

Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская\*

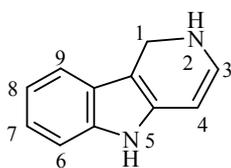
$\gamma$ -КАРБОЛИНЫ И ИХ ГИДРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

2.\*\* ГИДРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ  $\gamma$ -КАРБОЛИНОВ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА  
(ОБЗОР)

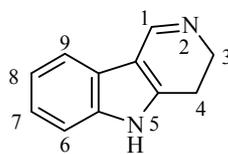
Обобщены литературные данные по методам синтеза дигидро-, тетрагидро- и гексагидро- $\gamma$ -карболинов.

**Ключевые слова:** 1,2- и 3,4-дигидро-, 1,2,3,4-тетрагидро- и 1,2,3,4,4a,9b-гекса-гидро- $\gamma$ -карболины, реакция Бишлера–Напиральского, синтез Фишера, стереоселективное восстановление.

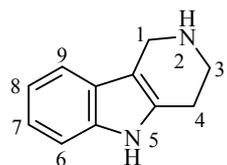
В химической литературе известно несколько вариантов наименования карболинов и нумерации атомов в данных циклических системах, поэтому для удобства и простоты в нашей работе мы, также как и в случае ароматических  $\gamma$ -карболинов [1], будем использовать нумерацию согласно изданию [2], которая в настоящее время стала общепринятой.



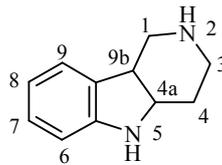
1,2-дигидро- $\gamma$ -карболин



3,4-дигидро- $\gamma$ -карболин



1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболин



1,2,3,4,4a,9b-гексагидро- $\gamma$ -карболин

Неослабевающий интерес к соединениям этого класса вызван тем, что гидрированные  $\gamma$ -карболины и их производные обладают широким спектром биологической активности (среди них известны, например, антигистаминные препараты, нейролептики, антиаритмики, адренолитики, антидепрессанты и др.) [3]. Этот вопрос будет детально обсужден в следующей

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

\*\* Сообщение 1 см. [1].

части нашего обзора, посвященной химическим и биологическим свойствам гидрированных  $\gamma$ -карболинов. Особого внимания заслуживает нейрорепротекторное действие оригинального отечественного препарата "Димебон", для которого недавно была обнаружена высокая эффективность при лечении болезни Альцгеймера, в связи с чем он был назван "Молекулой месяца" за август 2007 г. по версии издательства *Prous Science* [4].

## МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ $\gamma$ -КАРБОЛИНОВ

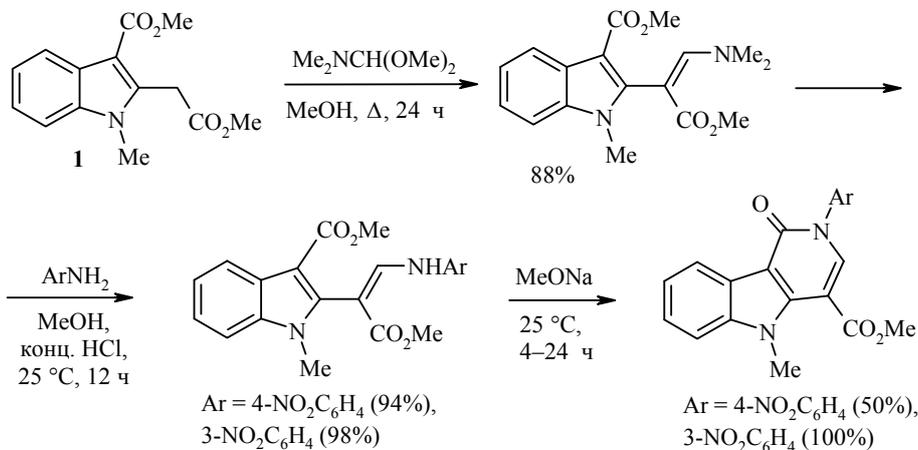
В качестве основы классификации методов синтеза гидрированных производных  $\gamma$ -карболинов мы избрали тип образующейся связи, что тесно связано с ретросинтетическим подходом к планированию синтеза гетероциклических структур.

### МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ДИГИДРО- $\gamma$ -КАРБОЛИНОВЫХ СТРУКТУР

Хорошо известно, что N(2)-незамещенные оксопроизводные гидрированных  $\gamma$ -карболинов могут существовать в таутомерной ароматической гидроксиформе, поэтому основная часть материала по оксокарболинам вошла в первую часть обзора, касающуюся ароматических  $\gamma$ -карболинов [1]. Однако N(2)-замещенные оксо- $\gamma$ -карболины ввиду невозможности таутомерии, безусловно, следует отнести к гидрированным производным, которые также будут рассмотрены в данном обзоре.

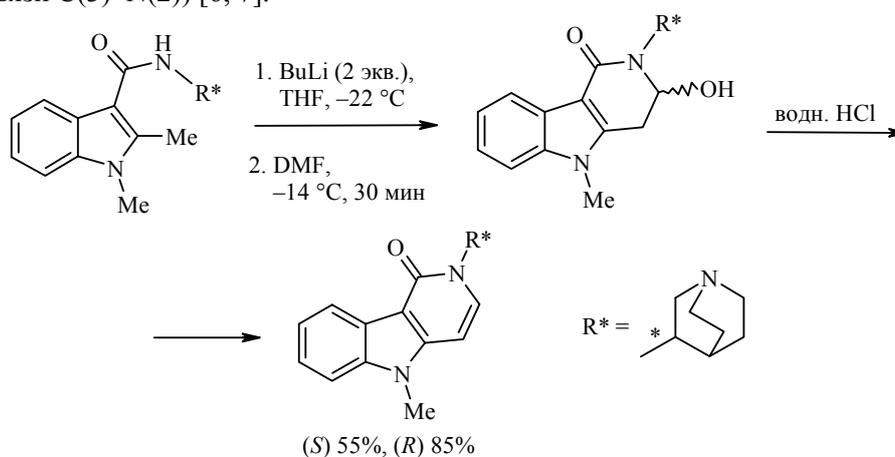
### 1,2-Дигидро- $\gamma$ -карболины

Общая стратегия синтеза 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболиновых структур заключается в аннелировании дигидропиридинового цикла к индольному фрагменту. Подавляющее большинство примеров получения 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболинов относится к соответствующим 1-оксопроизводным. Например, на основе диэфира **1** были синтезированы 2-арил-1-оксопроизводные 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболина с образованием связи C(1)–N(2) [5].

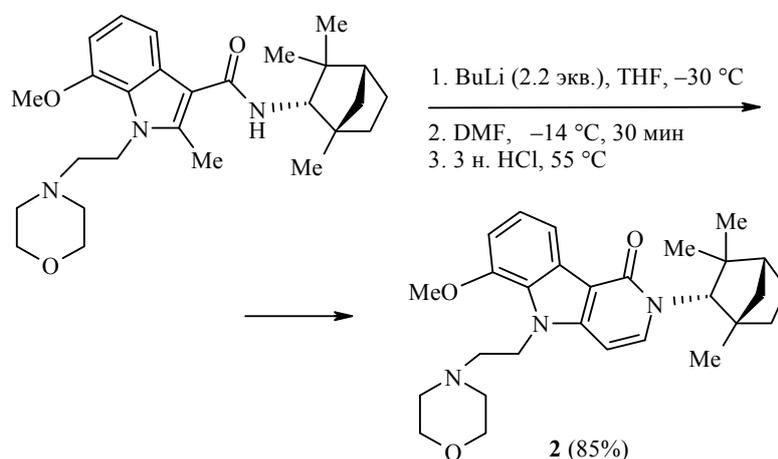


Подобные 1,2-дигидро-1-оксо- $\gamma$ -карболиновые структуры могут быть

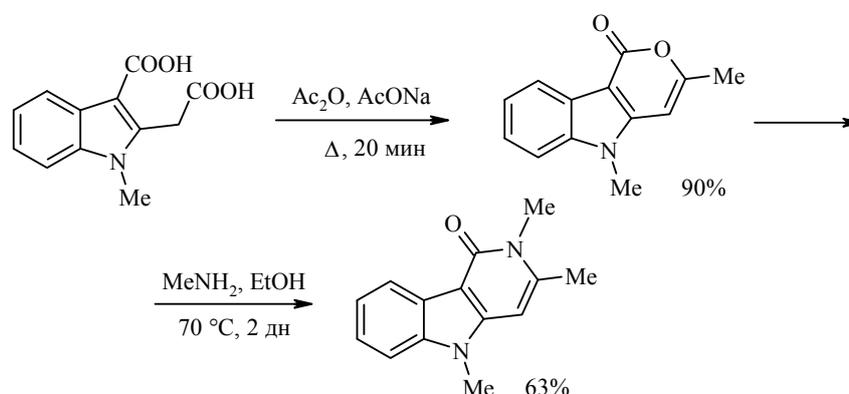
полу-чены на основе амидов 2-метилиндол-3-карбоновой кислоты (создание связи C(3)–N(2)) [6, 7].



Аналогичный подход был использован для синтеза селективного лиганда канобиноидных СВ<sub>2</sub> рецепторов **2** [8].

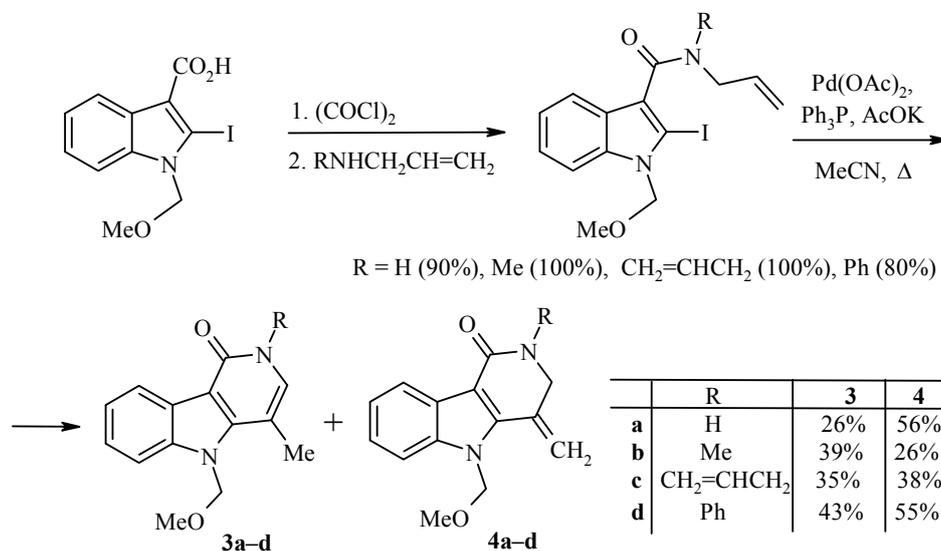


Для получения 1,2-дигидро-γ-карболин-1-онов можно использовать взаимодействие пирано[4,3-*b*]индол-1(5H)-онов с первичными аминами [9], при этом происходит тандемное образование связей C(3)–N(2) и C(1)–N(2).

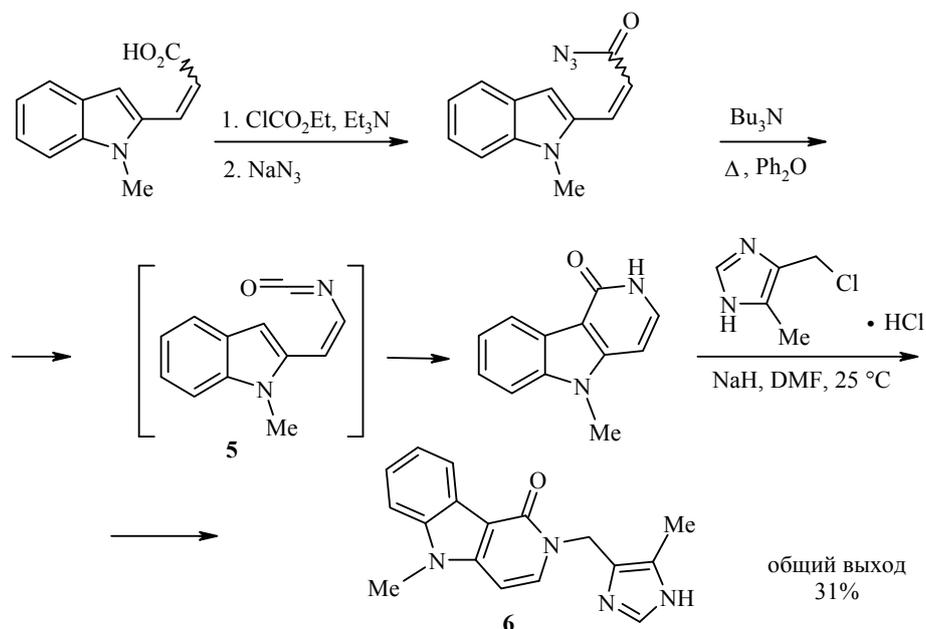


N-Замещенный 1,2-дигидро-γ-карболиновый скелет также может быть

построен с использованием внутримолекулярной реакции Хека за счет создания связи C(4)–C(4a) [10]. При этом из аллиламинов 2-йодиндол-3-карбоновой кислоты помимо целевых соединений **3a–d** также образуются тетрагидро- $\gamma$ -карболины **4a–d** с экзоциклической двойной связью.

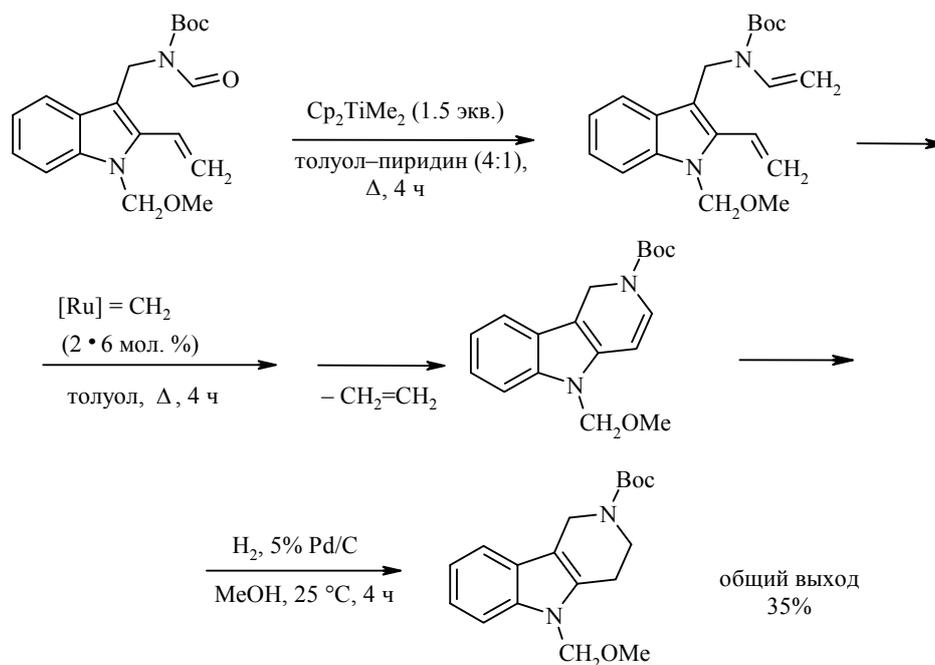


Интересный метод синтеза 1,2-дигидро-1-оксо- $\gamma$ -карболина основан на замыкании пиридинового цикла с формированием связи C(1)–C(9b) в соответствующем изоцианате **5**, образующемся *in situ* при перегруппировке Курциуса 3-(1-метилиндолил)акрилазида [11]. Алкилирование полученного N(2)-незамещенного  $\gamma$ -карболина по атому азота приводит к соединению **6** [11, 12].

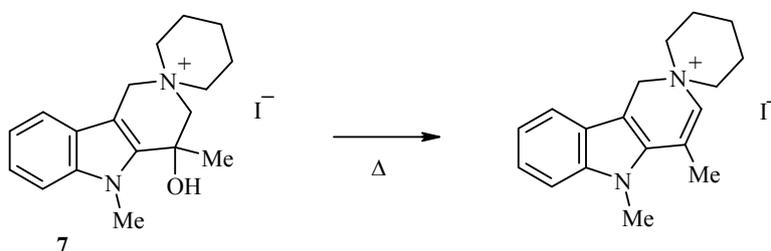


Относительно недавно был предложен удобный метод получения

1,2-дигидро- $\gamma$ -карболинов катализируемым рутением циклизационным метатезисом с использованием катализаторов Граббса второго поколения [13]. Образующееся производное 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболина представляет собой очень неустойчивый циклический енамид, который может быть легко восстановлен до соответствующего 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина. В данном примере формирование карболинового скелета осуществлено путем создания связи C(3)–C(4).

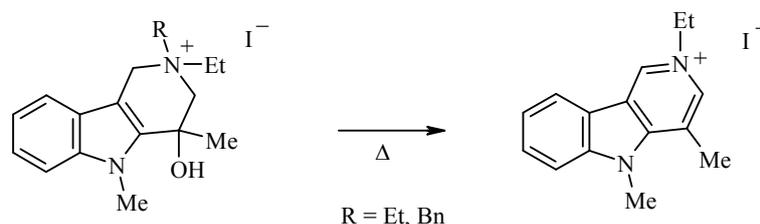


Известен единственный пример, когда предшественниками 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболинов могут служить тетрагидропроизводные. Так, к 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболинам приводит термическая дегидратация спироциклических четвертичных солей **7** [14], о получении которых будет сказано при обсуждении методов синтеза тетрагидро- $\gamma$ -карболинов.



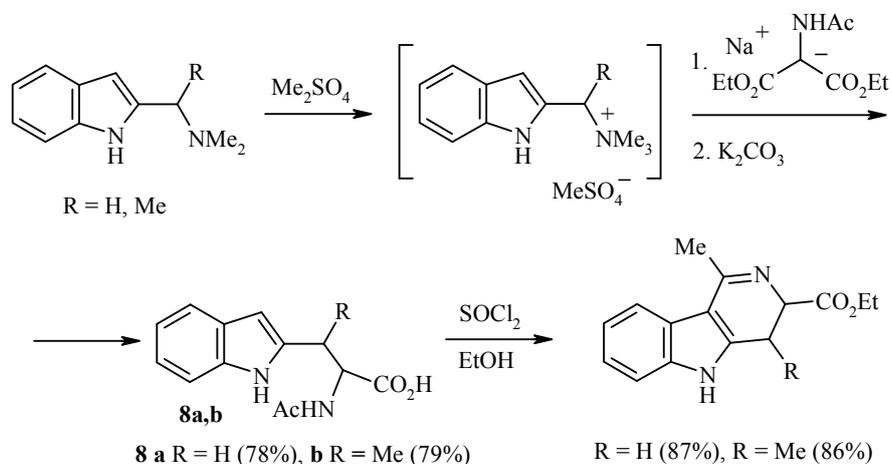
В случае же неспироциклических четвертичных солей данная реакция

приводит к образованию кватернизованных ароматических  $\gamma$ -карболинов.

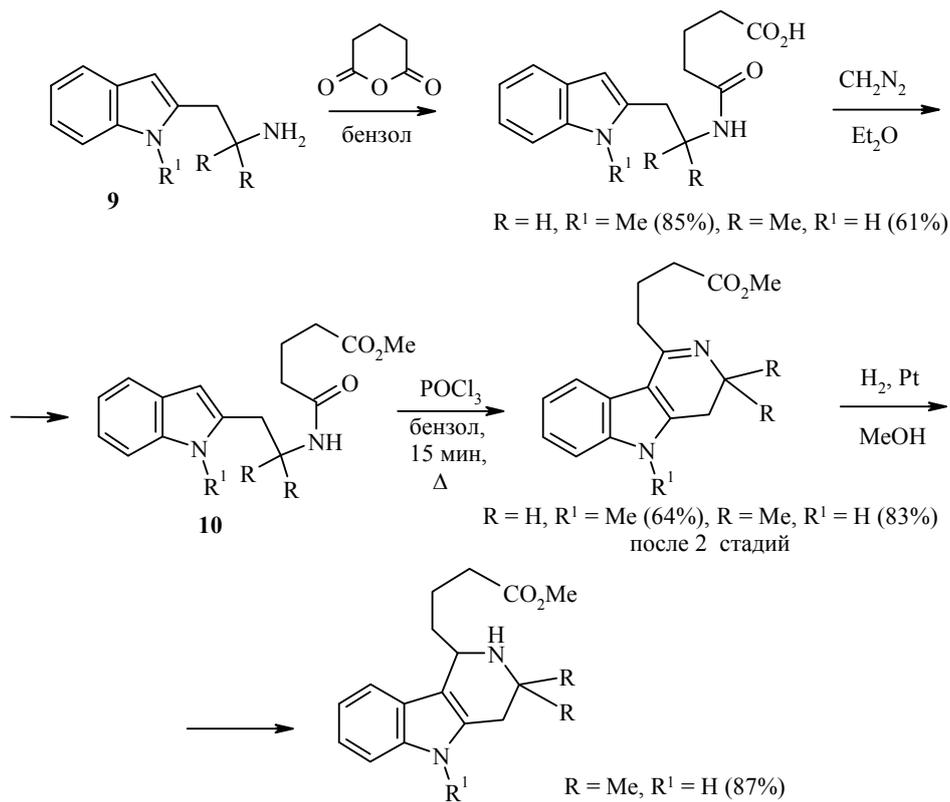


### 3,4-Дигидро- $\gamma$ -карболины

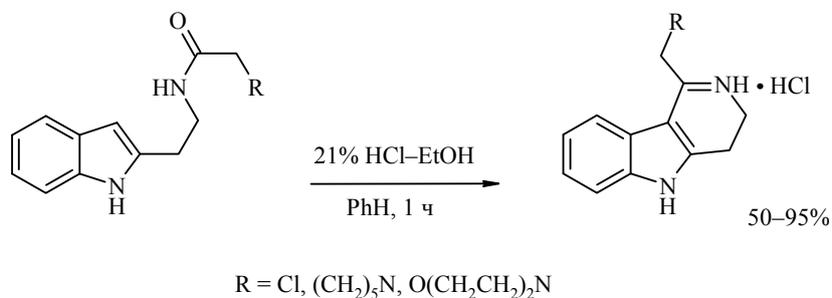
Формирование скелета 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболинов, как и в случае 1,2-дигидропроизводных, осуществляется аннелированием дигидропиридинового кольца к индольному фрагменту, при этом известны примеры замыкания цикла только с образованием связи C(1)–C(9b). Именно поэтому реакция Бишлера–Напиральского является основным методом получения 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболиновых структур на основе изотриптаминов и их производных, источниками для получения которых в большинстве случаев служат соответствующие изограмины. Так, 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболины были синтезированы из 2-ацетиламино-3-(индол-2-ил)пропионовых кислот **8a,b** под действием  $\text{SOCl}_2$  [15, 16].



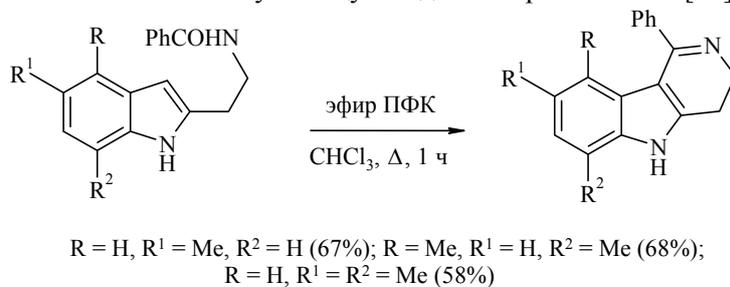
В качестве ацилирующего агента для изотриптаминов **9** может быть использован глутаровый ангидрид [17–19], реакция с которым приводит к образованию моноамида, превращаемого в метиловый эфир **10** действием диазометана. При взаимодействии с  $\text{POCl}_3$  эфир **10** циклизуется в замещенный 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболин, который при гидрировании может быть превращен в соответствующее тетрагидропроизводное.



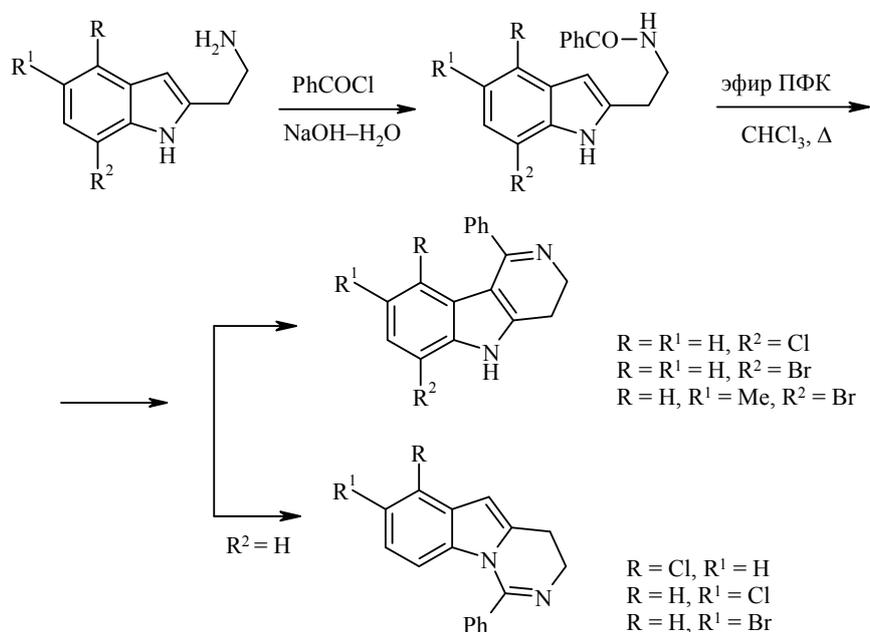
При получении 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболинов конденсирующими агентами в реакции Бишлера–Напиральского также могут выступать  $\text{PCl}_5$  в  $\text{POCl}_3$  [20],  $\text{P}_2\text{O}_5$  [21] или 21% раствор  $\text{HCl}$  в спирте [22].



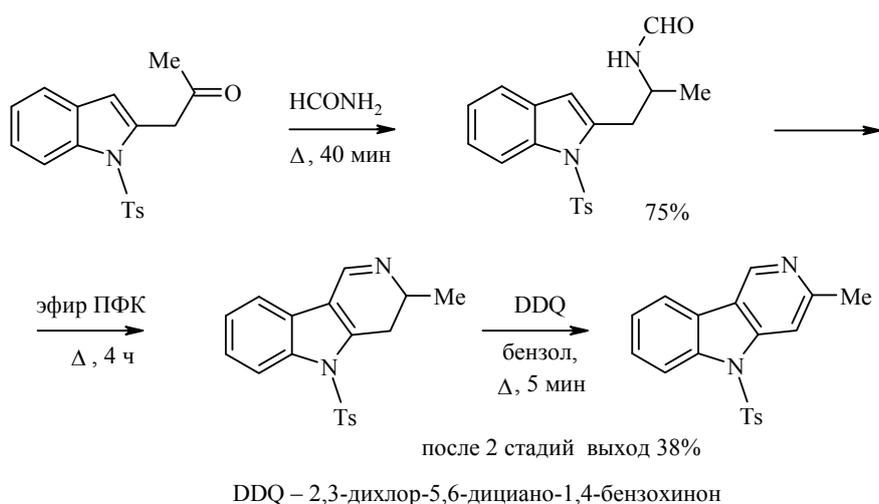
В качестве циклизующего агента также может быть использован эфир ПФК, который эффективен как для незамещенных [23], так и для метилзамещенных по бензольному кольцу амидов изотриптаминов [24].



Важно отметить, что в случае 7-галогензамещенных изотриптаминов в условиях реакции Бишлера–Напиральского происходит образование 3,4-дигидропиридо[4,3-*b*]индолов, тогда как в отсутствие атома галогена в положении 7 наблюдается образование только 3,4-дигидропиримидо[1,6-*a*]индолов [25].

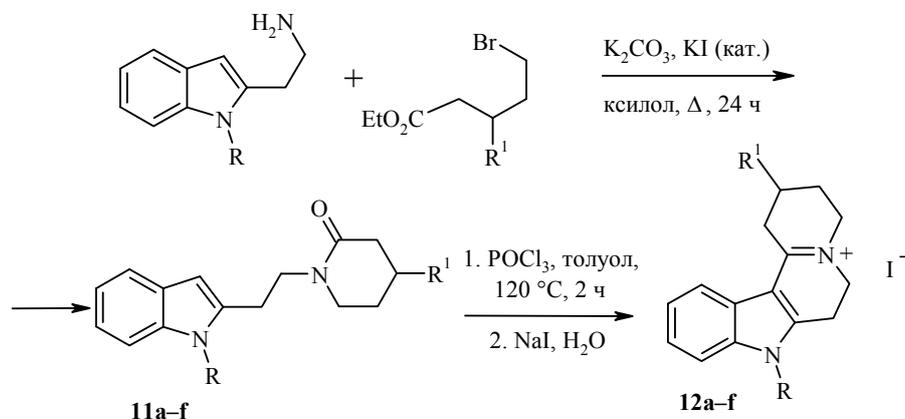


Этиловый эфир ПФК можно применять и для циклизации формамидов изотриптаминов в соответствующие 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболины, однако 1-незамещенное производное авторам работы [26] выделить в чистом виде не удалось, поэтому продукт циклизации был превращен в ароматический  $\gamma$ -карболин.



Лактамы изотриптаминов **11a–f** также подвергаются циклизации по  
970

Бишлеру–Напиральскому с образованием тетрациклических систем **12a–f**, содержащих 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболиновый фрагмент [18, 19].



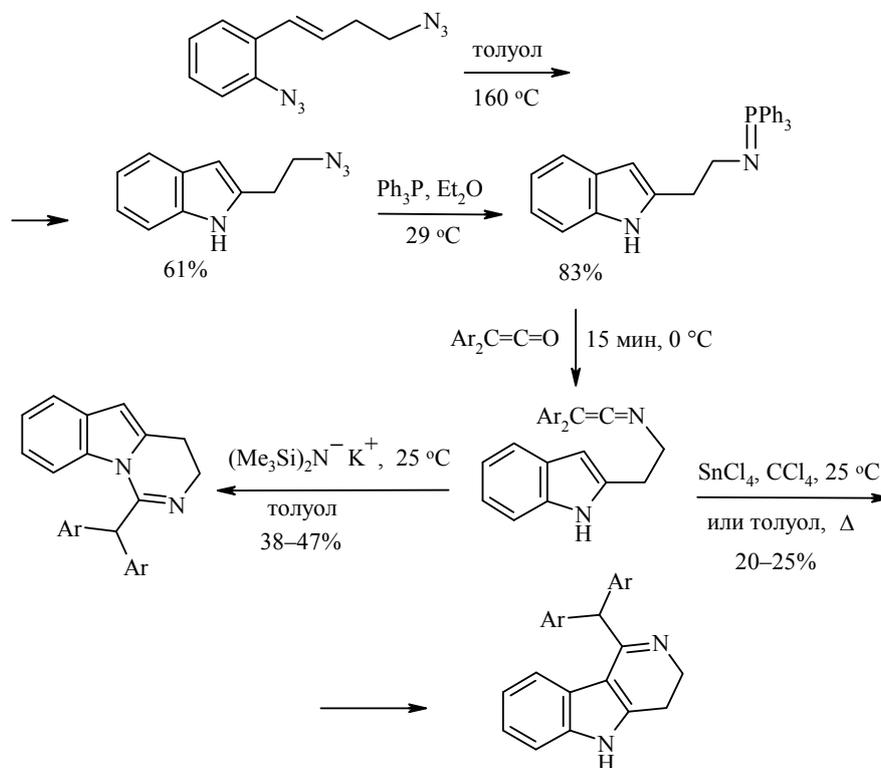
	R	R <sup>1</sup>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>a</b>	H	H	58%	91%
<b>b</b>	H	Me	48%	88%
<b>c</b>	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35%	94%
<b>d</b>	H	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48%	80%
<b>e</b>	Me	Me	44%	79%
<b>f</b>	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	34%	100%

Альтернативным методом получения 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболинов является региоспецифическая внутримолекулярная циклизация гетерокумулензамещенного индола, в котором гетерокумуленовая группировка и индольное кольцо связаны углеводородной цепью, содержащей два атома углерода [27, 28]. В целом для данного класса соединений аннелирование будет происходить двояко: во-первых, может протекать электроциклическое замыкание цикла в положение 3 индола с образованием связи C(1)–C(9b), приводящее к дигидро- $\gamma$ -карболинам (путь А), и, во-вторых, нуклеофильная атака индольного атома азота по центральному атому углерода гетерокумуленового фрагмента, сопровождающаяся образованием 3,4-дигидропиримидо[1,6-*a*]индолов (путь Б).

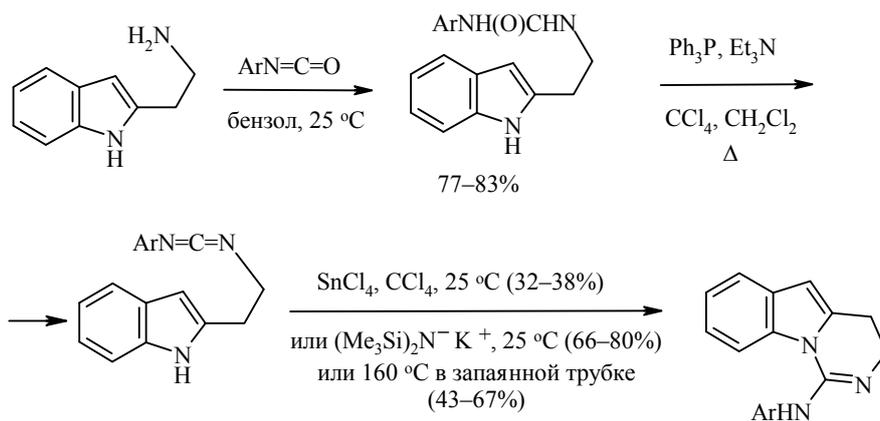


Взаимодействие диарилкетенов с иминофосфоранами дает кетеними-

ны, циклизация которых в присутствии кислот Льюиса, облегчающих протекание электроциклической реакции по положению 3 индола (путь А), приводит к дигидро-γ-карболинам, а применение сильного основания способствует нуклеофильному присоединению индолил-аниона по связи С=С гетерокумуленового фрагмента с образованием пиримидо-[1,6-а]индолов.



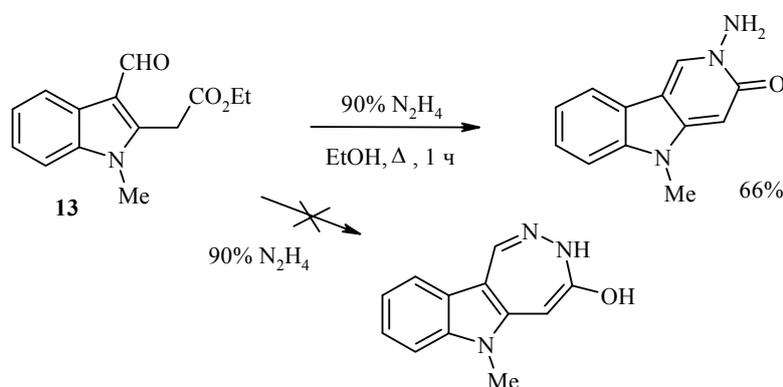
В случае использования арилкарбодимидов при любых условиях циклизации образуются только 3,4-дигидропиримидо[1,6-а]индолы.



## 2,3-Дигидро-γ-карболины

Следует сказать несколько слов о N-замещенных 3-оксо-γ-карболинах, которые ввиду отсутствия таутомерии можно формально рассматривать в качестве 2,3-дигидро-γ-карболиновых производных. Так, в предыдущем обзоре [1, стр. 1139], посвященном ароматическим γ-карболинам, уже был рассмотрен один пример образования N-замещенных 3-оксо-γ-карболинов из диэфира 2-(3-формилиндол-2-ил)малоновой кислоты под действием первичных аминов [29], при этом замыкание пиридинового цикла сопровождалось tandemным образованием связей C(1)–N(2) и C(3)–N(2).

Сходное превращение для эфира (3-формилиндол-2-ил)уксусной кислоты **13** под действием гидразина приводит к 2-амино-γ-карболиновому производному [30], а не к diazepино[5,6-*b*]индолу, как это предполагал другой коллектив авторов [31].



### МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТЕТРАГИДРО-γ-КАРБОЛИНОВЫХ СТРУКТУР

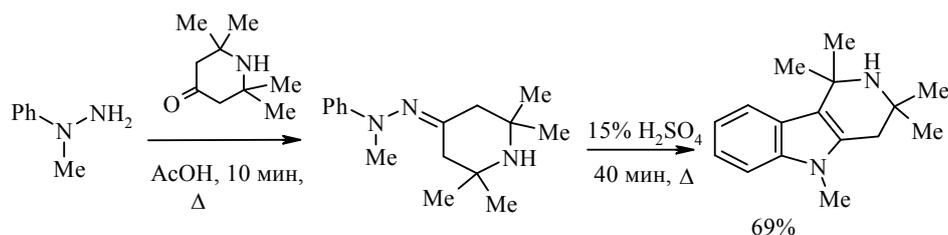
При синтезе тетрагидро-γ-карболиновых структур, в отличие от дигидро-γ-карболинов, существует два подхода к построению гетероциклической системы: замыкание пиррольного цикла и аннелирование пиперидинового фрагмента к молекуле индола. Оба этих подхода будут рассмотрены отдельно.

### ОБРАЗОВАНИЕ ПИРРОЛЬНОГО ЦИКЛА

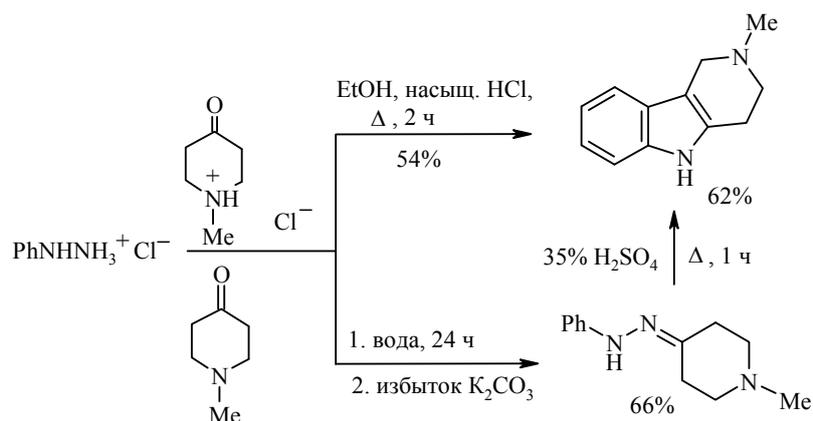
#### Синтезы с образованием связи C(9a)–C(9b)

Синтез Фишера – универсальный метод получения тетрагидро-γ-карболиновых структур, причем различные 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболины синтезируют из соответствующих фенилгидразонов пиперионов-4.

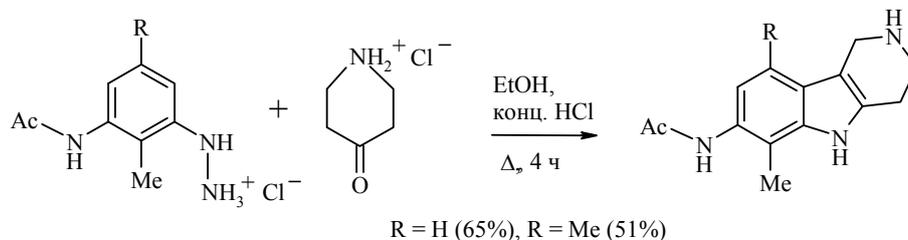
Применение реакции Фишера для получения индолов известно с 1886 г., и уже в 1924 г. этот метод был впервые использован Робинсоном и Торнли для получения 1,1,3,3,5-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина из фенилметилгидразона триацетонамина [32].



Как правило, циклизацию арилгидразонов пиперидонов-4 по Фишеру проводят в кислой среде, которой может быть разбавленная серная кислота [32–34]. Однако несколько лучшие выходы получаются при использовании спиртового раствора фенолигидразона, насыщенного хлористым водородом (это наиболее универсальный конденсирующий агент [3, 35–38]).



В данном случае нет необходимости выделять образующийся *in situ* гидразон в индивидуальном состоянии, что позволяет осуществлять синтез карболина *in one-pot* [39–41].

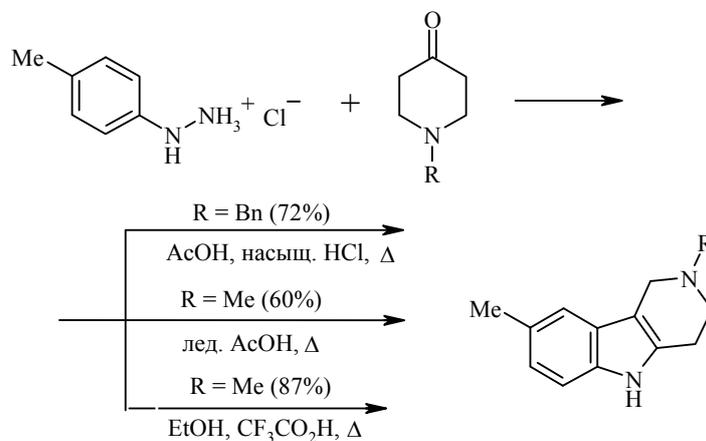


Так, использование этанола, насыщенного хлороводородом, позволило получить 1,1,3,3-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболин из фенолигидразона триацетонамина [42], что не удалось осуществить в 15% серной кислоте.

Применение данного метода требует особого внимания к выбору условий циклизации: помимо разбавленной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [32–34] и спиртового раствора HCl разной концентрации [35–42], в качестве кислотного катализатора можно использовать раствор HCl в уксусной кислоте [43], муравьиную

кислоту [44], ледяную уксусную кислоту [45, 46] или CF<sub>3</sub>COOH [45, 47],

H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в диоксане [48], смесь ледяной уксусной кислоты и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в различных соотношениях [49, 50] или чистую конц. HCl [50]. Использование конц. HCl часто приводит к очень низким выходам целевого  $\gamma$ -карболина, что связано с гидролизом исходного арилгидразона [46].



Известен также пример проведения циклизации гидрохлорида фенилгидразина с пиперидоном-4 в пиридине: образующийся хлорид пиридиния находится в равновесной концентрации в реакционной смеси и позволяет получать тетрагидро- $\gamma$ -карболины **14** с очень хорошими выходами [51–53].

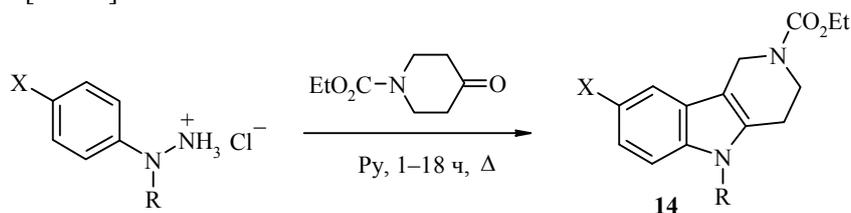
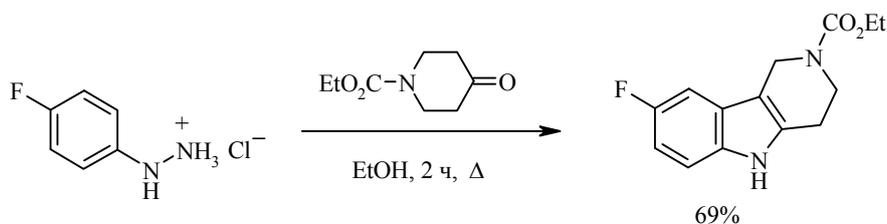


Таблица 1

Условия реакции и выходы соединений **14**

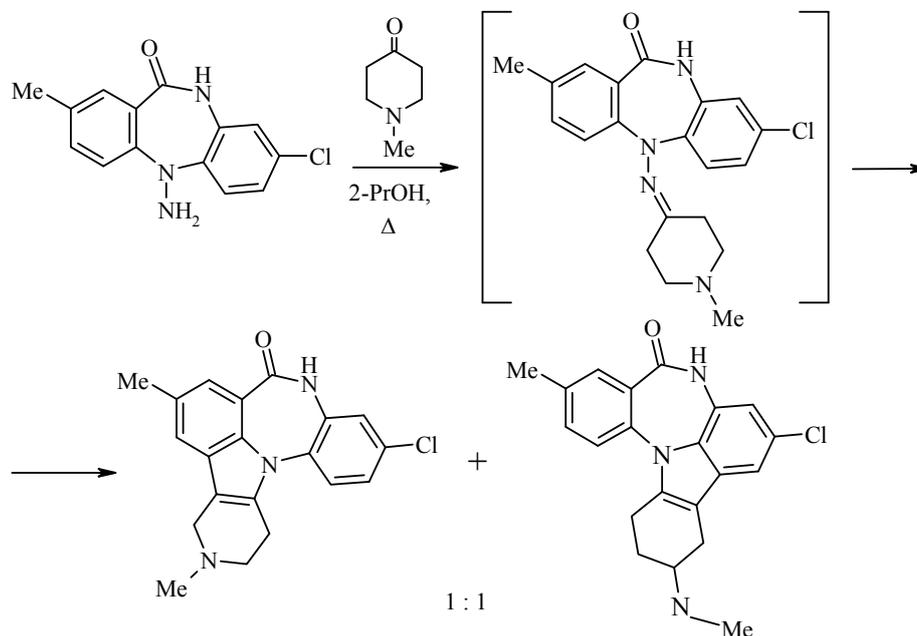
R	X	Время реакции, ч	Выход соединений <b>14</b> , %
H	H	1.4	98
H	OMe	1.5	82
H	F	5	47
Ph	H	12	86

В качестве катализатора кислотной природы может также выступать хлороводород, связанный непосредственно с гидразином [54].

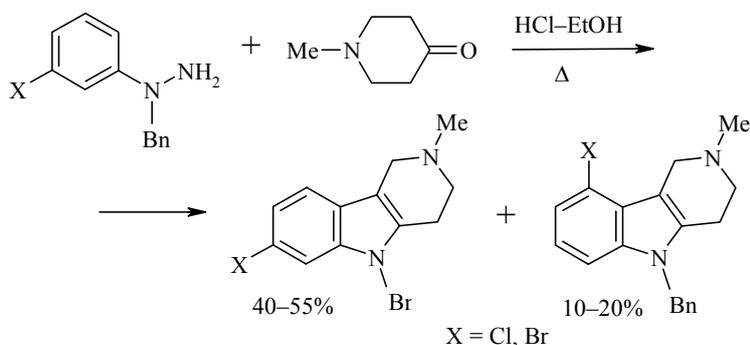


Циклизация арилгидразонов 1-метилпиперидона-4 может осуществля-

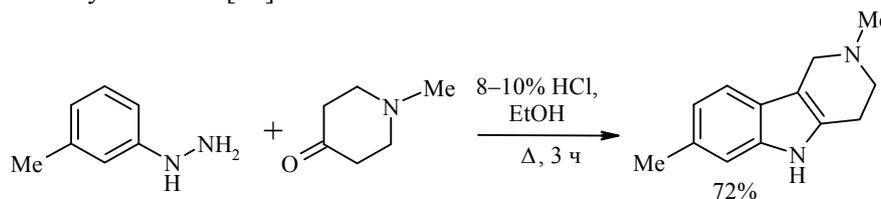
ся и без кислотного катализа при кипячении реакционной смеси в подходящем для данной цели растворителе, например, в изопропиловом спирте [47].



Строение гидразина влияет на легкость протекания циклизации, выход и расположение заместителей в конечном  $\gamma$ -карболине. Если *para*-замещенные фенилгидразины в этих синтезах реагируют однозначно и без осложнений, то в случае *m*-галогенфенилгидразонов образуются два изомерных тетрагидро- $\gamma$ -карболина с преимущественным образованием 7-галогензамещенного изомера [3, 55].



Однако в случае *m*-толилгидразина образуется только один 2,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболин, хотя авторы не дают никакого объяснения этому явлению [56].

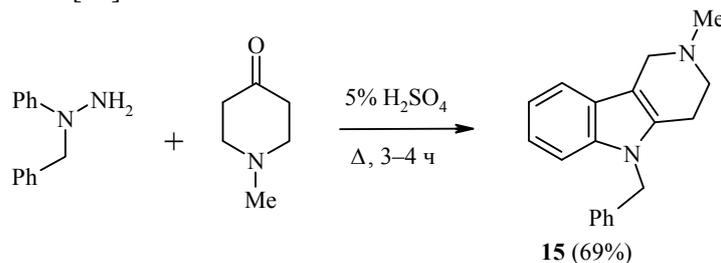


При циклизации *o*-замещенных фенилгидразонов следует считаться

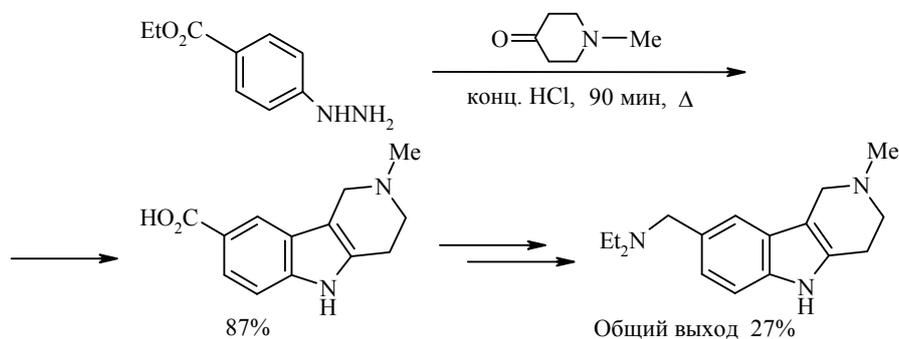
с возможностью аномальной индолизации, которая может привести не только к 6-, но и к 8-производному [3].

Конденсация протекает достаточно легко, если в *para*-положении фенилгидразина находится электронодонорный заместитель. Так, при циклизации по Фишеру N,N-дифенилгидразонов, различно замещенных в *para*-положениях группами Me и MeO, образуется смесь 5-арил- $\gamma$ -карболиновых производных. Наблюдаемая внутримолекулярная конкуренция свидетельствует об увеличении ориентирующей способности заместителей в ароматическом цикле в ряду H < Me < MeO (1:1.5:4.5) [57]. Наличие же электроноакцепторных заместителей требует более жестких условий для протекания конденсации. Например, трифторметилзамещенные тетрагидро- $\gamma$ -карболины получают с выходом ~21% при кипячении в смеси ледяной уксусной кислоты и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> [49], а 8-нитропроизводные тетрагидро- $\gamma$ -карболина – с выходами 3–20% только при использовании раствора HCl в ледяной уксусной кислоте [35].

Реакция Фишера широко используется для получения ряда физиологически активных производных 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов. Например, именно так был осуществлен синтез 5-бензил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина – действующего начала антигистаминного препарата "Диазолин" (**15**) [58]. Использование гидрохлоридов гидразина и пиперидона и 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в качестве циклизующего агента приводит к снижению выхода до 31% [34].

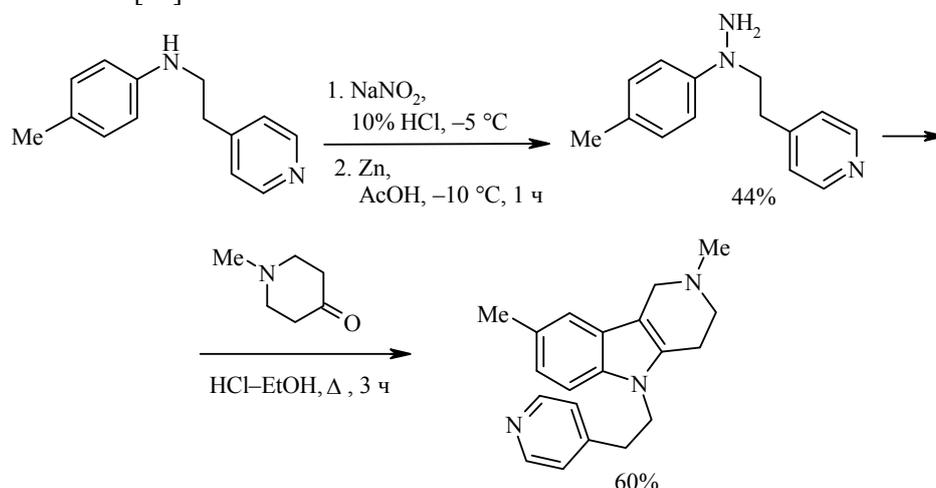


Аналогично был получен 8-карбокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболин, из которого, согласно представленной ниже схеме, удалось синтезировать 2-метил-8-(диэтиламинометил)-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболин – потенциальный антагонист серотонина [59].

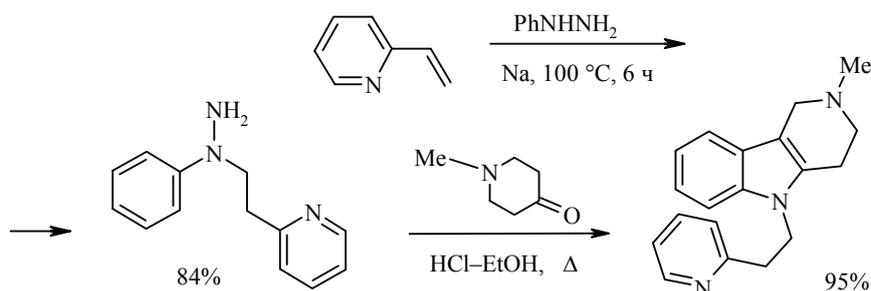


Использование  $\alpha$ -замещенных арилгидразинов позволяет получать

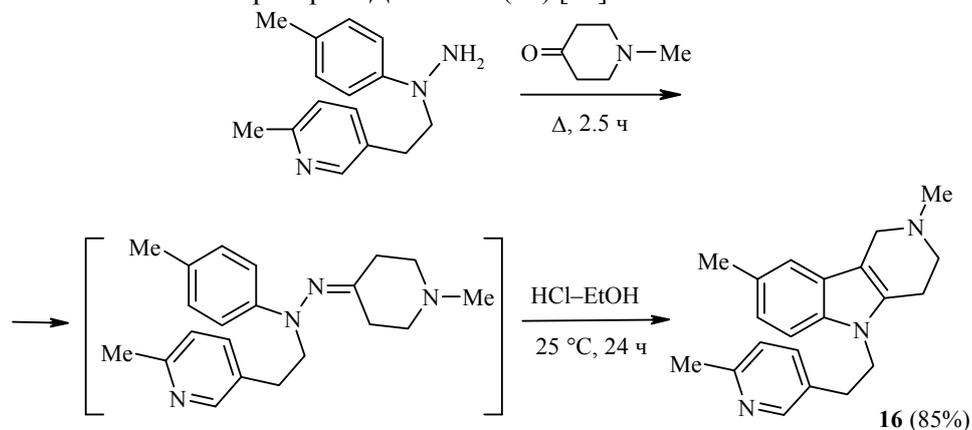
с хорошими выходами тетрагидро-γ-карболины с заместителем при индольном атоме азота. Исходные арилгидразины могут быть получены последовательным нитрозированием и восстановлением из соответствующих анилинов [39].



Арилгидразины в присутствии металлического натрия присоединяются к винилпиридинам группой NH, так как в условиях щелочного катализа к образованию N-аниона оказывается способной более кислая (за счет сопряжения с ароматическим кольцом) аминогруппа гидразина [60].

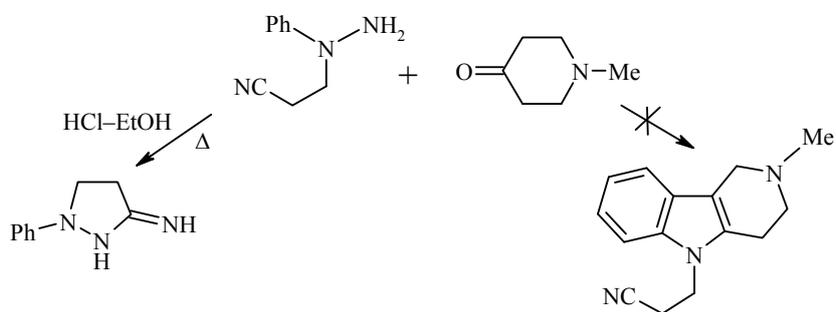


Аналогично был впервые синтезирован оригинальный отечественный антигистаминный препарат "Димебон" (16) [36].

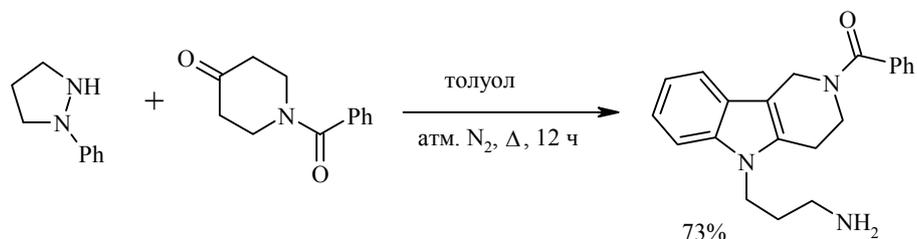


Попытка циклизации 1-фенил-1-(2-цианоэтил)гидразина с 1-метилпи-

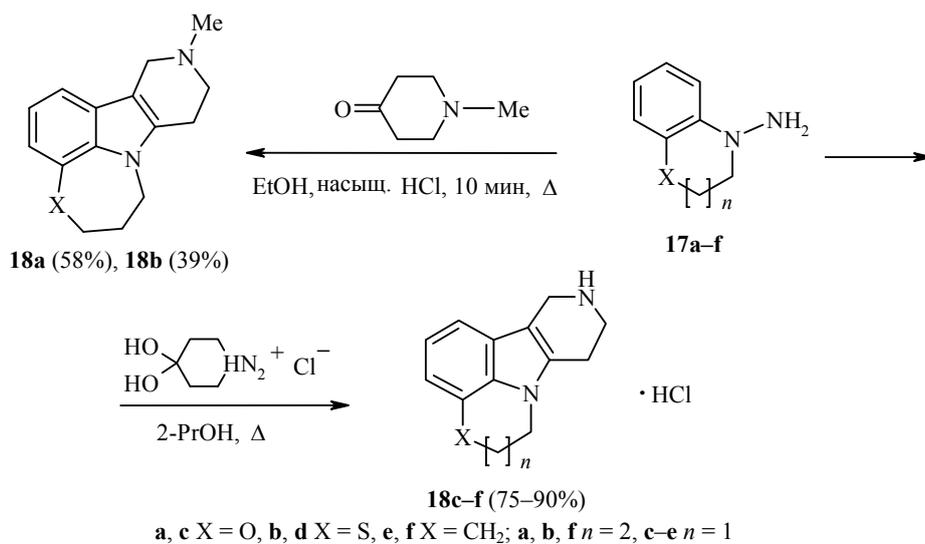
периодом-4 не привела к получению соответствующего тетрагидро- $\gamma$ -карболина, а вместо него был выделен 1-фенил-3-пиразолидонимин – продукт внутримолекулярной циклизации исходного гидразина [61].



1-Фенилпиразолидины – циклические аналоги фенилгидразинов – вступают в реакцию с пиперидонами-4 с образованием 5-аминоалкилированных 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов с хорошим выходом [62].

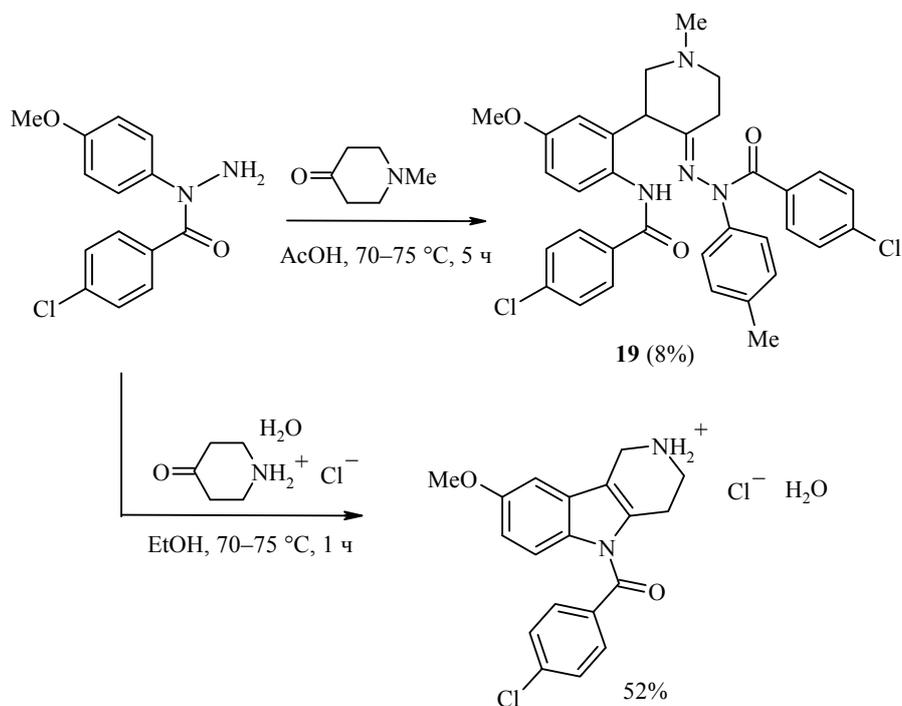


На основе реакции Фишера с использованием бициклических N,N-дизамещенных гидразинов **17a-f** были синтезированы тетрациклические  $\gamma$ -карболиновые структуры **18a-f**, содержащие фрагменты 2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензокса(тиа)зепинов [63], а также 1,4-бензотиа(окса)зинов и тетрагидрохиолина [64].

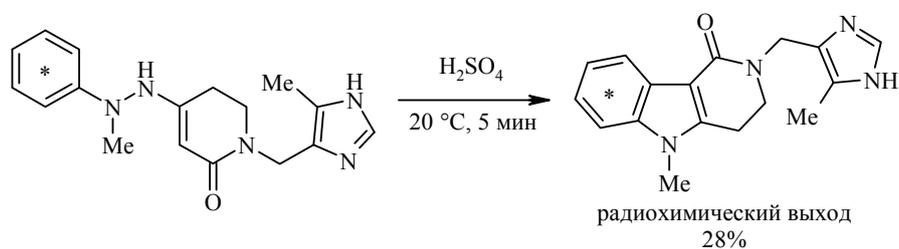


5-Ацил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболины могут быть получены взаи-

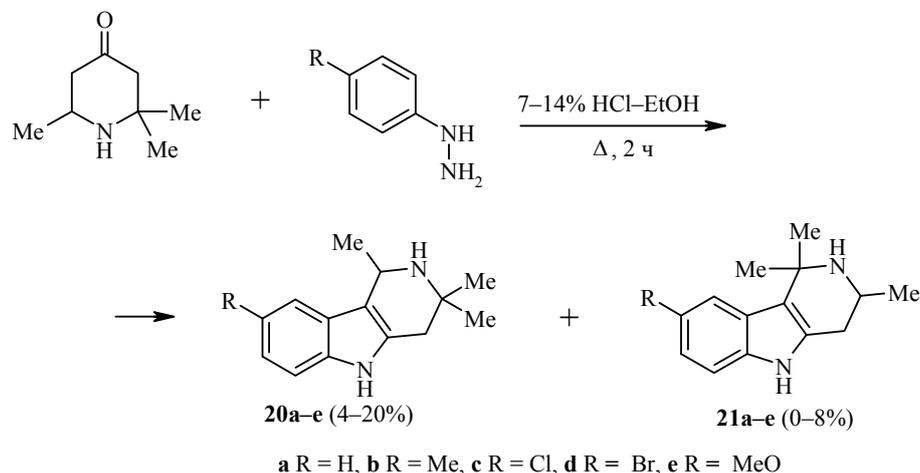
модействием N(1)-ацетиларилгидразинов с гидрохлоридом N-незамещенного пиперидона-4 в спирте [65]. Данный подход был успешно использован для получения библиотеки структурных аналогов индометацина, содержащих  $\gamma$ -карболиновый скелет [66]. Однако с 1-метилпиперидоном-4 в уксусной кислоте реакция неожиданно протекает с образованием ациклического соединения **19** [65].



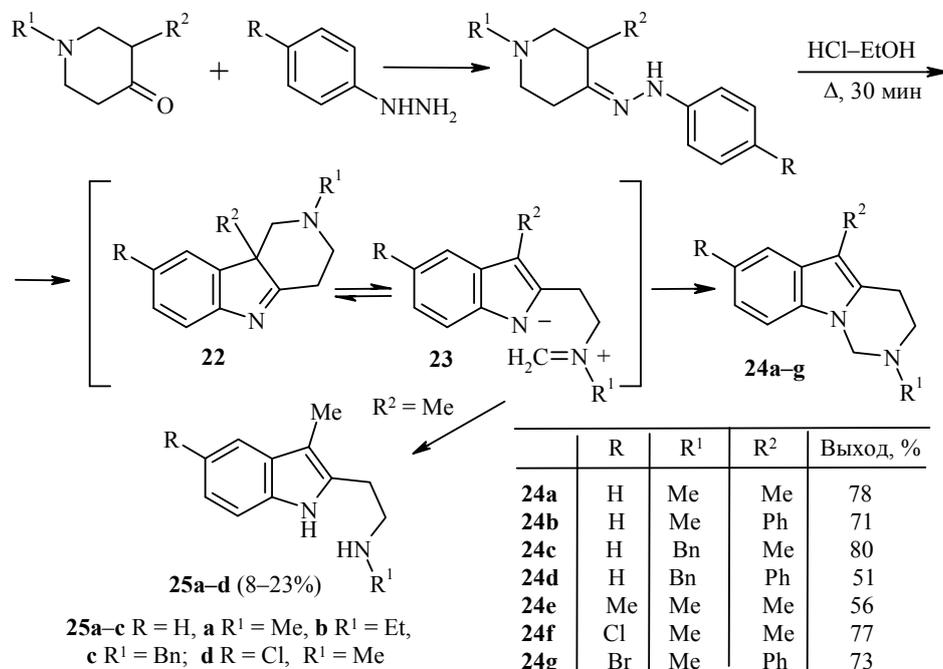
В общем случае характер замещения при атоме азота карбонильного компонента не оказывает существенного влияния на процесс циклизации: в данное превращение успешно вступают как сам пиперидон-4 [41], так и его N-алкил- [32–40, 42–50] и N-ацилпроизводные [51, 54], что также можно продемонстрировать на примере синтеза меченного изотопом  $^{14}\text{C}$  лекарственного препарата "Алосетрона" [67].



Существенное значение для реакции Фишера имеет пространственное строение пиперидинового карбонильного компонента. Для арилгидразонов 2,2,6-триметилпиперидон-4 можно ожидать получения двух рядов изомерных тетрагидро- $\gamma$ -карболинов **20a-e** и **21a-e**, при этом наблюдается образование преимущественно наименее пространственно затрудненного изомера **20** [68].

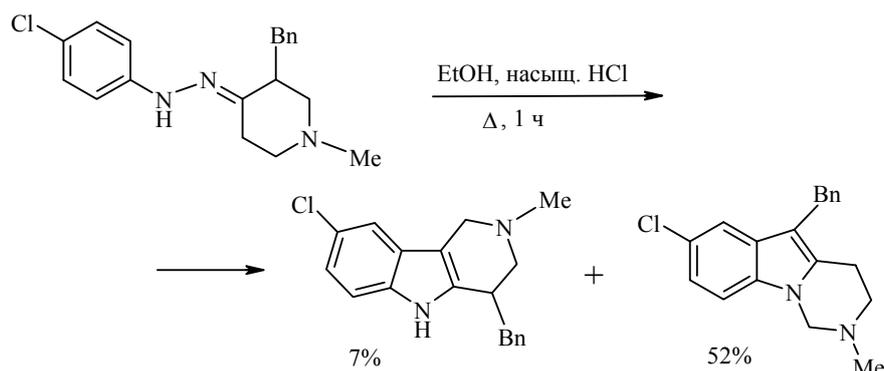


Для 1,2,5-триметилпиперидон-4 индольный синтез удавалось провести только с арилгидразинами, не имеющими второго заместителя у атома азота. Это объясняется стерическими затруднениями у N,N-дизамещенных гидразонов. Для 1,3-дизамещенных пиперидонов циклизация протекает со скелетной изомеризацией, приводящей преимущественно к 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индолам [69].

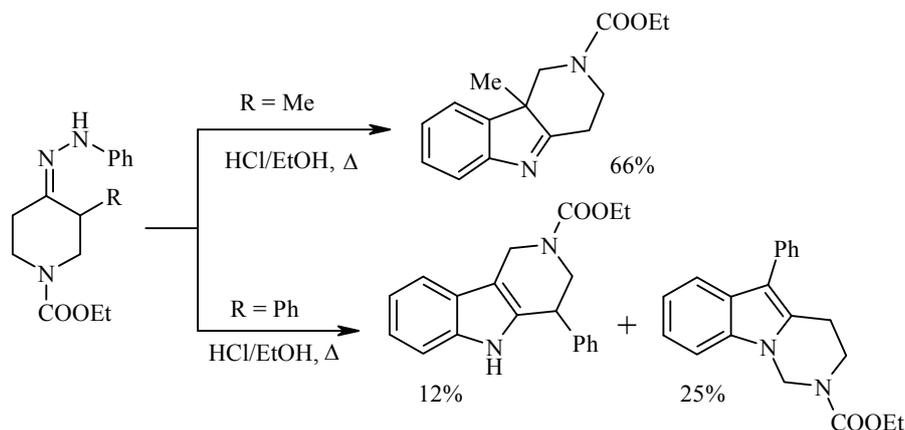


По мнению авторов, вначале образуются индоленины **22**, превращающиеся с разрывом связи C(1)–C(9*b*) по типу ретрореакции Манниха в интермедиаты **23**, которые, в свою очередь, перегруппировываются в пиримидо[1,6-*a*]индолы **24a–g**. В некоторых случаях кроме пиримидо[1,6-*a*]индолов **24** образуются 3-замещенные изотриптамины **25** [70].

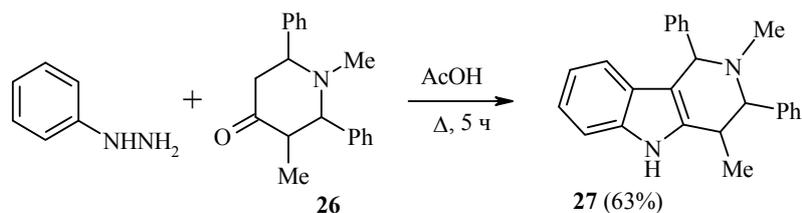
4-Замещенный тетрагидро- $\gamma$ -карболин был получен с небольшим выходом при циклизации 4-хлорфенилгидразона 3-бензил-1-метилпиперидона-4, причем основным продуктом данного превращения является пиримидо[1,6-*a*]индол [70].



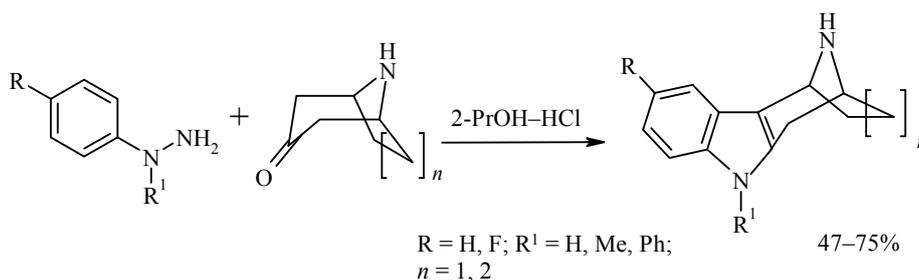
Образование тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индола происходит только тогда, когда есть подвижная неподделенная пара электронов при пиперидиновом атоме азота и есть возможность для образования иминиевого соединения **23**. Электронодефицитные заместители при пиперидиновом атоме азота ( $R^1 = \text{Ac}, \text{CO}_2\text{Et}$  и т. п.) должны затруднять или приводить к невозможности образования пиримидо[1,6-*a*]индола [69].



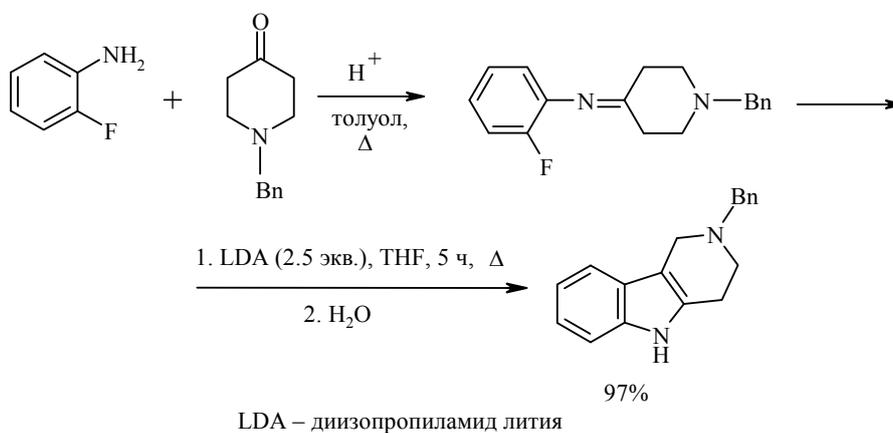
Интересно отметить, что в случае циклизации фенилгидразона тетразамещенного пиперидона-4 **26** описанные выше превращения не реализуются, а наблюдается образование единственного продукта – 1H-пиридо[4,3-*b*]индола **27** [71].



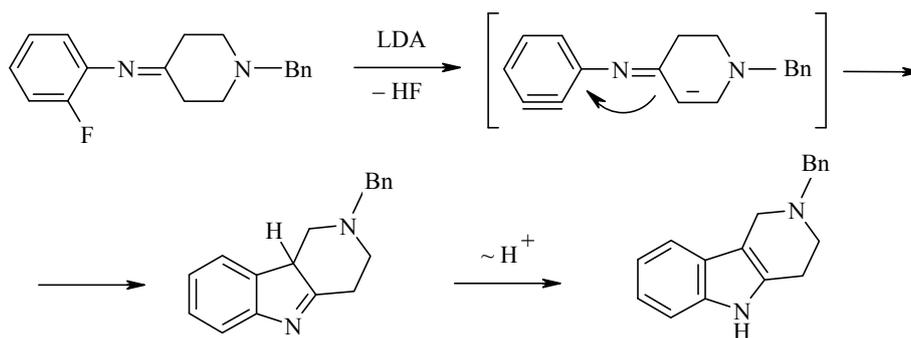
В качестве карбонильного компонента для получения соответствующих тетрагидро- $\gamma$ -карболиновых производных могут использоваться и такие "мостиковые" аналоги пиперидона-4, как тропинон и нортропинон [72, 73].



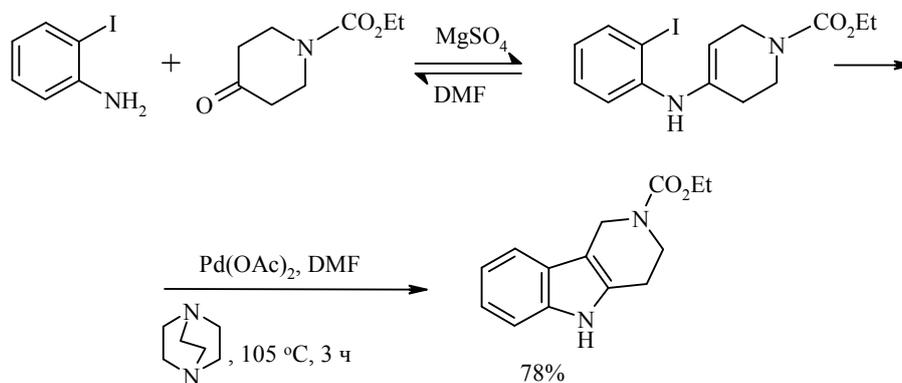
Методы синтеза тетрагидро- $\gamma$ -карболиновых структур с образованием связи C(9a)–C(9b) не ограничиваются только циклизацией соответствующих гидразонов пиперидонов-4 в условиях реакции Фишера. 1,2,3,4-Тетрагидро- $\gamma$ -карболины получают легко и почти с количественными выходами из 2-фторфенилиминов [74] под действием избытка основания, не обладающего нуклеофильными свойствами, например, диизопропиламида лития.



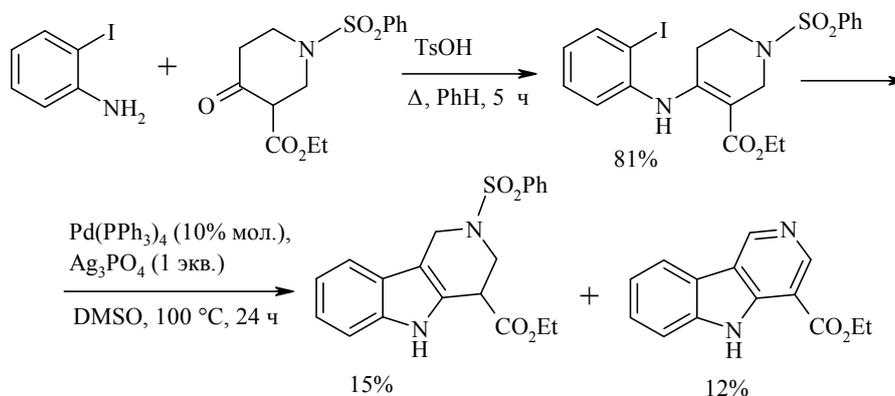
Процесс, видимо, идет по ариновому механизму с первоначальным отщеплением фтороводорода под действием сильного основания и дальнейшим внутримолекулярным нуклеофильным присоединением иминолят-аниона по тройной связи.



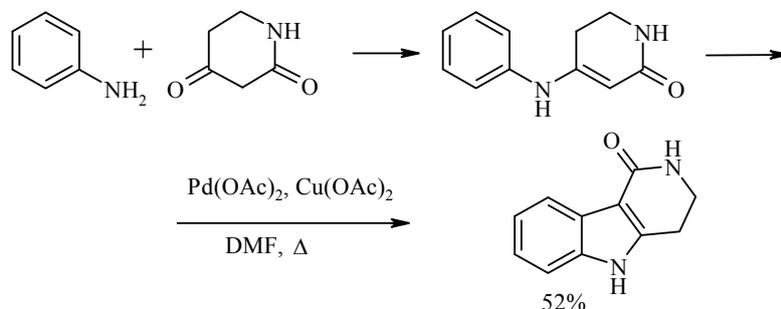
Замыканием пиррольного кольца также сопровождается внутримолекулярная реакция Хека, позволяющая получить  $\gamma$ -карболиновое производное из образующегося *in situ* енамина *o*-иоданилина и *N*-этоксикарбонил- или *N*-Вос-пиперидона-4 [75, 76]. В данном варианте реакцию Хека можно рассматривать в качестве альтернативы реакции Фишера.



При использовании фосфата серебра и эфира 4-оксо-*N*-фенилсульфонилпиперидин-3-карбоновой кислоты в качестве карбонильного компонента с небольшим выходом образуется смесь тетрагидро- и ароматического  $\gamma$ -карболиновых производных [77].

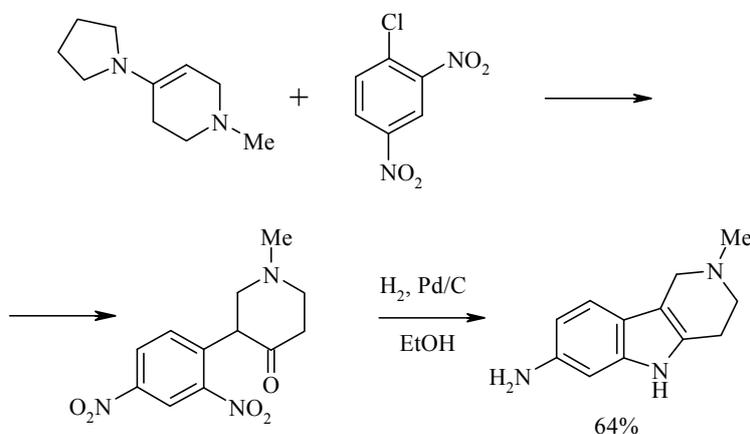


В случае отсутствия атома галогена в ароматическом ядре енамина удачно реализуется окислительный вариант реакции Хека, в котором в качестве окислителя выступают соли меди, одновременно регенерирующие катализатор [67].

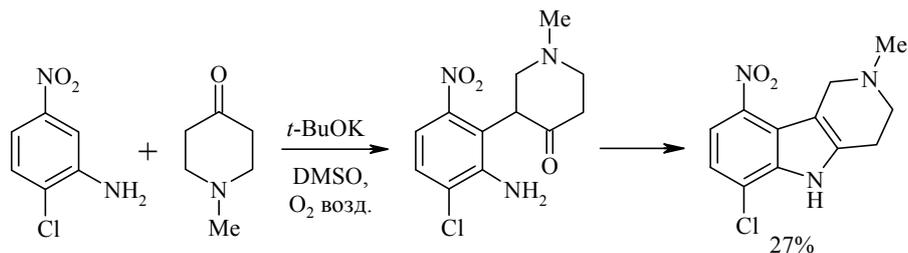


### Синтезы с последовательным образованием связей C(9a)–C(9b) и C(4a)–N(5) или C(5a)–N(5)

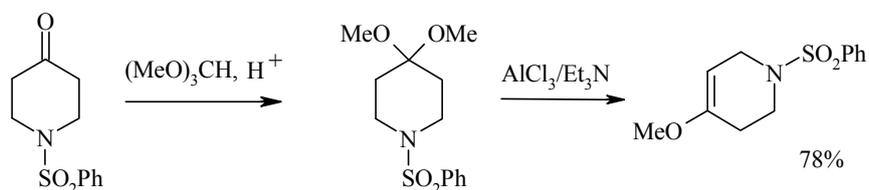
Тетрагидро- $\gamma$ -карболиновые производные могут быть получены из 2-(*o*-нитроарил)пиперидонов-4 [78]. Например, восстановительная Pd-катализируемая циклизация 3-(2,4-динитрофенил)-1-метилпиперидона-4, продукта арилирования 2,4-динитрохлорбензолом енамина (1-метил-4-пирролидин-1-илпиперидина-3), приводит к образованию 7-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина с хорошим выходом (формирование связи C(4a)–N(5)).



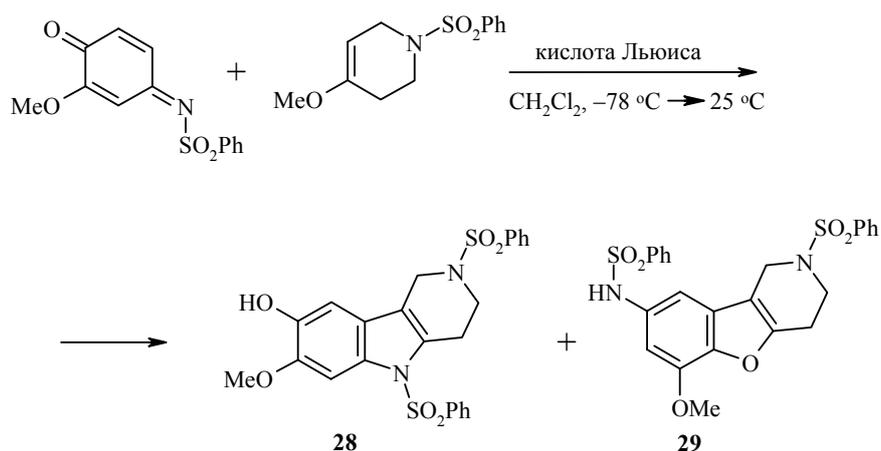
Окислительное нуклеофильное замещение водорода в 5-нитро-2-хлоранилине енолят-ионом 1-метилпиперидона-4 в *орто*-положение к аминогруппе и последующая внутримолекулярная конденсация по типу реакции Байера приводят с небольшим выходом к труднодоступным 9-нитро-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболиновым производным [79].



Весьма интересный метод получения 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболинов основан на катализируемой кислотами Льюиса циклоконденсации еноловых эфиров пиперидона-4 с 2-метокси-4-(N-фенилсульфонил)-1,4-бензохинониминами, которую можно рассматривать как альтернативу реакции Неницеску [80]. Исходные еноловые эфиры N-фенилсульфонилпиперидона-4 получают из его диметилацетала под действием хлорида алюминия и триэтиламина [81].



Моноимины бензохинона взаимодействуют с еноловым эфиром пиперидона-4 с образованием как γ-карболиновых производных **28**, так и 1,2,3,4-тетрагидро[1]бензофуоро[3,2-*c*]пиридинов **29** в зависимости от используемой кислоты Льюиса.



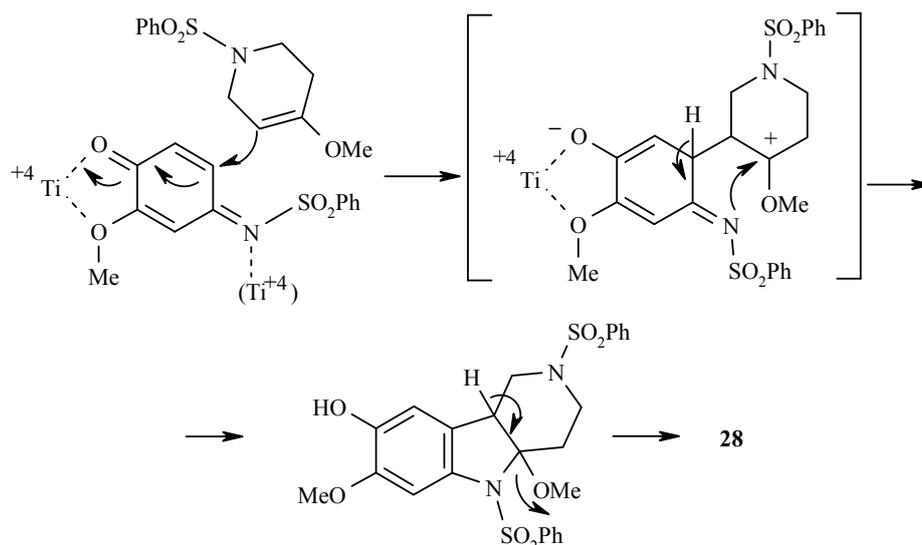
Т а б л и ц а 2

**Соотношение выходов соединений **28** и **29** в зависимости от используемой кислоты Льюиса**

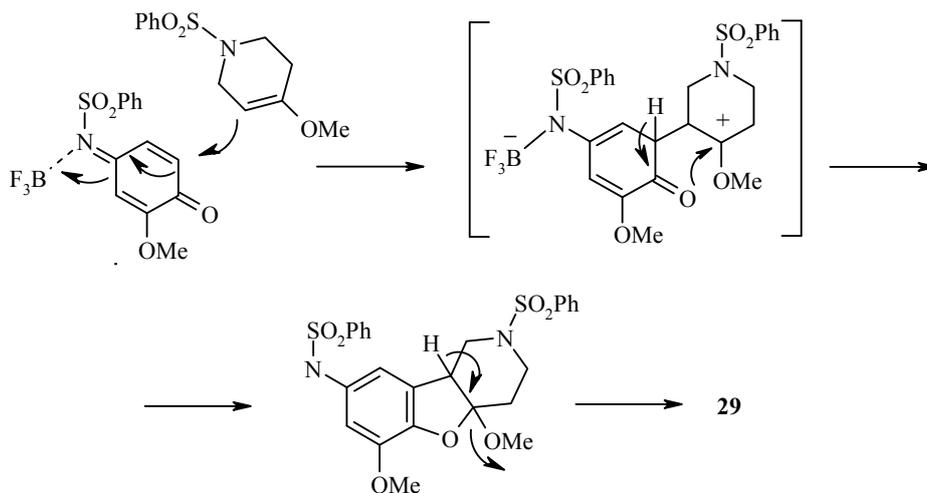
Кислота Льюиса	Выход, %	
	<b>28</b>	<b>29</b>
1:1 TiCl <sub>4</sub> : Ti(OPr- <i>i</i> ) <sub>4</sub> (5 экв.)	78	–
1:1 TiCl <sub>4</sub> : Ti(OPr- <i>i</i> ) <sub>4</sub> (1 экв.)	49	20
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1 экв.)	–	65

Из приведенных данных видно, что в присутствии избытка комплексного катализатора TiCl<sub>4</sub>–Ti(OPr-*i*)<sub>4</sub>, 1:1, образуется только тетрагидро-γ-карболиновое производное **28**, тогда как при добавлении эфирата трехфтористого бора реакция протекает с образованием только бензофуранового аддукта **29**. Использование других кислот Льюиса, например SnCl<sub>4</sub>, приводит к смеси соединений **28** и **29**.

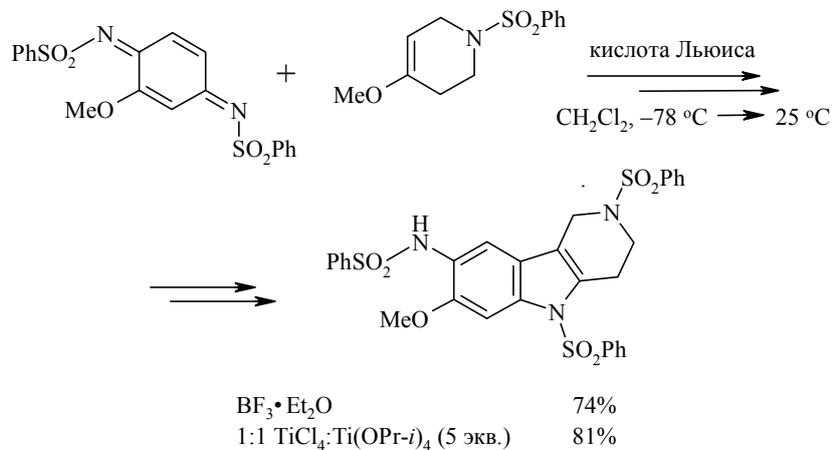
Для объяснения наблюдаемой региоселективности процесса были предложены соответствующие механизмы [82].



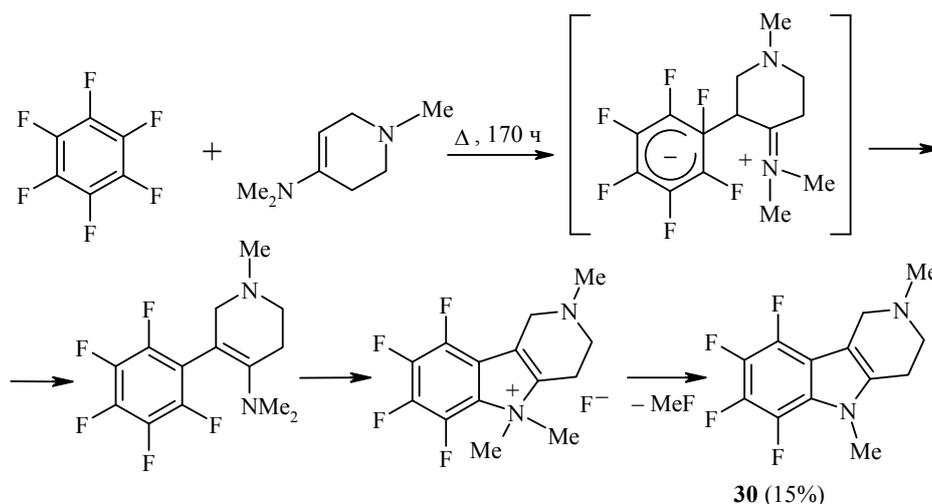
Бидентатный Ti<sup>+4</sup>, связывающийся с атомами кислорода карбонильной и метоксигрупп, активирует нуклеофильное присоединение эфира енола с последующей циклизацией в производное тетрагидро-γ-карболина **28**, сопровождающееся элиминированием молекулы MeOH. Применение избытка TiCl<sub>4</sub>–Ti(OPr-*i*)<sub>4</sub> обусловлено образованием комплекса моноимид бензохинона – [Ti(IV)]<sub>2</sub>. В случае монодентатного BF<sub>3</sub> происходит связывание с более основным атомом азота имидной группы, что приводит к активации присоединения эфира енола по положению β и к образованию бензофуранового производного **29**.



Подобные превращения также протекают с бисимидами бензохинонов. В этом случае с хорошими выходами образуются только производные 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина. Региоселективность присоединения эфира енола обеспечивается активацией бисимида, связывание кислот с которым происходит по более основному атому азота, находящемуся по соседству с метоксигруппой.



Теоретический интерес представляет метод синтеза 6,7,8,9-тетрафтор- $\gamma$ -карболина **30** из перфторбензола и енамина N-метилпиперидона-4, сопровождающийся замыканием пиррольного цикла с последовательным образованием связей C(9a)–C(9b) и C(5a)–N(5) [83].

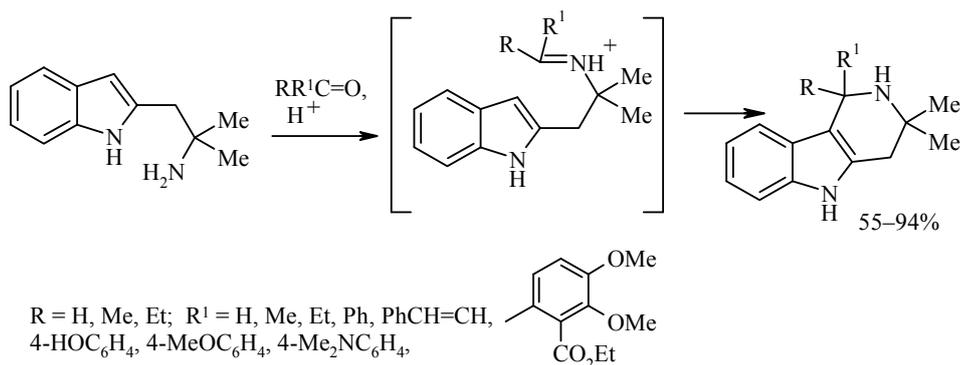


### ОБРАЗОВАНИЕ ПИПЕРИДЕИНОВОГО ЦИКЛА

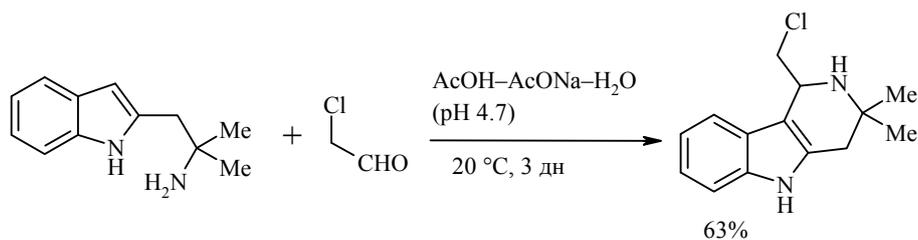
Совершенно иным подходом к синтезу тетрагидро- $\gamma$ -карболинов служит аннелирование пиперидеинового цикла по связи C(2)–C(3) молекулы индола, при этом построение тетрагидро- $\gamma$ -карболинового скелета возможно за счет формирования как связей C(1)–C(9b), C(1)–N(2), C(3)–N(2), C(3)–C(4) и C(4)–C(4a), так и связей C(3)–N(2) и C(4)–C(4a), образующихся синхронно.

### Синтезы с образованием связей C(1)–C(9b)

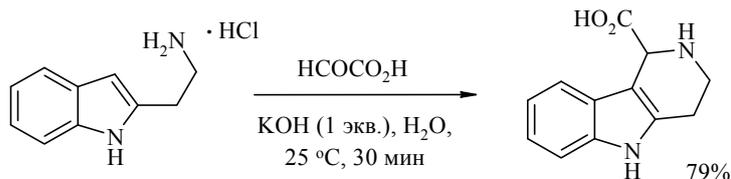
Общим методом получения 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов с образованием связи C(1)–C(9b) является конденсация по Пикте–Шпенглеру 2-( $\beta$ -аминоэтил)индолов с карбонильными соединениями, проводимая в кислой среде. Данные превращения протекают в достаточно мягких условиях и с хорошими выходами целевых тетрагидро- $\gamma$ -карболиновых соединений, не замещенных по положениям 2 и 5 [17, 22, 84–87].



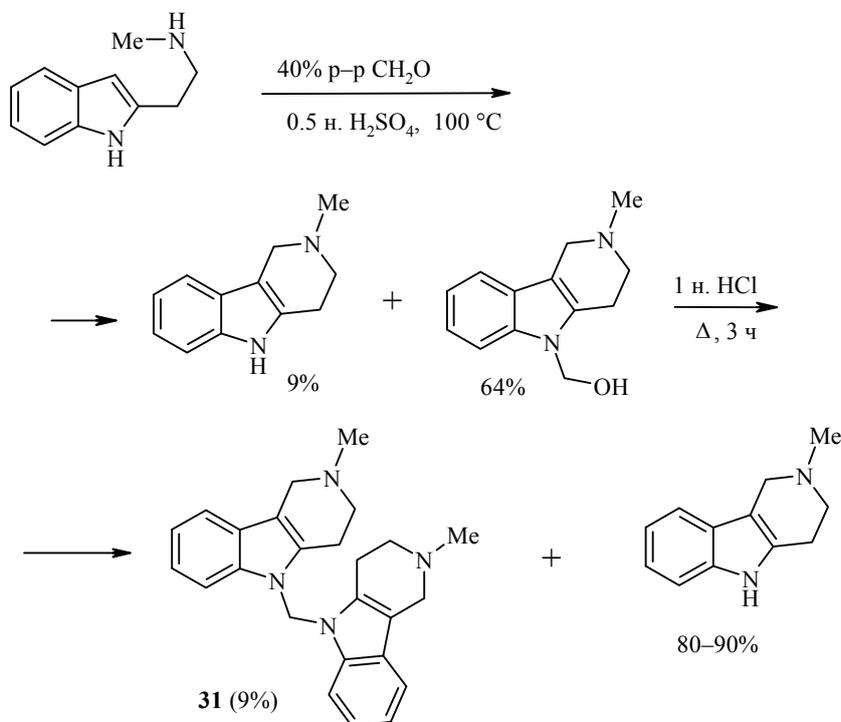
Внутримолекулярная конденсация протекает достаточно гладко как в ацетатном буфере (рН 4.7) при комнатной температуре [22], так и при кипячении растворов гидрохлоридов изотриптаминов в тройной системе бензол–этанол–вода [84].



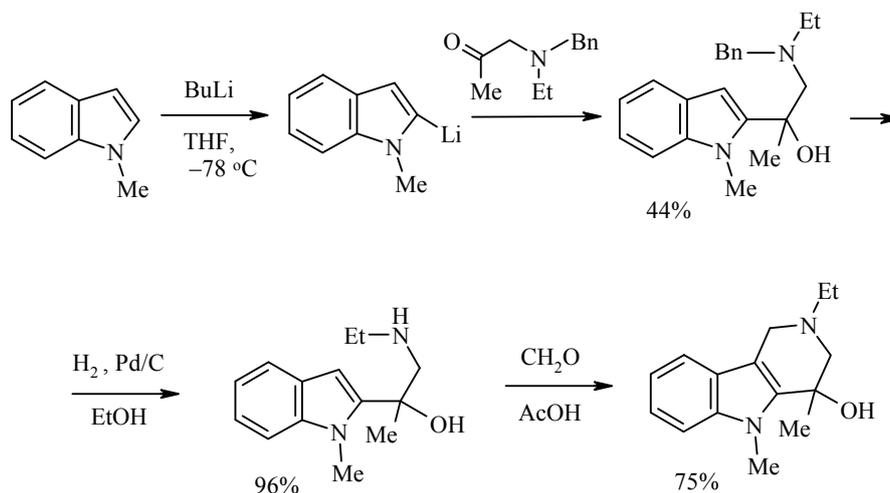
Использование глиоксальной кислоты позволяет получать из изотриптамина в очень мягких условиях и с хорошим выходом тетрагидро-γ-карболин-1-карбоновую кислоту [86].



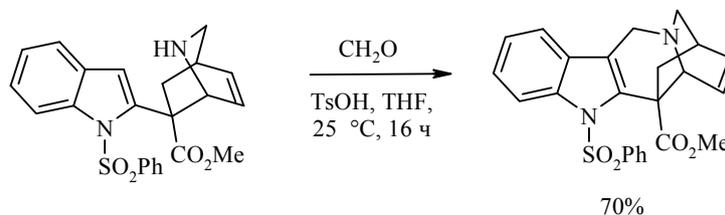
В случае 1-незамещенного изотриптамина конденсация Пикте-Шпенгlera с формальдегидом приводит к образованию преимущественно 5-гидроксиметилированного тетрагидро-γ-карболинового производного, которое в кислой среде гидролизуеться до 5-незамещенного тетрагидро-γ-карболина с образованием незначительного количества димерного соединения **31** [88].



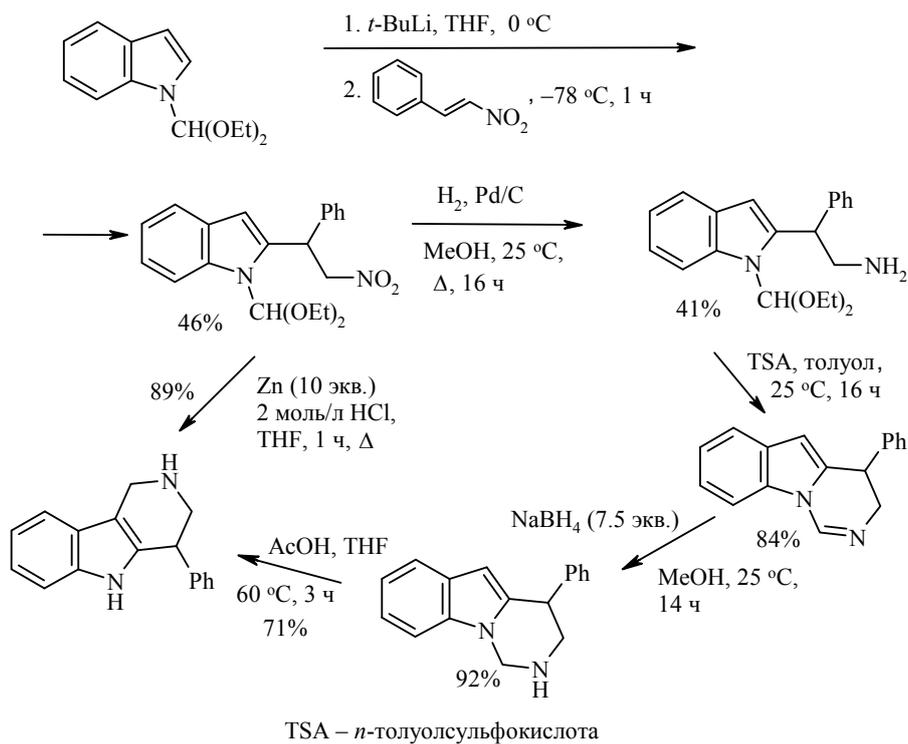
Известно, что взаимодействие 1-метилендола с бутиллитием приводит к образованию металлированного по положению 2 производного [89], которое легко реагирует с карбонильными соединениями. При использовании моноалкаминоацетонов можно сразу получать 4-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболиновые производные (аналогично образованию тетрагидро- $\beta$ -карболинов из триптамина и формальдегида) [90].



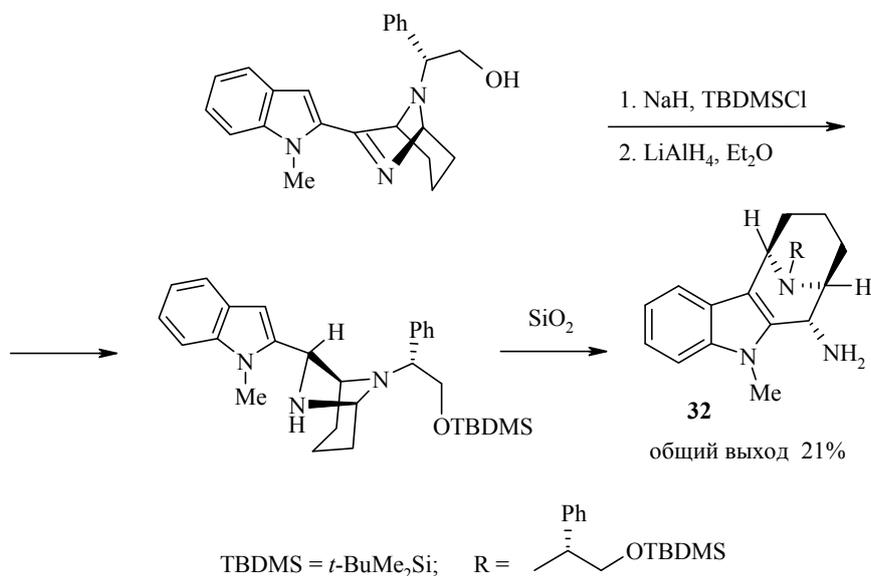
Реакция Пикте–Шпенглера также была использована для получения содержащего  $\gamma$ -карболиновый скелет структурного аналога алкалоида катарантина, относящегося к группе ибобаина [91].



Использование диэтоксиметильной группы в качестве защитной для индольного атома азота позволяет региоселективно провести металлирование по положению 2 с последующим аннелированием пиперидеинового цикла с применением нитростирола. В этом случае диэтоксиметильная группировка также играет роль одноуглеродного строительного блока, участвующего в образовании как тетрагидро- $\gamma$ -карболина, так и изомерного тетрагидропиримидо[1,6-*a*]индола, который также может служить предшественником для получения тетрагидро- $\gamma$ -карболина согласно следующей схеме [92]:



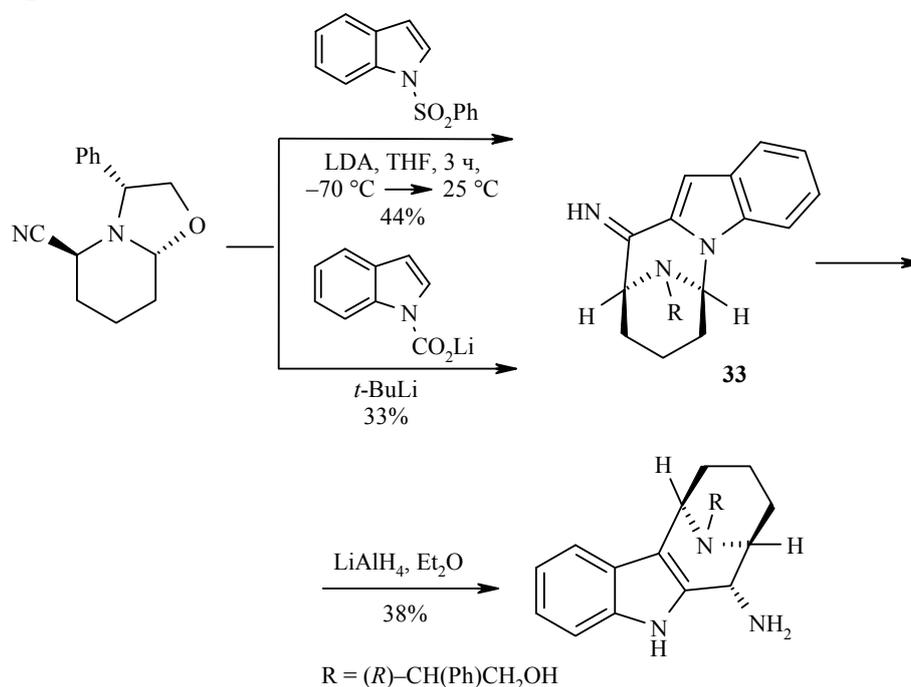
Синтетическим эквивалентом карбонильного соединения для конденсации Пикте–Шпенглера может быть не только ацетальный фрагмент при атоме азота индола (как в предыдущем примере), но и аминальный в боковой цепи. При этом, однако, выход мостикового  $\gamma$ -карболинового производного **32** в результате хемоселективной трансформации соответствующего бициклического амина является небольшим [93].



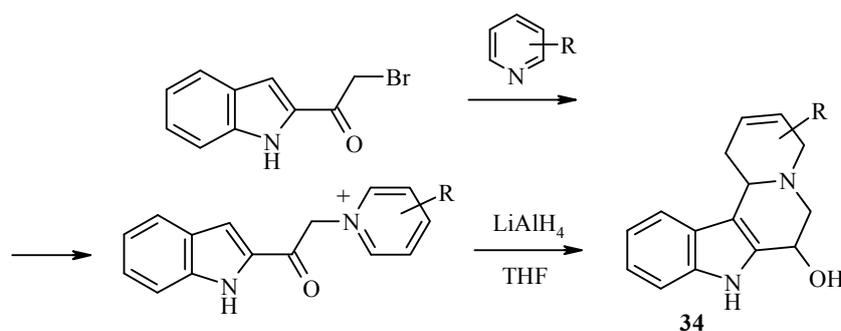
При восстановлении соединения **33** действием LiAlH<sub>4</sub>, сопровождаю-

992

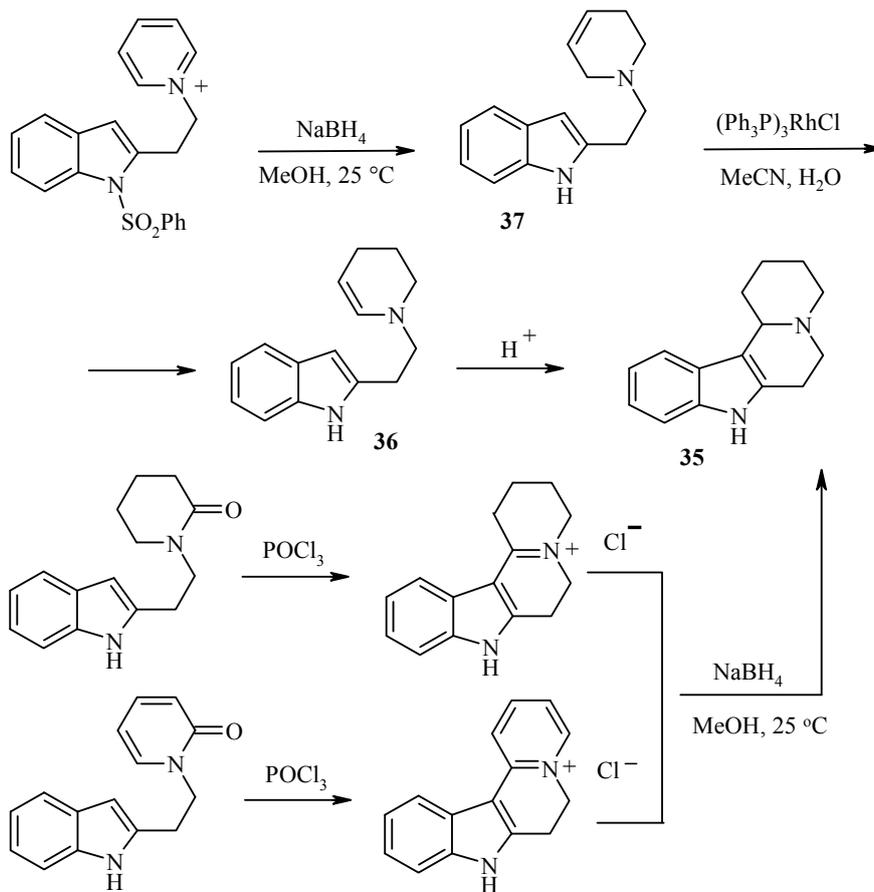
щимся перегруппировкой, образуется 5-незамещенная структура, аналогичная соединению **32** и представляющая собой единственный диастереомер [93].



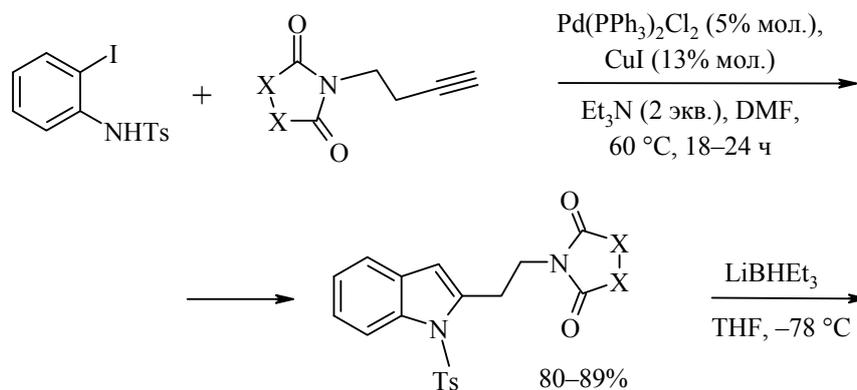
2-(Бромацетил)индол может быть превращен в тетрагидро- $\gamma$ -карболин **34** через стадию образования пиридиновой соли с последующей восстановительной циклизацией под действием алюмогидрида лития [94]. В этом случае, по-видимому, реализуется электрофильная атака  $\alpha$ -атомом углерода катиона пиридиния по положению 3 индольного ядра.

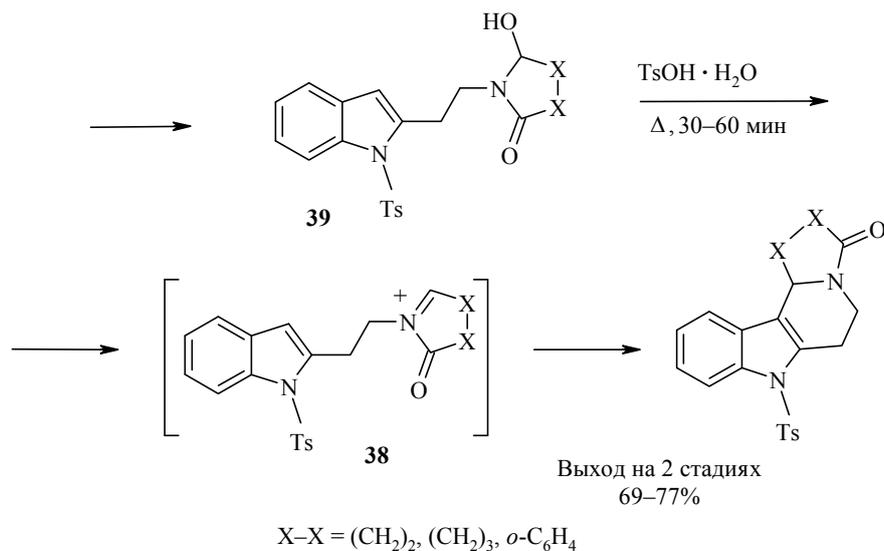


К сходной  $\gamma$ -карболиновой структуре – 1,2,3,4,6,7,8,12*c*-октагидроиндоло[3,2-*a*]хинолизину (**35**) – приводит циклизация в кислой среде циклического енамина **36**, полученного изомеризацией аллиламина **37** на родиевом катализаторе. Соединение **35** также может быть получено восстановлением соответствующих 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболиниевых солей, синтезированных из соответствующих амидов [95].

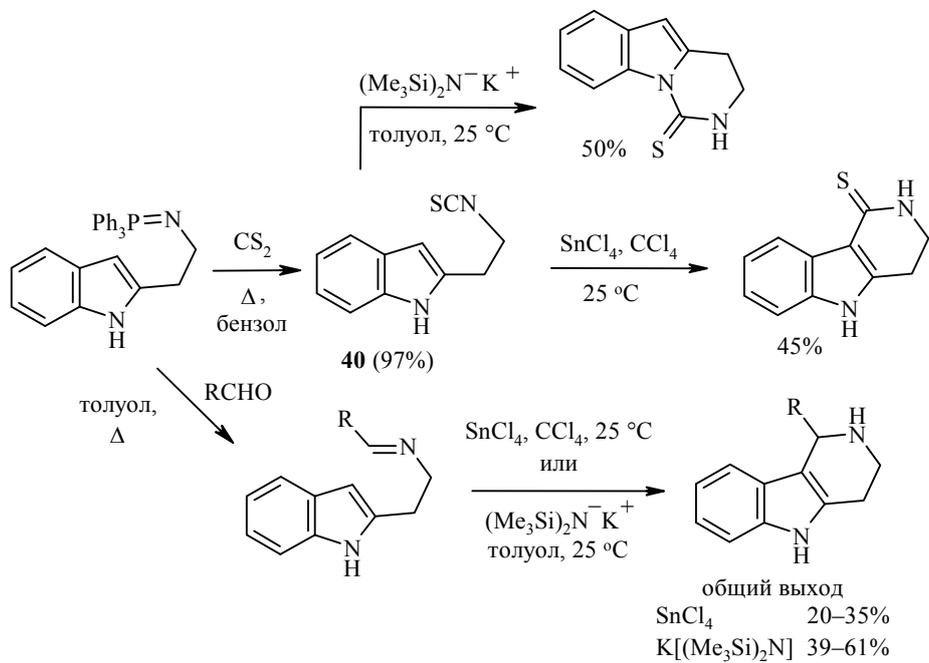


Недавно было показано, что в качестве интермедиатов в синтезе тетрациклических тетрагидро- $\gamma$ -карболинов могут выступать ацилиминиевые катионы **38**, получаемые из соответствующих гидроксиллактамов **39**. Соединения **39** синтезируют по реакции Соногашира из N-тозил-*o*-иоданилинов с имидами, содержащими бут-3-иновый заместитель при атоме азота, с последующим частичным восстановлением [96].



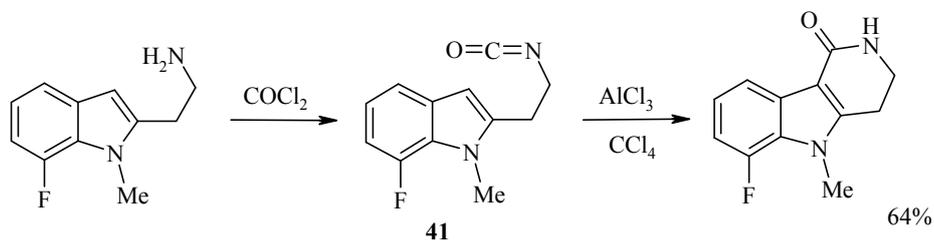


Внутримолекулярная циклизация продуктов взаимодействия имино-фосфорана изотриптамина с сероуглеродом или альдегидами приводит к образованию соответствующих 1-тио- или 1-алкил(арил)замещенных  $\gamma$ -карболинов [28]. При этом в случае изотиоцианата **40** в зависимости от условий реакции образуются либо 2,3,4,5-тетрагидро-1H-пиридо[4,3-*b*]индол-1-тион, либо 3,4-дигидропиримидо[1,6-*a*]индол-1(2H)-тион (подобное превращение обсуждалось нами выше, в части, посвященной синтезу 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболинов), однако в случае альдиминов независимо от условий происходит образование только  $\gamma$ -карболинов.



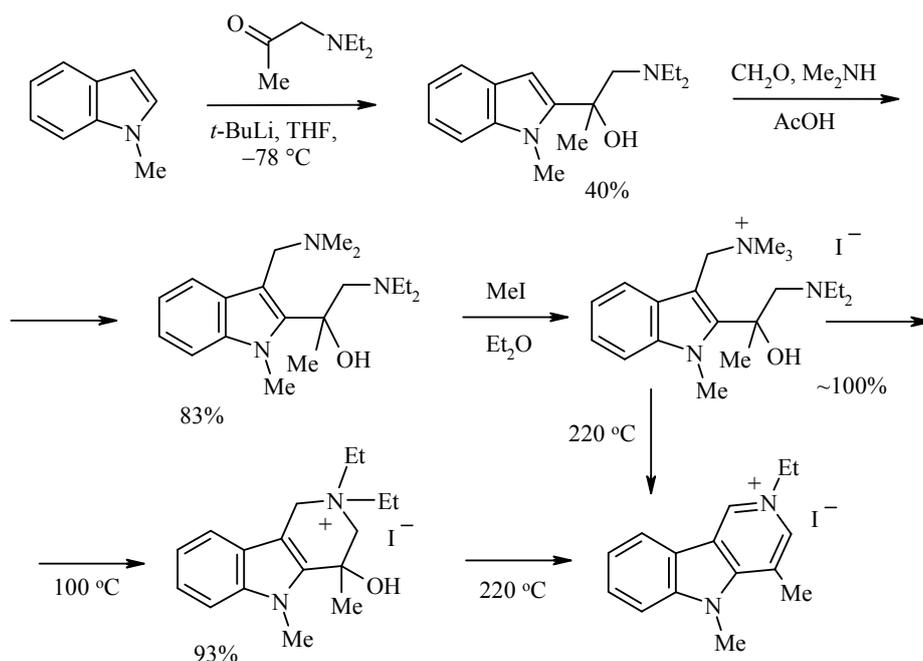
$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 2\text{-N}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{PhCH}=\text{CH}, \text{Et}$

Замыкание пиперидинового цикла с умеренным выходом может быть также осуществлено действием  $\text{AlCl}_3$  на изоцианат **41**, полученный из соответствующего изотриптамина [67].

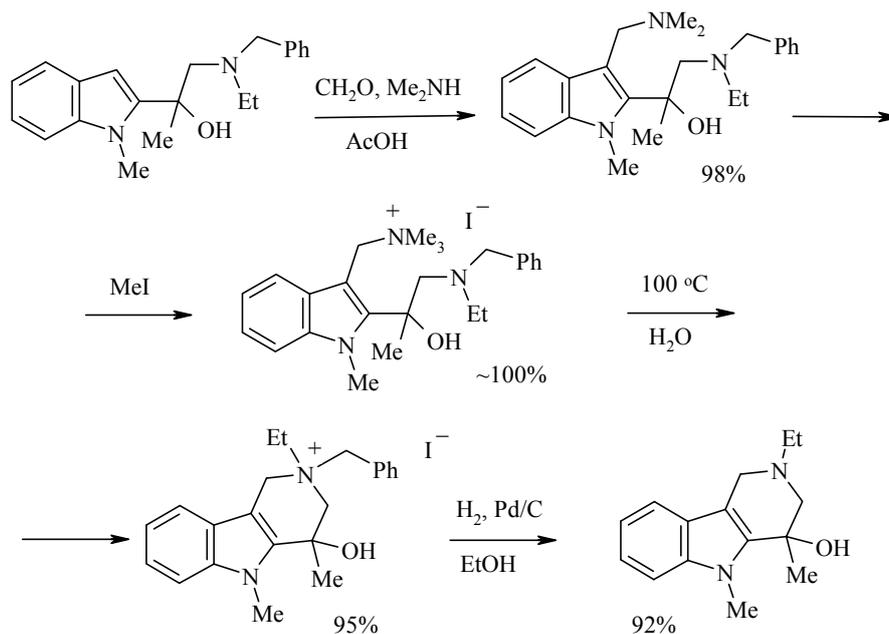


### Синтезы с образованием связи C(1)–N(2)

Примеры превращений, сопровождающихся замыканием тетрагидропиперидинового цикла с образованием связи C(1)–N(2) достаточно немногочисленны и, в основном, связаны с внутримолекулярным нуклеофильным замещением граминовой аминогруппы изотриптаминовой. При этом, как правило, происходит образование тетрагидро- $\gamma$ -карболиниевых солей, ароматизирующихся при 220 °C [90].



В случае бензилзамещенных изотриптаминовых производных, содержащих граминовый фрагмент, происходит первоначальное образование тетрагидро- $\gamma$ -карболиниевых солей, из которых при гидронолитическом дебензилировании образуются 4-гидрокси-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболины.



Довольно интересен метод синтеза 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболиновых производных **42**, образующихся с высокими выходами при добавлении  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  к смеси 2-(проп-1-енил)-1-фенилсульфонил-1H-индол-3-карб-альдегида и первичного амина в уксусной кислоте [97]. В качестве побочного продукта возможно образование вторичного амина **43**.

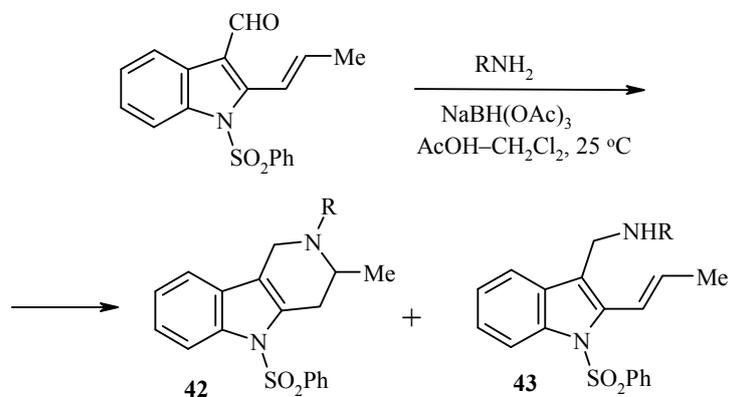


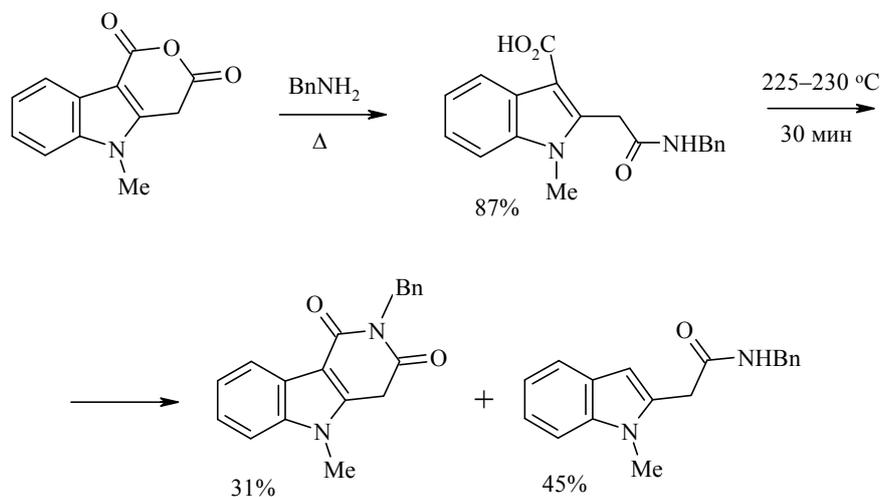
Таблица 3

Выходы соединений **42** и **43**

R	Выход, %	
	<b>42</b>	<b>43</b>
Аллил	90	—
$\text{PhCH}_2$	85	—
Ph	35	35
$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	7	83
$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	63	7

Первоначально авторы полагали, что реакция протекает через образование альдимины, который затем вступает в электроциклическую реакцию с диеновым фрагментом индола. Однако подобные превращения обычно осуществляются при повышенной температуре ( $>100^{\circ}\text{C}$ ) и данный механизм не объясняет наблюдаемую зависимость выхода целевого соединения от заместителя при аминогруппе. Поэтому ими же был предложен альтернативный механизм, позволяющий объяснить наблюдаемые результаты, согласно которому процесс заключается в первоначальном нуклеофильном присоединении аминогруппы (по типу реакции Михаэля) по активированной двойной связи боковой цепи, циклизации образующегося аддукта в иминиевую соль с последующим восстановлением в производное тетрагидро- $\gamma$ -карболина. Образование побочного продукта реакции наблюдается в случае, когда подобное нуклеофильное присоединение по кратной связи затруднено. Это происходит для аминов, у которых снижены основность и нуклеофильность из-за делокализации свободной пары электронов (ароматические амины с электроноакцепторными заместителями). В этом случае происходит образование имида, восстанавливающегося до вторичного амина.

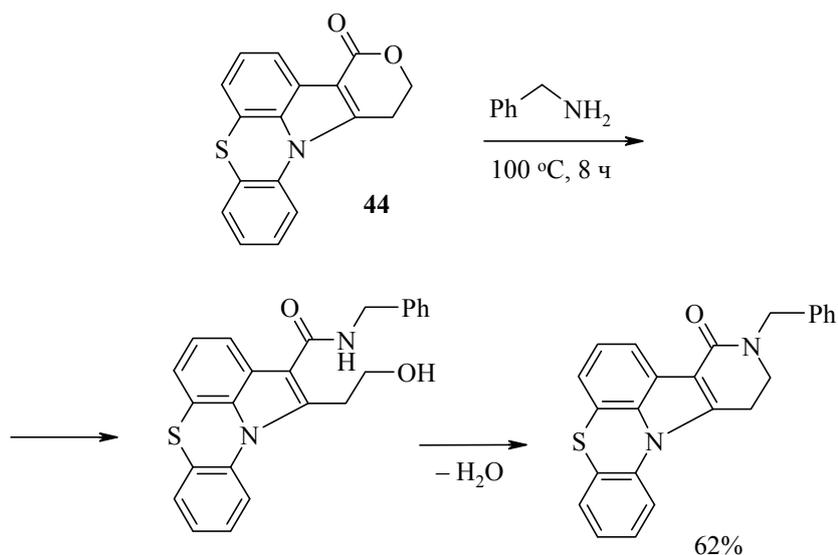
Взаимодействие ангидрида (3-карбокси-1-метилиндол-2-ил)уксусной кислоты с первичными аминами приводит к образованию амидов (3-карбоксиндол-2-ил)уксусной кислоты, которые при нагревании выше температуры плавления циклизуются в 1,3-диоксотетрагидро- $\gamma$ -карболины [98]; при этом в качестве побочных продуктов в результате декарбоксилирования образуются амиды (индол-2-ил)уксусных кислот.



Аналогично при кипячении эфира (3-метоксикарбониллиндол-2-ил)уксусной кислоты с 40% раствором гидразина с выходом 22% образуется 2-амино-1,3-диоксотетрагидро- $\gamma$ -карболиновое производное [30].

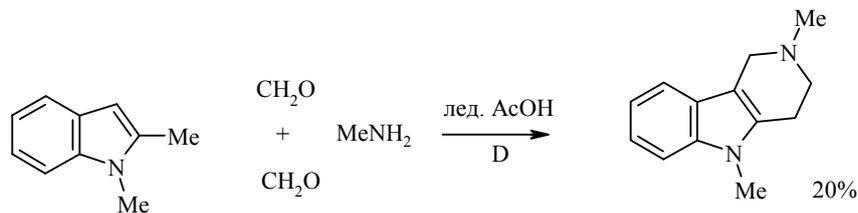
### Синтезы с образованием связи C(3)–N(2)

Вариантом реализации данной стратегии может служить раскрытие лактона **44** первичными аминами с образованием лактамов, содержащих структурный фрагмент тетрагидро- $\gamma$ -карболина [99]. По-видимому, первоначально протекает аминолит лактона с образованием ациклического амида, при нагревании которого происходит конденсация с формированием связи C(3)–N(2)  $\gamma$ -карболинового скелета.

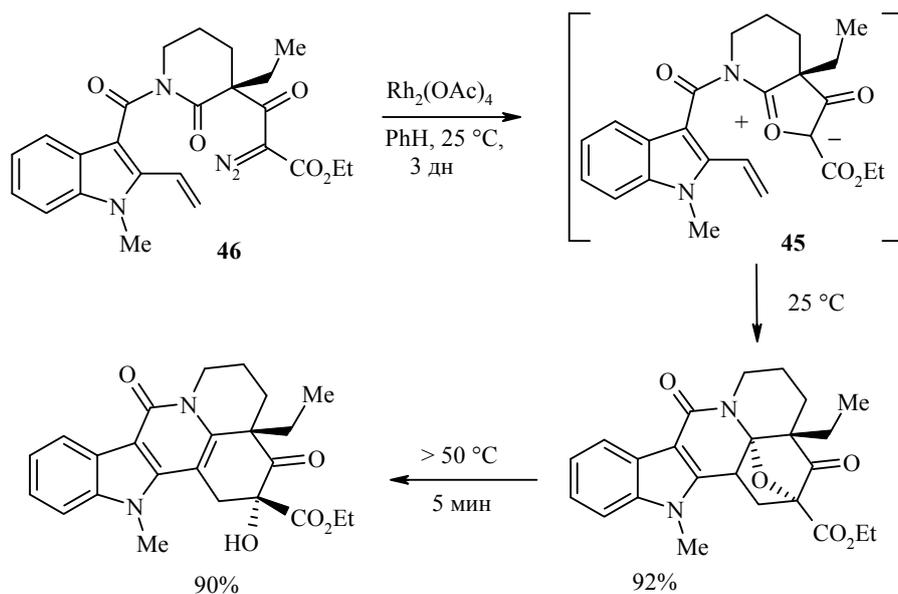


### Синтезы с образованием связи C(3)–C(4)

Образование связи C(3)–C(4) при замыкании пиперидинового цикла можно рассматривать как заключительную стадию взаимодействия 1,2-диметилиндола с 2 экв. формальдегида и 1 экв. метиламина, приводящего к образованию 2,5-диметил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина [100]. Однако  $\alpha$ -метильная группа недостаточно активна, и реакция протекает с низким выходом.

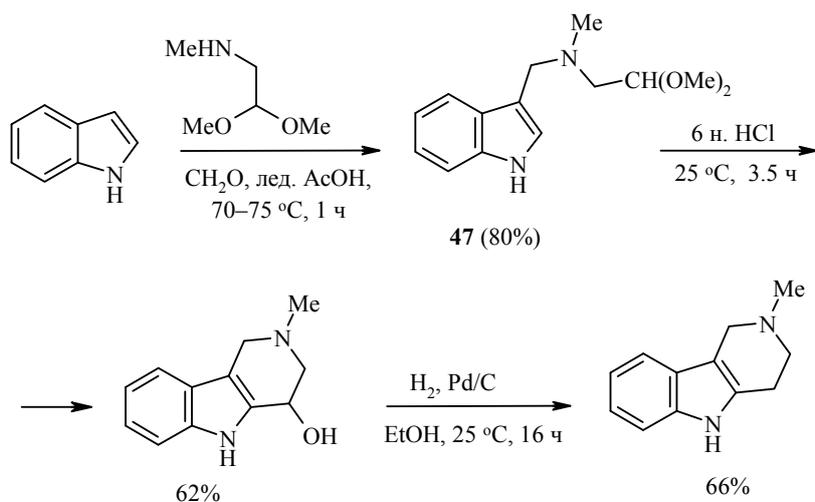


Известен пример построения тетрагидро- $\gamma$ -карболинового скелета с образованием связи C(3)–C(4) за счет внутримолекулярного [3+2]-дипольного циклоприсоединения цвиттер-иона **45**, образующегося из соответствующего диазосоединения **46** с использованием Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> [101]. При нагревании тетрагидро- $\gamma$ -карболинового производного выше 50 °C происходит раскрытие пятичленного кислородсодержащего цикла.

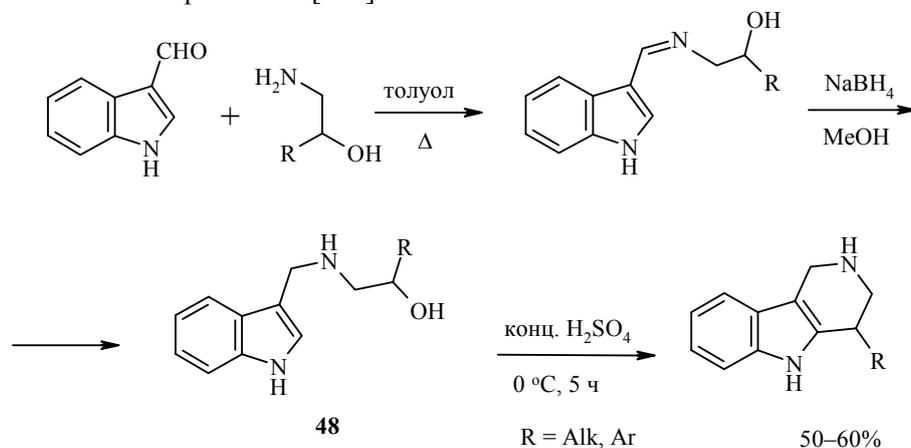


### Синтезы с образованием связи C(4)–C(4a)

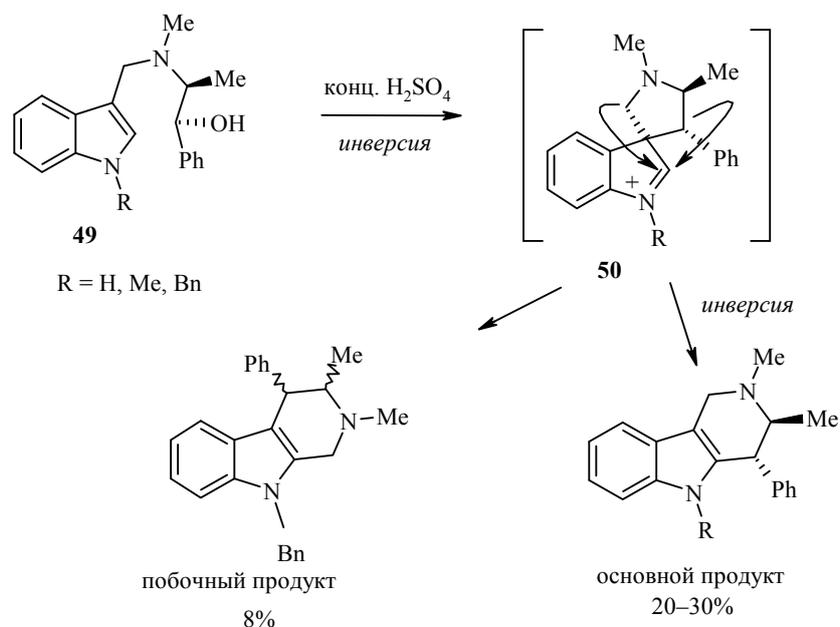
Методы синтеза 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов, предполагающие замыкание пиперидеинового цикла с образованием связи C(4)–C(4a), представляют собой второй по количеству примеров класс превращений после методов, основанных на формировании связи C(1)–C(9b). Подавляющее большинство методов создания связи C(4)–C(4a) сводится к внутримолекулярному алкилированию индольного производного по положению 2. Например, основание Манниха **47**, полученное из ацетала метиламиноацетальдегида, легко циклизуется в растворе HCl в соответствующее 4-гидроксипроизводное, которое далее может быть легко восстановлено до 4-незамещенного тетрагидро- $\gamma$ -карболина [102].



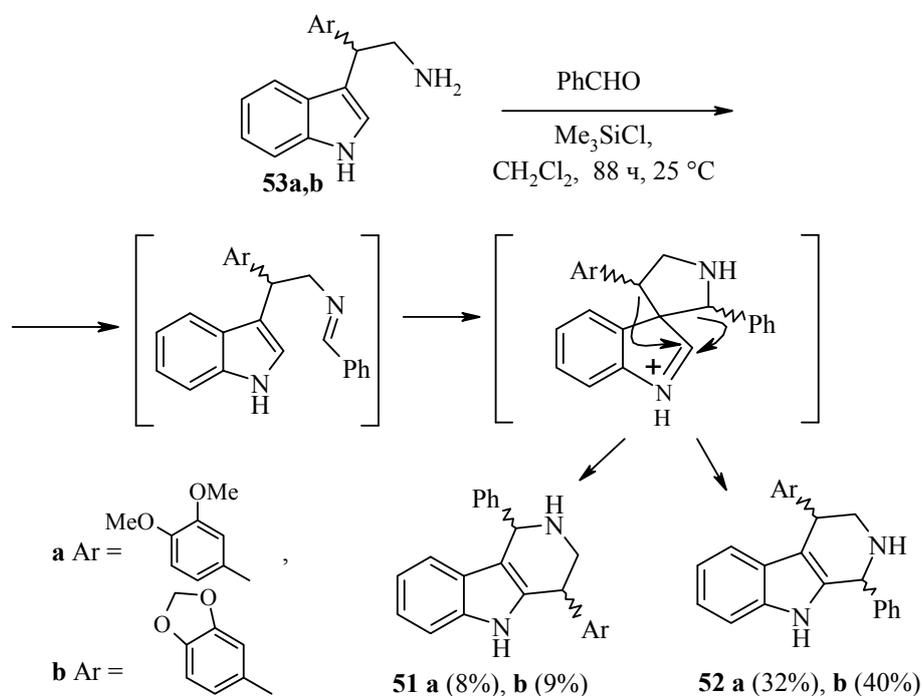
Внутримолекулярной циклизации, катализируемой кислотами, с образованием 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов подвергаются также N- $\beta$ -гидроксиэтильные производные 3-аминометилindoла **48** [103], которые синтезируют из 3-формилindoла и соответствующего аминспирта восстановительным аминированием [104].



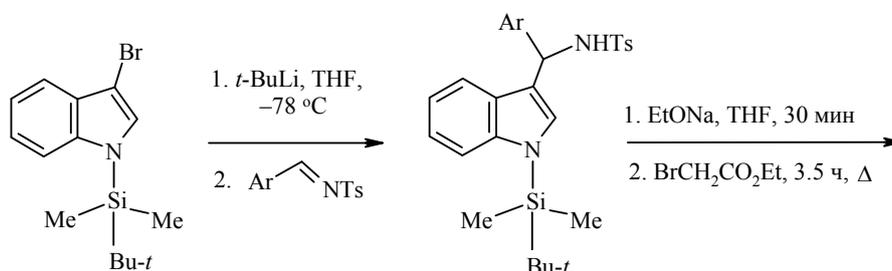
В случае циклизации производного эфедрина **49** происходит сохранение конфигурации фенильного заместителя в образующемся соединении, что может быть объяснено протеканием процесса через образование спироциклического интермедиата **50** с двумя последовательными инверсиями [105]. Спиросоединение **50** образуется в результате атаки карбокатиона по более нуклеофильному положению 3 индольного производного **49**, сопровождающейся инверсией, после чего протекает стереоселективная реакция уже по положению 2. Важно отметить, что раскрытие спироциклического интермедиата может происходить как во фрагменте C–Ph (основной продукт), так и во фрагменте C–N (побочный продукт).

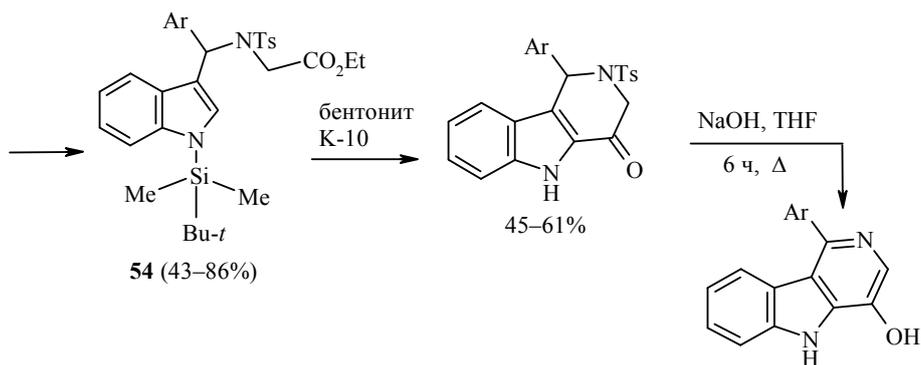


Свидетельством в пользу предложенного механизма с образованием интермедиата **50** может служить образование тетрагидро- $\gamma$ -карболинов **51a,b** в качестве побочных продуктов при попытке синтезировать 1,4-диарилзамещенные тетрагидро- $\beta$ -карболины **52a,b** из соответствующих арилтриптаминов **53a,b** по Пикте–Шпенглеру [106].

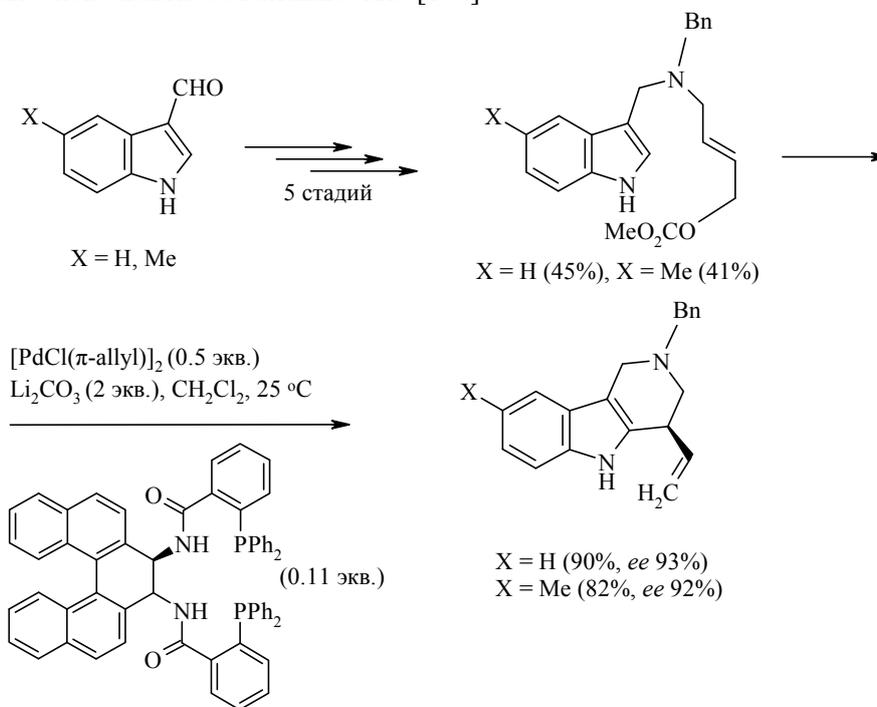


Совершенно иной подход к получению 1,4-дизамещенных тетрагидро- $\gamma$ -карболинов заключается в предварительном литиировании N-защищенного 3-броминдола с последующей конденсацией с N-тозиларилальдимидами. Алкилирование 3-[(ариламино)метил]индолов эфиром бромуксусной кислоты позволяет получить соединения **54**, легко циклизующиеся в 1-арил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболины под действием кислот Льюиса [107]. Варьирование арильного фрагмента в N-тозиларилальдимидах приводит к разнообразным 1-арилзамещенным  $\gamma$ -карболинам. При кипячении 1-арил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина со щелочью происходит ароматизация с образованием 1-арил-4-гидрокси- $\gamma$ -карболина.



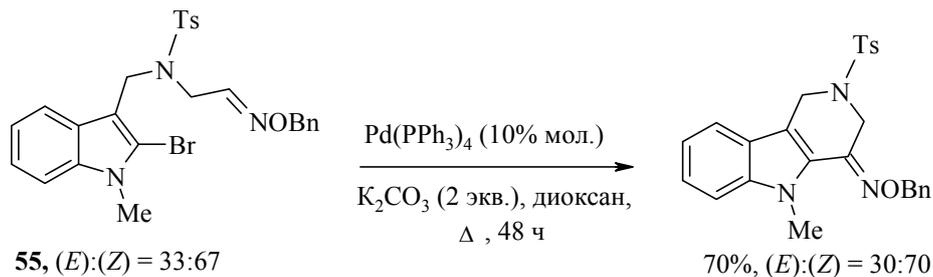


Особое значение для синтеза тетрагидро- $\gamma$ -карболинов с образованием связи C(4)–C(4a) имеют методы с применением металлокомплексного катализа, поскольку они отличаются достаточно высокой энантиоселективностью, что очень важно для синтеза аналогов природных соединений. Например, Pd-катализируемое внутримолекулярное алкилирование индолов с использованием хирального лиганда протекает региоспецифично и с высокой энантиоселективностью [108].

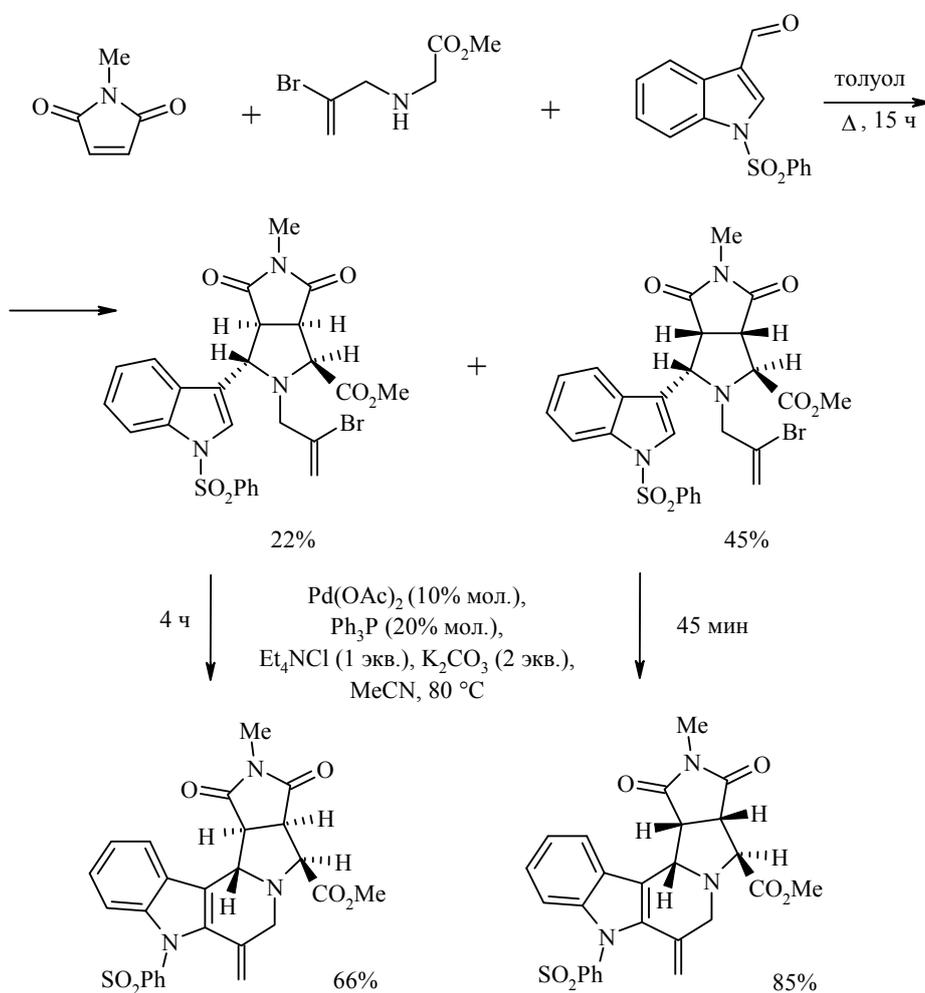


В разделе, посвященном методам синтеза 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболинов, упоминалось о возможности получения тетрагидро- $\gamma$ -карболинов **4a–d** из аллиламинов 2-иод-1H-индол-3-карбоновой кислоты с помощью внутримолекулярной реакции Хека [10], однако в данном случае также образуются изомерные соединения **3a–d** с эндоциклической двойной связью.

При замене аллиламинов на *O*-бензилированный оксим **55** в ходе внутримолекулярной реакции Хека удастся получить  $\gamma$ -карболиновое производное, содержащее только экзоциклическую двойную связь, с соотношением (*E*)- и (*Z*)-изомеров 30:70 [109].

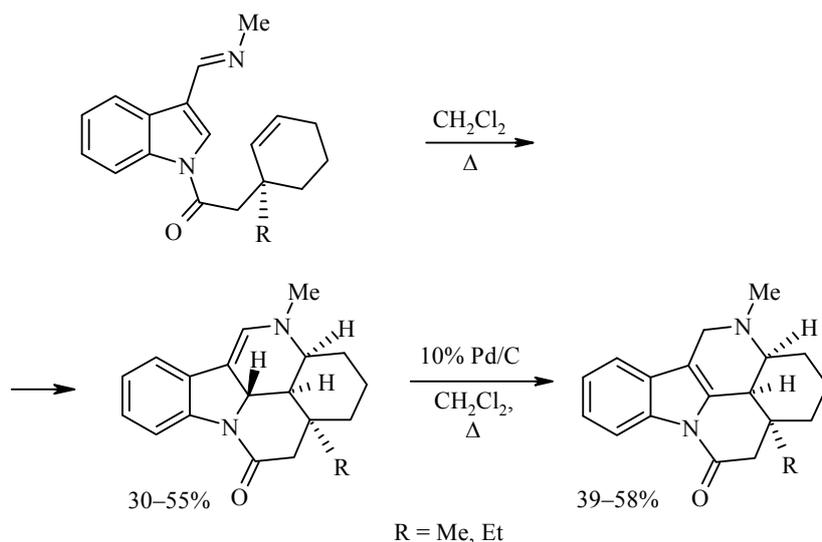


Синтез структур, содержащих  $\gamma$ -карболиновый фрагмент, может быть осуществлен *in one-pot* последовательным проведением 1,3-диполярного циклоприсоединения и замыкания пиперидеинового цикла при внутримолекулярной циклизации, катализируемой палладием [110].



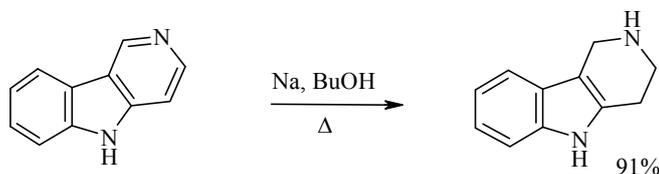
## Синтезы с синхронным образованием связей C(4)–C(4a) и C(3)–N(2)

Несомненный интерес представляют синтетические методы, позволяющие получать  $\gamma$ -карболиновые структуры путем синхронного образования нескольких связей с помощью реакций [4+2]-циклоприсоединения. Примером может служить образование пентациклической структуры, включающей  $\gamma$ -карболиновый фрагмент, в ходе последовательных внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера и каталитической изомеризации [111].

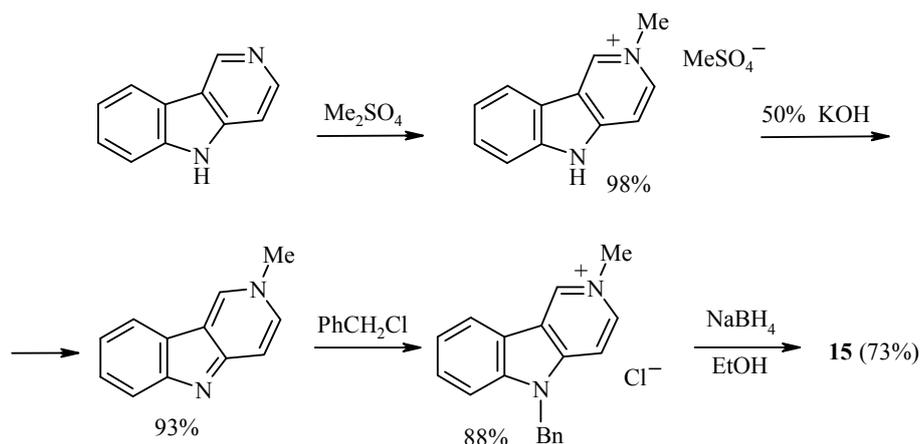


## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПИРИДИНОВОГО ЯДРА В НЕНАСЫЩЕННЫХ $\gamma$ -КАРБОЛИНАХ

Альтернативным и довольно удобным в синтетическом отношении подходом к получению тетрагидро- $\gamma$ -карболинов служит восстановление соответствующих ароматических предшественников. Так, первым примером восстановления  $\gamma$ -карболинов является получение 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина с использованием металлического натрия в кипящем бутиловом спирте [32].



Тетрагидро- $\gamma$ -карболины также получают с высокими выходами восстановлением кватернизованных по пиридиновому атому азота  $\gamma$ -карболиновых солей боргидридом натрия в этаноле [112–114]. Этот подход был предложен в качестве альтернативного для синтеза лекарственного препарата "Диазолин" (**15**) с общим выходом 60% [115], тогда как выход по методу Фишера составлял всего 31% [34].



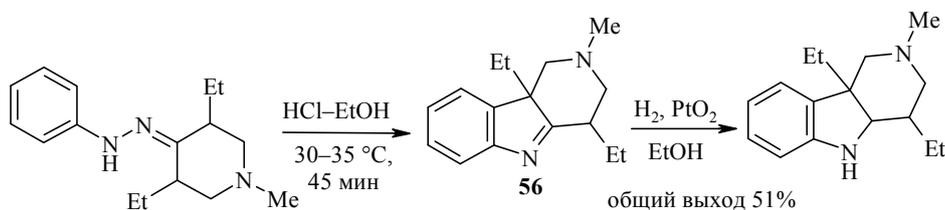
В качестве предшественников тетрагидро- $\gamma$ -карболинов также могут выступать соответствующие 1,2- и 3,4-дигидропроизводные. При этом восстановление 1,2-дигидро- $\gamma$ -карболинов, как правило, проводят водородом над Pd/C [6, 13], тогда как 3,4-дигидро- $\gamma$ -карболины могут быть восстановлены водородом над платиной [17] или даже NaBH<sub>4</sub> в метаноле [20].

### МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕКСАГИДРО- $\gamma$ -КАРБОЛИНОВ

Получение гексагидро- $\gamma$ -карболиновых структур в подавляющем большинстве случаев сводится к восстановлению соответствующих предшественников, представляющих собой тетрагидро- $\gamma$ -карболиновые или изомерные индолениновые производные. Особенностью гексагидро- $\gamma$ -карболинов является возможность как *цис*-, так и *транс*-сочленения индолинового и пиперидинового фрагментов, что необходимо учитывать при выборе конкретных восстановительных систем, использование которых характеризуется различной стереоселективностью.

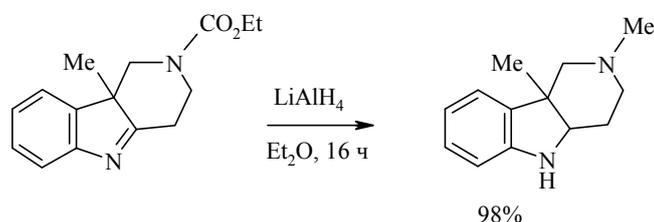
### НЕСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ

По реакции Фишера при использовании 1-метил-3,5-диэтилпиперидона-4 образуется соединение **56**, каталитическое гидрирование которого приводит к 2-метил-4,9b-диэтил-1,2,3,4,4a,9b-гексагидро- $\gamma$ -карболину [116].



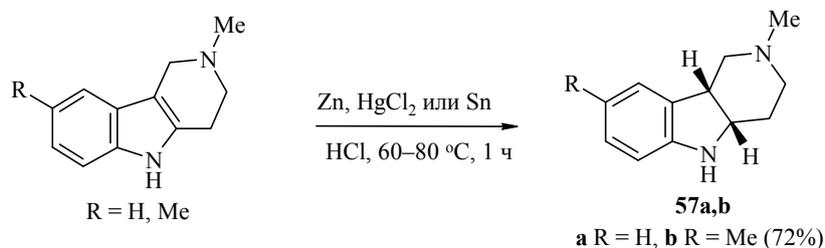
Индолениновые производные, аналогичные соединению **56**, также

могут быть восстановлены  $\text{LiAlH}_4$  в эфире с практически количественным выходом [69].

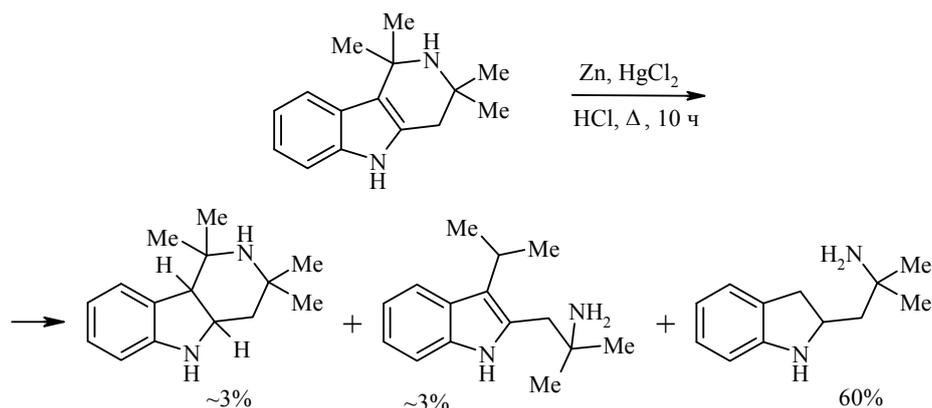


Методам восстановления производных индола до индолинов под действием самых различных реагентов посвящено достаточно большое число работ, и большинство из них может быть эффективно применено для восстановления тетрагидро- $\gamma$ -карболинов до соответствующих гексагидропроизводных [117].

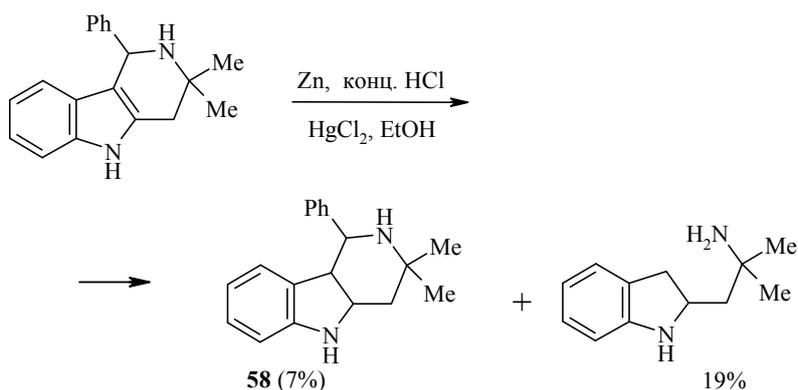
Восстановление 2,3-дизамещенных индолов и карбазолов металлами, например,  $\text{Zn}$  или  $\text{Sn}$ , в сильноокислых средах приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-изомеров соответствующих продуктов восстановления в различных соотношениях [118], поэтому данный метод применяют нечасто. Однако восстановление 2-метил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина  $\text{Zn}$  в присутствии  $\text{HgCl}_2$  или  $\text{Sn}$  в соляной кислоте приводит к 2-метил-1,2,3,4,4a,9b-гексагидро- $\gamma$ -карболину (**57a**) предположительно с *цис*-сочленением фрагментов [119]. Аналогично было получено лекарственное средство "Карбидин" (**57b**), являющееся рацематом *цис*-изомера [120].



Действием амальгамированного  $\text{Zn}$  в соляной кислоте полиалкилированные по пиперидиновому циклу тетрагидро- $\gamma$ -карболины восстанавливаются до гексагидропроизводных в незначительной степени, а в основном подвергаются восстановительной деструкции с образованием соответствующих индолинового и изотриптаминового производных [21, 84, 121].



Неустойчивость полиалкилированного пиперидеинового цикла в условиях реакции Клемменсена связана, по-видимому, с наличием метадиаксимального взаимодействия. Так, при восстановлении цинковой пылью 1-фенил-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина образуются как соответствующий гексагидро- $\gamma$ -карболин **58**, так и 2-(2-аминоизобутил)индолин [84].



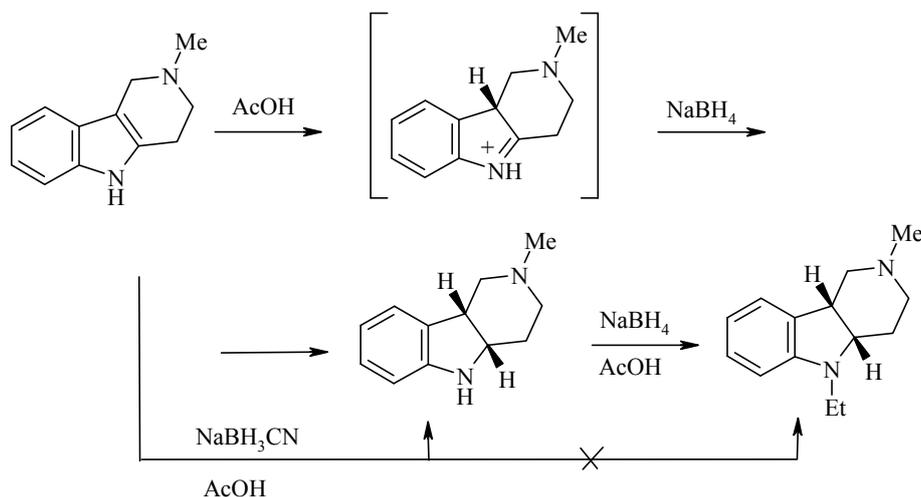
Соотношение продуктов реакции зависит от расположения алкильных заместителей. Уменьшение разветвления в положении 1 увеличивает выход гексагидро- $\gamma$ -карболина. Замена метильного радикала в этом положении на фенил существенно не влияет на течение восстановления, которое также приводит к двум продуктам реакции, тогда как 1,1- и 3,3-диметилтетрагидро- $\gamma$ -карболины восстанавливаются в этих условиях только до соответствующих гексагидропроизводных [84]. Даже в случае 1,1,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболина при восстановлении получается с выходом 60% только гексагидропроизводное [68]. Если заместители в положениях 1 и 3 вообще отсутствуют, то единственным продуктом реакции является соответствующий гексагидро- $\gamma$ -карболин.

## СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ

Особое внимание исследователей привлекает разработка методов стереоселективного восстановления тетрагидро- $\gamma$ -карболинов до *цис*- или *транс*-гексагидропроизводных, и здесь достигнут немалый успех.

### Синтез *цис*-производных

*цис*-1,2,3,4,4a,9b-Гексагидро- $\gamma$ -карболины могут быть получены каталитическим гидрированием соответствующих тетрагидро- $\gamma$ -карболинов в разбавленной соляной кислоте над  $\text{PtO}_2$  [122]. Данный метод используют нечасто из-за необходимости специального оборудования; кроме того, сложность каталитического гидрирования заключается еще и в возможности более глубокого восстановления, которое не всегда удается остановить на стадии образования гексагидро- $\gamma$ -карболина.



Здесь и далее на схемах указана относительная конфигурация только одного из образующихся энантиомеров

При использовании восстановительной системы  $\text{NaBH}_4$ -карбоновая кислота следует помнить, что в случае незамещенных по индольному атому азота  $\gamma$ -карболинов помимо восстановления, протекающего через образование 3H-индолиниевого иона, параллельно происходит и N-алкилирование как исходного индольного соединения, так и продукта его восстановления, а в ряде случаев наблюдается образование промежуточных N-ацильных производных [123, 124].

Было показано, что при постепенном прибавлении  $\text{Na}(\text{K})\text{BH}_4$  к растворам 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов в трифторуксусной кислоте в зависимости от молярного соотношения компонентов происходит как восстановление до гексагидропроизводного **59**, так и 2,2,2-трифторэтирование по индольному атому азота с образованием 5-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,4,4a,9b-гексагидро- $\gamma$ -карболинов **60** с выходами 70–90% [125]. При

этом образующиеся соединения конфигурационно однородны и представляют собой рацемическую смесь двух возможных *цис*-изомеров.

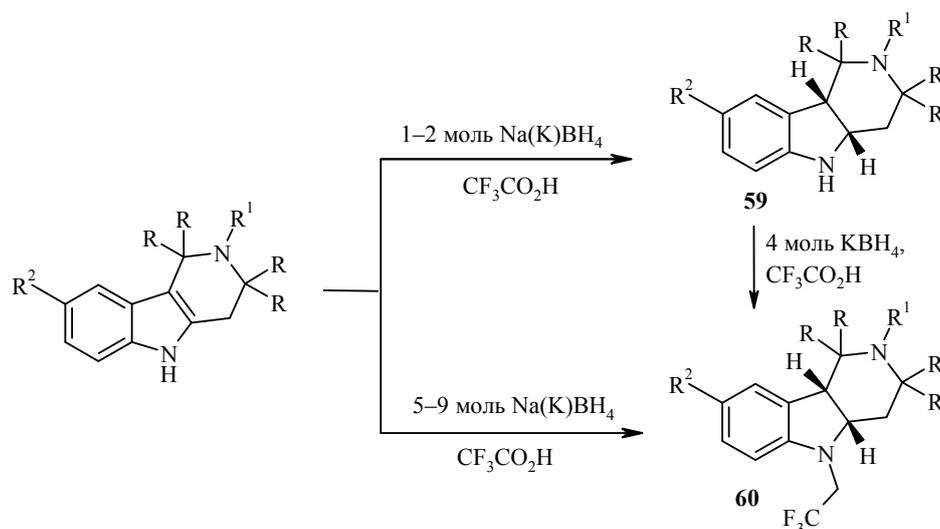


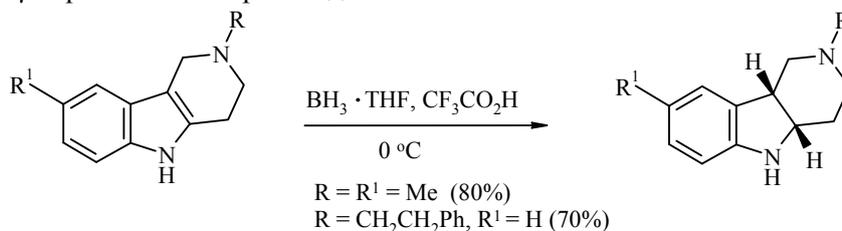
Таблица 4

Выходы соединений 59 и 60

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	
				59	60
<b>a</b>	H	Me	Me	80	89
<b>b</b>	H	Me	Cl	60	90
<b>c</b>	H	Me	Br	69	89
<b>d</b>	H	Me	F	–	89
<b>e</b>	H	Me	CO <sub>2</sub> Et	–	98
<b>f</b>	Me	H	H	–	73
<b>g</b>	Me	H	Me	66	39

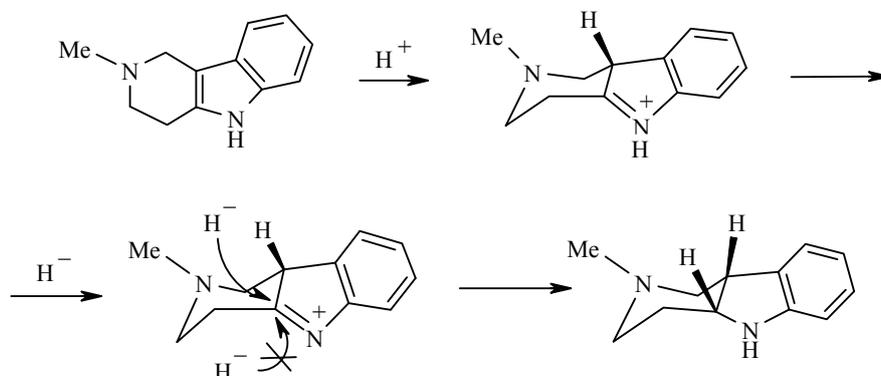
Применение  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  вместо  $\text{NaBH}_4$  позволяет полностью избежать образования N-алкиламещенных [126–128], при этом стереоселективность процесса остается прежней.

Восстановление тетрагидро- $\gamma$ -карболиновых производных бораном и его комплексами (например, боран–ТГФ) в сильноокислой среде (как правило, в трифторуксусной кислоте) является одним из наиболее общих методов получения *цис*-изомеров гексагидро- $\gamma$ -карболинов. При взаимодействии  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  с  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  образуется стабильный в кислой среде бис(трифторацетокси)боран  $\text{BH}[\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3]_2 \cdot \text{THF}$  [129], который стереоспецифично восстанавливает 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболины до *цис*-изомера с высокими выходами 70–89% и не приводит к образованию N-алкил- $\gamma$ -карболиновых производных.



Стереоспецифичность восстановления карболинов можно объяснить,

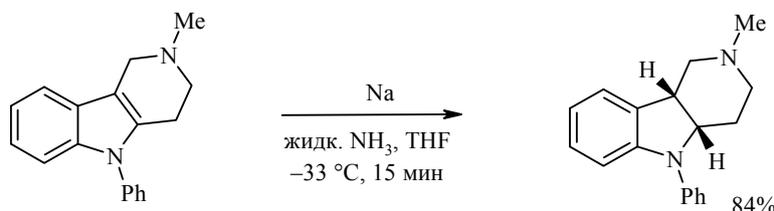
основываясь на стереохимии образующегося на начальном этапе 3Н-индолиниевому иону, подвергающегося в дальнейшем атаке бис(трифторацетокси)бораном, которая происходит с наиболее пространственно доступной стороны, приводя к образованию более термодинамически выгодного *цис*-изомера [130].



Следует особо подчеркнуть, что бис(трифторацетокси)боран – мощный реагент, способный восстанавливать различные функциональные группы и некоторые гетероциклы, поэтому использовать данный метод стереоселективного восстановления следует весьма осторожно.

К *цис*-индолиновому производному с выходами 70–90% также приводит стереоспецифическое восстановление тетрагидро- $\gamma$ -карболина с применением комплекса триметиламин–боран в конц. HCl [131].

Другим эффективным методом стереоспецифического восстановления 1,2,3,4-тетрагидро- $\gamma$ -карболинов до *цис*-гексагидро- $\gamma$ -карболинового производного является применение металлического натрия в жидком аммиаке [132–134].

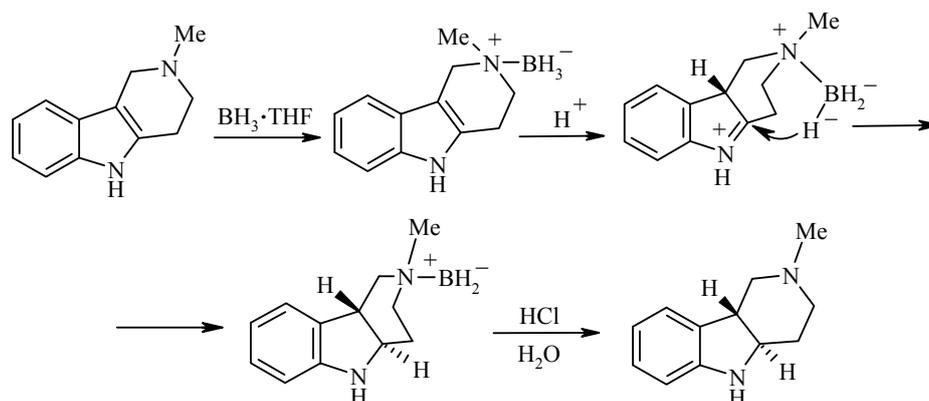


Еще одним перспективным методом, позволяющим проводить стереоспецифическое восстановление производных тетрагидро- $\gamma$ -карболина, является использование триэтилсилана в трифторуксусной кислоте [64, 135].

### Синтез *транс*-производных

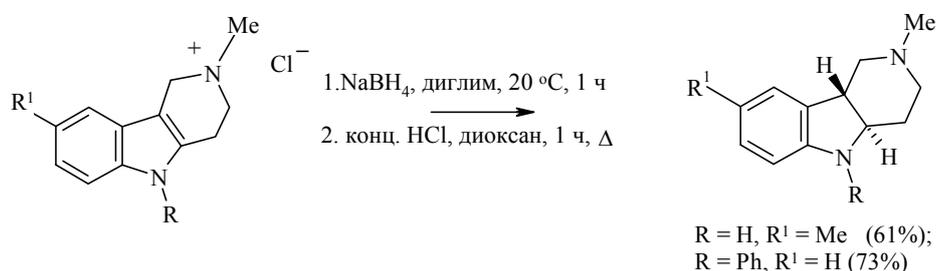
1,2,3,4-Тетрагидро- $\gamma$ -карболины также могут быть легко восстановлены до *транс*-гексагидропроизводных действием борана (или его малоустойчивых комплексов) с последующей обработкой сильной кислотой, например конц. HCl [133]. Это демонстрирует, насколько условия реакции (в данном случае порядок прибавления реагентов) могут влиять на стерео-

химию процесса восстановления. Выше было указано, что использование, например, комплекса боран–ТГФ в трифторуксусной кислоте приводит к стереоселективному *cis*-восстановлению [129, 130], в то время как первоначальное образование комплекса субстрата с бораном и последующее добавление кислоты приводят к продукту *trans*-восстановления согласно следующей схеме:



На первом этапе происходит образование устойчивого аминоборанового комплекса с более основным атомом азота в положении 2. Добавление кислоты приводит к 3Н-индолиниевому катиону, который подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке комплексным гидридом бора. Именно за счет внутримолекулярного переноса гидрид-иона к атому С(4а) индолининового фрагмента, протекающего через шестичленное переходное состояние формируется *trans*-конфигурация гексигидро-γ-карболинового производного.

Модификация данного метода предусматривает получение комплексов боран–тетрагидро-γ-карболин под действием  $\text{BH}_3$ , генерируемого *in situ* действием боргидрида натрия на гидрохлорид тетрагидро-γ-карболинового производного [136].



Тетрагидро-γ-карболины, содержащие вторичный атом N(2), не подвергаются *trans*-восстановлению под действием борана в соляной кислоте. Это, по-видимому, связано с тем, что образующийся комплекс борана с

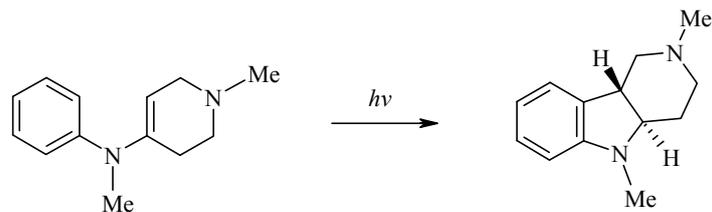
вторичным амином гидролизуется значительно быстрее, чем с третичным, поэтому, в данном случае, гидролиз успевает пройти раньше протонирования индольного ядра и последующего гидридного переноса [137]. Именно поэтому для получения вторичных *транс*-изомеров гексагидро- $\gamma$ -карболинов использовали восстановление N-бензилзамещенных производных с последующим каталитическим дебензилированием [122]. Однако использование  $\text{CF}_3\text{COOH}$  – достаточно сильной для образования 3H-индолиниевых ионов и ненуклеофильной кислоты – позволяет получать прямым восстановлением *транс*-гексагидро- $\gamma$ -карболины, содержащие вторичную аминогруппу в положении 2, с выходами свыше 80% [138].

Представленные выше методы стереоселективного восстановления тетрагидро- $\gamma$ -карболинов до гексагидропроизводных универсальны и могут быть применены для восстановления других соединений, содержащих индольное ядро. Однако следует заметить, что наличие в молекуле  $\gamma$ -карболина или другого соединения индольного ряда азотсодержащих заместителей при восстановлении бораном и его комплексами способно изменить стереохимию процесса восстановления. При этом, как правило, будет наблюдаться образование смеси *цис*- и *транс*-изомеров с различным соотношением. Пример подобного протекания восстановления при действии производных бора приведен в работе [139]. При наличии аминоалкильных заместителей  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$  у индольного атома азота  $\text{BH}_3$  может связываться с каждым из двух основных атомов азота, в результате чего может наблюдаться конкуренция двух вариантов внутримолекулярного восстановления, что приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-изомеров, причем с увеличением длины алкильной цепи происходит увеличение селективности восстановления (при  $n = 2$  *цис*-/*транс*- = 5:2, а при  $n = 3$  *цис*-/*транс*- = 1:10) [140].

Стоит отметить, что получаемые в ходе стереоселективного восстановления рацемические смеси как *цис*-, так *транс*-изомеров можно успешно расщеплять на индивидуальные энантиомеры с помощью оптически активных миндальной [141], ди-*n*-толуилвинной [142] или дибензоилвинной кислот [143] либо N-карбамоилфенилаланина [144].

В силу всех отмеченных выше особенностей, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к выбору того или иного метода восстановления.

Формирование *транс*-гексагидро- $\gamma$ -карболиновой системы может происходить не только в результате стереоселективного восстановления, но и за счет стереоселективной циклизации. Например, было показано, что в результате безокислительной фотоциклизации N-ариленамины могут быть превращены в соответствующие *транс*-гексагидро- $\gamma$ -карболины с образованием связи C(9a)–C(9b) при соблюдении правил сохранения орбитальной симметрии [133] аналогично процессу, приводящему к *транс*-гексагидрокарбазолам [145].



Таким образом, обобщенный в обзоре литературный материал свидетельствует о многообразии методов синтеза гидрированных производных  $\gamma$ -карболинов, позволяющих получать огромный массив их разнообразных производных, перспективных для поиска биологически активных соединений широкого спектра действия. Химические и биологические свойства гидрированных  $\gamma$ -карболинов будут предметом 3-й части нашего обзора.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *XTC*, 1123 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 889 (2009)].
2. A. M. Patterson, L. T. Capell, S. T. Walker, *The Ring Index*, 2nd ed., Am. Chem. Soc., New York, 1960.
3. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Ф. А. Трофимов, *XTC*, 291 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 267 (1973)].
4. <http://www.prous.com/molecules/default.asp?ID=162>
5. D. Bevk, U. Grošelj, A. Meden, J. Svete, B. Stanovnik, *Helv. Chim. Acta*, **89**, 2774 (2006).
6. R. D. Clark, A. B. Miller, J. Berger, D. B. Repke, K. K. Weinhardt, B. A. Kowalczyk, R. M. Eglen, D. W. Bonhaus, C.-H. Lee, A. D. Michel, W. L. Smith, E. H. F. Wong, *J. Med. Chem.*, **36**, 2645 (1993).
7. J. Berger, R. D. Clark, US Pat., 5189041; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)
8. S. T. Wroblewski, P. Chen, J. Hynes, Jr., S. Lin, D. J. Norris, C. R. Pandit, S. Spergel, H. Wu, J. S. Tokarski, X. Chen, K. M. Gillooly, P. A. Kiener, K. W. McIntyre, V. Patil-koota, D. J. Shuster, L. A. Turk, G. Yang, K. Leftheris, *J. Med. Chem.*, **46**, 2110 (2003).
9. G. A. Bahadur, A. S. Bailey, N. W. Middleton, J. M. Peach, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1688 (1980).
10. E. M. Beccalli, G. Brogini, A. Marchesini, E. Rossi, *Tetrahedron*, **58**, 6673 (2002).
11. T. Okegawa, M. Kawamura, Eur. Pat., 0392663; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)
12. I. H. Coates, A. W. Oxford, P. G. North, US Pat., 5008272; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)
13. M. Lluïsa Bennisar, T. Roca, M. Moneris, D. García-Díaz, *J. Org. Chem.*, **71**, 7028 (2006).
14. J. Kebrle, A. Rossi, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 907 (1959).
15. H. Akimoto, A. Kawai, H. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 123 (1985).
16. H. Akimoto, A. Kawai, H. Nomura, M. Nagao, T. Kawachi, T. Sugimura, *Chem. Lett.*, 1061 (1977).
17. Н. Н. Новикова, И. Д. Силенко, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *XTC*, 1630 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 1340 (1976)].
18. N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v. h. Brockades Steeman & 1014

19. N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken v/h Brockades-Stheeman & Pharmacia te Amsterdam, NL Pat., 6512019; www.espacenet.com
20. V. Vecchiotti, G. D. Clarke, R. Colle, G. Giardina, G. Petrone, M. Sbacchi, *J. Med. Chem.*, **34**, 2624 (1991).
21. Н. Н. Комзолова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОрХ*, **1**, 1139 (1965).
22. В. А. Загоревский, Н. Н. Новикова, Н. Ф. Кучерова, И. Д. Силенко, Г. Н. Артёменко, С. Г. Розенберг, *ХГС*, 1387 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 1054 (1980)].
23. S. P. Hiremath, M. G. Purohit, *Indian J. Chem.*, **10**, 984 (1972).
24. S. P. Hiremath, M. G. Purohit, *J. Indian Chem. Soc.*, **53**, 198 (1976).
25. G. A. Bhat, S. Siddappa, *J. Indian Chem. Soc.*, **52**, 335 (1975).
26. А. В. Бутин, А.С. Пилипенко, А. А. Милич, А. В. Финько, *ХГС*, 774 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 613 (2009)].
27. P. Molina, J. Alcántara, C. López-Leonardo, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 953 (1995).
28. P. Molina, J. Alcántara, C. López-Leonardo, *Tetrahedron*, **52**, 5833 (1996).
29. M. Somei, F. Yamada, G. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 191 (1998).
30. G. L. Karrick, N. P. Peet, *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 1055 (1986).
31. A. Monge, J. A. Palop, T. Goni, A. Martinez, E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 381 (1984).
32. R. Robinson, S. Thornley, *J. Chem. Soc.*, **125**, 2169 (1924).
33. A. H. Cook, K. J. Reed, *J. Chem. Soc.*, 399 (1945).
34. Н. Ф. Кучерова, Н. К. Кочетков, *ЖОХ*, **26**, 3149 (1956).
35. A. Bridoux, L. Goossens, R. Houssin, J.-P. Hénichart, *J. Heterocycl. Chem.*, **43**, 571 (2006).
36. А. Н. Кост, Е. В. Виноградова, Х. Даут, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **32**, 2050 (1962).
37. R. G. W. Spickett, *J. Med. Chem.*, **9**, 436 (1966).
38. C. J. Cattanach, A. Cohen, V. Heath-Brown, *J. Chem. Soc., C*, 1235 (1968).
39. Н. Г. Цышкова, Ф. А. Трофимов, *Хим.-фарм. журн.*, **5**, № 9, 14 (1971).
40. V. Boekelheide, C. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2132 (1950).
41. J. Moron, C. Landras, E. Bisagni, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1573 (1992).
42. *Гетероциклические соединения*, под ред. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1965, т. 7, с. 185.
43. N. P. Vuu-Hoï, O. Roussel, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, 708 (1964).
44. I. J. Pachter, US Pat., 3299078; www.espacenet.com
45. J. Figueroa, E. Caballero, P. Puebla, F. Tomé, M. Medarde, *Molecules*, **11**, 929 (2006).
46. Н. Н. Комзолова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **34**, 2383 (1963).
47. L. Zhang, W. Meier, E. Wats, T. D. Costello, P. Ma, C. L. Ensinger, J. M. Rodgers, I. C. Jacobson, P. Rajagopalan, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8387 (1995).
48. M. E. Lizarzaburu, S. J. Shuttleworth, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4781 (2004).
49. Л. А. Аксанова, Н. М. Шаркова, М. А. Баранова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОрХ*, **2**, 163 (1966).
50. Л. А. Аксанова, И. Н. Пидевич, Л. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, *Хим.-фарм. журн.*, **2**, № 7, 3 (1968).
51. W. M. Welch, *Synthesis*, No. 9, 645 (1977).
52. W. M. Welch, Jr., US Pat., 4014890; www.espacenet.com
53. D. J. Kyle, B. J. Mavunkel, S. Chakravarty, Z. Lu, US Pat., 5817756; www.espacenet.com
54. C. A. Harbert, J. J. Plattner, W. M. Welch, *J. Med. Chem.*, **23**, 635 (1980).
55. U. Hörlein, US Pat., 2786059; www.espacenet.com
56. N. Bărbulescu, C. Bornaz, C. Greff, *Rev. Chim.*, **22**, 269 (1971).
57. В. А. Загоревский, Н. Ф. Кучерова, Н. М. Шаркова, Т. И. Иванова,

- С. М. Клюев, *ХТС*, 1353 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1156 (1975)].
58. U. Hörlein, *Chem. Ber.*, **87**, 463 (1954).
59. Н. К. Кочетков, Н. Ф. Кучерова, Л. П. Пронина, М. И. Петрученко, *ЖОХ*, **29**, 3620 (1959).
60. А. Н. Кост, С. И. Суминов, Е. В. Виноградова, В. Козлер, *ЖОХ*, **33**, 3606 (1963).
61. W. E. Hahn, R. Bartnik, H. Zawadzka, *Acta Chim. (Łódź)*, **11**, 83 (1966); *Chem. Abstr.*, **66**, 75925 (1967).
62. M. K. Eberle, G. G. Kahle, S. M. Talati, *Tetrahedron*, **29**, 4045 (1973).
63. Э. К. Орлова, Н. М. Шаркова, Л. М. Мещерякова, В. А. Загоревский, Н. Ф. Кучерова, *ХТС*, 1262 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1099 (1975)].
64. T. Lee, A. J. Robichaud, K. E. Boyle, Y. Lu, D. W. Robertson, K. J. Miller, L. W. Fitzgerald, J. F. McElroy, B. L. Largent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 767 (2003).
65. H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **32**, 3693 (1967).
66. C. Rosenbaum, P. Baumhof, R. Mazitschek, O. Müller, A. Giannis, H. Waldmann, *Angew. Chem.*, **116**, 226 (2004).
67. S. R. Prakash, K. M. Cable, I. D. Correa, I. Fellows, S. Montgomery, J. J. Newman, I. Waterhouse, G. N. Wells, D. R. Sutherland, *J. Labell. Comp. Radiopharm.*, **36**, 993 (1995).
68. Н. Н. Новикова, И. Д. Силенко, Н. Ф. Кучерова, С. Г. Розенберг, В. А. Загоревский, *ХТС*, 1070 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 1002 (1971)].
69. E. Ebnöther, P. Niklaus, R. Süess, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 629 (1969).
70. C. J. Cattanach, A. Cohen, B. Heath-Brown, *J. Chem. Soc., C*, 359 (1971).
71. V. Padmavathi, T. V. R. Reddy, K. A. Reddy, A. Padmaja, D. B. Reddy, *Indian J. Chem.*, **44B**, 2527 (2005).
72. R. E. Mewshaw, L. S. Silverman, R. M. Mathew, C. Kaiser, M. Bailey, E. W. Karbon, *J. Med. Chem.*, **36**, 343 (1993).
73. R. E. Mewshaw, L. S. Silverman, R. M. Mathew, C. Kaiser, R. G. Sherrill, M. Cheng, C. W. Tiffany, E. W. Karbon, M. Bailey, S. A. Borosky, J. W. Ferkany, M. E. Abreu, *J. Med. Chem.*, **36**, 1488 (1993).
74. V. L. Kudzma, *Synthesis*, 1661 (2003).
75. C. Chen, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, **62**, 2676 (1997).
76. E. H. Ruediger, D. H. Deon, J. F. Kadow, US Pat., 2005/0267130; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)
77. J. Maruyama, H. Yamashita, T. Watanabe, S. Arai, A. Nishida, *Tetrahedron*, **65**, 1327 (2009).
78. M. E. Kuehne, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 837 (1962).
79. N. Moskalev, M. Barbasiewicz, M. Małozza, *Tetrahedron*, **60**, 347 (2004).
80. T. A. Engler, J. Wanner, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6135 (1997).
81. F. Barbot, P. Miginiac, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 1451 (1979).
82. T. A. Engler, J. Wanner, *J. Org. Chem.*, **65**, 2444 (2000).
83. J.-C. Blazejewski, C. Wakselman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2845 (1980).
84. Н. Н. Комзолова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ХТС*, 668 (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **4**, 490 (1968)].
85. Ф. А. Трофимов, В. И. Гарнова, А. Н. Гринев, Н. Г. Цышкова, *ХТС*, 72 (1979). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **15**, 63 (1979)].
86. K. Bhandari, V. A. Murti, P. C. Jain, N. Anand, *Indian J. Chem.*, **17B**, 246 (1976).
87. N. Valls, V. M. Segarra, X. López, J. Bosch, *Heterocycles*, **29**, 231 (1989).
88. F. Reis, H.-P. Husson, P. Potier, M.-M. Janot, *Anales de Quimica*, **70**, 1052 (1974).
89. D. A. Shirley, P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 375 (1953).

90. J. Kebrle, A. Rossi, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 907 (1959).
91. R. J. Sundberg, J. D. Bloom, *J. Org. Chem.*, **46**, 4836 (1981).
92. J. Kraxner, P. Gmeiner, *Synthesis*, 1081 (2000).
93. S. Cutri, A. Diez, M. Bonin, L. Micouin, H.-P. Husson, *Org. Lett.*, **7**, 1911 (2005).
94. K. T. Potts, H.-G. Shin, *Chem. Comm.*, **23**, 857 (1966).
95. M. Salas, I. K. Al-Khawaja, M. J. Thomas, J. A. Joule, *J. Chem. Res., Synop.*, **7**, 218 (1988).
96. R. Grigg, V. Sridharan, D. A. Sykes, *Tetrahedron*, **64**, 8952 (2008).
97. M.-L. Bennasar, E. Zulaica, S. Alonso, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7881 (2005).
98. Ф. А. Трофимов, В. И. Рябченко, А. Н. Гринев, *ХГС*, 1343 (1975). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **11**, 1147 (1975)].
99. T. Dahlgren, D. R. Deardorff, A. R. Martin, *Heterocycles*, **20**, 641 (1983).
100. J. Thesing, G. Semler, *Lieb. Ann. Chem.*, **680**, 52 (1964).
101. A. Padwa, S. M. Lynch, J. M. Mejía-Oneto, H. Zhang, *J. Org. Chem.*, **70**, 2206 (2005).
102. J. M. Bobbitt, C. L. Kulkarni, C. P. Dutta, H. Kofod, K. N. Chiong, *J. Org. Chem.*, **43**, 3541 (1978).
103. M. Abou-Gharbia, U. R. Patel, M. B. Webb, J. A. Moyer, T. H. Andree, E. A. Muth, *J. Med. Chem.*, **30**, 1818 (1987).
104. G. N. Walker, M. A. Moore, *J. Org. Chem.*, **26**, 432 (1961).
105. M. Decker, R. Faust, M. Wedig, M. Nieger, U. Holzgrabe, J. Lehmann, *Heterocycles*, **55**, 1455 (2001).
106. R. S. Kusurkar, N. A. H. Alkobati, A. S. Gokule, V. G. Puranik, *Tetrahedron*, **64**, 1654 (2008).
107. J. H. Wynne, W. M. Stalick, *J. Org. Chem.*, **68**, 4845 (2003).
108. M. Bandini, A. Melloni, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1424 (2006).
109. H. Ohno, A. Aso, Y. Kadoh, N. Fujii, T. Tanaka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 6325 (2007).
110. R. Grigg, T. Coulter, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1359 (1991).
111. Y. Shimoji, T. Hashimoto, H. Yanagisawa, *Heterocycles*, **36**, 123 (1993).
112. L. K. Dalton, S. Demerac, T. Teitei, *Aust. J. Chem.*, **22**, 185 (1969).
113. Н. Н. Смоляр, А. С. Волчков, Ю. М. Ютилов, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, № 9, 46 (2001).
114. B. W. Cue, Jr., US Pat., 4451655; www.espacenet.com
115. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, А. С. Волчков, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 12, 33 (2000).
116. V. Rosnati, G. Palazzo, *Gazz. Chim. Ital.*, **84**, 644 (1954).
117. B. Robinson, *Chem. Rev.*, **69**, 785 (1969).
118. L. J. Dolby, G. W. Gribble, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 124 (1966).
119. Н. К. Кочетков, Н. Ф. Кучерова, И. Г. Жукова, *ЖОХ*, **31**, 924 (1961).
120. N. K. Varkov, N. F. Kucherova, N. K. Kochetkov, I. G. Zhukova, US Pat., 3657254; www.espacenet.com
121. Н. Н. Комзолова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ХГС*, 696 (1967). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **3**, 556 (1967)].
122. Y. Nagai, A. Irie, Y. Masuda, M. Oka, H. Uno, *J. Med. Chem.*, **22**, 677 (1979).
123. G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 395 (1998).
124. Н. Ф. Кучерова, Н. Н. Новикова, Н. М. Шаркова, И. Д. Силенко, В. А. Загоревский, *ХГС*, 995 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 809 (1977)].
125. Н. Ф. Кучерова, Н. М. Сипилина, Н. Н. Новикова, И. Д. Силенко, С. Г. Розенберг, В. А. Загоревский, *ХГС*, 1383 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 1051 (1980)].

126. G. W. Gribble, *Chem. Soc. Rev.*, **27**, 395 (1998).  
127. G. W. Gribble, J. H. Hoffman, *Synthesis*, 859 (1977).  
128. J. G. Berger, A. Davidson, G. E. Langford, *J. Med. Chem.*, **20**, 600 (1977).  
129. B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, *J. Org. Chem.*, **43**, 2733 (1978).  
130. B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, S. O. Nortey, *J. Org. Chem.*, **46**, 355 (1981).  
131. J. G. Berger, *Synthesis*, 508 (1974).  
132. B. Heath-Brown, *Chem. Ind.*, 1595 (1969).  
133. J. G. Berger, S. R. Teller, C. D. Adams, L. J. Guggenberger, *Tetrahedron Lett.*, 1807 (1975).  
134. W. M. Welch, C. A. Harbert, A. Weissman, B. K. Koe, *J. Med. Chem.*, **29**, 2093 (1986).  
135. A. E. Lanzilotti, R. Littell, W. J. Fanshawe, T. C. McKenzie, F. M. Lovell, *J. Org. Chem.*, **44**, 4809 (1979).  
136. В. А. Загоревский, С. Г. Розенберг, Н. М. Сипилина, Л. У. Быкова, А. П. Родионов, *ЖВХО*, **27**, 102 (1982).  
137. G. E. Ryschkewitsch, *Adv. Chem. Ser.*, **42**, 53 (1964).  
138. A. J. Elliott, H. Guzik, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1983 (1982).  
139. O. Repič, D. J. Long, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1115 (1983).  
140. В. А. Загоревский, Н. М. Сипилина, С. Г. Розенберг, Л. У. Быкова, Н. Я. Покинъ-борода, в кн. *Тезисы III Московской конференции по органической химии и технологии*, Москва, 1982, с. 147.  
141. J. C. Tomesch, P. Li, W. Yao, Q. Zhang, J. D. Beard, A. S. Thompson, H. Cheng, *Int. Pat.*, WO2008/112280; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)  
142. J. G. Berger, *Ger. Pat.*, 2715355; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)  
143. R. M. Salimov, G. I. Kovalev, M. N. Preobrazhenskaya, S.N. Lavrenov, S. A. Lakatos, *US Pat.*, 2008/0262019; [www.espacenet.com](http://www.espacenet.com)  
144. R. Sarges, H. R. Howard, K. M. Donahue, W. M. Welch, B. W. Dominy, A. Weissman, B. K. Koe, J. Bordner, *J. Med. Chem.*, **29**, 8 (1986).  
145. O. L. Chapman, G. L. Eian, A. Bloom, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2918 (1971).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 199991, Россия  
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 17.03.2010