

Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская*

γ-КАРБОЛИНЫ И ИХ ГИДРИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

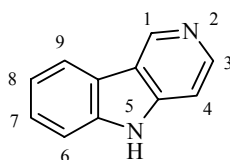
**1. АРОМАТИЧЕСКИЕ γ-КАРБОЛИНЫ:
МЕТОДЫ СИНТЕЗА, ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
(ОБЗОР)**

Обобщены литературные данные по методам синтеза, химическим и биологическим свойствам ароматических γ-карболинов.

Ключевые слова: ангидрооснования, бензотриазолы, γ-карболины, пиридо[4,3-*b*]индолы, биологическая активность, гетерореакция Дильса–Альдера, металлокомплексный катализ, микроволновое излучение, реакция Греббе–Ульмана, синтез Фишера.

γ-Карболины – менее изученный класс соединений, чем их β-аналоги [1], хотя их методы синтеза и химические свойства вызывают несомненный интерес. Кроме того, они являются предшественниками тетра- и гексагидро-γ-карболинов, биологическая активность которых весьма разнообразна [см., например, 2]. В связи с этим мы считаем целесообразным посвятить первую часть настоящего обзора 5Н-пиридо[4,3-*b*]индолам.

В современной литературе существует несколько вариантов наименования карболинов и нумерации атомов в данных циклических системах, поэтому для простоты и удобства мы будем использовать нумерацию согласно изданию [3].

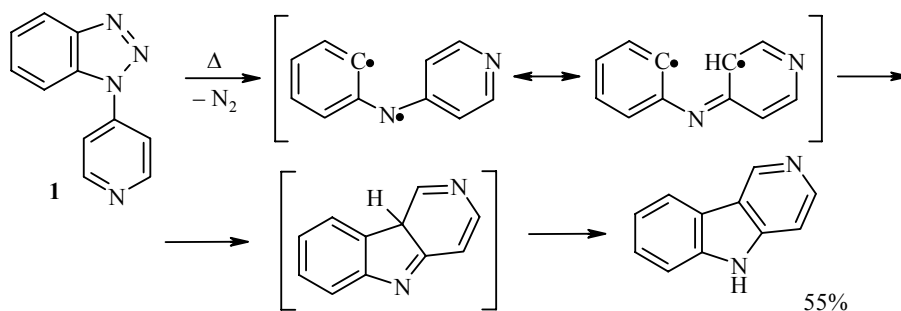


γ-Карболин 5Н-пиридо[4,3-*b*]индол

Методы синтеза γ-карболинов

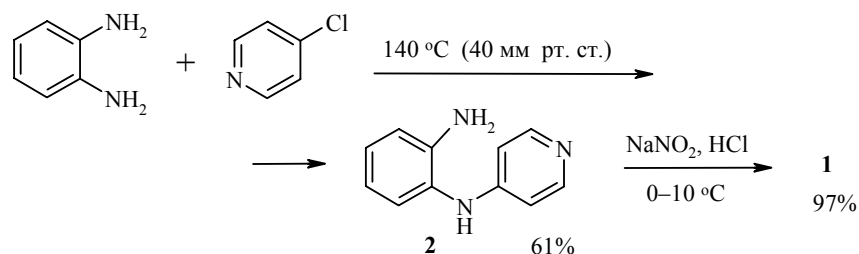
Одним из первых методов получения γ-карболинов был метод Греббе–Ульмана, заключающийся в термическом расщеплении соответствующих бензотриазолов, предложенный в свое время для получения различных карбазолов [4]. Именно этим методом Робинсоном и Торнли впервые был получен незамещенный γ-карболин [5] термическим разложением 1-(4-пиридил)бензотриазола (**1**).

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



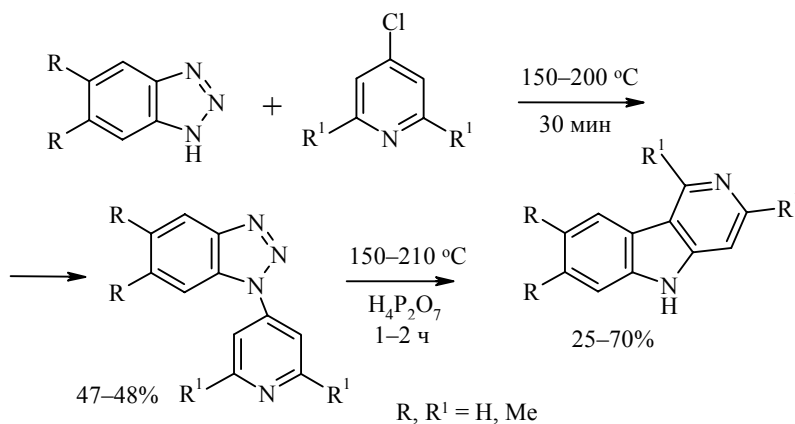
Процесс термического разложения бензотриазола протекает достаточно ровно и спокойно; солянокислый раствор γ -карболина в УФ свете дает синевато-фиолетовую флуоресценцию.

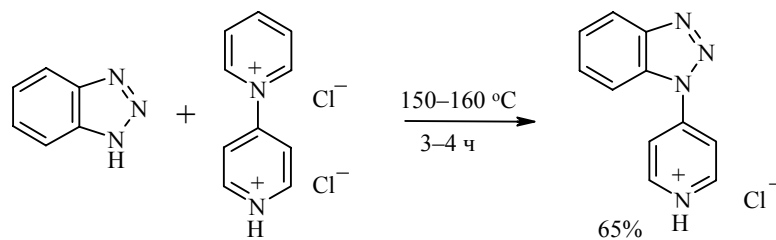
Исходный бензотриазол **1** был получен спеканием *o*-фенилендиамина и 4-хлорпиридина с последующей обработкой продукта реакции азотистой кислотой.



Промежуточный аминопиридин **2** также может быть синтезирован из тех же исходных соединений с использованием каталитической системы Cu (1 экв.) – K_2CO_3 (1 экв.) – I_2 (кат.) [6].

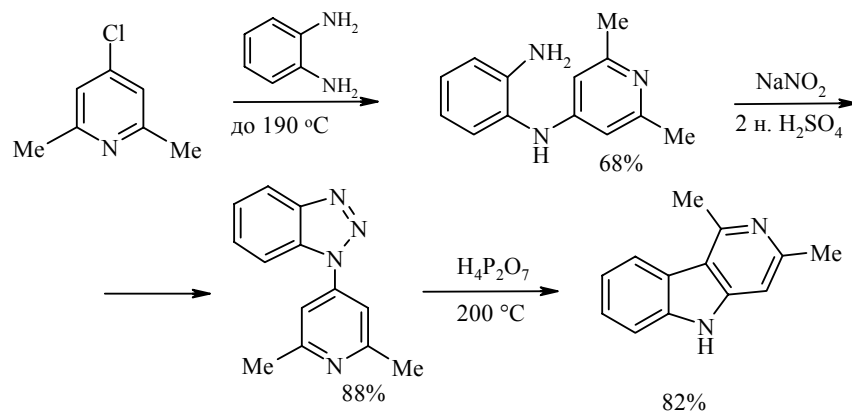
1-(4-Пиридил)бензотриазолы с симметричным расположением заместителей в фениленовом фрагменте могут быть получены прямым гетарилированием по положению 1 соответствующих N-незамещенных бензотриазолов под действием 4-галогенпиридинов или хлорида 4-пиридилпиридиния в жестких условиях. Как правило, подобные превращения осуществляются в присутствии меди или ее двухвалентных солей в качестве катализатора [7], однако в ряде случаев достаточно только нагревания [8, 9].



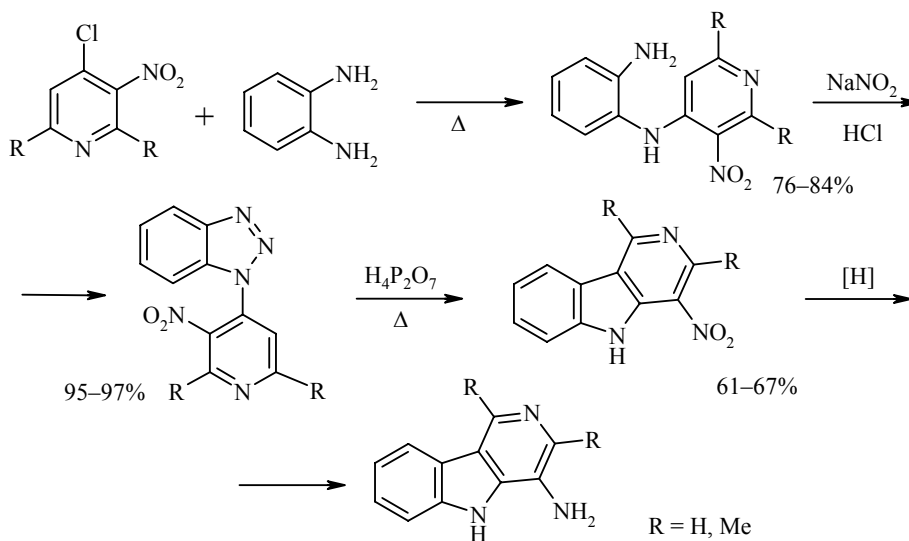


Существенно, что термическое разложение бензотриазолов протекает более гладко и с лучшими выходами в горячей сиропообразной фосфорной, пиррофосфорной ($H_4P_2O_7$) и полифосфорной кислотах [10], чем при использовании хлорида цинка, однако роль кислоты в этом превращении на настоящий момент не ясна. Видимо, данные кислоты являются весьма удобными неокисляющими средами для проведения термолиза. Кроме того, подобные превращения часто проводят в парафине [9].

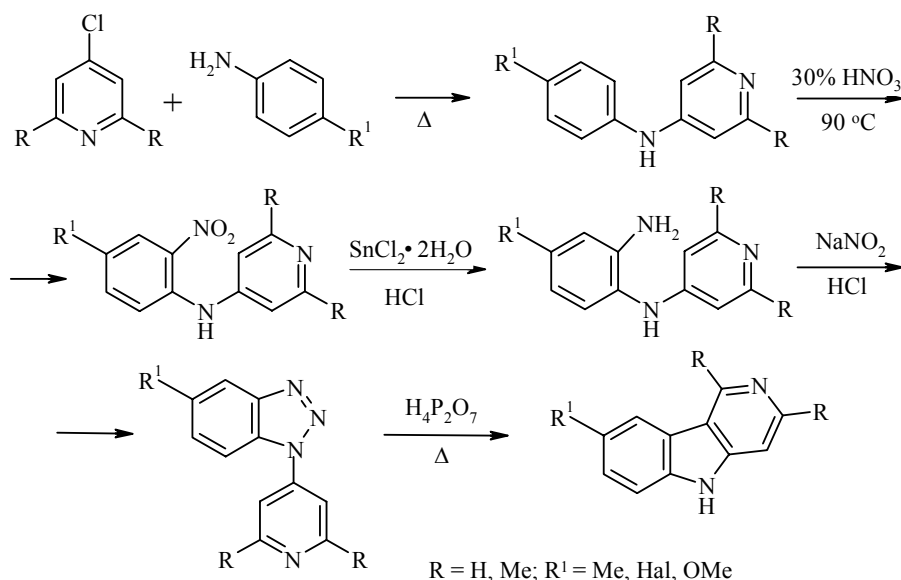
Термическое разложение 1-(2,6-диметил-4-пиридил)бензотриазола, процесс получения которого представлен ниже на схеме, приводит к образованию 1,3-диметил- γ -карболина [11]:



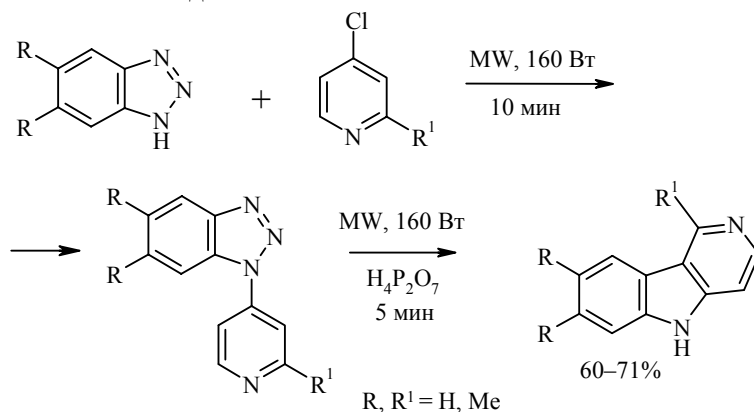
При использовании в подобном превращении 4-галоген-3-нитропиридинов могут быть получены 4-нитро- и 4-амино- γ -карболины [11, 12].



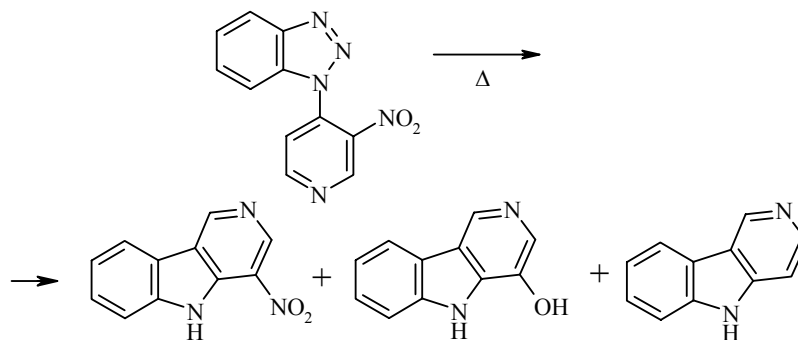
Эта же схема может быть применена для получения γ -карболинов с одинаковыми заместителями в положениях 6 и 9 или 7 и 8 на основе соответствующих *o*-фенилендиаминов. В случае различных заместителей в молекуле *o*-фенилендиамина возможно образование смеси региоизомеров. Для селективного получения только 8-замещенных соединений была предложена схема, основанная на использовании замещенных анилинов [13].



Арилирование и разложение бензотриазолов с образованием γ -карболинов можно проводить не только в жестких термических условиях, но и в достаточно мягких – под действием микроволнового излучения [14] с более высокими выходами.

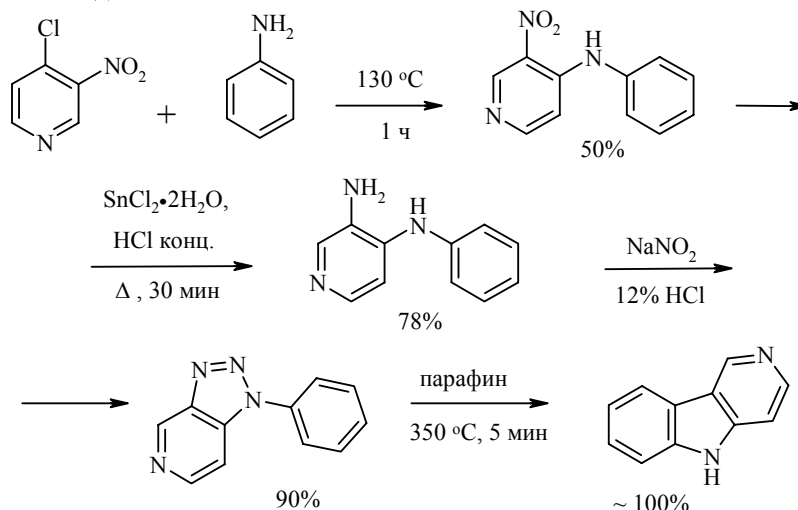


Помимо разложения бензотриазолов в условиях термолиза и под действием микроволнового излучения известны также флэш-вакуумный пиролиз [15] и фоторазложение [16], приводящие иногда к соединениям, которые не могут быть получены термическим путем. Так, например, флэш-вакуумный пиролиз N-(4-пиридил)бензотриазола, содержащего нитрогруппу в *орто*-положении по отношению к бензотриазолильному заместителю, приводит к образованию, помимо ожидаемого 4-нитро- γ -карболина, 4-гидрокси- и незамещенного γ -карболинов [15].

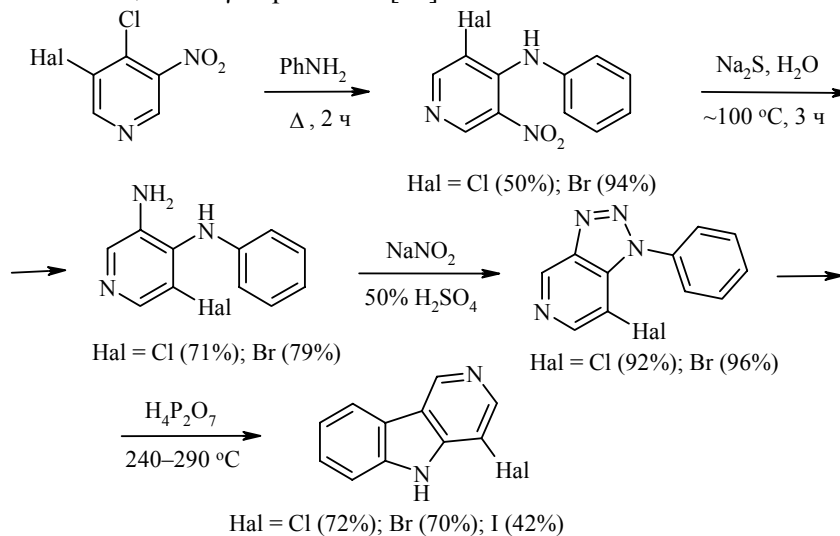


Более подробно методы получения и всевозможные химические превращения разнообразных бензотриазолов описаны в работах [15, 17].

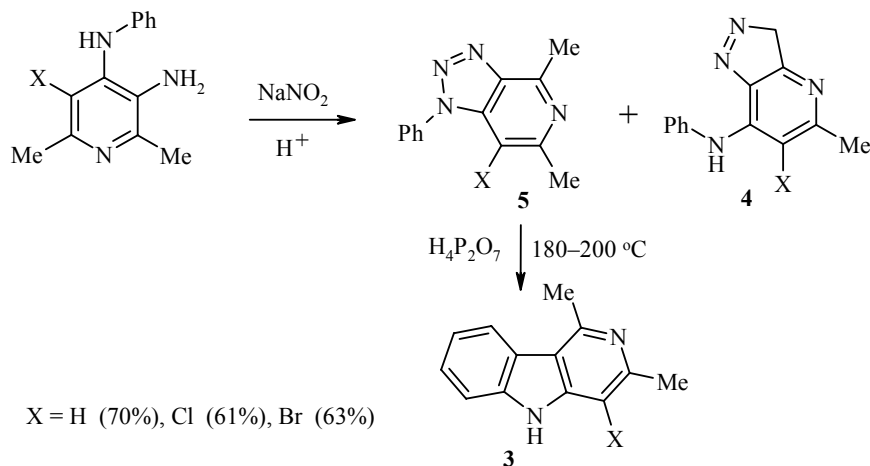
Альтернативный подход к синтезу γ -карболинов – термолит соответствующих 1-фенилпиридо[3,4-*d*]-виц-триазолов при 320–350 °С [18] – в отличие от описанного выше метода, приводит к более высоким выходам целевого соединения:



Аналогично на основе 4,5-дигалоген-3-нитропиридинов были получены 4-галогензамещенные γ -карболины [12]:

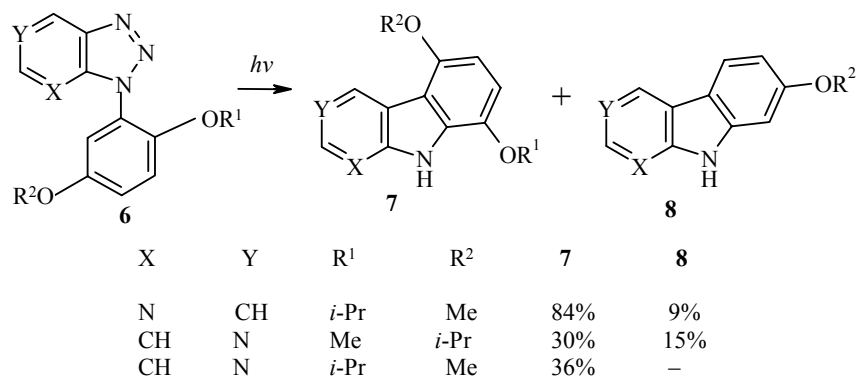


Распространение этого метода на синтез 1,3-диметил-4-галоген- γ -карболина выявило ряд его особенностей и ограничений [11]. Так, наряду с целевыми 1,3-диметил-4- X - γ -карболинами **3** наблюдается образование побочного 3H-пиразоло[4,3-*b*]пиридина **4**. По-видимому, при нагревании одна из таутомерных форм пиридо[3,4-*b*]-*виц*-безотриазола **5** рециклизуется в пиразолопиридин **4**, который при 250 °С элиминирует азот без образования γ -карболина.



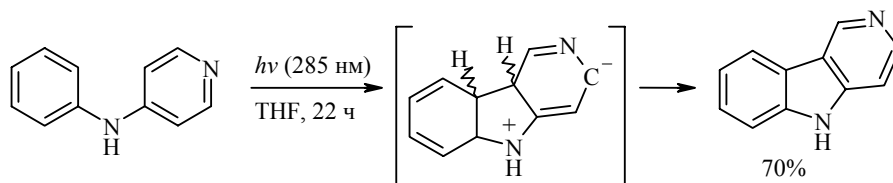
Поскольку данный конкурентный процесс приводит к снижению выходов 1,3-диметил- γ -карболинов **3**, для их получения лучше использовать разложение соответствующих 1-(2,6-диметил-4-пиридил)бензотриазолов, которое обсуждалось выше.

Подобно бензотриазолам пиридо-*виц*-триазолы подвергаются разложению не только в термических условиях. При фотолизе 1-арилпиридо-*виц*-триазолов **6**, содержащих две алкокси группы в *пара*-положении по отношению друг к другу, наряду с образованием диалкоксикарболина может происходить циклизация с элиминированием *орто*-заместителя [16].

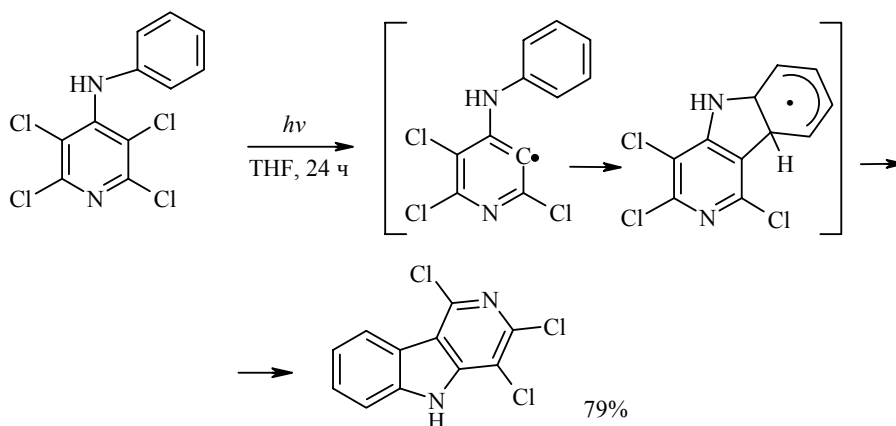


Как видно из приведенных данных, увеличение размеров заместителя в *орто*-положении способствует увеличению выхода 6,9-диалкоксикарболинов **7** и препятствует образованию минорных 7-алкоксикарболинов **8**. Таким образом, положение и размер заместителей в фенильном фрагменте и положение гетероатома в пиридиновом цикле 1-арилпиридо-*виц*-триазола оказывают значительное влияние на структуру и выход конечного соединения.

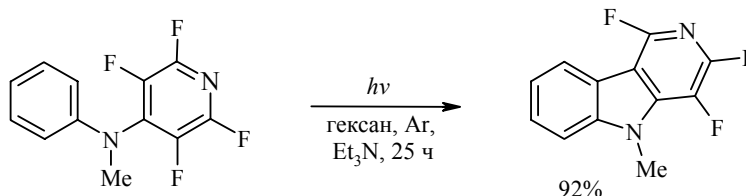
4-(Фениламино)пиридин при облучении в циклогексане или ТГФ претерпевает сопровождающуюся образованием γ -карболина окислительную фотоциклизацию [19], которая впервые была отмечена для дифениламинов, превращающихся в этих условиях в соответствующие карбазолы [20]. При проведении процесса в метаноле или бензоле образование карболина не наблюдается.



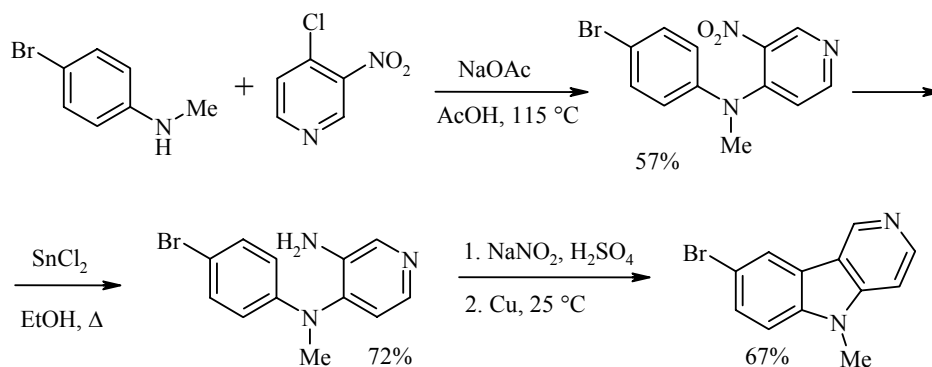
Подобная реакция характерна и для полигалогендиариламинов, однако она сопровождается не окислительным дегидрированием, а отщеплением галогеноводорода. Так, 1,3,4-трихлор- γ -карболин может быть получен с хорошим выходом при облучении 4-фениламино-2,3,5,6-тетрахлорпиридина кварцевой лампой [21]. Данный процесс возможен благодаря фотолабильности связи C(3)–Cl, о чем сообщалось ранее для 2,3,4,5,6-пентахлорпиридина, который при УФ облучении легко превращается в 2,3,4,6-тетрахлорпиридин [22].



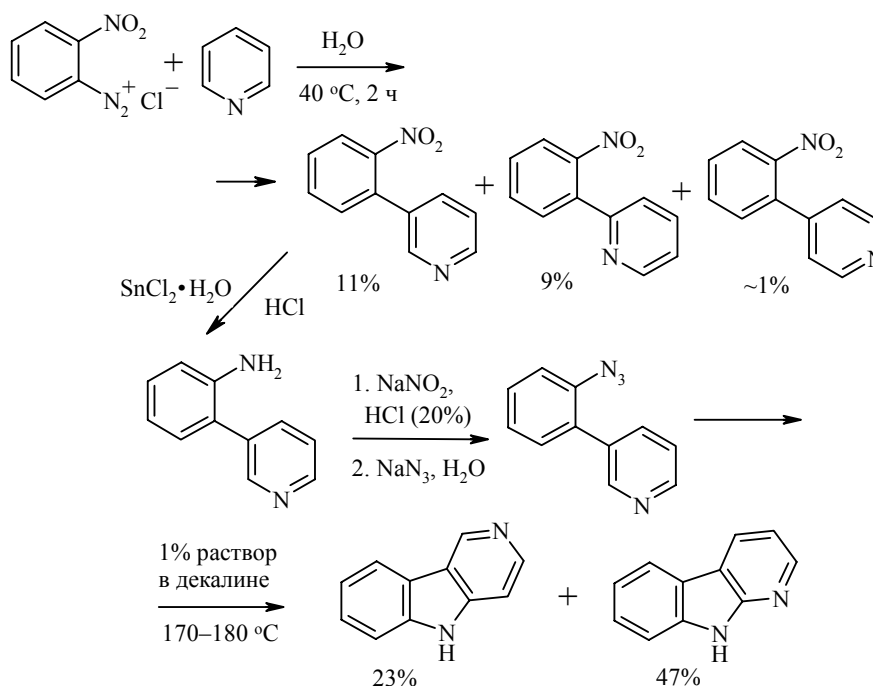
Аналогичное превращение известно и для 4-(фенилметиламино)-2,3,5,6-тетрафторпиридина [23]. При УФ облучении в токе аргона данный процесс протекает относительно медленно, однако добавление эквимольного количества амина (Et_3N , BuNH_2) приводит к образованию 1,3,4-трифтор-5-метилпиридо[4,3-*b*]индола с высоким выходом.



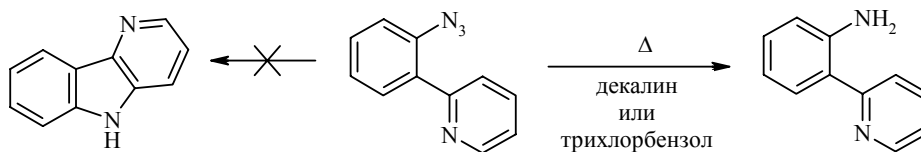
5-Метил- γ -карболины могут быть получены в результате внутримолекулярного процесса, родственного реакции Гомберга–Бахмана, который протекает при комнатной температуре в присутствии порошка меди с замыканием пиррольного цикла [24].



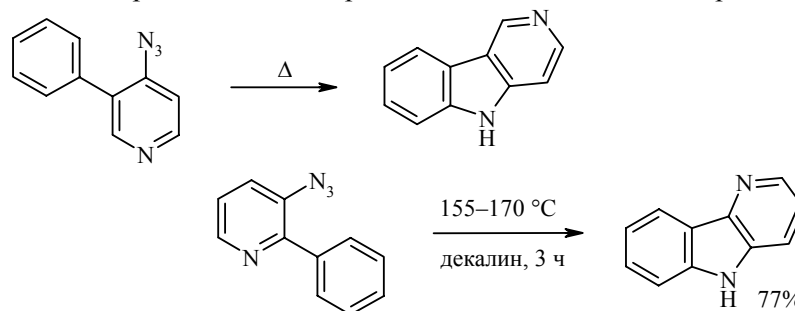
Известен метод синтеза γ -карболинов, основанный на термическом разложении 3-(2-азидофенил)пиридина, исходным соединением для получения которого служит β -(*o*-нитрофенил)пиридин, однако он не имеет препаративного значения по нескольким причинам. Во-первых, при получении самого β -(*o*-нитрофенил)пиридина взаимодействием соли *o*-нитрофенилдиазония с пиридином образуется с очень низким выходом смесь примерно равных количеств α - и β -арилпиридинов и следовых количеств γ -изомера [25]. Во-вторых, термическое разложение 3-(2-азидофенил)пиридина, сопровождающееся замыканием цикла, приводит к образованию смеси α - и γ -карболинов [26].



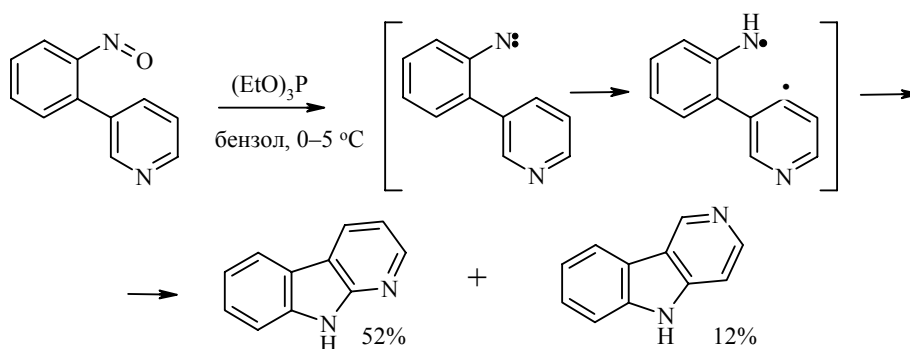
Термолизу с замыканием цикла подвергается только β -изомер *o*-азидофенилпиридина. Разложение α -(*o*-азидофенил)пиридина вместо ожидаемого δ -карболина приводит к 3-(2-аминофенил)пиридину, что, по-видимому, связано с отщеплением двух атомов водорода либо от молекулы растворителя, либо от другой молекулы.



Карболиновые структуры также могут быть получены разложением арилпиридилазидов, причем этот процесс протекает однозначно с образованием только одного продукта циклизации [27]. Недостатком данного метода является труднодоступность исходных арилпиридилазидов, что существенно ограничивает его применение в синтетической практике.



3-(*o*-Нитрозофенил)пиридин в присутствии триэтилфосфита с общим выходом 64% превращается в смесь α - и γ -карболинов (81 и 19% соответственно) [28]. По аналогии с процессом восстановления 2-нитрозобифенилов в карбазолы в этих условиях было постулировано образование нитренов в качестве интермедиатов в процессе дезоксигенации исходного нитросоединения. В качестве восстановителя, вместо триэтилфосфита, может также использоваться трифенилфосфин [28].

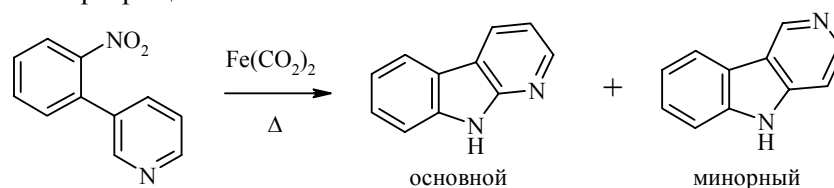


Совершенно очевидно, что данный метод не имеет препаративного значения для получения γ -карболинов вследствие его низких селективности и выходов.

В попытке распространить метод синтеза карбазолов, основанный на восстановлении *o*-нитробифенила оксалатом железа [29], на получение карболинов было предложено использовать в качестве исходных соединений *o*-нитрофенилпиридина. Так, циклизация 4-(*o*-нитрофенил)пиридина при нагревании с оксалатом железа приводит к образованию β -карболина без каких-либо трудностей, однако исходное нитросоединение

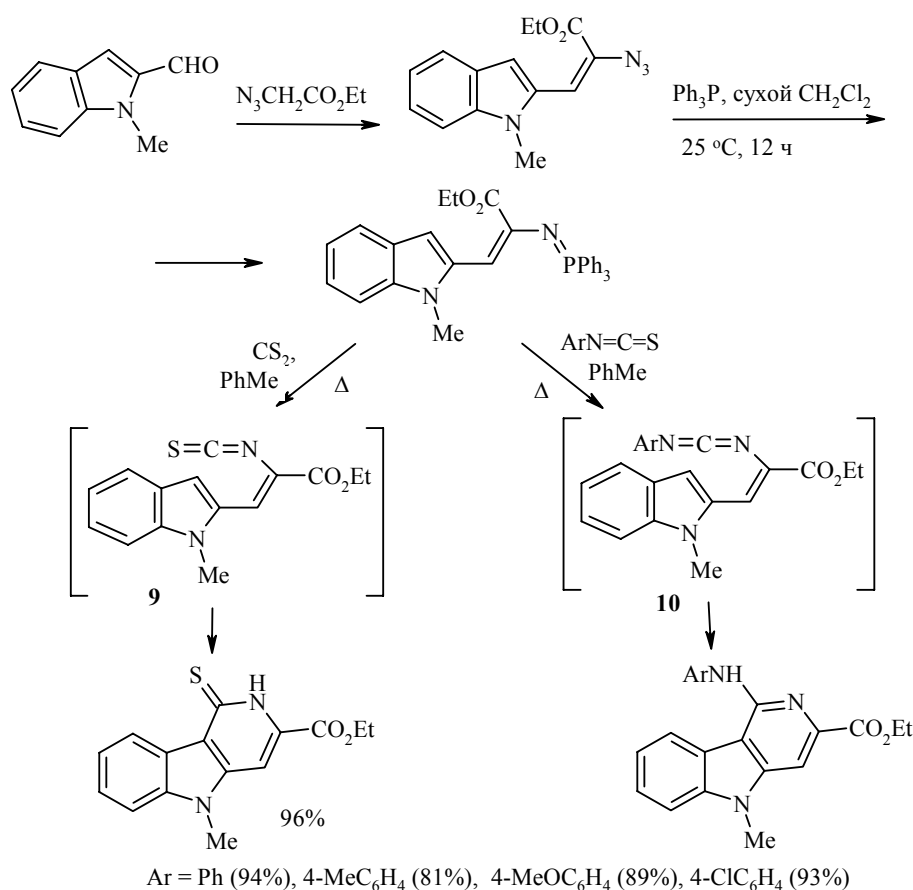
достаточно труднодоступно. При использовании же 3-(*o*-нитрофенил)-

пиридина получается смесь продуктов реакции, содержащая α - и γ -карболины [30], причем, аналогично процессу восстановительной циклизации 3-(2-нитрозофенил)пиридина, α -карболин является основным продуктом данного превращения.



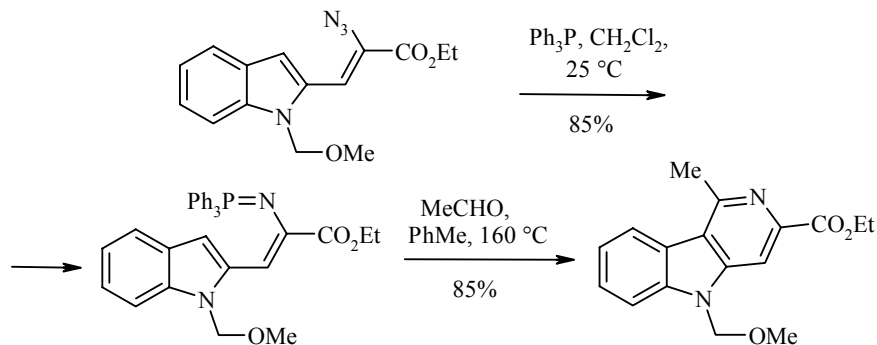
Рассмотренные выше методы предполагали замыкание пиррольного цикла γ -карболиновой ароматической системы, однако достаточно часто для синтеза γ -карболинов применяют аннелирование пиридинового цикла к индольному фрагменту.

Один из подобных методов основан на аза-реакции Виттига иминофосфоранового производного α -азидо- β -(1-метилиндолил)акрилата. Пиридоаннелирование протекает через образование аддуктов **9** и **10**, содержащих гетерокумуленовый фрагмент, который обеспечивает протекание электроциклического замыкания пиридинового кольца [31]. Получение 1-арил-амино-3-этоксикарбонил-5-метилпиридо[4,3-*b*]индола и, соответственно, его 1-тиоаналога осуществляется согласно схеме:

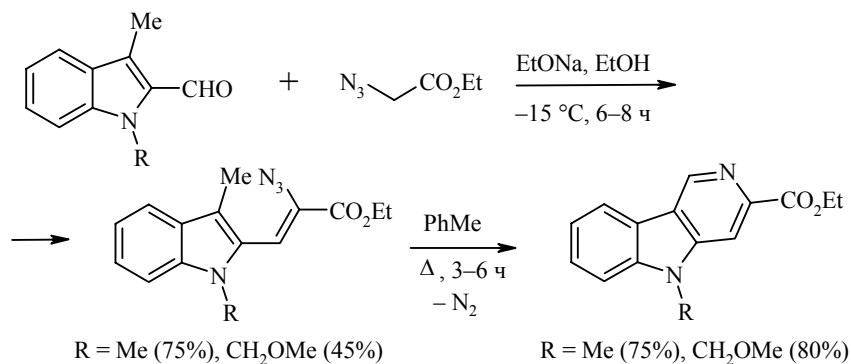


При использовании вместо сероуглерода или ароматических изотио-

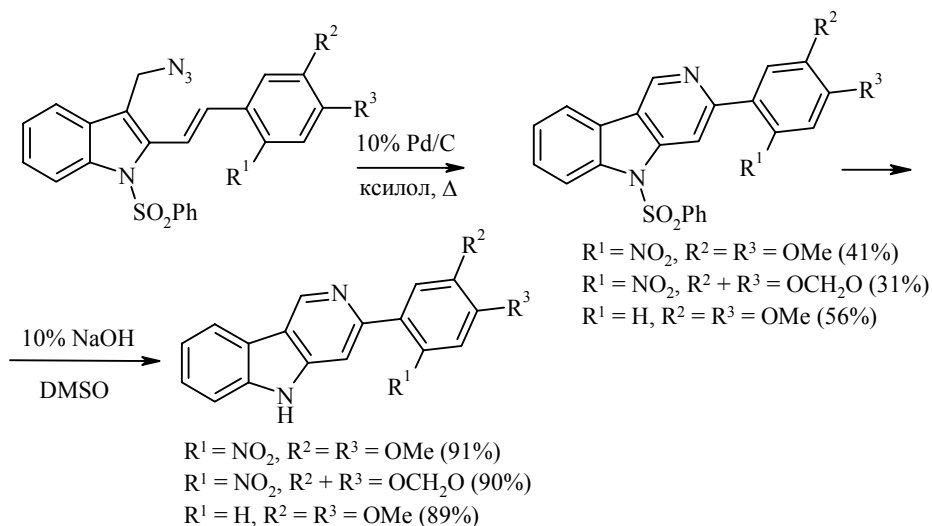
цианатов различных альдегидов при нагревании в запаянной ампуле можно получить соответствующие 1-алкил- или 1-арил- γ -карболины [32].



1-Незамещенный 3-этоксикарбонил- γ -карболин может быть синтезирован на основе 3-метил-2-формилиндола [33, 34].



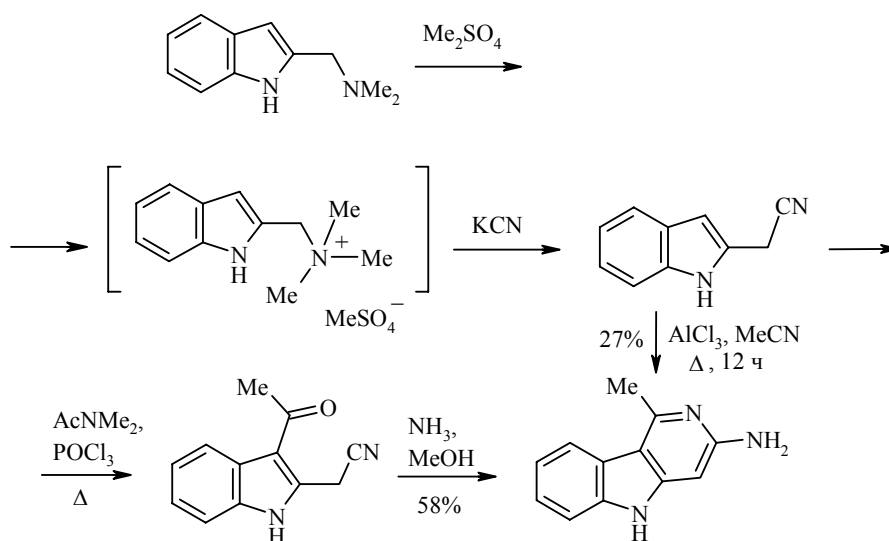
Внутримолекулярное присоединение нитрена по двойной углерод-углеродной связи также может приводить к образованию γ -карболинового скелета. Например, 3-арил-5Н-пиридо[4,3-*b*]индолы могут быть получены с умеренными выходами при каталитическом термоллизе 3-азидометил-2-(β -арилвинил)-1-фенилсульфониндолов [35].



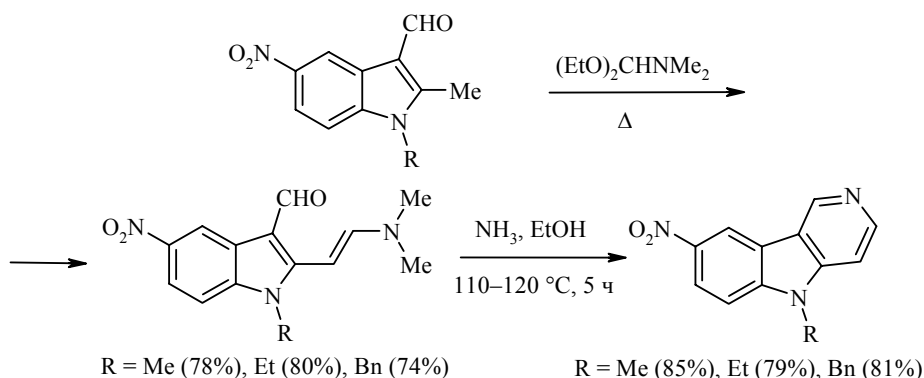
В случае R¹ = NO₂ помимо 3-арил- γ -карболина также образуется 2-(β -

арилвинил)-1-фенилсульфонил-3-цианометилиндол с выходом 26–32%.

Совершенно иной подход к замыканию пиридинового фрагмента γ -карболина основан на циклизации 3-ацил-2-цианометилиндола с аммиаком [36, 37]. В данном случае метилсульфат изограмина вступает в реакцию нуклеофильного замещения с цианид-ионом с образованием 2-цианометилиндола, легко превращающегося в 3-ацетил-2-цианометилиндол по реакции Вильсмайера–Хаака. Взаимодействие 3-ацетил-2-цианометилиндола с аммиаком приводит к 3-амино-1-метил- γ -карболину, который также может быть получен ацилированием 2-цианометилиндола ацетонитрилом в присутствии $AlCl_3$ [38]. При проведении реакции с ацетонитрилом в смеси уксусной кислоты и метанола выход γ -карболинового производного удается повысить до 40% [39].

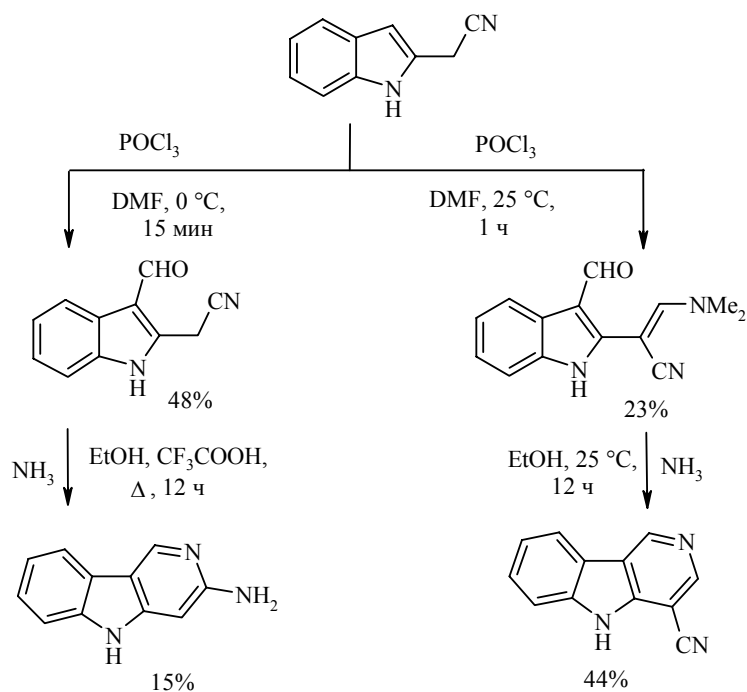


Диенаминокarbонильный структурный фрагмент – удобный пятиуглеродный компонент для построения пиридинового цикла путем взаимодействия с аммиаком или первичными аминами. Использование диенаминокarbонильного фрагмента, частично включенного в замещенный индольный цикл приводит к γ -карболиновым структурам [40].

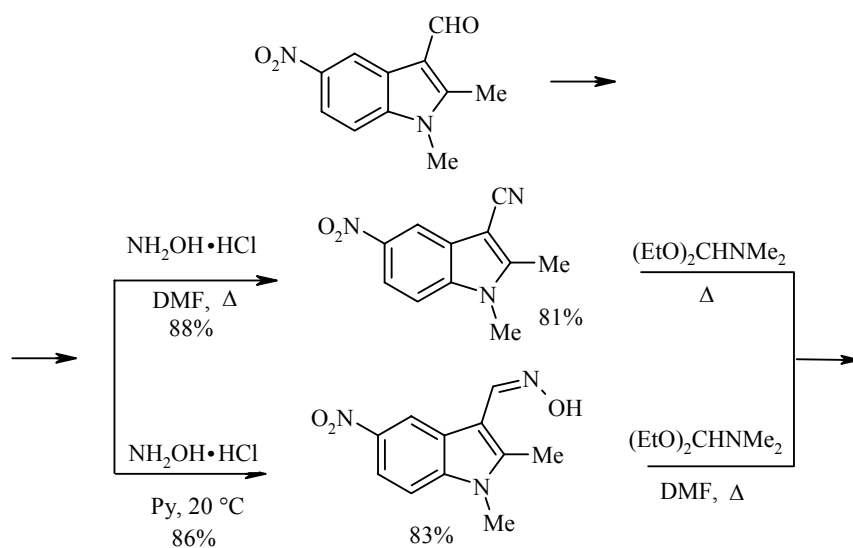


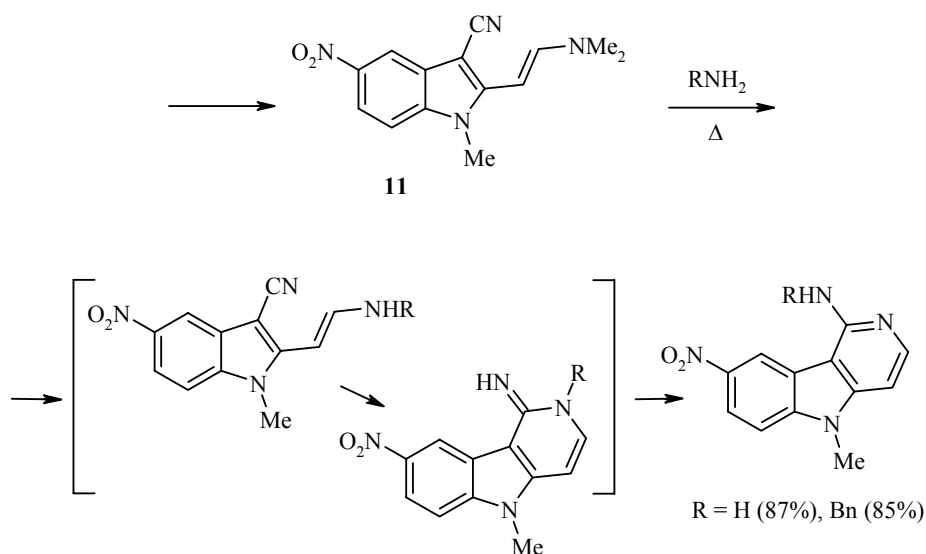
В зависимости от температуры формилирование по Вильсмайеру

2-цианометилиндола приводит к образованию 2-(1-циано-2-N,N-диметиламиновинил)-3-формил- и 3-формил-2-цианометилиндолов, которые при взаимодействии с аммиаком превращаются в 4-циано- и 3-амино- γ -карболины соответственно [38].

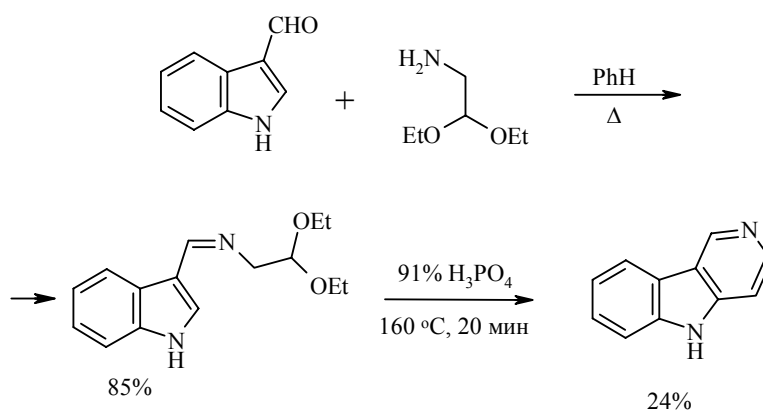


На основе 2-(β -диметиламиновинил)индольного производного **11** могут быть синтезированы разнообразные 1-аминопроизводные 5-метил-8-нитро- γ -карболина [41].

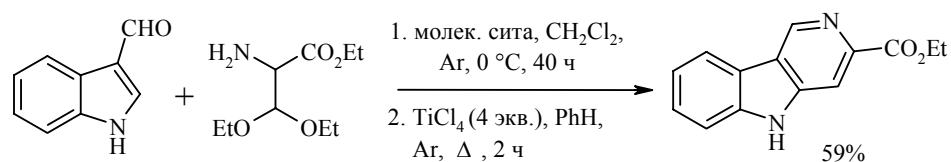




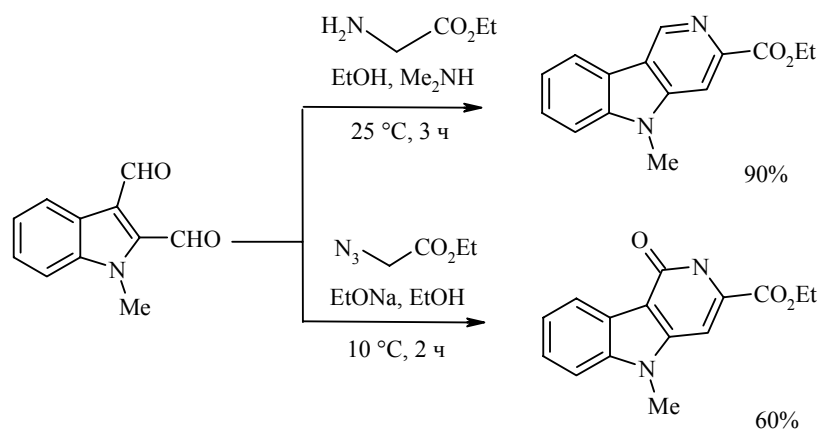
γ -Карболины также могут быть синтезированы при циклизации азометинов, полученных из 3-формилиндола и аминокеталей, с применением ортофосфорной кислоты в качестве конденсирующего агента [42].



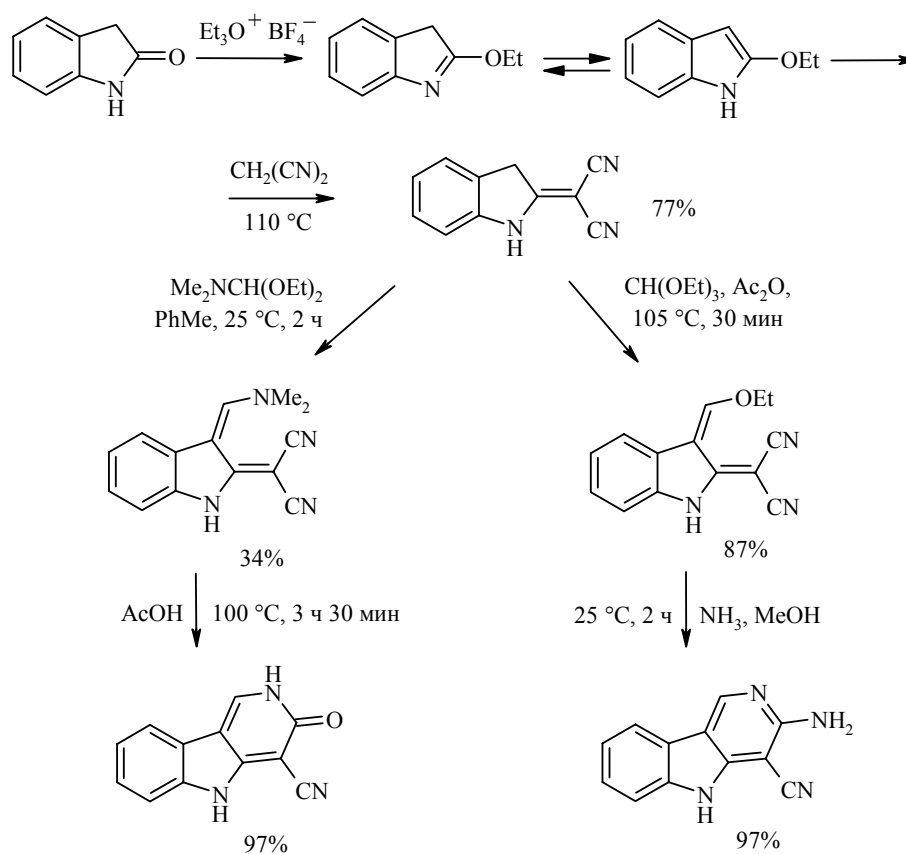
В случае использования в качестве аминокомпонента этилового эфира α -амино- β,β -диэтоксипропионовой кислоты применение TiCl_4 дает возможность существенно повысить выход конечного γ -карболина [43].



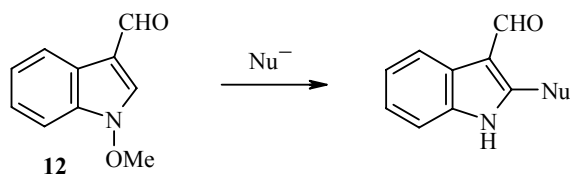
γ -Карболиновая система может быть хемоселективно построена из 2,3-диформилиндола и этилового эфира глицина [44]; использование эфира азидоуксусной кислоты приводит к хемоселективному образованию 1-оксо- γ -карболинового производного [44].



2-Этокси-3Н-индол, находящийся в таутомерном равновесии с 2-этоксисин-1Н-индолом, способен взаимодействовать с рядом СН-кислотных соединений (например малондинитрилом) и является основой для получения 4-циано- γ -карболиновых производных [45].

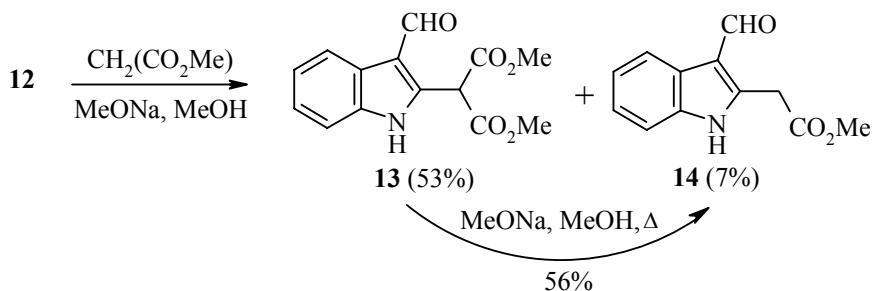


Весьма интересный метод синтеза γ -карболинов был предложен на основе 1-метокси-3-формилиндола (**12**) [46], обладающего способностью вступать в реакции замещения с нуклеофильными агентами с образованием 2-замещенных 3-формилиндолов [47].

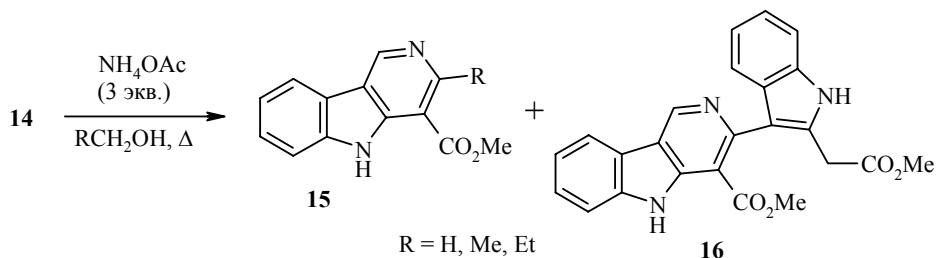


Nu = OR, NRR¹, SR; гетероароматические соединения, СН-кислотные соединения

Это свойство 1-метокси-3-формилиндола позволяет ввести в положение 2 остаток малонового эфира с образованием эфиров **13** и **14**.



Кипячение соединения **14** с ацетатом аммония в спиртах в течение нескольких часов приводит к образованию смеси карболинов **15** и **16**. По мнению авторов, индольное производное **14** выступает в данной реакции как катализатор окисления спирта кислородом воздуха до соответствующего альдегида, однако механизм протекания данного процесса пока не установлен. Непосредственное использование альдегидов при проведении конденсации существенно сокращает время проведения реакции, способствует увеличению выхода целевого соединения **15** и препятствует протеканию побочных процессов (табл. 1).



Т а б л и ц а 1

Получение γ -карболинов **15** и **16** на основе эфира **14**

Условия реакции			R	Состав реакционной смеси, %		
Реагент	Растворитель	Время, ч		15	16	14
MeOH	MeOH	10	H	28	59	—
EtOH	EtOH	10	Me	19	69	—
PrOH	PrOH	2	Et	14	39	20
(CH ₂ O) _n (1 экв.)	MeOH	1	H	42	—	—
MeCHO (1 экв.)	EtOH	1	Me	45	29	20
EtCHO (3 экв.)	PrOH	1	Et	55	—	—

Кипячение эфира **13** с избытком первичных аминов, гидразина или гидроксилamina в спирте приводит к циклизации с образованием нескольких продуктов реакции (табл. 2).

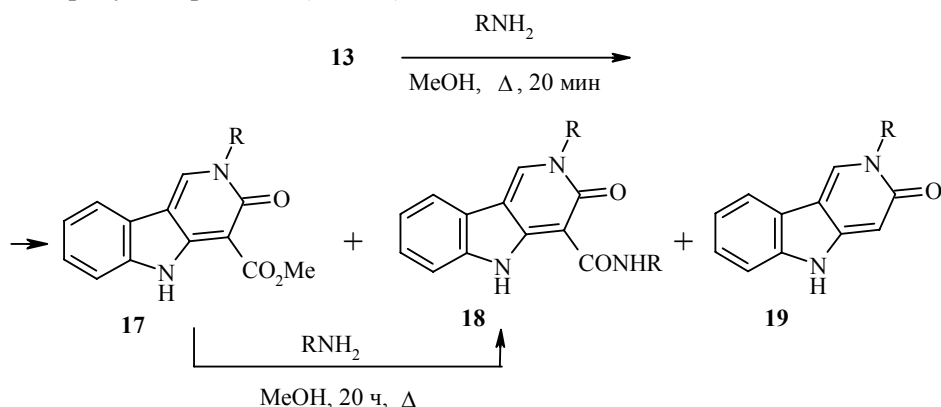
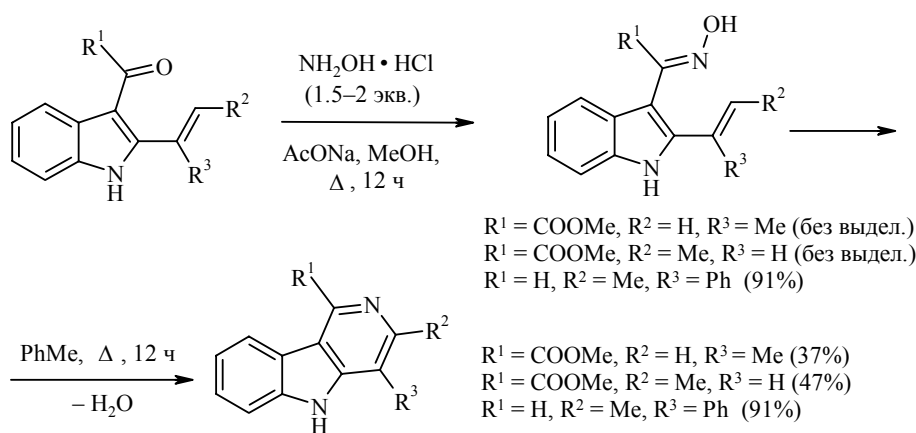


Таблица 2

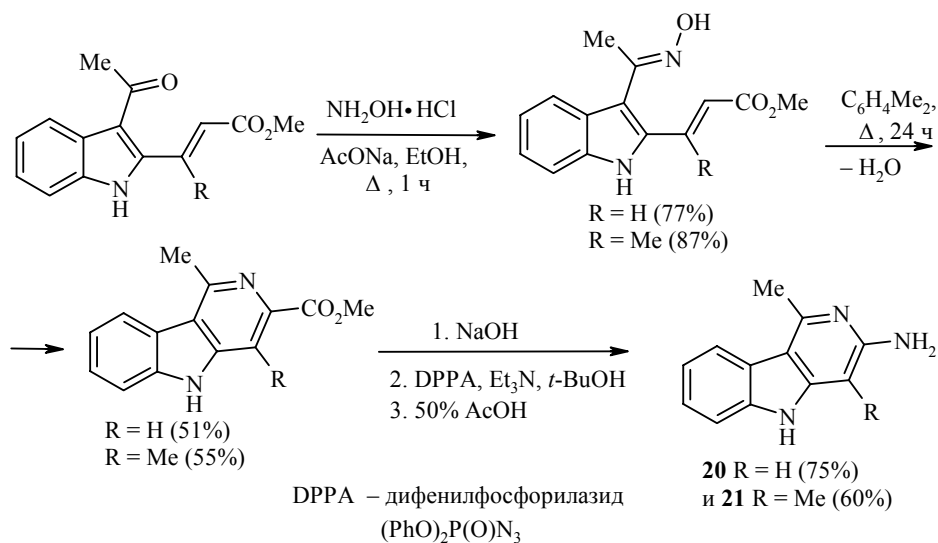
Взаимодействие эфира 13 с азотистыми нуклеофилами

Условия реакции		Выходы продуктов реакции, %		
R	Время, мин	17	18	19
Me	30	72	22	5
4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂	60	73	17	—
CH ₂ CH ₂ NH ₂	60	75	22	—
4-MeC ₆ H ₄	60	98	—	—
Pr	60	96	—	—
CH ₂ CH ₂ OH	60	98	—	—
CH ₂ CO ₂ Me	30	98	—	—
NH ₂	5	41	—	—
OH	15	89	—	—
OMe	20	84	—	—
H	300	24	—	—

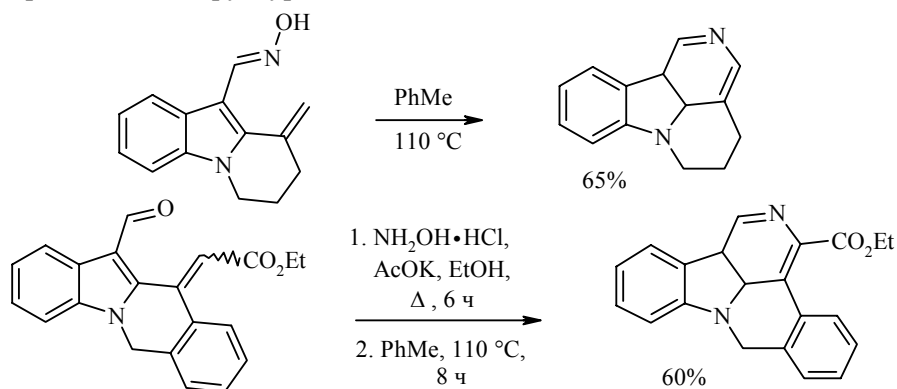
Еще один подход к синтезу γ -карболинов из индолов основан на внутримолекулярной термической циклизации 1-азагекса-1,3,5-триеновой системы [48].



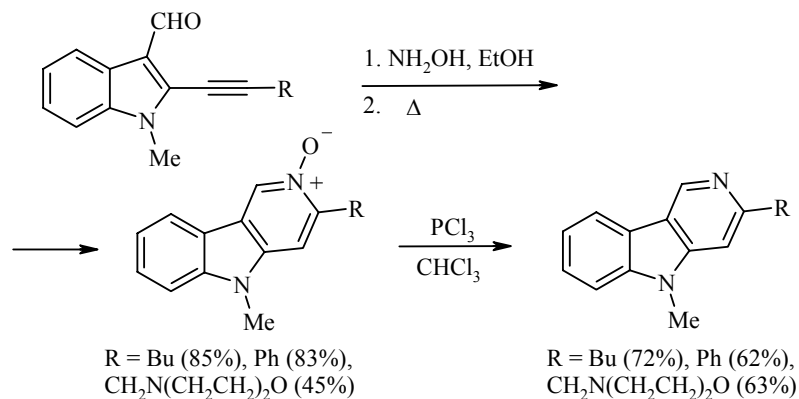
Циклизация 1-азатриенов также была использована для получения γ -карболинов **20** и **21**, обладающих мутагенными свойствами [49, 50].



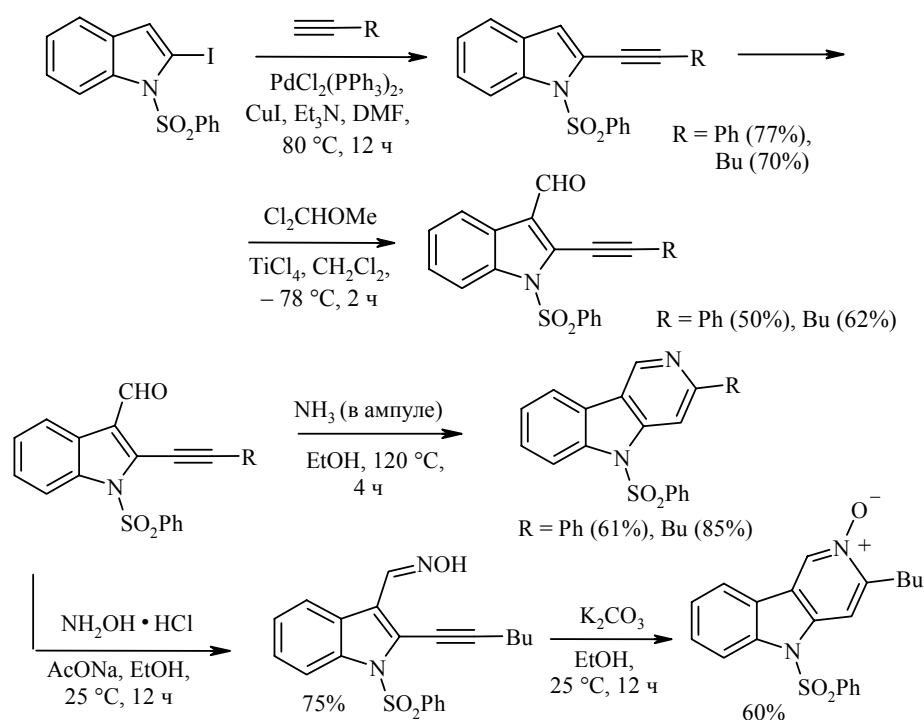
Данный метод применим и для получения тетра- и пентациклических γ -карболиновых структур [51].



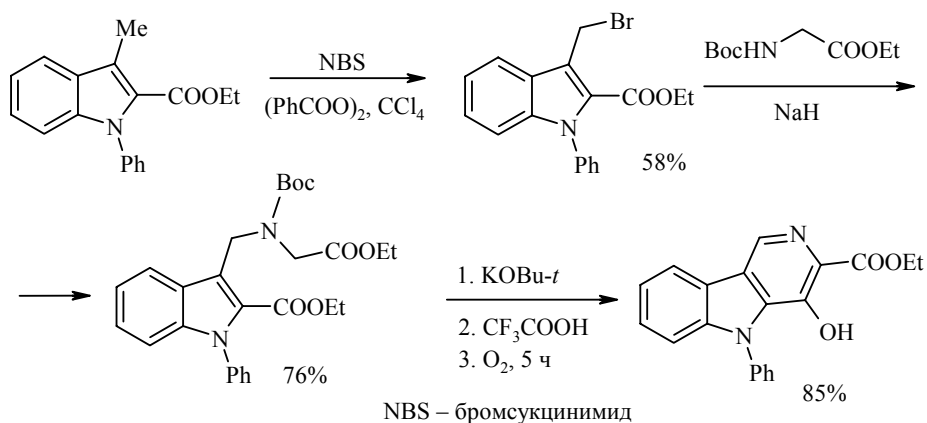
При проведении внутримолекулярной электроциклической (по мнению авторов) реакции оксимов различных 3-формил-2-этинилиндолов образуются N-оксиды соответствующих γ -карболинов, которые могут быть легко восстановлены до γ -карболинов. Добавление KOH или солей Cu(I) не оказывает существенного влияния на выход продукта циклизации [52].



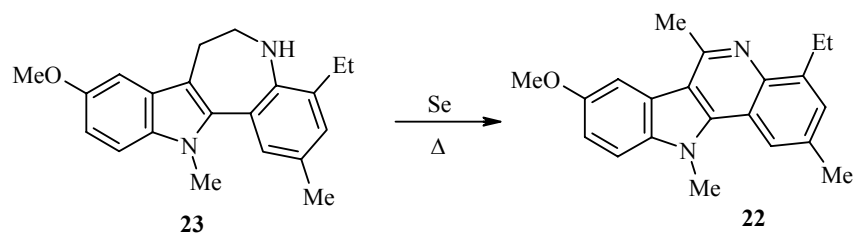
Аналогичная синтетическая схема без ссылки на предыдущую работу российских ученых [52] была представлена японскими авторами [53], которые использовали данный метод для получения N-оксидов как γ -, так и β -карболинов. Продуктами конденсации самих 3-формил-2-этинилиндолов с аммиаком являются γ -карболины [53].



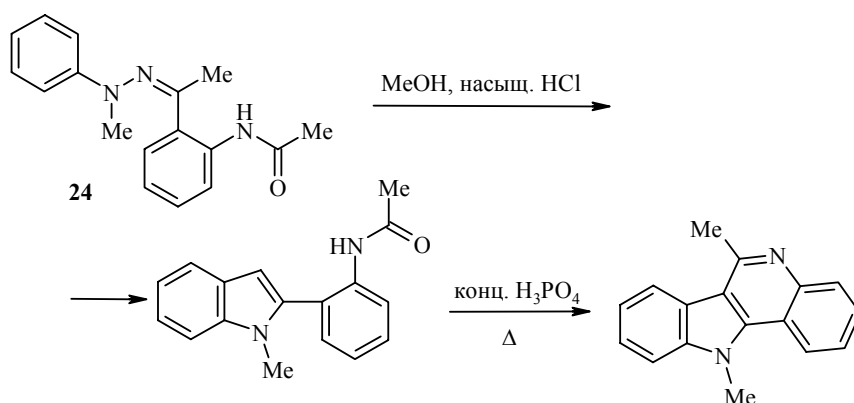
Производное 4-гидрокси-3-этоксикарбонил- γ -карболина может быть получено на основе 1-замещенного 3-(бромметил)-2-этоксикарбонилиндолола и этилового эфира N-Вос-глицина [54].



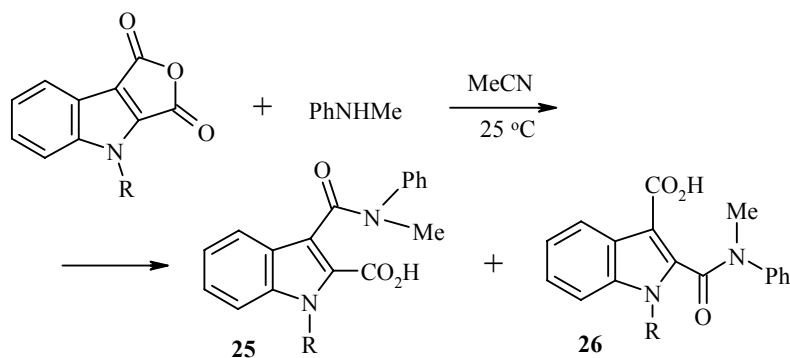
Определенный интерес (особенно в химии алкалоидов) вызывают бензо- γ -карболины. В одном из первых методов синтеза бензо- γ -карболина **22** был использован оригинальный подход, основанный на сужении семичленного цикла соединения **23** при нагревании в присутствии селена [55].



Однако в большинстве случаев для формирования бензо[с]-γ-карболиновой структуры используются классические методы аннелирования изохинолинового фрагмента к индольному. Так, первоначальное образование индола по реакции Фишера из метилфенилгидразона *o*-ацетидацетофенона **24** создает возможность для последующей циклизации по Бишлеру–Напиральскому в 1,7-диметилбензо[с]-γ-карболин [56].

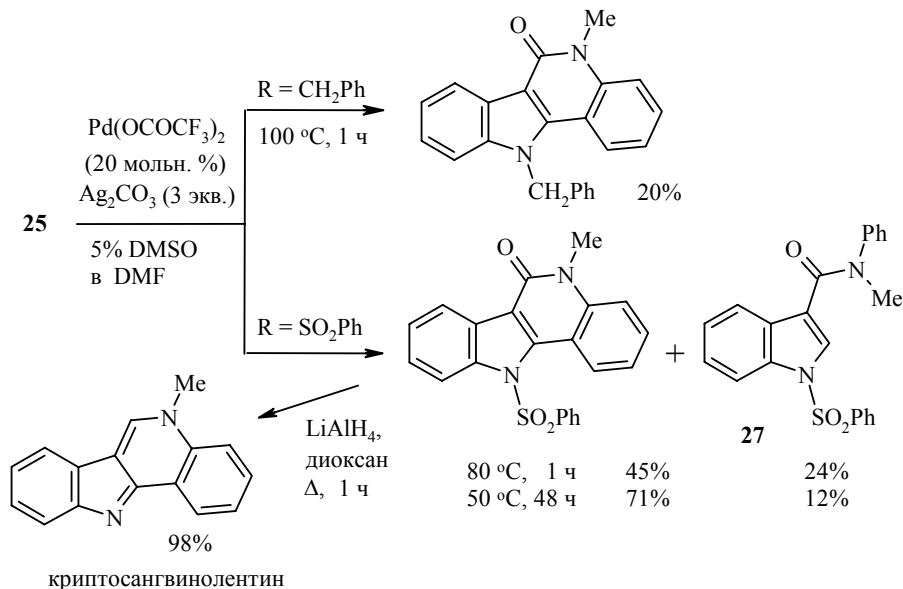


Непростая задача синтеза алкалоида криптосангвиолентина, относящегося к классу бензо[с]-γ-карболинов, была успешно решена авторами работы [57]. На первом этапе взаимодействие ангидрида индол-2,3-дикарбоновой кислоты с *N*-метиланилином протекает с образованием производных индол-2-карбоновой и индол-3-карбоновой кислот **25** и **26**, при этом проведение реакции в ацетонитриле способствует образованию соединения **25**.

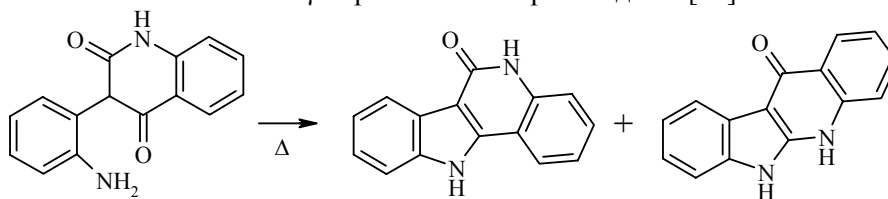


R = SO₂Ph, **25** (73%), **26** (22%); R = CH₂Ph, **25** (78%), **26** (5%)

В результате циклизации 1-бензосульфонил-индол-2-карбоновой кислоты **25** ($R = \text{SO}_2\text{Ph}$) по типу реакции Хека, катализируемой солью Pd(II) и сопровождающейся декарбоксилированием, образуется смесь производного **27** и 11-бензосульфонил-5-метилиндоло[3,2-*c*]хинолона, восстановление которого приводит к целевому криптосангвиолентину.

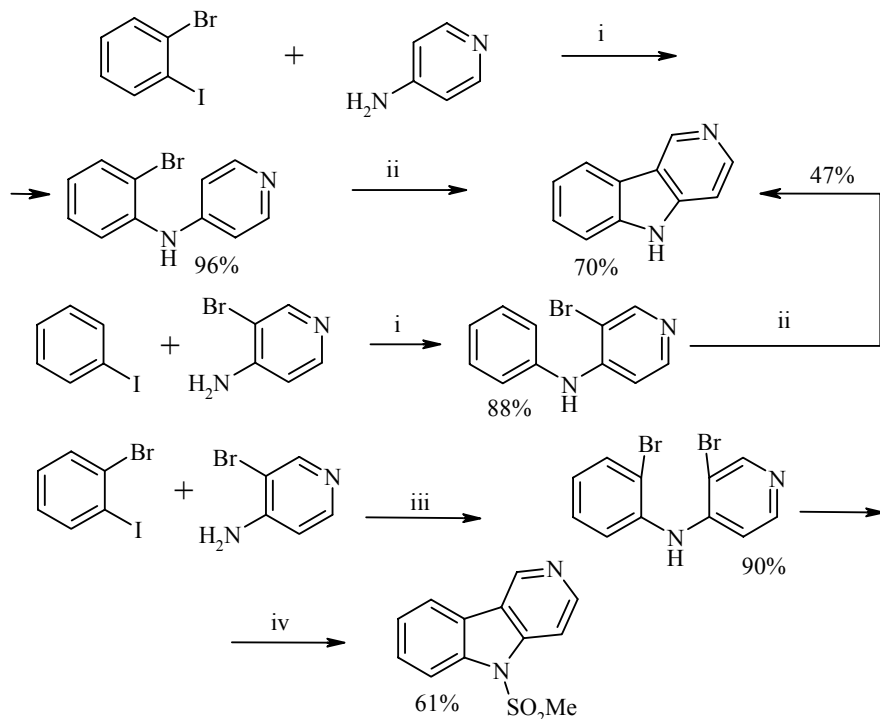


При пиролизе 3-(2-аминофенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина происходит внутримолекулярная циклизация, сопровождающаяся образованием смеси бензо- α - и - γ -карболиновых производных [58].



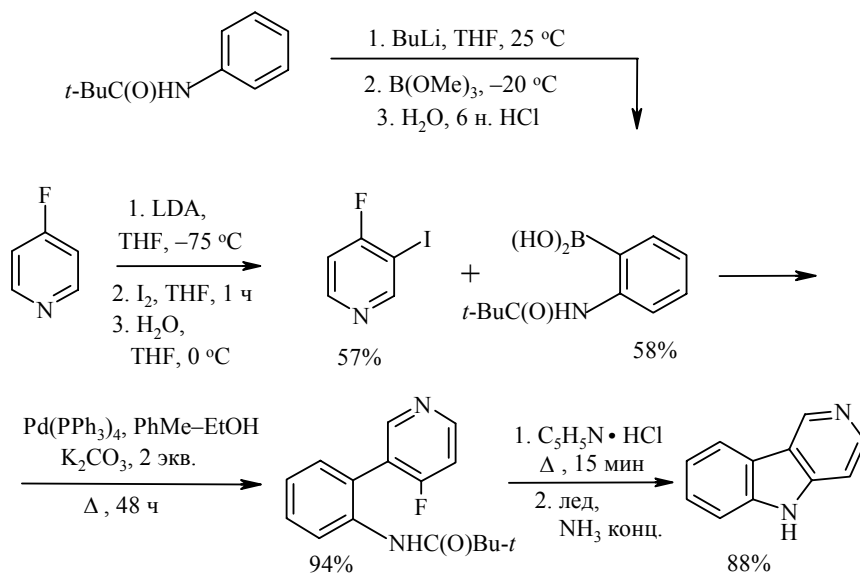
Использование палладий-катализируемых превращений позволяет конструировать γ -карболиновый скелет с формированием как пиррольного, так и пиридинового фрагментов. Построение пиррольного цикла можно осуществить двумя путями. Первый путь подразумевает циклизацию анилинопиридинового производного, тогда как второй – циклизацию производного фенилпиридина, имеющего азотсодержащий заместитель в *орто*-положении.

Получение γ -карболина по первому пути включает в себя комбинацию двух палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания: аминирования иодбензола 4-аминопиридином и внутримолекулярного арилирования *о*-бромзамещенного фениламинопиридина, при этом наиболее эффективно процесс кросс-сочетания с образованием γ -карболина протекает для *N*-(2-бромфенил)пиридин-4-амина [59]. Также было показано, что кросс-сочетание в случае 3-бром-*N*-(2-бромфенил)пиридин-4-амина приводит к γ -карболину с более низким выходом. Необходимое *о*-бромзамещенное соединение также может быть получено взаимодействием 4-галогенпиридина и небольшого избытка *о*-броманилина в присутствии соединений палладия.

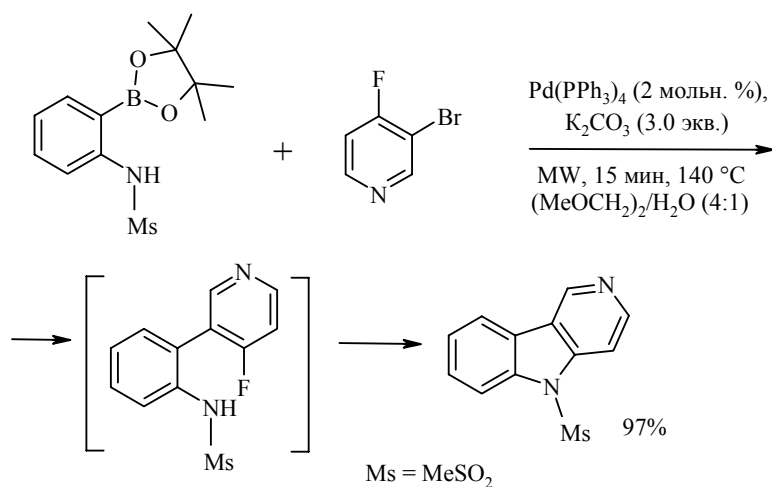


i – $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, DPPF, *t*-BuONa, PhMe, 100 °C; ii – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Na_2CO_3 , DMF, Δ ;
 iii – NaH, MsCl, THF, ~ 20 °C; iv – $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, Li_2CO_3 , $\text{Et}_4\text{N}^+\text{I}^-$, DMF, Δ
 dba – дибензилиденацетон, DPPF – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

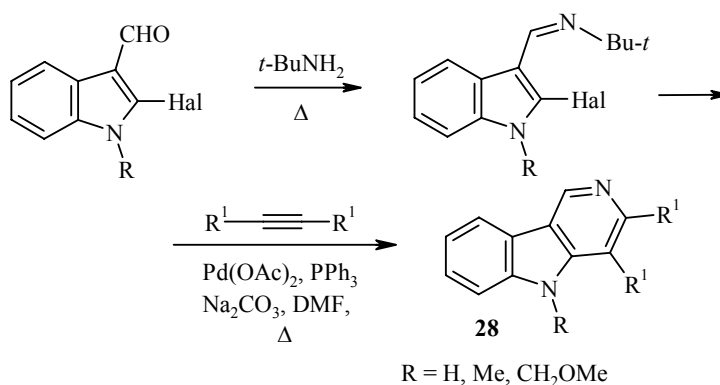
Пример синтеза γ -карболина с высоким выходом, осуществляемого по второму пути, представлен в работе [60], где для этой цели последовательно применяют кросс-сочетание 3-иод-4-фторпиридина с *o*-аминофенилборной кислотой, катализируемое комплексами палладия, и внутримолекулярное нуклеофильное замещение фтора на аминогруппу в пиридиновом кольце.



Вариантом реализации подобной схемы получения γ -карболина *in one-pot* может служить тандемное протекание кросс-сочетания по Сузуки и ароматического нуклеофильного замещения [61].



γ -Карболиновый остов может быть также построен с помощью взаимодействия иминов 3-форминдола с дизамещенными алкинами (табл. 3), катализируемого комплексами палладия [62, 63]. Исходные *tert*-бутилимины, вступающие в катализируемую Pd(0) циклизацию с образованием 3,4-ди-замещенных γ -карболинов, получают взаимодействием 2-галоген-3-фор-милиндолов с *tert*-бутиламином.



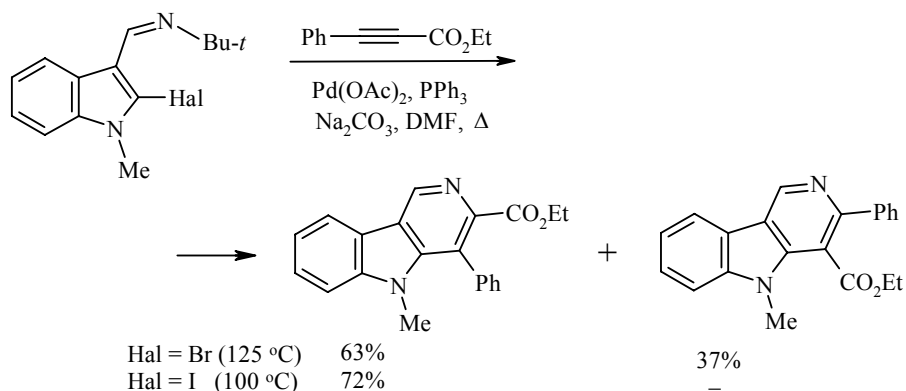
Т а б л и ц а 3

Выходы 5-замещенных карболинов 28 и условия реакции

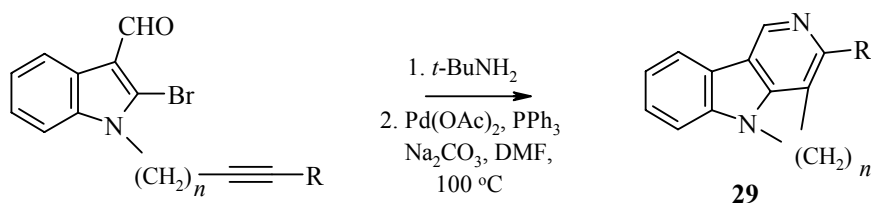
Условия реакции					Выход, %
Hal	R	R ¹	Время реакции, ч	Температура, °C	
I	H	Ph	—	100	28
I	Me	Pr	50	100	78
Br	Me	Ph	96	100	58
Br	Me	Ph	18	125	70
Br	Me	Pr	16	125	67
Br	Me	CH ₂ OH	20	125	65
Br	CH ₂ OMe	Ph	72	125	70

Ранее сообщалось, что арилгалогениды и индолы в присутствии палладия легко вступают в реакцию с образованием N-арилиндолов [64]. Поэтому столь небольшой выход (28%) 5Н-карболина в случае дифенил-ацетилен можно объяснить N-арилированием исходного индола его второй молекулой. Во избежание протекания побочного процесса аннелирование лучше проводить с 1-замещенными индолами.

В случае применения этилового эфира 3-фенилпропин-2-овой кислоты при 100 °С наблюдается образование только одного региоизомера с фенильным заместителем в положении 4, тогда как при повышении температуры реакции до 125 °С образуются оба региоизомера.



Тот же коллектив авторов на основе своих предыдущих работ предложил метод получения тетрациклических γ -карболинов **29** (табл. 4) [65].

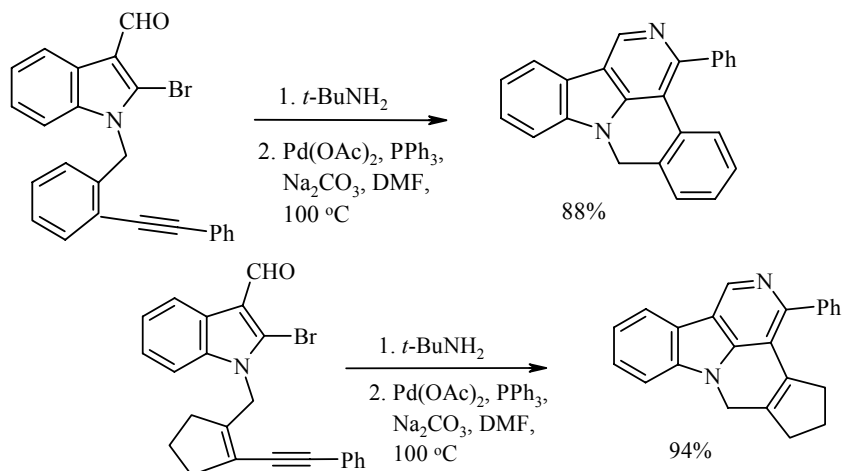


Т а б л и ц а 4

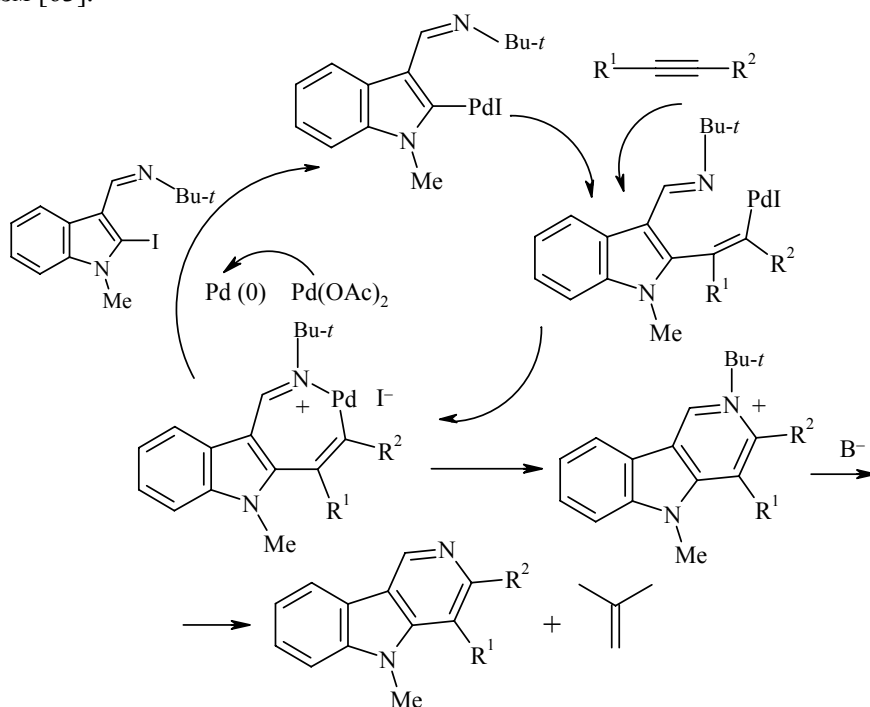
Тетрациклические γ -карболины **29**

Соединение		Время реакции, ч	Выход, %
R	n		
Ph	3	10	93
c-Hex	3	24	95
	3	18	95
	3	40	99
Ph	4	10	90
c-Hex	2	12	91

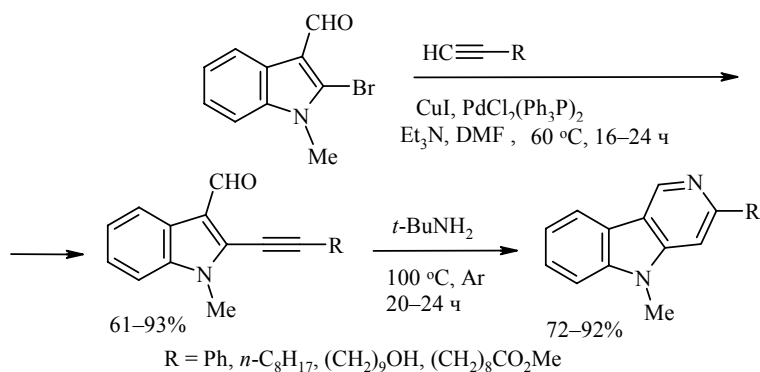
Наличие при атоме азота 2-бром-3-формилиндолов циклического фрагмента, содержащего этинильный заместитель, позволяет синтезировать соответствующие пентациклические γ -карболиновые системы с высокими выходами.



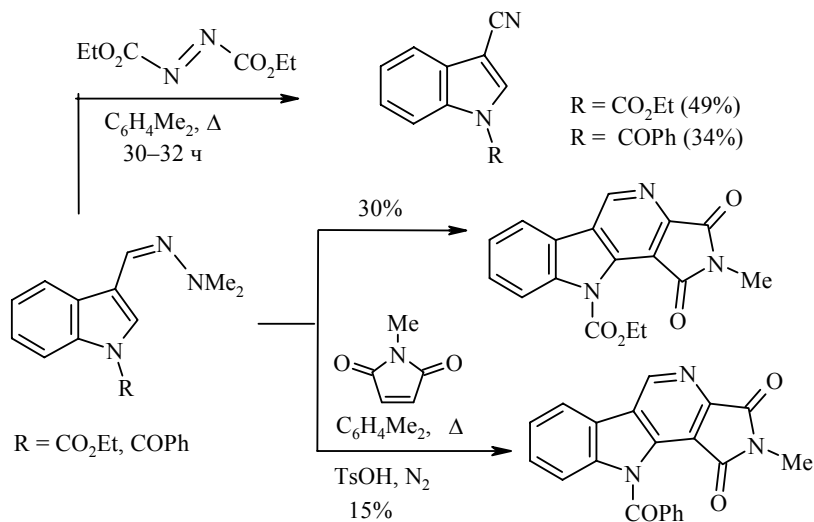
Для процесса катализируемого соединениями палладия взаимодействия иминов 3-формилиндолов с алкинами был предложен следующий механизм [63].



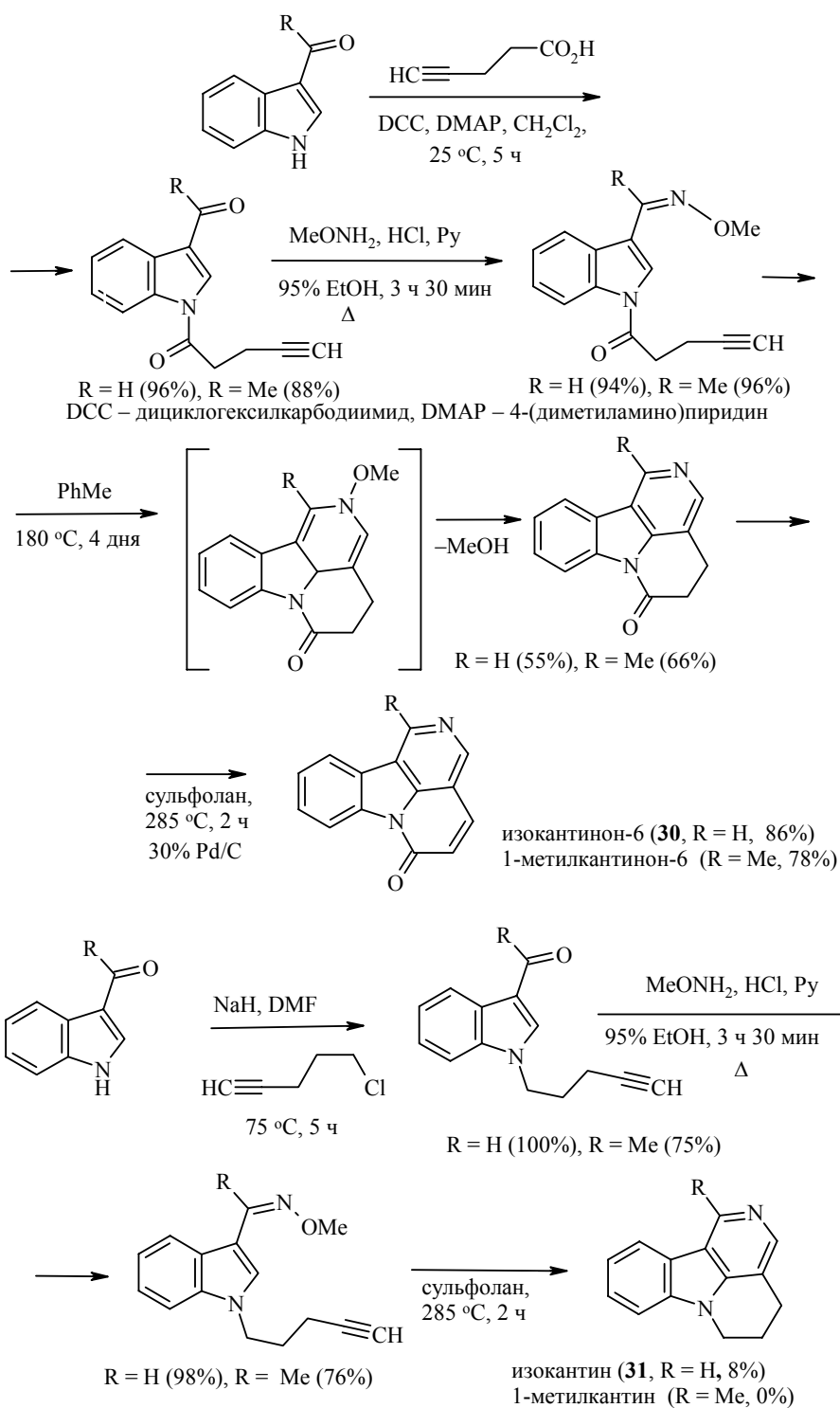
В подобные превращения могут также вступать и терминальные алкины, однако для такого процесса в качестве катализатора помимо палладия необходимо использовать соли меди(I) [66]. Получение 3-замещенных γ -карболинов сопровождается последовательным палладий/медь-катализируемым кросс-сочетанием 2-галогениндола и терминального алкина (по типу реакции Соногашира) и термической циклизацией получившегося соединения в присутствии *tert*-бутиламина.



Гетерореакция Дильса–Альдера представляет собой мощный инструмент для создания шестичленных гетероциклов [67]. Из множества применяемых в синтезе диенов 1-азадиены – важный класс соединений, среди которых для получения конденсированных гетероциклических систем особый интерес вызывают 1-аза-1,3-диены со связью C=C, являющейся частью гетероарена [68, 69]. Примером такой структуры может служить N,N-диметилгидразон 3-формил-1-этоксикарбонилиндола, который легко вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с таким электронодефицитным диенофилом, как N-метилмалеимид [70]. Образование γ -карболина сопровождается последовательным отщеплением молекулы диметиламина и дегидрированием. Аналогичное превращение, но с меньшим выходом протекает для N,N-диметилгидразона 1-бензоил-3-формилиндола в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты [71]. Интересно отметить, что при использовании диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты в качестве электронодефицитного диенофила происходит не гетерореакция Дильса–Альдера, а образуется 3-циано-1-этоксикарбонилиндол за счет элиминирования молекулы диметиламина от исходного соединения, принимающего участие в восстановлении азодикарбоксилата до N,N'-диэтоксикарбонилгидразина [70].



Известны примеры использования внутримолекулярной гетерореакции Дильса–Альдера для получения аналогов γ -карболиновых алкалоидов **30** и **31** [72].



Столь низкие выходы для изокантина (**31**) и его 1-метилзамещенного аналога объясняются отсутствием ацильного фрагмента при атоме азота индола. Наличие плоской амидной π -системы приводит к лучшей ориентации

этильного фрагмента относительно 1-аза-1,3-диеновой системы индольного цикла, что благоприятствует успешному протеканию циклоприсоединения. Кроме того, амидный фрагмент облегчает процесс циклоприсоединения за счет делокализации электронной пары индольного атома азота, что способствует сохранению 1-аза-1,3-диеновой системы [72].

γ -Карболиновая система может быть создана на основе реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями при взаимодействии индолов с 1,2,4-триазидами, которое способно протекать по нескольким направлениям [73]. При реализации пути **A** образуется γ -карболиновое производное **32** и 2,3-дизамещенный 6H-бензо[*f*][1,7]нафтиридинон-5 **33** – продукт перегруппировки в случае наличия сложноэфирной группы при атоме С-3 1,2,4-триазида. Путь **B** характеризуется образованием аддукта **34** за счет нуклеофильного присоединения индольного фрагмента по атому С-5 триазинового цикла, а в случае пути **C** происходит циклоприсоединение с образованием β -карболинового производного **35**, изомерного соединению **32**.

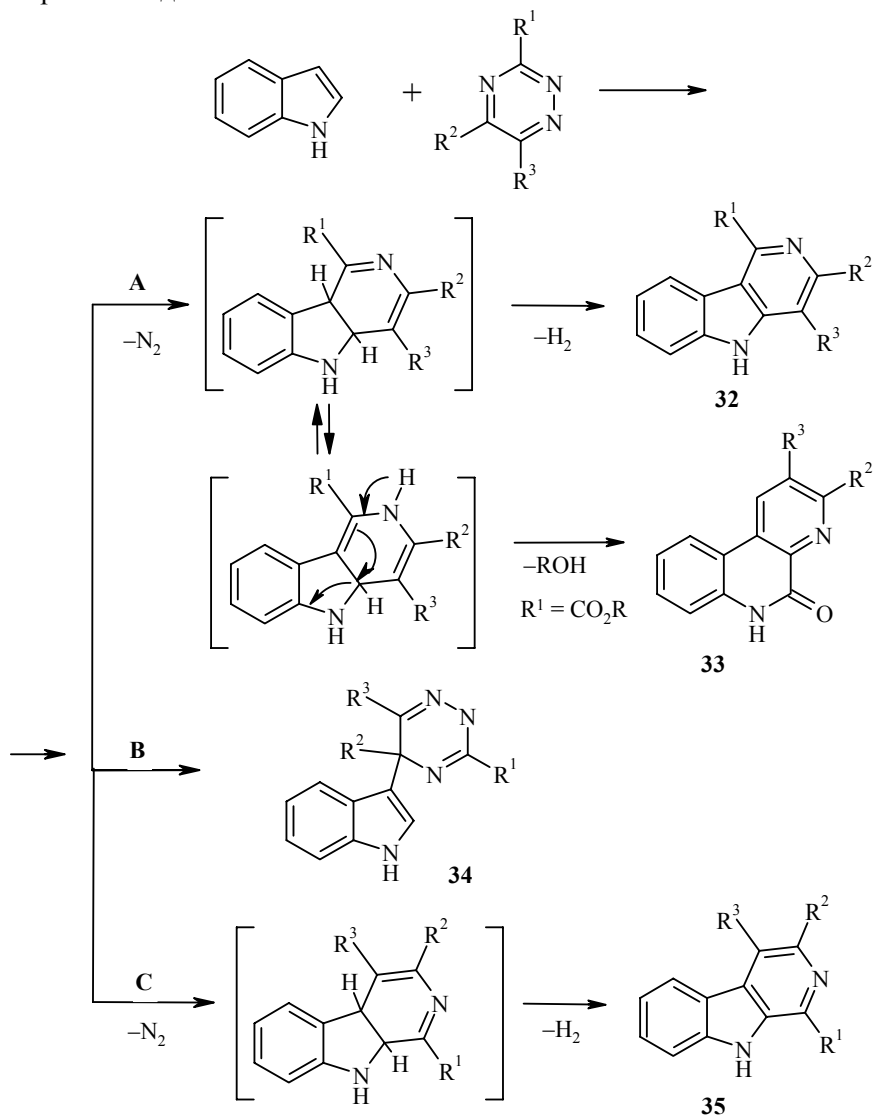


Таблица 5

**Взаимодействие различных индолов
с 5,6-диметоксикарбонил-3-этоксикарбонил-1,2,4-триазином ***

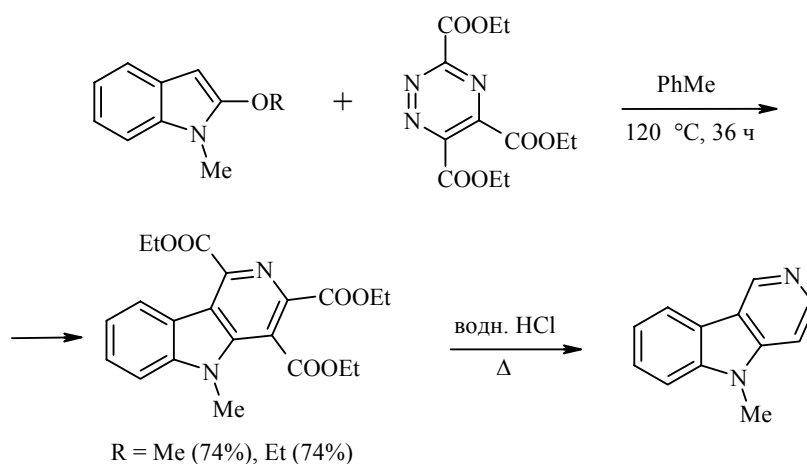
Условия реакции				Выход продуктов реакции, %	
Индол	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	32	33
Индол	Диглим	120	16	89	6
3-Ацетоксииндол	Диоксан	80	16–20	–	–
	–	120	18	15	–
5-Метоксииндол	Диоксан	80	19	72	20
1-Метилиндол	Диоксан	80	19	42	49

* Реакцию проводили в атмосфере Ar с использованием 1.8 экв. 1,2,4-триазина.

Было показано, что направление и соотношение продуктов реакции зависят как от заместителей в 1,2,4-триазиновом цикле, так и от условий ее проведения. Образование γ -карболинового скелета происходит в случае использования 1,2,4-триазин-3,5,6-трикарбоксилатов, при этом наибольший выход γ -карболина **32** достигается при умеренной температуре (80–120 °С) в случае использования 1.8 экв. 1,2,4-триазина, являющегося одновременно дегидрирующим агентом. В более жестких условиях преимущественно образуется 6Н-бензо[*f*][1,7]нафтиридион **33**. Циклоприсоединение с участием иных 1,2,4-триазинов протекает, как правило, по нескольким путям и приводит к сложной смеси продуктов [73].

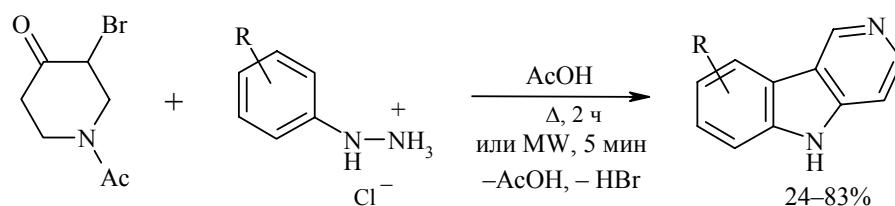
Наличие заместителей в индольной системе также существенно влияет на ее реакционную способность и, следовательно, выход γ -карболина и соотношение продуктов реакции **32** и **33** (табл. 5), что можно объяснить повышением уровня энергии ВЗМО диенофила при введении электронодонорных групп в ароматический скелет индола.

Использование 1-алкил-2-алкоксииндолов в качестве диенофила в реакции с 3,5,6-триэтоксикарбонил-1,2,4-триазином приводит к 1,3,4-триэтоксикарбонил- γ -карболинам, из которых могут быть получены 5-алкилзамещенные γ -карболины [74].



Помимо описанных выше методов, для построения индольных струк-

тур широко используется метод Фишера, который обычно применяется для получения 1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболинов на основе арилгидразонов N-замещенных пиперидонов-4, однако известен пример приложения данной реакции для одностадийного синтеза ароматического γ -карболина как в термических условиях, так и под действием микроволнового излучения [75]. Подобное превращение стало возможным благодаря наличию в молекуле исходного N-ацетил-3-бромпиперидона-4 двух фрагментов (ацетильного и атома брома), элиминирующихся в процессе циклизации в виде уксусной кислоты и бромоводорода.

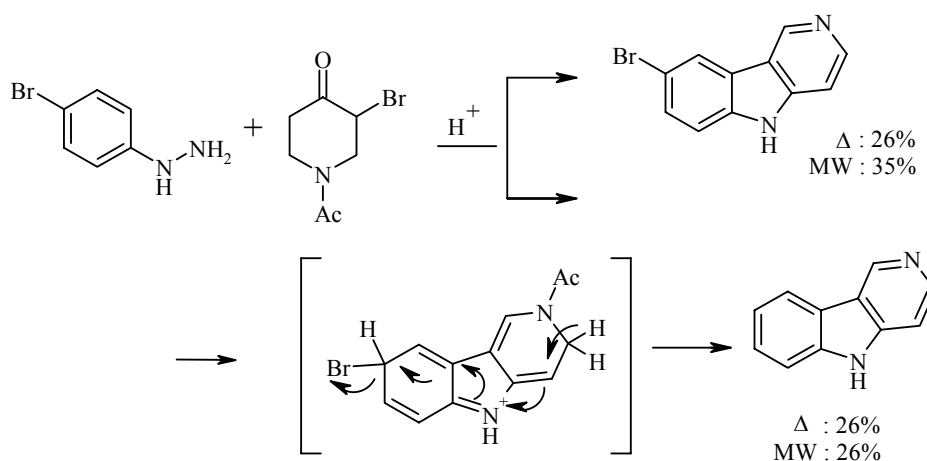


Т а б л и ц а 6

Выходы γ -карболинов при различных условиях проведения реакции

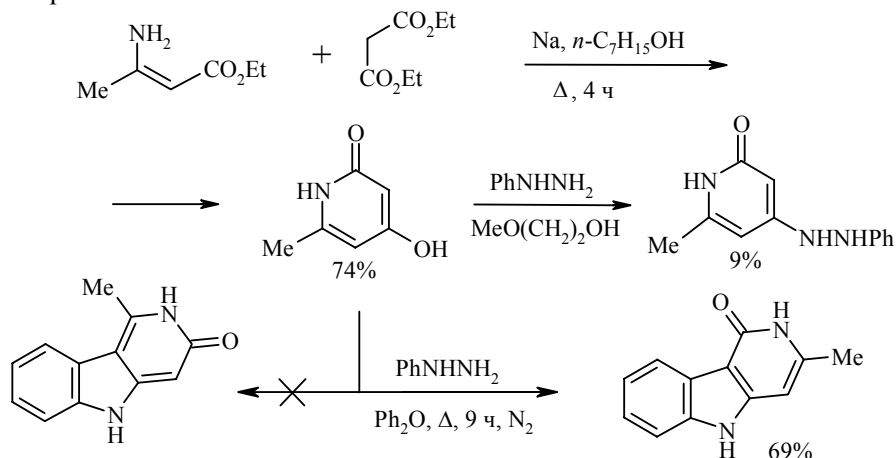
R (гидразин)	R (γ -карболин)	Выход, %	
		Δ	MW
H	H	71	83
4-MeO	8-MeO	49	54
4-Me	8-Me	50	59
4-F	8-F	60	76
4-Cl	8-Cl	31	54
2-MeO	6-MeO	20	24
2-Me	6-Me	38	59

В случае 4-бромфенилгидразина в результате реакции Фишера образуется смесь 6-бром- γ -карболина и γ -карболина, являющегося результатом элиминирования атома галогена.

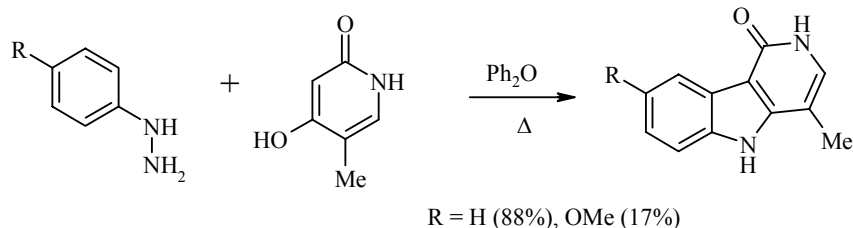


Также по методу Фишера на основе 2,4-дигидрокси-6-метилпиперидина и

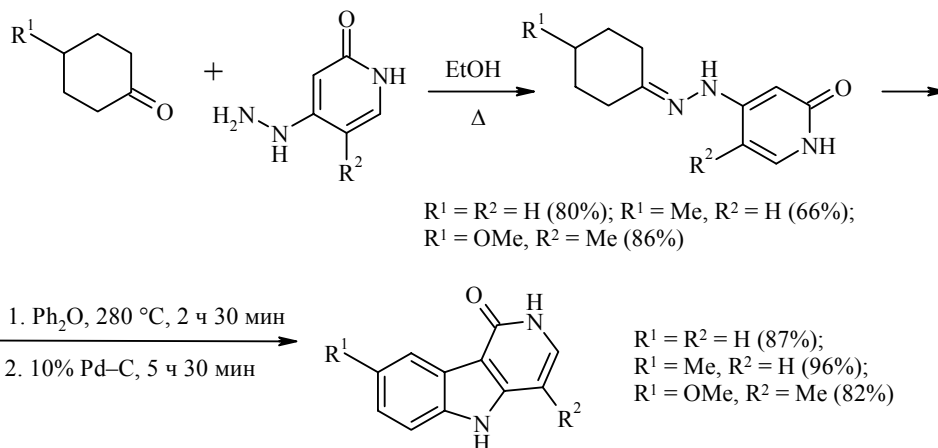
фенилгидразина был получен 1,2-дигидро-3-метил-1-оксо- γ -карболин [76]. В процессе реакции образуется единственный оксо- γ -карболиновый регио-изомер.



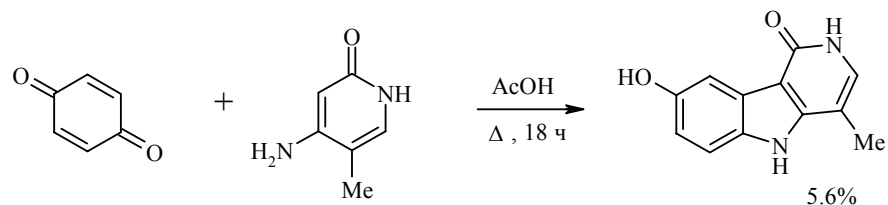
Использование 4-гидрокси- [77] и 4-гидрокси-5-метил-1H-пиридонов-2 [78, 79] в термических условиях проведения реакции Фишера приводит к соответствующим 1-оксо- и 4-метил-1-оксо- γ -карболиновым производным.



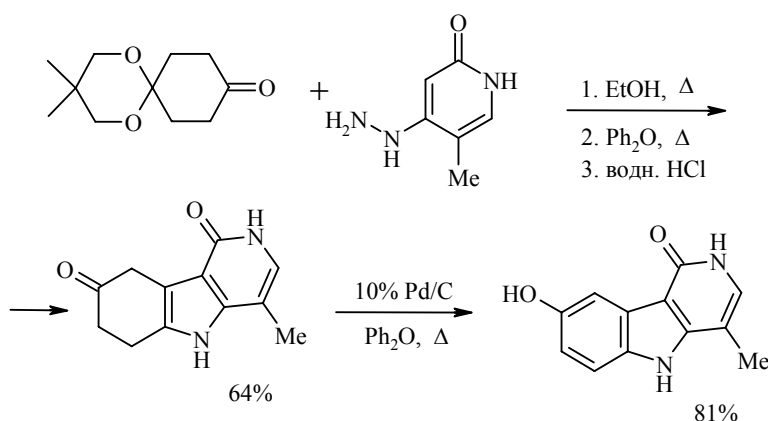
1-Оксо- γ -карболиновые структуры также могут быть получены с помощью реакции Фишера из 4-гидразино-1H-пиридонов-2 и замещенных циклогексанонов с последующей ароматизацией [80, 81].



8-Гидрокси-1-оксо- γ -карболиновые производные могут быть получены по реакции Неницеску, однако выход целевых соединений невелик (~6%) [79].

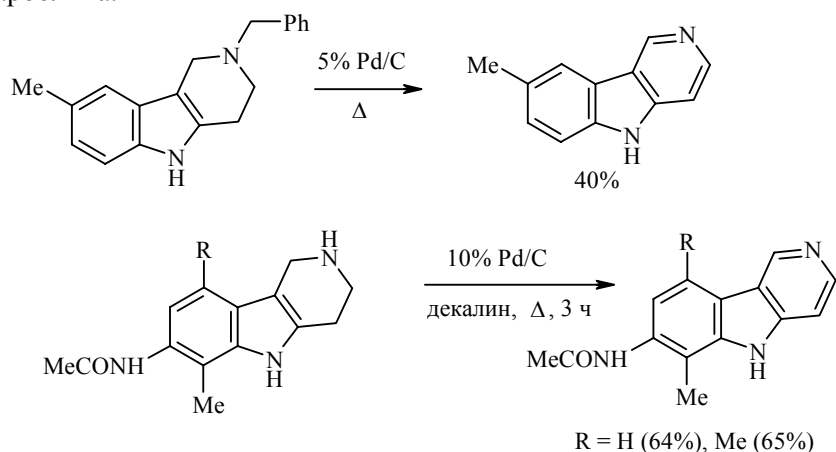


Для получения 8-гидрокси-γ-карболиновых производных гораздо эффективнее применять изложенную выше схему с использованием 3,3-диметил-1,5-диоксапиро[5,5]ундекано-9 в качестве карбонильного компонента [79, 80].

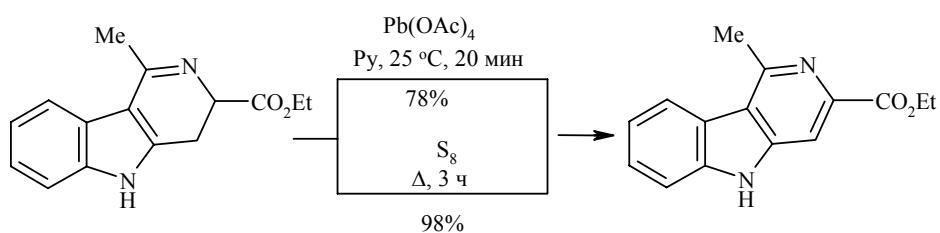


Одним из наиболее распространенных методов получения γ-карболинов является ароматизация их гидрированных аналогов, таких как 1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболины, а также восстановление соответствующих оксо-γ-карболинов, сопровождающееся отщеплением молекулы воды.

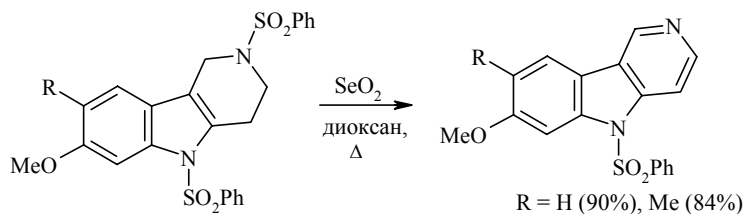
Чаще всего ароматизацию проводят при нагревании соответствующего производного γ-карболина над металлическим палладием [82, 83]. Так, совместным проведением дегидрирования и дебензилирования был впервые получен 8-метил-γ-карболин из 2-бензил-8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина.



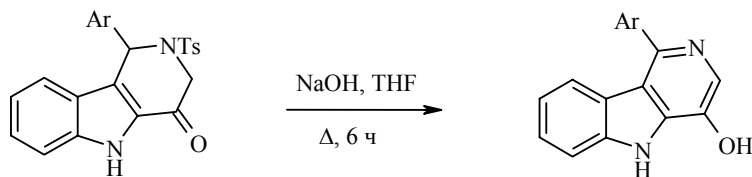
Другой пример – проведение ароматизации с применением тетраацетата свинца или элементной серы [36].



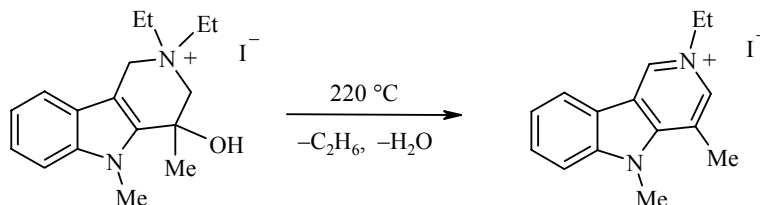
Дегидрирование также можно проводить с помощью оксида селена(IV) [84].



При кипячении 1-арил-4-оксо-2-тозил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина со щелочью происходит ароматизация с образованием 1-арил-4-гидрокси-γ-карболина [85].

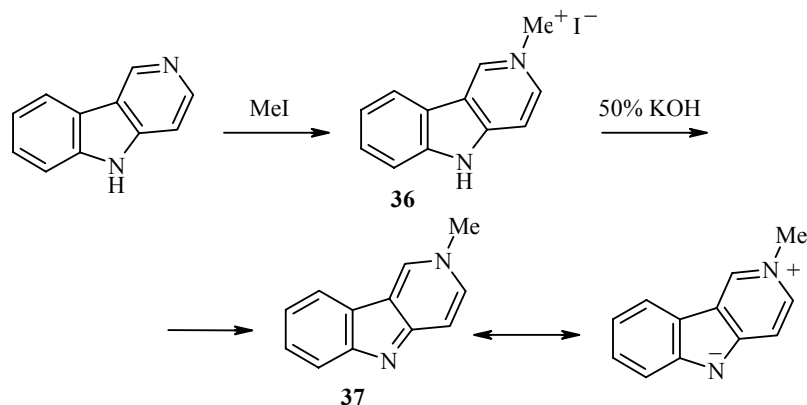


Термолиз тетрагидро-γ-карболиниевых солей иногда приводит к ароматическим γ-карболиновым производным [86].

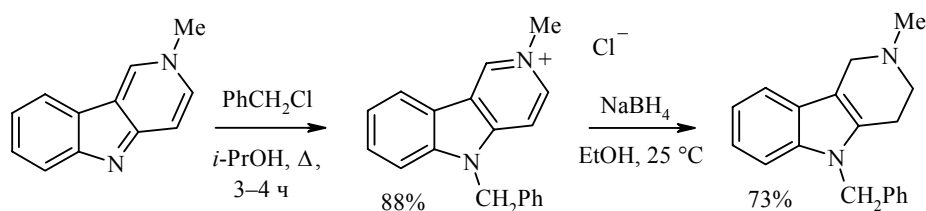


Химические свойства γ-карболинов

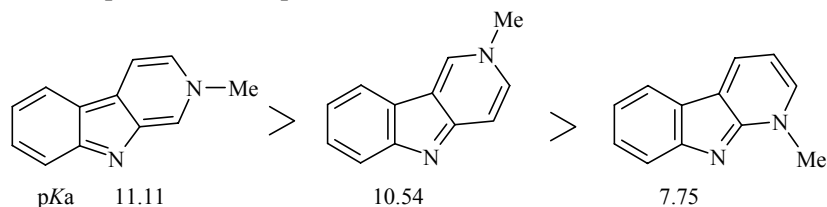
γ-Карболиновая циклическая система проявляет ярко выраженный ароматический характер и весьма устойчива; незамещенный γ-карболин устойчив при перегонке в токе водорода над цинковой пылью. Карболины обладают основными свойствами благодаря наличию пиридинового атома азота и ведут себя как монооснования, давая с минеральными кислотами хорошо выделяемые соли. С иодистым метилом и диметилсульфатом они образуют четвертичные соли **36** [1], которые могут быть переведены в ангидрооснования **37** действием большого избытка горячего концентрированного раствора KOH [5].



2-Метил- γ -изокарболин (ангидрооснование **37**) может быть представлен в виде двух резонансных форм и проявляет основные свойства; соединение **37** растворяется в воде, причем раствор имеет щелочную реакцию. Действием алкилирующих агентов на ангидрооснования получают 5-алкил- γ -карболиновые четвертичные соли, которые могут быть восстановлены до тетрагидро- γ -карболинов [9, 42, 87].

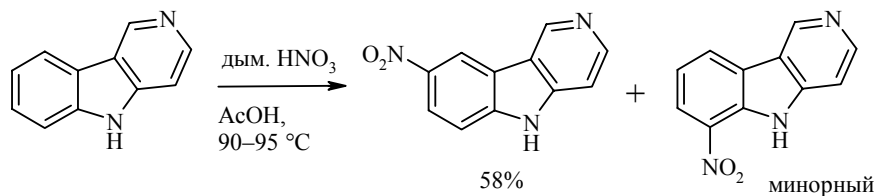


Интересное исследование сравнительной основности α -, β - и γ -карболиновых ангидрооснований было опубликовано Греем [88]. Значения pK_a для ангидриониевых оснований 1-метил- α -карболина, 2-метил- β -карболина и 2-метил- γ -карболина, определенные в 60% этаноле при 25 °С методом потенциометрического титрования, составляют 7.75, 11.11 и 10.54

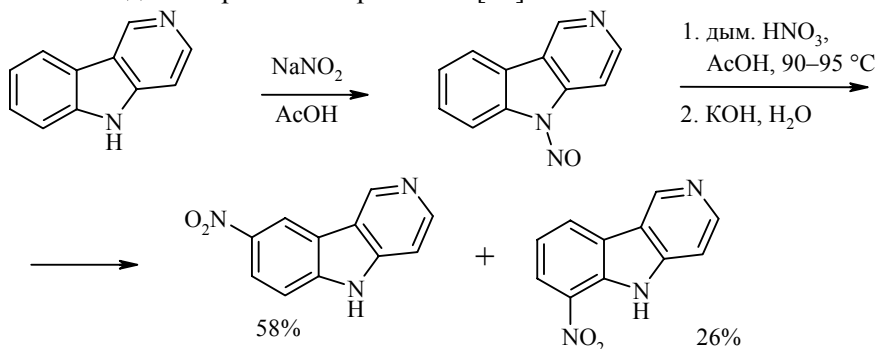


Повышенная основность β -производного может быть приписана более низкой энергии стабилизации β -карболинового ангидрооснования. При рассмотрении резонансных структур ангидрооснований видно, что для β -производного происходит нарушение ароматичности бензольного кольца, что свидетельствует о более высокой энергии данной структуры, и, как следствие, образование β -ангидрооснования будет энергетически менее выгодным.

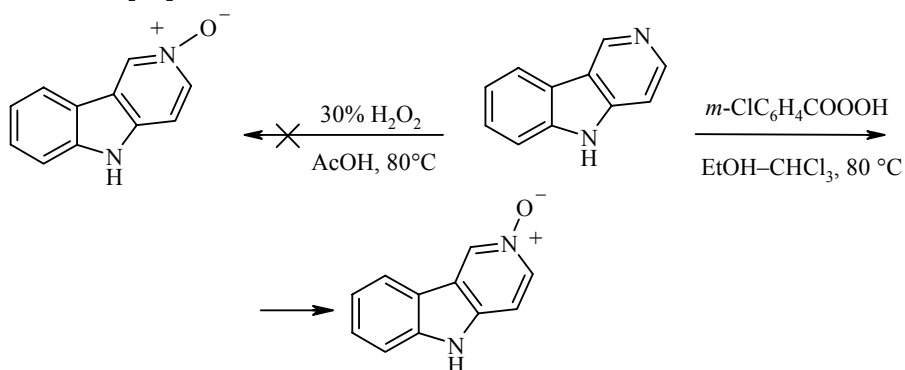
γ -Карболины, как и их восстановленные аналоги, вступают в реакции электрофильного замещения по бензольному кольцу преимущественно в положение 8, а также 6, однако в препаративных целях подобные реакции используются крайне редко. Так нитрование γ -карболина дымящей азотной кислотой приводит с умеренным выходом к 8-нитро- γ -карболину, содержащему примесь 6-нитро- γ -карболина [89].



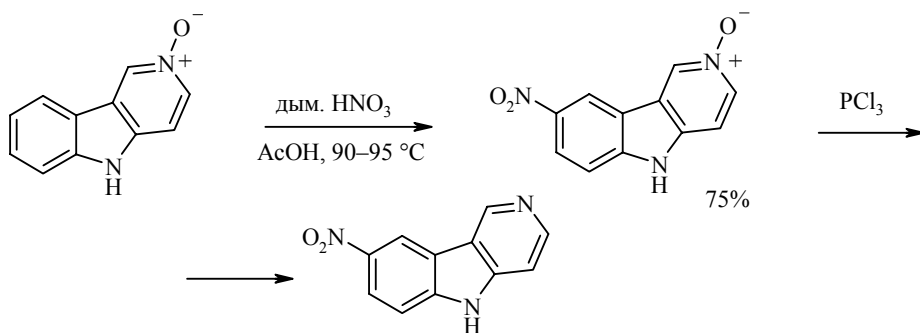
Нитрование 5-нитрозо- γ -карболина позволяет существенно увеличить содержание 6-нитропроизводного; первоначально данный метод был использован для нитрования карбазолов [90].



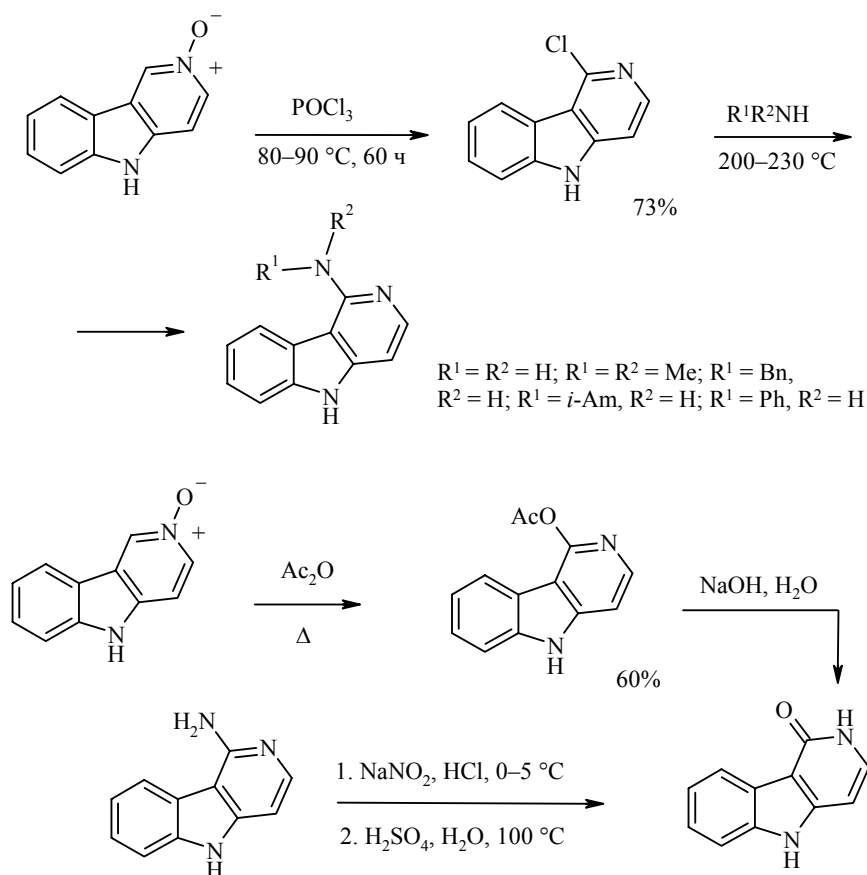
Под действием *m*-хлорпербензойной кислоты γ -карболины могут быть окислены до 2-оксидов; в случае использования 30% водного пероксида водорода в уксусной кислоте при 80 °С образования соответствующего N-оксида не наблюдается [89], однако N-оксид 5-метил-8-нитро- γ -карболина был получен с выходом 85% при 95 °С с применением данного окислителя [41].



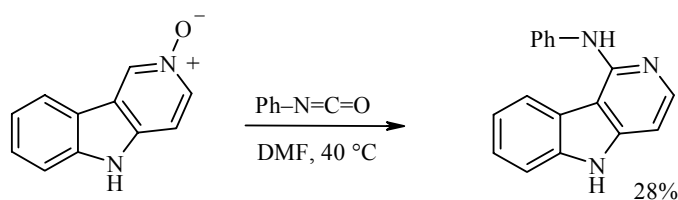
При нитровании 2-оксида γ -карболина образуется преимущественно 8-нитро- γ -карболин [89].



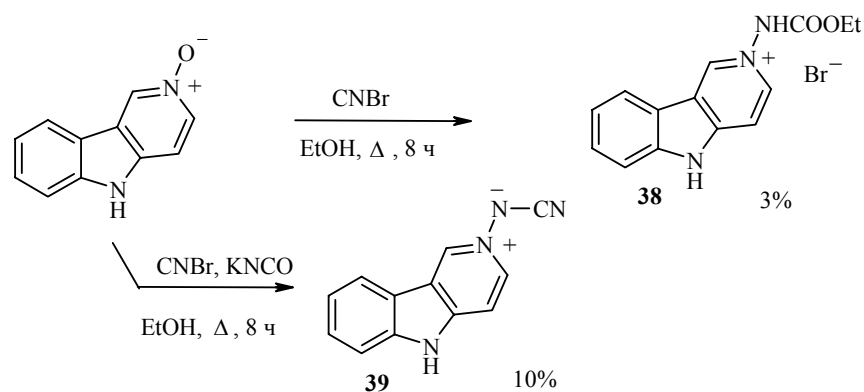
Нагревание 2-оксида γ -карболина с POCl_3 при 80–90 °С приводит к образованию 1-хлор- γ -карболина, в котором хлор может быть замещен на первичную, вторичную или третичную аминогруппу. Кипячение N-оксида в уксусном ангидриде приводит к 1-ацетокси- γ -карболину, гидролиз которого позволяет получить 1-гидрокси- γ -карболин [83, 89].



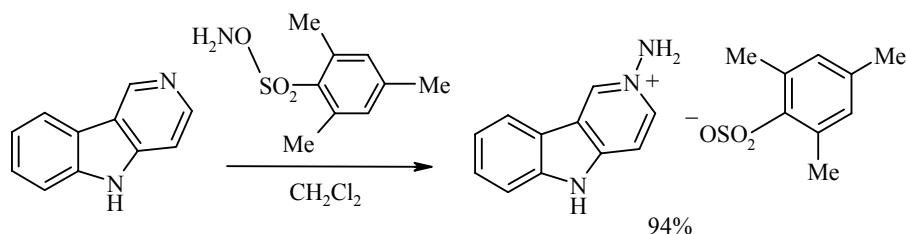
Взаимодействие 2-оксида γ -карболина с фенилизотиоцианатом при 40 °С приводит к образованию только 1-фениламино- γ -карболина; полагают, что процесс протекает как 1,3-присоединение изоцианата к N-оксиду [91].



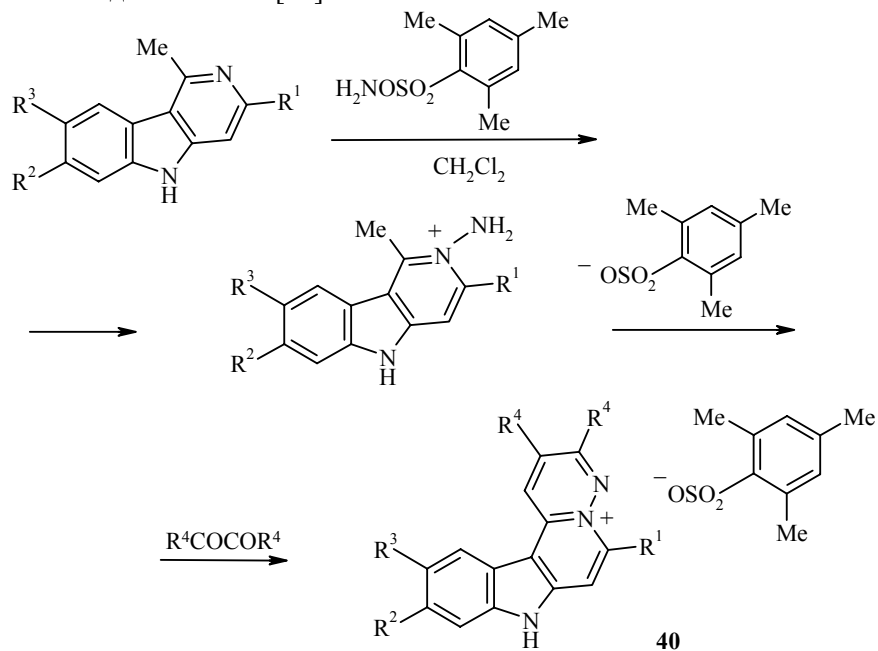
При кипячении N-оксида γ -карболина с бромцианом в этаноле с незначительным выходом (3%) образуется бромид 2-(этоксикарбониламино)- γ -карболиния (**38**) (15% – γ -карболин и 15% – N-оксид). При проведении реакции с добавлением изоцианата калия происходит образование 2-(цианоамината)- γ -карболиния (**39**) [89].



Аминирование γ -карболина с помощью *O*-(мезитилсульфонил)гидроксиламина приводит к образованию мезитилсульфоната 2-амино- γ -карболиния.

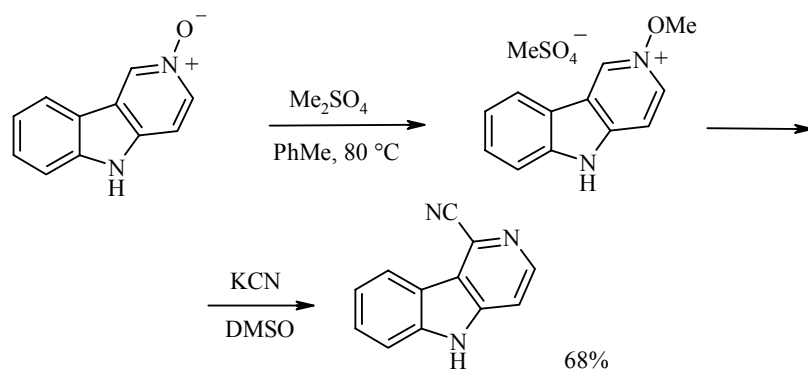


1-Метил-2-амино- γ -карболиниевые соли способны вступать в конденсации с 1,2-дикарбонильными соединениями (реакция Вестфalia) с образованием соединений **40** [92].

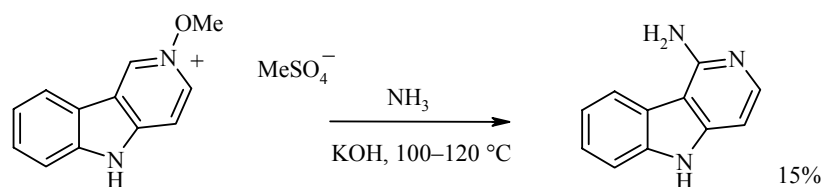


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Me}$ (75%); $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (63%);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Et}$ (82%); $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Et}$ (76%);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}, \text{R}^4 = \text{Et}$ (72%)

2-Оксид γ -карболина действием диметилсульфата может быть превращен в метилсульфат 2-метокси- γ -карболиния, добавление KCN к которому приводит к образованию 1-циано- γ -карболина (68%). При проведении реакции в диоксане образуются γ -карболин (30%) и 1-цианопроизводное (32%) [89].

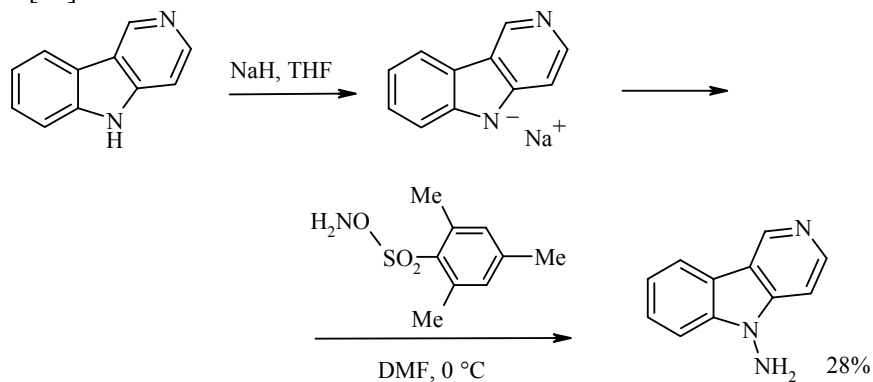


2-Метокси- γ -карболиниевые соли при обработке аммиаком превращаются в 1-амино- γ -карболины, при этом не отмечают образования 3-амино- γ -карболинов даже в следовых количествах [89].

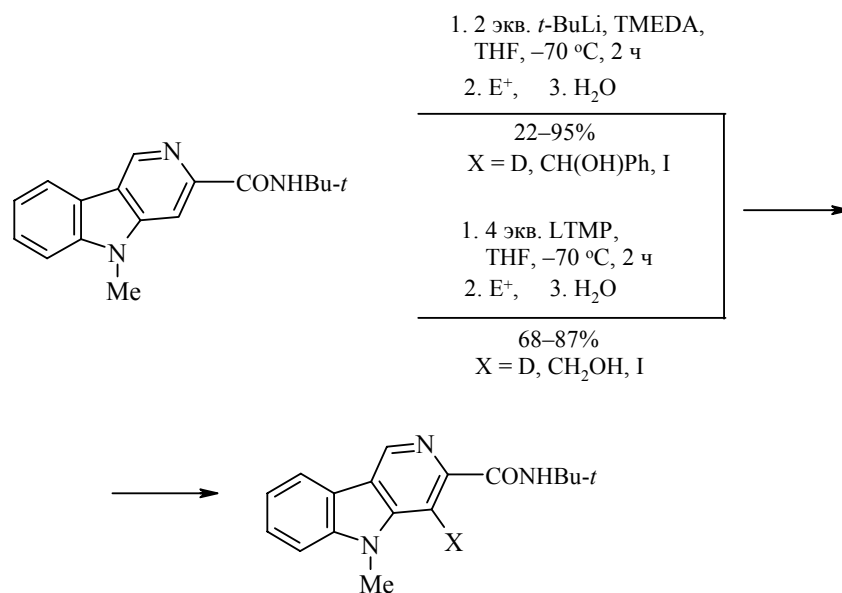


Введение аминогруппы в γ -карболиновый скелет через N-алкокси- γ -карболиниевую соль весьма необычно, так как ранее подобные превращения были обнаружены только для N-алкоксипроизводных α -карболинов [93].

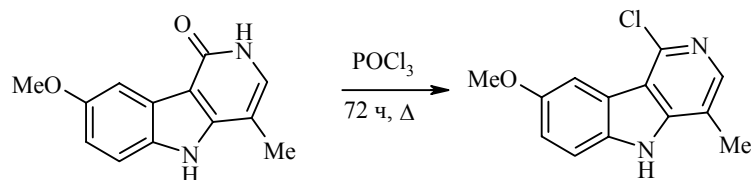
γ -Карболин – слабая NH-кислота, анион которой присоединяется по активированной кратной связи (реакция Михаэля) [94], а также подвергается алкилированию и ацилированию под действием соответствующих реагентов [8, 95, 96]. При обработке аниона γ -карболина O-(мезитилсульфонил)гидроксиламином происходит образование 5-амино- γ -карболина [89].



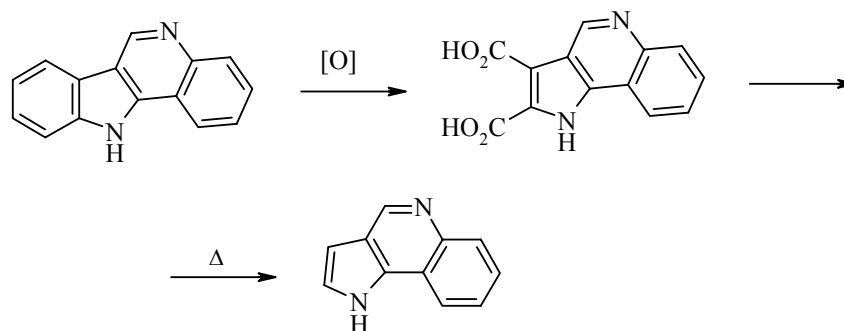
Металлирование вторичных γ -карболинкарбоксамидов, осуществляемое под действием *t*-BuLi в положение 4, позволяет вводить в это положение различные электрофилы. Аналогичная картина наблюдается для третичных амидов, однако металлирование проводят под действием 2,2,6,6-тетраметилпиперидида лития (LTMP) [97].



Различные 2H,5H-пиридо[4,3-*b*]индолоны-1 могут быть легко превращены в 1-хлор-5H-пиридо[4,3-*b*]индолы под действием POCl_3 [41, 98].



Окисление γ -карболина и его производных сопровождается деструкцией бензольного цикла с образованием дикарбоновой кислоты, подвергающейся декарбосилированию при нагревании [99].



Биологические свойства γ -карболинов

В целом интерес к различным производным карболинов как со стороны химиков, так и со стороны биологов определился давно [100]. Не стали исключением и γ -карболины. Соединения этой группы привлекли к себе внимание исследователей, главным образом, в связи с их способностью угнетать активность моноаминооксидазы (МАО) и влиять на эффекты, оказываемые такими важными нейромедиаторами, как гистамин и серотонин [12].

Такие производные ароматического γ -карболина, как 3-амино-1,4-диметил-5Н-пиридо[4,3-*b*]индол (Тгр-Р-1, **21**) и 3-амино-1-метил-5Н-пиридо[4,3-*b*]индол (Тгр-Р-2, **20**) присутствуют в жареной пище и табачном дыме и проявляют канцерогенные свойства, ингибируя фермент ДНК-топоизомеразу, участвующий в репликации ДНК [8, 101], а также вызывают апоптоз нейробластом человека [102]. N-Оксид γ -карболина **20** широко используется в качестве источника активного кислорода для изучения процессов мутагенеза и поиска эффективных антиоксидантов [103]. Соединения **40** с узловым четвертичным атомом азота, полученные конденсацией 1-метил-2-амино- γ -карболиниевых солей с 1,2-дикарбонильными соединениями (см. выше), проявляют свойства интеркаляторов ДНК и могут быть использованы в противораковой терапии [104].

Необходимо отметить, что замена пиррольного ядра γ -карболиновой системы на бензольное, приводящее к бензо[*h*]изохинолиновой структуре, вызывает резкое снижение цитотоксичности и противораковой активности [104].

1-Алкиламино-8-гидрокси- γ -карболины проявляют противораковую активность по отношению к пролиферирующим клеткам опухоли при лейкемии, а также меланоме, рекулосаркоме, аденокарциноме и их метастазах [78]. Также 1-алкиламино- γ -карболиновые производные могут проявлять свойства антагонистов рецепторов уротензина II подтипа, принимающего участие в этиологии ряда кардиоренальных заболеваний и нарушении обмена веществ, включая артериальную гипертензию, сердечную и почечную недостаточность, атеросклероз и диабет [77].

Функционализированные производные 4-гидрокси-5-фенил- γ -карболин-3-карбоновой кислоты способны модулировать устойчивость и активность индуцируемого гипоксией фактора (HIF), оказывающего цитопротекторный эффект при гипоксии и ишемии, усиливающего эритропоэз и адаптирующего физиологию клетки или органа к состоянию гипоксии [54].

Ароматические 1-амино- и 1-гидрокси- γ -карболины могут проявлять ингибирующую активность по отношению к киназам и использоваться для лечения миелопролиферативных заболеваний и рака [105]. Функционализированные γ -карболины также могут оказывать ингибирующее действие на цГМФ-фосфодиэстеразу, что позволило бы применять эти соединения для лечения гипертонии, ишемической болезни сердца, эректильной недостаточности (импотенции), сексуальной дисфункции у женщин и ряда других нарушений [106].

Производные ароматических γ -карболинов способны проявлять анти-

микробную активность, как, например, изокантион-6 (**30**) и изокантин (**31**) [72]. Кроме того, 5-метил- γ -карболин обладает антивирусными свойствами по отношению к вирусу коровьей диареи ($EC_{50} = 0.26$ мкмоль/л), родственному вирусу гепатита С человека и вирусу желтой лихорадки, обладая при этом сравнительно небольшой цитотоксичностью [107]. Родство вирусов коровьей диареи и гепатита С человека позволяет надеяться, что среди производных ароматических γ -карболинов могут быть найдены перспективные средства для профилактики и эффективной терапии вирусного гепатита С.

Также имеются данные [108], что производные γ -карболин-3-карбоновой кислоты проявляют свойства обратных агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Важно отметить, что обратные агонисты бензодиазепиновых рецепторов, не обладающие проконвульсантным/конвульсантным действием возможно стимулируют когнитивные способности [109].

Таким образом, ароматические γ -карболины представляют собой интересный и перспективный в химическом и фармацевтическом отношении класс аннелированных производных индола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1965, т. 7, с. 185.
2. А. Н. Кост, М. А. Юровская, Ф. А. Трофимов, *ХГС*, 291 (1973). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **9**, 267 (1973)].
3. А. М. Patterson, L. T. Capell, S. T. Walker, *The Ring Index*, 2nd ed., American Chemical Society, New York, 1960.
4. C. Graebe, F. Ullmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **291**, 16 (1896).
5. R. Robinson, S. Thornley, *J. Chem. Soc.*, **125**, 2169 (1924).
6. R. B. Miller, J. G. Stowell, *J. Org. Chem.*, **48**, 886 (1983).
7. H. Waldman, K. G. Hindenburg, *J. Prakt. Chem.*, **166**, 157 (1940).
8. 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).
9. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, А. С. Волчков, *Хим.-фарм. журн.*, **34**, № 12, 33 (2000).
10. R. H. Freak, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 2013 (1938).
11. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **18**, 449 (1961).
12. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **18**, 391 (1961).
13. P. Nantka-Namirski, *Acta Pol. Pharm.*, **19**, 229 (1962).
14. A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. Garcia-Navio, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2673 (1993).
15. A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.*, **98**, 409 (1998).
16. L. K. Mehta, J. Parrick, F. Payne, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1261 (1993).
17. F. R. Benson, W. L. Savell, *Chem. Rev.*, **46**, 1 (1950).
18. O. Bremer, *Liebigs Ann. Chem.*, **514**, 279 (1934).
19. V. M. Clark, A. Cox, E. J. Herbert, *J. Chem. Soc. (C)*, 831 (1968).
20. C. A. Parker, W. J. Barnes, *Analyst*, **82**, 606 (1957).
21. J. Bratt, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 949 (1972).
22. E. Ager, G. Chivers, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 505 (1972).

23. Е. П. Фокин, Т. Н. Герасимова, Т. В. Фоменко, Н. В. Семиколенова, *ЖОрХ*, **14**, 834 (1978).
24. F. DiNinno, R. N. Guthikonda, L. C. Meurer, US Pat., 5532261; <http://www.espacenet.com>
25. J. W. Haworth, I. M. Heilbron, D. H. Hey, *J. Chem. Soc.*, 349 (1940).
26. P. A. S. Smith, J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2626 (1951).
27. R. A. Abramovitch, K. A. H. Adams, A. D. Notation, *Can. J. Chem.*, **38**, 2152 (1960).
28. P. J. Bunyan, J. I. G. Cadogan, *J. Chem. Soc.*, 42 (1963).
29. H. C. Waterman, D. L. Vivian, *J. Org. Chem.*, **14**, 289 (1949).
30. R. A. Abramovitch, I. D. Spenser, in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky (Ed.), Acad. Press, New York, 1964, vol. 3, p. 79.
31. P. Molina, P. M. Fresneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1819 (1988).
32. P. Molina, P. Almendros, P. M. Fresneda, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4701 (1993).
33. C. Papamicaël, G. Dupas, G. Quéguiner, J. Bourguignon, *Heterocycles*, **49**, 361 (1998).
34. P. M. Fresneda, R. A. Jones, T. N. Voro, *Synth. Commun.*, **20**, 2011 (1990).
35. A. K. Mohanakrishnan, P. C. Srinivasan, *Synth. Commun.*, **25**, 2415 (1995).
36. H. Akimoto, A. Kawai, H. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 123 (1985).
37. H. Akimoto, A. Kawai, H. Nomura, H. Nagao, T. Kawachi, T. Sugimura, *Chem. Lett.*, 1061 (1977).
38. K. Takeda, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, K. Tsuji, T. Kosuge, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2145 (1977).
39. S. Rajagopal, M. E. Brooks, T.-M. Nguyen, M. Novak, *Tetrahedron*, **59**, 8003 (2003).
40. Э. С. Кричевский, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, 1483 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1235 (1990)].
41. Э. С. Кричевский, В. Г. Граник, *ХГС*, 502 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 420 (1992)].
42. L. K. Dalton, S. Demerac, T. Teitei, *Aust. J. Chem.*, **22**, 185 (1969).
43. S. K. Singh, M. Dekhane, M. Le Hyaric, P. Potier, R. H. Dodd, *Heterocycles*, **44**, 379 (1997).
44. G. Dupas, J. Duflos, G. Quéguiner, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 967 (1983).
45. T. V. Golovko, N. P. Solov'eva, O. S. Anisimova, O. B. Smirnova, M. I. Evstratova, S. S. Kiselev, V. G. Granik, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **57**, 177 (2008).
46. M. Somei, F. Yamada, G. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 191 (1998).
47. M. Somei, T. Kawasaki, Y. Fukui, F. Yamada, T. Kobayashi, H. Aoyama, D. Shinmyo, *Heterocycles*, **34**, 1877 (1992).
48. S. Hibino, S. Kano, N. Mochizuki, E. Sugino, *J. Org. Chem.*, **49**, 5006 (1984).
49. S. Hibino, E. Sugino, N. Ogura, Y. Shintani, K. Sato, *Heterocycles*, **30**, 271 (1990).
50. S. Hibino, E. Sugino, T. Kuwada, N. Ogura, K. Sato, T. Choshi, *J. Org. Chem.*, **57**, 5917 (1992).
51. T. L. Gilchrist, P. D. Kemmitt, A. L. Germain, *Tetrahedron*, **53**, 4447 (1997).
52. Т. А. Приходько, С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2602 (1984).
53. T. Sakamoto, A. Numata, H. Saitoh, Y. Kondo, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 1740 (1999).
54. S. Deng, M. Wu, E. D. Turtle, W.-B. Ho, M. P. Arend, H. Cheng, L. A. Flippin, US Pat., 2008/0004309; <http://www.espacenet.com>
55. M. F. Bartlett, D. F. Dickel, W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 126 (1958).
56. W. O. Kermack, J. F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1999 (1930).
57. Y. Miki, M. Kuromatsu, H. Miyatake, H. Hamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9093 (2007).
58. H. de Diesbach, J. Gross, W. Tschannen, *Helv. Chim. Acta*, **34**, 1050 (1951).

59. T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1505 (1999).
60. P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **49**, 49 (1993).
61. D. J. St. Jean, Jr., S. F. Poon, J. L. Schwarzbach, *Org. Lett.*, **9**, 4893 (2007).
62. H. Zhang, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **3**, 3083 (2001).
63. H. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **67**, 9318 (2002).
64. G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernández-Rivas, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 827 (1998).
65. H. Zhang, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **4**, 3035 (2002).
66. H. Zhang, R. C. Larock, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1359 (2002).
67. T. Kametani, S. Hibino, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **42**, 245 (1987).
68. M. E. Gonzalez, P. Sancho, J. Sepulveda, C. Soriano, *Heterocycles*, **27**, 1227 (1988).
69. B. Abarca, R. Ballesteros, M. E. Gonzalez, P. Sancho, J. Sepulveda, C. Soriano, *Heterocycles*, **31**, 1811 (1990).
70. G. K. Biswas, A. C. Nath, A. Mukherjee, A. Patra, M. Chakrabarty, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 117 (1992).
71. M. Chakrabarty, S. Sarkar, S. Khasnobis, Y. Harigaya, N. Sato, S. Arima, *Synth. Commun.*, **32**, 2295 (2002).
72. S. A. Snyder, D. A. Vosburg, M. G. Jarvis, J. H. Markgraf, *Tetrahedron*, **56**, 5329 (2000).
73. S. C. Benson, J. L. Gross, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.*, **55**, 3257 (1990).
74. H. Moehrle, H. Dwuletzki, *Z. Naturforsch.*, **42b**, 1032 (1987).
75. J. Chen, W. Chen, Y. Hu, *Synlett*, **77** (2008).
76. C. Ducrocq, A. Civier, J. André-Louisfert, E. Bisagni, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 963 (1975).
77. Y. Wang, Z. Wu, B. F. Cuida, S. K. Lawrence, M. J. Neeb, R. A. Rivero, S. A. Douglas, J. Jin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 4936 (2008).
78. E. Bisagni, C. H. Nguyen, O. Pépin, US Pat., 4835160; <http://www.espacenet.com>
79. C. H. Nguyen, E. Bisagni, *Tetrahedron*, **43**, 527 (1987).
80. E. R. Bisagni, C. H. Nguyen, P. M. de Cointet, US Pat., 4870180; <http://www.espacenet.com>
81. K. Harada, H. Someya, S. Zen, *Heterocycles*, **38**, 1867 (1994).
82. N. P. Buu-Hoï, O. Roussel, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, 708 (1964).
83. J. Moron, C. Landas, E. Bisagni, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1573 (1992).
84. T. A. Engler, J. Wanner, *J. Org. Chem.*, **65**, 2444 (2000).
85. J. H. Wynne, W. M. Stalick, *J. Org. Chem.*, **68**, 4845 (2003).
86. J. Kebrle, A. Rossi, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 907 (1959).
87. Н. Н. Смоляр, А. С. Волчков, Ю. М. Ютилов, *Хим.-фарм. журн.*, **35**, № 9, 46 (2001).
88. A. P. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5930 (1955).
89. C.-S. Lee, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Heterocycles*, **16**, 1081 (1981).
90. H. Grotta, C. J. Riggle, A. E. Bearn, *J. Org. Chem.*, **29**, 2474 (1969).
91. H. Seidl, R. Huisgen, R. Grashey, *Chem. Ber.*, **102**, 926 (1969).
92. A. Molina, J. J. Vaquero, J. L. García-Navio, J. Alvarez-Builla, M. M. Rodrigo, O. Castaño, J. L. De Andres, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 1453 (1996).
93. L. Stephenson, W. K. Warburton, *J. Chem. Soc. (C)*, 1355 (1970).
94. O. Masayuki, N. Hidemitsu, US Pat., 6476021; <http://www.espacenet.com>
95. K. Either, *Monatsh. Chem.*, **79**, 17 (1948).

96. S. Veeraraghavan, F. D. Popp, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 909 (1981).
97. F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **57**, 4059 (2001).
98. E. Bisagni, C. H. Nguyen, A. Pierré, O. Pépin, P. De Cointet, P. Gros, *J. Med. Chem.*, **31**, 398 (1988).

99. H. De Diesbach, E. De Bie, F. Rubli, *Helv. Chim. Acta*, **17**, 113 (1934).
100. В. И. Дуленко, И. В. Комиссаров, А. Т. Долженко, Ю. А. Николюкин, *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Наукова думка, Киев, 1992, 216 с.
101. Y. Funayama, K. Nishio, K. Wakabayashi, M. Nagao, K. Shimoi, T. Ohira, S. Hasegawa, N. Saijo, *Mutation Res.*, **349**, 183 (1996).
102. T. Uezono, W. Maruyama, K. Matsubara, M. Naoi, K. Shimizu, O. Saito, K. Ogawa, H. Mizukami, N. Hayase, H. Shiono, *J. Neural. Transm.*, **108**, 943 (2001).
103. M. Sun, H. Sakakibara, H. Ashida, G. Danno, K. Kanazawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **64**, 2395 (2000).
104. Y. L. Janin, D. Carrez, J.-F. Riou, E. Bisagni, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 892 (1994).
105. J.-F. Truchon, N. Lachance, C. Lau, Y. Leblanc, C. Mellon, P. Roy, E. Isabel, R. D. Otte, J. R. Young, Int. Pat., WO2007/061764; <http://www.espacenet.com>
106. M. Ohasi, H. Nishida, T. Shudo, US Pat., 6476021; <http://www.espacenet.com>
107. K. Sako, H. Aoyama, S. Sato, Y. Hashimoto, M. Baba, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 3780 (2008).
108. M. S. Allen, Y.-C. Tan, M. L. Trudell, K. Narayanan, L. S. Schindler, M. J. Martin, C. Schultz, T. J. Hagen, K. F. Koehler, P. W. Coddling, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.*, **33**, 2343 (1990).
109. P. Venault, G. Chapouthier, L. Prado De Cavalho, J. Simiand, M. Moore, R. H. Dodd, J. Rossier, *Nature* (London), 321 (1986).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 199992, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru

Поступило 23.09.2008