

М. А. Юровская^{1*}, Р. С. Алексеев¹

**НОВАЯ ЖИЗНЬ КЛАССИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
В ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ,
СОДЕРЖАЩИХ ПИРРОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ
(ОБЗОР)**

В обзоре рассмотрены открытые в конце XIX – начале XX в. и незаслуженно забытые на долгие годы классические именные реакции в химии гетероциклических соединений, содержащих пиррольный фрагмент. Развитие новых современных методов в органической химии привело к возрождению таких реакций в настоящее время и раскрыло их огромный синтетический потенциал.

Ключевые слова: индол, карбазол, карболин, пиррол, реакция Бишлера–Мёлау, реакция Бруннера, реакция Ганча, реакция Греббе–Ульмана, реакция Кнорра, реакция Маделунга, реакция Неницеску, реакция Пилоти–Робинсона.

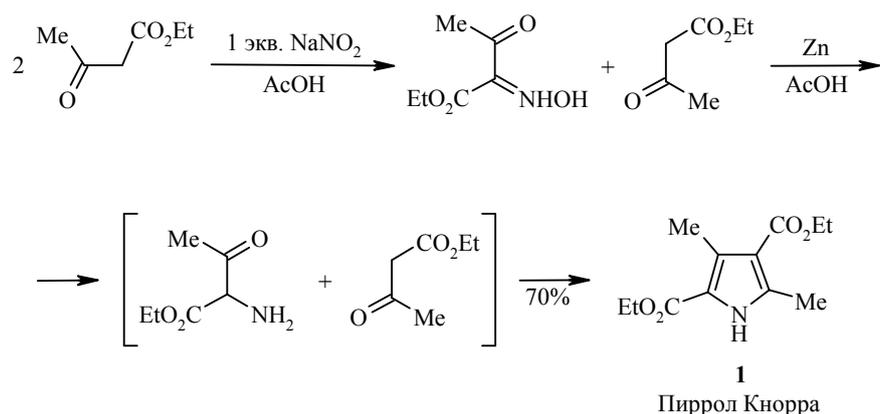
Химия гетероциклических соединений изобилует именными классическими реакциями с различной исторической судьбой. Некоторые из них продолжают занимать ведущее положение в современной синтетической гетероциклической химии. К таким реакциям следует, например, отнести синтез индолов по Фишеру [1], который уже более века продолжает оставаться одним из самых эффективных и широко используемых методов получения разнообразных производных индола, или получение пирролов по Паалю–Кнорру. Другие именные классические реакции были навсегда забыты и представляют лишь исторический интерес, например получение оксиндолов по Хинсбергу [2]. Существует ещё одна категория классических реакций, открытых в конце XIX – начале XX в. и незаслуженно забытых на долгие годы, которые, благодаря развитию синтетической органической химии, в последнее время приобрели новую жизнь и вновь заняли достойное место в арсенале синтетиков-гетероциклических. Именно таким реакциям и посвящён настоящий обзор.

Обзор не даёт исчерпывающей информации по каждой классической реакции. В нем представлены лишь отдельные методы, позволяющие синтезировать гетероциклические структуры, содержащие пиррольный цикл, и примеры их использования, демонстрирующие историческую судьбу каждого из методов от момента открытия до наших дней.

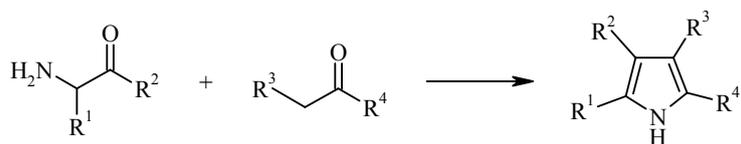
Синтез пирролов по Кнорру

В 1884 г. Л. Кнорр впервые обнаружил, что при взаимодействии 2 моль уксусного эфира с 1 моль нитрита натрия в уксусной кислоте с последующим восстановлением цинком в уксусной кислоте образуется 2,4-диметил-3,5-диэтоксикарбонилпиррол (**1**) (пиррол Кнорра) [3].

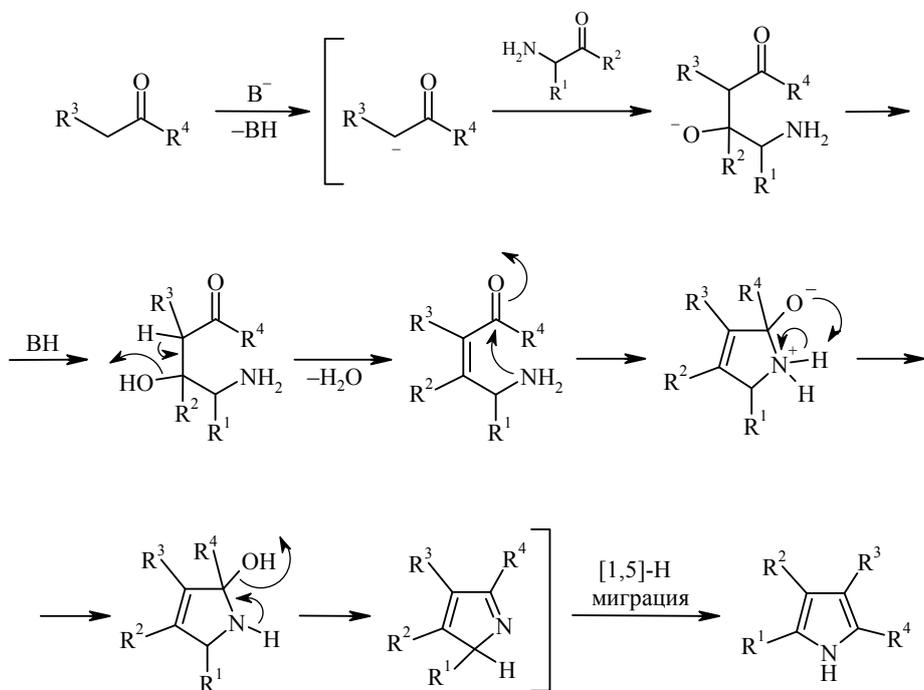
* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.



В общем виде образование производных пиррола конденсацией α -амино-кетонов как таковых или генерируемых *in situ* из гидрохлоридов или изонитрозокетонов с карбонильными соединениями, имеющими активную α -метиленовую группу, принято называть синтезом пирролов по Кнорру, реакцией Кнорра, синтезом Кнорра, или конденсацией Кнорра [4]. Схему реакции можно представить следующим образом:



Предположительный механизм процесса выглядит так:

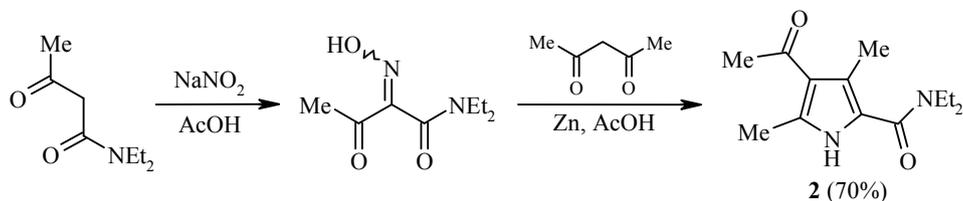


Исходные α -аминокетоны очень легко подвергаются самоконденсации [5], в связи с чем их приходится генерировать *in situ* из гидрохлоридов под действием оснований или восстановлением изонитрозокетонов.

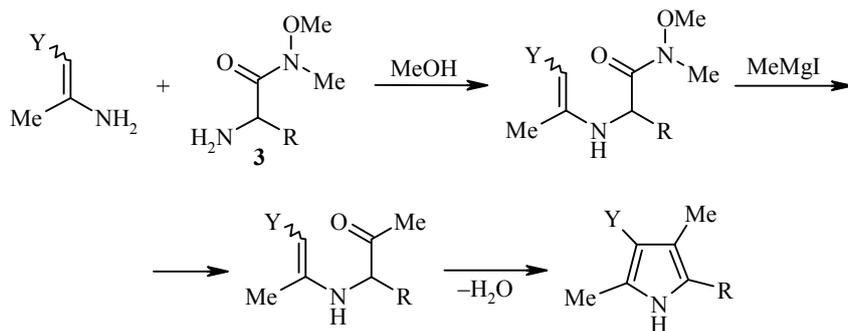
Обращение к методу синтеза пирролов по Кнорру прослеживалось в литературе (правда, в виде разрозненных публикаций) вплоть до 1931 г. Так, в 1902 г. Кнорр и Ланге распространили эту реакцию на различные изонитрозокетоны и карбонильные соединения и выявили зависимость эффективности процесса от строения заместителей R^1 – R^4 [6]. В 1915 г. метод был использован для получения *N*-замещённых пирролов из *N*-алкилированных α -аминокетонов [7]. Остальные ранние публикации касались различных изменений условий реакции и, в частности, генерирования аминокетонов *in situ* из их гидрохлоридов [8] и влияния pH реакционной среды [9].

Спустя более четверти века исследователи снова обратились к пиррольному синтезу Кнорра. С середины 1950-х гг. такие исследования были направлены на поиск эффективных восстановителей для генерирования аминокетонов из изонитрозокетонов. Так, было показано, что использование в качестве восстановителя дитионита натрия в водных растворах обеспечивало высокие выходы замещённых пирролов [10]. Позднее для этих целей было применено каталитическое гидрирование над Pd/C [11].

Другое направление модификации метода Кнорра представлено целенаправленным синтезом производных пиррол-2-карбоксамидов (удобных предшественников для получения порфиринов) из третичных ацетоацетамидов [12]. Оказалось, что *N,N*-диметил- и *N,N*-диэтилацетоацетамиды легко нитрозируются нитритом натрия в уксусной кислоте, а образующиеся оксиминоацетоацетамиды реагируют в условиях реакции Кнорра (Zn–AcOH) с 2,4-пентандионом, давая ожидаемый пиррол **2**.

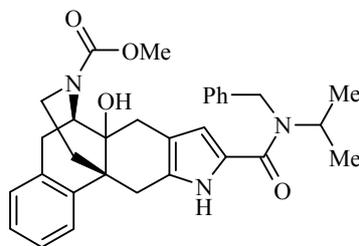


Долгое время препятствием для широкого использования метода Кнорра служил тот факт, что метод нитрозирования для генерирования α -аминокетонов *in situ* ограничивался простыми кетонами. Для более сложных кетонов и, следовательно, для синтеза более разнообразных пирролов подходящий метод генерирования стабильных производных α -аминокетонов отсутствовал. Оригинальное решение этой проблемы было предложено в работах 1990-х гг. [13, 14], в которых был описан простой метод синтеза разнообразных тетразамещённых пирролов через α -аминокетонные интермедиаты, получаемые по методу Вайнреба (синтез кетонов взаимодействием *N*-метил-*N*-метоксиамидов карбоновых кислот с металлоорганическими реагентами) [15]. Применение этого метода к *N*-метил-*N*-метоксиамидам α -аминокислот **3** открывает простой и удобный путь к α -аминокетонам – строительным блокам для синтеза пирролов по Кнорру.



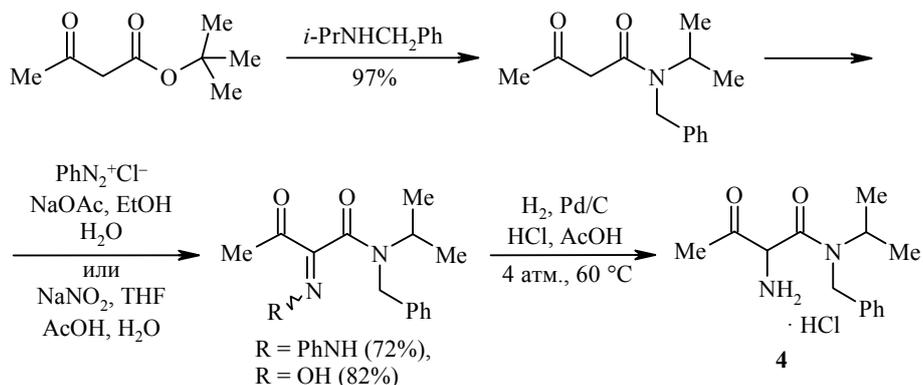
Y = CN, R = H (79%); Y = CN, R = Me (85%); Y = CN, R = *i*-Pr (83%); Y = CO₂Et, R = H (75%);
 Y = CO₂Et, R = Me (85%); Y = COMe, R = H (81%); Y = COMe, R = Me (72%);
 Y = COPh, R = H (73%); Y = COPh, R = *i*-Pr (72%)

Недавно модифицированный метод Кнорра был использован на одной из стадий частичного синтеза потенциального δ -опиодного антагониста SB-342219 [16].



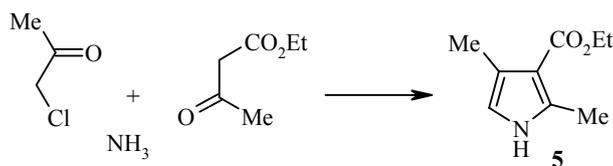
SB-342219

Необходимый для синтеза промежуточный α -аминокетон **4** авторы генерировали *in situ* каталитическим гидрированием соответствующего оксима [16].



Синтез пирролов по Ганчу

В 1890 г. А. Ганч впервые обнаружил, что трёхкомпонентная конденсация хлорацетона, ацетоуксусного эфира и аммиака приводит к образованию этилового эфира 2,4-диметилпиррол-3-карбоновой кислоты (**5**) [17].

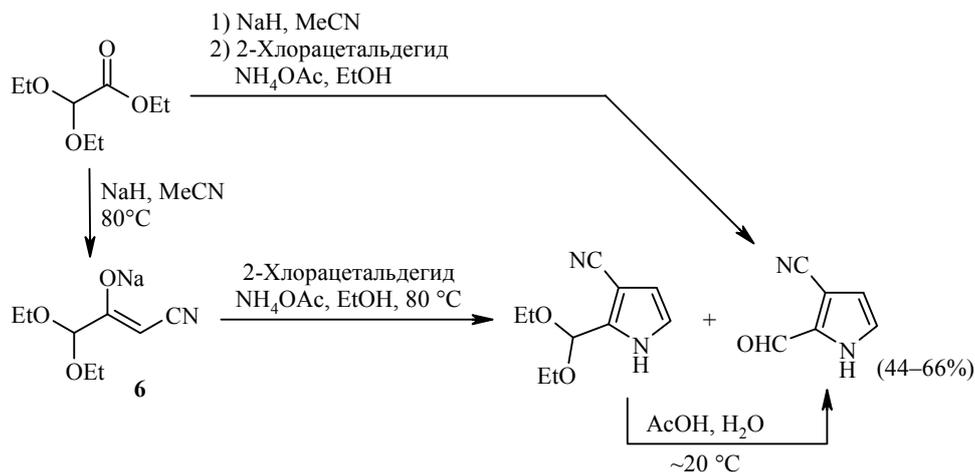


Таким образом, синтез пирролов конденсацией α -галогенкарбонильных соединений, эфиров β -кетокислот и аммиака получил название реакции Ганча [18].

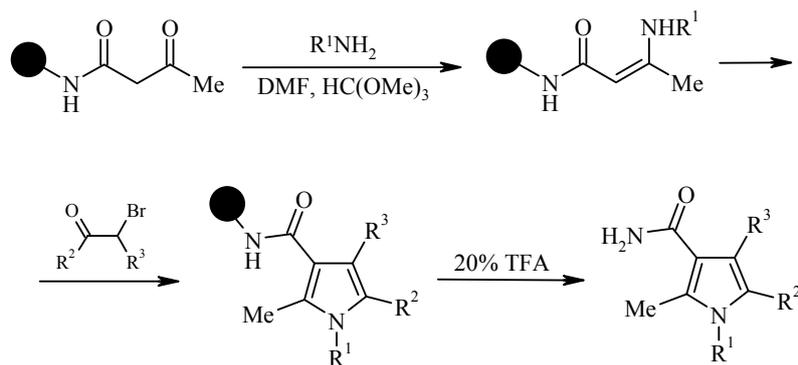
Долгое время синтезу пирролов по Ганчу в литературе уделялось очень мало внимания. Так, авторы работы [19], вышедшей в 1970 г., с удивлением обнаружили, что за 80 лет в литературе было опубликовано не более 10 дополнительных примеров синтеза пирролов этим методом, полученных с выходами не более 45% и с весьма ограниченным набором заместителей. Эти авторы применили метод Ганча в синтезе пирролов с отличными от метильного заместителями в положении 2 и бензильными и *трет*-бутильными эфирами в положении 3. Однако и им не удалось достичь выходов больше 50% и получить *N*-замещённые производные.

Удивительного прогресса достигло использование синтеза пирролов по Ганчу за последние 20 лет, благодаря развитию современных оригинальных синтетических методов, особенно, таких как различные варианты твёрдофазных реакций [20–23].

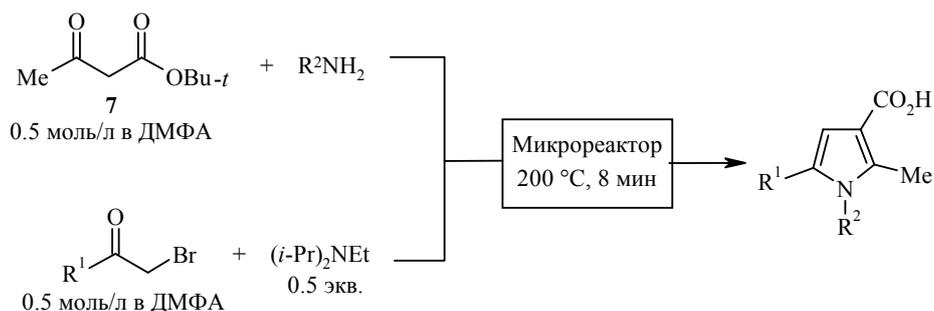
Очень часто ограничением при получении функционализированных пирролов было отсутствие удобных методов синтеза исходных соединений. Оригинальный метод получения 2,3-дикарбонилированных пирролов в однореакторном режиме своим существованием обязан разработке метода синтеза 3-оксо-4,4-диэтоксипиридонитрила (**6**) – прекрасного синтона для метода Ганча [20].



В 1990 г. был предложен эффективный метод твёрдофазного синтеза пирролов по Ганчу на полистирольной смоле Rink- NH_2 с использованием коммерчески доступных первичных аминов и α -бромкетонов, пригодный для автоматизации и создания комбинаторных библиотек [21].

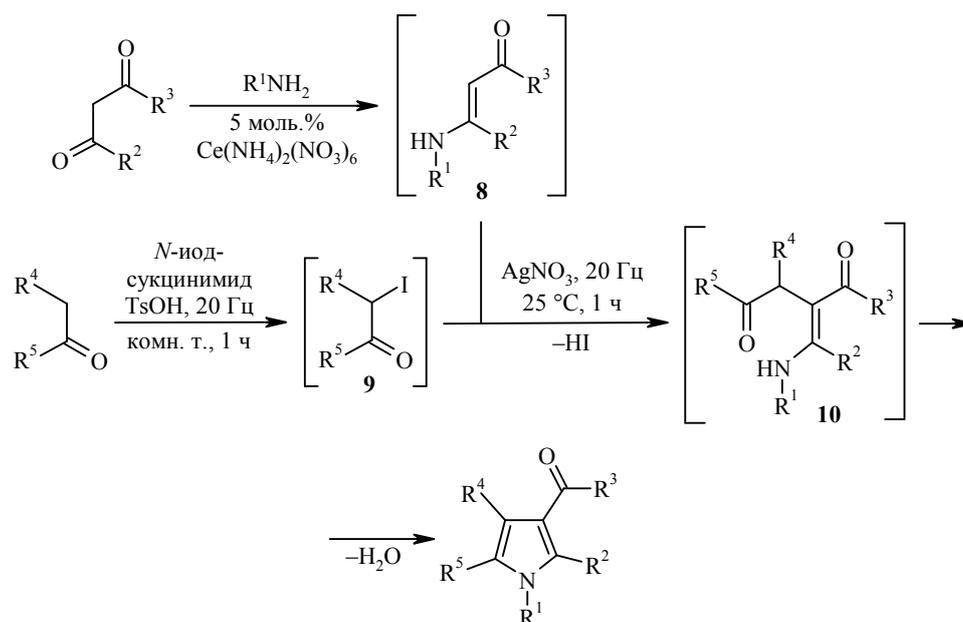


Наряду с синтезом на полимерных носителях, ставшим традиционным для возрождения многих классических реакций, в последние годы появились и другие оригинальные методы синтеза пирролов по Ганчу. Так, в 2010 г. было впервые опубликовано описание одностадийного синтеза полизамещённых пиррол-3-карбоновых кислот в непрерывном потоке в микрореакторе из гидролизуемого *in situ* *tert*-бутилового эфира ацетоуксусной кислоты (**7**), аминов и 2-бромкетонов [22]. Процесс протекает при высокой температуре (~ 200 °C), но позволяет достичь высоких выходов пирролов всего за 8 мин.



R^2NH_2 = аллиламин (62%), циклопропиламин (61%), циклогексиламин (58%),
бутиламин (59%), изобутиламин (54%), этаноламин (40%)

Ещё более оригинальным выглядит механохимический вариант проведения синтеза Ганча [23]. Так, последовательный микрокомпонентный процесс, проводимый в высокоскоростной вибрационной мельнице и включающий взаимодействие кетонов с *N*-иодсукцинимидом и *p*-толуолсульфокислотой с последующим добавлением первичного амина, β -дикарбонильного соединения, нитрата аммония-церия(IV) и нитрата серебра приводит к получению полизамещённых функционализированных пирролов. Этот твёрдофазный одnoreакторный процесс можно рассматривать как сочетание получения α -иодкетонов с обычной версией классического пиррольного синтеза Ганча. Механизм этого процесса может быть представлен как последовательность реакций, начинающаяся с иодирования исходного кетона, затем происходит катализируемое нитратом аммония-церия(IV) взаимодействие первичного амина с β -дикарбонильным соединением с образованием соответствующего β -енамина **8**, который реагирует с иодкетонем **9**, давая соединение **10** и молекулу HI, улавливаемую $AgNO_3$.



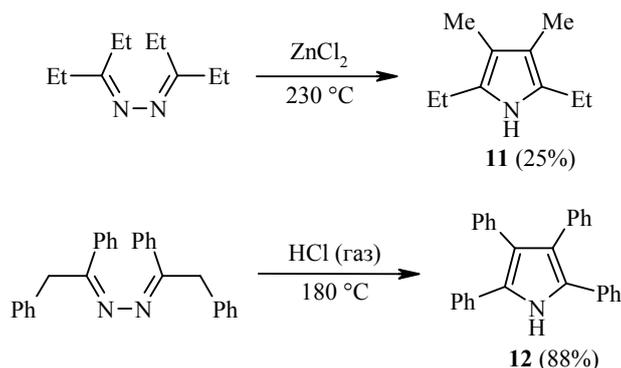
Результаты механохимического синтеза пирролов по Ганчу

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Выход, %
<i>p</i> -Tol	Me	OEt	H	Ph	89
Bu	Me	OEt	H	Ph	85
<i>t</i> -Bu	Me	OEt	H	Ph	83
Bn	Me	OEt	H	Ph	68
NMe ₂	Me	OEt	H	Ph	60
Bu	Pr	OEt	H	Ph	80
Hex	Et	OEt	H	Ph	70
Bu	CH ₂ CO ₂ Et	OEt	H	Ph	61
Bu	Me	OMe	H	Ph	81
Hex	Me	NH ₂	H	Ph	50
Bu	Me	OEt	H	2-нафтил	97
Bu	Me	OEt	H	3-индолил	75
Bu	Me	OEt	H	2-тиенил	97
Bu	Me	OEt	H	<i>t</i> -Bu	67
Bu	Me	OEt	Me	Ph	72
H	Me	OEt	Ph	Ph	54
H	Me	OEt	H	Ph	82
H	Me	OEt	H	4-ClC ₆ H ₄	60

Данные таблицы наглядно демонстрируют эффективность и синтетические возможности этого оригинального метода.

Реакция Пилоти–Робинсона

В 1910 г. О. Пилоти обнаружил, что азин диэтилкетона при нагревании с избытком безводного хлорида цинка до $230\text{ }^\circ\text{C}$ превращается в 3,4-диметил-2,5-диэтилпиррол (**11**) с выходом 25% [4, 24].

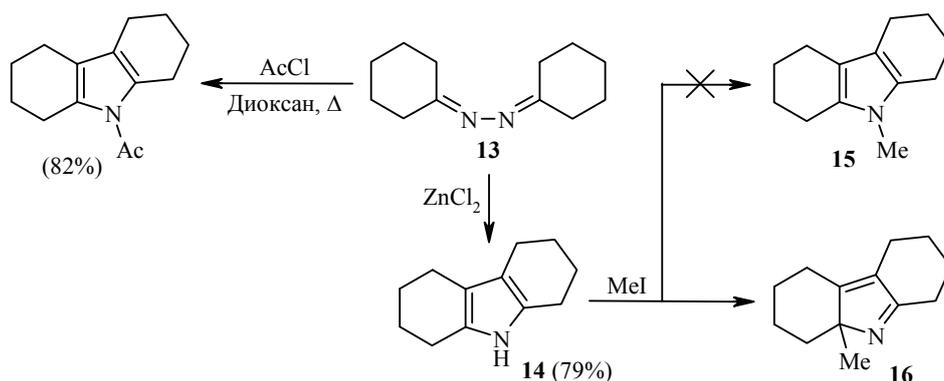


Позднее, в 1918 г., Г. и Р. Робинсон получили 2,3,4,5-тетрафенилпиррол (**12**) с выходом 88% при нагревании азина дезоксибензоина до 180 °С в токе хлористого водорода [25].

Метод получения пирролов нагреванием азинов соответствующих карбонильных соединений в присутствии кислотного агента впоследствии получил название реакции Пилоти–Робинсона [26]. Стоит заметить, что реакция Пилоти–Робинсона – это один из немногих удивительных примеров в химической науке, когда реакция получила название в честь женщины – Гертруды Робинсон [27]. В этой связи правильнее называть данный процесс реакцией Пилоти–Робинсон, а не Пилоти–Робинсона. Однако, поскольку Гертруда и её муж Роберт, работавшие совместно, носили одну фамилию, то сейчас уже сложно сказать, в чью честь реакция получила название.

Позднее в ряде работ [4, 25, 28, 29] предпринимались неудачные попытки распространения данного синтетического метода на азины других карбонильных соединений: масляного и изовалерианового альдегидов, ацетона, циклопентанона, бутирона и ацетофенона. Но лишь азин циклогексанона (**13**) удалось превратить в 2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-карбазол (**14**) при кипячении в тетралине в атмосфере HCl (выход 28%) [30].

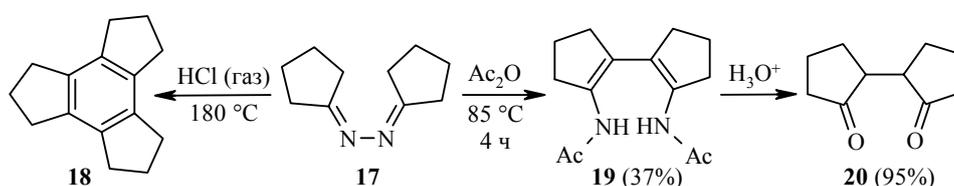
В работе А. Н. Коста и И. И. Грандберга [29] соединение **14** было получено нагреванием азина **13** с безводным хлоридом цинка (выход 79%), а кипячение соединения **13** в диоксане с ацетилхлоридом позволило получить *N*-ацетилоктагидрокарбазол (выход 82%).



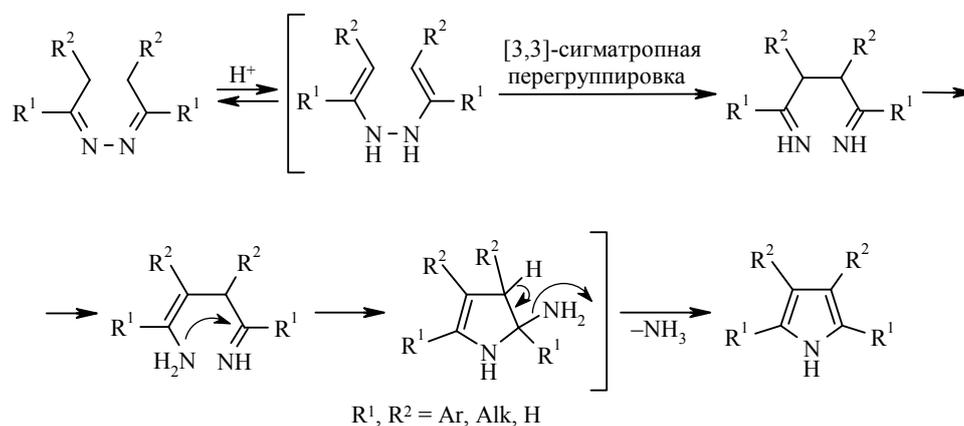
Интересно отметить исторический аспект, связанный с определением строения продукта метилирования октагидрокарбазола **14**, который поставил под сомнение строение самого продукта реакции Пилоти–Робинсона. Перкин

и Планта, впервые синтезировавшие карбазол **14**, обработали его метилиодидом и приписали полученному соединению структуру *N*-метил-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидрокарбазола (**15**) [30]. Однако спустя 40 лет было установлено, что это не так, и алкилирование протекает по атому С-8а карбазола с образованием соединения **16** [31].

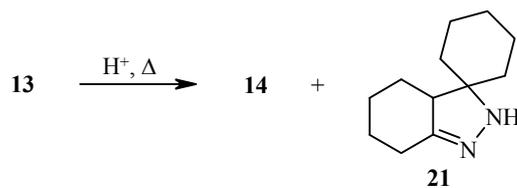
Стоит обратить внимание на необычное поведение азина циклопентанона (**17**) в условиях реакции Пилоти–Робинсона. Так, при попытке циклизации азина **17** в тетрагидронафталине при 180 °С в токе газообразного HCl была выделена тетрациклическая система **18** [32], тогда как при нагревании в уксусном ангидриде с выходом 37% был получен бис-ацетилированный продукт [3,3]-сигматропной перегруппировки **19**, при кислотном гидролизе которого образуется бициклопентил-2,2'-дион (**20**) в виде смеси *мезо*-формы и рацемата [33].



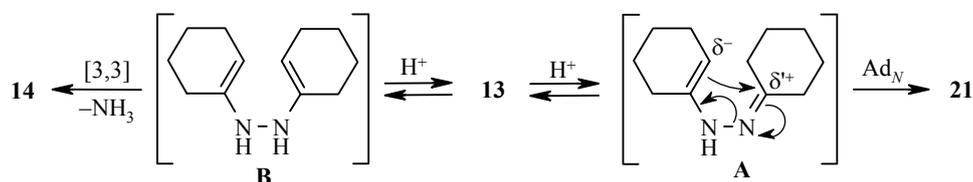
Механизм реакции Пилоти–Робинсона схож с механизмом реакции получения индолов по Фишеру: кислота приводит к таутомерному превращению азина в бис-енгидразин, который претерпевает [3,3]-сигматропную перегруппировку, сопровождающуюся образованием новой связи С–С и разрывом связи N–N, а последующее замыкание пиррольного цикла протекает с отщеплением молекулы аммиака [25, 34]. Подобное предположение о механизме данного превращения было высказано ещё самими авторами этой реакции [25].



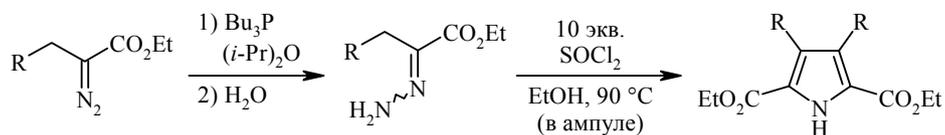
В зависимости от используемого кислотного катализатора реакция Пилоти–Робинсона может сопровождаться образованием побочного соединения – спиропиразолина **21**, структура которого была предложена в работах [35, 36], но подтверждена авторами только данными элементного анализа и цепочкой химических превращений, приводящих в итоге к 1-циклогексил-циклогексену.



Современная ревизия этого процесса [37] в условиях применения кислотного катализа подтвердила образование соединения **21** и выявила драматическую зависимость направления реакции от кислотности среды. Было показано, что уменьшение кислотности среды ведёт к увеличению содержания спиросоединения **21** в реакционной смеси. Это может быть вызвано тем, что в условиях недостаточной кислотности происходит увеличение равновесной концентрации енамино-иминной формы **A**, циклизующейся в спиропиразолин **21**, в то время как для образования карбазола **14** интермедиатом служит бис-енаминная форма **B**, для образования которой необходимо протонирование обоих атомов азота.

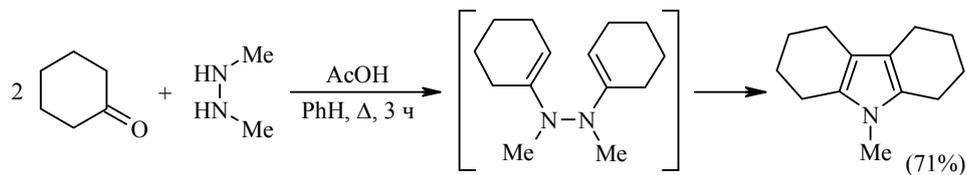


Реакция Пилоти–Робинсона долгое время оставалась невостребованной, однако в последнее время всё чаще начали появляться её модифицированные варианты. В частности, предложены различные методы синтеза пирролов с симметричным расположением заместителей [38], в том числе из диазоэфиров [38, 39], как показано на схеме ниже.



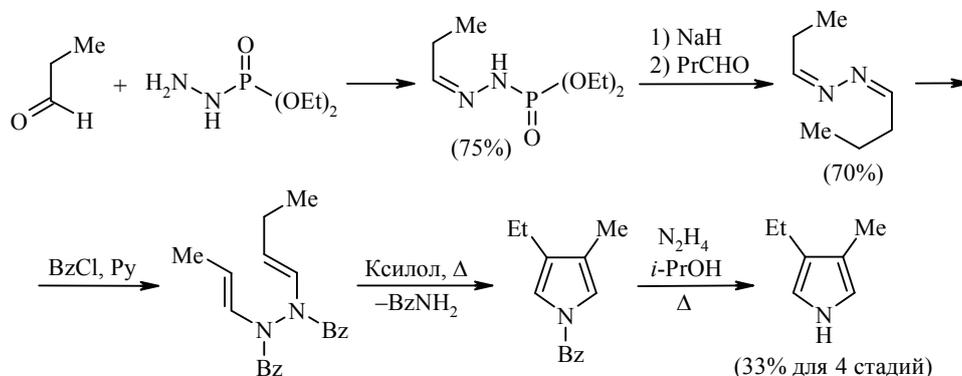
R = Ph (94%), 4-BnOC₆H₄ (74%), BnS (60%), MeSCH₂ (21%)

Образование *N*-метилпирролов из 1,2-диметилгидразина и соответствующих карбонильных соединений [40] является примером, свидетельствующим в пользу [3,3]-сигматропной перегруппировки в реакции Пилоти–Робинсона. В этом случае происходит образование постулированного бис-енгидразинного интермедиата, необходимого для протекания перегруппировки.

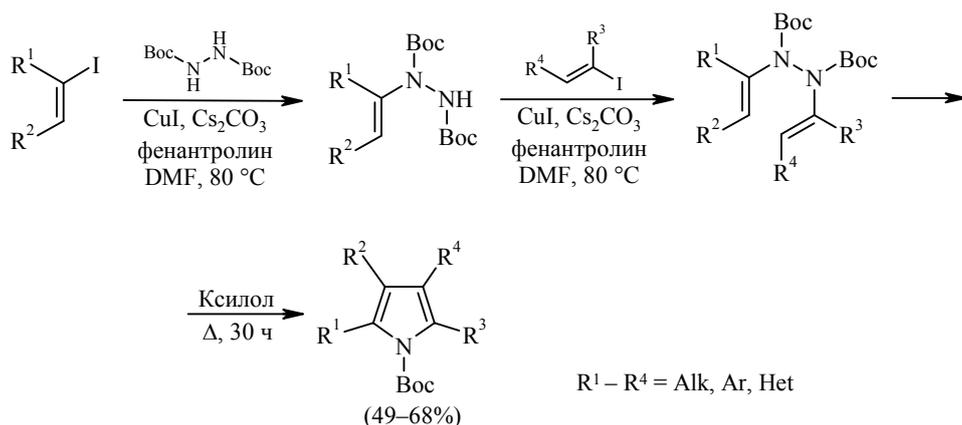


Аналогичная ситуация наблюдается при циклизации азинов кетонов в присутствии метилиодида в качестве алкилирующего агента [41].

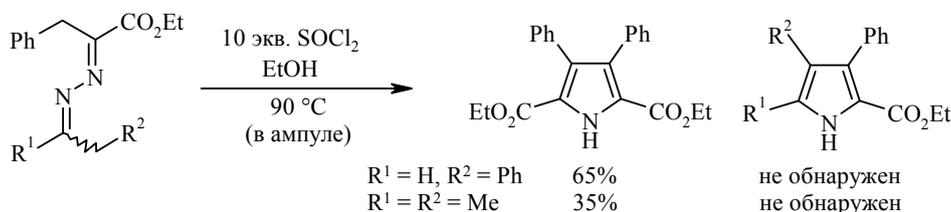
Реакция Пилоти–Робинсона также применяется для синтеза несимметрично замещённых пирролов из соответствующих азинов [42, 43]. В этом случае для образования бис-енгидразина, облегчающего протекание [3,3]-сигматропной перегруппировки, прибегают к предварительному ацилированию азина [43].



Аналогично образование Вос-замещённых пирролов наблюдается при использовании ди-Вос-замещённых бис-енгидразинов, которые могут быть получены при помощи катализа солями Cu(I) [44].

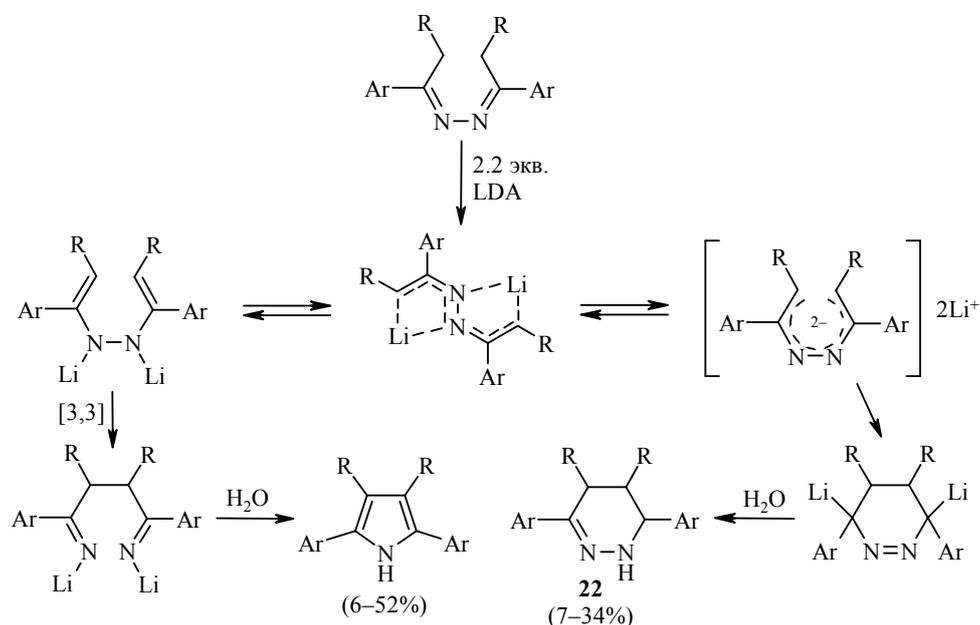


Если не воспользоваться этим приёмом, то из несимметричных азинов можно получить симметрично замещённые пирролы [39], что объясняется образованием термодинамически более выгодного симметричного азина и его последующей циклизацией.



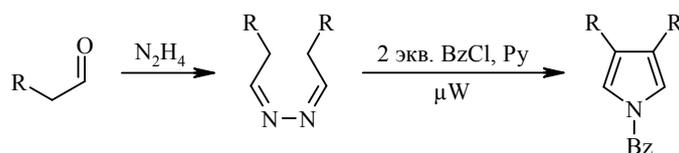
Известен также пример проведения реакции Пилоти–Робинсона в условиях основного катализа, когда в качестве циклизующего агента применяется

диизопропиламид лития (LDA) [45]. В этом случае в качестве побочного продукта может образовываться тетрагидропиридазин **22** (выходы 7–34% в зависимости от температуры и используемого растворителя).

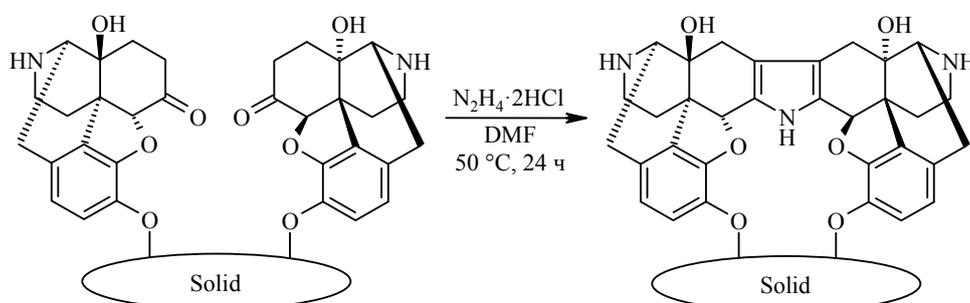


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R = H, Me, Et

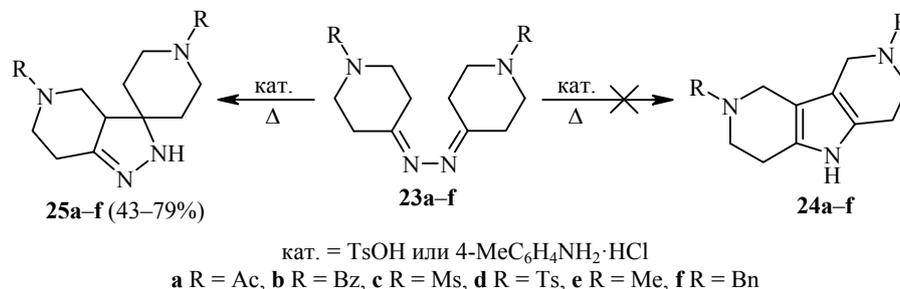
Помимо катализатора могут варьироваться и другие условия проведения данного процесса. В частности, описаны варианты проведения синтеза Пилоли–Робинсона при микроволновом облучении [46], а также в условиях твёрдофазного синтеза для получения аналогов погВНІ – высокоселективного антагониста к-опиоидных рецепторов [47].



R = Me (65%), Et (55%), Pr (52%), *i*-Pr (34%), Bn (40%)



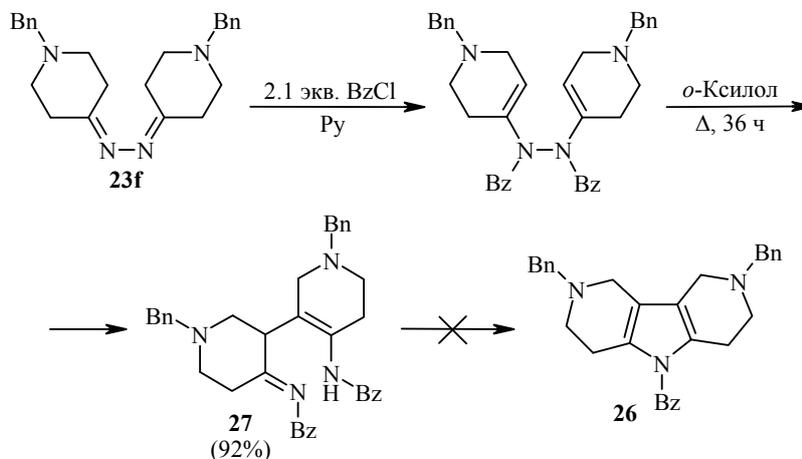
Недавно реакция Пилоти–Робинсона была распространена на азины *N*-замещённых пиперидин-4-онов с целью получения соответствующих 1,2,3,4,6,7,8,9-октагидро-5*H*-пирроло[3,2-*c*:4,5-*c'*]дипиридинов **24a–f** [37]. До этой работы сведений о возможности использования в реакции Пилоти–Робинсона азинов гетероциклических кетонов в литературе не было.



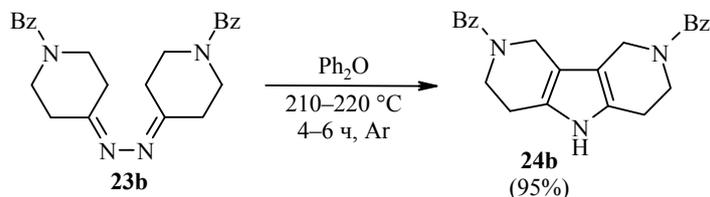
Как и в реакции с карбоциклическим азином **13**, в этом случае в условиях кислотного катализа (TsOH или гидрохлорид *n*-толуидина) единственным направлением реакции является образование спироциклических соединений **25a–f**, структура которых была подтверждена данными спектроскопии ЯМР и РСА (на примере соединения **25e**) [37].

Из приведённого выше механизма реакции Пилоти–Робинсона следует, что необходимым условием осуществления ключевой стадии – [3,3]-сигматропной перегруппировки – является наличие достаточной равновесной концентрации бис-енгидразинной формы. По-видимому, недостаточная концентрация такой формы при использовании указанных кислотных катализаторов и послужила причиной отсутствия диазакарбазолов **24a–f** среди продуктов реакции.

При бис-ацилировании азинов алифатических кетонов образуется необходимая бис-енгидразинная форма, циклизующаяся при кипячении в ксилоле в соответствующий *N*-ацилпиррол с элиминированием амида [43]. Авторы работы [37] исследовали возможность циклизации дибензоильного производного азина **23f** при нагревании в присутствии бензоилхлорида в качестве ацилирующего агента. В результате вместо диазакарбазола **26** удалось выделить продукт сигматропной перегруппировки **27** с выходом 92% [37], что представляет значительный интерес с точки зрения подтверждения маршрута реакции Пилоти–Робинсона.



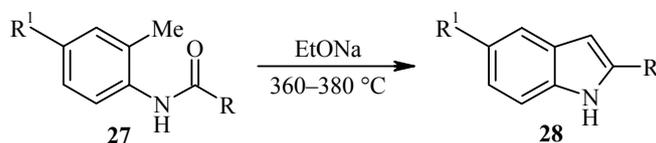
Поскольку реакция Пилоти–Робинсона протекает по механизму [3,3]-сигматропной перегруппировки, авторы предположили, что её можно осуществить при высокой температуре без катализаторов [37]. Однако среди изученных азинов **23a–f** только дибензоилазин **23b** превращался в целевой октагидро-3,6-дизакарбазол **24b** при нагревании в дифенилоксиде до 210–220 °С.



Таким образом, исследования последних лет вернули реакцию Пилоти–Робинсона в современный арсенал методов синтетической химии гетероциклических соединений и выявили тонкие особенности её механизма.

Реакция Маделунга

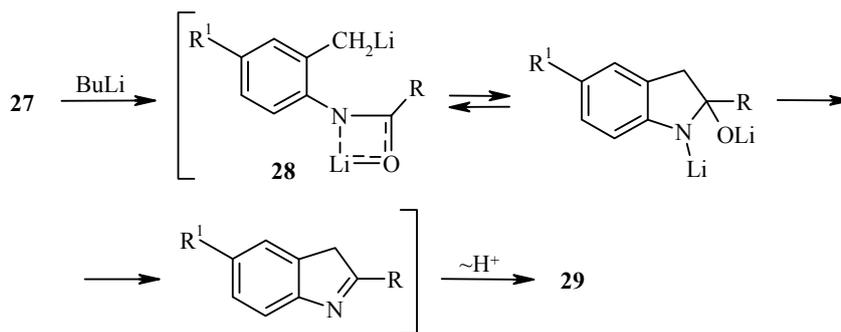
В 1912 г. В. Маделунг впервые обнаружил, что 2-ациламинотолуолы служат подходящими субстратами для синтеза α -замещённых индолов [48]. Впоследствии внутримолекулярная циклизация 2-ациламинотолуолов **27** в индолы **28** в присутствии сильных оснований при высокой температуре получила название реакции Маделунга.



R = Me (60%), Ph (60%)

На долгие годы реакция Маделунга была забыта, по-видимому, из-за очень жёстких условий её проведения. Предпринятые в 1940–1970-е гг. попытки распространения реакции на получение индолов, содержащих различные заместители в бензольном кольце ($R^1 = \text{Hal}$ [49], $R^1 = \text{OAlk}$ [50]), а также с разветвлёнными алкильными заместителями в положении 2 [51] оказались безуспешными.

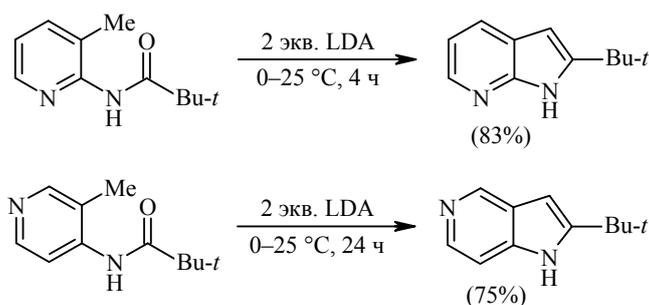
Однако бурное развитие синтетической органической и металлоорганической химии в последующие годы вдохнуло новую жизнь в реакцию Маделунга. Так в 1981 г. появились сведения о возможности литиирования 2-ациламинотолуолов 2 или 3 экв. бутиллития или LDA в ТГФ [52] с образованием биметаллического интермедиата **28**, который при $-20 - +25$ °С легко циклизуется в индолы **29** [53].



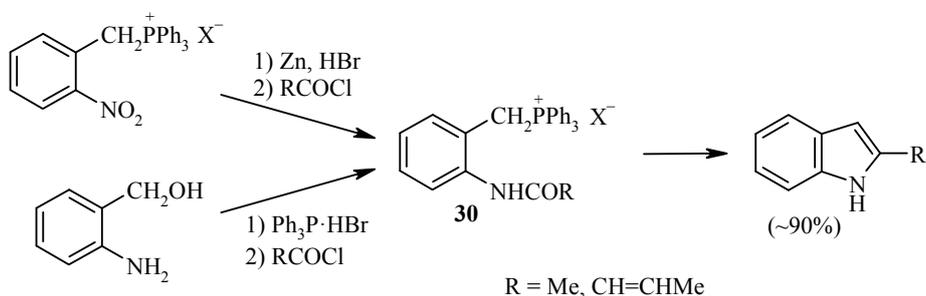
R = Ph, R¹ = H (90%), OMe (80%), Cl (94%);
 R = *t*-Bu, R¹ = H (87%); R = 1-метилциклогексил, R¹ = H (70%); R = 1-адамантил, R¹ = H (59%)

Такая модифицированная реакция Маделунга позволяет получать с высокими выходами разнообразные производные индола, в том числе содержащие различные заместители в бензольном кольце и объёмные заместители в положении 2.

Эту методику удалось распространить и на получение 2-*трет*-бутилзамещённых 7- и 5-азаиндолов [54].

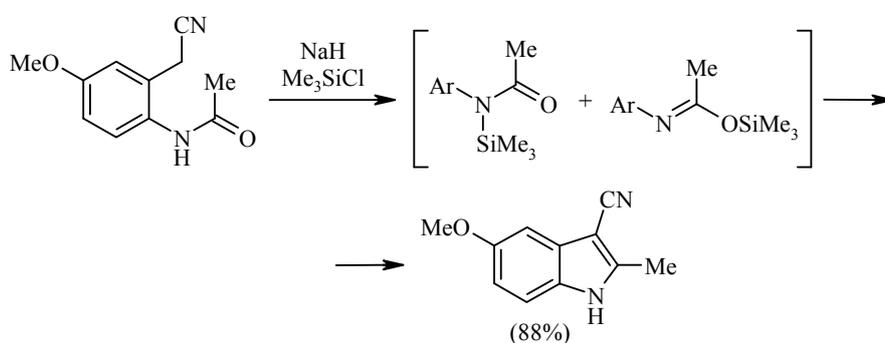
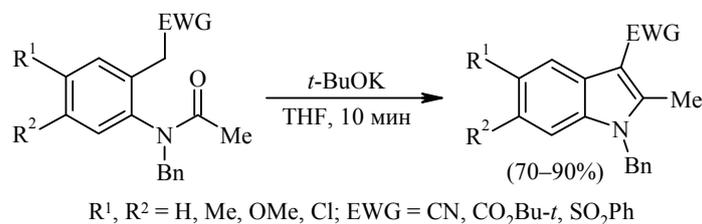


Другая модификация реакции Маделунга заключается в использовании *орто*-ациламинобензилфосфониевых солей **30**. Активация *орто*-алкильного заместителя осуществляется в этом случае за счёт увеличения СН-кислотности бензильного положения и создания хорошей уходящей группы. Фактически процесс представляет собой внутримолекулярную реакцию Виттига [55].

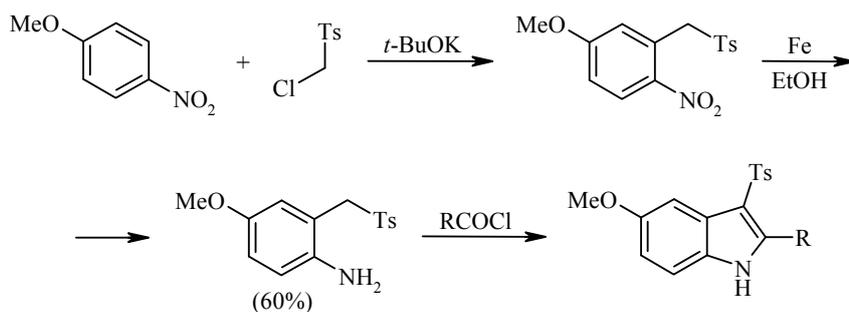


Из приведённых примеров видно, что решающим условием успешной модификации реакции Маделунга является увеличение СН-кислотности

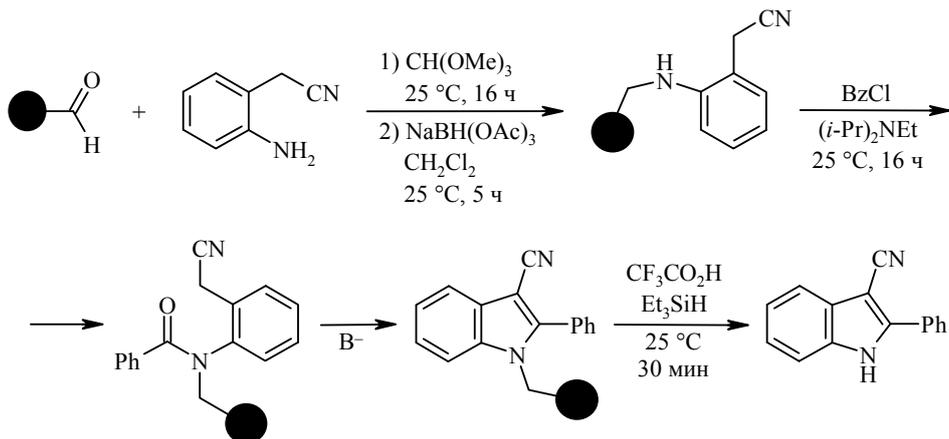
орто-алкильного заместителя. Авторы работы [56] предложили для этой цели использование субстратов, содержащих в *орто*-алкильном заместителе акцепторную группу. Так, *N*-бензилированные и *N*-силилированные анилиды с различными электроноакцепторными группами в метильном заместителе в *орто*-положении к амидной группе легко и с хорошими выходами циклизируются в *N*-бензил- или NH-индолы под действием *tert*-бутилата калия.



Субстраты, необходимые для подобной реакции Маделунга часто получают путем викариозного нуклеофильного замещения (VNS) [57] в нитроароматических соединениях. Можно привести несколько примеров синтеза индолов с использованием на первой стадии VNS-реакции [58].

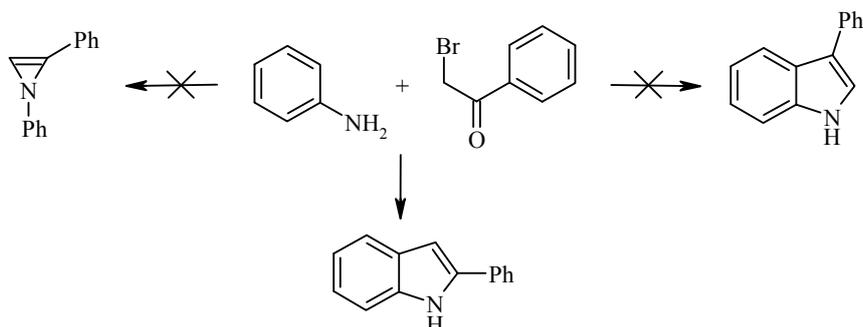


Недавно появилось сообщение об использовании твёрдофазного варианта индольного синтеза Маделунга. Реакция начинается с восстановительного аминирования BAL-resin с использованием *орто*-замещённых анилинов, затем связь смола-анилин ацилируют хлорангидридами различных кислот. Последующая циклизация под действием оснований приводит к образованию индолов после катализируемого трифторуксусной кислотой отщепления от смолы [59].



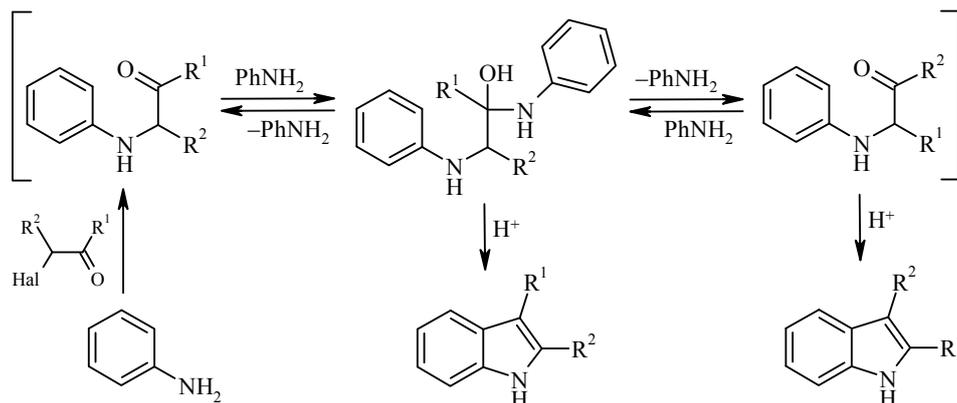
Реакция Бишлера–Мёлау

История открытия метода синтеза арилиндов из анилинов и 2-галогенкетонов очень интересна. В 1881 г. Р. Мёлау [60] при взаимодействии анилина с бромацетофеноном получил кристаллическое вещество с брутто-формулой $C_{14}H_{11}N$, неверно приписав ему структуру 1,2-дифенил-1*H*-азирина (или по старинной номенклатуре – "фенилизоиндола").

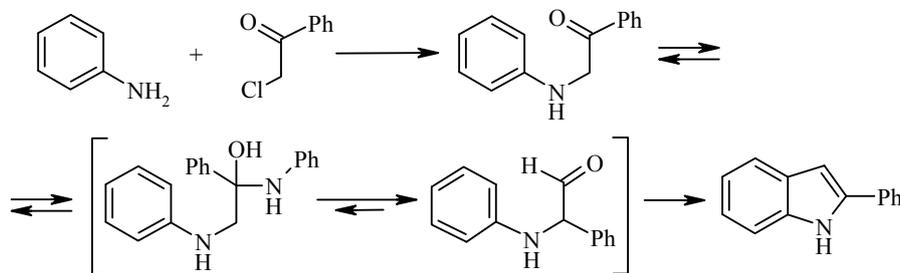


Только спустя 11 лет А. Бишлер [61] предположил, что на самом деле в результате этого превращения образуется 3-фенилиндол. Однако и Бишлер ошибся, поскольку дальнейшие исследования показали, что в действительности продуктом реакции является 2-фенилиндол. Тем не менее, метод синтеза замещённых индолов из ароматических аминов и 2-галогенкетонов получил название реакции Бишлера–Мёлау [62].

В середине XX века исследователи вернулись к этой реакции и выявили интересные особенности её механизма. Оказалось, что алкилирование анилинов α -галогенкетонами приводит к α -(ариламино)кетонам, кислотно-катализируемая циклизация которых осложняется тем, что в присутствии кислотных катализаторов ариламинокетоны могут изомеризоваться перед циклизацией [63–65]. Это приводит к смеси изомерных индолов, если заместители R^1 и R^2 различны.

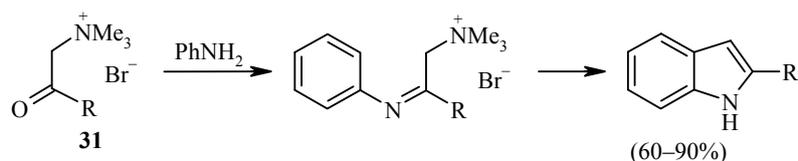


Указанное равновесие (в зависимости от строения кетона) может быть смещено в одну сторону, что обеспечивает региоселективность индольного синтеза. Примером этого может служить образование только 2-фенилиндола при нагревании (фениламино)ацетофенона в присутствии HBr [66].

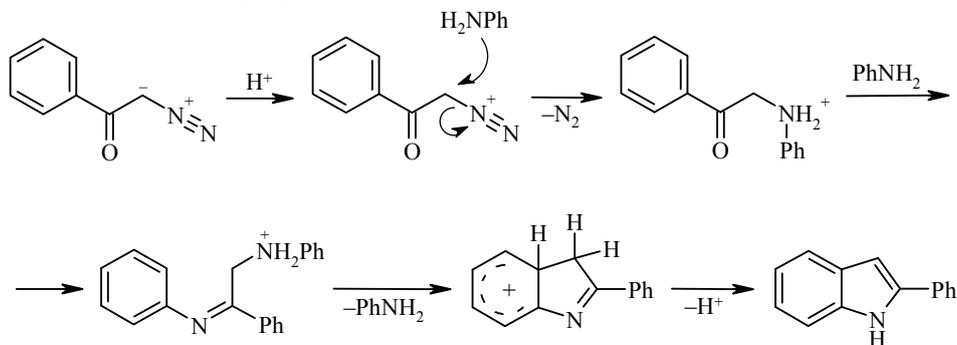


Именно этот неизвестный ранее факт и послужил причиной ошибки А. Бишлера [61], приписавшего продукту реакции строение 3-фенилиндола.

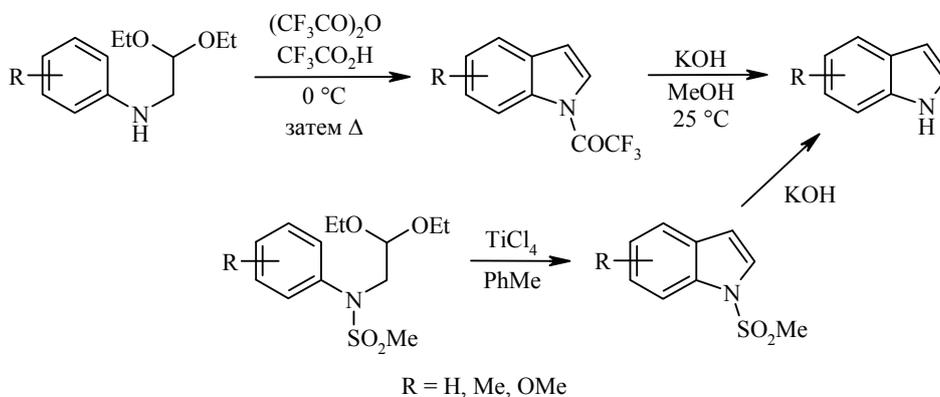
Для того чтобы сделать процесс региоселективным разработана модификация реакции Бишлера. Вместо фенацилбромидов, необходимых для получения (фениламино)ацетофенонов, в реакцию с анилином вводят бромиды (2- R - β -оксоэтил)триметиламмония **31** [67].



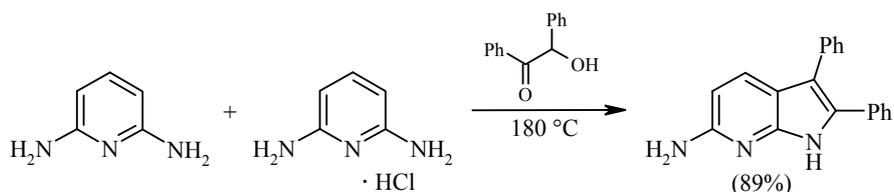
Вместо бромзамещённых кетонов в реакции с анилином можно использовать диазокетоны [68].



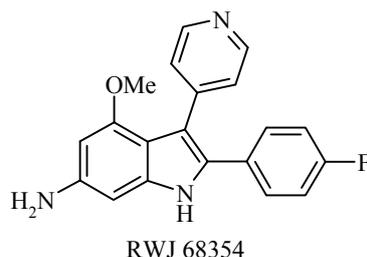
В 1980-е гг. реакция Бишлера–Мёлау была распространена на ацетали 2-[N-(трифторацетил)]- [69] и 2-[N-(метилсульфонил)-2-анилино]ацетальдегида [70], что позволило получать с высокими выходами ранее недоступные этим методом индолы, незамещённые по пиррольному фрагменту.



Поскольку внутримолекулярная циклизация Бишлера–Мёлау носит ярко выраженный электрофильный характер, её удалось распространить только на активированные азиновые субстраты. Так, конденсация 2,6-диаминопиридина с бензоином приводит к соответствующему 7-азаиндолу с выходом 89% [71].

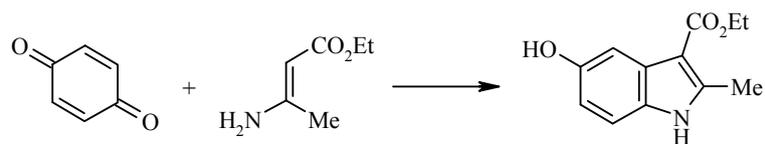


Эффективность метода Бишлера–Мёлау недавно была продемонстрирована использованием его для региоселективного синтеза потенциального ингибитора МАР-киназы – соединения RWJ 68354 [72].



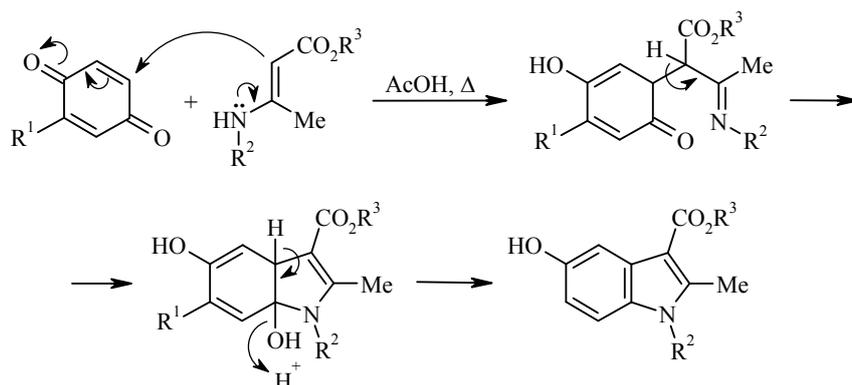
Реакция Неницеску

В 1929 г. К. Неницеску впервые обнаружил, что при взаимодействии *l*-бензохинона с этиловым эфиром 3-аминокротоновой кислоты в кипящем ацетоне образуется этиловый эфир 5-гидрокси-2-метилиндол-3-карбоновой кислоты [73].

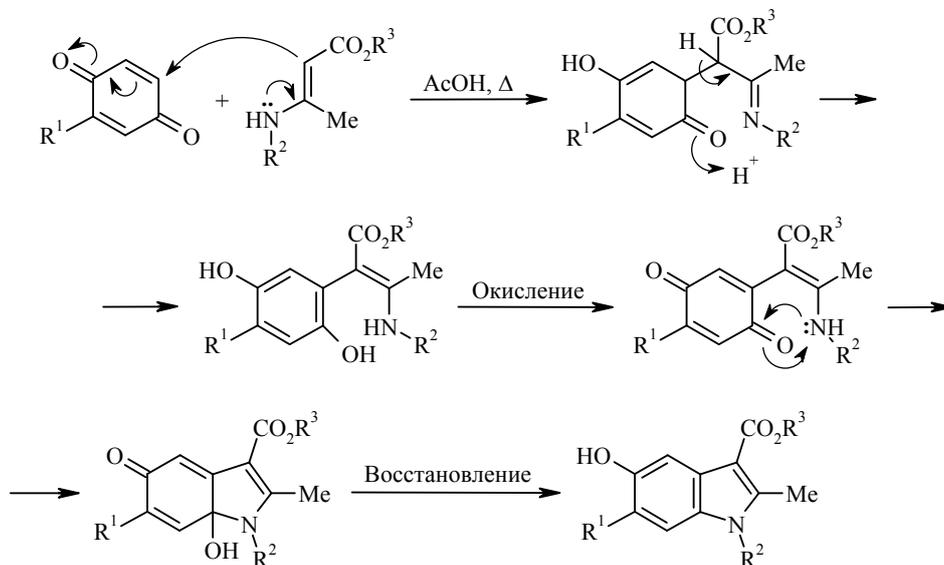


Эта реакция была незаслуженно забыта до 1950-х гг., когда интерес к химии меланина, серотонина и родственных производных 5-гидроксииндола стимулировал исследование разнообразных способов синтеза соединений этого класса. Публикация этого подробного обзора [74] хорошо отражает возросший интерес исследователей к реакции Неницеску.

Существует два возможных механизма реакции Неницеску [75].



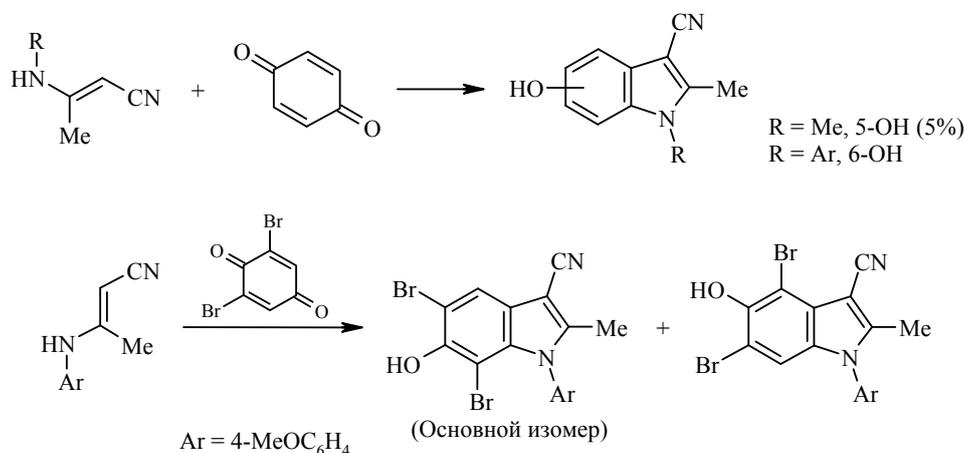
Альтернативный маршрут реакции представлен на следующей схеме:



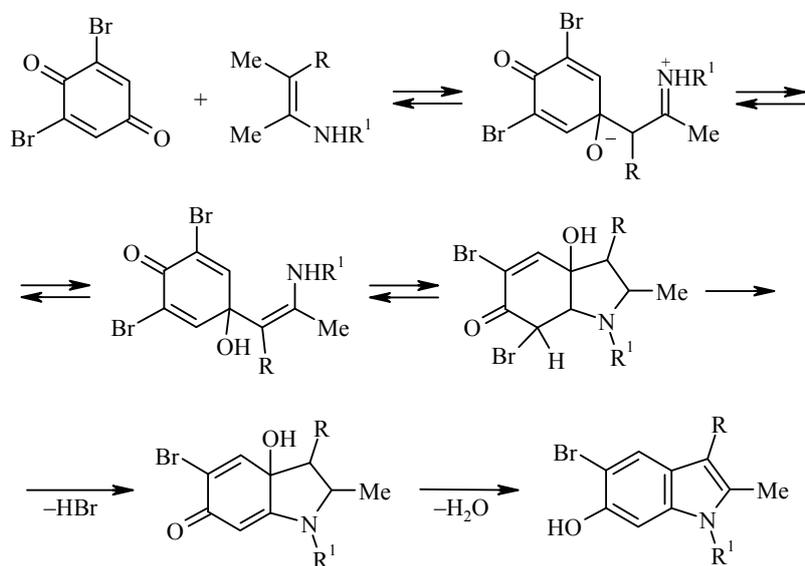
Межмолекулярный процесс окисления–восстановления, по-видимому, включает в себя бимолекулярный комплекс с переносом заряда [76].

Направление реакции Неницеску в значительной степени зависит от строения енамина и гораздо меньше от структуры кетона [74]. Так, на примере 2,6-дибромхинона было показано [77], что при переходе от *N*-метил-к *N*-арил-β-цианоенаминам направление реакции меняется: в первом случае преимущественно образуются 5-гидроксииндолы, во втором – 6-гидрокси-

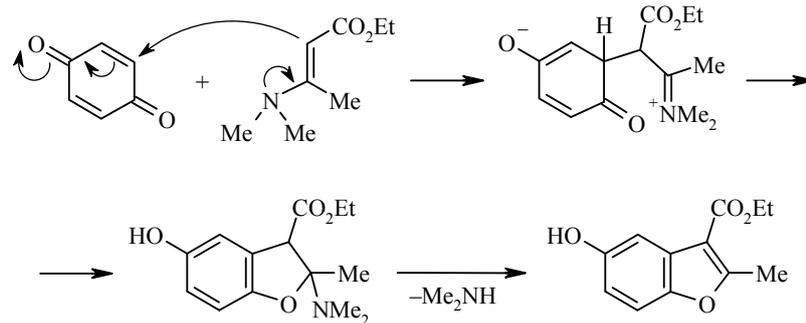
производные. По мере роста электроноакцепторности β -заместителя в исходном енамине увеличивается склонность к образованию 6-гидроксиизомеров. В случае β -нитроенаминов это направление становится доминирующим не только для *N*-арил-, но и для *N*-метиленаминов.



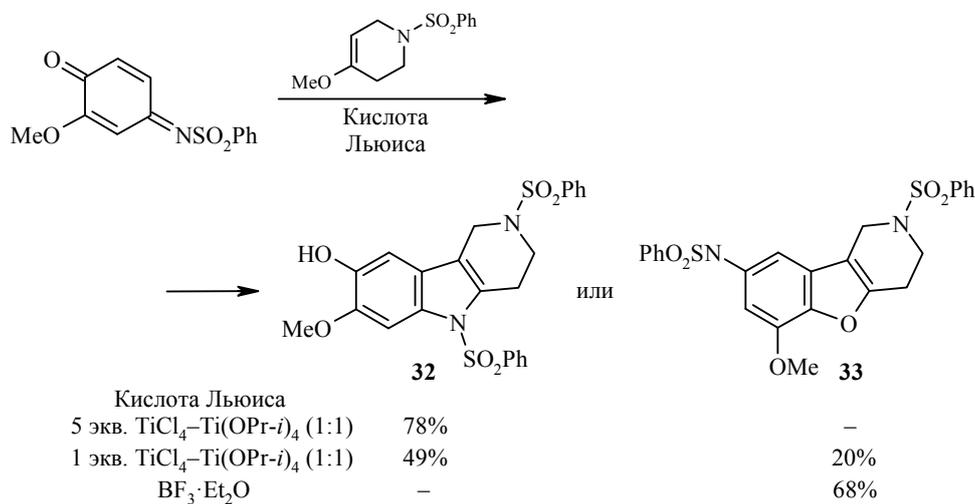
Замена *N*-метильного заместителя на арильный прежде всего сказывается на снижении электронной плотности в β -положении енамина. Это в свою очередь приводит к уменьшению скорости присоединения енамина к хинону, причём менее электронодефицитное положение 2 более чувствительно к такому снижению скорости, чем атом углерода карбонильной группы. Поскольку первый тип присоединения ответственен за образование 5-гидроксииндолов, а второй – 6-гидроксииндолов, то доминирующим процессом становится образование последних. Образование 6-гидроксииндола можно представить следующей схемой:



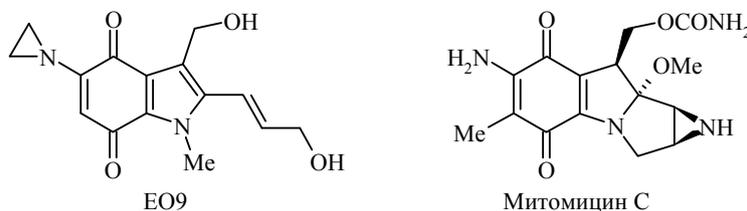
При использовании *N,N*-дизамещённых енаминов в реакции Неницеску вместо 5-гидроксииндолов образуются соответствующие 5-гидроксибензофураны [78, 79].



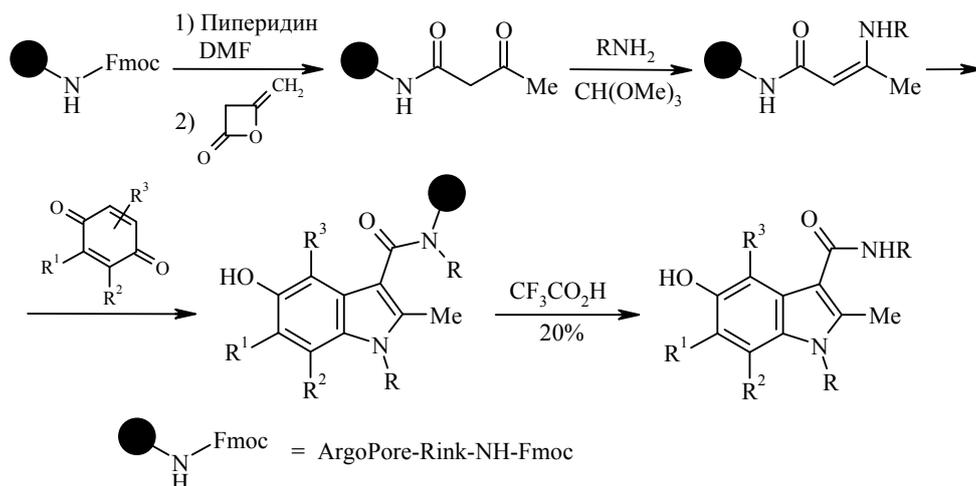
Альтернативой реакции Неницеску можно считать весьма интересный метод получения 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов, основанный на катализируемой кислотами Льюиса циклоконденсации еноловых эфиров пиперидона-4 с 2-метокси-4-(*N*-фенилсульфонил)-1,4-бензохинониминами [80]. Моноимины бензохинона взаимодействуют с еноловым эфиром пиперидона-4 с образованием как γ -карболиновых производных **32**, так и тетрагидробензо[4,5]фууро-[3,2-*c*]пиридинов **33** в зависимости от используемой кислоты Льюиса.



В 1995 г. реакция Неницеску была использована для синтеза ключевого интермедиата при получении нового синтетического индолохинона ЕО9, структура и функции которого близки Митомицину С – антибиотику с противоопухолевой активностью, выделенному из культуры гриба *Streptomyces caespitosus* [81].

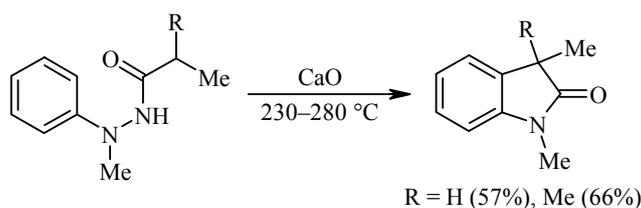


Недавно твёрдофазный вариант индольного синтеза Неницеску был использован для создания большой комбинаторной библиотеки 5-гидроксииндол-3-карбоксамидов [82].



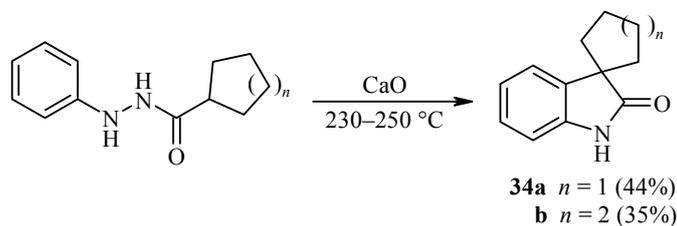
Реакция Бруннера

Открытый в 1896 г. метод синтеза оксиндолов по Бруннеру состоит в нагревании фенилгидразидов кислот при высоких температурах (>200 °C) в основной среде [83, 84].

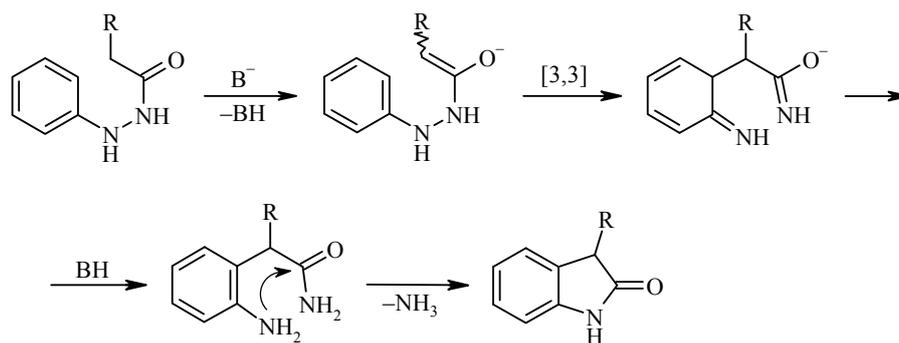


Этот метод был использован для получения 3-изопропилоксиндола [85] и оксиндолов с электронодонорными заместителями в бензольном кольце с умеренными выходами [86]. Только более чем через полвека с момента открытия в обзоре, посвящённом оксиндолам [87], появляется краткое упоминание о методе Бруннера.

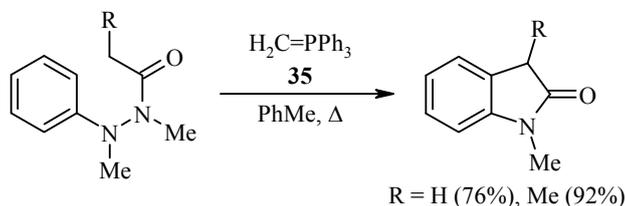
Позднее эта реакция была распространена на получение спиросочленённых оксиндолов **34a,b** [88].



Специальные исследования по перегруппировкам фенилгидразидов в присутствии сильных оснований показали, что механизм данного процесса подобен механизму индольного синтеза Фишера и он протекает через образование енолят-аниона и его последующую [3,3]-сигматропную перегруппировку с разрывом связи N–N и образованием связи C–C [89, 90].

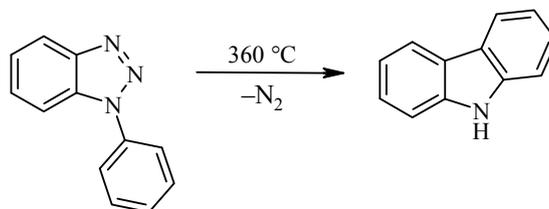


Данный метод не нашёл широкого практического применения, что обусловлено чрезвычайно жёсткими условиями проведения превращения. Однако недавно было предложено использование метилтрифенилфосфорана (**35**) в качестве основного агента, что позволило проводить реакцию Бруннера в более мягких условиях ($\sim 110^\circ\text{C}$) и с высокими выходами [91].



Реакция Гребе–Ульмана

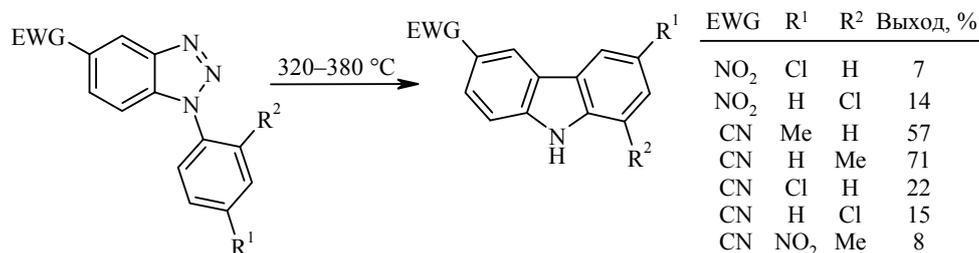
Реакция Гребе–Ульмана, впервые описанная в 1896 г. для синтеза карбазолов, заключается в термическом расщеплении соответствующих 1-арилзамещённых бензотриазолов [92].



В 1904 г. Фритц Ульман предложил метод синтеза необходимых бензотриазолов на основе производных *орто*-нитрохлорбензола и использовал данный способ для получения различных метил- (выходы 67–84%), хлор- (84–98%), аминзамещённых (65%) карбазолов, а также 7*H*-бензо[*c*]карбазолов (73%) [93].

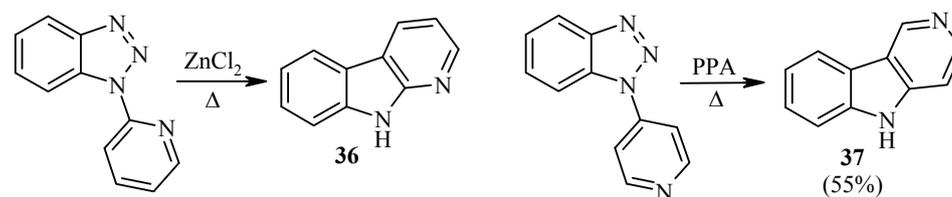
Неоднократно предпринимались попытки синтезировать карбазолы, содержащие электроакцепторные заместители. В частности, 3-нитрокарбазол в условиях реакции Гребе–Ульмана был выделен в следовых количествах, тогда как для 1-нитро-, 3-ацетил- и 3-цианокарбазолов выходы составили 18, 22 и 34% соответственно [94]. 3-Нитрокарбазолы, содержащие в положении 6 электронодонорные заместители (Cl или EtO), получить по реакции Гребе–Ульмана вообще не удалось [95], однако в работе [96] авторам удалось

получить различные замещённые карбазолы, содержащие как электроноакцепторные, так и электронодонорные заместители.

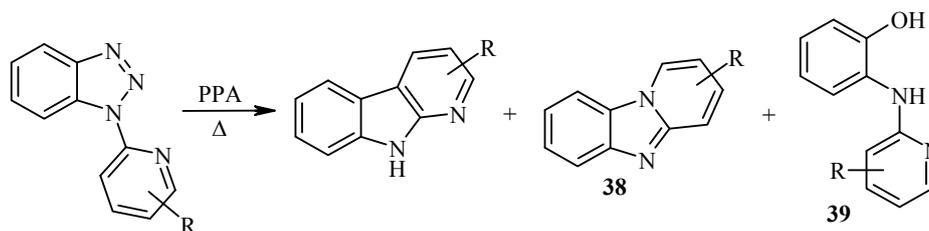


Подробнее с применением реакции Греббе–Ульмана для синтеза различных карбазолов и их химическими свойствами можно ознакомиться в обзоре [97].

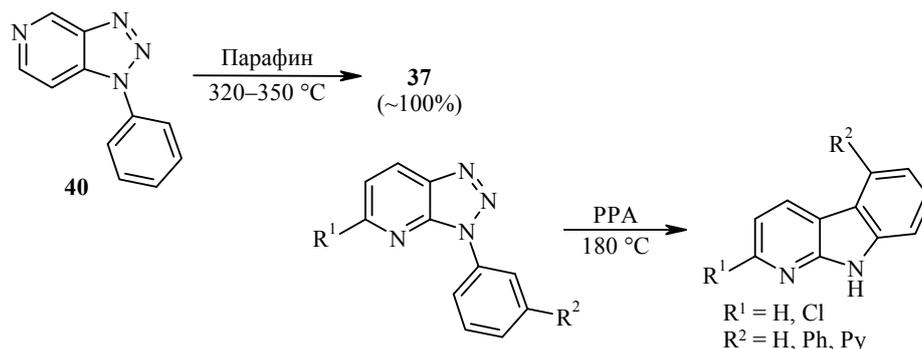
Параллельно с применением для синтеза карбазолов реакция Греббе–Ульмана была использована для получения α -карболина (**36**) [98] и γ -карболина (**37**) [99] из соответствующих 1-пиридилзамещённых бензотриазолов, причём это был первый метод синтеза данных классов соединений.



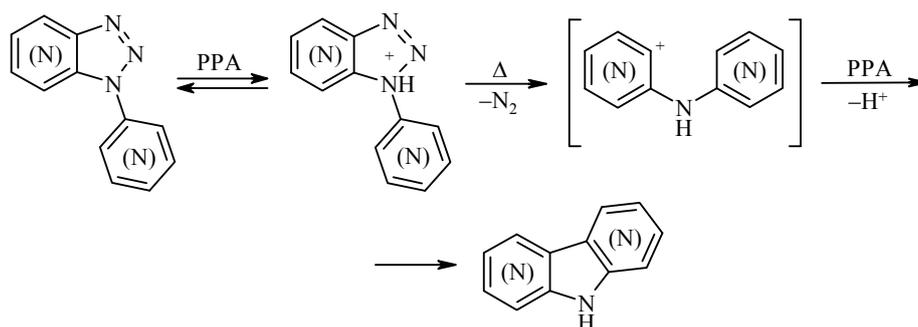
Впоследствии реакция Греббе–Ульмана как синтетический метод была забыта почти на полвека и, по сути, получила второе рождение в работах Павла Нантки-Намирского, который широко использовал её для синтеза как α - [100–104], так и γ -карболиновых [105–108] производных, содержащих заместители различной природы в бензольном и пиридиновом циклах. При получении α -карболинов по реакции Греббе–Ульмана в зависимости от условий проведения процесса и заместителей также образуется пиридо-[1,2-*a*]бензимидазол **38** и/или производное 2-аминофенола **39**.



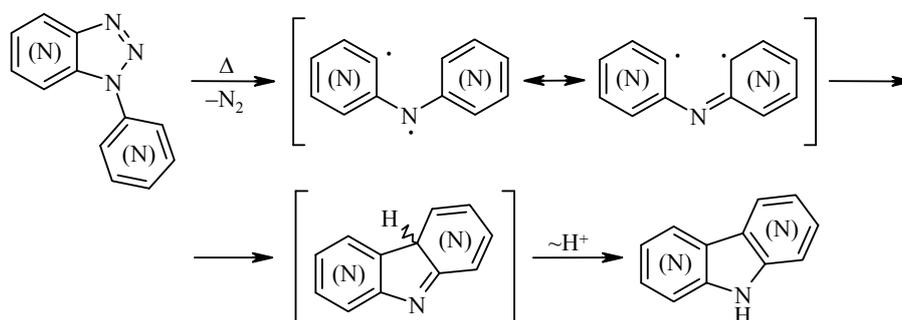
Альтернативный подход к получению карболинов по реакции Греббе–Ульмана основан на использовании соответствующих 1-арилзамещённых триазолопиридинов. Так, О. Бремер в 1934 г. получил γ -карболин с количественным выходом термическим разложением триазоло[4,5-*c*]пиридина **40** в парафине [109]. Аналогичная схема синтеза также была использована для получения α -карболиновых производных в полифосфорной кислоте (ПФК, PPA) [110].



Первые опыты по разложению бензотриазолов в условиях реакции Гребе–Ульмана проводились без использования растворителя [92–94], однако впоследствии стали применять различные реакционные среды. Существенно, что разложение бензо- и пиридо триазолов протекает более гладко и с более высокими выходами в пиродифосфорной кислоте [105–107] и ПФК [111], чем при использовании хлорида цинка [98]. Кроме того, подобные превращения часто осуществляют в парафине [109, 112]. По-видимому, механизм реакции Гребе–Ульмана зависит от используемой среды. Для процесса в кислой среде был предложен следующий механизм [113], включающий образование промежуточного (гет)арильного карбокатиона и последующее внутримолекулярное электрофильное замещение в ароматическом ядре.

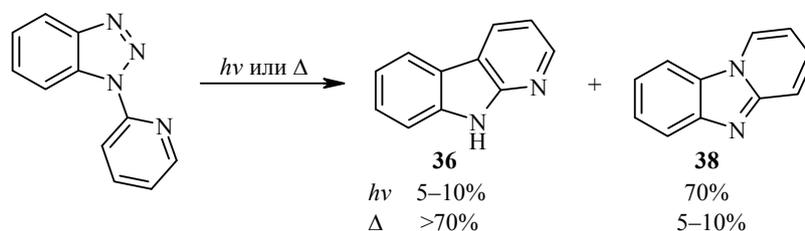


В неполярной апротонной среде (парафин) протонирование невозможно, поэтому более вероятен бирадикальный механизм, предложенный в работе для бензотриазолов [114].

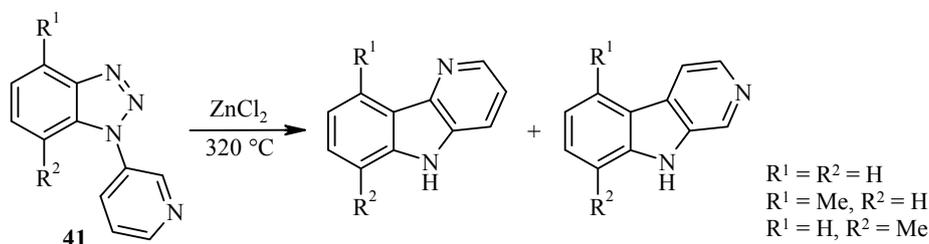


В последнее время появляются всё новые примеры синтеза по Гребе–Ульману карбазолов и карболиновых производных (в т. ч. бензаннелированных) разложением соответствующих триазольных производных как

в условиях термолиты [115–117], так и под действием микроволнового облучения [116, 118, 119], в условиях флеш-вакуумного пиролиза [114] и фотохимического разложения [120–122]. Например, преобладающим продуктом реакции в условиях фотохимического разложения является не α -карболин (36), а пиридобензимидазол 38, тогда как при термолиты наблюдается обратная картина [121].

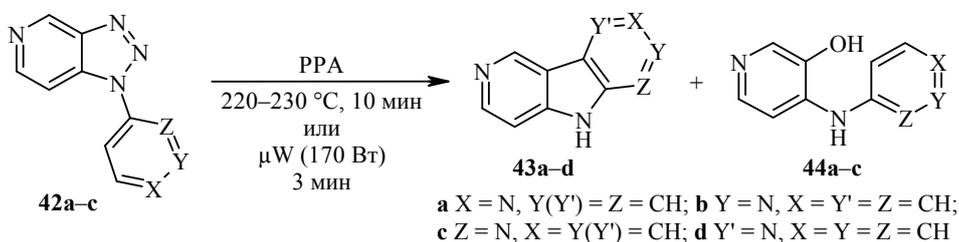


Описаны также попытки получения β - и δ -карболинов по реакции Гребе–Ульмана из бензотриазол 41 [123, 124]. Однако при его разложении образуется смесь β - и δ -карболинов с преобладанием одного из изомеров.



Более подробно с особенностями реакции Гребе–Ульмана и примерами получения различных изомерных карболинов можно ознакомиться в обзорах [125–127].

Очевидно, что при использовании в реакции Гребе–Ульмана различных N(1)-пиридилзамещённых триазолопиридинов 42а–с можно получить соответствующие азакарболиновые производные. Такие попытки неоднократно предпринимались. В частности, синтез 3,6-дизакарбазола (8-аза- γ -карболина) (43а) по реакции Гребе–Ульмана был впервые описан в работе [128], а недавно авторам [117] удалось получить данное соединение с более высоким выходом в условиях термолиты. При микроволновом облучении также было выделено 3-гидроксипроизводное 44b.



Аналогично удалось получить и 6-аза- γ -карболин (43с), попытки синтеза которого по реакции Гребе–Ульмана были безуспешными [109]. Также были получены ранее неизвестные изомерные 7- и 9-аза- γ -карболины 43b,d [117].

Таким образом, обзор наглядно демонстрирует, сколь полезно иногда вновь обратиться к классическим реакциям, модифицировать их в соответствии с современным уровнем развития науки и использовать в практических целях. Мы надеемся, что приведённые в обзоре сведения об исторической судьбе классических именных реакций привлекут внимание широкого круга химиков-гетероциклистов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **16**, 2241 (1883).
2. O. Hinsberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **21**, 110 (1888).
3. L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **17**, 1635 (1884).
4. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Z. Wang (Ed.), Wiley & Sons Inc., 2010, p. 1634.
5. L. Birkofer, *Chem. Ber.*, **80**, 83 (1947).
6. L. Knorr, H. Lange, *Ber.*, **35**, 3001 (1902).
7. G. K. Almström, *Liebigs Ann.*, **409**, 291 (1915).
8. H. Fischer, E. Sturm, H. Friedrich, *Liebigs Ann. Chem.*, **461**, 244 (1928).
9. H. Fischer, H. Beyer, E. Zaucker, *Liebigs Ann. Chem.*, **486**, 55 (1931).
10. A. Treibs, R. Schmidt, R. Zinsmeister, *Chem. Ber.*, **90**, 79 (1957).
11. A. J. Castro, D. D. Giannini, W. F. Greenlee, *J. Org. Chem.*, **35**, 2815 (1970).
12. J. B. Paine, D. Dolphin, *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 1317 (1975).
13. J. M. Hamby, J. C. Hodgess, *Heterocycles*, **35**, 843 (1993).
14. A. Alberola, A. G. Ortega, M. L. Sábada, C. Sañudo, *Tetrahedron*, **55**, 6555 (1999).
15. S. Nahm, S. W. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3815 (1981).
16. R. K. Bellingham, J. S. Carey, N. Hussain, D. O. Morgan, P. Oxley, L. C. Powling, *Org. Process Res. Dev.*, **8**, 279 (2004).
17. A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **23**, 1474 (1890).
18. Дж. Дж. Ли, *Именные реакции*, Бином, Москва, 2006, с. 95.
19. M. W. Roomi, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.*, **48**, 1689 (1970).
20. T. A. Moss, T. Nowak, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 3056 (2012).
21. A. W. Trautwien, R. D. Süßmuth, G. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2381 (1998).
22. A. Herath, N. D. P. Cosfords, *Org. Lett.*, **12**, 5182 (2010).
23. V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem. Commun.*, **49**, 591 (2013).
24. O. Piloty, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **43**, 489 (1910).
25. G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **113**, 639 (1918).
26. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, с. 319.
27. J. A. Olson, K. M. Shea, *Acc. Chem. Res.*, **44**, 311 (2011).
28. W. H. Perkin, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1138 (1925).
29. А. Н. Кост, И. И. Грандберг, *Журн. орган. химии*, **26**, 565 (1956).
30. W. H. Perkin, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **125**, 1503 (1924).
31. B. Robinson, *Tetrahedron*, **20**, 515 (1964).
32. W. H. Perkin, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1138 (1925).
33. H. Posvic, R. Dombro, H. Ito, T. Telinski, *J. Org. Chem.*, **39**, 2575 (1974).
34. B. Robinson, *Chem. Rev.*, **63**, 373 (1963).
35. G. Laber, *Liebigs Ann.*, **588**, 79 (1954).
36. А. Н. Кост, И. И. Грандберг, *Журн. общ. химии*, **25**, 2064 (1955).
37. Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *XTC*, 706 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 584 (2011).]
38. E. Yasui, M. Wada, N. Takamura, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4762 (2009).
39. E. Yasui, M. Wada, S. Nagumo, N. Takamura, *Tetrahedron*, **69**, 4325 (2013).
40. W. Sucrow, G. Chondromatidis, *Chem. Ber.*, **103**, 1759 (1970).
41. H. Posvic, R. Dombro, H. Ito, T. Telinski, *J. Org. Chem.*, **39**, 2575 (1974).

42. B. Robinson, *Chem. Rev.*, **63**, 373 (1963).
43. J. E. Baldwin, J. C. Bottaro, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 624 (1982).
44. M. R. Rivero, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **9**, 973 (2007).
45. Y. Tamaru, T. Harada, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **43**, 3370 (1978).
46. B. C. Milgram, K. Eskildsen, S. M. Richter, W. R. Scheidt, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.*, **72**, 3941 (2007).
47. H. Tanaka, M. Moriwaki, T. Takahashi, *Org. Lett.*, **5**, 3807 (2003).
48. W. Madelung, *Ber.*, **45**, 1128 (1912).
49. W. E. Noland, C. Reich, *J. Org. Chem.*, **32**, 828 (1967).
50. L. Marion, W. R. Ashford, *Can. J. Res.*, **23**, 26 (1945).
51. F. Piozzi, M. R. Langella, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 1382 (1963).
52. R. E. Ludt, J. S. Griffiths, K. N. McGrath, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **38**, 1668 (1973).
53. W. J. Houlligan, V. A. Parrino, Y. Uike, *J. Org. Chem.*, **46**, 4511 (1981).
54. J. A. Turner, *J. Org. Chem.*, **48**, 3401 (1983).
55. M. Eitel, U. Pindere, *Synthesis*, 335 (1989).
56. E. O. M. Orlemans, A. H. Schreunder, P. G. M. Conti, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*, **43**, 3817 (1987).
57. M. Małosza, J. Winarski, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 282 (1987).
58. W. Verboom, E. O. H. Orlemans, H. J. Berga, H. W. Scheltinga, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*, **42**, 5053 (1986).
59. D. A. Wacker, P. Kasireddy, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5189 (2002).
60. R. Möhlau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **14**, 171 (1881).
61. A. Bischler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **25**, 2860 (1892).
62. Дж. Дж. Ли, *Именные реакции*, БИНОМ, Москва, 2006, с. 48.
63. R. M. Cowper, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 1041 (1947).
64. F. Brown, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, 847 (1948).
65. K. LeRoi Nelson, R. L. Seefeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5957 (1958).
66. A. F. Crowther, F. G. Mann, D. Pudie, *J. Chem. Soc.*, 58 (1943).
67. С. И. Завьялов, А. Г. Завозин, О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 509 (1991).
68. C. E. Blades, A. L. Wilds, *J. Org. Chem.*, **21**, 1013 (1956).
69. J. E. Nordlander, D. B. Catalane, K. D. Kotian, R. M. Stevens, J. E. Haky, *J. Org. Chem.*, **46**, 779 (1981).
70. R. J. Sundberg, J. P. Laurino, *J. Org. Chem.*, **49**, 249 (1984).
71. J. Bernstein, W. A. Lott, E. Shaw, B. Stearns, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1151 (1947).
72. J. R. Henry, J. H. Dodd, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8763 (1998).
73. C. D. Nenizescu, *Bull. Soc. Chim. Romania*, **11**, 37 (1929).
74. G. R. Allen, Jr., *Org. React.*, **20**, 337 (1973).
75. Дж. Дж. Ли, *Именные реакции*, БИНОМ, Москва, 2006, с. 245.
76. J. L. Bernier, J. P. Henichart, *J. Org. Chem.*, **46**, 4197 (1981).
77. В. М. Любчанская, Л. А. Саркисова, Л. М. Алексева, Е. Ф. Кулешева, Ю. Н. Шейнкер, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 9–10, 108 (1992).
78. G. Domschke, *J. Prakt. Chem.*, **32**, 140 (1966).
79. Ф. А. Трофимов, Т. И. Муханова, А. Н. Гринёв, В. И. Шведов, *Журн. орган. химии*, **3**, 2185 (1967).
80. T. A. Engler, J. Wanner, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6135 (1997).
81. M. Kinugawa, H. Arai, H. Nishikawa, A. Sakaguchi, T. Ogasa, S. Tomioka, M. Kasai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2677 (1995).
82. D. M. Ketcha, L. J. Wilson, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6253 (2000).
83. K. Brunner, *Monatsh. Chem.*, **17**, 4379 (1896).
84. K. Brunner, *Monatsh. Chem.*, **18**, 95 (1897).
85. H. Schwarz, *Monatsh. Chem.*, **24**, 568 (1903).
86. G. Wahl, *Monatsh. Chem.*, **38**, 525 (1918).
87. W. C. Sumpter, *Chem. Rev.*, **37**, 443 (1945).

88. R. F. Moore, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, 3475 (1951).
89. C. von Rohrscheidt, H. Fritz, *Liebigs Ann. Chem.*, 680 (1978).
90. Y. Endo, T. Uchida, K. Shudo, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2113 (1997).
91. K. Hisler, A. G. J. Commeureuc, S. Z. Zhou, J. A. Murphy, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 3290 (2009).
92. C. Graebe, F. Ullmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **291**, 16 (1896).
93. F. Ullmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **322**, 82 (1904).
94. R. W. G. Preston, S. H. Tucker, J. M. L. Cameron, *J. Chem. Soc.*, 500 (1942).
95. A. V. Blom, *Helv. Chim. Acta*, **4**, 1036 (1921).
96. G. G. Coker, S. G. P. Plant, P. B. Turner, *J. Chem. Soc.*, 110 (1951).
97. N. Campbell, B. M. Barclay, *Chem. Rev.*, **40**, 360 (1947).
98. W. Lawson, W. H. Perkin, Jr., R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **125**, 626 (1924).
99. R. Robinson, S. Thornley, *J. Chem. Soc.*, **125**, 2169 (1924).
100. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **23**, 331 (1966).
101. P. Nantka-Namirski, J. Kalinowski, *Acta Pol. Pharm.*, **27**, 533 (1970).
102. P. Nantka-Namirski, J. Kalinowski, *Acta Pol. Pharm.*, **28**, 219 (1971).
103. P. Nantka-Namirski, J. Kalinowski, *Acta Pol. Pharm.*, **30**, 1 (1973).
104. P. Nantka-Namirski, J. Kalinowski, *Acta Pol. Pharm.*, **31**, 137 (1974).
105. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **18**, 391 (1961).
106. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **18**, 449 (1961).
107. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **19**, 229 (1962).
108. P. Nantka-Namirski, J. Zieleniak, *Acta Pol. Pharm.*, **34**, 455 (1977).
109. O. Bremer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **514**, 279 (1934).
110. P. Nantka-Namirski, L. Kaczmarek, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **30**, 569 (1978).
111. R. H. Freak, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 2013 (1938).
112. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, А. С. Волчков, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 12, 33 (2000).
113. J. Kalinowski, A. Rykowski, P. Nantka-Namirski, *Pol. J. Chem.*, **58**, 125 (1984).
114. A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.*, **98**, 409 (1998).
115. C. Rivalle, C. Ducroeq, E. Bisagni, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 138 (1979).
116. A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, B. de Pascual-Teresa, F. Gago, M. M. Rodrigo, M. Ballesteros, *J. Org. Chem.*, **61**, 5587 (1996).
117. P. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1326 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 1235 (2012).]
118. A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2673 (1993).
119. A. Beauchard, H. Chabane, S. Sinbandhit, P. Guenot, V. Thiéry, T. Besson, *Tetrahedron*, **62**, 1895 (2006).
120. A. J. Hubert, *Chem. Commun.*, 328 (1969).
121. A. J. Hubert, *J. Chem. Soc. C*, 1334 (1969).
122. L. K. Mehta, J. Parrick, F. Payne, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1261 (1993).
123. E. Späth, K. Eiter, *Chem. Ber.*, **73**, 719 (1940).
124. K. Eiter, A. Nezval, *Monatsh. Chem.*, **81**, 404 (1950).
125. А. А. Семёнов, В. В. Толстихина, *ХГС*, 435 (1984). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **20**, 345 (1984).]
126. P. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1123 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 889 (2009).]
127. О. Б. Смирнова, Т. В. Головки, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **44**, № 12, 6 (2010).
128. E. Koenigs, P.-L. Nantka, *Chem. Ber.*, **74**, 215 (1941).

¹ Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 3.09.2013