

С. В. Денькина*, К. Ф. Суздаев

ХИМИЯ 3-АЦИЛ-2-ГАЛОГЕНИНДОЛОВ (ОБЗОР)

Обобщены методы синтеза и превращения 3-ацил-2-галогениндолов – полифункциональных реагентов для получения разнообразных производных индола. Рассмотрены восстановление и окисление ацильной функции, конденсация по карбонильной группе, нуклеофильное и радикальное замещение атома галогена. Отдельно обсуждаются реакции, приводящие к [b]-конденсированным индолам.

Ключевые слова: альдегид, 3-ацил-2-галогениндолы, индол, [a]- и [b]-конденсированные индолы.

3-Ацил-2-галогениндолы обладают мощным синтетическим потенциалом благодаря наличию трёх реакционных центров – карбонильной и NH групп и связи C–Cl. Они используются для синтеза самых разнообразных производных индола: алкилиндолов, индолил-3-метанолов, индол-3-карбоновых кислот и их нитрилов, индолов с гетероциклическими и непредельными заместителями, производных 2-аминоиндола. Особое значение 3-ацил-2-галогениндолы имеют для синтеза [a]- и [b]-конденсированных гетероциклических индольных систем. Однако, несмотря на синтетическую привлекательность и доступность рассматриваемых соединений, им не было посвящено ни одной работы, систематизирующей весь накопленный материал. Данный обзор охватывает литературу за период с 1970 г. по настоящее время.

В структуру 3-ацил-2-галогениндолов входит фрагмент непредельных 3-галогенкетонов, свойства которых отражены в обзоре [1]. 3-Ацил-2-галогениндолы отличаются от нециклических непредельных 3-галогенкетонов наличием ароматической системы. Например, для 3-ацил-2-галогениндолов возможно выделение продуктов присоединения только по карбонильной группе, тогда как в алифатических непредельных 3-галогенкетонах в подобных реакциях как правило затрагивается и атом галогена.

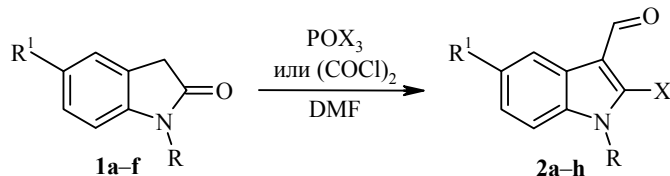
СИНТЕЗ 3-АЦИЛ-2-ГАЛОГЕНИНДОЛОВ

Существуют три основных метода синтеза 3-ацил-2-галогениндолов – из 1,3-дигидро-2*H*-индол-2-онов, из 2-литийпроизводных индола и из 3-хлорметилениндол-2-она.

Наиболее распространённым методом является формилирование индолонов-2 по Вильсмейеру. Исходные 1,3-дигидро-2*H*-индол-2-оны могут быть получены: циклизацией хлорацетанилидов [2–4], восстановлением изагинов по Кижнеру–Вольфу [5, 6] и восстановлением 2-нитрофенилуксусных кислот [7]. Существует также методика синтеза индолона-2 из 2,3-дигидроиндола [8, 9].

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

Индолоны-2 **1a-f** в реакции с галогеноксидами фосфора и ДМФА образуют 2-галогениндол-3-карбальдегиды **2a** (выходы 76% [5], 73 [10], 100 [11], 80 [12]), **2b** (69 [10]), **2c** (85 [13]), **2d** (51 [7]), **2e** (100 [14]), **2f** (84 [15]), **2g** (77 [15]), **2h** (67% [15]). Вместо хлороксида фосфора для синтеза соединения **2h** используют также оксалилхлорид, выход в этом случае составляет 71% [16].



1, 2 a R = R¹ = H; **b** R = Me, R¹ = H; **c** R = Ph, R¹ = H; **d** R = H, R¹ = 2-MeOC₆H₄; **e** R = Me, R¹ = NO₂; **f** R = OMe, R¹ = H; **2 g** R = H, R¹ = H; **h** R = OMe, R¹ = H; **a, c-e, h** X = Cl, **b, f, g** X = Br

Часто заместитель к атому азота вводят в *N*-незамещённый 2-галогениндол-3-карбальдегид. В табл. 1 приведены условия этого процесса.

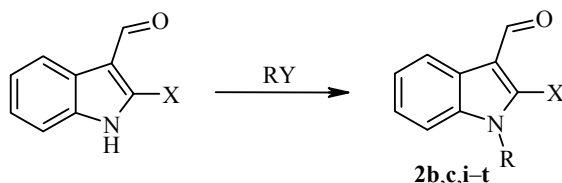


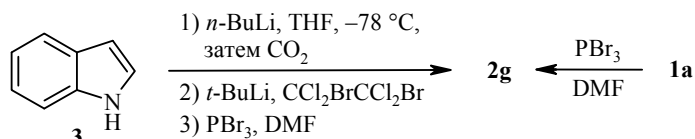
Таблица 1

Условия реакций для введения заместителя при атоме азота

Соединение	R	X	Условия реакции	Выход, %
2b	Me	Br	MeI, K ₂ CO ₃ , Bu ₄ NBr, THF	97 [15]
2c	Ph	Cl	PhB(OH) ₂ , Cu(OAc) ₂ , Py, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	88 [6]
2i	Me	Cl	MeI, NaH, DMF	100 [6], 97 [10]
			MeI, NaH, THF	97 [5]
2j	HC≡CCH ₂	Br	HC≡CCH ₂ Br, K ₂ CO ₃ , THF, Bu ₄ NBr	91 [15]
2k	CH ₂ =CHCH ₂	Br	CH ₂ =CHCH ₂ Br, K ₂ CO ₃ , THF, Bu ₄ NBr	98 [15]
2l	Bn	Cl	BnBr, NaH, DMF	61 [11]
2m	Ar*	Cl	PhB(OH) ₂ , Cu(OAc) ₂ , Py, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	16–78 [6]
2n	Cl ₃ CCH ₂ OCO	Cl	Cl ₃ CCH ₂ OCOCl, DMAP, THF	97 [17]
2o	Boc	Cl	Boc ₂ O, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	70 [12]
			Boc ₂ O, DMAP, THF	68 [18]
2p	MeOCH ₂	Cl	MeOCH ₂ Cl, K ₂ CO ₃ , ацетон	88 [19]
			MeOCH ₂ Cl, K ₂ CO ₃ , DMF	93 [20]
2q	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	Cl	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ Cl, K ₂ CO ₃ , NaI, ацетон	85 [21]
2r		Cl	Эпибромгидрин, NaOH, DMF	30 [22]
2s	PhSO ₂	Cl	PhSO ₂ Cl, Et ₃ N, DMAP	20 [20]
2t	BnOCH ₂	Cl	BnOCH ₂ Cl, K ₂ CO ₃ , DMF	99 [20]

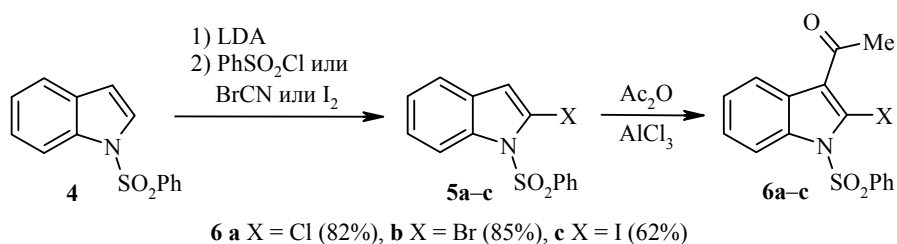
* См. табл. 2.

Второй способ синтеза 3-ацил-2-галогениндолов основан на литиировании индола по положению 2, замены лития на галоген и ацилировании полученных 2-галогениндолов по положению 3. Так были синтезированы незамещённые по атому азота 3-ацил-2-галогениндолы. Наилучшие выходы 2-броминдол-3-карбальдегида (**2g**) были достигнуты при использовании в качестве исходного соединения незамещённого индола (**3**). Вначале защищают NH-группу, получая литиевую соль *N*-карбоксииндола, затем вводят литий в положение 2 индольного кольца с помощью *трет*-бутиллития, после чего атом лития замещают на бром с использованием 2,2'-дибром-2,2'-дихлорэтана. Образовавшийся 2-броминдол (выход 96%, на схеме не показан) формилируют до альдегида **2g** с выходом 70% [23].

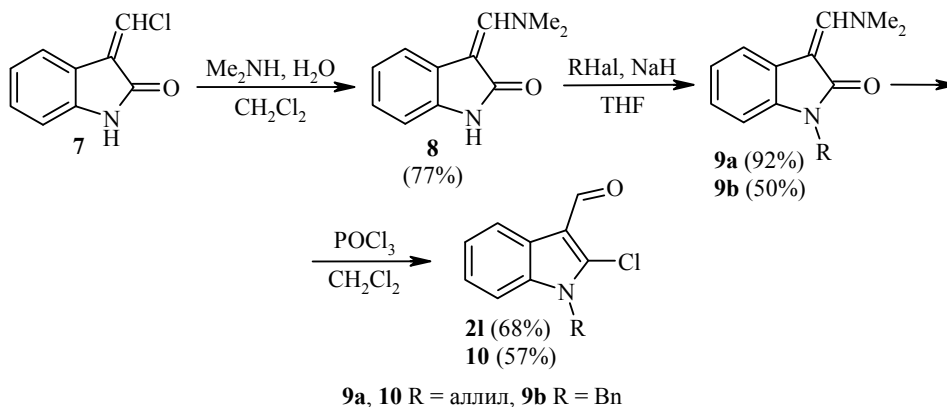


Необходимо отметить, что соединение **2g** синтезировано и традиционным методом – исходя из индолона-2 **1a** с использованием трёхбромистого фосфора, однако при этом выход целевого бромальдегида **2g** ниже и по разным данным составляет 28 [24] либо 47% [23].

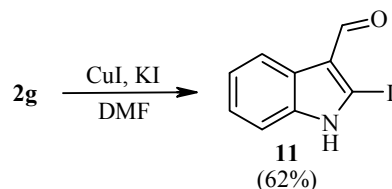
Способ получения 3-ацетил-2-галоген-1-(фенилсульфонил)-1*H*-индолов, аналогичный описанному выше, включает применение литиирования по положению 2 *N*-замещённых индолов **4**. Образующиеся литийпроизводные при последующей обработке бензолсульфохлоридом, бромцианом или иодом дают 2-галогениндолы **5a–c**, которые далее ацилируют по Фриделю–Крафтсу по положению 3 индольного бицикла с образованием 3-ацилпроизводных **6a–c** [25].



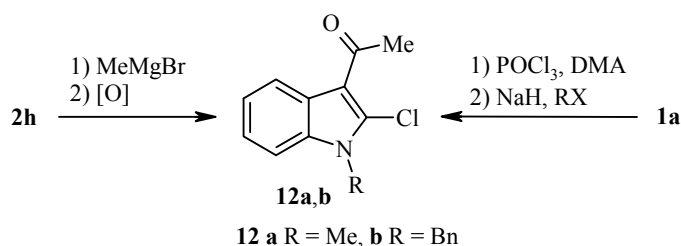
Третий способ синтеза 2-хлориндол-3-карбальдегидов **2l** и **10** заключается в получении диметиламинометиленового соединения **8** при действии 33% водного раствора диметиламина на 3-хлорметилениндол-2-он (**7**), его последующем *N*-алкилировании в присутствии NaH и формилировании соединений **9a,b** [26].



3-Ацил-2-галогениндолы могут быть синтезированы модификацией структуры 2-галоген-3-формилиндолов, полученных описанными выше методами. Так, 2-йодиндол-3-карбальдегид (**11**) образуется при нагревании альдегида **2g** с CuI и KI в ДМФА [15].



3-Ацетил-1-метил-2-хлориндол **12a** (выход 96%) получен из альдегида **2h** реакцией с метилмагнийбромидом через соответствующий спирт с последующими окислением [5]. Ввести ацетильную группу можно и традиционным способом – ацилированием индолона **1a** и алкилированием по атому азота с образованием соединений **12a,b** (выходы 50 и 84% соответственно) [11].

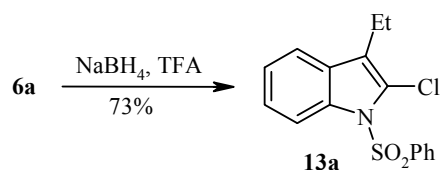


СВОЙСТВА 3-АЦИЛ-2-ГАЛОГЕНИНДОЛОВ

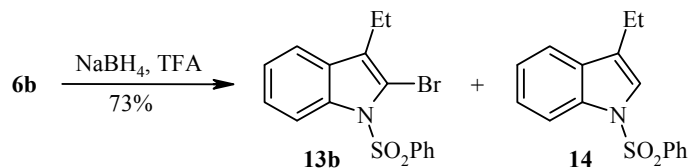
Реакции с участием только карбонильной группы

Восстановление карбонильной группы

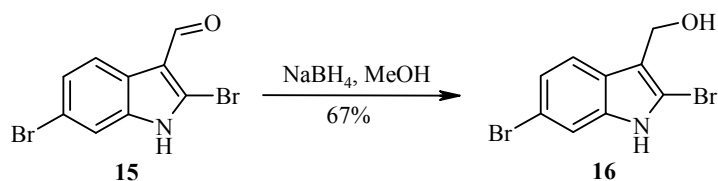
Восстановление 3-ацил-2-галогениндолов **6a–c** боргидридом натрия в трифторуксусной кислоте является методом синтеза 3-алкилпроизводных индола **13a,b** и **14**. На состав продуктов реакции влияет природа атома галогена в положении 2 индола. В превращении хлорпроизводного **6a** атом хлора остаётся незатронутым [25].



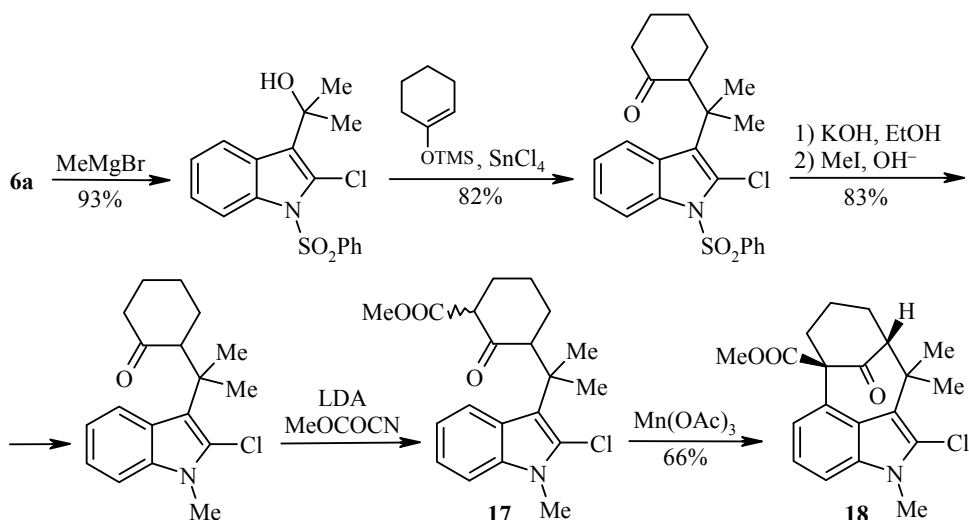
Однако в случае бромкетона **6b** процесс сопровождается дебромированием и получается смесь соединений **13b** и **14** в соотношении 2:3 [25].



Иодсодержащий кетон **6c** в этих условиях полностью дегалогенируется и даёт только одно соединение **14** с выходом 75% [25]. В то же время восстановлением альдегида **15** боргидридом натрия в метаноле образуется бромсодержащий спирт **16** [15].

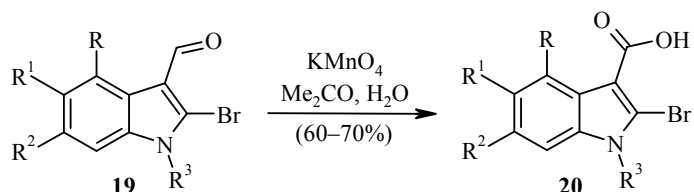


Спирты индольного ряда можно получить реакцией 2-хлориндол-3-альдегидов с магниорганическими соединениями. Такое превращение кетона **6a** было использовано в синтезе алкалоидов ряда велвитиндолинона. Ключевой стадией в синтетической цепочке является окисление соединения **17** ацетатом марганца(III) до производного **18** с нужным углеродным скелетом. Примечательно, что аналогичное кетону **17** соединение без атома хлора циклизуется по положению 2. Атом хлора, таким образом, является блокирующей группой, способствующей региоселективной циклизации по атому С-4 индольного бицикла [27].



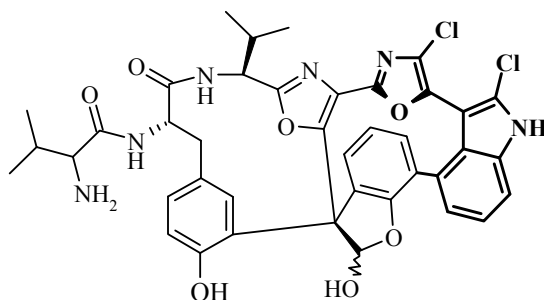
Окисление карбонильной группы

Как правило, окисление альдегидной группы до соответствующей кислоты проводят перманганатом калия или хлоритом натрия с перекисью водорода. Например, в альдегидах **19** карбонильную группу окисляют перманганатом калия в среде ацетон–вода [28].



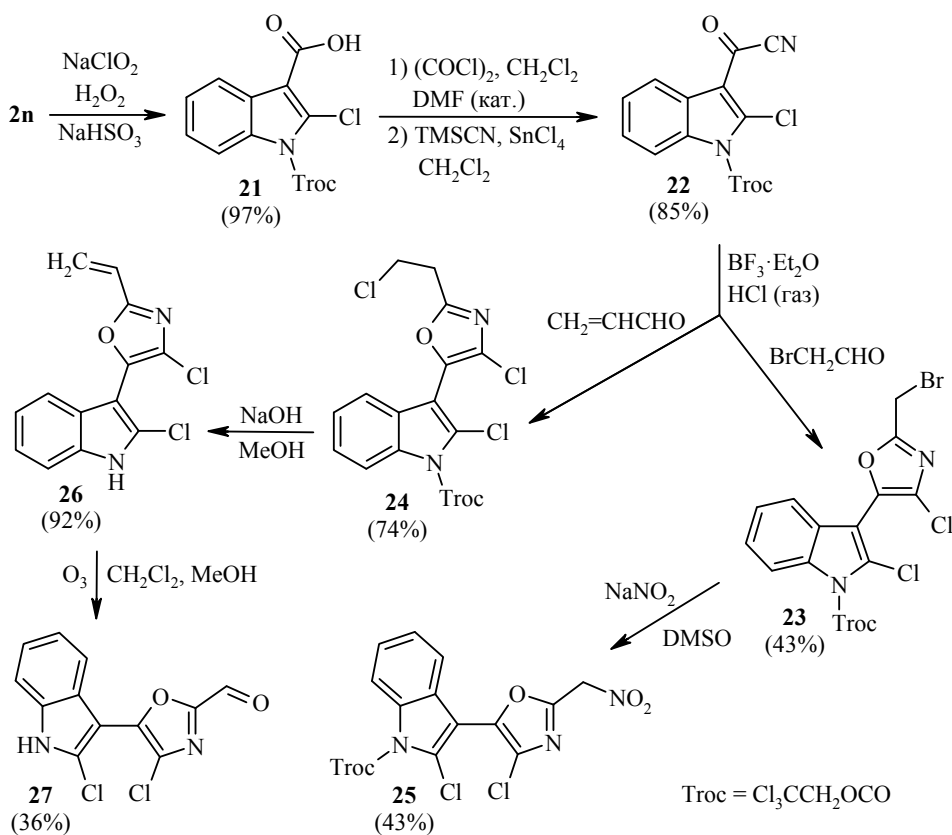
R = H, Cl; R¹ = H, OMe; R² = H, Me; R³ = 4-ClC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-AcOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Окисление альдегида **2n** хлоритом натрия с перекисью водорода до кислоты **21** было использовано в синтезе фрагмента Диазоамида А – токсина морской асцидии (рисунок).

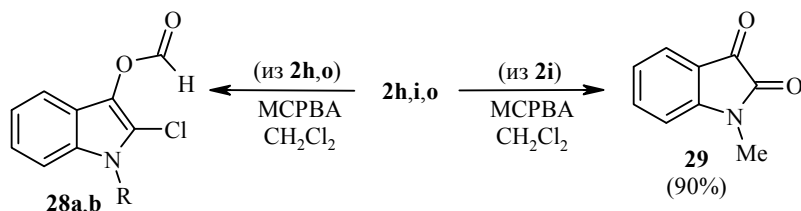


Диазоамид А

Диазоамид А блокирует деление злокачественных клеток, не оказывая при этом влияния на нормальные. Однако содержание этого соединения в природном источнике мало, и ведутся интенсивные работы по его синтезу, в ходе которых были получены предшественники Диазоамида А – соединения **25** и **27**, содержащие индольный фрагмент. Индол-3-карбоновую кислоту **21** превращают в индол-3-карбонилцианид **22**, который при обработке HCl и соответствующим альдегидом даёт 2-хлор-3-(4-оксазол-5-ил)индолы **23** и **24**. 4-Хлороксазол **23** был переведён в производное нитрометилксазолила **25**. Кроме того, хлорэтилксазолилиндол **24** превращён в альдегид **27** озонированием промежуточного олефина **26** [17].



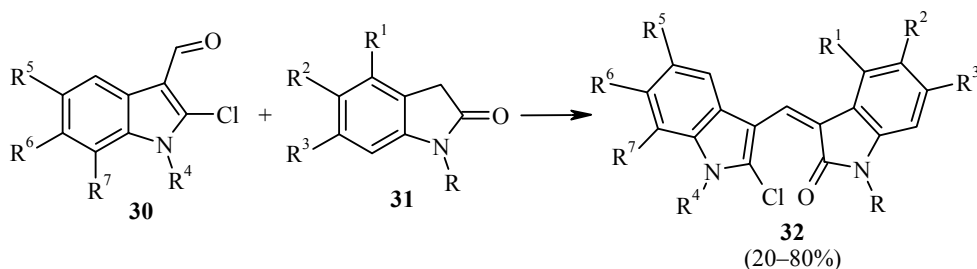
Существуют реакции окисления 2-хлориндол-3-карбальдегидов, в которых образование индолил-3-карбоновых кислот не наблюдается. Например, при взаимодействии альдегидов **2h,i,o** с *m*-хлорпербензойной кислотой (МСПВА) образуются продукты реакции Байера–Виллигера **28a,b**. Однако, если R = Me, то получается *N*-метилизатин **29** [16].



28 a R = OMe (43%), **b** R = Boc (90%)

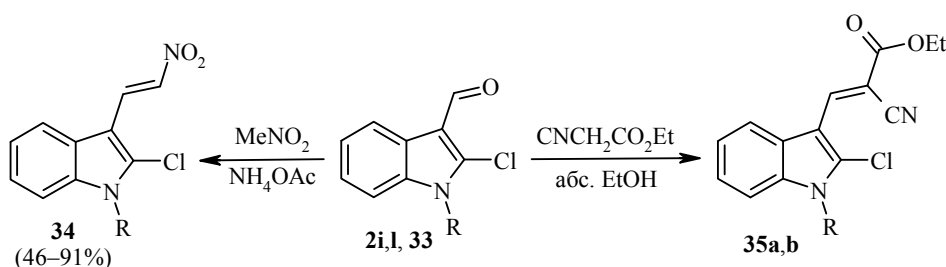
Конденсация по карбонильной группе

На основе реакции альдегидов **30** с индолонами-2 **31** получена комбинаторная библиотека соединений **32**. Интерес к этим соединениям обусловлен их противоопухолевой активностью [29–32].



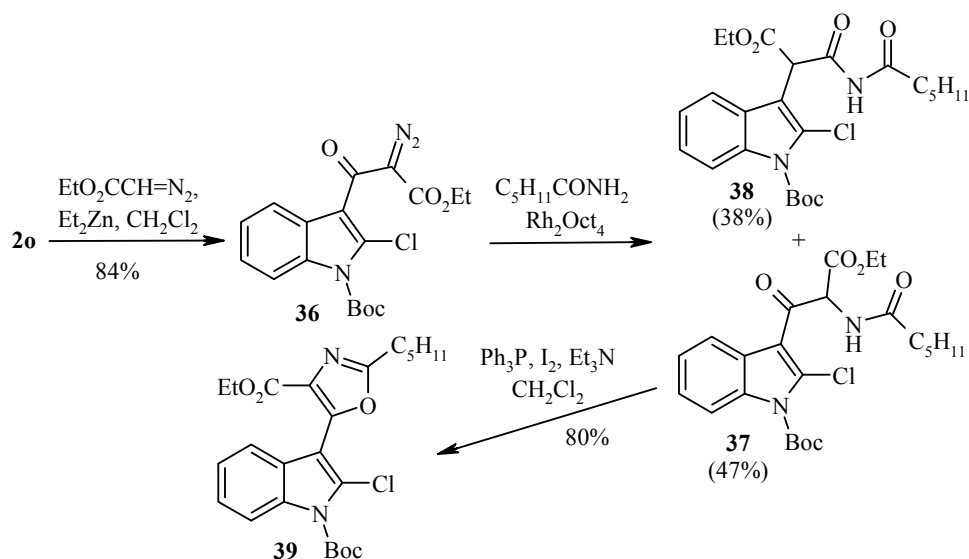
R–R⁷ = алкил, арил, OH, Hal

Альдегиды **33** реагируют с нитрометаном в присутствии ацетата аммония, образуя нитровинильные производные **34** [33]. Аналогично альдегиды **2i,l** в реакциях с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты дают продукты **35a,b** [11].

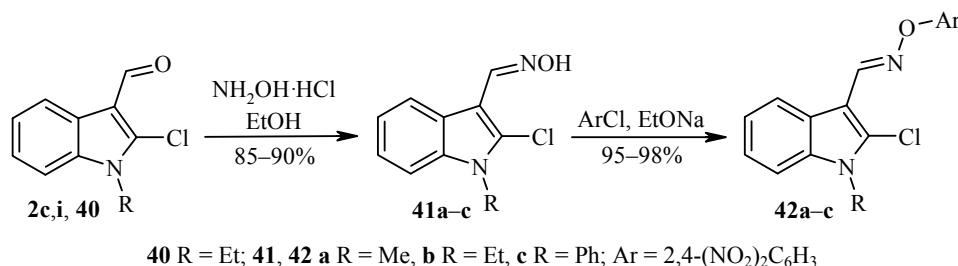


33, 34 R = алкил, арил; **35 a** R = Me (93%), **b** R = Bn (84%)

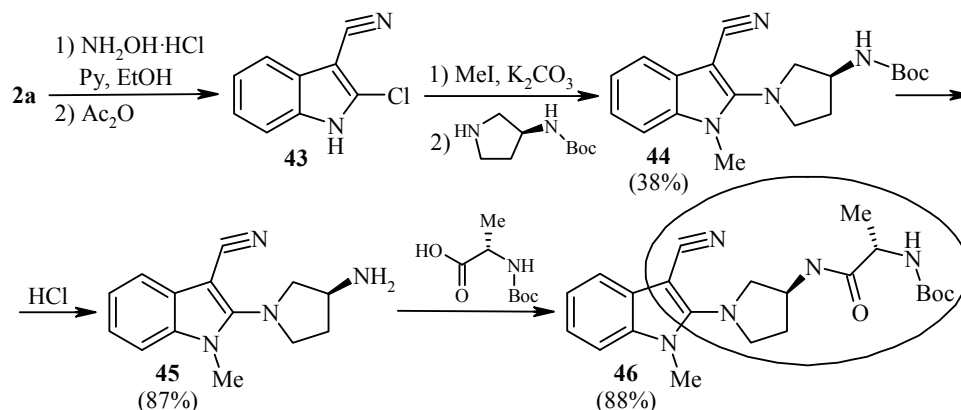
Диазокетоэфир **36** образуется при взаимодействии альдегида **2o** с этиловым эфиром диазоуксусной кислоты [34]. В присутствии катализатора – комплекса родия(II) и капронамида – соединение **36** вступает в две конкурирующие реакции, образуя продукты "N–H-внедрения" **37** и перегруппировки Вольфа **38**. Амид **37** циклизуется в оксазол **39** [34].



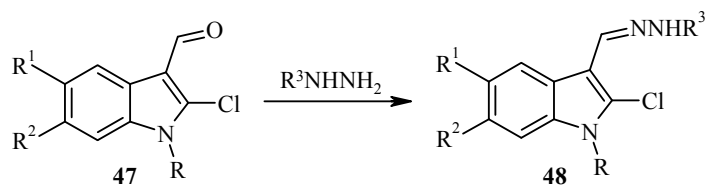
Альдегиды **2c,i** и **40** под действием гидрохлорида гидроксиламина образуют оксимы **41a–c**, которые в реакции с 2,4-динитрохлорбензолом дают соединения **42a–c**. Вещество **42c** является высокоактивным избирательным гербицидом [35].



Нитрил **43**, полученный из альдегида **2a**, взаимодействует с 3-аминопирролидином и даёт продукт нуклеофильного замещения атома хлора **44**. Затем в ходе последовательных превращений получают соединение **46**. Вещества, которые содержат фрагмент, обозначенный овалом на схеме ниже, могут использоваться для лечения заболеваний лёгких [36].



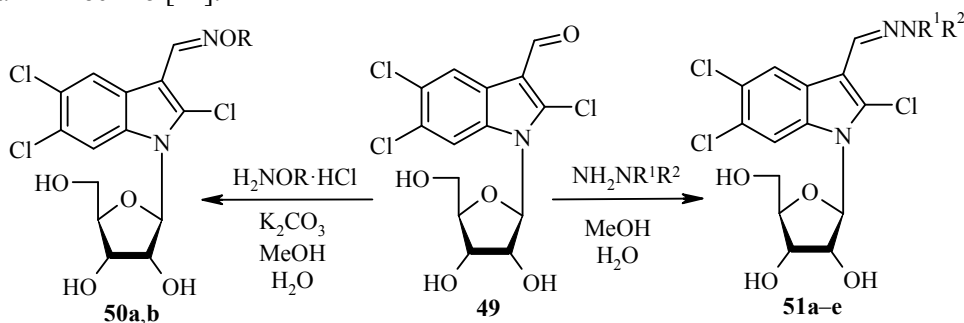
Конденсация альдегидов **47** с гидразинами приводит к гидразонам **48**, которые проявляют противоопухолевую активность в опытах на мышах [37–39].



R = H, alkyl; R¹ = H, OMe, OH; R² = H, Me; R³ = CSNH₂, 4-MeC₆H₄SO₂, 2-O₂NC₆H₄

В аналогичные превращения вступают и циклические гидразины, что приводит к гидразонам, проявляющим гербицидную активность [40].

Индольный гликозид **49** при действии различных гидразинов и гидроксил-аминов даёт оксимы **50a,b** и гидразоны **51a-e**, обладающие противовирусной активностью [41].



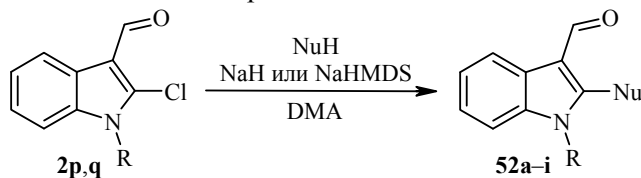
50 a R = H (70%), **b** R = Me (41%); **51 a** R¹ = H, R² = CONH₂ (56%), **b** R¹ = H, R² = CSNH₂ (65%),
c R¹ = H, R² = CO₂Me (85%), **d** R¹ = H, R² = COMe (56%), **e** R¹ = R² = Me (78%)

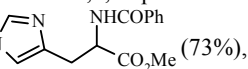
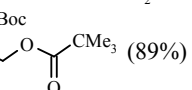
ЗАМЕЩЕНИЕ АТОМА ГАЛОГЕНА В 2-ГАЛОГЕНИНДОЛ-3-КАРБАЛЬДЕГИДАХ

Атом галогена в 2-галогениндол-3-карбальдегидах может быть замещён с помощью реакций нуклеофильного замещения, радикального замещения и кросс-сочетания. Последнее применяется для синтеза конденсированных индолов и будет прокомментировано в соответствующем разделе.

Нуклеофильное замещение атома галогена в 2-галогениндол-3-карбальдегидах

2-Хлориндол-3-карбальдегиды **2p,q** в реакциях с N,O,S-нуклеофилами дают продукты замещения **52a-h** [19] и **52i** [21]. Соединения **52h,i** используются для синтеза алкалоида мороидина.



52 a-h R = MeOCH₂, **a** Nu = пиррол-1-ил (65%), **b** Nu = индол-1-ил (62%),
c Nu = пирозол-1-ил (62%), **d** Nu = имидазол-1-ил (60%), **e** Nu = 1,2,4-триазол-1-ил (78%),
f Nu = PhO (64%), **g** Nu = PhS (69%), **h** Nu =  (73%),
i R = 4-MeOC₆H₄CH₂, Nu =  (89%)

Сильноосновные вторичные амины способны замещать атом хлора без дополнительной активации атома азота основаниями: реакция альдегидов **2c,m** с такими аминами приводит к образованию 2-аминопроизводных **53** [6]. Выходы продуктов **53** представлены в табл. 2.

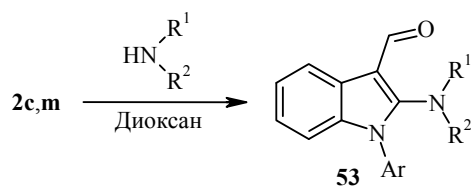
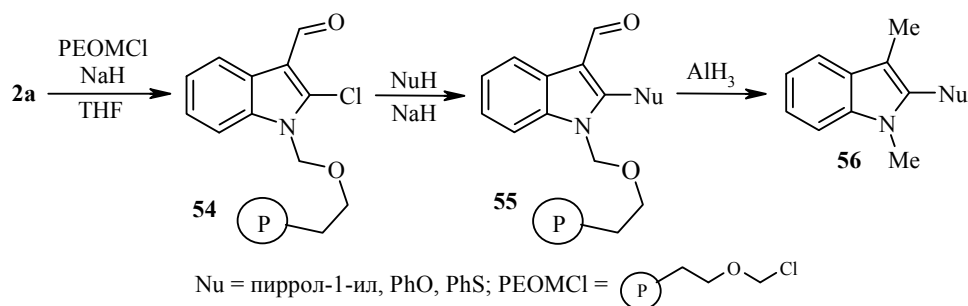


Таблица 2

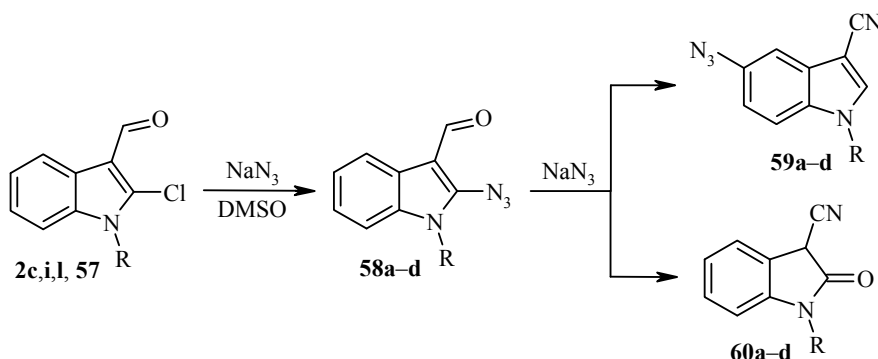
Заместитель при атоме азота, амин и выходы соединений **53**

Ar	HNR ¹ R ²	Выход, %	Ar	HNR ¹ R ²	Выход, %
Ph		82	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		87
Ph		36	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		70
Ph		42	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		26
Ph		50	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		40
Ph		42	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		49
Ph		35	4-MeOC ₆ H ₄		53
Ph		9	4-BrC ₆ H ₄		43
Ph		87	4-ClC ₆ H ₄		46
Ph		86	3-Cl-4-FC ₆ H ₄		13
Ph		97	3-MeOC ₆ H ₄		41
Ph		12	4-MeSC ₆ H ₄		55
Ph		37	3-FC ₆ H ₄		35
4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄		70	3-MeC ₆ H ₄		43

Для создания комбинаторных библиотек биологически активных веществ большое значение имеют реакции 2-галогениндола-3-карбальдегидов на полимерной подложке. В реакциях нуклеофильного замещения атома хлора в качестве подложки используется сшитый полистирол, содержащий этилокси-метильный линкер. Альдегид **2a** связывают с полимерной подложкой действием NaH в ТГФ с образованием билдинг-блока **54**, в котором замещают атом хлора на остаток нуклеофила, что приводит к соединениям **55**. Снятие с полимерной подложки проводят гидридом алюминия. При этом происходит восстановление карбонильной группы до метильной. Недостатком метода являются низкие выходы продуктов **56**, не превышающие 23% [42].



В необычной реакции между 2-хлориндола-3-карбальдегидами **2c,i,l, 57** и азидом натрия происходит нуклеофильное замещение атома хлора в исходных индолах (соединения **58a,b,c** [43, 44] были выделены). Нагревание с избытком азид натрия приводит к нитрилам **59, 60 a-d**, выходы которых представлены в табл. 3 [43, 45].



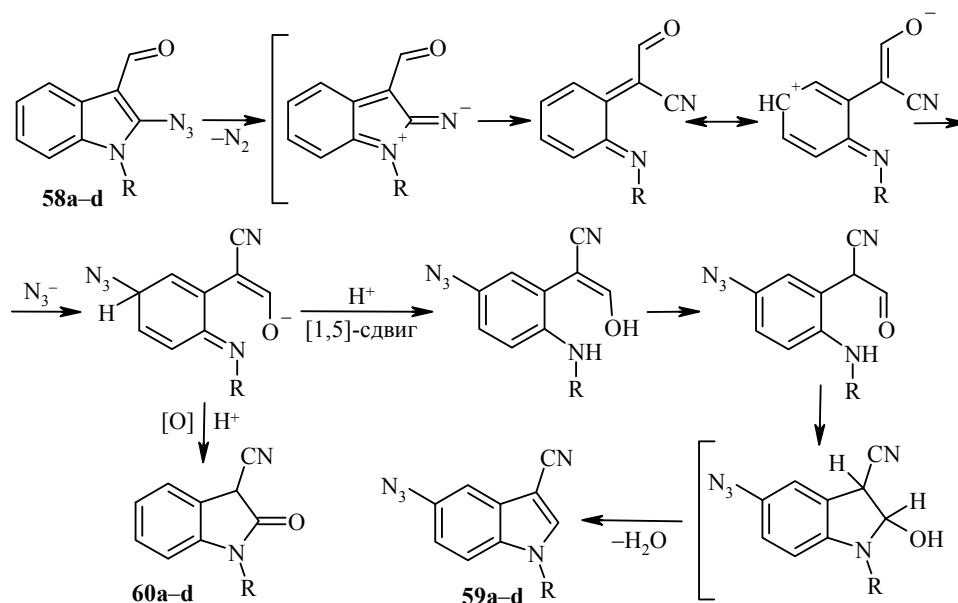
57 R = (CH₂)₃CH=CH₂; **58 a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = Bn, **d** R = (CH₂)₃CH=CH₂

Т а б л и ц а 3

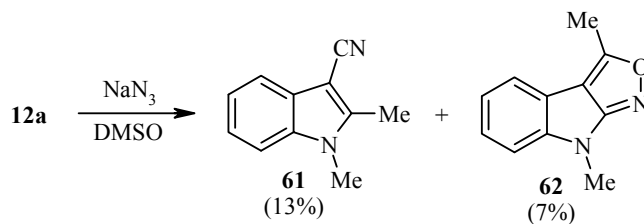
Выходы соединений **59, 60 a-d**

Соединение 59 / 60	R	Выход соединения 59a-d , %	Выход соединения 60a-d , %
a	Me	51	40
b	Ph	34	25
c	Bn	14	Полимеризация
d	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	24	43

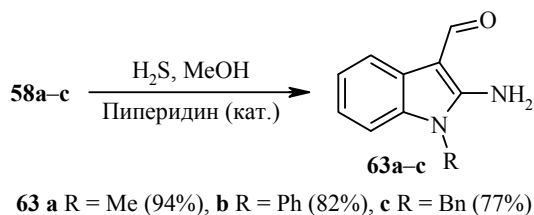
Механизм образования нитрилов включает рециклизацию пиррольного кольца индола и замещение атома водорода в бензольном кольце азид-анионом. Превращение предположительно происходит по следующей схеме [43]:



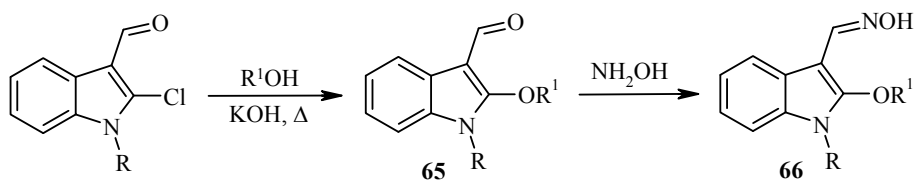
3-Ацетил-1-метил-2-хлориндол **12a** при нагревании с азидом натрия даёт соединения **61** и **62**, не содержащие азидной группы в бензольном кольце [45].



Азиды **58a-c** восстанавливаются сероводородом с образованием 2-аминоиндол-3-карбальдегидов **63a-c** [44].

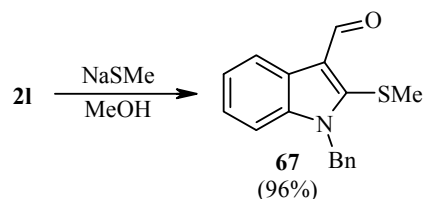


Кипячение альдегидов **2i,l**, **40**, **64** со спиртами приводит к соединениям **65**, которые при обработке гидроксиламином дают оксимы **66** [46].

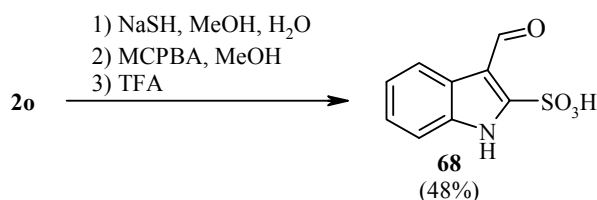


64 R = Bu; **65, 66** R = Me, Bn, Et, Bu, R^1 = Me, Et, Ph

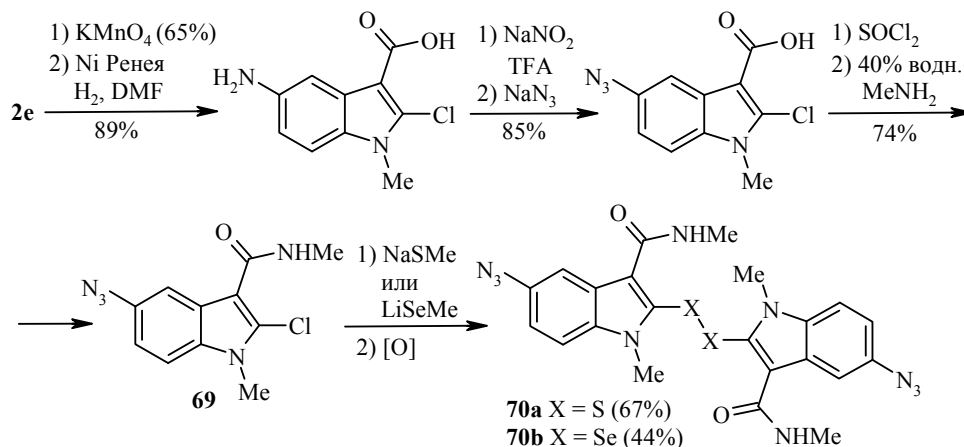
Обработка альдегида **21** тиометилатом натрия приводит к продукту замещения атома хлора **67** [11].



Нуклеофильное замещение атома хлора было использовано для синтеза 3-формилиндолил-2-сульфоновой кислоты **68**. Соединение **68** является конечным продуктом биопреобразования бразилексина, который обладает антимикробной активностью и синтезируется растениями в ответ на инфекцию. Для его синтеза альдегид **20** обрабатывают NaSH, получая 2-меркаптоиндол-3-карбальдегид, который окисляют *m*-хлорпербензойной кислотой. При обработке трифторуксусной кислотой удаляется защита и образуется соединение **68** [47].

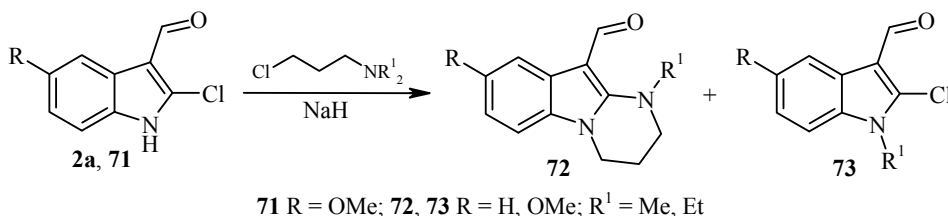


Атом хлора был замещён на атом халькогена в метиламиде индол-3-карбоновой кислоты **69**, полученной из 2-хлориндол-3-карбальдегида **2e**. Образовавшиеся производные индол-2-тиола или индол-2-селенола димеризуются в 2,2'-дитио- и 2,2'-диселенобисиндолы **70a,b** соответственно [14].

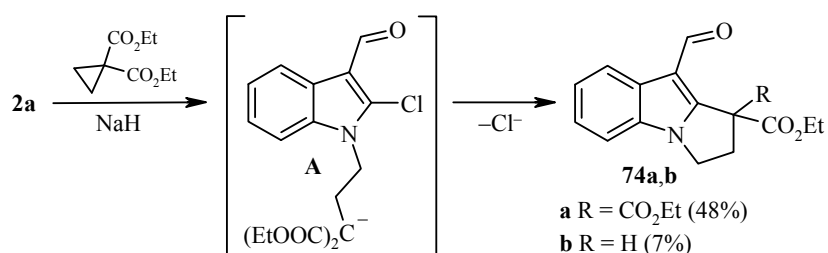


Известно, что 2-хлориндол-3-карбальдегиды легко алкилируются иодистым метилом по атому азота в присутствии NaH. Однако имеются примеры, в которых замещение атома галогена сопровождается дальнейшей циклизацией или другими процессами. Так, при действии на соединения **2a** и **71** *N,N*-диметил(3-хлорпропил)амином ($R^1 = \text{Me}$) основными продуктами реак-

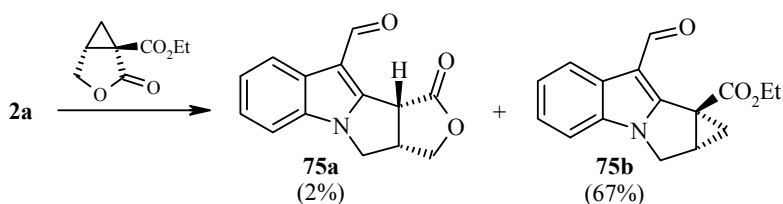
ции являются соединения **72** и **73**. При использовании *N,N*-диэтил(3-хлорпропил)амина ($R^1 = \text{Et}$) помимо соединений **72** и **73** выделен и продукт обычного алкилирования [48, 49]. Механизм дезалкилирования при циклизации в этих работах не обсуждается.



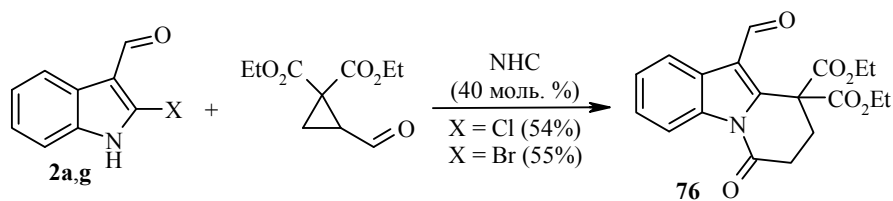
Тандемная реакция альдегида **2a** с циклопропаном, имеющим электроноакцепторные группы, приводит к формированию дигидропирроло[1,2-*a*]-индола **74a**. Одновременно в результате декарбоксилирования образуется моноэфир **74b**. Механизм данного превращения представлен на схеме ниже. Вначале под действием основания генерируется *N*-анион, который атакует циклопропан, образуя карбанион **A**, в котором происходит нуклеофильное замещение атома хлора [50].

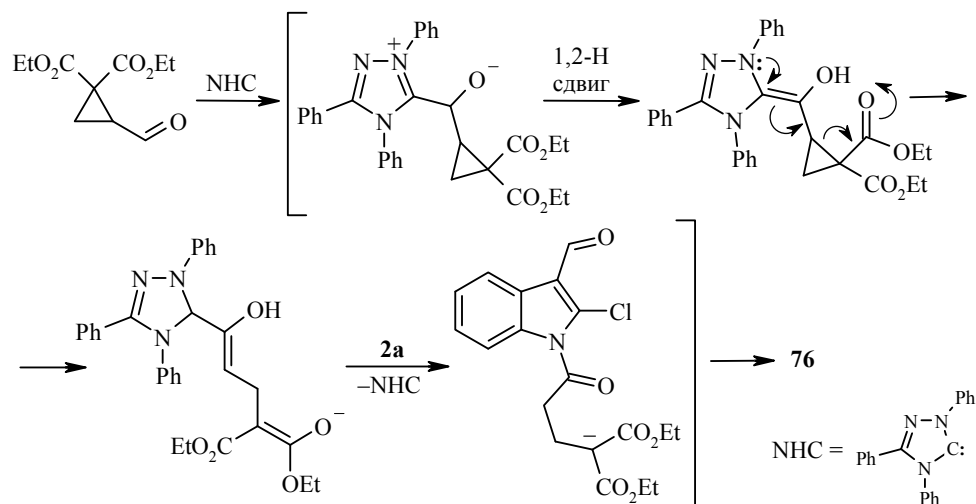


При нагревании альдегида **2a** с другим электронодефицитным циклопропаном основным продуктом реакции является соединение **75b** [50].

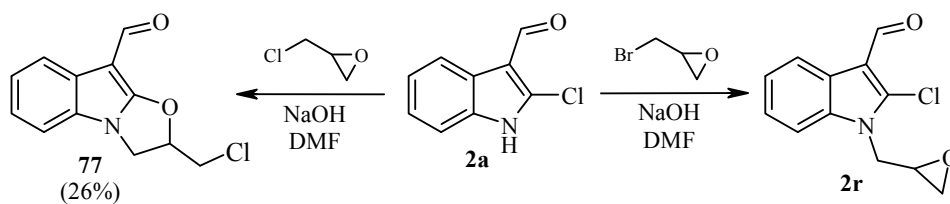


Реакция альдегидов **2a,g** с формилциклопропаном, катализируемая *N*-гетероциклическими карбенами (NHC) позволяет получить трициклический пиrido[1,2-*a*]индол-6(7*H*)-он **76** [51]. Механизм данного превращения приведён на схеме ниже.



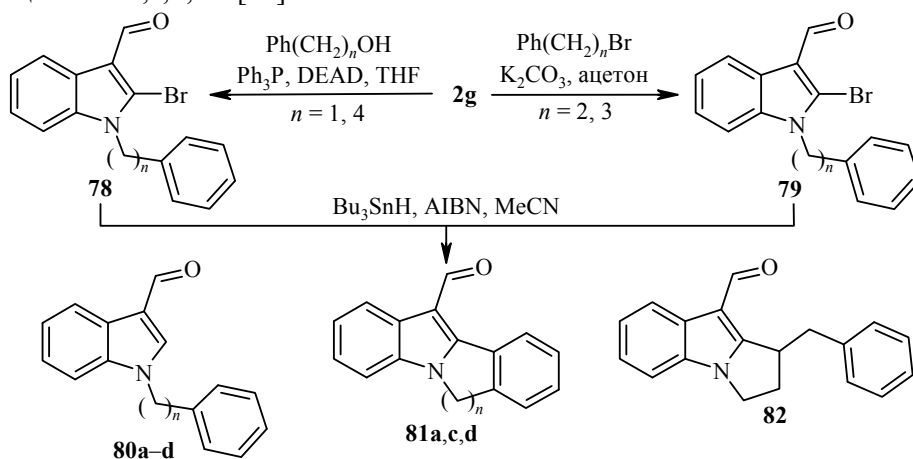


При алкировании альдегида **2a** эпигалогенгидринами структура продукта реакции зависит от природы атома галогена. При взаимодействии с эпихлоргидрином неожиданно образуется трициклическое соединение **77**. В случае эпибромгидрина алкирование приводит к ожидаемому оксиран-метильному производному **2r** [22].



Радикальное замещение атома галогена в 2-галогениндол-3-карбальдегидах

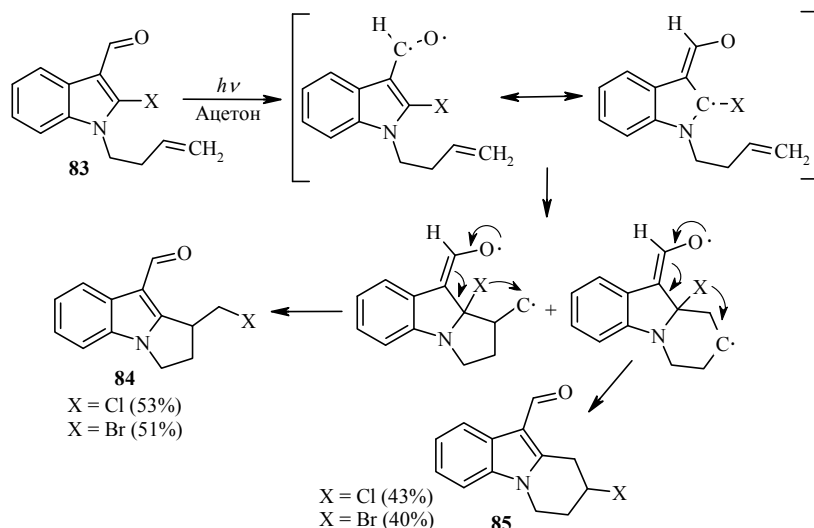
При действии восстановителей на бромальдегиды **78**, **79** в положении 2 возникает радикальный центр, который либо захватывает атом водорода, образуя продукты восстановления **80a–d**, либо даёт продукты радикального замещения **81a,c,d**, **82** [23].



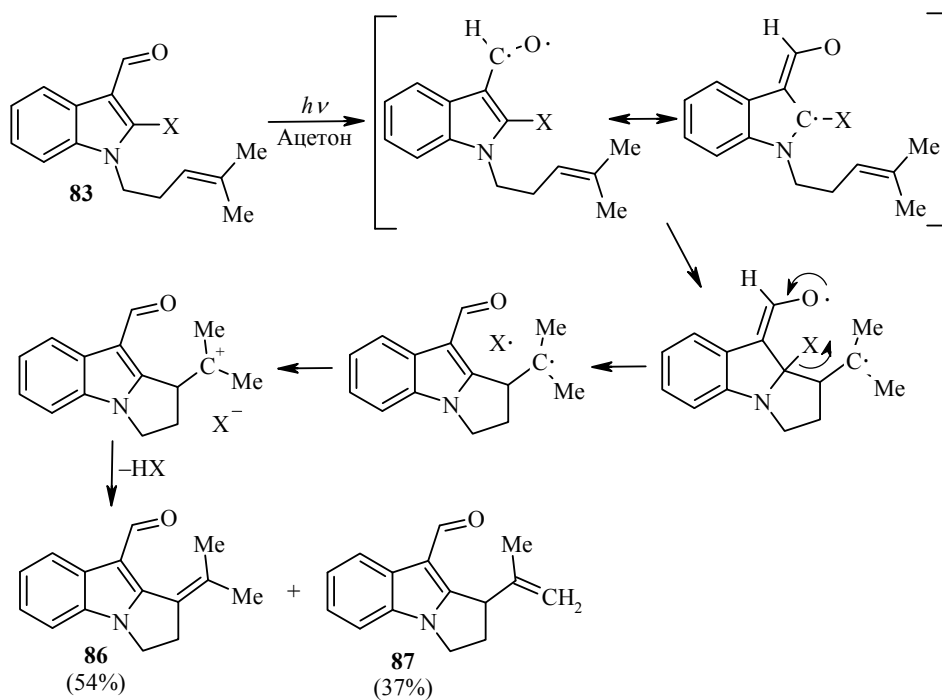
80 a $n = 1$ (55%), **b** $n = 4$ (27%), **c** $n = 2$ (20%), **d** $n = 3$ (32%);
81 a $n = 1$ (25%), **c** $n = 2$ (65%), **d** $n = 3$ (37%) **82** $n = 4$ (48%)

Облучение в ацетоне галогензамещённых (где галоген Cl, Br, I) альдегидов типа **79** при $n=2$ даёт соединение **81c** с выходами, близкими к количественным (90–95%). Если в качестве растворителя используют хлористый метилен в смеси с циклогексаном, выходы соединения **81c** составляют 44–83% и образуется побочный продукт **80c** [52].

Альдегиды **83**, имеющие в положении 1 алкенильный заместитель, при облучении образуют $[a]$ -конденсированные индолы. Структура продуктов фотоциклизации зависит от природы заместителя. При $R = H$ образуются соединения **84** и **85**, содержащие атом галогена [53].



Однако при $R = \text{Me}$ получаются соединения **86** и **87**, не содержащие атома галогена [53].



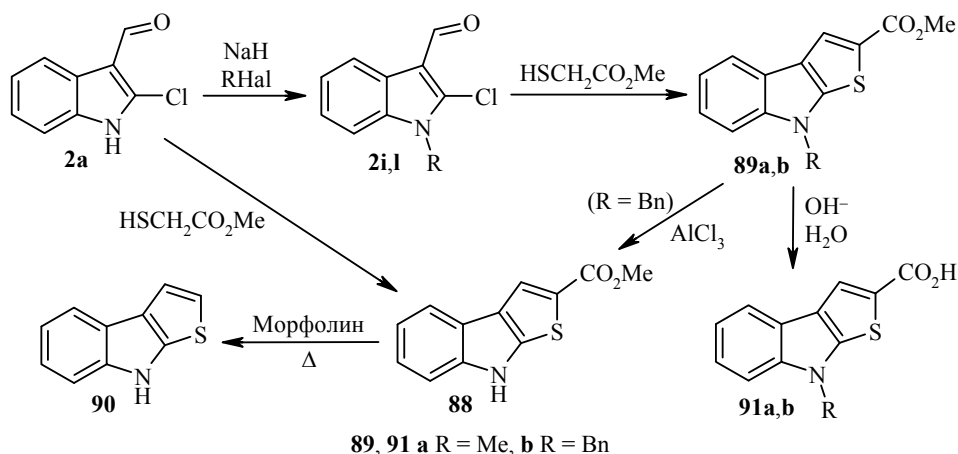
РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ СВЯЗИ С–СІ И КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К [b]-КОНДЕНСИРОВАННЫМ ИНДОЛАМ

В данном разделе рассматриваются синтезы индолов, конденсированных с пяти-, шести-, семичленными циклами.

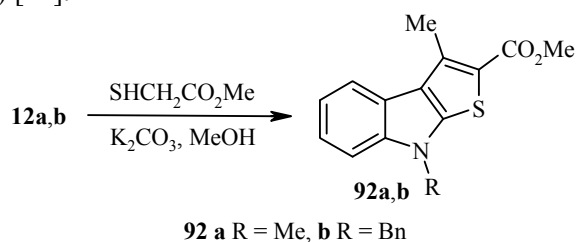
Индолы, конденсированные с пятичленным циклом

Аннелирование пятичленного цикла с одним гетероатомом

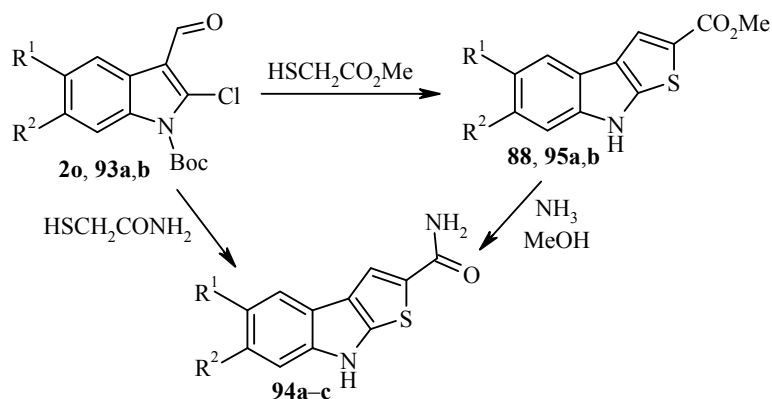
Взаимодействие альдегида **2a** с эфиром тиогликолевой кислоты приводит к метиловому эфиру **88**, однако его выход при таком способе синтеза составляет 10% [54]. Для увеличения выхода соединения **88** альдегид **2a** вначале алкилируют, получая соединения **2i,l**. При их взаимодействии с метиловым эфиром тиогликолевой кислоты выход продукта **89a** составляет 79% [54] или 93% [11], выход трицикла **89b** – 76% [11]. Под действием AlCl_3 удаляют *N*-бензильную защиту, получая соединение **88** с выходом 38% [54] или 81% по данным [11]. Гидролиз и декарбоксилирование эфира **88** в кипящем морфолине приводит к родоначальному тиено[2,3-*b*]индолу **90**. Под действием водного раствора щёлочи эфиры **89a,b** превращают в кислоты **91a,b** [54].



Аналогично с эфиром тиогликолевой кислоты взаимодействуют и 3-ацетил-2-хлориндолы **12a,b**, однако выходы соединений **92a,b** малы (3 и 19% соответственно) [11].

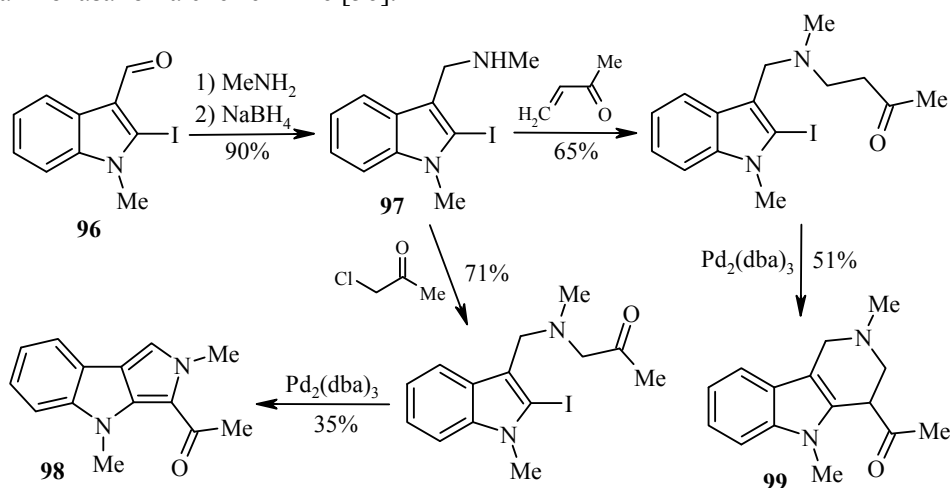


Описанный выше метод синтеза тиено[2,3-*b*]индолов был использован для получения алкалоида тиенодолина **94b**, который нашёл применение как высокоактивный стимулятор роста растений. При обработке альдегидов **2o**, **93a,b** меркаптоацетамидом получают амиды **94a–c** с высокими выходами (78–89%). Если вначале синтезировать эфиры **88**, **95a,b** и превратить их затем в амиды **94a–c** действием аммиака, то выходы конечных продуктов **94a–c** составляют лишь 27% [55].



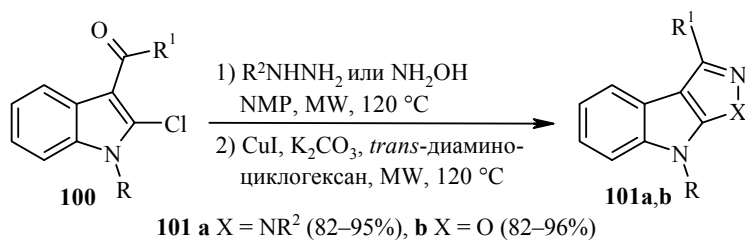
88 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$; **93 a** $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}$; **b** $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$; **94 a** $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$;
b $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}$; **c** $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$; **95 a** $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}$, **b** $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$

Синтез пирроло[3,4-*b*]индолов **98** осуществлён исходя из 2-йодиндол-3-карбальдегида **96**, который на первой стадии превращают в амин **97**. Его алкилирование хлорацетоном и последующая циклизация, катализируемая палладием, приводят к целевому пирролоиндолу **98**. Примечательно, что тот же амин **97** может быть превращён в производное тетрагидрокарболина **99**, как показано на схеме ниже [56].



Аннелирование пятичленного цикла с двумя гетероатомами

Синтез пирроло[3,4-*b*]индолов **101a** и изоксазоло[5,4-*b*]индолов **101b** осуществляют исходя из 3-ацил-2-хлориндолов **100** с использованием микроволнового облучения [57].

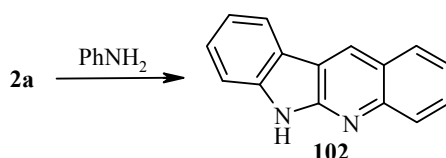


Индолы, конденсированные с шестичленным циклом

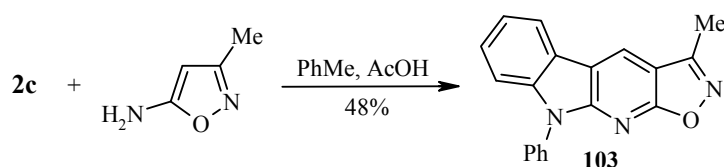
Аннелирование шестичленного цикла с одним атомом азота

2-Хлориндол-3-карбальдегиды являются удобными исходными реагентами для получения α -карболинов, которые используются в терапии атеросклероза и являются фрагментами природных алкалоидов [58].

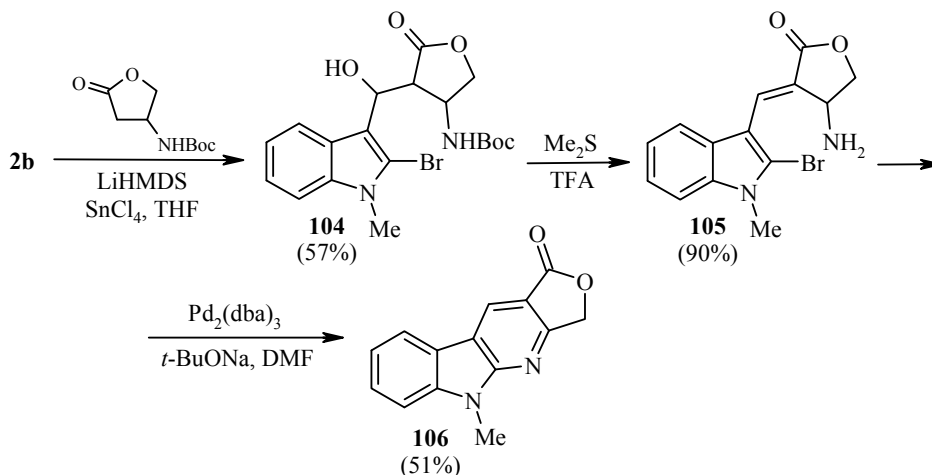
Первый пример такого синтеза – получение 6*H*-индоло[2,3-*b*]хинолина (**102**) из 2-хлориндол-3-карбальдегида (**2a**) в реакции с анилином [59].



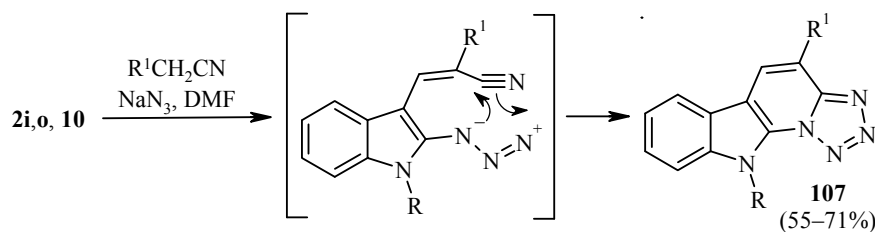
Аналогичным способом получают соединение **103** при взаимодействии альдегида **2c** с 5-амино-3-метилизоксазолом [60].



Реакция альдегида **2b** с γ -лактоном в присутствии SnCl_4 даёт продукт альдольной конденсации **104**. Его дегидратация и дезацилирование приводят к соединению **105**, которое циклизуется в α -карболин **106** [61].

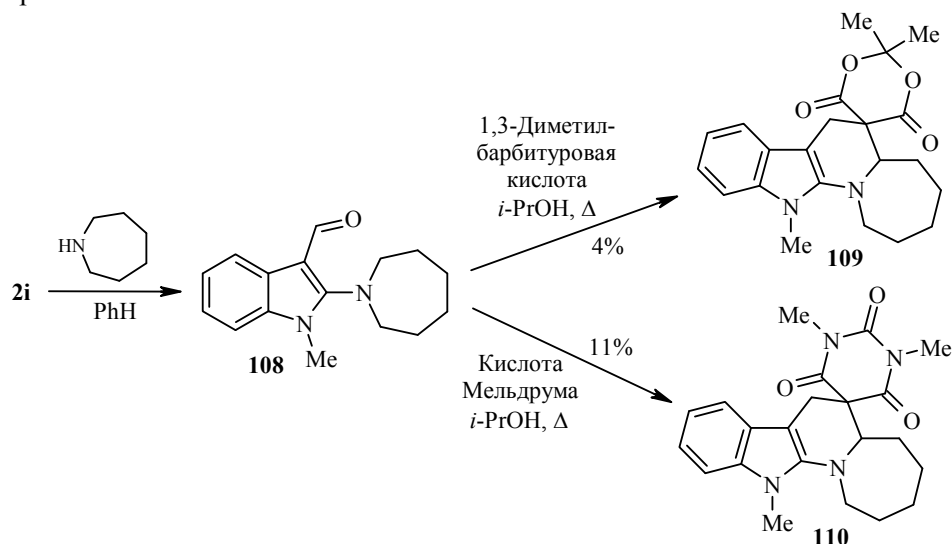


Метод синтеза конденсированных α -карболинов **107** с использованием внутримолекулярной реакции [3+2]-циклоприсоединения азидной группы к нитрильной рассмотрен в [62].

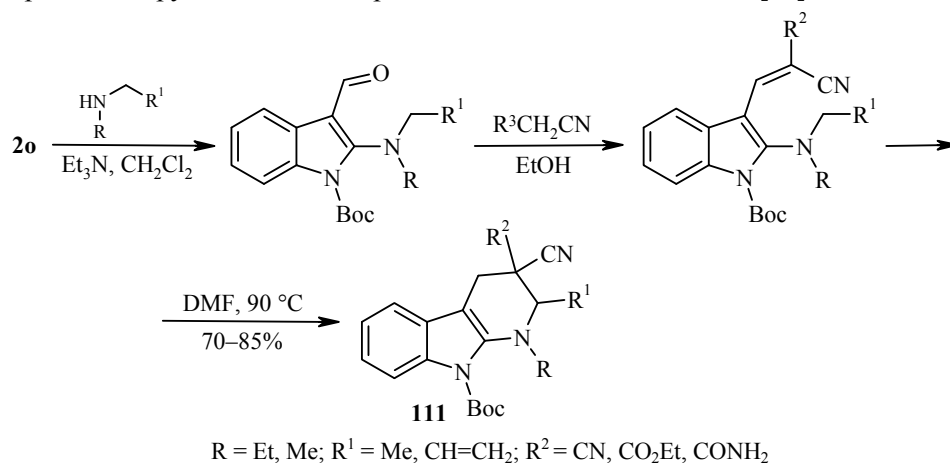


$\text{R} = \text{Me}, \text{Boc}, \text{аллил}; \text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}, \text{CONH}_2$

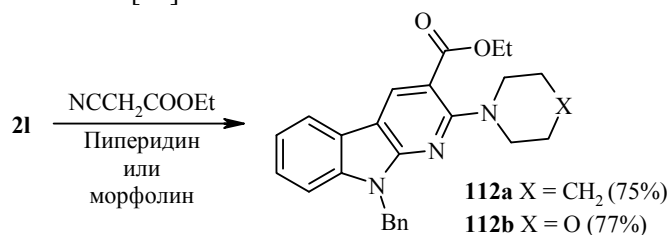
Другой подход к синтезу α -карболинов – использование циклизации по механизму "трет-амино-эффекта", описанного в обзоре [63]. Впервые для синтеза α -карболинов этот способ был использован в работе [64]. Вначале из 2-хлорзамещённого альдегида **2i** было получено соединение **108**, которое в реакциях с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой или кислотой Мельдрума даёт карболины **109** и **110**.



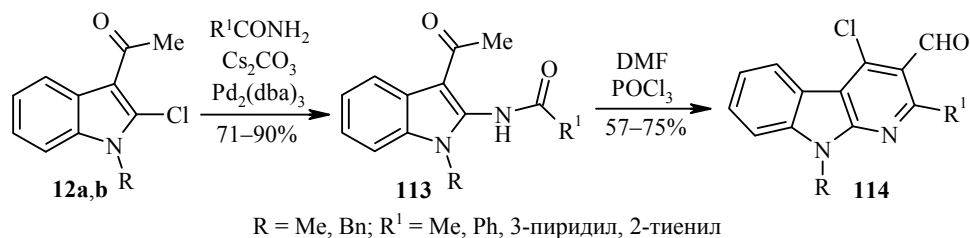
Метод был развит в работе [12], где обнаружено, что на протекание реакции влияет заместитель в положении 1 индола. Так, при наличии электроноакцепторной Boc-группы выход α -карболинов **111** составил 70–85% [12].



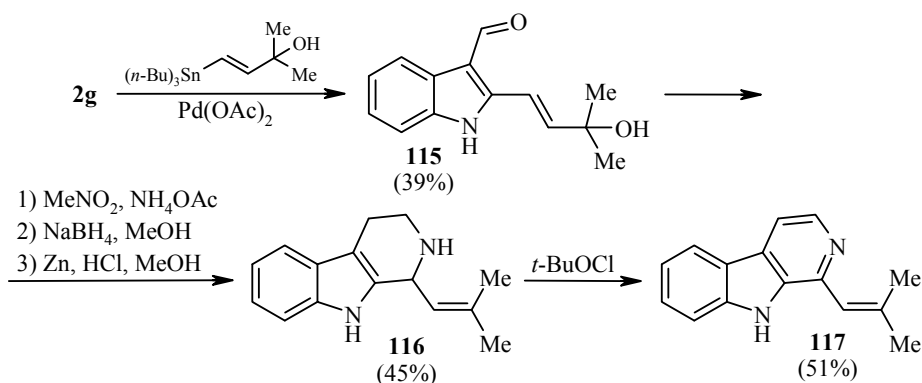
Однореакторный синтез α -карболинов **112a,b** реализуется при действии на альдегид **2i** этиловым эфиром 2-цианоуксусной кислоты и циклическими вторичными аминами [11].



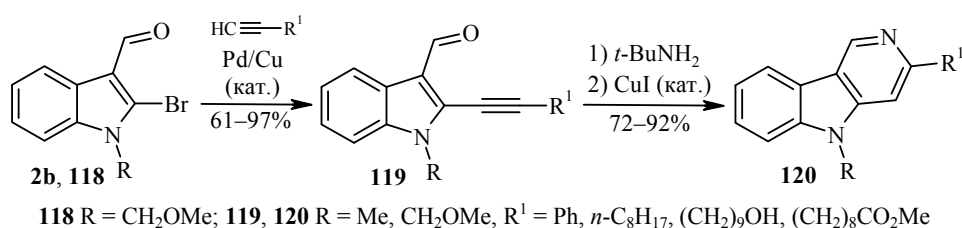
Разработан метод синтеза α -карболинов, основанный на катализируемом палладием amidировании соединений **12a,b**. Полученные амиды **113** циклизуются в условиях реакции Вильсмейера с образованием формилхлоркарболинов **114** [65].



Синтезировать β -карболины **117** можно используя реакцию кросс-сочетания 2-броминдол-3-карбальдегида (**2g**) и трибутил(3-гидрокси-3-метилбутен-1-ил)-олова в присутствии каталитического количества ацетата палладия(II), приводящую к продукту винилирования **115**. В ходе последовательных превращений получают соединение **116**, которое дегидрируют в β -карболин **117** [15].

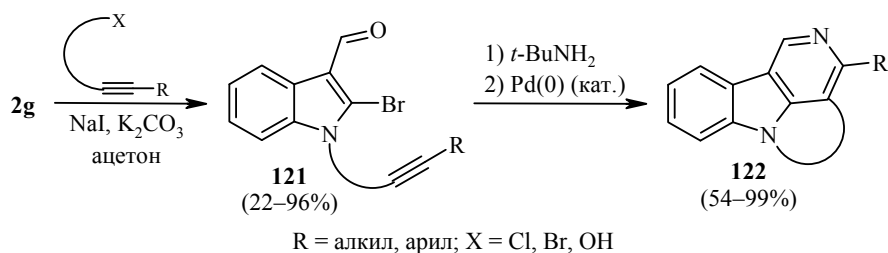


Общий подход к синтезу γ -карболинов основан на использовании реакции Соногаширы. Заменяя в альдегидах **2b**, **118** атом галогена на алкинильную группу в присутствии медно-палладиевого катализатора, получают алкинилиндолы **119a-e**, которые при обработке *tert*-бутиламином циклизуют в γ -карболины **120a-e** [66].



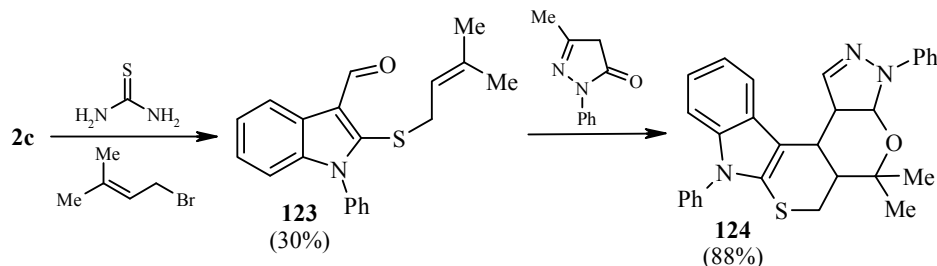
Недавно показано, что тройная связь алкинилиндиолов типа **119** в присутствии трифторацетата серебра присоединяет молекулу воды с образованием соответствующих кетонов [67]. Иридиевые комплексы γ -карболинов **120** обладают сине-зелёной фосфоресценцией [68].

Аннелированные γ -карболины **122** синтезируют из 2-броминдол-3-карбальдегидов **121**, имеющих в положении 1 алкинильный заместитель, через соответствующие *tert*-бутилимины (на схеме ниже не приведены), которые подвергаются внутримолекулярному иминоаннелированию под действием палладиевого катализатора [69].

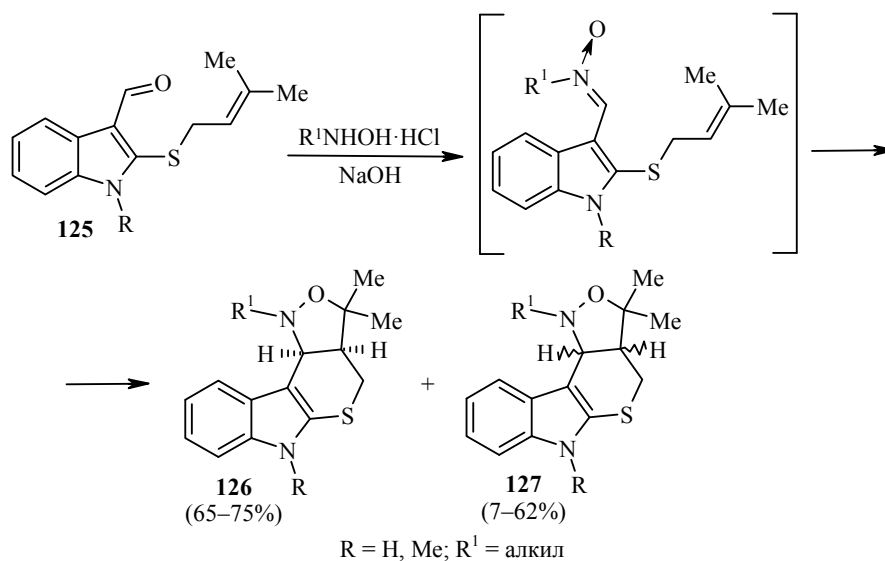


Аннелирование шестичленного цикла с одним атомом серы

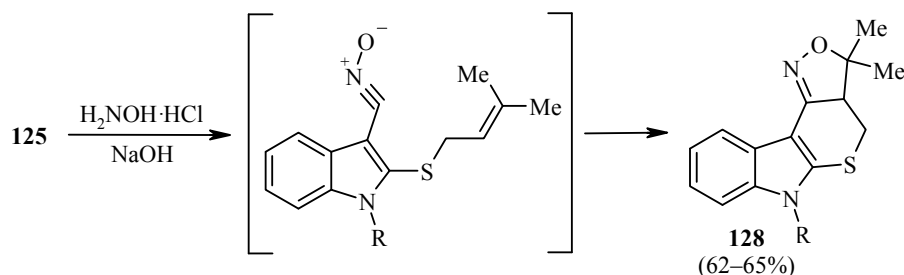
При обработке 1-фенил-2-хлориндол-3-карбальдегида (**2c**) тиомочевинной и 4-бром-2-метилбутеном-2 происходит нуклеофильное замещение атома хлора с образованием производного индол-2-тиола **123**. Конденсация с пиразолоном и последующая внутримолекулярная гетерореакция Дильса–Альдера приводит к полициклическому соединению **124** [70]. Помимо пиразолона в качестве метиленактивных соединений могут быть использованы другие вещества, такие как 1,3-диметилбарбитуровая кислота, кислота Мельдрума, изатин и др. [71].



Синтез производных тиопирано[2,3-*b*]индола был осуществлён с помощью реакции 1,3-диполярного присоединения с участием нитронов и нитрилоксидов в качестве 1,3-диполей. Как и в предыдущей работе, вначале синтезируют производное 2-тио-1*H*-индол-3-карбальдегида **125**, которое затем вводят в реакцию с гидрохлоридом алкилгидроксиламина. Внутримолекулярное циклоприсоединение нитрона приводит к двум стереоизомерам **126** и **127** [72].

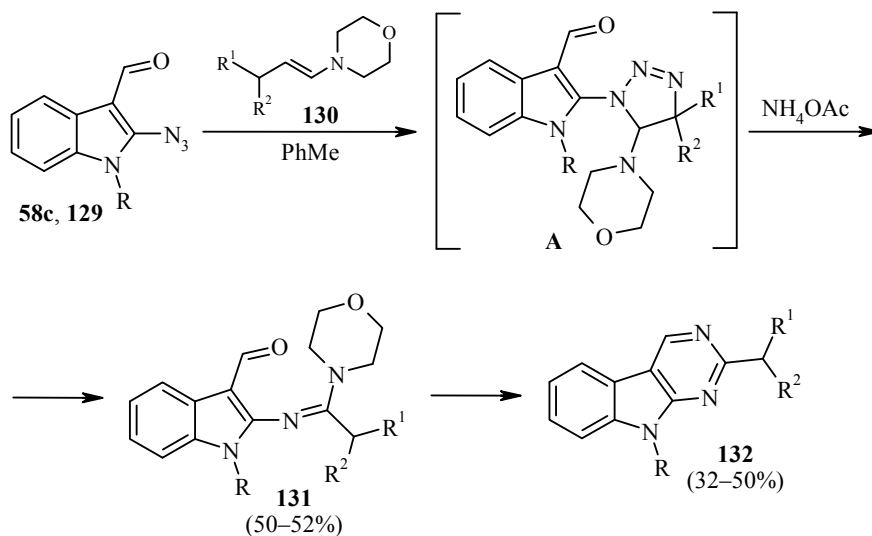


При использовании гидроксилamina внутримолекулярное циклоприсоединение оксида нитрила приводит к тетрациклу **128** [72].



Аннелирование шестичленного цикла
с двумя атомами азота

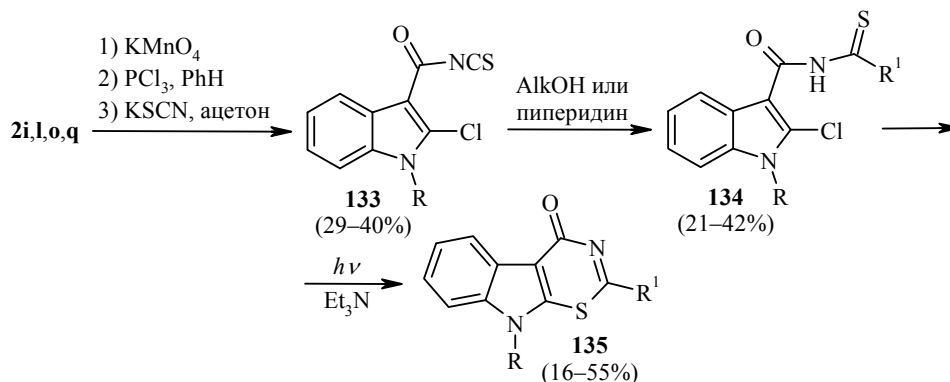
Интересный способ синтеза пиримидо[4,5-*b*]индолов описан в работе [26]. Азиды **58с** и **129**, полученные из соответствующих хлоральдегидов, в реакциях с енаминами **130** образуют интермедиат **A**, отщепляющий молекулу азота с образованием амидинов **131**, которые при обработке ацетатом аммония дают пиримидо[4,5-*b*]индолы **132**. Исходные енамины генерируют *in situ* из альдегидов и морфолина.



129 R = Allyl; **131**, **132** R = Bn, аллил, R¹ = H, Me,
R² = Me, Et, CHMe(CH₂)₂CH=C(Me)₂, CHMe(CH₂)₂CH₂CHMe₂

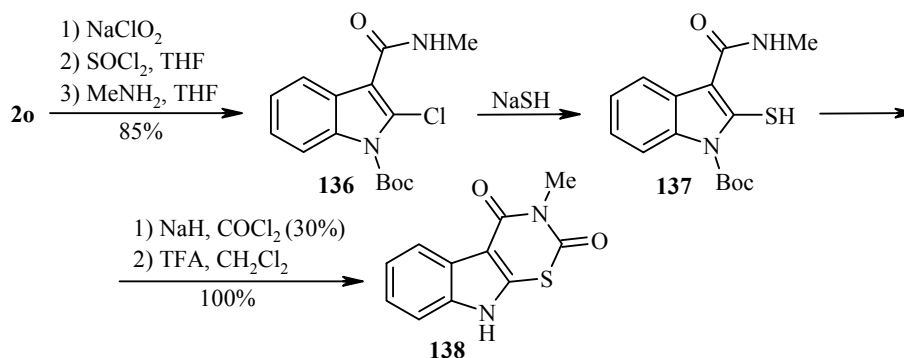
Аннелирование шестичленного цикла
с атомами азота и серы

Конденсированные с тиазинным кольцом индолы – фитоалексины индольного ряда **135** синтезируют из альдегидов **2i, l, o, q**, из которых последовательными превращениями получают изотиоцианаты **133**. Далее в процессе алкоголиза или аминолиза образуются соответствующие эфиры тиокарбаматов **134**, подвергающиеся фотоциклизации в присутствии триэтиламина с образованием тиазино[6,5-*b*]индол-4-онов **135** [18].

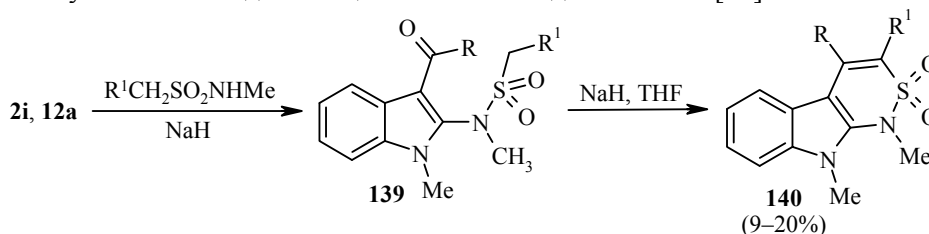


$\text{R} = \text{Me}, \text{Bn}, \text{Boc}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$; $\text{R}^1 = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{O}(i\text{-Pr}), 1\text{-пиперидил}$

Фитоалексин **138**, выделенный из клубней брюквы, синтезируют из 2-хлоральдегида **2o**, который превращают в метиламид **136**. Его реакция с NaHS даёт тиол **137**, который без выделения обрабатывают NaH и фосгеном, а затем трифторуксусной кислотой, получая фитоалексин **138** [73].



На реакции замещения атома хлора основано построение других тиазиновых гетероциклических систем – 1,9-дигидротиазино[3,4-*b*]индолов **140**. Хлорацелинды **2i**, **12a** вступают в реакцию с *N*-метилалкансульфонамидами в присутствии NaH с образованием соединений **139**, на которые снова действуют NaH и выделяют циклические соединения **140** [74].



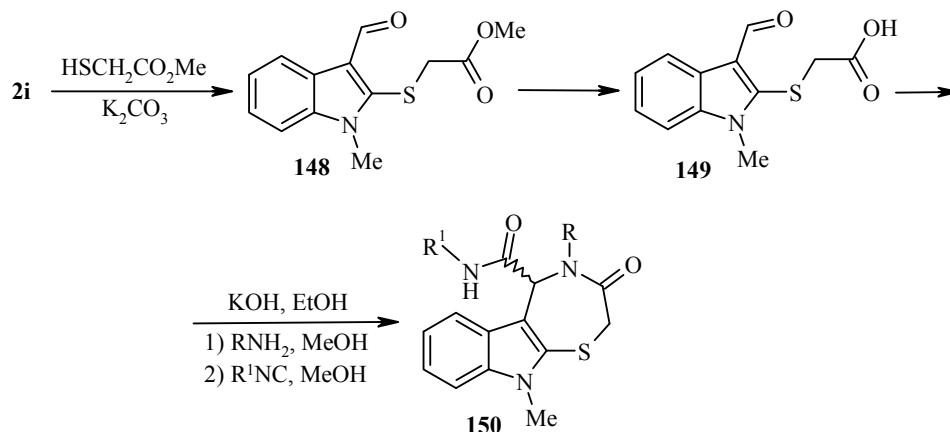
Индолы, конденсированные с семи- и восьмичленными циклами

Аннелирование семи- и восьмичленных циклов с атомом азота

В работе [75] исследована циклизация индольного диена **141**, который был получен из альдегида **2p** реакцией кросс-сочетания с (изопропенил)трибутилоловом и последующим восстановительным аминированием. Обработка диена **141** комплексом рутения приводит к образованию соединения с семичленным циклом **142**, вместо ожидаемого алкалоида аппаратаксина **143**. Кроме того, в зависимости от условий реакции, были выделены димер **144** и

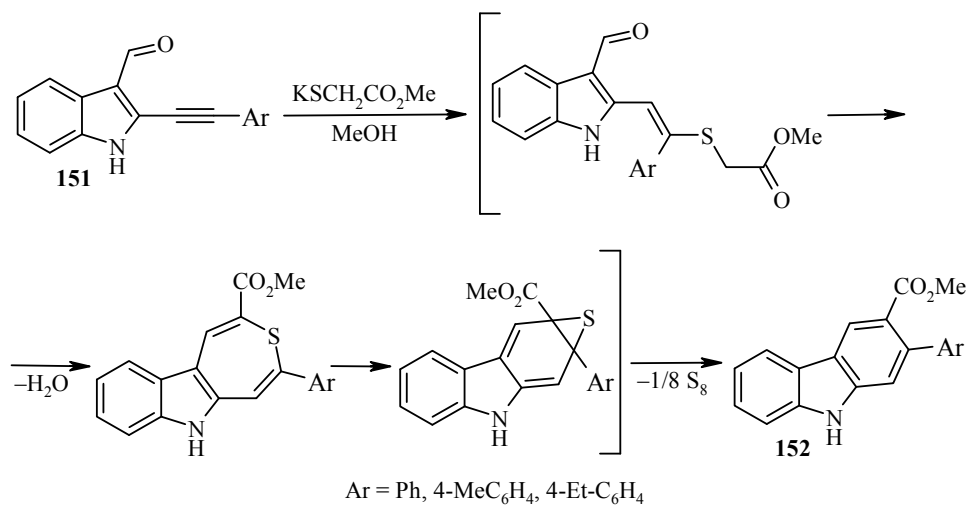
Аннелирование семичленного цикла
с атомами азота и серы

Синтез [1,4]тиазепино[7,6-*b*]индолов **150** состоит в нуклеофильном замещении атома хлора в альдегиде **2i** под действием метилового эфира тиогликолевой кислоты с образованием соединения **148**, которое затем гидролизуют до кислоты **149**, дающей при взаимодействии с различными аминами и изоцианидами в метаноле гетероциклы **150** [77].



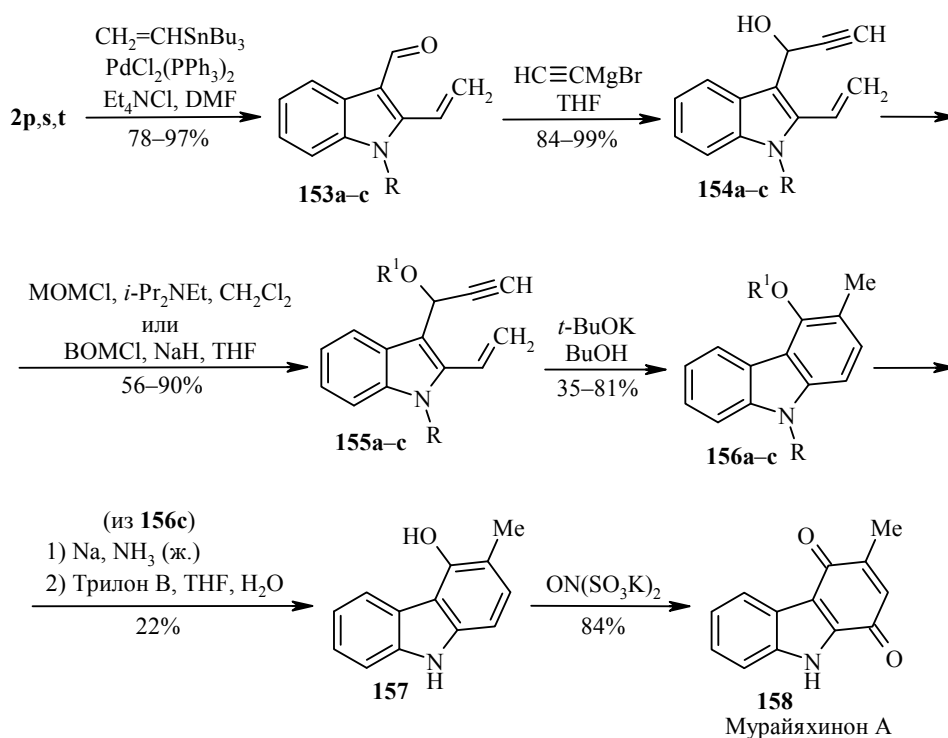
Индолы, конденсированные с бензольным кольцом
(карбазолы и бензокарбазолы)

В данном разделе рассматриваются методы получения карбазолов и бензо[*c*]карбазолов из 2-галогениндол-3-карбальдегидов, которые можно разделить на три способа аннелирования бензольного кольца: 1) синтеза с участием калиевой соли метилового эфира тиогликолевой кислоты, 2) электроциклические реакции, 3) фотоциклизации. Первый метод показан на схеме ниже. 2-Алкинилиндол-3-карбальдегиды **151**, полученные реакцией Соногаширы из 2-галогениндол-3-карбальдегидов, под действием калиевой соли эфира тиогликолевой кислоты циклизируются в карбазолы **152** [78].



Карбазол-1,4-хинон, мурайяхинон А (**159**), впервые был выделен из корня *Murraya eucrestifolia*. Новый тетрациклический алкалоид ряда фууро[3,2-*a*]-карбазола – фурустифолин (**160**) – выделен в 1990 г. из того же источника. Экстракты листьев и коры этого дерева использовались в народной медицине для местной анестезии.

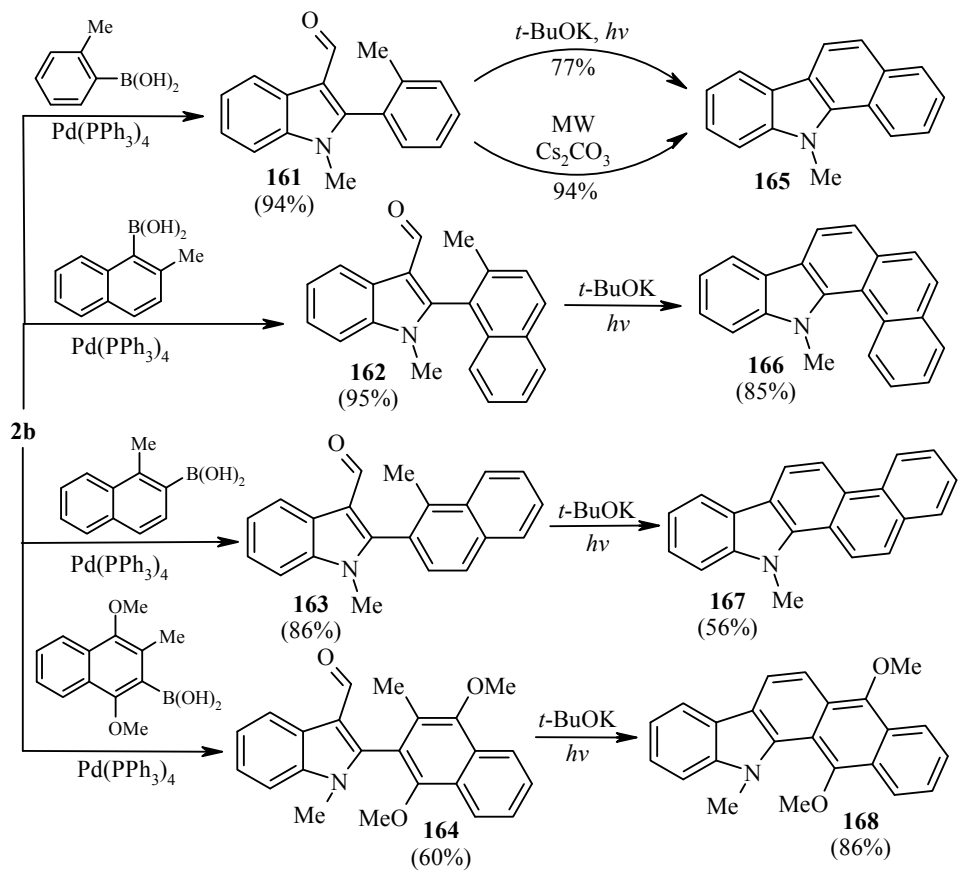
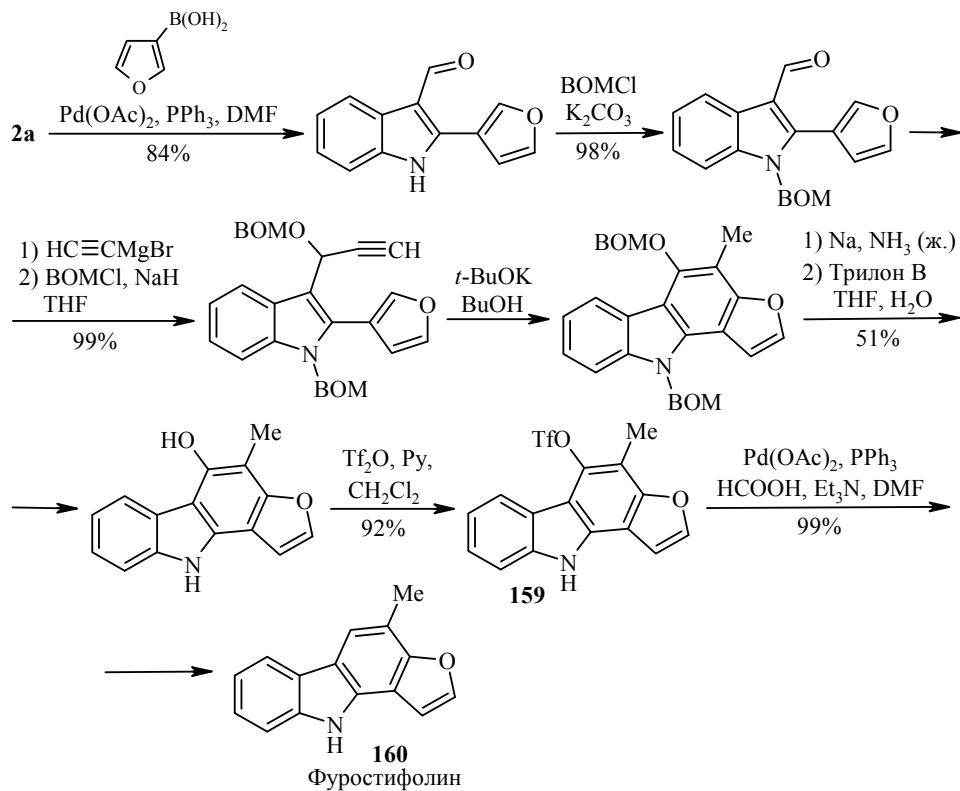
Синтез мурайяхинона А (**159**) осуществлён из 2-хлориндол-3-карбальдегидов **2p,s,t**. Реакция кросс-сочетания между трибутилэтиленоловом в присутствии хлорида бис(трифенилфосфина)палладия(II) и альдегидами **2p,s,t** даёт 2-этилиндолы **153a–c**. Затем альдегиды **153a–c** реагируют с этинилмагнийбромидом с образованием спиртов **154a–c**, которые в свою очередь алкилируют метоксиметилхлоридом или бензилоксиметилхлоридом. Енины **155a–c** образуют карбазолы **156a–c** результате электроциклической реакции в присутствии *трет*-бутилата калия. Только *N,O*-добензоилоксипроизводное **156c** подвергается гидрогенолизу в условиях реакции Бёрча, что приводит к образованию гидроксильной группы. Последующая обработка Трилоном В даёт соединение **157**, которое является предшественником мурайяхинона А [20]. Соединение **157** превращают в алкалоид **158** с помощью соли Фреми [79, 80].



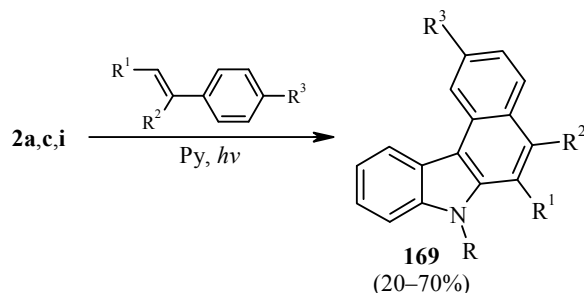
153–155 a R = SO₂Ph, **156a** R = H; **153–156 b** R = MOM, **c** R = BOM;
155, 156 a,b R¹ = MOM, **c** R¹ = BOM

Алкалоид фурустифолин (**160**) получен способом аналогичным синтезу соединения **157** из альдегида **2a** [20].

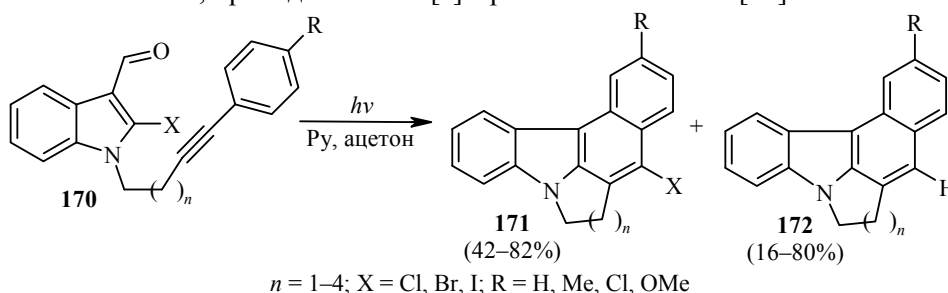
В реакции кросс-сочетания 2-броминдолкарбальдегида **2b** с арилборными кислотами, имеющими в *орто*-положении метильную группу, образуются соединения **161–164**, которые при облучении в присутствии *трет*-бутилата калия или карбоната цезия циклизуются в бензо[*c*]карбазолы **165** [81] и нафто[*a*]карбазолы **166–168** [82].



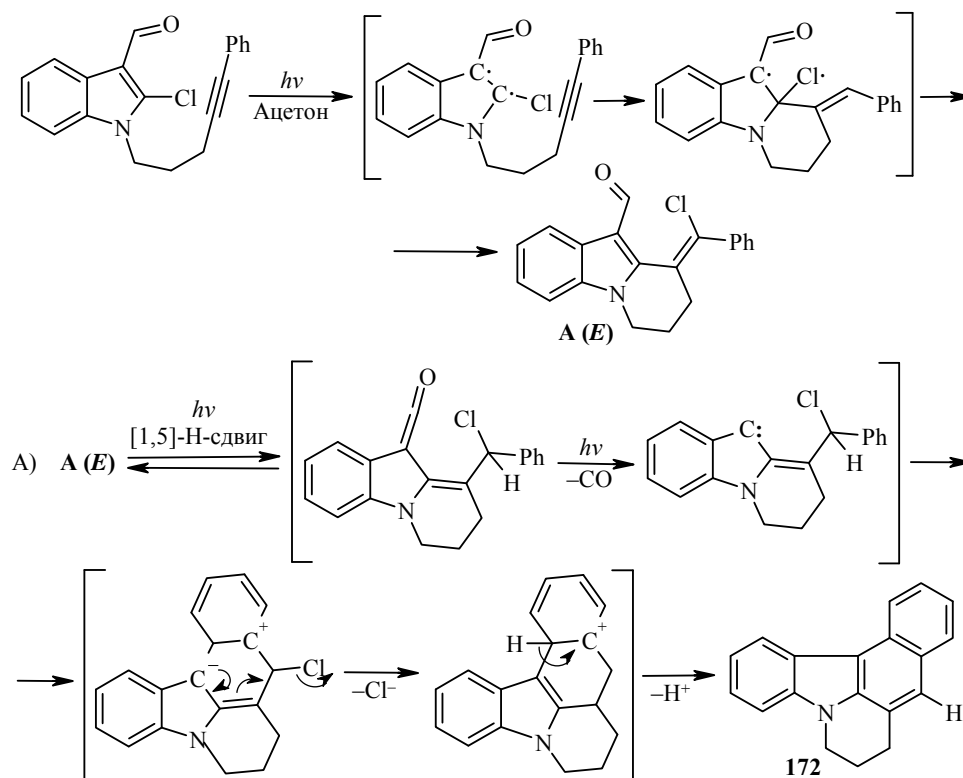
Метод аннелирования нафталинового кольца к индольному разработан на основе фотореакции между 2-хлорзамещёнными альдегидами **2a,c,i** и стирилами. При этом образуются бензо[с]карбазолы **169** [83].

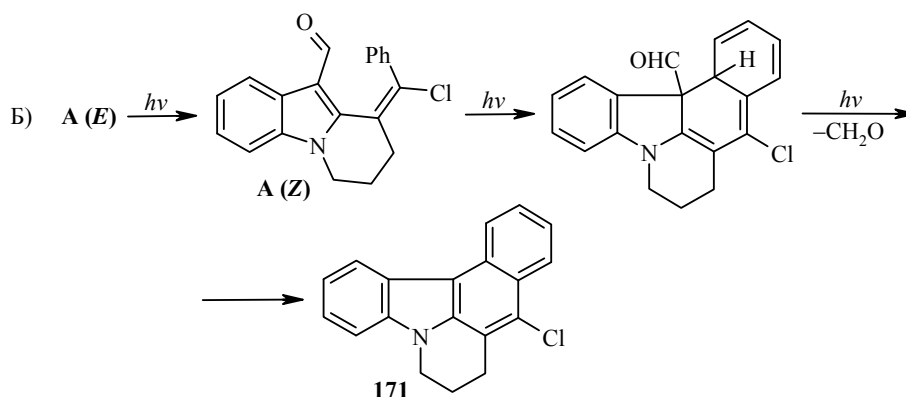


Облучение альдегидов **170** ($n = 1-4$), имеющих в положении 1 алкинильный заместитель, приводит к бензо[с]карбазолам **171** и **172** [84].

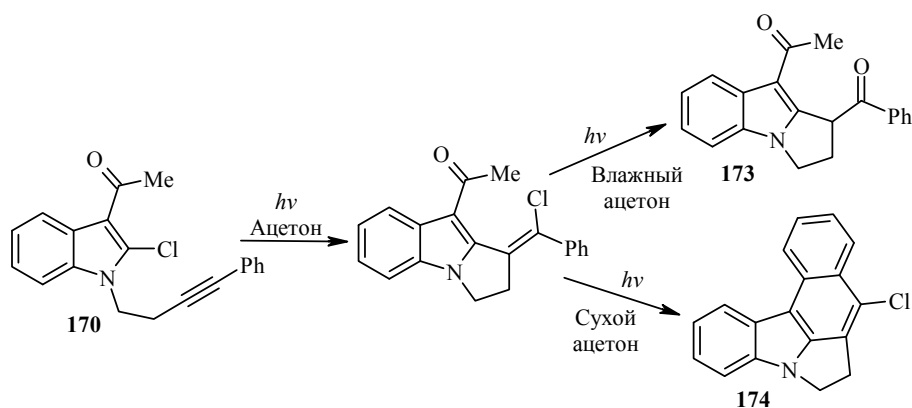


Механизм образования соединений **171** и **172** представлен ниже. Для обоих соединений общим является интермедиат **A (E)**. Затем реакция развивается по двум параллельным направлениям А и Б [84].





На примере 3-ацетил-2-хлориндола **170** показано, что во влажном ацетоне образуется дикетон **173**. В сухом растворителе образуется хлорбензокарбазол **174** по механизму, описанному выше [85].



Аналогичные превращения проведены для соединений типа **170** с двойной связью вместо тройной [86].

Таким образом, 3-ацил-2-галогениндола являются удобными исходными веществами для синтеза многих производных индола: как открытоцепных, так и конденсированных, в том числе природных и биологически активных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Sekhar, S. R. Ramadas, D. V. Ramana, *Heterocycles*, **53**, 941 (2000).
2. А. Л. Ароян, *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1972, т. 11, с. 68.
3. Г. И. Жунгиету, *Оксиндол и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1973, с. 45.
4. J. Walker, R. W. Daisley, A. H. Beckett, *J. Med. Chem.*, **13**, 983 (1970).
5. H. Deng, J. P. Konopelski, *Org. Lett.*, **3**, 3001 (2001).
6. J. Z. Jiang, J. R. Koehl, S. Mehdi, N. D. Moorcroft, K. Y. Musick, P. M. Weintraub, P. R. Eastwood, US Pat. Appl. 20050054631; *Chem. Abstr.*, **142**, 297989 (2005).
7. F. Chan, P. Magnus, E. G. McIver, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 835 (2000).
8. M. Somei, *Heterocycles*, **50**, 1157 (1999).
9. T. Kawasaki, A. Kodama, T. Nishida, K. Shimizu, M. Somei, *Heterocycles*, **32**, 221 (1991).
10. H. D. H. Showalter, A. D. Sercel, B. M. Leja, C. D. Wolfangel, L. A. Ambroso, W. L. Elliott, D. W. Fry, A. J. Kraker, C. T. Howard, G. H. Lu, C. W. Moore, J. M. Nelson, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, A. M. Thompson, *J. Med. Chem.*, **40**, 413 (1997).

11. P. Jakobsen, A. Kanstrup, P. Faarup, P. H. Olesen, J. M. Lundbech, M. Jane, US Pat. Appl. 5783575; *Chem. Abstr.*, **129**, 148909 (1998).
12. S. Majumder, P. J. Bhuyan, *Synlett*, 173 (2011).
13. A. Andreani, D. Bonazzi, M. Rambaldi, A. Guarnieri, F. Andreani, P. Strocchi, N. Montanaro, *J. Med. Chem.*, **20**, 1344 (1977).
14. L. Sun, J. R. Rubin, A. J. Kraker, H. D. H Showalter, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1399 (1997).
15. M. Somei, S. Sayama, K. Naka, K. Shinmoto, F. Yamada, *Heterocycles*, **73**, 537 (2007).
16. M. S. C. Pedras, M. Suchy, P. W. K. Ahiahonu, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 691 (2006).
17. A. Radspieler, J. Liebscher, *Synthesis*, 745 (2001).
18. P. Kutschy, M. Suchý, A. Andreani, M. Dzurilla, V. Kováčik, J. Alföldi, M. Rossi, M. Granatová, *Tetrahedron*, **58**, 9029 (2002).
19. M. F. Comber, C. J. Moody, *Synthesis*, 731 (1992).
20. H. Hagiwara, T. Choshi, J. Nobuhiro, H. Fujimoto, S. Hibino, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 881 (2001).
21. J. R. Harrison, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5189 (2003).
22. K. F. Suzdalev, S. V. Den'kina, G. S. Borodkin, V. V. Tkachev, M. A. Kiskin, M. E. Kletsky, O. N. Burov, *Tetrahedron*, **67**, 8775 (2011).
23. A. Fiumana, K. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4209 (2000).
24. T. L. Gilchrist, P. D. Kemmitt, A. L. Germain, *Tetrahedron*, **53**, 4447 (1997).
25. D. M. Ketcha, B. A. Lieurance, D. F. J. Homan, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.*, **54**, 4350 (1989).
26. E. Erba, J. Pocar, M. Valle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 421 (1999).
27. V. Bhat, J. A. MacKay, V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **13**, 3214 (2011).
28. A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, A. Roda, M. Guardigli, S. Traniello, S. Spisani, *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 785 (2004).
29. A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, V. Garaliene, *J. Med. Chem.*, **45**, 2666 (2002).
30. A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, V. Garaliene, G. Farruggia, L. Masotti, *Bioorg Med. Chem.*, **12**, 1121 (2004).
31. A. Andreani, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, N. Calonghi, C. Cappadone, G. Farruggia, M. Zini, C. Stefanelli, L. Masotti, *J. Med. Chem.*, **50**, 3167 (2007).
32. A. Andreani, S. Bellini, S. Burnelli, M. Granaiola, A. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rambaldi, L. Varoli, N. Calonghi, C. Cappadone, M. Zini, C. Stefanelli, L. Masotti, R. H. Shoemaker, *J. Med. Chem.*, **53**, 5567 (2010).
33. R. Gatti, V. Cavrini, P. Roveri, F. Bianucci, P. Legnani, *Farmaco*, **36**, 102 (1981).
34. J. R. Davies, P. D. Kane, C. J. Moody, A. M. Z. Slawin, *J. Org. Chem.*, **70**, 5840 (2005).
35. A. Andreani, M. Rambaldi, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1519 (1988).
36. A. M. Bullion, J. Busch-Petersen, B. Evans, C. E. Neipp, B. W. McClelland, N. Nevins, M. D. Wall, WO Pat. Appl. 025799.
37. A. Andreani, M. Rambaldi, D. Bonazzi, L. Greci, F. Andreani, *Farmaco*, **34**, 132 (1979).
38. A. Andreani, M. Rambaldi, D. Bonazzi, L. Greci, F. Andreani, *Farmaco*, **34**, 1062 (1979).
39. V. Cavrini, R. Gatti, G. Giovanninetti, P. Roveri, L. Franchi, M. P. Landini, *Farmaco*, **36**, 140 (1981).
40. A. Andreani, A. Locatelli, M. Rambaldi, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 49 (1995).
41. J. D. Williams, J. J. Chen, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **47**, 5766 (2004).
42. T. Ruhland, H. Pedersen, K. Andersen, *Synthesis*, 2236 (2003).
43. K. Pluta, K. V. Andersen, F. Jensen, J. Becher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1583 (1988).
44. J. Becher, K. Pluta, N. Krake, K. Brøndum, N. J. Christensen, M. V. Vinader, *Synthesis*, 530 (1989).
45. J. Becher, P. L. Jørgensen, K. Pluta, N. J. Krake, B. Fält-Hansen, *J. Org. Chem.*, **57**, 2127 (1992).
46. W.-T. Gao, D.-P. Gao, H. Guo, *Chem. Res. Chin. Univ.*, **4**, 465 (2009).
47. M. S. C. Pedras, M. Suchy, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 2002 (2005).
48. G. M. Coppola, G. E. Hardtmann, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 769 (1979).
49. A. Andreani, L. Greci, G. Tosi, P. Sgarabotto, F. Ugozzoli, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 29 (1988).

50. M. Tanaka, M. Ubukata, T. Matsuo, K. Yasue, K. Matsumoto, Y. Kajimoto, T. Ogo, T. Inaba, *Org. Lett.*, **9**, 3331 (2007).
51. D. Du, L. Li, Z. Wang, *J. Org. Chem.*, **74**, 4379 (2009).
52. S.-C. Lu, X.-X. Zhang, Z.-J. Shi, Y.-W. Ren, B. Li, W. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 2839 (2009).
53. S.-C. Lu, X.-Y. Duan, Z.-J. Shi, B. Li, Y.-W. Ren, W. Zhang, Y.-H. Zhang, Z.-F. Tu, *Org. Lett.*, **11**, 3902 (2009).
54. P. H. Olesen, J. B. Hansen, M. Engelstoft, *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1641 (1995).
55. R. Engqvist, A. Javid, J. Bergman, *Eur. J. Org. Chem.*, 2589 (2004).
56. D. Solé, M.-L. Bennasar, I. Jiménez, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 4535 (2011).
57. A. S. Kumar, P. V. A. Rao, R. Nagarajan, *Synthesis*, 3878 (2011).
58. P. Molina, P. M. Fresneda, M. A. Sanz, C. Foces-Foces, M. C. R. de Arellano, *Tetrahedron*, **54**, 9623 (1998).
59. P. С. Сагитуллин, Т. А. Мельникова, А. Н. Кост, А. с. СССР 394373 (1973).
60. M. A. Abramov, E. Ceulemans, C. Jackers, M. Van der Auweraer, W. Dehaen, *Tetrahedron*, **57**, 9123 (2001).
61. A. Abouabdellah, R. H. Dodd, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2119 (1998).
62. S. Majumder, P. J. Bhuyan, *Synlett*, 1547 (2011).
63. O. Meth-Cohn, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **65**, 1, (1996).
64. Н. М. Власкина, К. Ф. Суздаев, М. Н. Бабакова, В. В. Межерицкий, В. Г. Карцев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 371 (2006). [*Russ. Chem. Bull.*, **55**, 384 (2006).]
65. A. S. Kumar, R. Nagarajan, *Org. Lett.*, **13**, 1398 (2011).
66. H. Zhang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1359 (2002).
67. R. Buksnaitiene, I. Cikotiene, *Synlett*, 2529 (2011).
68. Y. Zheng, A. S. Batsanov, R. M. Edkins, A. Beeby, M. R. Bryce, *Inorg. Chem.*, **51**, 290 (2012).
69. H. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **68**, 5132 (2003).
70. E. Ceulemans, M. Voets, S. Emmers, K. Uytterhoeven, L. Van Meervelt, W. Dehaen, *Tetrahedron*, **58**, 531 (2002).
71. S. Majumder, P. J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 137 (2012).
72. S. Majumder, P. J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 762 (2012).
73. M. S. C. Pedras, S. Montaut, M. Suchy, *J. Org. Chem.*, **69**, 4471 (2004).
74. G. M. Coppola, G. E. Hardtmann, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1117 (1977).
75. M.-L. Bennasar, E. Zulaica, D. Solé, S. Alonso, *Chem. Commun.*, 3372 (2009).
76. H. Zaimoku, T. Taniguchi, H. Ishibashi, *Org. Lett.*, **14**, 1656 (2012).
77. A. P. Ilyn, M. V. Loseva, V. Y. Vvedensky, E. B. Putsykina, S. E. Tkachenko, D. V. Kravchenko, A. V. Khvat, M. Y. Krasavin, A. V. Ivachtchenko, *J. Org. Chem.*, **71**, 2811 (2006).
78. I. Cikotiene, R. Buksnaitiene, R. Sazinas, *Tetrahedron*, **67**, 706 (2011).
79. K. Matsuo, Sh. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 1325 (1994).
80. Y. Miki, H. Hachiken, *Synlett*, 333 (1993).
81. K. Monsieurs, G. Rombouts, P. Tapolcsányi, P. Mátyus, B. U. W. Maes, *Synlett*, 3225 (2006).
82. R. Pathak, J. M. Nhlapo, S. Govender, J. P. Michael, W. A. L. van Otterlo, Ch. B. de Koning, *Tetrahedron*, **62**, 2820 (2006).
83. C. Wang, W. Zhang, S. Lu, J. Wu, Z. Shi, *Chem. Commun.*, 5176 (2008).
84. S. Lu, W. Wang, Y. Yang, Y. Li, Z. Shi, W. Zhang, Z. Tu, *J. Org. Chem.*, **76**, 5661 (2011).
85. S.-C. Lu, W.-X. Wang, P.-L. Gao, W. Zhang, Z.-F. Tu, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 232 (2012).
86. S.-C. Lu, S.-C. Wei, W.-X. Wang, W. Zhang, Z.-F. Tu, *Eur. J. Org. Chem.*, 5905 (2011).

НИИ физической и органической химии
Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mails: sofia1984@inbox.ru

Поступило 5.06.2012