

Реакция Бутина

Владимир Т. Абаев¹, Игорь В. Трушков^{2,3*}, Максим Г. Учускин^{2,4*}

¹ Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова,
ул. Ватутина, 46, Владикавказ 362025, Россия; e-mail: hamrazero@mail.ru

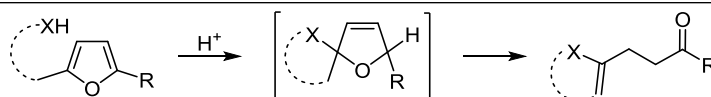
² Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия

³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева,
ул. Саморы Маишела, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: itrushkov@mail.ru

⁴ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия; e-mail: tu@psu.ru

Поступило 22.08.2016

Принято 11.09.2016



Обобщены литературные данные по реакции Бутина – кислотнo-катализируемьм превращениям фуранов в разнообразные гетероциклы в результате внутримолекулярной атаки нуклеофила, соединенного с атомом углерода в α -положении фуранового цикла линкером, содержащим от трех до шести атомов различной природы, по этому атому α -C.

Ключевые слова: бензофураны, изокумарины, изохинолоны, индолы, пирролодiazепины, пирролопипазины, фураны, реакция Бутина, рециклизация.

Появление именных реакций – нечастое событие в последнее время. В XIX и начале XX в. достаточно было изменить тип субстрата, чтобы имя открывшего новый процесс ученого оказалось увековечено именной реакцией; лучший пример этого – множество именных реакций, соответствующих разным вариантам конденсации карбонильных соединений. Однако бурное накопление знаний привело к тому, что со второй половины XX в. реакции стали получать имена открывших их ученых только в том случае, если они имели достаточно общий характер, а также значительную практическую или теоретическую важность. Параллельно в результате роста научной информации стало очень трудно, почти невозможно, найти действительно оригинальное превращение. В результате некоторые химики-органики уже высказывают мнение, что классическая органическая химия, одной из важнейших целей которой был поиск новых реакций и реагентов, более не существует, и переживают, что живут "не в то время". Но остаются и те, кто продолжает искать и находить новые интересные превращения.

Этот обзор посвящен кислотнo-катализируемьм превращениям фуранов, содержащих в α -положении нуклеофильный фрагмент, соединенный с фурановым

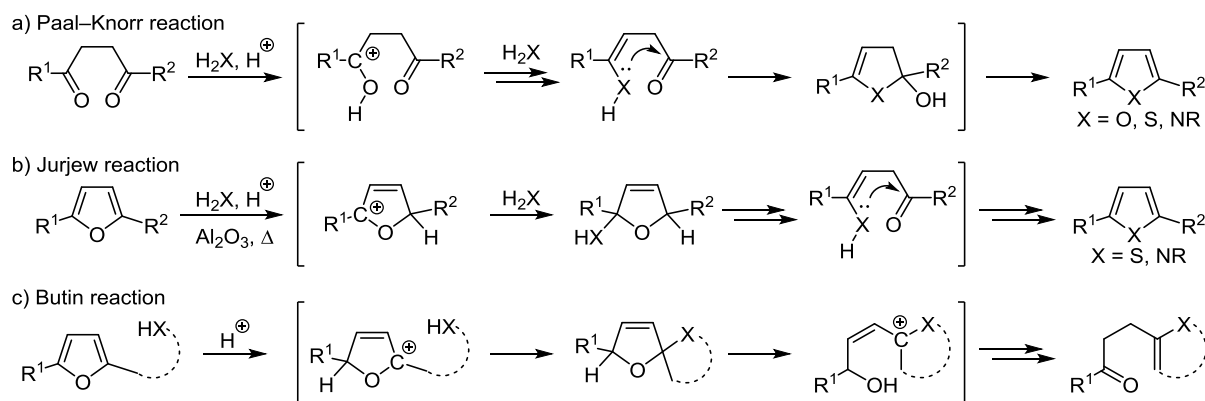
циклом линкером из трех или более атомов, в разнообразные гетероциклы в результате внутримолекулярной атаки этого нуклеофила по атому α -C фуранового цикла. Совокупность этих превращений мы предлагаем называть реакцией Бутина в честь подробно изучившего их профессора Александра Валериановича Бутина, скоропостижно скончавшегося в мае 2015 г.**

Хорошо известно, что в присутствии кислотного катализатора фураны подвергаются обратимому гидролизу с образованием 1,4-дикетонов. Полученные дикетоны могут быть превращены в различные карбо- и гетероциклы. Наиболее известные из этих превращений – синтез пирролов по Паалю–Кнорру (схема 1, а) и получение циклопентенонов. Таким образом, последовательность гидролиз–циклизация является эффективным способом превращения фуранов в другие циклические системы. Однако этот гидролиз протекает как постадийный процесс, причем образующиеся интермедиаты сами могут вступать в меж- или внутримолекулярные реакции с присутствующими активными частицами или функциональными группами соответственно. Это позволяет использовать фураны в качестве синтетических эквивалентов 1,4-дикетонов без

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

** В ходе написания данного обзора в свет вышла монография Г. Гриббла по методам синтеза индольного цикла, содержащая главу, посвященную синтезу индолов по Бутину.¹

Схема 1



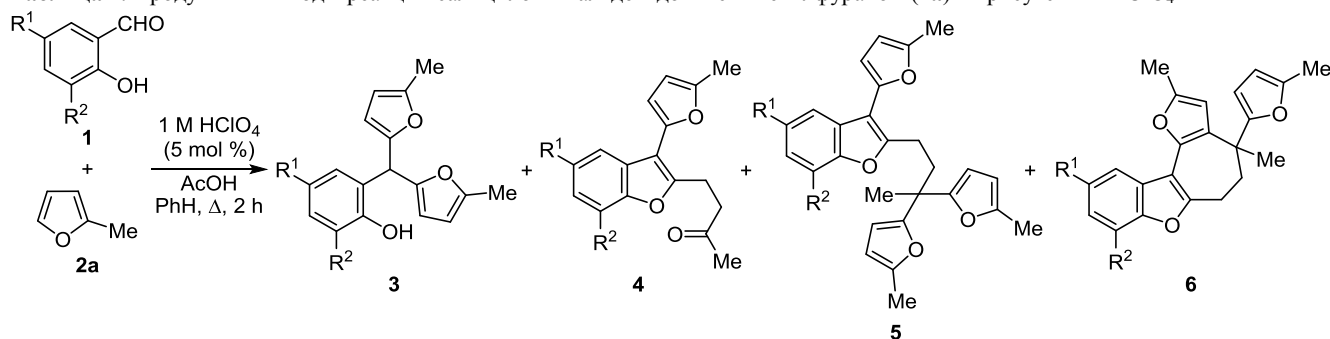
прямого образования последних. Наиболее известным примером таких превращений является реакция Юрьева – получение пирролов и тиофенов при нагревании фуранов с аминами или сероводородом соответственно² (схема 1b). Продукты реакции Юрьева, нашедшей промышленное применение, полностью соответствуют продуктам, которые образуются в результате реализации одного из вариантов вышеупомянутой последовательности, а именно: гидролиз фурана – взаимодействие нуклеофила с обеими карбонильными группами 1,4-дикетона.

В 1992 г. Бутин и Кульневич обнаружили перегруппировку 2-(2-гидроксibenзил)фуранов в 2-(3-оксоалкил)бензофураны,^{3,4} в которой фуран также выступает в качестве синтетического эквивалента 1,4-дикетона, однако с нуклеофилом взаимодействует только одна скрытая карбонильная группа фурана, в то время как вторая в результате реакции теряет свою "скрытую природу". В последующие годы Бутин с сотр. показали общий характер этой реакции, продемонстрировав, что она может приводить как к разнообразным оксоалкилзамещенным гетероциклам, так и к сложным три- и полициклическим системам в результате протекания вторичных превращений с участием высвобождаемой

карбонильной группы (схема 1c). Если реакция Юрьева ограничена превращением фуранов в пирролы или тиофены, причем все четыре атома углерода фуранового цикла участвуют в образовании нового гетероцикла, то реакция Бутина позволяет получать широкий набор различных гетероциклов, в состав которых может входить от одного до четырех атомов углерода, присутствовавших в исходном фуране.⁵

Синтез бензофуранов и их производных

Исследование обсуждаемых рециклизаций началось с обнаружения факта, что при конденсации ряда салициловых альдегидов **1** с 2-метилфураном (сильваном, **2a**) в кипящем бензоле в присутствии HClO_4 наряду с ожидаемыми (2-гидроксибензил)дифурилметанами **3**^{6,7} образуются 2-(3-оксобутил)-3-(2-фурил)бензофураны **4**, а также соединения **5** и **6** – продукты дальнейшей конденсации образующихся кетонов **4** с 2-метилфураном (**2a**) (табл. 1).^{3,4} Авторы предположили, что бензофураны **4** являются продуктами кислотного катализируемой изомеризации арилдифурилметанов **3**, и доказали это превращением выделенного (2-гидроксибензил)дифурилметана **3a** в соответствующий бензофуран **4a** в тех же условиях.

Таблица 1. Продукты и выходы реакции салициловых альдегидов **1** с 2-метилфураном (**2a**) в присутствии HClO_4 

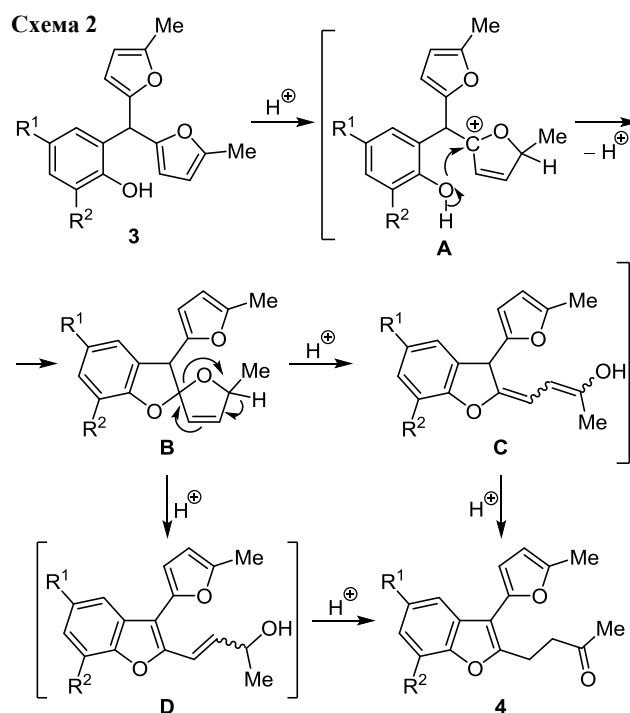
Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)			Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
1a	H	H	3a (21)	4a (12)	–	6a (14)	Me	NO ₂	3f (79)
1b	Me	H	3b (20)	–	–	6b (18)	OMe	NO ₂	3g (85)
1c	OMe	H	3c (34)	–	–	6c (13)	Br	NO ₂	3h (89)
1d	Br	Br	3d (24)	4d (18)	–	6d (4)	NO ₂	NO ₂	3i (92)
1e	NO ₂	H	3e (12)	4e (26)	5e (10)	6e (5)			

Интересно, что в случае $R^2 = \text{H}$ или Br образование соединения **3** сопровождается побочными реакциями, причем суммарные выходы всех продуктов не превышают 53%, в то время как при $R^2 = \text{NO}_2$ с выходами 79–92% образуются исключительно арилдифурилметаны **3**, что, вероятно, связано со снижением нуклеофильности фенольной группы в результате образования внутримолекулярной водородной связи $\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O} \cdots \text{N}$.

Авторы этих исследований отметили также, что внутримолекулярная циклизация с образованием тетрациклов **6** облегчается при наличии в салициловом альдегиде donorных заместителей. Они объяснили этот результат частичным переносом эффекта электронодонорной группы через бензофурановый цикл к фурильному фрагменту при атоме С-3 промежуточного бензофурана **4**.⁴

Позднее Бутин с соавт. показали, что реакция салициловых альдегидов **1** с 2-метилфураном (**2a**) при нагревании с триметилхлорсиланом в бензоле хемоселективно приводит к (2-гидроксифенил)дифурилметанам **3**,⁸ которые при действии насыщенного раствора безводного HCl в метаноле превращаются в 4-(3-фурилбензофуран-2-ил)бутан-2-оны **4** (табл. 2, метод I). Бензофураны **4** были также получены напрямую из салициловых альдегидов **1** и 2-метилфурана (**2a**) при действии насыщенного этанольного раствора HCl (метод II).⁹

Образование бензофуранов **4** из (2-гидроксифенил)дифурилметанов **3** было объяснено с помощью следующего механизма.⁴ Протонирование фуранового цикла по атому С-5 приводит к образованию катиона **A** (схема 2). Внутримолекулярная атака *орто*-гидрокси-



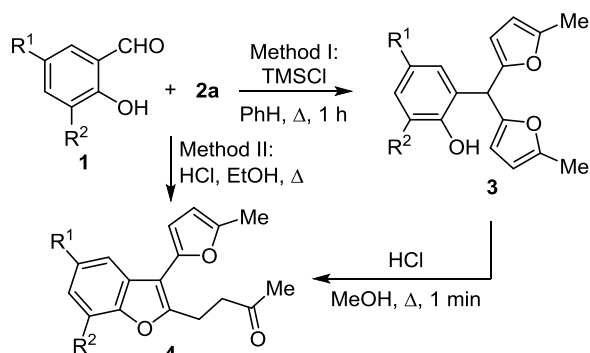
группы на катионный центр в структуре **A** приводит к спироциклическому интермедиату **B**, дальнейшее раскрытие фуранового цикла сопровождается образованием диенола **C**, который изомеризуется в более стабильную таутомерную форму, являющуюся целевым бензофураном **4**. Позднее было доказано, что по крайней мере для некоторых субстратов интермедиаты типа **B** превращаются не в диенолы **C**, а в аллиловые спирты **D**, которые в условиях реакции изомеризуются в более стабильные насыщенные кетоны, в данном случае – в соединения **4**.¹⁰

Изучая сферу применимости данной рециклизации, Бутин с соавторами показали, что в нее вступает широкий ряд 2-(2-гидроксибензил)фуранов **7**, содержащих различные заместители как в бензольном цикле, так и при бензильном атоме углерода, причем соответствующие бензофураны **8** образуются с превосходными выходами (табл. 3).¹¹

Таблица 3. Рециклизация 2-(2-гидроксибензил)фуранов **7** в бензофураны **8**

Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
7a	Ph	Me	8a (92)
7b	4-BrC ₆ H ₄	Me	8b (91)
7c	4-MeC ₆ H ₄	Me	8c (95)
7d	Ph	H	8d (95)
7e	4-MeC ₆ H ₄	H	8e (93)
7f	Bn	Me	8f (90)
7g	Et	Me	8g (90)

Таблица 2. Синтез 2-(3-оксобутил)-3-фурилбензофуранов **4**



Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)	Продукт (выход, %)	
				Метод I	Метод II
1a	H	H	3a (90)	4a (71)	4a (64)
1b	Me	H	3b (91)	4b (79)	4b (61)
1c	OMe	H	3c (88)	4c (80)	4c (57)
1d	Br	Br	3d (51)	4d (86)	4d (34)
1e	NO ₂	H	3e (65)	4e (85)	4e (63)
1j	Cl	H	3j (78)	4j (81)	4j (60)
1k	Br	H	3k (82)	4k (78)	4k (54)
1l	I	H	3l (76)	4l (80)	4l (58)
1m	I	I	3m (81)	4m (75)	4m (35)

Эффективность и хемоселективность рециклизации сильно зависят от условий проведения реакции. Так, исходные соединения **7** были получены реакцией соответствующих бензиловых спиртов с сивланом (**2a**) в присутствии TsOH; эта кислота не вызывает превращения 2-(2-гидроксибензил)фуранов **7** в бензофураны **8** при кратковременном кипячении в бензоле. Как уже отмечалось выше, при использовании HClO₄ в бензоле из (2-гидроксибензил)дифурилметанов **3**, наряду с бензофуранами **4**, образуются продукты их дальнейших превращений в результате меж- и внутримолекулярного алкилирования фуранового цикла – соединения **5** и **6**, выделенные с невысокими выходами (табл. 1).^{3,4} Продукты **5** и **6** были получены и напрямую из сивлана (**2a**) и бензофуранов **4**, однако также с низкими выходами. Напротив, при действии на соединения **4** HClO₄ в 1,4-диоксане с хорошими выходами были получены продукты циклизации карбонильной группы по фурановому циклу – фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-*b*]-[1]бензофураны **10** и соответствующие тропилиевые соли **11** (схема 3, табл. 4).^{4,12}

Схема 3

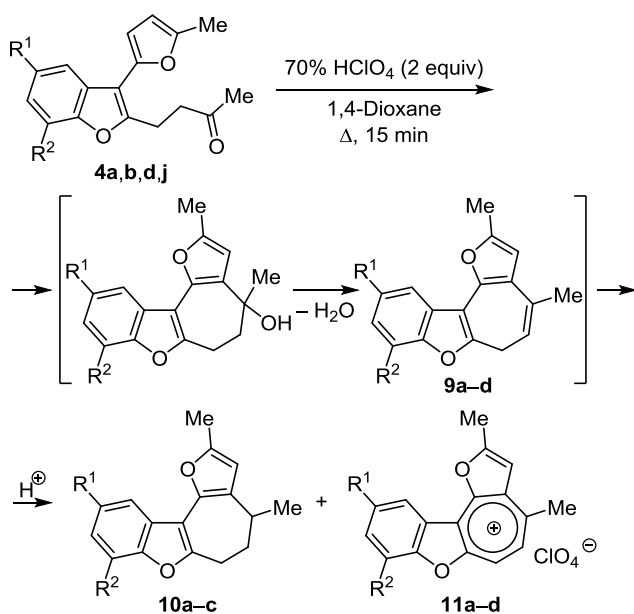


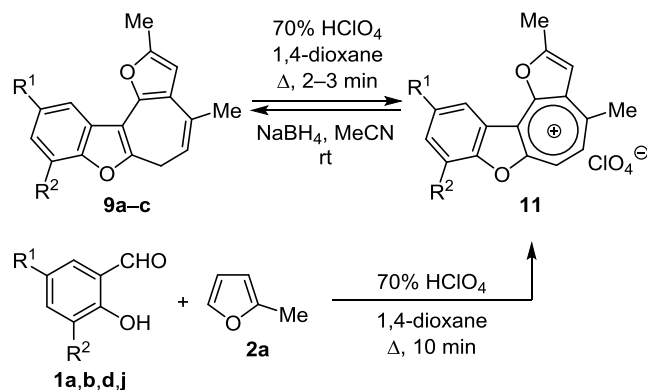
Таблица 4. Выходы соединений 9–11

Исходное соединение	R ¹	R ²	6 <i>H</i> -Фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2- <i>b</i>][1]бензофуран (выход, %)*	5,6-Дигидро-4 <i>H</i> -фуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2- <i>b</i>][1]бензофуран (выход, %)**	Тропилиевая соль (выход, %)	
					из 4**	из 1 и 2a
4a	H	H	9a (81)	–	11a (93)	11a (46)
4b	Me	H	9b (90)	10a (85)	11b (97)	11b (49)
4d	Br	Br	–	10b (83)	11c (98)	11c (41)
4j	Cl	H	9c (85)	10c (74)	11d (85)	11d (45)

* Соединения **9** получены восстановлением солей **11**.

** Выход дан из расчета, что в ходе реакции диспропорционирования 100% выход соответствует образованию соединений **10** и **11** в соотношении 1:1.

Схема 4



Авторы предположили, что соли **11** образуются в результате диспропорционирования промежуточных соединений **9**, что подтвердили независимыми превращениями: соли **11** при действии NaBH₄ были превращены в соединения **9**, которые, в свою очередь, при обработке HClO₄ в 1,4-диоксане трансформировались в соответствующие соли **11**. Соли **11** были получены в тех же условиях также при взаимодействии салициловых альдегидов **1** с сивланом (**2a**) (схема 4, табл. 4).¹² Наряду с соединением **11** в этих реакциях образовывались также соединения **10**, которые, однако, в чистом виде не выделяли.

В свою очередь, соединения **10** также были синтезированы восстановлением кетонов **4** NaBH₄ с последующей кислотно-катализируемой циклизацией полученного спирта **12** (табл. 5).¹²

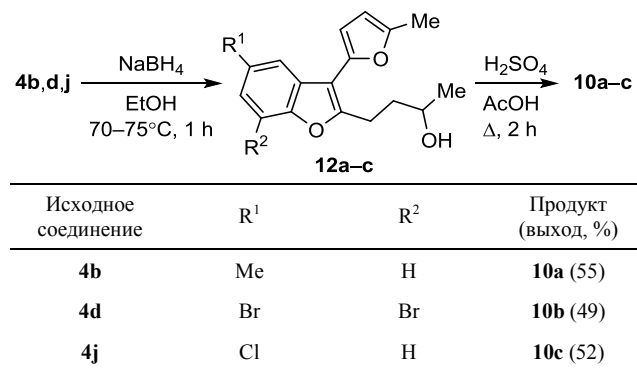
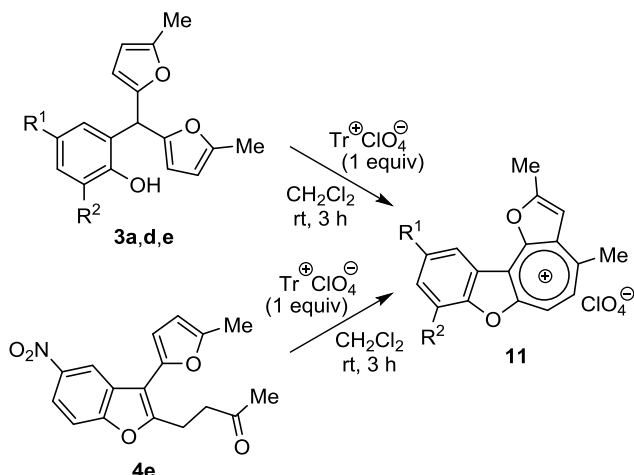
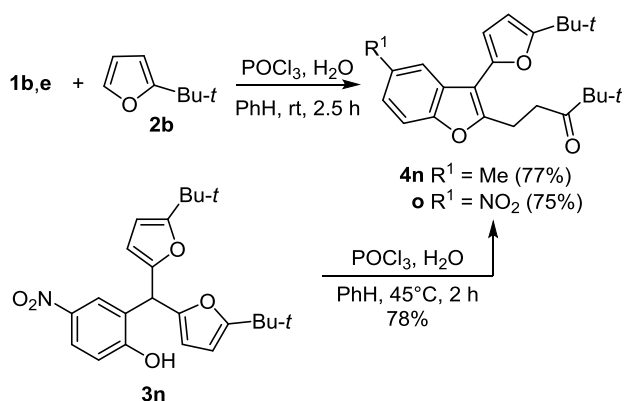
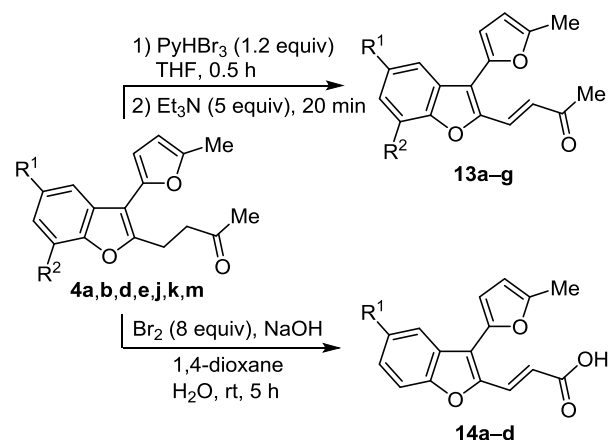
Таблица 5. Синтез соединений **10** альтернативным способом

Таблица 6. Образование солей **11** из арилдифурилметанов **3** при действии TrClO_4 

Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
3a	H	H	11a (45)
3d	Br	Br	11c (38)
3e	NO ₂	H	11e (47)
4e	–	–	11e (68)

Соли **11** получали также обработкой (2-гидрокси-фенил)дифурилметанов **3** или бензофуранов **4** перхлоратом трифенилметилия (TrClO_4) (табл. 6).^{13,14} Необходимо отметить, что бензофураны **8**, содержащие при атоме С-3 фенильную группу, не дают в этих условиях соответствующих продуктов вторичной циклизации,¹¹ что, несомненно, связано с меньшей нуклеофильностью бензольного цикла по сравнению с фурановым.

Легкость протекания вторичной циклизации напрямую зависит от стерических факторов. В кислотнокатализируемой реакции салициловых альдегидов **1b,e** с 2-*трет*-бутилфураном (**2b**) в качестве единственных продуктов были получены 3-(2-фурил)бензофураны **4n,o**. Аналогично рециклизация (2-гидроксифенил)дифурилметана **3n** приводит к образованию только бензофурана **4o** (схема 5).¹⁵

Схема 5**Таблица 7.** Окисление бензофуранов **4**

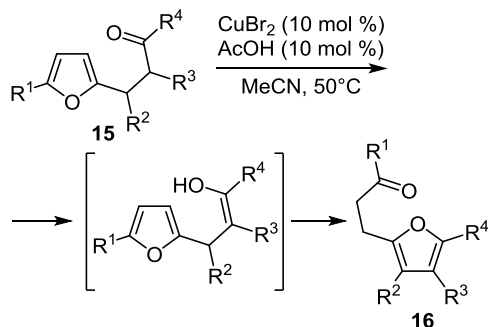
Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)	Продукт (выход, %)
4a	H	H	13a (54)	14a (76)
4e	NO ₂	H	13b (85)	14b (30)
4j	Cl	H	13c (42)	
4k	Br	H	13d (29)	14c (71)
4b	Me	H	13e (17)	14d (82)
4m	I	I	13f (44)	
4d	Br	Br	13g (11)	

Было показано, что продукты реакции Бутина можно превратить в бензофураны **13**, содержащие при атоме С-2 фуранового цикла 2-ацилвинильный фрагмент, а также в β-(бензофуран-2-ил)акриловые кислоты **14**, используя последовательность бромирования–дегидробромирования или окисление гипобромитом натрия соответственно (табл. 7).¹⁶

В 2011 г. Йинь с сотр. применили методологию, разработанную Бутиним, для синтеза полизамещенных фуранов **16** из β-фурилэтилкетонс **15**.¹⁷ Благодаря наличию в α-положении электроноакцепторного заместителя исходные кетоны существуют в равновесии с енольной формой, которая и выступает в качестве нуклеофильного фрагмента. Реакция катализируется CuBr_2 и AcOH и в целом протекает с хорошими выходами (табл. 8).

Исходные β-фурилэтилкетоны **15** получали катализируемым $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ алкилированием СН-кислот **18** соответствующими фурфуриловыми спиртами **17**. Позднее Диман и Рамасастри обнаружили, что стадии алкилирования и рециклизации могут быть осуществлены как домино-процесс при использовании в качестве катализатора трифторметансульфоновой кислоты (табл. 9).¹⁸ Нужно отметить, что продукты **16** были получены с невысокими выходами, а при наличии в исходном фуране акцепторных заместителей не образовывались вовсе.

Таблица 8. Синтез полизамещенных фуранов 16



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
16a	Me	H	CO ₂ Et	Me	88
16b	Me	H	COMe	Me	85
16c	Me	H	COPh	Ph	41
16d	Me	H	CN	Ph	41
16e	Me	H	CONHPh	Me	65
16f	Bn	H	CO ₂ Et	Me	79
16g	Ph	Et	CO ₂ Et	Me	31
16h	Me	Et	CO ₂ Et	Me	84
16i	Me	Bn	CO ₂ Et	Me	88
16j	Me	Cy	COMe	Me	84
16k	Me	Ph	COMe	Me	71
16l	Me	Ph	CO ₂ Et	Me	70
16m	Me	4-MeOC ₆ H ₄	COMe	Me	38
16n	Me	4-O ₂ NC ₆ H ₄	COMe	Me	35
16o	Me	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ Et	Me	85
16p	Me	2-Тиенил	CO ₂ Et	Me	57
16q	Me	H	CO ₂ Et	<i>i</i> -Bu	—*
16r	Me	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	—*
16s	H	H	COMe	Me	Следы

* Продукт не образуется.

При введении в данную домино-реакцию (2-бензофурил)метанолов **19** продуктами являются соответствующие 2-(2-гидроксibenзил)фураны **20**. Интересно, что выходы фуранов **20** в данном случае существенно выше, чем при использовании фурфуриловых спиртов **17**, что, по-видимому, связано с осмолением фурфуриловых спиртов **17** в кислых условиях реакции (табл. 10).

При использовании в качестве катализатора BiCl₃ алкилирование ацетилацетона **18a** спиртами **19** останавливается на стадии образования продуктов **21**, которые далее при действии TfOH превращаются в фураны **20**, однако выходы при поэтапном осуществлении процесса оказались ниже (схема 6).

Схема 6

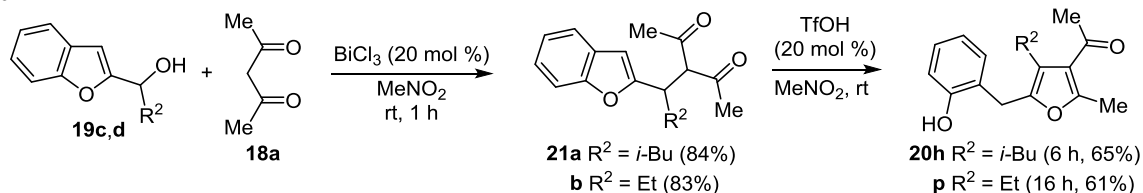
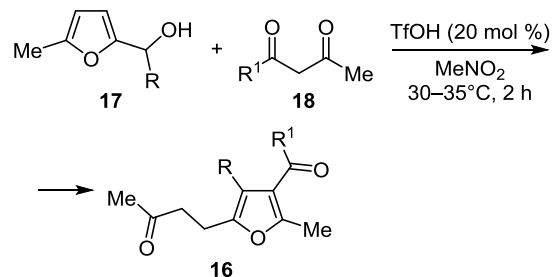
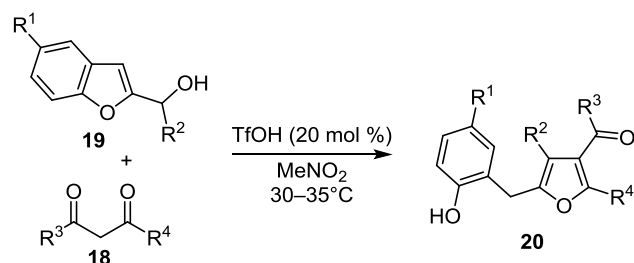


Таблица 9. Домино-реакция фурфуриловых спиртов 17 с СН-кислотами 18



Фурфуриловый спирт	R	СН-кислота	R ¹	Продукт (выход, %)
17a	<i>n</i> -Bu	18a	Me	16t (34)
17a	<i>n</i> -Bu	18b	OEt	16u (33)
17b	<i>i</i> -Bu	18a	Me	16v (37)
17c	Ph	18a	Me	16k (51)
17e	Bn	18a	Me	16w (46)

Таблица 10. Домино-реакция бензофурилметанолов 19 с СН-кислотами 18



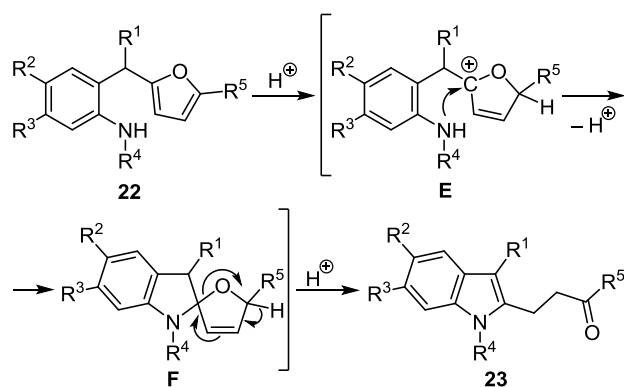
Бензофурил-метанол	R ¹	R ²	СН-кислота	R ³	R ⁴	Время реакции, ч	Продукт (выход, %)
19a	H	Me	18a	Me	Me	8	20a (78)
19a	H	Me	18c	OEt	Ph	15	20b (69)
19a	H	Me	18d	Ph	Me	18	20c (71)
19b	Br	Me	18a	Me	Me	16	20d (77)
19c	H	Et	18b	OEt	Me	14	20e (74)
19c	H	Et	18d	Ph	Me	6	20f (73)
19d	H	<i>i</i> -Bu	18b	OEt	Me	16	20g (72)
19d	H	<i>i</i> -Bu	18a	Me	Me	6	20h (74)
19e	H	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	18b	Me	Me	16	20i (64)
19f	H	2-Пентил	18a	Me	Me	10	20j (74)
19g	H	Cy	18a	Me	Me	18	20k (68)
19h	H	Ph	18a	Me	Me	14	20l (62)
19i	H	2-BrC ₆ H ₄	18a	Me	Me	15	20m (64)
19j	H	H	18a	Me	Me	6	20n (57)
19j	H	H	18d	Ph	Me	8	20o (49)

Синтез индолов и родственных систем

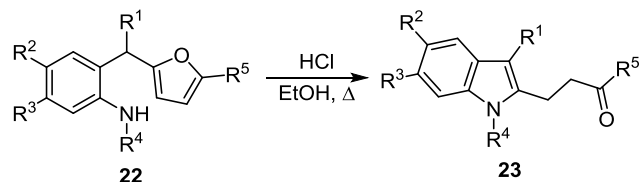
Чтобы продемонстрировать общий характер обнаруженной перегруппировки фуранов в другие гетероциклы, Бутин с сотрудниками изучили возможность применения рециклизаций этого типа к другим субстратам, варьируя длину и природу линкера, связывающего фуран с нуклеофильным фрагментом, а также природу самого нуклеофильного агента. В частности, чрезвычайно большой интерес представляет подобная рециклизация для субстратов, в которых *орто*-гидроксигруппа заменена на аминогруппу, поскольку продуктами этой перегруппировки должны быть индолы, относящиеся к наиболее привилегированным структурам. Действительно, при изучении кислотно-катализируемого превращения 2-(2-аминобензил)-фуранов **22** Бутин с соавторами получили 2-(3-оксоалкил)индолы **23** (табл. 11).^{19,20}

Механизм кислотно-катализируемой рециклизации 2-(2-аминобензил)фуранов **22** аналогичен предложенному для синтеза бензофуранов **4** и **8**. Протонирование фуранового цикла по атому С-5 в 2-(2-аминобензил)фуране **22** дает интермедиат **E**. Дальнейшая внутримолекулярная атака нуклеофильной аминогруппы по атому С-2 фурана приводит к спиропроизводному **F**, которое изомеризуется в целевой индол **23** (схема 7).

Схема 7



Эффективность рециклизации зависит от природы заместителей как в бензольном, так и в фурановом цикле, а также при бензильном атоме углерода. Так, при введении в *para*-положение к нуклеофильной аминогруппе акцепторного заместителя выходы индолов **23** существенно снижаются. Например, 5-незамещенный индол **23a** был получен с выходом 82%, в то время как 5-хлориндол **23e** образуется с выходом только 66%, а соответствующий 5-нитроиндол ($R^2 = \text{NO}_2$) не образуется вовсе. Также рециклизацией 5-незамещенных 2-бензилфуранов (например, **22s**) не удалось получить соответствующие индолы **23** вследствие осмоления реакционной смеси. 5-Арилзамещенный 2-(2-аминобензил)фуран **22r** оказался стабилен в указанных условиях, однако перегруппировывался в индол **23r** при действии HClO_4 в AcOH . Кроме того,

Таблица 11. Синтез индолов **23** рециклизацией 2-(2-аминобензил)фуранов **22**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
23a	Ph	H	H	Ts	Me	82
23b	4-MeC ₆ H ₄	H	H	Ts	Me	85
23c	4-ClC ₆ H ₄	H	H	Ts	Me	81
23d	4-BrC ₆ H ₄	H	H	Ts	Me	81
23e	Ph	Cl	H	Ts	Me	66
23f	H	OMe	OMe	Ts	Me	67
23g	Me	OMe	OMe	Ts	Me	78
23h	Et	OMe	OMe	Ts	Me	69*
23i	Bn	OMe	OMe	Ts	Me	67*
23j	Ph	OMe	OMe	Ts	Me	80
23k	4-MeC ₆ H ₄	OMe	OMe	Ts	Me	84
23l	4-ClC ₆ H ₄	OMe	OMe	Ts	Me	81
23m	3-BrC ₆ H ₄	OMe	OMe	Ts	Me	77
23n	Me	OCH ₂ CH ₂ O	Ts	Me	Me	85
23o	Ph	OCH ₂ CH ₂ O	Ts	Me	Me	71
23p	Ph	OMe	OMe	Ts	Et	79
23q	Ph	OMe	OMe	Ts	<i>t</i> -Bu	79
23r	Ph	OMe	OMe	Ts	4-MeC ₆ H ₄	60**
23s	Ph	OMe	OMe	Ts	H	–
23t	Ph	OMe	OMe	Ms	Me	84
23u	Ph	OMe	OMe	Bz	Me	63*
23v	Ph	OMe	OMe	Ac	Me	–
23w	Ph	OMe	OMe	Ac	<i>t</i> -Bu	–

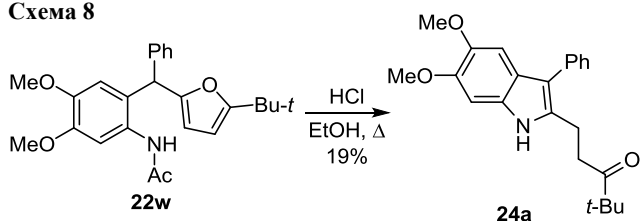
* Реакцию проводили при действии конц. HCl в AcOH при комнатной температуре.

** Реакцию инициировали 70% HClO_4 в AcOH при комнатной температуре.

при использовании 2-(2-аминобензгидрил)фуранов **22j–m** выходы целевых индолов **23** были существенно выше, чем в случае бензилфуранов **22f,h,i** с $R^1 = \text{H}$, Et , Bn . Напротив, 2-[1-(2-аминофенил)этил]фураны **22g,n** ($R^1 = \text{Me}$) образуют соответствующие индолы с выходами, сравнимыми с выходами 2-(2-аминобензгидрил)фуранов.

Эффективность обсуждаемой реакции зависит также от природы заместителя при атоме азота: рециклизация протекает с равной эффективностью при использовании различных *N*-сульфонилзамещенных 2-(2-аминобензил)фуранов **22a–t**. Индолы **23** образуются с существенно более низкими выходами в случае *N*-бензоильного производного **22u** и не образуются вовсе при использовании *N*-ацетильных производных **22v,w**, что является следствием образования в условиях реакции

Схема 8



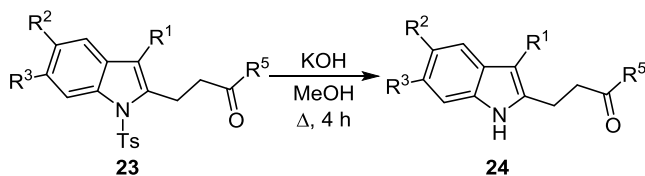
N-деацелированного индола, протонирование которого вызывает его олигомеризацию. Это было подтверждено выделением NH-индола **24a** при кипячении соединения **22w** в этанольном растворе HCl (схема 8).

В целом же общим методом получения *N*-замещенных 3-арилиндолов **24** является детоцилирование *N*-тозилиндолов **23** (табл. 12), полученных рециклизацией 2-(аминобензил)фуранов **22**. Однако данный метод оказался неэффективным для индолов с алкильным заместителем при атоме С-3.^{19,20}

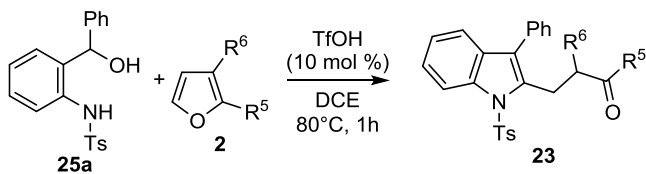
Позднее Бутин с сотр. разработали одnoreакторный метод синтеза индолов из замещенных фуранов, включающий алкилирование фуранов 2-аминобензиловыми спиртами и рециклизацию образующихся 2-(2-аминобензил)фуранов. Так, при обработке смеси 2-(тозиламино)бензгидрилового спирта (**25a**) и фуранов **2** TfOH были получены 2-(3-оксоалкил)индолы **23** (табл. 13).²¹

В этот домино-процесс был успешно вовлечен широкий ряд замещенных фуранов, содержащих разнообразные заместители при атомах С-2 и С-3. В то же время на примере 3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидробензофурана было показано, что 2,3,4-тризамещенные фураны в этих условиях вступают только в реакцию алкилирования по Фриделю–Крафтсу, продукт которой стабилен и не подвергается рециклизации в соответствующий индол.

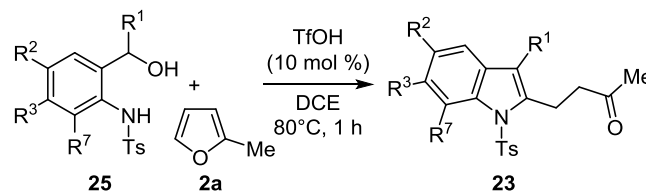
При использовании 2-метилфурана (**2a**) было показано, что эта реакция эффективно протекает для широкого ряда замещенных бензгидриловых спиртов **25** за исключением 3-метил-2-(тозиламино)бензгидрола (**25o**), который, в отличие от соответствующего 3-хлорпроизводного, образует продукт рециклизации лишь в следовых количествах (табл. 14).²¹

Таблица 12. Детоцилирование *N*-тозилиндолов **23**

<i>N</i> -Тозил-индол	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	Продукт (выход, %)
23j	Ph	OMe	OMe	Me	24a (90)
23k	4-MeC ₆ H ₄	OMe	OMe	Me	24b (86)
23l	4-ClC ₆ H ₄	OMe	OMe	Me	24c (91)
23q	Ph	OMe	OMe	<i>t</i> -Bu	24d (60)
23o	Ph	OCH ₂ CH ₂ O		Me	24e (81)
23d	4-BrC ₆ H ₄	H	H	Me	24f (54)
23e	Ph	Cl	H	Me	24g (62)

Таблица 13. Синтез индолов **23** кислотно-катализируемой реакцией бензгидрилового спирта **25a** с фуранами **2**

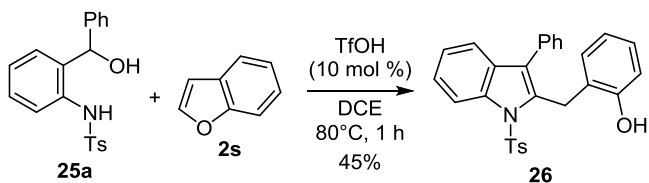
Исходное соединение	R ⁵	R ⁶	Продукт (выход, %)
2a	Me	H	23a (90)
2c	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	23x (95)
2d	Циклопентил	H	23y (93)
2e	Cy	H	23z (75)
2f	Ph	H	23aa (87)
2g	2-MeOC ₆ H ₄	H	23ab (85)
2h	2-CF ₃ C ₆ H ₄	H	23ac (56)
2i	1-Нафтил	H	23ad (53)
2j	2,4,6-(<i>i</i> -Pr) ₃ C ₆ H ₂	H	23ae (48)
2k	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	23af (60)
2l	4-FC ₆ H ₄	H	23ag (83)
2m	4-BrC ₆ H ₄	H	23ah (70)
2n	4-MeOC ₆ H ₄	H	23ai (56)
2o	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	H	23aj (61)
2p	(CH ₂) ₂ CO ₂ Cy	H	23ak (68)
2q	Me	Me	23al (87)
2r	(CH ₂) ₄		23am (70)

Таблица 14. Синтез индолов **23** кислотно-катализируемой реакцией бензиловых спиртов **25** с 2-метилфураном (**2a**)

Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	Продукт (выход, %)
25b	Me	H	H	H	23an (88)
25c	<i>i</i> -Pr	H	H	H	23ao (76)
25d	<i>t</i> -Bu	H	H	H	23ap (63)
25e	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	H	H	H	23aq (83)
25f	4-MeC ₆ H ₄	H	H	H	23b (60)
25g	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	H	23ar (71)
25h	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	23as (72)
25i	2-Триенил	H	H	H	23at (41)
25j	Ph	F	F	H	23au (79)
25k	Ph	OMe	OMe	H	23j (60)
25l	Ph	H	CF ₃	H	23av (63)
25m	Ph	Br	H	H	23aw (61)
25n	Ph	H	H	Cl	* (58)
25o	Ph	H	H	Me	Следы

* Был выделен *N*-детоцилированный индол **24h**.

Схема 9

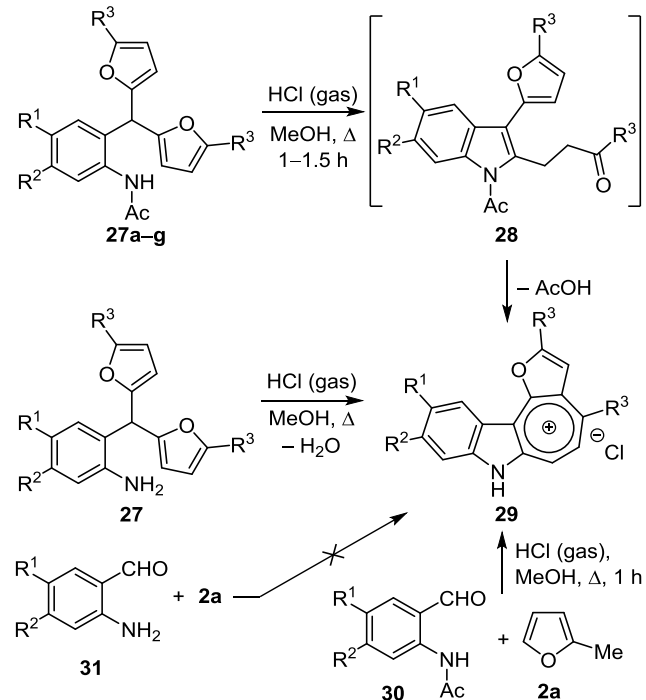


Интересно, что в этих условиях спирт **25a** реагирует даже с бензофураном (**2s**) с образованием 2-(2-гидроксибензил)индола **26** (схема 9).²¹

Как и в случае перегруппировки 2-(2-гидроксибензил)дифурилметанов **3** в бензофураны **4** (схема 2), хемоселективность кислотно-катализируемой рециклизации 2-(2-аминобензил)дифурилметанов **27** зависит от условий проведения реакции и природы заместителей в исходных соединениях. Рециклизация 2-[2-(ацетиламино)фенил]дифурилметанов **27a–g** при действии метанольного раствора HCl не останавливается на образовании индолов **28**, а приводит к образованию тропилиевых солей **29** в результате диспропорционирования и (или) окисления кислородом воздуха промежуточных циклогептатриенов (схема 10, табл. 15). Аналогичные результаты были получены для *N*-незамещенных субстратов **27**. Соли **29** были также получены, хотя и с низкими выходами, при пропускании сухого HCl через метанольный раствор смеси 2-(ацетиламино)бензальдегидов **30** и 2-метилфурана (**2a**).²² Интересно, что *N*-незамещенные 2-аминобензальдегиды **31** не образуют в этих условиях продукты **29**.^{22,23}

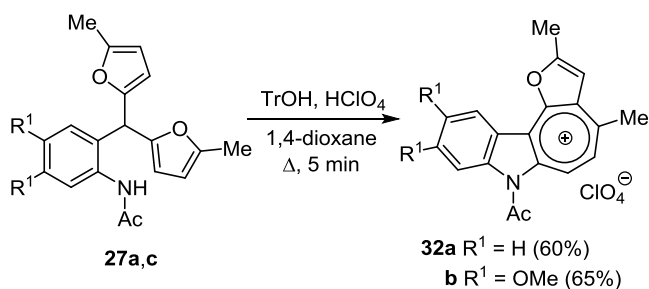
При обработке арилдифурилметанов **27** перхлоратом трифенилметилиа образование тропилиевых солей **32** протекает без отщепления *N*-ацетильной группы; продукты были выделены с выходами 60–65% (схема 11).²⁴

Схема 10

Таблица 15. Выходы солей **29**

Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	Продукт (выход, %)	
				из соединения 27	из соединения 30
27a	H	H	Me	29a (40)	
27b	H	Br	Me	29b (56)	
27c	OMe	OMe	Me	29c (58)	29c (39)
27d	OMe	OMe	Et	29d (47)	
27e	OCH ₂ O	Me		29e (63)	29e (25)
27f	OCH ₂ O	Et		29f (54)	
27g	OCH ₂ CH ₂ O	Me		29g (54)	29g (19)

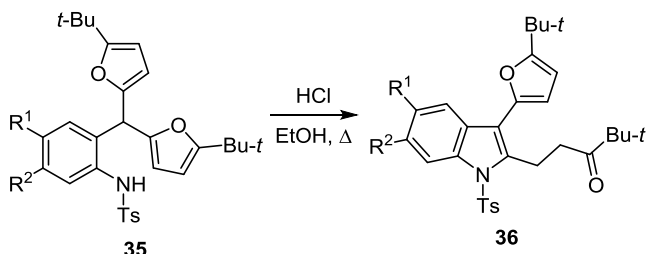
Схема 11



При обработке спиртовым раствором HCl [2-(ацетиламино)арил]дифурилметанов **33**, содержащих при атоме С-5 фуранового цикла объемные *tert*-бутильные группы, вторичная циклизация не происходит. Вместо этого наблюдается другой вторичный процесс – кислотно-катализируемое раскрытие второго фуранового цикла; в результате с умеренными выходами образуются трикетониндолы **34** (табл. 16). Аналогичные результаты наблюдались при действии соляной кислоты на растворы соединений **33** в AcOH.^{25,26}

Таблица 16. Рециклизация 2-[2-(ацетиламино)бензил]-дифурилметанов **33** в трикетониндолы **34**

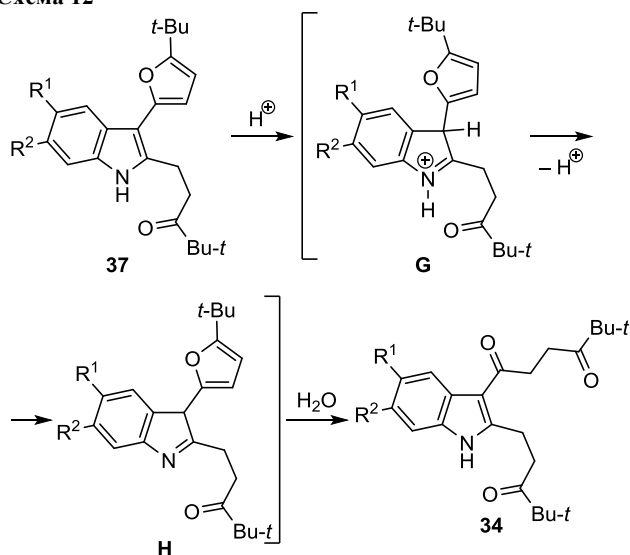
Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
33a	H	H	34a (42)
33b	OMe	OMe	34b (51)
33c	OCH ₂ O		34c (56)
33d	OCH ₂ CH ₂ O		34db (49)

Таблица 17. Перегруппировка 2-[2-(тозиламино)бензил]-дифурилметанов **35** в 3-фурилиндолы **36**

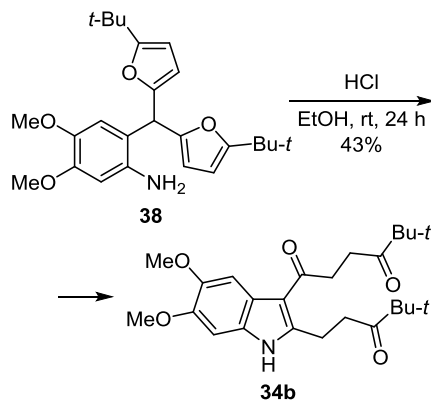
Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
35a	H	H	36a (59)
35b	OMe	OMe	36b (62)
35c	OCH ₂ O		36c (61)
35d	OCH ₂ CH ₂ O		36d (65)

Хемоселективность рециклизации субстратов такого типа, как оказалось, зависит от природы заместителя при атоме азота. Так, при нагревании *N*-тозилных производных **35** в спиртовом растворе HCl были получены 3-фурилиндолы **36** (табл. 17). Вторичные реакции не наблюдаются в этом случае даже при длительном нагревании.^{25,26}

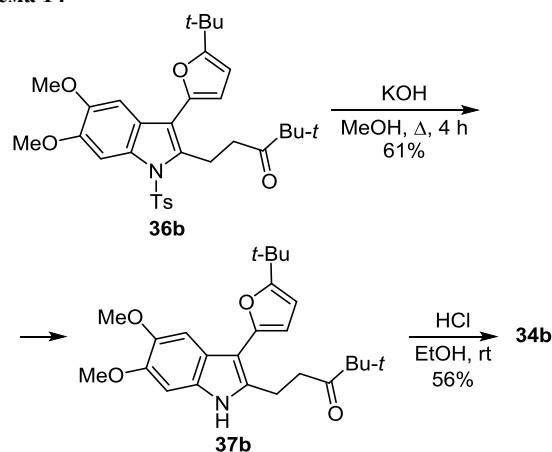
Различие в реакционной способности *N*-ацетильных и *N*-тозилных производных **33** и **35** было объяснено легкостью деацетилирования по сравнению с детозилированием образующихся индолов. Соответствующие NH-индолы **37** протонируются в условиях реакции по атому С-3 с образованием катионов **G** и, далее, производных 3*H*-индола **H**, в которых фурановый фрагмент можно рассматривать как 2,5-диалкильное производное, гораздо менее устойчивое к гидролизу, чем фураны, содержащие в α -положении стабилизирующий ароматический заместитель. В результате фурановый цикл в интермедиате **H** гидролизуется, что ведет к образованию продуктов **34** (схема 12).²⁶

Схема 12

Серия контрольных экспериментов подтвердила данный вывод. Во-первых, в результате кислотно-катализируемой рециклизации *N*-незамещенного (2-аминофенил)дифурилметана **38** образуется трикетон **34b** (схема 13).²⁵

Схема 13

Во-вторых, *N*-ацетил-*N*-метильное производное **33** в указанных условиях не вступает в реакцию. Это доказывает, что деацелирование происходит только после образования индола.²⁵ В-третьих, раскрытие фуранового цикла в NH-3-(2-фурил)индоле было доказано обработкой 3-фурилиндола **37b**, полученного при действии спиртового раствора щелочи на индол **36b**, этанольным раствором HCl (схема 14).²⁵

Схема 14

В-четвертых, было найдено, что 2-(5-*tert*-бутил-2-фурил)индол **39** стабилен в условиях, использованных для рециклизации бензилфуранов **33** и **35** (схема 15).²⁶

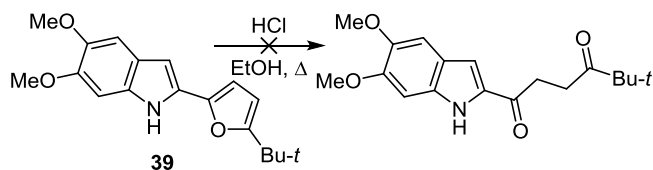
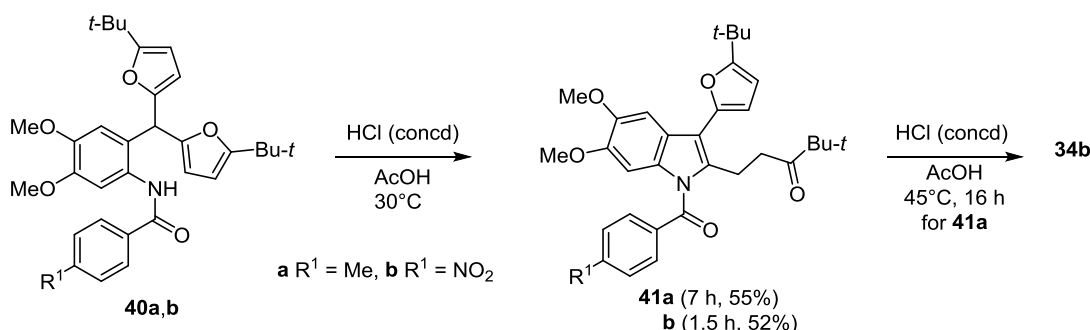
Схема 15

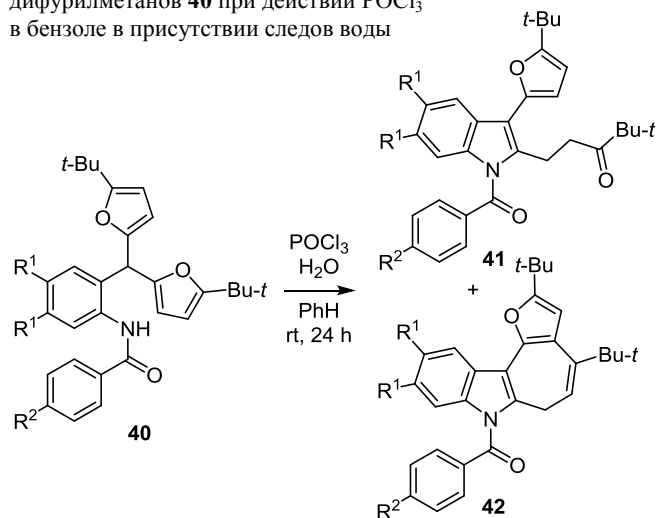
Схема 16



Наконец, было показано, что обработка [2-(бензоил-амино)фенил]дифурилметанов **40** соляной кислотой в AcOH при 30 °C приводит к соответствующим 1-бензоил-3-фурилиндолам **41**, в то время как при более высокой температуре образуется трикетониндол **34b** (схема 16).²⁶

Дальнейшие исследования Бутина с сотр. показали, что на направление реакции рециклизации влияют также условия ее проведения: при обработке 4-нитробензамида **40c** POCl₃ в бензоле в присутствии следовых количеств воды, наряду с 1-бензоил-2-(3-оксоалкил)-3-фурилиндолом **41c**, было получено производное фуороциклогептаиндола **42a**, образующееся в результате атаки стерически затрудненной карбонильной группы на второй фурановый цикл.^{15,27} Соответствующие бензамиды **41d–f** в этих условиях образуют тетрациклические продукты **42b–d** (табл. 18). Напротив, арилдифурилметан **40a**, содержащий в бензольном цикле электронодонорные метоксигруппы, в данных условиях превращается в 1-бензоил-3-фурилиндол **41a**.

Таблица 18. Рециклизация [(2-ароиламино)фенил]-дифурилметанов **40** при действии POCl₃ в бензоле в присутствии следов воды



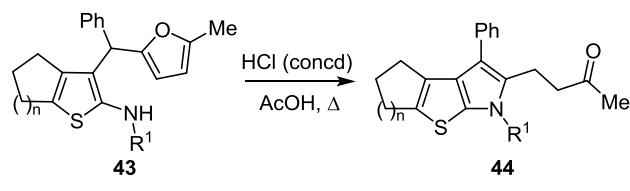
Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
40a	OMe	Me	41a (54)
40c	H	NO ₂	41c (35) 42a (21)
40d	H	H	42b (49)
40e	H	Br	42c (41)
40f	H	OMe	42d (34)

В то же время [2-(тозиламинофенил)]дифурилметаны **35a,b** при действии POCl₃ во влажном бензоле как при комнатной температуре, так и при кипячении превращаются в индолы **36a,b** так же, как и при использовании соляной кислоты в AcOH или спиртового раствора HCl.¹⁵

В реакцию Бутина вводили также гетероциклические амины, содержащие в *орто*-положении фурфурильный заместитель, что позволило получить пирролы, к которым по связи C(2)–C(3) аннелирован соответствующий гетероциклический фрагмент. Так, при обработке растворов фурфурилтиофенов **43** в AcOH концентрированной соляной кислотой образуются пирролотиофены **44** (табл. 19).²⁸

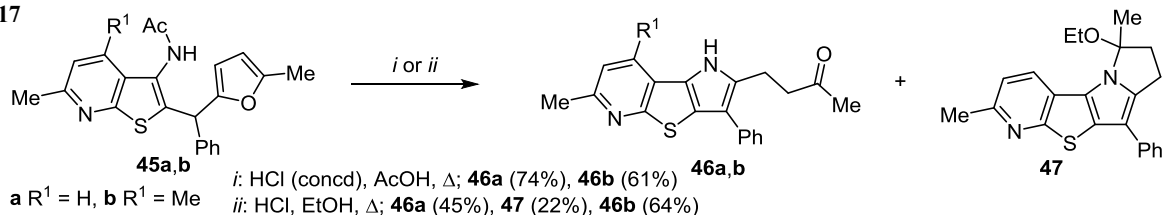
Аналогично при обработке тиено[2,3-*b*]пиридинов **45** соляной кислотой в AcOH образуются пирроло-[2',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридины **46**, причем 4-незамещенный тиенопиридин **45a** дает целевой продукт с выходом 74%, а 4-метильное производное **45b** превращается в пиррол **46b** с выходом 61% (схема 17).²⁹ Напротив, при обработке соединения **45** спиртовым раствором HCl выход продукта **46b** оказался выше (64%), чем соединения **46a** (45%); наряду с последним продуктом был выделен циклический полуамин **47**. В то же время *N*-ароильные аналоги соединений **43** и **45** не дают целевые продукты рециклизации, подвергаясь раскрытию фуранового цикла без образования пиррольного фрагмента.^{28,30}

Таблица 19. Кислотно-катализируемая рециклизация 2-амино-3-фурфурилтиофенов **43**



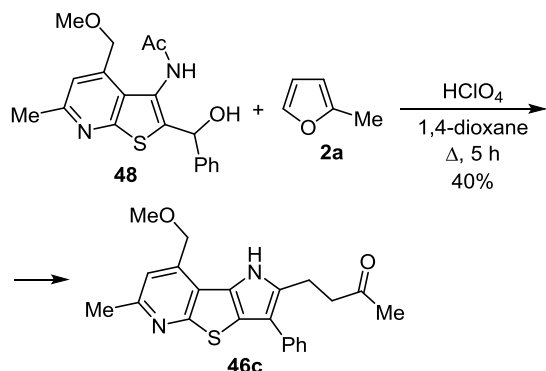
Исходное соединение	n	R ¹	Продукт (выход, %)
43a	2	Ts	44a (69)
43b	1	Ts	44b (72)
43c	2	Ac	44c (55)
43d	1	Ac	44d (58)

Схема 17



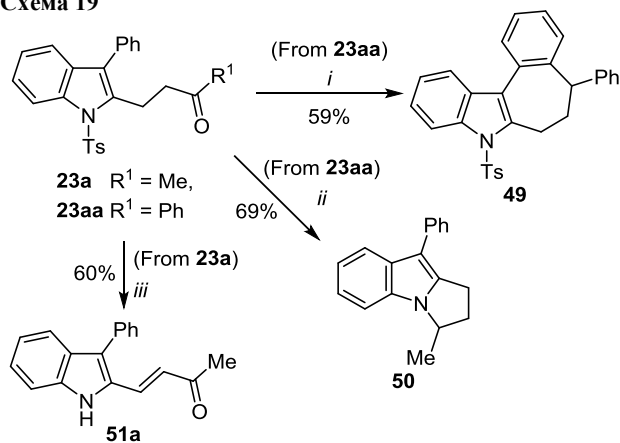
Как и в случае реакции фуранов с бензиловыми и бензгидриловыми спиртами **25** было найдено, что реакция спирта **48** с 2-метилфураном (**2a**) приводит к образованию пирролотиенопиридина **46c** без промежуточного выделения триарилметана (схема 18).³⁰

Схема 18

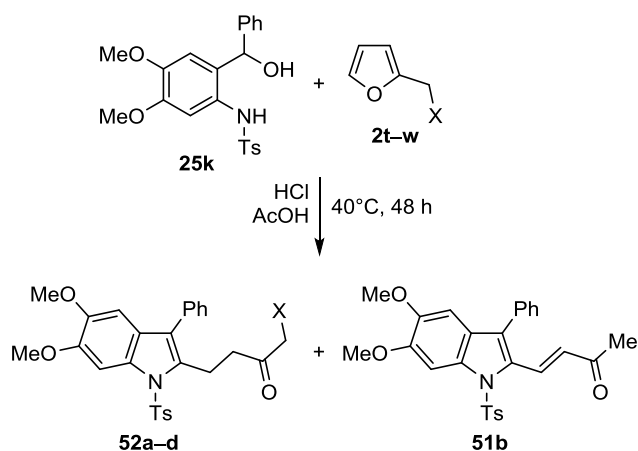


Производные индола, полученные по реакции Бутина, могут быть введены в дальнейшие превращения: восстановление карбонильной группы с последующей циклизацией по ароматическому заместителю при атоме С-3 индольного цикла (с получением тетрациклического продукта **49**) или по индольному атому азота (с получением пирроло[1,2-*a*]индола **50**). Кроме того, показано, что DDQ окисляет 3-оксоалкильный заместитель соединения **23** с образованием α,β -ненасыщенного кетона **51a** (схема 19).²¹

Схема 19



i: 1) LiAlH₄, THF, 0°C to rt, 30 min; 2) BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, rt, 12 h
ii: 1) Mg, MeOH, rt, 1–2 h; 2) MsCl, TEA, DMAP, rt, 2 h; 3) NaH, DMF, 0°C to rt, 2 h
iii: 1) NaNaphth, DME, –60°C; 2) DDQ, DCE, rt, 2 h

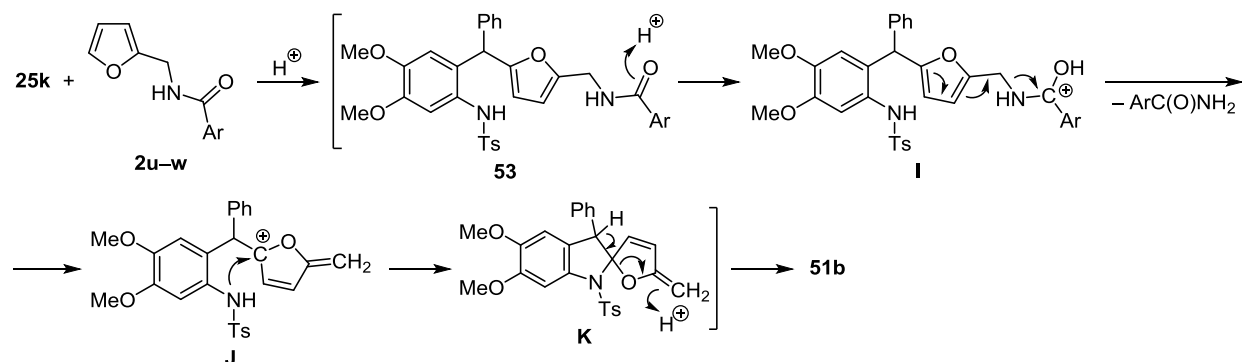
Таблица 20. Продукты и выходы кислотно-катализируемой рециклизации амидов **2t–w**

Амид	X	Продукт (выход, %)
2t	Phth	52a (66)
2u	PhC(O)NH	52b (62) 51b (12)
2v	4-O ₂ NC ₆ H ₄ C(O)NH	52c (63) 51b (6)
2w	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ C(O)NH	52d (50) 51b (12)

На хемоселективность реакции Бутина влияет также природа заместителя в фурановом цикле. Было показано, что при действии соляной кислоты в AcOH *N*-фурфурилфталимид (**2t**) реагирует со спиртом **25k** с образованием "классического" продукта реакции Бутина – соединения **52a**. Однако при использовании родственных *N*-фурфурилбензамидов **2u–w** наряду с ожидаемыми соединениями **52b–d** был получен ненасыщенный кетон **51b** (табл. 20).³¹

Образование индола **51b** было объяснено тем, что бензилфураны **53**, образующиеся в результате алкилирования фуранов **2u–w** бензгидриловым спиртом **25k**, в условиях реакции протонируются не только по атому С-5 фуранового цикла, но и по амидной группе, что приводит к катиону **I**, который в результате элиминирования соответствующего бензамида превращается в интермедиат **J**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака аминогруппы с последующим раскрытием спироциклического интермедиата **K** завершают образование индола **51**, содержащего фрагмент ненасыщенного кетона при атоме С-2 (схема 20).³¹

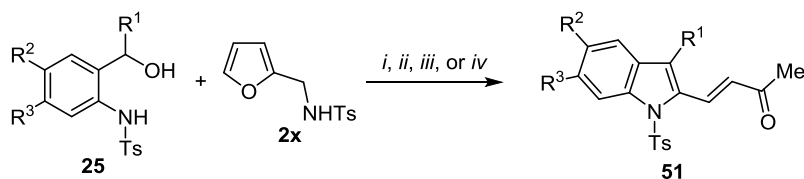
Схема 20



При использовании фуранов с более нуклеофугной группой в α -положении образование ненасыщенного кетона **51** становится преобладающим направлением. В то же время субстраты с типичными уходящими группами (ОН, OTs, Br и др.) склонны к осмолению, поэтому лучшие результаты были получены при использовании *N*-тозилфурфуриламина (**2x**). Первоначально эту рециклизацию проводили при действии на смесь спирта **25** и фурана **2x** H_3PO_4 в AcOH ,³² но затем было найдено, что более высокие выходы достигаются при использовании одной из трех систем: а) соляная кислота в AcOH при 40 °С, б) трифторуксусная кислота в бензоле при кипячении, в) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в AcOH при кипячении.³¹ Для всех трех

систем реакция протекает с хорошими выходами в случае бензгидриловых спиртов, содержащих донорные группы в цикле с нуклеофильной функцией. В случае вторичных бензильных спиртов с донорными группами эффективны только последние две системы. Реакция протекает с низкими выходами для вторичных бензильных спиртов в отсутствие донорных заместителей и для бензгидриловых спиртов, в которых анилинный фрагмент содержит акцепторные группы (табл. 21).³¹

Следует отметить, что было разработано еще несколько методов превращения фуранов в β -(2-индол-ил)- α,β -ненасыщенные кетоны **51**, не являющихся, однако, примерами обсуждаемой здесь реакции.^{33–37}

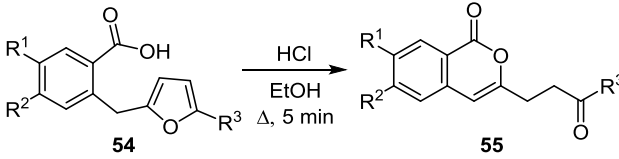
Таблица 21. Синтез индолов **51** реакцией бензильных спиртов **25** с фураном **2x**

i: H_3PO_4 , AcOH , Δ , 11 h; *ii*: HCl (concd), AcOH , 40 °С, 24–48 h;
iii: $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, PhH , Δ , 1–2 h; *iv*: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Δ , 4 h

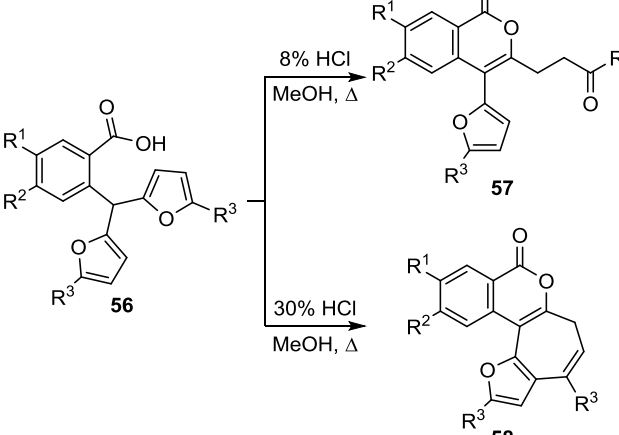
Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	Продукт	Выход, %			
					Метод			
					<i>i</i> ³²	<i>ii</i> ³¹	<i>iii</i> ³¹	<i>iv</i> ³¹
25a	Ph	H	H	51a		41	60	63
25k	Ph	OMe	OMe	51b	28	64	68	69
25o	4-MeC ₆ H ₄	OMe	OMe	51c	37	56	64	66
25p	4-ClC ₆ H ₄	OMe	OMe	51d		70	67	61
25q	4-BrC ₆ H ₄	OMe	OMe	51e	27	71	55	69
25b	Me	H	H	51f			17	
25r	Me	OMe	OMe	51g	46	32	62	64
25s	Et	OMe	OMe	51h	30	30	67	65
25t	H	OMe	OMe	51i	28			
25u	Me	OCH ₂ CH ₂ O		51j	37	33	59	62
25v	Et	OCH ₂ CH ₂ O		51k		31	52	56
25w	Ph	OCH ₂ CH ₂ O		51l		57	61	65
25x	H	OCH ₂ O		51m		35	42	47
25y	Ph	Cl	H	51n	6		16	
25z	Ph	NO ₂	H	51o			12	

Синтез производных изохрома и изохинолина

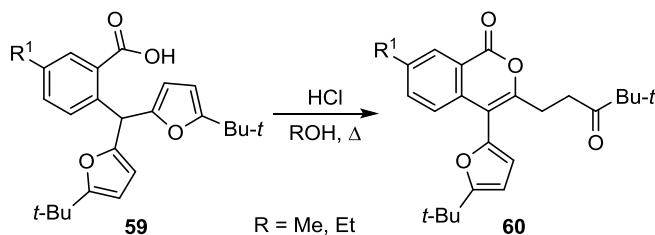
С целью расширения сферы применимости кислотно-катализируемой рециклизации производных фурана Бутин с сотр. изучили реакции 2-бензилфуранов, в которых нуклеофильная группа отделена от бензольного цикла дополнительным атомом. В частности, при обработке производных 2-фурурилбензойной кислоты **54** спиртовым раствором HCl с высокими выходами были получены соответствующие изокумарины **55** (табл. 22).³⁸

Таблица 22. Синтез изокумаринов **55**


Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	Продукт (выход, %)
54a	H	H	Me	55a (70)
54b	Cl	H	Me	55b (72)
54c	OMe	OMe	Me	55c (75)
54d	H	H	<i>t</i> -Bu	55d (65)
54e	Cl	H	<i>t</i> -Bu	55e (68)

Таблица 23. Продукты и выходы рециклизации 2-(дифурилметил)бензойных кислот **56**


Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	Продукт (выход, %)
56a	H	H	Me	57a (55) 58a (66)
56b	NO ₂	H	Me	57b (72) 58b (70)
56c	Cl	H	Me	57c (68) 58c (72)
56d	Br	H	Me	57d (70) 58d (75)
56e	H	Br	Me	57e (75) 58e (65)
56f	H	Cl	Me	58f (63)
56g	OMe	H	Me	58g (68)
56h	OMe	OMe	Me	58h (65)
56i	H	H	Et	58i (69)
56j	NO ₂	H	Et	58j (71)

Таблица 24. Кислотно-катализируемая рециклизация 2-[бис(5-*tert*-бутил-2-фурил)метил]бензойных кислот **59**

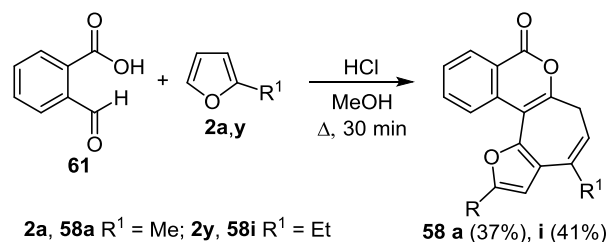
Соединение	R ¹	Выход, %	
		Растворитель	
		MeOH ³⁹	EtOH ⁴⁰
60a	H	80	85
60b	NO ₂	75	84
60c	Cl	82	84
60d	Br	81	
60e	I	79	

Было найдено, что хемоселективность рециклизации 2-(дифурилметил)бензойных кислот **56** зависит от заместителей в субстрате и от условий проведения реакции. При использовании метанольного раствора HCl (8% HCl) соединения с метильной или этильной группой при атоме С-5 фуранового цикла превращаются в 4-фурилизокумарины **57**, а при действии более концентрированного раствора (30% HCl) реакция сопровождается вторичной циклизацией с образованием тетрациклических производных **58** (табл. 23).^{39,40}

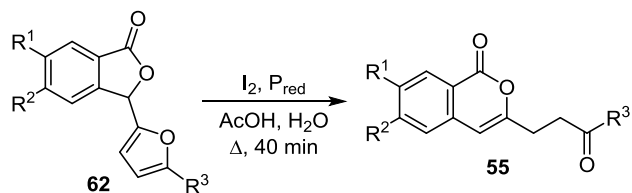
С другой стороны, при использовании субстратов **59**, содержащих при атоме С-5 фурана объемную *tert*-бутильную группу, вторичная циклизация не наблюдается даже при использовании концентрированного спиртового раствора HCl, а образуются исключительно изокумарины **60** (табл. 24).^{39,41}

Кроме того, Бутин с сотр. показали, что соединения **58** с умеренными выходами могут быть получены из 2-алкилфурана и 2-формилбензойной кислоты (**61**) (схема 21).⁴⁰

Схема 21



Одним из методов синтеза 2-фурурилбензойных кислот **54** является восстановление 3-фурилфталидов.³⁸ Было найдено, что проведение такого восстановления в кислой среде позволяет превращать 3-фурилфталиды **62** в изокумарины **55** в одну синтетическую стадию.

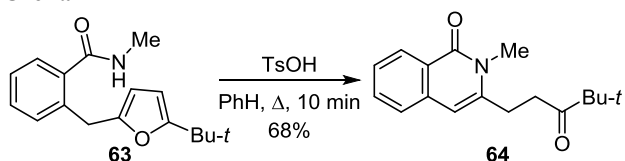
Таблица 25. Восстановительная рециклизация 3-фурилфталидов **62** в изокумарины **55**

Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	Продукт (выход, %)
62a	H	H	Me	55a (76)
62b	Cl	H	Me	55b (71)
62c	F	H	Me	55f (70)
62d	Br	H	Me	55g (72)
62e	I	H	Me	55h (65)
62f	H	Cl	Me	55i (79)
62g	H	H	CH ₂ Phth	55j (88)
62h	I	H	<i>t</i> -Bu	55k (76)
62i	NO ₂	H	<i>t</i> -Bu	55l (31)*
62j	H	H	H	–

* Наряду с изокумарином **55l** выделено соответствующее 7-аминопроизводное **55m** с выходом 25%.

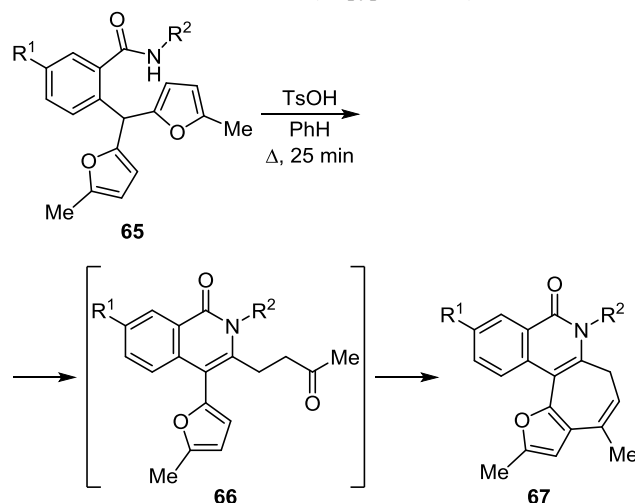
В частности, к целевым изокумаринам приводит нагревание соединений **62** с иодом и красным фосфором в водной уксусной кислоте (табл. 25).⁴²

Закономерности, выявленные при изучении рециклизации 2-фурилфурфурилбензойных кислот, справедливы и в случае кислотно-катализируемой перегруппировки соответствующих амидов. Так, при кипячении бензольного раствора 2-фурилфурфурилбензида **63** в присутствии TsOH был получен изохинолон **64** (схема 22).¹⁰

Схема 22

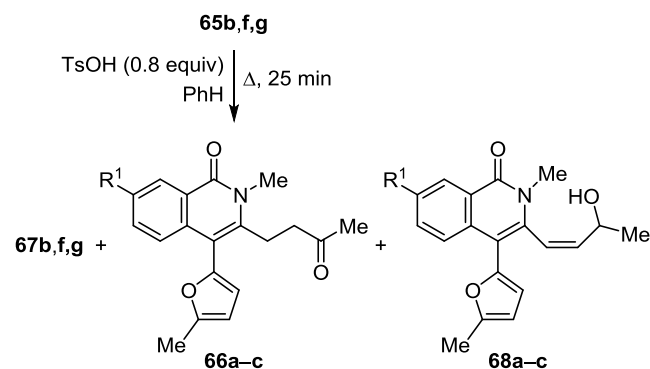
Аналогично реакции кислот **56**, перегруппировка 2-(дифурилметил)бензамидов **65** сопровождается вторичной циклизацией промежуточных кетонов **66** и приводит к образованию тетрациклов **67**. Необходимо отметить, что в условиях, использовавшихся для рециклизации соединений **56**, соединение **67a** было получено с выходом 70%,⁴³ однако для ряда других субстратов выходы оказались невысокими. Эффективность реакции удалось повысить, используя в качестве инициатора 16% раствор безводной TsOH в бензоле (табл. 26).¹⁰

Напротив, при действии 3% раствора TsOH образуется смесь соединений **66**, **67**, а также аллиловых спиртов **68** (табл. 27).¹⁰ Полученные данные позволили сделать вывод, что рециклизация протекает через образование аллиловых спиртов **68**, имеющих (*Z*)-конфигурацию олефинового фрагмента, которые далее изомеризуются в кетоны **66**. Образование тетрациклов **67** завершает кислотно-катализируемая циклизация в результате атаки карбонильной группы на фурановый цикл.

Таблица 26. Рециклизация 2-(дифурилметил)бензамидов **65**

Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
65a	H	Bn	67a (55)*
65b	H	Me	67b (55)
65c	H	Et	67c (55)
65d	H	<i>i</i> -Pr	67d (45)
65e	H	H	67e (54)
65f	Cl	Me	67f (57)
65g	Br	Me	67g (57)

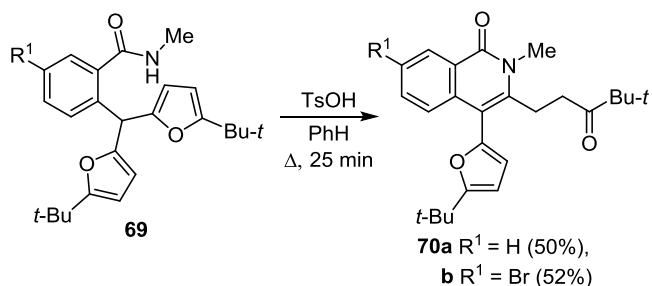
* При использовании системы HCl–EtOH выход 70%.

Таблица 27. Рециклизация бензамидов **65b,f,g** при действии 3% раствора TsOH в бензоле

Бензамид	R ¹	Тетрацикл (выход, %)	Кетон (выход, %)	Аллиловый спирт (выход, %)
65b	H	67b (15)	66a (31)	68a (25)
65f	Cl	67f (17)	66b (29)	68b (27)
65g	Br	67g (14)	66c (32)	68c (26)

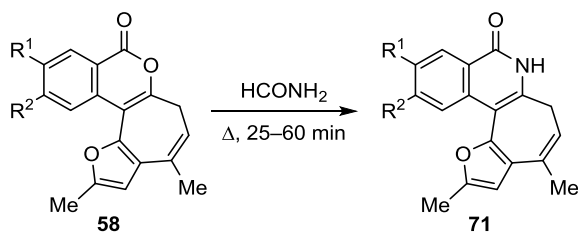
Наконец, как и в случае соответствующих бензойных кислот, соединения **69**, содержащие объемную *трет*-бутильную группу при атоме С-5 фуранового цикла, в результате кислотно-катализируемой рециклизации образуют 4-фурилизохинолоны **70**, которые не вступают во вторичную циклизацию (схема 23).¹⁰

Схема 23

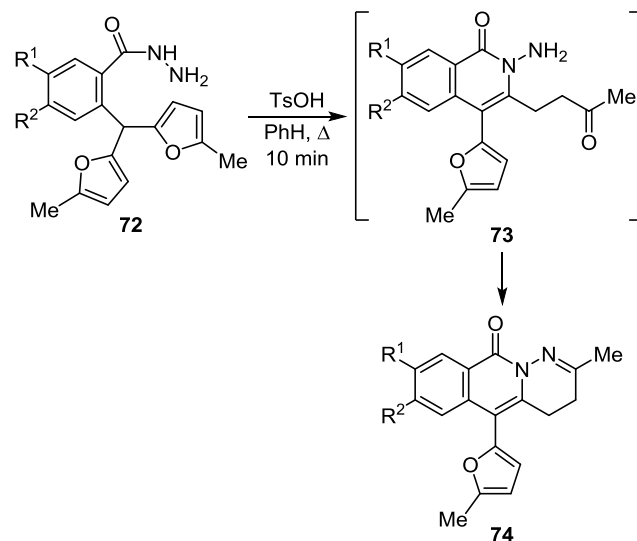


Кроме того, Бутин с сотр. показали, что *N*-незамещенные аналоги соединений **67** могут быть получены из соответствующих тетрациклических производных изокумарина **58** в результате кипячения в формамиде. Реакция протекает с высоким выходом и является удобным альтернативным методом получения NH-изохинолонов **71** (табл. 28).^{10,44} Необходимо отметить, что методы синтеза тетрациклов **71** и изохинолонов **70** использовались компанией Bayer для получения соединений, повышающих переносимость растениями абиотического стресса.⁴⁵

При использовании гидразидов 2-(дифурилметил)бензойных кислот **72** были получены производные пиридазино[1,6-*b*]изохинолина **74** (табл. 29).^{46,47} Эта реакция требует детального рассмотрения. Во-первых, необходимо отметить, что более высокая нуклеофильность аминогруппы, по сравнению с фурановым циклом, изменяет направление вторичного процесса циклизации. Во-вторых, интермедиатом в этой реакции является

Таблица 28. Превращение тетрациклических производных изокумарина **58** в изохинолоны **71**

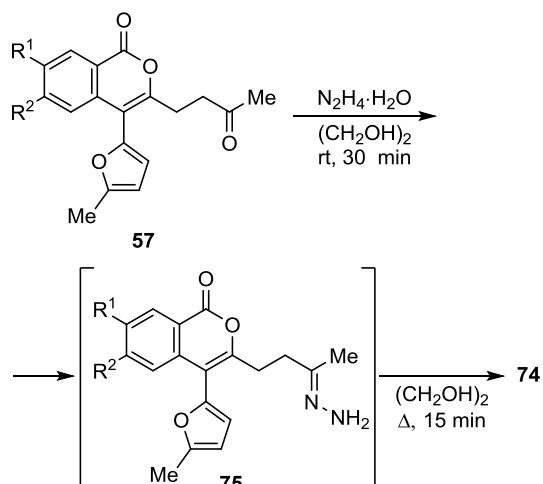
Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
58a	H	H	71a (85)
58c	Cl	H	71b (83)
58d	Br	H	71c (86)
58g	OMe	H	71d (81)
58h	OMe	OMe	71e (81)
58k	I	H	71f (87)

Таблица 29. Кислотно-катализируемая рециклизация гидразидов 2-(дифурилметил)бензойных кислот **72**

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
74a	H	H	40
74b	Cl	H	54
74c	Br	H	59
74d	I	H	50
74e	H	Cl	69
74f	H	Br	59
74g	H	I	52

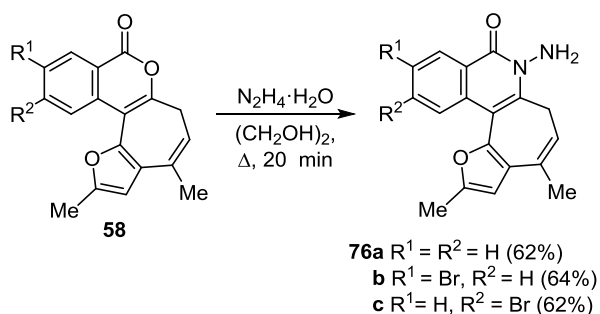
изохинолон **73**, образующийся в результате атаки протонированного фуранового цикла амидным атомом азота, а не более нуклеофильной группой NH₂. Это может быть объяснено предпочтительностью образования шестичленного цикла над семичленным даже при вовлечении в процесс менее реакционноспособной функциональной группы. Подобный контроль хемоселективности процесса размером цикла отмечался недавно при атаке нуклеофильного атома азота на сложноэфирную функцию в присутствии кетогруппы.⁴⁸ С другой стороны, умеренные выходы соединений **74** позволяют предполагать, что атака терминальной группой NH₂ на протонированный фуран также может иметь место, однако образующийся при этом продукт нестабилен, а вторичные превращения, приводящие к более стабильному соединению, в данном случае невозможны. В результате реакция подчиняется термодинамическому контролю, но наряду с пиридазино-изохинолонами **74** образуются также различные олигомерные продукты.

Соединения **74** были получены также из изокумаринов **57**, синтезированных рециклизацией соответствующих бензойных кислот (табл. 30). При действии гидразингидрата при комнатной температуре они дают соответствующие гидразоны **75**, которые при нагревании циклизуются с образованием пиридазино[1,6-*b*]изохинолонов **74**.^{46,47}

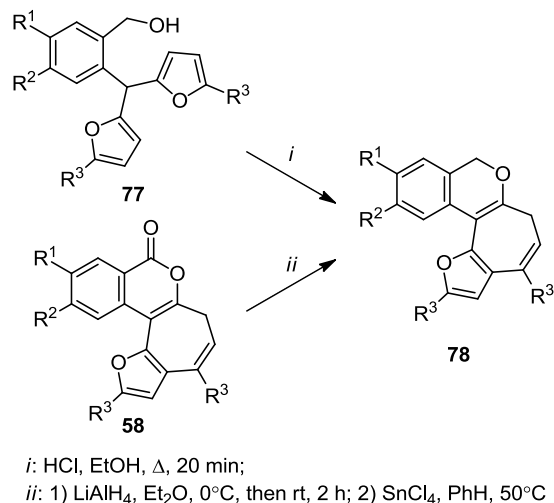
Таблица 30. Получение пиридазиноизохинолонов **74** из изокумаринов **57**

Изокумарин	R ¹	R ²	Гидразон	Пиридазиноизохинолон (выход, %)
57a	H	H	75a	74a (59)
57c	Cl	H	75b	74b (52)
57d	Br	H	75c	74c (54)
57g	I	H	75d	74d (54)
57f	H	Cl	75e	74e (49)
57e	H	Br	75f	74f (51)
57h	H	I	75g	74g (51)

Аналогично превращению изокумаринов **57** в трициклические пиридазиноизохинолоны **74**, тетрациклические изокумарины **58** при действии гидразингидрата превращаются в тетрациклические изохинолоны **76** (схема 24).⁴⁷

Схема 24

Еще одним примером реакции Бутина является рециклизация 2-(дифурилметил)бензиловых спиртов **77**, приводящая к образованию тетрациклических изохроменов **78** (табл. 31).^{49,50} Было показано, что эти соединения могут быть получены также восстановлением соответствующих изокумаринов **58**.⁵⁰

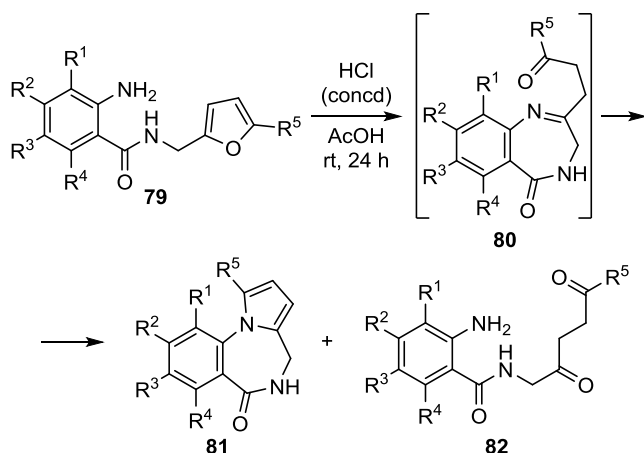
Таблица 31. Получение изохроменов **78**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	
				из 77	из 58
78a	H	H	Me	63	49
78b	Br	H	Me	61	
78c	Cl	H	Me	66	56
78d	H	Br	Me	57	52
78e	H	Cl	Me	55	
78f	OMe	H	Me	70	
78g	Br	H	Et	59	

Синтез пирролодiazепинов, пирролопиазинов и родственных соединений

В обсуждавшихся выше перегруппировках, приводящих к производным индола и изохинолина, нуклеофильный атом азота после образования первичного продукта рециклизации не мог участвовать во вторичных процессах, поскольку после образования нового ароматического цикла его реакционная способность значительно снижалась. Однако при использовании субстратов с большей длиной линкера между нуклеофильным атомом азота и фурановым циклом либо соединений, в которых атомы линкера не входят в состав ароматического фрагмента, возможны вторичные реакции с участием атома азота, приводящие к образованию сразу двух новых циклов в ходе одной синтетической стадии.

Так, Бутин с сотр. продемонстрировали, что кислотно-катализируемая рециклизация *N*-фурфуриламинов антрахиноновой кислоты **79** приводит к пирроло[1,2-*a*][1,4]-бензодиазепинам **81** через промежуточное образование бензодиазепинов **80**.^{51,52} В то же время было найдено, что в ряде случаев пирроло[1,2-*a*]-дiazепины **81** не образуются, а продуктом реакции является дикетон **82** (табл. 32). Этот результат был объяснен тем, что для этих субстратов циклизация в интермедиате **80**

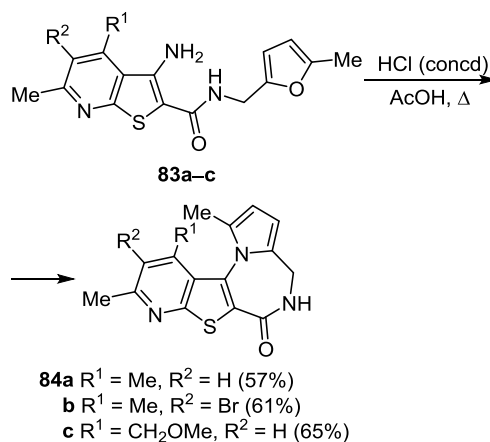
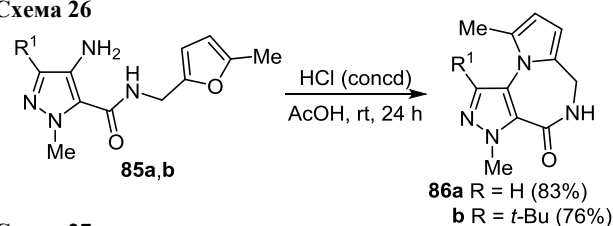
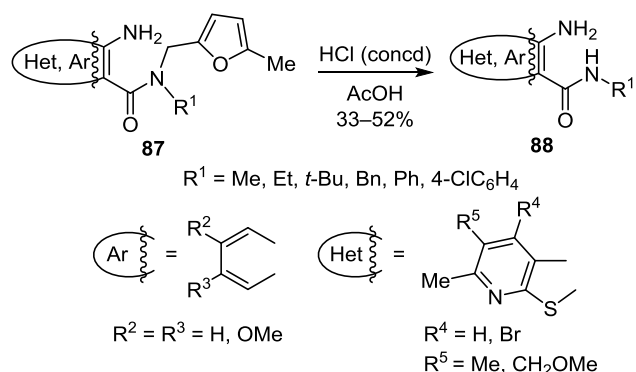
Таблица 32. Рециклизация *N*-фурфуриламидов антраниловой кислоты **79**

Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Продукт (выход, %)
79a	H	H	H	H	Me	81a (72)
79b	H	H	Br	H	Me	81b (65)
79c	H	H	Cl	H	Me	81c (75)
79d	H	OMe	OMe	H	Me	81d (78)
79e	Me	H	H	H	Me	81e (11), 82a (20)
79f	OMe	H	H	OMe	Me	81f (следы), 82b (32)
79g	H	H	H	H	Et	81g (70)
79h	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	82c (57)

встречает стерические затруднения и поэтому протекает медленнее, чем гидролиз связи C=N, ведущий к соединениям **82a–c**. Чтобы подтвердить данное предположение, diketоны **82a,b** нагревали в ледяной AcOH, что привело к образованию трициклов **81e,f** с выходами 75 и 62% соответственно.⁵² В этом случае использование безводных условий позволило подавить нежелательное направление превращения интермедиата **80**. Следует отметить, что данный метод синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]-бензодиазепинов **81** был использован недавно для получения соединений повышающих устойчивость растений к абиотическому стрессу.⁵³

Аналогичное превращение было осуществлено также с гетероциклическими аналогами антраниловой кислоты **83** и **85**, которые были превращены в соответствующие пирроло[1,2-*a*]дiazепины **84** и **86** (схемы 25, 26).^{51,52}

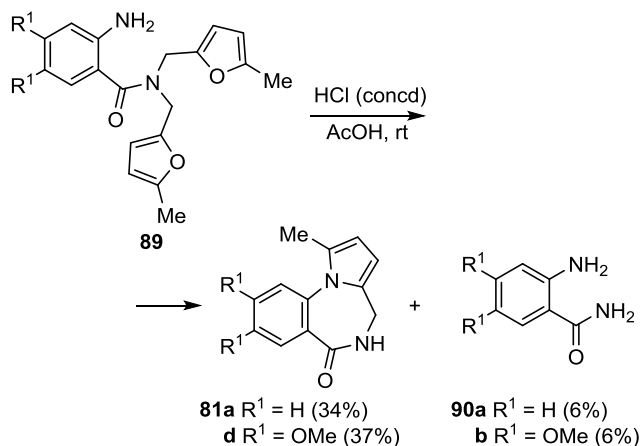
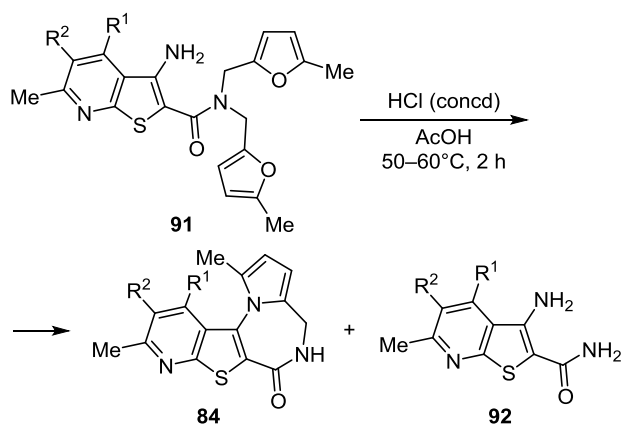
Рециклизацией *N*-алкил- и *N*-арил-*N*-фурфурил-амидов **87** аналогичные продукты не были получены. Это обусловлено, вероятно, легкостью протонирования амидной функции с дальнейшим отщеплением фурфурильного катиона, что приводит к осмолению реакционной смеси, из которой были выделены только амиды *орто*-аминокислот **88** (схема 27).^{52,54}

Схема 25**Схема 26****Схема 27**

При использовании *N,N*-бис(фурфурил)амидов антраниловых кислот **89** образуется смесь, включающая продукты отщепления фурфурильных групп, а также соединения **81**, являющиеся продуктами рециклизации монофурфуриламидов **79**. Было найдено, что пирролодiazепины **81** наиболее эффективно образуются при использовании концентрированной соляной кислоты в AcOH при комнатной температуре, однако даже в этих условиях выход продукта **81** не превышает 37%. Кроме того, наряду с пирролодiazепинами **81** с низкими выходами были получены *N*-незамещенные антранил-амиды **90** (схема 28).⁵⁴

N,N-Бис(фурфурил)амиды 3-аминотиенопиридин-2-карбонных кислот **91** в этих условиях образуют пирролодiazепины **84** лишь в следовых количествах, а наилучшие результаты были достигнуты при проведении реакции при нагревании до 50–60 °C в течение времени, необходимого для полного расходования промежуточно образующихся монофурфуриламидов **83** (табл. 33).⁵⁴

Схема 28

Таблица 33. Рециклизация *N,N*-бис(фурфурил)амидов 91

Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
91a	Me	H	84a (33)
			92a (14)
91b	Me	Br	84b (30)
			92b (17)
91c	CH ₂ OMe	H	84c (29)
			92c (12)
91d	CH ₂ OMe	Br	84d (28)
			92d (18)
91e	H	H	84e (23)
			92e (23)

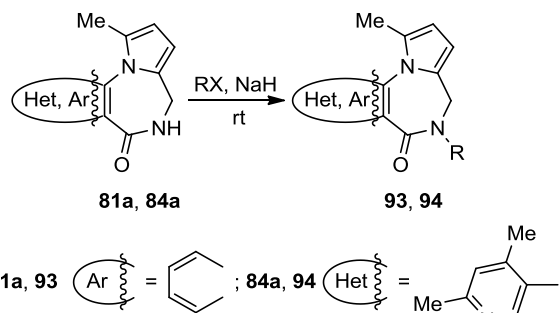
В то же время Строганова и Маликов сообщили, что *N*-арил-*N*-фурфуриламиды антраниловых кислот **87** могут быть превращены в соответствующие пирролодiazепины **93** при действии спиртового раствора HCl (табл. 34).⁵⁵

N-Алкильные производные пирролодiazепинов **93** и **94** были получены также алкилированием *N*-незамещенных соединений **81a** и **84a** соответственно (табл. 35).^{52,56}

Было показано, что разработанный метод может быть использован для синтеза пирролодiazепинов, не аннелированных к какому-либо ароматическому циклу. Так, кислотно-катализируемая рециклизация *N*-фурфуриламида 3-аминопропионовой кислоты **95** приводит к образованию пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепина **96** (схема 29).⁵²

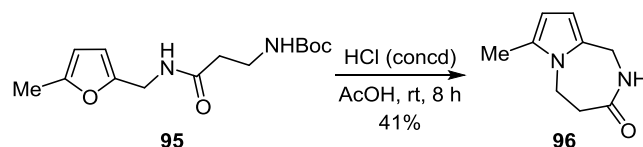
Таблица 34. Рециклизация *N*-арил-*N*-фурфурилантраниламидов **87** в пирролодiazепины **93**

Исходное соединение	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
87a	H	4-BrC ₆ H ₄	93a (54)
87b	OMe	4-BrC ₆ H ₄	93b (60)
87c	OMe	4-MeC ₆ H ₄	93c (62)
87d	OMe	Ph	93s (53)

Таблица 35. Алкилирование пирролодiazепинов **81a** и **84a**

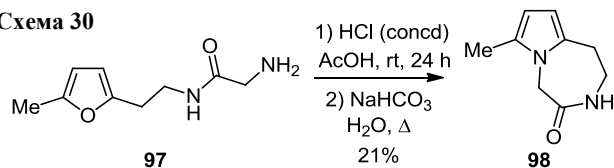
RX	Время реакции, ч	Продукт (выход, %)
MeI	6	93e (95)
		94a (79)
EtBr	6	93f (93)
		94b (87)
<i>n</i> -Pr	5	93g (54)
	6	94c (87)
<i>i</i> -PrI	5	93h (75)
	6	94d (86)
BnCl	48	93i (85)
EtO ₂ CCH ₂ I	24	93j (67)
<i>t</i> -BuNHCOCH ₂ Cl	8	93k (96)
4-MeC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ Cl	10	93l (76)
	24	94d (91)
4-MeOC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ Cl	10	93m (83)
	24	94e (69)
4-MeC(O)C ₆ H ₄ NHCOCH ₂ Cl	14	93n (56)
	24	94f (88)
2-MeO ₂ CC ₆ H ₄ NHCOCH ₂ Cl	14	93o (48)
	24	94g (84)
2,4-Me ₂ C ₆ H ₄ NHCOCH ₂ Cl	24	94h (71)

Схема 29



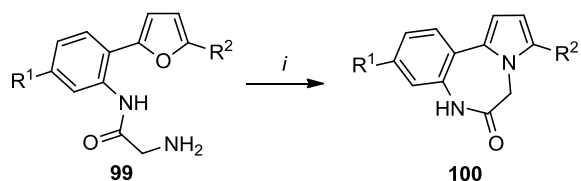
Аналогичный подход был успешно применен и для получения изомерного пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепина **98** (схема 30).⁵⁷ Однако в этом случае рециклизация протекала не как домино-реакция, а как одно-реакторный процесс с последовательным добавлением реагентов. При получении соединения **98** реакционную смесь после действия на субстрат **97** соляной кислоты в AcOH, обрабатывали NaHCO₃, доводя pH среды до ~7, и нагревали до кипения.

Схема 30



В родственном однократном превращении глицил-амидов **99** в пирроло[1,2-*d*][1,4]бензодиазепины **100** добавляли такое количество NaHCO₃, чтобы нейтрализовать только соляную кислоту, после чего реакционную смесь кипятили дополнительно 20 мин. Выходы продуктов **100** невысоки (табл. 36), что было объяснено неполной конверсией субстратов.⁵⁸

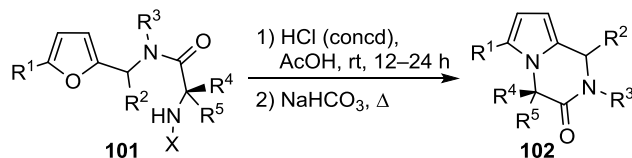
Для синтеза пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепина **96** в качестве субстрата использовался *N*-фурфуриламид β-аланина **95** (схема 29), а для синтеза изомерного

Таблица 36. Рециклизация *N*-(2-фурилфенил)амидов глицина **99**

i: 1) HCl (concd), AcOH, Δ, 40 min; 2) NaHCO₃; 3) AcOH, Δ, 20 min

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
100a	H	Me	31
100b	Me	Me	34
100c	Cl	Me	36
100d	OMe	Me	42
100e	H	Et	30
100f	Cl	Et	29

пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепина **98** – *N*-гомофурфурил-амид глицина **97** (схема 30). Очевидно, использование *N*-фурфуриламидов α-аминокислот должно приводить к производным пиррола, аннелированным не к семи-, а к шестичленным циклам. Действительно, общий характер обсуждаемого процесса был доказан превращением амидов **101** в производные пирроло[1,2-*a*]пиазина **102** (табл. 37).^{59,60} Нужно отметить, что

Таблица 37. Рециклизация *N*-фурфуриламидов α-аминокислот **101** в пирроло[1,2-*a*]пиазины **102**

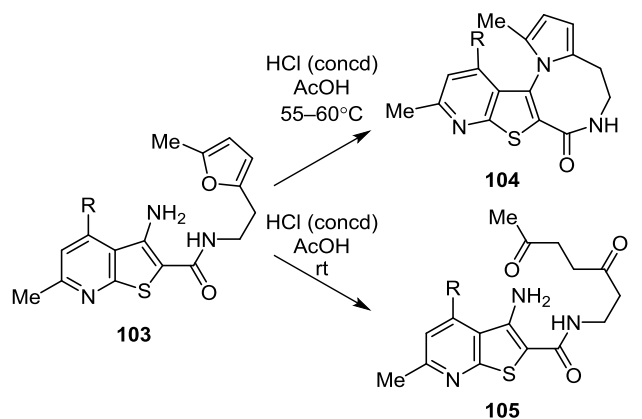
Исходное соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	Продукт (выход, %)
101a	Me	H	H	H	H	H	102a (67)
101b	Me	H	H	H	H	Boc	102a (86)
101c	Et	H	H	H	H	H	102b (65)
101d	<i>t</i> -Bu	H	H	H	H	H	102c (73)
101e	Me	Ph	H	H	H	H	102d (32)
101f	Me	H	H	H	H	H	102e (15)
101g	Me	H	2-FC ₆ H ₄	H	H	H	102f (74)
101h	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	H	H	H	102g (69)
101i	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	H	H	102h (62)
101j	Me	H	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	102i (69)
101k	Me	H	4-FC ₆ H ₄	H	H	H	102j (67)
101l	Me	H	4-F ₃ CC ₆ H ₄	H	H	H	102k (70)
101m	Me	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	H	H	H	102l (59)
101n	Me	H	H		Me, H	H	102m (65)
101o	Me	H	H	H	Me	Boc	102n (89)
101p	Me	H	H		<i>i</i> -Pr, H	H	102o (57)
101q	Me	H	H	H	<i>i</i> -Pr	Boc	102p (90)
101r	Me	H	H	H	<i>i</i> -Bu	Boc	102q (92)
101s	Me	H	H	H	<i>s</i> -Bu	Boc	102r (91)
101t	Me	H	H	H	Bn	Boc	102s (85)
101u	Me	H	H	H	MeCH(OH)	Boc	102t (83)
101v	Me	H	H	H	4-HOC ₆ H ₄ CH ₂	Boc	102u (88)
101w	Me	H	H	H	(Индол-3-ил)CH ₂	Boc	102v (89)
101x	Me	H	H	H	HOCH ₂	Boc	102w (77)
101y	Me	H	H	HOCH ₂	H	Boc	102x (79)
101z	Me	H	H	Bn	H	Boc	102y (85)
101aa	Me	H	H	H	MeSCH ₂ CH ₂	Boc	102z (86)

выходы целевых соединений **102** при использовании *N*-Вос производных α -аминокислот были существенно выше, чем при введении в реакцию субстратов с терминальной группой NH_2 (табл. 37).^{59,60} Как и в случае синтеза пирролодiazепинов, введение заместителя к фурфурильному атому углерода (соединения **101e,f**) приводит к значительному уменьшению выхода целевого продукта в результате отщепления более стабильного фурфурильного катиона. Напротив, наличие заместителя на фурфурильном атоме азота не препятствует протеканию этой рециклизации.

Более того, данный метод оказался эффективен даже для синтеза восьмичленных циклов: при нагревании с соляной кислотой в AcOH *N*-гомофурфуриламиды **103** превращались в пирролодiazецины **104**, в то время как при комнатной температуре эти соединения превращались в дикетоны **105** (табл. 38).⁶¹

Таким образом, реакция Бутина представляет собой общий метод превращения фуранов в другие гетероциклы, основанный на использовании фуранов как синтетических эквивалентов 1,4-дикетонов, причем новый цикл образуется в результате внутримолекулярной атаки нуклеофильного фрагмента, связанного с фурановым циклом линкером подходящей длины, на одну из скрытых карбонильных групп (схема 31). Вторая скрытая карбонильная группа при этом либо проявляется, либо принимает участие во вторичных процессах циклизации. В первом случае продуктами реакции Бутина являются, в зависимости от длины линкера и природы нуклеофильной группы, фураны,

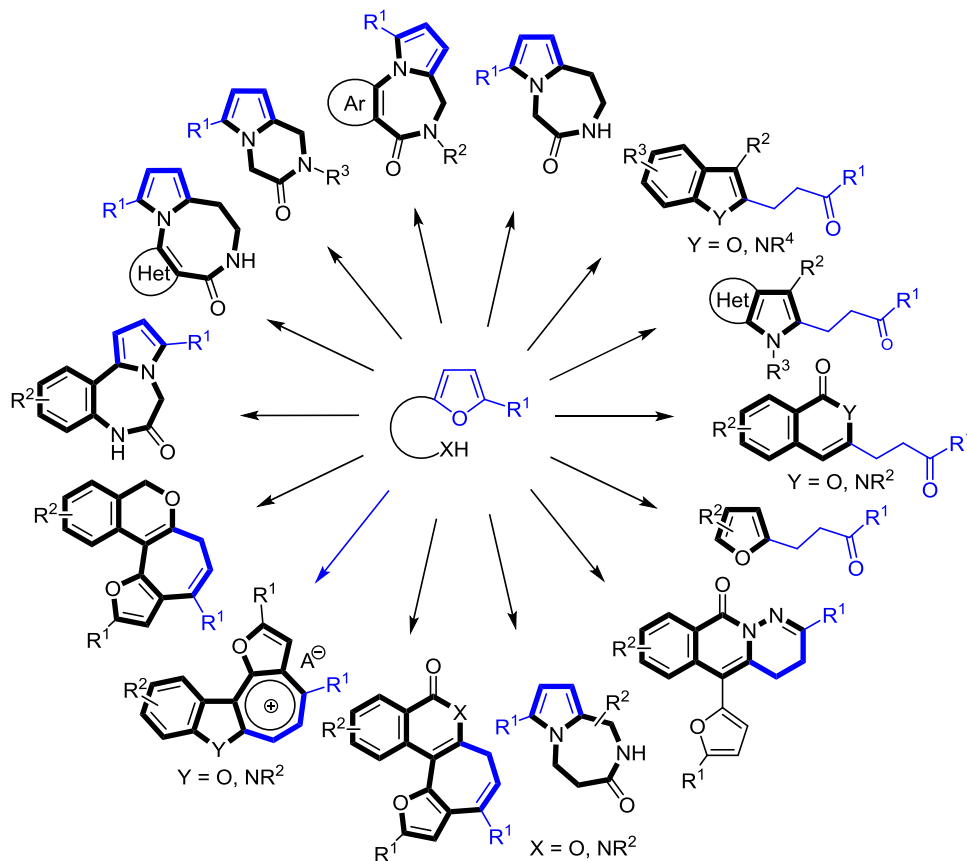
Таблица 38. Синтез пирроло[1,2-*a*]дiazецинов **104** и дикетонов **105**



Исходное соединение	R	Диазепин, (выход, %)	Дикетон (выход, %)
103a	H	104a (52)	105a (70)
103b	Me	104b (56)	105b (67)
103c	CH_2OMe	104c (43)	105c (63)

бензофураны, индолы, изокумарины, изохромоны, изохинолоны (содержащие 3-оксоалкильный фрагмент, пригодный для дальнейшей модификации), а также их аналоги, в которых бензольный цикл замещен гетероароматическим (например, пирролотиофены). Во втором случае вторичная циклизация может протекать в результате атаки высвободившейся карбонильной

Схема 31



группы на атом азота образовавшегося пиррольного цикла, приводя к бензо- или гетареноаннелированным пирролизинам либо на связанный с этим циклом (гетеро)-ароматический фрагмент, давая тетрациклические производные циклогепта[*b*]фурана (1-оксазулена) – [1]бензофуоро[2,3-*h*][1]оксазулены, производные индолоксазулена, изохромонооксазулена, изохинолинооксазулена и т. д., а также соответствующие оксазуленевые соли. Кроме того, правильный выбор субстратов для проведения реакции Бутина позволяет получать такие ценные гетероциклические соединения, как пирроло[1,2-*a*]- и пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепины, их бензо- или гетареноаннелированные производные, пирроло[1,2-*a*]пиазины, пиридазино[1,6-*b*]изохинолины. Схема 31 суммирует результаты синтеза различных гетероциклических соединений по реакции Бутина. Очевидно, возможно и дальнейшее расширение сферы применимости реакции Бутина за счет использования других нуклеофильных атомов, варьирования длины линкера и природы образующих его атомов.

Необходимо отметить, что реакция Бутина имеет большой потенциал для промышленного тонкого органического синтеза, поскольку простейшие фураны являются важнейшими полупродуктами ("молекулярными платформами") переработки биомассы, а следовательно имеется практически неисчерпаемый возобновляемый источник субстратов для этой реакции. Важно также, что синтез производных фурана, содержащих подходящий нуклеофильный фрагмент, из простейших производных фурана и их рециклизация могут быть проведены в режиме домино-реакции, что обеспечивает быстрое усложнение структуры за минимальное количество стадий. Все это, вместе взятое, делает реакцию Бутина чрезвычайно ценным процессом в современной органической химии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (государственное задание № 4.246.2014/К и № 2754).

Список литературы

- Gribble, G. W. *Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery*; Wiley & Sons: Weinheim, 2016, p. 313.
- Jurjew, J. K. *Chem. Ber.* **1936**, 69, 1002.
- Butin, A. V.; Zavodnik, V. E.; Kul'nevich, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 835. [Химия гетероцикл. соединений **1992**, 997.]
- Butin, A. V.; Krapivin, G. D.; Zavodnik, V. E.; Kul'nevich, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 524. [Химия гетероцикл. соединений **1993**, 616.]
- Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G.; Butin, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2999.
- Zhuravlev, S. V.; Kul'nevich, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 478. [Химия гетероцикл. соединений **1983**, 597.]
- Riad, A.; Mouloungui, Z.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 3169.
- Gutnov, A. V.; Abaev, V. T.; Butin, A. V.; Zavodnik, V. E.; Kul'nevich, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 141. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 162.]

- Abaev, V. T.; Gutnov, A. V.; Butin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 529. [Химия гетероцикл. соединений **1998**, 603.]
- Dmitriev, A. S.; Abaev, V. T.; Bender, W.; Butin, A. V. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9437.
- Gutnov, A. V.; Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Krapivin, G. D.; Zavodnik, V. E. *Molecules* **1999**, 4, 204.
- Butin, A. V.; Gutnov, A. V.; Abaev, V. T.; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 762. [Химия гетероцикл. соединений **1998**, 883.]
- Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Kul'nevich, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 963. [Химия гетероцикл. соединений **1992**, 1142.]
- Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Zavodnik, V. E.; Kul'nevich, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 534. [Химия гетероцикл. соединений **1993**, 627.]
- Butin, A. V.; Kostyukova, O. N.; Tsiunchik, F. A.; Uchuskin, M. G.; Serdyuk, O. V.; Trushkov, I. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 684.
- Abaev, V. T.; Kadieva, M. G.; Butin, A. V.; Krapivin, G. D.; Oganessian, E. T.; Zavodnik, V. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 1261. [Химия гетероцикл. соединений **2000**, 1464.]
- Yin, B.; Yu, H.; Li, Z.; Zhong, W.; Gu, W. *Synthesis* **2012**, 3735.
- Dhiman, S.; Ramasastry, S. S. V. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10427.
- Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2031.
- Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Stroganova, T. A.; Bender, W.; Krapivin, G. D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 474.
- Kuznetsov, A.; Makarov, A.; Rubtsov, A. E.; Butin, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12144.
- Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Stroganova, T. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 623.
- Smirnov, S. K.; Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Didenko, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 929. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1098.]
- Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Abaev, V. T.; Zavodnik, V. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 1393. [Химия гетероцикл. соединений **1997**, 1614.]
- Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Trushkov, I. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 20.
- Butin, A. V.; Smirnov, S. K.; Tsiunchik, F. A.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V. *Synthesis* **2008**, 2943.
- Butin, A. V.; Kostyukova, N. O.; Tsiunchik, F. A.; Lysenko, S. A.; Trushkov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 117. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 137.]
- Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Elizarova, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47, 22. [Химия гетероцикл. соединений **2011**, 33.]
- Kosulina, D. Y.; Vasilin, V. K.; Stroganova, T. A.; Kaklyugina, T. Y.; Krapivin, G. D. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 309.
- Kosulina, D. Y.; Vasilin, V. K.; Stroganova, T. A.; Sbitneva, E. A.; Butin, A. V.; Krapivin, G. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1105. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1380.]
- Uchuskin, M. G.; Molodtsova, N. V.; Lysenko, S. A.; Strel'nikov, V. N.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2508.
- Butin, A. V.; Smirnov, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8443.
- Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Stroganova, T. A.; Gutnov, A. V. *Molecules* **1997**, 2, 62.

34. Uchuskin, M. G.; Molodtsova, N. V.; Abaev, V. T.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4252.
35. Abaev, V. T.; Plieva, A. T.; Chalikidi, P. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4150.
36. Yin, B.; Zhang, X.; Zhang, X.; Peng, H.; Zhou, W.; Liu, B.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2015**, 6126.
37. Makarov, A. S.; Merkushev, A. A.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2192.
38. Butin, A. V.; Dmitriev, A. S.; Uchuskin, M. G.; Abaev, V. T.; Trushkov, I. V. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 1569.
39. Abaev, V. T.; Dmitriev, A. S.; Podelyakin, S. A.; Butin, A. V.; Gutnov, A. V. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1195.
40. Gutnov, A. V.; Abaev, V. T.; Butin, A. V.; Dmitriev, A. S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8685.
41. Dmitriev, A. S.; Podelyakin, S. A.; Abaev, V. T.; Butin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 1194. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1400.]
42. Shpuntov, P. M.; Shcherbinin, V. A.; Abaev, V. T.; Butin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1483.
43. Abaev, V. T.; Osipova, A. A.; Butin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 785. [Химия гетероцикл. соединений **2001**, 849.]
44. Dmitriev, A. S.; Abaev, V. T.; Butin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 1197. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1402.]
45. Frakenpohl, J.; Zeiss, H.-J.; Heinemann, I.; Willms, L.; Müller, T.; Busch, M.; Von Koskull-Doering, P.; Rosinger, C. H.; Dittgen, J.; Hills, M. J. US Patent 20140302987.
46. Butin, A. V.; Dmitriev, A. S.; Abaev, V. T.; Zavodnik, V. E. *Synlett* **2006**, 3431.
47. Butin, A. V.; Dmitriev, A. S.; Kostyukova, O. N.; Abaev, V. T.; Trushkov, I. V. *Synthesis* **2007**, 2208.
48. Ivanov, K. L.; Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 4975.
49. Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Mel'chin, V. V.; Dmitriev, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8439.
50. Butin, A. V.; Abaev, V. T.; Mel'chin, V. V.; Dmitriev, A. S.; Pilipenko, A. S.; Shashkov, A. S. *Synthesis* **2008**, 1798.
51. Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Nevolina, T. A.; Krapivin, G. D. *Synlett* **2007**, 1106.
52. Butin, A. V.; Nevolina, T. A.; Shcherbinin, V. A.; Trushkov, I. V.; Cheshkov, D. A.; Krapivin, G. D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3316.
53. Frakenpohl, J.; Heinemann, I.; Müller, T.; Bojack, G.; Dittgen, J.; Von Koskull-Doering, P.; Schmutzler, D.; Hills, M. J.; Ruiz-Santaella Moreno, J. P. US Patent 20150218110.
54. Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Zelenskaya, E. A.; Red'kin, V. M.; Krapivin, G. D. *Synthesis* **2008**, 3088.
55. Stroganova, T. A.; Malikov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, 45, 1149. [Химия гетероцикл. соединений **2009**, 1431.]
56. Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Krapivin, G. D.; Strelkov, V. D.; Dyadyuchenko, L. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 45. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 45.]
57. Shcherbinin, V. A.; Nevolina, T. A.; Butin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 46, 1542. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 1903.]
58. Nevolina, T. A.; Shcherbinin, V. A.; Serdyuk, O. V.; Butin, A. V. *Synthesis* **2011**, 3547.
59. Bhowmik, S.; Kumar, A. K. S.; Batra, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2251.
60. Trushkov, I. V.; Nevolina, T. A.; Shcherbinin, V. A.; Sorotskaya, L. N.; Butin, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3974.
61. Stroganova, T. A.; Vasilin, V. K.; Krapivin, G. D. *Synlett* **2016**, 1569.