

Н. М. Богдан<sup>1</sup>, С. Л. Богза<sup>1</sup>, Ю. А. Ніколюкін<sup>2</sup><sup>1</sup> Інститут органічної хімії НАН України, Україна  
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: bogza@ioch.kiev.ua<sup>2</sup> PortaScience Inc., Мурстаун, Нью-Джерсі, США

## Ацилювання індолізаміщених β-кетонітрилів. Шлях до нових похідних індоло[2,3-с]пірилію та β-карболіну

**Мета.** Синтезувати солі 4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію і дослідити їх реакційну здатність щодо нітрогеновмісних нуклеофілів.

**Результати та їх обговорення.** Досліджено реакцію ацилювання 2-(індоліл-3)-2-ароїлацетонітрилів в умовах кислотного каталізу. Одержано борофториди 4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію, виділено побічні продукти реакції – енолацилати кетонітрилів. Взаємодією солей 4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію з амоніаком одержано 4-ціано-β-карболіни. Показано, що під час взаємодії катіона 4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію з гідразин гідратом у рециклізації піранового циклу бере участь 4-ціаногрупа, у результаті чого утворюються піразоло[3',4':5,6]-піридо[3,4-*b*]індоли – похідні нової гетероциклічної системи.

**Експериментальна частина.** Під час взаємодії 2-(індоліл-3)-2-ароїлацетонітрилів із сумішшю оцтовий ангідрид/борофтористоводнева кислота ацилювання індольного фрагмента за положенням 2 супроводжується циклізацією з утворенням солей 4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію. Реакційну здатність пірилієвих солей досліджено на прикладах їх взаємодії з N-нуклеофілами – амоніаком та гідразин гідратом. Структуру синтезованих сполук було підтверджено даними <sup>1</sup>H ЯМР-, ІЧ-спектроскопії та елементного аналізу.

**Висновки.** З'ясовано, що помірні виходи борофторидів 4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію зумовлює конкурентне ацилювання гідроксильної групи енолу кетонітрилу, яке блокує замикання піранового циклу. Рециклізація одержаних пірилієвих солей амоніаком призводить до 4-ціано-β-карболінів. Рециклізація піранового циклу гідразин гідратом відбувається за участю ціаногрупи, як тандемна реакція з утворенням піразоло[3',4':5,6]-піридо[3,4-*b*]індолів.

**Ключові слова:** індол; кетонітрил; пірилій; рециклізація; β-карболін

**N. M. Bogdan<sup>1</sup>, S. L. Bogza<sup>1</sup>, Yu. A. Nikolyukin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

<sup>2</sup> PortaScience Inc., Moorestown NJ, USA

### Acylation of indolyl substituted β-ketonitriles. The way to new indolo[2,3-*c*]pyrillium and β-carboline derivatives

**Aim.** To synthesize 4-cyanoindolo[2,3-*c*]pyrillium salts and examine their reactivity towards N-nucleophiles.

**Results and discussion.** The acylation reaction of 2-(indolyl-3)-2-arylacetonitriles under acid catalysis conditions was studied. 4-Cyanoindolo[2,3-*c*]pyrillium borofluorides were obtained, and ketonitrile enolacylates were isolated as by-products of the reaction. Treatment of the 4-cyanoindolo[2,3-*c*]pyrillium salts with ammonia led to 4-cyano-β-carbolines while the interaction of the salts with hydrazine hydrate resulted in formation of pyrazolo[3',4':5,6]pyrido[3,4-*b*]indoles – derivatives of a new heterocyclic system. The latter are formed via recyclization involving the pyran ring and the cyano group.

**Experimental part.** Upon the treatment of 2-(indolyl-3)-2-arylacetonitriles with acetic anhydride/tetrafluoroboric acid mixture, the acylation of the indole fragment in position 2 was followed by cyclization, resulting in formation of 4-cyanoindolo[2,3-*c*]pyrillium salts. The reactivity of the pyrillium salts was studied on the examples of their interaction with N-nucleophiles – ammonia and hydrazine hydrate. The structure of the compounds synthesized was confirmed by <sup>1</sup>H NMR, IR spectroscopy and elemental analysis.

**Conclusions.** It has been found that moderate yields of 4-cyanoindolo[2,3-*c*]pyrillium salts are the result of competing acylation of the hydroxyl group of enol ketonitrile, which blocks the pyran ring formation. Recyclization of the salts with ammonia leads to 4-cyano-β-carbolines. Transformation of the pyran ring with hydrazine hydrate proceeds with the participation of the cyano group as a tandem reaction with formation of pyrazolo[3',4':5,6]-pyrido[3,4-*b*]indoles.

**Key words:** indole; ketonitrile; pyrillium; recyclization; β-carboline

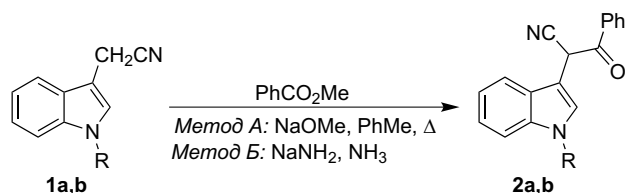
Copyright © 2020, N. M. Bogdan, S. L. Bogza, Yu. A. Nikolyukin

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Похідні β-карболіну вперше було виділено з *Peganum harmala*, вони широко розповсюджені в природі й досі мають значення як перспективні лікарські субстанції. Серед різноманітних видів активності, характерних для β-карболінів, найважливішими є їхня нейротропна активність [1, 2] і протипухлинні властивості [3, 4]. Синтетичний анксиолітик і ноотроп карбацетам [5] містить ароматичну структуру β-карболіну, похідні якого також мають властивості блокаторів кальцієвих ка-

налів та ефективно купірують набряк головного мозку після черепно-мозкових травм [6].

Серед численних методів синтезу β-карболінів унікальним підходом, який відрізняється коротким синтетичним маршрутом і високими виходами, є перетворення солей індоло[2,3-с]пірилію під дією амоніаку на ароматичні β-карболіни [7]. Розвиток цього методу дозволив одержати їх різноманітні заміщені та конденсовані похідні [8, 9]. У межах наших досліджень гетероконденсованих



a: R = H; b: R = Bn

Схема 1

пірилієвих солей,  $\beta$ -карболінів та їх ізостерів було вивчено можливість синтезу солей 4-ціаноіндоло[2,3-*c*]пірилію – гетероаналогів синтезованих раніше солей 4-ціанобензо[*c*]пірилію [10]. Синтез солей 4-ціаноіндоло[2,3-*c*]пірилію і дослідження їх реакцій з амоніаком та гідрaziном може бути перспективним шляхом до нових похідних  $\beta$ -карболіну.

Згідно з літературними даними 1-бензиліндоліл-3-ацетонітрил (**1b**) можна одержати алкілюванням індоліл-3-ацетонітрилу (**1a**) надлишком бензилхлориду в 50% натрію гідроксиді [11]. Проте під час відтворення зазначеної методики ми одержали лише продукт триалкілювання – 1, $\alpha$ , $\alpha$ -трибензиліндоліл-3-ацетонітрил. У подальшому було виявлено, що нітрил **1b** можна одержати з високими виходами в умовах міжфазного каталізу взаємодією еквімолярних кількостей реагентів за кімнатної температури. Вихідні ж 2-бензоіл-2-(1-*R*-індоліл-3)ацетонітрили **2a,b** було одержано ацилюванням 1-*R*-індоліл-3-ацетонітрилів **1a,b** метилбензоатом у присутності натрію метилату в середовищі киплячого толуену (*метод А*, схема 1) або натрію аміду в рідкому амоніаку (*метод Б*). Реакція у присутності натрію метилату перебігає задовільно тільки за використання свіжоприготовленого алкоголяту, тоді як застосування комерційно доступних основ (натрію гідриду, калію третбутилату) часто призводить до низьких виходів кетонітрилів **2**.

Взаємодія кетонітрилів **2a,b** з оцтовим ангідридом у присутності хлорної або борофтористоводневої кислот зумовлює утворення відповідних солей 1-метил-3-феніл-4-ціано-9-*R*-індоло[2,3-*c*]пі-

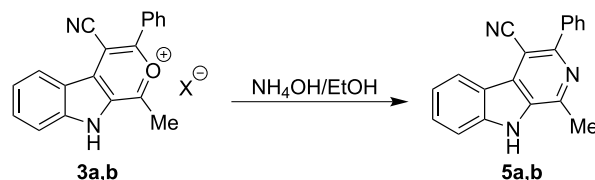


Схема 3

рилію **3a,b** з виходами 38% та 50% відповідно (схема 2). Окрім солей пірилію **3**, з реакційної суміші було виділено також енолацетати кетонітрилів **4a** та **4b** з виходами 29% та 20% відповідно. Цілком імовірно, що утворення енол-*O*-ацетатів кетонітрилів **4** є аналогічним описаному раніше [12] та відбувається внаслідок перебігу конкурентних процесів – ацилювання атомів N(1), C(2) індольного фрагмента та атома кисню енольної форми кетонітрилу. Отже, невисокі виходи солей пірилію **3** зумовлено наявністю у молекулі кетонітрилу **2** декількох конкурентних реакційних центрів, які здатні взаємодіяти з ацил-катионом.

Пірилію борофториди **3a,b** є стабільними сполуками та можуть бути перекристалізовані з оцтової кислоти, а також трансформовані в перхлорати обміном аніону в льодяній оцтовій кислоті.

Рециклізація солей пірилію, конденсованих по грані «*c*», звичайно перебігає з високим виходом у спиртовому розчині амоніаку або під дією амонію ацетату в льодяній оцтовій кислоті [13]. У випадку солей 4-ціанопірилію **3a,b** використання розчину амоніаку в безводному спирті призводить до утворення неідентифікованої суміші продуктів, тоді як кип'ятіння солей **3** у водно-спиртовому розчині амоніаку дозволяє одержати бажані  $\beta$ -карболіни **5a,b** з помірними виходами (схема 3).

Взаємодія солі **3a** з надлишком гідразин гідрату супроводжується розкриттям піранового циклу з наступною подвійною циклізацією, у результаті чого утворюється похідна нової гетероциклічної системи – 1-феніл-5-метил-3,6-дигідропіразоло[3',4':5,6]піридо[3,4-*b*]індол (**6**) з виходом 46% (схема 4). Разом зі спектральними даними та даними елементного аналізу структуру сполуки **6**,

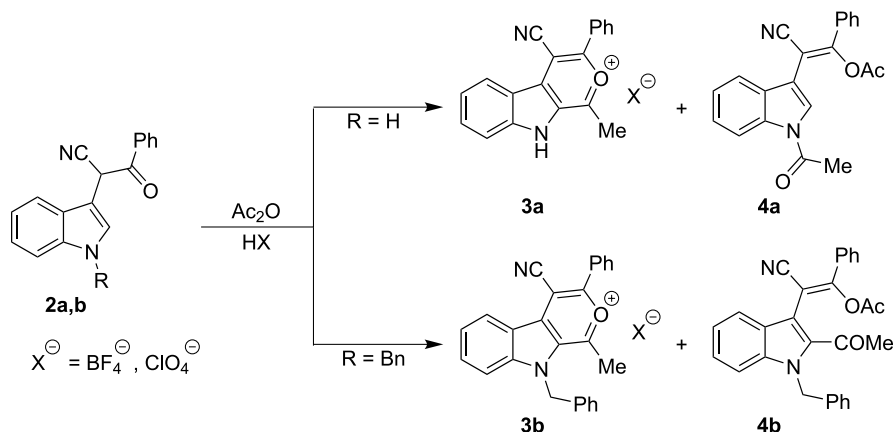


Схема 2

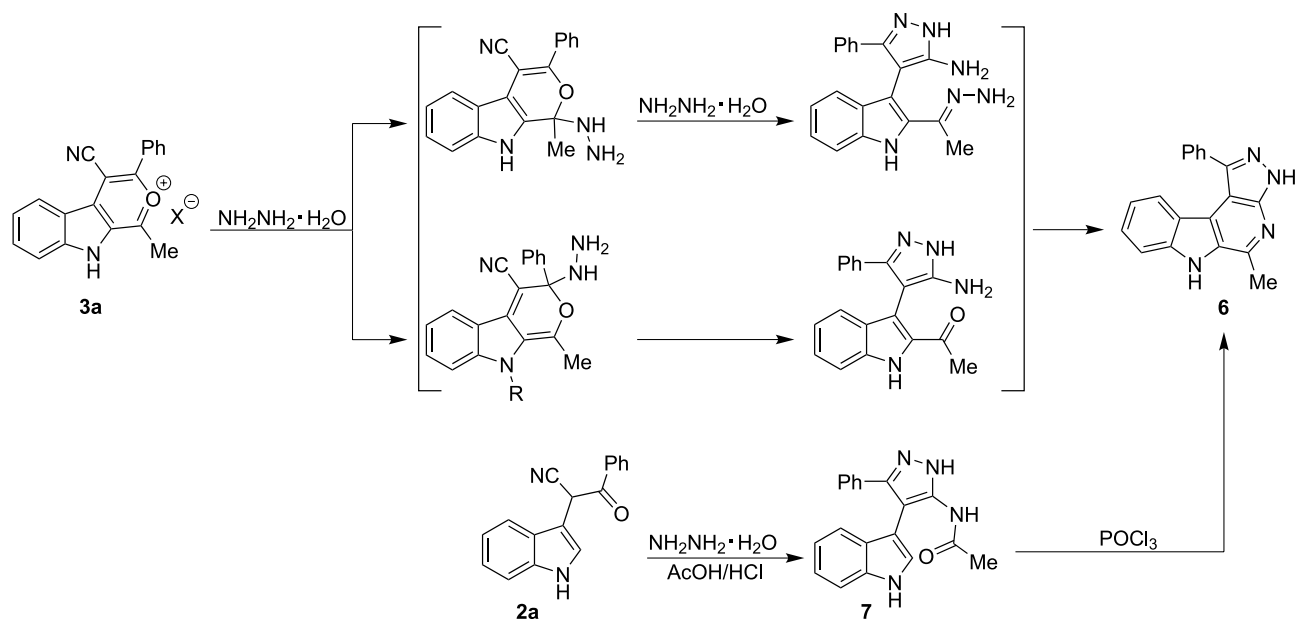


Схема 4

було підтверджено також зустрічним синтезом – циклізацією 1H-3-феніл-4-(індоліл-3)-5-ацетиламінопіразолу (7) у фосфорилхлориді. Подібну рециклізацію перхлорату 1-метил-3-феніл-4-ціанобензо[с]пірилію за його взаємодії з гідразин гідратом було описано нами раніше [10]. Продуктом цієї рециклізації був 1-феніл-5-метилпіразоло[3,4-с]-ізохінолін.

### Експериментальна частина

Усі реагенти та розчинники використовували без додаткового очищення, якщо не зазначено інше.

$^1\text{H}$  ЯМР спектри реєстрували на спектрометрі Bruker AVANCE (400,16 МГц) за шкалою  $\delta$  (м.ч.), внутрішній стандарт – тетраметилсилан. ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записано на приладі Bruker Vertes 70. Елементний аналіз виконано в лабораторії органічного синтезу Інституту органічної хімії НАН України; результати відповідають розрахованим значенням з похибкою не більше  $\pm 0,4\%$ . Температури плавлення визначали за допомогою каплярного приладу для визначення точки плавлення Fisher-Johns та не коригували.

#### Синтез 1-бензиліндоліл-3-ацетонітрилу (1b).

До суміші індоліл-3-ацетонітрилу (10 г; 64 ммоль) та бензилхлориду (10 мл; 86 ммоль) за інтенсивного перемішування додають 100 мл 50% водного розчину натрію гідроксиду та триетилбензиламонію хлорид (1,0 г). Після перемішування реакційної суміші за кімнатної температури протягом 2,5 год її виливають у 500 мл води; утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать та перекристалізують із суміші бензен/гексан (2:1). Вихід – 72%. Т. пл. 95–96°C (літ. Т. пл. 95–96°C [11]).

#### Синтез 2-бензоіл-2-(індоліл-3)-ацетонітрилу (2a)

*Метод А.* До свіжоприготовленого розчину натрію метилату з 10,3 г (0,446 моль) натрію та

140 мл абсолютного метанолу додають розчин індоліл-3-ацетонітрилу (17,4 г; 0,111 моль) та метилбензоату (105 г; 0,77 моль) у 250 мл сухого толуену. Реакційну суміш повільно нагрівають з дефлегматором до повного видалення метанолу, потім охолоджують та виливають у 800 мл води. Водний шар екстрагують 3 рази толуеном (по 150 мл) та підкисляють розведеною хлористоводневою кислотою до рН 3. Утворений осад відфільтровують, промивають 5% розчином натрію гідрокарбонату та водою, потім висушують та перекристалізують із суміші етилацетат/петролейний ефір (3:2). Вихід кетонітрилу 2a – 90%. Т. пл. 179–180°C (літ. Т. пл. 178–180°C [13]).

*Метод Б.* До суспензії натрію аміду, приготовленої з 10,3 г (0,446 моль) натрію та 1 л рідкого амоніаку, додають, за перемішування, індоліл-3-ацетонітрил (17,4 г; 0,111 моль) та через 10–15 хв – метилбензоат (53 г; 0,38 моль). Суміш перемішують 2 год, додають 500 мл діетилового етеру та видаляють амоніак. До етерної суспензії додають 700 мл води та перемішують протягом 1 год. Органічний шар відокремлюють, з водним розчином чинять, як зазначено в *Методі А*. Вихід – 82%.

#### 1-Бензил- $\alpha$ -бензоїліндоліл-3-ацетонітрил (2b)

було одержано за *Методом А* з виходом 85%. Т. пл. 123–124°C. Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ , %: С 82,26; Н 5,18; N 7,99. Визначено, %: С 81,96; Н 5,24; N 7,89.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 5,26 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 5,86 (1H, s, CH); 6,98–7,98 (15H, m, ArH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2248 (CN); 1678 (C=O).

**Загальна методика ацилювання кетонітрилів 2.** До суміші кетонітрилу 2a,b (0,01 моль) та оцтової кислоти (40 мл) додають суміш оцтового ангідриду (5 мл; 0,053 моль) та 54% розчину борофтористоводневої кислоти в діетиловому етері (2,1 мл; 0,015 моль). Суміш залишають на ніч, потім додають діетиловий етер (50 мл), осад пірилії

борфториду **3a,b** відфільтровують, промивають діетиловим етером, оцтовою кислотою та знову етером, потім сушать під вакуумом. Об'єднаний фільтрат декантують зі смолоподібного осаду, до розчину додають воду та видаляють діетиловий етер. Смолу, що випала в осад, розтирають з етанолом і таким чином відділяють енолацетати **4**.

**1-Метил-3-феніл-4-ціаноіндоло[2,3-с]пірилію борофторид (3a)**. Вихід – 38%. Для аналітичних цілей борофторид було перетворено на більш стабільний перхлорат шляхом розчинення борофториду в мінімальній кількості льодяної оцтової кислоти з наступним додаванням надлишку 70% хлорної кислоти та витриманням за кімнатної температури, поки не випаде увесь осад. Осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, діетиловим етером та сушать під вакуумом. Т. пл. перхлорату **3a** 206°C (з розкл.). Розраховано для  $C_{19}H_{13}ClN_2O_5$ , %: C 59,31; H 3,41; Cl 9,21; N 7,28. Визначено, %: C 59,67; H 3,30; Cl 9,01; N 7,28.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CF_3COOH-d$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3,46 (3H, s,  $CH_3$ ); 7,66–8,26 (8H, m, ArH); 8,76 (1H, d,  $J = 8,5$  Гц, ArH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2235 (CN); 1620 (пірилієвий катіон); 1100 ( $ClO_4^-$ ).

**1-Метил-3-феніл-4-ціано-9-бензиліндоло[2,3-с]пірилію борофторид (3b)**. Вихід – 50% (після перекристалізації з оцтової кислоти). Т. пл. 219–221°C (з розкл.). Розраховано для  $C_{26}H_{19}BF_4N_2O$ , %: C 67,56; H 4,14; N 6,06. Визначено, %: C 67,92; H 4,04; N 6,10.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CF_3COOH-d$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3,74 (3H, s,  $CH_3$ ); 6,04 (2H, s,  $CH_2$ ); 7,05–7,86 (10H, m, ArH); 8,16–8,25 (3H, m, ArH); 8,94 (1H, d,  $J = 8,5$  Гц, ArH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2239 (CN); 1620 (пірилієвий катіон); 1060 ( $BF_4^-$ ).

**2-(1-Ацетиліндоліл-3)-3-ацетокси-3-фенілакрилонітрил (4a)**. Вихід – 29%. Т. пл. 149–150°C (*i*PrOH). Розраховано для  $C_{21}H_{16}N_2O_3$ , %: C 73,24; H 4,68; N 8,13. Визначено, %: C 73,28; H 4,66; N 8,10.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2,17 (3H, s,  $CH_3$ ); 2,75 (3H, s,  $CH_3$ ); 7,10–7,45 (9H, m, ArH); 7,68 (1H, s, ArH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2215 (CN); 1770 (O-COMe); 1665 (N-COMe); 1610 (C=C).

**2-(1-Бензил-2-ацетиліндоліл-3)-3-ацетокси-3-фенілакрилонітрил (4b)**. Вихід – 20%. Т. пл. 154–155°C (*i*PrOH). Розраховано для  $C_{28}H_{22}N_2O_3$ , %: C 77,40; H 5,10; N 6,45. Визначено, %: C 77,10; H 5,19; N 6,34.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1,93 (3H, s,  $CH_3$ ); 2,68 (3H, s,  $CH_3$ ); 5,36 (2H, s,  $CH_2$ ); 7,14–7,50 (10H, m, ArH); 7,80–7,96 (3H, m, ArH), 8,58 (1H, d,  $J = 1,65$  Гц, ArH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2212 (CN); 1774 (O-COMe); 1670 (COMe); 1607 (C=C).

**Загальна методика синтезу 4-ціано- $\beta$ -карболінів 5**. До суспензії солі пірилію **3a,b** (2 ммоль) в етанолі (10 мл для **3a** та 40 мл для **3b**) додають 25% водний розчин амоніаку (10 мл) й отриману суміш кип'ятять протягом 10 год. Після охолодження до реакційної суміші додають 50 мл води,

осад фільтрують, промивають водою, сушать та перекристалізують з відповідного розчинника.

**1-Метил-3-феніл-4-ціано- $\beta$ -карболін (5a)**. Вихід – 48% (після двох перекристалізацій з нітрометану). Т. пл. 279–280°C. Розраховано для  $C_{19}H_{13}N_3$ , %: C 80,54; H 4,62; N 14,83. Визначено, %: C 80,72; H 4,68; N 14,80.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2,90 (3H, s,  $CH_3$ ); 7,34–7,93 (8H, m, ArH); 8,44 (1H, d,  $J = 8$  Гц, ArH); 12,20 (1H, s, NH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2219 (CN); 1622 (C=N).

**1-Метил-3-феніл-4-ціано-9-бензил- $\beta$ -карболін (5b)**. Вихід – 60% (після перекристалізації з *n*-гептану). Т. пл. 165–166°C. Розраховано для  $C_{26}H_{19}N_3$ , %: C 83,62; H 5,13; N 11,25. Визначено, %: C 83,49; H 5,24; N 11,23.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 3,00 (3H, s,  $CH_3$ ); 5,97 (2H, s,  $CH_2$ ); 7,05–7,86 (10H, m, ArH); 8,16–8,25 (4H, m, ArH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2213 (CN); 1611 (C=N).

**Синтез 1-феніл-5-метил-3,6-дигідропіразоло[3',4':5,6]піридо[3,4-*b*]індолу (6)**

*Метод А*. До суспензії солі пірилію **3a** (2,5 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) за перемішування додають гідрозин гідрат (1,2 мл; 25 ммоль) й отриманий розчин кип'ятять протягом 6 год. Під час нагрівання випадає білий осад. Реакційну суміш охолоджують, осад фільтрують, промивають холодним ацетонітрилом, водою та сушать. Вихід – 46%.

*Метод Б*. До розчину *N*-ацетиламінопіразолу **7** (0,11 г; 0,35 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) додають фосфорилхлорид (0,3 мл) і нагрівають зі зворотним холодильником протягом 15 год. Осад, що утворився, фільтрують, промивають ацетонітрилом і потім перемішують з 5% розчином амоніаку протягом 12 год. Осад фільтрують та промивають водою. Одержують 0,06 г (58%) сполуки **6**, що є ідентичною одержаній шляхом рециклізації солі **3a**.

Т. пл. 283–285°C. Розраховано для  $C_{19}H_{14}N_4 \cdot H_2O$ , %: C 72,13; H 5,10; N 17,71. Визначено, %: C 71,88; H 5,10; N 17,80.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2,92 (3H, s,  $CH_3$ ); 6,92–7,71 (9H, m, ArH); 11,89 (1H, s, NH); 12,23 (1H, s, NH). ІЧ (KBr),  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3185 (N-H); 1620 (C=N); 1590 (C=C).

**Синтез 3-феніл-4-(індоліл-3)-5-ацетиламінопіразолу (7)**. До розчину гідрозин гідрату (1,2 мл; 25 ммоль) в оцтовій кислоті (5 мл) додають кетонітрил **2a** (2,6 г; 10 ммоль) та кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 6 год. Суміш охолоджують, додають розчин 3,5 мл концентрованої хлористоводневої кислоти в 100 мл води, нагрівають до кипіння та фільтрують гарячою. Після охолодження суміш підлужують розчином амоніаку. Осад, що випав, фільтрують, промивають водою та сушать. Вихід – 2,4 г (77%).

Т. пл. 153–155°C (*i*PrOH- $H_2O$ ). Розраховано для  $C_{19}H_{16}N_4 \cdot H_2O$ , %: C 68,25; H 5,43; N 16,76. Визначено, %: C 68,52; H 5,54; N 16,51.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,

DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2,02 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 7,06–7,52 (9H, m, ArH); 7,70 (1H, s, C<sup>2</sup>-H індолу); 8,71 (1H, NH). ІЧ (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3414; 3327; 3287; 1665.

### Висновки

У результаті проведених досліджень одержано солі 4-ціаноіндоло[2,3-*c*]пірилію. З'ясовано, що помірні виходи 4-ціаноіндоло[2,3-*c*]пірилію борфторидів зумовлено конкурентним ацилюванням

енольної ОН-групи вихідних кетонітрилів, що блокує можливість замикання піранового циклу. Реакція одержаних солей пірилію з амоніаком призводить до утворення 4-ціано- $\beta$ -карболінів. Рециклізація піранового циклу під дією гідразин гідрату перебігає за участю ціаногрупи, як тандемне перетворення з утворенням похідного піразоло[3',4':5,6]-піридо[3,4-*b*]індолу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### References

1. Dulenko, V. I.; Komissarov, I. V.; Nikolyukin, Yu. A.  *$\beta$ -Carbolines. Chemistry and neurobiology*; Naukova dumka: Kyiv, 1992.
2. Piechowska, P.; Zawirska-Wojtasiak, R.; Mildner-Szkudlarz, S. Bioactive  $\beta$ -Carbolines in Food: A Review. *Nutrients* **2019**, *11*, 814. <https://doi.org/10.3390/nu11040814>.
3. Hamann, M.; Alonso, D.; Martín-Aparicio, E.; Fuertes, A.; Pérez-Puerto, M. J.; Castro, A.; Morales, S.; Navarro, M. L.; del Monte-Millán, M.; Medina, M.; Pennaka, H.; Balaiah, A.; Peng, J.; Cook, J.; Wahyuono, S.; Martínez, A. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitory Activity and Structure–Activity Relationship (SAR) Studies of the Manzamine Alkaloids. Potential for Alzheimer's Disease. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70* (9), 1397–1405. <https://doi.org/10.1021/np060092r>.
4. Zhang, M.; Sun, D. Recent Advances of Natural and Synthetic  $\beta$ -Carbolines as Anticancer Agents. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* **2015**, *15* (5), 537–47. <https://doi.org/10.2174/1871520614666141128121812>.
5. Komissarov, I. V.; Dulenko, V. I.; Dolzhenko, A. T.; Nikolyukin, Yu. A.; Kibalnyi, A. V.; Zinlovskaya, L. Y.; Obratsova, O. G. Synthesis and pharmacological properties of 1-alkyl-3,4-tetramethylene- $\beta$ -carbolines. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1989**, *23* (6), 675–678.
6. Shcherbakova, I. A Drug Mystery of Heterocycles: Various Molecules for One Target or One Compound for Multiple Targets? *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, *49* (1), 2–18. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1229-x>.
7. Dorofeenko, G. N.; Dulenko, L. V. A new method for the construction of pyrylium and pyridine rings fused to derivatives of furan and indole. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1969**, *5* (3), 313–315. <https://doi.org/10.1007/BF00471132>.
8. Komissarov, I. V.; Dulenko, V. I.; Dolzhenko, A. T.; Nikolyukin, Y. A.; Kibalnyi, A. V.; Zin'kovskaya, L. Y.; Obratsova, O. G. Synthesis and pharmacological properties of 1-alkyl-3,4-tetramethylene- $\beta$ -carbolines. *Pharm. Chem. J.* **1989**, *23* (6), 471–474. <https://doi.org/10.1007/BF01145800>.
9. Dulenko, V. I.; Luk'yanenko, V. I.; Kibalnyi, A. V.; Malienko, A. A.; Nikolyukin, Y. A. Synthesis of condensed derivatives of indolo[2,3-*c*]pyrylium salts and  $\beta$ -carbolines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1985**, *21* (3), 302–305. <https://doi.org/10.1007/BF00506671>.
10. Bogza, S. L.; Suikov, S. Y.; Bogdan, N. M.; Nikolyukin, Y. A.; Dulenko, V. I. Reactions of 4-cyanobenzo[*c*]pyrylium salts with nitrogen-containing nucleophiles. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2004**, *40* (11), 1421–1426. <https://doi.org/10.1007/s10593-005-0057-z>.
11. Suvorov, N. N.; Smushkevich, Y. I.; Velezheva, V. S.; Rozhkov, V. S.; Simakov, S. V. Synthesis of N-substituted indoles by extractive alkylation. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1976**, *12* (2), 167–169. <https://doi.org/10.1007/BF00523961>.
12. Kuznetsov, E. V.; Shcherbakova, I. V.; Dorofeenko, G. N. 2-Benzopyrylium salts. XVIII. Synthesis of 2-benzopyrylium salts based on some enol acylates. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1976**, *12* (1), 47–49. <https://doi.org/10.1007/BF00473911>.
13. Kuznetsov, E. V.; Shcherbakova, I. V.; Balaban, A. T. Benzo[*c*]Pyrylium Salts: Syntheses, Reactions, and Physical Properties. In *Adv. Heterocycl. Chem.*, Katritzky, A. R., Ed. Academic Press: 1990; Vol. 50, pp 157–254. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60063-X](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60063-X).

Received: 22. 06. 2020

Revised: 03. 10. 2020

Accepted: 23. 10. 2020