

Д. Л. Таршиц*, Н. М. Пржиялговская^а, В. Н. Буянов^а, С. Ю. Тарасов^б

**ЭТИНИЛИНДОЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ.
МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ**

(ОБЗОР)

В обзоре приводятся сведения о способах получения этинилиндолов и их производных. Подробно рассмотрен весь круг превращений этих соединений. Показано, что индолы, содержащие высоко ненасыщенные группировки, интересны не только как объекты для проведения фундаментальных исследований, но могут с успехом применяться и для решения различных практических задач.

Ключевые слова: ацетиленовые производные индола, этинилиндолы, методы получения, химические превращения, применение.

Среди обширного семейства различных производных индола важное место занимают ацетиленилиндолы и родоначальники этого ряда соединений – этинилиндолы. Наличие в молекуле одновременно индольного ядра и тройной связи – фрагментов, обладающих высокой реакционной способностью, позволяет с успехом использовать данные структуры для решения широкого круга практических задач, включая получение самых разнообразных производных индола, целенаправленный синтез соединений с заданной структурой и свойствами. Им отводится также ключевая роль при проведении исследований, направленных на получение структур, природные аналоги которых обладают высокой биологической активностью. Из индолилацетиленов уже получены лекарственные препараты с ярко выраженной профилактической и терапевтической активностью, успешно используемой при лечении воспалительных процессов и заболеваний, сопутствующих ожирению, диабету, аллергии. На их основе также был разработан синтез веществ, обладающих как антипсихотическим действием, так и показавшим хороший эффект при лечении остеопороза [1–7].

В свете сказанного выше не вызывает никаких сомнений, что направление исследований, объектами которых являются производные индола, содержащие в своем составе высоко ненасыщенные группировки, представляются важными и актуальными.

Цель данного обзора – на основании литературных источников и результатов собственных исследований дать представление о методах получения этинилиндолов и их производных, рассмотреть химические свойства данного класса соединений и пути их практического применения.

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

1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭТИНИЛИНДОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

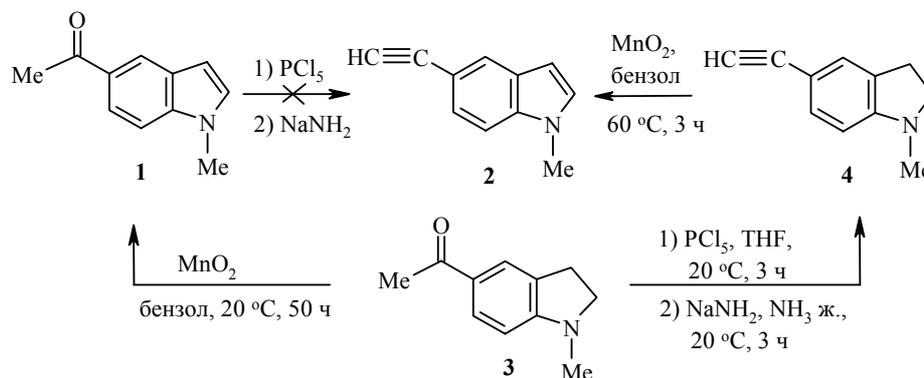
Из имеющихся на сегодняшний день в литературе данных о методах получения этинилиндолов и их производных видно, что все они заключаются либо в последовательном ступенчатом преобразовании функциональных заместителей, связанных непосредственно с индольным циклом, либо во введении уже готовой ацетиленовой группировки в гетероциклическое ядро. Первая группа включает в себя реакции элиминирования дигалогенидов, фрагментирования β -хлоракролеинов, N-ацилхлорвинилиндолов и силилацетиленов, термическое расщепление третичных ацетиленовых спиртов, изоксазолонов, 1,3-диоксандионов, щелочное расщепление ацильных производных основания Фишера. Во втором случае речь идет о реакциях сочетания индолилгалогенидов с ацетиленидами меди или терминальными алкинами, либо о гетероциклизации ароматических аминов, уже содержащих в ядре фрагменты, как с концевыми, так и неконцевыми тройными связями.

1.1. Методы, основанные на преобразовании функциональных заместителей, связанных с индольным ядром

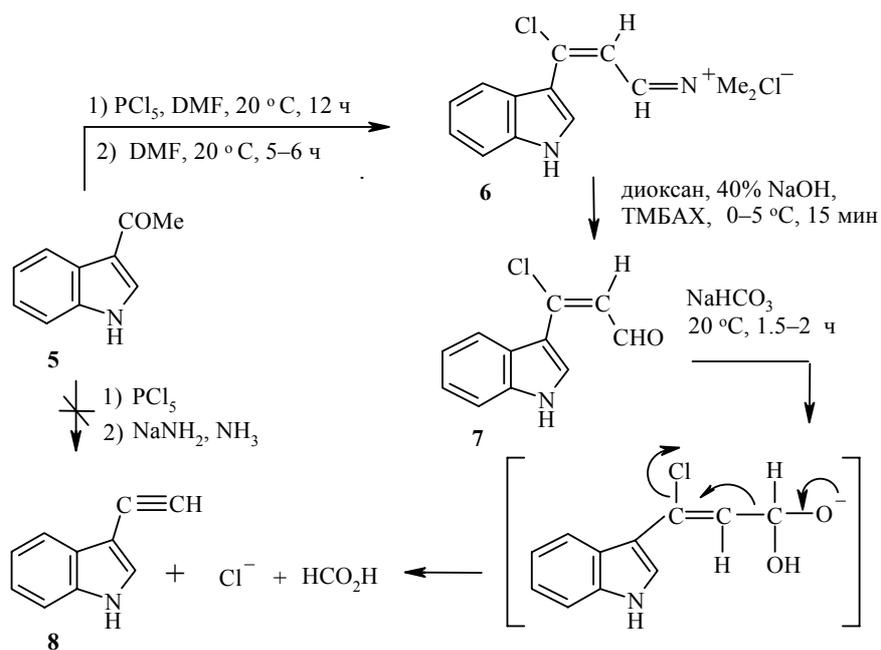
Первые попытки превращения 5-ацетил-1-метилиндола (**1**) в соответствующий этинилиндол последовательным действием PCl_5 и NaNH_2 оказались безуспешными [8].

Поставленную задачу удалось решить, применив индол-индолиновый метод, позволяющий с хорошими выходами получать различные труднодоступные функционально замещенные индолы [9, 10].

Действительно, окисление 1-метил-5-этинилиндолина (**4**) диоксидом марганца в бензоле приводит к 1-метил-5-этинилиндолу (**2**) с выходом 97%. При повышенной температуре время реакции дегидрирования сокращается в несколько раз без уменьшения выхода [8]. Исходный индолин **4** получали с выходом ~45% обработкой 5-ацетил-1-метилиндолина (**3**) сначала PCl_5 в абсолютном ТГФ, а затем амидом натрия в жидком аммиаке [11].

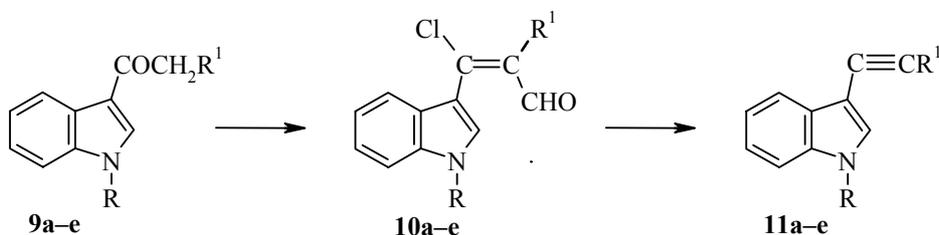


Превратить связанную с индольным ядром 3-ацетильную группу в этилильную удалось щелочным гидролизом 3-индолилхлоракролеина (**7**) в диоксане при температуре 0–5 °С в присутствии каталитического количества триметилбензиламмонийхлорида, выход 3-этилинидола (**8**) составил 34%. Соединение **7** получали, в свою очередь, с выходом 60% конденсацией 3-ацетилиндола **5** с комплексом Вильсмайера и последующим действием насыщенным холодным раствором бикарбоната натрия на образующую иммониевую соль **6** без выделения ее из реакционной смеси. Попытки же синтеза 3-этилинидола (**8**) обработкой 3-ацетилиндола **5** сначала PCl_5 , а затем NaNH_2 в жидком аммиаке оказались безрезультатными и в этом случае [12].



ТМБАХ – триметилбензиламмонийхлорид

Аналогичное щелочное расщепление N-замещенных индолил-β-хлоракролеинов **10a–e** успешно приводит к 3-ацетилинидолам **11a–e**. Требуемые для этого ключевые индолилхлоральдегиды **10a–e** были получены с выходами 53–59% (соединения **10d** и **10e** не выделяют из реакционной смеси) в тех же условиях, что и акролеин **7** при обработке соответствующих кетонов **9a–e** комплексом Вильсмайера [2, 13, 14].

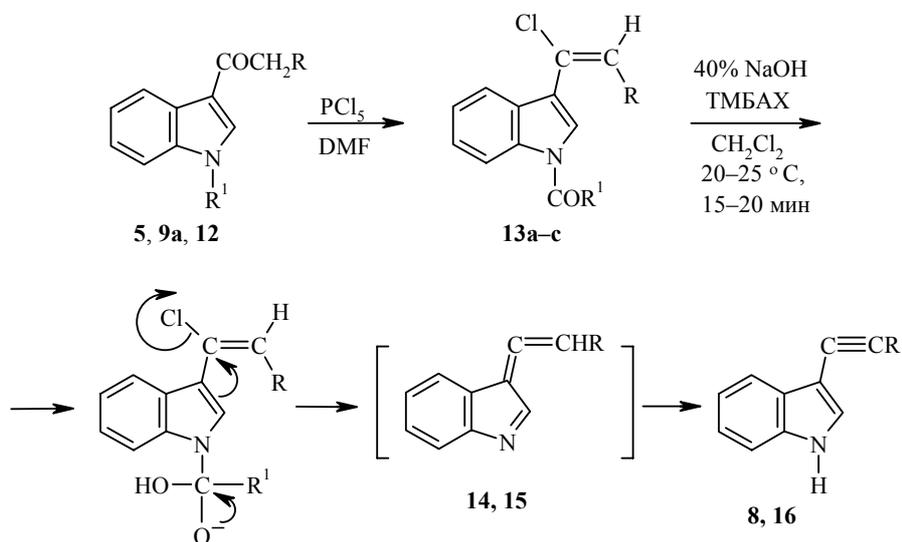


a R = COMe, R¹ = H, **b** R = CH₂Ph, R¹ = H, **c** R = H, R¹ = Ph, **d** R = H, R¹ = 3-индолил,
e R = Ph, R¹ = H. Соединение (выход, %): **11 a** (30); **b** и **c** (по 35); **d** (8); **e** (80)

При конденсации кетонов **5**, **9a** и **12** с комплексом Вильсмайера поими-

мо соответствующих индолилхлоракролеинов были получены с выходами ~10% N-ацил-3-(1-хлорвинил)индолы **13a-c**. Их обработка 40% раствором NaOH в присутствии каталитического количества триметилбензиламмонийхлорида приводила с выходами 30 и 4% к 3-этинилиндолу (**8**) и 3-индолилфурфурилацетилену (**16**). Необходимо отметить, что 3-индолил-ацетилены **11c-d** являются индольными аналогами толана – дифенил-ацетилен – соединения, применяемого в качестве сцинтиллятора, а алкины **11e** и **16** представляют собой индольные аналоги оксида карлина – 2-фурилбензилацетилен, входящего в состав эфирного масла, выделенного из корней растения *Carlina acauera* и обладающего антибиотическими свойствами [13–15].

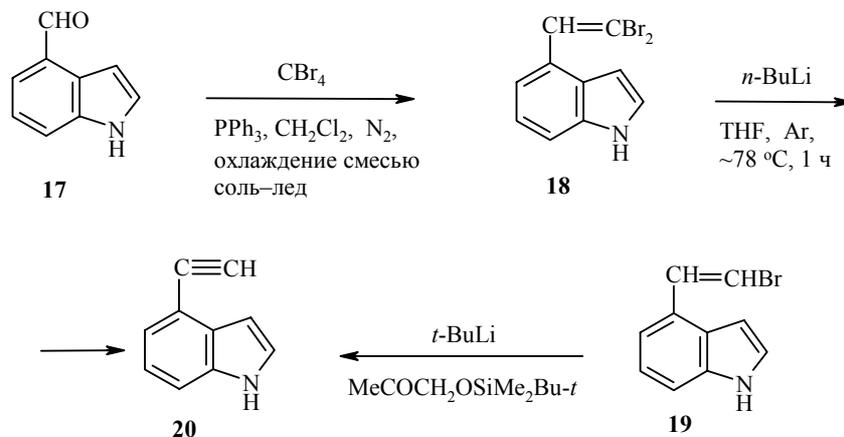
На основании полученных результатов авторами было сделано предположение, что происходящее превращение хлорвинилиндолов **13a-c** в индолилалкины **8** и **16** начинается с нуклеофильной атаки гидроксид-анионом ацильного атома углерода молекулы хлорвинилиндола и протекает через образование промежуточных неустойчивых алленовых производных индоленинов **14** и **15**.



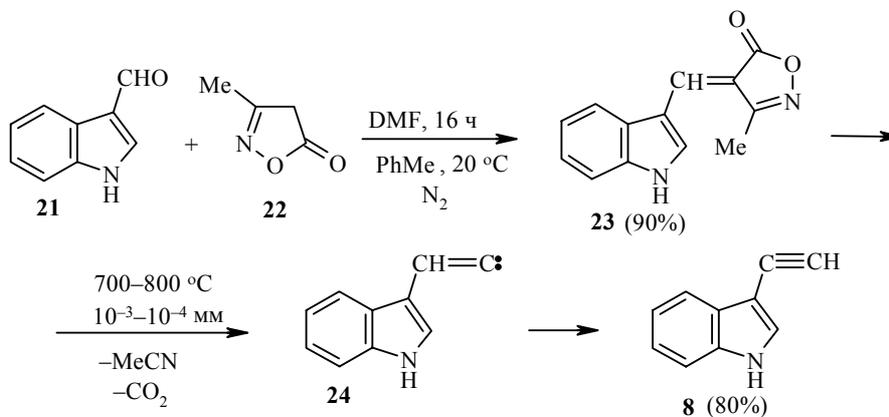
5, 8, 13a, 14 $R = R^1 = \text{H}$; **9a, 13b** $R = \text{H}, R^1 = \text{COMe}$;
12, 13c, 15, 16 $R = 2\text{-фурурил}, 12, 13c R^1 = \text{H}$

Трансформация *gem*-дигалогенидного фрагмента, связанного непосредственно с индольным ядром, в этинильный в присутствии сильного основания была осуществлена А. Р. Козиковским с сотрудниками [16]. Ими в результате обработки индолилвинилдибромида **18** *n*-бутиллитием в тетрагидрофуране при температуре ~78 °С в атмосфере аргона получен с выходом 97% 4-этинилиндол **20**. Исходный дибромид **18** авторы получали с выходом 90% из 4-формилиндола (**17**) действием на него в хлористом метиле (дибромметиле)трифенилфосфина, образующегося *in situ* из четырехбромистого углерода и трифенилфосфина. При реакции же индолилбромид **19** с *tert*-бутиллитием, проводимом в (*tert*-бутил-

диметилсилиокси)ацетоне, наблюдалось образование смеси различных продуктов, из которой 4-этинилиндол **20** был выделен лишь с выходом 10%.

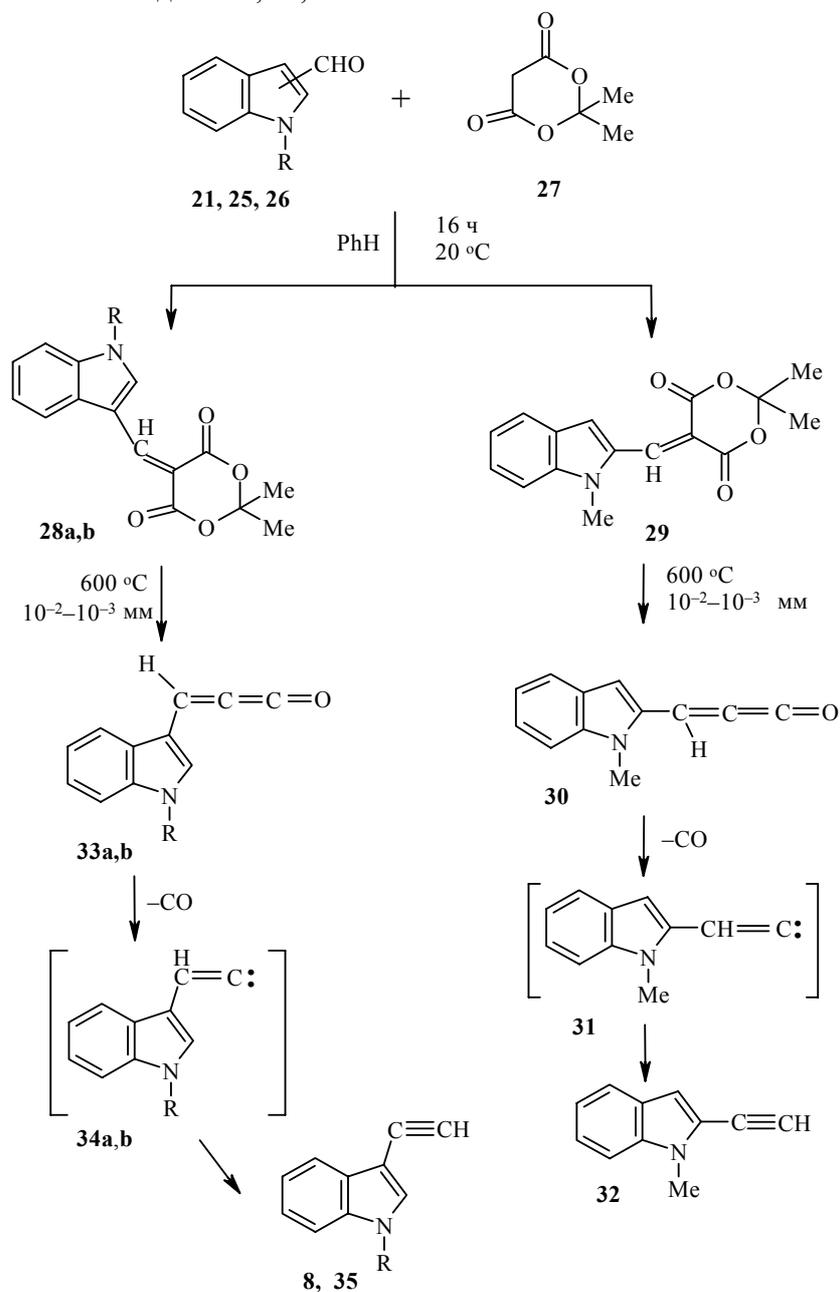


3-Этинилиндол (**8**) синтезирован с высоким выходом термическим расщеплением 3-метил-4-(3-индолилметил)-5(4Н)-изоксазолон (**23**) при 700–800 °С и давлении 10^{-3} – 10^{-4} мм [17]. Необходимый изоксазолон **23** получали с выходом 90% конденсацией 3-формилиндола (**21**) с 3-метил-5(4Н)-изоксазолоном (**22**). По-видимому, превращение изоксазолон **23** в индол **8** протекает через образование промежуточного карбена **24**. Этот метод оказался вполне пригодным и для синтеза других труднодоступных традиционными способами терминальных гетарилацетиленов [17].



Проводимое в аналогичных условиях термическое расщепление 5-(3- и 2-индолилметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионов **28a–b** и **29**, образующихся с высокими выходами по реакции Кнёвенагеля 2-(3)-формилиндолов **21**, **25**, **26** с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом **27** (кислота Мелдрума) в бензоле при $\sim 20^\circ\text{C}$ в течение 24 ч, давало серию этинилиндолов **8**, **32**, **35** со свободным и замещенным положением 1 цикла. Однако их выходы оказались низкими (6–20%) [18]. Вероятный механизм образования индолилалкинов **8**, **32**, **35** заключается, по мнению авторов, в превращении при термической обработке дионов **28a–b**, **29** в индолилметилкетены **30**, **33a,b**. Затем следует отщепление от них

молекулы оксида углерода, приводящее через промежуточные карбены **31**, **34a,b** к этинилиндолам **8**, **32**, **35**.

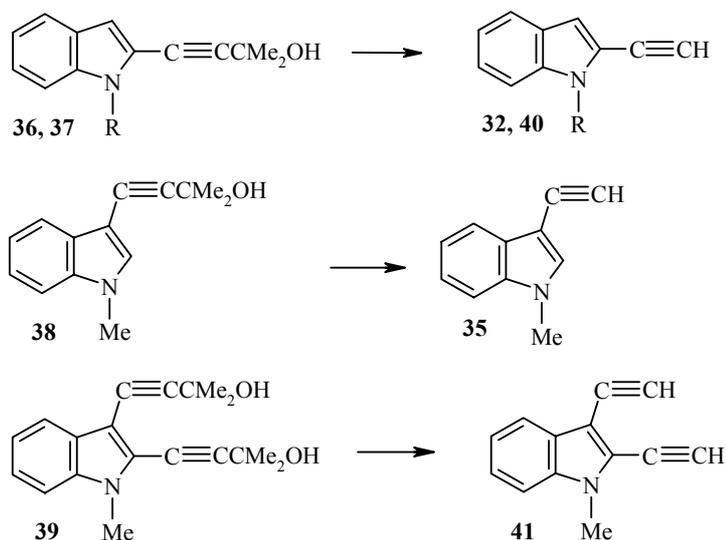


8 R = H; **21** 3-CHO, R = H; **25** 3-CHO, R = Me; **26** 2-CHO, R = Me ;
28 a R = H, **b** R = Me; **35** R = Me

Термическое расщепление третичных α -ацетиленовых спиртов при нагревании со щелочью или гидридом натрия приводит к образованию терминальных арил- и гетарилацетиленов (данный метод синтеза алкинов с концевой тройной связью известен из литературы, как обратная реакция

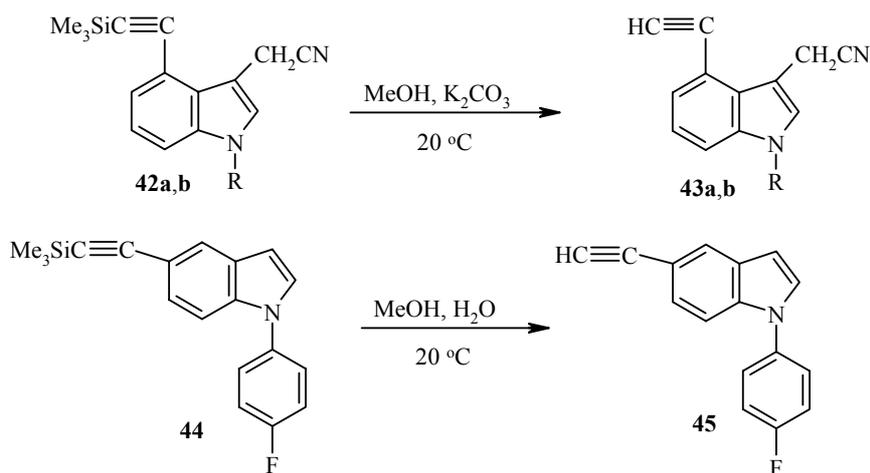
Фаворского) [19–25]. Этим методом индолилкарбинолы **36–39** были

успешно превращены в этинилиндолы **32**, **35**, **40**, **41** [26, 27]. Чтобы избежать осмоления, сопровождающего зачастую процесс "сухого" расщепления, фрагментирование спирта **37** осуществляли при 120–130 °С и давлении 1.5–4 мм в высококипящем масле "Алкарен" 15% гидроксидом калия, а спиртов **36**, **38** и **39** – прокаленным порошкообразным КОН с одновременной отгонкой образующихся в этих условиях индолилалкинов.



36, **40** R = H; **32**, **37** R = Me. Выход, %: **32** (82); **40** и **41** (по 50); **35** (57)

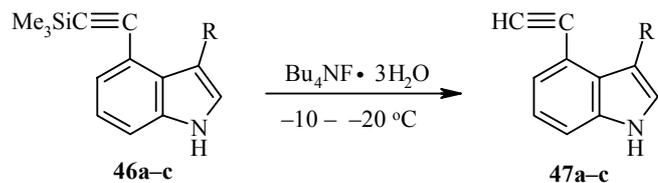
Из индолилсилилацетиленов **42a,b** при обработке карбонатом калия в метаноле получены этинилиндолы **43a,b**, а из соединения **44** при действии водно-метанольного раствора КОН – 1-(4-фторфенил)-5-этинилиндол (**45**) [5, 28]. В обоих случаях десилилирование происходит в очень мягких условиях (~20 °С).



42, **43 a** R = H, **b** R = Me. Соединение (выход, %): **43a** (67), **43b** (61), **45** (35)

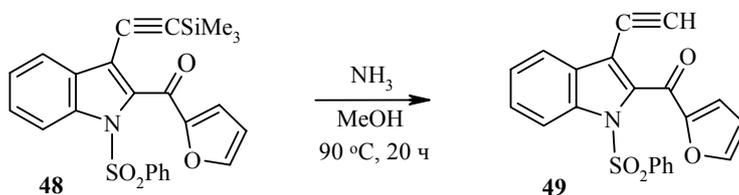
Десилилирование 4-индолилсилилацетиленов **46a–c**, проводимое в ТГФ при –10 – –20 °С в присутствии тригидрата тетрабутиламмонийфторида,

давало с высокими выходами 3-замещенные 4-этинилиндолы **47a–c** [29].

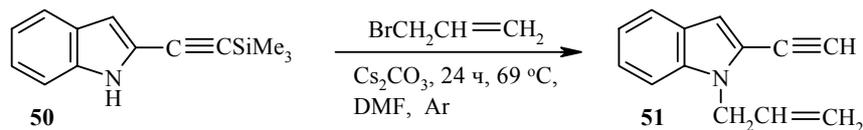


46, 47 a R = CHO (74%), **b** R = CH=CHNO₂ (67%), **c** R = (CH₂)₂NO₂ (71%)

В значительно более жестких условиях (90 °С, 20 ч) происходило удаление силильной защиты при обработке индолилалкина **48** аммиачнометанольным раствором, приводящее к образованию 1-фенилсульфонил-2-фурил-3-этинилиндол (**49**) с выходом 70% [6].

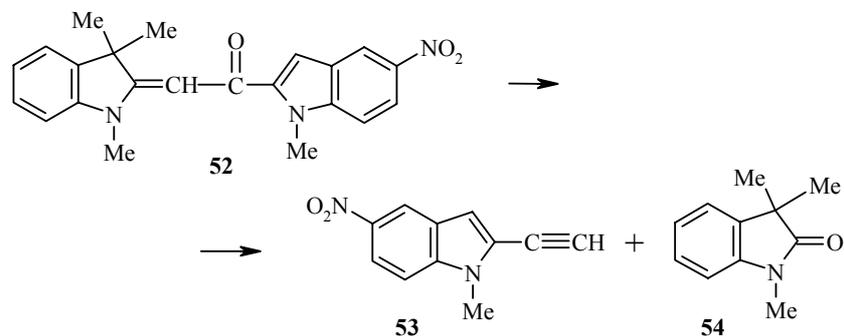


Удаление силильной защиты с одновременным N-аллилизацией индольного цикла, приводящего с выходом 70% к 1-аллил-2-этинилиндолу (**51**), происходит при взаимодействии триметилсилил-2-индолил-ацетилена **50** с бромистым аллилом в ДМФА в присутствии карбоната цезия при 60 °С в токе аргона [30].



Ацетиленовая фрагментация ацильных производных основания Фишера (индолиновых енаминокетонов) хорошо зарекомендовала себя как достаточно удобный метод синтеза ряда терминальных арил- и гетарил-ацетиленов (о самом методе, его возможностях, области применения, экспериментальных данных, позволяющих судить о механизме превращения индолиновых енаминокетонов в этинильные производные, уже сообщалось ранее в работах [31, 32]). Действительно, енаминокетон **52** при нагревании в диоксане с хлороксидом фосфора и последующей обработке реакционной смеси 10% раствором гидроксида натрия при ~20 °С образует с выходом 80% 1-метил-5-нитро-2-этинилиндол (**53**). Вторым про-

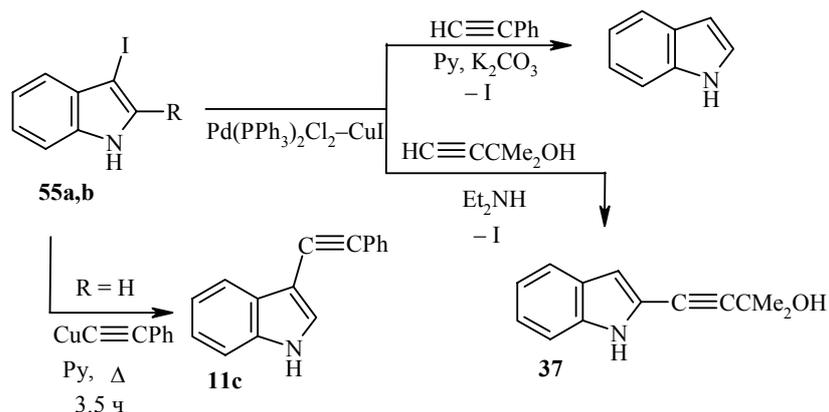
дуктом щелочного гидролиза являлся 1,3,3-триметил-2-оксиндол (**54**) [33].



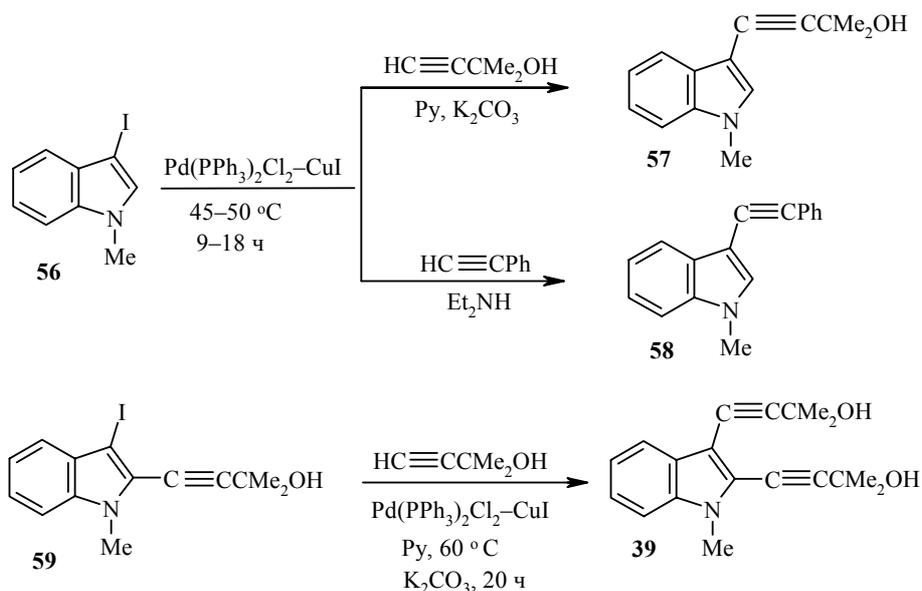
1.2. Методы, основанные на введении готового ацетиленового фрагмента в индольный цикл

Одним из таких методов является реакция ацетиленовой конденсации, представляющая собой введение в ароматическое ядро готового фрагмента с тройной связью. Оно происходит при взаимодействии арилгалогенидов, как правило арилиодидов, с предварительно приготовленными и весьма реакционноспособными ацетилендами меди. Однако из-за их взрывоопасности более широкое распространение получил каталитический вариант ацетиленовой конденсации, заключающийся в том, что вместо ацетиленидов меди используются терминальные алкины, а сам процесс проходит только в присутствии оснований, таких как карбонат калия, вторичные или третичные амины, и катализаторов в инертной среде, чтобы подавить конкурентное окислительное сочетание ацетиленового компонента. В качестве катализаторов применяют металлическую медь или ее галогениды Cu_2X_2 ($\text{X} = \text{I}, \text{Cl}, \text{Br}$), трифенилфосфиновые комплексы $\text{Pd}(0)$, либо комбинированную палладиево-медную каталитическую систему $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI}$ [19, 34–38].

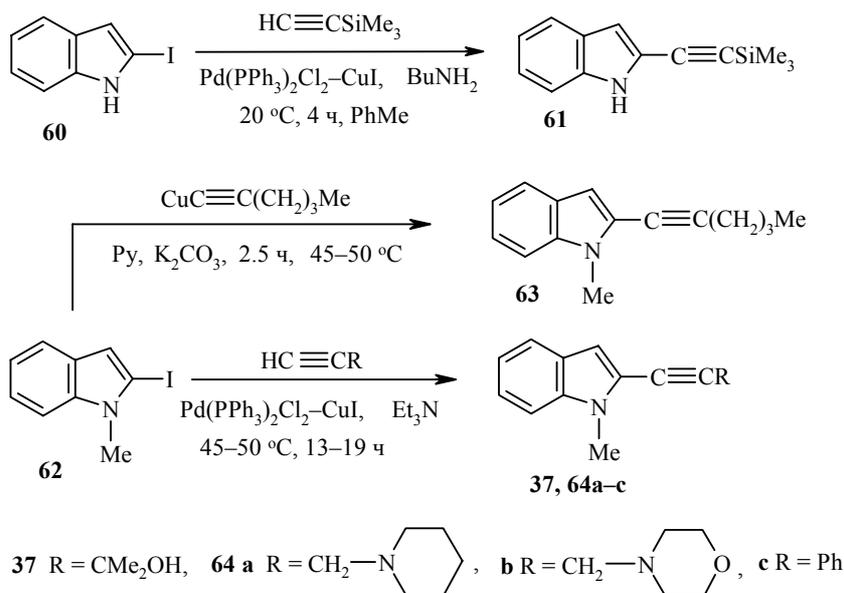
При использовании реакции ацетиленовой конденсации в индольном ряду одним из решающих оказался фактор стабильности исходных индолилгалогенидов. Так, например, из-за сильной склонности 3-йодиндола (**55a**) к деиодированию, его конденсация с фенилацетиленом приводила не к ожидаемому индолилфенилацетилену **11c**, а к индолу. Получить алкин **11c**, и то лишь с выходом 34%, удалось только в условиях ацетиленидного синтеза при взаимодействии иодида **55a** с высоко реакционноспособным фенилацетиленидом меди в кипящем пиридине. Аналогичная картина наблюдалась при катализируемой комбинированным палладиевомедным комплексом конденсации иодокарбинола **55b** с 2-метил-3-бутин-2-олом в диэтиламине. Вместо ди(ацетиленил)индола **39** был получен индолилалкинол **37** [4, 36].



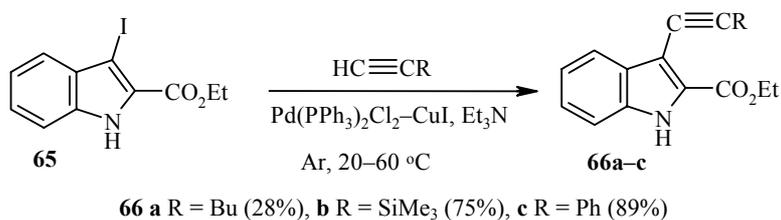
2-Метил-3-бутин-2-ол и фенилацетилен вступают в каталитическую конденсацию с менее склонным к дезидированию 3-иод-1-метилиндолом (**56**), что приводит к образованию индолилалкинов **57**, **58** с выходами 57 и 60%, а взаимодействием иодиола **59** с 2-метил-3-бутин-2-олом, проводимым в аналогичных условиях, с выходом 70% получен диалкинол **39** [4, 27].



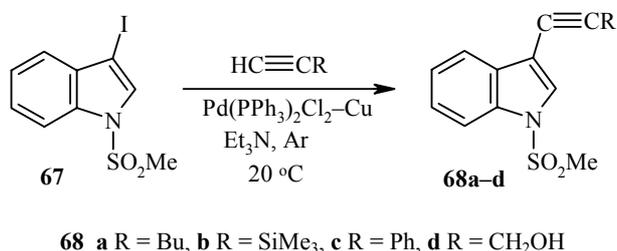
В отличие от своих β -аналогов **55a** и **56**, 2-иод- и 1-метил-2-иодиодолы **60** и **62** практически не дегалогенируются, поэтому они одинаково хорошо вступают в реакцию как с терминальными алкинами, так и с ацетиленидами, что позволяет получать с высокими выходами (80–90%) соединения **36**, **61**, **63** и **64a–c** [4, 27, 30, 36].



Побочный процесс дегалогенирования затруднялся, если в индольном ядре, независимо от положения атома галогена в нем, присутствуют электроноакцепторные заместители. Например, катализируемой комбинацией медно-палладиевым комплексом конденсацией 3-иод-2-этоксикарбонилиндола (**65**) получены индолилалкины **66a-c** [39].

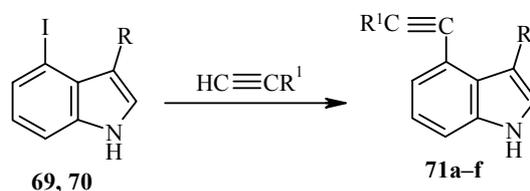


Аналогичная реакция 3-иод-1-метилсульфонилиндола (**67**) с терминальными алкинами, проводимая в тех же условиях, заканчивается образованием с выходами 70–75% соединений **68a-d** (при добавлении ДМФА выходы возрастают на 5–6%) [39].



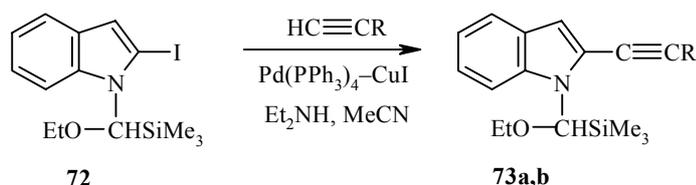
Из 4-иодиндолов **69** и **70** и терминальных алкинов в присутствии трифенилфосфиновых комплексов Pd(0) или Pd(II) получены с выходами 45–95% индолилацетилены **71a-f**. Если катализатором данной реакции служит

генерируемый *in situ* из трифенилфосфина и палладия на угле Pd(PPh₃)₄, то для ее осуществления требуется нагревание реакционной смеси до 100 °С, что существенно уменьшает выходы целевых соединений [40].



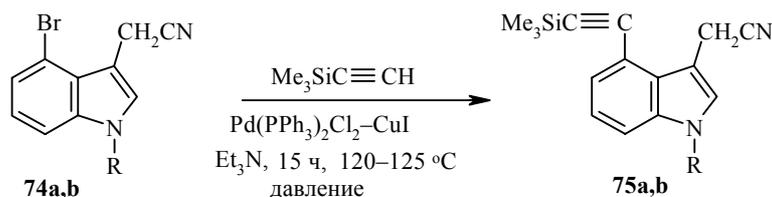
69 R = CH=CHNO₂; **70** R = (CH₂)₂NO₂; **71 a-c** R = CH=CHNO₂, **a** R¹ = SiMe₃; **b** R¹ = Bu; **c** R¹ = CH₂OH; **d-f** R = (CH₂)₂NO₂, **d** R¹ = SiMe₃; **e** R¹ = CH₂OH; **f** R¹ = CM₂OH

Взаимодействием индолилиодида **72** с 1-диметиламино-2-пропином и фенилацетиленом в ацетонитриле с добавлением диэтиламина в присутствии трифенилфосфинового комплекса Pd(0) и CuI получены с выходами 35 и 40%, соответственно, 2-индолилацетилены **73a,b**. Время реакции при 40 °С составляло 6 ч, а при ~20 °С – 12 ч [41].



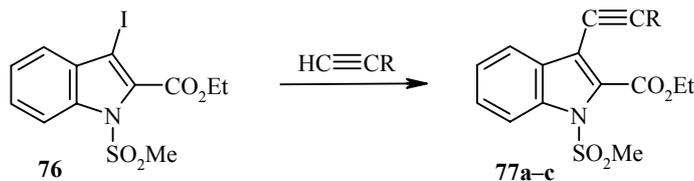
73 a R = CH₂NMe₂, **b** R = Ph

При высокой температуре под давлением замещение атома брома на ацетиленовую группировку в индолилбромиде **74a,b**, несмотря на весьма жесткие условия конденсации, приводит к индолилацетиленам **75a,b** с достаточно высоким выходом [5].



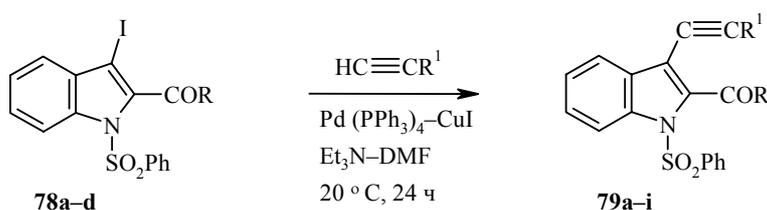
74, 75 a R = H, **b** R = Me

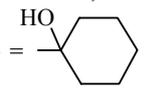
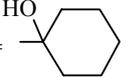
В каталитическую конденсацию вступают также и индолилиодиды, в молекулах которых имеются два электроноакцепторных заместителя. Так, при взаимодействии 1-метилсульфонил-2-этоксикарбонил-3-иодиндола (**76**) и терминальных алкинов в тех же условиях, в которых были синтезированы соединения **66a-c**, ацетиленилиндолы **77a-c** образуются с выходами 50, 60, 65%. В смеси Et₃N-ДМФА выход соединения **77a** составил 65%, а **77b** – 45% [39].

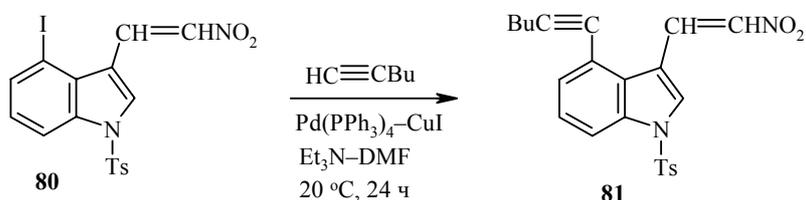


a R = Ph, **b** R = Bu, **c** R = SiMe₃

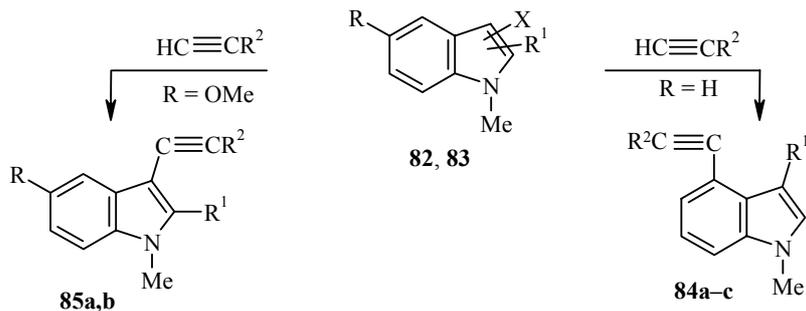
Ацетиленилиндолы **79a-i** и **81** образуются с выходами 55–90% из 3-иод-2-ацил-1-фенилсульфонилиндолов **78a-d** и 4-иод-3-нитровинил-1-тозиллиндола (**80**) в присутствии каталитической системы Ph₃P–Pd(0)–CuI в смеси Et₃N–ДМФА.



78, 79 a R = Me, **b** R = Ph, **c** R = H, **d** R = 2-фурил; **79 a** R¹ = Ph, **b** R¹ = Ph, **c** R¹ = 2-фурил, **d** R¹ = C₅H₁₁; **e** R = Me, R¹ = C₅H₁₁; **f** R = Ph, R¹ = , **g** R = Me, R¹ = , **h** R = H, R¹ = CMe₂OH, **i** R = 2-фурил, R¹ = CMe₂OH



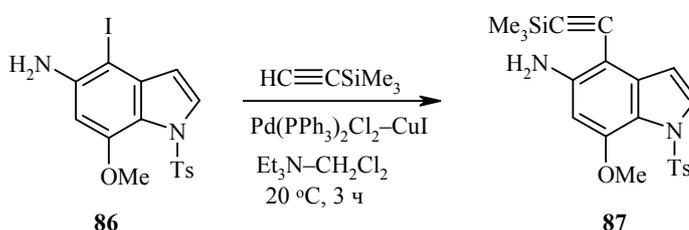
Также как и иодиндолилалкинол **59**, в каталитическую ацетиленовую конденсацию с алкинами вступают и другие иодиндолы, содержащие одновременно электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Так, этинилизацией N-метилендолилгалогенидов **82** и **83** в тех же условиях, что и для соответствующих неметилованных аналогов **65** и **70b**, получены с высокими выходами (60–90%) соединения **84a-c** и **85a,b** [4, 5, 40]. Катализируемое же медно-палладиевым комплексом взаимодействие 4-иод-1-тозиллиндола **86** с триметилсилилацетиленом при ~20 °C в токе азота в смеси триэтиламин–хлористый метилен, 80:1, давало с выходом 80% N-тозил-5-амино-7-метокси-4-индолилтриметилсилилацетилен (**87**) [37].



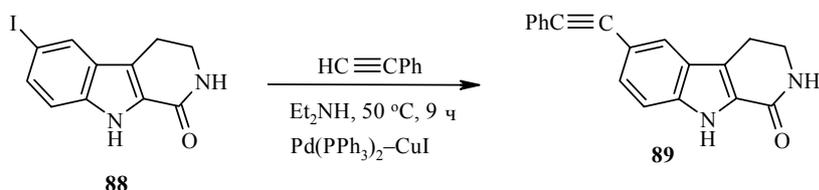
82 X = 3-I, R = OMe, R¹ = 2-CO₂Me; **83** X = 4-I, R = H, R¹ = 3-(CH₂)₂NO₂;

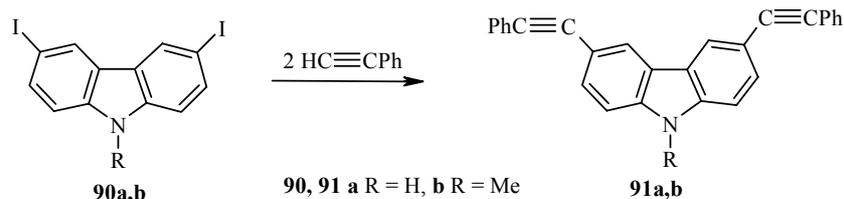
84 a-c R¹ = (CH₂)₂NO₂, **a** R² = Me₃Si, **b** R² = CH₂OH, **c** R² = CH(OEt)₂;

85 a, b R = OMe, R¹ = CO₂Me, **a** R² = Ph, **b** R² = морфолинометил



С помощью реакции ацетиленовой конденсации были получены также ацетиленовые производные β-тетрагидрокарболина **89** и карбазола **91a,b** [36, 42, 43]. Выход алкина **89** составил ~85%, а выходы соединений **91a,b** не превышали 20–30%, если проводить реакцию в кипящем пиридине в присутствии CuI и карбоната калия [42, 43]. Выходы удалось повысить до 75% при использовании в качестве катализатора комбинированного медно-палладиевого комплекса, образующегося при растворении в диэтиламине PdCl₂, PPh₃ и CuI в мольных соотношениях 1:2:1, и возрастали еще на 10–15%, если медно-палладиевый комплекс генерировали *in situ* из Pd/C, PPh₃ и CuI. При этом время полной конверсии сокращалось с 15 до 2–3 ч. Также было установлено, что гетерогенный катализ обладает еще рядом преимуществ. Одно из них – легкость регенерации катализатора, дающая возможность использовать его более 10 раз. Кроме того, ди(ацетиленил)карбазолы **91a,b**, полученные по гомогенному методу, с большим трудом подвергаются дальнейшим превращениям. Предполагается, что причина этого кроется в ингибирующем действии микропримесей двухлористого палладия, присутствующих в продуктах конденсации, избавиться от которых не удавалось даже после многократной кристаллизации.

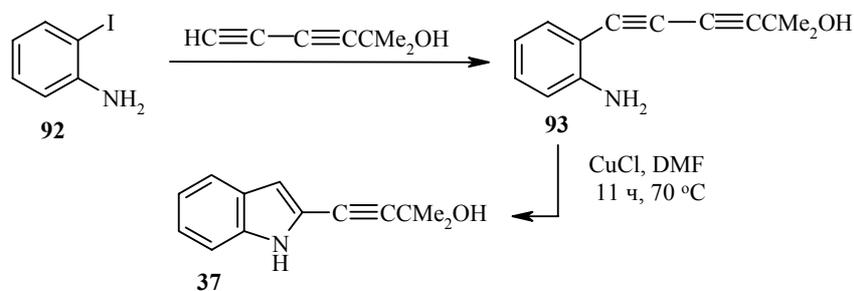




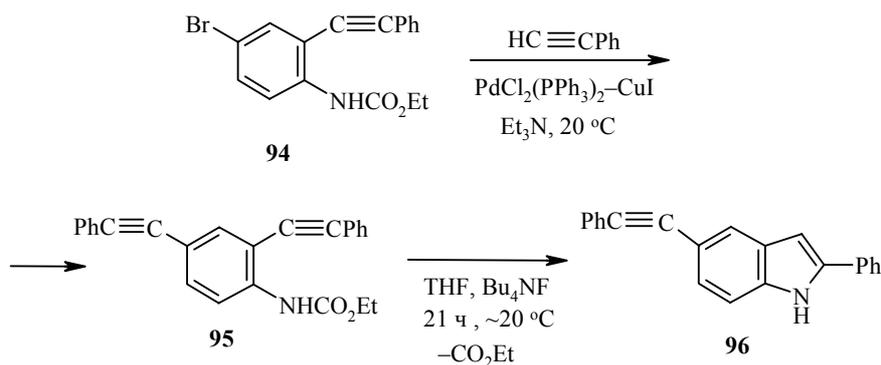
С помощью ацетиленовой конденсации пока не удалось синтезировать родоначальников гомологического ряда индолилалкинов – этинилиндолов ни ацетиленидным синтезом, ни по каталитическому варианту. Дело в том, что из-за низкой реакционной способности индолилгалогениды не успевают вступать во взаимодействие со склонным к диспропорционированию ацетиленом меди. Проведение же реакции непосредственно с самим ацетиленом требовало применения высоких температур и длительного периода времени, что, учитывая бифункциональность ацетилена, приводило, в основном, к продуктам диарилирования последнего.

Другой, известный из литературы путь синтеза индолилалкинов, в результате которого в гетероциклическое ядро также вводится готовая ацетиленовая группировка, заключается в гетероциклизации ароматических диацетиленов, содержащих в *орто*-положении к одному из фрагментов с тройной связью группировку нуклеофильного характера.

Так, 2-индолилалкинол **37** был получен с выходом 70% из *о*-аминофенилдиацетилена **93** реакцией внутримолекулярного циклоприсоединения аминогруппы по вицинальной тройной связи (CuI, ДМФА, 70 °С, 11 ч). Исходный диацетилен **93**, в свою очередь, синтезирован с выходом 70% конденсацией *о*-иоданилина (**92**) с 2-метил-3,5-гексадин-2-олом, катализируемой медно-палладиевым комплексом [26, 27].

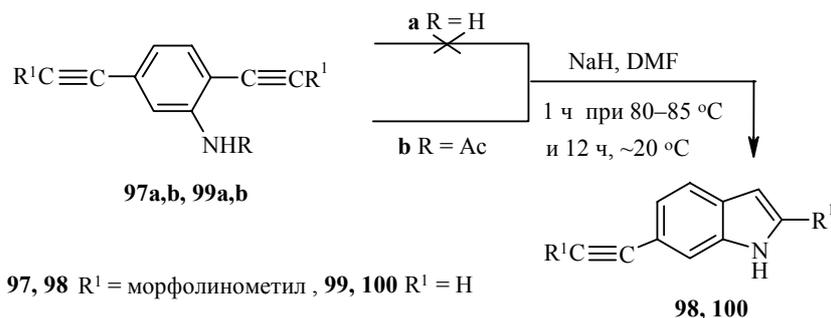


Бис(фенилэтинил)бензол **95** в ТГФ, содержащем стехиометрическое количество тетрабутиламмонийфторида, гетероциклизуется уже при комнатной температуре и с количественным выходом образует 2-фенил-5-фенилэтинилиндол (**96**) [44]. Циклообразование сопровождается гидролизом карбаматной группы. Исходное соединение **95** было получено с выходом 70% конденсацией этил-*N*-[4-бром-2-(фенилэтинил)фенил]карбамата (**94**) с фенилацетиленом при 20 °С в триэтиламинe в присутствии комплекса PdCl₂(PPh₃)₂-CuI.

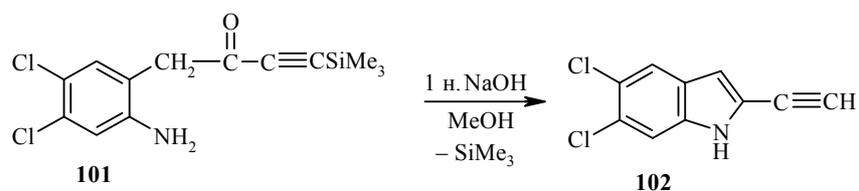


Циклизация ди(этинил)ацетанилидов **97b** и **99b** при реакции с гидридом натрия в ДМФА сопровождается дезацетилированием и приводит к соединениям **98** (выход 50%) и **100** (выход 45%). Следует отметить, что *N*-незамещенные соединения **97a** и **99a** в тех же условиях не циклизуются [32].

Тем самым нами было показано, что реакции внутримолекулярного циклоприсоединения по вицинальной тройной связи в молекулах ароматических диацетиленов представляют собой метод получения как этинил-индолов, так и замещенных по метиновому атому углерода их производных.



Один из традиционных методов формирования индольного бицикла — внутримолекулярная циклизация *o*-аминобензилкетонов — был с успехом распространен на силилированный *o*-аминобензилэтинилкетон **101**, который при обработке 1 н. раствором NaOH в метаноле был превращен с выходом 55% в 5,6-дихлор-2-этинилиндол (**102**). В этих условиях процесс гетероциклизации сопровождается удалением триметилсилильной защиты [45].

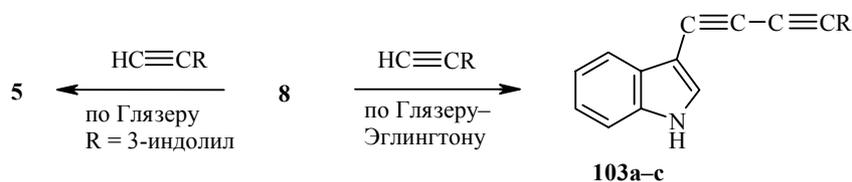


2. ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИНИЛИНДОЛОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Этилилиндолы и их производные вступают во многие превращения. С одной стороны это характерные для ацетиленовых соединений реакции замещения с сохранением тройной связи, присоединения по ацетиленовому фрагменту, перефункционалирования, внутримолекулярного циклоприсоединения с образованием поликонденсированных систем, с другой – трансформации с участием индольного ядра.

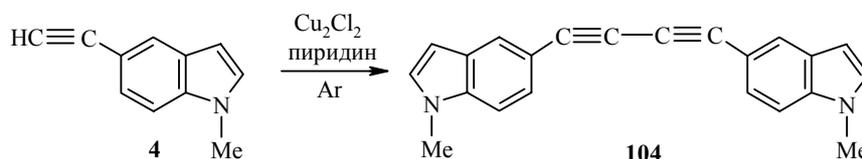
2.1. Реакции с сохранением тройной связи

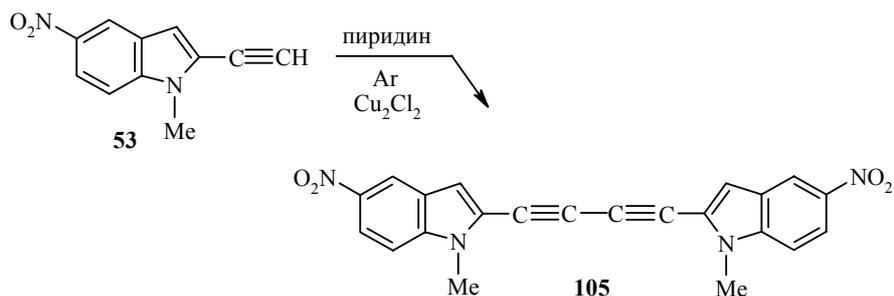
К данному типу реакций относятся, прежде всего, превращения с участием терминальных алкинов, протекающие по метиновому атому углерода. Одной из них является реакция окислительного сочетания. Например, 3-этилилиндол (**8**) при сдваивании по Глязеру–Эглингтону (обработка $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в пиридине) при $35\text{ }^\circ\text{C}$ за 14 ч превращается с выходом 40% в 1,4-бис(3-индолил)-1,3-бутадиин (**103a**). А при его перекрестном сдваивании в тех же условиях с фенилацетиленом и пропаргиловым спиртом, взятыми в избытке для подавления конкурирующего процесса симметричной димеризации, получены несимметричные диацетилены **103b** и **103c**. Однако выходы последних, вследствие неполной конверсии этилилиндола **8**, не превышают 30–40%. В условиях же классической реакции Глязера (обработка окислителем, обычно кислородом воздуха, в присутствии каталитического количества соли одновалентной меди в водно-спиртовой среде) вместо димеризации алкина **8** происходит его превращение в 3-ацетилиндол **5** [1, 12, 13].



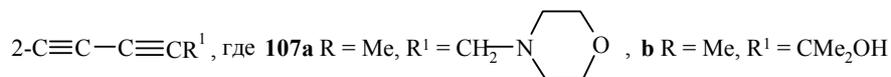
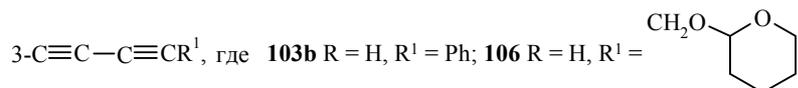
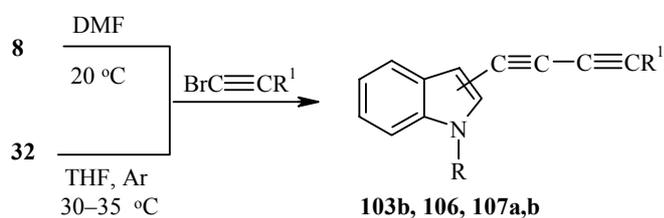
103 a R = 3-индолил, **b** R = Ph, **c** R = CH_2OH

Окислительным сдваиванием этилилиндолов **4** и **53** в пиридине в атмосфере аргона и присутствии Cu_2Cl_2 получены симметричные 1,4-дииндолилбутадиины **104**, **105** с выходами 85 и 37% соответственно [3, 33].

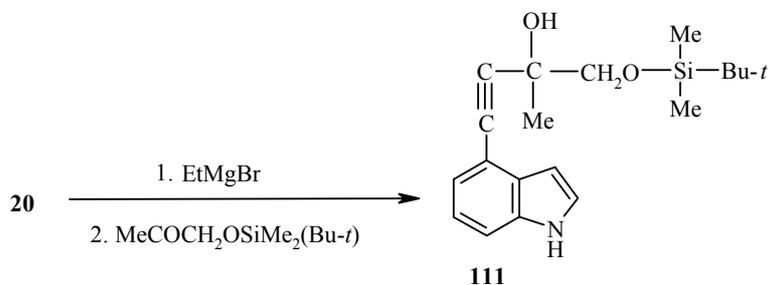


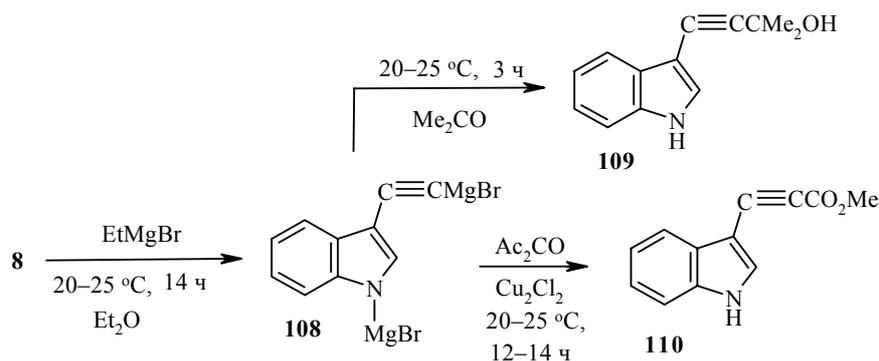


Из этинилиндов **8** и **32** по реакции Кадио–Ходкевича (катализируемое солями одновалентной меди взаимодействие терминальных алкинов с бромацетиленами) получены несимметричные диацетиленовые димеры **103b**, **106**, **107a,b** [3, 4], выходы которых составляли: первых двух – ~30%, а вторых – 85%.

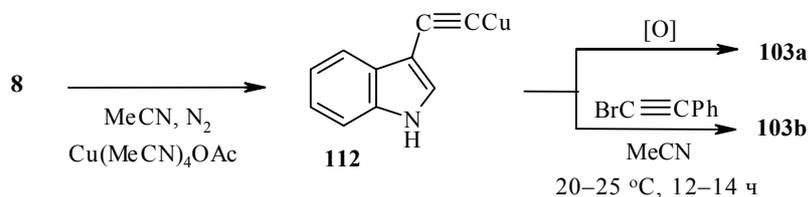


Последовательная обработка 4-этинилиндола **20** сначала этилмагнийбромидом, а затем *трет*-бутилдиметилсилоксиацетоном приводила с выходом 45% к индолилсилоксикарбинолу **111**. Взаимодействием же магнийорганического производного 3-этинилиндола **108** с ацетоном с выходом 90% получен этинилкарбинол **109**, а с диметилкарбонатом с выходом 65% – пропионат **110** [12, 16].

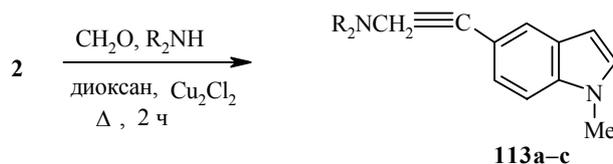


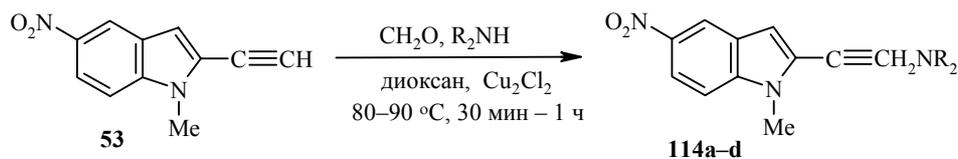


3-Индолилацетиленид меди (**112**) в свободном виде неустойчив, он быстро окисляется на воздухе до симметричного дииндолилдиацетилена **103a**. Такой ацетиленид удалось получить *in situ* при обработке 3-этинил-индола (**8**) в инертной среде растворимым в ацетонитриле комплексным соединением ацетата одновалентной меди с ацетонитрилом $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{OAc}$. Его взаимодействие с бромфенилацетиленом по Аткинсон–Куртису (модификация реакции Кадио–Ходкевича; сочетание алкинилбромидов с ацетилендами меди в полярных апротонных растворителях, способных растворять медные ацетилениды) приводит с выходом 30% к несимметричному индолилфенилдиацетилену **103b**. Необходимый для получения ацетиленида **112** реагент получают нагреванием растворенного в смеси ацетонитрил–уксусная кислота ацетата двухвалентной меди с медным порошком [1].



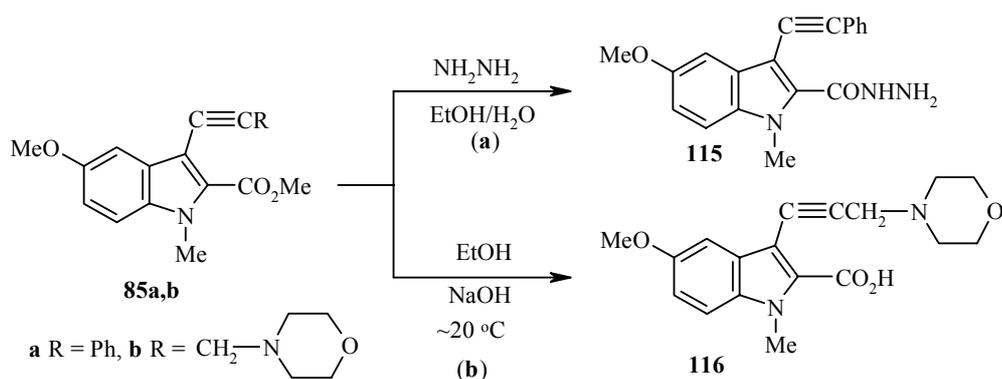
Этинилиндолы, подобно другим терминальным ацетиленам, вступают в реакцию аминометилирования. Так, нагреванием в диоксане индолилалкинов **2** и **53** с формальдегидом и вторичными аминами (диэтиламин, пиперидин, морфолин, N-(2-фуроил)пиперазин, пиперазин) в присутствии CuCl получены индолилацетиленилметиламины **113a–c** [8], а нами соединения **114a–d** [33].





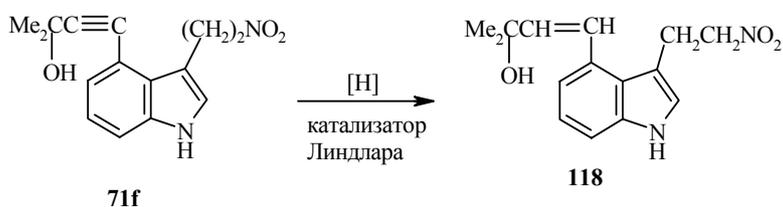
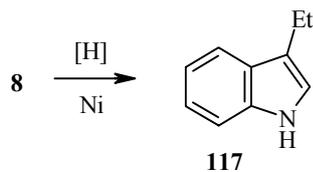
Основание Манниха	R_2N	Выход, %
113a	Морфолино	90
114a	Морфолино	87
113b	Пиперидино	89
114b	Пиперидино	66
113c	Et_2N	85
114c	4-(2-Фурил)пиперидино	75
114d	4-[(1-Метил-5-нитроиндол-2-ил)-пропинил]пиперазино	29

С сохранением тройной связи протекают реакции модификации метоксикарбонильной группы в молекулах индолилацетиленов **85a,b** [4].

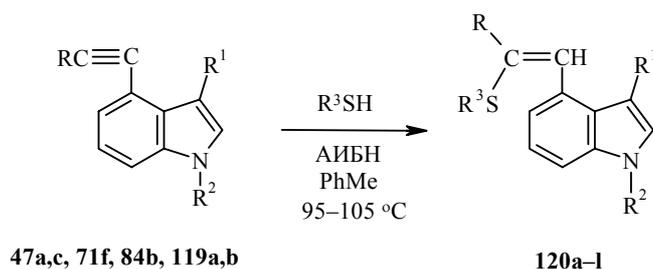


2.2. Реакции присоединения по тройной связи

Другое направление практического применения индолилацетиленов – использование в реакциях, протекающих по тройной связи с образованием различных продуктов присоединения. Одной из них является восстановление ацетиленового фрагмента, которое в зависимости от условий может протекать исчерпывающе, либо частично. Так, 3-этилиндол (**8**) в спирте при $\sim 20\text{ }^\circ\text{C}$ в присутствии никеля, полученного из $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, восстанавливается с выходом 60% в 3-этилиндол (**117**), в то время, как алкин **71f** при гидрировании над катализатором Линдлара превращается в алкенол **118** с выходом 30% [12, 40].



В результате инициируемого 2,2¹-азобисизобутиронитрилом свободнорадикального присоединения по тройной связи, проходящего против правила Марковникова, из индолилалкинов **47a–c**, **71d,f**, **84b**, **119a–c** и алифатических и ароматических тиолов получены с выходами 70–97% индолилалкенилсульфиды **120a–l**. Реакция идет в толуоле в токе аргона при 95–105 °С [29].



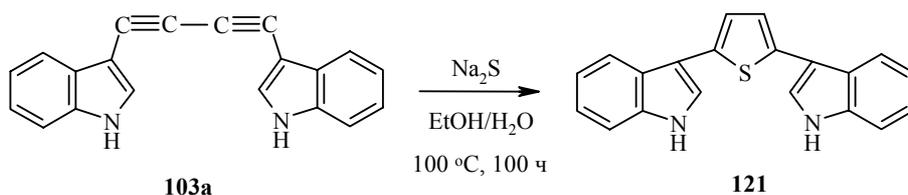
АИБН – 2,2¹-азобисизобутиронитрил

Соединение	R	R ¹	R ²	R ³
120a	H	CH=O	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
120b	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄
120c	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
120d	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	CMe ₃
120e	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	Ph
120g	H	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	Bu
120f	CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ NO ₂	Me	Ph
120i	CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ NO ₂	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
120j	Me ₂ C(OH)	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
119a, 120k	Bu	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
119b, 120l	CH ₂ OSiMe ₂ Pr- <i>i</i>	(CH ₂) ₂ NO ₂	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄

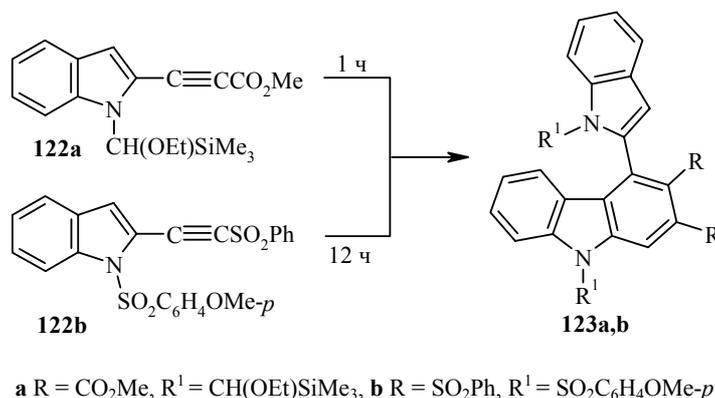
2.3. Реакции внутримолекулярного циклоприсоединения

Этилинды способны трансформироваться в определенных условиях в циклические соединения, что позволяет рассматривать их в качестве ключевых соединений для синтеза ряда труднодоступных полициклических систем, многие из которых являются аналогами природных структур, обладающих биологической активностью, а также обеспечивает потенциальный доступ к новым соединениям гетероциклического ряда.

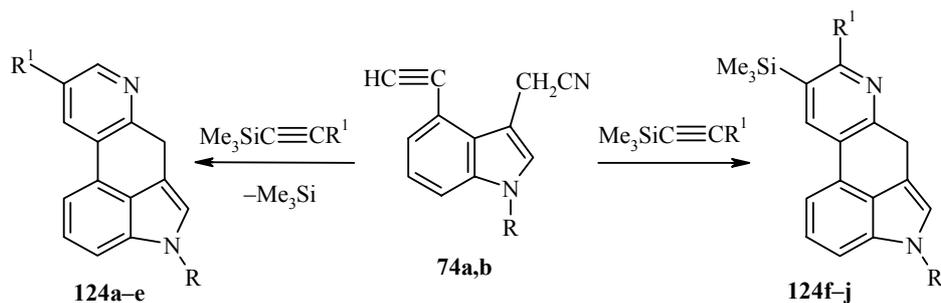
Так, при длительном нагревании диацетилена **103a** при 100 °С с сульфидом натрия в автоклаве образуется, правда лишь с выходом 15%, 2,5-бис(3-индолил)тиофен (**121**) [1].



Димеризация индолилалкинов, содержащих акцепторные группы, зачастую сопровождается циклизацией [7]. Например, нагреванием индолилпропиолата **122a** и фенилсульфонилиндолилацетилена **122b** в толуоле при 75–100 °С получены с выходами 60–65% 2,3,4-тризамещенные карбазолы **123a,b** [7]. Эта реакция является, по мнению авторов, примером ениналкинового межмолекулярного циклоприсоединения. Сведения о подобного рода циклизациях приведены также и в обзоре [46].



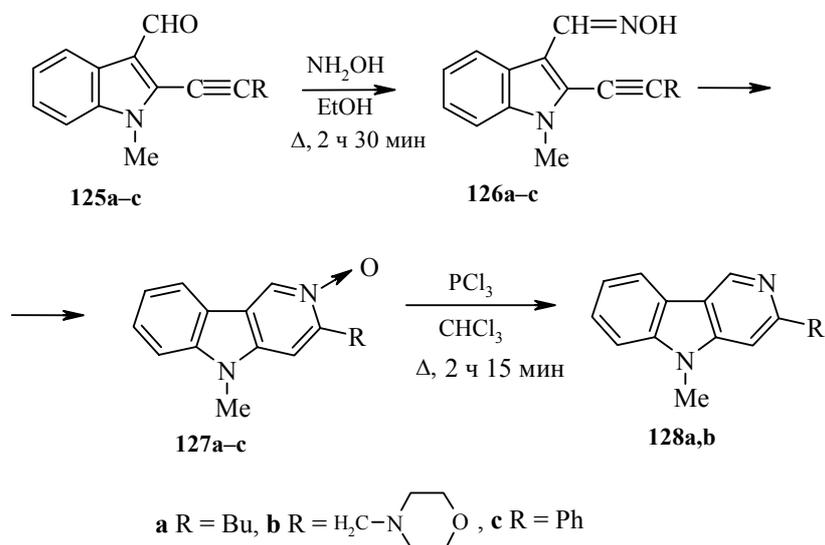
4-Этинил-3-индолилацетонитрилы **74a,b** при взаимодействии с триметилсилалкинами в ТГФ в атмосфере азота при 65–70 °С (нагревание вольфрамовой лампой Sylvania ELH 300 W [5]) в присутствии циклопентадиенилcobальта образуют с выходами 6–41% индолилхинолины **124a–j**. Эти полициклические системы составляют структурную основу алкалоидов спорыньи [47].



Соединение	R	R ¹	Соединение	R	R ¹
74a	H	–	124c,i	H	
74b	Me	–	124d	Me	SiMe ₃
124a,g	H	CO ₂ Et	124e	Me	Me
124b,f	H	CH ₂ OH	124j	Me	CONEt ₂

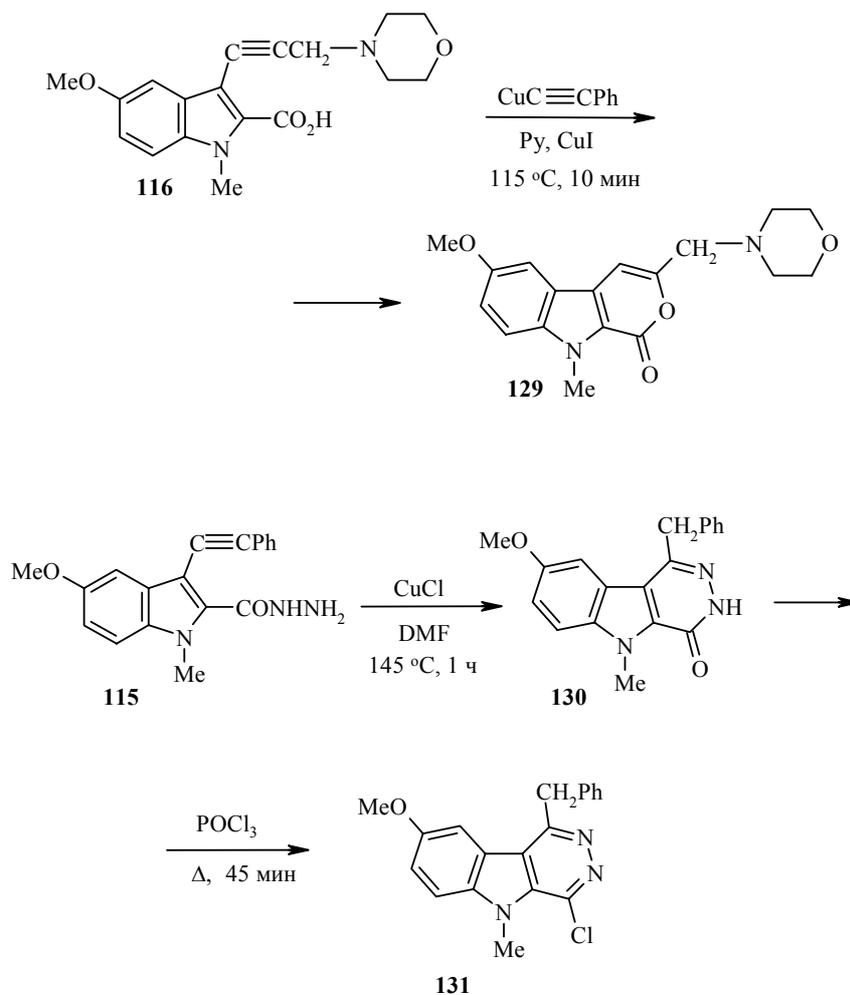
Из соединения **124a** был получен с выходом 32% ЛСД, а соединение **124b** превращено с выходом 72% в рацемическую форму лизергина [5].

Внутримолекулярную циклизацию, приводящую к N-оксидам γ -карболинов **127a–c**, претерпевали 3-индолилальдоксими **126a–c**, образующиеся при нагревании ацетиленилиндолов **125a–c** с NH₂OH в кипящем этаноле [3], причем образование оксимов **126a,b** сопровождается их одновременной гетероциклизацией. Замыкание же оксима **126c**, который удалось получить в свободном виде, оказалось возможным в токе аргона в кипящем пиридине или толуоле. Последующим взаимодействием с PCl₃ оксиды **127a–c** были превращены в γ -карболины **128a,b**.



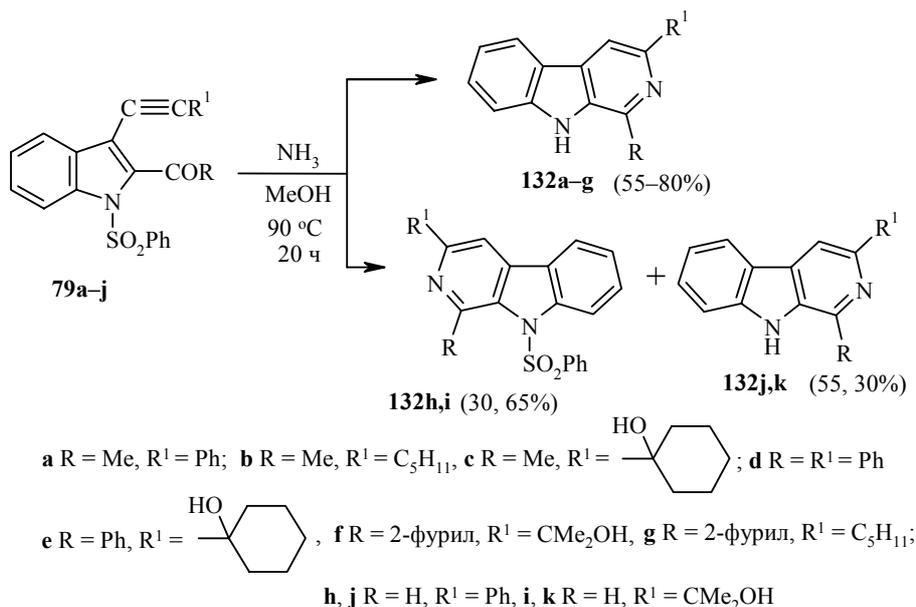
Соединение (выход, %): **126c** (78); **127a** (85); **127b** (45); **127c** (83); **128a** (73); **128b** (63)

Ацетиленилиндолилкарбоновая кислота **116** при кипячении в пиридине (10 мин) в инертной атмосфере в присутствии фенилацетиленида меди и CuI образует с выходом 65% 1-оксопираноиндол **129**, а гидразид **115** циклизуется при нагревании с CuCl в ДМФА (140–145 °С, Ar, 1 ч) в 1-оксопиридазиноиндол **130**. Однако из-за сильного осмоления его выход составил лишь 25%. Нагревание соединения **130** с POCl₃ приводит с выходом ~63% к 1-хлорпиридазиноиндолу **131** [4].



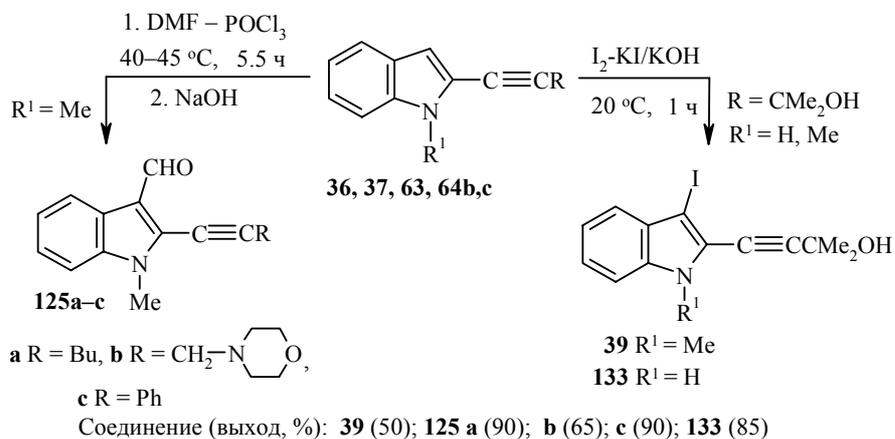
При обработке 3-алкинил-N-фенилсульфонилиндолов **79a–i** аммиаком в метаноле (20 ч, 90 °С) происходит их гетероциклизация в β -карболины **132a–j**. Известно, что β -карболиновое ядро входит в состав многих алкалоидов, а также соединений, обладающих антибиотическими свойствами, проявляющих антилейкемическую и противоопухолевую активность [6, 48].

Образование только незамещенных по атому азота карболинов, либо смеси N-замещенных и незамещенных гетероциклов, по-видимому, связано с тем, что в одних случаях удаление N-фенилсульфонильной защиты предшествует процессу гетероциклизации, а в других сопровождает его [6].

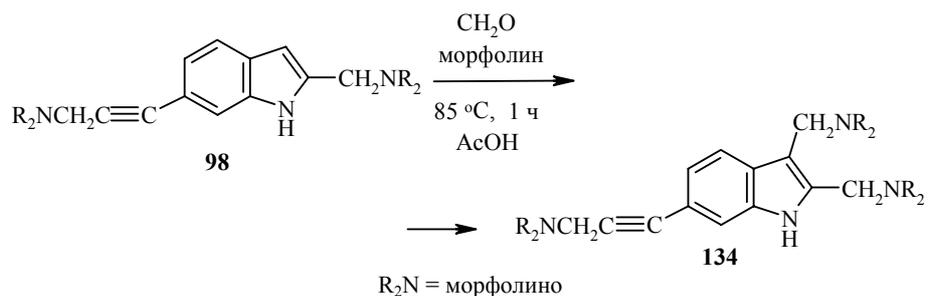


2.4. Реакции с участием индольного ядра

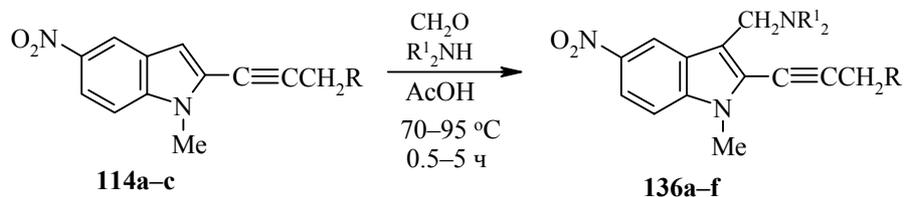
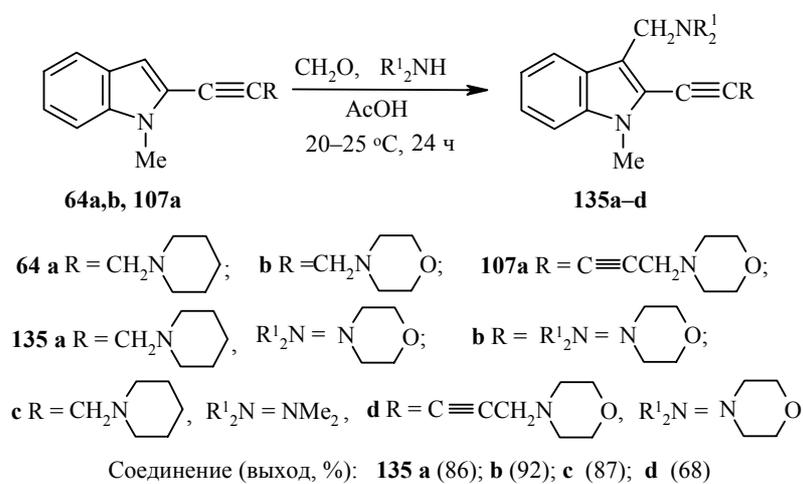
Индолилацетилены вступают также в реакции, характерные для самого индола. Так, формилирование по Вильсмайеру алкинов **63** и **64b,c** и иодирование соединений **36** и **37** протекает по свободному положению 3 индольной молекулы без затрагивания тройной связи [27, 36].



Соединение **98** также вступает в реакцию Манниха, превращаясь при этом в триаминаметильное производное **134**, выделенное в виде тригидрохлорида с выходом 85% [32].



По свободному положению 3 индольного ядра идет также аминотилирование 2-ацетиленилиндолов **64a,b**, **107a**, **114a-c**. Причем, если при комнатной температуре реакция завершалась за 24 ч, то при повышенной температуре ее время уменьшалось в несколько раз, а выходы были, за редким исключением, достаточно высокими [4, 32, 33, 36].



Соединение	R	R ¹	Выход, %
114a	Пиперидино		
114b	Морфолино		
114c			
136a	Морфолино	Морфолино	68
136b	Морфолино	Пиперидино	45
136c	Пиперидино	Пиперидино	78
136d	Пиперидино	Морфолино	83
136e	Пиперидино		19
136f			88

Таким образом, структуры, объединяющие в себе одновременно два таких фрагмента, как ацетиленовая группировка и индольное ядро обладают огромным синтетическим потенциалом. Доказательством этого служит то разнообразие превращений, в которые вступают эти индолины и их производные, протекающих как по ацетиленовой группе, так и по индольному ядру. В связи с этим они играют все более значимую роль в современных исследованиях, направленных на получение биологически активных соединений, поиск новых лекарственных препаратов и решение других практических задач.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Каменский, Ю. И. Смушкевич, Н. Н. Суворов, А. И. Лившиц, *ЖОрХ*, **16**, 758 (1980).
2. А. Б. Каменский, Ю. И. Смушкевич, А. И. Лившиц, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 956 (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 741 (1980)].
3. Т. А. Приходько, С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2602 (1984).
4. Т. А. Приходько, В. М. Куриленко, Ж. Н. Хлиенко, С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 134 (1990).
5. C. Saá, D. D. Crotts, G. Hsu, K. P. C. Vollhardt, *Synlett*, 487 (1994).
6. G. Abbiati, E. M. Beccalli, A. Marchesini, E. Rossi, *Synthesis*, 2477 (2001).
7. D. Pasarella, A. Giardini, M. Martinelli, A. Silvani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 127 (2001).
8. И. Л. Котляревский, Л. А. Павлюхина, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2363 (1976).
9. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, Г. М. Сорокина, *ЖОХ*, **29**, 2875 (1959).
10. E. F. Pratt, T. P. McGovern, *J. Org. Chem.*, **29**, 1540 (1964).
11. И. Л. Котляревский, Л. А. Павлюхина, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1169 (1976).
12. Н. Н. Суворов, А. Б. Каменский, Ю. И. Смушкевич, *ЖОрХ*, **13**, 197 (1977).
13. А. Б. Каменский, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1978.
14. А. Б. Каменский, Ю. И. Смушкевич, Н. Н. Суворов, в кн. *Химия ацетилена и его производных. Тез. VI Всесоюз. конф.*, Баку, 1979, ч. 1, с. 29.
15. В. П. Гольмов, Н. М. Афанасьев, *Успехи химии*, **27**, 785 (1958).
16. A. P. Kozikowski, M. Okita, M. Kobayashi, H. G. Floss, *J. Org. Chem.*, **53**, 863 (1988).
17. C. Wentrup, H. W. Winter, *Angew. Chem.*, **90**, 643 (1978).
18. D. W. M. Benzie, P. M. Fresneda, R. A. Jones, M. Hamish, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1651 (1986).
19. М. С. Шварцберг, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, **4**, № 9, 98 (1983).
20. М. С. Шварцберг, А. Н. Кожевникова, И. Л. Котляревский, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 466 (1967).
21. М. С. Шварцберг, Л. Н. Бижан, И. Л. Котляревский, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1534 (1971).
22. С. Ф. Василевский, А. Н. Синяков, М. С. Шварцберг, И. Л. Котляревский, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 690 (1975).
23. D. E. Ames, D. Bull, C. A. Takundwa, *Synthesis*, 364 (1981).
24. S. J. Havens, P. M. Hergenrother, *J. Org. Chem.*, **50**, 1763 (1985).
25. W. Zhiyong, L. Wenbin, J. Chao, G. Qingxiang, *Chin. Sci. Bull.*, **46**, 1606 (2001).
26. Т. А. Приходько, З. П. Троценко, С. Ф. Василевский, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1690 (1980).
27. М. С. Шварцберг, С. Ф. Василевский, Т. А. Приходько, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2524 (1982).

28. T. Balle, J. Perregaard, M. T. Ramirez, A. K. Larsen, K. K. Soby, T. Liljefors, K. Andersen, *J. Med. Chem.*, **46**, 265 (2003).
29. G. Galambos, P. Csókási, C. Szántay, Jr, G. Czira, C. Szántay, *Heterocycles*, **38**, 1459 (1994).
30. L. Pérez-Serrano, L. Casarrubios, G. Domingues, P. González-Pérez, J. Pérez-Castells, *Synthesis*, 1810 (2002).
31. Н. М. Пржиялговская, Л. И. Коньков, Д. Л. Таршиц, С. В. Салмина, Н. Т. Сегизова, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 915 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 751 (1987)].
32. Д. Л. Таршиц, С. Ю. Тарасов, В. Н. Буянов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2505 (2005).
33. Д. Л. Таршиц, Н. М. Пржиялговская, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1472 (1988). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **24**, 1217 (1988)].
34. М. С. Шварцберг, А. А. Мороз, А. Н. Кожевникова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 875 (1978).
35. L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, **93**, 253 (1975).
36. С. Ф. Василевский, Дис. докт. хим. наук, Новосибирск, 1986.
37. J. Barluenga, M. Pérez, M. A. Garcia-Martin, J. M. González, *J. Org. Chem.*, **61**, 5804 (1996).
38. Y. Kondo, S. Kojima, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **62**, 6507 (1997).
39. T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2248 (1988).
40. G. Galambos, C. Szántay, Jr., J. Tamás, C. Szántay, Jr., *Heterocycles*, **36**, 2241 (1993).
41. D. Pasarella, A. Giardini, M. Martinelli, A. Silvani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 127 (2001).
42. А. Н. Новиков, Л. Ф. Ковалева, В. П. Лопатинский, Л. П. Бородулина, *ЖОрХ*, **13**, 665 (1977).
43. Л. Ф. Ковалева, О. И. Реутова, О. А. Сарычева, О. А. Шелудяков, А. Н. Новиков, В. Д. Филимонов, *ЖОрХ*, **24**, 650 (1988).
44. A. Yasuhara, Y. Kanamori, M. Kaneko, A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 529 (1999).
45. J. J. Conde, M. McGuire, M. Wallace, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3081 (2003).
46. R. P. Johnson, *Chem. Rev.*, **89**, 1111 (1989).
47. *Общая органическая химия*, пер. под ред. Н. К. Кочеткова, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 557, 558.
48. *Общая органическая химия*, пер. под ред. Н. К. Кочеткова, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 556.

Московский институт открытого образования
 Департамента образования города Москвы,
 Москва 125167, Россия
 e-mail: dl_tarshits@mail.ru

Поступило 29.10.2007

^aРоссийский химико-технологический университет
 им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
 e-mail: rector@muctr.edu.ru

^bГосударственное предприятие
 Научно-производственный центр "Фармзащита"
 Федерального агентства "Медбиоэкстрем",
 Химки 141400, Московская обл., Россия
 e-mail: pharmo92@mtu-net.ru