ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 2008. — № 4. — С. 493—538

Т. И. Бидыло, М. А. Юровская[a]

СИНТЕЗ ТРИПТАМИНОВ ПО ФИШЕРУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И СКРЫТЫХ ФОРМ АМИНОБУТАНАЛЯ

(ОБЗОР)

Обобщен материал по синтезу триптаминов с использованием реакции Фишера. Проведен сравнительный анализ методов получения и реакционной способности различных синтетических предшественников и скрытых форм аминобутаналя – карбонильного компонента в синтезе триптаминов по Фишеру.

Ключевые слова: 2-алкокси-1-ацилпирролидины, аминобутаналь, ацетали, ациламинобутанали, 1-ацил-2-гидроксипирролидины, 1-ацилпирролины, нитробутанали, 5-сульфамидоалкилтриптамины, триптамины, триптофаны, хлорбутаналь, цианпропанали, гидроформилирование N-аллилациламидов, реакция Фишера.

Триптамины (3-аминоэтилиндолы) являются важными биологически активными соединениями. Воздействуя на различные рецепторы, они участвуют в регулировании биологических процессов, а также широко используются в медицине и медицинской химии. В связи с этим, в настоящее время проявляется повышенный интерес к триптаминам и методам их синтеза. В литературе описано большое количество разных подходов к синтезу триптаминов, однако, существует дефицит удобных препаративных методик.

Особое место в химии индолов занимает общий метод синтеза индолов (в том числе и триптаминов) по Фишеру, который обладает большой универсальностью и позволяет получить из замещенных фенилгидразинов сразу замещенные индолы с различными заместителями в бензольном кольце. Для синтеза триптаминов по методу Фишера в качестве альдегидного компонента необходимы синтетические предшественники или скрытые формы аминомасляного альдегида, синтез которых имеет много специфических тонкостей. Несмотря на то, что первый синтез триптамина по Фишеру был осуществлен около ста лет назад [1], в общем случае вопрос выбора лучших реагентов и оптимальных условий реакции до конца не изучен, а синтетический потенциал всех предшественников и скрытых форм аминобутаналя до конца не исследован. Похожие методы зачастую приводят к мало предсказуемым результатам (возможно, в некоторых случаях, из-за неидентичных процедур выделения). За последние годы вышла серия публикаций разных исследовательских групп, посвященных этой тематике. При выборе методов синтеза триптаминов по Фишеру исследователь сталкивается с обилием разнообразного сильно разобщенного материала. Существует немало обзоров [2–7], которые либо сильно устарели и почти не касаются проблемы синтеза труднодоступного альдегидного компонента, либо являются во многом поверхностными.

В связи с этим, необходим обзор, объединяющий разрозненные и недавно опубликованные экспериментальные данные. Целью данного прикладного обзора являются рассмотрение стратегий и методов получения наиболее распространенных синтетических предшественников и скрытых форм аминомасляного альдегида и сравнительный анализ использования этих соединений в синтезе триптаминов по Фишеру. Приведение дополнительной информация об условиях процессов и способах очистки получающихся веществ поможет лучше сориентироваться в разнообразии методик. Поскольку в большинстве рассмотренных нами работ приводятся препаративные методики, а полученные вещества надежно охарактеризованы, мы надеемся, что этот обзор станет важным практическим руководством для выбора методов получения эквивалентов аминобутаналя и синтеза триптаминов по Фишеру.

В данном обзоре почти не будут рассматриваться методы синтеза по Фишеру 2-замещенных триптаминов и гомотриптаминов (см., например, работы последних лет [8–10]), поскольку они в целом имеют меньше ограничений [2]. Методы их синтеза рассмотрены также в обзорах [2, 5, 11–14].

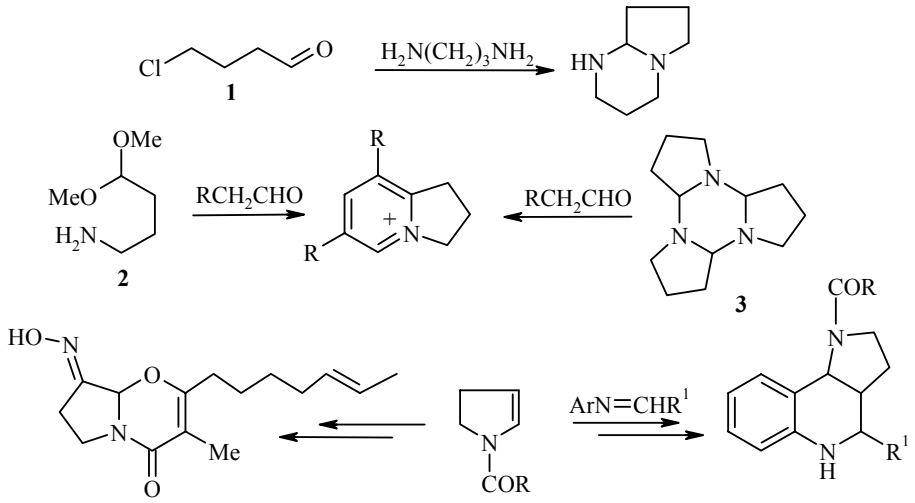
Мы не будем рассматривать ряд методов получения триптаминов (см. в обзоре [2]) с применением реакции Яппа-Клингемана, в которых синтез Фишера используется для промежуточного получения эфиров [15–17, 18] или внутримолекулярных циклических амидов триптамин-2-карбоновых кислот. Из этих методов наибольшую популярность заслужила модификация Абрамовича–Шапиро [19, 20], в соответствии с которой по реакции Фишера образуются 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболины, получаемые также индолизацией гидразонов N-замещенных 3-формил-2-пирролидонов [21–23]. Гидролиз и декарбоксилирование этих карболинов приводят к триптаминам. Большое количество примеров такого синтетического подхода содержится в обзоре [2], также см., например, работы [24–26]. Эти методы могут иметь определенные преимущества по сравнению с одностадийной методикой, поскольку в реакцию вводятся более доступные анилины и стадия индолизации проходит гладко (акцепторная группа в положении 2 индолов препятствует побочным процессам, уменьшающим выходы 2-незамещенных триптаминов (см. ниже)). Но нередко эти преимущества нивелируются многостадийностью процесса и сложностями на стадии декарбоксилирования триптамин-2-карбоновых кислот [16–20, 24, 27–30], которые часто могут быть преодолены только введением дополнительных защитных групп [18, 27, 30].

Из скрытых форм и синтетических предшественников аминобутаналя наибольшее практическое значение имеют производные со скрытой альдегидной функцией – ацетали, бисульфитные производные, а также гетероциклические внутримолекулярные аминали и енамины. Свободные альдегиды обычно неустойчивы и часто не могут быть выделены, поэтому их немедленно используют, либо переводят в стабильные производные. В данном обзоре будет уделено особое внимание альдегидным компонентам, необходимым для синтеза N-ацил- и N-алкилтриптаминов.

Скрытые формы аминомасляного альдегида, обнаруженные в растениях, участвуют в биосинтезе алкалоидов [31–33], поэтому 4-хлорбутаналь (**1**) [31], ацетали 4-аминобутаналя **2** [32, 34, 35] и эквивалентные им

тримеры 1-пирролинов **3** [33, 36, 37] широко используют для синтеза алка-

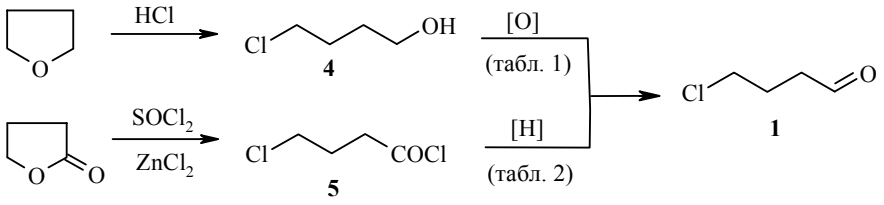
лоидов. 1-Ацилпирролины [36, 38], а также 2-алкокси- [39–41] и 2-гидрокси-1-ацилпирролидины [42] нашли широкое применение в синтезе алкалоидов и различных других азотистых гетероциклов.



1. СИНТЕЗ КАРБОНИЛЬНОГО КОМПОНЕНТА

1.1. 4-Хлорбутаналь и его ацетали

4-Хлорбутаналь **1** и его ацетали являются наиболее часто используемыми предшественниками аминобутаналя. Несмотря на это, существует ряд трудностей при получении этих соединений и их использовании в синтезе триптаминов. Исходными веществами для синтеза альдегида **1** служат широко используемый растворитель ТГФ и достаточно доступный 4-бутиролактон.



5 а) 55 °С, 22 ч (65–70%[а])* [43]; б) 36 ч (80%[а]) [44]

---

* Здесь и далее буква после выхода означает метод выделения или очистки: [а] – перегонка; [б] – хроматография; [в] – перекристаллизация или кристаллизация из маточного раствора; [г] – без очистки; [д] – не указано.

При пропускании газообразного HCl в кипящий ТГФ образуется равно-

весная смесь, содержащая хлорбутанол, выходы 54–59%[a] (выход на прореагировавший ТГФ 65–70%) [45–49]. Хлорбутанол также получается с суммарным выходом ~60%[a] при реакции ТГФ в присутствии $ZnCl_2$ с ацетилхлоридом, с последующей переэтерификацией ацетильного производного метанолом [47, 50].

Раскрытие цикла 4-бутиролактона легко проходит под действием $SOCl_2$ в присутствии $ZnCl_2$. Другие методы синтеза хлорангидрида **5** [51–53] сложны в экспериментальном исполнении и не имеют препаративного значения.

В литературе описано несколько стандартных методов окисления хлорбутанола (табл. 1), из которых стоит выделить окисление в присутствии каталитических количеств оксаммониевых солей, что позволяет использовать дешевые окислители и не требует абсолютированных растворителей.

Таблица 1

Получение хлорбутаналя окислением хлорбутанола

Метод	Выход, %	Ссылка	Метод	Выход, %	Ссылка
По Сверну [54]	85 *	[55, 56]	**, э-хим.	70[a]	[61]
PCC, CH_2Cl_2	77[б]	[57]	**, Br_2	60[a] ***	[61]
	60[б]	[31]	**, NaOCl	70[a]	[61]
	48[a]	[58]			
	54[a]	[59]			
	61[a]	[60]			

* Без методики, указание на способ получения.

** 2,2,6,6-Тетраметил-4-бензоилоксипиперидин-1-оксид, NaBr, $NaHCO_3$ $CH_2Cl_2 – H_2O$, 20 °C, модификация методики [62], см. также [63].

*** При проведении реакции при охлаждении по методу [62, 63], выход 75%.

Таблица 2

Получение хлорбутаналя каталитическим гидрированием хлорангидрида 5

Растворитель	Дополнительные условия	Выход, %	Ссылка
Бензол	12 ч, Δ	42[a] *	[44]
Бензол	На основе методик [44, 51], Δ	56[a] **	[70]
Толуол	Окончание реакции по титрованию HCl	46[a]	[51]
Толуол	На основе методики [51]	38[a]	[65]
Толуол	6.5 ч, Δ	86[a]	[66]
Ксилол – толуол, 7:3	1.3 атм, 6 ч, 120 °C	76[a]	[53]
Ксилол	8 ч, Δ	45[a]	[67]
Тетралин	3 ч, 130–140 °C	58[a]	[44]
Тетралин	На основе методик [44, 51]	58, 65[a] **	[68, 69]
ТГФ, 2,6-лутидин	4 атм, 6 ч	65[a]	[71]

* В кипящем бензоле получается смесь мономера и тримера, 45 : 55.

** Без методики, указание на способ получения.

Восстановление хлорангидрида **5** в альдегид **1** проводят по Роземунду,

с катализатором $Pd/BaSO_4$ в присутствии каталитического яда – "S/хинолин" [64], либо при добавлении небольшого избытка 2,6-лутидина с катализатором Pd/C.

Проведение реакции гидрирования в кипящем бензоле приводит к тримеризации значительной части хлорбутаналя. При более высоких температурах (130–140 °C) тример не образуется [44]. Следует отметить, что хлорбутаналь (**1**) чрезвычайно неустойчив, он хранится при –2 °C только 3–4 ч [44], быстро подвергается тримеризации [44] и окислению [58], поэтому должен быть использован немедленно после получения. Более стабильны спиртовые растворы, в которых хлорбутаналь (**1**) существует в виде полуацеталя [44]. Устойчивым при хранении является бисульфитное производное, образующееся с выходом 96% (содержит 90% основного вещества) при перемешивании эфирного раствора альдегида **1** с водным раствором бисульфита натрия [44, 72]. Возможно, неустойчивостью свободного альдегида **1** объясняется широкий разброс в выходах и плохая воспроизводимость некоторых методик [73].

Ацетали 4-хлорбутаналя также являются устойчивыми эквивалентами альдегида. При их получении выходы значительно возрастают, если альдегид, не выделяя, переводить в ацеталь [51] (табл. 3).

К другим методам получения хлорбутаналя (**1**) можно отнести восстановление с выходом 75%[г] [65] ди-*изо*-бутилалюминийдридом (Dibal-H) этилового эфира 4-хлормасляной кислоты [43, 80]. Альдегид также может быть получен с выходами ~50%[а] окислением с помощью $NaIO_4$ (либо $Pb(OAc)_4$) 5-хлорпентандиола-1,2 (синтезированного гидролизом продукта реакции тетрагидрофурфурилового спирта с ацетилхлоридом) [81, 82].

4-Бромбутаналь и его ацетали образуются аналогично (см., например, [83, 84]), но в целом менее стабильны и для синтеза триптаминов практически не применяются.

Таблица 3

Получение ацеталей 4-хлорбутаналя

Метод получения альдегида	Ацетализация	Выход, %	Ссылка
$Pd/BaSO_4$, кат. яд, PhMe	EtOH, $CaCl_2$	55[а] *,**	[51]
$Pd/BaSO_4$, кат. яд, PhMe, Δ	$(CH_2OH)_2$, H_2SO_4	64[а] *	[74]
По методике [51]	По методике [51]	45[а]	[79]
На основе [74] PhH ***	$(CH_2OH)_2$, TsOH, PhH, Δ	68[а] *	[78]
На основе [74] $Pd/BaSO_4$, кат. яд, PhH, H_2:N_2 = 1:1	MeOH, H_2SO_4	53[а] *	[73]
1.15 экв. 2,6-лутидина, Pd/C, 2.7 атм H_2, MeOAc, 23 °C, 3.5 ч	MeOH, H_2SO_4	76[а] *	[77]
PCC, CH_2Cl_2	По методике [74]	67[а] *	[75]
PCC, CH_2Cl_2	PhH, $(CH_2OH)_2$, TsOH	47[б] *	[76]
–	EtOH, $CaCl_2$	63[а]	[51]
–	$Me_2C(OMe)_2$	50[а]	[53]

* Суммарный выход 2 стадий.

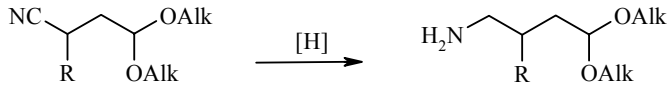
** С промежуточным выделением альдегида суммарный выход 29%.

*** Высокая скорость продувки водородом, или смесью с азотом, для удаления HCl.

1.2. Производные 4-аминобутаналя

1.2.1. Ацетали 4-аминобутаналя. Восстановление ацеталей 3-цианпропаналя

Восстановление ацеталей цианпропаналей **6** – наиболее часто используемый метод синтеза ацеталей аминобутаналей **7**.



6a–c **7a–c**

6, **7 a** R = H (см. табл. 4); **b** R = Ph, (85%[а]), ТГФ, $LiAlH_4$, H_2SO_4 [85]; **c** R = CO_2Me (80%[б] в виде N-ацетилпроизводного), Ac_2O, H_2, 3.4 атм, 20 ч, Ni-Ra (никель Ренея) [86, 87]

Таблица 4

Восстановление ацеталей цианпропаналя 6a

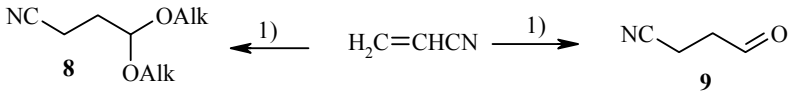
Alk_2	[H]	Выход, %	Ссылка	Alk_2	[H]	Выход, %	Ссылка
$(CH_2)_2$	$LiAlH_4$	79[a]	[35]	Et_2	$LiAlH_4$	56[a]	[89]
$(CH_2)_2$	$LiAlH_4$	90*	[34]	Et_2	H_2**	91[a]	[90]
Me_2	NiAl, NaOH	62[a]	[88]	Et_2	Na, EtOH	50[a]	[91]
Me_2	Na, EtOH	78[a]	[32]	Et_2	Na, EtOH	85[a],***	[92]
Me_2	$LiAlH_4$	62[a]	[32]				

* По методу [35].
** 4 атм, Ni-Ra, в аммиачном этаноле.
*** 10% раствор в этаноле; 0.5 моль нитрила, 6 моль Na.

Основными исходными соединениями для синтеза ацеталей **6a** являются такие широко распространенные реагенты, как акролеин и акрилонитрил.

1.2.1.1. Синтез ацеталей 3-цианпропаналя на основе акрилонитрила

Реакция гидроформилирования акрилонитрила в цианпропаналь **9** была использована на одной из стадий в промышленном производстве глутаминовой кислоты [93]. Наилучшие выходы получены в полярных растворителях [94, 95], селективность образования неразветвленного альдегида **9** составляет ~90 [96, 97]. Выходы на вступивший в реакцию акрилонитрил высоки, но в реакционной смеси содержится лишь 16% соединения **9** [98].



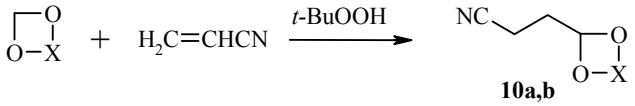
8 **9**

1) CO, H_2, 1% $Co_2(CO)_8$, 100–300 атм, 100–130 °C

8 a Alk = Me (70–90%); безводный MeOH [96, 97]; **9** (80%); ацетон [98]; взаимопревращения ацеталей **8** и альдегида **9** см. в [93]

Производные 1,3-диоксоланов присоединяются к акрилонитрилу по ра-

дикальному механизму с образованием ацеталей **10**.

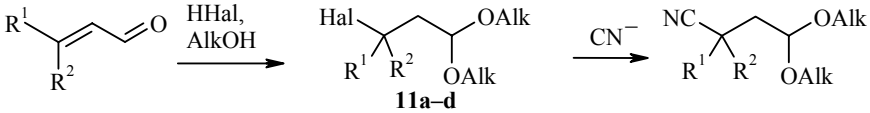


10a,b

10 a X = $(CH_2)_2$ (30%); 150 °C, в ампуле, разделение на препаративном ГЖХ, [99];
b X = *o*-C_6H_4 (66%[а] на вступивший в реакцию диоксолан); фотохимическая реакция, 20 °C [100]

1.2.1.2. Синтез ацеталей 3-цианпропаналя на основе акролеина

Ацетали **11** получают, пропуская ток газообразного галогеноводорода в спиртовой раствор соответствующих непредельных альдегидов:



11a–d

11 a R^1,R^2 = H,H (табл. 5);
b Hal = Cl, $(Alk)_2$ = $(CH_2)_3$, R^1,R^2 = Me,H (100%[а]); в прис. 0.5 экв. $Bu_4N^+Cl^-$ [101];
c Hal = Cl, $(Alk)_2$ = $(CH_2)_3$, R^1,R^2 = Me,Me (68%[а]); в прис. 0.5 экв. $Bu_4N^+Cl^-$ [101];
d Hal = Br, $(Alk)_2$ = Et_2, R^1,R^2 = Me,H (65%[г]) [102]

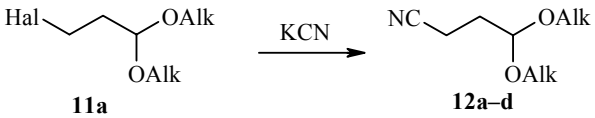
Таблица 5

Получение галогенацеталей 11a

Hal	Alk_2	Выход, %	Ссылка	Hal	Alk_2	Выход, %	Ссылка
Br	Me_2	52[а] *	[32]	Cl	Et_2	34[а]	[105, 106]
Br	Me_2	45[а] *	[103]	Cl	$(CH_2)_2$	58[а]	[107]
Br **	Me_2	42[а] *	[104]	I	$(CH_2)_2$	60[б],***	[108]
Br	Et_2	80[г]	[102]	Br	$(CH_2)_2$	61–62[а]	[109, 110]
				Br	$(CH_2)_3$	60–65[а]	[111, 112]

* Промежуточно выделяют 3-галоген-1,1-диалкоксипропан, выход на акролеин.
** Аналогично получают **11a** (Hal = Cl, Alk_2 = Me_2, Et_2) [104].
*** Используют конц. водный HI.

Галоген в ацеталях **11a** легко замещается на нитрильную группу.

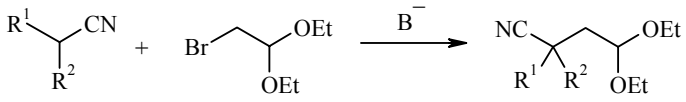


11a **12a–d**

12 a Hal = Br, $(OAlk)_2$ = $(OMe)_2$ (86%[а]); Bu_3N, H_2O [32] (по методу [113]); **b** Hal = Br, $(OAlk)_2$ = $(OCH_2)_2$ (81%[а]); $BnNMe_3^+Cl^-$, H_2O [35]; **c** Hal = Cl, Alk_2 = $(OEt)_2$ (60%[а]); 0.1 экв. KI, EtOH–H_2O, в автоклаве [114]; **c** (выход не указан); ДМСО, NaCN [115] (по методу [116]); **d** Hal = Br, Alk_2 = $(OEt)_2$ (40–60%[а]); KI (кат.), метанол, Δ [92]

Ацетали **13** также получают алкилированием α-анионов нитрилов бром-

ацеталем.



13a–i

13 a $R^1 = R^2$ = Me (62%[a]); (*i*-Pr)$_2$NLi, [37];
b–d R^1 = H, (R^2 = Ph, *s*-Bu, *i*-Bu) 71–79%[a]; (*i*-Pr)$_2$NLi, –78 °C, ТГФ [117];
e $R^1R^2 = (CH_2)_5$; 71–79%[a]; (*i*-Pr)$_2$NLi, –78 °C, ТГФ [117]; **f** R^1 = H, $R^2 = CO_2Me$ (32%[a]); NaH, ДМФА – PhH [86, 87]; **g** R^1 = H, R^2 = Ph (75%[a]); *t*-BuOK, Et_2O [85];
h R^1 = Me, $R^2 = CO_2Me$ (80%[a]); K_2CO_3, ДМФА, 110 °C, 24 ч [118];
13h → 13i R^1 = Me, R^2 = H (96%[a]); AcOK, ДМСО, 160 °C, 14 ч [118]

1.2.2. Синтез производных 4-нитробутаналя

Алифатичесая нитрогруппа легко восстанавливается в аминогруппу [119], поэтому ацетали нитробутаналей могут служить предшественниками аминобутаналей.

Производные 4-нитробутаналя получаются присоединением по Михаэлю нитроалканов к акролеину. Для подавления образования продуктов полиприсоединения обычно необходим большой избыток нитроалкана. Однако использование мягких катаизаторов (Al_2O_3, а также амберлиста А-27 [120]) позволяет проводить реакцию без избытка нитроалкана и без растворителей.

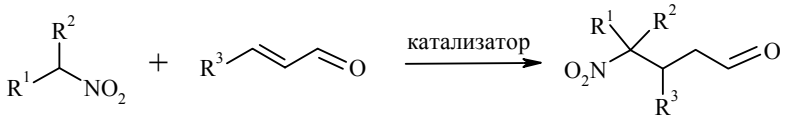


Таблица 6

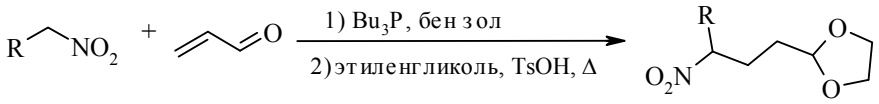
Получение производных нитробутаналя

R^1,R^2	R^3	Катализатор	Раство-ритель	T, °C	Избыток нитро-алкана	Выход, %	Ссыл ка
H_2	H	KF	MeOH	–35	50	48[a]	[121]
H_2	H	MeO(K/Na)	MeOH	–20	100/100	40/32[a]	[122]
Me_2	H	$BnNMe_3^+OH^-$ *	**	–20	10/1.1	49/11[a]	[122]
Me_2	H	EtONa	EtOH	5	1	33[a]	[123]
Me,H	H	$BnNMe_3^+OH^-$ *	**	–20	30/40/15	51/32/15[a]	[122]
Me,H	H	Al_2O_3	**	0	1	50[б]	[124]
Me,H	H	Al_2O_3	**	0	1	27[б]	[125]
Et,H	H	EtONa	EtOH	5	1	30[a]	[123]
Et,H	H	Al_2O_3	**	0	1	54[б]	[124]
Bu,H	H	Al_2O_3	**	0	1	51[б]	[124]
C_5H_{11},H	H	Al_2O_3	**	0	1	50[б]	[124]
H_2	Me	Al_2O_3	**	0	1	18[б]	[125]
Me_2	Me	EtONa	EtOH	5	1	34[a]	[123]

* В виде 40% водного раствора.
** Без растворителя.

Ацетали **14** удобно получать *one-pot*, используя общую методику [126]

присоединения нитроалканов (взятых в 5-кратном избытке) к акролеину в присутствии каталитических количеств трибутилфосфина:

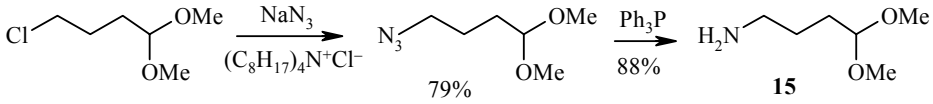


14a–h

14 a R = H (43%[б]) [127], при 8-кратном избытке $MeNO_2$ выход 62%[a] [128]; **b–h** R = Me (72%[a]), Et (70%[a]), Pr (72%[a]), *i*-Pr (73%[a]), Bu (70%[a]), *i*-Bu (75%[a]), *i*-C_5H_{11} (80%[a]) [126]

1.2.3. Синтезы на основе производных хлорбутаналя

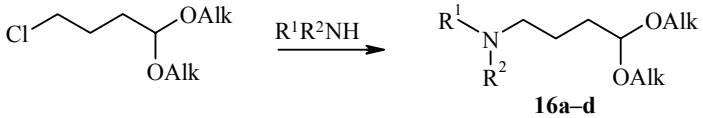
Диметилацеталь 4-хлорбутаналя может быть превращен в аминоацеталь **15** последовательным действием азида натрия (в присутствии катализатора межфазного переноса) и трифенилфосфина [32].



Ацеталь **15** также был получен [129] гидролизом (57%[a]) метоксикарбонильного производного, синтезированного с использованием перегруппировки Гофмана (69%[a]) из диметоксиглутарамида (полученного, в свою очередь, многостадийным синтезом из капролактама [130]). Известно получение аминоацеталей при действии избытка аммиака на галогенацетали (см., например, [91, 131]).

1.2.4. N-Алкилпроизводные аминобутаналя

Нагревание ацеталей 4-хлорбутаналя с аминами приводит к образованию ацеталей **16**.



16a–d

16 a R^1,R^2 = Me,Me; Alk = Me (87%[a]); водный Me_2NH (6.7-кратный избыток), 62 °C [77]; **b** R^1,R^2 = Bu,H; Alk = Et (87%[a]); бутиламин (16-кратный избыток), Δ [132]; **c** R^1R^2NH = (*R*)-3-(бензилокси)пирролидин (и другие 3- и 2-замещенные пирролидины); Alk = Me (44%[б]); эквивалентное соотношение, K_2CO_3, ТГФ, Δ [133]; **d** R^1R^2NH = 3-(N-бензил-N-метил)аминометилпирролидин; Alk = Me (44%[б]); эквивалентное соотношение, NaI, Na_2CO_3, диметоксиэтан, Δ [134]

Из пропаргилового ацеталя [135, 136] по реакции Манниха была синте-

зирована большая серия ацеталей 4-диалкиламинобутаналя [137] (табл. 7).

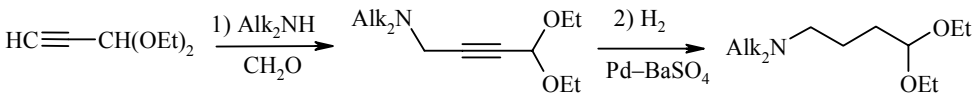
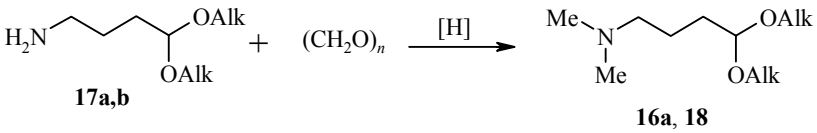


Таблица 7

Получение ацеталей диалкиламинобутаналя

Alk_2	1-й выход, %	2-й выход, %	Alk_2	1-й выход, %	2-й выход, %
Et_2	69[a]	67[a]	Bn,Me	71[a]	65[a]
i-Pr_2	69[a]	41[a]	$(CH_2)_4$	65[a]	82[a]
$(HO(CH_2)_2)_2$	63[a]	44[a]	$(CH_2)_5$	70[a]	75[a]
Bn_2	56[a]	53[a]	Морфолино	62[a]	73[a]

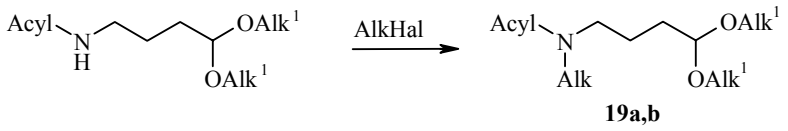
По реакции восстановительного аминирования получают ацетали **16a**, **18**.



16a Alk = Me (57%[a]), Pd/C, H_2, 114 атм [138]; **18** Alk = Et (92%), соотношение реагентов: **17b** $(CH_2O)_n$ – (*i*-PrO)$_4$Ti – $NaBH_4$, 1:4:2:1.5, абсолютный диглим, 60 °C [139]

Известно также получение ацеталя **18** с выходом 45%[a] исчерпывающим метилированием метилйодидом с последующим деметилированием четвертичной соли кипячением в этаноламине [140]. Ацеталь N-метиламинобутаналя был получен с выходом 68%[a] восстановлением алюмогидридом лития диметилацеталя метоксикарбониламинобутаналя [129].

При алкилировании N-ациламинобутаналей получают N-моноалкильные производные **19**. Ацеталь, количественно получающийся при гидролизе соединения **19b**, используют в биомиметическом синтезе различных алкалоидов с индолизидиновым фрагментом [32].



19 a AlkHal = MeI, Acyl = Ts, Alk^1 = Et (88%[г]), NaOH, EtOH [141];
b AlkHal = $(MeO)_2CHCH_2CH_2Br$, Acyl = $COCF_3$, Alk^1 = Me (74%[б]), KH, 18-краун-6 [32]

1.3. Ациламинобутанали

1.3.1. Ацилирование ацеталей аминобутаналя

Ацетали ациламинобутаналей получают ацилированием ацеталей аминобутаналя в мягких условиях (табл. 8).

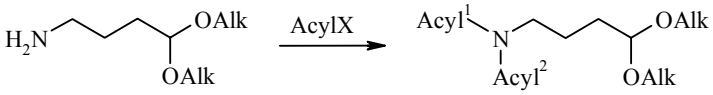


Таблица 8

Ацилирование ацеталей 4-аминобутаналя

Alk	AcylX	Условия	$Acyl^1$, $Acyl^2$	Выход, %	Ссылка
Et	Ac_2O	Водный 5% $NaHCO_3$, 0 °C	Ac, H	62[a]	[142]
Et	Acyl*Cl	*i*-$PrNEt_2$, Et_2O, 0–25 °C	Acyl*, H	85[г]	[38]
Me	$PhtNCO_2Me$ **	EtOH, Δ	Фталил	93[г]	[88]
Et	$PhtNCO_2Et$	Водный $NaHCO_3$, 20 °C	Фталил	97[г]	[143]
Et	$PhtNCO_2Et$	Водный $NaHCO_3$, 20 °C	Фталил	95[г]	[144]
Me	$(CF_3CO)_2O$	Et_3N, Et_2O, 0 °C	CF_3CO, H	93[a]	[32]
Et	TsCl	Водный NaOH	Ts, H	91[г]	[141]

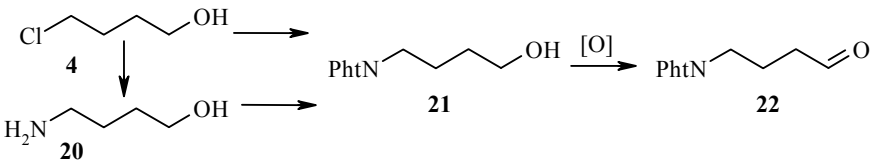
* *o*-Иодбензоил.

** Может быть получен из фталимида калия и $ClCO_2Me$ в ДМФА (45%[г] [88]) или в бензоле (73–82%[в] [145]).

1.3.2. 4-Фталимидобутаналь

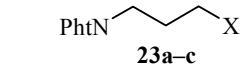
Стоит особо выделить 4-фталимидобутаналь, поскольку он имеет полностью защищенную аминогруппу, что позволяет проводить с ним реакцию Фишера в более жестких условиях, а затем гидразинолизом получать триптамины [88].

Существуют несколько синтетических подходов к получению фталимидобутаналя. Первый из них основан на окислении фталимидобутанола, который получают из хлорбутанола, либо из малодоступного аминобутанола (см. его получение [146–148], синтез гомологов из нитробутаналей [123], а также синтез N-алкилбутанолов из 4-бутиролактона [149]).

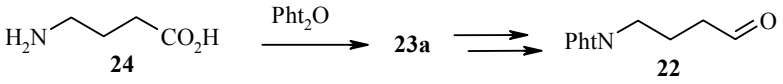


4 → 20 (62–64%[а]); жидкий NH_3, 40–50 °C (аналогично получают N-алкилпроизводные) [146]; **20 → 21** (91%[г] [150, 151], 76%[г] [153]), PhtO, 140 °C, 3 ч;
4 → 21 (95%[г]), PhtNH, K_2CO_3, ДМФА, Δ, 12 ч [150, 151];
4 → 21 (46%[в]), PhtNK, ДМФА, 70 °C, 4 ч [152]; **21 → 22** а) ДМСО/$(COCl)_2$ (80%[г]) [150, 151]; б) CrO_3·Py (выход не указан) [154]

Другой путь предполагает восстановление производных 4-фталимидомасляной кислоты **23b**,**c**. Альдегид **22** довольно неустойчив и со временем разлагается, при попытке перекристаллизации тримеризуется [144].



23a–c **23 a** X = CO_2H, **b** X = COCl, **c** X = CN



24 **22**

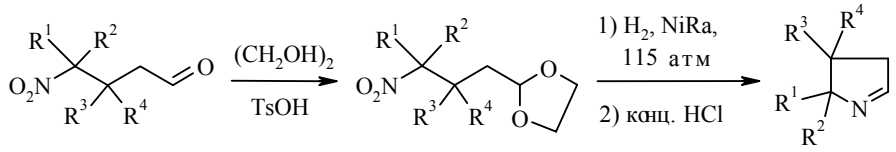
24 → 23 a (87%[в] / 94%[г]) [155] / [88]; **23a → 23b** (90–100%[г]) $SOCl_2$ [155, 88];
23a → 23c (95%[г]) 1) $SOCl_2$, 2) NH_3, 3) $SOCl_2$, Δ [156];
23c → 23 (75–80%[г]) 1) $SnCl_2$, Et_2O, 2) H_2O [156,157];
23b → 22 (88–96%[г]) H_2, $Pd/BaSO_4$, ксилол, Δ [88]

1.4. Гетероциклические эквиваленты аминобутаналей

1.4.1. Пирролины-1 и их тримеры

Гидролиз в кислотной среде ацеталей аминобутаналей [132, 158], N-алкиламино- [132] и N-диалкиламинобутаналей [77] приводит к их гетероциклическим эквивалентам.

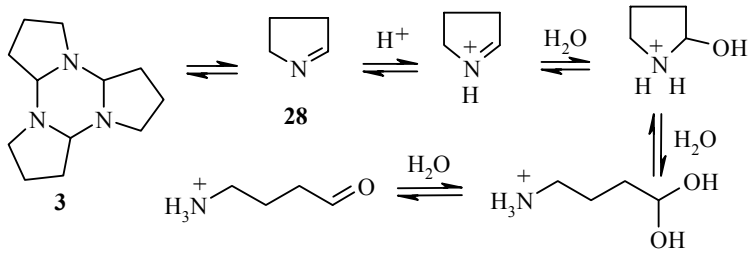
Восстановительная циклизация ацеталей замещенных нитробутаналей **26a**,**b** [158] и диэтилацеталя 3,3-диметил-4-цианпропаналя [37] приводит соответственно к получению пирролинов **27a**,**b** и **27c** ($R^1 = R^2 = H$, $R^3 = R^4 = Me$).



25a,b **26a,b** **27a,b**

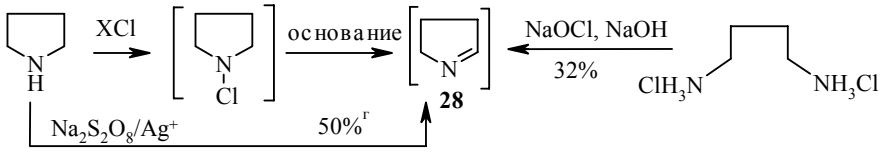
25a → 26a $R^1 = R^2 =$ Me, $R^3 = R^4 = H$ (75%); **26a → 27a** (53%);
25b → 26b $R^1 = R^2 = R^3 =$ Me, $R^4 = H$ (63%); **26b → 27b** (61%)

Образующийся при гидролизе ацеталей аминобутаналя пирролин-1 (**28**), неустойчив и тримеризуется с образованием тримера **3**, который при нагревании обратимо деполимеризуется. Для диметилпирролина **27c** описано аналогичное поведение [37]. Недавнее исследование равновесий, существующих в водном растворе пирролина **28**, показало, что в щелочной среде преобладает тример **3** с примесью мономера **28**, понижение pH приводит к моноциклическим протонированным формам, которые существуют в равновесии с ациклическими [132]. В присутствии минеральных кислот тример **3** неустойчив и образует продукты альдольной конденсации [132, 159]. Подробнее о свойствах тримера **3**, способах его выделения и очистки см. в работах [132, 159–161].



В химических превращениях тример **3** ведет себя как скрытая форма аминомасляного альдегида [33, 162, 163].

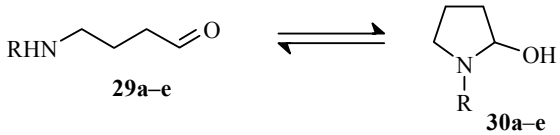
Ранние методы синтеза тримера **3** заключались в реакции пирролидина и тетраметилендиамина с гипохлоритами по модификациям методики [164], а также при гидролизе метанольным раствором хлороводорода 2-метокси-1-формилпирролидина (44%[a] **3** вместе с 16%[a] диметилацеталя аминобутаналя) [165]. Препаративное значение имеет методика окисления пирролидина в водно-щелочной среде персульфатом натрия [159, 166].



а) XCl = NaOCl; основание = NaOMe, 35%[a] **3** [160]; б) XCl = *t*-BuOCl, N-хлорсукцинимид, NaOCl, $Ca(OCl)_2$; основание = KOH в MeOH [164, 162]

1.4.2. 2-Гидрокси- и 2-алкокси- 1-ацилпирролидины

Ациламинобутанали **29** могут существовать в равновесии с 2-гидроксипирролидинами **30**. Зависимость константы и скорости установления равновесия от условий мало исследована.



29a–e **30a–e**

29, **30 a** R = CO_2Bn, **b** R = Ac, **c** R = CO_2Bu-*t*, **d** R = Ts, **e** R = *o*-иодбензоил

Так, выделяемые в индивидуальном виде изомеры **29a/30a** [167] и **29b–d/30b–d** [168]), по данным спектров ЯМР ^{13}C [167], существуют в виде 2-гидроксипирролидинов **30**. Выделяемая смесь **29e /30e**, по данным спектров ЯМР ^{1}H, содержит 1.5% линейной формы **29e** [38]. В то же время, в толуольном растворе ацетиламинобутаналя **29b** [169], содержится отно-сительно небольшое количество изомера **30b** [169].

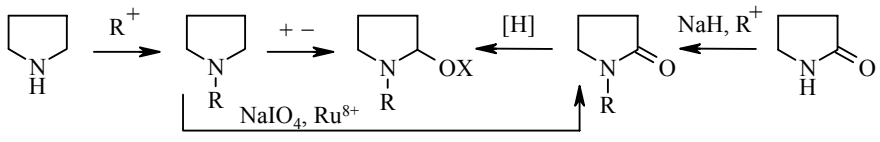
Существование в растворе равновесия между изомерами **29** и **30**, обуславливает большую химическую активность 2-гидроксипирролидинов **30** по сравнению с 2-алкоксипирролидинами [170]. Однако 2-гидроксипирролидины **30** (R = Et, Bn, Allyl) могут быть количественно получены гидролизом 2-алкоксипирролидинов 50% водным раствором уксусной кислоты при комнатной температуре [170] (см. методику в [171]).

2-Гидроксипирролидины **30** могут быть получены гидролизом ацеталей ациламинобутаналей, а также окислением по Сверну ациламинобутанолов **31**.

30 b (45%[а]), H^+ = разбавленная H_2SO_4 [172]; **e** (74%[б]), H^+ = 4% водн. HCl–ТГФ, 1:1, 25°C, 5 мин [38]

30 a 98%[г] / 87%[б] [173] / [167]; **31 a** 64%[в] / 90%[в] [173] / [167]

В наиболее распространенных методах синтеза 2-гидрокси- и 2-алкоксиацилпирролидинов в качестве исходных соединений используют пирролидин или пирролидон, применяя, соответственно, электроокисление (далее на схемах +–) и восстановление гидридами на ключевых стадиях. Электроокисление пригодно для соединений с широким диапазоном заместителей при атоме азота, использует легкодоступные реагенты, но требует более сложной экспериментальной реализации, в то время как восстановление гидридами, по-видимому, неосуществимо для соединений с R = COAlk, COAr [174] и использует более дорогие реагенты.

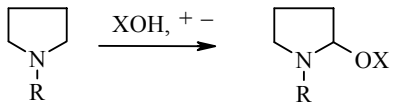


X = H, Alk

Пирролидин легко ацилируется с образованием ацилпирролидинов (см., например, [165, 175, 176]). 1-Алкоксикарбониллактамы получают с выходами 60–80% ацилированием лактамов в присутствии гидрида натрия (см., например, [174, 177]), либо окислением легкодоступных алкоксикарбонилпирролидинов периодатами в присутствии каталитических количеств соли рутения [171, 176].

1.4.2.1. Анодное окисление N-ацилпирролидинов

Анодное окисление (см. обзор [178]) водного или спиртового раствора легкодоступных N-ацилпирролидинов **32** (в присутствии тетраалкиламмониевых солей в качестве электролита) является общим методом получения пирролидинов **30** и **33**. Так, электролиз пирролидинов **32** (R = Ac, CO_2Me, CO_2Bu-*t*) в водном ацетонитриле приводит к 2-гидроксипирролидинам **30** [42, 179]. Наиболее популярной является методика метоксилирования пирролидинов **32** (см. [175, 180]), легко реализуемая для больших загрузок. Выход других 2-алкоксипроизводных ниже [180]. Характерные примеры синтеза соединений **33** приведены в табл. 9.



32 **30**, **33**

30 X = H, **33** X = Me

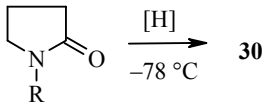
Таблица 9

Получение 2-метоксипирролидинов 33

R	*Q*, Ф/моль	Электролит	Выход, %	Ссылка
CHO	2.0	Me_4NBF_4	87[а]	[165]
Ac	2.0	Me_4NBF_4	80/92[а]	[165] / [180]
Ac	3.7	Et_4NOTs	45[а]	[41]
CO_2Me	2.3	Et_4NOTs / Me_4NBF_4	78–83/94[а]	[175, 41] / [180]
CO_2Me	2.0	Et_4NOTs	65 [а]	[181]
CO_2Bn	–	Et_4NOTs	65[б]	[39]
CO_2Ph	2.0	Me_4NBF_4	91[б]	[180]
Ts	3.5	Et_4NOTs	79[д]	[182, 183]
COBn	2.5	Et_4NOTs	85[б]	[41]
COPh	2.0	Me_4NBF_4, Et_4NOTs	75–97[д]	[180, 183]

1.4.2.2. Восстановление 1-ациллактамов гидридами металлов

Другой общий метод получения гидроксипирролидинов **30** заключается в восстановлении ациллактамов **34** гидридами металлов. Мягкие восстановители ($LiEt_3BH$ и Dibal-H) с высокими выходами приводят к гидроксипирролидинам **30**.



30 a R = CO_2Bn (88[б] / >84[г]); Dibal-H / $LiEt_3BH$; ТГФ [171] / [177]; **c** R = CO_2Bu-*t* (90–95[б]); Dibal-H ($LiEt_3BH$); ТГФ [171, 184]; **d** R = Ts (94[б]); Dibal-H; CH_2Cl_2 [185]

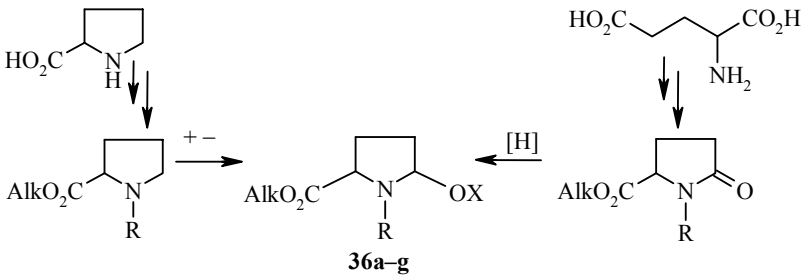
Результат восстановления лактамов **34** большим избытком $NaBH_4$ зависит от условий реакции.

35 a R = CO_2Me (80%[а]), **b** CO_2Et (83%[а]), **c** CO_2Bn (83%[а]), **d** CO_2Bu-*t* (88%[а]), **e** CO_2Allyl (88%[а]); [174]

При постоянном поддержании слабокислотной среды в этаноле восстановление приводит к 2-этоксипирролидинам **35a–e** [174, 186]. Проведение реакции как в водном растворе, так и с лактамами **34** (R = Ac, COPh) приводит к ациламинобутанолам [174, 187].

В нейтральном метанольном растворе при –10 °C [171, 188] образуются 2-гидроксипирролидины **30**. По сравнению с восстановлением $LiEt_3BH$ или Dibal-H эта процедура приводит к меньшими выходам (на 10–40%), однако при проведении реакции в больших масштабах предпочтительнее по экономическим причинам [171].

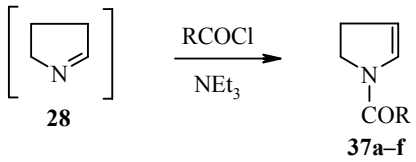
С использованием такой методологии, на основе производных аминокислот (пролина и глутаминовой кислоты) были синтезированы различные альдегидные компоненты **36**, необходимые для синтеза триптофанов, включая L-триптофан.



36 X = Alk = Me, **a** R = Ts (98%[д], +–, 5.8 Ф/моль), **b** R = COPh (94%[б], +–, 3.0 Ф/моль) [182]; **36 c, d** X = H, Alk = *t*-Bu, **c** R = CO_2Bu-*t* (98%[д]), **d** R = CO_2Bn (80%[д]), $LiEt_3BH$ [189]; **36d** (91%[г]) $LiEt_3BH$ [177]; **36 e**, **f** X = H, Alk = Me, **e** R = CO_2Bu-*t* (84%[б]), **f** R = CO_2Me (72 [д]) Dibal-H [171]; **36g** X = H, Alk = Me, R = CO_2Et (85–90%[б]); $LiEt_3BH$, Dibal-H [184]

1.4.3. 1-Ацилпирролины-2

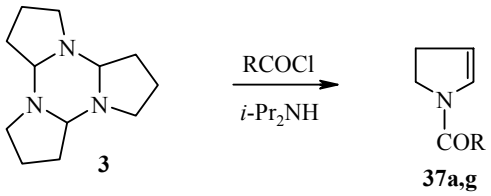
Одним из методов получения N-ацилпирролинов **37** может служить перегонка 0.1 моль/л раствора в ТГФ тримера пирролина **3** в охлажденную до –78 °С колбу с последующим добавлением ацилирующего агента [161].



28 **37a–f**

37 a R = Me (71%), **b** R = OMe (78%), **c** R = OEt (79%); **d** R = BnO (74%), **e** R = $ClCH_2$ (57%), **f** R = CCl_3CH_2O (39%)

По модифицированной методике пирролины **37** получают, прибавляя по каплям ацилирующий агент к кипящему раствору тримера **3** в ТГФ [177].



3 **37a,g**

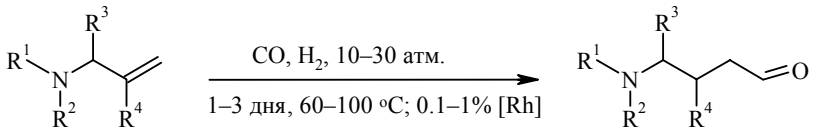
37 a R = Me (58%), **g** R = Ph (67%)

Ацилпирролины **37a** и **37h** (R = *t*-Bu) были также получены изомеризацией [190] малодоступных (см., например, [191, 192]) 1-ацилпирролинов-3 под действием $RhH(CO)(PPh_3)_3$.

Термическим отщеплением метанола от 2-метоксипирролидинов **33** в присутствии различных катализаторов были получены пирролины **37a** (38%[д]; кат. SiO_2 [193]) и **37h** (91%[a]; кат. NH_4Cl [193], см. также [171]). Дегидратация 2-гидроксипирролидинов **30** часто осложняется побочными реакциями, однако существует большое количество различных успешных методик [38, 169, 171, 177, 184].

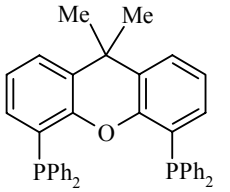
1.5. Реакция гидроформилирования: общий метод синтеза производных 4-аминобутаналя и их скрытых форм из аллиламинов

Гидроформилирование аллиламинов является перспективным методом получения производных 4-аминобутаналя и их скрытых форм. Малая селективность используемых в ранних работах катализаторов обуславливала большое количество побочных продуктов, не позволяя проводить препаративный синтез альдегидов **39a** [172, 194–196].



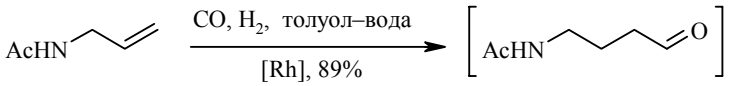
39 a R^4 = H, **b** R^4 = Alk (Ar) **39a,b**

Альдегиды **39b** селективно получаются при гидроформилировании в присутствии комплексов родия (обычно $Rh(acac)(CO)_2$) [168, 197, 198]. Для подавления образования изомерного разветвленного альдегида **39a** [168, 169, 197–199] необходимо присутствие дифосфиновых лигандов с пространственно удаленными атомами фосфора. Из таких лигандов наибольшее распространение получил ксантофос (4,5-бисдифенилфосфино-9,9-диметилксантен) [200]. Добавление к родиевому катализатору его 5–12-кратного избытка эффективно подавляет образование разветвленных альдегидов [168, 169, 199].

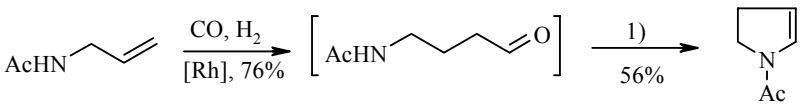


Ксантофос

Гидроформилирование N-аллилацетамида в двухфазной системе позволяет количественно отделять продукт реакции от толуольного раствора катализатора и использовать регенерированный катализатор не менее пяти раз без потери активности [199]. Выход альдегидов составляет 96%, при соотношении линейного альдегида к разветвленному 15:1. Альдегид используют без выделения для синтеза мелатонина (N-ацетилтриптамина) в водном растворе [199].



При проведении процесса гидроформилирования N-аллилацетамида в толуоле образуется смесь, содержащая наряду с линейной формой циклические скрытые формы ацетиламинобутаналя. При оптимизации условий процесса гидроформилирования было найдено [169], что для препаративных методик разумно уменьшить количество дорогостоящего родия до 0.0002% при одновременном увеличении соотношения ксантофос – родий до 12:1 и предактивации катализатора в атмосфере водорода при повышенной температуре. Это позволяет проводить реакцию с приемлемой небольшой потерей в степени конверсии, региоселективности и скорости реакции. Найденные оптимальные условия были применены для *one-pot* препаративного синтеза 1-ацетилпирролина.

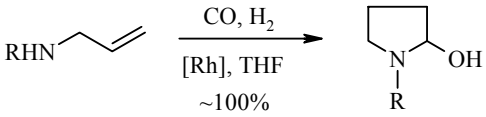


37a

1) толуол, молекулярные сита 3 Å, 150 °C, 12 ч, затем азеотропная отгонка воды (3-кратное повторение процедуры циклизации). Суммарный выход на аллилацетамид 41%[a]

В похожих условиях количественно выделяют пирролидины **30b–d**

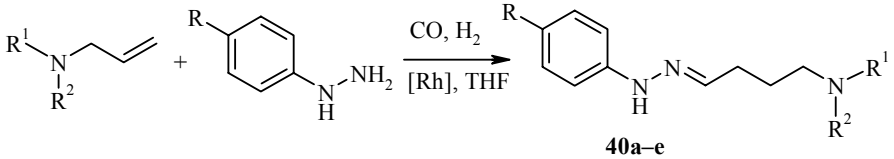
[168].



30b–d

30 b R = Ac, **c** R = CO_2t-Bu, **d** R = Ts

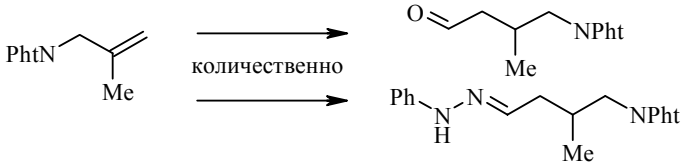
При проведении гидроформилирования в присутствии арилгидразинов с широким набором функциональных групп образуются гидразоны **40**. Их выход в целом выше, чем при выделении свободных альдегидов [198].



40a–e

40 a $R^1 = R^2 = Me$, R = H (~100%^{r}); **b** $R^1R^2 = (CH_2)_5$, R = H (97%^{r}); **c** $R^1R^2 = (CH_2)_5$, R = OMe (93%^{r}); **d** $R^1 = R^2 = Me$, R = CN (90%^{r}); **e** $R^1R^2 = (CH_2)_5$, R = NO_2 (80%^{r})

Присутствие в аллиламинах как фталильной защиты, так и заместителей в β-положении, приводит к более высоким выходам гидроформилирования [168, 172, 197].



Большое количество разнообразных методик получения упомянутых аллиламинов находится в сопроводительных материалах статей [168, 197–199].

Представленные методы получения синтетических предшественников и скрытых форм 4-аминобутаналя содержат как высокопрепаративные надежные методы синтеза, так и сомнительные и редкоиспользуемые. Зачастую предстоит выбор между доступностью реактивов, сложностью практической реализации и многостадийностью процесса, который определяется конкретными целями и возможностями.

2. СИНТЕЗ ТРИПТАМИНОВ ПО ФИШЕРУ

2.1. Из ацеталей 4-аминобутаналя и арилгидразинов под действием $ZnCl_2$

Первые синтезы триптаминов по Фишеру проводили нагреванием арилгидразинов с ацеталями аминобутаналей до 180 °С в присутствии безводного хлорида цинка. Более поздние модификации заключаются в смягчении условий реакции – проведение индолизации при более низких

температурах и в инертных растворителях. Триптамин выделяют в виде

гидрохлорида после осаждения цинка сероводородом, либо в виде основания из щелочного раствора. В некоторых случаях для облегчения отделения от примесей триптамины переводят в ацильные производные. Наличие донорных групп в бензольном кольце гидразина приводит к понижению выходов, вероятно из-за термической лабильности соответствующих гидразинов и гидразонов (табл. 10).

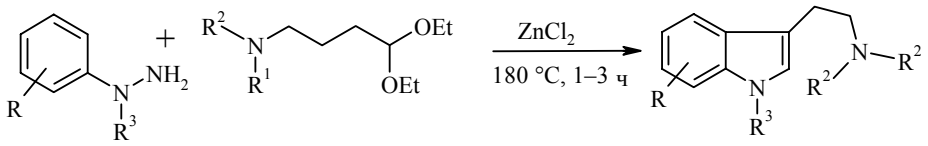


Таблица 10

Синтез триптаминов с использованием $ZnCl_2$

R	R^3	NR^1R^2	Выход, %	Ссылка
H	H	NH_2	45[в] (гидрохлорид)*	[201]
H	H	NH_2	68[г], 58[а], 51[а,в]	[92]
H	H	NH_2	42 (гидрохлорид)	[202]
H	H	NHTs	34	[141]
H	H	NMeTs	56	[141]
H	Me	NH_2	48[а]	[203]
H	Et	NH_2	80	[204]
H	Bn	NH_2	40–50	[205]
5-OBn **	H	NH_2	45	[206]
5-OBn	H	NH_2	25 (гидрохлорид)	[207]
5-OMe	H	NH_2	20[в] (гидрохлорид)	[208]
6-OMe	H	NH_2	38[а]	[203]
5-OEt	H	NH_2	29	[209]
5-OEt	H	NHTs	26	[141]
5-OEt	H	NMeTs	19	[141]
7-OMe	H	NH_2	24[а]	[203]
6-MeO и 4-MeO	H	NH_2	38[а] (2-изомера)	[210]
5-F	H	NH_2	49[в](гидрохлорид)	[211]
5-F	H	NH_2	50[в] (гидрохлорид)	[208]
5-Cl	H	NH_2	37[в] (гидрохлорид)	[208]
5-Br	H	NH_2	51[в] (гидрохлорид)	[208]
5-Me	H	NH_2	50[в] (гидрохлорид)	[208]
7-Me	H	NH_2	39[а]	[212]
6-Br и 5-Br	H	NH_2	60[б] (3:2) (2-изомера)	[213]

* При очистке триптамина перегонкой выход увеличивается до 75% [210].

** Реакцию проводят в ксилоле.

2.2. Из ацеталей 4-аминобутаналей и гидрохлоридов арилгидразинов

В развитие работ [206, 207] было найдено, что при реакции гидрохлоридов арилгидразинов с донорными заместителями с ацеталями аминобутаналей в слабокислой среде невозможно выделить гидразоны – реакция

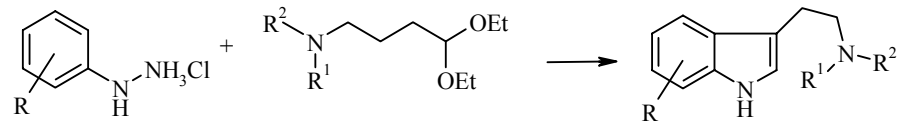


Таблица 11

Синтез триптаминов с донорными заместителями

R	NR^1R^2	Условия	Выход, %	Ссылка
5-OBn	NH_2	50% EtOH – 5% HCl, 4 : 1, 4 ч, Δ	68[в] (гидрохлорид)	[142]
5-OBn	NH_2	25% AcOH, 80 °C, 2 ч	68[в] (гидрохлорид)	[142]
5-OEt	NH_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	35 (пикрат)	[215]
5-OMe	NH_2	25% AcOH, 80 °C, 2 ч	35 (пикрат)	[142]
5-OMe	NMe_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	74/76 (пикрат) *	[140]
5-OMe	NEt_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	61 (пикрат)	[140]
5-OMe	$N(i\text{-}Pr)_2$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	57 (пикрат)	[140]
5-OMe	NMeBn	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	52/21[б] (пикрат) *	[140]
5-OMe	$N(CH_2)_4$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	76 (пикрат)	[140]
5-OMe	$N(CH_2)_5$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	79 (пикрат)	[140]
5-OMe	$N(C_2H_4)_2O$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	45 (пикрат)	[140]
5-OBn	NMe_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	42/52 (гидрохлорид) *	[140]
5-OBn	NEt_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	49/51[б] (оксалат) *	[140]
5-OBn	$N(i\text{-}Pr)_2$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	35/36[б] (оксалат) *	[140]
5-OBn	NMeBn	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	58/40[б] (оксалат) *	[140]
5-OBn	$N(CH_2)_4$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч, 2 экв. HCl	65 (гидрохлорид)	[140]
5-OBn	$N(CH_2)_5$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч, 2 экв. HCl	83 (гидрохлорид)	[140]
5-OBn	$N(C_2H_4)_2O$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч, 2 экв. HCl	73 (гидрохлорид)	[140]
5-SBn	NH_2	AcOH–EtOH–H_2O, 1 : 2 : 1, 80 °C, 4 ч	45 (гидрохлорид)	[216]
7-OMe	NH_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	8[б] (пикрат)	[215]
7-OMe	NEt_2	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	20[б] (пикрат)	[215]
7-OMe	$N(CH_2)_4$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	18[б] (пикрат)	[215]
7-OMe	$N(CH_2)_5$	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	15[б] (пикрат)	[215]
5-OBn	NHCOPh	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	70[в]	[215]
5-OBn	NHAc	25% AcOH, 80 °C, 2 ч	68[б]	[217]
5-OEt	NHAc	25% AcOH, 80 °C, 2.5 ч	41[б]	[215]
5-OMe	NHAc	25% AcOH, 80 °C, 1 ч	26[в]	[142]
5-OMe	NHAc **	AcOH–EtOH–H_2O, 2.5:3.5:4, 40 °C, 12 ч	61[в] (87[г])	[214]

* Вторая цифра – выход при проведении реакции в присутствии 2 экв. HCl.

** Ацетилацеталь получают ацетилированием и не выделяя вводят в реакцию.

сразу приводит к триптаминам [142]. Индолизация легко проходит в разбавленных минеральные кислотах, а также в 25% уксусной кислоте при 85° С (табл. 11), причем в последнем случае продукты реакции легче очищать, чем при реакции Фишера под действием $ZnCl_2$ [142]. Для облегчения выделения кристаллических гидрохлоридов триптаминов в некоторых случаях необходимо использование нескольких эквивалентов HCl, причем добавление кислоты в начале реакции может негативно отразиться на выходе триптамина [140].

При синтезе мелатонина в похожих условиях ($AcOH–EtOH–H_2O$, 2.5 : 3.5 : 4) при 40–45 °С увеличивается время реакции, но более низкая температура позволяет избежать побочных процессов. При использовании в таких условиях свободного гидразина вместо его гидрохлорида реакция не идет; при использовании ацеталя аминобутаналя вместо его N-ацетилированного производного выход соответствующего триптамина очень низкий [214].

Из *м*-бензилоксифенилгидразина триптамин в условиях реакции не образуется [142]. 2,4-Динитрофенилгидразон аминобутаналя при длительном кипячении в 5% этанольном HCl не образует даже следов триптамина [142]. С крайне низкими выходами образуются 7-метокситриптамины. Возможность протекания побочных реакций замещения при циклизации *о*-производных гидразонов является общей сложностью реакции Фишера [4, 7].

По аналогичным методикам были получены галоген-5-метокситриптамины:

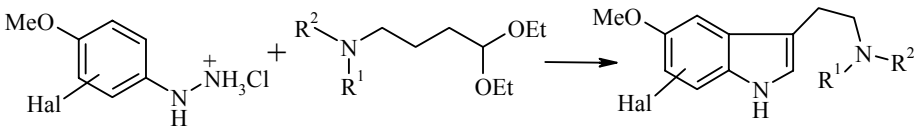


Таблица 12

Синтез галоген-5-метокситриптаминов

Hal	NR^1R^2	Условия реакции	Выход, %	Ссылка
6-Br и 4-Br	NHAc	25% AcOH, 80 °С, 1 ч 30 мин	82[б] (3:2)	[218]
6-F 4-F	NMe_2*	24% AcOH, 85 °С, 28 ч	49[б] 7[б]	[219]
7-F	NHAc**	$AcOH–EtOH–H_2O$, 2.5:3.5:4, 40 °С, 12 ч	27[б]	[24]
7-F	NH_2	5% HCl–EtOH, 1:1, 40 °С, 12 ч ***	31[б]	[24]
4,6-F_2	NHAc**	$AcOH–EtOH–H_2O$, 2.5:3.5:4, 40 °С, 12 ч	68[б]	[24]
4,6-F_2	NH_2	5% HCl–EtOH, 1 : 1, 40 °С, 12 ч ***	45[б]	[24]

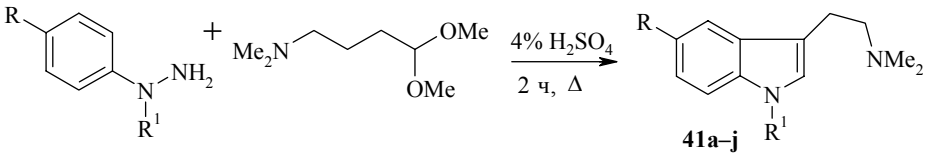
* В виде диметилацеталя.

** Ацетилацеталь получают без выделения ацетилированием перед реакцией.

*** Или 10 мин микроволнового облучения при 100 °С.

2.3. N,N-Диметилтриптамины. Индолизация под действием кислот

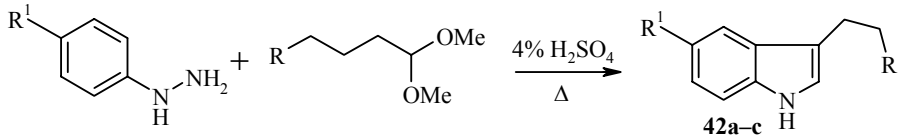
При оптимизации условий [77] получения триптамина **41a** выяснилось, что наиболее эффективным катализатором является 4% водный раствор H_2SO_4. Несколько ниже выход триптамина **41a** в 8% трифторуксусной кислоте, а в 8% соляной кислоте реакция осложняется образованием анилиновых производных. При проведении реакции в 25% AcOH [140] триптамин **41b** образуется с меньшим выходом, а синтез триптамина **41a** осложняется образованием побочных продуктов [77].



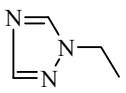
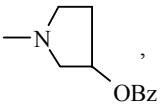
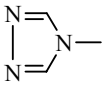
41a–j

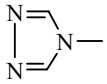
41 a–h R^1 = H, **a** R = CH_2CN (76%[в] 5 моль загрузка); **b** R = OMe (85%[д]); **c** R = H (86%[д]); **d** R = Me (89%[д]); **e** R = *i*-Pr (91%[д]); **f** R = F (100%[д]); **g** R = Cl (82%[д]); **h** R = Br (93%[д]); **i**, **j** R^2 = *n*-хлорбензил, **i** R = *i*-Pr (91%[д]); **j** R = (хинолинил-2)метокси (88%[д])

Распространение этой методики на синтез серий диалкилтриптаминов **42** [220, 133] приводит к менее успешным результатам:



42a–c

42 a R= NMe_2, R^1 =  , **b** R =  , R^1 =  ,

c R= NMe_2, R^1 = 

42 a 2 ч, 37%[б] [220]; **b** 48 ч, 22%[б] [133] (кипячение в течение 60 ч понижает выход до 10% [134]); **c** 40 ч, 45%[б] [221]

2.4. Синтез триптаминов с использованием производных 4-фталимидобутаналя

Фталильная защитная группировка аминогруппы аминобутаналя, успешно используемая для синтеза многих триптаминов, является, кроме того, удобной и для их последующих модификаций. Гидразоны **43**, содержащие электроноакцепторные группы, легко циклизуются в смеси уксусной и сульфосалициловой кислот (реакция не идет при кипячении в уксусной кислоте или с сульфосалициловой кислотой в этаноле) [88]. Фталильную защиту затем легко удалить гидразинолизом.

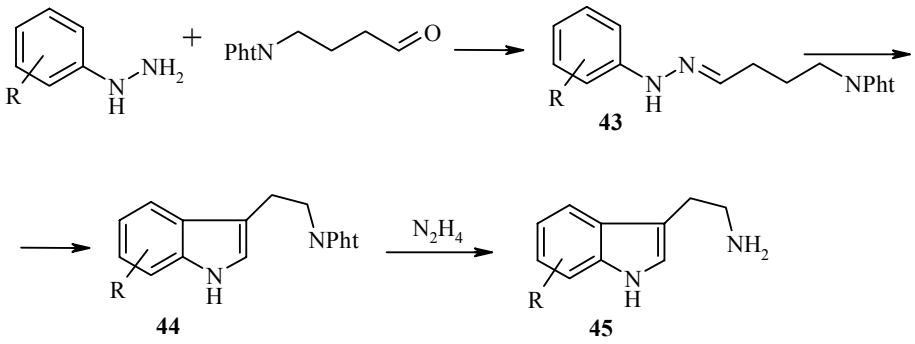


Таблица 13

Синтез триптаминов с использованием производных фталимидобутаналя

R	Условия индолизации	Выход, %			Ссылка
		43	**44**	**45**	
5-Et	EtOH–HCl, 140:1, Δ, 14 ч	*	48[б]	94[б]	[143]
5-(*i*-Pr)	EtOH–HCl, 140:1, Δ, 14 ч	*	*	25[б]	[143]
5-(*t*-Bu)	EtOH–HCl, 140:1, Δ, 14 ч	*	*	52[б]	[143]
5-Циклогексил	EtOH, 60 °C, 30 мин **	*	67[б]	96[б]	[143]
7-F	EtOH, Δ, 2 ч **	*	*	12[б]	[71]
7-MeO	EtOH, Δ, 2 ч **	*	*	37[б]	[71]
7-Cl	EtOH–5 н. HCl, 200:1 **	*	*	25[б]	[71]
5-Me, 7-Cl	EtOH–5 н. HCl, 200:1 **	*	*	34[б]	[71]
6,7-Бензо	EtOH–5 н. HCl, 200:1 **	*	*	17[б]	[71]
6-Me, 7-Cl	EtOH–5 н. HCl, 200:1 **	*	*	24[б]	[71]
5-Br, 7-Me	EtOH–5 н. HCl, 200:1 **	*	*	56[б]	[71]
5-MeO, 7-NO_2	SSA***, AcOH, Δ, 20 мин	~89[в]	84[в]	83[в]	[88, 222]
5-NO_2, 7-MeO	SSA***, AcOH, Δ, 20 мин	92–94[в]	49[в]	76[в]	[88, 222]
5-Cl, 7-NO_2	SSA***, AcOH, Δ, 20 мин	76[в]	84[в]	86[в]	[88, 222]
4-NO_2, 7-MeO *[4]	SSA***, AcOH, Δ, 20 мин	82[в]	82[в]	83[в]	[88]
5-BnO	EtOH–H_3PO_4, 50:1, Δ, 4 ч	*	74[в]	66[в] *[5]	[88]
5-$(CH_2)_3CO_2H$	AcOH–H_2O, 1:3, Δ, 1 ч **	*	63[б]	–	[223]
5-$(CH_2)_2CO_2H$	AcOH–H_2O, 1:3, Δ, 2 ч **	*	52[б,в]	–	[223]
5-CH_2CO_2H	25% AcOH, 70–80 °C, 2 ч 48 мин **	*	33[б]	50[б]	[224]
5-CH_2CONH_2	25% AcOH, Δ, 30 мин **	*	69[в]	64[в]	[224]
5-CH(Me)$CONH_2$	25% AcOH, Δ, 1 ч **	*	19[б,в]	81[д]	[224]
5-CH_2CONMe_2	25% AcOH, Δ, 30 мин **	*	81[в]	86[д]	[224]
5-CH_2CN	25% AcOH, Δ, 2 ч **	*	56[д]	–	[224]

* Гидразон или фталилтриптамин не выделялся, или сырым использовался далее.

** В реакцию вводился гидрохлорид арилгидразина.

*** SSA – сульфосалициловая кислота.

*[4] При циклизации в таких условиях похожих 2-метокси-4-нитрофенилгидразонов образуется сложная смесь продуктов [225].

*[5] Удаление фталильной защиты описано в работе [30].

2.5. Синтез триптаминов с использованием циклических скрытых

форм аминобутаналя

Циклические формы аминобутаналя также находят применение для синтеза триптаминов и триптофанов (табл. 14).

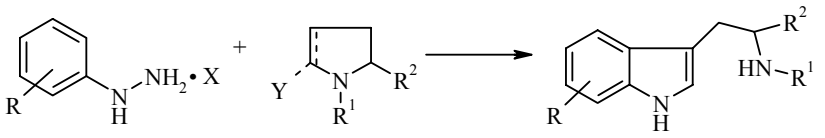


Таблица 14

Использование циклических скрытых форм аминобутаналя в синтезе триптаминов

R	X	Y	R^1	R^2	Условия	Выход, %	Ссылка
Bn	HCl	1-ен *	H	H	*i*-PrOH, 80 °C	21[а]	[226]
7-MeO	–	2-OMe	Ts	H	AcOH, 100 °C, 5 ч	74[б]	[227]
H	–	2-OMe	Ts	H	$ZnCl_2$, ксилол, 1 ч 30 мин, Δ	63[б]	[182], [183] **
H	–	2-OMe	COPh	H	$ZnCl_2$, ксилол **	76[д]	[183]
5-MeO	HCl	2-OMe	COPh	H	***,**	87[д]	[183]
H	–	2-OMe	Ac	H	AcOEt – ксилол, $ZnCl_2$**	60[д]	[183]
5-MeO	HCl	2-OMe	Ac	H	AcOH–H_2O, 25:75, Δ **	32[д]	[183]
H	–	2-OMe	CO_2Me	H	$ZnCl_2$, ксилол **	41[д]	[183]
5-MeO	HCl	2-ен	Ac	H	***, 20 мин, Δ	75[б]	[177]
5-MeO	HCl	2-ен	COPh	H	***, 20 мин, Δ	85[б]	[177]
5-Br	HCl	2-ен	COPh	H	AcOH – Ac_2O, 20 мин, Δ	30[б]	[177]
H	–	2-ен	Ac	H	$ZnCl_2$, ксилол, 20 мин, Δ	62[б]	[177]
H	–	2-ен	COPh	H	$ZnCl_2$, ксилол, 20 мин, Δ	65[б]	[177]
5-MeO	HCl	2-ен	CO_2Bn	H	***, 20 мин, Δ	81[б]	[177]
5-MeO	HCl	2-OH	CO_2Bn	H	***, 35 мин, Δ	>95[б]	[177]
H	–	2-OMe	COPh	CO_2Me	$ZnCl_2$, ксилол, 1 ч 30 мин, Δ	74[б]	[182]
H	–	2-OMe	COPh	CO_2Me	$ZnCl_2$, ксилол **	74[д]	[183]
H	HCl	2-OMe	Ts	CO_2Me	AcOH, 100 °C, 4 ч	71[б]	[182]
H	–	2-OMe	Ts	CO_2Me	$ZnCl_2$, ксилол **	73[д]	[183]
H	HCl	2-OH	CO_2Bn	CO_2Bu-*t*	***, 35 мин, Δ	>95[б]	[177]
H	–	2-OH	Ac	CO_2Me	0.1M HCl, Δ	37 *[4]	[228]

* Тример пирролина **3** с добавлением 1 экв. HCl.
** Без приведения методики и характеристик веществ.
*** Растворитель AcOH–EtOH–H_2O, 25 : 35 : 40.
*[4] После гидролиза в триптофан.

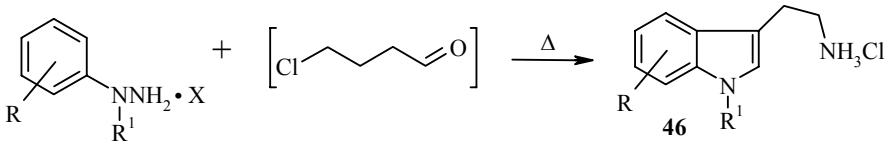
Для оснований арилгидразинов лучше использовать $ZnCl_2$ в ксилоле, для гидрохлоридов – преимущественно смесь AcOH–EtOH–H_2O, 25:35:40 [177]. Аналогичные реакции с оптически активными производными 2-гидрокси- и 2-метоксипирролидин-5-карбоновых кислот приводят к оптически активным производным триптофана [177, 182, 183, 228] (см. также [229]).

В отличие от ацеталей аминобутаналя, которые использовались в син-

тезе триптаминов [24, 142, 215], применение тримера как пирролидина [226], так и пиперидеина [230] в реакции Фишера привело к неудовлетворительным результатам, что, возможно, объясняется их нестабильностью в кислой среде и необходимостью более мягких условий. Успех при использовании тримера пирролина **3** вместо ацеталей аминобутаналя в синтезе других гетероциклических соединений [33] позволяет надеяться на его успешное применение в будущем и для синтеза триптаминов.

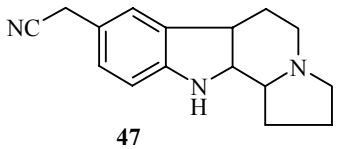
2.6. Синтез триптаминов по реакции Грандберга

Реакция Грандберга [68, 231] является широко используемым общим методом получения триптаминов (табл. 15):



46

Реакция должна проводиться без кислого катализатора [72], иначе образуются производные β-хлорэтилиндола (см. ниже). Наилучшие выходы получаются при использовании бисульфитных производных хлорбутаналя, менее эффективен [72] свежеприготовленный хлорбутаналь и другие 4-галогенбутанали и тозилаты 4-гидроксибутаналя [231]. Введение в реакцию альдегида, содержащего значительные количества тримера [44], а также гидрохлоридов арилгидразина [72] существенно снижает выходы триптаминов. Ацетали хлорбутаналя устойчивы в нейтральной среде [44], поэтому должны быть гидролизованы до начала индолизации. Возможно совмещать их гидролиз в кислотной среде с образованием арилгидразонов [232], с последующим проведением реакции Грандберга в близкой к нейтральной среде. При синтезе триптамина **46** (R = 5-CH_2CN) по реакции с ди-метилацеталем хлорбутаналя наблюдалось побочное образование продукта конденсации **47** [77] (ср. с [233] и [234]).



47

Позже было найдено [235], что добавление солей, создающих буферные растворы, позволяет вводить в реакцию более устойчивые гидрохлориды арилгидразинов и значительно повышать выход сульфамидометилтриптаминов (см. ниже в разделе 2.9), однако возможность улучшения выхода для других классов триптаминов остается не выясненной.

Таблица 15

Синтез различных триптаминов по реакции Грандберга

R	R^1	X	Бутаналь*	Условия	Выход, %	Ссылка
1	2	3	4	5	6	7
H	H	–	A	Водные спирты, Δ	70–71[а]	[68, 69, 231]
H	H	–	Б	60% MeOH, 14 ч, Δ	78[а]	[72]
H	Bn	–	A	90% MeOH, 20 ч, Δ	75[а]	[68, 70]
H	Bn	–	Б	60% MeOH, 14 ч, Δ	78[а]	[72]
5-OMe	Bn	–	A	90% MeOH, 20 ч, Δ	70[а]	[68, 70]
5-OMe	H	–	A	90% MeOH, 20 ч, Δ	45[а]	[68, 231]
5-OMe	H	–	A	MeOH–H_2O, AcONa	48	[60]
5-CH_2CN	H	HCl	B	Не указаны	40[д]	[77]
5-CN	H	–	B	EtOH–H_2O, 5:1, 18 ч, Δ	35[в]	[236]
5-CN	H	HCl	B	EtOH–H_2O, 5:1, 80 °C	35[д]	[237]
5-OBn	H	–	Б	60% MeOH, 14 ч, Δ	60[в]	[72]
H	Me	H_2SO_4	A	90% MeOH, 10 ч, Δ	78[а]	[72]
H	Me	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	81[а]	[68]
H	Me	–	Б	60% MeOH, 14 ч, Δ	83[а]	[72]
H	*i*-Pr	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	87[а]	[68]
H	Ph	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	56[а]	[68]
H	2-(Пиридил-2)этил	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	39[а]	[68]
5-Me	H	H_2SO_4	A	90% MeOH, 10 ч, Δ	45[а]	[72]
5-Me	H	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	48[а]	[68]
7-Me	H	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	33[а]	[68]
7-OMe	H	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	24[а]	[68]
5-Br	H	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	80[в]	[68]
7-Br	H	–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	67[в]	[68]
7-Br	H	–	A	MeOH, 95 °C, 18 ч	11–23[б]	[71]
5,7-Br_2	H	–	A	MeOH, 95 °C, 18 ч	5[б]	[71]
5-Me, 7-Br	H	–	A	MeOH, 95 °C, 18 ч	19[б]	[71]
7-OMe	H	–	A	MeOH, 95 °C, 14 ч	21[б]	[71]
5,7-F_2	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	21[б]	[71]
6-Me, 7-Br	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	10[б]	[71]
5-(*t*-Bu)	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	39[б]	[71]
4-F, 5-Me	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	28[б]	[71]
6,7-Бензо	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	38[б]	[71]
5-Циклогексил	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	6[б]	[71]
4,7-Me_2	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	4[б]	[71]

Окончание таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
5-(*i*-Pr)	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	50[б]	[71]
5,7-Me_2	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	15[б]	[71]
4,6-Me_2	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	11[б]	[71]
6,7-Me_2	H	–	A	MeOH, 95 °C, 15 ч	12[б]	[71]
1,7-$(CH_2)_2$		–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	43[б]	[68]
1,7-$(CH_2)_3$		–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	74[б]	[68]
1,7-(CH(Me)$(CH_2)_2$)		–	A	90% MeOH, 8–10 ч, Δ	92[б]	[68]
5-CO_2Et	H	HCl *[4]	Г ***	H_2O–MeOH, 1:4, HCl, Na_2HPO_4, pH 5, 12 ч, Δ	32[г]	[232]
5-CO_2Et **	H	HCl	B	EtOH–H_2O, 5:1, 2 ч, Δ	34[б]	[238]
5-CH_2CONH_2	H	*[4]	B	90% MeOH, 15 ч	23[г]	[224]
5-CH_2CONHMe	H	–	B	EtOH–H_2O, 5:1, 20 ч	41[в]	[224]
5-R *[5]	H	–	B	EtOH–H_2O – 2H HCl, 7:3:1, 2 ч, Δ	8[б]	[236]
5-R *[6]	H	HCl	B+HCl	EtOH–H_2O, 5:1, 4 ч, Δ	38[б]	[220]
5-R *[7]	H	HCl	Г	EtOH–H_2O, 5:1, 2 ч, Δ	23[б]	[239]

* А – хлорбутаналь, Б – бисульфитное производное, В – диметилацеталь, Г – диэтилацеталь.

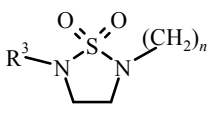
** По этой методике также были приготовлены 5-CH_2CO_2Et, 5-$(CH_2)_3CO_2$Et и 5-CH_2CN (выходы не указаны).

*** Использование А приводит к большому количеству побочных продуктов [240].

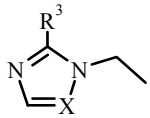
*[4] Промежуточно выделяют гидразон.

*[5] R = **48**, где R^3 = Me, *n* = 1 (также R^3 = Me, *n* = 0 и R^3 = Bn, *n* = 0 с выходами 8–11%).

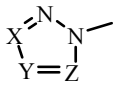
*[6] R = **49**, где R^3 = H, X = N (а также R^3 = H, X = CH; R^3 = Me, X = CH; R = **50**, где X,Y,Z = N,CH,CH; CH,CH,N; N,N,CH; N,CH,N без указания выходов).



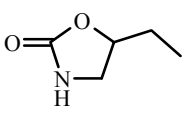
48



49

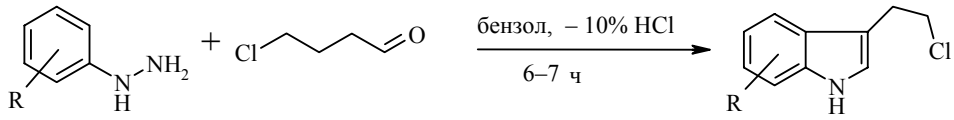


50

*7 R = 

2.7. Синтез триптаминов через β-хлорэтилиндолы

Индолизация фенилгидразонов 4-хлорбутаналя в присутствии кислых катализаторов приводит к хлорэтилиндолам. Так, при кипячении в 50% AcOH гидрохлорида арилгидразина **51** (R = 3-CH_2CONH_2) с хлорбутаналем образуется хлорэтилиндол **52** [224]. Хлорэтилиндолы **52**, содержащие акцепторные группы, образуются с низкими выходами. В то же время, например, при реакции 4-хлорпентанона-2 с N-бензил-5-метоксифенилгидразином 1-бензил-2-метил-5-метоксихлорэтилиндол образуется с выходом 67% при индолизации соответствующего гидразона в 0.4 н. этанольном растворе HCl [241].



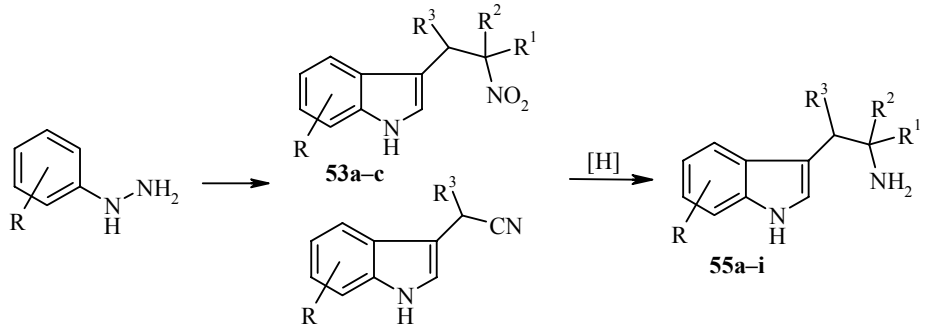
51 **52a–d**

52 a R = 5-NO_2, 15%[б] (на гидразон) [233]; **b** R = 4-NO_2 (7%[б]), **c** R = 6-NO_2 (8%[б]) [66]; **d** R = 5-CO_2Et, 34%[б] (к кипящему раствору в толуоле добавляют конц. H_2SO_4) [240]

Образующиеся хлорэтилиндолы при взаимодействии с аммиаком и аминами образуют триптамины (65–88%) и N-алкилтриптамины (50–85%) [66, 233, 240, 241].

2.8. Другие примеры синтеза триптаминов с использованием метода Фишера

В реакцию Фишера можно вводить производные цианпропаналя и нитробутаналя. Восстановление индолов **53** и **54** приводит к триптаминам **55**.



53a–c **54a–d,i** **55a–i**

53 a R = 5-OBn; R^1 = Me, R^2 = R^3 = H (40%[б,в]); 1) 50% AcOH; 2) бензол – конц. HCl [242]; **53a → 55a** R = 5-OH; R^1 = Me, R^2 = R^3 = H (~100%[г]); 3.4 атм H_2, Pd/C, количественно [242]; **53b** R = 4,6-F_2, 5-OMe; R^1 = Me, R^2 = R^3 = H (59%[б]); 90% HCO_2H; **53b → 55b** (54%[б]) $LiAlH_4$ [125]; **53c** R = 4,6-F_2, 5-OMe; R^1 = R^2 = H, R^3 = Me (39%[б]); 90% HCO_2H; **53c → 55c** (43%[б]) $LiAlH_4$ [125]; **55d–h** R^1 = Me, R^2 = CO_2Et, R^3 =H, **d** R = H (20%[в]); **e** R = OBn (47%[г]); **f** R = Me (86%[г]); **g** R = Cl (13%[г]); **h** R = F (34%[г]); 1) AcOH; 2) 10% SSA – *i*-PrOH, 1–10 ч, Δ; 3) Ni-Ra, H_2, 10 атм; *one-pot* [243]; **54a** R = H, R^3 = CO_2Me (40%[б]); ТГФ, HCl, Δ, 35 мин [86, 87]; **54i → 55i** R = H, R^1 = R^2 = H, R^3 = CO_2Me (95%[б] в виде N–Ac производного); H_2, 3.4 атм, 20 ч, Ni-Ra; Ac_2O [86, 87]; **55i** (40%[б]); синтез по Фишеру из аминобутаналя **7c**, ТГФ, HCl, Δ, 35 мин [86, 87]; **54a–d** R^3 = H, **a** R = 5-OBn (61%[б]); **b** R = 5-OMe (67%[б]); **c** R = 5-OEt (51%[б]); **d** R = 7-OMe (11%[б]); 50% AcOH, 80 °C, 2 ч 30 мин [215]; **54 → 55** см. также препаративные методики [244] ($LiAlH_4$) и [245] (H_2, Ni-Ra)

Каталитическое гидрирование индолов **54** в присутствии алкиламинов приводит к N-алкилтриптаминам [246, 247]. При наличии бензильной группы возможно совмещение каталитического восстановления с дебензилированием [242].

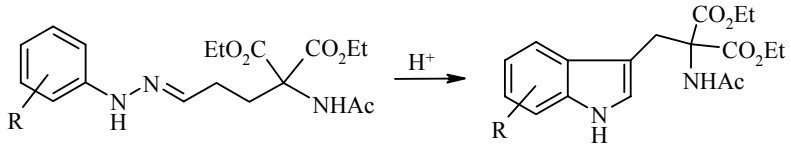
Бутанали, содержащие в положении 4 акцепторные группы и четвертичный атом углерода, легко образуются присоединением к акролеину соответствующего карбонильного компонента в присутствии основных катализаторов с почти количественным выходом. Это во многих случаях позволяет проводить реакцию получения фенилгидразона (а иногда и последующую индолизацию) *one pot*. Так были получены этиловые эфиры α-метилтриптофанов **55d**–**h**, из которых при щелочном гидролизе образуются α-метилтриптофаны [243].

Необходимый для получения N-ацетил-α,α-ди(этоксикарбонил)триптаминов карбонильный компонент количественно образуется при реакции акролеина и ацетиламиномалонового эфира в присутствии метилата натрия в бензоле [248, 249]. При подкислении реакционной смеси AcOH и нагревании с арилгидразином образуется гидразон. Выделение гидразона в кристаллическом виде упрощает очистку и повышает суммарный выход индола **56** [250]. Оптимальным катализатором является 5–10% H_2SO_4 в водном растворе (в спиртовом растворе выход сильно понижается) [251]. Наиболее характерные примеры приведены в табл. 16, большой набор примеров опубликован в работе [2]. Образующиеся триптамины **56** гидролизуются и декарбоксилируются в ацетилтриптофаны и затем в триптофаны (см. [250] и ссылки из табл. 16).

Таблица 16

Получение N-ацетил-α,α-ди(этоксикарбонил)триптаминов 56

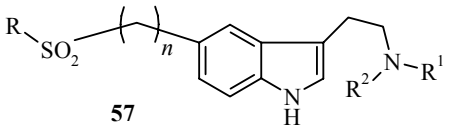
R	Условия индолизации	Выход гидразона, %	Выход триптамина, %	Ссылка
5-OBn	SSA, 90% *i*-PrOH, Δ, 1 ч	Без выделения	70[в] (на акролеин)	[251]
H	7% H_2SO_4, Δ, 5.5 ч	87[в] [248]	90[в]	[252]
7-Cl	5% H_2SO_4, Δ, 5 ч	84[в]	99[в]	[249]
5-Br	5% H_2SO_4, Δ, 5 ч	Не указан	85[в]	[250]
5-F	5 / 7% H_2SO_4, Δ, 5 ч	61[в] [253]	92[в] / 89[в]	[250]/[253]
5-Cl	5% H_2SO_4, Δ, 5 ч	Не указан	60[в]	[250]
5-Me	5 / 7% H_2SO_4, Δ, 5 ч	90[в] / ~100[в]	90[в] / 61[в]	[250]/[254]
4,6-Me_2	7% H_2SO_4, Δ, 4.5 ч	90[в]	77[в]	[254]
6-Me 4-Me	7% H_2SO_4, Δ, 4.5 ч	88–93[в]	16[в] 17[в]	[254]
5-MeO	5% H_2SO_4, Δ, 5 ч	Не указан	>61[в]	[250]
5,7-F_2	5–10% H_2SO_4, Δ, 5 ч	85–90[д]	12[б]	[255]
7-F	5–10% H_2SO_4, Δ, 5 ч	85–90[д]	38[б]	[255]
4,7-F_2	5–10% H_2SO_4, Δ, 5 ч	85–90[д]	36[б]	[255]
5-NO_2	ПФК, 110 °C	Не указан	9[б]	[256]
7-NO_2	ПФК, 110 °C	65[г]	46[г]	[257]



56

Для синтеза по реакции Фишера производных рацемических и L-триптофанов [228, 229, 258] широко используются различные производные глутаминового γ-альдегида [228, 229, 258, 259].

2.9. 5-Сульфамидоалкилтриптамины

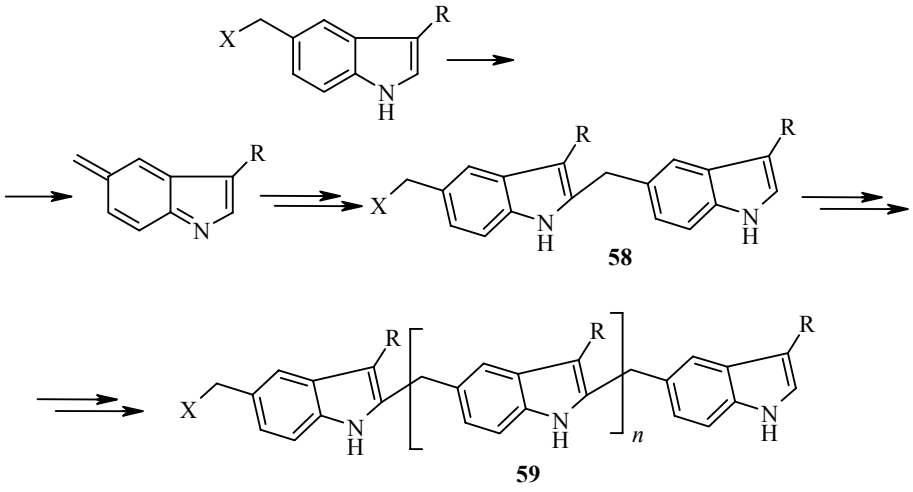


57

57 a *n* = 1, R = NHMe, $R^1 = R^2$ = Me – суматриптан,
b *n* = 1, R = $N(CH_2)_4$, $R^1 = R^2$ = Me – алмотриптан

В ряду триптаминов следует отдельно выделить 5-сульфамидо-алкилтриптамины. Многие лекарства для лечения мигрени относятся к классу соединений **57** (например, **57a** и **57b**) и подробно описаны в патентной литературе. Получение этих соединений сопряжено со специфическими сложностями. Несмотря на применение большого числа методов, при их синтезе характерны невысокие выходы. Синтез по методике Абрамовича–Шапиро [16, 260] (см. успешные модификации [16, 30]) и введение сульфамидной группы [232] в имеющиеся триптамины сталкиваются с определенными препятствиями. Поэтому, для биохимических исследований метод Фишера является удобной процедурой синтеза больших серий соединений (из других способов построения индольного кольца см., например, применение метода Хека [232]).

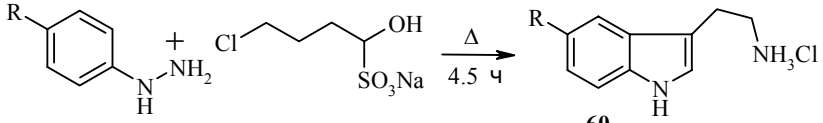
Сульфамидометильная группа в триптаминах **57** (*n* = 1) проявляет повышенную электрофильность, например, продукт конденсации **58** может образовываться при их перекристаллизации из водной кислоты [234]. Поэтому в условиях реакции Фишера возможно образование продуктов алкилирования **58** [261, 262, 240], включая высокомолекулярные полимеры **59** [262] и другие побочные продукты, которые сильно осложняют выделение целевых триптаминов. Для подавления образования продуктов конденсации возможно введение в реакцию Фишера гидразинов с сульфамидометильной группой в скрытой изотиазолоновой форме [261] или защищенных карбоксиэтильной группой [234]. Это облегчает очистку, защитные группы затем легко удаляются в щелочной среде. Индолизация сульфамидометилфенилгидразонов δ-замещенных пентаналей с использованием фосфорной кислоты в двухфазной системе повышает выход индола и облегчает отделение продуктов конденсации [262]).



58

59

При получении триптамина **60** по реакции Грандберга [235] добавление к реакционной среде солей, создающих буферные растворы, а также диатомита (в качестве сорбента) позволяет значительно повысить выход и облегчить процедуру выделения (табл. 17).



60

$R = MeNHSO_2CH_2$

Таблица 17

Влияние условий реакции Грандберга на выход триптамина 60

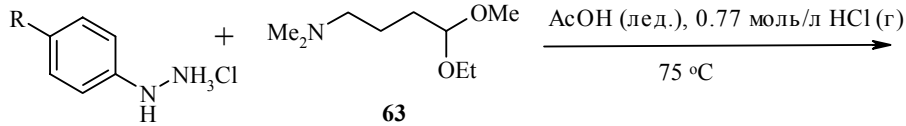
Форма гидразина	pH-модиф. агент	Растворитель	Загрузка	Выход, %
Основание	–	EtOH–H_2O, 3:1	23 ммоль	33*
Основание, 1 экв. HCl	0.25 экв. Na_2HPO_4	EtOH–H_2O, 3:1	23 ммоль	57*
Гидрохлорид	0.25 экв. Na_2HPO_4	EtOH–H_2O, 3:1	23 ммоль	67*
Гидрохлорид	1.5 г диатомита	EtOH–H_2O, 1:2	47 ммоль	53*
Гидрохлорид	0.25 экв. K_2CO_3	EtOH–H_2O, 1:2	47 ммоль	55*
Гидрохлорид	0.25 экв. Na_2HPO_4	EtOH–H_2O, 1:2	47 ммоль	71*
Гидрохлорид	0.25 экв. Na_2HPO_4	MeOH–H_2O, 1:1	23 ммоль	71*
Гидрохлорид	0.25 экв. Na_2HPO_4	*i*-PrOH–H_2O, 2:3	23 ммоль	69*
Гидрохлорид	0.25 экв. Na_2HPO_4	EtOH–H_2O, 3:1	3 моль	56**
Гидрохлорид	0.12 экв. Na_2HPO_4, 7.5 г диатомита	EtOH–H_2O, 1:2	0.4 моль	64**

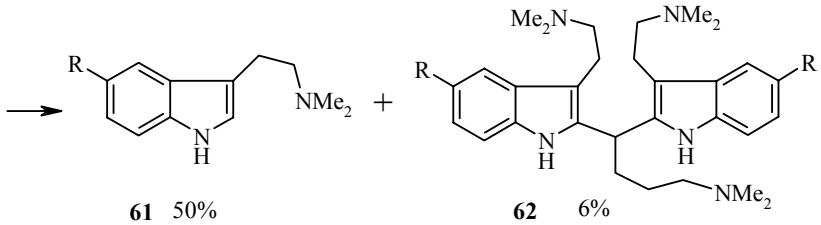
* Хроматографически.

** Экстракция с последующей кристаллизацией.

Однако неизвестно, протеканию каких процессов препятствует буферная среда. Возможно, подавляются реакции, приводящие к побочным продуктам **58**, **59**, или образование продукта конденсации альдегида и триптамина.

При синтезе триптамина **61** по реакции Фишера в уксусной кислоте, оптимальным катализатором является хлороводород (почти эквивалентны ему H_2SO_4 и $MeSO_3H$), в то время как использование $HClO_4$, TsOH, сульфосалициловой кислоты, а также проведение реакции в других растворителях значительно понижает выходы триптамина **61**. Вместе с триптамином был выделен продукт конденсации **62**, механизм образования которого неясен. Установлено, что он образуется не из триптамина **61**, а параллельно (в аналогичных условиях из реагентов **61** и **63** соединение **62** образуется лишь в малых количествах). Проведение реакции Фишера при комнатной температуре увеличивает соотношение **62–61** до 2:1. [234].



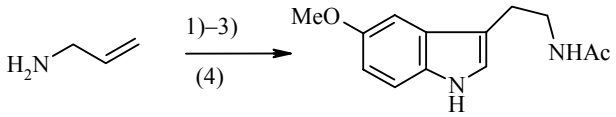


$R = CH_2SO_2N(Me)CO_2Et$

В табл. 18 приведены наиболее характерные примеры синтеза триптаминов **57**.

2.10. Гидроформилирование производных аллиламина: *one-pot* и тандемный синтез триптаминов

Выбор условий и катализаторов для процесса гидроформилирования был обсужден в разделе 1.5. В первом препаративном методе гидроформилирования аллилацетамида полученный раствор ацетиламинобутаналя был использован для *one pot* синтеза мелатонина [199].



1) Ac_2O 0–5 °C; 2) CO, H_2, [Rh], толуол–вода, 1:1; 3) гидрохлорид 4-метоксифенилгидразина, H_2O–AcOH, 50:1, Δ, 10 мин; 4) выход 44% на 4-метоксифенилгидразин (16% на аллиламин)

Таблица 18

Синтез триптаминов 57 различными методами

R	*n*	Форма арилгидразина	NR^1R^2	Альдегид *	Условия индолизации	Выход, %	Ссылка
NH_2**	0	***	NH_2	А	140–150 °C с $ZnCl_2$	Не указан	[260]
NH_2	0	Гидрохлорид	NPht	Ф	2 ч в 50% AcOH	6[б] *[4]	[247]
Ph	0	Основание	NH_2	Г(Х)	MeOH–H_2O 9:1, 4 д, Δ	48[б]	[263]
p-MeC_6H_4	0	Основание	NH_2	Г(Х)	MeOH–H_2O 9:1, 4 д, Δ	30[б]	[263]
NH_2	1	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	EtOH–H_2O, 5:1, 1) 50 °C, 1.5 ч; 2) NH_4OAc, Δ, 3.5 ч	20[б]	[247]
NC_4H_8	1	Гидрохлорид	NH_2	Г(Э)	1) HCl, 2) Na_2HPO_4, pH 5, H_2O–MeOH, 1:6, 12 ч, Δ	58[г]	[232]
NHMe	1	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	1) HCl, 2) Na_2HPO_4, EtOH–H_2O, 3:1, 4 ч, Δ	45–50[в]	[264]
NHMe	1	***	NMe_2	Д	ПФЭ, $CHCl_3$, 4 ч, 20 °C	22[б] (30 на гидразон)	[265]
NHMe	1	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	EtOH–H_2O, 5:1, 2 ч, Δ	32[б]	[247]
NHMe	1	Гидрохлорид	NPht	Ф	25% AcOH, Δ, 1 ч	41[г] (83[б]) *[5]	[247]
NH-*c*-Hex	1	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	EtOH–H_2O, 5:1, 4 ч, Δ	50[б]	[247]
NHBn *[6]	1	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	EtOH–H_2O, 5:1, 4 ч, Δ	63[б]	[247]
NHMe	2	***	NMe_2	Д	ПФЭ, $CHCl_3$, 8 мин, Δ	34[б]	[246]
H	2	***	NMe_2	Д	ПФЭ, $CHCl_3$, 10 мин, Δ	11[б]	[246]
NHMe	2	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	EtOH–H_2O, 5:1, 5 ч, Δ	33[б]	[246]
NHBn	2	Гидрохлорид	NH_2	Г(М)	EtOH–H_2O, 4:1, 2 ч, Δ	17[б]	[246]

* А – аминобутаналь, Ф – фталимидобутаналь и его ацетали, Г – по реакции Грандберга (М, Э, Х – диметилацеталь, диэтилацеталь и свободный хлорбутаналь соответственно), Д – диметилацеталь диметиламинобутаналя, ПФЭ – полифосфорный эфир.

** Не может быть получен по реакции Грандберга, несмотря на вариации условий (образуется сложная смесь побочных продуктов) [232].

*** Промежуточно выделяют гидразон.

*[4] См. также методику препаративного дефталирования [30].

*[5] В скобках приведен выход дефталирования.

*[6] В похожих условиях были получены также R = NHPh; NMe_2; $NHCH_2CH_2Ph$; NHAllyl; NH*i*-Pr; NHEt с гораздо более низкими выходами.

Этот подход был развит в дальнейшем для тандемного синтеза серии фталилтриптаминов. Так, при проведении гидроформилирования (в толуоле или ТГФ) в присутствии арилгидразинов и толуолсульфокислоты, образующиеся гидразоны индолизируются в триптамины, причем добавление арилгидразина подавляет побочные процессы. Использование бензгидрилидензащищенных гидразинов (которые получают либо непосредственно из бензофенона и арилгидразина, либо из арилбромида и бензофенонгидразона в присутствии ацетата палладия [266, 267, 197]) позволяет повысить выход.

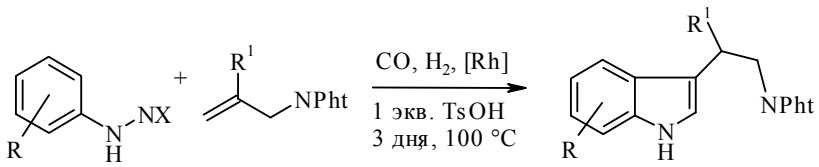


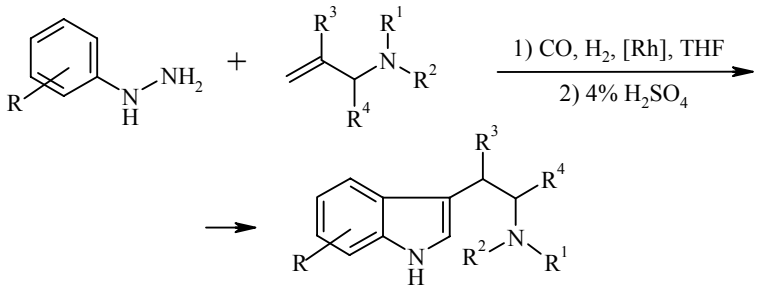
Таблица 19

Тандемный синтез триптаминов в органических растворителях

R	R^1	X	Выход, %	Ссылка	R	R^1	X	Выход, %	Ссылка
H	H	H_2	46[б]	[197]	5-F	Me	CPh_2	47[б]	[168]
H	Me	H_2	60[б] *	[197]	5-Cl	Me	CPh_2	78[б]	[168]
5-Cl	Me	H_2	60[б] *	[197]	5-Br	Me	CPh_2	50[б]	[168]
5-(*t*-Bu)	Me	H_2	48[б] *	[197]	7-Me	Me	CPh_2	48[б]	[168]
H	Me	CPh_2	83[б]	[168]	7-Cl	Me	CPh_2	42[б]	[168]

* Триптамины выделяли в виде N(1)–Ts производных, получаемых при действии на реакционную смесь TsCl в системе водный NaOH – толуол.

Поскольку тандемный синтез триптаминов в органических растворителях иногда осложняется выпадением малорастворимых солей толуолсульфокислоты, то лучше стадию индолизации арилгидразонов проводить отдельно. Оказалось, что индолизация водной 4% H_2SO_4 приводит к высоким выходам и в отдельных случаях не требует дальнейшей очистки триптаминов **64**. В то же время использование спиртовых растворов H_2SO_4 приводит к низким выходам триптаминов [198].



64, **65**

64 R^4 = H, **65** R^4 = Ph

Таблица 20

One-pot **синтез триптаминов 65**

R	R^3	R^1, R^2	Условия индолизации 2)	Выход, %	Ссылка
H	Me	Et, Ts	ТГФ, 80 °C, 2 ч	94[б]	[168]
H	Me	Et, COPh	ТГФ, 80 °C, 2 ч	85[б]	[168]
H	Me	Et, Ac	ТГФ, 80 °C, 2 ч	61[б]	[168]
H	Me	Et, Boc	ТГФ, 80 °C, 2 ч	58[б]	[168]
5-OMe	Me	Pht	ТГФ, 80 °C, 2 ч	95[б]	[168]
H	Me	Pht	ТГФ, 80 °C, 2 ч	38[б]	[168]
5-Br	Me	Pht	ТГФ, 80 °C, 2 ч	50[б]	[168]
H	H	Ts, H	ТГФ, 80 °C, 2 ч	59[б]	[168]
H	H	Pht	ТГФ, 80 °C, 2 ч	51[б]	[168]
5-OMe *	H	Pht	ТГФ, 80 °C, 2 ч	80[б]	[168]
H	H	Ts, Et	ТГФ, 80 °C, 2 ч	80[б]	[168]
H	H	Me, Me	H_2O, 100 °C, 2 ч	~100[г]	[198]
5-(*p*-FC_6H_4CONH)*	H	Me, Me	H_2O, 100 °C, 2 ч	44[г]	[198]
H	H	$(CH_2)_5$	H_2O, 100 °C, 2 ч	97[г]	[198]
H	H	$(C_2H_4)_2NPh$	H_2O, 100 °C, 2 ч	96[г]	[198]
H	H	$(C_2H_4)_2NCO_2Et$	H_2O, 100 °C, 2 ч	94[б]	[198]

* Арилгидразины в виде α-Boc производных, получаемых по реакции [268] арилиодидов и N-Boc-гидразина [198].

При введении в реакцию оптически активных α-фенилаллиламинов с незначительной потерей в оптической чистоте получаются фенилтриптамины **65** ($R^1 = R^2$ = Et (85%[б]); $R^1R^2 = (CH_2)_5$ (54%[б])) [198].

Можно совмещать в водной среде процессы гидроформилирования и индолизации (при необходимости добавляются водорастворимые сульфопроизводные фосфиновых лигандов). Применение такой методики приводит к триптамину **64** (R = R^3 = H; R^1R^2 = $(C_2H_4)_2NCO_2Et$) с количественным выходом. Методы как *one-pot*, так и тандемных синтезов были распространены на синтез производных гомотриптаминов [198].

Гидроформилирование с последующей реакцией Фишера детально рассмотрено в работе [269].

Анализ имеющихся данных по синтезу триптаминов с использованием реакции Фишера позволяет сделать следующие выводы.

1. **Оптимальные методики**. Для синтеза N,N-диалкилтриптаминов, α,α-дикарбэтокси-N-ацетилтриптаминов и некоторых ацилтриптаминов наилучшим и широко используемым катализатором индолизации является 4% водный раствор H_2SO_4. В таких условиях допускается наличие в бензольном кольце галогенов (F, Cl, Br) и сохраняются пептидные связи и карбаматные группы [198]. Использование растворов H_2SO_4 со значительным содержанием спирта, по-видимому, нежелательно [198, 251]. Для синтеза ацилтриптаминов из арилгидразинов (в виде гидрохлоридов) с электродонорными заместителями хорошо зарекомендовала себя методика индолизации при умеренных температурах [214] в водно-спиртовом растворе уксусной кислоты. Реакция Грандберга часто приводит к малопредсказуемым результатам, выходы сульфамидотриптаминов по этой реакции могут быть значительно повышены при проведении реакции в присутствии Na_2HPO_4 [235]. Выделение кристаллических гидразонов, например, при синтезе фталил- [88] и N-ацетил-α,α-ди(этоксикарбонил)-триптаминов [250] повышает выходы индолизации и позволяет получать триптамины без сложных процедур выделения и очистки.

2. **Образование побочных продуктов**. При индолизации в системе HCl – бензол [233], в уксуснокислых растворах минеральных кислот [234] (а также, возможно, в растворе AcOH при 80 °C [214, 77]) и в реакции Грандберга [77] наблюдалось образование продуктов конденсации с альдегидом, что понижает выходы основного процесса индолизации. Наличие сульфамидоалкильной группы может приводить к дополнительным процессам самополиконденсации. Все эти побочные реакции могут в значительной мере понижать выход и усложнять процедуры очистки. Синтез триптаминов, замещенных по положению 2, не сталкивается с такими ограничениями (см., например, [263]).

3. **Зависимость выходов от структуры реагентов**, из-за применения разных методик и процедур выделения, не всегда однозначна. Арилгидразины с акцепторными группами часто требуют более жестких условий индолизации, более тщательной защиты аминогруппы и приводят к меньшим выходам триптаминов. Использование арилгидразинов, содержащих более одного атома галогена, содержащих в *орто*-положении галоген (особенно фтор) или алкокси(арилокси)группы может приводить к очень низким выходам триптаминов. Арилгидразины, содержащие сульфамидные, гетероциклические, карбоксильные и алкилкарбоксильные группы, часто приводят к неудовлетворительным выходам триптаминов, независимо от метода индолизации. Защита сульфамидных групп может в некоторых случаях улучшить выход [16, 234]. Синтез ацетил-

триптаминов может проходить с пониженными выходами, по сравнению с синтезом других ацилтриптаминов. Триптамины, содержащие в α-положении этиламинового фрагмента акцепторные группы, получаются с более высокими выходами.

Для синтеза триптаминов может быть использовано большое количество синтетических эквивалентов производных аминобутаналя, далеко не все из которых нашли практическое примененине. Из них наименьшей реакционной способностью и наименьшей популярностью обладают диоксолановые производные, наибольшей – свободные альдегиды, их диалкилацетали и 2-гидроксипирролидины. Связь формы альдегида с выходом триптамина до конца не ясна. Так, использование в реакции Грандберга свободного хлорбутаналя в некоторых случаях значительно снижает выходы триптамина, возможно, отчасти, из-за пренебрежения чрезвычайной неустойчивостью этого альдегида. Гетероциклические эквиваленты ациламинобутаналей в синтезе триптаминов в целом не менее эффективны, чем ациклические, но используются гораздо реже.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. J. Ewins, P. P. Laidlaw, *Proc. Chem. Soc*., **23**, 346 (1910).
2. R. Robinson, *The Fischer lndole Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1982.
3. H. M. Hugel, D. J. Kennaway, *Org. Prep. Proced.*, *Int.*, **27**, 1 (1995).
4. L. Hughes, *Org*. *Prep*. *Proced*. *Int.*, **25**, 607 (1993).
5. R. J. Sundberg, *Indoles*, *Best Synthetic Methods Series*, Acad. Press, London, 1996.
6. H. M. Hugel, F. Nurlawis, *Heterocycles*, **60**, 2349 (2003).
7. G. W. Gribble, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 1045 (2000).
8. Е. П. Закурдаев, Е. С. Баленкова, В. Г. Ненайденко, *Изв. АН*, *Сер. хим.*, 1186 (2005).
9. V. G. Nenajdenko, E. P. Zakurdaev, E. V. Prusov, E. S. Balenkova, *Tetrahedron*, **51**, 11719 (2004).
10. V. G. Nenajdenko, E. P. Zakurdaev, E. S. Balenkova, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8449 (2002).
11. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, *ХГС*, 875 (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **4**, 632 (1968)].
12. Г. И. Жунгиету, В. А. Будылин, А. Н. Кост, *Препаративная химия индола*, Штиинца, Кишинев, 1975, с. 66.
13. И. И. Грандберг, *ХГС*, 579 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **10**, 501 (1974)].
14. И. И. Грандберг, *ЖОрХ*, **19**, 2439 (1983).
15. L. He, J. L. Li, J. J. Zhang, P. Su, Sh. L. Zheng, *Synth*. *Commun.*, **33**, 741 (2003).
16. B. Pete, I. Bitter, K. Harsanyi, L. Toke, *Heterocycles*, **53**, 665 (2000).
17. C. Groen, C. Christophersen, *Acta Chem. Scand*., **B38** 709 (1984).
18. Н. Н. Суворов, Е. Н. Гордеев, М. В. Васин, *ХГС*, 1496 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **10**, 1316 (1974)].
19. R. A. Abramovitch, D. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, 4589 (1956).
20. R. A. Abramovitch, *J. Chem. Soc.*, 4593 (1956).
21. Г. П. Токмаков, Т. Г. Землянова, И. И. Грандберг, *ХГС*, 56 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **20**, 47 (1984)].
22. Г. П. Токмаков, И. И. Грандберг, *ХГС*, 331 (1980), [*Chem. Heterocycl. Comp*.,

16, 244 (1980)].
23. Г. П. Токмаков, И. И. Грандберг, А. с. СССР 523096, *Б. И.*, 1976 № 28. http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
24. J. Heredia-Moya, Y. Hayakawa, K. L. Kirk, *J. Fluor. Chem.*, **127**, 1256 (2006).
25. T. Gungor, P. Malabre, J. M. Teulon, F. Camborde, J. Meignen, F. Hertz, A. V. Oddos, F. Caussade, A. Cloarec, *J. Med. Chem.*, **37**, 4307 (1994).
26. T. B. Kline, F. Benington, R. D. Morin, J. M. Beaton, *J. Med. Chem.*, **25**, 908 (1982).
27. S. Misztal, J. Boksa, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **36**, 345 (1984).
28. J. I. DeGraw, W. A. Skinner, *Can. J. Chem.*, **45**, 63 (1967).
29. K. Narayanan, J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **56**, 5733 (1991).
30. Н. Н. Суворов, Н. П. Сорокина, Г. Н. Цветкова, *ЖОХ*, **34**, 1595 (1964).
31. S. Terence, S. J. Croker, R. S. T. Loeffler, *Phytochemistry*, **25**, 683 (1986).
32. G. W. Gribble, F. L. Switzer, R. M. Soll, *J. Org. Chem.* **53**, 3164 (1988).
33. B. B. Snider, J. B. Neubert, *Org. Lett.*, **7**, 2715 (2005).
34. H. J. Tappey, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1535 (1990).
35. M. Shimizu, M. Ishikawa, Y. Komoda, T. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 909 (1982).
36. P. J. Parsons, B. Karadogan, J. A. Macritchie, *Synlett*, 257 (2001).
37. А. А. Потехин, В. В. Соколов, К. А. Оглобин, С. М. Исаков, *ХГС*, 776 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 622 (1983)].
38. D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *Synthesis*, 579 (1993).
39. Y. Matsumura, J. Terauchi, T. Yamamoto, T. Konno, T. Shono, *Tetrahedron*, **48**, 9537 (1992).
40. T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, K. Tsubata, A. Makino, *J. Org. Chem.*, **49**, 300 (1984).
41. T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1172 (1981).
42. M. Mori, Y. Washioka, T. Urayama, K. Yoshiura, K. Chiba, Y. Ban, *J. Org. Chem.*, **48**, 4058 (1983).
43. O. P. Goel, R. E. Seamans, *Synthesis*, 538 (1973).
44. И. И. Грандберг, Н. И. Боброва, *Изв. Тимирязевской сельскохоз. акад.*, **6**, 170 (1970).
45. D. Starr, R. M. Hixon, *Org. Synth.*, **17**, 84 (1937). (Coll. vol. 2, 571 (1943); http://www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV2P0571.pdf)
46. Д. Старр, Р. Хиксон, *Синтезы органических препаратов*. Сб. 2, Изд-во иностр. лит., М., 1949, с. 450.
47. К. Вейганд, Г. Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, под ред. Н. Н. Суворова, Химия, М., 1968, с. 225; [K. Weigand, G. Hilgetag, *Organisch Chemische Experimentierkunst*, Johann Ambrosius Barth, Verlag, Leipzig, 1964].
48. D. Starr, R. M. Hixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1595 (1934).
49. H. Mohan, D. K. Maity, S. Chattopadhyay, J. P. Mittal, *Chem. Phys. Lett.*, **300**, 493 (1999).
50. J. B. Cloke, F. J. Pilgrim, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2667 (1939).
51. R. B. Loftfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1365 (1951).
52. W. J. Close, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1455 (1957).
53. A. Taimur, *Indian J. Chem.*, **37B**, 1037 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 209423 (1999).
54. A. J. Mancuso, D. Swern, A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Org. Chem.*, **49**, 2305 (1984).
55. C. E. Masse, A. J. Morgan, J. S. Panek, *Org. Lett.*, **2**, 2571 (2000).
56. L. Crombie, D. Fisher, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2477 (1985).

57. C. Meyer, I. Marek, G. Courtemanche, J. F. Normant, *Tetrahedron*, **50**, 11665 (1994).
58. H. M. Hoffmann, R. Henning, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 828 (1983).
59. А. Х. Хусид, *ЖОрХ*, **23**, 1126 (1987).
60. D. Liu, Q. Guo, T. Guo, *Fine Chemicals* (*Jingxi Huagong*), **17**, 130, 158 (2000), *Chem. Abstr*., **133**, 43376 (2000).
61. Ю. Н. Огибин, А. Х. Хусид, Г. И. Никишин, *Изв. АН СССР*, *Сер. хим.*, 941 (1992).
62. P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quici, *Org. Synth.*, **69**, 212 (1990) (Coll. vol. 8, 367 (1993); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV8P0367.pdf)
63. P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.*, **52**, 2559 (1987).
64. J. W. Williams, E. B. Hershberg, J. Cason, *Org. Synth.*, **23**, 63 (1943) (Coll. vol. 3, 626 (1955); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV3P0626.pdf)
65. D. T. Witiak, K. Tomita, R. J. Patch, S. J. Enna, *J. Med. Chem.*, **24**, 788 (1981).
66. J. B. McKay, R. M. Parkhurst, R. M. Silverstein, W. A. Skinner, *Can. J. Chem.*, **41**, 2585 (1963).
67. A. Christian, J. Opferm, Brit. Pat. 700825 (1953); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
68. И. И. Грандберг, Н. И. Боброва, *ХГС*, 213 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **9**, 196 (1973)].
69. И. И. Грандберг, Н. И. Боброва, *Синтезы гетероциклических соединений*, вып. 9, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1972, с. 18.
70. И. И. Грандберг, Н. И. Афонина, Т. И. Зуянова, *ХГС*, 1038 (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **4**, 753 (1968)].
71. J. E. Audia, J. J. Droste, D. A. Evrard, P. Fludzinski, G. L. Murdoch, D. L. Nelson, US Pat. 5508284 (1996); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
72. И. И. Грандберг, Н. И. Боброва, *ХГС*, 1085 (1974). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **10**, 943 (1974)].
73. I. Fleming, A. Pearce, *J. Chem. Soc*., *Perkin Trans. 1*, 251 (1981).
74. М. Г. Плешаков, А. Е. Васильев, И. К. Сарычева, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **31**, 1545 (1961).
75. C. P. Forbes, G. L. Wenteler, A. Wiechers, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 2353 (1977).
76. L. Shouming, K. Seiji, Y. Shosuke, *Tetrahedron*, **54**, 6661 (1998).
77. Ch.Chen, C. H. Senanayake, T. J. Bill, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, **59**, 3738 (1994).
78. A. Van der Gen, K. Wiedhaup, J. Swoboda, J. Harmon, C. Dunathan, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2656 (1973).
79. H. Felkin, Y. Gault, G. Roussi, *Tetrahedron*, **26**, 3761 (1970).
80. J. Falbe, R. Paatz, F. Corte, *Chem. Ber*., **98**, 2312 (1965).
81. R. Paul, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 911 (1941).
82. R. Paul, S. Tchelitchef, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 197 (1948).
83. Н. И. Боброва, Ю. Ю. Белослудцев, К. К. Павницкий, *ЖОрХ*, **25**, 2073 (1984).
84. E. Vedejs, M. J. Arnost, J. P. Hagen, *J. Org. Chem.*, **44**, 3230 (1979).
85. D. King, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 447 (1986).
86. M. S. Morales-Rios, P. Joseph-Nathan, US Pat. 4803284 (1989); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
87. L. G. Zepeda, M. Rojas-Gardida, M. S. Morales-Rios, P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron*, **45**, 6439 (1989).
88. Л. Х. Виноград, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1206 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp*.,

20, 984 (1984)].
89. R. Lukes, J. Trojanek, *Chem. Listy.*, **46**, 383 (1952); *Chem. Abstr.*, **47**, 4282 (1953).
90. J. H. Burckhalter, J. H. Short, *J. Org. Chem.*, **23**, 1278 (1958).
91. A. Wohl, *Ber.*, **34**, 1914 (1901).
92. R. H. F. Manske, *Can. J. Res.*, **5**, 592 (1931).
93. S. Motoki, S. Satsumabayashi, I. Tajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **37** 646 (1964).
94. J. Kato, H. Wakamatsu, R. Iwanaga, T. Yoshida, *J. Chem. Soc. Jpn.*, *Ind. Chem. Sec.* (Kogyo Kagaku Zasshi), **64**, 2139 (1961).
95. M. Hongo, *J. Chem. Soc. Jpn.*, *Ind. Chem. Sec.* (Kogyo Kagaku Zasshi), **70**, 1346 (1967).
96. Y. Ono, S. Sato, M. Takesada, H. Wakamatsu, *J. Chem. Soc. D*, 1255 (1970).
97. В. Б. Дельник, С. Ш. Кагна, В. В. Кашина, М. Г. Кацнельсон, Г. Н. Мишенкова, *Журн. прикл. хим.*, **8**, 1912 (1978).
98. J. Kato, H. Wakamatsu, H. Ishiwara, US Pat. 2978481 (1961); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP; *Chem. Abstr.*, **55**, 15351a (1961).
99. О. Г. Сафиев, Д. Э. Круглов, Ю. Н. Потапов, С. С. Злотский, *ЖОрХ*, **20**, 1096 (1984).
100. А. Сапаров, А. Таганлыев, Р. Нурбердиев, Б. Иббадулаев, Д. Курбанов, Т. Х. Ходжалыев, Ю. К. Хекимов, *А. с. СССР* 1703648; http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, *Б. И.*, 1992, № 1.
101. M. Kawashima, T. Fujisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3377 (1988).
102. J. M. Varlet, G. Fabre, F. Sauveur, N. Collignon, P. Savignac, *Tetrahedron*, **37**, 1377 (1981).
103. W. A. Ayer, R. Dawe, R. A. Eisner, K. Furuichi, *Can. J. Chem.*, **54**, 473 (1976).
104. R. Pineau, *J. Recherches CNRS*, *Labs. Bellevue* (Paris), 295 (1951); *Chem. Abstr.*, **46**, 416h (1952).
105. E. J. Witzemann, W. L. Evans, H. Hass, E. F. Schroeder, *Org. Synth.*, **11**, 26 (1931) (Coll. vol. 2, 137 (1943); http://www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV2P0137.pdf)
106. Е. Витцеман, В. Эванс, Г. Хасс, Е. Шредер, *Синтезы органических препаратов*. Сб. 2, Изд-во иностр. лит., М., 1949, с. 67.
107. U. Faass, H. Hilgert, *Chem. Ber.*, **87**, 1343 (1954).
108. J. C. Stowell, B. T. King, H. F. Hauck, *J. Org. Chem.*, **48**, 5381 (1983).
109. G. Buechi, H. Wuest, *J. Org. Chem.*, **34**, 1122 (1969).
110. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия*, пер. с нем. под ред. Ю. Е. Алексеева, Мир, М., 1999, с. 540.
111. J. C. Stowell, D. R. Keith, B. T. King, *Org. Synth.*, **62**, 140 (1984). (Coll. vol. 7, 59 (1990); htt:///www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV7P0059.pdf)
112. J. C. Stowell, D. R. Keith, *Synthesis*, 132 (1979).
113. W. P. Reeves, M. R. White, *Synth. Commun.*, **6**, 193 (1976).
114. A. Wohl, *Ber.*, **39**, 1951 (1906).
115. E. Anderson, B. Capon, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 2*, 515 (1972).
116. L. Friedman, H. Shechter, *J. Org. Chem.*, **25**, 877 (1960).
117. G. Chelucci, *Synthesis*, 474 (1991).
118. M. Ohtani, M. Fuji, O. Osaka, US Pat. 6787545 (2004); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
119. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, N. Ono (Ed.), John Wiley-VCH, New York, 2001, p. 170.
120. R. Ballini, P. Marziali, A. Mozzicafreddo, *J. Org. Chem.*, **61**, 3209 (1996).

121. L. El Blidi, D. Crestia, E. Gallienne, C. Demuynck, J. Bolte, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymm.*, **15**, 2951 (2004).
122. H. Shechter, D. E. Ley, L. Zeldin, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3664 (1952).
123. D. T. Warner, O. A. Moe, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1064 (1952).
124. T. Miyakoshi, *Synthesis*, 1024 (1986).
125. C. Hauh-Jyun Candy, T. Applewhite, B. Jayachandran, K. L. Kirk, *J. Fluor. Chem*., **92**, 41 (1998).
126. T. Miyakoshi, *Synthesis*, 766 (1986).
127. A. Horni, I. Hubaek, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 579 (1994).
128. T. Miyakoshi, S. Saito, *Oil Chem.* (*Yukagaku*), **31**, 231 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 38526 (1982).
129. R. Lukes, J. Trojanek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 2248 (1960).
130. R. Lukes, J. Kovar, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **21**, 1317 (1956).
131. C. F. H. Allen, J. H. Clark, *Org. Synth.*, **24**, 3 (1944).
132. C. Struve, C. Christophersen, *Heterocycles*, **60**, 1907 (2003).
133. F. Sternfeld, A. R. Guiblin, R. A. Jelley, V. G. Matassa, A. J. Reeve, P. A. Hunt, M. S. Beer, A. Heald, J. A. Stanton, B. Sohal, A. P. Watt, L. J. Street, *J. Med. Chem*., **42**, 677 (1999).
134. R. Baker, S. Bourrain, US Pat. 5854268 (1998); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
135. O. H. Johnson, J. R. Holum, *J. Org. Chem.*, **23**, 738 (1958).
136. A. Le Coq, A. Gorgues, *Org. Synth.*, **59**, 10 (1979). (Coll. vol. 6, 954 (1988); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV6P0954.pdf)
137. D. Keglević, B. Leonhard, *Croat. Chem. Acta*, **35**, 175 (1963).
138. T. Masahiro, R. Yoshida, *Jpn. Pat*. 6809529 (1968); *Chem. Abstr.*, **69**, 107070 (1968).
139. S. Bhattacharyya, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2401 (1994).
140. D. Desaty, D. Keglević, *Croat. Chem. Acta*, **36**, 103 (1964).
141. T. Hoshino, T. Kobayashi, *Liebigs Ann. Chem.*, **520**, 11 (1935).
142. D. Keglević, N. Stojanac, D. Desaty, *Croat. Chem. Acta*, **33**, 83 (1961).
143. Y. C. Xu, J. M. Schaus, C. Walker, J. Krushinski, N. Adham, J. M. Zgombick, S. X. Liang, D. T. Kohlman, J. E. Audia, *J. Med. Chem.*, **42**, 526 (1999).
144. T. P. Karpetsky, E. H. White, *Tetrahedron*, **29**, 3761 (1973).
145. А. Л. Мнджоян, Н. М. Диванян, *Синтезы гетероциклических соединений*, вып. 5, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1972, с. 18.
146. E. Tietze, DE730237 (1943); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
147. *Реактивы и особо чистые вещества*, вып. 6, НИИТЭХИМ, 1978, с. 4.
148. M. Jurgen, W. Horst, DE3415322 (1985); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
149. C. D. Lunsford, R. S. Murphey, E. K. Rose, *J. Org. Chem.*, **22**, 1225 (1957).
150. J. Ch. Eriks, H. Van der Goot, G. J. Sterk, H. Timmerman, *J. Med. Chem.*, **35**, 3239 (1992).
151. Cedona Pharm BV, WO9110657 (1991); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
152. S. Sugiura, S. Inoue, Y. Hayashi, Y. Kishi, T. Goto, *Tetrahedron*, **25**, 5155 (1969).
153. T. Nagata, K. Tanaka, *Inorg. Chem.*, **39**, 3515 (2000).
154. M. Wada, H. Nakai, Y. Sato, Y. Hatanaka, Y. Kanaoka, *Tetrahedron*, **39**, 2691 (1983).

155. K. Balenovic, I. Jambresic, I. Furic, *J. Org. Chem.*, **17**, 1459 (1952).
156. F. E. King, P. L'Ecuyer, H. T. Openshaw, *J. Chem. Soc.*, 352 (1936).
157. Sterling Drug Inc., Brit. Pat. 895430 (1962); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
158. R. Bonnett, V. M. Clark, A. Giddey, A. Todd, *J. Chem. Soc.*, 2087 (1959).
159. Y. Nomura, K. Ogawa, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *Chem. Lett.*, 693 (1977).
160. H. Poisel, *Monatsh. Chem.*, **109**, 925 (1978).
161. G. A. Kraus, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.*, **46**, 4791 (1981).
162. D. W. Fuhlhage, C. A. VanderWerf, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6249 (1958).
163. A. Luttringhaus, J. Jander, R. Schneider, *Chem. Ber.*, **92**, 1756 (1959).
164. G. P. Claxton, L. Allen, J. M. Grisar, *Org. Synth.*, **56**, 118 (1977) (Coll. vol. 6, 968 (1988); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV6P0968.pdf)
165. W. Klaus, M. Michael, US Pat. 4123434 (1978); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, *Chem. Abstr.*, **88**, 152670 (1978).
166. K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, Sh. Tomoda, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 3031 (1982).
167. J. G. Delcros, S. Tomasi, S. Carrington, B. Martin, J. Renault, I. S. Blagbrough, P. Uriac, *J. Med. Chem.*, **45**, 5098 (2002).
168. A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 2333 (2005); see also supplementary information.
169. J. B. Gimeno, Diss. PhD, Barcelona, Italy, 2002; http://www.tdx.cesca.es/TDX-0309103-193517/
170. T. Nagasaka, H. Tamano, T. Maekawa, F. Hamaguchi, *Heterocycles*, **26**, 617 (1987).
171. D. F. Oliveira, P. C. M. L. Miranda, C. R. D. Correia, *J. Org. Chem.*, **64**, 6646 (1999); see also supplementary information.
172. S. Sato, *Nippon Kagaku Zasshi*, **90**, 404 (1969); *Chem. Abstr.*, **71**, 21828g (1969).
173. D. Keirs, D. Moffat, K. Overton, R. Tomanek, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, 1041 (1991).
174. T. Nagasaka, H. Tamano, F. Hamaguchi, *Heterocycles*, **24**, 1231 (1986).
175. T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *Org. Synth.*, **63**, 206 (1985). (Coll. vol. 7, 307 (1990); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV7P0307.pdf)
176. S. Yoshifuji, K. Tanaka, T. Kawai, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3873 (1986).
177. W. Marais, C. W. Holzapfel, *Synth. Commun.*, **28**, 3681 (1998).
178. T. Shono, *Tetrahedron*, **40**, 811 (1984).
179. T. Shono, Y. Matsumura, T. Kanasawa, M. Habuka, K. Unchida, K. Toyoda, *J. Chem. Res.*, 320 (1984).
180. M. Mitzlaff, K. Warning, H. Jensen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1713 (1978).
181. T. Shono, H. Hamaguchi, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4264 (1975). http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/v80p0085.pdf)
182. T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Uchida, T. Kanazawa, K. Tsuda, *J. Org. Chem.*, **49**, 3711 (1984).
183. T. Shono, Y. Mataumura, T. Kanazawa, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1259 (1983).
184. R. K. Dieter, R. R. Sharma, *J. Org. Chem.*, **61**, 4180 (1996).
185. J. Ahman, P. Somfai, *Tetrahedron*, **48**, 9537 (1992).
186. J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp, *Tetrahedron*, **31**, 1437 (1975).
187. A. K. Heinz, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7721 (1993).
188. A. R. Chamberlin, H. D. Nguyen, J. Y. L. Chung, *J. Org. Chem.*, **49**, 1682 (1984).
189. M. V. Chiesa, L. Manzoni, C. Scolastico, *Synlett*, 441 (1996).

190. J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.*, **45**, 2139 (1980).
191. M. L. Ferguson, D. J. O'Leary, R. H. Grubbs, *Org. Synth.*, **80**, 85 (2003); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/v80p0085.pdf)
192. A. I. Meyers, J. S. Warmus, G. J. Dilley, *Org. Synth.*, **73**, 246 (1996) (Coll. vol. 9, 666 (1998); http:/www.orgsyn.org/orgsyn/pdfs/CV9P0666.pdf)
193. T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6697 (1982).
194. I. Ojima, Zh. Zhang, *J. Organomet. Chem.*, **417**, 253 (1991).
195. Y. Becker, A. Eisenstadt, J. K. Stille, *J. Org. Chem.*, **45**, 2145 (1980).
196. S. Sato, M. Takesada, H. Wakamcitau, *Nippon Kagaku Zasshi*, **90**, 579 (1969): *Chem. Abstr.*, **71**, 49178 (1969).
197. P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.*, **5**, 3213 (2003); see also supplementary information.
198. A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.*, **70**, 5528 (2005); see also supplementary information.
199. G. Verspui, G. Elbertse, F. A. Sheldon, M. A. P. J. Hacking, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, 1363 (2000); see also supplementary information.
200. M. Kranenburg, *Organometallics*, **14**, 3081 (1995).
201. A. J. Ewins, *J. Chem. Soc.*, 270 (1911).
202. C. Schopf, H. Steuer, *Liebigs Ann. Chem.*, **558**, 124 (1947).
203. E. Späth, E. Lederer, *Ber.*, **63**, 2102 (1930).
204. K. Eiter, O. Svierak, *Monatsh. Chem.*, **83**, 1453 (1952).
205. U. Hörlein, *Chem. Ber.*, **87**, 463 (1954).
206. G. Bernini, *Ann. Chim.* (Rome), **43**, 559 (1953).
207. Z. J. Vejdelek, L. Tuma, *Ceskoslov. farm.*, **4**, 510 (1955).
208. J. Quadbeck, E. Röhm, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **297**, 229 (1954).
209. T. Hoshino, T. Kobayashi, Y. Kotake, *Liebigs Ann. Chem.*, **516**, 81 (1935).
210. E. Späth, E. Lederer, *Ber.*, **63**, 120 (1930).
211. E. Adlerová, J. Hněvsová, P. Novák, S. Rajšner, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 784 (1960).
212. K. Eiter, E. Nezval, *Monatsh. Chem.*, **81**, 404 (1950).
213. K. L. Rinehart, Jr. J. Kobayashi, G. C. Harbour, J. Gilmore, M. Mascal, T. G. Holt, L. S. Shield, F. Lafargue, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3378 (1987).
214. K. J. Hwang, T. S. Lee, *Synth. Commun.*, **29**, 2099 (1999).
215. D. Desaty, D. Keglević, *Croat. Chem. Acta*, **37**, 25 (1965).
216. D. Keglević, D. Goleš, *Croat. Chem. Acta*, **42**, 513 (1970).
217. D. Desaty, O. Hadžija, S. Iskric, D. Keglević, S. Kveder, *Biochim. Biophys. Acta.*, **62**, 179 (1962).
218. Y. Y. Liu, M. Minich, *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, **18**, 791 (1981).
219. J. B. Blair, D. K. Orbaugh, D. M. Lewicka, M. G. Cumbay, V. J. Watts, E. L. Barker, D.E. Nichols, *J. Med. Chem.*, **43**, 4701 (2000).
220. L. J. Street, R. Baker, W. B. Davey, A. R. Guiblin, R. A. Jelley, A. J. Reeve, H. Routledge, F. Sternfeld, A. P. Watt, *J. Med. Chem.*, **38**, 1799 (1995).
221. R. Baker, V. G. Matassa, A. J. Reeve, F. Sternfeld, L. J. Street, Eur. Pat. 0581538 (1994); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
222. Л. Х. Виноград, Н. Н. Суворов, А. с. СССР 992513; http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, *Б. И.*, 1983, № 4.
223. D. E. Bays, C. F. Webb, Pat. GB 2168347 (1986); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP

224. Glaxo Group LTD, Pat. GB 2082175 (1982); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
225. B. G. Szczepankiewicz, C. H. Heathcock, *Tetrahedron*, **53**, 8853 (1997).
226. И. И. Грандберг, С. Б. Никитина, *ХГС*, 1201 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **7**, 1128 (1971)].
227. G. Palmisano, B. Danieli, G. Lesma, D. Passarella, *Tetrahedron*, **45**, 3583 (1989).
228. F. Masumi, H. Takeuchi, S. Kondo, K. Suzuki, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3831 (1982).
229. H. Eto, Ch. Eguchi, T. Kagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 961 (1989).
230. И. И. Грандберг, С. Б. Никитина, *ХГС*, 54 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp*., **7**, 50 (1971)].
231. И. И. Грандберг, Т. И. Зуянова, Н. И. Афонина, Т. А. Иванова, *ДАН*, **176**, 583 (1967).
232. J. Bosch, T. Roca, M. Armengol, D. F. Forner, *Tetrahedron*, **57**, 1041 (2001).
233. E. Shaw, D. W. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1877 (1953).
234. P. Bela, B. Istvan, S. J. Csaba, S. Istvan, T. Laszlo, *Heterocycles*, **48**, 1139 (1998).
235. F. D. Albinson, J. W. M. MacKinnon, D. L. Crookes, Eur. Pat. 0462837 (1991); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, *Chem. Abstr*., **116**, 106088 (1992).
236. J. L. Castro, R. Baker, A. R. Guiblin, S. C. Hobbs, M. R. Jenkins, *J. Med. Chem.*, **37**, 3023 (1994).
237. J. L. Castro, V. G. Matassa, *Tetrahedron Lett*., **34**, 4705 (1993).
238. L. J. Street, R. Baker, J. L. Castro, M. S. Chambers, A. R. Guiblin, S. C. Hobbs, V. G. Matassa, A. J. Reeve, M. S. Beer, *J. Med. Chem.*, **36**, 1529 (1993).
239. J. Buckingham, R. C. Glen, A. P. Hill, R. M. Hyde, G. R. Martin, A. D. Robertson, J. A. Salmon, P. M. Woollard, *J. Med. Chem.*, **38**, 3566 (1995).
240. A. Skwierawska, E. Paluszkiewicz, *Polish J. Chem.*, **77**, 329 (2003).
241. Merck & Co Inc., US Pat. 3014043 (1961); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, *Chem. Abstr.*, **56**, 15486 (1962).
242. Warner Lambert Pharmaceutical, US Pat. 3037031 (1962); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
243. Н. Н. Суворов, Л. М. Морозовская, Л. И. Ершова, *ЖОХ*, **32**, 2556 (1962).
244. M. Kawase, A. K. Sinhababu, E. M. McGhee, T. Milby, R. T. Borchardt, *J. Med. Chem.*, **33**, 2204 (1990).
245. A. Buzas, C. Herisson, *Synthesis*, 129 (1977).
246. A.W. Oxford; B. Evans, US Pat. 4994483 (1991); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
247. Glaxo Group LTD, US Pat. 4816470 (1989); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
248. O. A. Moe, D. T. Warner *J. Am. Chem. Soc*., **70**, 2763 (1948).
249. K. H. Poe, O. Salcher, F. Lingens, *Liebigs Ann. Chem.*, 233 (1981).
250. J. Porter, J. Dykert, J. Rivier, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **30**, 13 (1987).
251. Н. Н. Суворов, Л. М. Морозовская, Н. П. Сорокина, *ЖОХ*, **31**, 936 (1961).
252. D. T. Warner, O. A. Moe, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2765 (1948).
253. H. Rinderknecht, C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2296 (1950).
254. H. R. Snyder, H. R. Beilfuss, J. K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.,* **75**, 1873 (1953).
255. M. Lee, R. S. Phillips, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **1**, 477 (1991).
256. C. Cavallini, V. Ravenna, *Farmaco Ed. Sci*., **13**, 105 (1958); *Chem. Abstr*., **52**, 20126 (1958).

257. S. P. Hiremath, S. S. Siddapa, *J. Karnatak Univ.*, **6**, 1 (1962); *Chem. Abstr.*, **59**, 8855 (1963).
258. S. Gorohovsky, S. Meir, V. Shkoulev, G. Byk, G. Gellerman, *Synlett*, 1411 (2003).
259. T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **30**, 358 (1957).
260. L. De Bellis, M. L. Stein, *Ann. Chim.* (Rome), **51**, 663 (1961); *Chem. Abstr.*, **56**, 11544 (1962).
261. P. Remuzon, C. Dussy, J. P. Jacquet, M. Soumeillant, D. Bouzard, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6227 (1995).
262. P. R. Brodfuehrer, B. C. Chen, T. R. Sattelberg, P. R. Smith, J. P. Reddy, J. K. Thottathil, S. J. Wang, *J. Org. Chem*., **62**, 9192 (1997).
263. J.-M. Fu, Eur. Pat. 1411925 (2004); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
264. N. J. Holman, Ch. L. Friend, Eur. Pat. 1226116 (2002); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP
265. A. W. Oxford, US Pat. 5037845 (1991); http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP, *Chem. Abstr*., **105**, 78831 (1986).
266. S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc*., **120**, 6621(1998).
267. S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc*., **121**, 10251 (1998).
268. M. Wolter, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett*., **3**, 3808 (2001).
269. A. M. Schmidt, Diss. Dr. rer. nat., Dortmund, Germany, 2005; http://hdl.handle.net/2003/22161

Институт физиологически активных веществ РАН,
пос.Черноголовка Московской обл. 142432
e-mail: bidylot@yandex.ru

Поступило 19.10.2007

[a]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова*, *Москва 119992*, *Россия*
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru