

А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина

## ХИМИЯ ИНДОЛОПИРИДИНОВ С УЗЛОВЫМ ГЕТЕРОАТОМОМ

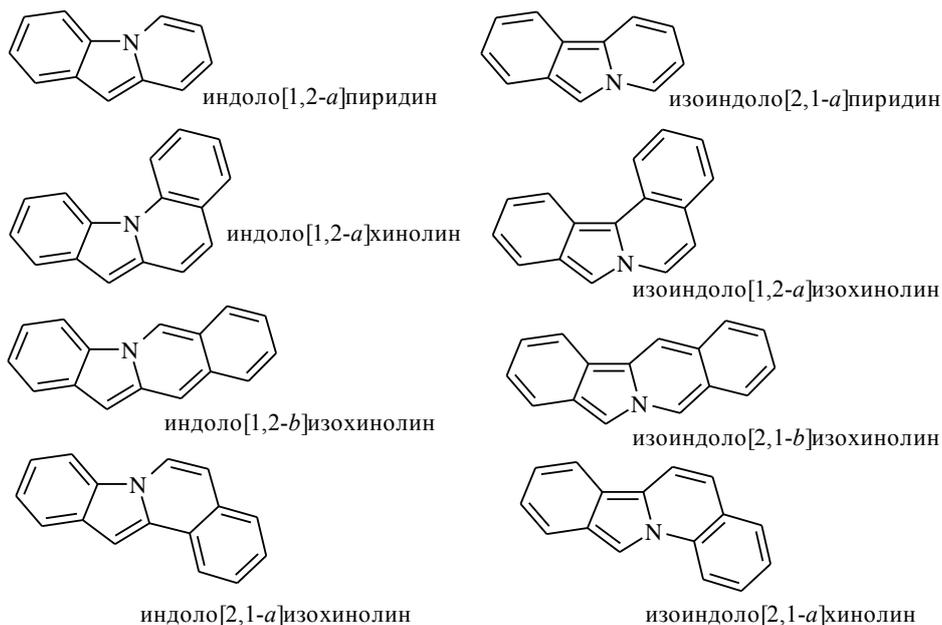
(ОБЗОР)

Впервые систематизированы литературные данные о методах синтеза и реакциях индолопиридинов с одним узловым гетероатомом и их бензанелированных производных.

**Ключевые слова:** индоло[1,2-*a*]пиридины, изоиндоло[2,1-*a*]пиридины, индоло[1,2-*a*]хинолины, изоиндоло[1,2-*a*]изохинолины, индоло[1,2-*b*]изохинолины, изоиндоло[2,1-*b*]изохинолины, индоло[2,1-*a*]изохинолины, изоиндоло[2,1-*a*]хинолины.

Обзорная литература по химии индола, пиридина и их бензопроизводных чрезвычайно обширна. В то же время для этих циклов мало изучены и до сих пор не получили достаточно полного освещения вопросы синтеза и реакционной способности индолопиридинов и индолохинолинов (или бензоиндолизинов) – группы соединений, в которых индольное ядро конденсировано с пиридиновым таким образом, что атом азота является общим (узловым) для этих циклов. Лишь опубликованная в 1990 г. работа [1] содержит небольшой раздел (16 ссылок), касающийся методов синтеза индолопиридинов. Между тем некоторые природные соединения (например, растительные алкалоиды криптаусталин и криптовалин [2], проявляющие курареподобное действие, или фаскаплисин [3] – красный пигмент морской губки) обладают антимикробным действием и имеют структурную основу частично восстановленного индолаизохинолина. Среди синтетических производных индолопиридинов и их бензоаналогов найдены вещества, обладающие технически полезными свойствами (оптические отбеливатели [4], красители, люминофоры и активные лазерные среды [5–7]), а также биологической активностью [8–11]. Поскольку индолопиридины с узловым гетероатомом включают индолизиновый фрагмент, следует напомнить, что некоторые гидроксипроизводные пергидроиндолизина обладают выраженным действием против вируса иммунодефицита человека [12], противораковой активностью [13] и обезболивающим эффектом (например, алкалоиды кастаноспермин, свейнсонин) [13].

В настоящем обзоре суммированы данные по методам синтеза и реакциям индолопиридинов, их бензопроизводных и продуктов частичного гидрирования указанных соединений, построенных на основе следующих восьми базовых систем :

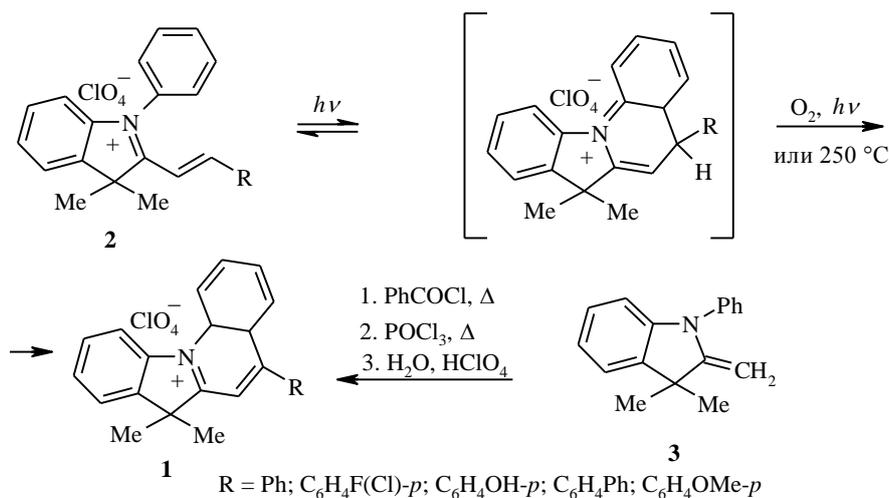


## 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ИНДОЛОПИРИДИНОВ

Известные к настоящему времени подходы к формированию индолопиридиновой системы можно сгруппировать следующим образом: 1) циклизация замещенных индолов; 2) гетероциклизация  $\alpha$ -бензилпиридинов и их производных; 3) циклизация N-метилов пиридиния и других цвиттер-ионов; 4) другие типы формилирования индолопиридинов.

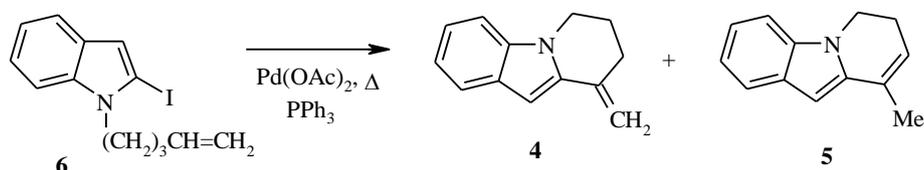
### 1.1. Циклизация замещенных индолов

В серии работ польских ученых [5, 7, 14] описан фотохимический и термический синтез индоло[1,2-*a*]хинолиновых солей **1** дегидроциклизацией перхлоратов 3,3-диалкил-2-(арилэтенил)-1-фенил-3Н-индолия **2**. Соль **1** (R = Ph) получена встречным синтезом из 2-метиленпроизводного



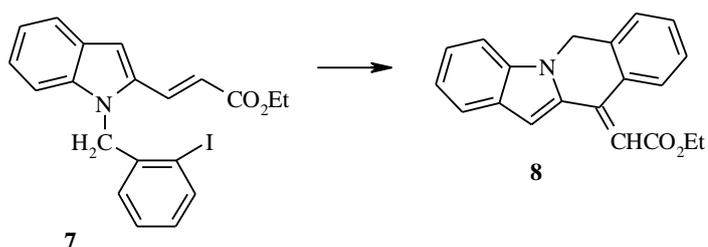
индола **3**. Перхлораты **1**, формально относящиеся к N-ариламмоний-гемицианинам, являются сильно флюоресцирующими веществами, интересными в качестве лазерных красителей [6, 7], сольватохромных индикаторов и красителей для эпоксидных смол [14].

Смесь индолопиридинов **4** и **5** (соотношение 3:1, общий выход 84%) образуется по реакции Хека из 2-иод-1-пентен-4-илиндола (**6**) [11, 15].

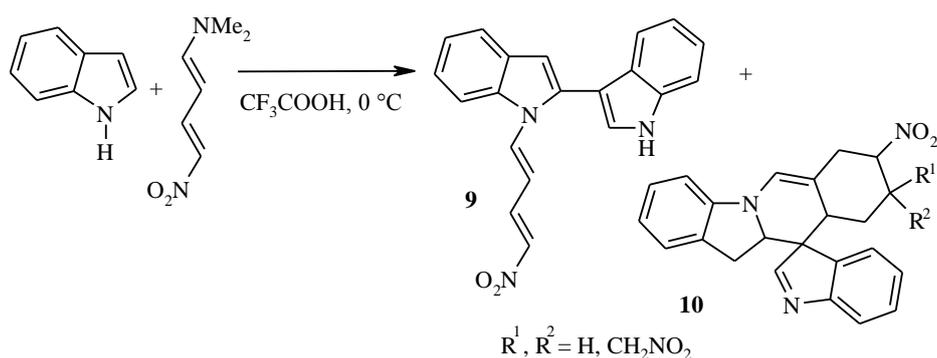


Замыкание пиридинового кольца ускоряет присутствие ацетата палладия или таллия, не изменяя существенно соотношение изомеров **4** и **5**. При увеличении длительности опыта содержание продукта кинетического контроля **4** уменьшается.

При использовании варианта внутримолекулярной реакции Хека на примере ненасыщенного эфира **7** с выходом 90% получен индолоизохинолин – бензоаннелированный аналог индолопиридина **8** [11, 15].

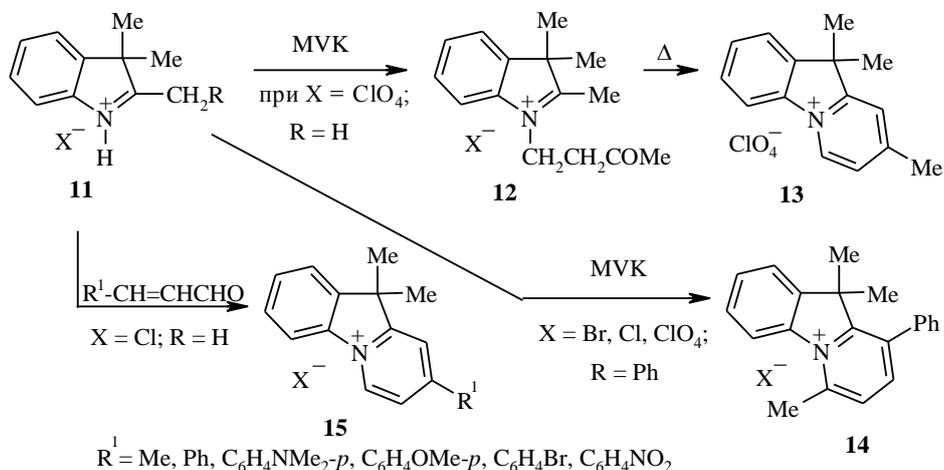


Обработка индолов нитродиамином в трифторуксусной кислоте приводит к сложной смеси продуктов конденсации, из которой выделены бииндол **9** (выход ~10%) и спиропроизводные индолоизохинолина **10** (выход 20%) [16].



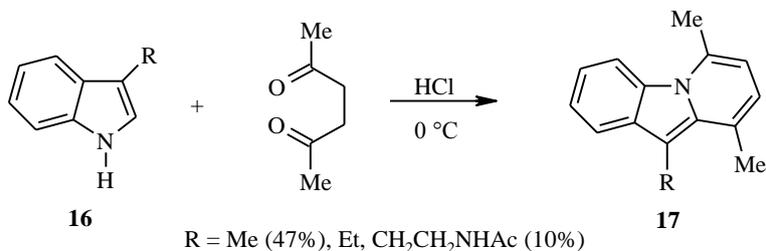
Соли 2-метилзамещенного 3H-индолия **11** взаимодействуют с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами или альдегидами с образованием производных индолопиридиния (выходы 49–59%) [4, 17–19]. Так, перхлорат 2,3,3-триметил-3H-индолия **11** ( $R = H$ ) присоединяет метилвинилкетон (MVK) и

превращается в соль 1-(3-оксобутил)замещенного индолия **12**, которую затем нагреванием в пиридине циклизуют в триметилзамещенный перхлорат индолопиридиния **13**. При R=Ph из соединения **11** образуется соль **14** с иным положением метильной группы в пиридиновом фрагменте.

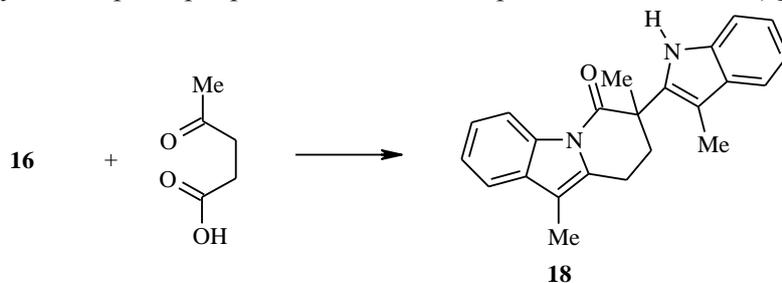


Аналогичная конденсация соли индолия **11** (R = H) происходит с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными альдегидами [20, 21]. При этом образуются индолопиридиниевые производные **15**, строение которых говорит о том, что конденсация происходит через промежуточную стадию взаимодействия карбонильного атома углерода с индолиевым атомом азота.

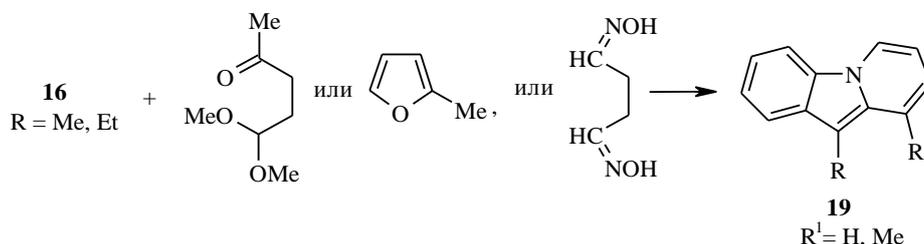
3-Алкилиндолы и ацетилтриптамин **16** циклизуются с ацетонил-ацетоном в присутствии HCl, образуя индолопиридины **17** [22, 23]. Незамещенный индол в этих условиях превращается только в диметил-карбазол, а 2-метилиндол в реакцию не вступает.



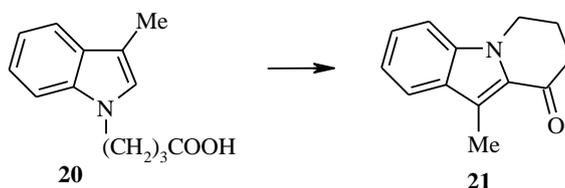
Конденсация 3-мети琳дола **16** (R = Me) с левулиновой кислотой протекает более сложно – в ней участвуют две молекулы скатола и образуется тетрагидропроизводное индолопиридина **18** (выход 15%) [22, 23].



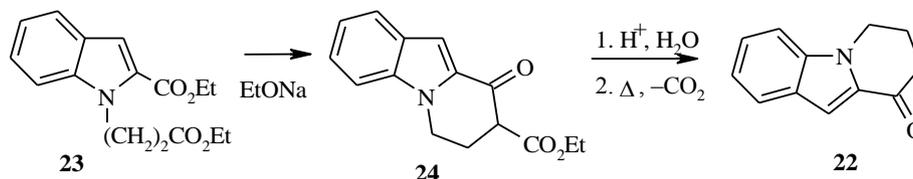
Индолопиридины **19** получены при конденсации 3-замещенных индолов **16** с диметилацеталем леулинового альдегида, 2-метилфураном или сукциндиальдоксимом [22, 23].



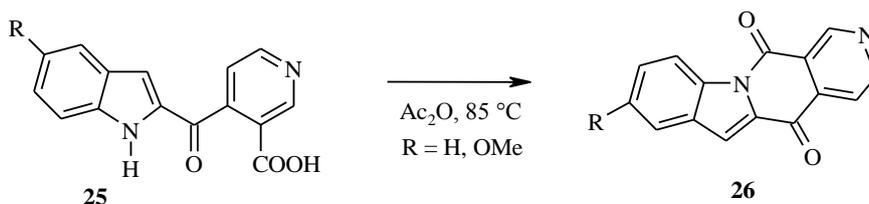
Успешно осуществлена внутримолекулярная конденсация 4-(3-метил-индолил-1)масляной кислоты (**20**) в условиях реакции Фриделя–Крафтса. Циклизация происходит главным образом по  $\pi$ -электроноизбыточному пиррольному кольцу с образованием тетрагидроиндолопиридинона **21** [24].



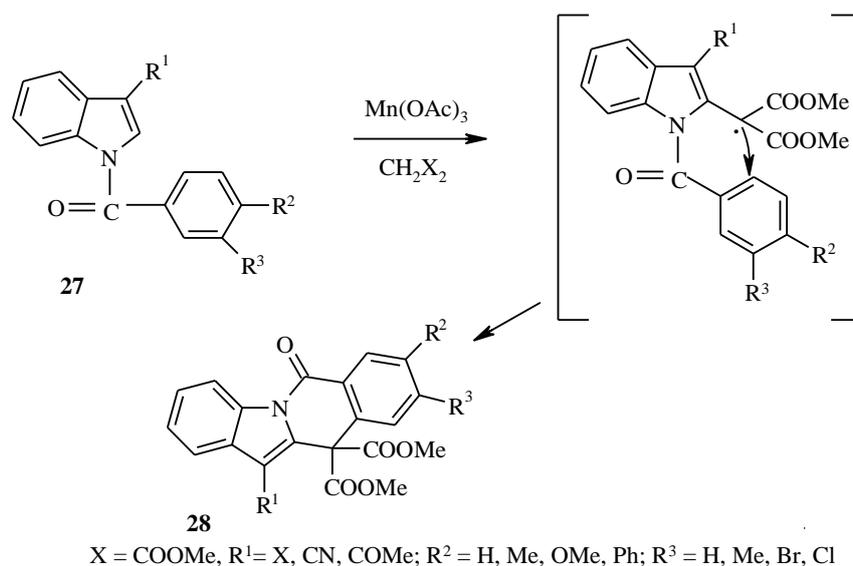
Незамещенный продукт **22** получен циклизацией по Дикману индол-2-карбоксилата **23** с последующим гидролизом и декарбоксилированием промежуточного эфира **24** [25].



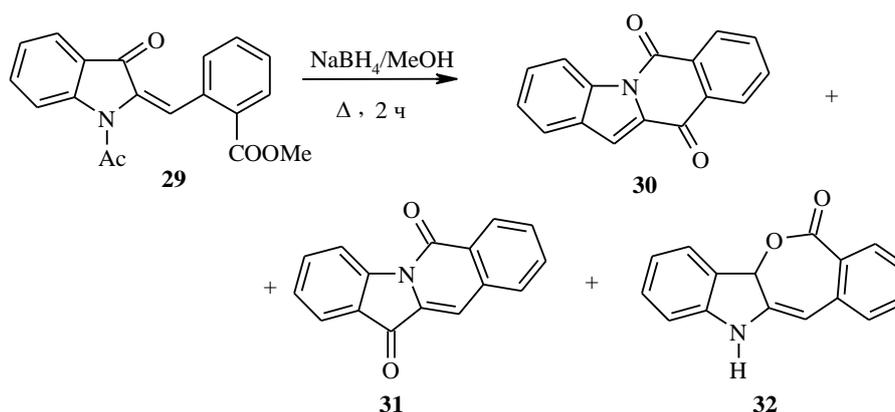
При синтезе ряда пиридокарбазольных алкалоидов установлено, что нагревание 2-(3-карбокси-пиридин-4-ил)индолов **25** в уксусном ангидриде приводит не только к карбазольным системам (за счет конденсации карбоксильной группы по  $\beta$ -положению индола), но и к формированию индолнафтиридинов **26** благодаря конкурирующему направлению конденсации по пиррольному атому азота [26].



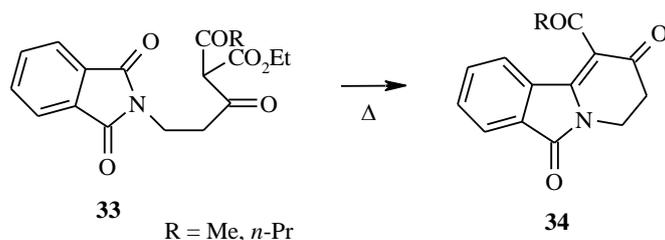
Недавно изученная окислительная соконденсация диметилмалоната с *N*-бензоилиндолами **27** позволила разработать новый эффективный метод синтеза индоло[1,2-*b*]изохинолинов **28** [27, 28]. В качестве окислителя использован ацетат Mn (III), который инициирует образование малонильного радикала, его электрофильное присоединение к  $\alpha$ -положению пиррольного кольца, и последующее окислительное внутримолекулярное аннелирование до тетрациклического продукта **28**.



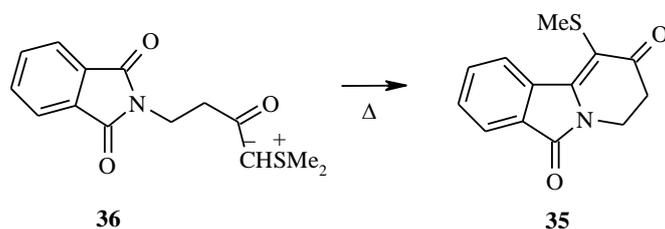
При изучении восстановления 2-(*орто*-метоксикарбонил)арилден-индоксила **29** была обнаружена возможность внутримолекулярной циклизации до производных индоло[1,2-*b*]изохинолинов **30**, **31** и лактона **32** (с выходами 15.5 и 54% соответственно) [29].



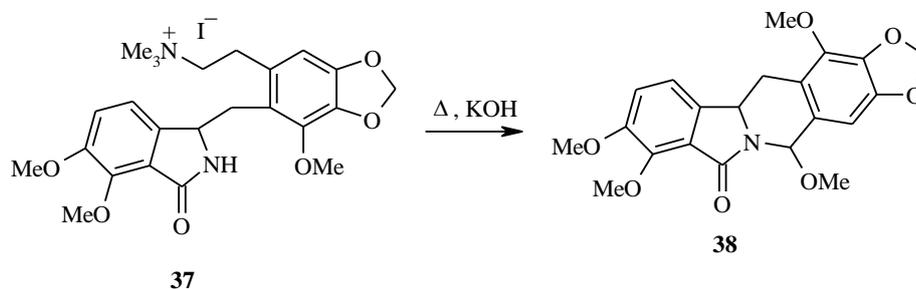
Эфиры фталимидозамещенных кетокислот **33**, имеющие при атоме азота остаток  $\beta$ -кетокислоты, при нагревании в пиридине циклизуются с выходами 43–78% в производные изоиндолопиридиндионов **34** [30].



Аналогичная трициклическая система **35** возникает в результате термически инициируемой внутримолекулярной циклизации 1,3-диоксоизоиндолилзамещенных кетостабилизированных илидов серы **36** [30–33], а присутствие бензойной кислоты в эквимолярном количестве значительно повышает выход продукта **35** (от 27 до 86%) [32, 33].



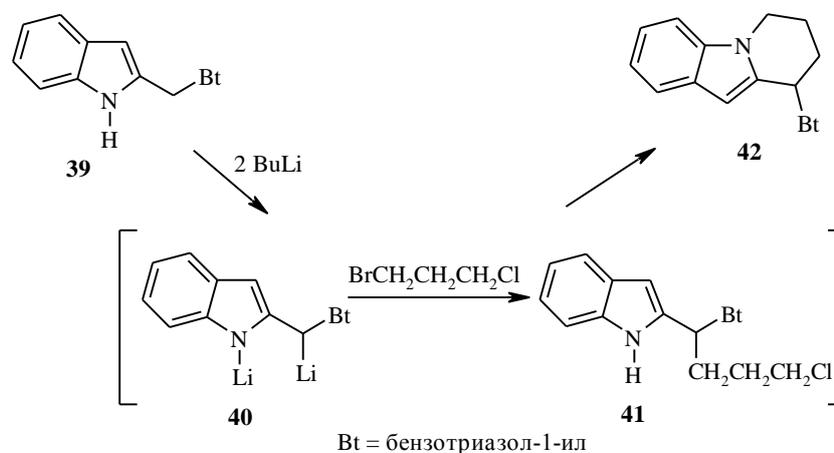
Изучена зависимость региоселективности циклизации илидов от положения и характера заместителей в бензольном фрагменте. Ограничением этого метода является отсутствие продуктов циклизации в случае илидов, содержащих гидрированный фталимидный фрагмент [33].



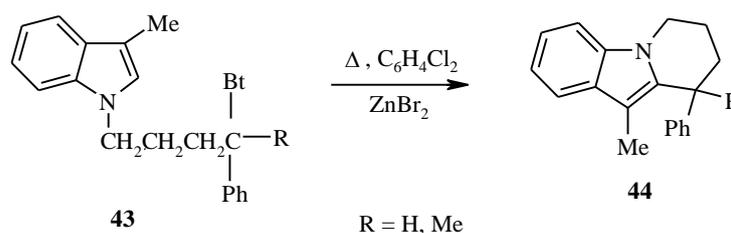
Термощелочная обработка иодметилата алкалоида нарцеинимида **37** приводит к образованию с небольшим выходом продукта циклизации – изоиндолохинолина **38** [34].

Отмечена эффективность использования 1- и 2-(бензотриазол-1-ил)алкилиндолов в качестве промежуточных соединений для синтеза индолопиридиновых систем [35, 36]. Так, литирование 2-бензотриазолил-индолилметана (**39**) двумя эквивалентами бутиллития с последующей обработкой промежуточного дианиона **40** 1-бром-3-хлорпропаном приводит к продукту региоселективного [3+3]-алкилирования **41** с выходом 92%. Тетрагидроиндолопиридин **42** образуется через моноалкилированное производное **41**, что было доказано выделением

последнего и превращением его в соединение **42** действием гидрида натрия [35].



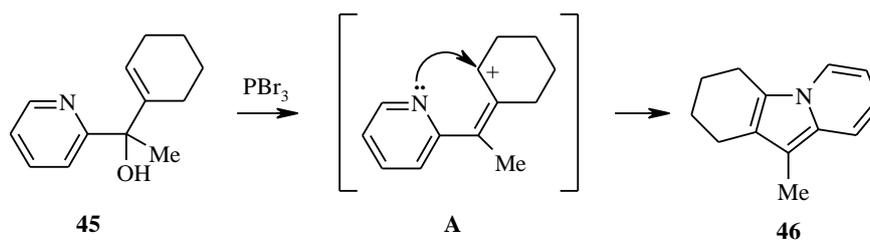
При нагревании индолов **43** в дихлорбензоле (120–150 °С, ZnBr<sub>2</sub>) происходит отщепление бензотриазольного заместителя (Bt) и региоселективная электрофильная атака пиррольного кольца образовавшимся карбокатионом. В случае стабилизации карбокатиона (при R = Me) выход индолопиридина **44** повышается в три раза (до 97%) [36].



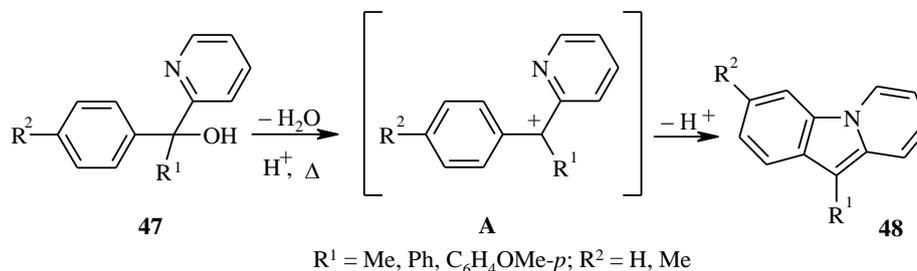
## 1.2. Гетероциклизация $\alpha$ -бензилпиридинов и их производных

### 1.2.1. Циклизация 2-пиридилкарбинолов

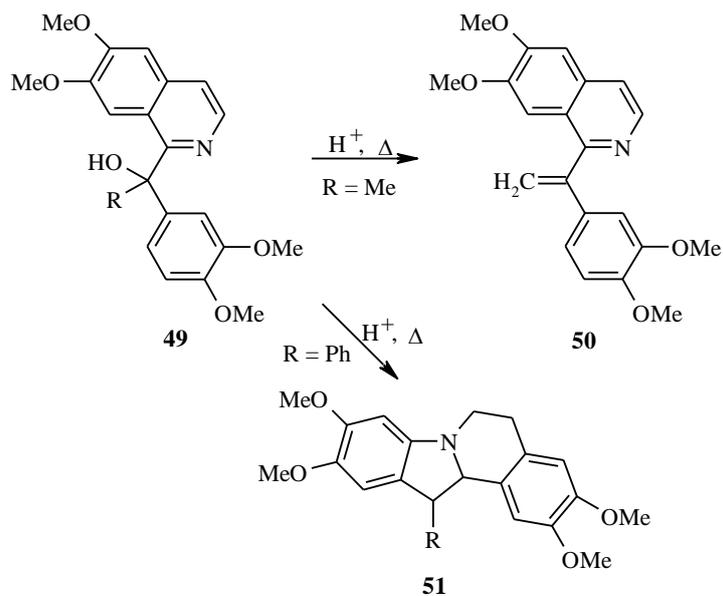
В первой работе по внутримолекулярной C–N циклизации 2-пиридилкарбинолов использован 1-(2-пиридил)-1-(циклогексен-1-ил)этанол (**45**). Этот карбинол легко отщепляет воду под действием трибромида фосфора и превращается через карбокатион (**A**) в тетрагидроиндолопиридин **46** даже при 20 °С [37].



Полностью ароматические  $\alpha$ -пиридилкарбинолы **47** претерпевают кислотно-катализируемую циклизацию в индолопиридины **48** с выходами, сильно зависящими от природы заместителей [38]. При  $R^1 = H$  циклизация вообще не происходит, что объясняется неустойчивостью вторичного карбокатиона (**A**) из-за невозможности делокализации положительного

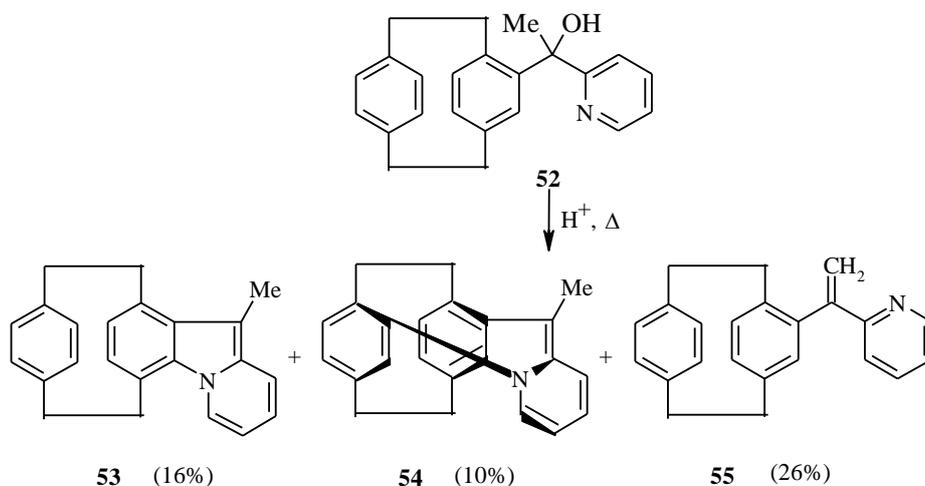


заряда на  $R^1$  и его склонностью к полимеризации [39]. При введении метильной группы ( $R^1 = \text{Me}$ ) циклизация имеет место, но выход продукта **48** при  $R^2 = H$  очень низок. При  $R^1 = \text{Ph}$  значительно возрастает стабильность третичного карбокатиона, что приводит к образованию индолопиридина **48** ( $R^2 = H$ ) с выходом до 30%. Наконец, в случае использования ди(*para*-анизил)замещенного карбинола **47** ( $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p$ ,  $R^2 = \text{OMe}$ ) выход продукта **48** увеличивается до 70%. Найдено, что выходы индолопиридинов **48** мало зависят от природы кислотного агента ( $\text{HCOOH}$ , ПФК, кислоты Льюиса). Эти продукты были также получены встречным синтезом – конденсацией 3-метил- или 3-арилиндолов с сукциндальдоксимом (см. предыдущий раздел [22, 23]). Аналогичная методика нагревания в муравьиной кислоте была применена для циклизации производных папаверинола **49** [40]. При этом установлено, что в случае  $R = H$  циклизация не происходит. Введение метильной группы в соединение **49** приводит к алкену **50** с высоким выходом (продукт циклизации при этом не был идентифицирован). И, наконец,

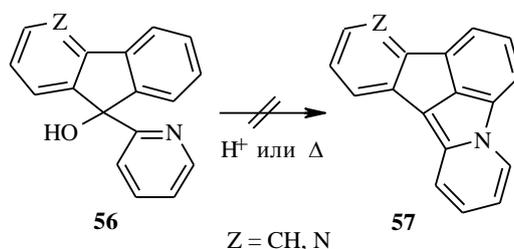


наличие фенильного заместителя в карбиноле **49** ( $R = Ph$ ) обеспечивает быстрое образование лишь одного изомера индолоизохинолина **51** с количественным выходом, хотя можно было ожидать циклизации по двум направлениям: по фенильному и диметоксифенильному заместителям с образованием смеси по крайней мере двух индолоизохинолинов.

Исходя из карбинола **52** осуществлен синтез индолопиридиновой структуры **53**, содержащей парациклофановый фрагмент [41]. Наряду с этим наблюдалось также образование продукта трансаннулярной циклизации **54** и алкена **55**. Замена метильного заместителя в исходном карбиноле на фенильный значительно увеличивает выход продуктов гетероциклизации [42].

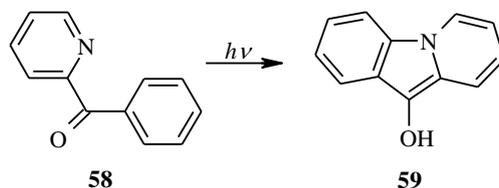


Если диарил-2-пиридил- и 1-изохинолилкарбинолы в условиях кислотнокатализируемой дегидратации легко превращаются с хорошими выходами в индолопиридины с узловым гетероатомом, то их конденсированные аналоги **56**, содержащие флуореновый или 4-азафлуореновые фрагменты, в аналогичных условиях (при 100–230 °С) или в условиях парофазного гетерогенного катализа (оксиды металлов, 600 °С) не циклизуются в индолопиридины типа **57** [43]. В первом случае в основном возвращаются исходные карбинолы, а во втором – наблюдается их термолит, главным образом, до флуоренов.

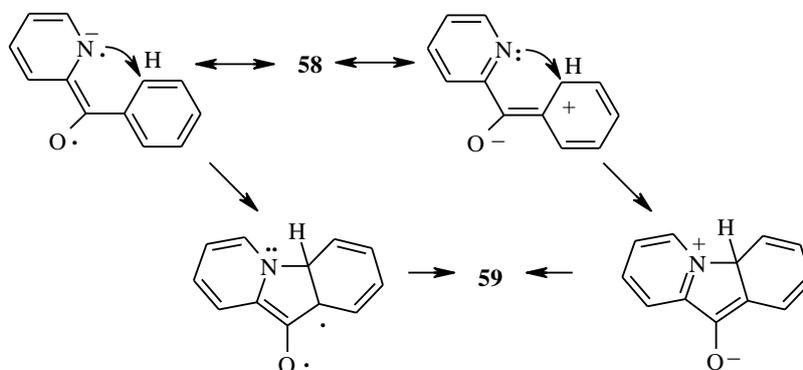


### 1.2.2. Циклизация $\alpha$ -бензоил- и $\alpha$ -бензилпиридинов и изохинолинов

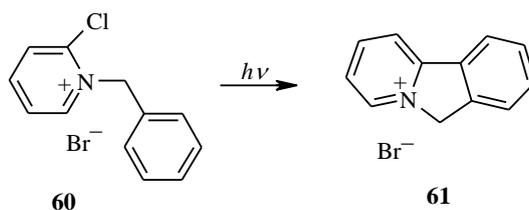
При фотолизе водных растворов 2-бензоилпиридина (**58**) образуется гидроксизамещенный индолопиридин [44]. Авторы указанной работы полагают, что изомеризационная перегруппировка **58**  $\rightarrow$  **59** может протекать через резонансные радикальные или дипольные формы в  $n \rightarrow \pi^*$



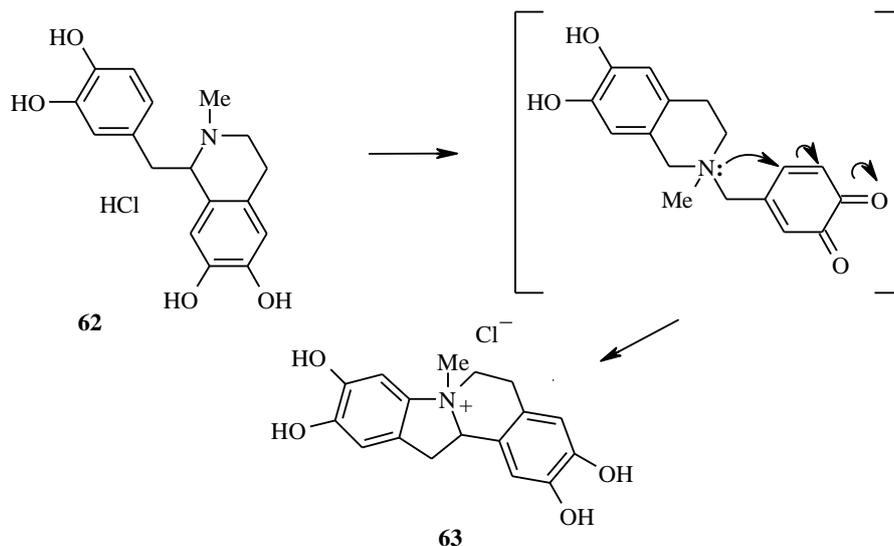
возбужденном состоянии, имеющем достаточную энергию для отщепления протона или H и передачи его атому кислорода.



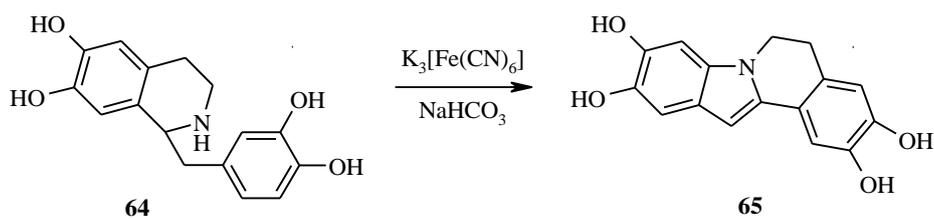
Фотолиз бромида 1-бензил-2-хлорпиридиния (**60**) приводит к радикальной гетероциклизации с разрывом связи C–Cl и образованию бромида индолопиридиния **61** [41].



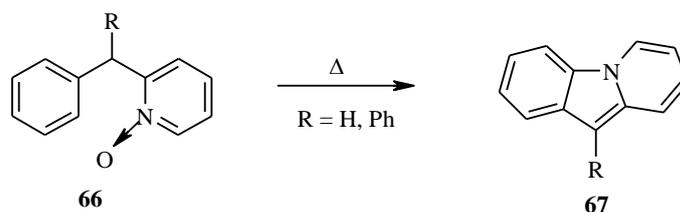
В одной из первых работ по окислительной циклизации [46] исходным соединением был алкалоид лауданосолин **62**. Он относительно легко окисляется хлоранилом в этаноле в присутствии ацетата калия (или кислородом на платине) с образованием продукта дегидроциклизации **63**. Интересно, что NH- и N-ацетильные производные типа **62** не циклизуются в аналогичных условиях [46, 47]. В то же время норлауданосолин **64**



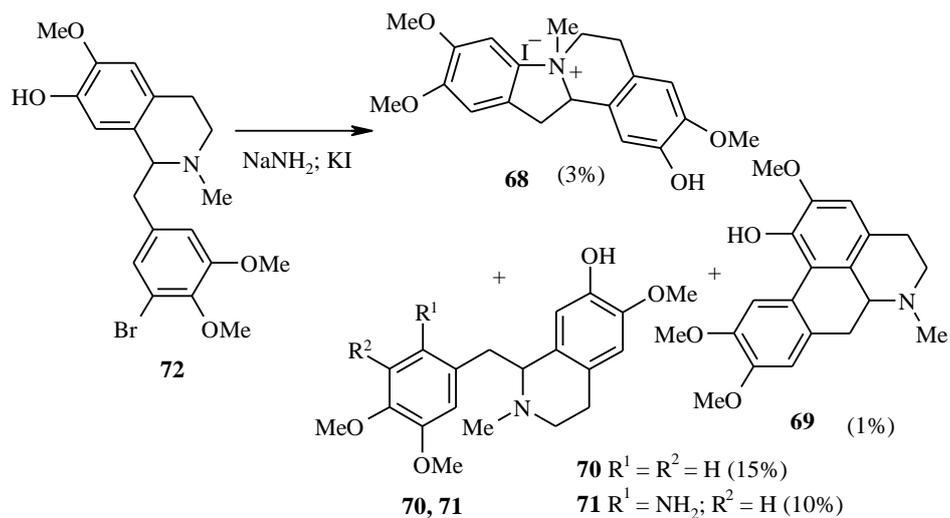
циклизуется под действием феррицианида калия с образованием дигидроиндолоизохинолина **65** [48].



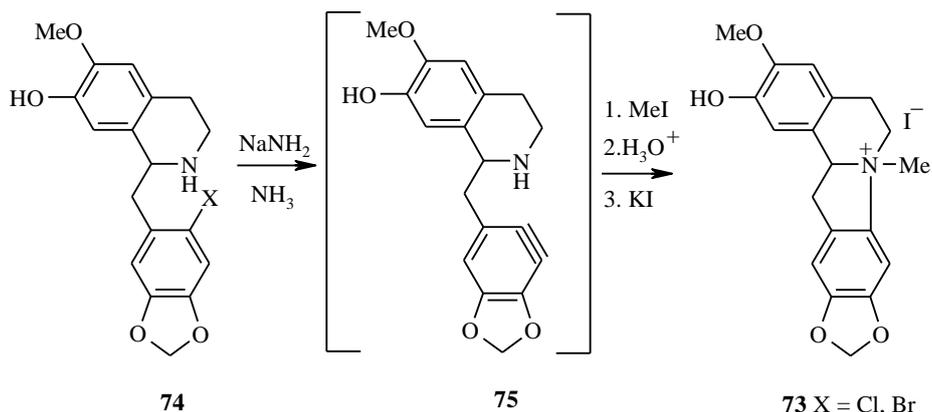
Внутримолекулярная окислительная гетероциклизация наблюдалась при нагревании N-оксидов 2-бензипиридиния **66**. Соответствующие индолопиридины **67** в зависимости от температуры образуются с выходами 10 – 65% [49–51].



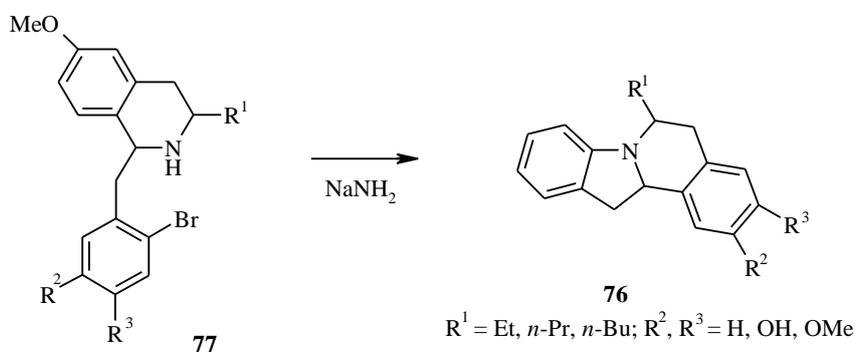
Алкалоид криптаусталин **68**, наряду с побочными продуктами **69–71**, получали циклизацией 5-бромбензилзамещенного изохинолина **72** под действием амида натрия [52, 53]. Считают, что образование соединений **70** и **71** свидетельствует о промежуточном возникновении производного дегидробензола.



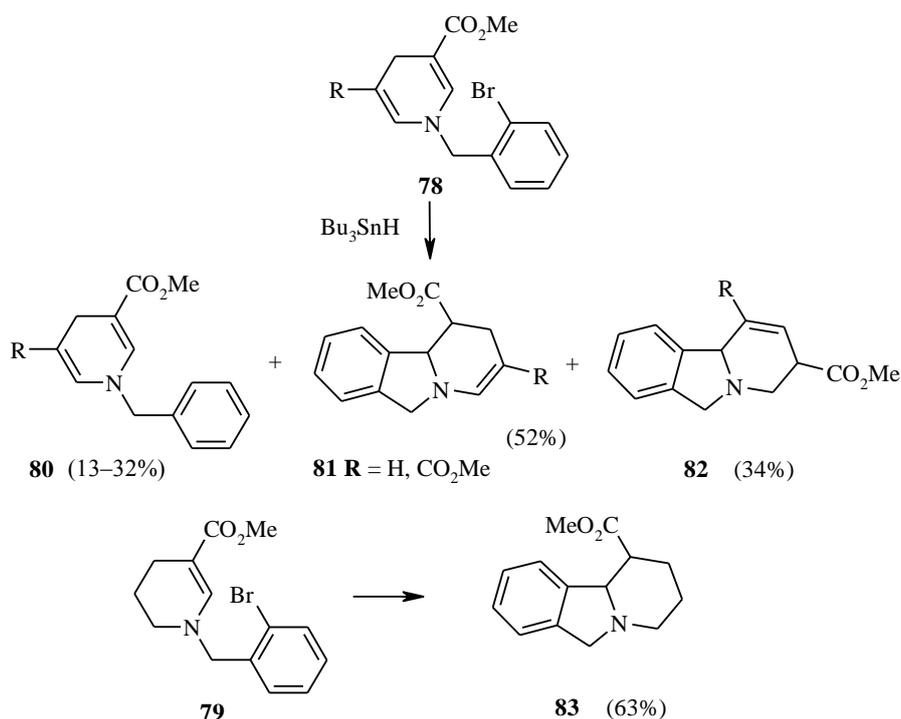
Несколько ранее (одновременно и независимо друг от друга) были опубликованы аналогичные синтезы алкалоида криптоволина **73** из 2-[*орто*-хлор- (или бром) бензил]изохинолинов (**74**), которые, по-видимому, также идут через производное дегидробензола **75** [54, 55]. Установлено, что оптически активное соединение **74** при циклизации эпимеризуется в рацемический продукт **73** [55].



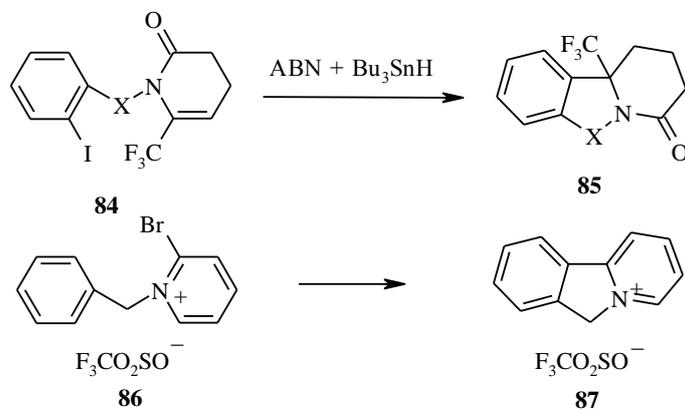
Ряд гидроиндолоизохинолинов **76**, производные которых ингибируют рост злокачественных клеток при раке молочной железы, был синтезирован в мягких условиях действием гидрида натрия в ДМСО на 2-(*орто*-бромарил)метилтетрагидропроизводные изохинолина **77** [10].



В ряде исследований разрабатывается методология радикальной циклизации N-(*орто*-галогенбензил- или -бензоил)пиридинов и их производных под действием трибутилостанногидрида и инициаторов радикалов [56–61]. Ди- или тетрагидропиридины (**78**, **79**) дебромируются  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  при нагревании в бензоле, циклизуясь с хорошими выходами в тетра- или гексагидропроизводные изоиндолопиридинов **80–82** или **83** [56]. Эти соединения имеют *транс*-сочленение двух гетероциклических фрагментов, на что указывают больцмановские диагностические полосы поглощения при  $2700\text{ см}^{-1}$  в их ИК спектрах (эти полосы появляются, когда две или более связи C–H находятся в *транс*-диаксиальном положении по отношению к НЭП узлового азота).

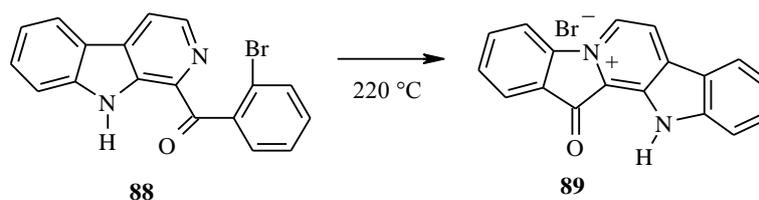


Тетрагидропиридины **84** легко вступают в радикальную циклизацию под действием смеси  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  с азобисизобутиронитрилом (ABN).

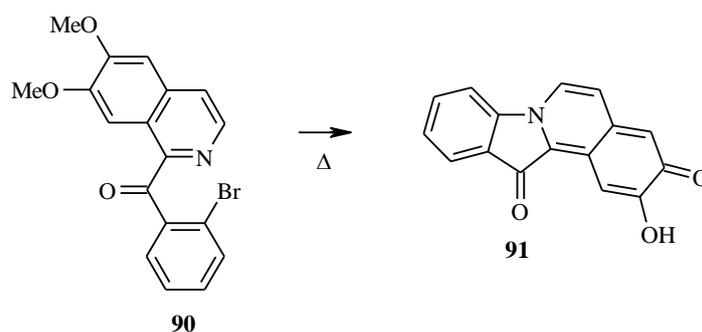


Избежать простого восстановления исходных иодидов удастся медленным (8–10 ч, 80 °С) добавлением к ним бензольного раствора  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  и  $\text{ABN}$ . Выход изоиндолопиридинов **85** достигает при этом 92–97% [59]. Аналогичная система успешно использована для радикальной конденсации трифлата 1-бензилпиридиния **86** в соль изоиндолопиридиния **87** (выход 60%) [58, 61].

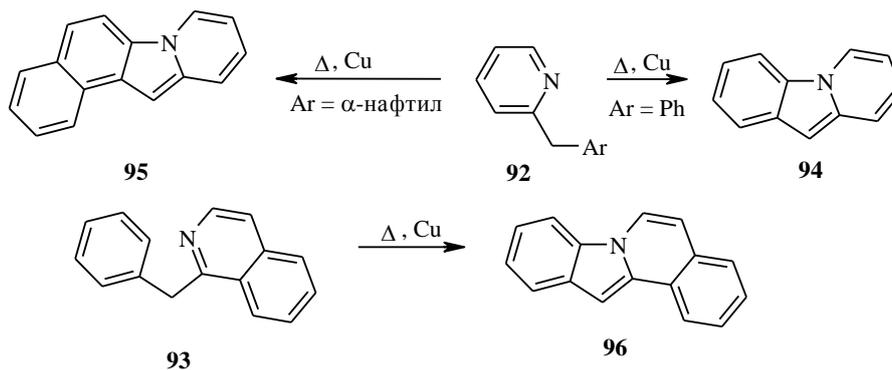
Кратковременным нагреванием  $\alpha$ -(*орто*-бромбензоил)замещенного  $\beta$ -карболина **88** с выходом 90% получена четвертичная соль дииндолопиридиния **89** [3].



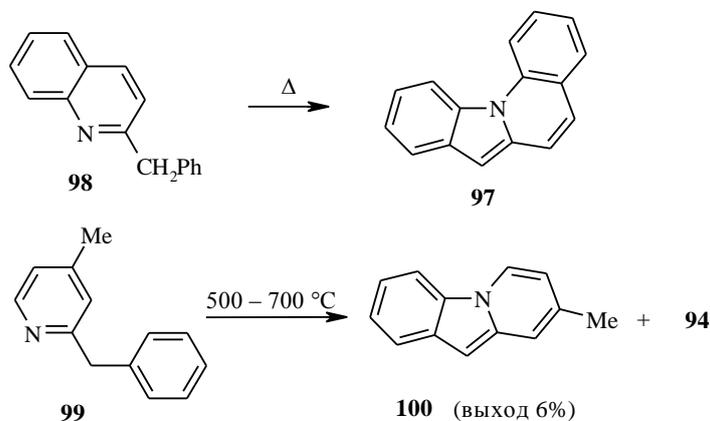
Последующая замена в соли **89** противоиона  $\text{Br}^-$  на  $\text{Cl}^-$  действием  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  приводит к природному пигменту фаскаписину, обладающему антимикробной и цитотоксической активностью. Аналогично циклизуется (200 °С, 20 мин) и 1-(2-бромбензоил)-6,7-диметоксиизохинолин (**90**), однако в этом случае легко отщепляется метилбромид и вместо четвертичной соли типа **89** количественно образуется индолоизохинолиндион **91**. Обработкой трифторуксусной кислотой хиноидная система последнего превращается в дигидроксииндолоизохинолиниевую четвертичную соль.



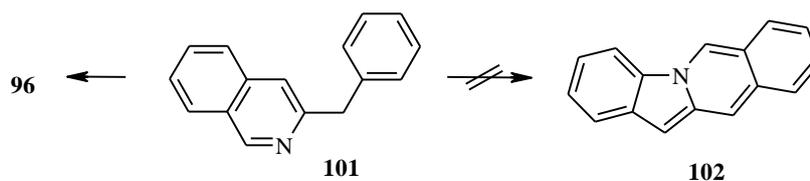
Высокотемпературная гетероциклизация  $\alpha$ -бензилзамещенных пиридинов и (изо)хинолинов впервые осуществлена в работе [62]. Было установлено, что из  $\alpha$ -бензилазинов **92**, **93** при их пропускании в паровой фазе над медным катализатором (590 °С) образуются индолопиридиновые структуры **94–96**. Выходы указанных продуктов не превышали 40%.



Позднее [63, 64] было показано, что подобное радикальное превращение  $\alpha$ -бензилазинов протекает чисто термически и в отсутствие катализаторов, причем индолопиридин **94** и индолохинолин **97** (из  $\alpha$ -бензилхинолина (**98**)) образуются при 650 °С с выходами до 42%, а индолоизохинолин **96** – до 70%. Таким образом, использование как медного катализатора [62], так и катализаторов оксидного типа (на основе оксидов алюминия и хрома) [65] приводит лишь к некоторому снижению оптимальной температуры синтеза (до 590–600 °С). Некаталитическое образование индолопиридинов **92** и **95** отмечено уже при 500 °С (выход 3% и 7% соответственно) [64]. В случае пиролиза 4-метилзамещенного 2-бензилпиридина **99** при 650 °С наблюдается образование 2-метилбензоиндолизина **100** с выходом 22% (при степени превращения 50%), причем из реакционной смеси выделен продукт его деметилирования **94** (выход 6%).



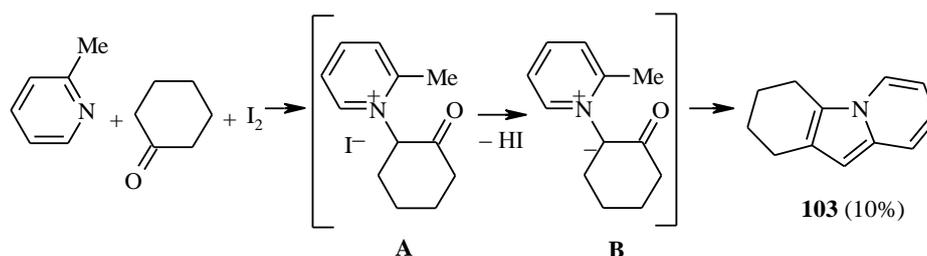
При изучении возможности циклизации 3-бензилизохинолина **101** в линейный индоло[1,2-*b*]изохинолин **102** было установлено, что уже в интервале температур 400–500 °С он почти полностью превращается по иным маршрутам с образованием изохинолина, дифенилэтана, 1-бензил-



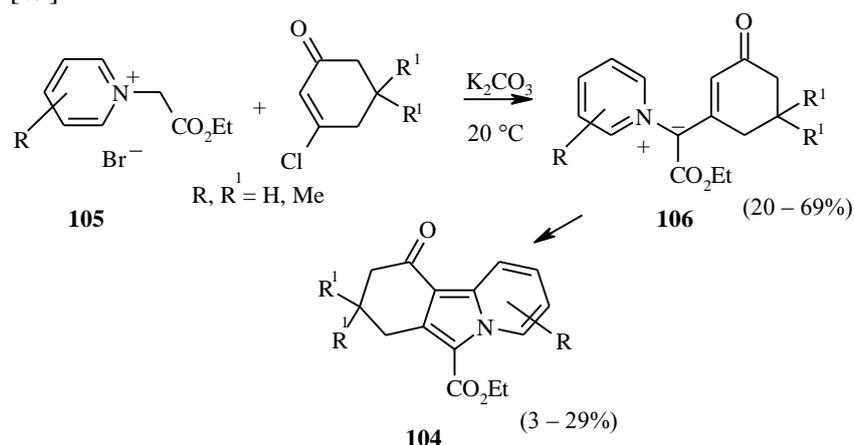
изохинолина **93** (через радикальное дебензилирование) и ангулярного индолоизохинолина **96** (выход последнего достигал 60%; отметим, что его выход при 500 °С непосредственно из соединения **93** составил всего 3%). Зафиксировать образование линейного индолоизохинолина **102** при этом не удалось, что, по-видимому, связано с термодинамической неустойчивостью его *орто*-хиноидной структуры при высоких температурах. В отличие от  $\alpha$ -бензилзамещенных изохинолинов **93** и **101**, изомерный им  $\beta$ -бензилизохинолин устойчив в аналогичных условиях пиролиза и не вступает в реакцию циклизации.

### 1.3. Циклизация N-метилов пиридиния и других цвиттер-ионов

В работах [66–68] описан синтез тетрагидроиндолопиридина **103**, для чего использовалось сочетание реакций Кинга и Чичибабина. С этой целью 2-метилпиридин добавляют к раствору галогензамещенного циклогексанона, полученного обработкой иодом или бромом циклогексанона, а затем без выделения четвертичной соли (A) обрабатывают реакционную смесь бикарбонатом натрия или карбонатом кальция. Процесс внутримолекулярной циклоконденсации происходит через промежуточный илид (B):

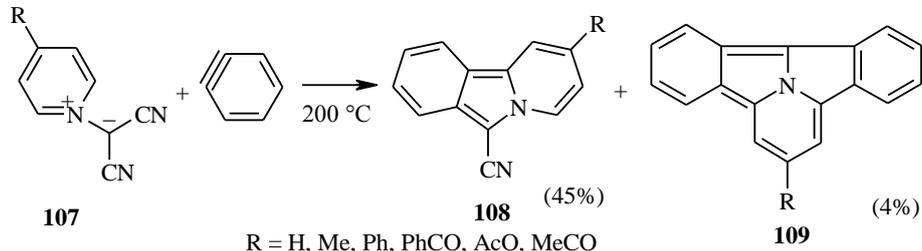


Тетрагидропроизводные изоиндолопиридина **104** были получены из бромидов замещенного пиридиния **105** и хлорциклогексанов через илиды **106** [69].

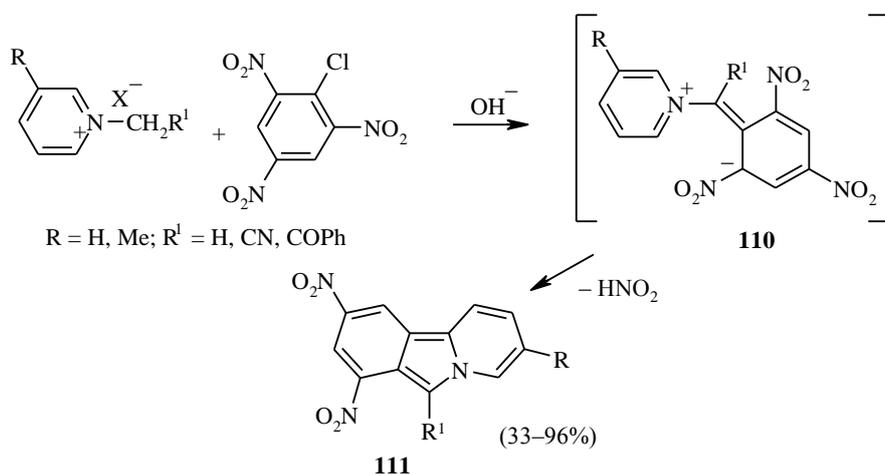


При термической реакции дидианометилидов пиридиния **107** с дегидробензолом происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение

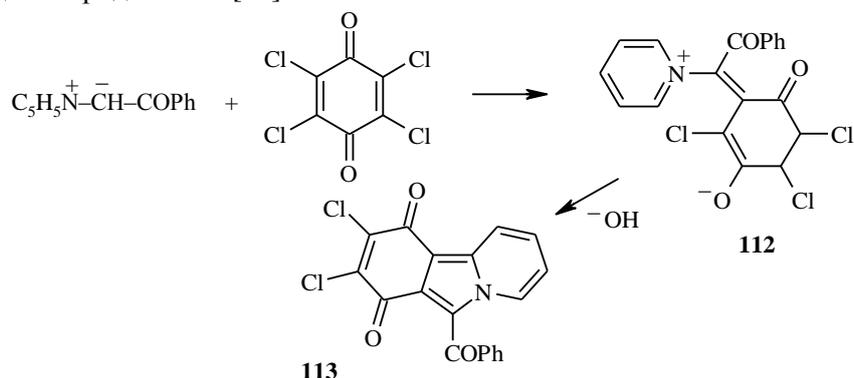
с отщеплением одной группы CN и образуется 6-цианоизоиндоло[2,3-*a*]-пиридин (**108**) [70]. Выделены также продукты последующей аналогичной циклоконденсации дегидробензола с соединением **108** – дибензопиридо-азапенталены **109**:



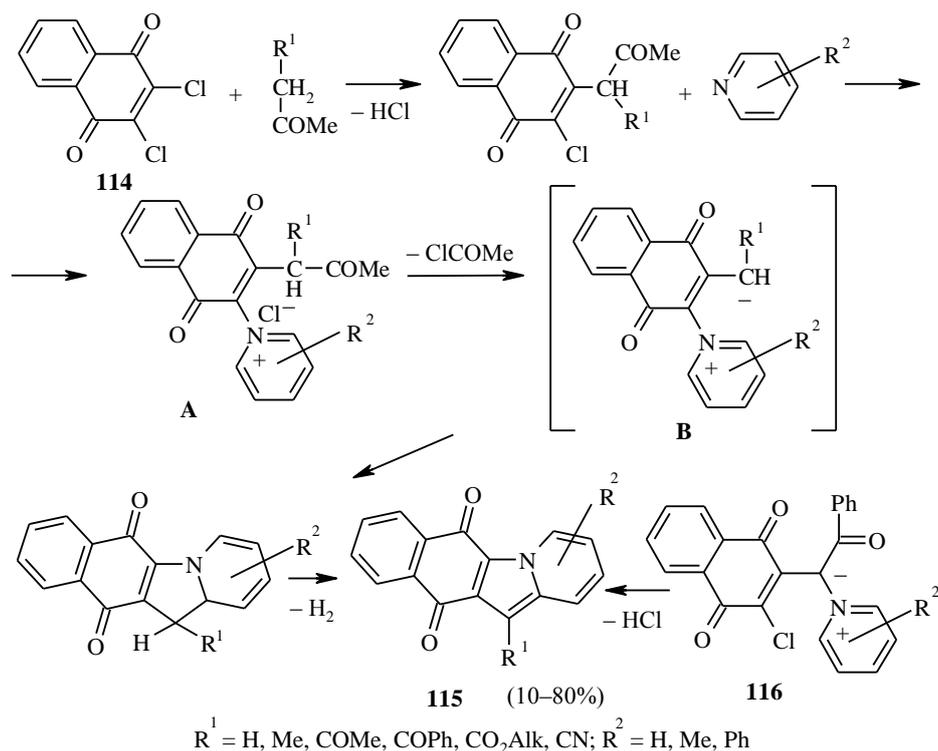
Илиды **110** легко циклизуются в динитроизоиндолопиридины **111** в результате 1,5-диполярного внутримолекулярного взаимодействия, протекающего с отщеплением азотистой кислоты [71–74]. Генерацию илидов из смеси четвертичных солей и пикрилхлорида проводят в присутствии оснований или щелочей. Аналогичные превращения наблюдаются и в случае изохинолиниевых производных.



Из бензоилметоида пиридиния и хлоранила через циклизацию промежуточного цвиттер-иона **112** получено производное индолопиридина **113** [71].

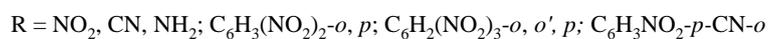
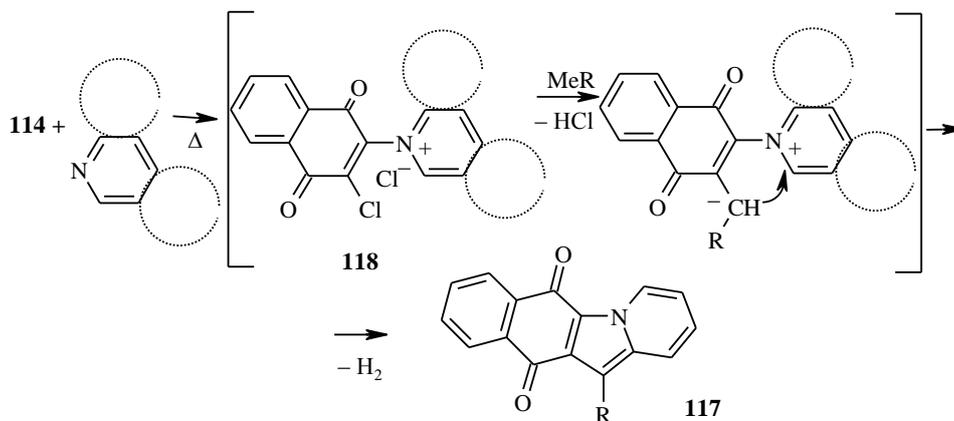


Более сложным путем протекает взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **114** с азинами и соединениями, имеющими активные метиленовые группы [75–79].

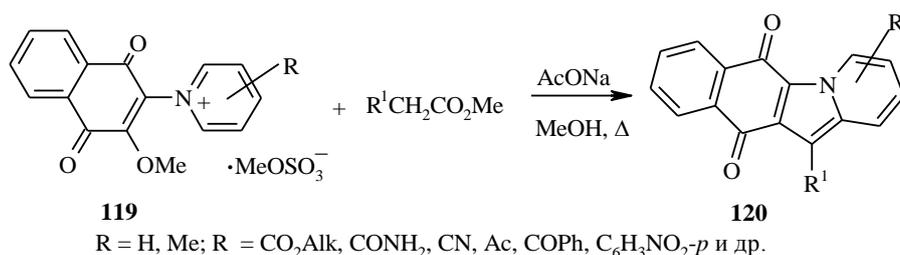


Конденсацию с образованием полициклов **115** проводят в одном реакторе кипячением в спирте смеси дихлорида **114** с азином и кетоном  $\text{RCH}_2\text{COR}^1$  (где  $\text{R}^1$  – электроакцепторная группа: Ph, COMe,  $\text{CO}_2\text{Alk}$ ,  $\text{CONH}_2$ , CN). В ходе реакции, последовательность которой отражена выше, образование цвиттер-иона (B) происходит благодаря отщеплению группы  $\text{ClCOMe}$  от соли (A). В качестве азина в реакцию вступают пиридин, пиколины, коллидины, фенилпиридины и изохинолин (но не хинолин!). Соединения типа **115** представляют собой важный класс красителей [75] и некоторые из них были получены встречным путем – 1,5-циклизацией илидов **116** [80].

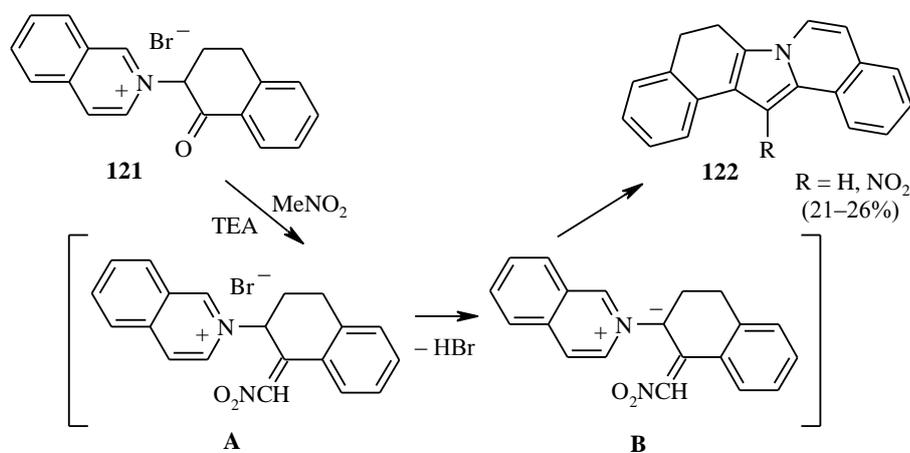
Аналогичное взаимодействие дихлорида **114** с азинами в присутствии таких  $\text{CH}$ -кислот, как нитрометан или ди(три)нитротолуол приводит



к образованию нитро- или нитроарилзамещенных бензиндолопиридинов **117**, интересных в качестве хиноидных хромофорных систем для промышленных красителей [81]. Конденсация при этом идет с меньшими, чем в предыдущем случае, выходами (30–35% с пиридином, 9–20% с изохинолином и лишь 6% с хинолином). Эта реакция происходит в бензоле, толуоле, хлорбензоле, ксилоле и диоксане и не имеет места в ДМФА, ДМСО, этаноле. В случае этилизоникотината, 4-амино- или 4-ацетиламинопиридина выходы целевых соединений **117** снижаются до 2–5%. Установлено промежуточное образование соли **118** с последующей атакой нитрокарбанионом, образующимся из нитрометана или нитротолуола. Анион дезактивируется при использовании триэтиламина или амида натрия. В работе [82] в конденсацию с различными СН-кислотами вводили четвертичные соли – метосульфаты N-(1,4-диоксо-2-метокси-3-нафтил)пиридиния **119**. Реакция успешно протекала при кипячении смесей в метаноле (ацетат натрия). В качестве СН-кислот использовали производные малоновой и ацилуксусной кислот, нитрометан, 2,4-пентандион, 2- или 4-пиколины. На начальной стадии происходит замещение метоксильной группы в соединении **119** анионом, генерируемым из СН-кислоты. Затем под действием основания образуется бетаин, который циклизуется с отщеплением метоксильной группы и превращается в продукт **120** по ранее рассмотренной схеме превращений **114**→**115**.



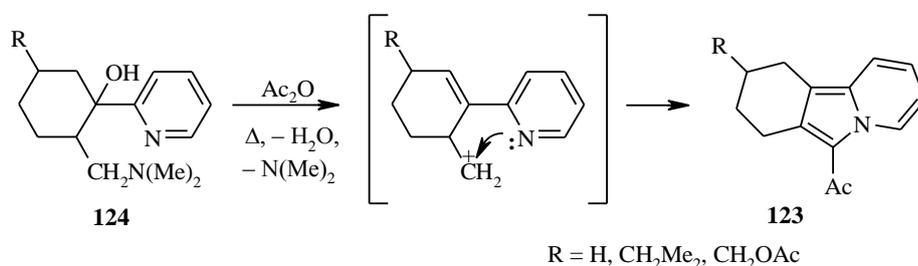
В заключение этого раздела следует отметить работу [69], в которой обработкой триэтиламинем в нитрометане бромида 2-(1-оксотетралин-2-ил)изохинолиния (**121**) получены производные индоло[1,2-*a*]пиридинов **122**. В данном случае нитрокарбанион не замещал, а присоединялся



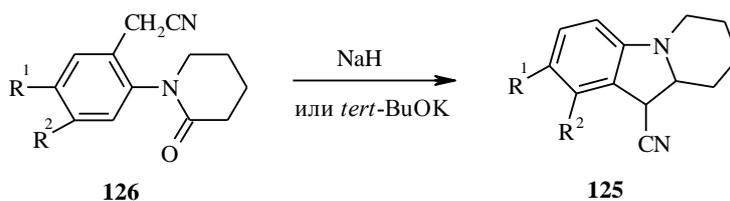
к кетогруппе с образованием нитрометиленпроизводного (A), которое затем через ирид (B) вступало в реакцию внутримолекулярного 1,5-диполярного циклоприсоединения. При этом отмечена возможность отщепления нитрогруппы в момент циклизации.

#### 1.4. Другие методы синтеза индолопиридинов

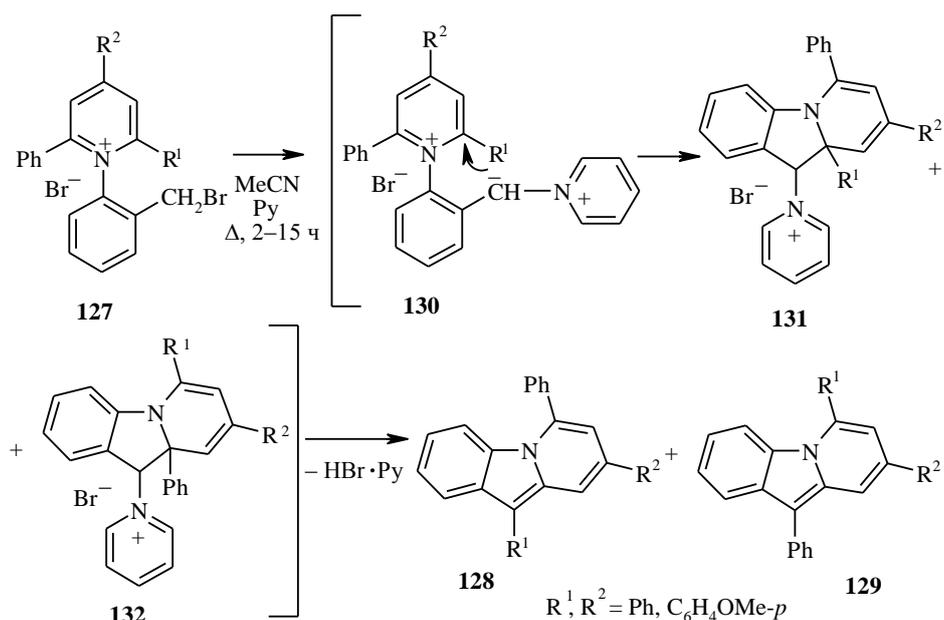
Замыкание пиррольного кольца с образованием производных изоиндолопиридина **123** возможно также за счет образования связи C–N между двумя циклами, уже связанными связью C–C соединения **124** [83]. Внутримолекулярная циклизация становится возможной благодаря отщеплению от основания Манниха легко уходящей диметиламиногруппы, которая должна находиться при атоме C<sub>(2)</sub> гомоцикла. Генерируемый при этом карбокатион атакует электрофильно пиридиновый атом азота, а возникающий при этом пиррольный цикл ацилируется, поскольку циклизация проводится в уксусном ангидриде.



Определенный интерес имеет путь синтеза индолопиридинов **125**, согласно которому можно вовлечь в циклизацию карбонильную группу лактама **126**, имеющего при атоме азота арильный заместитель с активной метиленовой группой в *ortho*-положении (циклизация по Маделунгу) [8]. Авторы указанной работы синтезировали эти индолопиридины для испытаний на противоопухолевую активность и в качестве синтонов для получения аналогов антибиотиков (через окисление в хиноны).

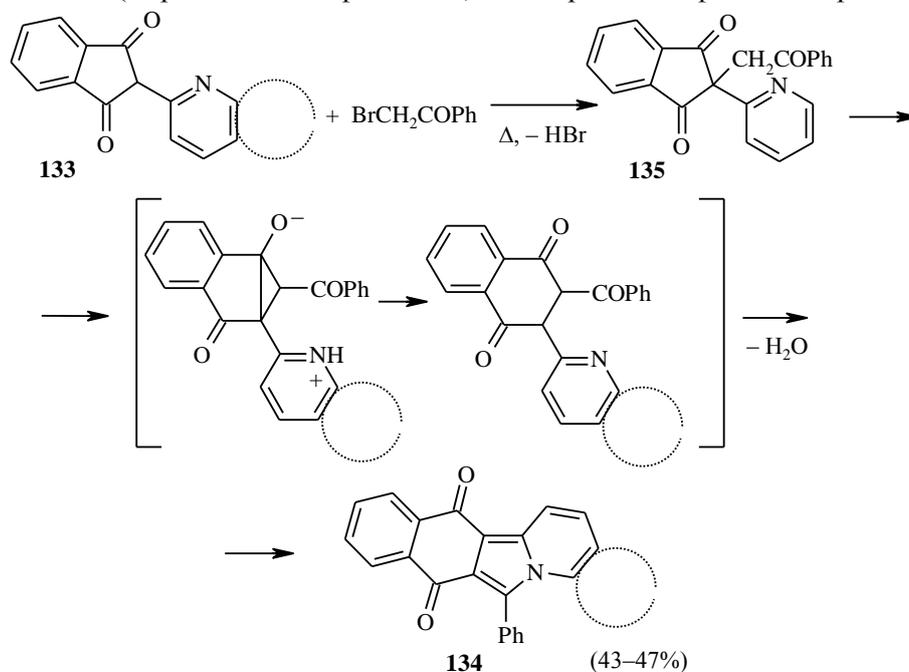


Недавно [84] был открыт новый тип циклизации, носящий характер нуклеофильного *ipso*-замещения с 1,2-миграцией фенильного радикала. В результате нагревания бромидов 2,4,6-триарил-1-(2-бромметил)фенилпиридиния **127** в смеси ацетонитрил–пиридин образуются замещенные индолопиридины **128**, **129**. Число и положение арильных заместителей в последних свидетельствует о миграции одного  $\alpha$ -арильного радикала от пиридинового кольца к возникшему пиррольному циклу (структура этих индолопиридинов доказана рентгеноструктурным анализом).



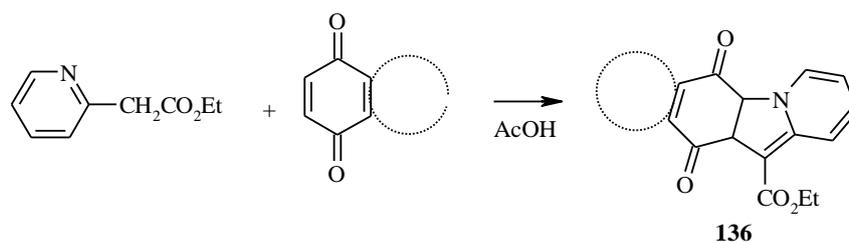
Эта реакция проходит только в присутствии пиридина, который, по-видимому, обеспечивает образование соли **130**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака одного из  $\alpha$ -положений тризамещенного пиридиния с образованием промежуточных полициклов **131**, **132**, которые, претерпевая 1,2-сдвиг  $\alpha$ -арильной группы в пирролидиновом ядре, ароматизируются (с удалением гидробромида пиридиния), приводит к конечным стабильным индолопиридинам **128**, **129** (соотношение последних во всех случаях  $\approx 1:1$ ), проявляющим свойства люминофоров.

Длительное нагревание (240 °С, 3–12 ч) замещенных пиридина или хинолина (пиро- или хинофталонов) **133** с бромацетофеноном приводит

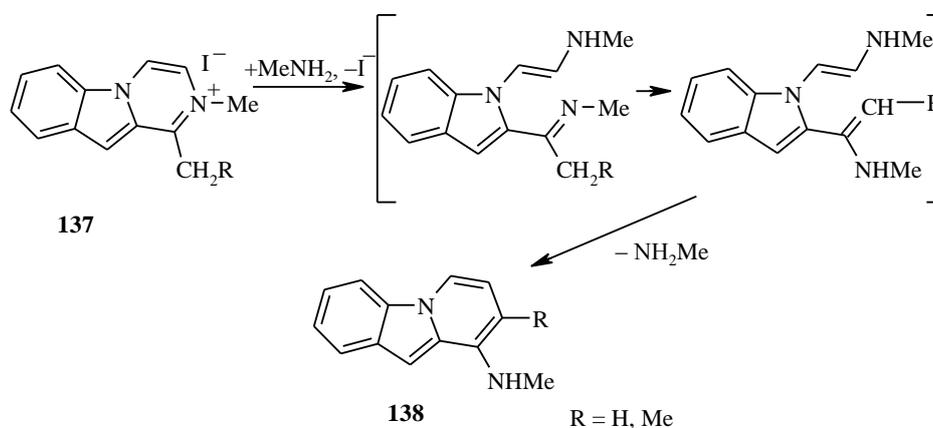


к образованию изоиндолопиридинов **134** [85]. Этот метод не может быть отнесен к реакции Чичибабина, несмотря на формальную аналогию, так как требует высокой температуры и проходит через стадию С-алкилирования индана (промежуточный продукт типа **135** был выделен при взаимодействии пиррофталона с хлористым бензилом). Следует указать на ограниченность этого способа, заключающуюся в инертности таких алкилирующих агентов, как галогензамещенные ацетаты, ацетонитрил и ацетон.

Установлено [86], что бензо- и нафтохиноны взаимодействуют с этил(2-пиридил)ацетатом с образованием производных индолопиридинов **136**.

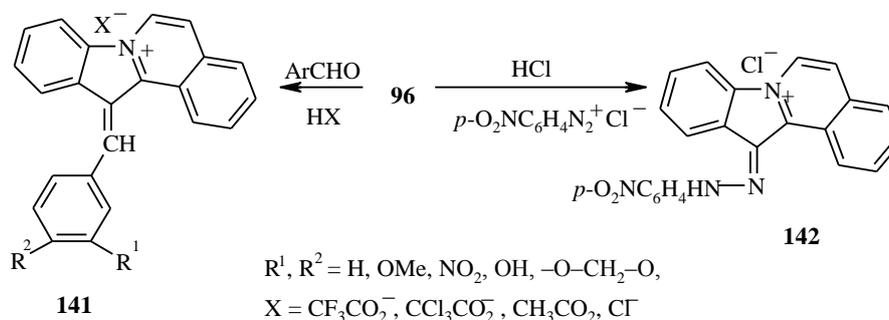


Осуществлена изомеризационная рециклизация (по типу реакции Коста–Сагитуллина) иодметилатов 1-алкилзамещенных индоло[1,2-*a*]пиридиния **137** в 9-аминоиндоло[1,2-*a*]пиридины **138**, которые оказались весьма неустойчивыми и были охарактеризованы в виде ацетилпроизводных [87]. Реакцию проводят нагреванием (100 °С, 10–15 ч) солей **137** в запаянных ампулах в спиртовом 40% растворе метиламина. Низкий выход соединений **138** связан не только с их малой устойчивостью, но и, по-видимому, с возможностью образования сложной многокомпонентной смеси за счет протекания перегруппировки Коста–Сагитуллина по иным маршрутам. Так, не исключено, что индолопиридин **138** может рециклизоваться в карбазол, а исходный иодметилат **137** – в карболин.





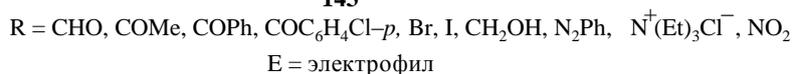
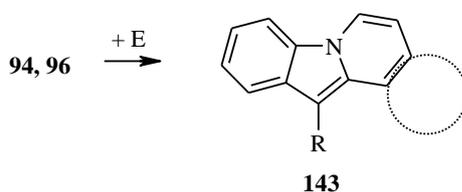
Экспериментально установлено, что индоло[2,1-*a*]изохинолин **96** и его 5,6-дигидроаналог легко конденсируются с ароматическими альдегидами или с солью *para*-нитрофенилдиазония в кислой среде с образованием 12-арилдениндолоизохинолиниевых солей **141** или соответствующих гидразонов **142**, обладающих интенсивной флюоресценцией [88, 89]:



Подобная конденсация может происходить только в кислой среде через промежуточное образование протонированных по свободному положению пиррольного фрагмента четвертичных солей.

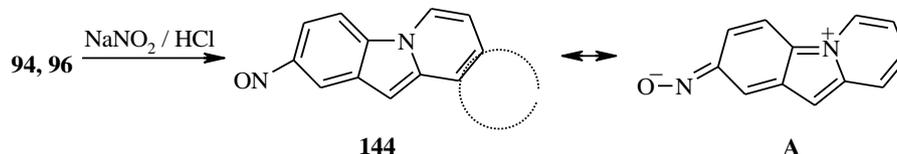
## 2.2. Электрофильное замещение

Полностью ароматические субстраты – индолопиридин **94** и индолоизохинолин **96** – легко вступают в реакции электрофильного замещения, которые в нейтральной или слабо кислой среде происходят по свободному положению электроноизбыточного пиррольного фрагмента. Таким образом происходит формилирование (по Вильсмейеру), ацилирование (хлорангидридами карбоновых кислот), галоидирование, гидроксиметилирование (формальдегидом в  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), азосочетание и нитрование с получением соединений **143** с хорошими выходами [10, 11, 64, 89, 90]. Некоторые ацильные производные проявляли антибактериальное и фунгицидное действие [9], а также противоопухолевую активность [10]. При аминометилировании по Манниху соответствующий амин может быть выделен только в виде четвертичной соли. Его гидрохлорид расщепляется при подщелачивании с образованием гидроксиметилпроизводного.

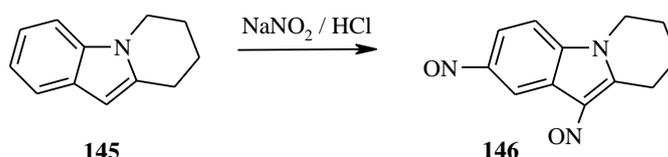


Следует, однако, отметить, что обработка индолопиридинов **94**, **96** нитритом натрия в концентрированной  $\text{HCl}$  привела к нитрозированию не

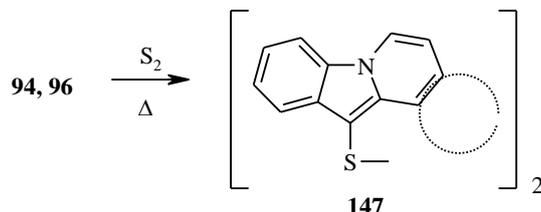
по пиррольному, а по бензольному кольцу с образованием (после нейтрализации) глубокоокрашенных мононитрозопроизводных **144** [62, 90], интенсивная окраска которых может быть объяснена большим вкладом полярной формы **A**. Очевидно, в сильноокислых условиях первоначально происходит протонирование пиррольного цикла до его  $\beta$ -H производного, что затрудняет электрофильное замещение по этому кольцу



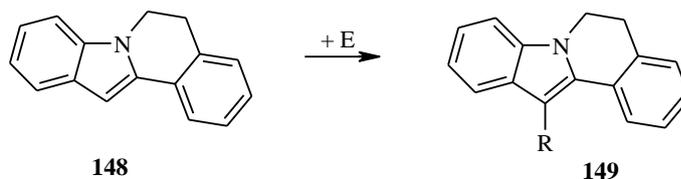
и направляет электрофильную атаку по бензольному ядру индольной части. Тем не менее, при нитрозировании индола **145** с полностью гидрированным пиридиновым ядром с хорошим выходом образуется 5,7-динитрозопроизводное **146** [62]. В этом случае, по-видимому, скорость протонирования становится значительно меньше скорости нитрозирования 1,2-тетраметилзамещенного индола.



Индолопиридины **94** и **96** легко взаимодействуют с серой при относительно мягком ( $150\text{ }^\circ\text{C}$ ) нагревании [91]. В результате радикального замещения по пиррольному циклу с выходами до 20% образуются дисульфиды **147**.



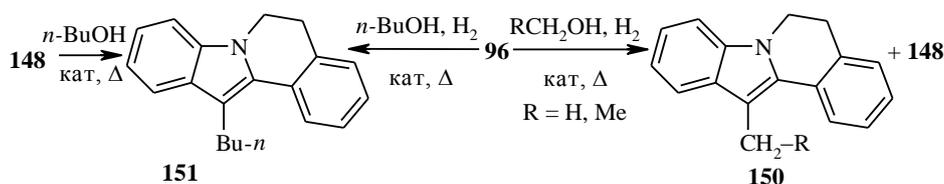
При переходе от полностью ароматического индолоизохинолина **96** к его 5,6-дигидропроизводному **148** не изменяется ориентация формилирования, ацилирования, галоидирования, азосочетания и аминотилирования [89, 92]. В результате с хорошими выходами получены соединения **149**. Некватернизованное основание Манниха можно



$R = \text{CHO}, \text{COMe}, \text{COPh}, \text{Br}, \text{I}, \text{CH}_2\text{R}^1 (\text{R}^1 = \text{NMe}_2, \text{пиперидил}, \text{морфолил}, \text{N}_2\text{Ph}, \text{NO}_2)$

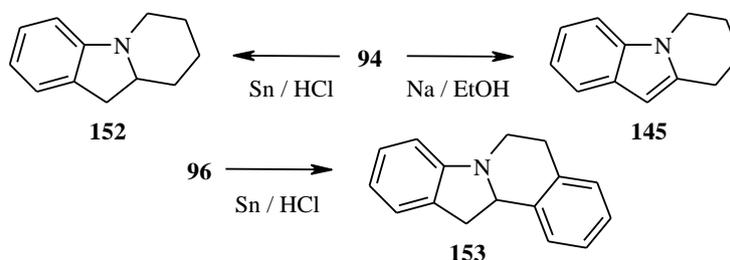
выделить и охарактеризовать, однако эти аналоги биогенных аминов при хранении с доступом влаги воздуха за 1–2 месяца превращаются в 12-гидроксииндолоизохинолин, охарактеризованный в виде О-ацетильного производного.

По механизму электрофильного замещения происходит алкилирование индолоизохинолина **96** и его дигидропроизводного **148** в условиях гидрирования над гептасульфидом рения (140 атм, 250 °С) в спирте метаноле, этаноле и бутаноле [9, 93]. Указанный катализатор, по-видимому, проявляет свойства кислоты Льюиса, так как с уменьшением кислотности используемых спиртов увеличивается выход алкилированных соединений **150**, **151**. Аминоспирты и вторичные алифатические спирты, как и фенолы, не алкилируют индолоизохинолин в этих условиях.

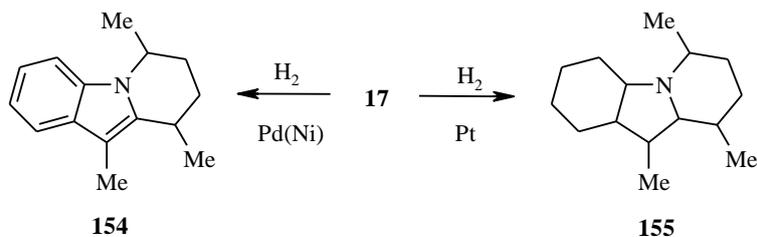


### 2.3. Восстановление

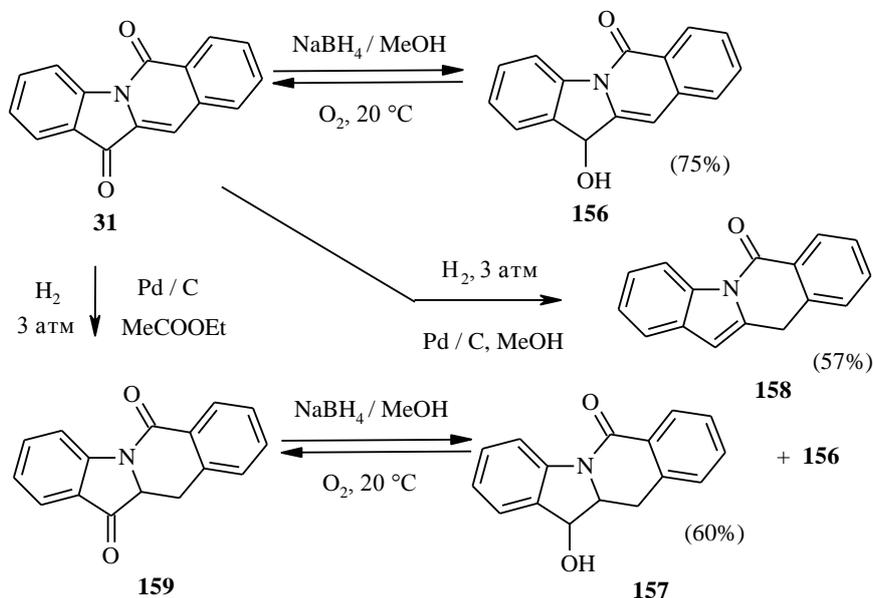
Действием натрия в спирте достигается восстановление пиридинового ядра в индолопирidine **94** до тетрагидропроизводного **145**. Олово в соляной кислоте восстанавливает оба гетероциклических фрагмента в индолопирidine **94** и индолоизохинолине **96** соответственно до гексагидро- **152** и тетрагидропроизводных **153** [62].



Гидрирование водородом над палладием или никелем затрагивает только пиридиновый цикл [22, 23], а использование платинового катализатора приводит к полному гидрированию замещенных индолопиридинов типа **17** [6, 37], включая бензольное кольцо [22, 23]. В результате с хорошими выходами образуются соединения **154** и **155**.

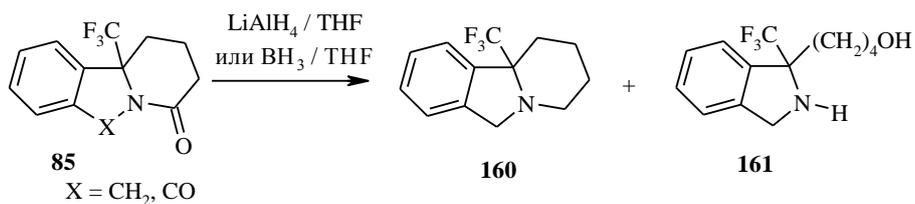


Восстановление дикетонов типа **31** натрийборгидридом до спиртов **156**, **157** не затрагивает амидный карбонил и связь C=C в пиридиновом фрагменте [53]. Последняя подвергается каталитическому гидрированию с образованием кетонов **158** и **159**.



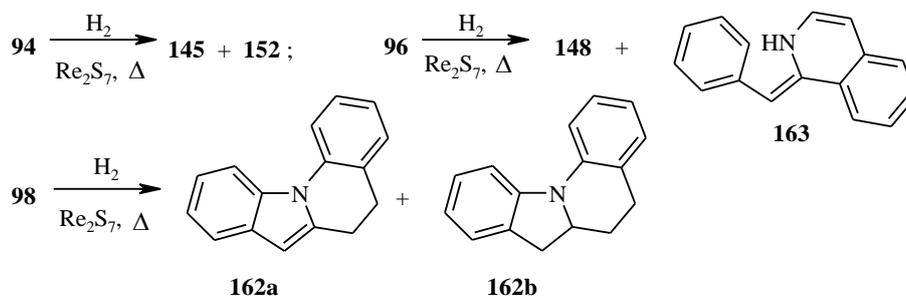
Спирты **156**, **157** малоустойчивы и окисляются на воздухе до исходных соединений **31** и **159**.

Восстановление амидных и имидных функций возможно при действии на трициклы **85** литийалюминийгидрида. Образование гексагидроизоиндолопиридина **160** сопровождается побочным процессом дециклизации пиперидинового кольца, приводящим к спирту **161** (28–39%) [59]. Нежелательную реакцию можно подавить, если использовать комплекс  $\text{BH}_3$ –тетрагидрофуран, что увеличивает выходы продукта **160** с 23–62% до 86–93%.

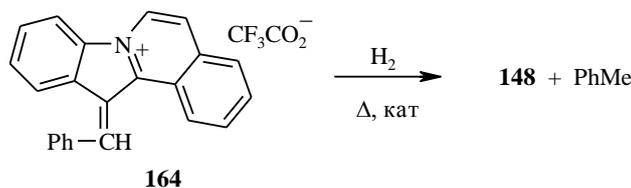


Установлено, что при жестком (250 °C, 140 атм, 4 ч) гидрировании над гептасульфидом рения в бензоле степень насыщения водородом индолопиридинов **96**, **98** зависит от их строения (места аннелирования) [94]. В случае индолопиридина **94** были получены тетрагидро- и гексагидропроизводные **145** и **152** в соотношении ~2:1 при общем выходе 66%. В результате гидрирования индолохинолина **98** в сопоставимых условиях выделены 5,6-дигидро- **162a** и 5,6,6a,7-тетрагидропроизводные **162b** в соотношении 3:1. При изменении сочленения бензольного ядра

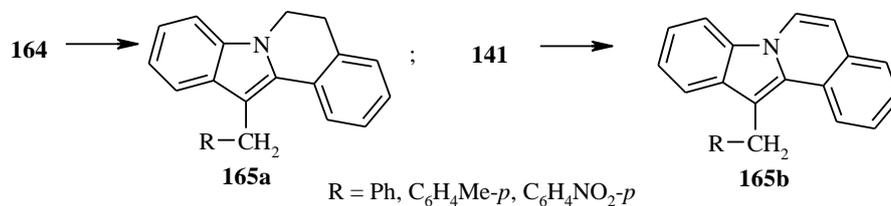
(случай индолоизохинолина **96**) гидрирование в этих условиях практически останавливается на стадии образования 5,6-дигидропроизводного **148** и незначительного количества продукта гидрогенолиза **163**. Более глубокая степень гидрирования индола **98** свидетельствует о большей основности дигидропроизводного **162a** по сравнению с соответствующим ему индолом **148**, что благоприятствует хемосорбции первого на кислых центрах катализатора [94].



Замена бензола как растворителя на алифатический спирт приводит к снижению выхода дигидроиндолоизохинолина **148** за счет алкилирования по атому C<sub>(12)</sub> [93]. При попытке аналогичного каталитического гидрирования соли **164** наблюдался лишь ее гидрогенолиз до соединения **148** [89]:

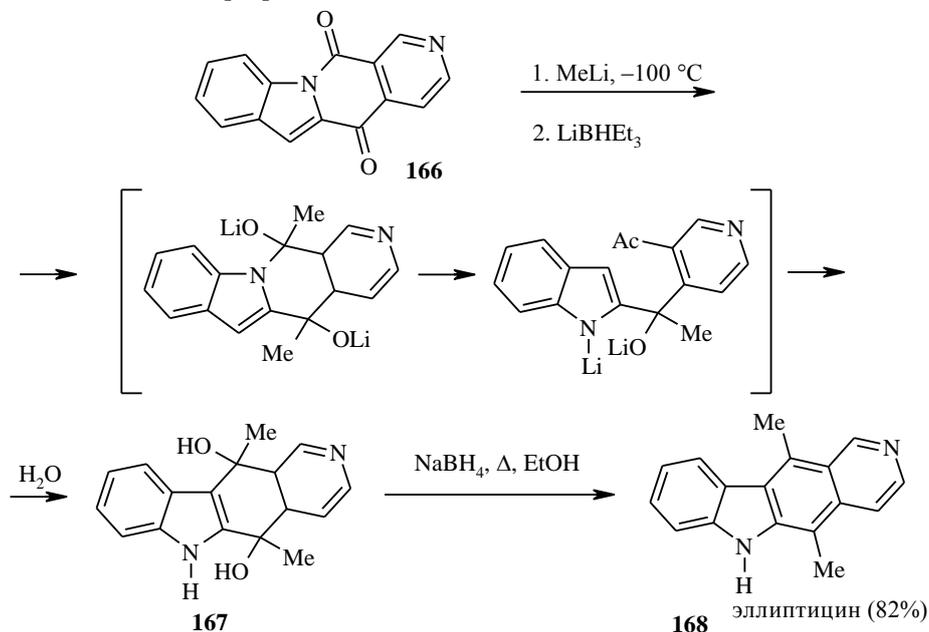


Дигидроиндолоизохинолин **148** получен с выходом 20% в случае использования системы NaBH<sub>4</sub>/CF<sub>3</sub>COOH при изучении возможности некаталитического восстановления производного **96** [89]. Трифторацетаты **164** и **141** в аналогичной системе восстанавливаются не до ожидаемых тетрагидропроизводных, а до устойчивых 12-бензилзамещенных индолоизохинолинов **165a** и **165b**, соответственно, с частичным гидрогенолизом до незамещенных гетероциклов **148** и **96** [88, 89].



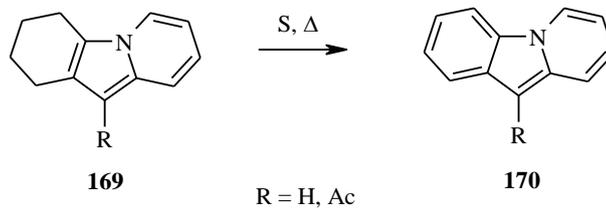
Соединение **148** обладает фунгицидным действием, подавляя на ~30% развитие некоторых патогенных грибов как *in vitro*, так и на зеленом растении [9].

Обработка кетолактама **166** метиллитием и затем супергидридом ( $\text{LiBHEt}_3$ ) приводит к продукту рециклизации – диолу **167**, который при нагревании его спиртового раствора в присутствии  $\text{NaBH}_4$  подвергается восстановительному дегидроксилированию с образованием алкалоида эллиптицина **168** [26].

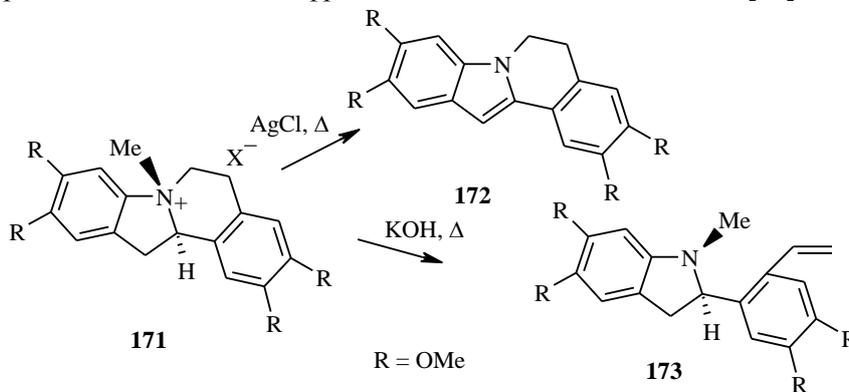


#### 2.4. Дегидрирование и окисление

Тетрагидроиндолопирин **169** легко ароматизируется при нагревании с серой с образованием продукта **170** [67]. Галогенметилат тетрагидроиндолоизохинолина **171** превращен в дигидропроизводное **172**

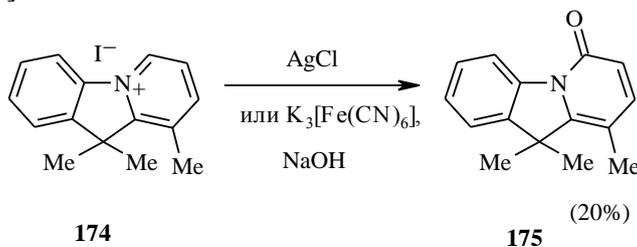


действием  $\text{AgCl}$  при нагревании, что говорит о большей стабилизации сопряжением в индольном фрагменте, чем в изохинолиновом [46].



Аналоги соединения **172** могут быть полностью гладко ароматизированы действием различных окислителей [48] или палладием на угле [69]. Нагревание соли **171** в присутствии щелочей приводит к ее дегидрогалогенированию и расщеплению пиперидиновой связи N–C с образованием 2-арилзамещенного индолина **173** с выходом до 69% [46].

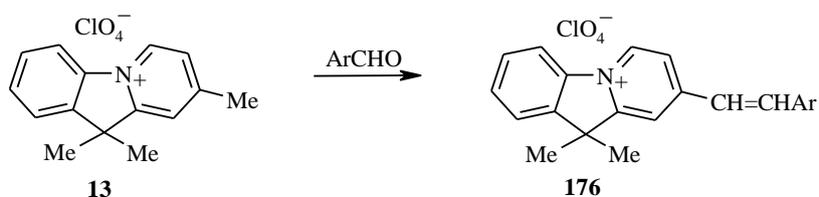
Окисление индолопиридинов с введением кислорода практически не изучалось. Иодид индолопиридиния **174** может быть окислен в присутствии AgCl или  $K_3[Fe(CN)_6]$ , NaOH до индолопиридин-4-она **175** с невысоким выходом [23].



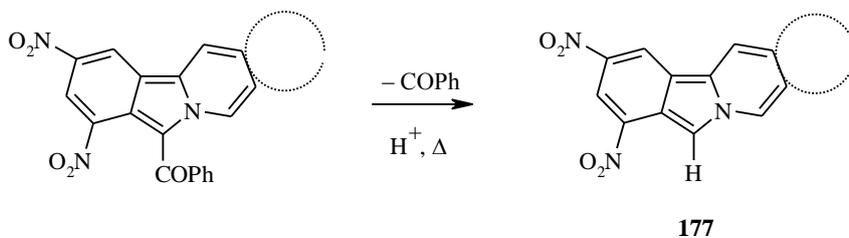
## 2.5. Химические превращения заместителей

Алкильные группы в индолопиридинах в условиях пиролиза, как правило, отщепляются. Так, при попытке получения этим методом метилзамещенных индолопиридинов найдено значительное или даже исключительное образование незамещенных полициклов [24–26].

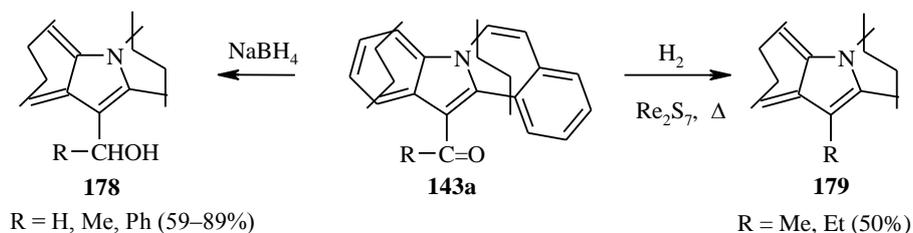
Метильные группы, находящиеся в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -положениях пиридинового ядра, имеют достаточно высокую СН-кислотность, и соответствующие индолопиридины легко вступают в конденсацию с ароматическими альдегидами, образуя с хорошим выходом стильбены, например **176** [21–23].



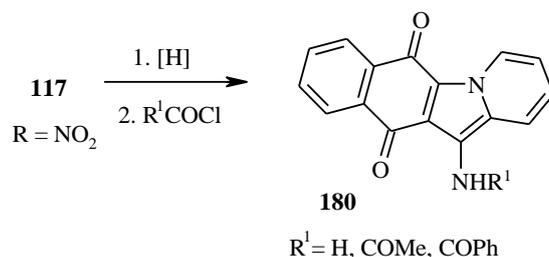
При умеренном нагревании динитро- или дихлорзамещенных 6-бензоил-изоиндолопиридинов и -хинолинов в кислой среде легко отщепляется бензоильная группа и образуются изоиндолопиридины **177** [71–73].



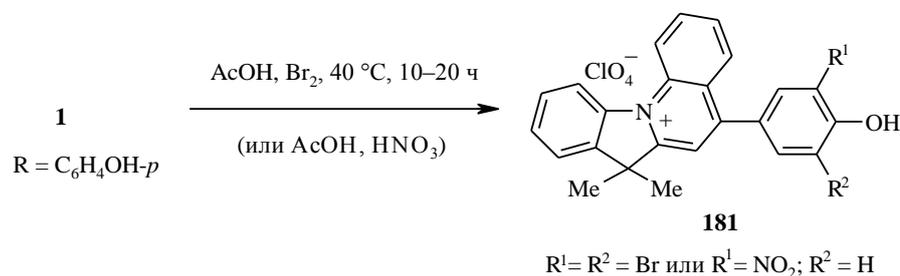
Ацилзамещенные индолоизохинолины **143a** превращены с высоким выходом в спирты **178** действием натрийборгидрида [90], а их гидрирование на катализаторе – гептасульфиде рения – приводит к полному восстановлению ацильных групп в алкильные с получением соединений **179** [89, 93]. Этот факт говорит о предпочтительной хемосорбции молекулы **143a** группой C=O на кислотных центрах катализатора, а не узловым азотом.



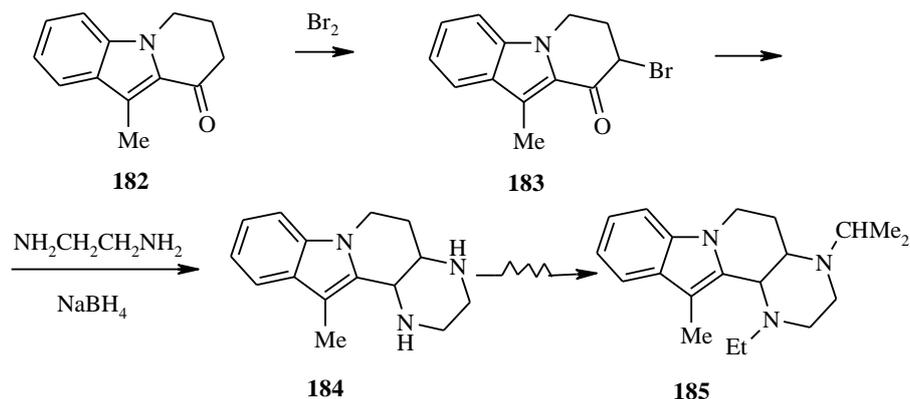
Нитрогруппы в соединении **117** восстановлены сульфидом натрия или гидразингидратом до аминогрупп, которые затем ацилируют для усиления красящих свойств хромофорных субстратов **180** [81]. Последние использованы для придания полиэфирным волокнам окраски от желтой до красной с хорошей прочностью к действию окислителей, однако полученные таким образом красители имеют умеренную прочность к действию света.



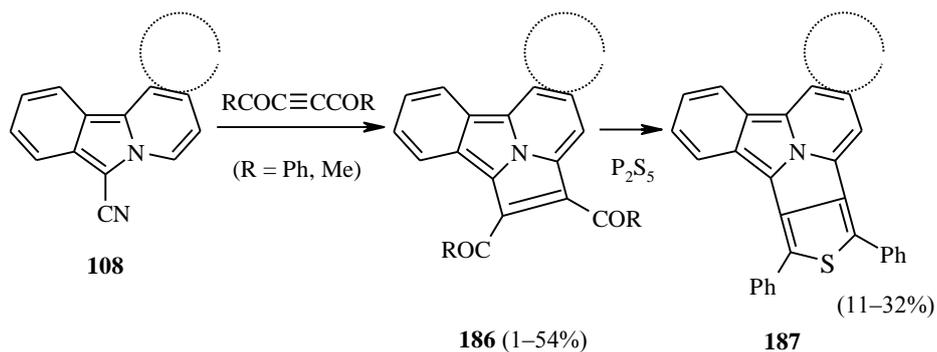
Действие брома или азотной кислоты на раствор перхлората 5-(4-гидроксибензил)индолохинолиния **1** приводит к продуктам **181** электрофильного замещения в фенильном радикале без участия бензольных ядер, конденсированных с гетероциклическими фрагментами [14]. Индолопиперидон **182** бромруется по α-положению к кетогруппе



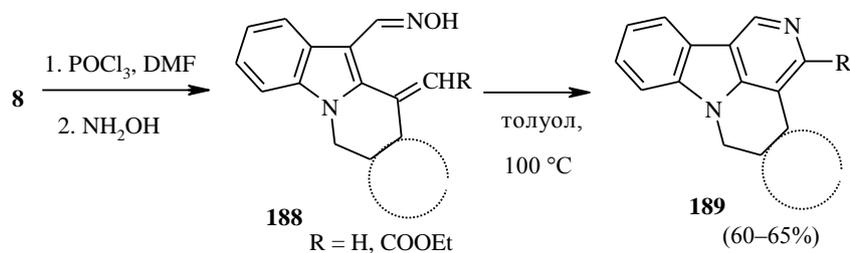
и полученный бромкетон **183** легко конденсируется с этилендиамином в присутствии борогидрида металла с образованием пиперазинового цикла – в соединении **184**. N,N'-Диалкилпроизводное **185** последнего обладает антигипертензивным действием [24, 95].



Диацилацетилены вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 6-цианоизоиндолопиридинами типа **108** (с элиминированием группы CN) [70]. При этом образуются 1,2-диацилзамещенные индолизино[3,4,5-*a,b*]изоиндолы **186**. Соединения **108**, имеющие другие заместители, с трудом вступают в эту реакцию. Показана интересная возможность дальнейшего аннелирования полицикла **186** его обработкой пентасульфидом фосфора в пиридине, которая привела к получению 18π-электронной системы **187** [70].

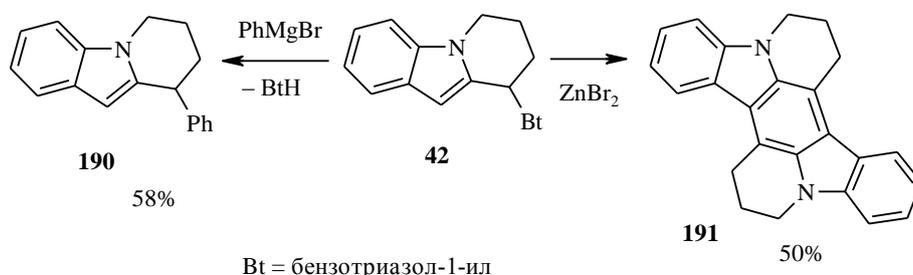


Индолопиридины **8** легко превращаются с помощью стандартных реакций формилирования и последующего оксимирования в азатриены **188**, которые при нагревании в толуоле подвергаются электроциклизации с образованием индолонафтиридиновой системы **189**, составляющей основу антагонистов гистаминных рецепторов [11, 15].



Бензотриазольный заместитель в индолопиридине **42** подвергается нуклеофильному замещению реактивом Гриньяра (но не цианидом натрия

и не тиофенолятом) [35]. Фенилзамещенный индолопиридин **190** выделен с выходом 58%. Соединение **42** под действием бромида цинка димеризуется с отщеплением бензотриазола и последующим окислением кислородом воздуха. В результате с выходом 50% образуется поликонденсированная система **191**.



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Зайцев, Р. Г. Глушков, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 5, 9 (1990).
2. J. Ewing, G. K. Hughes, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Austr. J. Chem.*, **6**, 78 (1953).
3. O. S. Radchenko, V. L. Novikov, G. B. Elyakov, *Tetrah. Lett.*, **38**, 5339 (1997).
4. D. D. Chapman, *Res. Disl.*, 35 (1974); *Chem. Abstr.*, **83**, 81014 (1975).
5. K. B. Soroka, J. A. Soroka, *Tetrah. Lett.*, **21**, 4631 (1980).
6. T. Kotowski, A. Orzeszko, W. Skubiszak, T. Stacewicz, J.A. Soroka, *Opt. Appl.*, **14**, 267 (1984).
7. T. Kotowski, W. Skubiszak, T. Stacewicz, J.A. Soroka, K.B. Soroka, *Opt. Appl.*, **18**, 153 (1988).
8. W. Verboom, E. O. M. Orlemans, H. J. Berga, M. W. Schetinga, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron*, **42**, 5053 (1986).
9. А. X. А. Родригес, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1991.
10. M. Goldbrunner, G. Loidl, T. Polossek, A. Mannschreck, E. Angerer, *J. Med. Chem.*, **40**, 3524 (1997).
11. T. L. Gilchrist, P. D. Kemmit, A. L. Germain, *Tetrahedron*, **53**, 4447 (1997).
12. P. S. Sunkara, T. L. Bowlin, P. S. Liu, A. Sjoerdsma, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**, 206 (1987).
13. J. R. Winkler, H. L. Segal, *J. Biol. Chem.*, **259**, 1958 (1984).
14. K. B. Soroka, J. A. Soroka, *Chemica Scripta*, **29**, 167 (1989).
15. A.L. Germain, T. L. Gilchrist, P. D. Kemmitt, *Heterocycles*, **37**, 697 (1994).
16. N. Takeuchi, M. Tanabe, M. Hagiwara, K. Goto, T. Koike, S. Tobinaga, *Heterocycles*, **38**, 613 (1995).
17. D. D. Chapman, J. K. Elwood, D. W. Heseltine, H. M. Hess, D. W. Kurts, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 647 (1974).
18. D. D. Chapman, J. K. Elwood, D. W. Heseltine, H. M. Hess, D. W. Kurts, *J. Org. Chem.*, **42**, 2474 (1977).
19. Z. Lin, Z. Nan, Z. Zhang, Y. Huang, *Youji Huaxue*, 369 (1984); *Chem. Abstr.*, **102**, 78699 (1985).
20. А. А. Шачкус, Ю. А. Дегутис, *XTC*, 481 (1987).
21. А. А. Шачкус, Ю. А. Дегутис, *XTC*, 1055 (1990).
22. R. Robinson, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, 3136 (1950).
23. R. Robinson, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, 976 (1952).
24. I. Jirkovsky, G. Santroch, R. Baudy, G. Oshiro, *J. Med. Chem.*, **30**, 388 (1987).
25. R. A. Bit, P. D. Davis, C. H. Hill, E. Keech, D. R. Vesey, *Tetrahedron*, **47**, 4645 (1991).
26. G. W. Gribble, M. G. Saulnier, Obaza-Nutaitie, D. M. Kecha, *J. Org. Chem.*, **57**, 5891 (1992).
27. C.-P. Chuang, S.-F. Wang, *Tetrah. Lett.*, **35**, 1283 (1994).

28. S.-F. Wang, C.-P. Chuang, *Heterocycles*, **45**, 347 (1997).
29. J.-Y. Merour, S. Piroelle, F. Cossais, *Heterocycles*, **36**, 1287 (1993).
30. W. Flitsch, K. Pandl, *Lieb. Ann. Chem.*, 649 (1987).
31. Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Г. А. Толстиков, *ХГС*, 1693 (1989).
32. Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Г. А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 165 (1996).
33. Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Г. А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2008 (1997).
34. F. Santavy, *The Alkaloids*, Ed. R. H. F. Manske, Acad. Press, New York, 1977, **17**, 385.
35. A.R. Katritzky, C. N. Fali, J. Li, *J. Org. Chem.*, **62**, 4148 (1997).
36. R. Katritzky, X. Wang, L. Xie, D. Toader, *J. Org. Chem.*, **63**, 3445 (1998).
37. J. Heer, K. Hoffmann, *Helv. chim. acta*, **39**, 1820 (1956).
38. H. H. Wasserman, W. R. Waterfield, *Chem. Ind.*, 1220 (1961).
39. H. A. Smith, C. W. Halley, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3714 (1958).
40. А. Х. А. Родригес, А. Т. Солдатенков, С. А. Солдатова, А. У. Самальоа, Х. Обандо, Н. С. Простаков, *ХГС*, 1233 (1993).
41. Л. И. Кривенко, А. Т. Солдатенков, О. В. Зволинский, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, В. Н. Гурьев, С. А. Солдатова, *ХГС*, 793 (1997).
42. Л. И. Кривенко, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1998.
43. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, Л. Н. Кулешова, В. Н. Хрусталева, *ХГС*, 955 (1996).
44. R. Hurt, N. Filipescu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3649 (1972).
45. Y. T. Park, K. S. Kim, I. H. Lee, Ch. H. Goo, Y. Ch. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **14**, 152 (1993); *Chem. Abstr.*, **119**, 72476 (1993).
46. R. Robinson, S. Sugawara, *J. Chem. Soc.*, 789 (1932).
47. C. Schopf, K. Thierfelder, *Lieb. Ann. Chem.*, **497**, 22 (1932).
48. F. Santavy, *The Alkaloids*, Ed. R. H. F. Manske, Acad. Press, New York, 1970, **12**, 333.
49. A. Deegan, F. Rose, *J. Chem. Soc.*, 2756 (1971).
50. A. Ohsawa, T. Kawaguchi, H. Igeta, *J. Org. Chem.*, **47**, 3497(1982).
51. A. Ohsawa, T. Kawaguchi, H. Igeta, *Synthesis*, 1037 (1983).
52. T. Kametani, K. Fukumoto, T. Nakano, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1363 (1972).
53. T. Kametani, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1498 (1968).
54. T. Kametani, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc.*, 2208 (1967).
55. F. Benington, R. D. Morin, *J. Org. Chem.*, **32**, 1050 (1967).
56. L. Beckwith, S. W. Westwood, *Tetrahedron*, **45**, 5269 (1989).
57. R. Artis, I.-S. Cho, S. Jaime-Figueroa, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **59**, 2456 (1994).
58. A. P. Dobbs, K. Jones, T. Veal, *Tetrah. Lett.*, **36**, 4857 (1995).
59. T. Okano, T. Sakaida, S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 8826 (1996).
60. S. Caddick, K. Aboutayab, K. Jenkins, R. I. West, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **70**, 675 (1996).
61. A. P. Dobbs, K. Jones, T. Veal, *Tetrah. Lett.*, **38**, 5383 (1997).
62. J. Braun, J. Nelles, *Ber.*, **70**, 1767 (1937).
63. А. Т. Солдатенков, М. В. Багдади, А. А. Фомичев, Н. С. Простаков, *ЖОрХ*, **18**, 902 (1982).
64. А. Т. Солдатенков, М. В. Багдади, П. К. Раджан, О. С. Бриндха, С. А. Эдогиаверие, А. А. Фомичев, Н. С. Простаков, *ЖОрХ*, **19**, 1326 (1983).
65. С. А. Солдатова, А. Х. А. Родригес, А. Т. Солдатенков, *ХГС*, 79 (1994).
66. T. Borrow, D. O. Holland, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 1077 (1946).
67. Y. Arota, T. Ohashi, K. Uwai, *J. Pharm. Soc. (Japan)*, **75**, 265 (1955).
68. I. Anitha, P. K. Rajan, *J. Indian Chem. Soc.*, **66**, 460 (1989).
69. W. Kiel, F. Krohnke, *Chem. Ber.*, **105**, 3709 (1972).
70. K. Matsumoto, T. Uchida, K. Aoyama, M. Nishikawa, T. Kuroda, T. Okamoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1793 (1988).
71. F. Krohnke, H. Schmei, *Ber.*, **70**, 1728 (1937).
72. W. Augustein, F. Krohnke, *Lieb. Ann. Chem.*, **697**, 158 (1966).
73. D. B. Reuschling, F. Krohnke, *Chem. Ber.*, **104**, 2103 (1971).
74. D. B. Reuschling, F. Krohnke, *Chem. Ber.*, **104**, 2110 (1971).
75. F. Sartori, *Chem. Rev.*, **63**, 279 (1963).
76. B. Suryanarayana, B. D. Tilak, *Current Sci. (India)*, **22**, 171 (1953).
77. B. Suryanarayana, B. D. Tilak, *Proc. Indian Acad. Sci.*, **39**, 185 (1954).

78. F. Pratt, R. W. Luckenbaugh, R. L. Erickson, *J. Org. Chem.*, **19**, 176 (1954).
79. F. Pratt, R. G. Rice, R. W. Luckenbaugh, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1212 (1957).
80. F. Pratt, J. C. Keresztesy, *J. Org. Chem.*, **32**, 49 (1967).
81. R. Ayyangar, A. G. Lugade, M. N. Rajadhyksha, *Indian J. Chem.*, **25**, 1126 (1986).
82. J. A. van Allan, G. A. Reynolds, R. E. Adel, *J. Org. Chem.*, **28**, 3502 (1963).
83. P. A. Barret, K. A. Chambers, *J. Chem. Soc.*, 338 (1958).
84. D. Saeva, H. R. Luss, *J. Org. Chem.*, **53**, 1804 (1988).
85. I. Dainis, *Austr. J. Chem.*, **25**, 1549 (1972).
86. K. Dalton, T. Teitei, *Austr. J. Chem.*, **22**, 1525 (1969).
87. В. И. Теренин, Е. В. Кабанова, Н. А. Баранова, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 331 (1995).
88. А. Т. Солдатенков, Ж. Нтаганда, С. А. Солдатова, Х. А. Р. Аларкон, Б. Н. Анисимов, Н. И. Головцов, *ХГС*, 786 (1999).
89. Ж. Нтаганда, Дис. канд. хим. наук, Москва, 1996.
90. Ж. Нтаганда, С. А. Солдатова, А. Х. А. Родригес, Б. Н. Анисимов, А. Т. Солдатенков, *ХГС*, 83 (1994).
91. Н. С. Простаков, А. Т. Солдатенков, М. В. Багдади, О. С. Бриндха, В. И. Кузнецов, В. А. Резаков, А. А. Фомичев, *ХГС*, 1371 (1984).
92. Ж. Нтаганда, С. А. Солдатова, Б. Н. Анисимов, А. Х. А. Родригес, А. Т. Солдатенков, *ХГС*, 217 (1994).
93. С. А. Солдатова, А. Х. А. Родригес, Ж. А. Мамырбекова, Л. И. Крывенко, Ж. Нтаганда, М. А. Ряшенцева, А. Т. Солдатенков, *ХГС*, 377 (1994).
94. Х. А. Р. Аларкон, С. А. Солдатова, А. Т. Солдатенков, М. А. Ряшенцева, Н. С. Простаков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1433 (1991).
95. D. Lednicer, A. L. Mitscher, G. I. Georg, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, **4**, J. Wiley a. Sons, New York, **4**, 211(1990).

Российский университет  
дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: nkolyadina @ sci.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 20.09.99  
После доработки 28.03.2001