate / T.-L. Ho, D.-G. Jou // *Helv. Chim. Acta.* - 2002. - Vol. 85. - № 11. - P. 3823-3827.
58. Parvatkar, P. T. Double reductive cyclization: a facile synthesis of the indoloquinoline alkaloid cryptotackieine / P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve // *Tetrahedron Lett.* - 2007. - Vol. 48. - № 44. - P. 7870-7872.
59. Basavaiah, D. Baylis–Hillman acetates in organic synthesis: convenient one-pot synthesis of  $\alpha$ -carboline framework – a concise synthesis of neocryptolepine / D. Basavaiah, D. M. Reddy // *Org. Biomol. Chem.* - 2012. - Vol. 10. - № 44. - P. 8774-8777.
60. Jonckers, T. H. M. Synthesis, Cytotoxicity, and Antiplasmodial and Antitrypanosomal Activity of New Neocryptolepine Derivatives / T. H. M. Jonckers, S. van Miert, K. Cimanga, C. Bailly, P. Colson, M.-C. De Pauw-Gillet, H. van den Heuvel, M. Claeys, F. Lemière, E. L. Esmans, J. Rozenski, L. Quirijnen, L. Maes, R. Dommissie, G. L. F. Lemière, A. Vlietinck, L. Pieters // *J. Med. Chem.* - 2002. - Vol. 45. - № 16. - P. 3497-3508.
61. Schmittel, M. Thermal C2–C6 Cyclization of Enyne–Carbodiimides: Experimental Evidence Contradicts a Diradical and Suggests a Carbene Intermediate / M. Schmittel, J.-P. Steffen, D. Rodríguez, B. Engelen, E. Neumann, M. E. Cinar // *J. Org. Chem.* - 2008. - Vol. 73. - № 8. - P. 3005-3016.
62. Ali, W. Microwave-Assisted Cascade Strategy for the Synthesis of Indolo[2,3-*b*]quinolines from 2-(Phenylethynyl)anilines and Aryl Isothiocyanates / W. Ali, A. Dahiya, R. Pandey, T. Alam, B. K. Patel // *J. Org. Chem.* - 2017. - Vol. 82. - № 4. - P. 2089-2096.
63. Khaikate, O. Synthesis of Indolo- and Benzothieno[2,3-*b*]quinolines by a Cascade Cyclization of *o*-Alkynylisocyanobenzene Derivatives / O. Khaikate, N. Inthalaeng, J. Meesin, K. Kantarod, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D.

Soorukram, P. Leowanawat, Ch. Kuhakarn // J. Org. Chem. - 2019. - Vol. 84. - № 23. - P. 15131-15144.

64. Yeh, L.-H. Palladium-Catalyzed Dual Annulation: A Method for the Synthesis of Norneocryptolepine / L.-H. Yeh, H.-K. Wang, G. Pallikonda, Yu-L. Ciou, J.-Ch. Hsieh // Org. Lett. - 2019. – Vol. 21. - № 6. - P. 1730-1734.

65. Bouarfa, S. Iodothiophenes and Related Compounds as Coupling Partners in Copper-Mediated N-Arylation of Anilines / S. Bouarfa, G. Bentabed-Ababsa, W. Erb, L. Picot, V. Thiéry, Th. Roisnel, V. Dorcet, F. Mongin // Synthesis. - 2021. - Vol. 53. - № 7. - P. 1271-1284.

66. Brikci-Nigassa, N. M. 2-Aminophenones, a common precursor to N-aryl isatins and acridines endowed with bioactivities / N. M. Brikci-Nigassa, G. Bentabed-Ababsa, W. Erb, F. Chevallier, L. Picot, L. Vitek, A. Fleury V. Thiery, M. Souab, T. Robert, S. Ruchaud, S. Bach, Th. Roisnel, F. Mongin // Tetrahedron. - 2018. - Vol. 74. - № 15. -P. 1785-1801.

67. Yang, Ch.-L. Identification of benzofuro[2,3-*b*]quinoline derivatives as a new class of antituberculosis agents / Ch.-L. Yang, Ch.-H. Tseng, Y.-L. Chen, Ch.-M. Lu, Ch.-L. Kao, M.-H. Wu, Ch.-Ch. Tzen // Eur. J. Med. Chem. - 2010. - Vol. 45. - № 2. -P. 602-607.

68. Tripathi, R. P. Pd. Developments in Chemical Approaches to Treat Tuberculosis in the Last Decade / R. P. Tripathi, S. S. Bisht, A. Ajay, A. Sharma, M. Misra, M. Gupt //Curr. Med. Chem. - 2012. - Vol. 19. -№ 4. - P. 488-517.

69. Yonekura, K. Indium-Catalyzed Annulation of *o*-Acylanilines with Alkoxyheteroarenes: Synthesis of Heteroaryl[*b*]quinolines and Subsequent Transformation to Cryptolepine Derivatives / K. Yonekura, M. Shinoda, Y. Yonekura, T. Tsuchimoto // Molecules. - 2018. - Vol. 23. - № 4. – Paper № 838.

70. Patil, M. D. Direct access to benzofuro[2,3-*b*]quinoline and 6*H*-chromeno[3,4-*b*]quinoline cores through gold-catalyzed annulation of anthranils with arenoxyethynes and aryl propargyl ethers / M. D. Patil, R.-Sh. Liu // Org. Biomol. Chem., - 2019. - Vol. 17. - № 18. - P. 4452-4455.



71. Li, J. Cobalt-Catalyzed Electrophilic Aminations with Anthranils: An Expedient Route to Condensed Quinolines / J. Li, E. Tan, N. Keller, Y.-H. Chen, P. M. Zehetmaier, A. C. Jakowetz, T. Bein, P. Knochel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. - Vol. 141. - № 1. - P. 98-103.

72. Kawase, Y. The synthesis of benzofuroquinolines. I. Some benzofuro[2,3-*b*]quinoline and benzofuro[3,2-*c*]quinoline derivatives / Y. Kawase, S. Yamaguchi, O. Maeda, A. Hayashi, I. Hayashi, K. Tabata, M. Kondo // *J. Heterocycl. Chem.* - 1979. - Vol. 16. - № 3. - P. 487-491.

73. Rathod, P. K. A simple and efficient synthesis of benzofuroquinolines via the decarboxylative cross-coupling / P. K. Rathod, S. Jonnalagadda, L. Pannaganti // *Tetrahedron Lett.* - 2021. - Vol. 66. – Paper № 152808.

74. Whittell, L. R. Synthesis and antimalarial evaluation of novel isocryptolepine derivatives / R. Whittell, Louise Batty, T. Kevin P.M. Wong, R. Bolitho, M. Erin Fox, A. Simon Davis, M.E. Timothy Murray, E. Paul // *Bioorg. Med. Chem.* - 2011. – Vol. 19. - № 24. - P. 7519-7525.

75. Kumar, E.V. Indolo[3,2-*b*]quinolines: synthesis, biological evaluation and structure activity-relationships / E.V. Kumar, J.R. Etukala, S.Y. Ablordeppey // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* – 2008. - Vol. 8. - № 6. - P. 538-554.

76. Aroonkit, P. Synthesis of isocryptolepine analogues and their structure-activity relationship studies as antiplasmodial and antiproliferative agents / P. Aroonkit, C. Thongsornkleeb, J. Tummatorn, S. Krajangsri, M. Mungthin, S. Ruchirawat, // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. - Vol. 94. - № 1. – P. 56-62.

77. Molina, A. One-pot Graebe-Ullmann synthesis of  $\gamma$ -carbolines under microwave irradiation / A. Molina, J.J. Vaquero, J.L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – Vol. 34. - № 16. - P. 2673-2676.

78. Shanahan, R.M. Synthesis of benzofuroquinolines via phosphine-free direct arylation of 4-phenoxyquinolines in air / R. M. Shanahan, A. Hickey, F.J. Reen, F. O'Gara, G.P. McGlacken // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. - Vol. 2018. - № 44. - P. 6140-6149.

79. Meyers, C. Auto-Tandem Catalysis: Synthesis of Substituted 11H-Indolo[3,2-c]quinolines via Palladium-Catalyzed Intermolecular C-N and Intramolecular C-C Bond Formation / C. Meyers, G. Rombouts, K.T.J. Loones, A. Coelho, B.U.W. Maes // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. - Vol. 350. - № 3. - P. 465-470.

80. Tumey, L.N. Identification and optimization of indolo[2,3-c]quinoline inhibitors of IRAK4 / L.N. Tumey, D.H. Boschelli, N. Bhagirath, J. Shim, E.A. Murphy, D. Goodwin, E.M. Bennett, M. Wang, L.-L. Lin, B. Press, M. Shen, R.K. Frisbie, P. Morgan, S. Mohan, J. Shin, V.R. Rao // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2014. - Vol. 24. - № 9. - P. 2066-2072.

81. Pham, N.N. Convenient Synthesis of 11-Substituted 11H-Indolo[3,2-c]quinolines by Sequential Chemoselective Suzuki Reaction/Double C–N Coupling / N.N. Pham, S. Janke, G.A. Salman, T.T. Dang, T.S. Le, A. Spannenberg, P. Ehlers, P. Langer // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. - Vol. 2017. - № 37. - P. 5554-5565.

82. Senthil Kumar, G. Palladium-catalyzed regioselective aerobic oxidative cyclization via C–H activation in chloroquine analogues: synthesis and cytotoxic study / G. Senthil Kumar, M.A. Ali, T.S. Choon, K.J. Rajendra Prasad // *Monatsh. Chem.* – 2015. - Vol. 146. - № 12. - P. 2127-2134.

83. Håheim, K.S. Mapping the reactivity of the quinoline ring-system e Synthesis of the tetracyclic ring-system of isocryptolepine and regioisomers / K.S. Håheim, I.T. Urdal Helgeland, E. Lindbäck, M.O. Sydnes // *Tetrahedron.* – 2019. - Vol. 75. - № 21. - P. 2949-2957.

84. Gao, H. Rapid Synthesis of Fused N-Heterocycles by Transition-Metal-Free Electrophilic Amination of Arene CH Bonds / H. Gao, Q.-L. Xu, M. Yousufuddin, D.H. Ess, L. Kuerti // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. - Vol. 53. - № 10. - P. 2701-2705.

85. Kiang, A.K. The action of acyl cyanides on 2- and 1:2-substituted indoles. Part II. Derivatives of 2-o-aminophenylindole / A.K. Kiang, F.G. Mann, A.F. Prior, A. Topham // *J. Chem. Soc.* – 1956. - P. 1319-1331.

86. Kraus, G.A. A Flexible Synthesis of Indoles from ortho-Substituted Anilines: A Direct Synthesis of Isocryptolepine / G.A. Kraus, H. Guo, G. Kumar, G. Pollock, H. Carruthers, D. Chaudhary, Beasley, // *Synthesis*. – 2010. - Vol. 8. - № 8. - P. 1386-1393.
87. Xie, C. Dimethyl Sulfoxide Involved One-Pot Synthesis of Quinoxaline Derivatives / C. Xie, Z. Zhang, D. Li, J. Gong, X. Han, X. Liu // *J. Org. Chem.* – 2017. - Vol. 82. - № 7. - P. 3491-3499.
88. Volvoikar, P.S. Iodine-Mediated Intramolecular Dehydrogenative Coupling: Synthesis of N-Alkylindolo[3,2-c]- and -[2,3-c]quinoline Iodides / P.S. Volvoikar, S.G. Tilve // *Org. Lett.* – 2016. - Vol. 18. - № 5. - P. 892-895.
89. Uchuskin, M.G. From biomass to medicines. A simple synthesis of indolo[3,2-c]quinolines, antimalarial alkaloid isocryptolepine, and its derivatives / M.G. Uchuskin, A.S. Pilipenko, O.V. Serdyuk, I.V. Trushkov, A.V. Butin // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. - Vol. 10. - № 36 - P. 7262-7265.
90. Kumar, R.N. A photochemical route to synthesize cryptosanguinolentine / R.N. Kumar, T. Suresh, P.S. Mohan // *Tetrahedron Lett.* – 2002. - Vol. 43. - № 18. - P. 3327-3328.
91. Zhou, Y. An Efficient Method for the Synthesis of Indolo[3,2-c]quinolone Derivatives Catalyzed by Iodine / Y. Zhou, M. Zhang, M. Yin, X. Wang // *Chin. J. Chem.* – 2013. - Vol. 31. - № 2. - P. 237-242.
92. Chen, Z. A Pd-catalyzed, boron ester-mediated, reductive cross-coupling of two aryl halides to synthesize tricyclic biaryls / Z. Chen, X. Wang // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15. - № 27. - P. 5790-5796.
93. Fresneda, P.M. A divergent approach to cryptotackieine and cryptosanguinolentine alkaloids / P.M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. - № 40. - P. 7275-7278.
94. Aksenov, A.V. Unexpected cyclization of 2-(2-aminophenyl)indoles with nitroalkenes to furnish indolo[3,2-c] quinolones / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, G.D. Griaznov, N.A. Aksenov, L.G. Voskressensky, M. Rubin // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. - Vol. 16. - № 23. - P. 4325-4332.

95. Jia, R. Tunable Synthesis of Indolo[3,2-*c*]quinolines or 3-(2-Aminophenyl)quinolines via Aerobic/Anaerobic Dimerization of 2-Alkynylanilines / R. Jia, B. Li, R. Liang, X. Zhang, X. Fan // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – № 13. – P. 4996-5001.

96. Hsueh, W.-Y. Copper(I)-Catalyzed Nitrile-Addition/N-Arylation Ring-Closure Cascade: Synthesis of 5,11-Dihydro-6H-indolo[3,2-*c*]quinolin-6-ones as Potent Topoisomerase-I Inhibitors / W.-Y. Hsueh, Y.-Sh.E. Lee, M.-S. Huang, C.-H. Lai, Y.-S. Gao, J.-C. Lin, Y.-F. Chen, C.-L. Chang, S.-Y. Chou, S.-F. Chen, Y.-Y. Lu, L.-H. Chang, S.F. Lin, Y.-H. Lin, P.-C. Hsu, W.-Y. Wei, Y.-C. Huang, Y.-F. Kao, L.-W. Teng, H.-H. Liu, Y.-C. Chen, T.-T. Yuan, Y.-W. Chan, P.-H. Huang, Y.-T. Chao, S.-Y. Huang, B.-H. Jian, H.-Y. Huang, S.-C. Yang, T. Lo, G.-R. Huang, S.-Y. Wang, H.-S. Lin, S.-H. Chuang, J.-J. Huang // *J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 64. – № 3. – P. 1435-1453.

97. Aksenov, N.A. Novel convenient one-pot method for the synthesis of indoloquinolines. / N.A. Aksenov, A.Z. Gasanova, G.M. Abakarov, I.V. Aksenova, A.V. Aksenov // *Russ. Chem. Bull.* - 2019. – Vol. 68. - № 4. – P. 836-840.

98. Aksenov, N.A. Synthesis of 11*H*-indolo[3,2-*c*]quinolines by SnCl<sub>4</sub>-catalyzed cyclization of indole-3-carbaldehyde oximes. / N.A. Aksenov, A.Z. Gasanova, F.Y. Prokonov, D.A. Aksenov, G.M. Abakarov, A.V. Aksenov // *Russ. Chem. Bull.* - 2019. – Vol. 68. - № 12. – P. 2262-2270.

99. Аксенов, Н. А. Поиск веществ с высокой биологической активностью в ряду индола и бензотиофена. / Н.А. Аксенов, И.В. Аксенова, Д.А. Аксенов, А.З. Гасанова, А.В. Аксенов // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность». Красновидово 19-23 января 2018 года. – М:МГУ. – 2018. – С. 60.

100. Аксенов, Н.А. Новые подходы к синтезу индолохинолинов / Н.А. Аксенов, А.З. Гасанова, Г.Д. Грязнов, А.В. Аксенов // Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Ор-

ганической и Биологической Химии и Фармацевтике / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : «Перо», 2018. – С. 6.

101. Аксенов, Н.А. Реакции непредельных нитросоединений с индолами в присутствии соединений трехвалентного фосфора. / Н.А. Аксенов, А.З. Гасанова, Г.Д. Грязнов, А.В. Аксенов // V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии, г. Владикавказ, 10-14 сентября 2018 года. – Ставрополь: СКФУ. – 2018. – С. 92.

102. Аксенов, Н.А. Синтез новых биологически активных производных индола. / Н.А. Аксенов, А.З. Гасанова, Г.Д. Грязнов, А.В. Аксенов // Тезисы докладов научной конференции грантодержателей РНФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине – от молекулы к лекарству» Казань, 26-28 ноября 2018 года. – 2018. – С. 20.

103. Aksenov, N.A. Synthesis and biological activity of some indoloquinoline derivatives / N.A. Aksenov, A.Z. Gasanova, I.V. Aksenova, A.V. Aksenov // Успехи синтеза и комплексообразования = Advance in synthesis and complexing: сборник тезисов пятой Международной научной конференции: в 2 ч. Москва, РУДН, 22-26 апреля 2019 г. Ч.1 Секция органической химии – М:РУДН – 2019. – С. 63.

104. Kumar, A. Characterization of Lipid Binding Properties of Plasmodium falciparum Acyl-Coenzyme A Binding Proteins and Their Competitive Inhibition by Mefloquine / A. Kumar, Kumar D. Ghosh, J. Ali, A. Ranjan // ACS Chem. Biol. - 2019. - Vol. 14. - № 5. - P. 901-915.

105. van der Velden, M. Proguanil and cycloguanil are organic cation transporter and multidrug and toxin extrusion substrates / M. van der Velden, A. Bilos, J. M. W. van den Heuvel, S. R. Rijpma, E. G. E. Hurkmans, R. W. Sauerwein, F. G. M. Russel, J. B. Koenderink // Malar. J., - 2017. - Vol. 16. – Paper № 422.

106. Borsari, C. Profiling of Flavonol Derivatives for the Development of Antitrypanosomatidic Drugs / C. Borsari, R. Luciani, C. Pozzi, I. Poehner, S. Henrich, M. Trande, A. Cordeiro-da-Silva, N. Santarem, C. Baptista, A. Tait, F. Di Pi-

sa, L. D. Iacono, G. Landi, S. Gul, M. Wolf, M. Kuzikov, B. Ellinger, J. Reinshagen, G. Witt, P. Gribbon, M. Kohler, O. Keminer, B. Behrens, L. Costantino, P. T. Nevado, E. Bifeld, J. Eick, J. Clos, J. Torrado, M. D. Jiménez-Antyn, M. J. Corral, J. M. Alunda, F. Pellati, R. C. Wade, S. Ferrari, S. Mangani, M. P. Costi // *J. Med. Chem.* - 2016. - Vol. 59. - № 16. - P. 7598-7616.

107. Zhang, Q. Cascade reaction of propargylic alcohols with hydroxylamine hydrochloride: facile synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated oximes and nitriles / Q. Zhang, L. Zhang, C. Tang, H. Luo, X. Cai, Y. Chai // *Tetrahedron.* - 2016. - Vol. 72. - № 44. - P. 6935-6942.

108. Jiang, H. Visible-Light-Promoted Iminyl-Radical Formation from Acyl Oximes: A Unified Approach to Pyridines, Quinolines, and Phenanthridines / X. An, K. Tong, T. Zheng, Y. Zhang, S. Yu // *Angew. Chem., Int. Ed.* - 2015. - Vol. 54. - № 13. - P. 4055-4059.

109. Olsen, R. J. Photocyclization of benzalcyloalkanone oximes. A photoannulation route to quinolines // *Tetrahedron Lett.* - 1991. - Vol. 32. - № 39. - P. 5235-5238.

110. Buscemi, S. Heterocyclic photorearrangements. Photoinduced rearrangement of 3-styryl-1,2,4-oxadiazoles / S. Buscemi, G. Cusmano, M. Gruttadauria // *J. Heterocycl. Chem.* - 1990. - Vol. 27. - № 4. - P. 861-863.

111. Verboom, W. 2-(1-Alkenyl)- and 2-aryl-substituted four-membered cyclic nitrones as precursors for 2,3,4-substituted pyridines and quinolines / W. Verboom, Van P. J. S. S. Eijk, P. O. M. Conti, D. N. Reinhoudt // *Tetrahedron.* - 1989. - Vol. 45. - № 10. - P. 3131-3138.

112. Panteleev, J. Addition of Arylboronic Acids to Arylpropargyl Alcohols en Route to Indenes and Quinolines / J. Panteleev, R. Y. Huang, E. K. J. Lui, M. Lautens // *Org. Lett.* - 2011. - Vol. 13. - № 19 - P. 5314-5317.

113. Patra, T. Visible-Light-Photosensitized Aryl and Alkyl Decarboxylative Functionalization Reactions / T. Patra, S. Mukherjee, J. Ma, F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius // *Angew. Chem., Int. Ed.* - **2019**. - Vol. 58. - № 31. - P. 10514-10520.

114. Liu, X. Metal-Free Photoredox Catalyzed Cyclization of O-(2,4-Dinitrophenyl)oximes to Phenanthridines / X. Liu, Z. Qing, P. Cheng, X. Zheng, J. Zeng, H. Xie // *Molecules*. - **2016**. - Vol. 21. - № 12. – Paper № 1690.

115. McBurney, R. T. UV promoted phenanthridine syntheses from oxime carbonate derived iminyl radicals / R. T. McBurney, A. M. Z. Slawin, L. A. Smart, Y. Yua, J. C. Walton // *Chem. Commun.* - 2011. - Vol. 47. - №28. - P. 7974-7976.

116. Zhao, H. B. Cathode Material Determines Product Selectivity for Electrochemical C–H Functionalization of Biaryl Ketoximes / H. B. Zhao, P. Xu, J. Song, H. C. Xu // *Angew. Chem., Int. Ed.* - 2018. - Vol. 57. - № 46. - P. 15153-15156.

117. Portela-Cubillo, F. Microwave-Assisted Syntheses of N-Heterocycles Using Alkenone-, Alkynone- and Aryl-carbonyl O-Phenyl Oximes: Formal Synthesis of Neocryptolepine / F. Portela-Cubillo, J. S. Scott, J. C. Walton // *J. Org. Chem.* - 2008. - Vol. 73. - № 14. - P. 5558-5565.

118. Uchiyama, K. Synthesis of 8-Hydroxyquinolines by the Cyclization of *m*-Hydroxyphenethyl Ketone O-2,4-Dinitrophenyloximes / K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka // *Synlett.* - 1997. - № Sup I. - P. 445-446.

119. Wahyuningsih, T. D. Synthesis of indolo[2,3-*c*]quinolines from 3-arylidole-2-ketoximes / T. D. Wahyuningsih, N. Kumar, D. Black // *Tetrahedron*. - 2007. – Vol. 63. –№ 29. - P. 6713 - 6719.

120. Clayton, K. A. Mechanisms of cyclisation of indolo oxime ethers I. Formation of ethyl 9,11-dimethoxy indolo[2,3-*c*]quinoline-6-carboxylates / K. A. Clayton, D. Black, J. B. Harper // *Tetrahedron*/ - 2007. - Vol. 63. - № 43. - P. 10615-10621.

121. Alonso, R. Photochemistry of acyloximes: synthesis of heterocycles and natural products / R. Alonso, A. Caballero, P. J. Campos, M. A. Rodryguez // *Tetrahedron*. - 2010. – Vol. 66. - № 46. - P. 8828-8831.

122. Aksenov, D. A. Synthetic studies towards benzofuro[2,3-*b*]quinoline and 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoline cores: Total synthesis of norneocryptolepine and neocryptolepine./ D.A. Aksenov, N .A. Arutyunov, A.Z. Gasanova, N.A. Aksenov,

A.V. Aksenov, C. Lower, M. Rubin // *Tetrahedron Lett.* - 2021. - Vol. 82. – Paper №. 153395.

123. Аксенов, Н.А. Синтез кислородного аналога неокриптолепина./ Н.А. Аксенов, А.З. Гасанова, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов, М.А. Рубин // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. :«Перо», – 2020. – С. 128.

124. Аксенов, Д.А. Получение бензофуоро [2,3-*b*] хинолина и 6*H*-индоло [2,3-*b*] хинолина. /Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, А.В. Аксенов, А.З. Гасанова // Сборник тезисов докладов V Международной научно-практической конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2021), Екатеринбург: УрФУ, – 2021. – OR 29.

125. Арутюнов, Н.А. One-pot синтез бензофуоро[2,3-*b*]хинолинов. ./ Н.А. Арутюнов, Н.А. Аксенов, А.З. Гасанова, Д.А. Аксенов, А.В. Аксенов // *MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»* : материалы конференции, Волгоград, 16–19 мая, 2022 / Европейская Федерация Медицинской Химии ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации ; Российская академия наук [и др.]. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, – 2021. – С. 341.

126. Gasanova, A.Z. Benzofuro[2,3-*b*]quinolones and nor-neocryptolepines through effective one-pot transformation. / A.Z. Gasanova, N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, M. Rubin // VI Северо-Кавказский симпозиум по органической химии = VI North Caucasus Organic Chemistry Symposium (NCOCS-2022). Материалы конференции (Ставрополь, 18-22 апреля 2022 г.) - Ставрополь: СКФУ, –2022–С.166.

127. Bu, X. Synthesis and Cytotoxic Activity of N-[2-(Dimethylamino)ethyl] Carboxamide Derivatives of Benzofuro[2,3-*b*]quinoline,



6H-Quinindoline, Indeno[2,1-b]quinoline and [1]Benzothieno[2,3-b]quinoline / X. Bu, L.W. Deady, W.A. Denny // *Aust. J. Chem.* - 2000. - Vol. 53. - № 2. – P. 143-147.

128. Deady, L.W. Synthesis and Antitumor Properties of *N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]carboxamide Derivatives of Fused Tetracyclic Quinolines and Quinoxalines: A New Class of Putative Topoisomerase Inhibitors / L.W. Deady, A.J. Kaye, G.J. Finlay, B.C. Baguley, W.A. Denny // *J. Med. Chem.*, - 1997. – Vol. 40. - № 13. - P. 2040-2046.

129. Xiao, Z. Design and synthesis of pfmrk inhibitors as potential antimalarial agents / Z. Xiao, N.C. Waters, C.L. Woodard, Z. Li, P.K. Li // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. - Vol. 11. - № 21. - P. 2875-2878.

130. Mokhtari Brikci-Nigassa, N. Functionalization of 9-thioxanthone at the 1-position: From arylamino derivatives to [1]benzo(thio)pyrano[4,3,2-de]benzothieno[2,3-b]quinolines of biological interest / N. Mokhtari Brikci-Nigassa, L. Nauton, P. Moreau, O. Mongin, R.E. Duval, L. Picot, V. Thiery, M. Souab, B. Baratte, S. Ruchaud, S. Bach, Le R. Guevel, G. Bentabed-Ababsa, W. Erb, T. Roisnel, V. Dorcet, F. Mongin // *Bioorg. Chem.* - 2020. - Vol. 94. – Paper № 103347.

131. Ghamati, Z. Synthesis, electrochemical, photophysical, and photovoltaic properties of new fluorescent compounds: 3H-benzofuro[2,3-b]pyrazolo[4,3-f]quinoline / Z. Ghamati, M. Pordel, A. Davoodnia, S.A. Beyramabadi // *Int. J. Energy Res.* - 2021. – Vol. 45. - № 5. -P. 7797-7805.

132. Sadeghzadeh, P. Synthesis of 3H-[1]Benzofuro[2,3-b]imidazo[4,5-f]quinolines as New Fluorescent Heterocyclic Systems for Dye-Sensitized Solar Cells / P. Sadeghzadeh, M. Pordel, A. Davoodnia // *Russ. J. Org. Chem.* - 2021. - Vol. 57. - № 3. - P. 440-447.

133. Gellert, E. Die Konstitution des Alkaloids Cryptolepin / E. Gellert, H. Raymond, E. Schlittler // *Helv. Chim. Acta.* - 1951. - Vol. 34. - № 2. - P. 642-651.

134. Sharaf, M. H. M. The isolation and structure determination of cryptomisine, a novel indolo[3,2-b]quinoline dimeric alkaloid from *cryptolepis sanguin-*

olenta / M. H. M. Sharaf, P. L. Jr. Schiff, A. N. Tackie, C. H. Jr. Phoebe, R. L. Johnson, D. Minick, C. W. Andrews, R. C. Crouch, G. E. Martin // *J. Heterocycl. Chem.* - 1996. - Vol. 33. - № 3. - P. 789-797.

135. Aksenov, A.V. Activity of 2-Aryl-2-(3-indolyl)acetohydroxamates against Drug-Resistant Cancer Cells / A.V. Aksenov, A.N. Smirnov, I.V. Magedov, M.R. Reisenauer, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova, A.L. Pendleton, G. Nguyen, R.K. Johnston, M. Rubin, A. De Carvalho, R. Kiss, V. Mathieu, F. Lefranc, J. Correa, D.A. Cavazos, A.J. Brenner, B.A. Bryan, S. Rogelj, A. Kornienko, L.V. Frolova, // *J. Med. Chem.* - 2015. - Vol. 58. - № 5. - P. 2206-2220.

136. Aksenov, A. V. Metal-free transannulation reaction of indoles with nitrostyrenes: a simple practical synthesis of 3-substituted 2-quinolones / A. V. Aksenov, A. N. Smirnov, N. A. Aksenov, I. V. Aksenova, L. V. Frolova, A. Kornienko, I. V. Magedov, M. Rubin // *Chem. Commun.* - 2013. - Vol. 49. - № 81. - P. 9305-9307.

137. Aksenov, A.V. Metal-free ring expansion of indoles with nitroalkenes: a simple, modular approach to 3-substituted 2-quinolones / A.V. Aksenov, A.N. Smirnov, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova, J.P. Matheny, M. Rubin // *RSC Adv.* - 2015. – Vol. 5. - № - 12. - P. 8647-8656.

138. Aksenov, A.V. Highly efficient modular metal-free synthesis of 3-substituted 2-quinolones / A.V. Aksenov, A.N. Smirnov, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova, A.S. Bijieva, M. Rubin // *Org. Biomol. Chem.* - 2014. - Vol. 12. - № 48. – P. 9786-9788.

139. Grishin I.Y. Improved Method for Preparation of 3-(1H-Indol-3-yl)benzofuran-2(3H)-ones / I.Y. Grishin, N.A. Arutiunov, D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, A.Z. Gasanova, E.A. Sorokina, C. Lower, M. Rubin // *Molecules.* - 2022. – Vol. 27. - № 6. – Paper №. 1902.

140. Basnet, P. Copper Catalyzed Oxidative Arylation of Tertiary Carbon Centers. / P. Basnet, M.B. Sebold, C.E. Hendrick, M.C. Kozlowski // *Org. Lett.* - 2020. - Vol. 22. - № 24. - P. 9524-9528.

141. Jadhav, S.D. Synthesis of Unsymmetrical  $\alpha,\alpha$ -Diarylacetates / S.D. Jadhav, A. Singh // *J. Org. Chem.* - 2016. - Vol. 81. - № 2. - P. 522-531.
142. Jhulki, S. Reactivity of an air-stable dihydrobenzimidazole n-dopant with organic semiconductor molecules / S. Jhulki, H.-I. Un, Y.-F. Ding, C. Risko, S.K. Mohapatra, J. Pei, S. Barlow, S.R. Marder // *Chem.* - 2021. - Vol. 7. - P. 1050.
143. Kraner, S. Exciton Binding Energy in Molecular Triads. / S. Kraner, G. Prampolini, G. Cuniberti // *J. Phys. Chem.C.* - 2017. - Vol. 121. - № 32. - P. 17088-17095.
144. Lu, H. Anticancer Molecule Discovery via C2-Substituent Promoted Oxidative Coupling of Indole and Enolate / H. Lu, G. Zhu, T. Tang, Z. Ma, Q. Chen, Z. Chen // *iScience* - 2019. - Vol. 22. - P. 214-228.
145. Ortiz-Rojano, L. Domino Reaction of Naphthoquinone and  $\beta$ -Arylpyruvic Acids: Synthesis of 3-(Naphthoquinonyl)naphthofuran-2(3H)-ones / L. Ortiz-Rojano, M. Martinez-Mingo, C. Garcia-Garcia, M. Ribagorda, M.C. Carreno // *Eur. J. Org. Chem.* - 2018. - Vol. 2018. - № 8. - P. 1034-1040.
146. Sharma, N.  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  Mediated Regioselective Reaction of Electron-Rich Arenes with 3-Ylidene Oxindoles / N. Sharma, R. K. Peddinti // *J. Org.Chem.* - 2017. - Vol. 82. - № 2. - P. 918-924.
147. Tang, Z. Cu-Catalyzed Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroaryl  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  and Tertiary  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  Bonds for the Construction of All-Carbon Triaryl Quaternary Centers / Z. Tang, Z. Liu, Z. Tong, Z. Xu, C.-T. Au, R. Qiu, N. Kambe // *Org. Lett.* - 2019. - Vol. 21. - № 13. - P. 5152-5156.
148. Tang, Z. Synthesis of Triarylmethanes by Decarbonylation of 3,3-Diaryl Benzofuranones / Z. Tang, L. Peng, Y. Yuan, T. Li, R. Qiu, N. Kambe // *J. Org. Chem.* - 2020. - Vol. 85. - № 8. - P. 5300-5311.
149. Tsuji, T. Catalytic aerobic cross-dehydrogenative coupling of azlactones en route to  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids / T. Tsuji, T. Tanaka, R. Yazaki, T. Ohshima // *Org. Lett.* - 2020. - Vol. 22. - № 11. - P. 4164-4170.

150. Yu, Y. Effect of conjugation length on the properties of fused perylene diimides with variable isoindigos / Y. Yu, N. Xue, C. Xiao, M.K. Ravva, Y. Guo, L. Wu, L. Zhang, Z. Li, W. Yue, Z. Wang // *J. Mater. Chem. C.* - 2019. - Vol. 7. - № 39. - P. 12263-12269.
151. Uyanik, M. I<sup>+</sup>/TBHP Catalysis For Tandem Oxidative Cyclization To Indolo[2,3-b]quinolines / M. Uyanik, H. Tanaka, K. Ishihara // *Asian J. Org. Chem.* - 2021. - Vol. 10. - № 1. - P. 164-169.
152. Uhlig, F. Polyphosphorsäure - ein neues Cyclisierungsmittel in der präparativen organischen Chemie. / F. Uhlig // *Angew. Chem.* - 1954. - Vol. 66. - № 15. - P. 435-436.
153. Kharasch, M. S.; Seyler, R. C.; Mayo, F. R. Coordination Compounds of Palladous Chloride. / M. S. Kharasch, R. C. Seyler, F. R. Mayo // *J. Am. Chem. Soc.* - 1938. - Vol. 60. - № 12. - P. 2841-2844.
154. Büchi, G. Nitro olefination of indoles and some substituted benzenes with 1-dimethylamino-2-nitroethylene / G. Büchi, C. P. Mak. // *J. Org. Chem.* - 1977. - Vol. 42. - № 10. - P. 1784-1786.
155. Alkathlan, H. Z. Quinazoline, Pyrazolo[1,5-c]quinazoline and Spiro Quinazoline Dimers from the Reaction of 2-Aminoacetophenone Hydrazones with Triphosgene. / H. Z. Alkathlan, M. A. Al-Saad, H. M. Al-Hazimi, K. A. Al-Farhan, A. A. Mousa // *J. Chem. Res.* - 2002. - № 12. - P. 587-588.
156. Bakherad, Z. Anti-cancer, anti-oxidant and molecular docking studies of thiosemicarbazone indole-based derivatives / Z. Bakherad, M. Safavi, A. Fassihi, H. Sadeghi-Aliabadi, M. Bakherad, H. Rastegar, J. B. Ghasemi, S. Sepehri, L. Saghaie, M. Mahdavi // *Res. Chem. Intermed.* - 2019. - Vol. 45. - P. 2827.
157. Weisbach, J. A. Synthesis and Pharmacology of Some  $\beta$ -Spiroindolenines and Indolines / J. A. Weisbach, E. Macko, N. J. De Sanctis, M. P. Cava, B. Douglas // *J. Med. Chem.* - 1964. - Vol. 7. - № 6. - P. 735-739.
158. Corbel, B. Towards the syntheses of N-H and N-alkylated derivatives of meridianins / B. Corbel, F. Michaud, L. Meijer, G. Simon, H. Couthon-Gourves,

J. Haelters, N. Kervarec // J. Heterocycl. Chem. - 2007. - Vol. 44. - № 4. - P. 793-801.

159. Pathak, V. N. Synthesis of 3-(2-aryl-1*H*-indol-3-yl)-4-aryloxy-5-arylisoxazolines / V. N. Pathak, M. Jain, A. Tiwari // Org. Prep. Proced. Int. - 2008. - Vol. 40. - № 5. - P. 493-498.

160. Qu, J. A versatile synthetic route to 11*H*-indolo[3,2-*c*]isoquinolines / J. Qu, N. Kumar, M. Alamgir, D. Black, // Tetrahedron Lett. - 2009. - Vol. 50. - № 40. - P. 5628-5630.