

А. В. Карчава*, Ф. С. Мелконян, М. А. Юровская

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ СИНТЕЗА
N-АЛКИЛИРОВАННЫХ ИНДОЛОВ
(ОБЗОР)

Изложены новые, опубликованные преимущественно за последние 5 лет, методологии синтеза *N*-алкилированных производных индола как в результате прямого введения алкильного заместителя к атому азота, так и путём построения индольной гетероциклической системы. Рассмотрены лишь примеры синтеза производных индола, содержащих разветвлённые, пространственно-затруднённые и хиральные алкильные заместители при атоме азота.

Ключевые слова: индол, природные соединения, катализ переходными металлами, реакция аза-Михаэля, реакция Мицунобу.

В середине прошлого века в медицинскую практику для лечения заболеваний центральной нервной системы был введён алкалоид резерпин [1], выделенный из корня вечнозелёного кустарника раувольфии змеиной (*Rauvolfia serpentina*) и содержащий гетероциклическую систему индола. Этот факт, а также широкое распространение структурного фрагмента индола среди самых разнообразных природных соединений [2, 3] стимулировали последующие обширные фундаментальные исследования, связанные с поиском новых биологически активных производных индола. К настоящему времени среди 200 наиболее коммерчески успешных на мировом медицинском рынке лекарственных препаратов 13 содержат в своей структуре фрагмент индола [4]. Благодаря широкому структурному разнообразию биологически активных производных индола и характерной для них высокой степени связывания с различными биологическими мишенями, замещённые индолы уже более полувека остаются "привилегированными структурами" [5] при создании новых потенциальных лекарств [6–9] и одними из самых популярных объектов исследований в синтетической химии гетероциклических соединений.

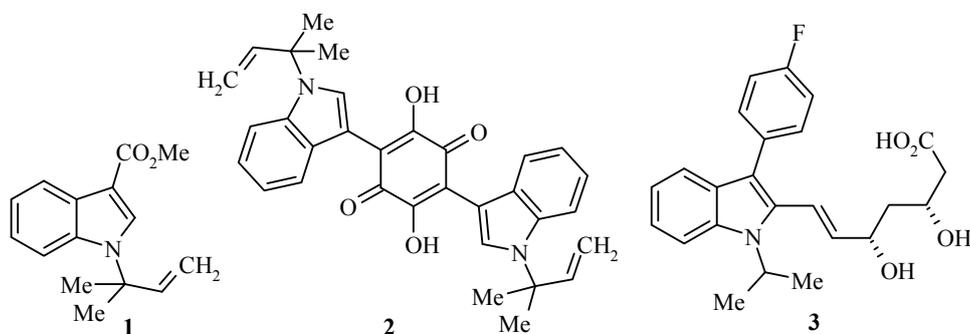
Арсенал синтетических методов, нацеленных на построение гетероциклической системы индола и введение в неё заместителей различной природы, чрезвычайно богат и подробно представлен в ряде недавно опубликованных специальных обзорных статей [10–14]. В течение последних двух десятилетий был отмечен значительный прогресс в развитии методов синтеза различных производных индола и их функционализации. Обсуждение этих новых методов, а именно реакций, катализируемых переходными металлами [15, 16], прежде всего палладием [17, 18] и медью [18, 19], каскадных циклизаций [20, 21], каталитических функционализаций связи C–H (в том числе каталитического *C*-аминирования) [22–25], и их использование в син-

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

тетической химии индола можно найти в целом ряде общих обзоров, посвящённых самим методам. Следует отдельно упомянуть несколько недавно опубликованных обзоров, обобщающих результаты последних достижений применения новых методологий органического синтеза в химии индола. Эти обзоры связаны с использованием изоцианидов в синтезе производных индола [26], применением органокатализа для асимметрической функционализации гетероциклического фрагмента [27] и его *C*- и *N*-ариллированием [28]. Использование новых методологий органического синтеза для решения синтетических задач в химии индола не только позволило устранить ряд проблем, характерных для классических методов, но и открыло принципиально новые возможности. Большинство современных методов синтеза индольной гетероциклической системы и её функционализации отличается высокой селективностью, а использование мягких реагентов и катализаторов существенно расширяет разнообразие получаемых этими методами замещённых индолов.

Несмотря на большое количество известных на сегодняшний день методов формирования гетероциклической системы индола [10–13], лишь редкие из них можно считать действительно общими и универсальными и, как следствие, некоторые производные индола остаются всё же синтетически малодоступными соединениями и могут быть получены лишь с применением ограниченного числа методов. Так, в частности, это справедливо по отношению к *N*-замещённым индолам и, прежде всего, к *N*-алкилиндолом. В данном случае речь идёт не о простых алкильных заместителях, таких как метил или бензил (прямое введение которых чаще всего не вызывает затруднений), а о более сложных разветвлённых, в том числе пространственно-затруднённых и хиральных алкильных заместителях. В то же время многие *N*-алкилированные индолы привлекательны с позиций медицинской химии. Примером тому могут служить некоторые биологически активные производные индола приведённые ниже.

Производные индола **1** [29] и **2** [30], содержащие 1,1-диметилпроп-2-ен-1-ильный (*трет*-пренильный) заместитель, выделены из грибов и проявляют противогрибковую и противораковую активность соответственно. *N*-Изопропилиндол **3** (Флувастатин) применяется в медицинской практике в качестве гиполипемического средства [4]. Производное индола **4** проявляет свойства селективного ингибитора обратного захвата норэпинефрина и может быть использовано в качестве антидепрессанта [31]. 3-Арил-*N*-изопропилиндол **5** – антагонист прогестероновых рецепторов – применяется для лечения лейомиомы [32]. Энастаурин **6** обладает противоопухолевой активностью [33], а производное *N*-замещённого 2-фенилиндолола **7** проявляет свойства ингибитора секреции бета-амилоида (Aβ42), ответственного за развитие болезни Альцгеймера [34].



избежать проблем региоселективности, возникающих при алкилировании индолил-аниона, отличается многостадийностью, что стимулирует поиск новых методов прямого введения алкильных заместителей к атому азота индола и синтеза гетероциклической системы, содержащей *N*-алкильный заместитель.

В рамках этого обзора мы рассмотрим синтетические методы формирования гетероциклической системы индола и её прямой модификации, ориентированные на получение *N*-алкилированных производных. При этом будут описаны лишь примеры синтеза производных индола, пригодные для получения соединений с разветвлёнными заместителями при атоме азота и опубликованные преимущественно за последние 5 лет.

Прямое введение алкильного заместителя

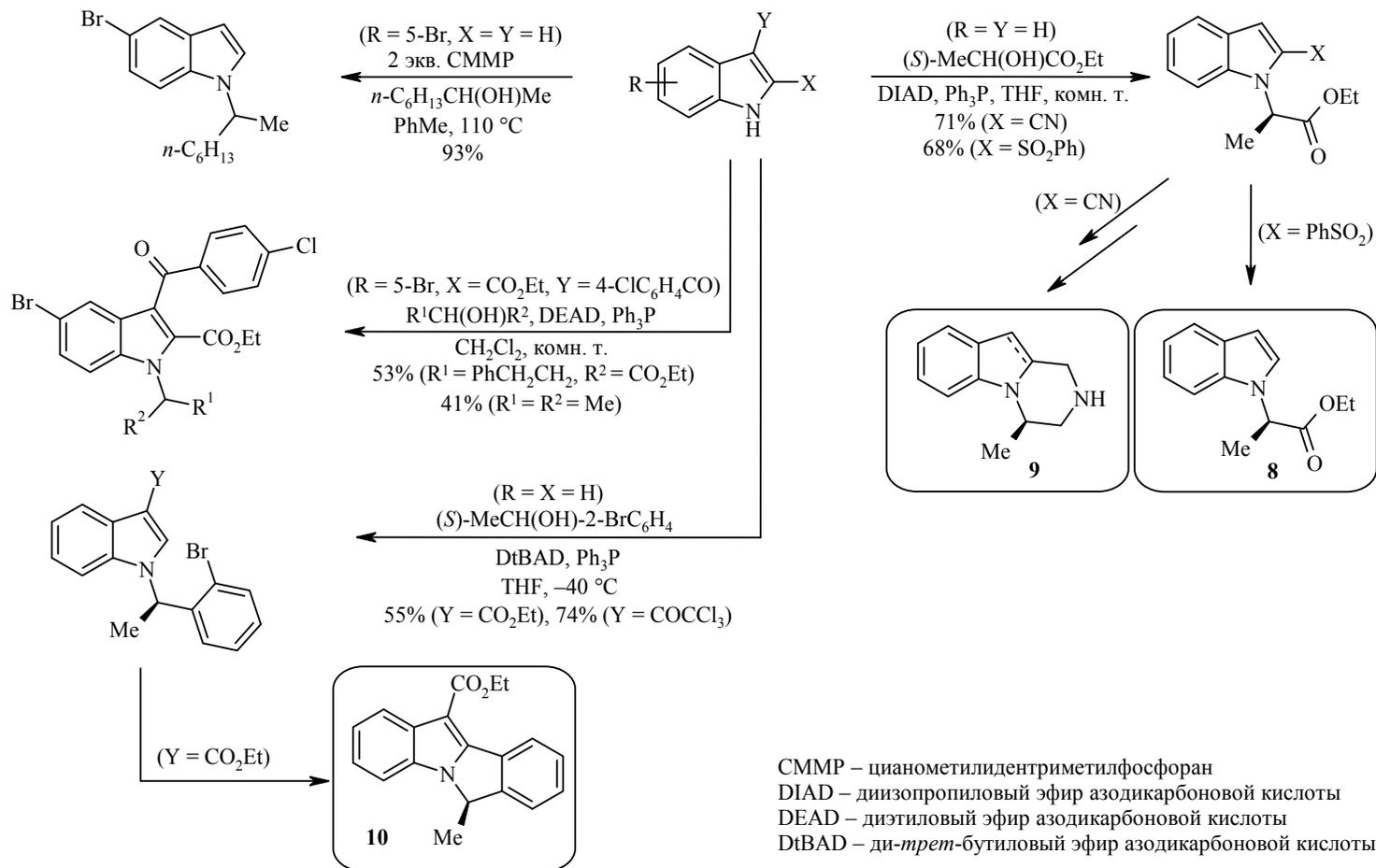
Алкилирование спиртами в условиях реакции Мицунобу

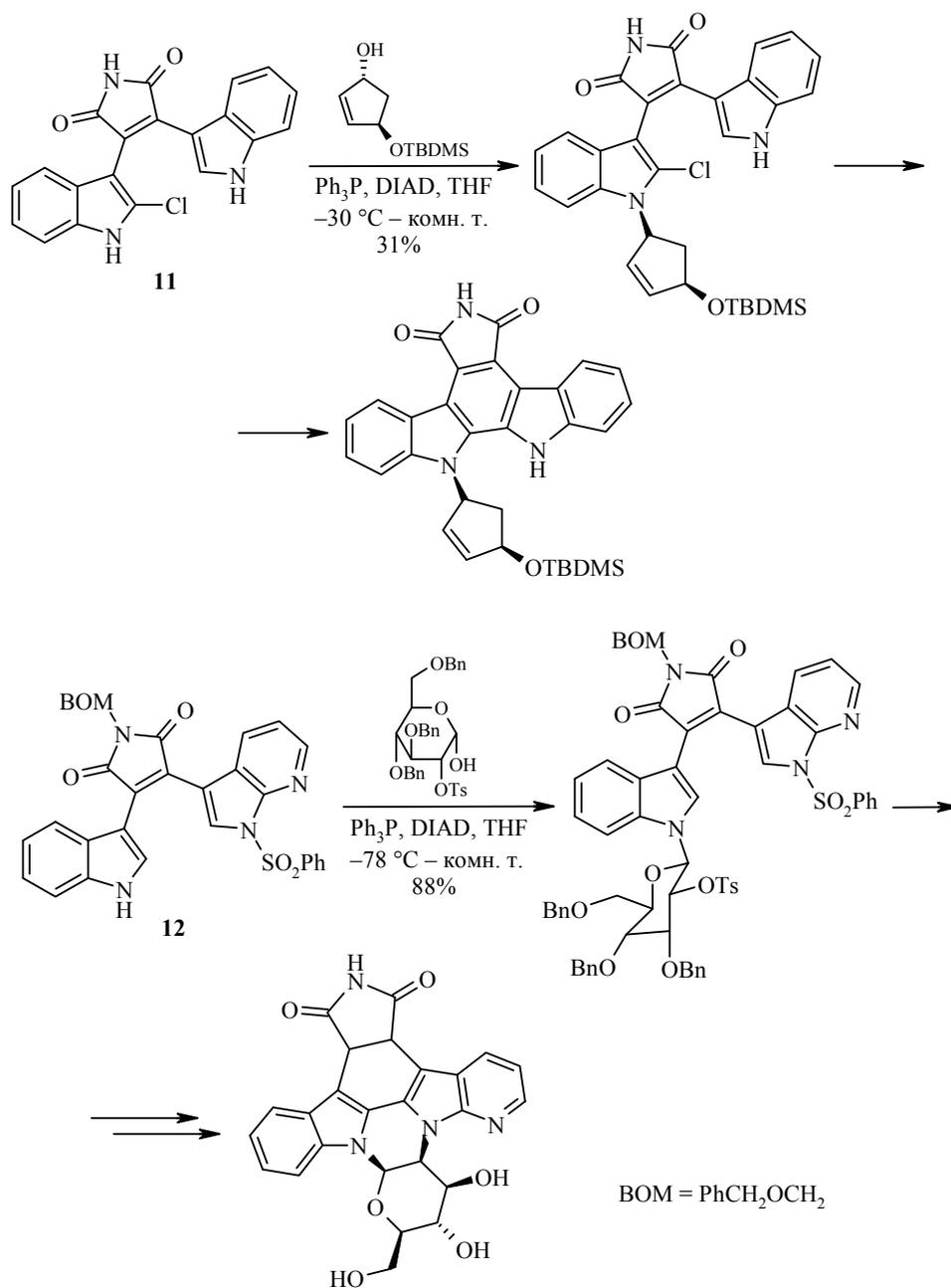
Один из общих методов алкилирования NH-кислотных соединений, в том числе и гетероциклических – реакция Мицунобу [40] – нашёл лишь ограниченное применение в случае индолов, не содержащих акцепторных заместителей в гетероциклическом фрагменте. Низкая NH-кислотность незамещённого индола (pK_a 16.97 [41]) не позволяет использовать классическую окислительно-восстановительную систему (Ph_3P – эфир азодикарбоновой кислоты) для алкилирования, однако применение цианометилидентриметилфосфорана ($Me_3P=CHC\equiv N$, СММР) в качестве реагента приводит к продуктам алкилирования 5-броминдола вторичными спиртами с высокими выходами [42]. Производные индола, содержащие акцепторные заместители, такие как $C\equiv N$ [43], SO_2Ph [35] в положении 2, CO_2Et и $COCCl_3$ в положении 3 [44], а также два акцепторных заместителя в положениях 2 и 3 [45], обладают повышенной NH-кислотностью и легко алкилируются в условиях реакции Мицунобу, в том числе и вторичными спиртами.

Важно отметить, что реакция Мицунобу, благодаря своей стереоспецифичности [40], может быть использована для получения нерацемических производных индола с конфигурацией хирального центра при атоме азота, противоположной конфигурации исходного хирального спирта.

Использование 2-фенилсульфонилиндола в реакции Мицунобу и последующее восстановительное десульфонилирование никелем Ренея позволяет получить 2,3-незамещённые индолы **8**, содержащие хиральный заместитель при атоме азота, в энантиомерно чистой форме [35]. Алкилирование 2-цианоиндола и эфира индол-3-карбоновой кислоты оптически активными вторичными спиртами в условиях реакции Мицунобу лежит в основе стереоселективного синтеза конденсированных производных индола **9** [43] и **10** [44].

Реакция Мицунобу успешно была использована в синтезе ряда гликозидов индолопирролокарбазолов, аналогов биологически активных природных соединений. Введение атома хлора в положение 2 бисиндолилмалеимида **11** позволяет региоселективно осуществить алкилирование атома азота 2-хлориндольного фрагмента, даже при наличии в молекуле кислотной NH-группы малеимида, хотя и с низким выходом [46]. Существенно более высокий выход продукта алкилирования был получен при использовании бисиндолилмалеимида **12**, содержащего защитные группы [47].



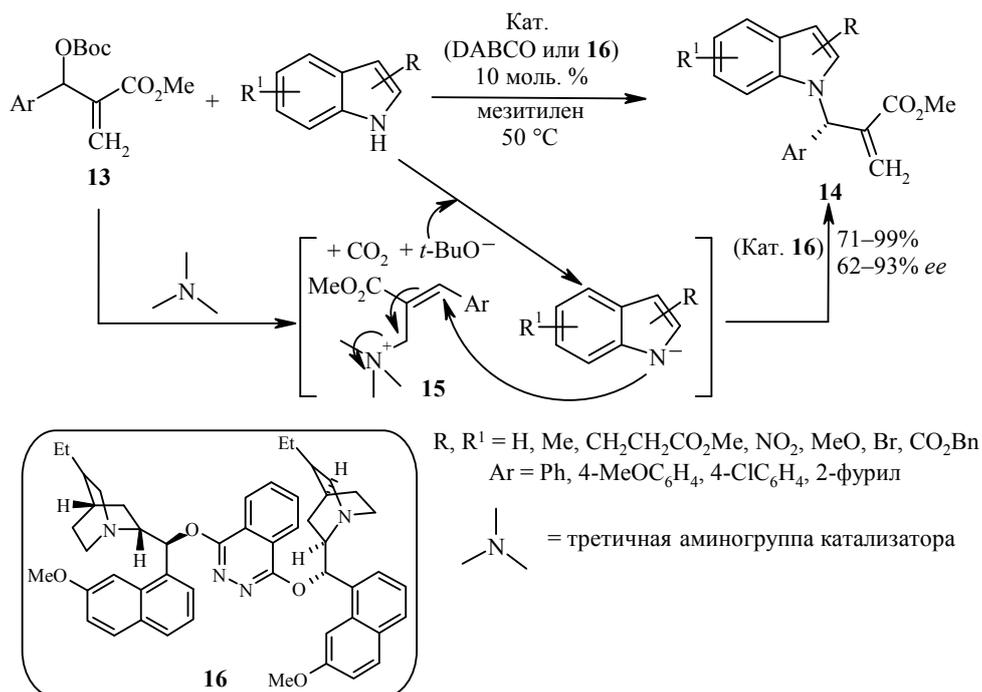


*Алкилирование в условиях реакции аза-Михаэля
и родственных процессов присоединения к кратным связям*

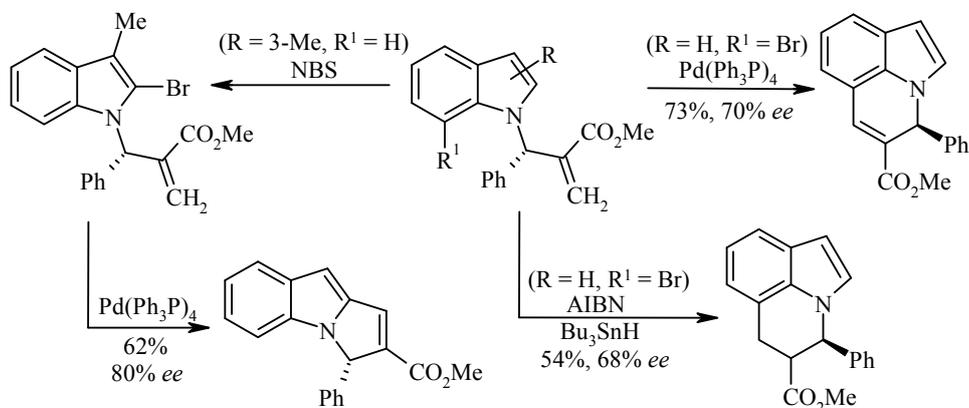
Взаимодействие *N*-незамещённых индолов с эфирами акриловых кислот **13**, аддуктами Морита–Бэйлиса–Хилмана, в присутствии нуклеофильного третичного амина – 1,4-дизабцикло[2.2.2]октана (DABCO) в качестве катализатора (10 моль. %), региоселективно приводит к образованию *N*-аллильных производных индола **14** [48]. Предположительно, процесс начинается с взаимодействия третичного амина с производным акриловой кислоты с образованием интермедиата **15**, высвобождающийся при этом *tert*-бутоксид

анион депротонирует индол, а образующийся индолил-анион в свою очередь присоединяется к интермедиату **15**.

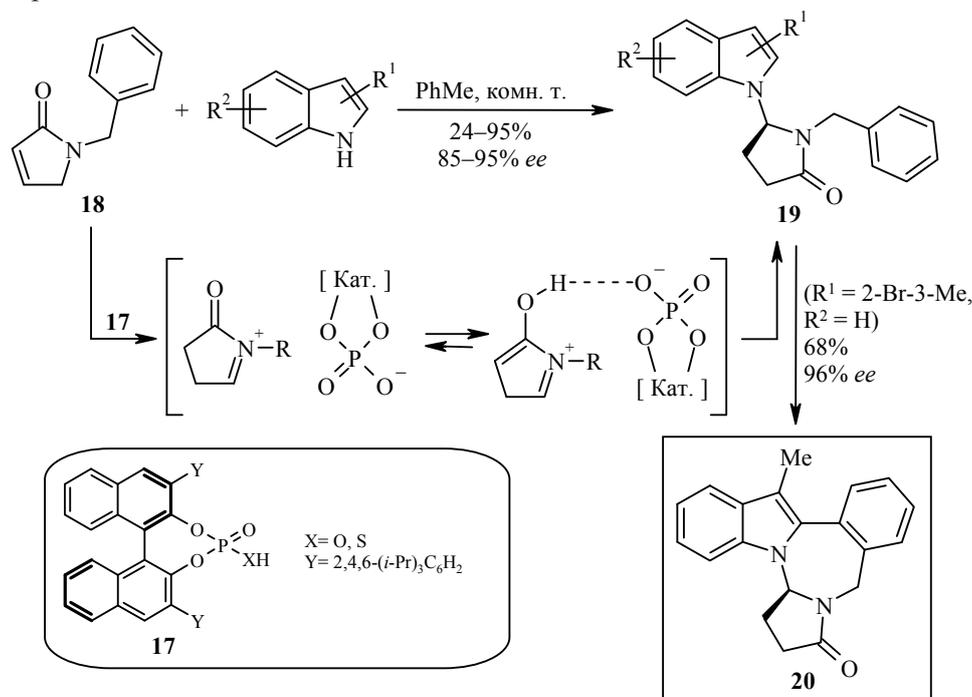
Использование в качестве катализатора модифицированного алкалоида **16** позволяет осуществить асимметрическое алкилирование с высокой энантио-селективностью (до 93% *ee*). В реакции могут быть использованы производные индола, содержащие как донорные, так и акцепторные заместители, при этом было отмечено, что заместитель ($R^1 = \text{Br}$) в положении 7 индола, вероятно в силу пространственных факторов, затрудняет реакцию – выход алкилированного индола и энантиомерный избыток снижаются. Не пригодными в качестве алкилирующих агентов оказались производные акриловой кислоты **13**, содержащие объёмные арильные заместители.



В работе [48] также показана возможность использования продуктов алкилирования **14** в синтезе различных конденсированных структур, родственных природным и синтетическим биологически активным соединениям в нерацемической форме.



Недавно предложенный новый метод энантиоселективного алкилирования индолов основан на использовании хиральных кислот Брэнстеда **17** в качестве катализаторов присоединения к α,β -ненасыщенному γ -лактаму **18** [49]. Первоначальное протонирование непредельного γ -лактама **18** приводит к образованию циклического *N*-ацилиминиевого иона, активированного аза-аналогом акцептора Михаэля, который, вероятно, включен в контактную ионную пару с анионом хиральной кислоты, используемой в качестве катализатора. Именно это обстоятельство определяет наблюдаемую высокую энантиоселективность присоединения индольного нуклеофила. Реакция может быть осуществлена при использовании 5 моль. % катализатора в толуоле или эфире при комнатной температуре. При использовании толуола в качестве растворителя выходы продуктов алкилирования **19** немногим ниже, чем в эфире, однако именно в толуоле была отмечена максимальная энантиоселективность. Существенное влияние на ход процесса оказывают заместители в положении 2 и 3 индола. Так, заместители в положении 2 уменьшают выход продуктов алкилирования **19**, однако способствуют высокой энантиоселективности. Заместители в положении 3 проявляют противоположный эффект – продукты алкилирования образуются с высокими выходами, но с умеренной стереоселективностью.

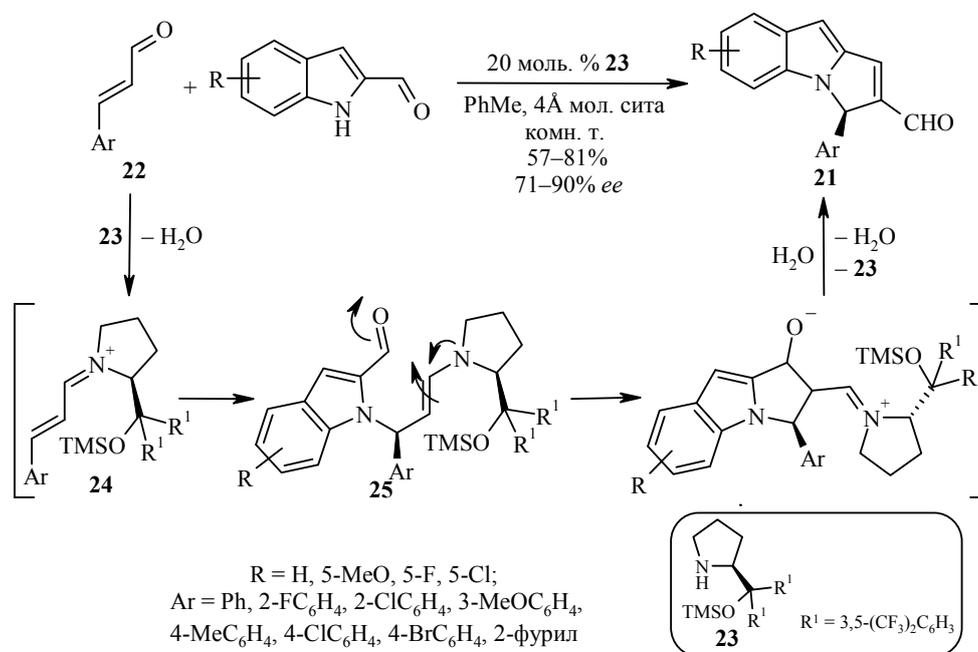


$\text{R} = \text{Bn}$; $\text{R}^1 = \text{H, Me, Et, }-(\text{CH}_2)_4-$, $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = 5\text{-Me, 5-MeO, 5-F, 5-Br, 4-Br, 6-Cl, 5-Cl}$

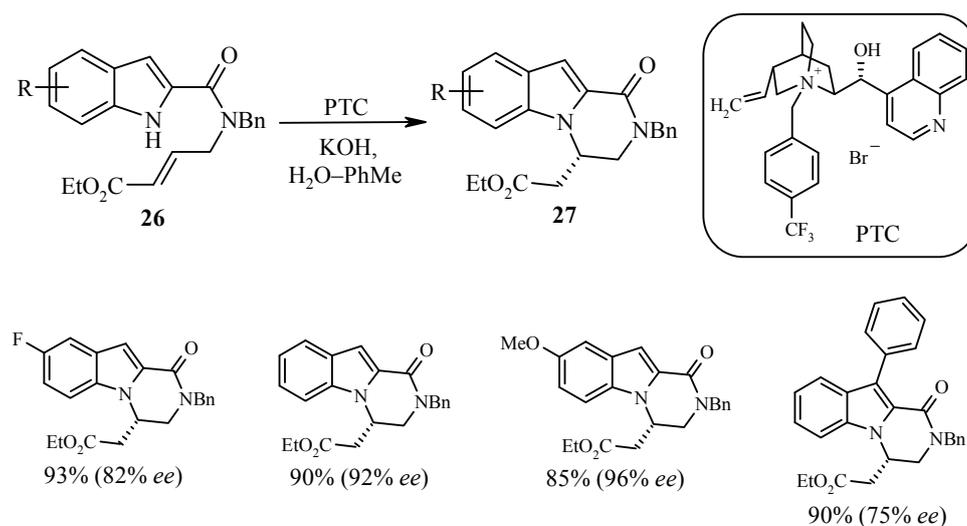
В результате последующей катализируемой палладием внутримолекулярной C–H-функционализации, *N*-замещённый индол **19**, содержащий атом брома в положении 2, был превращён в конденсированную пентациклическую систему **20** [49].

Аза-реакция Михаэля была также использована для синтеза пирроло[1,2-*a*]-индолов **21** [50, 51]. В основе предложенного однореакторного метода синтеза этих соединений лежит асимметрическое *N*-алкилирование индол-2-карбальдегидов α,β -ненасыщенными альдегидами **22**, катализируемое производным

пролина **23**, и последующая альдольная конденсация. Предполагается, что первоначально образуется иминиевый ион **24**, стерические особенности которого определяют стереоселективность присоединения индол-2-карбальдегида к β -углеродному атому ненасыщенного альдегида. Последующая внутримолекулярная альдольная конденсация с участием енаминного и альдегидного фрагментов хирального интермедиата **25** приводит к образованию трициклической конденсированной системы **21** [51].

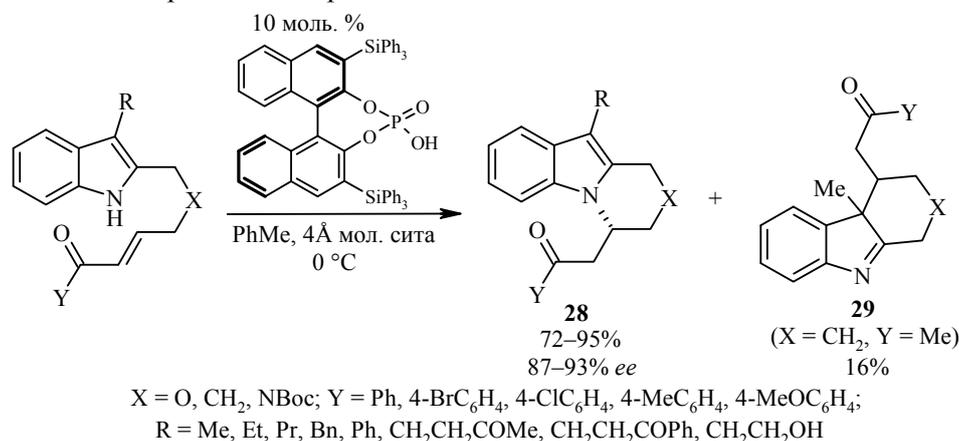


Внутримолекулярное энантиоселективное алкилирование атома азота индола в соединениях **26**, приводящее к образованию 3,4-дигидропиразино-[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-онов **27**, соединений, обладающих разноплановой биологической активностью [52], может быть эффективно осуществлено при использовании хиральных катализаторов межфазного переноса на основе моди-



фицированных алкалоидов [52, 53]. Детальное исследование процесса, связанное с вариацией хиральных катализаторов, оснований (MOH, где M = K, Na, Cs), условий осуществления реакции (температура, растворитель, наличие или отсутствие воды) и квантово-химические расчёты (DFT) [53] позволили обнаружить наиболее благоприятные условия для получения максимальных выходов продуктов алкилирования и максимальной стереоиндукции. Выше на схеме представлены некоторые примеры дигидропиразино[1,2-*a*]индол-1(2*H*)-онов **27**, полученных этим методом [52, 53], а также приведена структура одного из возможных катализаторов (PTC).

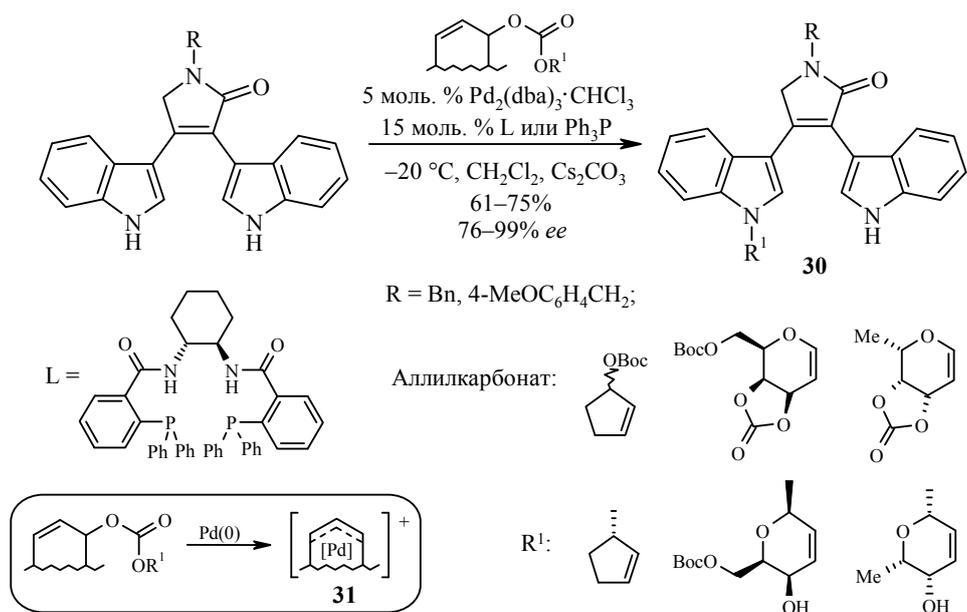
Энантиоселективное внутримолекулярное алкилирование атома азота индола лежит в основе синтеза конденсированных трициклических систем **28** [54]. Циклизация осуществляется при катализе хиральными кислотами Брёнстеда и представляет собой комбинацию реакции Фриделя–Крафтса и реакции аза-Михаэля. Несколько типов полициклических производных индола **28** (X = O, CH₂, NBoc) могут быть получены с использованием этого метода. Кроме того, реакция предоставляет широкие возможности для вариации заместителя в положении 3 индола, однако полностью ингибируется при наличии электрооакцепторного заместителя в положении 2.



Примечательно, что лишь в одном случае наблюдалось конкурентное (С-3)-алкилирование с образованием соединения **29**, которое при нагревании в толуоле в присутствии каталитических количеств того же самого катализатора превращается в соединение **28**, по-видимому, через ретро-реакцию Михаэля. Этот факт, а также приведённые авторами работы данные квантово-химических расчетов (DFT), свидетельствуют о том, что, по крайней мере, для исследуемых моделей процесс *N*-алкилирования термодинамически и кинетически предпочтителен.

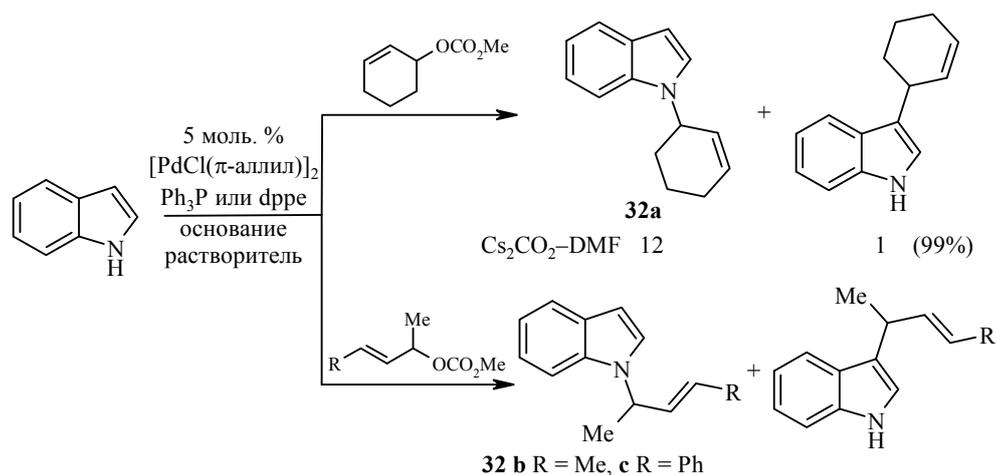
N-Аллилирование индола, катализируемое переходными металлами

Впервые *N*-аллилирование индола, катализируемое палладием, было применено Тростом для регио- и энантиоселективного моноаллилирования бисиндольных соединений, предшественников природных индолокразольных структур [55]. Предложенная стратегия получения моноаллилпроизводных **30** основана на нуклеофильном взаимодействии гетероциклической системы индола с π -аллилметаллорганическими интермедиатами типа **31**, генерированными из аллилкарбонатов (реакция Тсуи–Троста).



Проведение процесса в присутствии основания приводило к ожидаемому региоселективному аллилированию наиболее NH-кислотного индольного ядра, т. е. того, которое линейно сопряжено с карбонильной группой. Использование хирального фосфинового лиганда (L) в случае производного циклогексена позволило получить соответствующий продукт алкилирования с высокой энантиоселективностью. Примечательно, что конфигурация образующегося центра зависит от используемого растворителя. Дальнейшее распространение метода на производные хиральных сахаров с использованием трифенилфосфина в качестве лиганда позволило получить монозамещённые бисиндольные соединения **30** с высокой стерео- и региоселективностью [55].

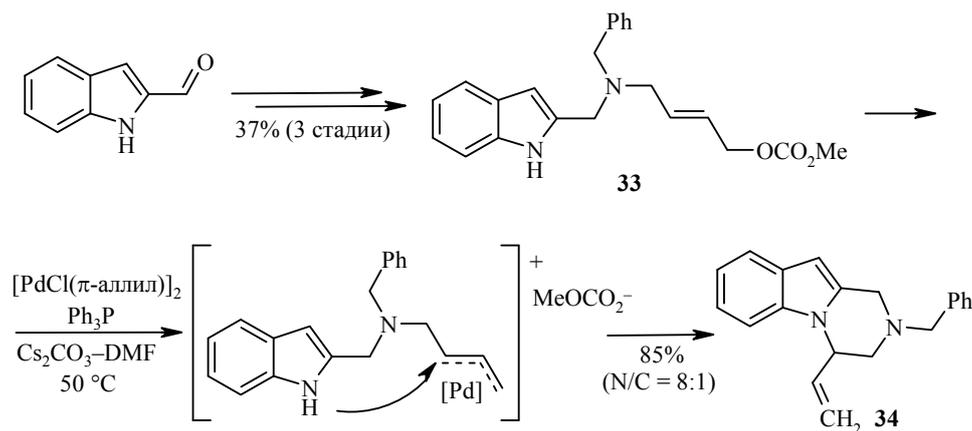
Эта стратегия синтеза *N*-аллилированных производных индола получила дальнейшее развитие в работе Бандини с сотр. [56]. Авторами было установ-



$\text{Li}_2\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (32b)	1	3.7 (62%)
$\text{K}_2\text{CO}_3\text{-THF}$ (32b)	50	1 (90%)
$\text{Cs}_2\text{CO}_3\text{-DMF}$ (32c)	50	1 (84%)

лено влияние используемых в реакции оснований и растворителя на региоселективность процесса алкилирования. Применение в качестве оснований карбонатов металлов с большим ионным радиусом (K_2CO_3 , Cs_2CO_3) и сольватирующих растворителей (ТГФ, ДМФА) приводит к образованию *N*-аллильных производных индола **32** (селективность >90%), в то время как применение карбоната лития и CH_2Cl_2 способствует аллилированию индола по положению 3.

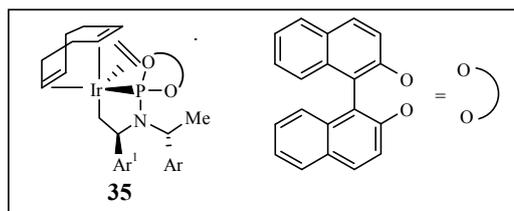
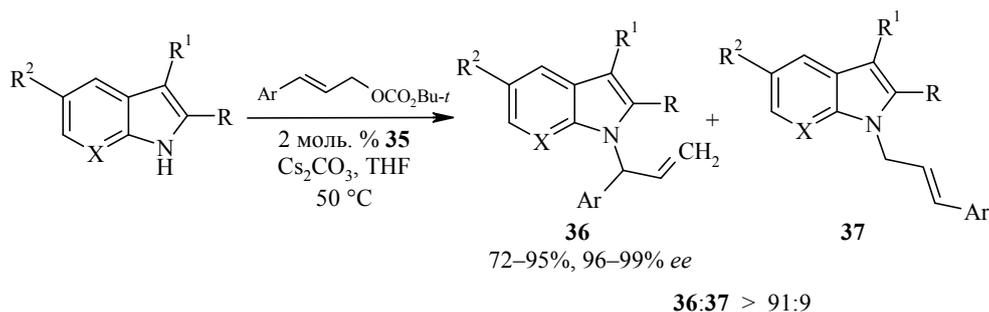
Внутримолекулярное аллилирование индола **33** в условиях, способствующих *N*-алкилированию, было использовано для синтеза пиазино[1,2-*a*]-индола **34** [56].



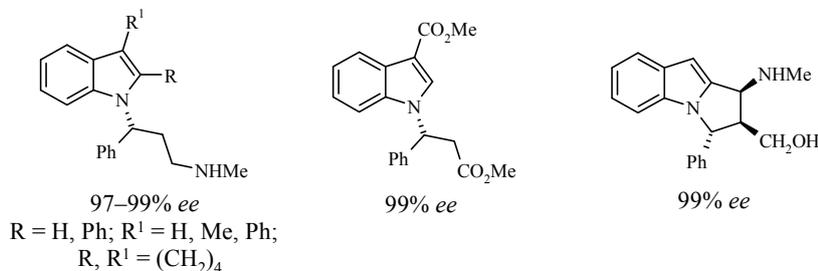
Аналогичная реакция *N*-аллилирования акцепторнозамещённых индолов (и 7-азаиндола) арилзамещёнными аллилкарбонатами при катализе иридиевыми комплексами **35** была изучена Хартвигом с сотр. [57]. Реакция при обнаруженных оптимальных условиях (2 моль. % **35**, 10 моль. % Cs_2CO_3 , $50\text{ }^\circ C$, ТГФ) приводит исключительно к продуктам *N*-аллилирования и характеризуется преимущественным образованием разветвлённых изомеров **36** (**36:37** > 91:9), а также отличается высокой степенью энантиоселективности (> 96% *ee*).

Успешным также оказалось применение аллилкарбонатов, содержащих алкильный заместитель вместо арильного, однако разветвлённые алкильные заместители (показано на примере циклогексильного производного) способствуют снижению соотношения разветвленного и линейного продуктов аллилирования (**36:37**), но не оказывают влияния на энантиоселективность процесса. Широкое разнообразие заместителей допустимо как в молекуле производных индола, так и в аллилирующих агентах, однако реакция оказалась неприменимой для незамещённого индола [57].

Этот метод введения аллильного заместителя был использован для синтеза аналогов селективного ингибитора обратного захвата норэпинефрина **4** [57]. Предложенная схема получения производных индола, содержащих 3-амино-1-арилпропильный заместитель в нерацемической форме, хотя и включает несколько стадий, выгодным образом отличается от описанного ранее подхода, основанного на алкилировании индолина, расщеплении рацемической смеси и последующем окислении *N*-алкилиндололина в соответствующий индол [31]. *N*-Аллилиндолы **36** были также использованы для стереоселективного синтеза некоторых других хиральных *N*-алкилированных производных индола [57].

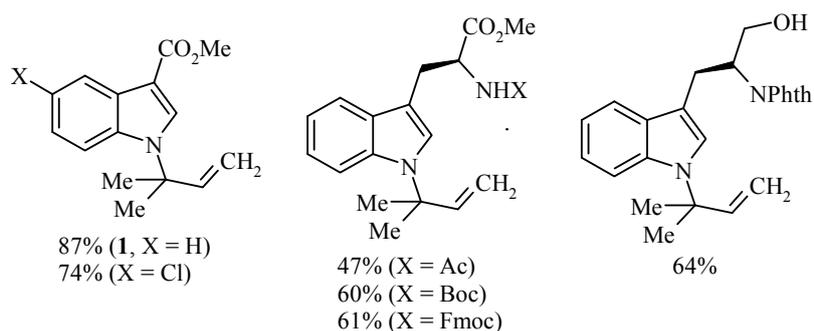
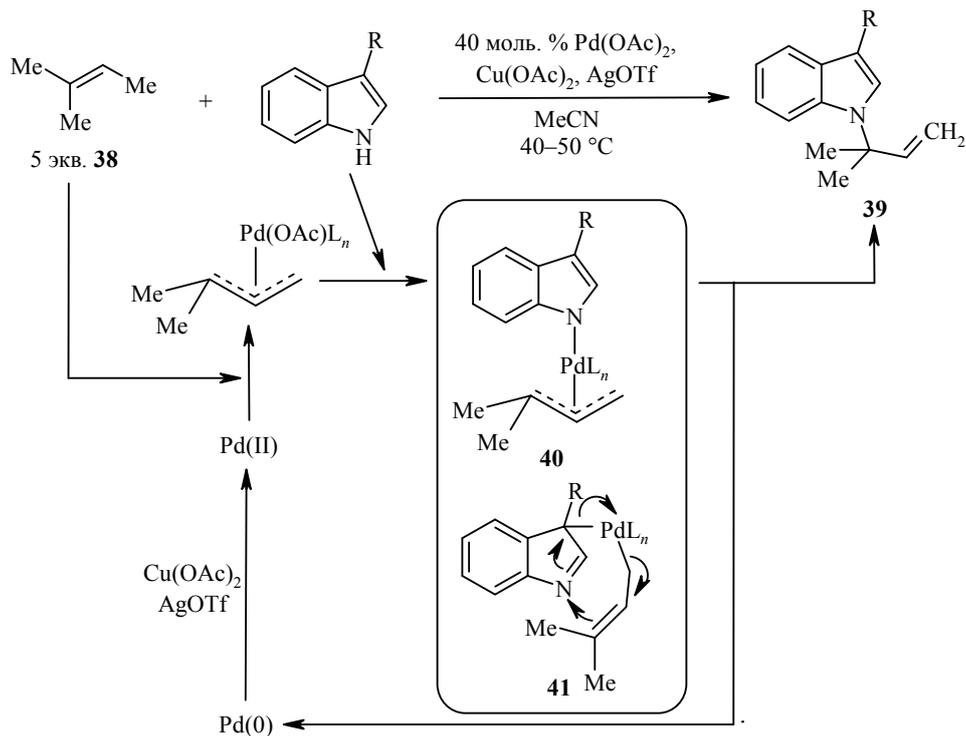


R = H, Ph, CHO, CO₂Et;
 R¹ = H, Me, Ph, CHO, CO₂Me, CN;
 R² = H, F, Cl, NO₂; X = CH, N



Метод прямого *N*-аллилирования индолов 2-метил-2-бутеном (**38**), использующий катализируемую палладием C–H-функционализацию, был предложен Бейраном [58]. Этот метод позволяет осуществить прямой синтез *N*-*трет*-пренилированных 3-замещённых индолов **39**, содержащих как акцепторные, так и донорные заместители. Предложенный возможный механизм включает первоначальную C–H активацию молекулы олефина **38** соединением палладия(II) с образованием палладированного интермедиата, который может в дальнейшем взаимодействовать с молекулой индола двумя путями.

Первый включает прямое координирование атома азота индола с палладиевым центром, что приводит к образованию интермедиата **40**, в то время как второй возможный процесс связан с палладированием индола по положению 3, приводящим к интермедиату **41**. Последний способен претерпевать металло-перегруппировку Кляйзена, которая, как и восстановительное элиминирование палладия из интермедиата **40**, приводит к *N*-*трет*-пренилированному индолу **39**. Примечательно, что метод допускает присутствие различных функциональных групп в молекулах исходных индолов и может быть осуществлён в граммовых количествах. Кроме того, он открывает наиболее прямой путь получения интересных своими биологическими свойствами природных *N*-*трет*-пренилиндолов **39**, в том числе эфира **1**, хотя для успешной реализации процесса необходимо использование 40 моль. % соли палладия и 5 экв. исходного алкена.

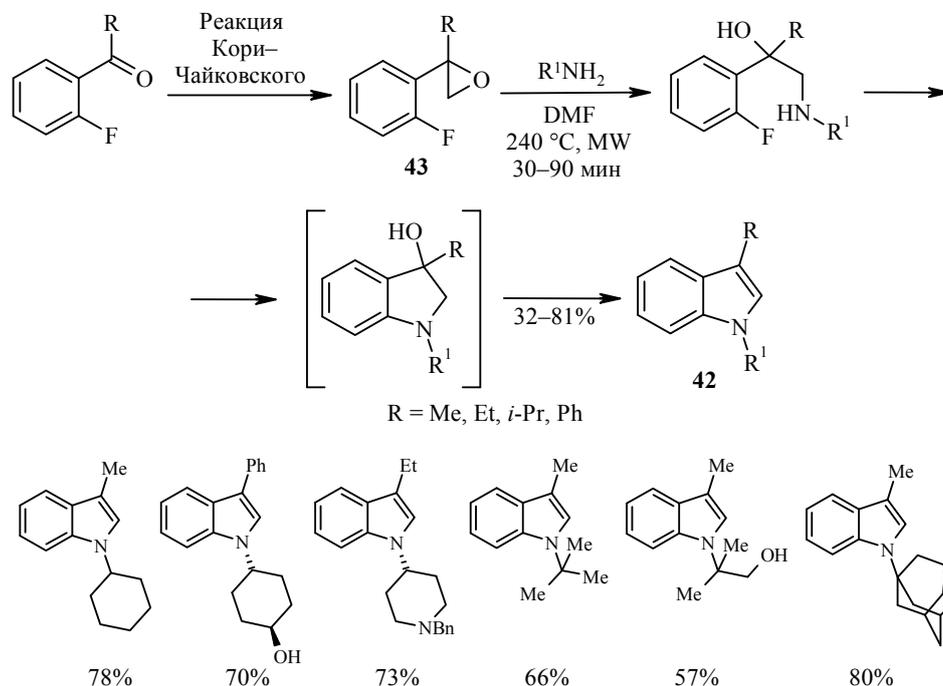


Построение индольной гетероциклической системы

Реакция (*o*-фторфенил)оксиранов с аминами

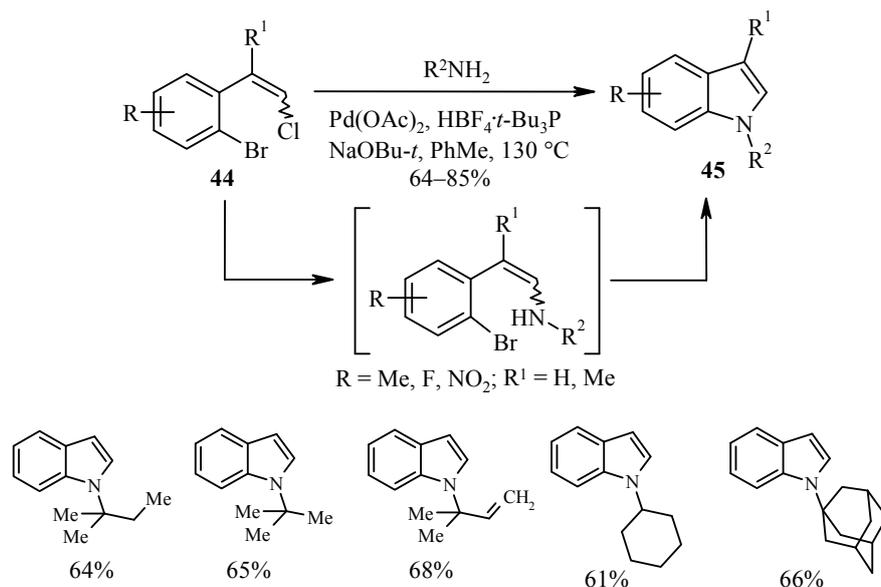
Один из удобных методов синтеза производных индола **42**, содержащих алкильный заместитель при атоме азота, основан на высокотемпературной реакции первичных аминов с (*o*-фторфенил)оксиранами **43** [59]. Сами оксираны **43** могут быть получены из соответствующих кетонов в результате реакции Кори–Чайковского. Несомненное преимущество метода связано с возможностью использования самых разнообразных разветвлённых аминов, в том числе *трет*-бутиламина и 1-аминоадамантана. Существенные ограничения метода связаны с возможностью синтеза только 3-алкилзамещённых производных индола и необходимостью использовать микроволновое облучение, часто продолжительное, для получения наилучших результатов. Следует отметить, что, несмотря на довольно жёсткие условия реакции, удовлетво-

рительные выходы *N*-замещённых индолов могут быть получены при использовании диаминов и аминокспиртов, причём в последнем случае нет необходимости применения защитных групп. На схеме ниже приведены некоторые типичные производные индола, полученные этим методом.

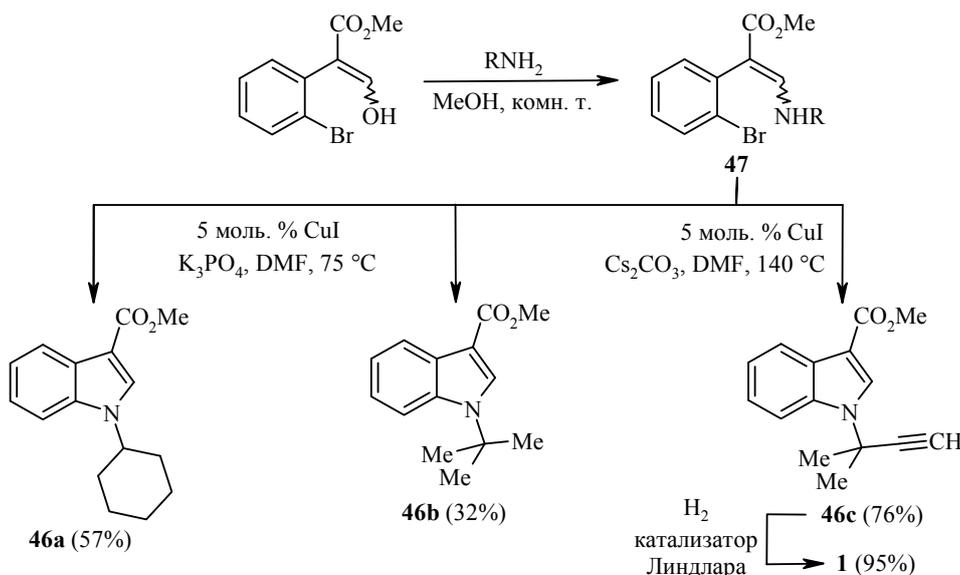


Циклизации, катализируемые переходными металлами

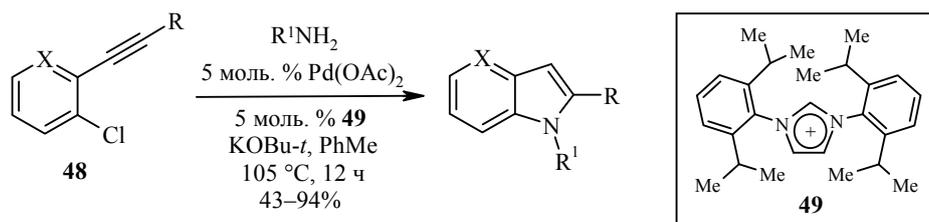
Впервые проблемой синтеза *N*-алкилированных производных индола, содержащих разветвлённые, в том числе третичные алкильные заместители при атоме азота, заинтересовался Уиллис [60]. Он изучил возможность распространения на пространственно-затруднённые амины предложенного им ранее подхода к синтезу замещённых индолов, который основан на тандемной циклизации *o*, β -дигалозамещённых стиролов **44** и первичных аминов (и других соединений с первичной аминогруппой) при катализе соединениями палладия [61, 62]. Было обнаружено, что при использовании *t*-Bu₃P в качестве лиганда в присутствии основания циклизация стиролов **44**, вне зависимости от их геометрического строения, приводит к образованию *N*-замещённых индолов **45**. Образование гетероциклической системы индола достигается в результате последовательно протекающих реакций меж- и внутримолекулярного аминирования, катализируемых палладием. Преимущество этой новой стратегии синтеза *N*-замещённых индолов, заключается в формально одновременном построении гетероциклической системы и введении *N*-заместителя. Широкие возможности для вариации заместителя при атоме азота в этом случае обеспечивает то обстоятельство, что используемые первичные амины одновременно служат и источником самого атома азота и заместителя при нём [60]. *N*-*трет*-Пренилindoл, полученный этим методом, был использован авторами в качестве исходного соединения для полного синтеза деметиластерихинона A1 (**2**) [60].



Родственный подход был применён для синтеза эфиров *N*-замещённых индол-3-карбоновых кислот **46** [63]. Метод основан на циклизации в результате внутримолекулярной реакции Ульмана, катализируемой солями меди(I), аминоакрилатов **47**, полученных из 2-(2-бромфенил)-2-формилацетата и первичных аминов. В отличие от упомянутой выше циклизации, катализируемой палладием [60], внутримолекулярное образование связи C–N при катализе иодидом меди(I) в субстратах **47** оказалось более чувствительным к стерическим затруднениям при атоме азота при использовании K₃PO₄ в качестве основания. Значительного увеличения выхода продуктов циклизации удалось достичь при замене основания на Cs₂CO₃ [64]. Этот подход был использован для синтеза природного *N*-*преп*-пренильного эфира **1**. Примечательно, что в условиях катализируемой CuI внутримолекулярной реакции Ульмана при использовании Cs₂CO₃ в качестве основания, индол **46с**, содержащий терминальную ацетиленовую группу, был получен с выходом 76% [64].



Ещё один подход к синтезу *N*-алкилиндолов, нацеленный именно на получение производных индола, содержащих пространственно-затруднённый заместитель в положении 1, был предложен Акерманном [65, 66]. Этот метод основан на применении к 2-хлорфенилацетиленовому соединению **48** последовательности двух процессов, катализируемых соединениями палладия: межмолекулярного *N*-арилирования первичных аминов и внутримолекулярного гидроаминирования тройной связи углерод–углерод. Наилучшие результаты этой тандемной реакции были получены при использовании соли имидазолия **49** в качестве предшественника *N*-гетероциклического карбена, выполняющего роль лиганда; лиганды на основе биарилзамещённых фосфинов оказались заметно менее эффективными [65].



R = Bu, Hex, *цикло*-Pr, Ph, 4-PrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-F₃CC₆H₄, 4-FC₆H₄;
 R¹ = *t*-Bu, CMe₂Et, CMe₂CH=CH₂, 1-Ad; X = CH, N

Большинство биологически активных производных индола, известных к настоящему времени, не содержат заместителя при атоме азота. Однако в последнее десятилетие в результате выделения новых природных соединений индольного ряда и исследований в области медицинской химии индола появились многочисленные свидетельства того, что и *N*-замещённые индолы, в особенности *N*-алкилиндолы, содержащие разветвлённые заместители, также весьма перспективны в плане поиска среди них новых потенциальных лекарственных препаратов. Это стимулировало поиски новых методов синтеза таких соединений. На сегодняшний день уже известно несколько общих подходов к таким производным индола, основанных как на введении алкильных заместителей в готовую гетероциклическую систему, так и на её построении. Разнообразные по своей природе химические реакции лежат в основе этих методов, однако можно отметить, что при этом обычно используются органокатализ или катализ переходными металлами. Современные методы, связанные с введением заместителя, чаще всего основаны на реакциях нуклеофильного присоединения к кратным связям. При построении гетероциклической системы в качестве источников алкильного заместителя обычно используются первичные амины. Применение первичных аминов на поздних этапах синтеза обеспечивает широкое разнообразие синтезируемых производных индола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F.-E. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.*, **105**, 4671 (2005).
2. M. Ishikura, K. Yamada, *Nat. Prod. Rep.*, **26**, 803 (2009) и предыдущие обзоры серии.
3. W. Gul, M. T. Hamann, *Life Science*, **78**, 442 (2005).
4. M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**, 442 (2011).

5. B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Verber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.*, **31**, 2235 (1988).
6. D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.*, **103**, 893 (2003).
7. G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.*, **109**, 3012 (2009).
8. A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann, *Chem. Rev.*, **110**, 4489 (2010).
9. V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 491 (2010).
10. G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1045 (2000).
11. G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.*, **106**, 2875 (2006).
12. R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 6469 (2011).
13. D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron*, **67**, 7195 (2011).
14. M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 9608 (2009).
15. I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **104**, 2127 (2004).
16. N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **108**, 3395 (2008).
17. S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.*, **111**, PR215 (2011).
18. J. E. R. Sadig, M. C. Willis, *Synthesis*, **1** (2011).
19. S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiomani, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 641 (2011).
20. J. Barluenga, F. Rodriguez, F. J. Fananas, *Chem.–Asian J.*, **4**, 1036 (2009).
21. T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 809 (2011).
22. J. J. Song, J. T. Reeves, D. R. Fandrick, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *ARKIVOC*, **i**, 390 (2010).
23. P. Thansandote, M. Lautens, *Chem.–Eur. J.*, **15**, 5874 (2009).
24. I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1173 (2007).
25. B. J. Stokes, T. G. Driver, *Eur. J. Org. Chem.*, 4071 (2011).
26. J. Campo, M. Garcia-Valverde, S. Marcaccini, M. J. Rojo, T. Torroba, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 757 (2006).
27. G. Bartoli, G. Bencivenni, R. Dalpozzo, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 4449 (2010).
28. L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 673 (2009).
29. L. M. Levy, G. M. Cabrera, J. E. Wright, A. M. Seldes, *Phytochemistry*, **54**, 941 (2000).
30. S.-M. Li, *Nat. Prod. Rep.*, **27**, 57 (2010).
31. P. E. Mahaney, A. T. Vu, C. C. McComas, P. Zhang, L. M. Nogle, W. L. Watts, A. Sarkahian, L. Leventhal, N. R. Sullivan, A. J. Uveges, E. J. Trybulski, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 8455 (2006).
32. T. I. Richardson, C. A. Clarke, K.-L. Yu, Y. K. Yee, T. J. Bleisch, J. E. Lopez, S. A. Jones, N. E. Hughes, B. S. Muehl, C. W. Lugar, T. L. Moore, P. K. Shetler, R. W. Zink, J. J. Osborne, C. Montrose-Rafizadeh, N. Patel, A. G. Geiser, R. J. Sells Galvin, J. A. Dodge, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2**, 148 (2011).
33. A. Gonelli, C. Mischiati, R. Guerrini, R. Voltan, S. Salvadori, G. Zauli, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **9**, 498 (2009).
34. R. Slade, Y. Klimova, R. J. Halter, A. J. Yungai, W. S. Weiner, R. J. Walton, J. A. Willardsen, M. B. Anderson, K. Zavitz, US Pat. Appl. 2008249135.
35. A. B. Карчава, И. С. Шулева, А. А. Овчаренко, М. А. Юровская, *XTC*, 373 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 291 (2010).]
36. H. Xu, *Mini-Rev. Org. Chem.*, **6**, 367 (2009).
37. H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7277 (2001).
38. P. S. Baran, C. A. Guerrero, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5628 (2003).
39. H. Sugiyama, T. Shioiri, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3489 (2002).
40. K. C. Kumara Swamy, N. N. Bhuvan Kumar, E. Balaraman, K. V. P. Pavan Kumar, *Chem. Rev.*, **109**, 2551 (2009).
41. G. Yagil, *Tetrahedron*, **23**, 2855 (1967).
42. A. Bombrun, G. Casi, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2187 (2002).
43. Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, В. М. Носова, М. А. Юровская, *Изв. АН, Сер. хим.*, 221 (2005). [*Russ. Chem. Bull.*, **54**, 226 (2005).]

44. J. K. Laha, G. D. Cuny, *J. Org. Chem.*, **76**, 8477 (2011).
45. S. S. Bhagwat, C. Gude, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1847 (1994).
46. W. Frohner, B. Monse, T. M. Braxmeier, L. Casiraghi, H. Sahagun, P. Seneci, *Org. Lett.*, **7**, 4573 (2005).
47. S. Messaoudi, F. Anizon, B. Pfeiffer, M. Prudhomme, *Tetrahedron*, **61**, 7304 (2005).
48. H.-L. Cui, X. Feng, J. Peng, J. Lei, K. Jiang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 5737 (2009).
49. Y. Xie, Y. Zhao, B. Qian, L. Yang, C. Xia, H. Huang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 5682 (2011).
50. D. Enders, C. Wang, G. Raabe, *Synthesis*, 4119 (2009).
51. L. Hong, W. Sun, C. Liu, L. Wang, R. Wang, *Chem.–Eur. J.*, **16**, 440 (2010).
52. M. Bandini, A. Eichholzer, M. Tragni, A. Umani-Ronchi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 3238 (2008).
53. M. Bandini, A. Bottoni, A. Eichholzer, G. P. Miscione, M. Stenta, *Chem.–Eur. J.*, **16**, 12462 (2010).
54. Q. Cai, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 8666 (2010).
55. B. M. Trost, M. J. Krische, V. Berl, E. M. Grenzer, *Org. Lett.*, **4**, 2005 (2002).
56. M. Bandini, A. Melloni, A. Umani-Ronchi, *Org. Lett.*, **6**, 3199 (2004).
57. L. M. Stanley, J. F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 7841 (2009).
58. M. R. Luzung, C. A. Lewis, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 7025 (2009).
59. H. Schirok, *Synthesis*, 1404 (2008).
60. A. J. Fletcher, M. N. Bax, M. C. Willis, *Chem. Commun.*, 4764 (2007).
61. M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 403 (2005).
62. M. C. Willis, G. N. Brace, T. J. K. Findlay, I. P. Holmes, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 851 (2006).
63. F. S. Melkonyan, A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, *J. Org. Chem.*, **73**, 4275 (2008).
64. Ф. С. Мелконян, А. П. Топольян, А. В. Карчава, М. А. Юровская, *ХГС*, 1581 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 1288 (2008).]
65. L. Ackermann, R. Sandmann, M. V. Kondrashov, *Synlett*, 1219 (2009).
66. L. Ackermann, R. Sandmann, M. Schinkel, M. V. Kondrashov, *Tetrahedron*, **65**, 8930 (2009).

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: karchava@org.chem.msu.ru

Поступило 31.10.2011