



ГАТАУЛЛИН Р. Р.

**ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛЫ:  
В ПРИРОДЕ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ,  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ  
ПРЕДСТАВИТЕЛИ**

Москва  
2022

УДК 547  
ББК 24.2  
Г 23

*Рецензенты:*

Талипов Рифкат Фаатович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет».

Зайнуллин Радик Анварович, доктор химических наук, профессор кафедры специальной химической технологии Института экосистем бизнеса и креативных индустрий ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

**Р.Р. Гатауллин «Циклоалка[b]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители» / М.: РАН, 2022. – с. 186, 302 ил.**

В монографии проанализированы сведения о циклоалка[b]индолах и о соединениях, которые в своём составе имеют циклоалка[b]индольный остов, упомянуты природные алкалоиды на их основе. Рассмотрены подходы к синтезу соединений этого ряда, включая и результаты собственных исследований автора. Прочитрованы публикации, где приведены синтезы некоторых природных полициклов с использованием в качестве промежуточных соединений циклоалка[b]индолов, а также упоминаются лекарственные препараты, основным действующим веществом в которых является этот гетероцикл.

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>I. О природных и синтетических соединениях с циклоалка[b]индольным остовом</b> .....	8
<b>II. Синтез циклоалка[b]индолов из фенилгидразонов</b> .....	13
<b>III. Региоселективность в реакциях индолизации по Фишеру циклоалканфенилгидразонов</b> .....	15
<b>IV. Реакция Дикмана в синтезе циклоокта[b]индолов, имеющих мостиковый атом азота</b> .....	29
<b>V. Использование производных триптамина в синтезе соединений с циклоалка[b]индольным остовом</b> .....	32
<b>VI. Реакции разложения эфиров индолилдиазоалканкарбоновых кислот, приводящие к циклоалка[b]индолам</b> .....	39
<b>VII. Внутримолекулярная конденсация 2-(2-оксоциклоалкил)нитробензолов и N-(2-оксоциклоалкил)анилинов как способ получения циклоалка[b]индолов</b> .....	47
<b>VIII. Применение методологии <i>мета</i>-бриджинга пиридиниевых солей при получении соединений с циклоалка[b]индольным остовом</b> .....	51
<b>IX. Получение циклоалка[b]индолов из индолилзамещённых пиперидинов</b> .....	53
<b>X. Образование тетрагидрокарбазолов в реакциях циклоприсоединения алкенов к хиноидам</b> .....	55
<b>XI. Реакции Дильса-Альдера 2- и 3-винилиндолов с диенофилами в синтезе циклоалка[b]индолов</b> .....	58
<b>XII. Диеновые синтезы с участием индол-2,3-хинодиметана</b> .....	64
<b>XIII. Образование тетра- и гексагидрокарбазолов в реакциях, где индол участвует как диенофил</b> .....	71

<b>XIV. Подходы к синтезу циклоалка[<i>b</i>]индолов из замещённых аренов с применением катализируемых металлокомплексами реакций циклизации</b> .....	75
1. Реакции циклообразования из производных 2-этиниланилина ....	75
2. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индола из производных 2- или 3-алкенил-, или алкинилиндов .....	77
3. Метатезис 2,3-диалкенилиндов как метод получения циклоалка[ <i>b</i> ]индолов .....	91
4. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов при взаимодействии 2-галогенаренов, 2-галогенанилинов с 2-галогеннитробензолов с циклоалканами и циклоалкенами .....	95
5. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов из N-циклоалкенил- и N-циклоалкиланилинов .....	98
6. Синтезы циклоалка[ <i>b</i> ]индолов из ариленаминов .....	102
7. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов в катализируемой металлокомплексами циклизации 2-алкениланилинов .....	104
8. Катализируемые комплексами металлов синтезы циклоалка[ <i>b</i> ]индолов из 2-галогенанилинов и циклоолефинов .....	107
9. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов в реакциях с участием магнийорганических соединений .....	109
<b>XV. Реакции внутримолекулярного [2+2]-циклоприсоединения в синтезе циклоалка[<i>b</i>]индолов</b> .....	110
<b>XVI. Радикальные реакции, используемые в синтезе циклоалка[<i>b</i>]индолов</b> .....	112
<b>XVII. Синтезы циклоалка[<i>b</i>]индолов из 2-(2-циклоалкен-1-ил)анилинов</b> .....	122
1. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов под действием HCl, PhSeCl, Br <sub>2</sub> , I <sub>2</sub> .....	122
2. Об amidном сопряжении в ряду N-ацетилтетрагидроциклопента[ <i>b</i> ]индолов .....	131
3. Эпоксидирование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов .....	136
4. Образование циклоалка[ <i>b</i> ]индолов под действием окислителей .....	142

---

<b>XVIII. Образование циклоалка[<i>b</i>]индолов из 2- или 3-циклопропилалкил-, кетоалкил-, карбоксиалкилиндолов .....</b>	<b>145</b>
1. Циклопропаны в синтезе циклоалка[ <i>b</i> ]индолов .....	145
2. Реакции межмолекулярного [n + m]-циклоприсоединения в синтезе циклоалка[ <i>b</i> ]индолов .....	147
<b>XIX. Реакции внутри- и межмолекулярного катализируемого кислотами или основаниями алкилирования или ацилирования индолов в синтезе циклоалка[<i>b</i>]индолов .....</b>	<b>153</b>
<b>XX. Образование циклопента[<i>b</i>]индола под действием ферментов .....</b>	<b>160</b>
<b>XXI. Реакции фотоциклизации в синтезе циклоалка[<i>b</i>]индолов .....</b>	<b>161</b>
<b>XXII. Получение циклоалка[<i>b</i>]индолов из производных пиррола .....</b>	<b>165</b>
<b>XXIII. Синтезы циклоалка[<i>b</i>]индолов из грамина .....</b>	<b>167</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>168</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

XPhos	дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
Segphos	4,4'-ди-1,3-бензодиоксоло-5,5'-диилбис(дифенилфосфин)
DTBM-Segphos	4,4'-ди-1,3-бензодиоксоло-5,5'-диилбис[бис(3,5-ди- <i>tert</i> -бутил-4-метоксифенил)фосфин]
TBDS	<i>tert</i> -бутилдиметилсилил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
dppf	1,1'-бис(ди- <i>изо</i> -пропилфосфино)ферроцен
DATMP	Диэтилалюминий-2,2,6,6-тетраметилпиперидин
NMP	N-метилпирролидон
LDA	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NLi
SEM	(Триметилсилилэтокси)метокси
PMB	4-Метоксибензил
OTBDPS	<i>t</i> -Бутилдифенилсилил
TIPS	Триизопропилсилил

## ВВЕДЕНИЕ

Первые примеры получения соединений, в которых циклоалка[*b*]индольный фрагмент занимает определённую часть в молекуле, встречаются в химической литературе конца 19-го века. Судя по количеству публикаций, соединения с таким структурным элементом синтезировали уже тогда довольно часто и сведения о различных гомологах, в большинстве своём карбазолов, карбазолкарбоновых кислот и нитропроизводных на их основе появлялись регулярно.

Существенный вклад в развитие этого направления внесли исследования в области химии природных соединений, позволившие расширить знания о полициклических структурах с одним, двумя или тремя циклоалка[*b*]индольными остовами в составе молекул алкалоидов. Усовершенствование методов идентификации позволило с высокой точностью устанавливать стереохимические особенности выделяемых соединений, надёжно охарактеризовать их структуры; разрабатывались также и встречные синтезы.

В ходе проведения некоторых фундаментальных исследований обнаруживались новые неожиданные трансформации изучаемых объектов в гетероциклы с циклоалка[*b*]индольным остовом, которые в совокупности с разработками подходов встречных синтезов, методов идентификации и установления структур природных аналогов привели к накоплению богатого материала, разбросанного по многочисленным публикациям. В основном в этих публикациях объединяющим их является только образование соединений циклоалка[*b*]индольной структуры, а типы реакций, применяемые катализаторы, используемые исходные вещества могут быть и обычно бывают совершенно разными. Возможно, и по этой причине, данная область не была объединена в самостоятельные обзоры или монографии.

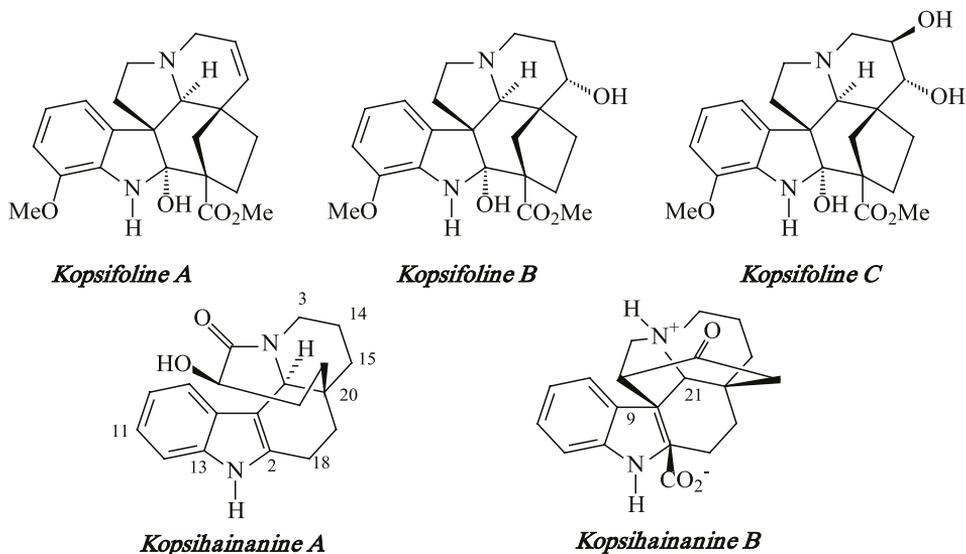
В предлагаемой вниманию читателя работе анализируются новые достижения в области синтеза гетероциклических соединений циклоалка[*b*]индольного ряда. Приводимые реакции синтезов, в ряде случаев демонстрирующие уникальные возможности образования углерод-углеродной, азот-углеродной связей, могут оказаться полезными при планировании синтезов циклоалка[*b*]индольных соединений и в других направлениях исследований.

Книга может служить в качестве справочного материала для подготовленных специалистов (в том числе и магистрантов, аспирантов), преподавателей вузов химического направления.

## I. О ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЯХ С ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛЬНЫМ ОСТОВОМ

Интерес к соединениям с циклоалка[*b*]индольным остовом в настоящее время не ослабевает и это обусловлено обнаружением в этом ряду всё новых как природных, так и синтетических представителей с биологически активными или другими практически полезными свойствами <sup>[1-4]</sup>. Известны синтетические селективные антагонисты серотониновых рецепторов <sup>[5]</sup>, соединения, эффективно ингибирующие размножение вируса гепатита С <sup>[6]</sup>, и ряд других <sup>[7]</sup>.

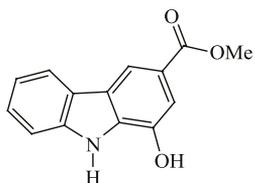
Среди широкого набора природных полициклических соединений также есть представители, которые в своём составе имеют в качестве основы циклоалка[*b*]индольный фрагмент <sup>[8-56]</sup>. К ним можно причислить гексациклы, входящие в семейство *копсифоллиновых* алкалоидов <sup>[15]</sup>, выделенных из листьев растения *Kopsia officinalis*. Подобные пентациклические и гексациклические алкалоиды *Kopsihainanine A* и *Kopsihainanine B*, обнаружены в листьях растения *Kopsia hainanensis* <sup>[57]</sup>.



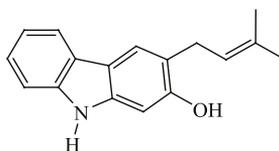
С момента извлечения из природного сырья и установления истинной структуры достаточно сложных соединений, содержащих в своём составе в том числе и циклоалка[*b*]индольный фрагмент, могут пройти несколько десятилетий. К примеру, алкалоиды *nudicaulin*, ответственные за жёлтые пигментные свойства растений *Papaver nudicaule*, были выделены в 1939 году <sup>[58]</sup>, результаты достоверного полного установления их строения были

опубликованы спустя 64 года <sup>[59]</sup>, подтвердившие наличие в них участка с циклопента[b]индольной структурой,

Из дегидрированных представителей циклогекса[b]индолов в природе наиболее часто встречаются соединения с карбазольным остовом. Ряд карбазольных систем с общим названием *клаусамины*, среди которых индолы, обозначаемые литерой *клаусамины D, E, F, G* и т. д. <sup>[17]</sup>, обладают противоопухолевой и противовирусной активностью. Своё название эти карбазолы получили благодаря источнику, откуда они были выделены - растению *Clausena anisata*. В этом семействе находится также алкалоид *Siamenol*, показавший противовирусную активность (противоВИЧ) <sup>[18]</sup>.

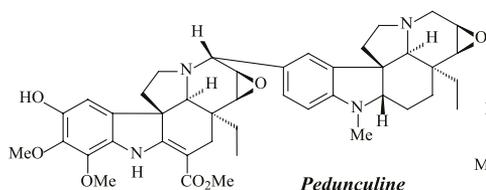


*клаусамин E*

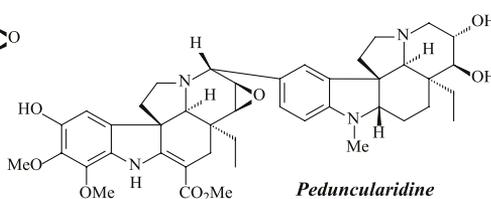


*Siamenol*

Структуры циклоалка[b]индольного типа различной гидрогенизации входят в состав алкалоидов также и в удвоенном, и даже утроенном виде. В качестве примера можно привести бисиндольные системы – алкалоиды *Pedunculine* и *Peduncularidine* <sup>[21]</sup>.

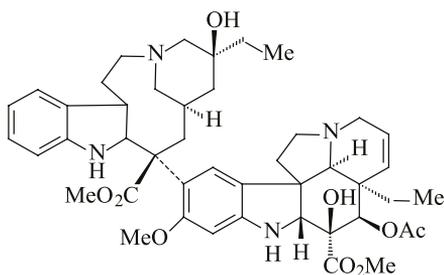


*Pedunculine*

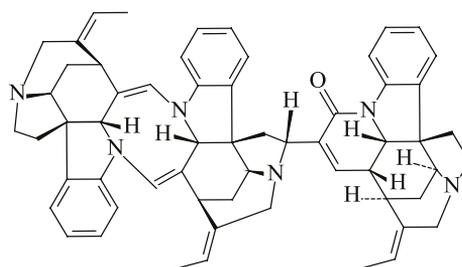


*Peduncularidine*

Самой крупной молекулой, известной к настоящему времени, в составе которой имеются три таких полициклических фрагмента, считается молекула алкалоида *Strychnohexamine*. Алкалоид выделен из экстракта корней *Strychnos icaja* <sup>[22]</sup>.



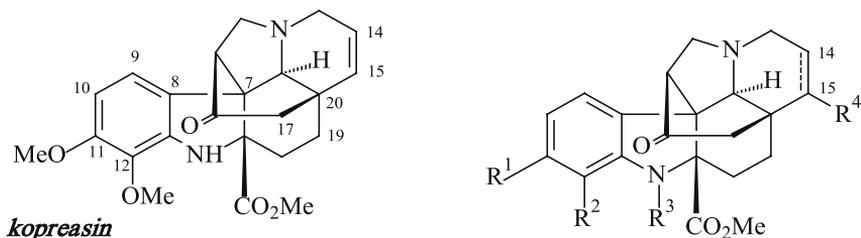
*(+)-Винкристин*



*Strychnohexamine*

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Из листьев *Kopsia arborea* (*Аросунасеае*) изолирован новый алкалоид *kopreasin* вместе с десятью известными аналогами, остовом в которых является гексагидрокарбазол. Эти полициклы показали умеренную сосудорасслабляющую активность аорты при испытании на крысах <sup>[60]</sup>.

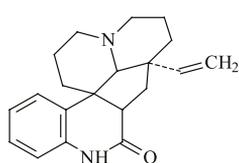


*kopreasin*

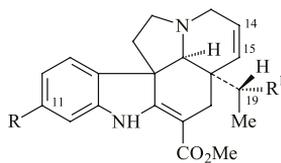
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	Δ <sup>14,15</sup>
H	H	H	OH
H	OMe	H	OH
-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	OH
H	H	H	H

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
-O-CH <sub>2</sub> -O-		H	H
H	OMe	H	H
-O-CH <sub>2</sub> -O-		CO <sub>2</sub> Me	H
OMe	OMe	CO <sub>2</sub> Me	Δ <sup>14,15</sup>
H	OMe	CO <sub>2</sub> Me	H

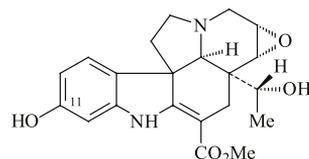
Из лекарственного растения *Melodinus fusiformis*, применяемого в китайской медицине для лечения ревматических заболеваний сердца и стимуляции кровотока, выделены 12 известных алкалоидов: *скандин*, *таберсонин*, *мелоскандонин*, *10-гидроксискандин*, *копсинин*, *15α-гидроксикопсинин*, *веналстнин*, *11-метокситаберсонин*, *11-гидрокситаберсонин*, *туботайвин*, *виндолинин*, *дезацетилпикралин*, а также три новых алкалоида: *11,19(R)-дигидрокситаберсонин*, *N<sup>6</sup>-оксид скандина*, *11-гидрокси-14,15α-эпокситаберсонин*. Последний алкалоид обладает сперматоцидной, а *N<sup>6</sup>-оксид скандина* – противоопухолевой активностью <sup>[61]</sup>.



*скандин*



*таберсонин* (R=R<sup>1</sup>=H)

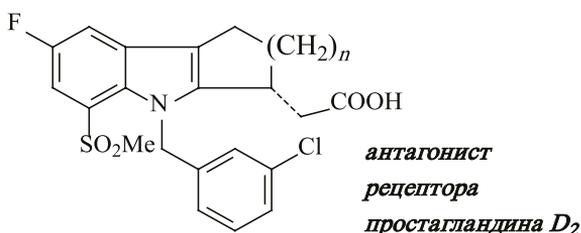
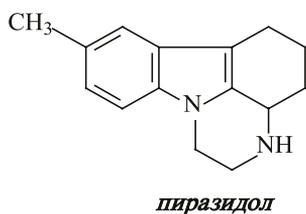


*11-гидрокси-14,15α-эпокситаберсонин*

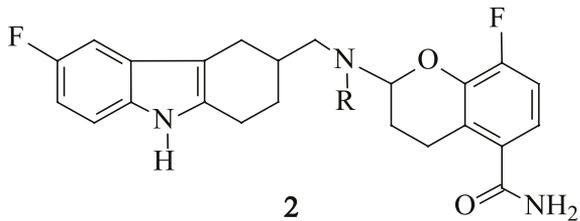
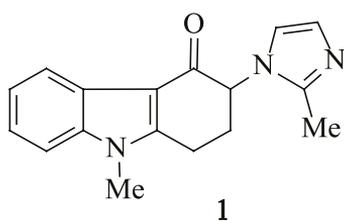
Известное растение *Vinca rosea* Linn – продуктант разнообразных алкалоидов с циклоалка[*b*]индолным остовом <sup>[24,53]</sup>. Один из представителей семейства – *винкалейкобластин* – обладает противоопухолевой цитотоксической активностью, подавляет размножение опухолевых клеток и лимфоцитов. Из листьев этого растения выделен алкалоид *виндолин*, имеющий гексагидрокарбазольный остов. Огромное множество методов изолирования,

синтеза и данные о биологической активности карбазольных алкалоидов опубликовано в обзорной статье <sup>162</sup>. Из растений семейства *Aspidosperma* выделены полициклические соединения, имеющие в своём составе циклогекса[*b*]индолный скелет. Их строение изобилует различными стереохимическими центрами в насыщенных фрагментах молекул. Комплексы некоторых алкалоидов с такими фрагментами запатентованы как возможные противоопухолевые препараты <sup>163</sup>.

Производные 7-фтортетрагидроциклопента[*b*]индола ( $n = 1$ ) и тетрагидрокарбазола ( $n = 2$ ) являются антагонистами рецептора простагландина  $D_2$  <sup>164,165</sup>. Основу применяемого в медицине лекарственного препарата под названием пиразидол составляет тетрагидрокарбазол <sup>166–70</sup>.



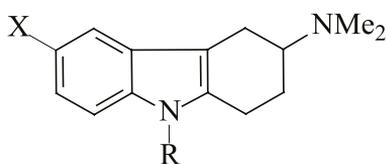
Тетрагидрокарбазолон **1**, вещество, известное под названием *ондансетрон*, является антагонистом рецептора 5-НТ<sub>3</sub> <sup>171</sup>. Как антагонисты этого же рецептора проявили себя ряд соединений с общей формулой **2**, составленных из тетрагидрокарбазола и хромана <sup>172</sup>.



Аналог этого соединения – вещество LY344864 – является селективным агонистом серотонинового рецептора 1F <sup>173</sup>. Все эти рецепторы участвуют в формировании психоэмоциональной сферы человека (головные боли, мигрень и т. д.). Из других производных 3-аминотетрагидрокарбазола известно вещество, названное (*R*)-*ramatroban*, синтез которого осуществляли исходя из 3-тетрагидрокарбазолон <sup>174</sup>. Этот аминокарбазол хорошо зарекомендовал себя как основа препарата, проявляющего высокие противоастматические свойства, поэтому в Японии применяется как лекарство под торговым названием *Baynas*. Потенциал его медицинского приложения шире, кроме этого, может использоваться и для лечения болезней, нежелательных для коронарных артерий. В недавних исследованиях выявлены другие

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

*N*<sup>9</sup>-арилсульфонилзамещённые аналоги тетрагидрокарбазолов, среди которых 3-(*N,N*-диметил)амино-6-метоксипроизводное оказалось наиболее эффективным антагонистом рецептора серотонина 5-HT<sub>6</sub> [51].



**Антагонист рецептора 5-HT<sub>6</sub>**

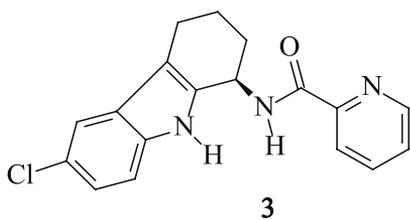
X=MeO, R=Ts

**LY 344864**

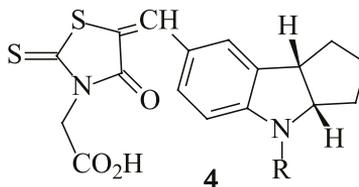
(X=3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONH, R=H)

Никотинамид тетрагидрокарбазола **3** признан лучшим кандидатом для применения в лечении болезней, порождённых вирусом папилломы (HPVs). Это побудило разработать способы наработки этого вещества в больших количествах [75], а также стимулировало проведение новых поисковых синтетических работ по выявлению структурных аналогов, обладающих противовирусными свойствами [76,77].

Производные циклопента[*b*]индола **4** оказались наиболее устойчивой не содержащей атом металла органической основой красок, используемых или рекомендуемых для применения в электронике в качестве чувствительных к изменению световой волны частей солнечных элементов [78-80]. Это обусловлено тем, что именно гетероциклы с циклопента[*b*]индольной структурой менее чувствительны к разрушениям при многочисленных структурных колебаниях и поэтому мало подвергаются каким-либо трансформациям при фотооблучении.



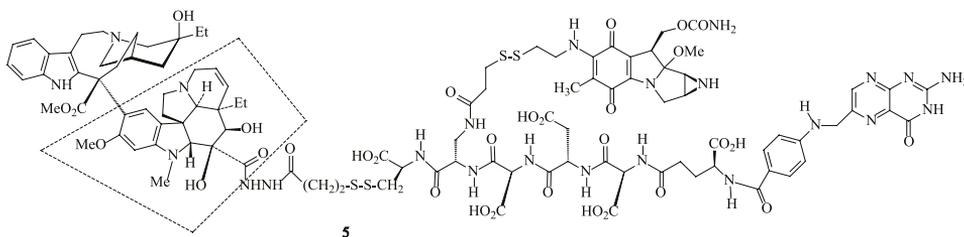
**3**



**4**

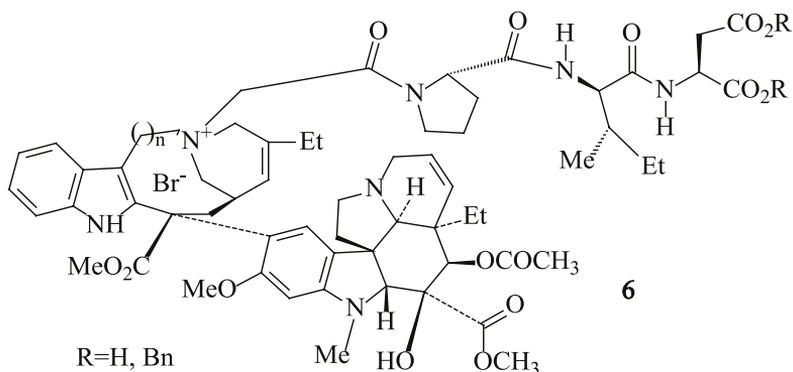
R = ароматические кольца

Соединение с циклогекса[*b*]индольным фрагментом входит в состав макромолекулы вещества **5**, которое при испытаниях на мышах в концентрации 1 ммоль/кг подавляло развитие опухолевых клеток [81].



**5**

Синтез и исследование цитотоксической активности соединений **6**, содержащих фрагмент циклогекса[*b*]индола, производных виндолина, позволили выявить их высокую эффективность на уровне винбластина. У некоторых из этих веществ цитотоксичность оказалась выше, чем у винбластина <sup>182</sup>.



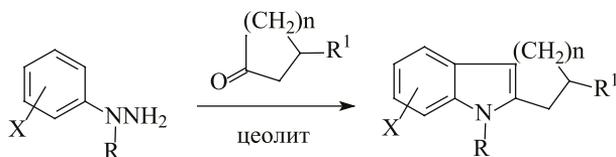
Во всех упоминавшихся гетероциклах присутствует циклоалка[*b*]индольный остов. Поэтому поиск новых синтезов таких структур, несомненно, привлекает внимание широкого круга исследователей <sup>183-91</sup>. На сегодняшний день имеется несколько основных способов построения циклоалка[*b*]индольных систем и тенденция постоянного совершенствования синтетических подходов сохраняется.

## II. СИНТЕЗ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ ФЕНИЛГИДРАЗОНОВ

Это один из ранних подходов к соединению с аннелированным циклоалкановым фрагментом на восточной стороне индола. Первые упоминания о синтезе тетрагидрокарбазолов можно встретить в публикации Baeyer A. Ueber die Constitution des Benzols. *Just. Liebigs Annalen der Chemie*. **1894**. 278. 88. Метод успешно применяется и в настоящее время в синтезе различных представителей циклоалка[*b*]индолов.

Замещённые циклоалка[*b*]индолы образуются из фенилгидразона циклоалканона <sup>192</sup> при нагревании с кислотами (в основном минеральными, в том числе и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> <sup>193-95</sup>), с ионообменной смолой Amberlist-15 <sup>196</sup> или цеолитом <sup>197</sup>. Так, при взаимодействии фенилгидразинов с циклоалканоном в присутствии цеолита (наиболее активным оказался цеолит марки H-Y) получены циклоалка[*b*]индолы **7** с выходами 63–65% <sup>197</sup>.

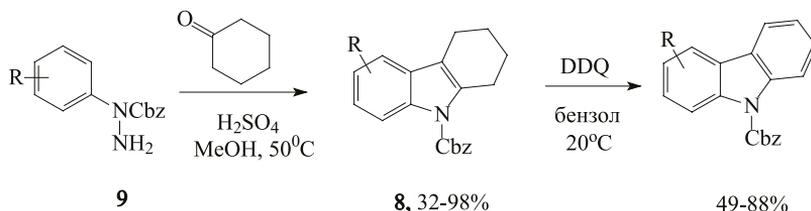
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



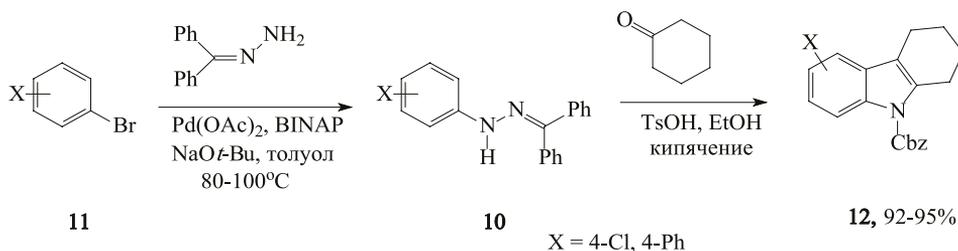
X = H, Me; R = H, Me, R<sup>1</sup> = H, Me, n=1,2      7, 65%

Конденсация Яппа-Клингемана diaзониевых солей с 2-карбоксилциклоалканонами с последующей циклизацией Фишера полученных гидразонов<sup>[98]</sup> также приводит к циклоалка[*b*]индолам.

Наличие при атоме азота фенилгидразина только протона или алкильной группы в синтезах по Фишеру не является обязательным условием. Этим заместителем может быть и фрагмент карбоновой кислоты. Так, тетрагидрокарбазолы **8** с бензилоксикарбонильной (Cbz) группой при атоме азота можно получить из фенилгидразинов **9** и циклогексанона. Окисление тетрагидрокарбазолов **8** действием DDQ в бензоле ведёт к их полной ароматизации в карбазолы<sup>[99]</sup>. Предложен также менее затратный способ выхода к полностью ароматизированным карбазольным структурам, где была обнаружена температурная зависимость образования карбазола или тетрагидрокарбазола при нагревании гидрохлоридов фенилгидразина и циклогексанона в различных растворителях в атмосфере кислорода. При выдерживании (24 ч) при 70°C эквивалентного соотношения этой смеси в NMP образуется тетрагидрокарбазол с выходом 70%. Повышение температуры до 140°C с полуторократным увеличением количества гидрохлорида фенилгидразина способствует образованию только карбазола с выходом 86%<sup>[100]</sup>.



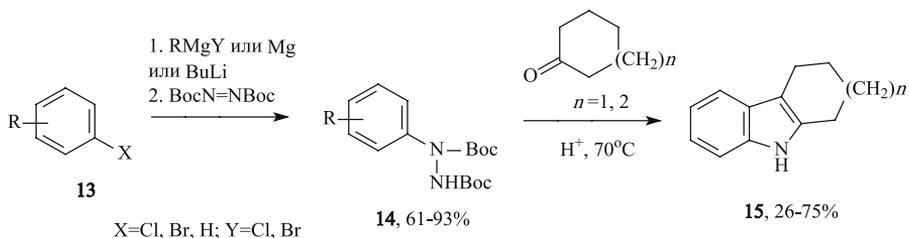
Предложен способ получения индолов по Фишеру кипячением фенилгидразинов бензофенона **10** с различными кетонами в присутствии моногидрата TsOH в этиловом спирте<sup>[101,102]</sup>.



В этом синтезе фенилгидразоны **10** получают из бромаренов **11** взаимодействием с гидразоном бензофенона в присутствии палладиевого катали-

затора и BINAP при кипячении в толуоле. Выходы целевых продуктов **12** в случае использования в качестве кетонной компоненты реакции циклогексанона при таком способе достигают 92-95%.

Этот подход к получению индольных соединений, используя двухстадийную реакцию: образование производных гидразона → индолизация по Фишеру, нашёл своё дальнейшее развитие с применением реакций металлирования галогенарена **13** взаимодействием с магниорганическими соединениями (или магнием).

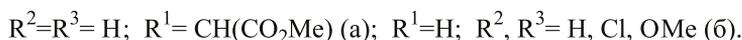
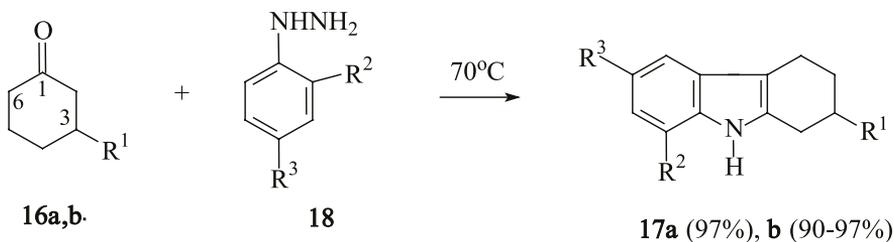


Для металлирования негалогенированных аренов используют BuLi, при последующем добавлении BocN=NBoc образуются производные гидразина **14**, взаимодействием которых с соответствующими кетонами при нагревании в кислой среде (HCl, TФУК, AcOH, TsOH) получены циклогекса[*b*]- и циклопента[*b*]индолы **15** с выходами 26–75%<sup>[103]</sup>.

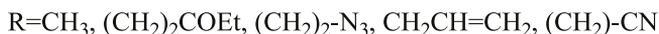
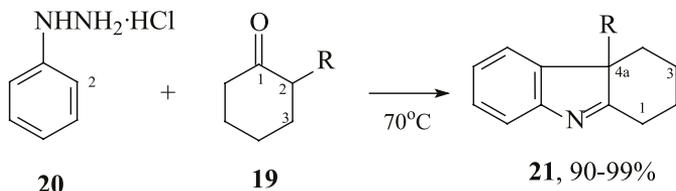
### III. РЕГИО-СЕЛЕКТИВНОСТЬ В РЕАКЦИЯХ ИНДОЛИЗАЦИИ ПО ФИШЕРУ ЦИКЛОАЛКАНФЕНИЛГИДРАЗОНОВ

При образовании гетероциклов циклоалка[*b*]индольного ряда из не симметричных фенилгидразонов циклоалканонов реакция может привести к двум региоизомерам, один из которых обычно преобладает. Зная вероятное направление циклизации, метод Фишера успешно можно было бы использовать для получения циклоалка[*b*]индолов заданной структуры. Тем не менее, даже для близких по строению исходных веществ предсказать это невозможно, и, как показывает практика, регио-селективность в каждом конкретном случае определяется строением исходной кетонной компоненты и условиями реакции. При нагревании циклогексанонов **16a,b** и арилгидразинов **18** в легкоплавкой смеси, составленной из винной кислоты и диметилмочевины, образуются исключительно гетероциклы **17a,b** с высоким выходом. В результате реакции аннелирования наведение новых углерод-углеродной и азот-углеродной связей происходит за счёт атомов C<sup>1</sup> и C<sup>6</sup> кетонной компоненты **16**.

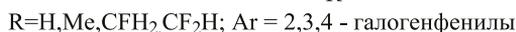
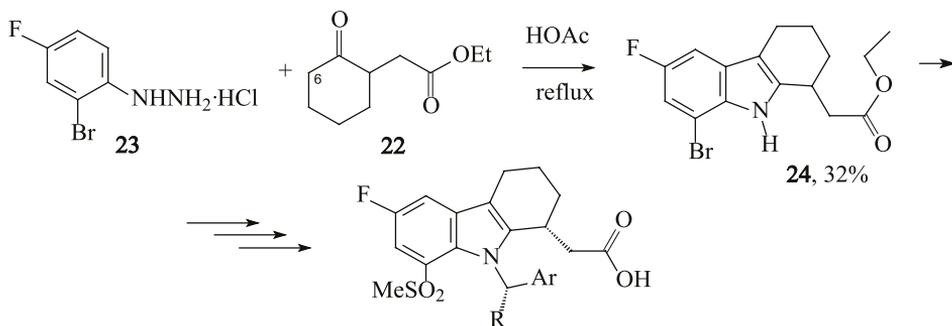
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



Фенилгидразоны, легко образующиеся из  $C^2$ -замещённых циклогексанонов **19** и фенилгидразина **20**, при нагревании в низкоплавкой смеси (+)-винной кислоты и диметилмочевины (соотношение 30:70) превращаются в 2,3,4,4а-тетрагидро-1*H*-карбазолы **21**. Новая углерод-углеродная связь в этом случае наводится между атомами  $C^2$  фенилгидразина **20** и третичного  $C^2$  циклогексана **19** [104].

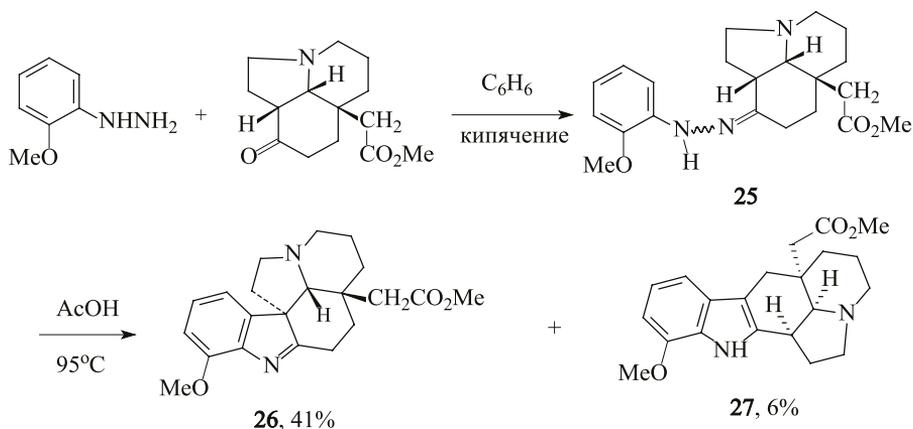


При использовании другого растворителя и близкого по структуре предыдущим циклогексанонам **19** кетона **22** в этой реакции может измениться направление индолизации по Фишеру. Кипячение 4-фтор-2-бромфенилгидразина **23** с эфиром циклогексанонуксусной кислоты **22** в уксусной кислоте (температура около 120°C внутри реактора) приводит к эфиру тетрагидрокарбазолуксусной кислоты **24** с выходом 32%. В этом случае углерод-углеродную связь с ароматическим кольцом образует углеродный атом  $C^6$  циклогексана **22**.



Соединение **24** использовали для получения сильных и высокоселективных антагонистов рецепторов простагландинов D<sub>2</sub> (а именно рецептора DP1) – отвечающего за многие процессы в организме человека [65]. В организме млекопитающих простагландин D<sub>2</sub> обнаруживается больше всего в головном мозге и тучных клетках. Это имеет решающее значение для развития аллергических заболеваний, таких, как астма. Есть также сведения о причинно-следственной связи между повышенным уровнем локализованного простагландина D<sub>2</sub> и ингибированием роста волос. Было обнаружено, что при местном применении этот простагландин предотвращает рост волос.

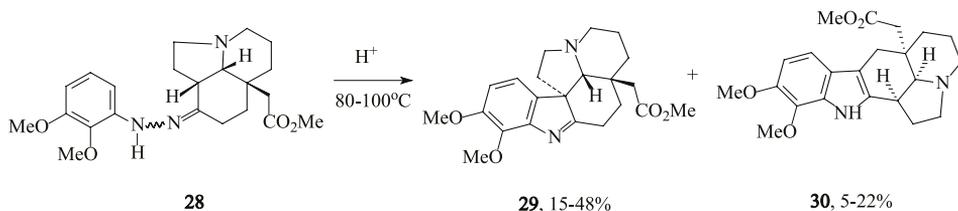
Регио-селективность реакций образования соединений циклоалка[*b*] индольной структуры можно проследить также на примере фенилгидразонов с более сложной кетонной частью. В ряде случаев, что и является синтетически оптимальным путём, при получении соединений природного происхождения, в реакцию индолизации по Фишеру вводят предварительно подготовленные соответствующие фенилгидразины и полициклические кетонные компоненты. Имеются исследования, в которых получены данные, что образующиеся фенилгидразоны при нагревании с кислотами приводят к смеси региоизомеров в различных соотношениях. Эти соотношения зависят от нескольких факторов, включающих структурные особенности кетонной компоненты, температуру реакционной среды, природу растворителя и кислоты. Нагревание гидразона **25** в уксусной кислоте при 95°C даёт смесь пентациклов **26** и **27** в соотношении 7:1 с общим выходом 47% [105].



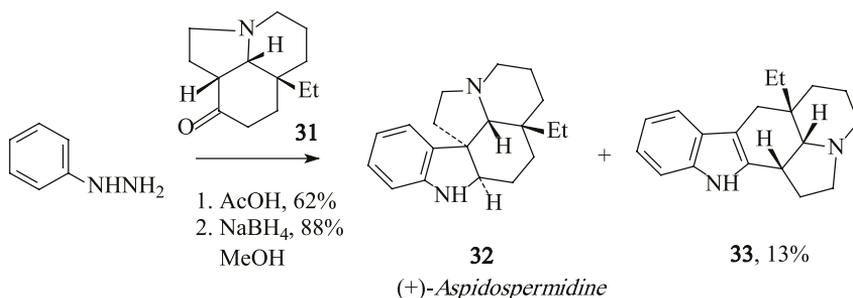
Влияние электронных факторов на соотношение продуктов индолизации по Фишеру подобных гидразонов, обусловленных присутствием при ароматическом фрагменте второго заместителя, обладающего положительным мезомерным и отрицательным индуктивным эффектами, также есть, но оно весьма незначительное. В этих синтезах, как и в случае простых циклоалканфенилгидразонов, более существенным в некоторых случаях является влияние природы среды, в которой проводится реакция.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

При нагревании гидразона **28** в уксусной кислоте при 100°C образуется смесь пентациклов **29** и **30**. Региоселективность реакции в этой кислоте составляет 10:1. При кипячении при 80°C с использованием в качестве растворителя *трет*-бутилового эфира, а кислоты – TsOH или CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, их соотношение колеблется в пределах 3:2 ÷ 4:1. Во всех случаях общий выход не превышает 54%.

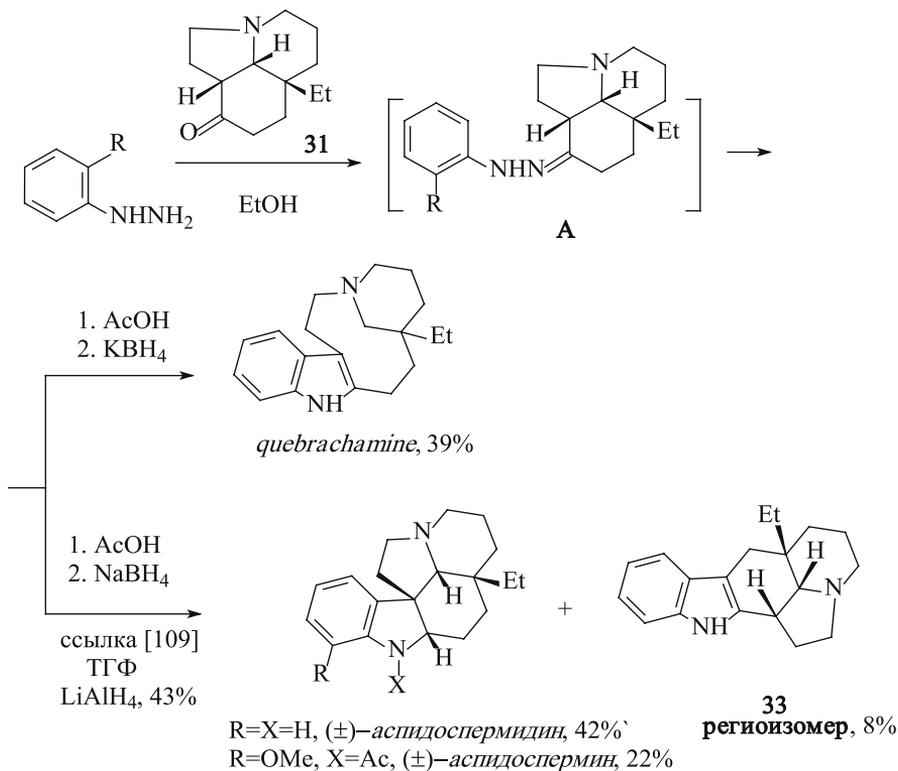


В синтезе алкалоидов аспидоспермидинового ряда и некоторых подобных полициклов обычно также используется конденсация по Фишеру предварительно подготовленных циклических кетонов с фенилгидразинами. Некоторые из этих реакций могут идти по различающимся направлениям. Алкалоид (+)-*аспидоспермидин* получают взаимодействием кетоамина **31** с фенилгидразином при нагревании в AcOH. Из двух возможных, направление, когда с ароматическим кольцом фенильного фрагмента углерод-углеродную связь образует соседний с кетогруппой наиболее замещённый углеродный атом кетона, является предпочтительным. Авторы <sup>[106]</sup> наряду с целевым алкалоидом **32** (51%) выделили также минорный изомер **33**. В публикации <sup>[107]</sup>, где есть подобные реакции, об изомере **33** не упоминается.



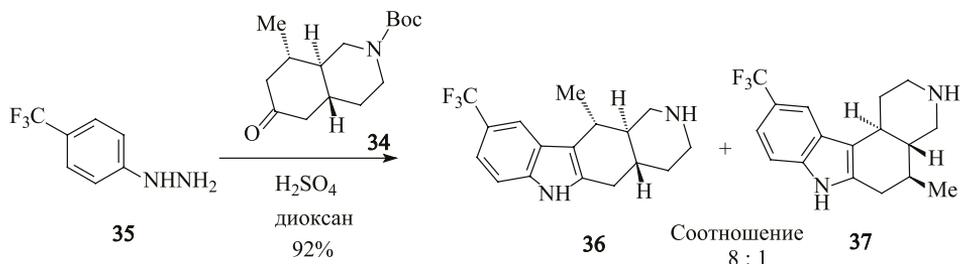
Природа катиона боргидрида, добавляемого для восстановления индоленинового фрагмента, также может повлиять на структуру конечного продукта реакции. Установлено, что перемешивание 2-метоксифенил- или фенилгидразина с кетоном **31** в этаноле в течение 3 ч приводит к соответствующему не изолированному из реакционной смеси гидразону **A**. Нагревание этого гидразона **A** в AcOH, последующее добавление NaBH<sub>4</sub> даёт (±)-*аспидоспермидин* с удовлетворительным выходом. Образуется также до 8% примеси региоизомера **33**. В случае же добавления KBH<sub>4</sub> вместо NaBH<sub>4</sub>, образуется алкалоид *quebrachamine*. Если ацетилировать продукт циклиза-

ции метоксифенилгидразона **A** (где заместитель R = OMe), то можно получить и аспидоспермин <sup>[108]</sup>. Позже были попытки получения аспидоспермидина, применяя LiAlH<sub>4</sub>, однако, общий выход на три стадии также не превысил 43% <sup>[109]</sup>.

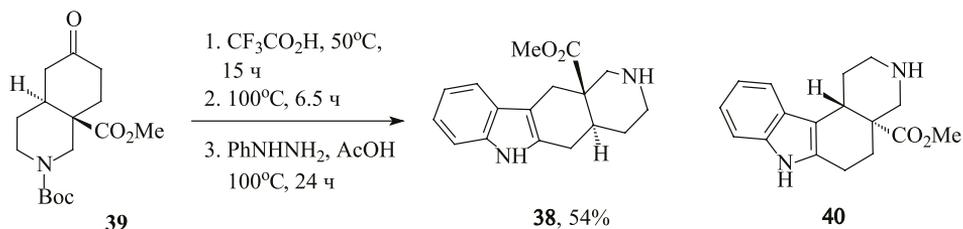


С умеренной регио-селективностью протекает реакция индолизации гидразона, образующегося при взаимодействии производного октагидроизохинолинона **34** с трифторфенилгидразином **35**. Процесс катализируется H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В реакции конденсации, проведённой в диоксане, образуется линейное соединение **36** и ангулярное **37** в соотношении 8:1. В реакционной смеси обнаружены и продукты гидролиза трифторметильной группы в карбоксильную. Температурный интервал 67–72°C наиболее оптимален, поскольку в этом случае минимизируется содержание продуктов гидролиза (<5%) <sup>[110]</sup>. Соединение **36** является ключевым интермедиатом в синтезе агониста меланин концентрирующего гормона человека (английская аббревиатура MCHr1) и может применяться для лечения ожирения.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

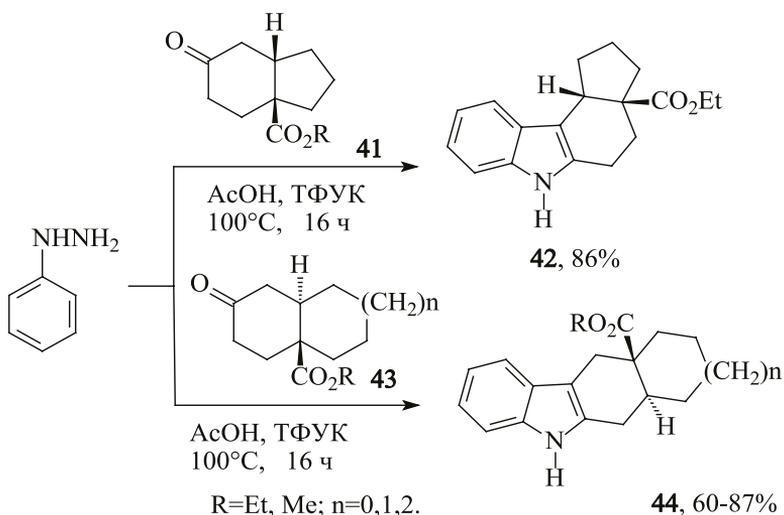


При индолизации фенолгидразонов таких кетонов, где есть конденсированные циклы, также отмечается разнонаправленность при образовании новой С-С-связи с ароматическим ядром. Синтез оптически активного октагидро-6*H*-пиrido[4.3-*b*]карбазола **38**, где использовали последующую индолизацию по Фишеру продукта конденсации декагидроизохинолона **39** с фенолгидразином при нагревании в уксусной кислоте, проходит как практически количественная региоселективная реакция, ожидаемый ангулярный продукт индолизации **40** не обнаружен. Фактически, индолизации подвергается соль трифторуксусной кислоты декагидроизохинолона, у которой в кислой среде (в присутствии  $F_3CCOOH$ ) от атома азота легко удаляется *tert*-бутоксикарбонильная группа <sup>[111]</sup>.

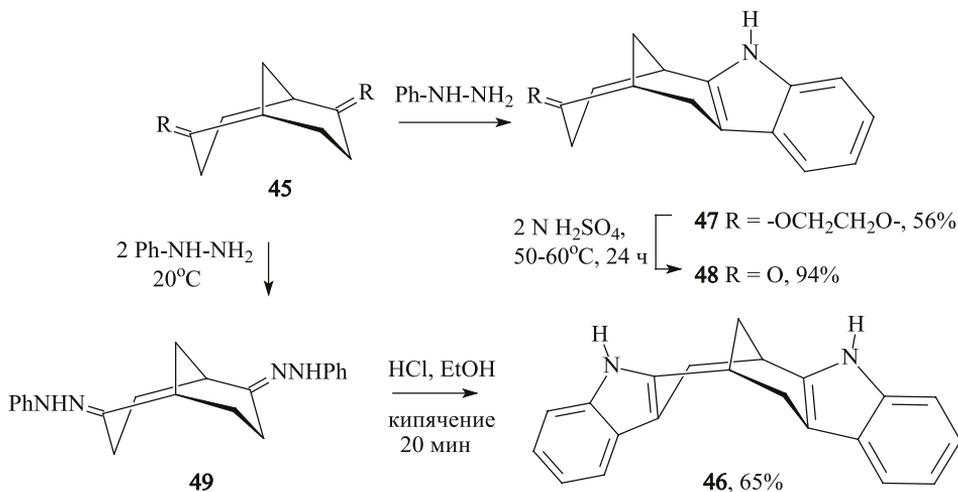


Предсказать направление образования главного продукта реакции индолизации по Фишеру при использовании в качестве кетонов, являющихся не симметричными производными циклогексанола, практически также не представляется возможным. Во всяком случае, на данных этапах исследований способом их выявления служит только эксперимент.

На регио-селективность реакций Фишера в ряде случаев может повлиять также ориентация заместителей не симметричной кетонной компоненты, и даже длина цепи конденсированного к ней алифатического цикла. Нагревание фенолгидразина с *цис*-гексагидроинданоном **41** в смеси трифторуксусной и уксусной кислот приводит к ангулярному тетрагидрокарбазолу **42**, тогда как в аналогичных условиях *транс*-циклоалкановые гомологи **43** дают Фишеровские продукты линейного строения **44** <sup>[112]</sup>.

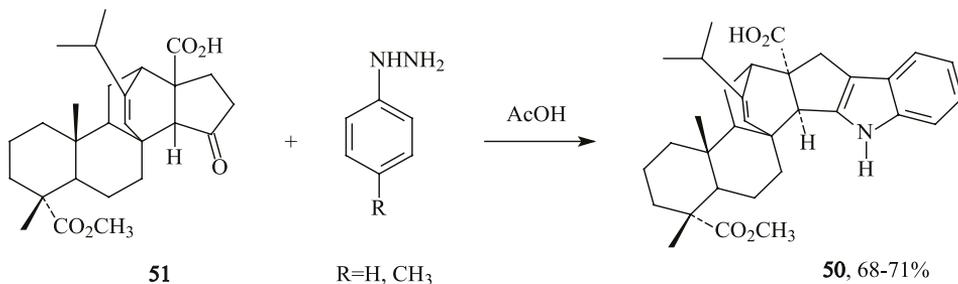


С высокой регио-селективностью проходит реакция образования производного циклоалка[*b*]индола из циклоалканона каркасной структуры **45** и фенилгидразина. Ранее был синтезирован метаноциклоокта[*b*]индол **46** реакцией ( $\pm$ )-диона **45** с  $\text{PhNHNH}_2$  через стадию гидразона <sup>[113]</sup>. Позднее было реализовано приложение этой методологии применительно к энантиобогащённому кетону **45** <sup>[114]</sup>.

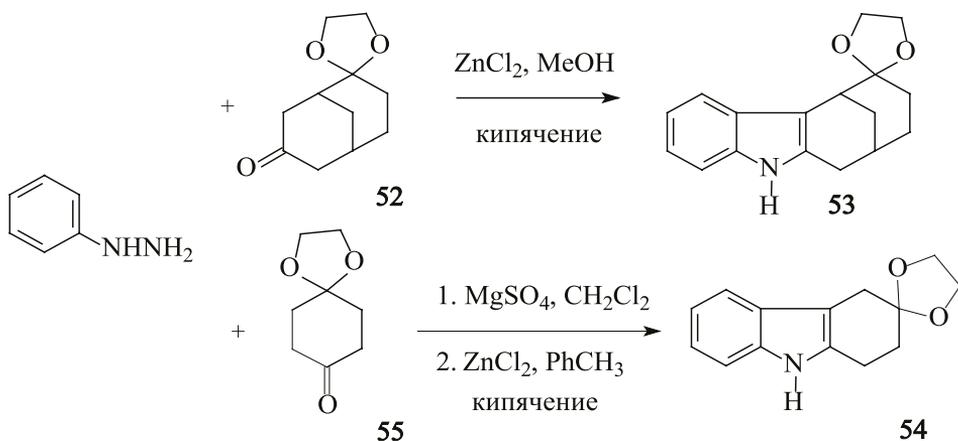


В синтезе дитерпеновых индолов **50** эффективно можно использовать циклопентенонпимаровую кислоту **51** как кетонную компоненту в условиях реакции Фишера с фенил- или толилгидразинами. Реакция проводится в уксусной кислоте. На её регио-селективность, вероятно, влияние оказывают стерические факторы <sup>[115]</sup>.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



Индолизация по Фишеру, с целью получения «конформационно ограниченного» аналога мелатонина из кетона **52** и фенилгидразина в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  проходит также *регио*-селективно и ведёт к соединению **53** с выходом 53%<sup>[116]</sup>. Попытка применения уксусной кислоты оказалась менее успешной из-за присутствия в реакционной смеси остаточных количеств фенилгидразона кетона **52**. Вероятно, наличие диоксаланового фрагмента в фенилгидразоне требует использования более жёстких кислот Льюиса в качестве катализаторов. Это предположение подтверждают также условия синтеза региоизмера этого соединения. При получении тетрагидрокарбазола **54** из фенилгидразина и кетала циклогександиона **55** с аналогичной защитной группой кетогруппы также использовали  $\text{ZnCl}_2$ , а реакционную смесь кипятили в толуоле. Соединение **54** в дальнейшем применяли в схеме получения действующего вещества лекарства (*R*)-*ramatroban*<sup>[74]</sup>.

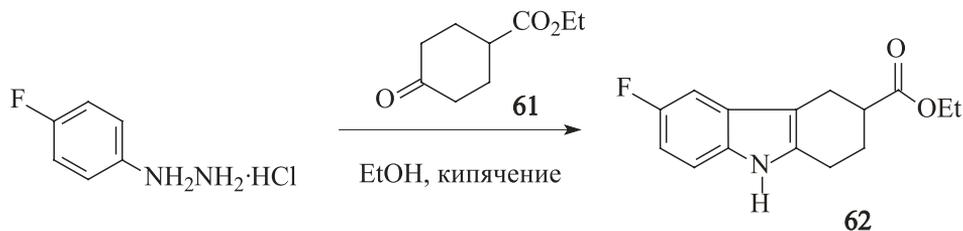


Образование единственного продукта реакции при аналогичном превращении фенилгидразона тетралона-1 обусловлено отсутствием второго вероятного направления циклизации. Соединение **56** было синтезировано при кипячении фенилгидразина с тетралоном **57** в этаноле в присутствии концентрированной соляной кислоты<sup>[117]</sup> с высоким выходом.

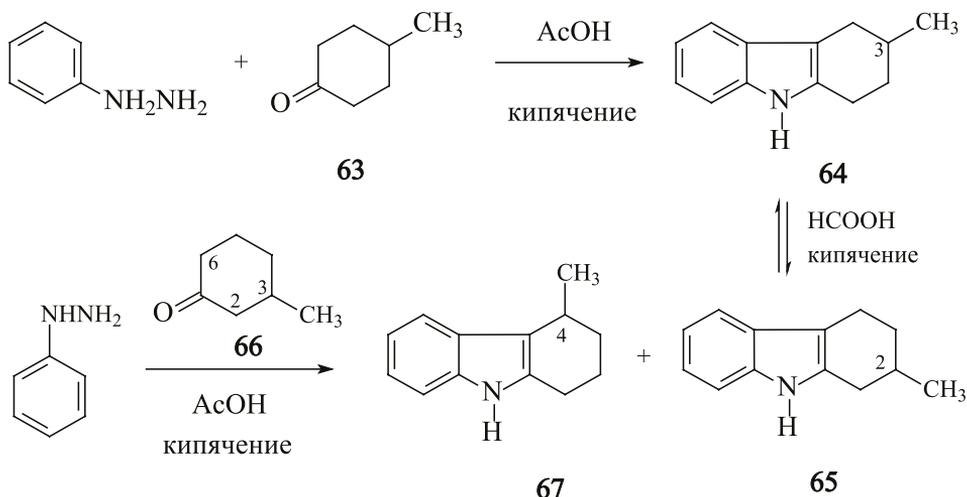


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

гетероциклических соединений природного происхождения, например, при полном синтезе алкалоида *Minfiensine* <sup>[120]</sup>.

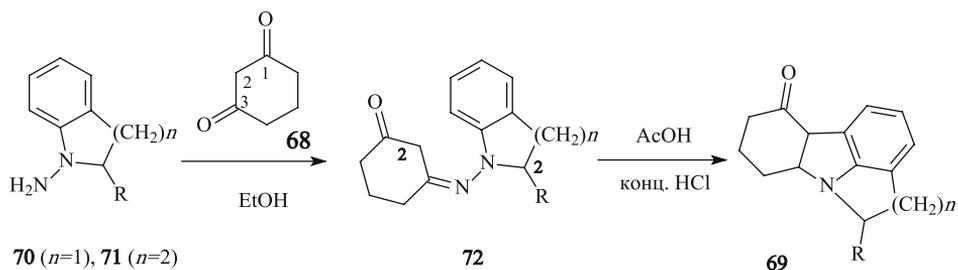


Авторы исследования <sup>[122, 123]</sup> наблюдали неожиданные осложнения процесса при индолизации, казалось бы, симметричного фенилгидразона. Взаимодействие 4-метилциклогексанона **63** с фенилгидразином при кипячении в ледяной уксусной кислоте однозначно приводит к тетрагидрокарбазолу **64**, <sup>[121]</sup> тогда как кипячение в муравьиной кислоте способствует изомеризации в тетрагидрокарбазол **65**. В случае 3-метилциклогексанона **66** аннелирование преимущественно осуществляется с углеродным атомом C<sup>6</sup> этого кетона с образованием соединения **65** в качестве главного продукта реакции <sup>[122]</sup>.

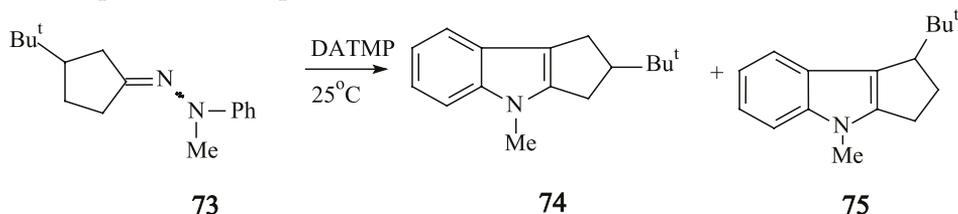


Если в циклогексановой компоненте имеются два атома карбонильного кислорода, которые относительно друг друга расположены в положении C<sup>1</sup>, C<sup>3</sup> (*мета*-расположение), то аннелирование происходит региоселективно исключительно к углеродному атому C<sup>2</sup>. Это продемонстрировано на примере циклогександиона **68**. Нагревание гидразонов этого диона в смеси уксусной и концентрированной соляной кислот приводит к гетероциклам **69** с выходами 36–89% <sup>[123]</sup>. Тетрациклы **69** в дальнейшем применялись в синтезе аналогов антагониста рецептора 5-НТ<sub>3</sub>, играющего важную роль в психоэ-

моциональном состоянии человека. В этой реакции, в случае применения соединений *N*-аминоиндолина **70** ( $n=1$ ) выходы оказались выше, чем для производных *N*-аминотетрагидрохиолина **71** ( $n=2$ ). При наличии в положении  $C^2$  индолинового фрагмента изопропенильной группы ( $R = CH_3-C=CH_2$ ) резко уменьшается выход (до 10–20%) циклоалка[*b*]индола **69** <sup>[124]</sup>.

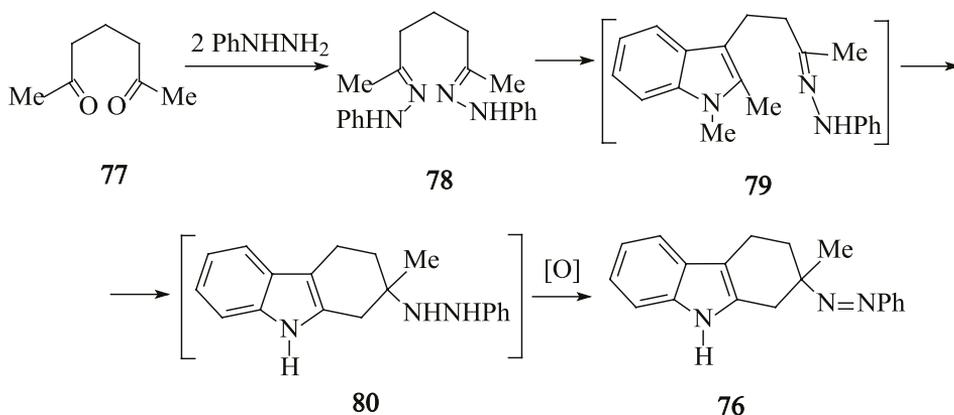


Есть примеры индолизации по Фишеру гидразонов, полученных из несимметричных циклоалканов. Геометрическая изомерия, обусловленная наличием двойной связи между атомом азота и углерода циклоалкана, как показано в единичных реакциях, не оказывает существенного влияния на региоселективность образования новой С-С-связи. Для осуществления циклизации молекулы фенилгидразона могут использоваться и реагенты на основе алкилалюминия, действующие как кислоты Льюиса. При действии на фенилгидразон **73** диэтилалюминий-2,2,6,6-тетраметилпиперидина (DATMP) получены циклопента[*b*]индолы **74** и **75**, соотношение которых зависит от соотношения *E/Z*-изомеров в исходном фенилгидразоне **73** <sup>[125]</sup>. Примеров индолизации с использованием индивидуальных изомеров фенилгидразона **73** не приводится.

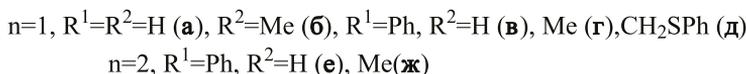
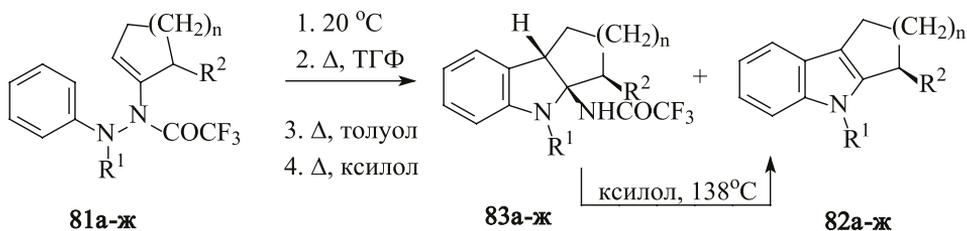


В синтезе индолов с аннелированными карбоциклами могут быть использованы и линейные алифатические дикетоны. Соединение тетрагидрокарбазольного строения **76** синтезировано из 2,6-гептандиона **77** и фенилгидразина с низким выходом (15%) <sup>[126]</sup>. При этом в положение  $C^3$  тетрагидрокарбазола вводится аминная функция.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



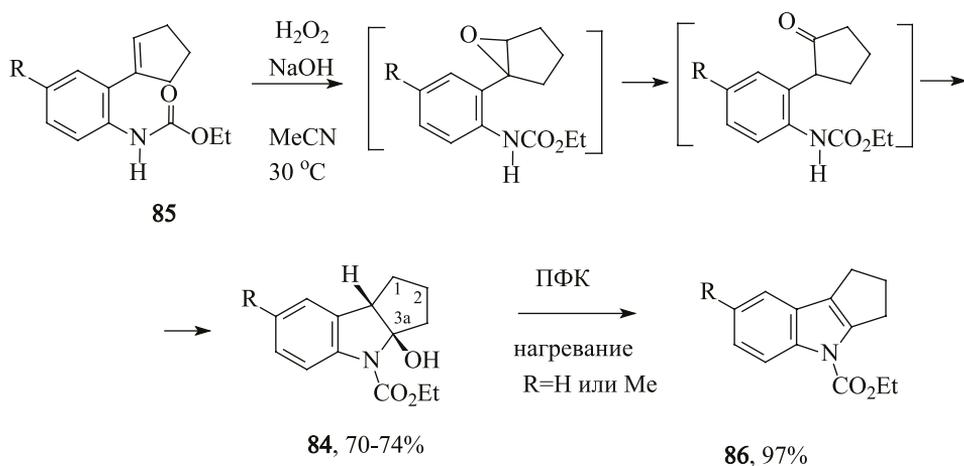
При использовании способа по Фишеру возможно образование и циклоалка[*b*]индолов с функциональными группами при узловом атоме углерода  $C^{3a}$  – в случае циклопента[*b*]- или  $C^{9a}$  – в случае гексагидрокарбазолов. Имеются несколько примеров получения таких соединений из соответствующих циклоалканонов и фенилгидразинов при нагревании. Так, циклизация *N*-трифторацетилгидразинов **81а-е**, ещё один новый подход к синтезу циклоалка[*b*]индолов по Фишеру. Здесь установлено, что термоллабильность трифторацетамидной группы влияет на степень гидрогенизации индола. Повышение температуры увеличивает выход соединения **82а-ж** <sup>[127,128]</sup>. Выдерживание реакционной смеси при 20°C в течение 7–20 суток в случае субстратов **81в,д** приводит исключительно к *N*-трифторацетил-3а-амино-1,2,3,3а,4,8b-гексагидроциклопента[*b*]индолам **83в,д** (98–99%). Тот же результат получен при 5-часовом нагревании соединения **81в** в ТГФ (выход индолина **83в** составляет 99%).



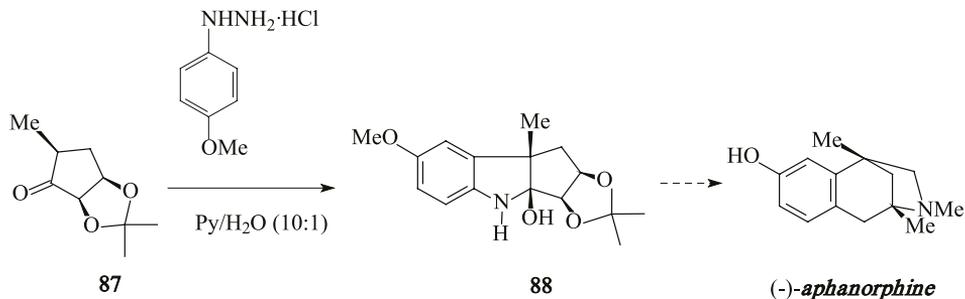
Наличие метильной группы в циклопентановом фрагменте енамина **81б** отрицательно сказывается на выходе продукта **83б** (76%) при проведении циклизации в ТГФ, тогда как при нагревании в толуоле при 90°C получен исключительно тетрагидроциклопента[*b*]индол **83б** (99%). Применение

аналогов энгидразина **816** с ацетильной группой или без этого заместителя позволяет получить индол **826** только при нагревании в ксилоле с выходами 18-36%. При использовании в этом качестве трихлорацетильной группы выход продукта **826** также снижается (56%) [128].

В отличие от трифторацетамидной, гидроксильная группа в положении  $C^{3a}$  в индолах **84**, получаемых при окислении этоксикарбонатов **85** 50%-ным раствором перекиси водорода [129,130] устойчива. Дегидратацию соединения **84** в индол **86** можно осуществить только при нагревании в полифосфорной кислоте. Выявлен интересный факт: оказалось, что окислением  $H_2O_2$  невозможно синтезировать *орто*-метил- или *орто*-метоксианалоги индолина **84**.



Индолин с устойчивой гидроксильной группой при углеродном атоме  $C^{3a}$  можно получить в регио- и стерео-селективной реакции кетона **87** с гидроклоридом *пара*-метоксифенилгидразина. Индолизация по Фишеру проводится в водном пиридине и ведёт к 2,3-О-изопропилиден-циклопента[*b*]индолу **88**. Этот интермедиат в дальнейшем используется в синтезе алкалоида *афанорфина* [131,132] (последний алкалоид обладает анальгезирующими свойствами).



Взаимодействием гидроклоридов 2-аминоциклогексанонов **89** с различными фенилгидразинами **90** в соотношении 1.2:1 в присутствии 2 нормального раствора NaOH с последующим кипячением образующегося *in situ*



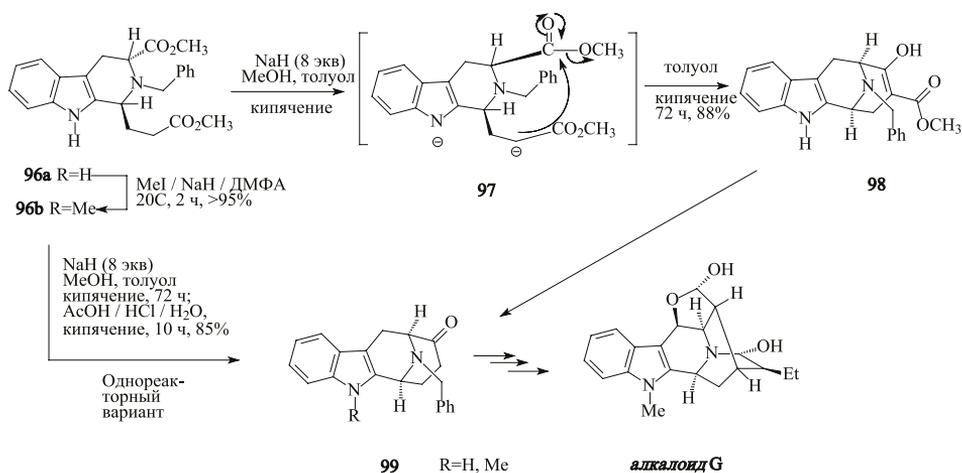
Синтезы индолов по Фишеру, в целом, как метод удобны, но имеют некоторые ограничения. Эти ограничения могут включать в себя необходимость получения требуемых для реакций структуры соответствующих гидразинов и кетонов. В некоторых случаях, как было показано, проблема возникает в области *регио*-селективности реакции при использовании несимметричных кетонов. А также электронно-акцепторные группы в ароматическом гидразине могут существенно ослабить способность к индолизации. Поэтому иные подходы к направленному синтезу индолов, имеющих различные, в том числе и циклические заместители при гетероциклическом фрагменте, и которые будут изложены ниже, также находятся в фокусе постоянного внимания химиков-синтетиков.

## IV. РЕАКЦИЯ ДИКМАНА В СИНТЕЗЕ ЦИКЛООКТА[*b*]ИНДОЛОВ, ИМЕЮЩИХ МОСТИКОВЫЙ АТОМ АЗОТА

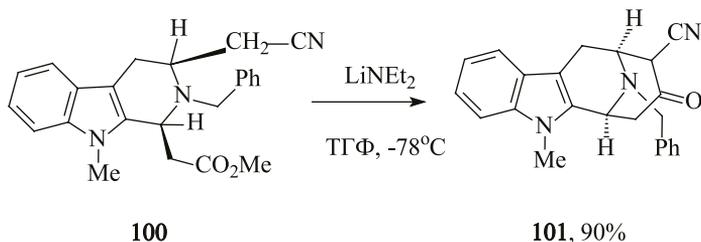
Циклоокта[*b*]индолы, в которых углеродные атомы  $C^6$  и  $C^{10}$  связаны мостиковым атомом азота или этиламинным фрагментом, встречаются в природных соединениях <sup>[135,136]</sup>. Опубликованы результаты исследований, где есть немало примеров использования гетероциклов циклоалка[*b*]индольного ряда при получении некоторых алкалоидов. Соединения по своей структуре оригинальны как синтетические эквиваленты, что и привлекает внимание широкого круга исследователей к конструированию этих систем. Тем не менее, набор реактивов и приёмов в этой области исследований весьма ограничен. В основном применение нашли производные карболина – продукты реакции Пиктета-Шпенглера, в том числе, в которых используются производные карболина на полимерных носителях <sup>[137]</sup>.

При кипячении соединения **96a** в присутствии избытка NaN и MeOH в толуоле формируется аннелированное с индолом циклооктановое кольцо с азотсодержащим мостиком. Ключевым моментом этого достаточно сложного превращения является изменение пространственной ориентации метоксикарбонильной группы карболина. При замыкании цикла по Дикману из интермедиата **97** образуется соединение **98**. Если соединение **98** трансформировать в кетон **99**, то можно использовать этот уникальный объект в многочисленных синтезах ряда природных алкалоидов, таких, как (+)-*ай-малин*, *норсуавеолин* <sup>[140]</sup>, *N*-метил-16-этиперицикливин, алкалоидов *G* и *Q*<sub>3</sub>, *панарин*, (+)-*дегидро*-16-этифинизин <sup>[141,142]</sup>, сарпагиновых алкалоидов (+)-*велосимин*, (+)-*нормакусин B* <sup>[143]</sup>. Был разработан также одnoreакторный вариант трансформации соединений **96a,b** в кетон **99** (R = H, Me) <sup>[138,139]</sup>.

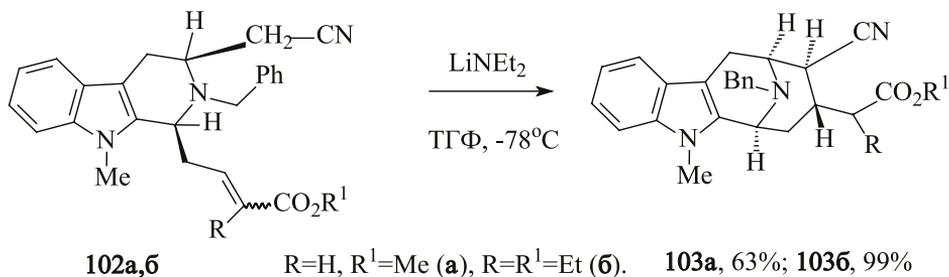
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



При построении региоизомерного гетероцикла **101** эффективно использовали соединение **100**, которое обработали диэтиламидом лития в ТГФ при низких температурах.<sup>[144,145]</sup>

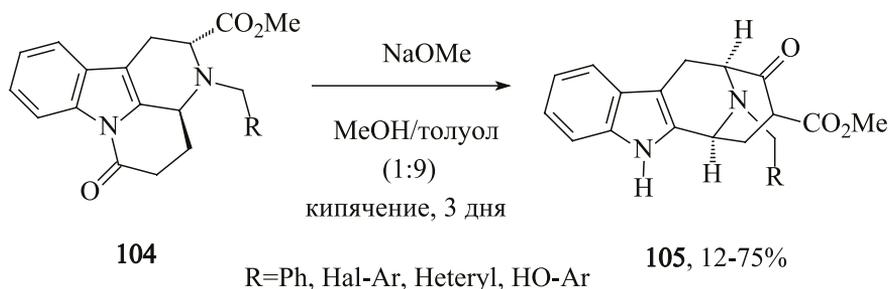


В аналогичных условиях из гомологов **102a,б** получены соединения **103a,б**. При отсутствии заместителя (R = H) выход продукта реакции оказался несколько ниже<sup>[146]</sup>. Полученные таким способом мостиковые циклоалка[*b*]индолные гетероциклы применяли в полном синтезе алкалоидов (-)-суавеолин, (-)-раумаклин.

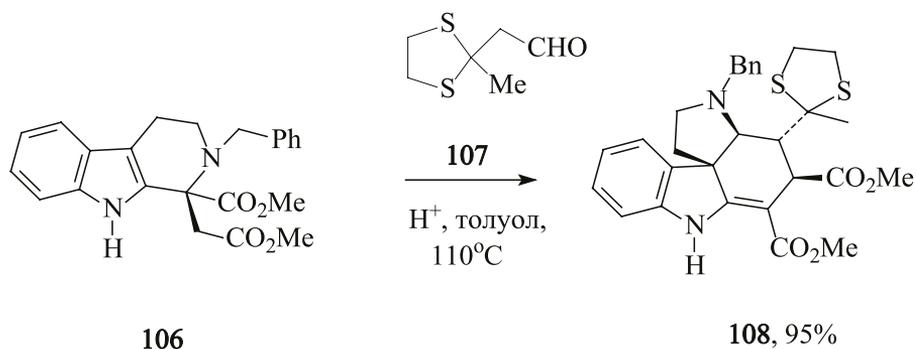


Кипячением соединения **104** в растворе MeOH/толуол (1 : 9) получены аналоги названного выше циклоокта[*b*]индола – гетероциклы **105**, также обременённые азотсодержащим мостиком, с выходами 12–75%. Синтезиро-

ванные вещества являются новым классом ингибиторов тирозинфосфатазы В протеина *Mycobacterium tuberculosis* <sup>[147]</sup>. Более ранние работы на эту тему можно найти в довольно большой обзорной статье, посвящённой применению продуктов реакции Пиктета-Шпенглера (т. е., соединений типа **96**, **100**, **102**) в синтезе кетопроизводных циклоокта[*b*]индолов с мостиковыми атомами азота, которая была опубликована в 1995 году <sup>[148]</sup>.

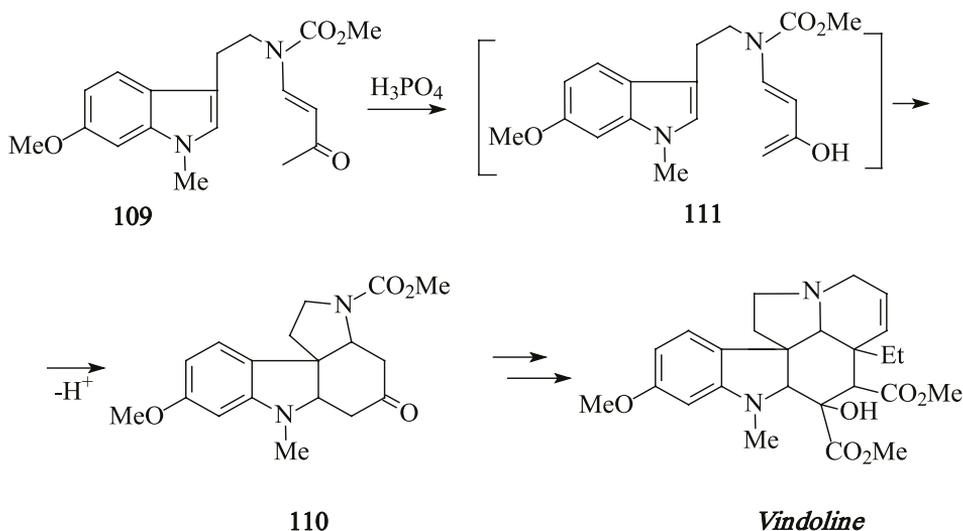


Другие производные карболина также находят применение в синтезе соединений циклоалка[*b*]индольного ряда. Карболиндикарбоновая кислота **106**, где имеются два алкилкарбокисильных заместителя, при взаимодействии с альдегидом **107** при кипячении в толуоле в условиях кислотного катализа превращаются в гексагидрированное производное пирроло[2,3-*d*]карбазола **108** с высоким выходом <sup>[149]</sup>.



## V. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПТАМИНА В СИНТЕЗЕ СОЕДИНЕНИЙ С ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛЬНЫМ ОСТОВОМ

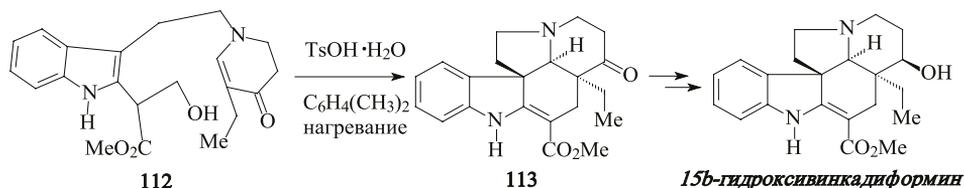
Производные триптамина находят применение как интермедиаты для получения пентациклических алкалоидов с циклогекса[*b*]индольными фрагментами<sup>[150]</sup>. Эти интермедиаты хорошо зарекомендовали себя при получении полициклических ядер природных соединений, в которых один или два дополнительных цикла конденсированы к циклоалка[*b*]индольному остову. Полный синтез *виндолина*, основного алкалоида из листьев *Vinca rosea* Linn,<sup>[151]</sup> осуществлён кислотно-катализируемой циклизацией замещённого индола **109** с выходом 80%<sup>[152]</sup>. Вероятно, соединение **110** является продуктом внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера, которое протекает в промежуточном енаминолдиене **111**.



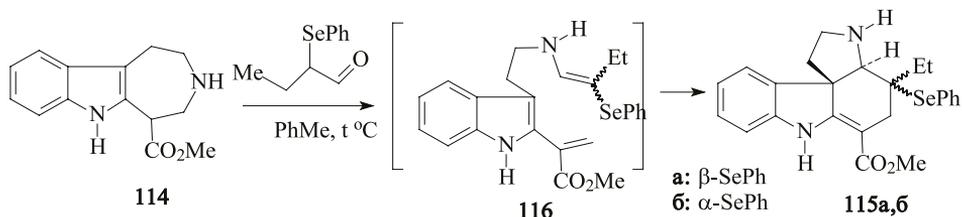
Примеры, приводимые в этой главе, в основном описывают синтезы циклогекса[*b*]индольных структур, ключевой стадией образования которых является внутримолекулярная реакция Дильса-Альдера. При кислотно-катализируемом элиминировании гидроксилзамещённых индолов происходит отщепление молекулы воды с наведением олефиновой связи. Последующее внутримолекулярное циклоприсоединение в продуктах дегидратации под действием кислот приводит к аннелированным системам.

Например, при дегидратации<sup>[153]</sup> енаминокетона **112** при нагревании в присутствии толуолсульфокислоты генерируется 2-(1-метоксикарбонилвинильное) производное, полученный диен при нагревании вступает в реак-

цию внутримолекулярного [4 + 2]-циклоприсоединения. При этом образуется 15-оксовинкадиформин **113**, который *регио-* и *стерео-*селективным восстановлением превращают в алкалоид 15β-гидроксивинкадиформин, который проявляет антибактериальную, противовирусную и антиконцерогенную активность. Этот гетероцикл впервые был выделен из растения *Rhazya stricta* Deaisne (*Apocynaceae*).<sup>[14]</sup>

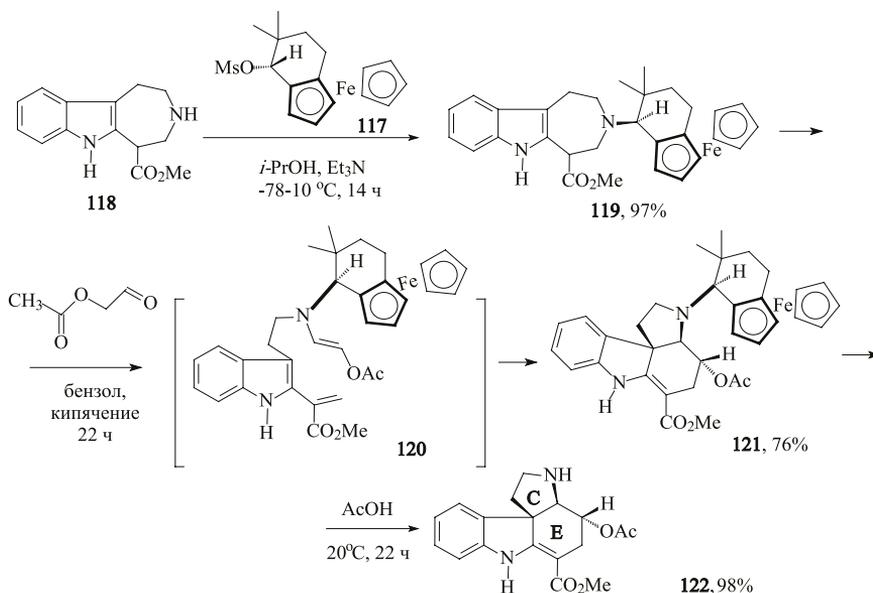


Синтез винкадиформина и таберсонина осуществлён исходя из эфира индолоазепина **114**<sup>[154]</sup>. Образование эпимерной смеси **115** также обусловлено протеканием внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера в предполагаемом триптаминовом интермедиате **116** (доля *цис*-изомера **115a** составляет 49%). Оба эпимера могут быть использованы на последующих этапах получения винкадиформина и таберсонина.



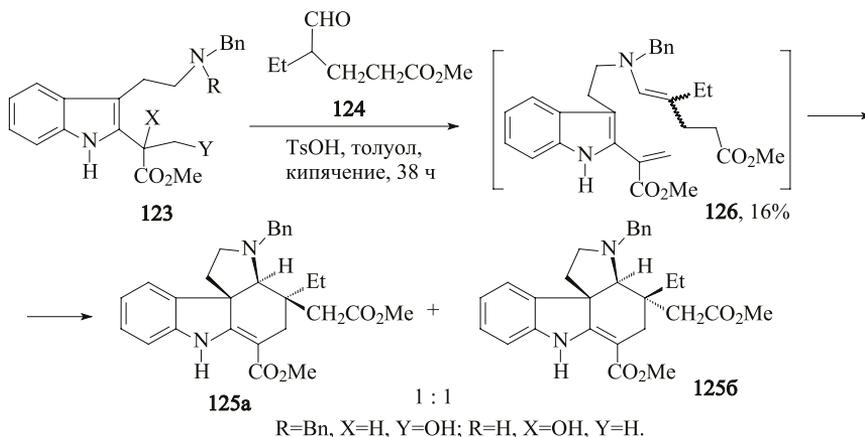
В направленном синтезе природного соединения важную роль играет наведение оптической активности в ходе химической трансформации молекулы. Хорошие результаты достигаются при использовании специально подготовленных оптически активных подвесок, которые затем легко можно удалить. Был найден великолепный индуктор оптической активности при одновременном формировании колец **C** и **E** в остове некоторых алкалоидов (в данном случае алкалоида *моссамбина*). Реакцией металлоцена **117** и индола **118** синтезируют N<sup>3</sup>-замещённый 1,2,3,4,5,6-гексагидроазепино[4,5-*b*]индол **119**, при взаимодействии которого с ацетоксиацетальдегидом получают соединение **121**.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

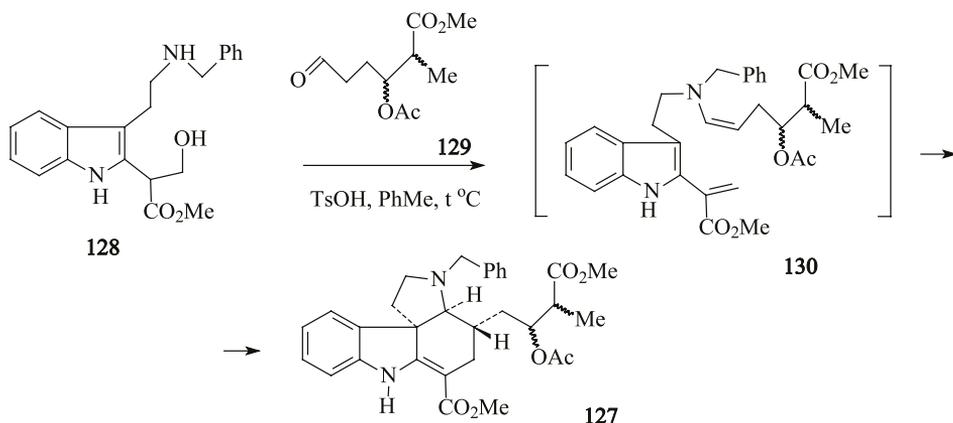


Остаток металлоцена **117** затем легко удаляется перемешиванием в AcOH [155]. Как показывает сравнение экспериментальных данных, этот заместитель эффективнее других алкильных [156,157] или ферроценильных [158,159] аналогов.

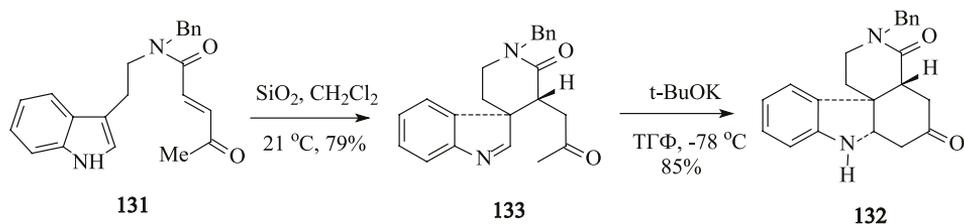
В синтезе аналогичных тетрациклов можно использовать и бензильную группу. В реакции конденсации индолов **123** с альдегидами образуются енамины **126**, которые в дальнейшем претерпевают двойную циклизацию. Из *N*-бензилпроизводных **123** и альдегида **124** были получены стереоизомеры **125a** и **125b**, общий выход которых зависит от температуры реакции [156]. На завершающем этапе синтеза, для удаления бензильной группы могут потребоваться условия, затрагивающие двойную связь в циклоалкановом звене молекулы. Чаще всего её удаляют восстановлением водородом на катализаторе Pd/C или натрием в аммиаке.



В следующей реакции кольца **C** и **D** гетероцикла **127** образуются по аналогичному описанному в предыдущей схеме механизму через стадию генерирования енамина. Синтез ( $\pm$ )-*ибофиллидина* осуществлён исходя из индола **128** реакцией с метиловым эфиром 6-окса-3-ацетокси-2-метилгексановой кислоты **129** при нагревании в толуоле в присутствии *para*-толуолсульфокислоты <sup>[160]</sup>.



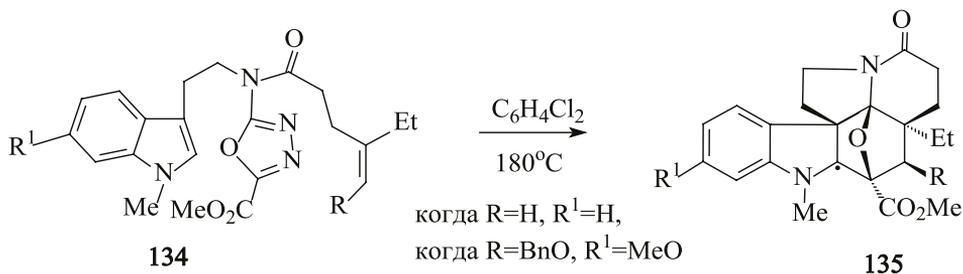
Предложен также так называемый «быстрый» способ построения тетрациклического ядра алкалоидов *Aspidosperma* и *Strychnos*. Реакция проходит две стадии: спироциклизация триптаминового предшественника **131** под действием  $\text{SiO}_2$  и образование четвёртого цикла декагидропиридокарбазолдиона **132** под действием *tert*-бутоксид калия. Как перемешивание соединения **131** в дихлорметане с силикагелем, так и взаимодействие нестабильного иминоспирочлененного индола **133** с *tert*-бутоксидом калия проходят в мягких условиях <sup>[161]</sup>.



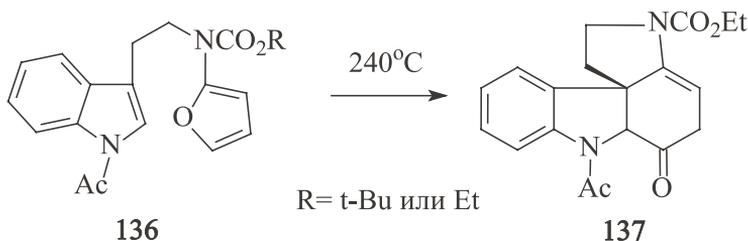
В другом, тоже так называемом «коротком» полном синтезе обоих энантимеров алкалоидов из семейства *Aspidosperma*: *4-дезацетокси-6,7-дигидровиндорозина* и *миновина* одной из ключевых стадий является тандем внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера с реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 1,3,4-оксадиазола **134**. При нагревании до  $180^\circ\text{C}$  происходит образование трёх новых колец, четырёх новых С-С-связей и пяти стереоцентров <sup>[162]</sup>. Когда заместителем R является бензилоксигруппа,

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

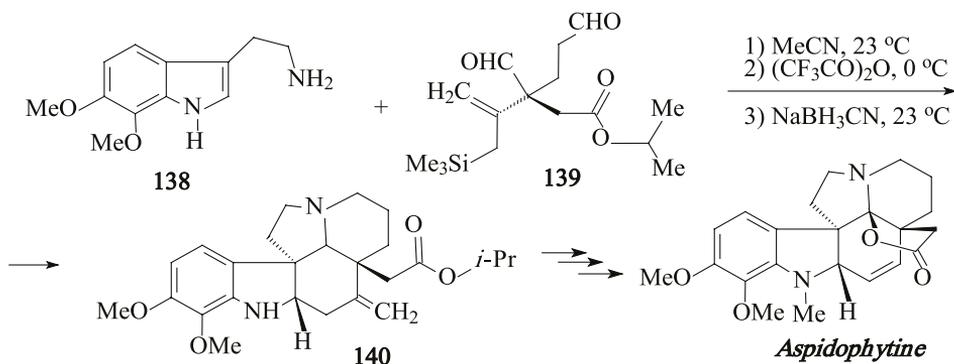
образующийся продукт реакции можно использовать как интермедиат для выхода к другим алкалоидам этого семейства [163].



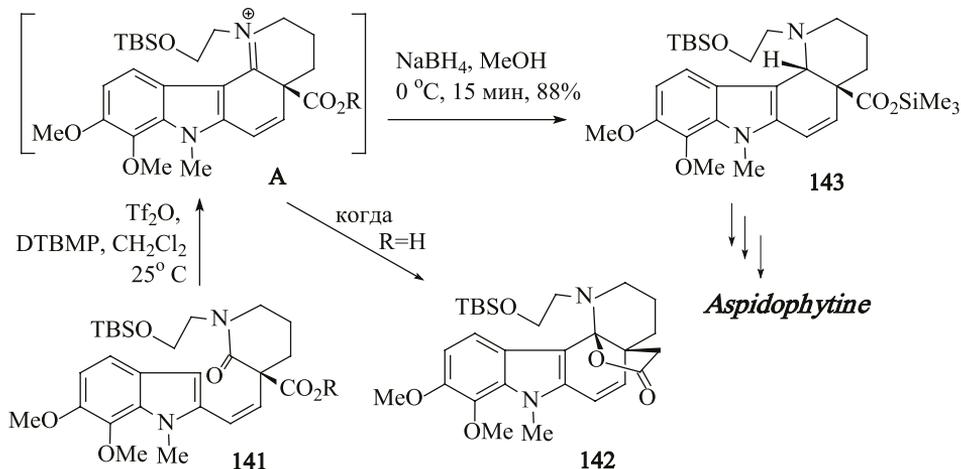
Нагревание карбамата **136** приводит к продукту внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения **137** с выходом 62%. Применение другой защитной группы успехом не увенчалось, по-видимому, из-за низкой термостабильности *трет*-бутоксикарбонильного аналога, нагревание которого приводит к разложению исходного вещества [164].



Из 5,6-диметокситриптамина **138** и диальдегида **139** в несколько стадий осуществлён синтез алкалоида *аспидофитин* с выходом 86% [165]. Очевидно, что на первой стадии образуется основание Шиффа, которое подвергается дальнейшим трансформациям. Образующийся в мягких условиях пентациклический субстрат **140** затем в три стадии был превращён в целевой алкалоид *аспидофитин*.

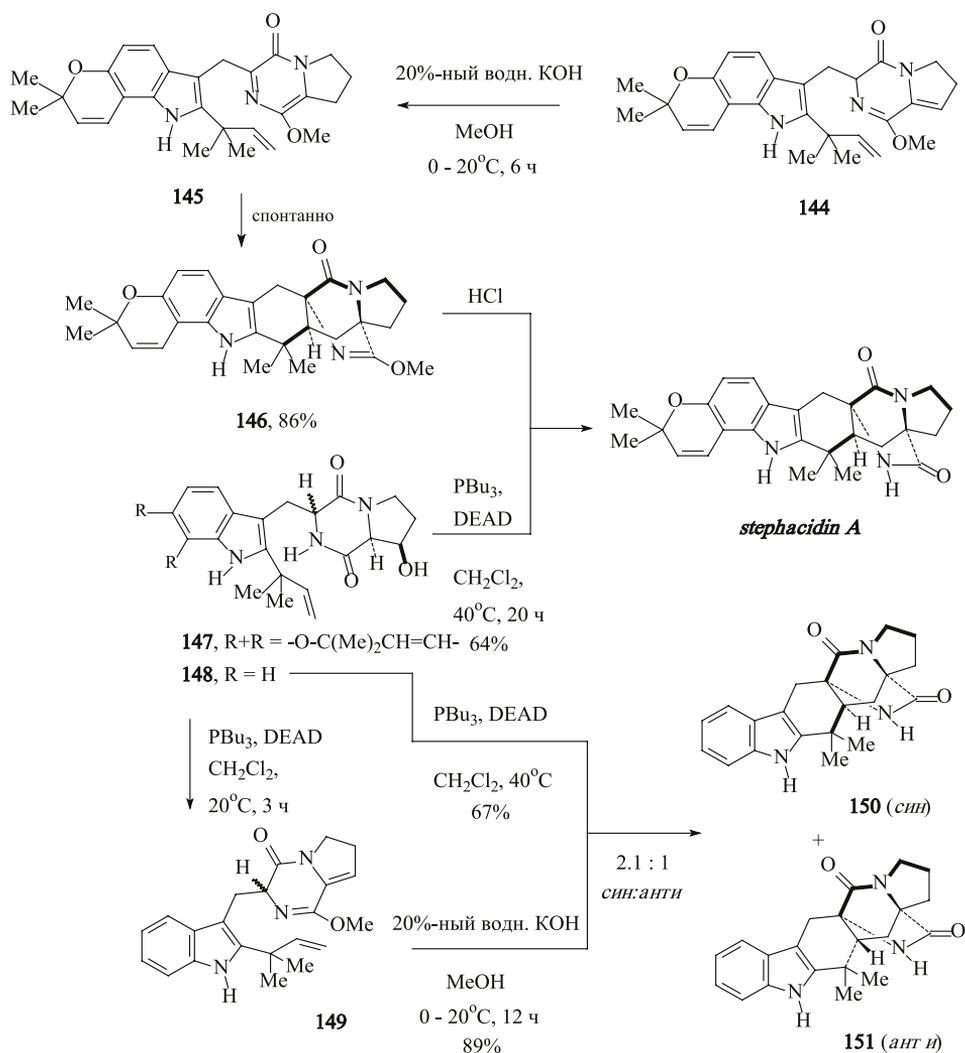


Реализована также схема получения этого алкалоида из соединения **141**.<sup>[166]</sup> Циклизация проходит стадию образования четвертичного аммонийного интермедиата **A**. В случае, когда R = H, интермедиат **A** превращают в соединение **142**. В случае, когда заместитель R = Me<sub>3</sub>Si, обработкой соединения **140** ангидридом Tf<sub>2</sub>O и последующим восстановлением интермедиата **A** боргидридом натрия получали соединение **143**, который превращали в алкалоид *аспидофитин*.



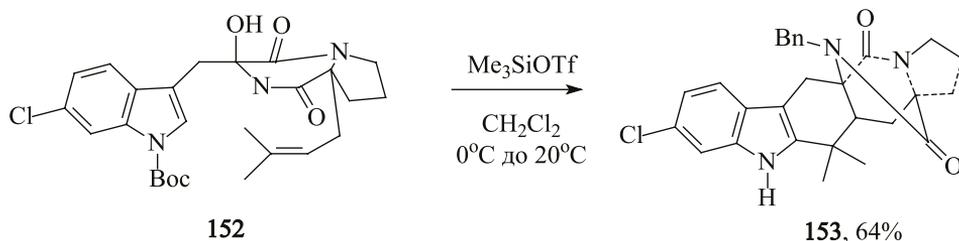
Есть реакции, также протекающие как диеновый синтез, в которых применяются соединения, в составе которых имеется триптаминовый фрагмент. При обработке KOH соединение **144** изомеризуется в гетероцикл **145**, который является метастабильным, его можно наблюдать на пластинках ТСХ и фиксировать сигналы ядер в ЯМР-спектрах. В соединении **145** в дальнейшем протекает спонтанное внутримолекулярное циклоприсоединение Дильса-Альдера с образованием каркасной структуры **146** с тетрагидрокарбазольным фрагментом<sup>[167]</sup>.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

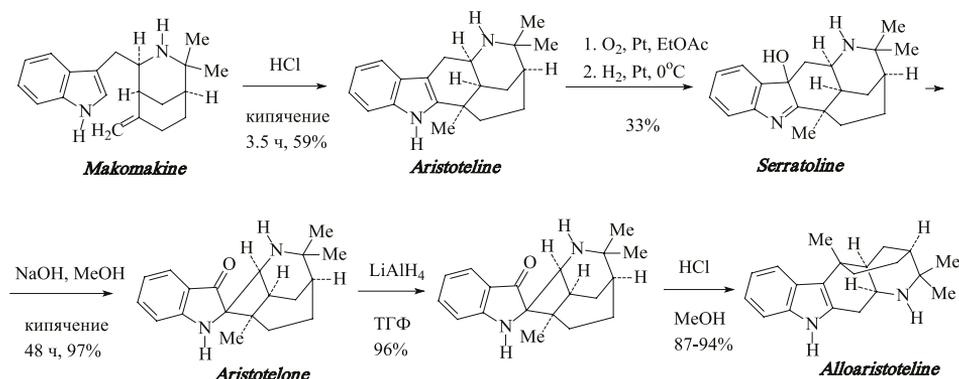


При обработке HCl вещество **146** превращается в продуцируемый морскими организмами алкалоид *stephacidin A*. Этот алкалоид образуется также при обработке соединения **147** трибутилфосфином  $\text{PBu}_3$  в присутствии диэтилазодиацетата (DEAD) в хлористом метиле <sup>[167]</sup>. Производные индола **148** и **149** образуют вещества **150** и **151** при обработке указанными реагентами. Показано, что взаимодействие вещества **148** с трибутилфосфином при комнатной температуре приводит к енамиду **149** <sup>[168]</sup>.

Обработка соединения **152** триметилсилiltrифлатом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит к образованию продукта двойной циклизации **153**. Реакция сопровождается удалением защитной Вос-группы <sup>[169]</sup>.



Алкалоид *макомакин* также можно рассматривать как производное триптамина. Обработка этого соединения концентрированной соляной кислотой даёт алкалоид *аристотелин* [170].

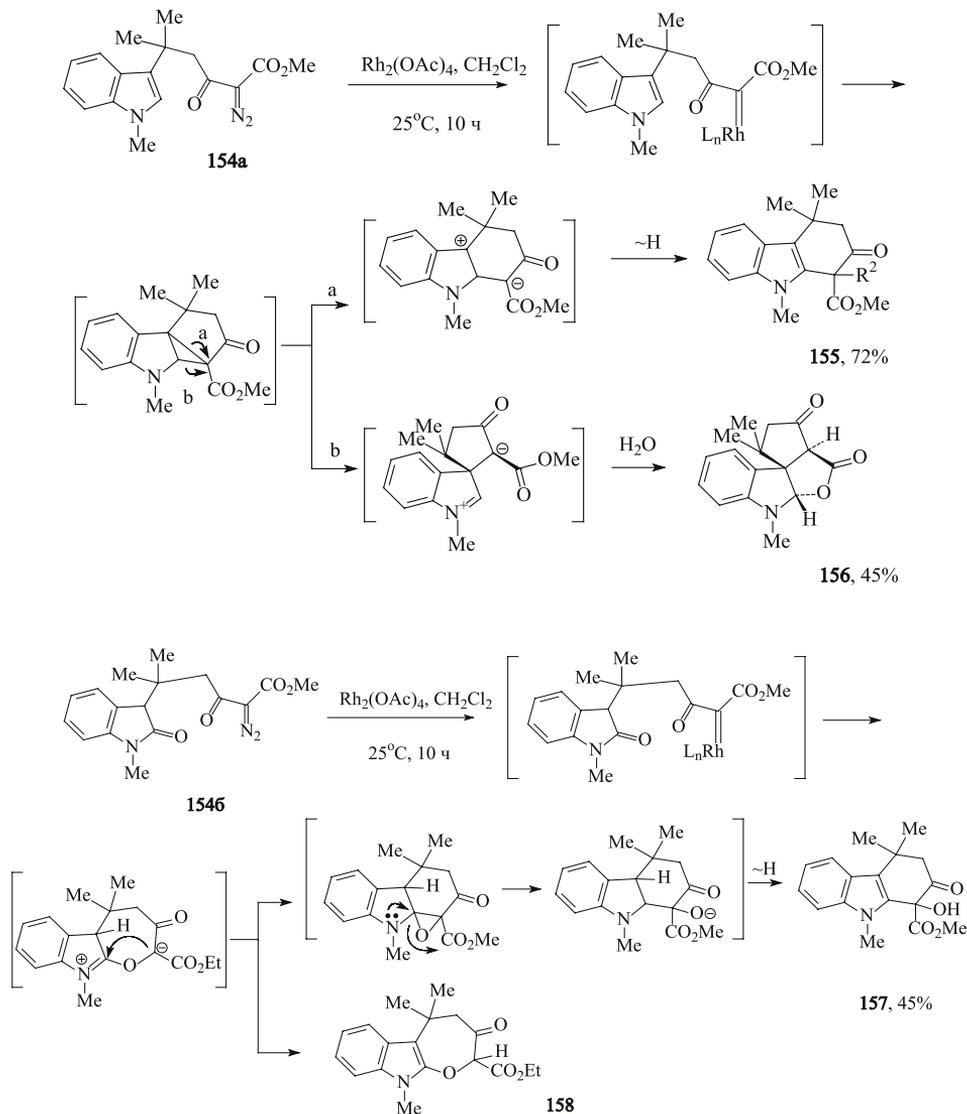


Что интересно, из *аристотелина* дальнейшими превращениями может быть получен алкалоид *сerratолин*, который в свою очередь является предшественником алкалоида *аристотелона*. Последующими трансформациями *аристотелона* в две стадии можно выйти к *аллоаристотелину*, также входящему в семейство алкалоидов *Aristotelia*.

## VI. РЕАКЦИИ РАЗЛОЖЕНИЯ ЭФИРОВ ИНДОЛИЛДИАЗОАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЦИКЛОАЛКА[b]ИНДОЛАМ

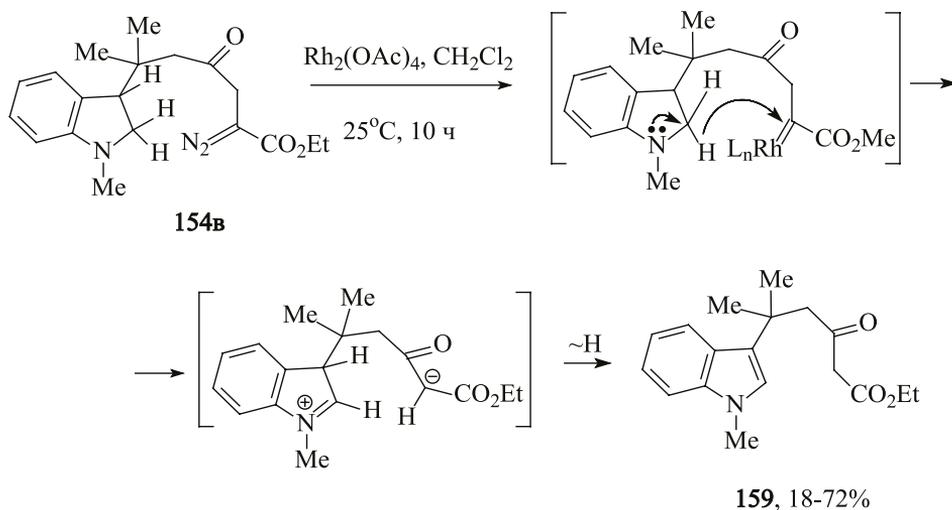
Ацетат родия используется при получении циклоалка[b]индолов из индолилдиазоалканкарбоновых кислот. При взаимодействии диазосоединений **154a-в** с ацетатом родия(II) образуются смеси соединений **155**, **156** или **157**, **158**, а также **158** и индола **159** [171].

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

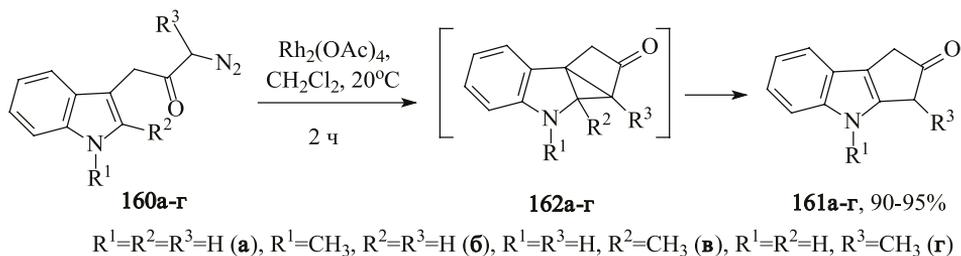


Из соединения **154b** в этих условиях получена смесь тетрагидрокарбазола **157** и соединения **158** с удовлетворительными выходами.

В случае  $sp^3$  гибридного углеродного атома  $\text{C}^2$  индольного кольца в реакционной смеси продукт циклизации отсутствует. Катализируемое родием расщепление  $\alpha$ -диазо- $\beta$ -кетоестера **154b** проходит как окислительное разложение без образования продукта циклизации; с выходами 18–72% выделен кетоефир **159**.

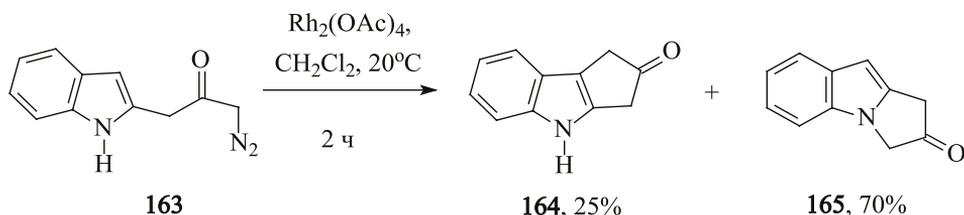


Аналогичные реакции разложения эффективны при получении замещённых циклопента[*b*]индолов. Катализируемое солями родия разложение диазосоединений **160** приводит к циклопента[*b*]индол-2-онам **161** с высокими выходами. Время трансформации промежуточных соединений в продукты циклизации оказалось достаточно широким, что благоприятно отразилось при составлении предполагаемой механизмической картины процесса. Очевидно, что реакция проходит через стадию образования чрезвычайно напряжённой полициклической системы **162**, в спектрах реакционной смеси авторы наблюдали сигналы этих метастабильных соединений.

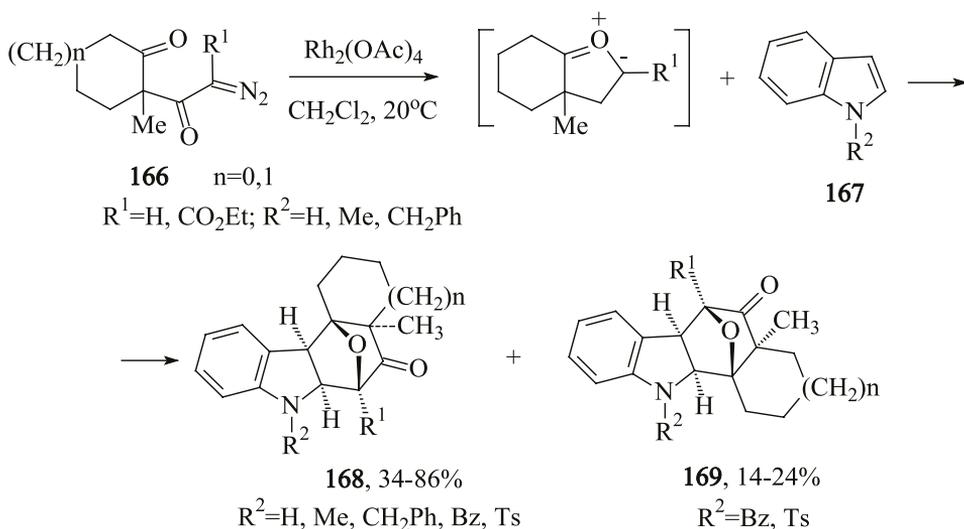


При разложении производных индола с диазопропановым заместителем при атоме  $C^2$  при отсутствии заместителя у атома азота  $N^1$  индольного кольца предпочтительным направлением является циклизация по этому атому азота с образованием пирролоиндольной структуры. В реакционной смеси в значительных количествах содержится и продукт циклопента[*b*]индольного строения. Так, катализируемое родием разложение 2-индоллизамещённого диазопропанона **163** приводит к циклопента[*b*]индолу **164** (25%) и пирроло[1,2-*a*]индолу **165** (70%)<sup>[172]</sup>.

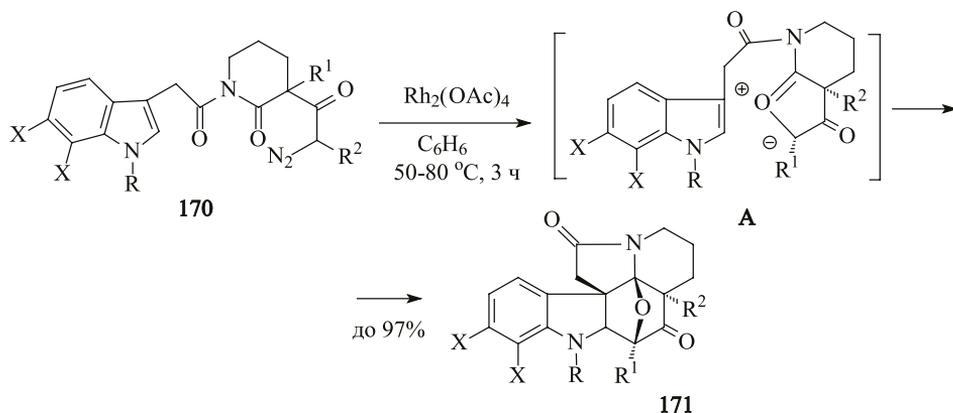
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



Межмолекулярная реакция диазопроизводных циклоалканонов **166** с индолами **167** в присутствии димера ацетата родия проходит стадию первоначального образования дипольного соединения оксония. Последующая реакция этого диполя с производными индола приводит к соединениям **168** и **169**. Из индолов с заместителями  $R^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{PhCH}_2$  получены только соединения **168** с выходами 34-86%. Электроноакцепторные группы у атома азота ( $R^2 = \text{PhCO}$  или  $\text{Ts}$ ) способствуют формированию и соединения **169** <sup>[173]</sup>.

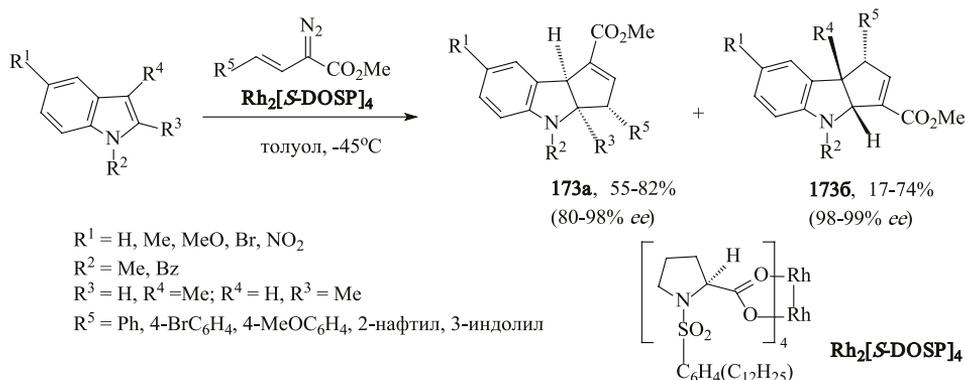


Варьируя строением диазоциклоалканонного звена в положении  $C^3$  индола можно в одну стадию конструировать остовы различных алкалоидов. Катализируемые  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  многоступенчатые циклизации производных индолов **170** при нагревании при 30–80°C, осуществлённые с целью получения копсифоллиновых алкалоидов, ведут к индолизинокарбазолам **171** <sup>[174-176]</sup>. По мнению авторов, формирующийся по ходу реакции диполь **A** последовательно присоединяется по  $\pi$ -связи индольного цикла. Необходимо отметить, что такие обременённые кислородным мостиком соединения чувствительны к кислотам <sup>[174,176]</sup>.



X=H, OMe; R=Me, Ts; R<sup>1</sup>=Me, CO<sub>2</sub>Me; R<sup>2</sup>=Et, CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OBn, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>*t*-Bu

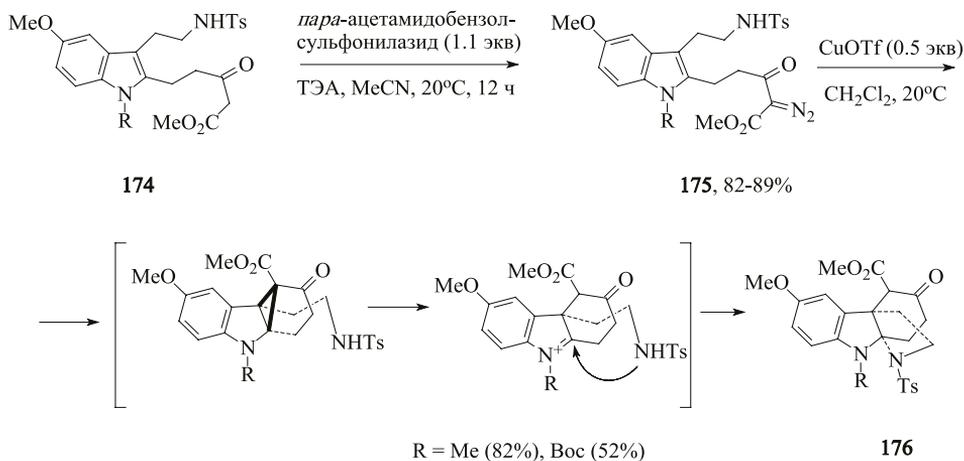
Применение реакций карбенового типа позволяет расширить возможности методов, основанных на процессах, протекающих как [3+2]-циклоприсоединение в синтезе и циклопента[*b*]индолов. В качестве второй компоненты этого каталитического синтеза также используется индол и его производные. При взаимодействии индолов с диазопроизводными ненасыщенных арилкарбоновых кислот получен ряд замещённых тетрагидроциклопента[*b*]индолов **173a,б**.



Региоселективность этой реакции определяется наличием заместителя при углеродных атомах C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup> индольной компоненты. Взаимодействие этого карбенообразующего диазоэфира с *N*-метилиндолом в присутствии родиевого катализатора (в публикации имеет обозначение как Rh<sub>2</sub>[S-DOSP]<sub>4</sub>) приводит к смеси региоизомеров **173a,б** с выходами 72% (80% *ee*) и 17% (99% *ee*). Присутствие метильного фрагмента в положении C<sup>2</sup> индола способствует образованию только региоизомеров **173a** с выходами 55–82%. При этом энантиообогащённость достигает 95–99%. Если же метильный заместитель находится при атоме углерода C<sup>3</sup> индольной компоненты реакции, то образуются тетрагидроциклопента[*b*]индолы **173б** [177].

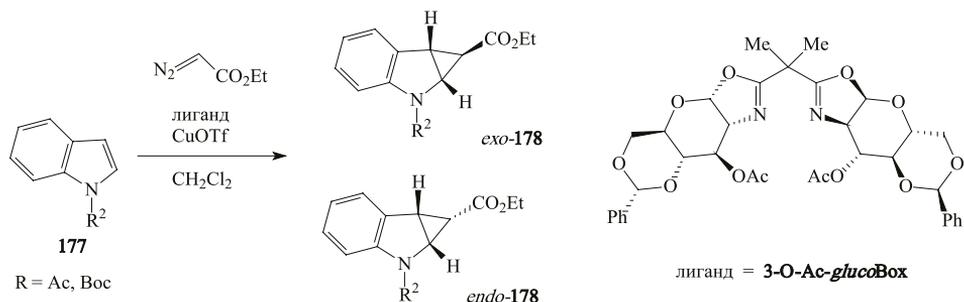
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Достаточно мягкие условия реакции можно использовать при использовании ряда реагентов и катализаторов при получении циклоалка[*b*]индолов через стадии разложения диазосоединений. При взаимодействии индола **174** с *para*-ацетаминобензолсульфонилазидом (*para*-ABSA) к активированному метиленовому углеродному атому кетокарбоксильного звена вводится диазогруппа (соединение **175**). Последующее двойное циклообразование проводится в присутствии трифлата меди при комнатной температуре. Полученный тетрагидрокарбазол **176** с *N*-метильным заместителем существует в виде кето-енольной форм (1:5) [178]. Индолы с аннелированным циклопропановым циклом в природе встречаются в составе ландуриновых алкалоидов [179]. У представителя этого ряда алкалоида *ландурина* В обнаружены противоопухолевые свойства. Поэтому получение таких циклопропа[*b*]индолов представляет как теоретический, так и определённый синтетический интерес.

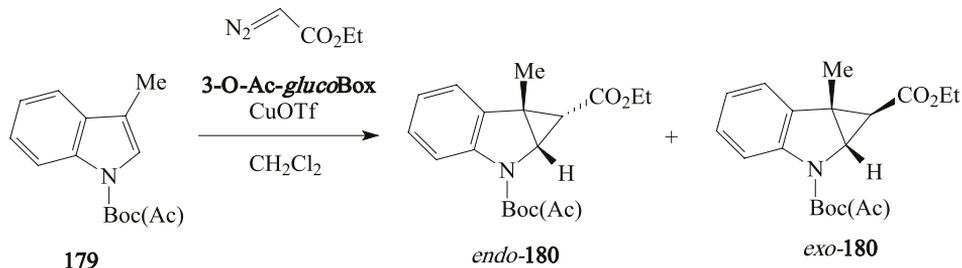


Реакции разложения диазосоединений под действием катализаторов на основе тяжёлых металлов в синтезе аннелированных представителей индола применяются достаточно часто, такие системы проявили себя как эффективные участники реакций образования карбоциклического фрагмента. Катализируемое комплексами меди циклопропанирование *N*-ацилиндолов **177** с использованием *bis*(оксазолиновых) лигандов (*glucoVox*) приводит к циклопропа[*b*]индолам **178**, энантиобогащённость при этом может достигать 92%. Наиболее эффективным лигандом оказался 3-О-Ас-*glucoVox*, при использовании которого соотношение *exo/endo*-изомеров достигает значения более чем 99:1. Оптимальной температурой для проведения реакции циклопропанирования в этом случае является  $-5^\circ\text{C}$ . Снижение или повышение температуры ведёт к уменьшению выхода и изменению соотношения изомеров в сторону увеличения доли продукта *эндо*-циклизации. Аналоги

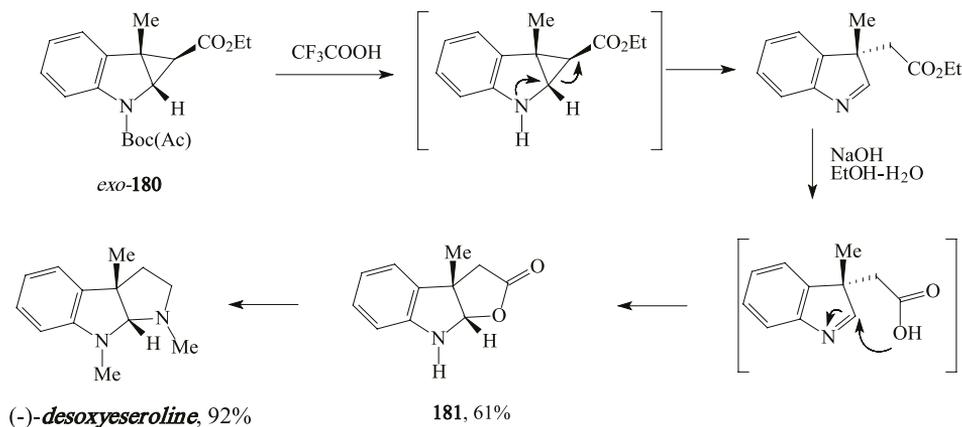
этого лиганда с другими заместителями у атома кислорода также способствуют образованию продуктов циклопропанирования, но соотношение изомеров сдвинуто в сторону *эндо*-производного. К тому же выходы их оказались значительно ниже.



Циклопропанирование 3-метилиндола **179** даёт продукт с четвертичным атомом при узловом атоме углерода <sup>[180]</sup>.

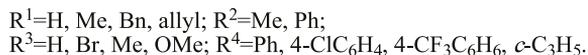
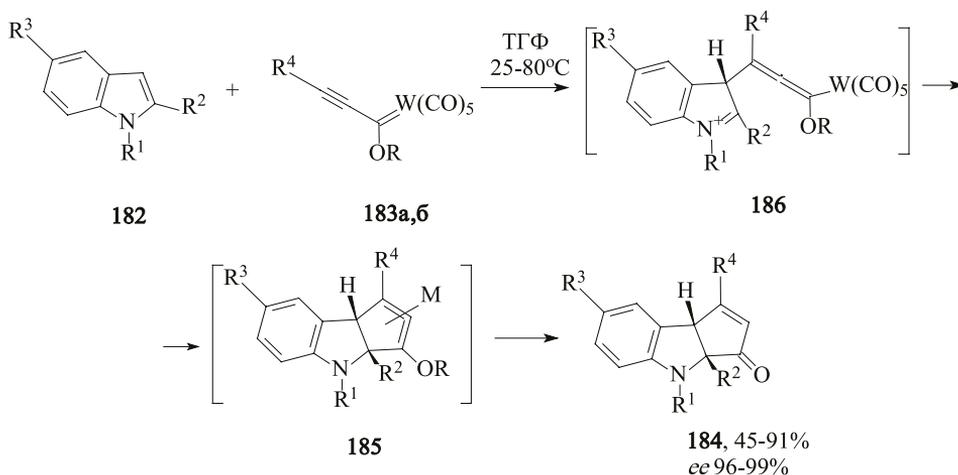


*N*-Boc-индолин *exo*-**180** можно использовать в качестве ключевого интермедиата **181** для получения алкалоида (-)-*desoxyeseroline*.

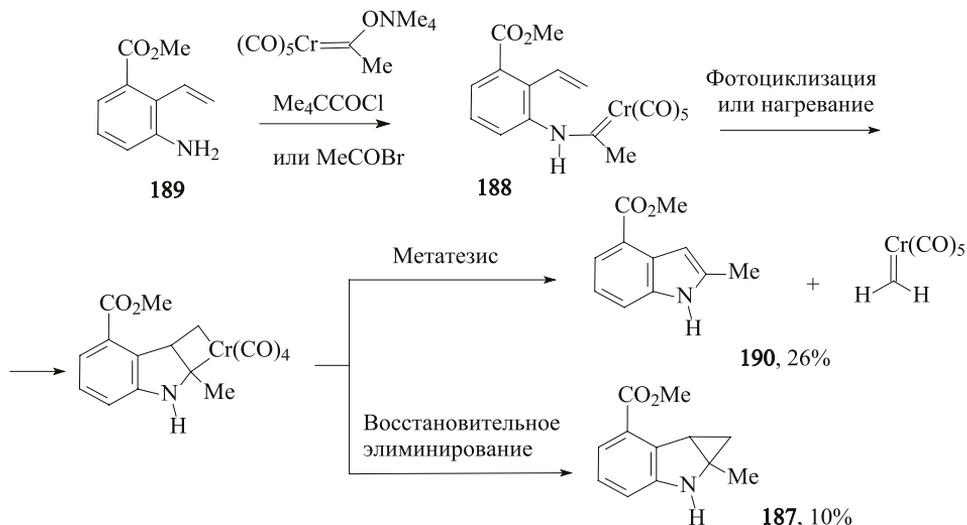


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Синтезы циклоалка[*b*]индолов могут быть осуществлены и с помощью реакций, протекающих через стадии образования карбенов из других металлоорганических субстратов. В реакции индолов **182** с алкинил(метокси)- (**183a**) или алкинил[(-)-8-фенилментоокси)]- (**183b**) карбеновым комплексом вольфрама образуются циклопента[*b*]индолы **184**. Механизм реакции представляется как [3+2]-циклизация, включающая последовательные процессы конъюгативного присоединения и циклизации. Гидролиз эфира **185** при выделении даёт кетон **184** <sup>[181]</sup>.



Используя соответствующие комплексы хрома можно получить индол с аннелированным циклопропановым кольцом. Например, циклопропа[*b*]индол **187** образуется из комплекса хрома **188** <sup>[182]</sup>, но с низким выходом. Эти реакции представляют определённый интерес только с теоретической точки зрения, но, за исключением единичных случаев, практически не пригодны для получения гетероциклов. Фишеровские аминокарбеновые комплексы **188** синтезируют из виниланилинов **189** и пентакарбонила хрома. В дальнейшем комплексы **188** могут вступить в реакцию циклизации как под действием УФ-облучения, так и претерпеть термическую конденсацию <sup>[182, 183]</sup>. Реакции фотоциклизации приводят к смеси продуктов. В данном единственном примере получена смесь индола **190** и циклопропа[*b*]индола **187**.

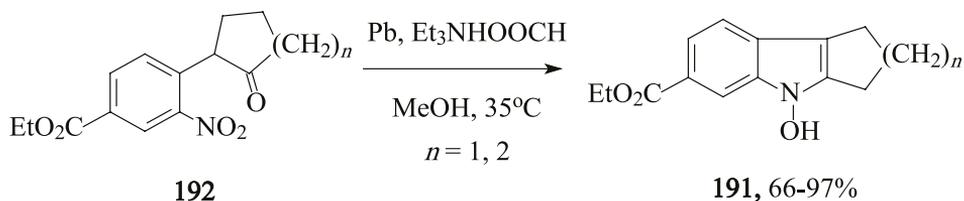


В тоже время, в ряде случаев термические превращения отличаются высокой селективностью, приводя в зависимости от строения алкенильного фрагмента и условий реакции к индолу, ди- или тетрагидрохинолину <sup>[183]</sup>.

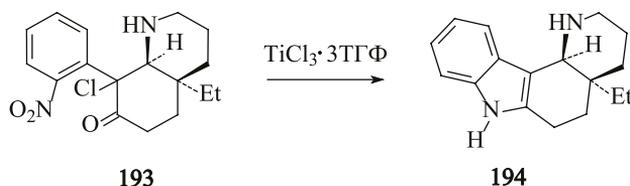
## VII. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ 2-(2-ОКСОЦИКЛОАЛКИЛ)НИТРОБЕНЗОЛОВ И N-(2-ОКСОЦИКЛОАЛКИЛ)АНИЛИНОВ КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЦИКЛОАЛКА[b]ИНДОЛОВ

Эти способы также часто используются для получения интермедиатов в синтезе природных соединений с циклоалка[b]индольными фрагментами. Предложен одnoreакторный метод получения функционализированных тетрагидрокарбазолов или циклопента[b]индолов **191** в присутствии металлического свинца, где циклизации подвергается гидросиламинное производное, образующееся при восстановлении кетона **192** формиатом триэтиламина. Выходы продуктов реакции достигают 66–97%. Способ позволяет получить продукт реакции, содержащий N-гидроксильную группу. <sup>[184]</sup>

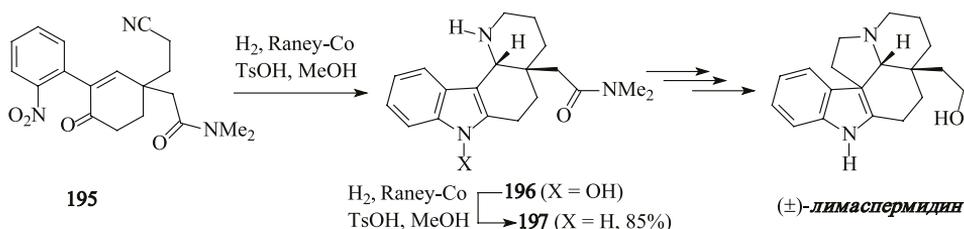
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



При использовании других восстановителей оксоциклоалкиламещённые нитроарены также легко можно перевести в аминопроизводное, которое подвергается необратимой внутримолекулярной конденсации с образованием соединения циклоалка[*b*]индольной структуры. В синтезе ( $\pm$ )-*аспидоспермидина*, например, из 3-этоксциклогексенона в несколько стадий получают единственный диастереомер **193**, при восстановлении  $\text{TiCl}_3 \cdot 3\text{TГФ}$  дающий тетрацикл **194**. Исходя из соединения **194**, в три стадии можно синтезировать алкалоид *аспидоспермидин* <sup>[185]</sup>.

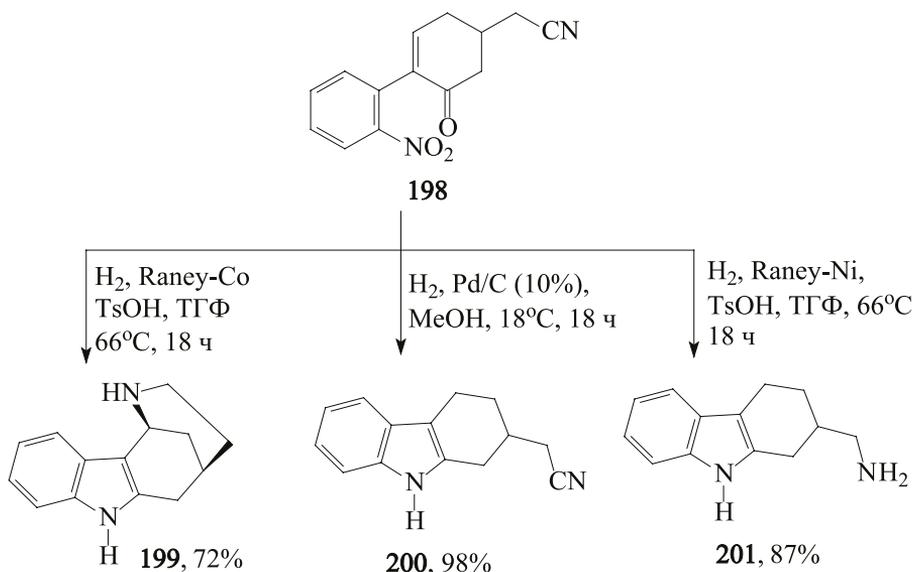


Восстановлением соединения **195** водородом в присутствии кобальта Ренея и  $\text{TsOH}$  в метаноле получено *N*-гидроксипроизводное **196**, которое подвергается дальнейшему дегидроксилированию в присутствии водорода и этого же катализатора в гетероцикл **197**. Последний продукт реакции является ключевым синтоном при получении алкалоидов *лимаспермидина* (3 стадии) и *фендлеридина* (в виде рацематов) <sup>[186]</sup>.

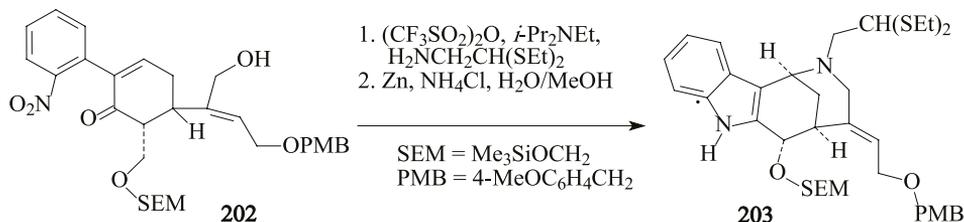


Для восстановления соединения **198** водородом исследовали несколько катализаторов <sup>[187]</sup>. При гидрировании в присутствии кобальта Ренея и  $\text{TsOH}$  в метаноле образуется тетрациклическое ядро **199** алкалоидов улеинового ряда. Соединение **199** раньше было получено также исходя из *N*-бензилпиперидин-4-она <sup>[188]</sup>. Восстановление же водородом нитросоединения **198** в присутствии палладия на угле приводит только к 2-(цианометил)тетра-

гидрокарбазолу **200**, синтез которого ранее также осуществили через ряд последовательных реакций, включающих и реакцию Дильса-Альдера между *N*-фенилмаленимидом и 2-винилиндолом<sup>[189]</sup>. Использование аналогичного восстановления нитрокетона **198** в присутствии скелетного никеля при нагревании позволяет выйти к аминиопродукту **201**, который ранее образовывался в качестве побочного продукта реакции восстановления 20-дезэтил-4-дезметилдасикарпидина<sup>[190]</sup> алюмогидридом лития.



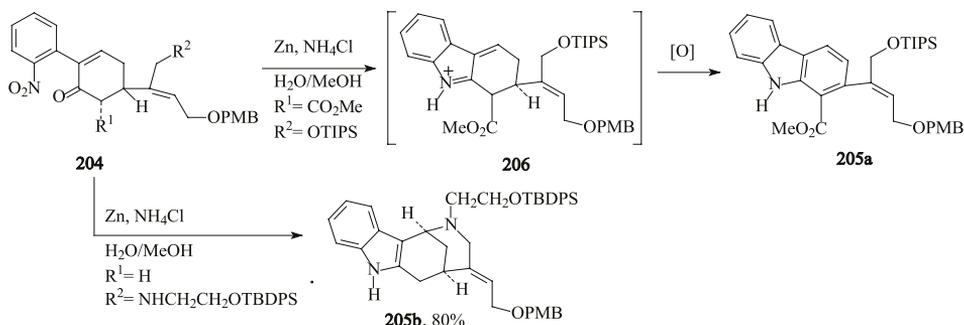
Обработка нитропроизводного **202**  $\text{Tf}_2\text{O}$ , *i*-Pr<sub>2</sub>NEt и  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{SEt})_2$  и последующее восстановление цинком в водно-метанольном растворе хлорида аммония приводит к соединению **203** с выходом 77%<sup>[191]</sup>. Этот гетероцикл является остовом стрихноалкалоидов.



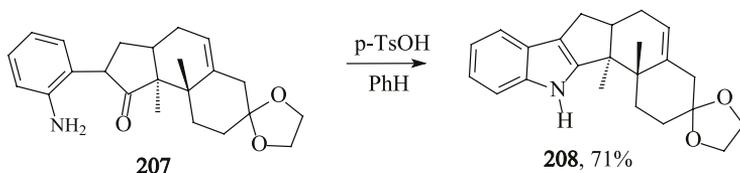
Способ с применением в качестве восстановителя металлического цинка в водно-метанольном растворе хлорида аммония эффективен для перевода нитрогруппы в аминогруппу, причём реагенты толерантны по отношению к защитным группам. В их присутствии сложноэфирная или силильные группы не затрагиваются. Однако, при наличии у циклогексанового фрагмента

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

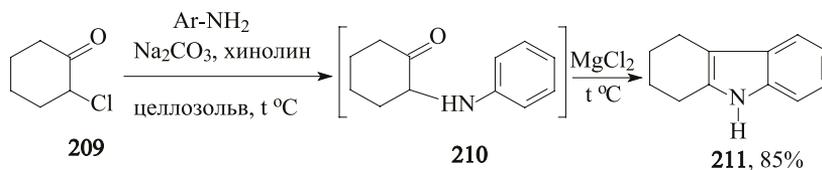
метоксикарбонильного звена ( $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) после циклизации нитропроизводного **204**, процесс сопровождался последующей ароматизацией в циклоалкановой части молекулы с образованием дизамещённого карбазола **205a**.<sup>[191]</sup>



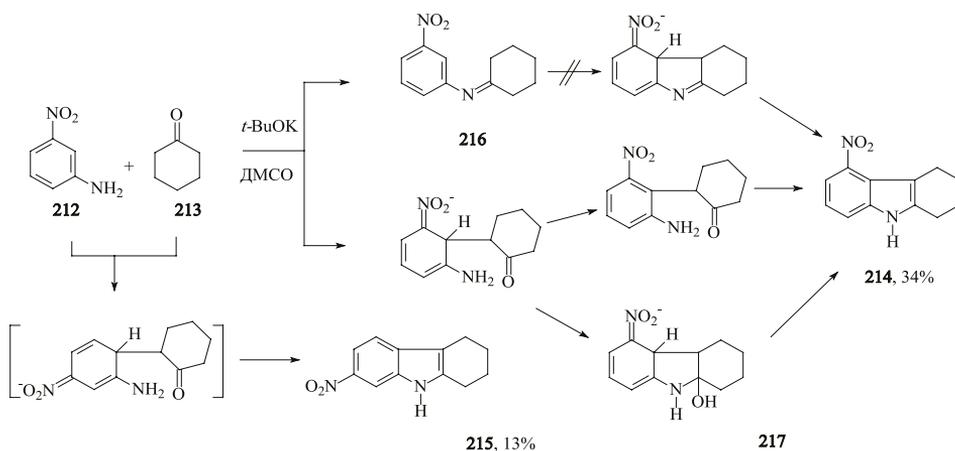
Некоторые *орто*-(оксоциклоалкил)анилины в обычных условиях оказались индифферентны к дальнейшей реакции образования кетимина. Поэтому для того, чтобы протекала реакция конденсации, требуется добавление катализатора. К примеру, внутримолекулярная конденсация *орто*-(2-оксоциклоалкил)анилина **207** проводится в бензоле в присутствии *para*-TsOH и приводит к гетероциклу **208** – промежуточное вещество в синтезе (+)-*наспалицина* и (+)-*наспалинина*<sup>[192]</sup>. Последние являются родственными гетероциклами алкалоида *paxilline*, который вызывает тремор мускулов – метаболит, выделенный из грибов *Penicillium paxilli*.



Реакция получения бензопирролов, в том числе и циклоалка[*b*]индолов, из производных  $\alpha$ -галогеналканона и анилинов при нагревании с различными реагентами относится к наиболее раннему способу индолизации. В синтезе тетрагидрокарбазола можно воспользоваться и этим способом. Реакция 2-хлорциклогексанона **209** с ариламины лучше всего протекает в высококипящих растворителях в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и небольших количеств хинолина или пиридина. При нагревании в смеси целлозолва, безводного  $\text{MgCl}_2$  и соответствующего ариламина образуется аминциклогексанон **210**, который циклизуется в тетрагидрокарбазол **211**<sup>[193]</sup>.



Продукты нуклеофильного замещения водорода <sup>[194]</sup> нитроанилина или галогена нитрофторбензола при определённых условиях могут трансформироваться в циклоалка[*b*]индолы <sup>[44,195,196]</sup>. Обработка смеси *m*-нитроанилина **212** и циклогексанона **213** с 2 экв *t*-BuOK в ДМСО приводит к смеси 5- и 7-нитрокарбазолов **214**, **215** с выходами 34 и 13%. Предполагаемое направление через стадию образования имина **216** оказалось неработающим. Реакция, вероятнее всего, идёт через образование  $\sigma^H$ -аддукта, стабилизирующегося вследствие взаимодействия amino- и карбонильных групп. При обработке предварительно полученного имина **216** *t*-BuOK образуется сложная смесь продуктов, среди которых индолы отсутствуют. Окисление интермедиата **217** с последующим отщеплением молекулы воды приводит к индолу **214** <sup>[196]</sup>. Получены также нитропроизводные циклопента[*b*]индолов.

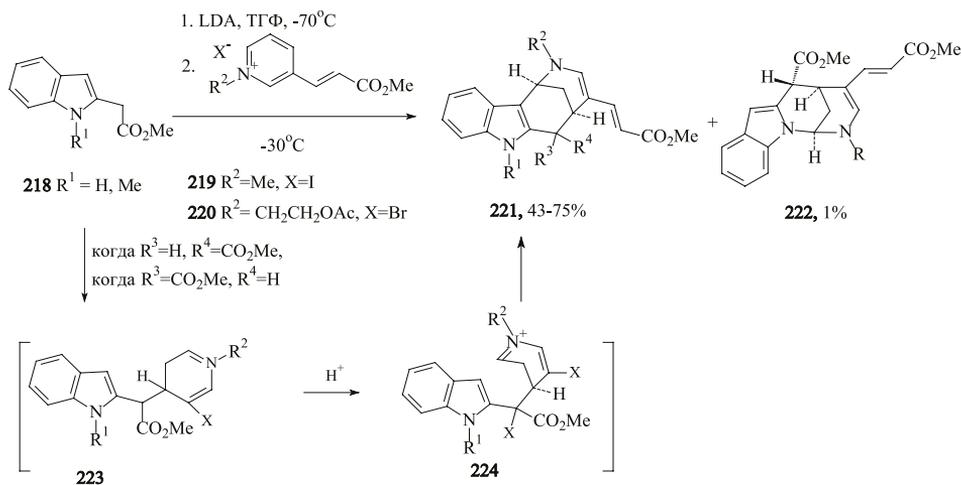


## VIII. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОЛОГИИ МЕТА-БРИДЖИНГА ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СОЕДИНЕНИЙ С ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛЬНЫМ ОСТОВОМ

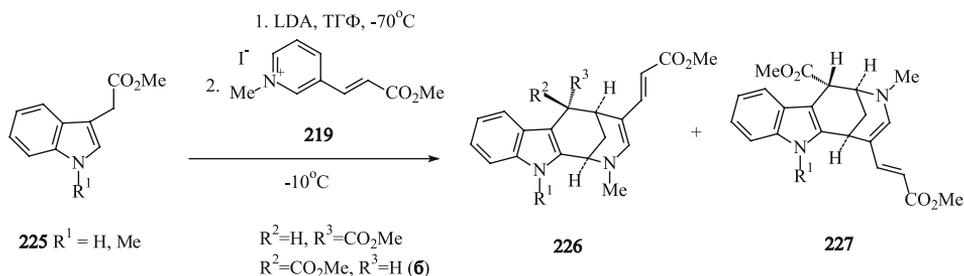
Мета-бриджинг пиридиниевых солей с эфирами индолилкарбоновых кислот позволяет синтезировать каркасные структуры с тетрагидрокарбазольным остовом при низких температурах. Обработка индолов **218** диизопропиламидом лития (LDA) и последующее добавление к полученному раствору карбаниона соответствующей соли пиридиния **219** или **220** приводит к аннелированному с азабициклононеном индолу **221**. Если у атома азота нет метильной группы, то в незначительных количествах (до 1%) образуются

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

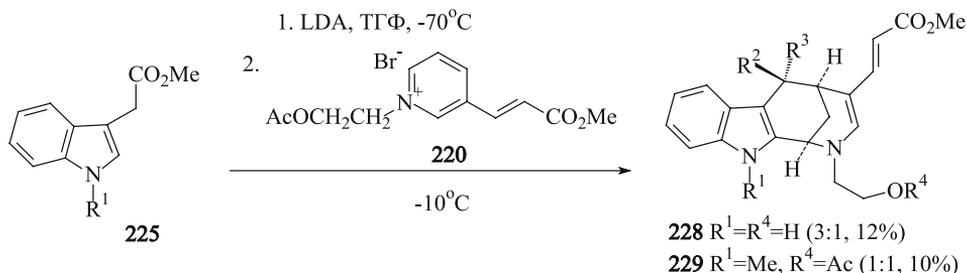
и продукты [1,2-*a*]аннелирования **222** <sup>[197]</sup>. Предположительно, при взаимодействии эфира карбоновой кислоты **218** с супероснованием генерируется карбанион, который атакует соль пиридиния, давая 2-(1,4-дигидро-4-пиридилметил)индол **223**, при обработке которого кислотой пиридиновое кольцо протонируется (соединение **224**). Углеродный атом, связанный с атомом азота, приобретает достаточный положительный заряд, что позволяет внутримолекулярно алкилировать индол по положению C<sup>3</sup> с образованием мостикового соединения.



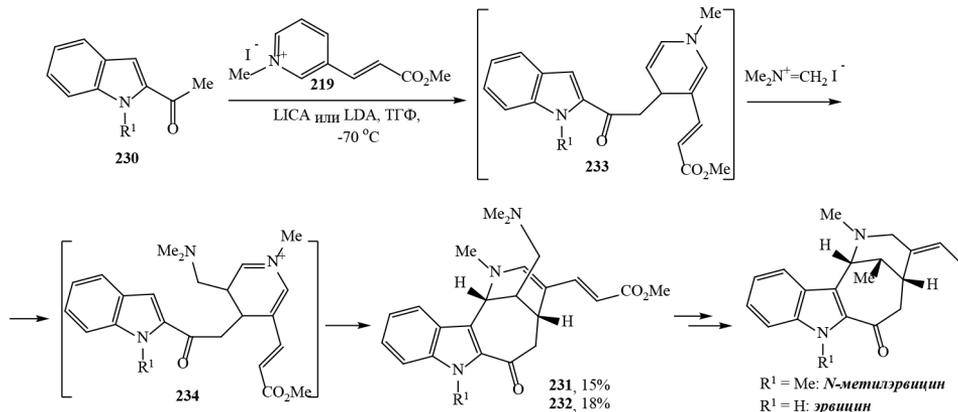
Аналогичный механизм последовательных трансформаций справедлив также и для эфиров 3-инолилуксусной кислоты. Из метилового эфира 3-индолилуксусной кислоты **225** и соли пиридиния **219** или **220** в присутствии LDA получены гетероциклы **226**, **227** с общим выходом 32–47%.



При взаимодействии индолов **225** с пиридинийбромидом **220** в тех же условиях образуется смесь изомерных тетрациклов **228** и **229** с низкими выходами <sup>[197]</sup>. При применении в этих синтезах *N*-метил- или *N*-бензил-3-сульфинилпиридиния выходы продуктов реакции также не превышают 32% <sup>[198]</sup>.



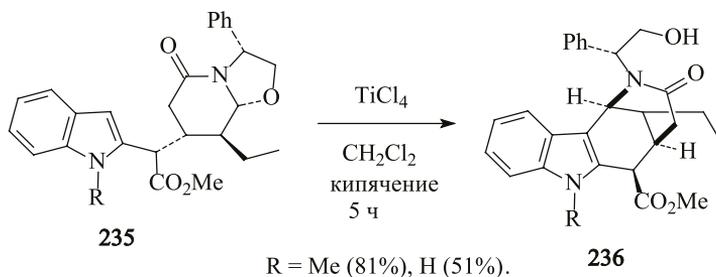
Для получения соединения с циклогепта[*b*]индолным остовом, обременённого алкениламинным мостиком, применили реакцию *мета*-бриджинга пиридиниевой четвертичной соли **219** и 2-ацетилиндола **230**. Метод позволяет получить соединения **231** и **232** с низкими выходами (18 и 15%), проводится при обработке реакционной смеси изопропилциклогексиламидом лития (LICA) и последующим добавлением  $\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}^-$  (соль Эшенмозера). Гетероциклы **231** и **232** использовали для синтеза алкалоидов эрвицинового ряда. Дальнейшие две стадии схемы протекают с выходами 45–65% и приводят к *N*-метилэрвицину или алкалоиду *эрвицину* [199].



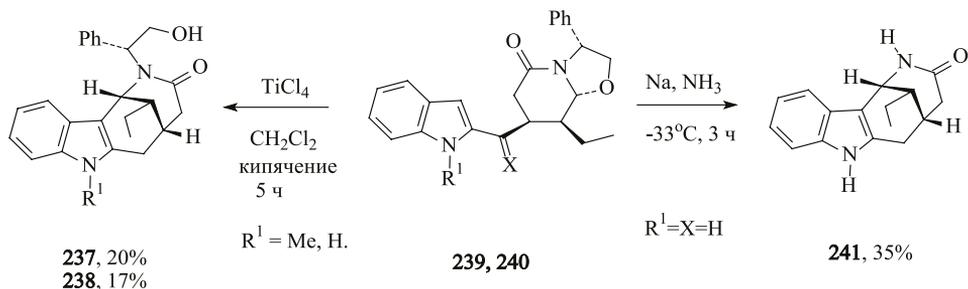
## IX. ПОЛУЧЕНИЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ ИНДОЛИЛЗАМЕЩЁННЫХ ПИПЕРИДИНОВ

Тетрагирокарбазолы, в которых циклогексановые углеродные атомы С-2 и С-4 связаны алкиламидным мостиком, образуются при внутримолекулярной реакции алкилирования пиперидинзамещённых индолов в присутствии солей титана. Кипячением производных индола **235** в дихлорметане в присутствии  $\text{TiCl}_4$  получают соединения **236** [200,201].

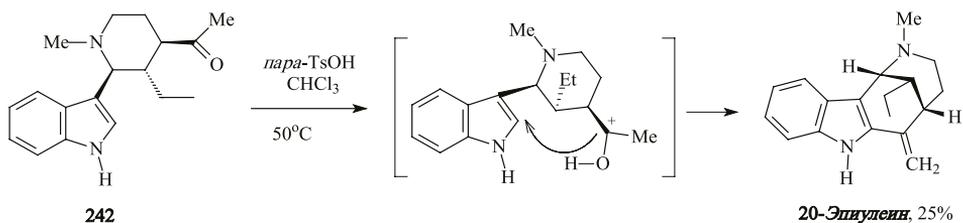
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



Если вместо метоксикарбонильной группы находится тиогруппа или протоны ( $X = S$  или  $H_2$ ), то выходы гетероциклов **237**, **238** снижаются до 17–20%. Конверсия исходных индолов **239**, **240** при этом неполная. Перемешивание соединения **240** в растворе аммиаката натрия в аммиаке даёт мостиковое соединение **241**. Низкий выход этого целевого продукта обусловлен наличием конкурентного направления реакции (образуется значительное количество соединения пиперидино[1,2-*a*]индольной структуры). Тетрацикл **241** служит стартовым веществом при получении алкалоидов *улеин* или *дасикарпидон*.

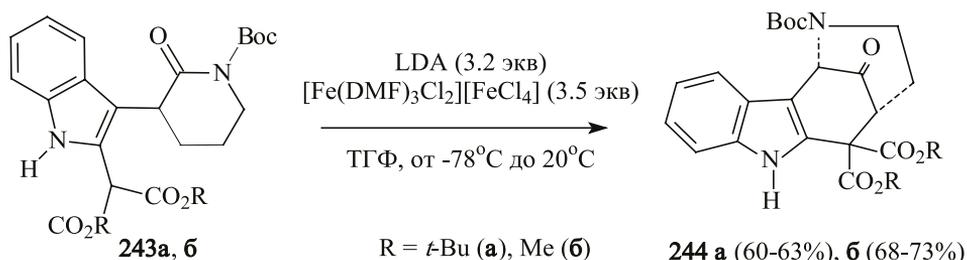


Алкалоид *20-эпиулеин* – *стерео*-изомер *улеина* – синтезировали нагреванием 3-пиперидинилиндола **242** в пятикратном избытке арилсульфокислоты. Это кислотнокатализируемое внутримолекулярное алкилирование идёт с отщеплением молекулы воды, при этом, к тому же, наводится *экзо*-циклическая двойная связь [202].

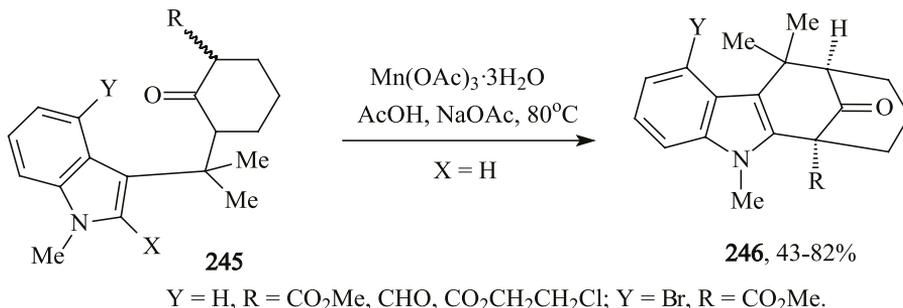


Депротонирование индолилпиперидона **243** действием LDA и последующее добавление окислителя  $[\text{Fe}(\text{DMF})_3\text{Cl}_2][\text{FeCl}_4]$  даёт тетрациклический кетон **244** с выходом 60–63%. [203] В последующих исследованиях этих ав-

торов с использованием метилового эфира **243б** было обнаружено увеличение выхода аналогичного продукта **244б** до 68-73% [204, 205]. Соединение **244** – ключевой интермедиат в синтезе *актинофилловой кислоты*, алкалоида, изолированного в 2005 году из листьев дерева *Alstonia actinophylla* и проявляющего ингибирующее действие на карбоксипептидазу U.



Подобные карбоциклические каркасные фрагменты к стороне [b] индола можно аннелировать с помощью реакций окислительной циклизации соединений **245** под действием ацетата марганца(III), которые приводят к циклоокта[b]индолам **246** с карбонильным мостиком в циклоалкановом кольце. Продолжительность реакции в зависимости от природы заместителя R составляет от 1 до 5 ч. В случае индола **245** (где X = Cl, Y = H) циклизация идёт по бензольному кольцу [206].

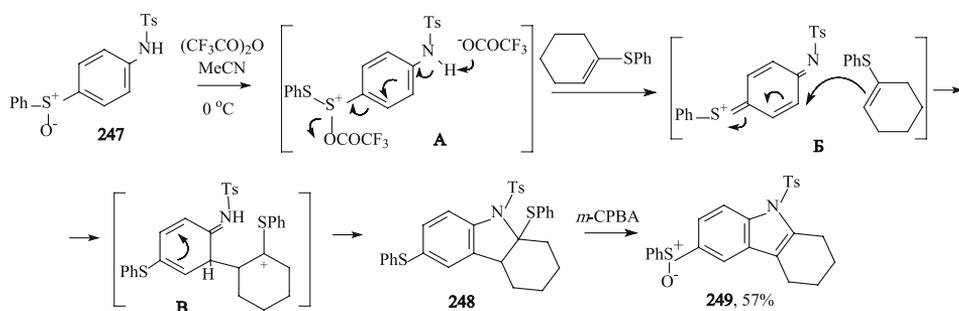


## X. ОБРАЗОВАНИЕ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛОВ В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ АЛКЕНОВ К ХИНОИДАМ

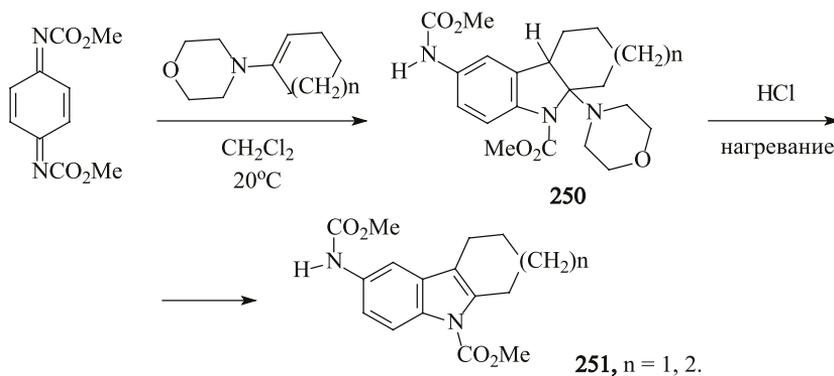
Примеров таких превращений, приводящих к циклоалка[b]индолам, не так много. При взаимодействии *N*-тозил-4-сульфиниланилина **247** с тиоциклогексенон в присутствии трифторуксусного ангидрида образуется индо-

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

лин **248**, который при действии *m*-хлорнадбензойной кислоты окисляется в карбазол **249**. Предлагается механизм реакции через стадии образования хиноидных структур **A-B** [207]. Авторы предполагают, что вначале происходит атака трифторацетильным фрагментом отрицательно заряженного кислородного атома и отрыв кислого протона тозиламидной группы ангидридом трифторуксусной кислоты. Уход из молекулы протона и отрыв от серосодержащей части трифторацетат-аниона однозначно ведёт к образованию интермедиата **Б**, имеющего хиноидную структуру. Это промежуточное соединение вступает во взаимодействие с фенолгексенилсульфидом, при этом образуется карбкацион **В**. В последующем, в результате замыкания пятичленного цикла и окисления надкислотой образуется соединение **248**.

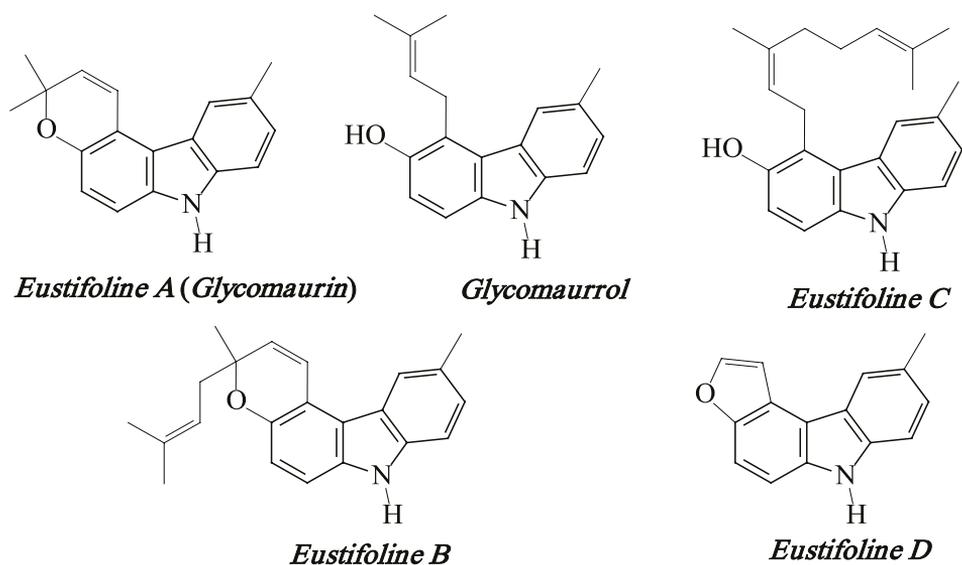
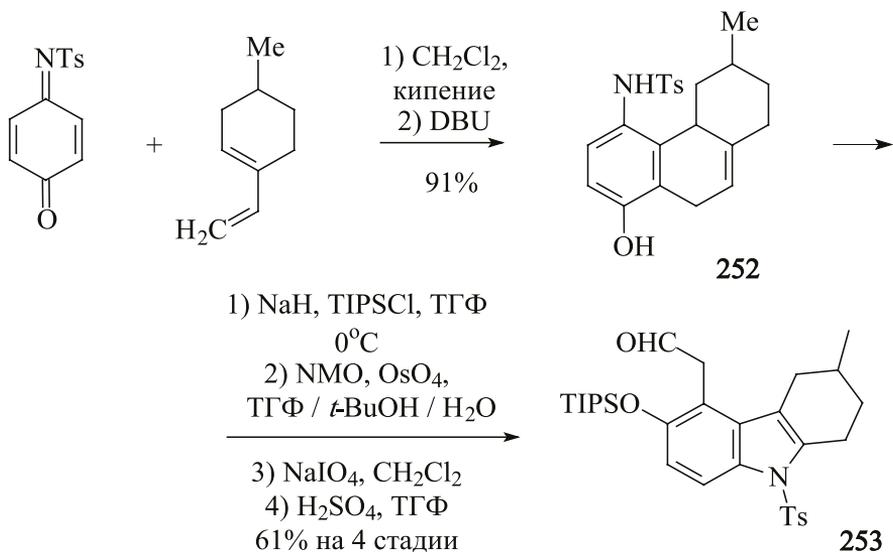


Вероятно, механизм реакции при взаимодействии енаминов циклогексена или циклогептена с *para*-хинондиимидом аналогичен механизму, приведённому выше. В этой реакции вначале образуются индолины **250**, которые при нагревании в 10%-ном растворе  $HCl$  отщепляют морфолин и превращаются в соответствующий циклоалка[*b*]индол **251** [208].



Из продукта реакции Дильса Альдера *N*-тозилата хинонимиды и 1-винилциклогексена – аминоксептагидрофенантренола **252** – получен тетрагидрокарбазол **253**. На стадии циклоприсоединения образуются диасте-

реомеры соединения **252** в соотношении 1:1, но это не оказывает влияния при дальнейшей циклизации на структуру тетрагидрокарбазола **253**. Фенольную группу защищают триизопропилсилильной группой и проводят *цис*-дигидроксилирование тетраоксидом осмия, периодатное окисление и внутримолекулярную конденсацию в индол **253** [209]. Соединение **253** затем использовали в синтезе алкалоидов *Eustifoline B, C, D, Glycomaurin* (*Eustifoline A*) и *Glycomaurrol*.

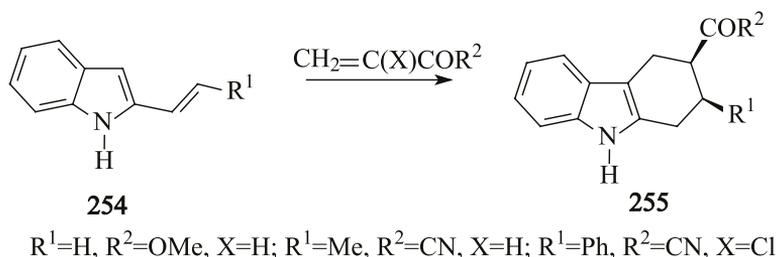


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

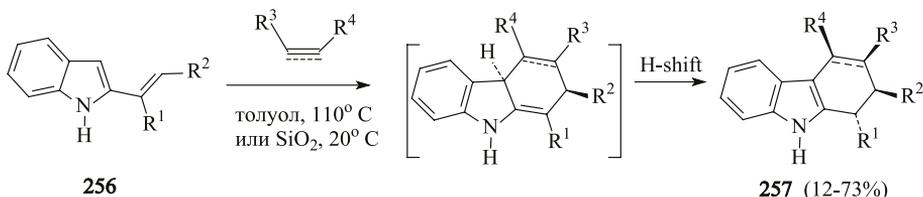
Алкалоиды *Glycomaurin* и *Glycomaurrol* были изолированы в 1989 году из растения *Glycosmis mauritiana* (Sri Lanka). В последующие годы из растения *Murraya euchrestifolia* (Taiwan) были изолированы остальные алкалоиды, в том числе и *Eustofoline A*. Алкалоид *Glycomaurrol* является гомологом и в тоже время региоизомером активного против вируса иммунодефицита человека алкалоида *Siamenol* <sup>[18]</sup>. Обширный материал по биологической активности известных карбазольных алкалоидов и об их применении при получении других представителей можно найти, как уже упоминалось, в обзоре <sup>[62]</sup>.

## XI. РЕАКЦИИ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА 2- И 3-ВИНИЛИНДОЛОВ С ДИЕНОФИЛАМИ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ

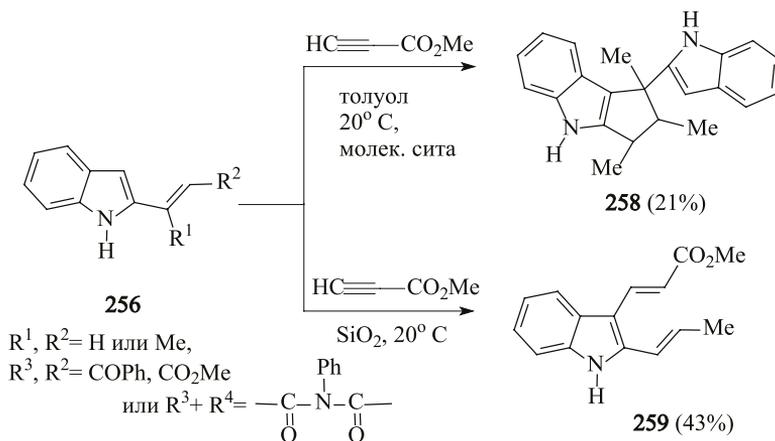
Примечательной особенностью производных винилиндолов является то, что они вступают в реакции Дильса-Альдера с диенофилами. Применение этих реагентов на сегодняшний день является достаточно хорошо опробованным методом получения циклоалка[*b*]индолов различной гидrogenизации. В подавляющем большинстве случаев эти синтезы приводят к частично гидрированным карбазолам <sup>[210]</sup>. В некоторых случаях реакции препаративно значимы и продуктивны. Есть также ценные в стереохимическом отношении циклизации. *Стерео*- и *регио*-селективность реакций [4 + 2]-циклоприсоединения обусловлены структурными и электронными факторами в винилиндолах. Так, например, реакция 2-винилбензпирролов **254** с диенофилами проходит *стерео*-селективно с образованием тетрагидрокарбазолов **255**. Отмечены случаи образования также диастереомерных пар тетрагидрокарбазолов <sup>[211]</sup>.



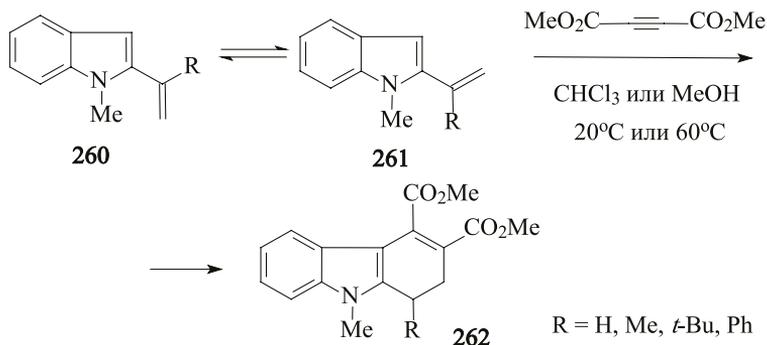
При нагревании эфиров ацетилендикарбоновой кислоты или малеинимидов с 2-винилиндолами **256** образуются карбазолы **257** с выходами 12–73% <sup>[212]</sup>.



В то же время реакцией метилового эфира пропаргиловой кислоты с метил- или диметилвинилиндолами получены соединения **258**, **259** с удовлетворительными выходами.



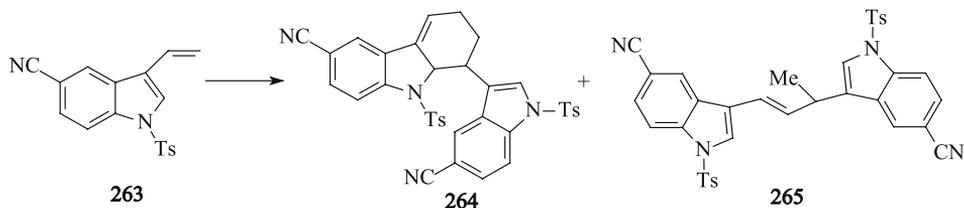
2-Винилиндолы могут существовать в двух стабилизированных состояниях: **260** или **261**. Известно также, что 2-винилиндолы (где R = H или Me) – неустойчивые соединения и легко могут полимеризоваться. Поэтому в некоторых случаях при использовании 2-винилиндолов для получения 1,2-дигидрокарбазолов **262** выходы продуктов реакции оказались низкими (8-37 %) [213].



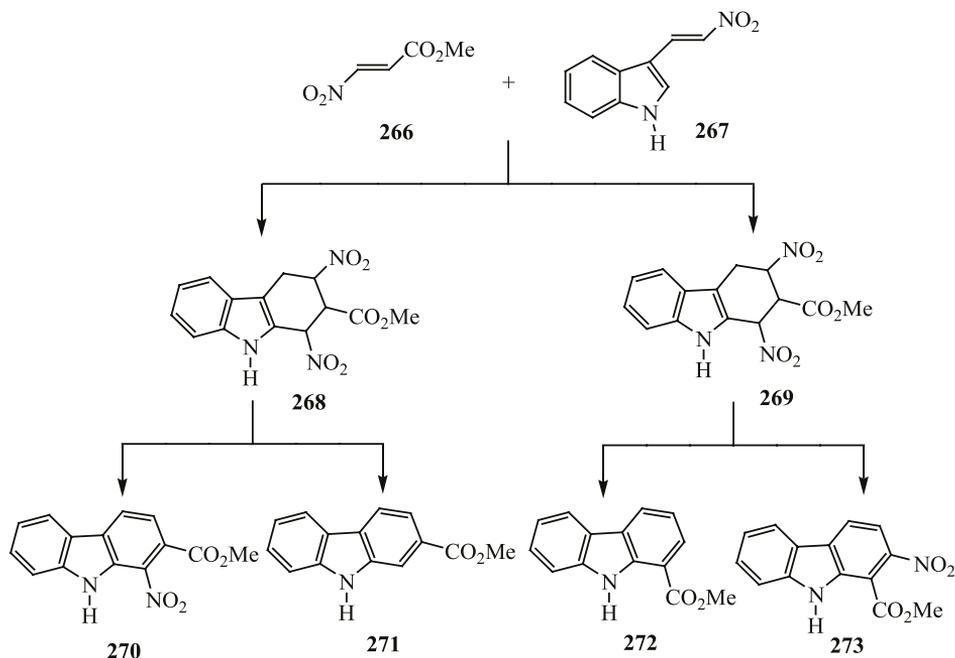
Димеризация винилиндолов нежелательное явление в реакциях синтеза из винилиндолов и диенофилов ди- и тетрагидрокарбазолов. При димеризации 3-винилиндола **263** может образоваться соединение тетрагидрокарбазольной структуры **264**. Могут образоваться и другие соединения. При получении

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

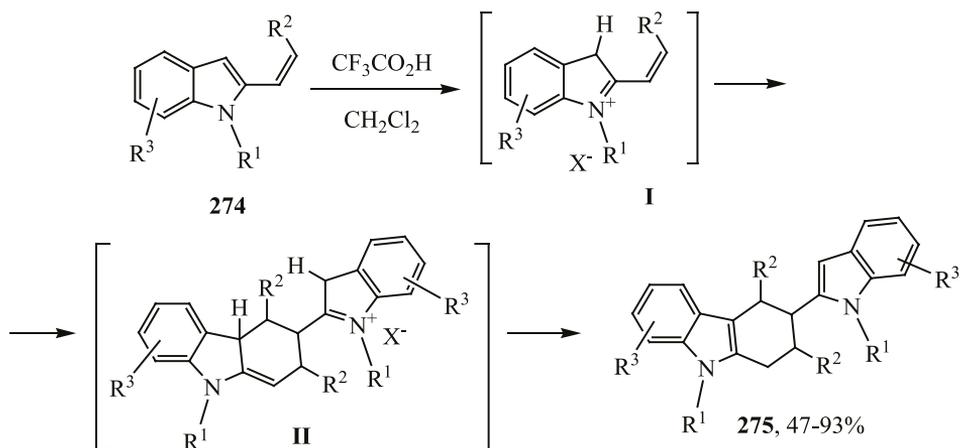
3-винилиндола **263** кислотнo-катализируемой дегидратацией 3-(1-гидроксиэтил)индола, в спектрах реакционной смеси наряду сигналами гетероцикла **264** авторы обнаружили также и сигналы димера **265** [214].



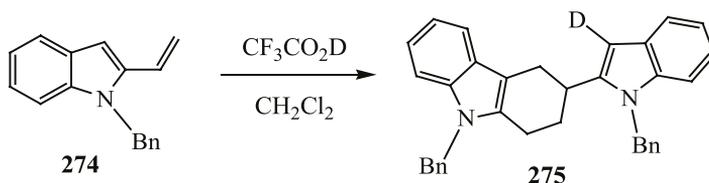
Ещё одним нежелательным явлением в таких синтезах является самопроизвольная ароматизация легко образующихся тетрагидрокарбазолов. При получении этих тетрагидрокарбазолов в насыщенном циклогексановом фрагменте в ходе реакции в одну стадию удаётся ввести несколько ценных для последующих превращений функциональных групп. Есть примеры синтеза тетрагидрокарбазолов с несколькими нитрогруппами при углеродных атомах C-1,2,3 (например, две нитро- и одна метоксикарбонильная группы). Но одна или две нитрогруппы могут отщепляться, а образующийся в результате диенового синтеза тетрагидрокарбазол ароматизируется в карбазол. При взаимодействии метил-3-нитроакрилата **266** и 3-(2-нитроэтенил)индола **267** при кипячении в толуоле в присутствии  $\text{AlCl}_3$  получены региоизомерные тетрагидрокарбазолы **268**, **269**. Образовавшиеся соединения уже в условиях реакции претерпевали ароматизацию, приводя к карбазолам **270–273** [215].



При димеризации производных 2-винилиндолов образуются индолил-тетрагидрокарбазолы под действием каталитических количеств трифторуксусной кислоты <sup>[216]</sup>. Если при атоме азота защитная группа отсутствует, то из 2-винилиндола **274** продукты димеризации **275** образуются с высокими выходами (85%) и диастереоселективностью. Эта тандемная реакция Дильса-Альдера проходит через стадию протонирования по углеродному атому C<sup>3</sup> винилиндола **274** с образованием иминого интермедиата **I**, который вступает в последующее [4 + 2]-циклоприсоединение с другим 2-винилиндолом. Образующийся при этом промежуточный продукт **II** ароматизируется, что приводит к 3-индолилзамещённому тетрагидрокарбазолу **275**, катализатор регенерируется. При действии 1 экв CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D на индол **274** образуется дейтерированный продукт **275** с выходом 90% (100%-ное содержание дейтерия в 3'-положении).

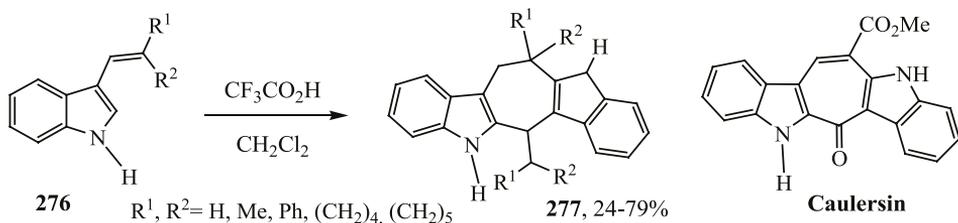


$\text{R}^1 = \text{Bn, Me, Allyl, H, Ts}; \text{R}^2 = \text{H, Me}; \text{R}^3 = \text{H, 5-MeO, 5-Cl, 5-F, 5-Br, 4-Cl-7-Me, 6-Cl-7-Me}$

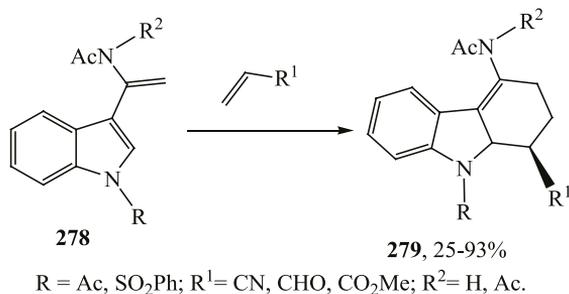


Под действием же кислот Льюиса происходит [3 + 2]-циклодимеризация производных 3-винилиндолов с образованием циклопента[b]индолов, выходы которых в зависимости от природы заместителей составляют 77–91% <sup>[217]</sup>. Под действием трифторуксусной кислоты из двух молекул 3-винилзамещённого индола **276** образуются конденсированные с индолом замещённые циклогепта[b]индолы **277** <sup>[216]</sup>. Из природных источников выделен алкалоид *Caulersin*, имеющий структурно подобный полициклический остов.

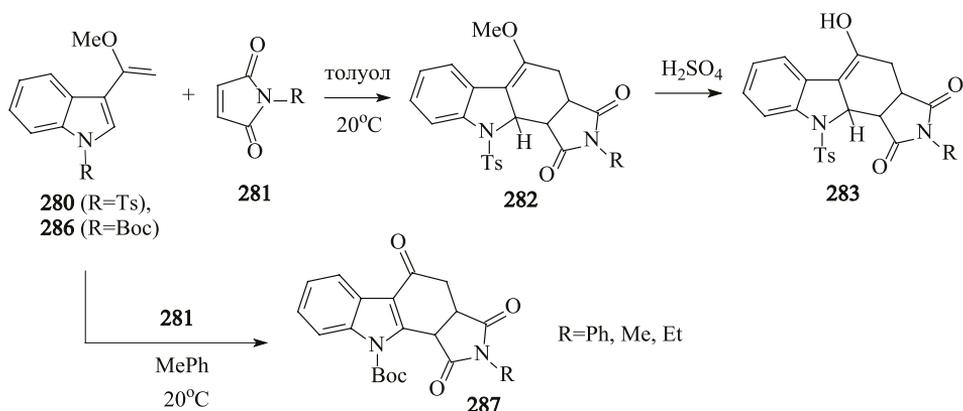
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители



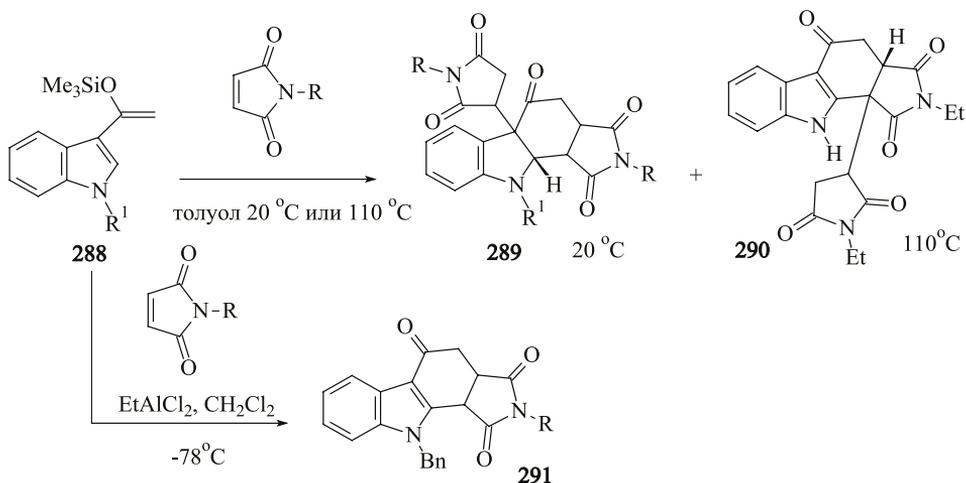
Возможность последующих гидридных перемещений в 1,2,3,9а-тетрагидрокарбазолах, образующихся в реакции [4 + 2]-циклоприсоединения, зависит от структурных факторов. В некоторых реакциях Дильса-Альдера, проходящих при нагревании производных 3-винилиндола с диенофилами, в образовавшемся продукте циклоприсоединения двойная связь между углеродными атомами C<sup>d</sup>-C<sup>4b</sup> тетрагидрокарбазола стабильна. Так, например, при нагревании иминов **278** с акролеином, акрилонитрилом или метилакрилатом образуются тетрагидрокарбазолы **279**. Диенофилы метилакрилат и акрилонитрил в этой реакции менее активны (выход карбазолов 25% и 38%). Высокопродуктивны и стереоселективны реакции винилиндолов **278** с бензолсульфонатом (R<sup>1</sup> = SO<sub>2</sub>Ph) и акролеином (93%)<sup>[218]</sup>.



На устойчивость к последующей миграции лабильных групп могут повлиять как природа заместителей при атоме азота индольного цикла, так и винильного фрагмента. Реакция метоксивинилиндола **280** с малеинимидами **281** в толуоле приводит к замещённым пирроло[3,4-*a*]карбазолам **282**<sup>[219]</sup>. Из соединения **282**, даже после обработки разбавленной серной кислотой, может образоваться енол **283**. Вероятно, тозилная группа оказывает стабилизирующее действие на устойчивость двойной связи соединений **282** и **283**, тогда как из *N*-Вос-замещённого индола **286** в реакции с малеинимидами **281** даже при отсутствии кислоты в условиях циклоприсоединения образуется только кетон **287**.

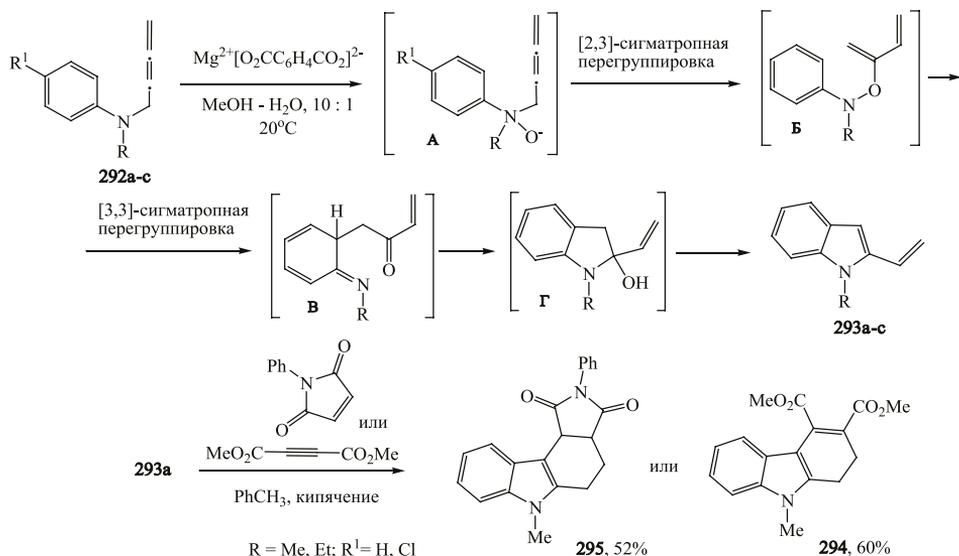


Из триметилсилилоксивинилиндола **288** (R<sup>1</sup> = Ts, Piv, Bn) и малеинимидов получены как пирролидино[b]тетра-, так и гексагидрокарбазолы **289–291**. Структура продуктов взаимодействия зависит от природы заместителя у атома азота, температуры, природы растворителя и кислот Льюиса в реакционной смеси. Гетероциклы **289** и **290**, полученные в отсутствие каких-либо добавок в реакционную среду, являются продуктами диенового синтеза, сопровождающегося отщеплением триметилсилильной группы с образованием карбазолонина и последующего присоединения к этому кетону второй молекулы малеинимида. Этот же диеновый синтез в присутствии дихлорида этилалюминия проходит при низкой температуре без последующего присоединения второй молекулы малеинимида с образованием соединения **291** [220]. При проведении аналогичной реакции малеинимида с 2-винилиндолом, катализируемой амидами, образуется замещённый пирроло[3,4-с]карбазол [221].



## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

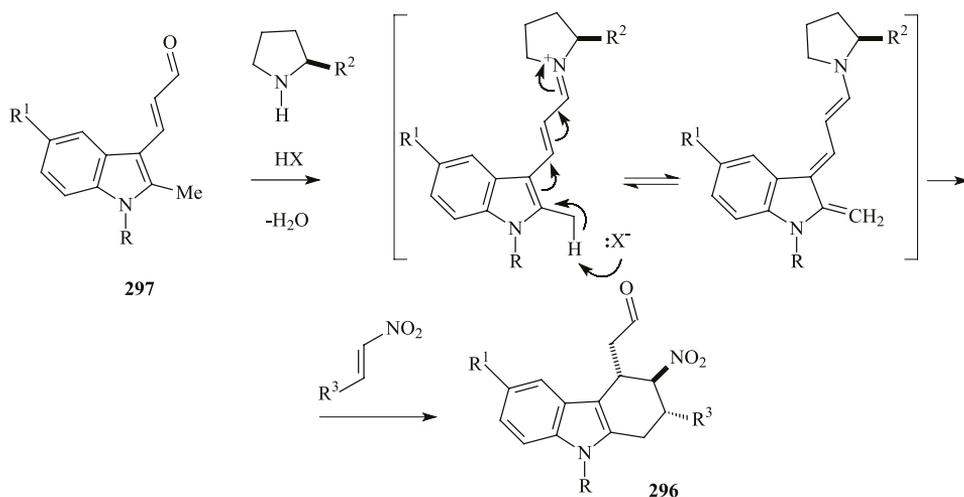
Производные 2-винилиндола можно генерировать из *N*-аллениланилинов. При обработке *N*-алкил-*N*-алленанилинов **292a-c** монопероксифталатом магния происходит окисление третичного амина в *N*-оксид. Последний метастабилен и уже при комнатной температуре подвергается [2,3]-сигматропной перегруппировке алленильной группы в *N*-О-винильный эфир **Б**. Образующаяся система в целом обогащена  $\pi$ -электронами, благоприятствующим скелетным изменениям, что и обуславливает дальнейшую [3,3]-сигматропную перегруппировку с образованием новой углерод-углеродной связи между *орто*-углеродным атомом ароматического кольца и  $\alpha$ -атомом бутадиена. В результате этого генерируется необходимая для внутримолекулярной конденсации кетонная группа (структура **В**). Неизбежные последующие трансформации оламина **Г** приводят к индолам **293a-c**. Нагреванием метилпроизводного **293a** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты получен дигидрокарбазол **294**, реакция с *N*-фенилмалеинимидом даёт аддукт **295** [222].



## ХII. ДИЕНОВЫЕ СИНТЕЗЫ С УЧАСТИЕМ ИНДОЛ-2,3-ХИНОДИМЕТАНА

Тетрагидрокарбазолы могут быть синтезированы также из достаточно активных в реакциях Дильса-Альдера промежуточных 2,3-диметилиденин-долов. Устойчивые к ароматизации нитропроизводные тетрагидрокарбазола **296** получены в асимметрической реакции Дильса-Альдера диенофилов

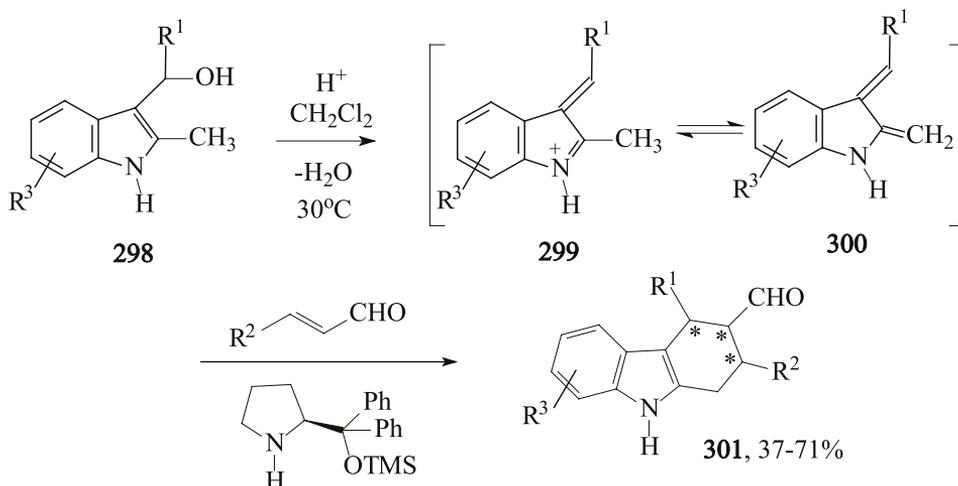
с, *in situ* генерируемыми из индолов **297**, индол-2,3-хинодиметанами. При длительном (40 ч) нагревании в толуоле (70°C) продукты диенового синтеза образуются с выходами до 96% (энантиоселективность 92%) [223]. Реакция катализируется производными пиррола (20 моль%). Наличие альдегидной группы у заместителя при углеродном атоме C<sup>3</sup> индольной компоненты способствует образованию двух таутомерных форм, последний таутомер – индол-2,3-хинодиметановая структура вступает в реакцию с нитроолефином. Лучшие результаты достигаются при использовании в качестве катализатора производного замещённого пирролидина с заместителем R<sup>2</sup> = CPh<sub>2</sub>OSiMe<sub>3</sub> и бензойной кислоты [223]. Кроме нитроалкенов, развивая это направление синтеза замещённых тетрагидрокарбазолов, в реакции успешно использовали и другие диенофилы. В качестве сокатализатора в этой реакции может применяться и триметилбензойная кислота [224].



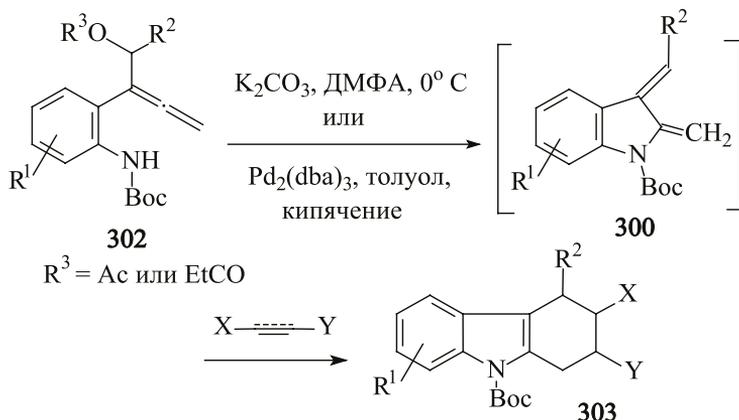
R = Me, Boc; R<sup>1</sup> = H, OMe, Cl; R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>H, CPh<sub>2</sub>OSiMe<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = Ph, Ar, Hetar, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph.

Асимметрическая реакция Дильса-Альдера 3-индолилметанолов **298** с α,β-ненасыщенными альдегидами проходит через стадию генерирования индол-2,3-хинодиметановых интермедиатов **299** ↔ **300** в слабокислой среде. При использовании уксусной, бензойной кислот, силикагеля или минерала Montmorillonite K10 при применении в качестве активатора иминной группы вторичного хирального амина образуются энантиобогащённые тетрагидрокарбазолы **301** с выходами 37–71% в зависимости от природы заместителей. Энантиобогащённость при этом может достигать 96%. Альдегидная группа легко восстанавливается боргидридом натрия до гидроксила [225].

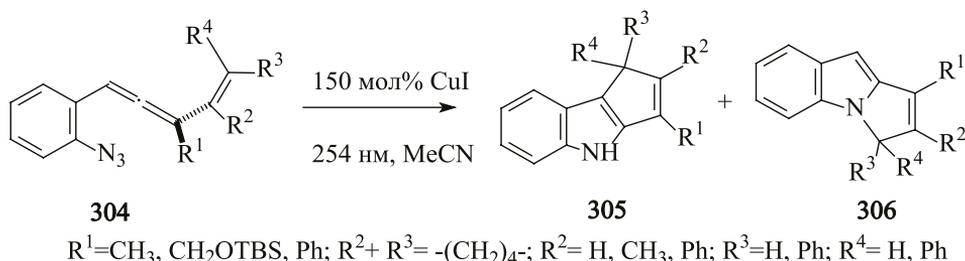
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



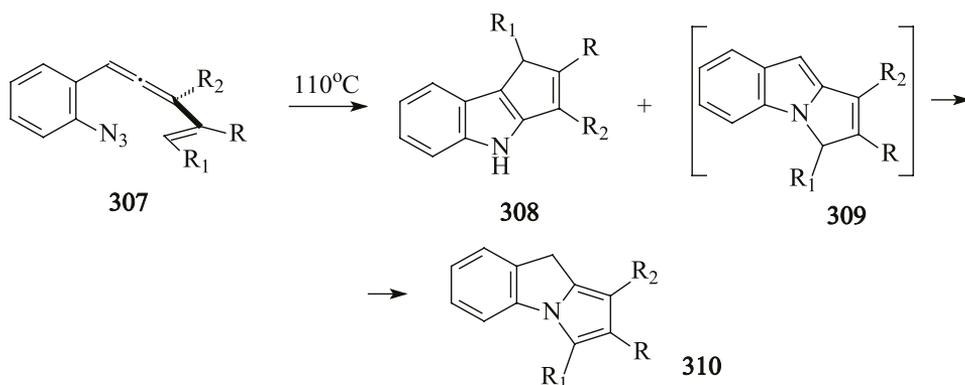
До авторов публикации <sup>[225]</sup> стадии генерирования хинодиметановых интермедиатов **300** предполагали также их предшественники <sup>[226,227]</sup>, получившие подобные 2,3,4-тризамещённые тетрагидрокарбазолы. Однако, в более поздней работе <sup>[225]</sup>, по неизвестным причинам, ссылка на их результаты отсутствует. Согласно данным, изложенным в публикации <sup>[226]</sup>, *орто*-аллениланилин **302** в ДМФА в мягких условиях в присутствии  $K_2CO_3$  изомеризуется в интермедиат **300**. Взаимодействие этого диена с диенофилом приводит к  $C^2$ ,  $C^3$  и  $C^4$  – замещённым тетрагидрокарбазолам **303**. В случае, когда в качестве защитной группы у атома азота выступает мезил или при наличии в *para*-положении аллениланилина **302** заместителя  $EtCO_2$ , наряду с карбазолами (17–85%), в значительных количествах образуется димеризованный продукт реакции (10–25%). Соединение 2,3-хинодиметановой структуры генерируется также при нагревании этоксикарбонильного производного **302** ( $R^3 = EtO_2C$ ) с комплексом палладия при кипении в толуоле <sup>[227]</sup>.



Производные 2-алленил-1-азидобензола могут быть использованы также в синтезе соединений циклопента[*b*]индольной структуры с разными заместителями в циклопентановом кольце. Эти реакции не идут через стадию образования хинодиметанов, но, тем не менее, интересны. Фотооблучение азидов **304** в присутствии иодида меди приводит к производным циклопента[*b*]индола **305** и пирроло[1,2-*a*]индола **306** в различных соотношениях с выходами 53–69% [228].

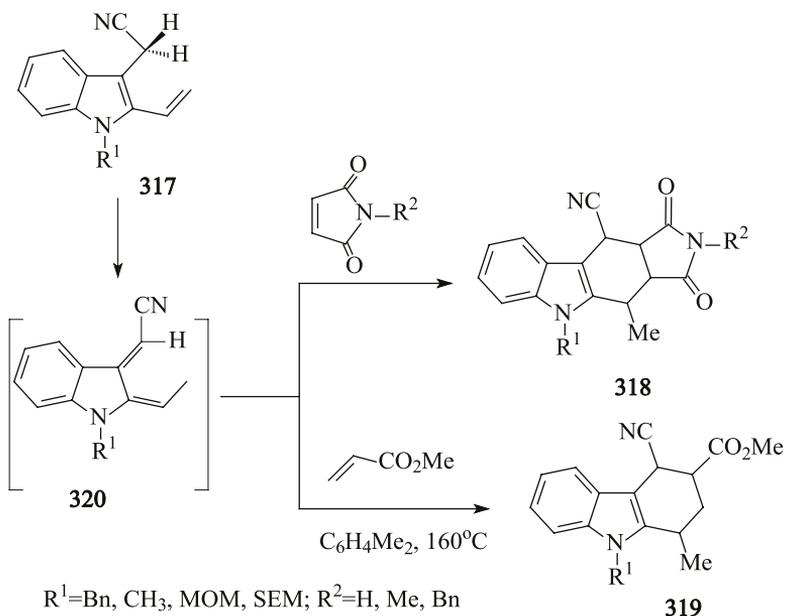


Здесь надо отметить, что как реакции фотоциклизации, так и термического разложения таких азидов не селективны. При нагревании 0,1 М раствора (алкенил)алленильных производных азидов **307** при кипении в толуоле образуются трициклы **308–310** в различных соотношениях в зависимости от заместителей R, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>. Соединения **308** с выходами 35–40% получены только из алленов с заместителями R = H, R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> и R + R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>. В остальных случаях выделены смеси индолов **308** и **310** с выходами 51–96% в соотношениях 1 : 1.5 до 2.7 : 1 [229].

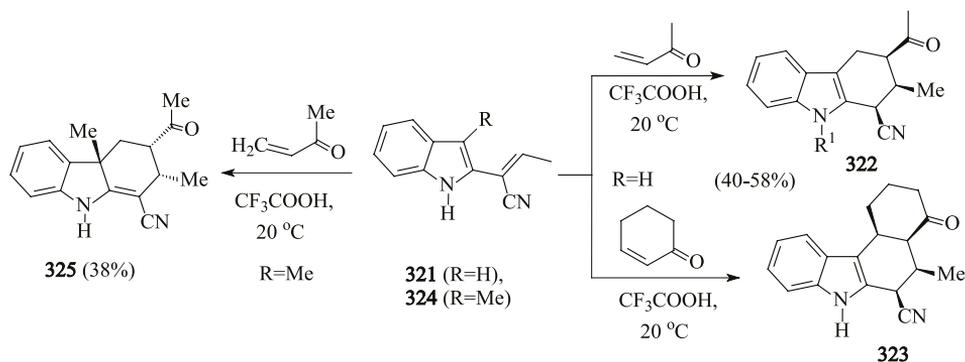


Есть разные способы генерирования индолохинодиметановых интермедиатов. Успешно реализованы способы наведения двойной связи через отщепление легкоходящих групп под действием различных факторов. При нагревании дибромпроизводных **311** с иодидом натрия образуются 2,3-диметилидениндылы **312**, которые реагируют с производными малеинимида, приводя к линейным продуктам реакции Дильса-Альдера **313** [230].



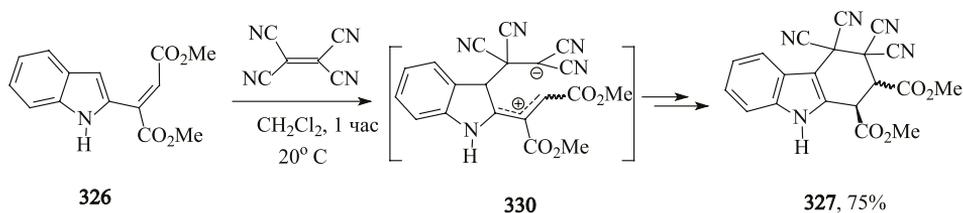


Цианогруппа при  $\alpha$ -углеродном атоме винильного фрагмента не влияет на направление реакции Дильса-Альдера 2-(1-циановинил)индола **321** с карбодиенофилами. Она идёт по классическому направлению с образованием частично гидрированных карбазолов **322**, **323**. Реакция в этом случае тоже региоспецифична (ср. например, образование соединений **255**). В продуктах реакции карбонильный углеродный атом диенофила оказывается в положении  $C^3$  тетрагидрокарбазола <sup>[233]</sup>. Из 3-метилиндола **324** и метилвинилкетона аналогично получен тетрагидрокарбазол **325** с низким выходом. В данном случае последующий [1,3]-гидридный сдвиг в аддукте **325** невозможен.

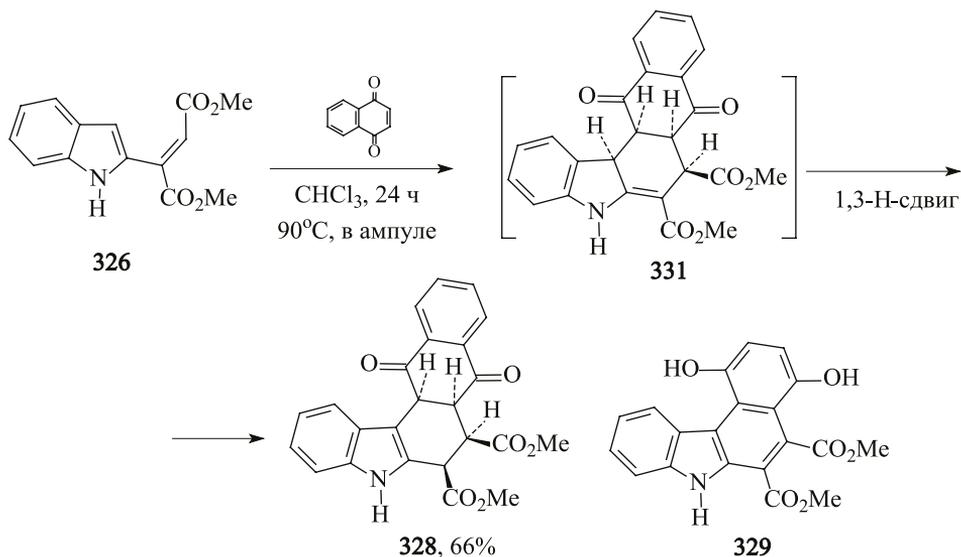


Аддукт индола и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты – соединение **326** – взаимодействует с тетрацианэтиленом с образованием *цис*- и *транс*-изомеров тетрагидрокарбазола **327** (соотношение *цис*:*транс* = 2:8) <sup>[234]</sup>.

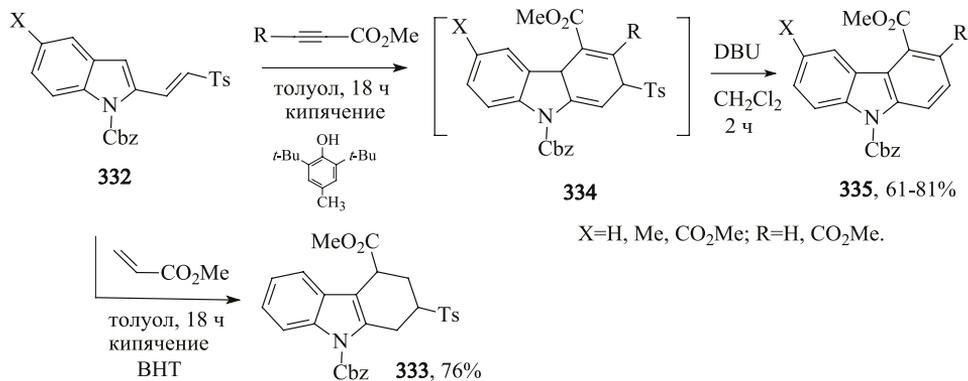
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



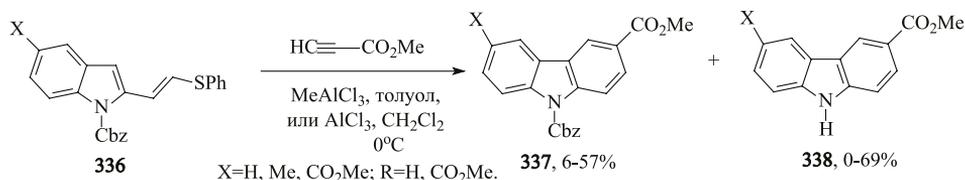
При взаимодействии с нафтохиноном реакция проходит *стерео*-селективно с образованием единственного аддукта реакции Дильса-Альдера **328**. В реакции [4 + 2]-циклоприсоединения индола **326** с бензохиноном в тех же условиях её продолжительность увеличивается до 9 суток. Нагревание в запаянной ампуле завершается образованием ароматизированного продукта взаимодействия бензо[*c*]карбазольного строения **329** <sup>[234]</sup>.



Ароматизацией аннелированного цикла завершаются также реакции 2-(β-тозилвинил)индолы **332** с метиловым эфиром пропаргиловой, диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислот в присутствии незначительных количеств ингибитора радикалов 2,6-ди-*т*рет-бутил-4-метилфенола (ВНТ) при последующем добавлении диазобисциклоундецена (DBU). Дебензилоксикарбонилированный предшественник индола **332** также вступает в реакцию циклоприсоединения с метилпропиолатом, приводящей к соответствующему индолу с выходом 76% <sup>[235]</sup>. Стереоселективная реакция индола **332** с метилакрилатом при кипячении в толуоле приводит только к тетрагидрокарбазолу **333** с неопределённой стереохимией заместителей.



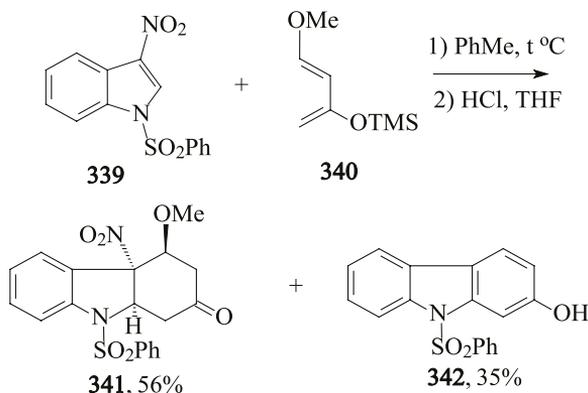
Вероятно, электронные эффекты тиофенильной группы SPh, находящейся при винильном фрагменте индола **336** таковы, что способствуют образованию 3-карбоксиметилкарбазола **337**. При проведении реакции винилиндолов **336** с метиловым эфиром пропаргиловой кислоты в присутствии 1 экв MeAlCl<sub>2</sub> или AlCl<sub>3</sub> образуется смесь карбазолов **337** и **338** в разных соотношениях [236]. Аналогичный результат получен и в реакции без добавления кислоты Льюиса.



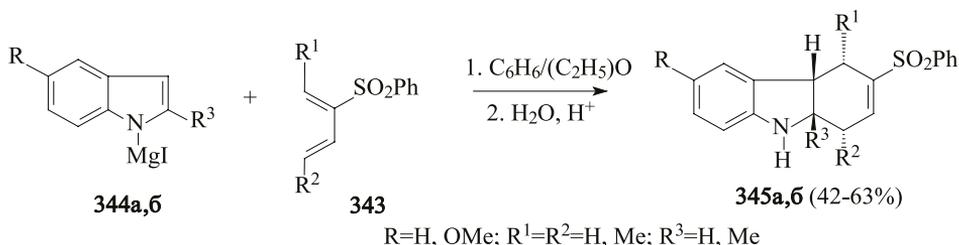
## XIII. ОБРАЗОВАНИЕ ТЕТРА- И ГЕКСАГИДРОКАРБАЗОЛОВ В РЕАКЦИЯХ, ГДЕ ИНДОЛ УЧАСТВУЕТ КАК ДИЕНОФИЛ

При получении карбазолов различной гидрогенизации в качестве диенофила может участвовать также индол. Реакция Дильса-Альдера 1-метокси- или 1-диметиламино-3-триметилсилилоксибутadiенов с 3- или 2-нитроиндолами приводит к 2-окси- или 3-оксикарбазолам с выходами 23–73%. Реакция циклоприсоединения 3-нитроиндола **339** с 1-метокси-3-триметилсилилоксибутadiеном **340** проводится при нагревании в толуоле. Последующей обработкой реакционной смеси раствором HCl в ТГФ получают 2-оксикарбазол **341**. Реакция не селективная, наряду с 2-оксикарбазолом **341** выделяют также карбазол-2-он **342** с выходом 56% [237].

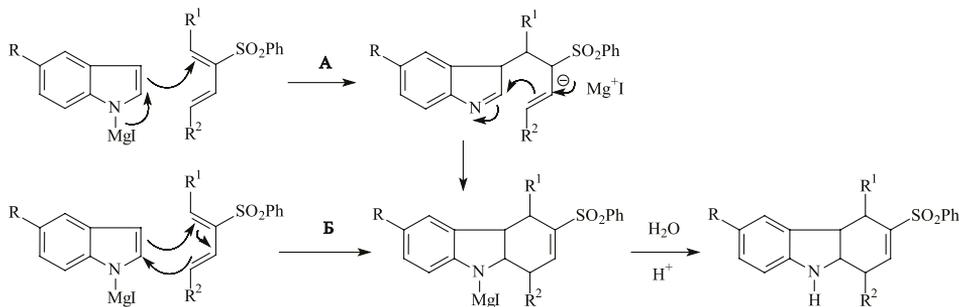
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



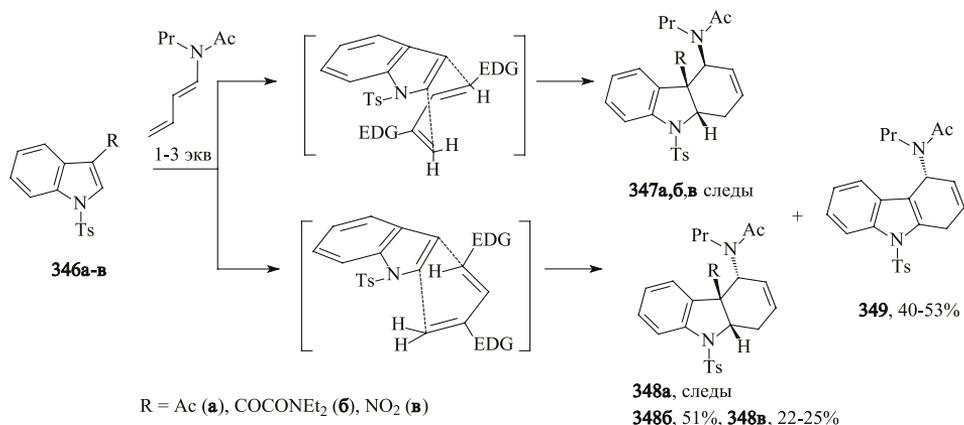
Как диенофил в реакциях диенового синтеза может участвовать также индол, у которого при атоме азота находится иодид магния. Так, в реакции Дильса-Альдера диена **343** с индолилмагниийодидом **344а,б**, полученного из эквимольных количеств соответствующего индола и  $\text{MeMgI}$ , образуются тетрагидрокарбазолы **345а,б** с выходами 42–63%. В том случае, когда при атоме углерода  $\text{C}^2$  индольного кольца соединения **344** имеется метильный заместитель, выходы тетрагидрокарбазола значительно снижаются (23%)<sup>[238]</sup>.



Авторы предлагают два возможных механизма реакции (направления **А** и **Б**), по которым могут образоваться соединения **345**. Если реакция идёт по направлению **А**, то вначале генерируется индолининовая структура, затем циклизация в карбазольный цикл. Предполагаемый маршрут **Б** – одновременное протекание реакции циклообразования.

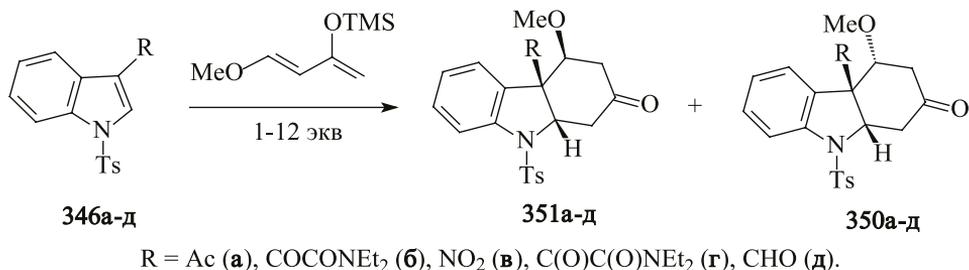


Индолы, у которых электроноакцепторные группы находятся при атоме углерода C<sup>3</sup>, реагируют с сопряжёнными диенами при нагревании или в условиях применения высокого давления, образуя соединения гекса-, тетра- или дигидрокарбазольного строения [239-241]. Образование диастереомерных пар тетра- или гексагидрокарбазолов при взаимодействии с 1-(N-ацетил)-аминобутадиеном или диеном Данишевского объясняется как результат реализации двух механизмов, предполагаемых как *экзо*- или *эндо*-циклоприсоединение диена к индолу [239]. Реакция не селективная. При нагревании индолов **346а-в** с аминобутадиеном как при 40–65°C при атмосферном, так и под высоким давлением 10-11.5 kbar в течение 30–48 ч образуются тетрагидрокарбазолы **347**, **348** и дигидрокарбазол **349** в различных соотношениях.

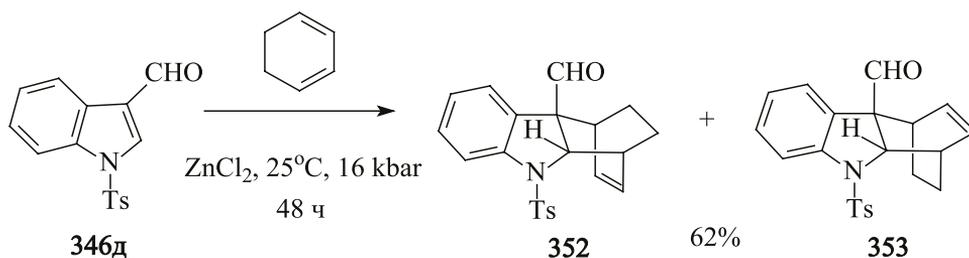


Взаимодействие индола **346** с диеном Данишевского в аналогичных условиях также приводит к смеси гексагидрокарбазолов **350**, **351** с выходами 0–100% [239]. Выдерживание смеси индола **346г** и этого диена в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в реакторе под давлением 12 kbar и 45°C с последующим снятием триметилсилильной группы в метаноле ведет к 1 : 3 [240] (иногда 1:4) [241] смеси *цис-транс*-изомеров гексагидрокарбазолонов **350г** и **351г** с общим выходом 60%. Использование кислот Льюиса способствует повышению продуктивности реакции. В катализируемом ZnCl<sub>2</sub> варианте при циклоприсоединении этого диена к 3-индолкарбальдегиду при 45°C и давлении 12 kbar соотношение изомерных продуктов *экзо/эндо*-циклоприсоединения **350д** и **351д** также колеблется в пределах 1 : 4. Тем не менее, в этом случае общий выход существенно повышается и достигает 92%. Заместители при диеновой компоненте не влияют на соотношение продуктов реакции, при использовании в качестве диена бутадиена оно колеблется также в пределах 1 : 4 [241]. В ряде случаев авторами [241] обнаружены и изолированы значительные количества примеси (0–100%) продуктов взаимодействия диенов с заместителем R индольной компоненты с образованием производных 6-(3-индолил)-5,6-дигидро-2H-пирана.

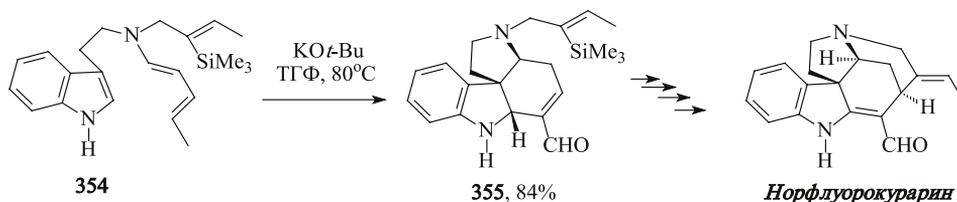
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



Реакция циклогексадиена с индолом **346д** даёт главным образом продукт циклоприсоединения по *эндо*-направлению. Соотношение *эндо*- и *экзо*-изомеров **352** и **353** в присутствии ZnCl<sub>2</sub> составляет 98 : 2 [241].



Индол **354** при умеренных температурах в присутствии *трет*-бутоксид калия вступает во внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера с образованием соединения пирроло[2,3-*d*]карбазольного строения **355** с хорошим выходом [242].

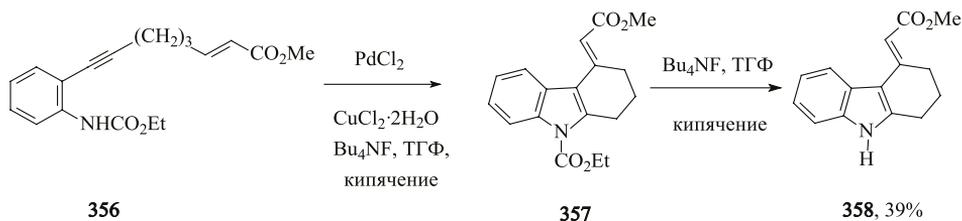


На последующих стадиях триметилсилильную группу замещают на атом йода, а полученное иодпроизводное вводят в реакцию внутримолекулярной циклизации по методу Хека в присутствии Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Это является четырёх-стадийным методом получения алкалоида *норфлуорокурарина* [243] с выходом 25–36%.

# XIV. ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ ЗАМЕЩЁННЫХ АРЕНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КАТАЛИЗИРУЕМЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСАМИ РЕАКЦИЙ ЦИКЛИЗАЦИИ

## 1. Реакции циклообразования производных 2-этиниланилина

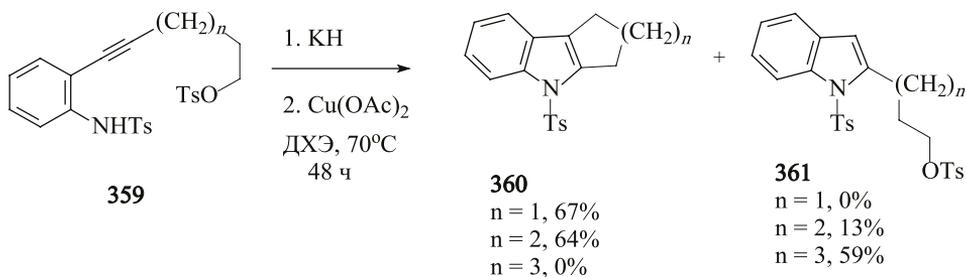
В присутствии комплексов металлов из 2-этиниланилинов как правило образуются индолы, а  $\beta$ -замещённые производные 2-этиниланилина, у которых при этом заместителе находится двойная связь или функциональная группа, способствующие дальнейшей лёгкой атаке по положению С-3 индола, могут участвовать в последующей циклизации. Поэтому такая двойная циклизация позволяет сформировать одновременно гетеро- и карбоциклы циклоалка[*b*]индола. Реакции могут проходить под действием солей меди, палладия, платины при умеренных температурах. В качестве растворителя могут применяться как циклические эфиры, так и галогеналканы. Циклизация 2-алкинениланилина **356**, с *транс*-геометрией двойной связи, при действии хлоридов палладия и меди в присутствии тетрабутиламмоний-фторида приводит к 1,2-дигидро-3*H*-карбазолу **357**. При этом, в продукте двойной циклизации геометрия взаимного расположения углеродных атомов, находящихся по разные стороны от углеродных атомов двойной связи в исходном соединении **356**, меняется на *цис*-. Удаление этоксикарбонильной группы при нагревании гетероцикла **357** с  $\text{Bu}_4\text{NF}$  приводит к тетрагидрокарбазолу **358** с выходом 39% на две стадии <sup>[244]</sup>. Эта работа имела своё продолжение в публикации <sup>[245]</sup> других авторов при получении производных дибензофурана или тетрагидрофенантридина.



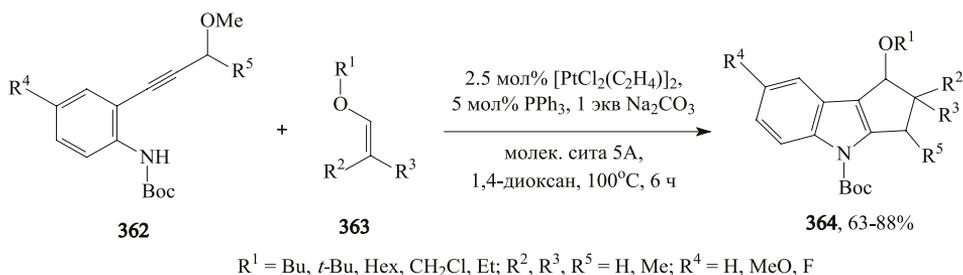
Двойная циклизация производного 2-этиниланилина **359** завершается образованием циклопента[*b*]индола **360** с выходом 67%. Этот продукт циклизации при данной длине метиленовой цепи ( $n = 1$ ) является единственным.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

При удлинении цепи на две метиленовые группы соединение циклогепта[*b*]индольного строения практически отсутствует, реакция останавливается на стадии образования гетероцикла **361** [246].

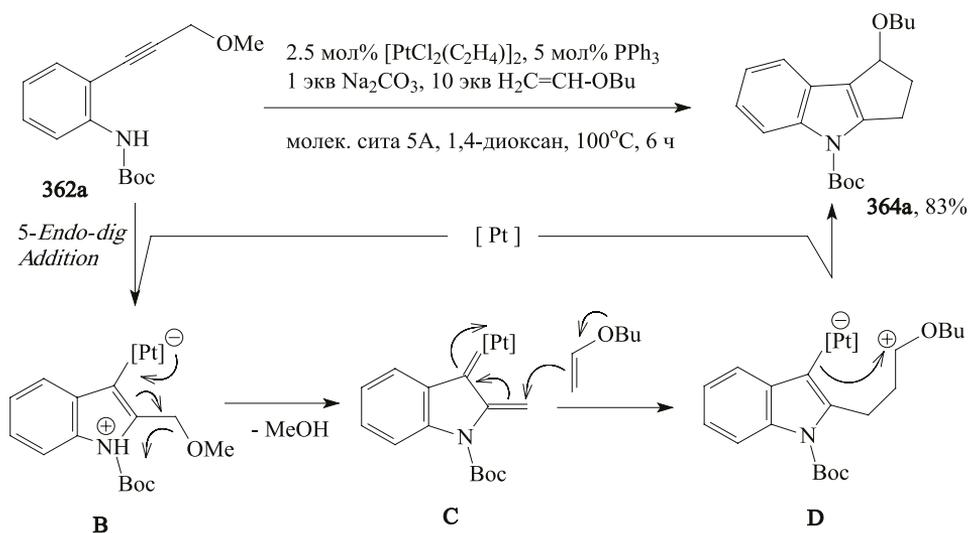


Эфиры пропаргилового спирта при взаимодействии с переходными металлами способны образовать карбеновые комплексы. Эти реакции могут использоваться и в синтезе различных циклоалка[*b*]индолов, при условии, если остаток пропаргилового эфира является *орто*-заместителем *N*-ациланилина. Исследования катализируемого солями двухвалентной платины генерирования ненасыщенных карбеновых комплексов на основе различных эфиров пропаргилового спирта интенсивно развиваются. Несомненно, это обогащает арсенал синтетических методов получения и циклоалка[*b*]индолов. Как правило, ненасыщенные карбеновые комплексы генерируются *in situ*, затем вступают в реакции [3 + 2]-циклоприсоединения с различными виниловыми эфирами. Взаимодействие соединения **362** с эфирами **363** в присутствии  $[\text{PtCl}_2(\text{C}_2\text{H}_4)]_2$  и  $\text{PPh}_3$  приводит к циклопента[*b*]индолам **364** с выходами 63–88% [247]. При использовании циклического дигидрофурилового эфира выход оказался несколько ниже (63%) по сравнению с нециклическими аналогами. По этой же схеме получены производные бензофурана, реакция метилового эфира 3-(2-гидроксифенил)-пропаргилового спирта с данным платиновым катализатором и лигандом протекает в более мягких условиях (при комнатной температуре, 10 мол% соли платины и 20 мол%  $\text{PPh}_3$ ).



Вероятный механизм образования соединения циклопента[*b*]индольной структуры **364** предложен на примере катализируемой циклоконденсации

бутилвинилового эфира с пропаргиловым эфиром **362a**. Под действием соли Pt(II) алкиновый фрагмент электрофильно активируется и подвергается нуклеофильной 5-*endo*-атаке атомом азота, что приводит к интермедиату **B** в виде цвиттер-иона. От этого иона отщепляется метокси-группа, а от атома азота уходит протон, при этом образуется ненасыщенный карбеновый комплекс **C**. Последний подвергается нуклеофильной атаке бутилвинилового эфира по  $\beta$ -углеродному атому  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбенового остатка, в результате чего генерируется интермедиат **D**. Внутримолекулярная нуклеофильная атака по оксониевому углероду завершает образование продукта циклопента[*b*]индольной структуры **364a**, катализатор регенерируется.

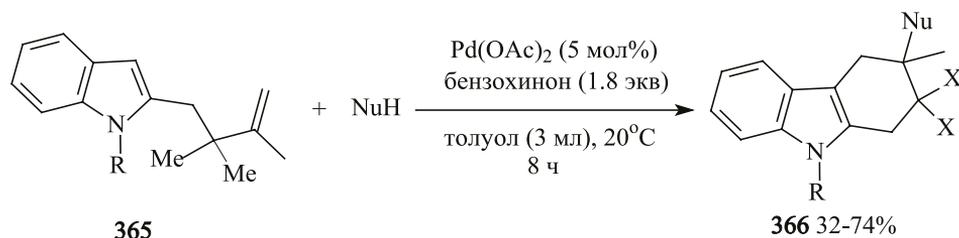


## 2. Образование циклоалка[*b*]индола из производных 2- или 3-алкенил-, или алкинилиндолов

Фрагмент алифатической цепочки, в которую встроена олефиновая, может находиться как при углеродном атоме  $\text{C}^2$ , так и при атоме  $\text{C}^3$  индольного цикла. Выходы продуктов реакций при использовании таких алкенилированных производных индола в качестве исходных соединений при получении циклоалка[*b*]индолов колеблются в широких пределах. Если в растворе есть карбоновые кислоты или фенол, реакции могут проходить как ацилосилирование двойной связи  $\rightarrow$  последующая циклизация под действием ацетата палладия. Из 2-(3-алкенил)индолов **365** в присутствии бензохинона в этих реакциях образуются тетрагидрокарбазолы. Если при атоме азота находится электроноакцепторная группа, то продукт циклизации не образуется. Выходы тетрагидрокарбазолов **366** составляют 32–74%. В случае применения в качестве нуклеофильной компоненты акриловой, пропионовой или

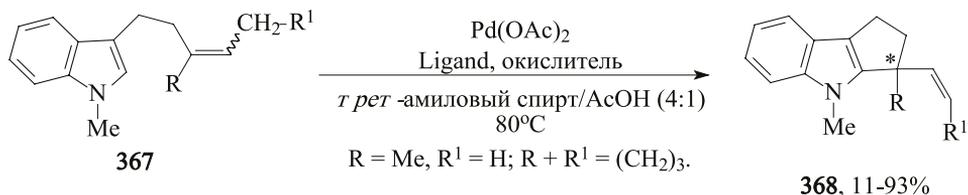
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

бензойной кислот выходы индолов **366** не превышают 32–42% [248]. Сравнить предпочтительность ацилоксилирования двойной связи и реакции непосредственной циклизации по индольному кольцу не представляется возможным по причине отсутствия такого исследования.



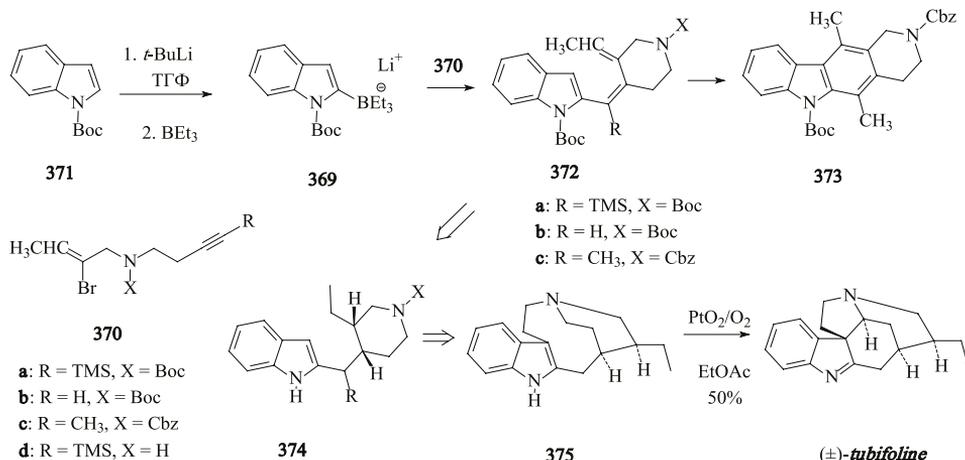
$\text{R} = \text{H, Me, PhCH}_2; \text{NuH} = \text{CH}_3\text{COOH, BrCH}_2\text{COOH, ClCH}_2\text{COOH, CH}_2=\text{CHCOOH, EtCOOH, PhCOOH, } \alpha\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH, C}_6\text{F}_5\text{OH.}$

Окислительная циклизация 3-алкенил-*N*-метилиндолов **367** под действием ацетата палладия в присутствии производных 2-(2-пиридил)-1,3-оксазола в качестве лиганда (в данных публикациях оптически активных оксазолов) в атмосфере кислорода приводит к циклопента[*b*]индолам **368**, в некоторых случаях с хорошими выходами [249]. Соединение **368** образуется независимо от геометрии двойной связи алкенильного звена исходного индола **367**. При этом отмечено влияние природы лиганда и геометрии двойной связи на выход и оптическую обогащённость циклопента[*b*]индолов **368**. Дополнительно к кислороду, выступающему как окислитель для генерирования  $\text{Pd}^{2+}$ , авторы работ [250, 251] добавляли 1 экв  $\text{PhCO}_3t\text{-Bu}$  или 1,4-бензохинон.

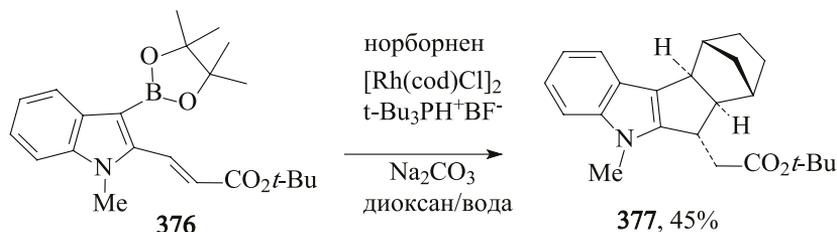


$\text{Ligand} = \text{E} \text{---} \text{C}_5\text{H}_3\text{N} \text{---} \text{C}_2\text{H}_3\text{NO} \text{---} \text{R}^2$ 
 $\text{R}^2 = \text{Ph, Bn, } t\text{-Bu, } i\text{-Pr;}$ 
 $\text{E} = \text{H, CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Et, CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3.$

Катализируемая палладием тандемная реакция циклизации с последующим кросс-сочетанием, в которой используется индолилгидроборат **369**, как пишут авторы, универсальный подход к поколению 2-(4-пиперидинилметил)индолов, которые могут использоваться для получения алкалоида ( $\pm$ )-*tubifoline*. Есть стадии с низкими выходами. Лучший выход, достигнутый при кросс-сочетании индолилбората с аминокенином **370**, около 56% [ $\text{Pd(OAc)}_2$ , 60°C]. Наличие на некоторых других стадиях не селективных превращений, в результате которых осложняется выделение продуктов реакций, снижает продуктивность схемы [252].

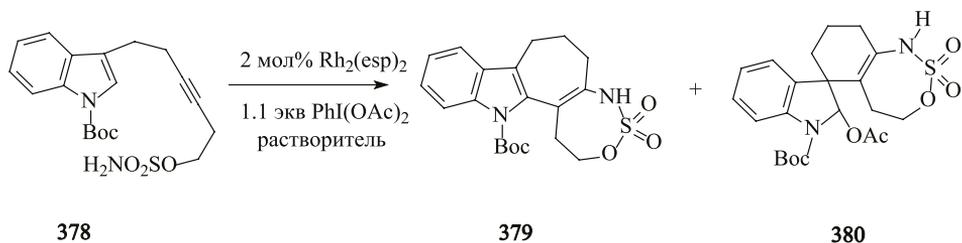


Отмечено, что именно на стадии замещения бора наблюдаются низкие выходы продуктов реакции независимо от используемой каталитической системы. При взаимодействии борсодержащего производного индола **376** с норборненом, катализируемом комплексом родия в присутствии 6 мол%  $t\text{-Bu}_3\text{PH}^+\text{BF}_4^-$  и 2 экв  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , образуется единственное соединение **377** с удовлетворительным выходом. Тогда как аналогичная реакция для бензтиофенового аналога соединения **376** является более продуктивной (76%)<sup>[253]</sup>.

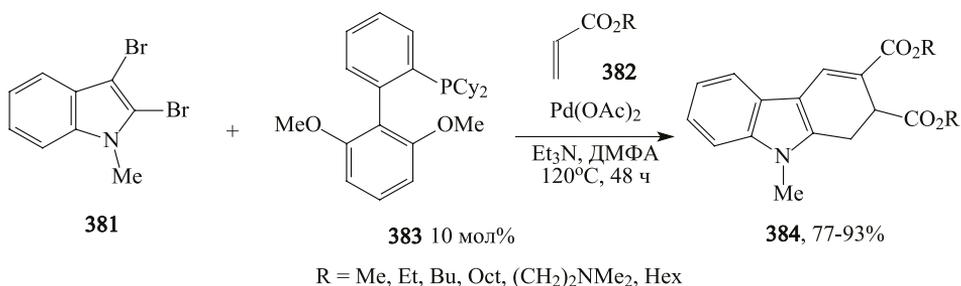


При нагревании аминосульфоната 6-(3-индолил)-3-гексинилового спирта **378** в толуоле в присутствии  $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -тетраметил-1,3-фенилдипропионата родия [на схеме обозначен как  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ ] приводит к производному циклогепта[b]индола **379** с выходом 68%. При проведении реакции в хлористом метиле при 40°C образуется смесь соединений **379** и **380**. Добавление в этих условиях в реакционную среду 1 экв уксусной кислоты способствует формированию в основном спиросоединения **380** с выходом 80%. Очевидно, что предполагаемые механизмы внутримолекулярных превращений соединения **378**, проходящие без потери протонов, достаточно сложные. Вероятно, циклизация начинается со стадии изомеризации тройной связи ацетиленового фрагмента в алленовую<sup>[254]</sup>.

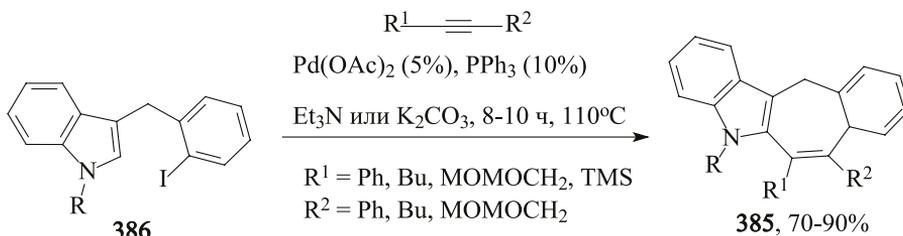
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители



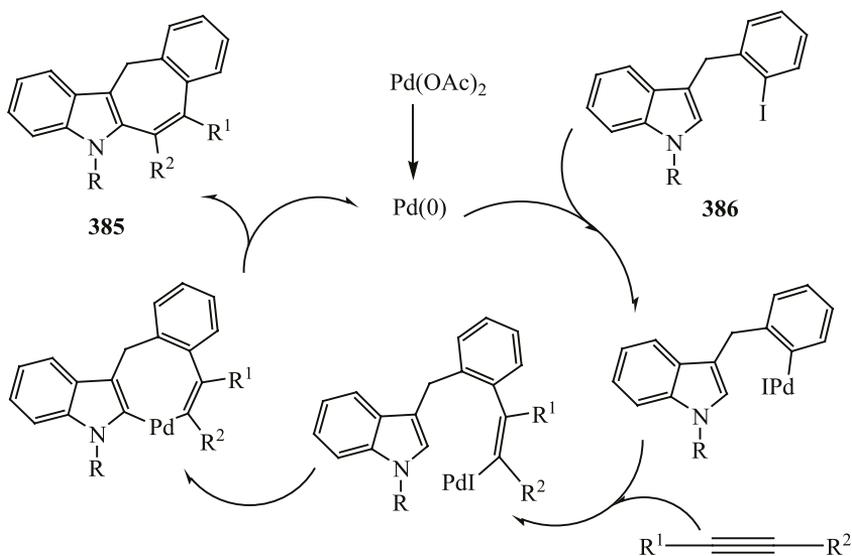
При построении аннелированного кольца на стороне [b] индола хорошо зарекомендовали себя 2,3-дигалогениды последнего. К примеру, эфиры дигидрокарбазолдикарбоновой кислоты могут быть получены катализируемой комплексами палладия реакцией дигбромида **381** с эфирами акриловой кислоты **382**. Лучшим катализатором признан ацетат палладия (5%) в присутствии дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина **383** в качестве лиганда. При взаимодействии дигброминдола **381** с эфирами акриловой кислоты **382** в этом случае образуются дигидрокарбазолы **384** с хорошими выходами. Что характерно, получаемые в достаточно жёстких условиях эфиры **384** в ходе реакции не подвергаются ароматизации. Для проведения ароматизации этих соединений требуется значительное изменение условий. Из дигидрокарбазольного предшественника **384** эфиры 2,3-карбазолдикарбоновой кислоты образуются только при кипячении в ксилоле в присутствии Pd/C <sup>[255]</sup>.



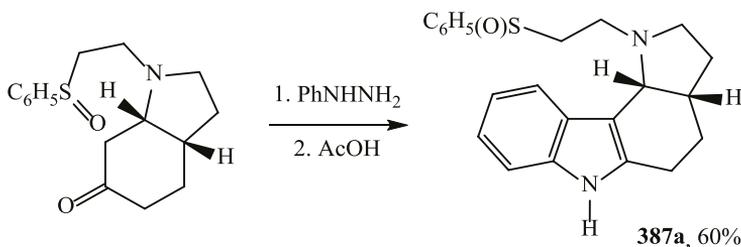
Ещё один способ получения соединений с циклоалка[*b*]индолым остовом – межмолекулярная реакция алкинов и галогенпроизводных замещённого индола. Этот процесс осуществляется под действием ацетата палладия и приводит к гетероциклам **385**. В зависимости от природы заместителей R могут образоваться также 6/5/7/6- и 6/5/5/6-гетероциклические системы <sup>[256]</sup>. Механизм реакции, вероятно, состоит из нескольких стадий, включающих катализируемое палладием каскадные этапы карбопалладирования/аннелирования 3-(2-идобензил)индолы **386** с различными симметричными и несимметричными ацетиленами.



Механизм образования семичленного кольца (направление 6/5/7/6-полициклическая система) согласуется с классическими представлениями об аналогичном взаимодействии ацетиленов с ароматическими соединениями и приведён в нижней схеме.

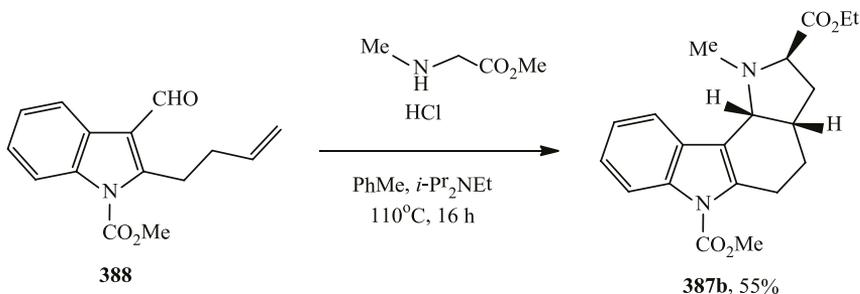


Соединение тетрациклической структуры - *cis*-октагидро-пирроло[3,2-*c*]карбазол **387** применяется как стартовое вещество при получении алкалоида (-)-диэтилибофиллидина, входящего в семейство ибофиллидиновых. Первый синтез соединения **387a** был осуществлён в 1996 году <sup>[257]</sup> реакцией фенилгидразина с соответствующей кетонной компонентой с последующей кислотнокатализируемой циклизацией по Фишеру <sup>[258]</sup>. При таком подходе выход пирроло[2,3-*c*]карбазола **387a**, составлял около 60%.

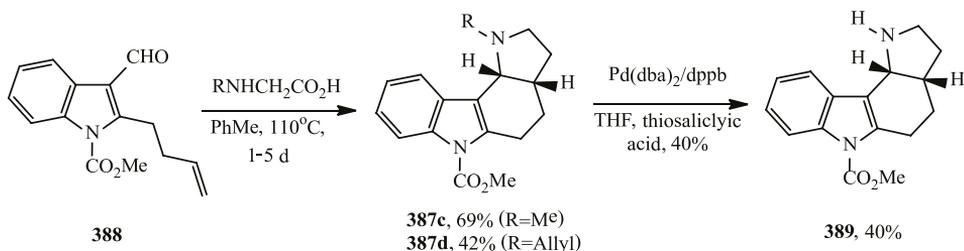


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

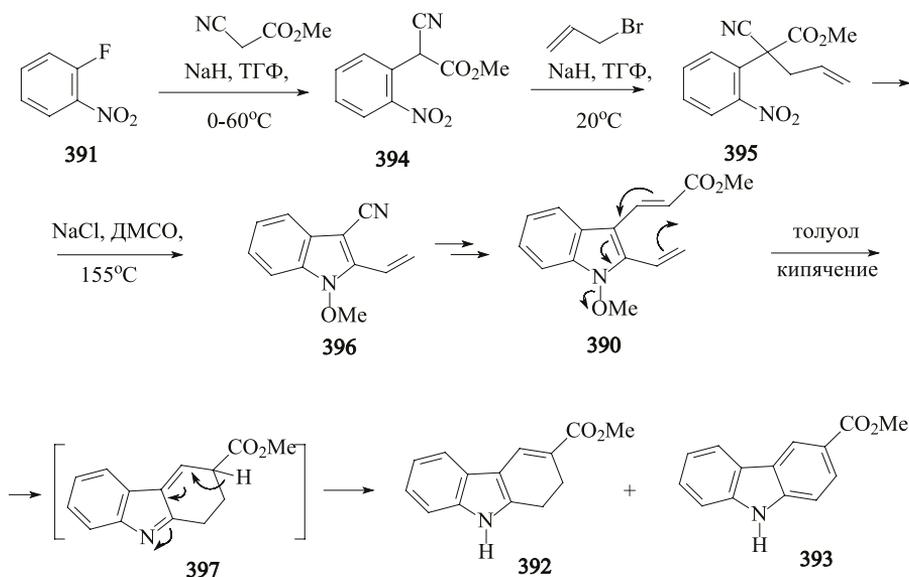
При кипячении 2-(1-бутен-4-ил)-3-индолкарбальдегида **388** с *N*-метил-, *N*-аллилглицином или этиловым эфиром *N*-метилглицина в толуоле также можно синтезировать в одной колбе тетрациклический остов **387**. Обнаружена зависимость природы заместителя при вновь образующемся пятичленном цикле от структуры глицина. Нагревание альдегида **388** с гидрохлоридом саркозина приводит к тетрациклу **387b**, в котором сложноэфирная группа сохраняется.



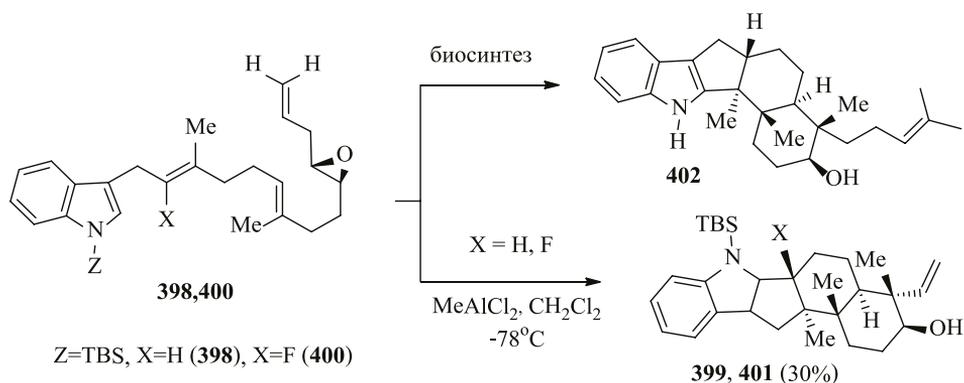
В продуктах же реакции, образующихся при нагревании индолилкарбальдегида **388** с *N*-метил- или *N*-аллилглицином, карбоксильная группа отсутствует. В случае *N*-метилглицина выход тетрацикла **387c** несколько выше, однако, есть определённые трудности при последующем удалении метильного фрагмента. Аллильная же группа соединения **387d** удаляется перемешиванием с тиосалициловой кислотой в ТГФ в присутствии каталитических количеств Pd(dba)<sub>2</sub>/dppb<sup>[259]</sup>. Соединение **389** является фармакологически ценным объектом. Известны лекарственные композиции на основе ряда замещённых октагидропирроло[3,2-*c*]карбазолов, которые могут использоваться для лечения некоторых заболеваний (см., к примеру, *патент* РФ 2492172, <https://www.freepatent.ru/patents/2492172>).



Не каталитические реакции образования дигидрокарбазолов из олефин-замещённых производных индола встречаются сравнительно редко. Соединение **390**, полученное из *o*-фторнитробензола **391** с общим выходом 17% на 5 стадий, при нагревании в толуоле даёт дигидрокарбазол **392** с ощутимой примесью метил-3-карбазолкарбоксилата **393**<sup>[44]</sup>. Реакция замыкания цикла сопровождается деметоксилированием. В этой реакции катализаторы для циклизации не используются.



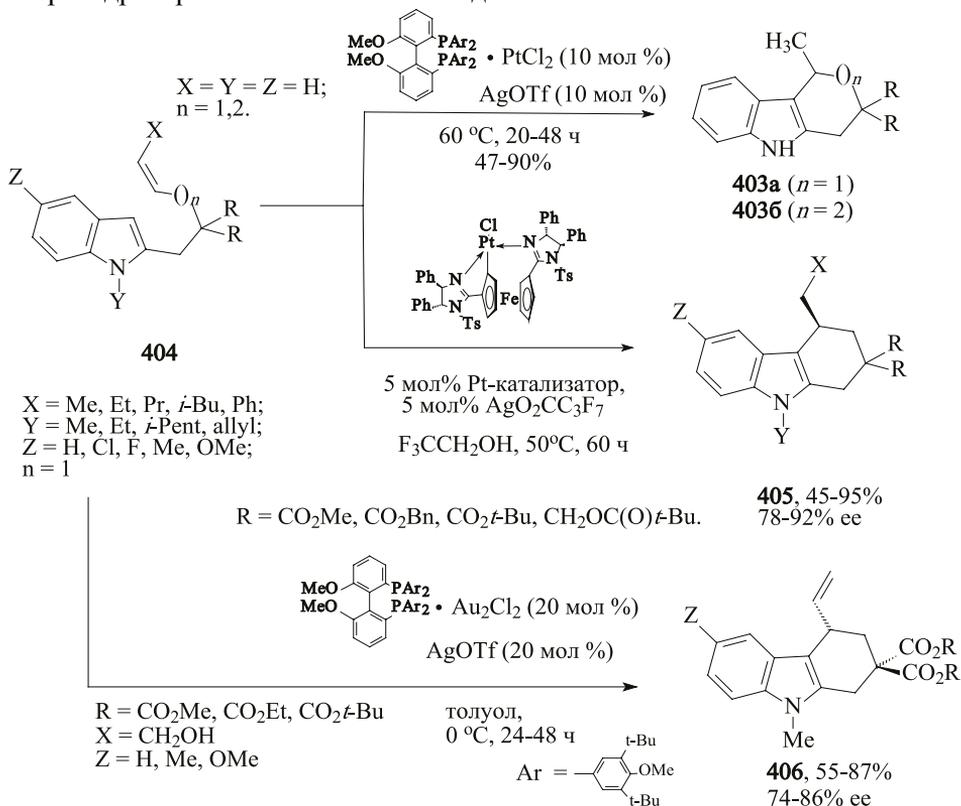
Примеров циклизации под действием катализаторов встречается значительно больше. Дихлорид метилалюминия может использоваться для осуществления полициклизации индолилзамещённых олефинов с не сопряжёнными связями. При взаимодействии производного индола **398** с 1.1 экв MeAlCl<sub>2</sub> при низких температурах образуется соединение **399**. Исследования проведены с целью идентификации индолодитерпенового алкалоида *Emindole SA*, выделенного из растения (мицеллы) *Emericella striata* <sup>[260]</sup>. Циклизация фторпроизводного **400** под действием этого катализатора приводит к фторированному аналогу **401** <sup>[261]</sup>.



Хорошие результаты получены при использовании катализаторов на основе золота или платины. При взаимодействии 2-пентенил- или 2-гексенил-индолов **404** с комплексным соединением платины [(*S*)-3,5-ди-*tert*-бутил-4-метокси-МеОВiPHEP]PtCl<sub>2</sub> при 60°C в присутствии трифлата серебра

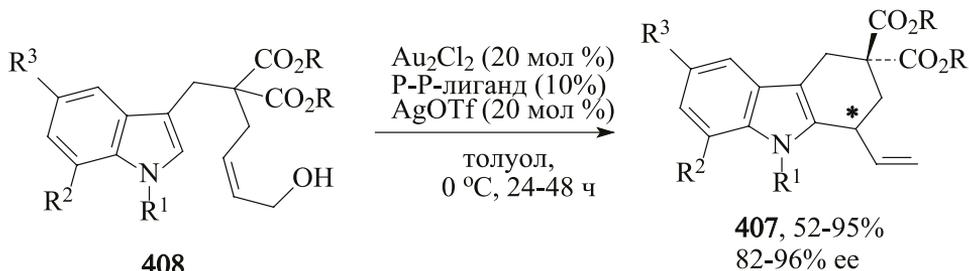
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

образуются циклоалка[*b*]индолы **403а,б** [262]. При вовлечении в эту реакцию индола **404** ( $R + R = \text{CO}_2\text{Me}$ ) получены диастереомерные тетрагидрокарбазолы **405** в соотношении *цис:транс*-изомеров 9 : 1 (94%). В то время как применение в качестве катализатора 2 мол%  $\text{PtCl}_2$  с добавлением  $\text{HCl}$  (5 мол%) способствует изменению соотношения диастереомеров на 1 : 2 при общем выходе 98% [263]. При действии на производные индола **404** биметаллической системы, состоящей из железоплатинового катализатора, с добавлением в реакционную смесь перфторбутирата серебра, образуются соединения **405** с выходами от хорошего до высокого (оптическая чистота 78–92%). Сравнительно низкие выходы продуктов 45–70% зафиксированы в случае заместителей  $X = i\text{-Bu}$ ,  $\text{Ph}$ , *allyl*, а также когда группа  $R = \text{CH}_2\text{OC}(\text{O})t\text{-Bu}$  (*ee* 78–89%). В метаноле,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,4-диоксане, ацетоне или нитрометане реакция не идёт [264]. Внутримолекулярное алкилирование по Фриделю-Крафтсу производных индола **404** в присутствии  $\text{Au}_2\text{Cl}_2$  приводит к 4-винилтетрагидрокарбазолам **406**. В случае заместителя  $Z = \text{MeO}$  выход тетрагидрокарбазола **406** снижается до 55% [265, 266].



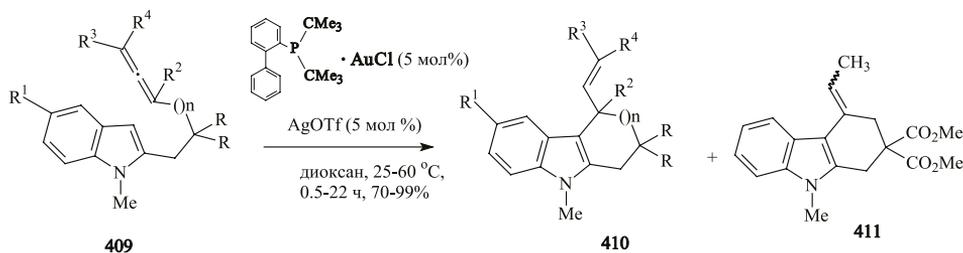
Известные реакции катализируемого комплексами металлов  $\text{C}^2$ - или  $\text{C}^3$ -алкилирования индола алкенами часто используются и в синтезе циклоалка[*b*]индолов. При применении вышеназванной каталитической системы из хлорида золота при получении тетрагидрокарбазолов **407** из произво-

дних индола **408** в некоторых случаях выходы и энантиобогащённость достигают 95–96% [265, 266].



R = Me, Et, *t*-Bu; R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = H, Me, Br, Cl, OMe, OBn.

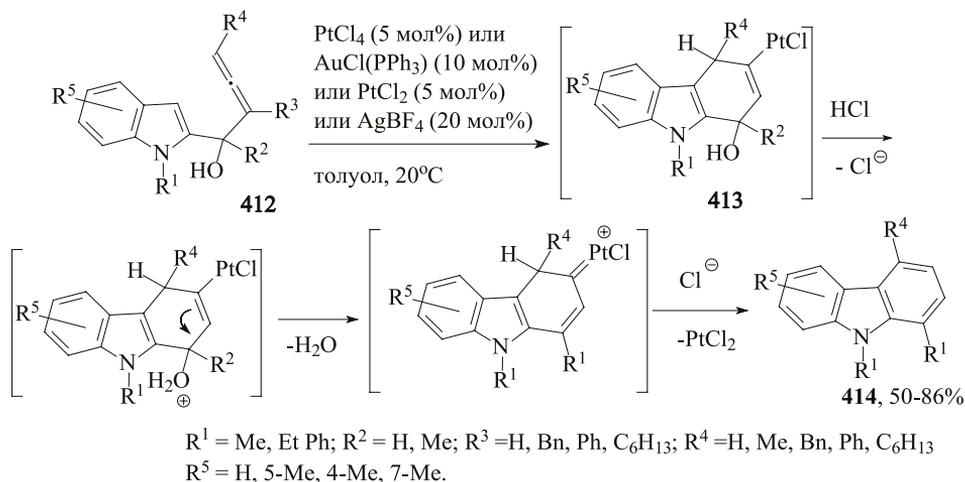
Для карбоциклизации 2-алленилзамещённых индолов **409** эффективной оказалась каталитическая система, составленная из Au[P(*t*-Bu)<sub>2</sub>(*o*-бифенил)]Cl и трифлата серебра (смесь 1 : 1). При её использовании достигается полная конверсия исходного вещества и высокая *регио*-селективность, гетероцикл **410** в некоторых случаях образуется с выходом 99%. Применение только PtCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>4</sub> или смеси AuCl<sub>3</sub>/AgOTf приводит к соединениям **410** и **411** в различных соотношениях, при этом конверсия исходного аллена составляет 20–92% [267].



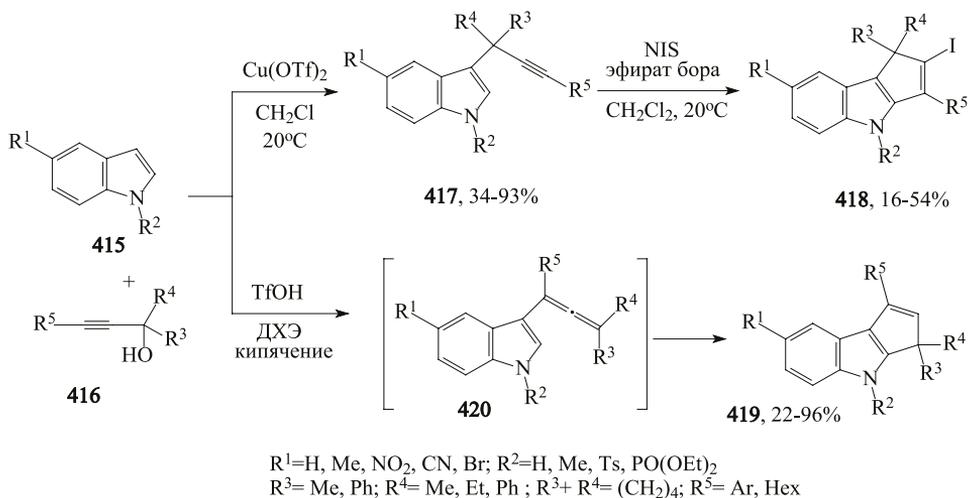
n=1, R = CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>OH или R+R=CO<sub>2</sub>Me; R<sup>1</sup> = H, OMe или F; R<sup>2</sup> =H или Me;  
R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, Me или R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Me или Me(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
n=2, R = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> =R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H

В реакцию C-C-циклообразования вступают также алленилзамещённые индолы, у которых алленовая группа отделена от индола лишь одним звеном *sp*<sup>3</sup>-гибридизованного углеродного атома. Структурные особенности алленильного фрагмента и наличие OH-группы сказываются на последующих трансформациях, происходящих после завершения образования циклогексенового кольца. Циклизация 1-(индол-2-ил)-2,3-алленолов **412** в присутствии PtCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>4</sub>, AuCl, а также AgBF<sub>4</sub>, завершается ароматизацией 1,4-дигидрокарбазолов **413**. Вероятно, ароматизация в карбазолы **414** проходит через стадии последовательного элиминирования [268].

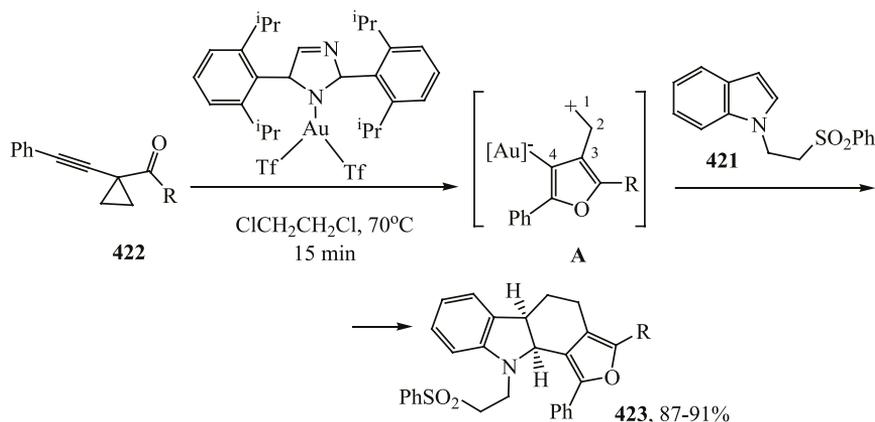
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



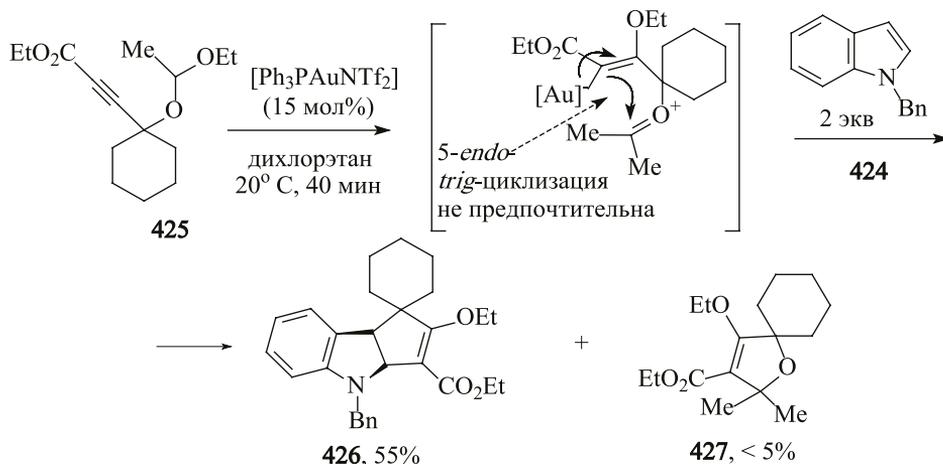
Реакцией индолов **415** с производными пропаргилового спирта **416** в присутствии трифлата меди в мягких условиях получены 3-пропинилиндолы **417**, которые при взаимодействии с *N*-иодсукцинимидом склонны к карбоциклизации в 2-иод-1,4-дигидроциклопента[*b*]индолы **418**. Продуктивность последней реакции зависит от природы заместителей при ацетиленовой группе. Лучший выход достигнут при использовании в качестве ацетиленового спирта **416** производного флуорена ( $\text{R}^3 + \text{R}^4 = \text{флуорен-9-ил}$ ). Обе реакции протекают в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре. Если индолы **415** с пропаргиловыми спиртами **416** взаимодействуют при кипячении в дихлорэтане в присутствии TfOH, то продуктами реакции оказываются производные 3,4-дигидроциклопента[*b*]индола **419**. Предполагается, что реакция проходит через стадию образования алленового производного **420** <sup>[269]</sup>.



При взаимодействии индола **421** (3 экв) с кетоном **422** (0.1 моль/литр) в дихлорэтане в присутствии каталитических количеств  $\text{IPrAuNTf}_2$  (5-мол%) получены карбазолы **423** ( $\text{R} = \text{Ph}, \text{Me}$ ) [270]. Предполагается, что на первой стадии происходит раскрытие циклопропанового кольца под действием катализатора и образование фурана **A** (содержащий золото 1,4-диполь). При присоединении этого диполя к индолу **421** достраивается молекула **423**.



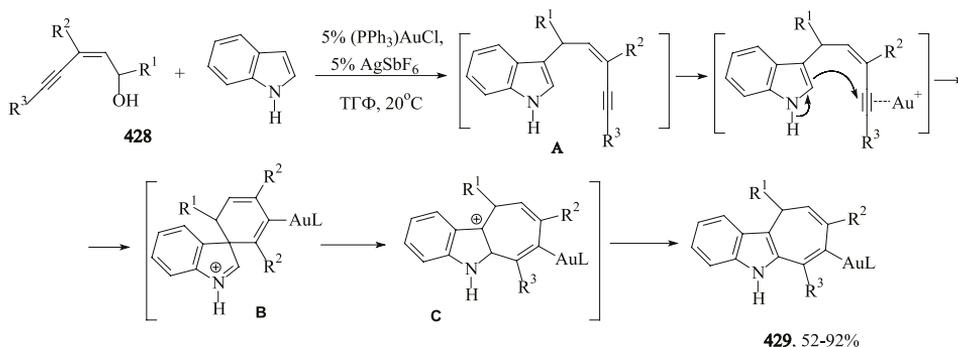
Реакция *N*-бензилиндола **424** с эфиром циклогексилпропаргиловой кислоты **425** под действием катализатора на основе комплекса золота проходит при комнатной температуре с образованием спиросочлененного с циклогексаном тетрагидроциклопента[b]индола **426**. Из двух возможных, направление *5-endo-trig*-циклизации оказалось менее предпочтительной и потому доля продукта внутримолекулярной трансформации самого алкина – соединения дигидрофуранового типа **427** не превышает 5% [271].



Взаимодействие (*Z*)-енинолов **428** с индолом в присутствии каталитической системы на основе золота и  $\text{AgSbF}_6$  проходит как тандемная реакция с

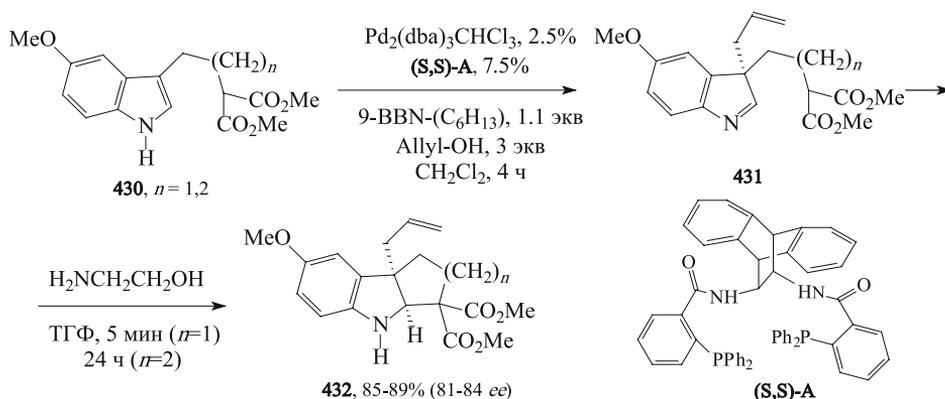
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

образованием дигидроциклопепта[*b*]индолов **429**. Единственный выпадающий из этой общей тенденции пример, когда заместители  $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ ,  $R^3 = \text{H}$ , то образуется производное карбазола. Предполагают механизм этой циклоконденсации (на начальной стадии она идёт с потерей молекулы воды), которая проходит через стадии алкенилирования индола в 3-алкенилзамещённое производное **A**, образование спироциклического интермедиата **B** и последующее расширение последнего в циклопепта[*b*]индолный катион **C**. При выбросе протона катион ароматизируется в золотосодержащий 5,10-дигидроциклопепта[*b*]индол **429** [272].

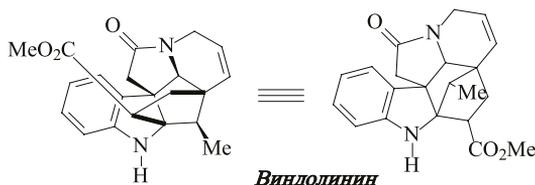
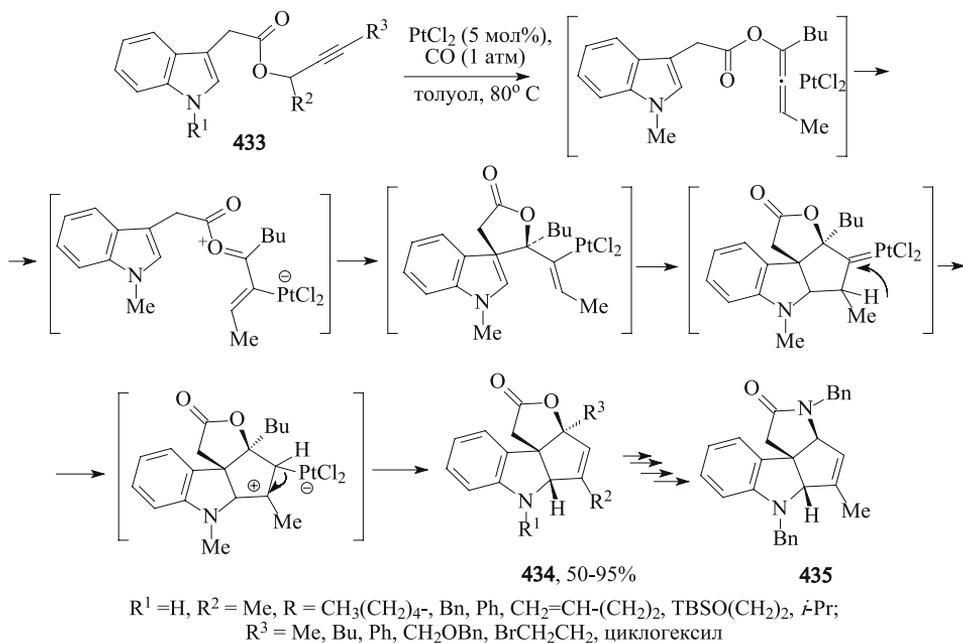


$R^1 = \text{Ar}$ , 2-тиенил;  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{OC}(\text{SiMe}_3)_3$ ;  $R^3 = \text{Ph}$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9$ .

Внутримолекулярные циклизации 3-(3-аллилиндоленил)замещённых эфиров карбоновых кислот также могут использоваться в синтезе соединений с циклоалка[*b*]индолным остовом. Перемешивание эфиров **430** и аллилового спирта с каталитическими количествами палладиевого катализатора и оптически активного лиганда (*SS*)-**A** в присутствии 9-BBN-( $\text{C}_6\text{H}_{13}$ ) приводит к индоленинам **431**, которые при добавлении этаноламина в ТГФ циклизуются в циклоалка[*b*]индолы **432**. Для образования гексагидрокарбазола требуется перемешивание в течение 24 ч, а циклопента[*b*]индол **432** получен за 5 мин [273].



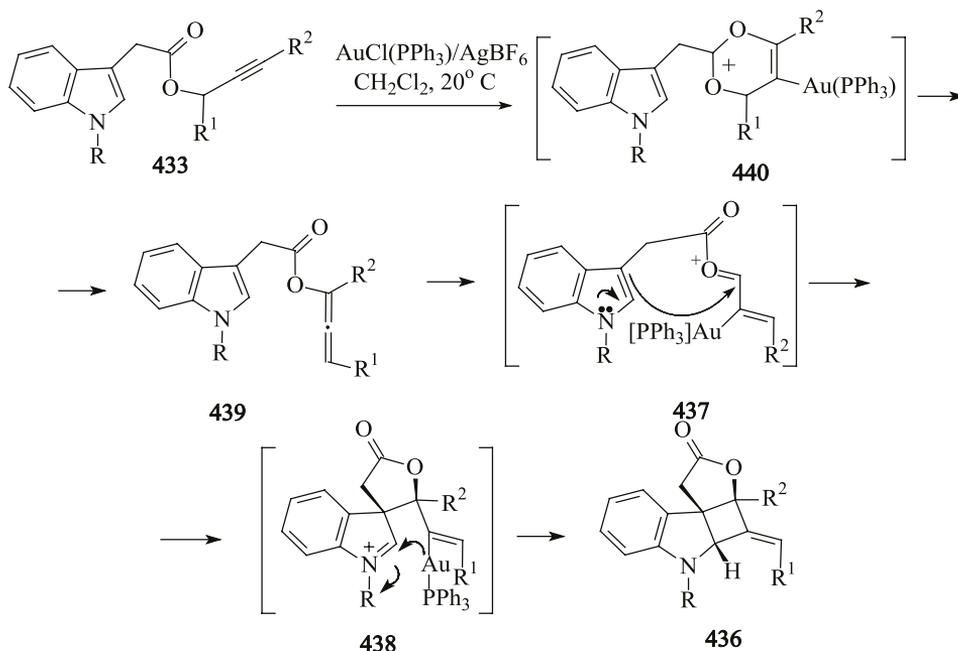
Последовательные превращения соединения **433** при действии каталитического количества  $\text{PtCl}_2$  в толуоле ведут к тетрациклам **434**. При добавлении в реакционную среду окиси углерода выходы продуктов циклизации в некоторых случаях доходят до 95% [274]. Дальнейшими превращениями (4 стадии) соединения **434** ( $\text{R}^1 = \text{Bn}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{OSi-}t\text{-Bu}_3$ ) получен гетероцикл с циклопента[b]индолным остовом **435** – предшественник алкалоида *виндолин* [275].



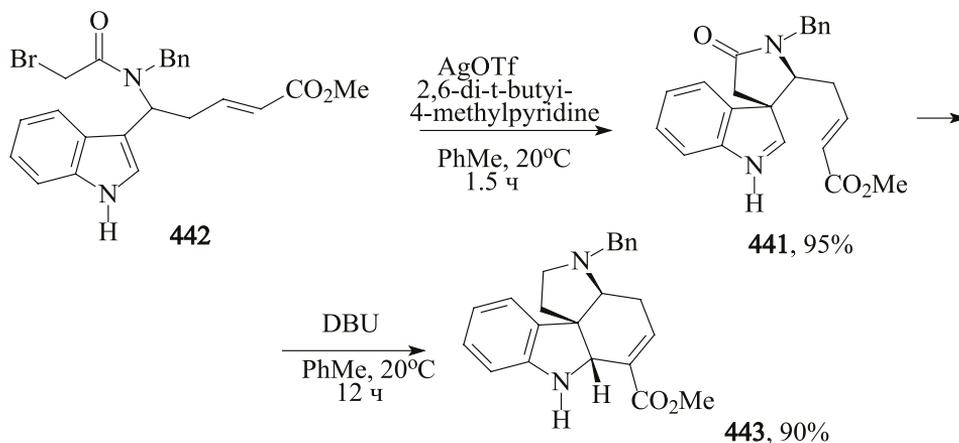
При применении для циклизации индолпропаргилового эфира **433** катализатора на основе золота обнаружился несколько иной механизм реакции циклообразования. В этом случае удаётся аннелировать к индолу второй из малых циклов – циклобутан. При перемешивании эфиров **433** в присутствии хлорида  $\text{Au}(\text{I})$ , трифенилфосфина и  $\text{AgSbF}_6$  при комнатной температуре образуются циклобута[b]индолы **436** с выходами 84–98%. [276]. Авторами предложен вероятный механизм и для этой реакции, согласно которому она проходит через стадию изомеризации тройной связи под действием комплекса золота и последующей тандемной циклизации **437** → **438** → **436**. Доказательством образования алленовой системы является соединение **439**, выделенный в случае эфира **433** ( $\text{R}^2 = \text{циклогексил}$ ). В остальных случаях

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

вещества с такими алленовыми фрагментами не зафиксированы. Установлено, что обработка этого аллена **439** солью Au(I) в течение 8 часов приводит к тетрациклу **436** с выходом 74%. Применение AuCl<sub>3</sub> ведёт к разложению данного соединения. Хотя, обработка соединения **433** (R<sup>2</sup> = циклогексил) 10 мол% этой соли в течение 10 мин при комнатной температуре приводит к алленильному производному **439** с выходом 52%. Примечательно, что присутствие в реакционной системе только ионов серебра не способствует образованию карбоциклического звена циклоалка[*b*]индолов.

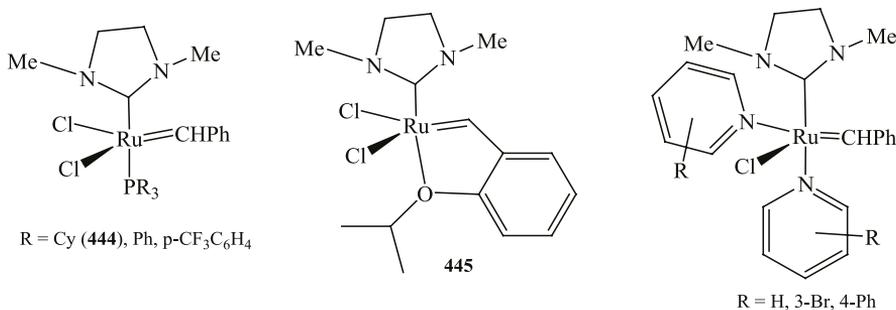


Обнаруженная авторами работы <sup>[277]</sup> внутримолекулярная реакция *аза*-Мориты-Байлиса-Гильмана спиросочлененного производного индола **441**, получаемого из соединения **442**, позволяет получить пирроло[2,3-*d*]карбазол **443** (90%, в ТГФ выход снижается до 83%). Циклизация осуществима лишь при использовании DBU в толуоле. Попытки применения Bu<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, диметиламинопиридина или DABCO в различных растворителях оказались безуспешными. Напомним, что при *аза*-варианте реакции Мориты-Байлиса-Гильмана происходит формирование новой С-С-связи при взаимодействии активированных алкенов с имидами в присутствии оснований Льюиса, таких как амины. В данном случае в качестве иминной компоненты выступает индолениновый фрагмент соединения **441**. Продуктивность одnoreакторного варианта этой циклизации с теми же реагентами составляет 70%.



### 3. Метатезис 2,3-диалкенилиндолов как метод получения циклоалка[b]индолов

Катализаторы метатезиса олефинов применяют для образования карбоциклического звена циклоалка[b]индола из 2,3-диалкенилзамещённых индолов. Лучшим катализатором в этих синтезах считается катализатор Граббса II-го поколения <sup>[278-281]</sup> – соединение **444**. Получение этого комплекса – многостадийный процесс, некоторые реакции проводятся в строго инертной атмосфере.

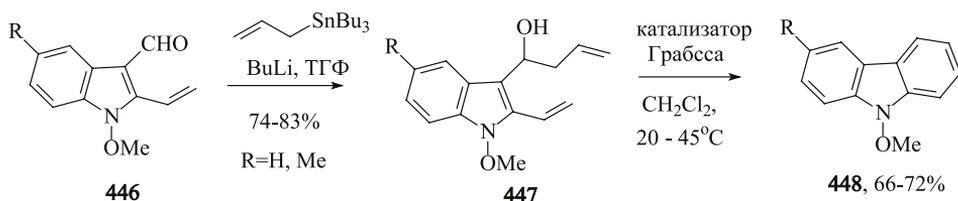


Возможно, вещества, получаемые с использованием этих катализаторов, никогда не найдут применения в медицине. По некоторым отзывам, работа с этим катализатором требует большого мастерства и терпения при очистке продуктов реакции из-за образования трудноочищаемой тёмной массы. В последние годы появились также другие катализаторы метатезиса, в которых присутствует карбеновый лиганд.

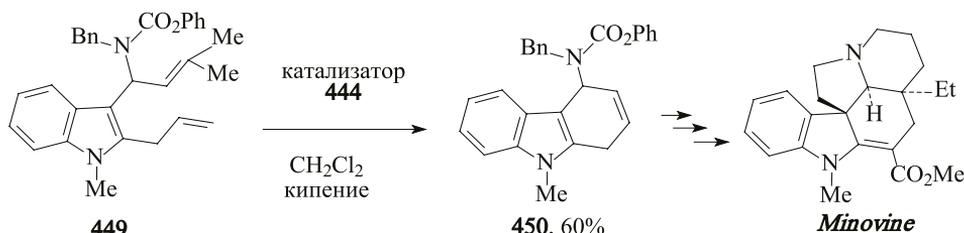
Реакции метатезиса обычно проводятся в дихлорметане, дихлорэтане или толуоле. Легко получаемые, реакцией индолилкарбальдегида **446** с трибутилловоаллилом в присутствии бутиллития, спирты **447** оказались не лучшими стартовыми веществами для выхода к производным функциона-

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

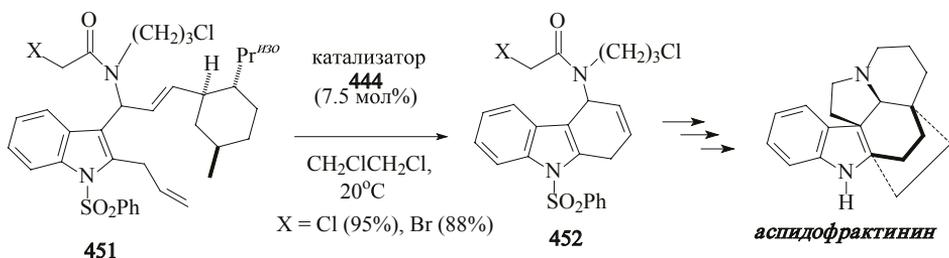
лизированного в положение  $C^4$  дигидрокарбазола. Наличие гидроксильной группы является фактором, запускающим процесс нежелательного окисления продукта карбоциклизации. Поэтому реакция метатезиса гомааллильного спирта **447**, сопровождаемого циклообразованием, завершается образованием карбазола **448** с выходом 66–72%<sup>[44]</sup>.



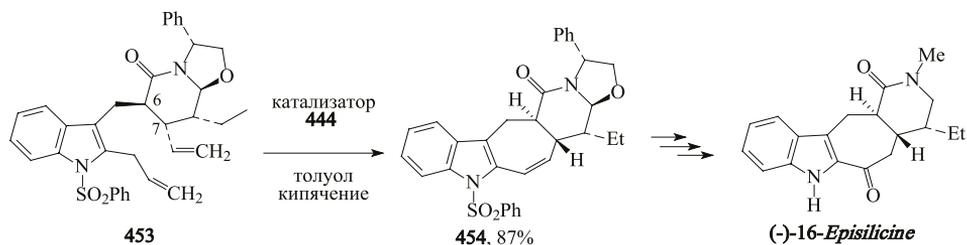
Как способ синтеза C-4-функционализированного дигидрокарбазола, взаимодействие индола **449** с прениламиновым фрагментом при атоме  $C^3$  и аллильной группой у атома  $C^2$  более удачен, потому что в этом случае последующая ароматизация не происходит. Реакция метатезиса приводит к дигидрокарбазолу **450**. Выходы продукта метатезиса других аналогов в зависимости от природы заместителей при атоме азота или у олефиновых фрагментов различаются<sup>[282–284]</sup>. Реакция метатезиса диена **449** проводится при кипении в хлористом метиле<sup>[283]</sup>.



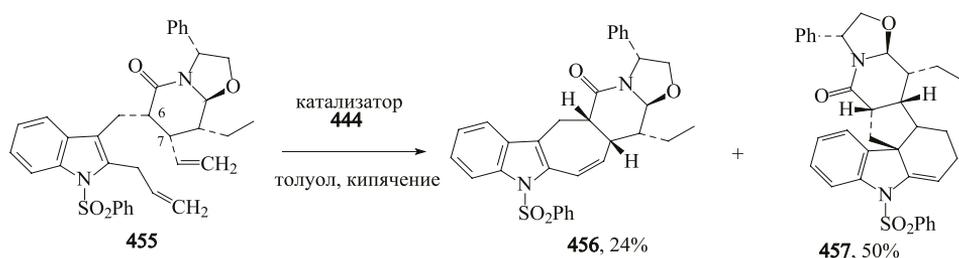
Существенное влияние на продуктивность реакции метатезиса аналогов соединения **449** оказывает природа заместителей при обоих атомах азота алкенильного звена. В реакциях метатезиса диенов **451** при получении 4-амидокарбазола **452** с применением данного катализатора достигаются выходы 88–95%, в зависимости от природы заместителя X<sup>[284]</sup>. Полученный таким способом дигидрокарбазол **452** находит применение в синтезе алкалоида *аспидофрактин*, первый синтез которого осуществили в 1976 году<sup>[285]</sup>.



В синтезе эрватамин-силициновых алкалоидов использовали сопровождаемый циклообразованием метатезис соединения **453** под действием катализатора **444**. Продуктивность реакции при многостадийном энантио-селективном полном синтезе представителя этого семейства (-)-16-эписилицина на одной из ключевых стадий циклозамыкания оказалась чувствительной к взаимной *цис*- или *транс*-ориентации заместителей при углеродных атомах C<sup>6</sup> и C<sup>7</sup>, выход пентацикла **454** достигает 86–87% [286].

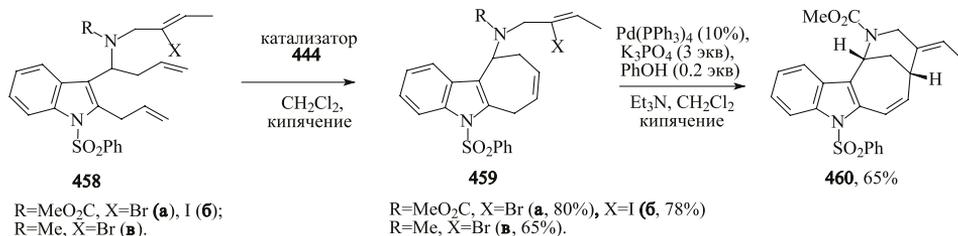


В случае *син*-ориентированных заместителей при этом пиперидиновом кольце из соединения **455** образуются гетероциклы линейной пентациклической **456** (до 24%) и ангулярной гексациклической структуры **457** (50%) [287].

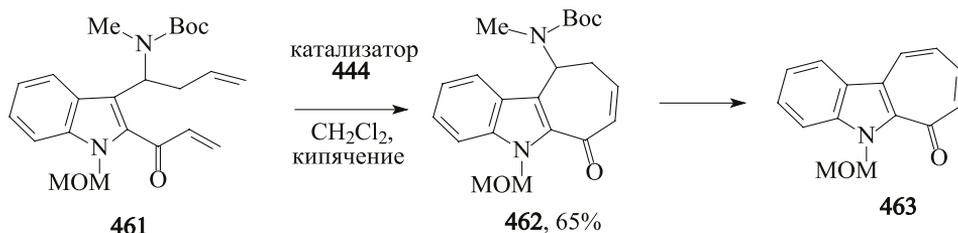


Циклопента[*b*]индолный остов эрвицина может быть получен в две стадии из триалкенилированного соединения **458**. Реакция метатезиса, сопровождаемая циклообразованием, приводит к трициклу **459**, из которого последующей циклизацией по Хеку получают тетрацикл **460** [288, 289]. Лучший выход тетрацикла **460** достигнут при использовании иодпроизводного **459б** и добавлении в реакционную среду фенола. В ряде случаев на стадии циклизации по Хеку, в зависимости от природы добавок в каталитическую систему, наблюдается неполная конверсия циклопента[*b*]индола **459**. Попытка ввести в реакцию циклизации по Хеку *N*-метильного аналога **459в** оказалась неудачной из-за образования сложной смеси соединений и не привела к ожидаемому продукту реакции [288].

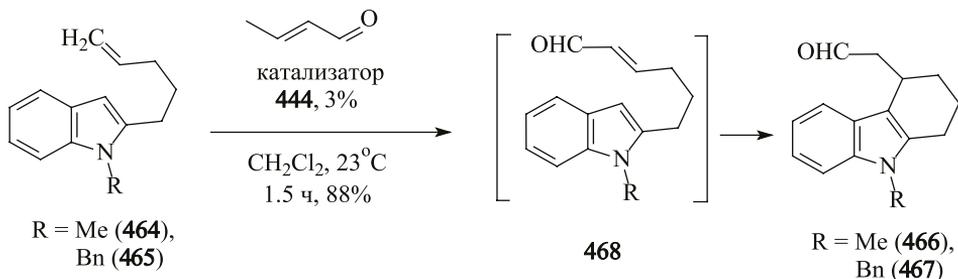
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители



Одной из проблем, которая возникает при применении катализаторов метатезиса олефинов для получения азотсодержащих гетероциклических систем, является последующее удаление защитной группы от атома азота. Поскольку всегда нужно вводить защитную группу, субстраты с не защищёнными атомами азота в эту реакцию вступают не так однозначно, как хотелось бы. При попытках удаления *трет*-бутоксикарбонильной группы полученного аналогичным способом из соединения **461** циклогепта[*b*]индолона **462** авторы <sup>[289]</sup> во всех случаях обнаруживали образование только тропона **463** как продукта элиминирования аминной группы.

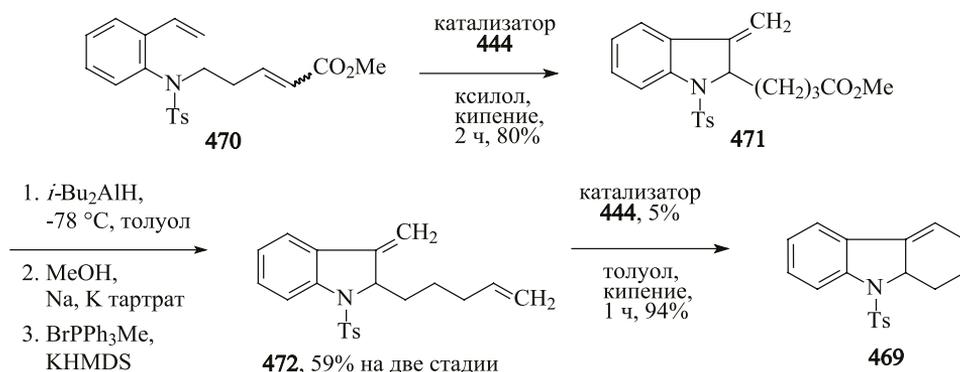


Катализатор Граббса толерантен к альдегидной группе. Тетрагидрокарбазолы с ацетальдегидным фрагментом в положении  $\text{C}^4$  можно получить в реакции кросс-метатезиса 2-(1-пентен-5-ил)индола **464** или **465** с кротоновым альдегидом в присутствии катализатора Граббса II-го поколения. При образовании тетрагидрокарбазолов **466**, **467** реакция проходит стадию образования промежуточных альдегидов **468**, которые из реакционной смеси не выделены <sup>[290]</sup>.



Тетрагидрокарбазол **469** с тозилльной защитной группой у атома азота с высоким выходом на последней стадии (94%) был получен в катализируе-

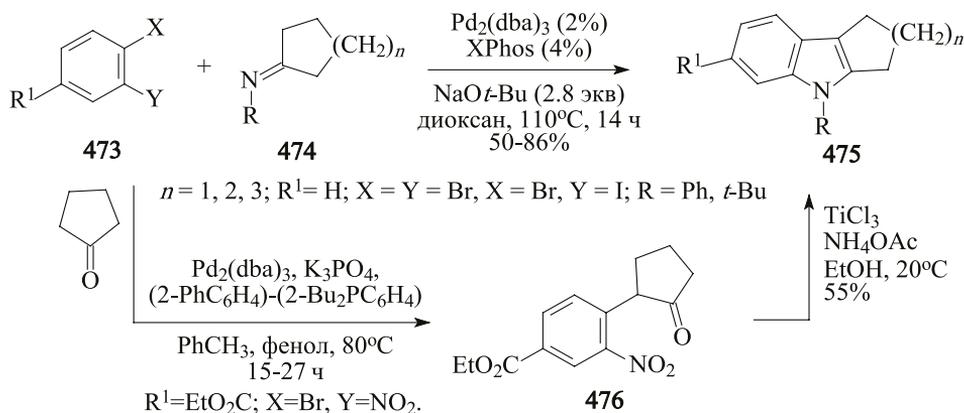
мой рутениевым комплексом реакции метатезиса, сопровождаемой циклообразованием тозилата **470** [291]. О способе удаления тозильной защиты в публикации информации нет.



#### 4. Образование циклоалка[*b*]индолов в реакциях 2-галогенаренов, 2-галогенанилинов и 2-галогеннитробензолов с циклоалканонами и циклоалкенами

Производные галогенбензола, аминобензола или галогеннитробензола часто используются для получения циклоалка[*b*]индолов. Использование каталитических систем на основе комплексов палладия при получении гетероциклов этого ряда в некоторых случаях позволяет синтезировать целевые соединения с практически количественными выходами. При реализации этого подхода обычно применяются циклоалкилкетоны, их имины или еноловые эфиры.

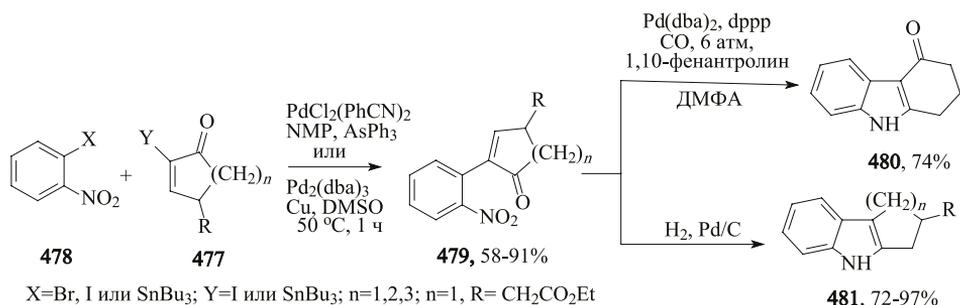
При нагревании дигалоидбензолов **473** с имидами **474** в сильнощелочной среде в присутствии дибензилацетоната палладия [ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ] (в качестве лиганда используют XPhos) образуются циклоалка[*b*]индолы **475** [292].



## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

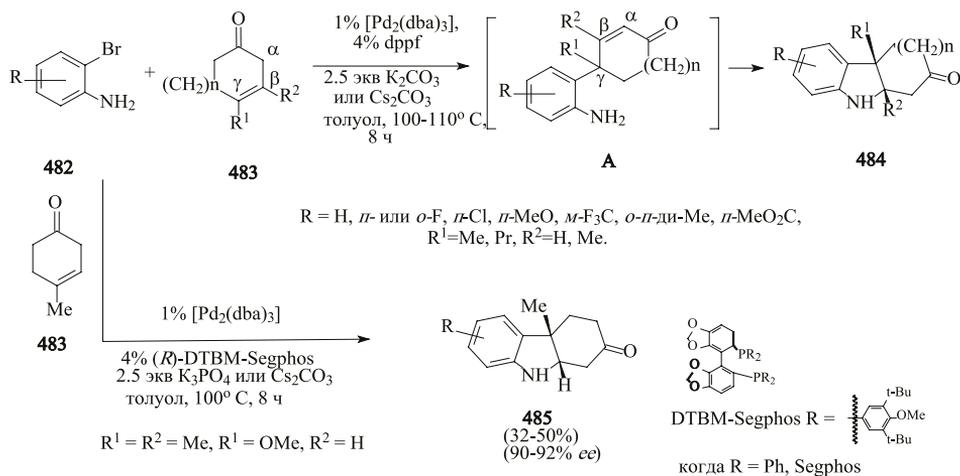
Для получения циклопента[*b*]индолов без заместителя у атома азота можно воспользоваться двухстадийной схемой синтеза, которая включает получение на первом этапе соединения **476**, из которого в условиях восстановления нитрогруппы затем образуется гетероцикл **475** [293].

Способы получения циклоалка[*b*]индолов по аналогичным схемам, включающим стадию получения циклоалкеноннитробензола на первом этапе, применяются часто. После тандемной реакции восстановления нитрогруппы и последующей внутримолекулярной конденсации образуется индол. Последняя стадия потери молекулы воды может быть и не каталитической [294-296]. Эти процессы могут проводиться как при действии кислотных катализаторов, так и другими способами. С помощью таких же каталитических реакций можно синтезировать карбазолы. Вторая стадия, восстановление и циклообразование, иногда также катализируется палладием. В приводимой ниже схеме на первом этапе из 2-иодциклогексенона **477** и 2-(*mpu*-бутилстаннил)-1-нитробензола **478** в присутствии хлорида  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ , трифениларсина и иодида меди в *N*-метилпирилонде, получают соединение **479** с хорошим выходом. Катализируемое дибензилацетонатом палладия восстановление нитрогруппы в присутствии CO и последующая циклизация соединения **479** приводит к 1,2-дигидро-4(3*H*)-карбазолону **480**. Кроме трибутилоловозамещённых бензолов авторы исследовали реакцию *орто*-бром- или *орто*-иоднитробензолов с 2-трибутилолово-1-циклогексаноном. В этом случае выходы производных циклогексенона **479** практически не отличаются от предыдущего. Катализируемое палладием на угле восстановление нитрогруппы и двойной связи кетона **479** водородом сопровождается циклизацией в циклоалка[*b*]индолы **481** [297].



Продуктивность реакций в некоторых случаях оставляет желать лучшего, тем не менее, в ряде случаев могут быть получены соединения, труднодоступные другими способами. В синтезе 4а,9а-гидрированных аналогов соединения **480** в реакции *орто*-броманилина **482** с циклоалкенонами **483** в присутствии дибензилиденацетоната палладия в качестве лиганда для катализатора использован 1,1'-бис(ди-*изо*-пропилфосфино)ферроцен (dppf). Подход эффективен в случае циклоалканонов с алкильными заместителями и позволяет получать продукты реакции **484** с выходами 50–81%. Реакция

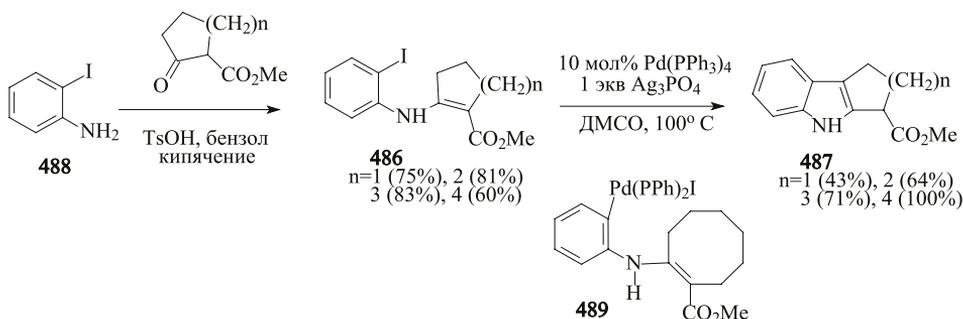
идёт через стадию катализируемого палладием  $\gamma$ -ариллирования, где образуется интермедиат **A**, последующее внутримолекулярное сопряжённое присоединение в котором приводит к индолину **484**. Используя в качестве хирального лиганда (*R*)-DTBM-Segphos, можно осуществить асимметрические синтезы производных 2-карбазолонов **485** с оптической чистотой 90–92% и с выходами 32–50%. В лиганде важную роль играют *трет*-бутильные группы в фенильном заместителе, при применении фенолфосфониевого лиганда Segphos, в котором нет *трет*-бутильных групп, оптическая чистота достигает лишь 41% [298].



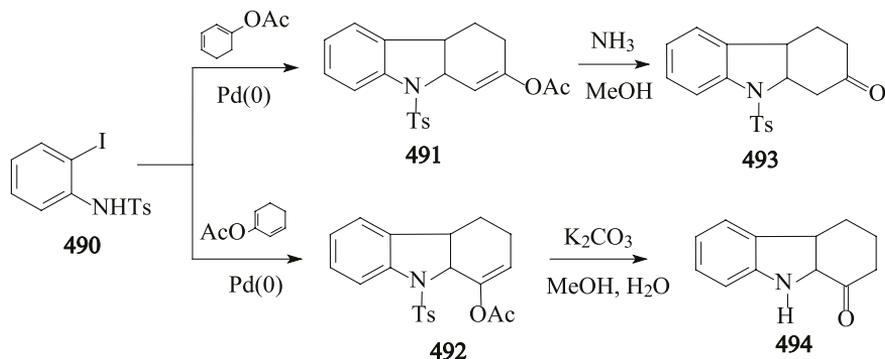
При получении циклоалка[b]индолов реакцией *орто*-галогенанилинов и циклоалканонов можно варьировать возможностью генерирования олефиновой связи в кетонной компоненте. Удачное сочетание в реакционной схеме amino- и кетогруппы позволяет в ходе взаимодействия легко наводить двойную связь и получить енамины. Последующие же катализируемые комплексами металлов внутримолекулярные циклизации таких енаминов в подавляющем большинстве случаев неизбежно приводят к целевым индольным структурам. Метилвые эфиры карбоновых кислот **486** могут быть синтезированы при взаимодействии метилвых эфиров циклоалкенонкарбоновых кислот с 2-галогенанилинами в катализируемых органическими кислотами реакциях с хорошими выходами [299,300]. Внутримолекулярная циклизация енаминов **486** под действием комплексов палладия в присутствии эквимолярного количества фосфата серебра приводит к циклоалка[b]индолам **487** с хорошими выходами [299,301]. Протекание реакции через стадию образования продукта внедрения палладия между арильным фрагментом и атомом йода является экспериментально подтверждённым фактом. Обработкой соединения **486** ( $n = 4$ ) эквимолярным количеством  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  получен кристаллический комплекс **489** с выходом 100%, нагревание которого с эквимолярным количеством  $\text{Ag}_3\text{PO}_4$  в диметилацетамиде при  $100^\circ\text{C}$  в

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

течение 35 ч приводит к индолу **487** (выход 25%)<sup>[300]</sup>. Из енамина **486** ( $n = 4$ ) в ДМСО в присутствии 10% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и 1 экв Ag<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> образуется гетероцикл **487** с количественным выходом. Гетероциклы с меньшим числом звеньев в цепи ( $n = 1,2,3$ ) синтезированы с выходами 39–59%<sup>[300]</sup>. При применении в качестве катализатора ацетата палладия или других комплексов палладия для получения 7-метоксициклопента[*b*]индола **487** выходы продукта реакции составили 29–44%, а из *para*-бензилоксианилина **486** гетероцикл **487** не получен<sup>[302]</sup>.



Региоизомерия в ацетоксидиенах оказывает существенное влияние на выход продуктов катализируемого палладием реакции кросс-сочетания 1- или 2-ацетокси-1,3-циклогексадиенов с тозиламидом **490**. Продуктивность реакции образования тетрагидрокарбазола **491** (75%) выше (изомер **492** получен с выходом 16%)<sup>[303]</sup>. Карбазолон **493** или **494** получают действием карбоната калия или NH<sub>3</sub> в MeOH.

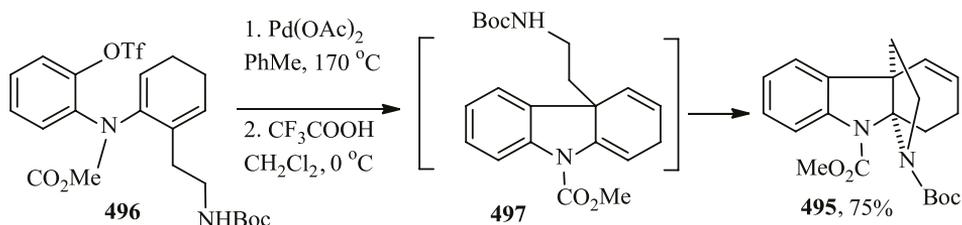


## 5. Образование циклоалка[*b*]индолов из *N*-циклоалкенил- и *N*-циклоалкиланилинов

Представители ряда *N*-алкенил-*N*-ариламинов – *ortho*-*O*-трифторметансульфониламинофенолы – используются в синтезе широкого набора бензконденсированных гетероциклов, в том числе и соединений, выделяемых из природных источников. В частности, тетрациклические соединения с 4а,9а-

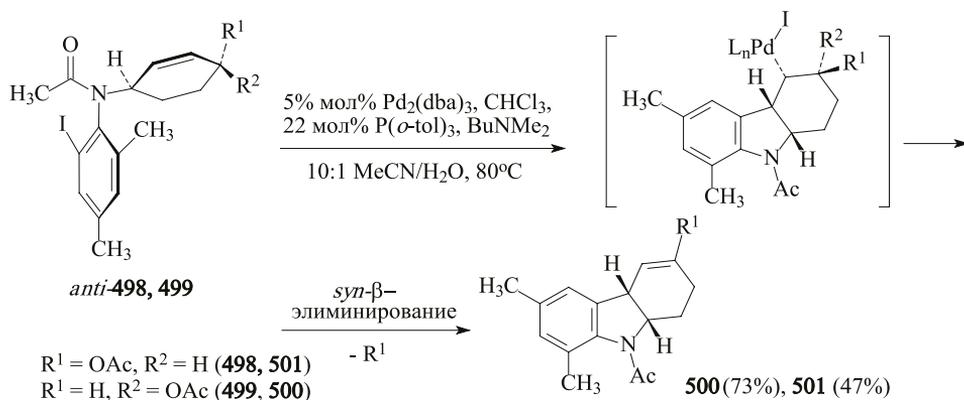
иминоэтанольными аннелированными кольцами были обнаружены в структуре акуамилиновых алкалоидов, среди которых имеются и обладающие высокой биологической активностью, в том числе обладающие как противоопухолевые.

Синтез предшественника алкалоида *Minfiensine* (затем и самого алкалоида), соединения с тетрагидрокарбазольным фрагментом **495**, осуществлён из енамина **496**. Реакция циклизации катализируется ацетатом палладия в присутствии (*S*)-4-*трет*-бутил-2-[2-(дифенилфосфинил)фенил]-4,5-дигидрооксазола. Условия реакции довольно жёсткие. После выдерживания при 170°C в микроволновом реакторе в течение 30 минут к полученному сырому продукту **497** добавляют избыток CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H при 0°C. Выход тетрацикла **495** составил 75% [304].

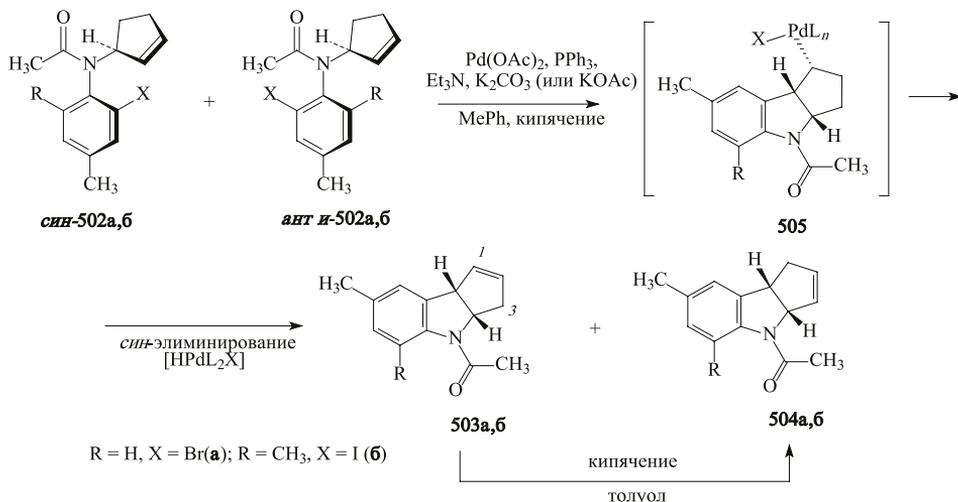


Возможности наведения 3,4-ненасыщенной олефиновой связи в циклогексеновом фрагменте тетрагидрокарбазола заложены также и во внутримолекулярных реакциях, проходящих по Хэку. Для получения аналогичных представителей тетрагидрокарбазолов можно использовать *N*-циклогексениланилины. Наличие хирального центра при аллильном атоме углерода обуславливает существование в таких соединениях атропоизомерных форм, оказывающих влияние на структуру продукта реакции. Наглядная демонстрация этому – нижеприводимый пример с участием *anti*-атропоизомера, где циклизация проходит под действием комплексов палладия. Исследования с применением *syn*-атропоизомеров не привели к продуктам циклизации. Каталитическая циклизация *anti*-атропоизомеров **498** и **499** осуществляется под действием Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> в присутствии тритолилфосфина и бутилдиэтиламина. Образующийся при циклизации палладийорганический интермедиат **A** подвергается последующему *syn*-β-элиминированию. Как установили авторы, взаимная ориентация атома азота и ацетоксигрупп существенно влияет на строение продукта реакции. Для атропоизомера *anti*-**499**, у которого α-аллильный протон и ацетоксигруппа имеют взаимную *транс*-ориентацию, циклизация протекает с отщеплением ацетоксигруппы. В тоже время, в аналогичных условиях из *anti*-атропоизомера **498** получен 3-ацетокситетрагидрокарбазол **501** с выходом 47% [305].

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

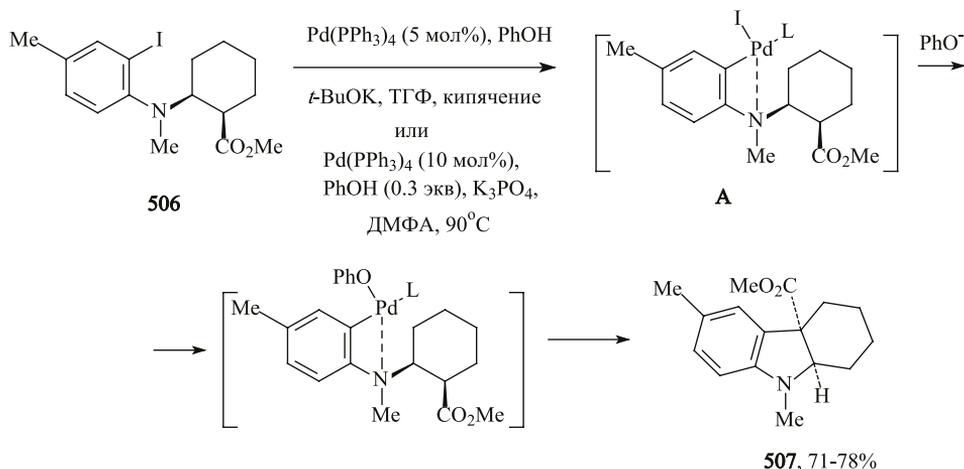


При кипячении соединения **502a** в толуоле в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  получены региоизомерные циклопента[*b*]индолы **503a** и **504a** в соотношении 3 : 1 (по данным ВЭЖХ). Циклизация по Хэку проходит через стадию образования 1-палладийзамещённого индолина **505**, в котором, как и в предыдущих случаях образования циклогекса[*b*]индолов, может осуществляться только *син*-элиминирование гидрида палладия. Аналогичная циклизация смеси *син*- и *анти*-атропоизомеров **502б** при действии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  в присутствии  $\text{PPh}_3$  и  $\text{KOAc}$  приводит к циклопента[*b*]индолам **503б** и **504б** в соотношении 2 : 3 с общим выходом 69% при конверсии 85%. Образование соединения **504** при циклизации анилада **502** происходит в результате термической изомеризации соединения **503** [306].



Образование циклоалка[*b*]индолов из ненасыщенных алкенилпроизводных анилина под действием широкого набора катализаторов изучено на довольно большом количестве объектов. Обнаружены катализируемые

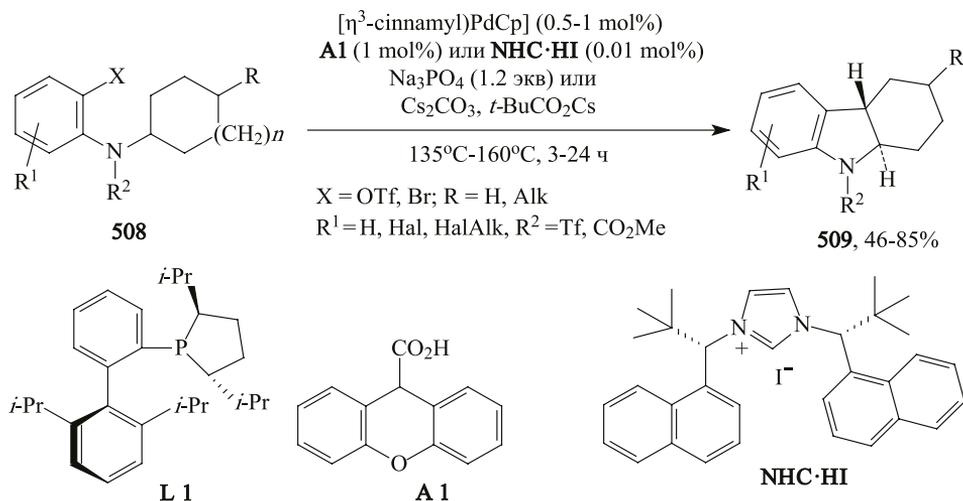
комплексами металлов трансформации также и насыщенных N-циклоалкиланилинов в циклоалка[b]индолы. В присутствии  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и фенолята калия соединение **506** претерпевает внутримолекулярное  $\alpha$ -ариллирование с образованием гексагидрокарбазола **507**. В данном случае <sup>[307]</sup> одним из промежуточных стадий многочисленных превращений является енолизация под действием щелочного реагента, что способствует протеканию внутримолекулярной реакции Хэка. По аналогии с ранее изученными подобными реакциями <sup>[308]</sup> для этой циклизации также предлагается первоначальное образование четырёхчленного азапалладиевого комплекса **A**. Предполагается, что при добавлении фенола происходит замещение атома галогена на группу PhO. При этом палладиевый комплекс становится более устойчивым по отношению к атакам карбоксильной группы. Кроме того, из-за внутримолекулярного взаимодействия фенольного лиганда и координированной карбонильной группы усиливается енолизация, что делает предпочтительным  $\alpha$ -ариллирование с образованием соединения **507**.



Механизм образования гетероциклических соединений из подобных систем с насыщенными циклоалкановыми заместителями может оказаться более сложным. На что указывают недавно проведённые работы, где в качестве циклоалкановых или алкановых фрагментов использовали циклопентан, пергидропиран, а также ряд низших ( $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ ) алканов. Причём, в соединении **508** нет фрагмента, который мог бы подвергаться енолизации с образованием ненасыщенной олефиновой связи в алкильном звене. Тем не менее, использование фосфиновых лигандов в комплексах палладиевой каталитической системы позволяет в этих реакциях получать соединения циклоалка[b]индольной структуры **509** с *транс*-сочленением колец <sup>[309]</sup>. Применение палладиевого катализатора (5 мол%) в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  или пивалата цезия и  $\text{NHC}\cdot\text{HI}$  (10 мол%) при 140–160°C в ксилоле или мезитиле приводит к аналогичным результатам. В этой системе при наличии в

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

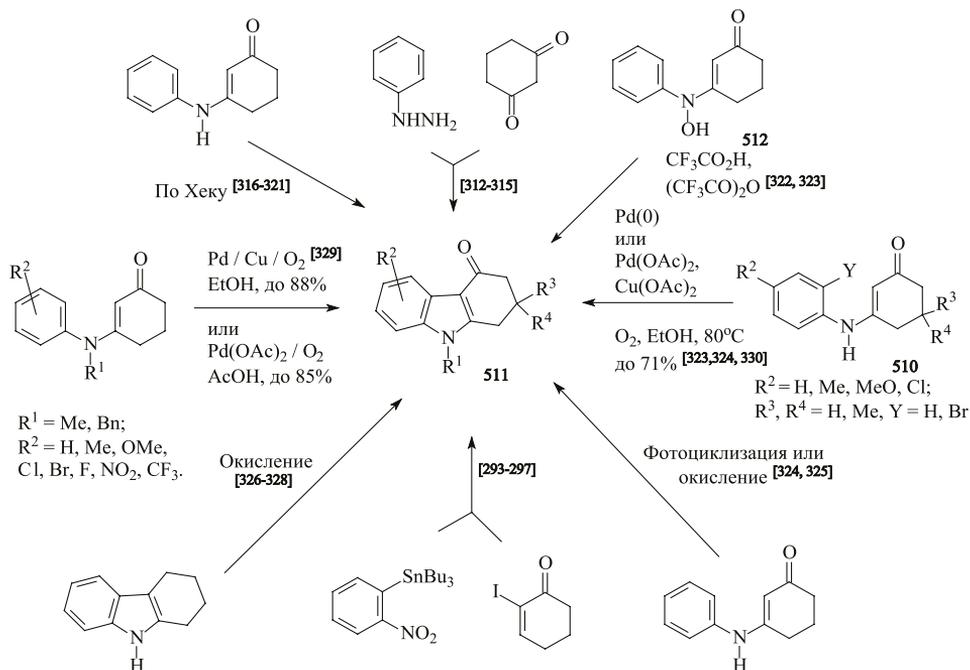
*para*-положении соединения **508** атома брома продукт циклизации не образуется<sup>[310]</sup>. Уменьшение количества катализатора и температуры реакции в некоторых случаях приводит к снижению выхода индолинов **509**.



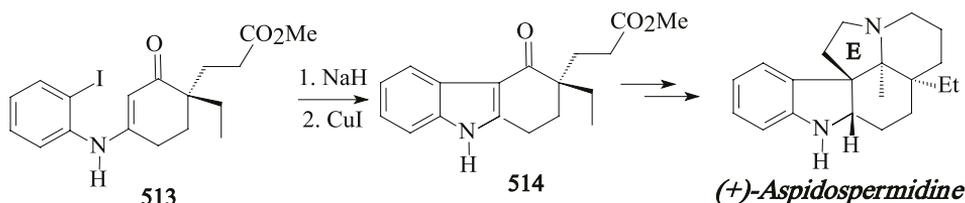
## 6. Синтезы циклоалка[*b*]индолов из ариленаминов

В синтезе различных алкалоидов, таких как *пирайяхиноны А* и *В*, *муррайяхинон А*, *коэнигинхинон А*<sup>[311]</sup>, в качестве промежуточных веществ находят применение карбазолон-4. Известные методы их получения, продуктивность которых позволяет считать их препаративными, представлены на ниже приводимой схеме. Синтезы карбазолон-4 по Фишеру через фенилгидразоны<sup>[312-315]</sup>, из циклогексенонаминов по Хэку<sup>[316-321]</sup>, использование производных нитрофенилциклогексенона<sup>[293-297]</sup>, несколько десятилетий назад продемонстрированный способ катализируемой трифторуксусной кислотой циклизации *N*-фенил-*N*-(3-оксоциклогексен-1-ил)гидроксиламина<sup>[322, 323]</sup>, наряду с методами фотохимической или окислительной циклизации *N*-фениленаминов циклогексенона<sup>[324, 325]</sup> подчёркивает многообразие подходов к конструированию этой молекулы. Известны также методы получения карбазолонов окислением 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола<sup>[326-328]</sup>. Использование в качестве катализатора ацетата палладия в уксусной кислоте позволяет получать *N*-метил- или *N*-бензилкарбазол-4-оны с выходами 25–85%. Низкая продуктивность (25–40%) реакции гетероциклизации наблюдается у *ortho*-хлор-, бром- или метилариленаминов, а для *ortho*-фторпроизводного выход составляет 65%<sup>[329]</sup>. В этой гетероциклизации используется также и палладий – медный катализатор в этаноле, а выходы в некоторых случаях доходят до 88%<sup>[330]</sup>. Циклизация енаминов **510** ( $\text{Y} = \text{Br}$ ) в присутствии  $\text{Pd}(0)$  даёт дигидрокарбазолон-4 **511** с выходами до 38%<sup>[324, 330]</sup>. Последующие модификации метода, в которых вместо галогена в *ortho*-положении

ароматического ядра енаминона находится протон ( $Y = H$ ), а также применение смеси медно-палладиевого катализатора в значительных количествах позволили повысить выход карбазолона до 47–71%. Нитрогруппа в *para*-положении ароматического ядра в этом случае полностью дезактивирует реакцию и карбазолон не образуется [331]. Карбазолоны **511** образуются при нагревании в кислой среде гидроксиленаминонов **512**, окислительная циклизация которых возможна только в смеси  $CF_3COOH$  – трифторуксусный ангидрид. Для *N*-ацетоксипроизводных достаточным является нагревание в  $CF_3COOH$  [321].



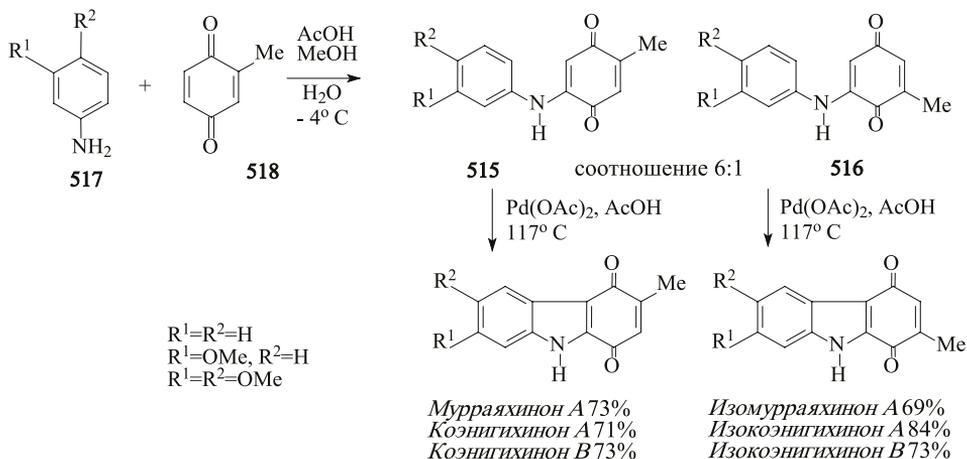
Действием на енаминон **513** гидридом натрия, а затем иодидом одновалентной меди получен карбазолон **514**, на основе которого синтезировали (+)-аспидоспермидин [332].



Полный синтез муррайяхинона *A*, коэнигинхинона *A* и коэнигинхинона *B* и их изомеров осуществили из соответствующих ариламинобензохинонов **515**, **516**. Реакция катализируется  $Pd(OAc)_2$ . Применение эквимоллярных ко-

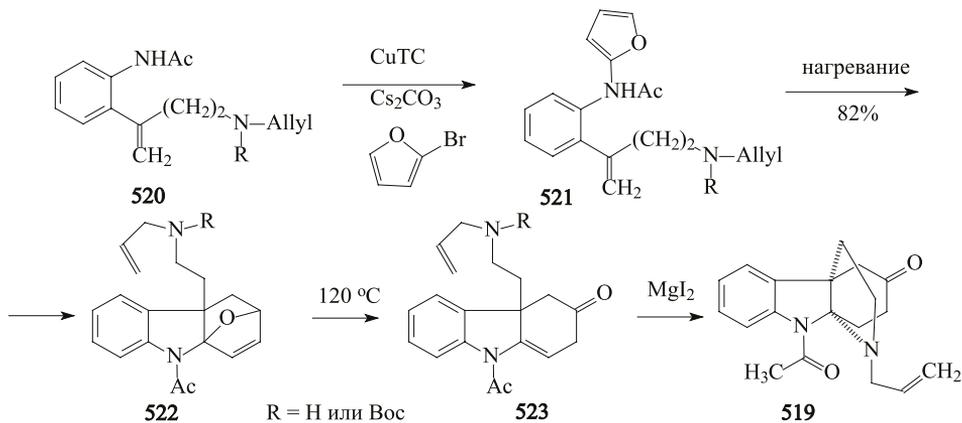
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

личество катализатора уменьшает время превращения. Использование каталитических количеств металла даёт сравнимые выходы продуктов циклизации, которые достигают 65–84% [41].



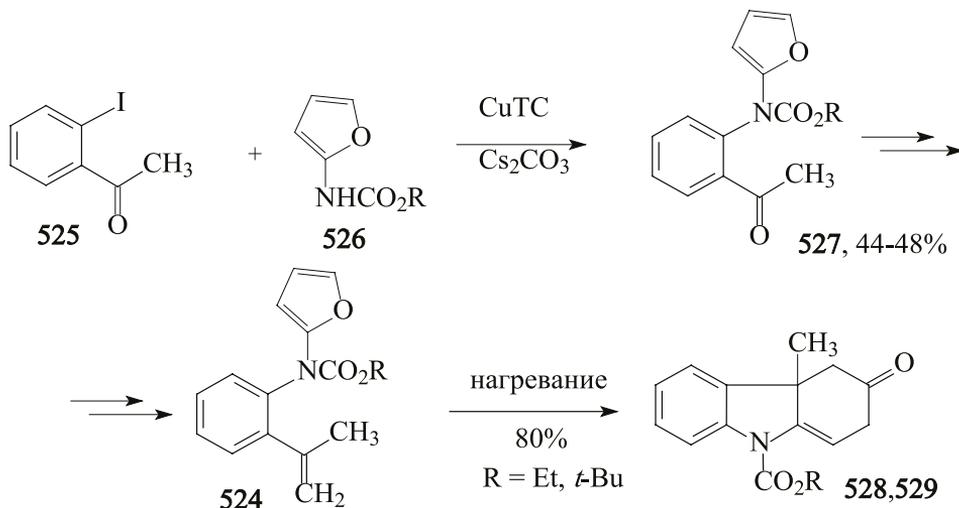
## 7. Образование циклоалка[*b*]индолов в катализируемой металлокомплексами циклизации 2-алкениланилинов

Тетрациклическое соединение **519**, используемое как ключевой гетероцикл в синтезе алкалоида *Minfiensine*, получают последовательными реакциями из алкенилариламида **520**. При нагревании анилида **521** происходит внутримолекулярное [4 + 2]-циклоприсоединение с образованием продукта **522**.

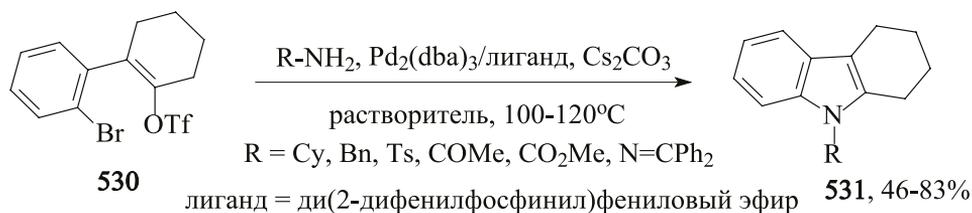


При доведении температуры до 120°C мостиковая С-О-С-связь в соединении **522** разрывается и образуется изомерный кетон **523**, который при действии иодида магния превращается в тетрацикл **519** [333].

Ранее термической реакцией Дильса-Альдера соединения **524**, синтезируемого амидированием *орто*-иодацетофенона **525** фуриламидом **526** в присутствии тиофен-2-карбоксилата одновалентной меди (CuTC) <sup>[334]</sup> из кетонов **527**, получали тетрагидрокарбазолы **528**, **529**.

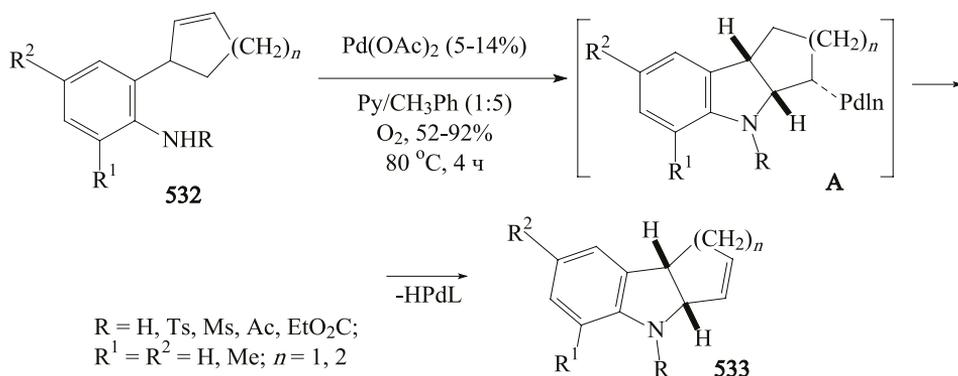


Карбонат цезия эффективен и в других реакциях амидов и ароматических дигалогенидов, приводящих к соединениям циклоалка[*b*]индольной структуры в присутствии металлокомплексных катализаторов. При нагревании соединения **530** с различными аминами или амидами в присутствии палладиевого катализатора и карбоната цезия образуются тетрагидрокарбазолы **531** с хорошими выходами <sup>[335]</sup>.

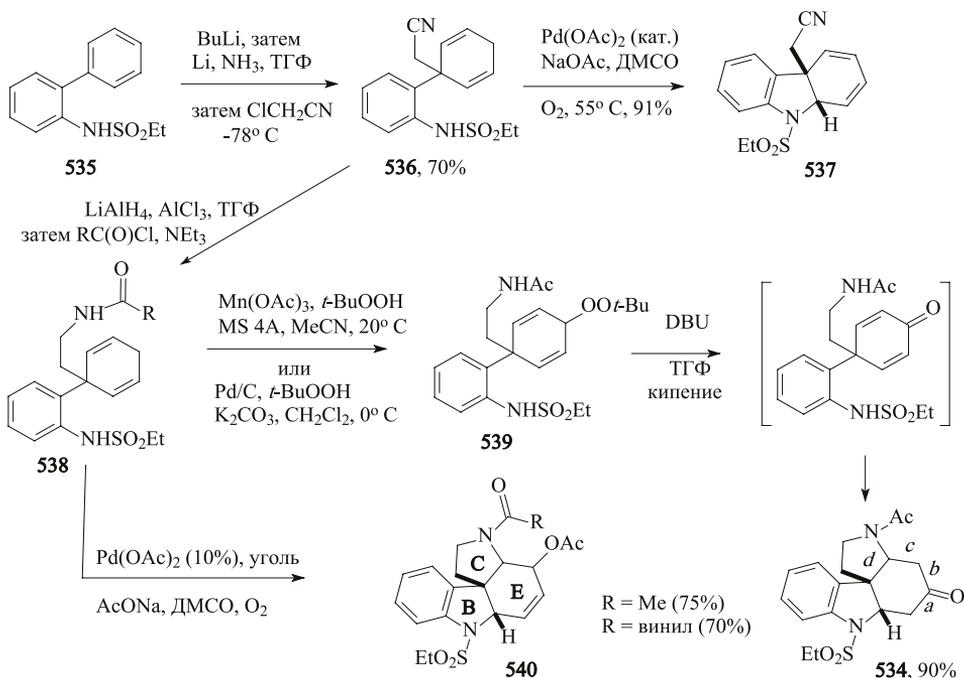


При окислительной циклизации *N*-ацил-2-(2-циклопентен-1-ил)- или циклогексениланилинов **532** в присутствии пиридина и ацетата палладия образуются индолины **533** <sup>[336]</sup>. При исследовании реакции циклизации соединения **532** с *орто*-метильным фрагментом в аналогичных условиях конверсия составила 66% <sup>[337]</sup>.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



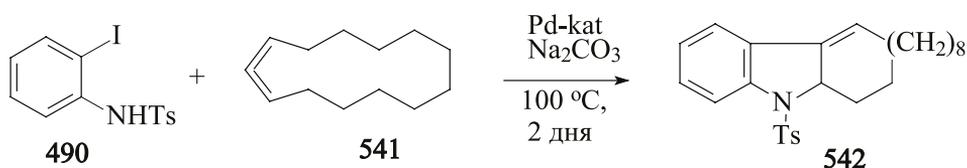
Последовательными превращениями 2-аминобифенила получены интермедиаты, которые использовали в синтезе полигетероциклов. Кетон Бучи **534** – ключевое вещество при получении ряда алкалоидов с конденсированными циклами. Этот кетон синтезировали в несколько стадий из N-этилсульфонил-2-аминобифенила **535**.



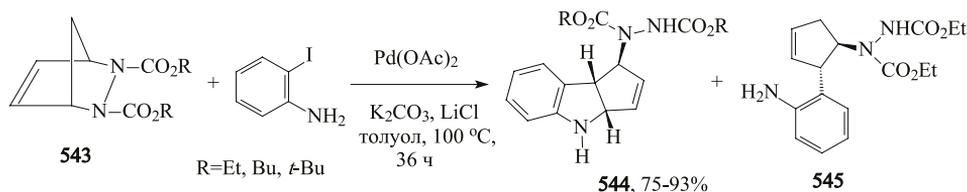
Обработкой соединения **535** BuLi с последующими добавлениями в реакционную смесь лития в аммиаке и 2-хлорацетонитрила получили циклогексадениланилин **536**. Нагревание этого диена с Pd(OAc)<sub>2</sub> приводит к дигидрокарбазолу **537**. При восстановлении нитрильной группы и последующей обработке соединения **536** хлорангидридами карбоновых кислот образуются амиды **538**. Оба метода окисления этого соединения гидропероксидом *трет*-бутила, в присутствии ацетата марганца или палладия на угле, показали одинаковую эффективность. Во всех случаях выходы пероксида **539** были на уровне 60%. Последующим кипячением пероксида **539** с DBU в ТГФ в течение 2 часов получен кетон **534**. Ещё одно направление гетероциклизации соединения **538** – под действием ацетата палладия (55°C) оно претерпевает окислительную циклизацию и внутримолекулярное амидирование / ацетоксилирование с образованием тетрацикла **540** [338].

## 8. Катализируемые комплексами металлов синтезы циклоалка[*b*]индолов из 2-галогенанилинов и циклоолефинов

В этих реакциях наиболее эффективным катализатором оказались комплексы палладия. Нагреванием циклоаллена **541** с *N*-тозилатом **490** в присутствии Pd-катализатора получен индол **542**. Если число углеродных атомов в циклоаллене меньше 13, то образуются продукты изомеризации в обычные циклоалка[*b*]индолы [339].

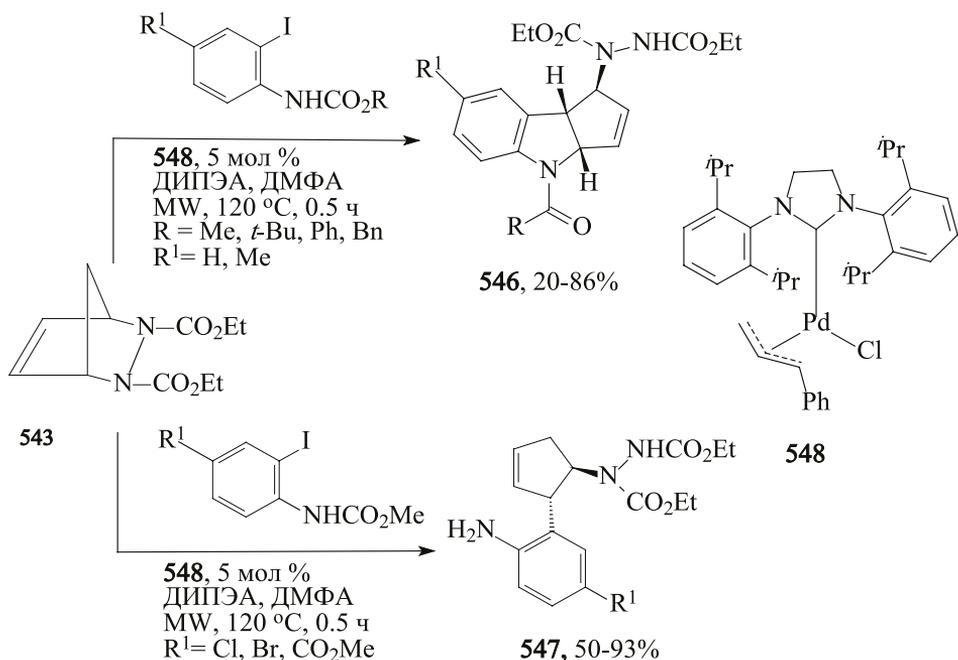


При нагревании соединения **543** с 2-йоданилином в присутствии каталитических количеств Pd(OAc)<sub>2</sub> в присутствии LiCl или Bu<sub>4</sub>NCl в толуоле или ДМФА образуются циклопента[*b*]индолы **544** с примесью циклопентениланилина **545** [340].

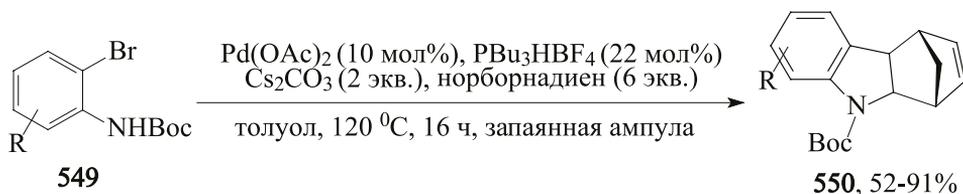


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Тетрагидроциклопента[*b*]индолы **546** не образуются из 4-хлор-, 4-бром- или 4-метоксикарб-2-йоданилина. В этом случае, наряду с исходным *N*-ацил-2-йоданилином, выделены циклопентениланилины **547** (50–53%). Из производного метилового эфира *para*-аминобензойной кислоты при использовании карбенового комплекса палладия **548** циклопентенилированный аналог **547** получают с выходом 93% [341]. Отсутствие продукта **546** в случае *para*-галоген- и *para*-метоксикарбонилзамещённых аналогов, вероятнее всего, обусловлено чувствительностью реакции последующей циклизации к отрицательному индуктивному (*-I*)-эффекту заместителей.



Катализируемая ацетатом палладия реакция 2-броманилинов **549** с норборнадиеном приводит к индолам **550**. Минимальный выход продукта реакции (51%) наблюдается в случае 4-хлор-2-броманилида **549** [342].



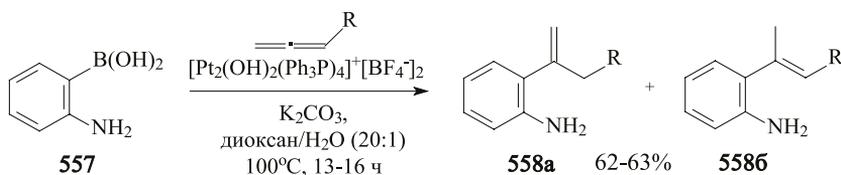


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

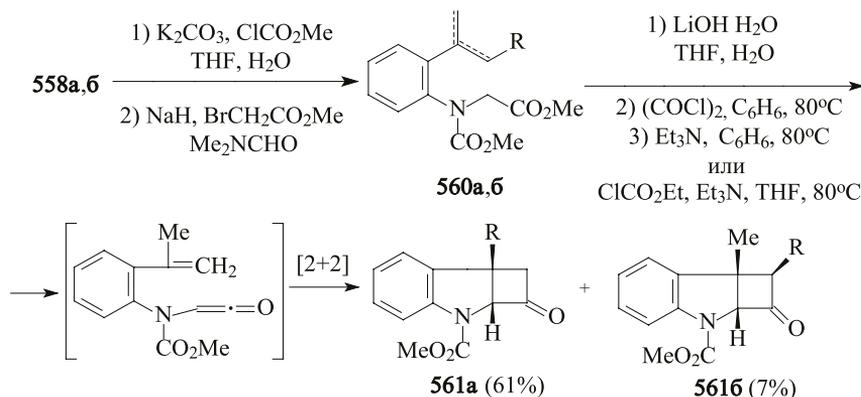
В конвергентном методе синтеза (-)-21-изопентенилпаксиллина, алкалоида из семейства метаболитов грибов *Penicillium raxilli*, применили аналогичный способ циклизации. Алкалоид этого ряда *raxilline*, микотоксин, вызывает тремор мускулов, селективно блокирует кальциевые и калиевые каналы. Полициклический (-)-21-изопентенилпаксиллин также является биологически активным треморгеником<sup>[347]</sup>. Структурный остов этих алкалоидов похож на полициклический остов соединения **555a**, что не позволяет его путать с белком паксиллин, адаптер сигнала трансдукции, который участвует в миграции клеток.

## XV. РЕАКЦИИ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОГО [2+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ

Метод эффективен при получении циклобута[*b*]индолов<sup>[348-350]</sup>. В этих синтезах используются производные 2-виниланилина, которые получают при взаимодействии *орто*-амино-арилборной кислоты **557** с алленами в присутствии комплекса платины<sup>[351]</sup> в водном диоксане<sup>[348]</sup>.

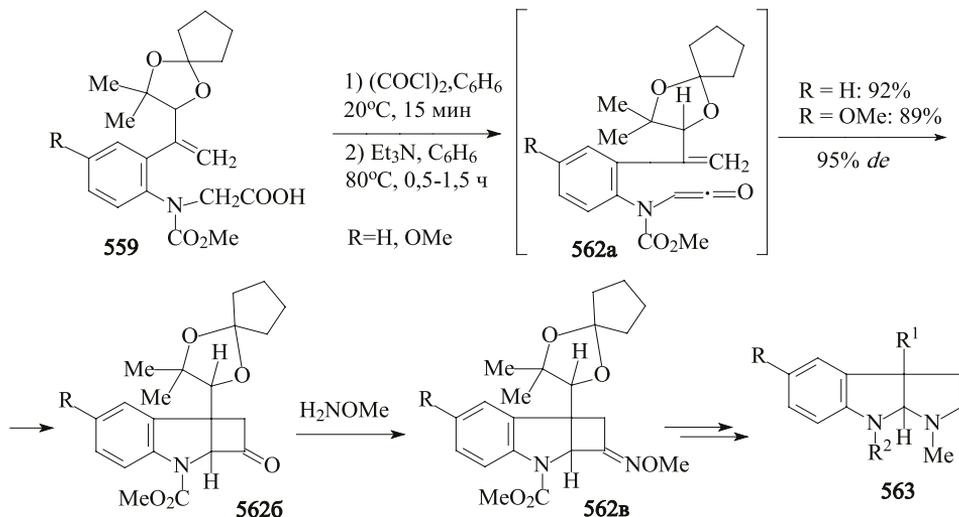


Реакцией анилинов **558a,б** с метилбромацетатом синтезируют эфиры **560a,б**, которые используют для получения циклобута[*b*]индолов **561a,б**. При нагревании полученных кислот с  $(\text{COCl})_2$  или этилхлорформиатом генерируется кетен, реакция внутримолекулярного [2 + 2]-циклоприсоединения которого приводит к гетероциклам **561a,б**<sup>[348]</sup>.

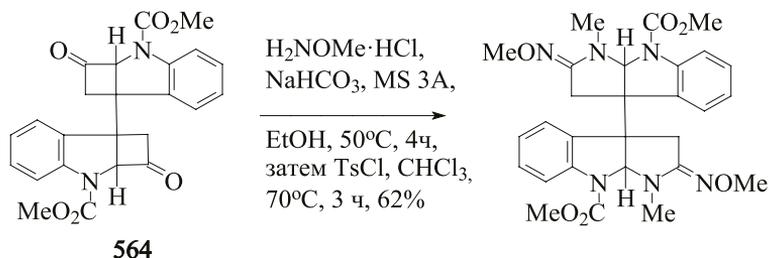


R =  $(\text{CH}_2)_2\text{OBn}$  (93%),  $(\text{CH}_2)_3\text{OBn}$  (82%),  $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OBn}$  (93%),  $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$  (57%),  $\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OBn}$  (85%),  $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OBn}$  (78%)

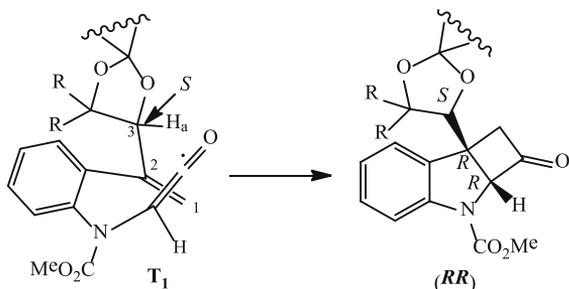
Генерируемый из производных глицина **559** кетен **562a** при последующем внутримолекулярном [2 + 2]-циклоприсоединении приводит к циклобута[2,3-*b*]индолу **562б** с высоким выходом. Из индолинов **562в** последовательными превращениями синтезированы соединения **563**.



Внутримолекулярное [2+2]-циклоприсоединение успешно использовали при получении алкалоидов *folicanthine* и *chimonanthine*. Промежуточным продуктом реакции являются димерные циклобута[*b*]индол-2-оны **564** [349].

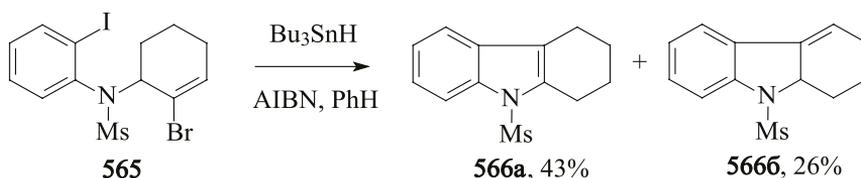


На основании структуры продуктов реакции авторы предложили вероятный механизм реакции, которая проходит через стадию перекрёстного переходного состояния  $\text{T}_1$ , после образования связей между углеродными атомами кетена и метилиденового фрагмента протон кетенного звена и заместитель винильного звена приобретают *цис*-конфигурацию [350].

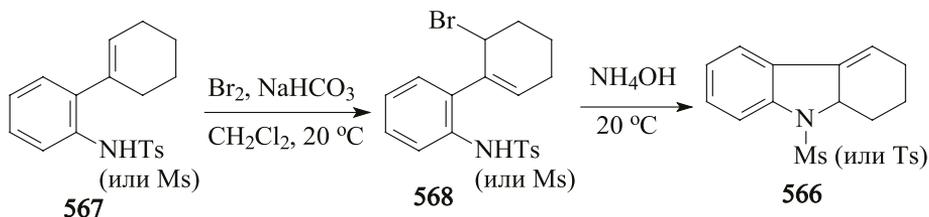


## XVI. РАДИКАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ

Есть мнение, что трибутилоловогидрид, ввиду образования в реакциях с органическими соединениями высокотоксичных и трудно отделяемых побочных продуктов, не найдет применение в масштабированных синтезах медицинских препаратов. Тем не менее, в исследовательских работах этот реагент радикальной циклизации используется достаточно часто. Так, при обработке соединения **565** трибутилоловогидридом образуются тетрагидрокарбазолы **566a** и **566b** [352].



Способы получения веществ, синтезируемых посредством этого производного олова, в ряде случаев с успехом могут быть заменены и на другие. Тетрагидрокарбазолы с олефиновой связью в карбоциклическом фрагменте ценные исходные соединения в синтезе полициклов, встречающихся в составе соединений, выделяемых из природных источников. Предложен альтернативный способ получения тетрагидрокарбазола **566b** с выходом 79–85% через бромирование мезилата или тозилата **567**. Последующая обработка аллильного галогенида **568** водным раствором аммиака при комнатной температуре приводит к соединению **566b** [353,354].

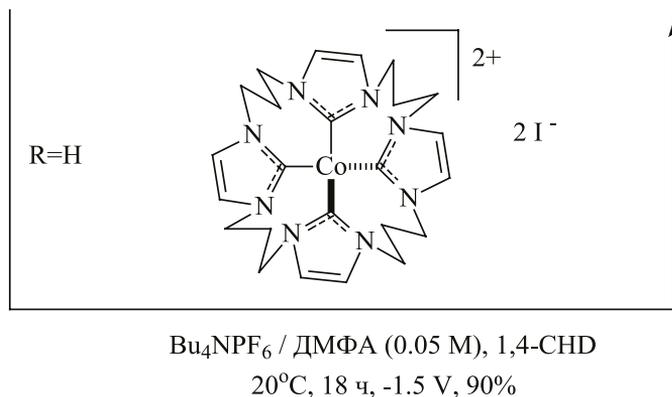
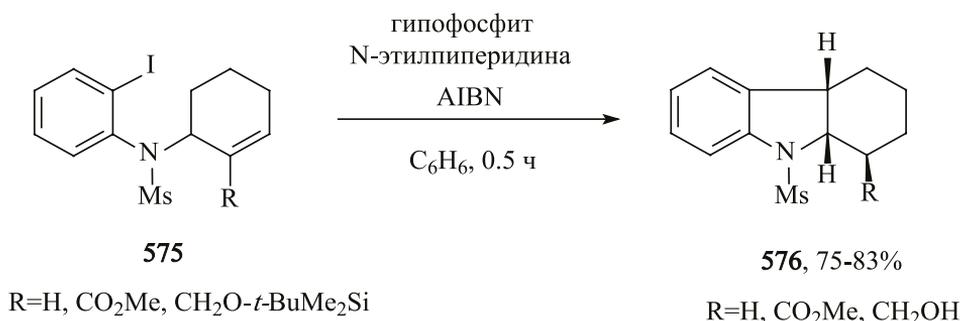


Сведения об образовании *N*-метильного аналога, упомянутых выше тетрагидрокарбазолов **566b**, приводятся в работе [355]. Реакцией литирования *N*-циклогексениланилина **569** при низких температурах и последующей обработкой тиофенолом  $\text{PhSH}$  продукта металлирования получено соединение **570**, которое является промежуточным. В экспериментальной части публикации характеристики этого соединения не приведены.

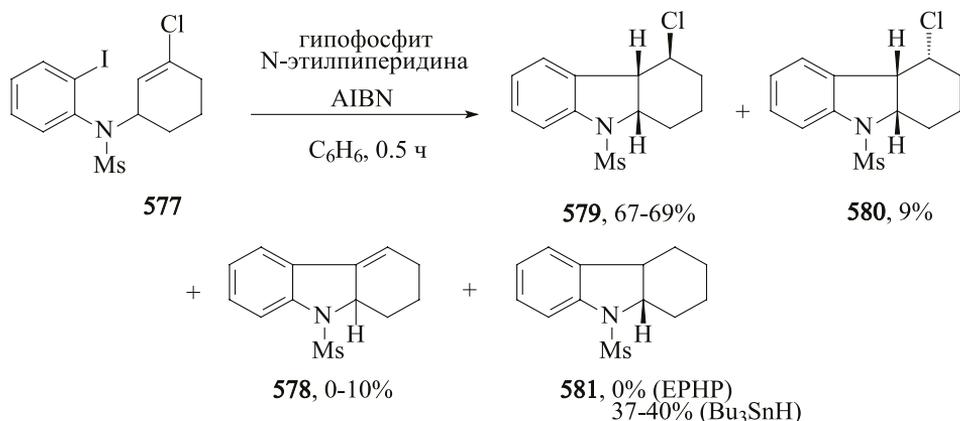


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Как альтернативный реагент трибутилового гидриду предложен гипофосфит *N*-этилпиперидина (ЕРНР). В реакции радикальной циклизации соединений **575** под действием ЕРНР, инициируемой АИБН, получены гексагидрокарбазолы **576** [357]. В качестве катализатора радикальной циклизации используется также восстановленная форма сложного краун-карбенового комплекса кобальта (II) (10 мол%). В этом случае из мезилата **575** (R = H) в присутствии 10 экв 1,4-циклогексадиена (1,4-CHD) образуется гексагидрокарбазол **576** (R = H) с выходом 90%. Этот результат достигается в двухъячеечном реакторе при приложении в реакционную систему потенциала, равного -1,5 вольт. При использовании амальгамы натрия в качестве восстановителя комплекса кобальта (II) до комплекса кобальта (I) выходы составили 73–80% [358].

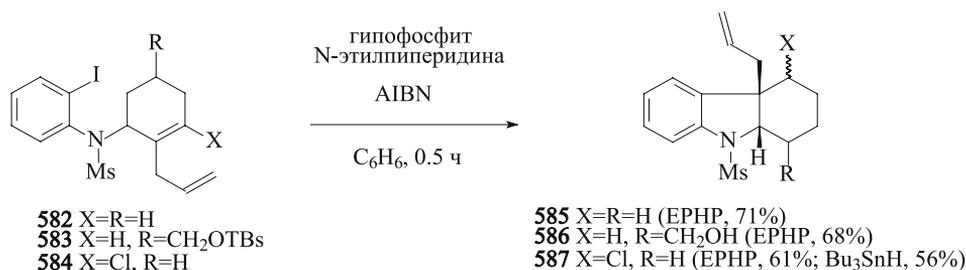


При радикальной циклизации иодариламино(хлор)циклогексена **577** соотношение продуктов реакции зависит от количества ЕРНР.



При снижении количества гипофосфита до 3 экв образуется до 10% тетрагидрокарбазола **578**, в то время как использование 5-10 экв ЕРНР позволяет получить изомеры **579**, **580** в указанных на схеме соотношениях. Соединение **581** (в виде смеси диастереомеров) в этих условиях не образуется.

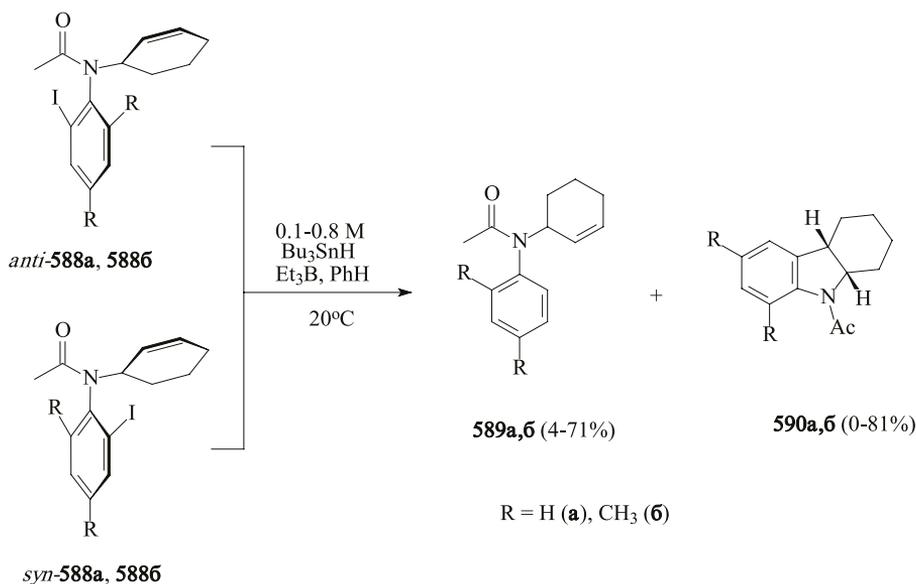
При взаимодействии соединения **582-584** с ЕРНР образуются гексагидрокарбазолы **585-587** с выходами 61–71%. На примере соединения **584** показано, что ЕРНР эффективнее трибутилолвогидрида. Оба реагента толерантны по отношению к галогену циклогексенильного звена. При использовании для проведения циклизации  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , вероятно, из-за стерических факторов замещение атома хлора в гексагидрокарбазоле затруднено. Это повышает ценность гетероцикла **587** как синтона для выхода к более сложным веществам с гексагидрокарбазольным остовом<sup>[357]</sup>.



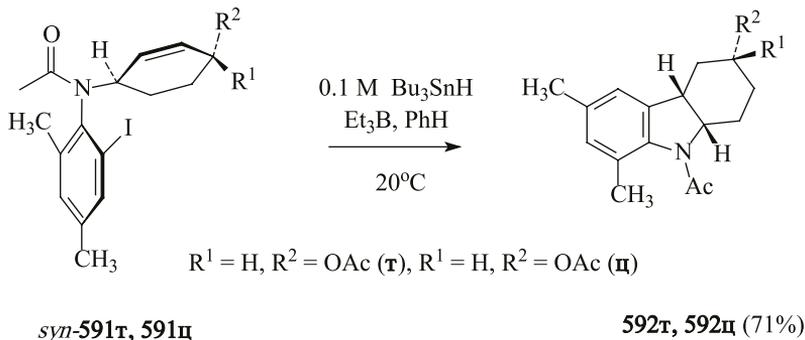
Для вышеописанных мезильных или тозилльных производных *N*-циклоалкениланилинов в публикациях нет сведений об обнаружении авторами явления атропоизомерии. Тем не менее, при наличии заместителя при атоме C<sup>6</sup> ароматического кольца, атропоизомерия может оказать существенное влияние на направление реакции при действии на подобные системы радикалообразующих реагентов. Из циклогексенилиоданилида **588** в зависимости от атропоизомера, природы *орто*-заместителя и концентрации трибутилолвогидрида образуются продукт восстановления **589** или гексагидрокарбазолы **590** в разных соотношениях. В случае отсутствия метильного заместителя в *орто*-положении 2-иодпроизводного **588a** как для *syn*-, так и

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

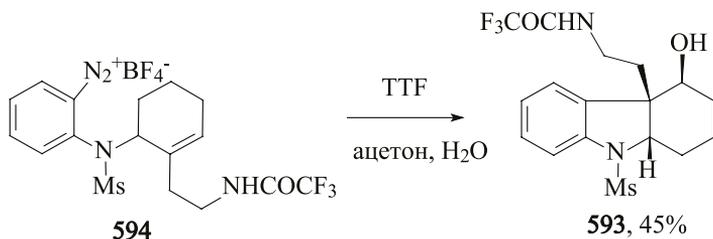
для *anti*-атропоизомеров их циклизация в гексагидрокарбазол **590** является предпочтительным направлением (76–81%), чем реакция радикального замещения галогена на протон с образованием амида **589** (8–10%). Появление метильной группы при *ortho*-положении способствует кардинальному изменению направления реакции. В этих условиях атропоизомер *syn*-**588б** внутримолекулярно аминируется в соединение **590б** на 92%, а содержание амида **589б** в смеси не превышает 4%. В тоже время, из атропоизомера *anti*-**588б** продукт циклизации **590б** не получен, поскольку реакция с  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  завершается образованием лишь продукта восстановления **589б** (71%). Попытки проведения внутримолекулярной циклизации по Хеку атропоизомера *syn*-**588б** и аналогов с ацетоксигруппой у циклогексенового кольца оказались безуспешными. Из этих соединений в катализируемых палладием реакциях получить гетероциклы не удалось [359].



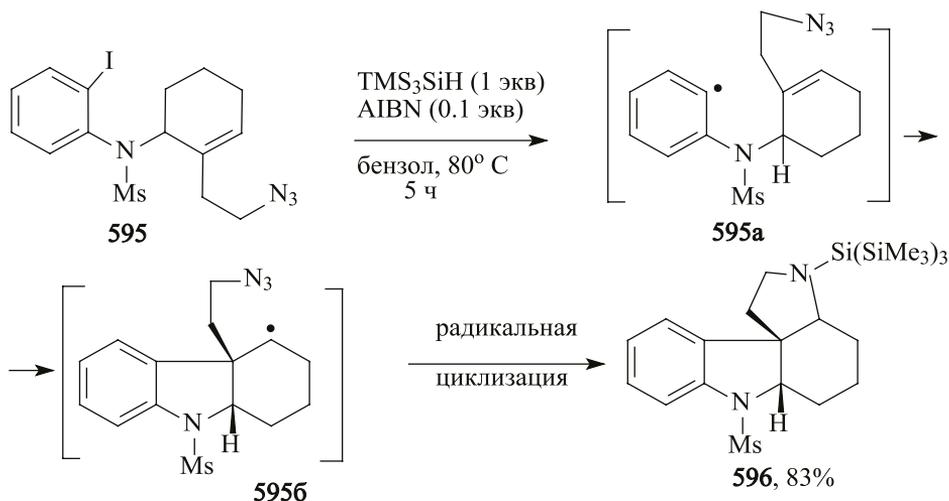
Радикальная циклизация *syn*-**591г** и *syn*-**591ц** под действием  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  позволяет получить 3-ацетоксигексагидрокарбазолы **592г** и **592ц** с выходом 71%.



Обработка соединения **594** тетратиафульваленом (ТТФ) – реагентом радикальной циклизации – во влажном ацетоне ведёт к гексагидрокарбазолу **593** [360].

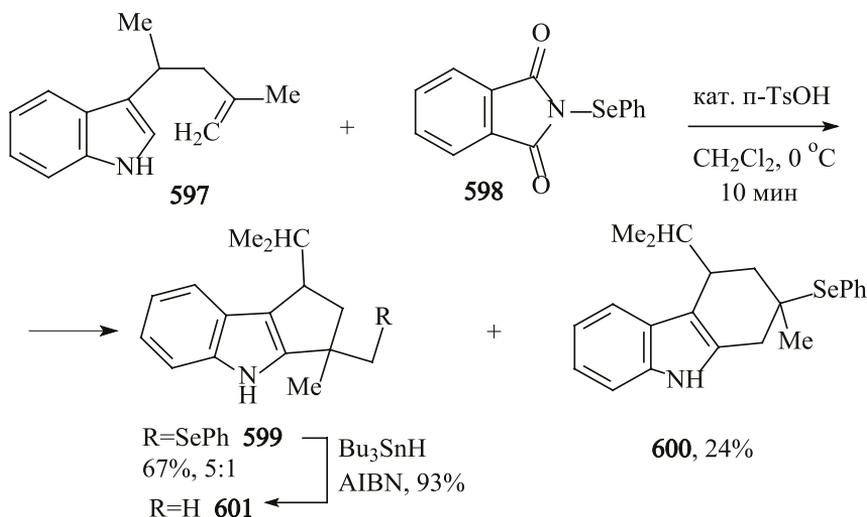


При получении циклоалка[*b*]индолов эффективно использовали также  $\text{TMS}_3\text{SiH}$ . Реакция иодарилазида **595** с  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  в дегазированном бензоле приводит к продукту тандемной циклизации **596**. Реакция начинается со стадии гомолитического разрыва связи C–I. Образующийся радикал **595a** атакует по четвертичному атому углерода циклогексена, что ведёт к циклизации в гексагидрокарбазол **5956**. Последующая циклизация завершается формированием конденсированного пирролидинового цикла. Молекула образуется с потерей двух атомов азота и йода, но приобретает три(триметилсилил)силильный фрагмент при атоме азота пирролидинового цикла [361].

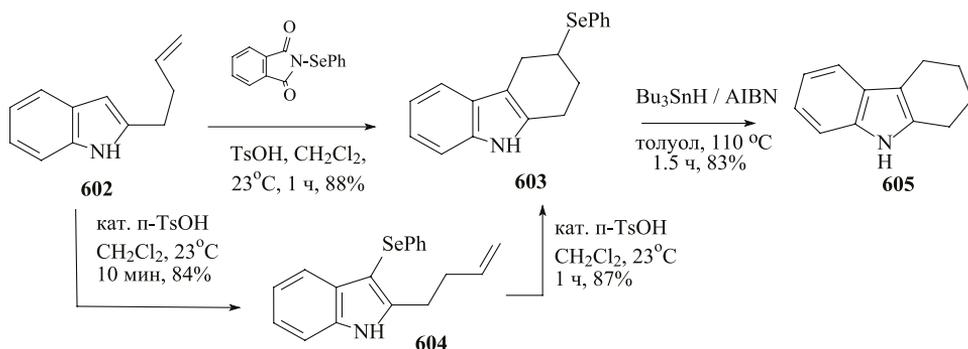


В конкурирующих реакциях 5-экзо- и 6-эндо-циклизации пентенилиндола **597** с фенилселенилфталимидом **598** в присутствии каталитических количеств толуолсульфо кислоты образуются циклопента[*b*]индол **599** и тетрагидрокарбазол **600** [362]. Образование стереоизомерных карбоциклов **599** является предпочтительным направлением реакции, скорее всего, из-за наличия третичного углеродного атома в алкенильном фрагменте.

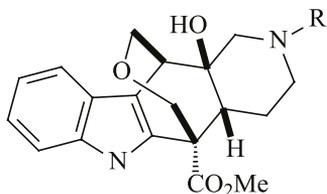
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

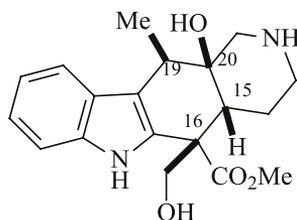


В аналогичных условиях из 2-гомоаллилиндола **602** образуется только тетрагидрокарбазол **603**. Эта циклизация проходит через стадию образования интермедиата **604**, который выделен и идентифицирован. Обработкой фенилселенильного производного **603** трибутилового гидридом получен тетрагидрокарбазол **605** [362].

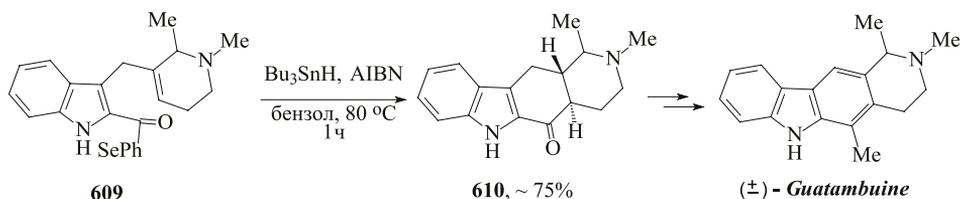


Внутри- и межмолекулярные реакции индол-2-карбонил- или индол-3-карбонилселена с олефинами в присутствии Bu<sub>3</sub>SnH также исследованы с целью получения циклоалка[*b*]индолов. Наличие в молекуле третичной аминогруппы радикальной циклизации не препятствует. Есть примеры использования этих реакций в синтезе тетрациклического остова пиперидинокарбазолов [86], встречающихся в составе природных соединений. Среди многочисленных способов синтеза монотерпеноидных индольных алкалоидов *angustilodine* (**606**), *alstilobanine E* (**607**), *alstilobanine A* (**608**), выделенных в начале 2000-х годов [363, 364], есть методы, где используются радикальные реакции [365, 366].

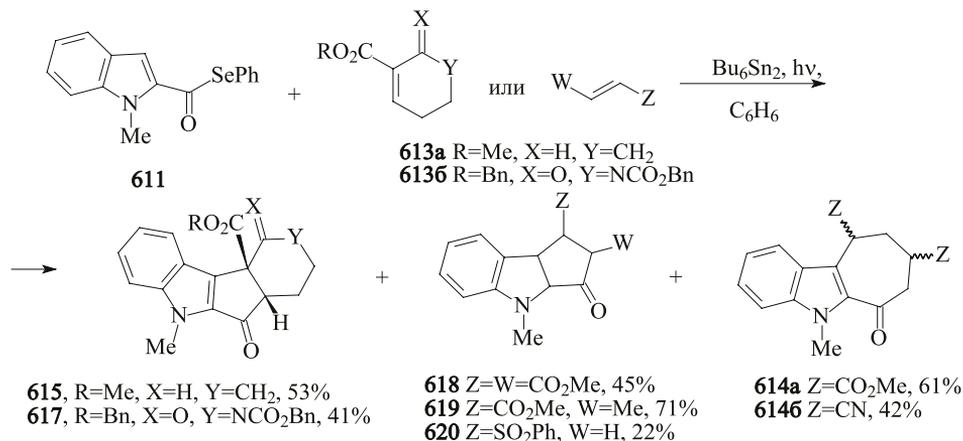

**606:** R=Me (*angustilodine*)

**607:** R=H (*alstilobanine E*)

**608:** *alstilobanine A*

Одной из пяти стадий в схеме синтеза алкалоида *guatambuine* <sup>[86]</sup> является реакция радикальной циклизации соединения **609** под действием трибутилоловогидрида в присутствии инициатора AIBN. Из соединения **610** в две стадии получили целевой алкалоид, который можно синтезировать и из *оливацина* <sup>[367]</sup>, который обладает противоопухолевой активностью.



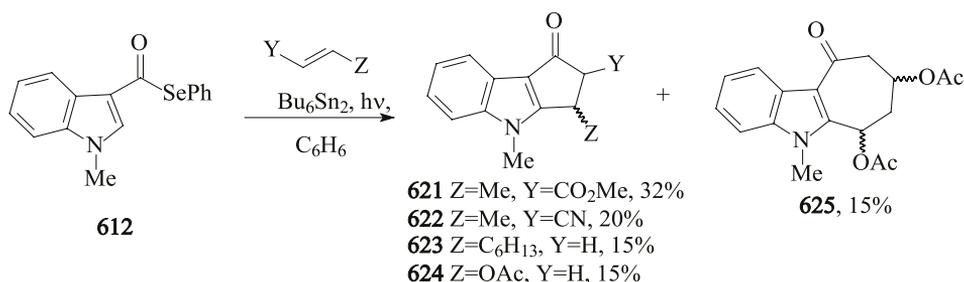
Исследованы также способы получения циклоалка[*b*]индольных структур взаимодействием аналогов индола **609** с карбо-, гетеро- и алициклическими олефинами в присутствии оловоорганических соединений. Реакции радикального присоединения соединений **611** или **612** к алкенам **613a,б** в присутствии Bu<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> при фотооблучении позволяет получить циклопента[*b*]- или циклогепта[*b*]индолы с выходами 22–71%. В ряде случаев образуется смесь продукта циклизации и линейного радикального присоединения.



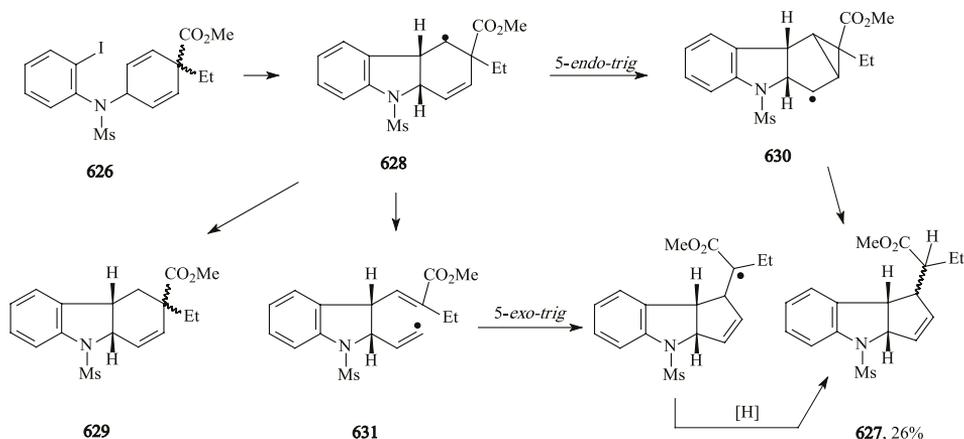
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Образование циклогепта[*b*]индолов **614** обусловлено участием в реакции 2 экв акрилонитрила или метилакрилата. Доля продукта линейного радикального присоединения в случае использования в качестве олефиновой компоненты производного пиперидин-2-она достигает 27%. Не получены продукты циклического строения в случае применения циклопентенона, циклогексенона. В этих реакциях выделены исключительно аддукты  $\beta$ -присоединения 2-индолилкарбонила к циклоалкенону с выходами 52–55% [368].

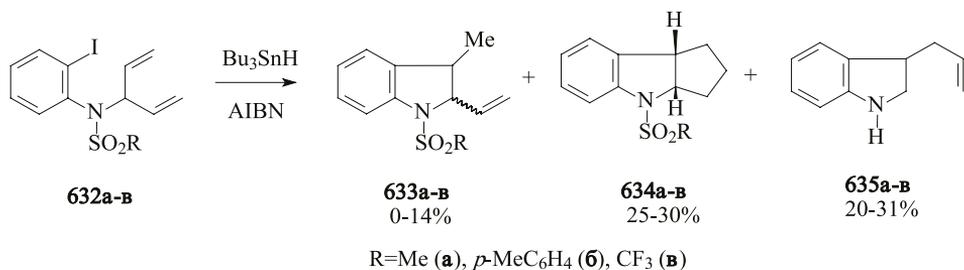
Выходы продуктов реакции как при использовании соединения **611**, так и в случае его региоизомера **612** оказались невысокими. Если для предыдущего соединения **611** встречаются выходы, доходящие до 61–71%, попытки построения аннелированных к индолу циклоалкановых колец с использованием аналогичной реакции с производным 3-индолилацетилселена **612** оказались менее удачными. В подавляющем большинстве случаев реакция протекает с образованием продуктов нециклического строения. Циклопента[*b*]- (**621–624**) и циклогепта[*b*]индол **625** получены с низкими выходами (15–32%) [369].



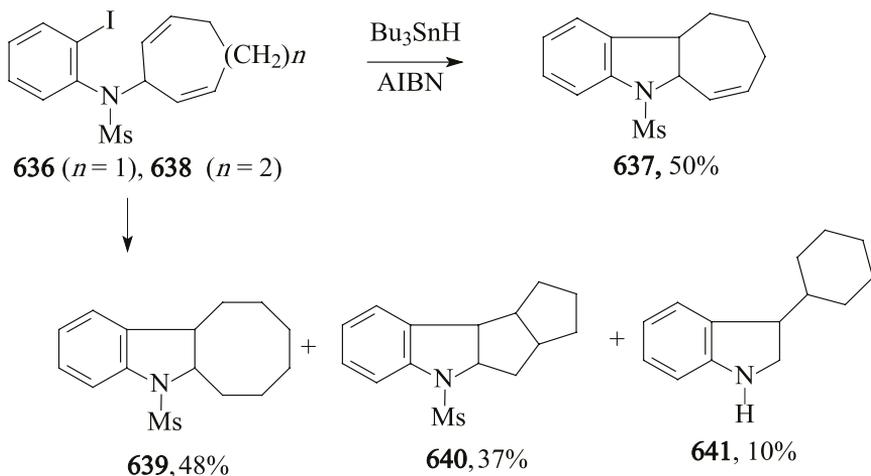
Реакции радикальной циклизации производных 2-иоданилина с алка- и циклоалкадиенильными группами при атоме азота, за редкими исключениями, неселективны и низкопродуктивны. При взаимодействии соединения **626** с Bu<sub>3</sub>SnH в присутствии AIBN образуется тетрагидроциклопента[*b*]индол **627** с низким выходом. Вероятный механизм реакции включает 5-*эндо-триг*-циклизацию интермедиата **628** (из которого, кстати, образовывался также и N-метилат 3-карбоксиметил-3-этилтетрагидрокарбозола (**629**)) даёт циклопропанкарбонильный радикал **630**. Этот радикал в результате раскрытия циклопропанового цикла и последующего отрыва водородного атома образует соединение **627**. Второе предполагаемое направление – это фрагментационно-циклизационный маршрут через стадию образования винильного радикала **631**, который в результате 5-*экзо-триг*-циклизации ведёт к индолу **627** [370].



Аналогичная иницируемая AIBN радикальная реакция *N*-(1,4-пентадиен-3-ил)анилинов **632a-в** с трибутилоловогидридом приводит к смеси индолинов **633-635** с низкими выходами.

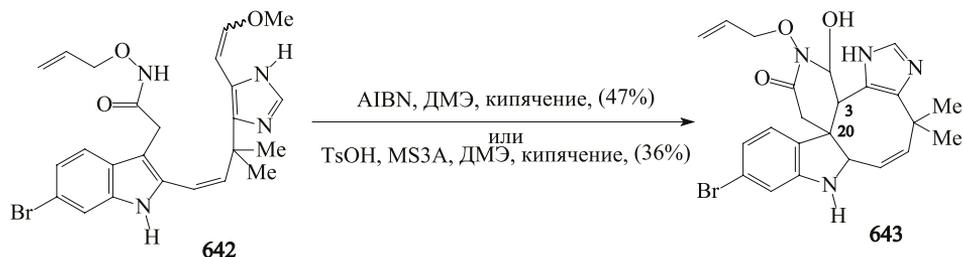


В радикальной реакции соединения **636** с Bu<sub>3</sub>SnH образуется *N*-мезилгексагидроциклопепта[b]индол **637**. В то же время из восьмичленного аналога **638** (*n* = 2) получены трицикл **639**, продукт трансаннулярной циклизации – тетрацикл **640** и 3-(1-циклогексен-1-ил)индолин **641**.



## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

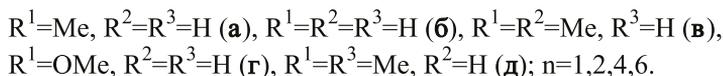
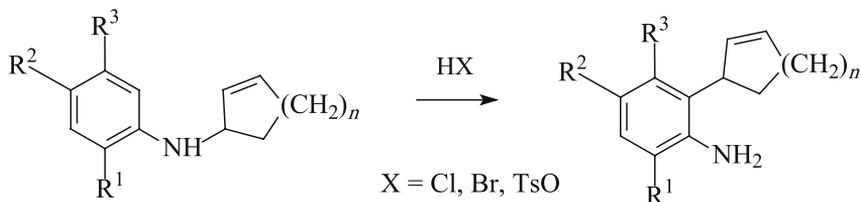
Инициатор радикальных реакций AIBN может вызвать процесс циклообразования в соединениях определённого строения и в отсутствии трибутилового гидроксида. При кипячении соединения **642** в диметоксиэтаноле в присутствии AIBN образуется пентацикл **643** с выходом 47%. Этот способ продуктивнее, чем применение TsOH и молекулярных сит 3Å, где этот продукт получен с выходом 36% [371].



## XVII. СИНТЕЗЫ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ 2-(2-ЦИКЛОАЛКЕН-1-ИЛ)АНИЛИНОВ

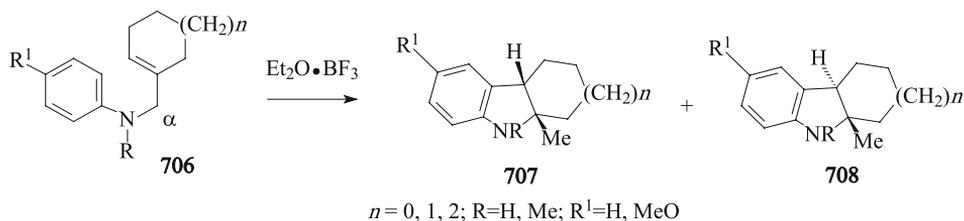
### 1. Образование циклоалка[*b*]индолов под действием HCl, PhSeCl, Br<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>

С открытием ароматической аминоперегруппировки Кляйзена, наряду с многочисленными *орто*-алкениланилинами, стали доступны также и циклоалкениланилины. Эти соединения нашли применение в синтезе разнообразных циклоалка[*b*]индолов под действием электрофильных реагентов. Ароматическая аминоперегруппировка Кляйзена была впервые осуществлена и опубликована в статьях Харда в 1957, затем Марцинкиевича в 1961 году. Работы были продолжены в исследованиях немецких учёных, а также ряд аспектов этого направления были отражены в наших публикациях. По сути, она является аналогом перегруппировки Кляйзена аллилфеноловых эфиров при взаимодействии их с кислотами. В случае гидрогалогенидов *N*-алкениланилинов требуется нагревание при температуре 140–150°C в течение 4–5 часов. Реакция чувствительна к температуре и, если она недостаточно высокая, её скорость чрезвычайно низкая. Если же температура среды превышает этот интервал, то, как правило, начинается и реакция кислотно-катализируемой внутримолекулярной циклизации.



Кроме метода ароматической аминоперегруппировки Кляйзена имеются и другие способы получения *орто*-(циклоалкенил)анилинов, однако, они не нашли широкого распространения. Некоторые статьи, в которых есть ссылки получения циклоалкениланилинов другими способами, не содержат методик синтеза этих соединений.

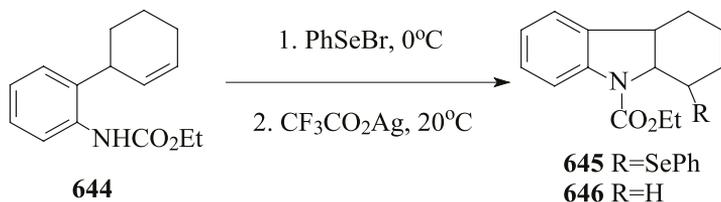
Для кислотно-катализируемых реакций циклизации аминарилзамещённых алкенов в качестве апротонной кислоты пробовали применить эфиры бора. В этом случае, кроме *орто*-циклоалкениланилинов для получения циклоалка[*b*]индолов могут быть использованы также *N*-(циклоалкенил)метиланилины. В качестве примера такой реакции двойной внутримолекулярной трансформации можно привести нагревание *N*-(циклоалкенил)метиланилинов **706** с эфиром  $BF_3$ , которая даёт соответствующие циклоалка[*b*]индолины **707** и **708** с низкими выходами. Как и все реакции производных аллиланилинов, у которых отсутствует заместитель у  $\alpha$ -углеродного атома аллильного звена, для данной реакции протекание побочных превращений не является исключением. Кроме индолинов в этой реакции образуются также продукты изомеризации мигрировавшего в *орто*-положение циклоалкенового фрагмента, не являющиеся гетероциклами.



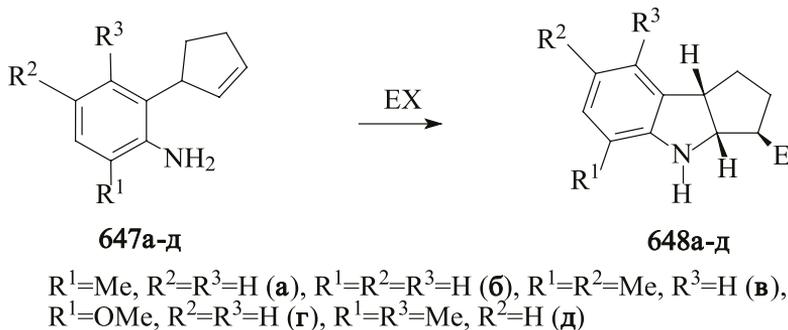
Как правило, кислотно-катализируемая циклизация как *N*-, так и *орто*-циклоалкениланилинов в подавляющем большинстве случаев даёт продукты индольного строения. При этом образовавшиеся гетероциклы не содержат функциональных групп в циклоалкановом фрагменте. В отличие от кислот, электрофильные реагенты, такие, как соединения галогенселена, молекулярный йод, галогенсукцинимиды, пероксиды и т.д., позволяют, наряду с решением проблемы гетероциклизации, создать также условия последующей лёгкой функционализации введением различных групп в циклоалкано-

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

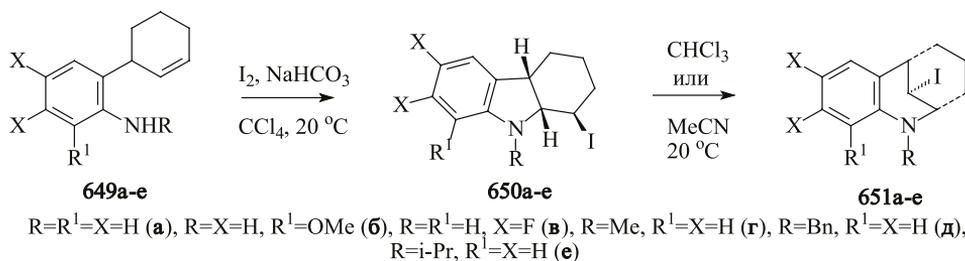
вую часть молекулы вместо электрофила. Под действием электрофильных агентов, как правило, образуются также производные 2,3-дигидроиндола. Так, реакцией этоксикарбониланилина **644** <sup>[372]</sup> с фенолселенбромидом в мягких условиях был получен гексагидрокарбазол **645** <sup>[373]</sup>.



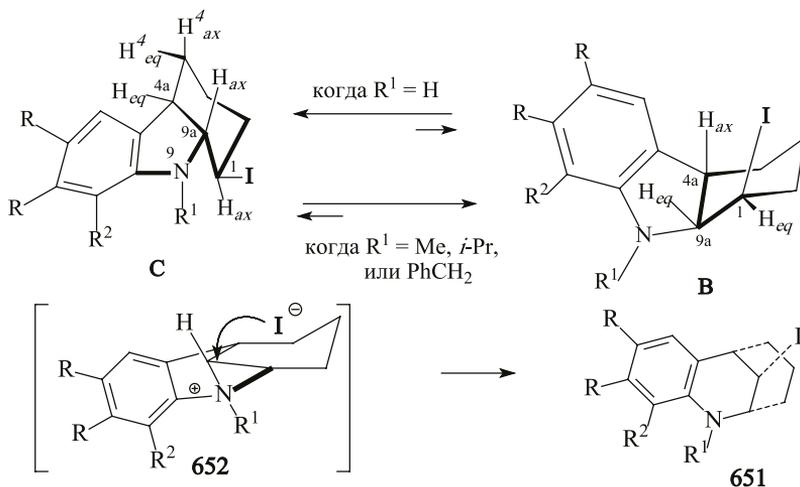
При кислотно-катализируемой внутримолекулярной циклизации *орто*-циклоалкениланилинов могут образоваться циклоалка[*b*]индолы различной степени гидрогенизации <sup>[374,375]</sup>. Нагревание 2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов **647а-д** с хлористым водородом при температуре  $t \approx 200^\circ\text{C}$  приводит к соответствующим циклопента[*b*]индолинам **648а-д** (E = H) с хорошими выходами <sup>[376-378]</sup>. Изучение кинетики реакции циклизации на примере циклопентениланилина **647а** <sup>[378]</sup> показало, что кинетические кривые расходования алкениланилина линейны в координатах уравнения реакции первого порядка. Значение энергии активации расходования алкениланилина **648**, равное  $98,1 \pm 2,2$  кДж/моль, согласуется с литературными данными. Взаимодействие анилинов **647** с молекулярным йодом ведёт к 3-йод-1,2,3,3а,4,8б-гексагидроциклопента[*b*]индолам **648** (EX = I<sub>2</sub>) с выходами 85–91% <sup>[379]</sup>.



Циклогексениланилины **649а-е** при взаимодействии с I<sub>2</sub> в CCl<sub>4</sub> дают циклогекса[*b*]индолины **650а-е**, которые выпадают в осадок. В растворителях, где они хорошо растворимы, происходит изомеризация в бензбициклононаны **651а-е**. Наличие двух атомов фтора в ароматическом ядре сильно замедляет изомеризацию <sup>[379-385]</sup>. Реакция с молекулярным бромом или йодом *N*-месилатов или *N*-тозилатов *орто*-циклогексениланилинов (R = Ms или Ts) приводит к 1-галогензамещённым гексагидрокарбазолам, которые не подвергаются изомеризации <sup>[336,380,382]</sup>.



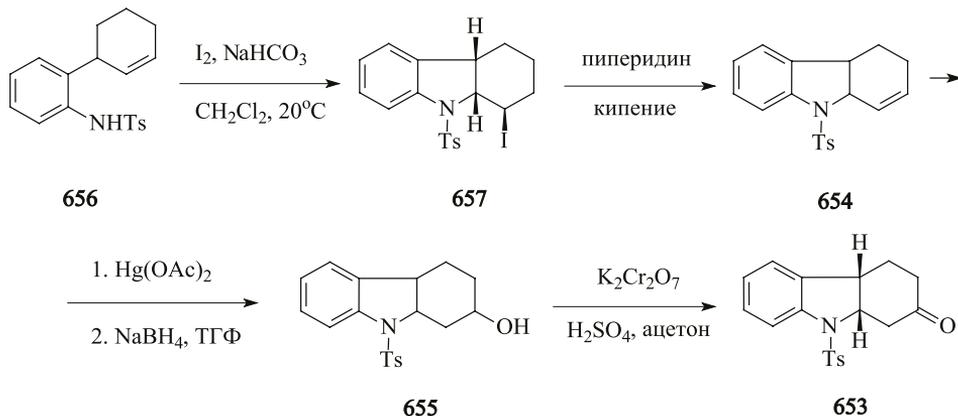
Вероятно, гексагидрокарбазолы **650** изомеризуются в гетероциклы мезитанобензазоциновой структуры **651** через стадию образования соли азиридиния **652**, которая при последующей нуклеофильной атаке аниона иода по атому  $\text{C}^{9a}$  превращается в соединения с хинолиновым остовом **651**. Методом двойного резонанса и СН-согг установлено, что конформационное равновесие в карбазолах **650г-е** с *N*-алкильными заместителями смещается в сторону конформера **В**, тогда как в аналогах **650а-в**, у которых нет таких заместителей при атоме азота – к конформеру **С**. Было установлено, что циклогексановый фрагмент 1-иодпроизводных **650г-е** при растворении в  $\text{CDCl}_3$  находится в конформации кресла **В**. В этом случае протоны  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^{9a}$  расположены экваториально и поэтому их КССВ малы и составляют 2-4 Гц.



У протонов  $\text{H}^{9a}$  и  $\text{H}^{4a}$  имеются также константы спин-спиновой взаимодействия, равные 6,4–7,1 Гц, что указывает на *цис*-сочленение азотсодержащего и циклогексанового колец. Причиной такого смещения конформационного равновесия, вероятно, являются стерические факторы, создаваемые заместителем при атоме азота. При повышении температуры происходит некоторый сдвиг равновесия в сторону конформера **С**, о чём свидетельствует увеличение КССВ протонов  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^{9a}$  с 2,4 до 2,7 Гц. В тоже время как у протонов  $\text{H}^{4a}$  и  $\text{H}^{ax}$  она уменьшается с 11,0 до 10,8 Гц, вероятно, вследствие увеличения доли конформера **В**.

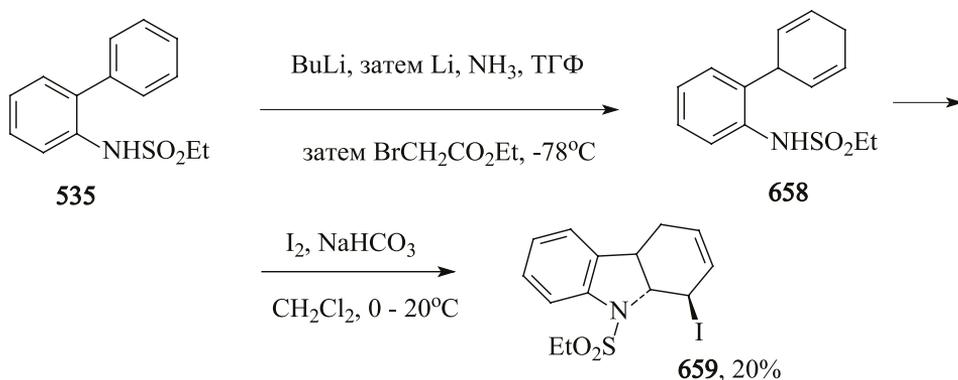
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Тозилированные по атому азота 1-иодгексагирокарбазолы чрезвычайно устойчивые соединения. Эти гетероциклы изомеризации не подвержены, атом йода в них на нуклеофильную группу не замещается. При кипячении в пиперидине происходит дегидрогалогенирование с образованием олефиновой связи между атомами  $C^1 = C^2$  карбоциклического фрагмента.

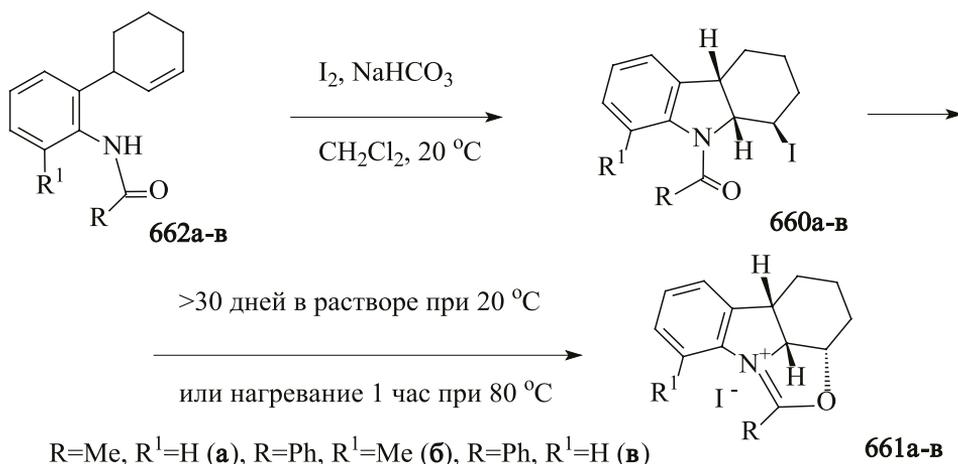


Продукт дегидрогалогенирования можно использовать как стартовое вещество для получения других функционализированных производных гексагидрокарбазолов. Так, кетон **653** получен из тетрагидрокарбазола **654** через стадию оксимеркурирования-демеркурирования и последующего окисления полученного 2-гидрокарбазола **655** бихроматом калия в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в ацетоне <sup>[386]</sup>.

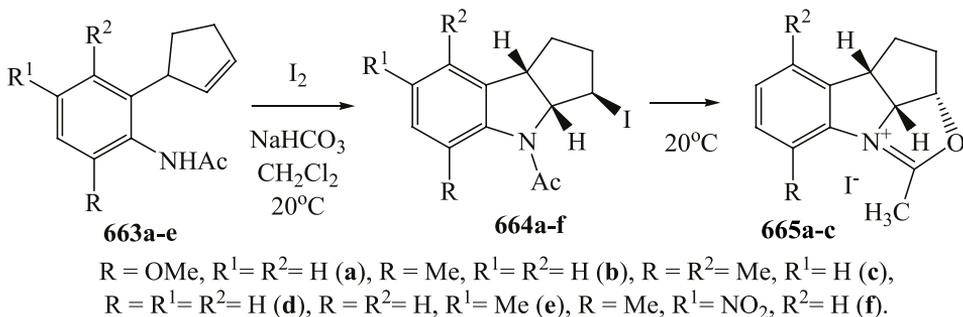
В реакцию иодциклизации вступают также *орто*-циклогексадиенил-*N*-этилсульфониланилиды. Восстановление бифенила **535** по Бёрчу при добавлении эфира бромуксусной кислоты, в отличие от предыдущего примера (см. страницу 106), приводит к диену **658**. Это соединение оказалось менее активным в реакции циклизации под действием молекулярного йода. Внутримолекулярное иодаминирование проходит при кинетическом контроле с образованием дигидрокарбазола **659** с низким выходом <sup>[387]</sup>.



Когда у атома азота в 1-иодгексагидрокарбазолах **660а-в** присутствует фрагмент карбоновой кислоты, можно наблюдать другой вид необратимой изомеризации. Кватернизация гексагидрокарбазолов **660а-в** идёт в сторону образования йодидов оксазолокарбазолия **661а-в** практически с количественными выходами <sup>[388,389]</sup>.



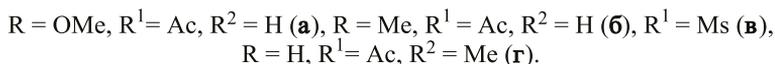
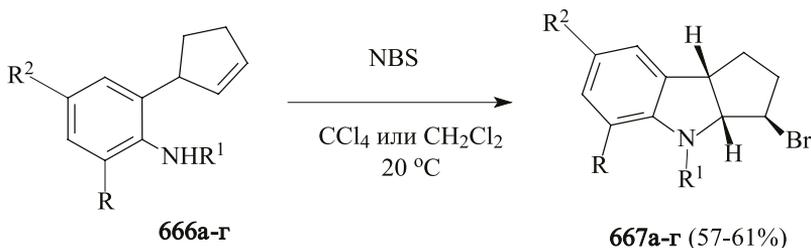
Обнаружена зависимость устойчивости к изомеризации от природы *орто*-заместителя 3-иодциклопента[*b*]индолов **664а-ф** <sup>[390]</sup>. Наличие *орто*-заместителя ( $\text{R} = \text{Me}, \text{OMe}$ ) способствует протеканию изомеризации образовавшихся индолинов **664а-с** в оксазолиевые структуры **665а-с** <sup>[391]</sup>. Образующееся при замещении протона Н<sup>7</sup> индолина **664б** на нитрогруппу ( $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ ) соединение **664ф** не подвергается внутримолекулярной циклизации. К изомеризации также устойчивы индолины **664д,е**, у которых заместитель при *орто*-положении отсутствует ( $\text{R} = \text{H}$ ).



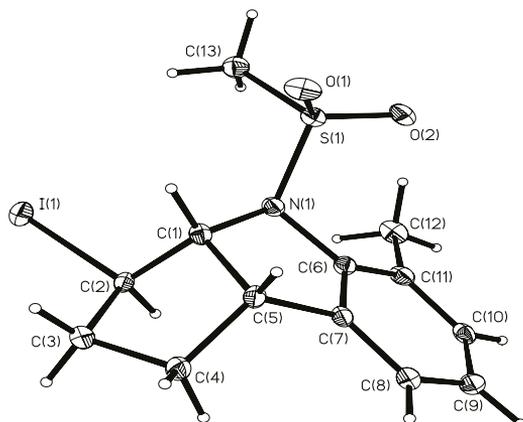
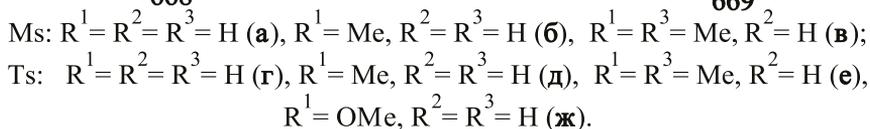
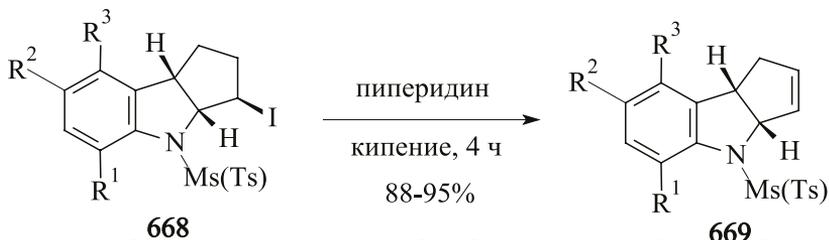
При взаимодействии амидов **666а-в** с *N*-бромсукцинимидом образуются 3-бромциклопента[*b*]индолины **667**, 5-метокси- и 5-метилзамещённые аналоги **667а,б** которых также претерпевают последующую внутримолекулярную циклизацию <sup>[390]</sup>. Реакция бромциклизации селективно протекает только при

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

использовании NBS, применение молекулярного брома в этих целях приводит к продуктам дибромирования по двойной связи циклопентениланилина.



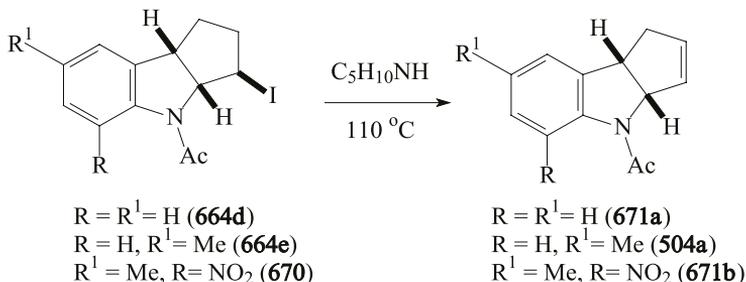
При нагревании в пиперидине 3-иод-*N*-сульфониамиды **668**, так же как и гексагидрокарбазольные аналоги, независимо от природы заместителей *R*, находящихся при ароматическом кольце, подвергаются *транс*-дегидрогалогенированию с образованием 1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов **669** с хорошими выходами. Взаимная *цис*-ориентация атома йода при углеродном атоме *C*<sup>3</sup> и протона *H*<sup>3а</sup> подтверждена рентгеноструктурными исследованиями кристалла соединения **668**.



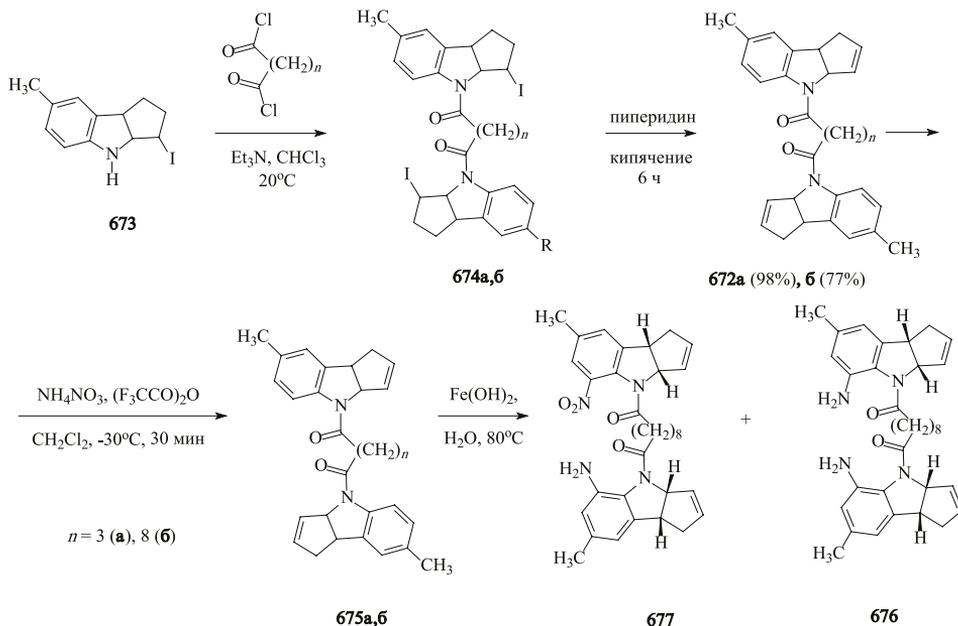
Рентгеноструктурный анализ\* кристалла индолина **668** ( $R = \text{Me}$ ) показал, что значение двугранного угла  $S^1-N^1-C^6-C^{11}$  равно  $-74^\circ$  что указывает на взаимную *син*-ориентацию мезильной группы и атома йода. Данные рентгеноструктурного анализа депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

\* Выполнен в ИНЭОС РАН д.ф.-м.н Супоницким К.Ю.

Кипячением 3-иодиндолинов **664d,e,670** в пиперидине получены тетрагидроциклопента[b]индолины **504a, 671a,b** [392]. Как при нагревании *N*-тозилных, *N*-метильных аналогов, так и в этом случае следов продуктов замещения галогена на пиперидиновый фрагмент не обнаружено.

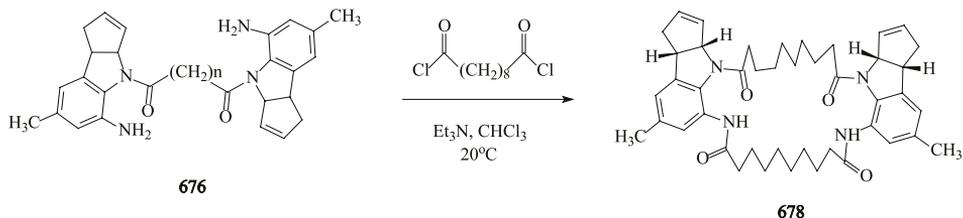


Реакцией соединения **673** с дихлорангидридом декандикарбоновой или глутаровой кислот синтезировали диамиды **674a,b**. Кипячение их в пиперидине приводит к соответствующим продуктам дегидрогалогенирования **672a,b**. Соединение **672** легко нитруется трифторацилнитратом в мягких условиях в дихлорметане с образованием индолинов **675a,b**. При восстановлении соединения **675b** свежеприготовленным гидроксидом железа (II) образуется диаминопроизводное **676** с выходом 16%. Низкий выход продукта восстановления, вероятно, объясняется значительными потерями при обработке реакционной смеси в результате высокой адсорбции диамина **676** на поверхности ионов железа, а также образованием некоторого количества продуктов восстановления только одной нитрогруппы **677**.

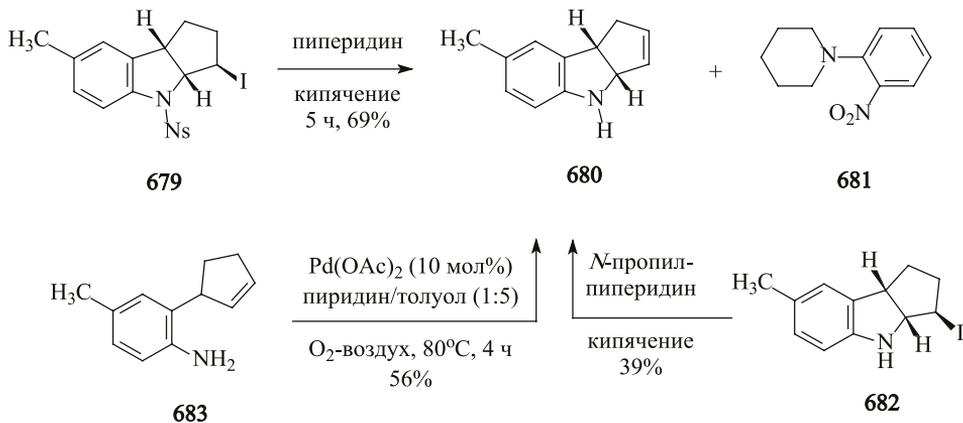


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Полученный таким образом диамин **676** можно использовать в синтезе макроциклов. В частности, перемешиванием соединения **676** с хлорангидридом себаценовой кислоты получен макроцикл **678**, в масс-спектре которого молекулярный ион  $[M]^+$  представлен с  $m/z = 704.4$  а.е.



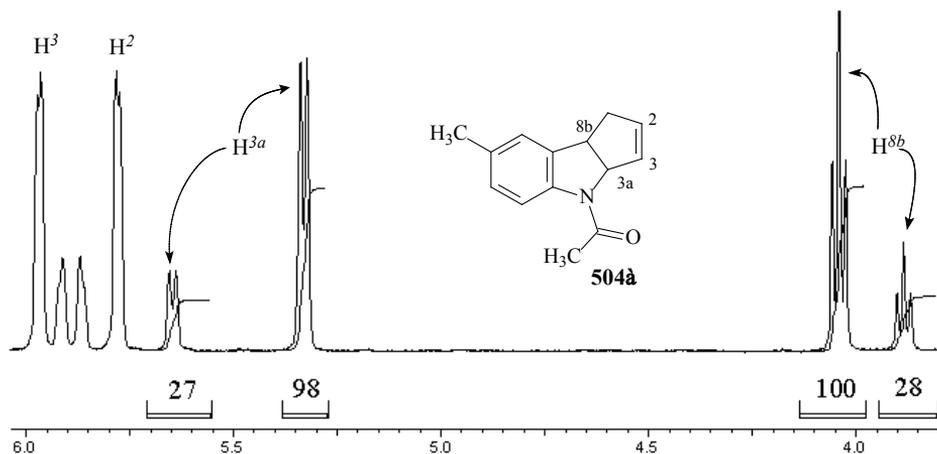
Реакция дегидроиодирования при кипячении в пиперидине гладко проходит без затрагивания арил- или алкилсульфонильных защитных групп только в случае, когда в этих протекторных группах нет условий для протекания реакций *ipso*-замещения. При кипячении нитробензолсульфонильного производного **679** в пиперидине протекает реакция дегидрогалогенирования и нуклеофильного замещения сульфонильной группы в нитробензолсульфонильном фрагменте с образованием индолина **680** и *N*-(2-нитрофенил)пиперидина **681**. Индолин **680** можно получить и другими способами. В частности, это соединение образуется и при дегидроиодировании соединения **682** в *N*-пропилпиперидине с выходом 39%, а также при окислительной циклизации алкениланилина **683** под действием  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  с выходом 56%.



Аналоги индолина **680** замечены и при взаимодействии индолина **648a** с первичным амином, аммиаком или пиридином. Кипячением с аллиламином в метаноле получен 3-(аллиламино)индолин **684**. При нагревании в автоклаве с  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  при  $100^\circ\text{C}$  галоген в гетероцикле **648a** замещается на аминогруппу с образованием 3-аминоиндолина **685** (83%). Индолин **686** в

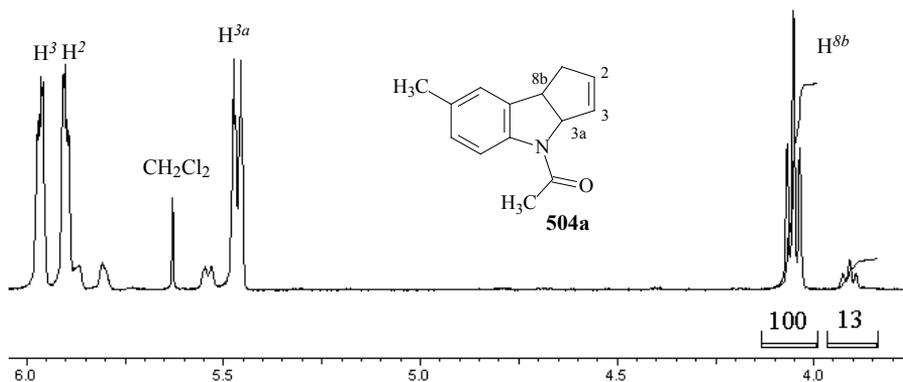


**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



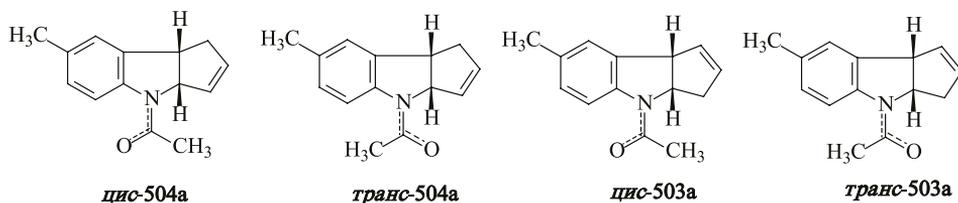
**Рис 1.** Область сигнала протонов  $H^{1A}$ ,  $H^{8b}$ ,  $H^{3a}$ ,  $H^2$ ,  $H^3$  в спектре ЯМР  $^1H$  соединения **504a**, снятого в  $CDCl_3$

При замене растворителя на дейтероацетон соотношение удвоенных сигналов в спектре ЯМР  $^1H$  соединения **504a** составляет 100:13 (рис. 2).



**Рис. 2.** Область сигнала протонов  $H^{8b}$ ,  $H^{3a}$ ,  $H^2$ ,  $H^3$  в спектре ЯМР  $^1H$  соединения **504a**, снятого в ацетоне- $d_6$

Благодаря наличию амидного сопряжения возможно присутствие в растворе метастабильных изомеров, как индолинов *цис*-**503a**, **504a**, так и индолинов *транс*-**503a**, **504a**. Одномерные разностные NOE-эксперименты с соединением **504a** позволили выявить, что насыщение протона  $H^{3a}$ , резонирующего в области  $\delta = 5,34$  м.д., приводит к увеличению интенсивности протонов метильной группы ацетильного звена на 3,35%, что возможно для *мета*-стабильной структуры *цис*-**504a**.



Установлены температуры коалесценции удвоенных сигналов в один пик, причём она зависит от природы дейтерированного растворителя. При снятии спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **503a** в  $\text{CDCl}_3$  при  $55^\circ$  или в дейтеробензоле при  $38^\circ\text{C}$  удвоение сигналов протонов исчезает.

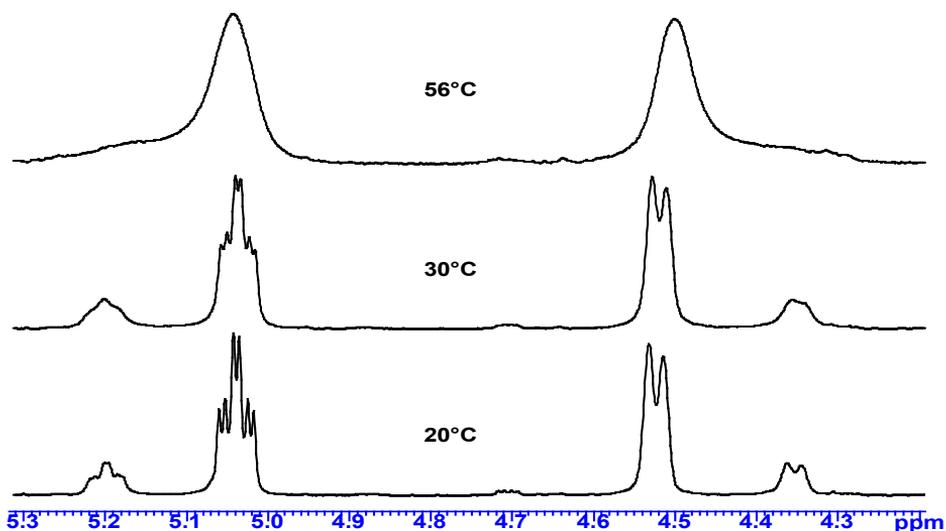


Рис. 3. Область протонов  $\text{H}^2$  и  $\text{H}^3$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **503a**, снятого при разных температурных режимах в  $\text{CDCl}_3$

Одномерные разностные NOE-эксперименты также позволили установить, что преобладающие пики сигналов протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  принадлежат индолину *цис-503a*. Насыщение протонов метильной группы ацетильного фрагмента приводит к увеличению интегральной интенсивности сигнала протона  $\text{H}^{3a}$  только преобладающего изомера *цис-503a*, не затрагивая при этом сигнал минорного изомера в области 5,16 м.д.

Применение спектроскопии инфракрасного поглощения для определения существования амидного сопряжения в данном случае оказалось не информативным. В ИК-спектре соединения **503a** в области  $1649\text{ см}^{-1}$  прослеживается интенсивный пик поглощения, который по литературным данным может являться как полосой поглощения  $\text{C}=\text{O}$  группы, так и фрагмента с *цис-двойной* связью  $\text{C}^1=\text{C}^2$  цикlopентенового кольца.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Тенденция к удвоению сигналов некоторых протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  *N*-ацил-7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов сохраняется и при увеличении длины алифатической цепи фрагмента алканкарбоновой кислоты, находящегося у атома азота. Соотношение интенсивности удвоенных сигналов протонов  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$  соединений **672а,б** в  $\text{CDCl}_3$  оказались приблизительно в тех же пределах.

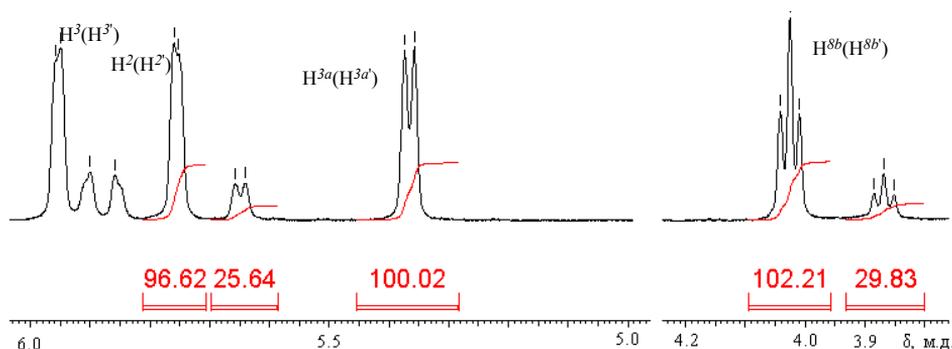
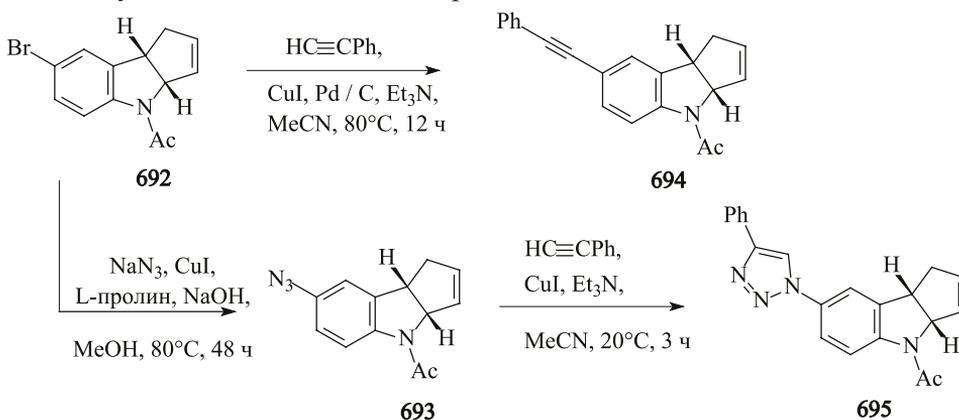


Рис. 4. Область сигналов протонов  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$  в спектре соединения **672а** (в  $\text{CDCl}_3$ )

Были синтезированы аналоги соединения **504а** с различными заместителями при атоме  $\text{C}^7$  индолина, обладающие различными мезомерными и индуктивными эффектами. Для 7-бром-, 7-азидо- и 7-фенилэтинильного производных **692**, **693** и **694** также характерно аналогичное амидное сопряжение и удвоение сигналов в спектрах ЯМР.



Если заместитель при атоме углерода  $\text{C}^7$  обладает (-M)- и (-I)-эффектами, то в спектрах ЯМР такого циклопента[*b*]индолина присутствует только единственный набор сигналов протонов и углеродных атомов. Электроноакцепторная нитро-группа при ароматическом кольце соединения **696** способствует исчезновению удвоения некоторых сигналов, наблюдаемых в случае предыдущих индолинов (рис. 5).

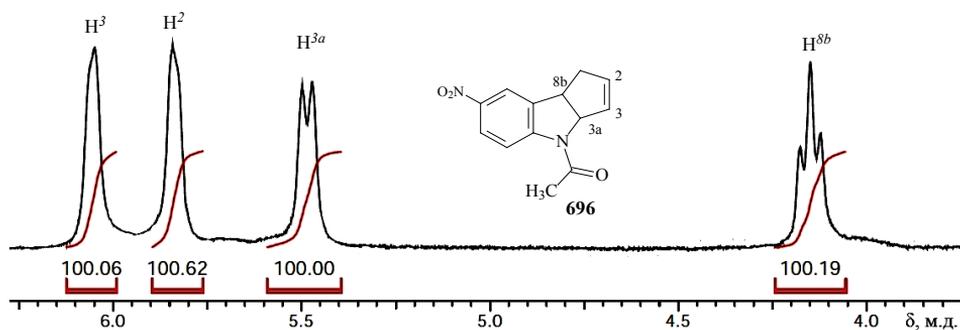
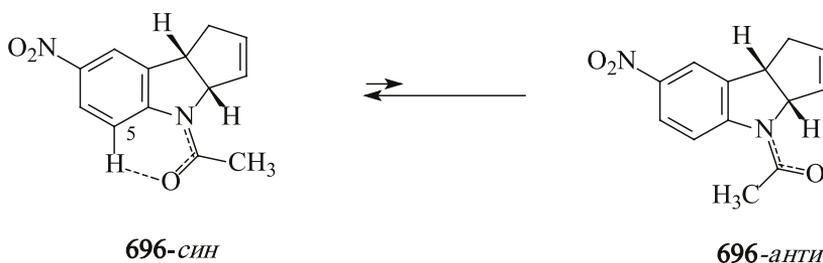


Рис. 5. Область сигналов протонов  $H^{8b}$ ,  $H^{3a}$ ,  $H^2$  и  $H^3$  в спектре ЯМР  $^1H$  индолина **696** ( $CDCl_3$ )

ЯМР-эксперименты выявили эффекты Оверхаузера между протонами метильной группы с протоном  $H^{3a}$  цикlopентенового фрагмента соединения **696**. При насыщении протона  $H^{3a}$  происходит увеличение интенсивности  $CH_3$ -группы на 2,5%. Насыщение протонов метильной группы увеличивает интенсивность на 1,2% у протона  $H^{3a}$  и на 0,8% у протона  $H^3$ . При насыщении протона при двойной связи  $H_3$  интенсивность протонов  $CH_3$ -группы увеличивается на 1,5%. В тоже время, насыщение протона  $H^5$  ароматического фрагмента показало отсутствие NOE-эффекта на  $CH_3$ -группу.

Вероятно, образование частично двойной связи у этой молекулы имеет место быть, но равновесие, в отличие от незамещённых в *para*-положении аналогов, не обладающих (-M) и (-I)-эффектами, практически полностью смещено в сторону изомера **696-син**, в котором группа  $CH_3$  и атом углерода  $C^{3a}$  имеют взаимную *син*-ориентацию.



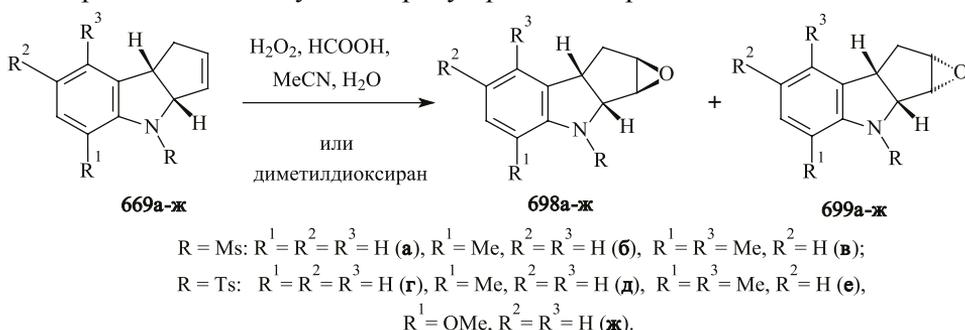
Дополнительным фактором, способствующим стабилизации ацетильной группы в таком *син*-положении, вероятно, является усиление водородной связи между протоном  $H^5$  и атомом кислорода вследствие увеличения  $CH$ -кислотности под действием электроотрицательной нитрогруппы. Вероятно, возможность существования частично двойной связи  $C = N$  между углеродным атомом ацетильного фрагмента и атомом азота именно в такой системе обусловлено несколькими факторами. В ходе исследований установлены 2 фактора, препятствующие удвоению сигналов некоторых про-

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

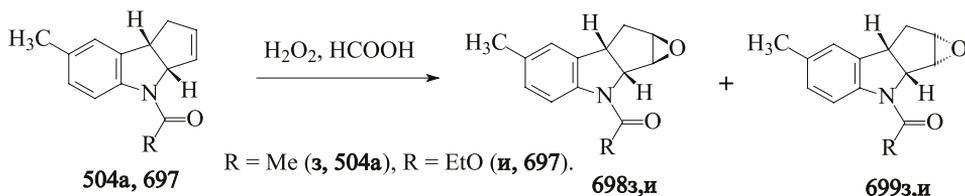
тонов, а именно: 1) наличие электронодонорного или электроноакцепторного заместителя в *орто*-положении ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ), либо 2) отсутствие заместителя в *орто*-положении при наличии электроно-акцепторной  $\text{NO}^2$ -группы в *пара*-положении [393].

### 3. Эпоксидирование циклоалка[*b*]индолов

Окисление тетрагидроциклопента[*b*]индолов **669а-ж** пероксидом водорода в  $\text{HCOOH}$  в смеси ацетонитрил/бензол при  $50\text{--}60^\circ\text{C}$  приводит к *стерео*-изомерам эпоксидов гексагидроциклопента[*b*]индолов **698а-ж** и **699а-ж** примерно в равных соотношениях. При окислении диметилдиоксираном соотношение изомеров сильно сдвинуто в сторону *транс*-изомера **698** и составляет 95 : 5.



Окисление соединений **504а**, **697** пероксидом водорода в присутствии муравьиной кислоты протекает также с образованием двух изомерных *транс*- и *цис*-эпоксидов **698з,и** и **699з,и** примерно в равных соотношениях.



Рентгеноструктурные исследования, проведённые д.ф.-м.н. Супоницким К.Ю. в ИНЭОС РАН, изомерных эпоксидов **698е** и **699е** ( $\text{R} = \text{Ts}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ) показали, что пятичленные циклы в *транс*-конформере **698е** достаточно плоские; среднеквадратичные отклонения составляют 0,055 и 0,031 Å для  $\text{N}^4\text{-C}^{4A}\text{-C}^{8A}\text{-C}^{8B}\text{-C}^{3A}$  и  $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^{3A}\text{-C}^{8B}$ , соответственно. В молекулярной структуре *цис*-конформера **699е** ( $\text{R} = \text{Ts}, \text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ) аналогичные циклы менее плоские, со среднеквадратичными отклонениями, равными 0,092 и 0,088 Å для  $\text{N}^4\text{-C}^{4A}\text{-C}^{8A}\text{-C}^{8B}\text{-C}^{3A}$  и  $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^{3a}\text{-C}^{8b}$ . Углы между циклом  $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^{3a}\text{-C}^{8b}$  и циклами  $\text{N}^4\text{-C}^{4a}\text{-C}^{8a}\text{-C}^{8b}\text{-C}^{3a}$  и  $\text{C}^2\text{-C}^3\text{-O}^1$  составляют соответственно  $65,57(8)$  и  $74,12(10)^\circ$  для *транс*-, и  $67,73(7)$  и  $79,86(10)^\circ$  для *цис*-конформеров, то есть достаточно близки.

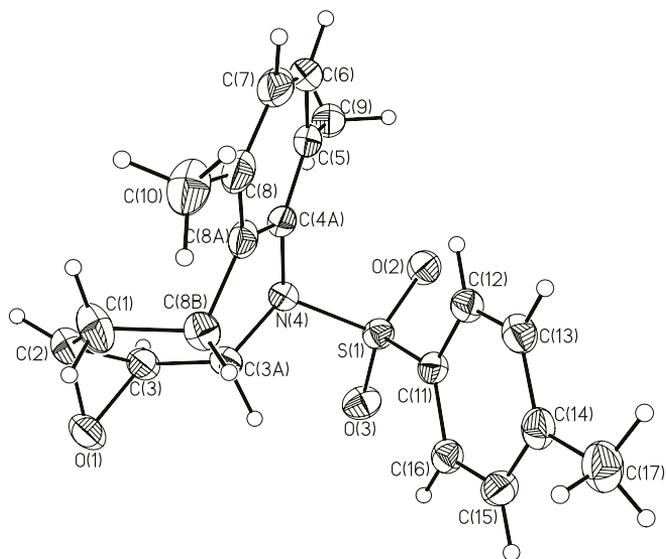


Рис. 6. Вид молекулы **698e** в тепловых эллипсоидах (с 50% вероятностью)

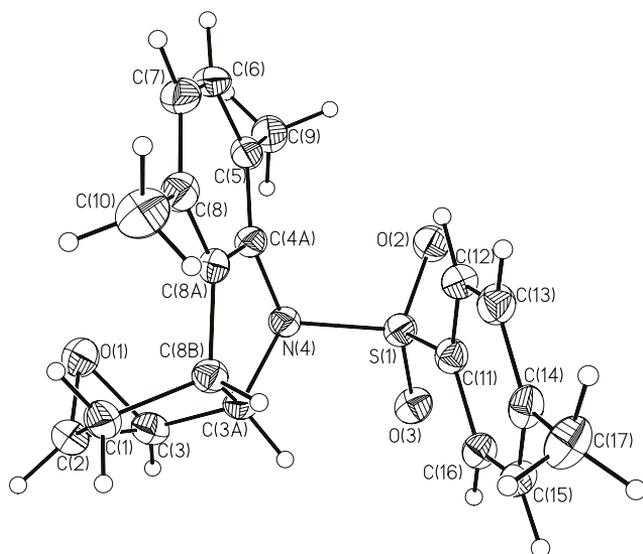


Рис. 7. Вид молекулы **699e** в тепловых эллипсоидах (с 50% вероятностью)

Для описания ориентации  $\text{SO}_2$ -Tol фрагмента использованы торсионные углы  $\text{C}^{4a}\text{-N}^4\text{-S}^1\text{-O}^2$ ,  $\text{C}^{3a}\text{-N}^4\text{-S}^1\text{-O}^3$  и  $\text{O}^2\text{-S}^1\text{-C}^{11}\text{-C}^{12}$ , которые оказались равными –  $53,7$ ,  $54,3$  и  $43,6^\circ$  для **698e**, и –  $48,1$ ,  $62,3$  и  $40,2^\circ$  для **699e**. Таким образом, строение молекул **698e** и **699e** отличается лишь *транс*- и *цис*-расположением эпоксидной группы.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

В обеих кристаллических структурах **698e** и **699e** отсутствуют какие-либо специфические межмолекулярные взаимодействия. Строение кристаллов определяется Ван-дер-Ваальсовыми силами за исключением весьма слабых С-Н...О контактов, находящихся в пограничной области между Ван-дер-Ваальсовыми и нормальными водородными связями ( $C^{16}-H^{16a}...O^2$ ,  $C^{16}...O^2$  3,291(2)Å,  $H^{16a}...O^2$  2,67Å,  $\angle CHO$  123° в **698e** и  $C^{17}-H^{17a}...O^2$ ,  $C^{17}...O^2$  3,370(2)Å,  $H^{17a}...O^2$  2,46Å,  $\angle CHO$  155° в **699e**). Анализ кристаллических упаковок **698e** и **699e** позволил выявить некоторые сходные черты. За счёт упомянутых выше слабых С-Н...О контактов молекулы связываются в цепочки, вытянутые вдоль кристаллографической оси *a* в транс-конформере **698e** и вдоль оси *b* в *цис*-конформере (рис. 8, 9). В обеих структурах в этих контактах участвуют атомы углерода толуольного фрагмента и одинаково расположенные атомы кислорода сульфогруппы. Различия в упаковках проявляются в несколько отличающейся взаимной ориентации молекул в цепи и различной ориентации соседних цепочек. В **698e** молекулы в цепочке связаны плоскостью, перпендикулярной оси *c*, а в **699e** осью второго порядка. Показанные на рис. 8, 9 пары цепочек связаны осью 21, параллельной кристаллографическому направлению *c*, для **698e** и трансляцией вдоль оси *a* для **699e**.

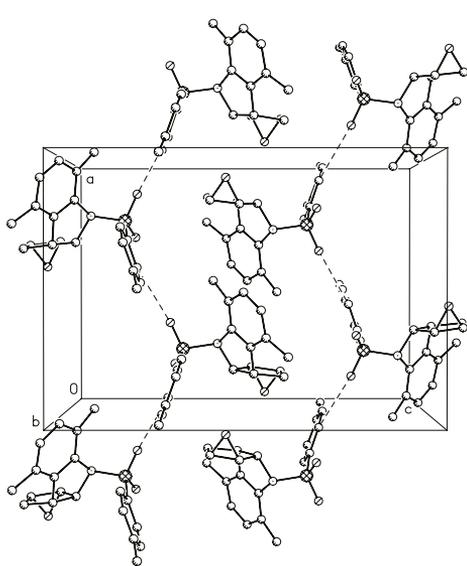


Рис. 8. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **698e**

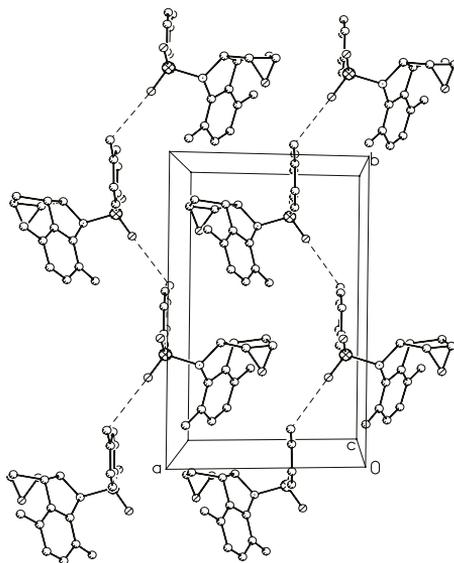


Рис. 9. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **699e**

В обеих структурах каждая молекула наиболее сильно взаимодействует с 4–5 соседями, образуя таким образом трёхмерную структуру. То есть в кристаллических структурах соединений **698e** и **699e** невозможно выделить ни цепочки (колонки), ни слои, взаимодействие внутри которых было бы существенно сильнее, чем между ними. Согласно расчёту, энергии упаковок

различаются лишь на 3 ккал·моль<sup>-1</sup> и составляют -26,6 и -29,6 ккал·моль<sup>-1</sup> для **698e** и **699e** соответственно. Интересно, что энергетически более выгодная структура **699e** имеет несколько более плотную упаковку.

Структура эпоксида **699z** однозначно установлена рентгеноструктурным анализом (рис. 10) кристалла этого вещества под руководством д.ф.-м.н. Супоницкого К.Ю. в ИНЭОС РАН. Оба 5-членных цикла имеют конформацию уплощённого конверта с выходом атомов C<sup>1b</sup> (для дигидропиррольного цикла) и C<sup>6b</sup> (для циклопентана) из плоскости остальных четырёх атомов. Эпоксидная группа имеет *транс*-расположение по отношению к атомам водорода при C<sup>1b</sup> и C<sup>6b</sup>. Ацетильный заместитель находится в плоскости дигидропиррольного цикла, однако внутримолекулярный контакт C<sup>3</sup>-H<sup>3</sup>...O<sup>2</sup> не может однозначно рассматриваться как водородная связь лишь на основании геометрических характеристик (расстояние H<sup>3</sup>...O<sup>2</sup> достаточно большое и угол C<sup>3</sup>-H<sup>3</sup>...O<sup>2</sup> составляет 113°).

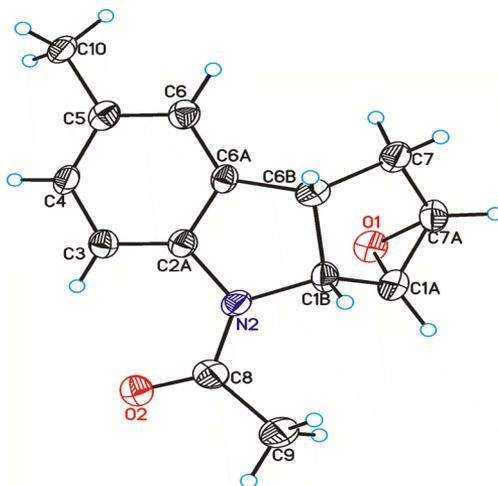


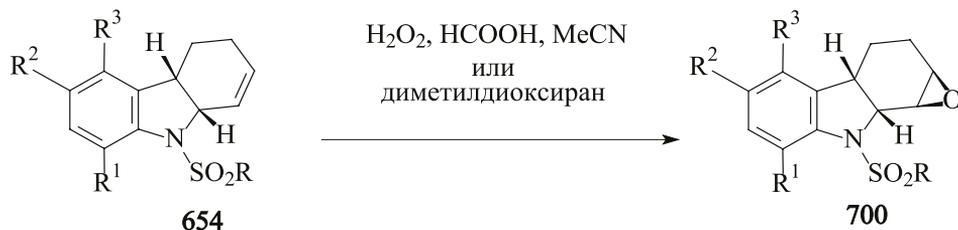
Рис. 10. Общий вид молекулы **699z** (50%)

Полученные расчётные данные о структуре **699z** достаточно хорошо согласуются с экспериментальными. Применение теории «Атомы в молекулах» позволило получить набор критических точек (3,-1), отвечающих межатомному связывающему взаимодействию. Помимо ожидаемых химических связей (рис. 10), критическая точка (3,-1) также обнаружена между атомами H<sup>3A</sup>...O<sup>2</sup>, которая, в рамках используемой теории, соответствует взаимодействию закрытых оболочек.

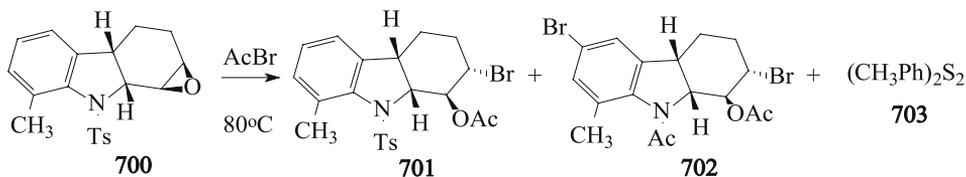
Использование корреляции между плотностью потенциальной энергии в критической точке и энергией контакта даёт энергию взаимодействия между атомами H<sup>3A</sup> и O<sup>2</sup>, равную 4.1 ккал/моль. Полученные данные позволяют рассматривать контакт C<sup>3</sup>-H<sup>3A</sup>...O<sup>2</sup> как слабую внутримолекулярную водородную связь.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

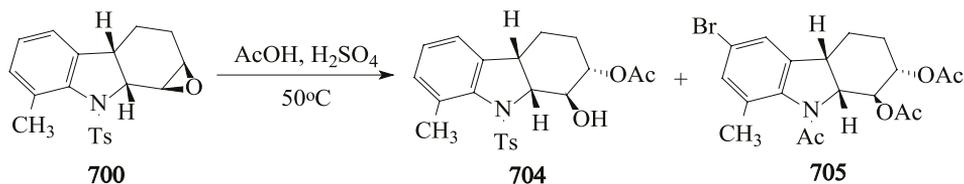
Увеличение размера карбоциклического фрагмента тетрагидроциклоалка[*b*]индола способствует улучшению стереоселективности окисления. В отличие от циклопентенильных гомологов, окисление тетрагидрокарбазолов **654** пероксидом водорода или диметилдиоксираном приводит к единственному эпоксиду **700** независимо от природы заместителей при ароматическом фрагменте или у атома азота.



При непродолжительном нагревании ( $\sim 4$  ч) соединения **700** с AcBr в изолированной от атмосферной влаги колбе с обратным холодильником образуется тозилат **701**, имеющий одинаковое значение  $R_f$  с исходным эпоксидом. Когда реактор от атмосферной влаги не изолирован, образуется также *N*-ацетат **702**. Вероятно, в этом случае значительную роль играет появившийся в результате разложения влагой бромистый водород. Наиболее вероятным является участие этого галогеноводорода в реакции в качестве восстановителя тозильной группы до MePhSSPhMe. Потому что, наряду с образованием в этой реакции продукта электрофильного бромирования в ароматическое ядро **702**, из реакционной среды, при хроматографической очистке, выделено также значительное количество 1,1'-дитиобис(4-метилбензола) **703**.



В уксусной кислоте эпоксид **700** раскрывается с образованием моноацетилированного продукта **704**, а также диацетилированного гексагидрокарбазола **705**. Вероятно, карбазол **705** является продуктом последующей этерификации моноацетата **704**.



Рентгеноструктурные исследования в Институте элементоорганических соединений РАН (д.ф.-м.н. Супоницкий К.Ю.) подтвердили, что пятичленный азотсодержащий цикл гексагидрокарбазола **702** находится в конформации конверта с выходом атома  $C^{9a}$  на  $0,565\text{Å}$  из плоскости оставшихся четырёх атомов, а шестичленный цикл – в конформации кресла. Заместители при атомах  $C^1$  и  $C^2$  занимают экваториальные положения.

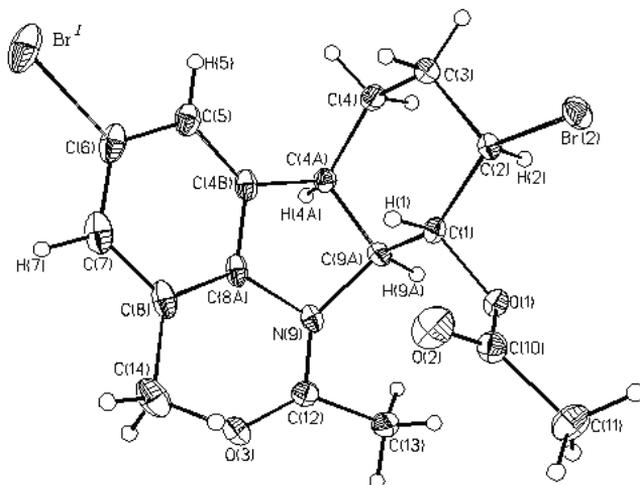


Рис. 11. Общий вид молекулы **702** (50%)

В кристалле молекулы соединения **702** образуют вытянутые вдоль кристаллографической оси  $b$  цепочки, за счёт укороченных  $Br(1)\dots Br(2c)$  ( $2-x, -y, -z$ ) ( $3.8696(5)\text{Å}$ ) и коротких контактов  $Br(1)\dots Br(2a)$  ( $x, y-1, z$ ) ( $3.6384(5)\text{Å}$ ) (рис. 12). Остальные взаимодействия отвечают Ван-дер-Ваальсовым.

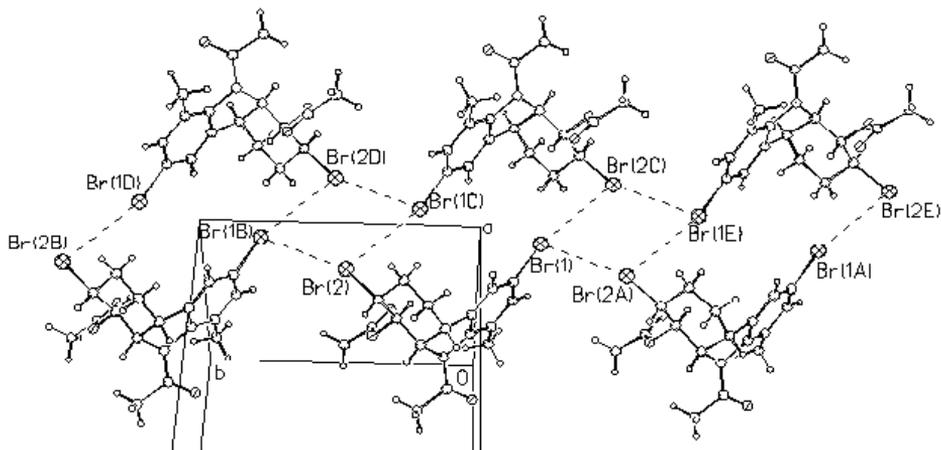
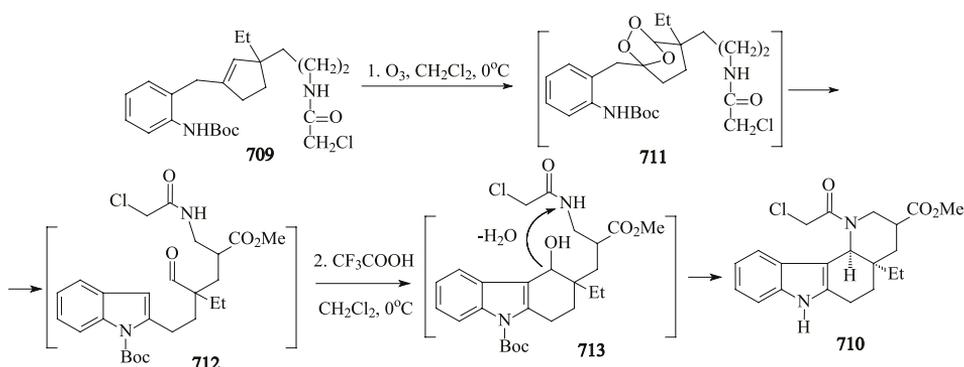


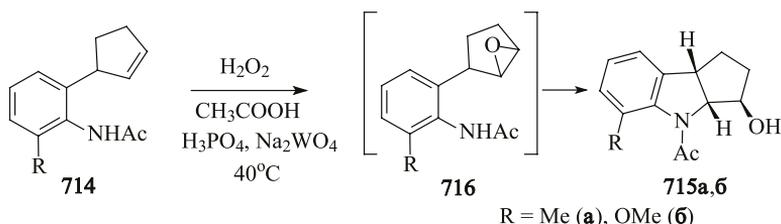
Рис. 12. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **702**

#### 4. Образование циклоалка[*b*]индолов под действием окислителей

Примеров получения циклоалка[*b*]индолов при помощи реакций окисления не так много. При озонлизе алкениланилина **709** с последующей обработкой реакционной смеси  $\text{CF}_3\text{COOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  образуется тетрацикл **710**, интермедиат в синтезе (+)-*аспидоспермидина* [398]. Механизм последовательных трансформаций после озонирования соединения **709** предположительно может быть представлен схемой, включающей образование из продукта озонирования **711** соединения индольной структуры **712**. В тех же кислых условиях происходит замещение гидроксильной группы этого соединения на амидную, что приводит к образованию тетрацикла **710**.



Окисление *N*-ацетил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов **714** пероксидом водорода в уксусной кислоте в присутствии  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  и фосфорной кислоты приводит к гексагидроциклопента[*b*]индолам **715**. Реакция протекает через стадию образования эпоксидов **716**. В случае, когда заместитель  $\text{R} = \text{H}$ , реакция останавливается на стадии эпоксицирования [399,400].



В ИнЭОС РАН (д.ф.-м.н. Корлюков А.А.) были проведены рентгенодифракционные исследования кристаллической и молекулярной структуры индолина **715a**. Можно предположить [400], что наблюдаемая конформация рассматриваемого фрагмента в кристалле **715a** обусловлена межмолекулярным контактом  $\text{C}^{11}\text{-H}^{11\text{B}}\dots\text{O}^2$  (расстояния  $\text{C}^{11}\dots\text{O}^2$  и  $\text{H}^{11}\dots\text{O}^2$  составляют 2,834(3) и 2,43 Å, угол  $\text{C}^{11}\text{-H}^{11\text{B}}\text{-O}^2$  равен  $103^\circ$ ). Атом  $\text{N}^4$  заметно пирамидализован, сумма углов  $\text{C-N}^4\text{-C}$  составляет  $354,2^\circ$ . Связь  $\text{N}^4\text{-C}^{4a}$  короче связи

$N^4-C^{3a}$  на  $0,06 \text{ \AA}$ , что свидетельствует о наличии сопряжения между неподелённой электронной парой атома  $N^4$  и конденсированным бензольным кольцом. Различие в величине заселённости позиций  $C(2A)$  и  $C(2B)$  свидетельствует, что соответствующие конформеры заметно различаются по энергии. Установлено неплюское строение индольного фрагмента, конформация пятичленного азотсодержащего цикла – искажённый конверт с выходом атома  $N^4$  на  $0,23 \text{ \AA}$  из базовой плоскости.

Длина связи  $N^4-C^{3a}$  близка к стандартному значению для однарных связей этого типа. Наличие разупорядочения циклопентанового фрагмента позволяет предположить наличие в растворе заторможенной инверсии атома  $C^2$  относительно плоскости  $C^1C^8C^3$ . В кристалле молекулы **715a** связаны в цепи, параллельные кристаллографическому направлению  $\{001\}$ .

В свою очередь, за счёт слабых  $C-H \dots O$  контактов цепи объединены в трёхмерный каркас (расстояния  $O \dots H$   $2.36-2.71 \text{ \AA}$ ). Межатомные расстояния  $H(1AA) \dots O(2)$  и  $O(1A) \dots O^2$  составляют  $1.96$  и  $2.779(2) \text{ \AA}$ , угол  $O(1A)-H(1AA)-O^2$  равен  $174^\circ$ .

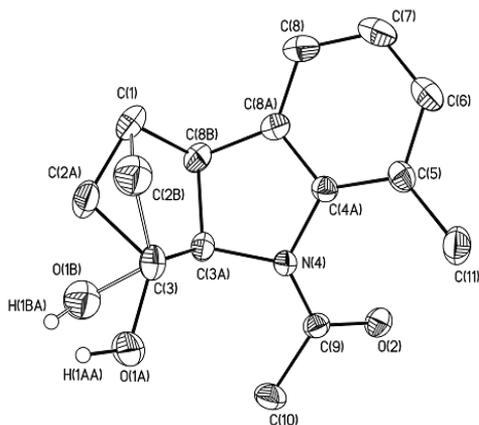


Рис. 13. Общий вид молекулы соединения **715a** ( $P = 30\%$ )

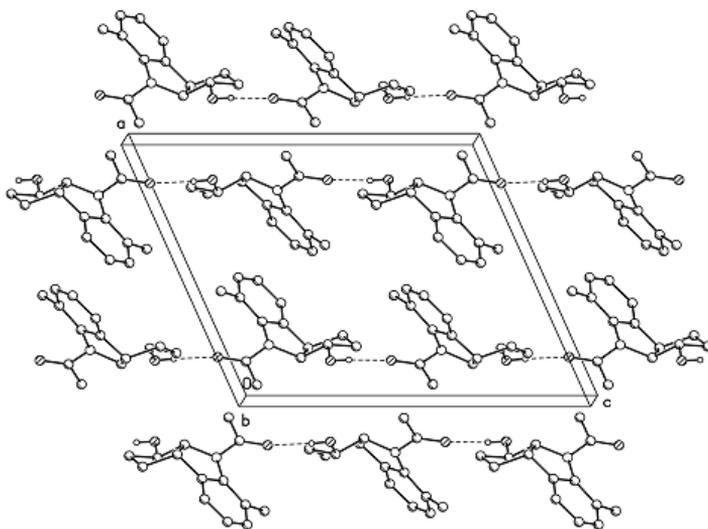
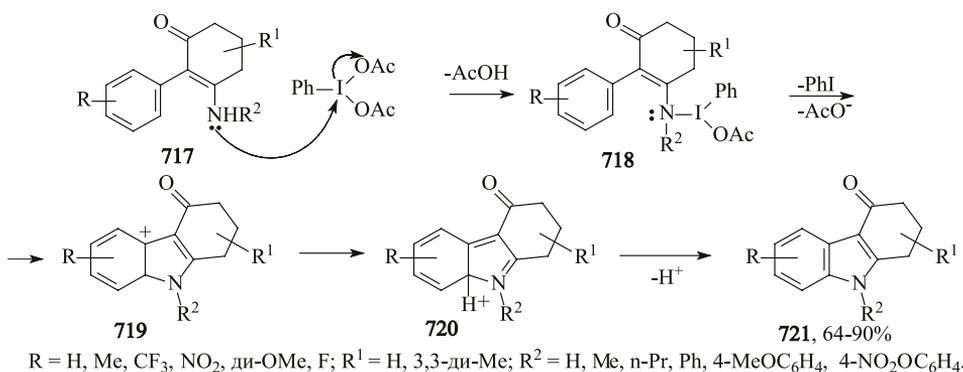


Рис. 14. Н-связанные цепи в кристалле гетероцикла **715a**

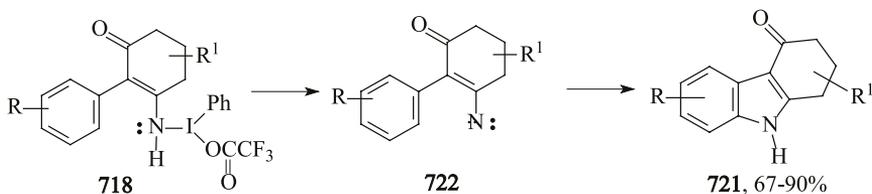
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Как реагент для окислительной циклизации 2-ариленаминов в производные 4-карбазолона хорошо зарекомендовали себя диацетил- (PIDA) или трифторацетилпериодинан (PIFA) в 1,2-дихлорэтаноле или в хлористом метиле<sup>1401</sup>. Для получения карбазолонов из 2-фенил-3-амино-2-циклогексен-1-онов **717** использование 1,2 эквивалента PIFA в хлористом метиле и проведение реакции в течение 30 мин. в ряде случаев позволяет достигнуть 90%-ного выхода продукта циклизации.

Авторы статьи предлагают вероятный механизм реакции, которая начинается с формирования первоначального интермедиата **718** при взаимодействии енаминона **717** и PIDA (или PIFA) с замещением одной ацетокси- или трифторацетоксигруппы периодинана на аминогруппу. В дальнейшем происходит атака по ароматическому кольцу с образованием циклической структуры **719**. Последовательные перераспределения зарядов и отщепление протона в трициклической молекуле **720** завершается образованием карбазолона **721**.



Предлагается альтернативный механизм реакции, где рассматривается её протекание через нитреновый интермедиат **722**. Этот интермедиат может генерироваться в случае, когда у атома азота отсутствуют заместители. Атака нитренового атома азота по ароматическому ядру также приводит к карбазолоновой структуре **721**.

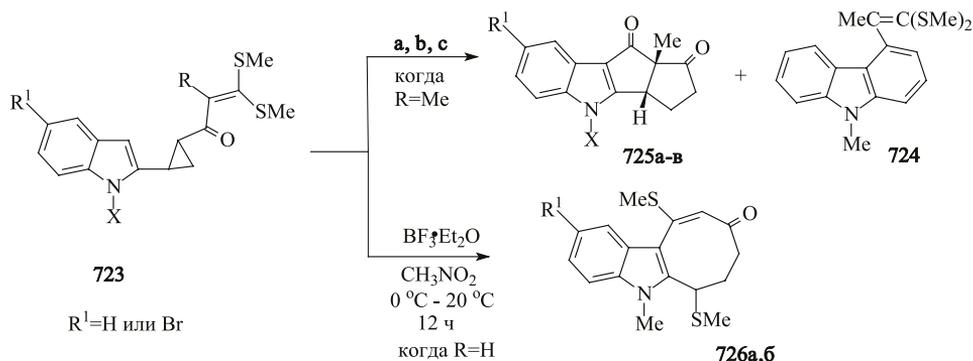


Этот способ получения карбазолонов можно рассматривать как демонстрационный красивый факт возможности использования различных периодинанов при получении таких структур. Поскольку, как было показано ранее в некоторых главах, эти трициклические тетрагидрокарбазолоновые структуры достаточно просто могут быть синтезированы другими способами, где не применяются полуэкзотические окислители.

## XVIII. ОБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ 2- ИЛИ 3-ЦИКЛОПРОПИЛАЛКИЛ-, КЕТОАЛКИЛ-, КАРБОКСИАЛКИЛИНДОЛОВ

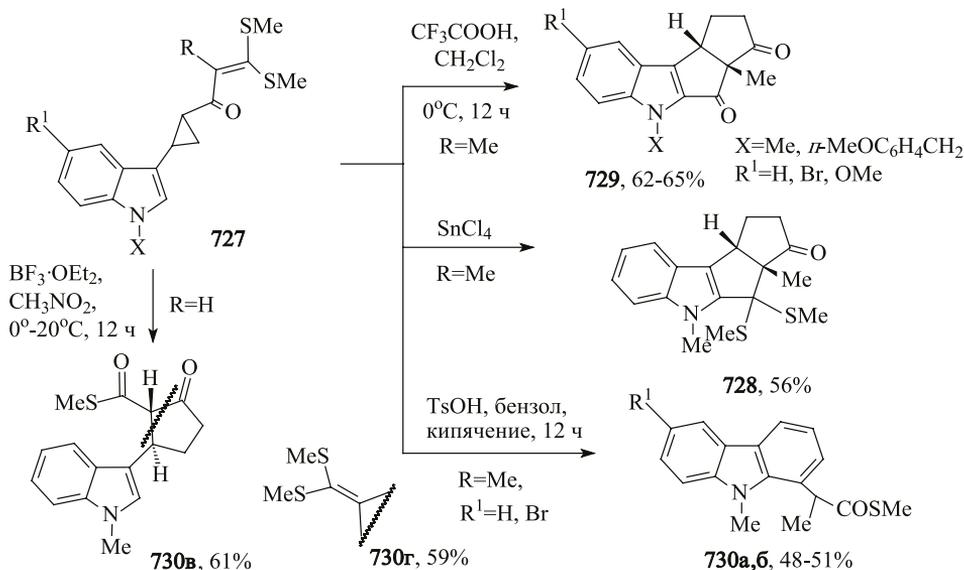
### 1. Циклопропаны в синтезе циклоалка[*b*]индолов

Удовлетворительная продуктивность при получении соединений с циклоалка[*b*]индолным остовом на данном этапе исследований вполне может оправдывать синтезы труднодоступных представителей этого ряда с применением в качестве исходных субстратов индолов, в которых при углеродных атомах C<sup>2</sup> или C<sup>3</sup> находятся заместители с циклопропильными фрагментами. Трансформация 2-циклопропилиндола **723**, катализируемая SnCl<sub>4</sub> или TsOH (способ а) даёт карбазол **724** (25-65%). Катализ эфирами BF<sub>3</sub> (способ б), CF<sub>3</sub>COOH (способ с) и MeSO<sub>2</sub>H (способ д) приводит к дикетону **725а** (53-69%). Действие эфира BF<sub>3</sub> на индол **723** (R = H) ведёт к циклоокта[*b*]индолам **726а,б**. Когда при алкенильном фрагменте имеется метильная группа (заместитель R = Me), продуктами реакции оказываются тетрациклические дикетоны **725б** и **725в** (R<sup>1</sup> = H или Br, X = Me или PMB) [402].



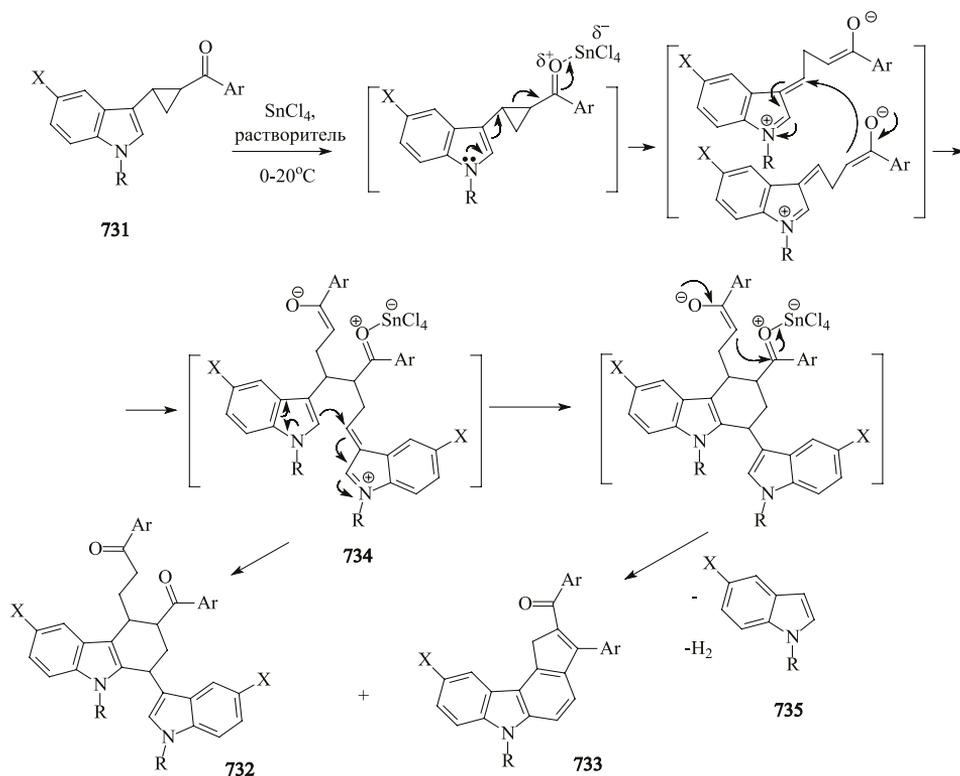
При действии тетрахлорида олова 3-циклопропилиндол **727** превращается в тиокеталь **728**. В остальных случаях авторы предполагают образование тиокеталей как промежуточных веществ. В реакциях, катализируемых H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> или CF<sub>3</sub>COOH, образуются тетрациклические дикетоны **729** [402]. При продолжительном кипячении в бензоле из индолов **727** (R<sup>1</sup> = H или Br, X = Me) в присутствии *para*-TsOH получены карбазолы **730а,б**. Производное индола (R = H) при действии BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O или SnCl<sub>4</sub> претерпевает изменение в заместителе.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



В этом случае реакция циклизации по индольному ядру не идёт, а происходит перециклизация бокового заместителя в циклопентанон с образованием индола **730в,г**.

Раскрытие циклопропанового кольца индола **731** при действии  $\text{SnCl}_4$  в зависимости от продолжительности контакта с этой кислотой Льюиса и от растворителя приводит к производному тетрагидрокарбазола **732** или карбазолу **733**. Перемешивание с 1,5 экв  $\text{SnCl}_4$  в нитрометане в течение 30 мин позволяет получить только соединение **732** с выходом 62%. При увеличении времени контакта реагентов до 5 часов соединение **732** исчезает и образуется только карбазол **733** (60%). Уменьшение количества тетрахлорида олова в реакционной смеси влияет изменению соотношения карбазолов **732** и **733**. Наиболее высокий выход соединения **732** (83%) наблюдается при проведении домино реакции карбокатионной перегруппировки циклопропилкетона **731** в бензоле. Доля карбазола **733** в этом растворителе не превышает 5%. Предполагаемый механизм реакции достаточно сложный. В образовании соединений **732** и **733** участвуют две молекулы соединения **731**.



Генерируемый на одной из стадий димер **734** может в дальнейшем трансформироваться по двум направлениям в бисиндол **732** или превратиться в карбазол **733**, отщепляя одну молекулу индола **735** и молекулу водорода <sup>[403]</sup>.

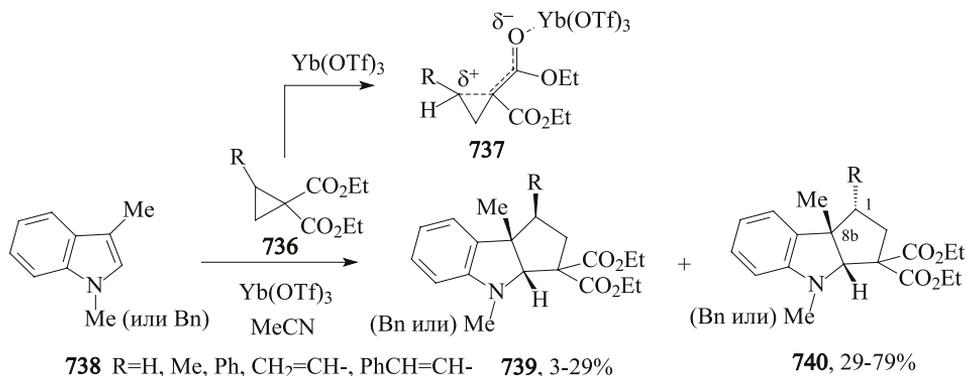
## 2. Реакции межмолекулярного [n + m]-циклоприсоединения в синтезе циклоалка[*b*]индолов

Реакции межмолекулярного циклоприсоединения в той или иной степени упоминались в предыдущих главах. Реакции, протекающие при взаимодействии индолов с циклопропанами, можно рассматривать как [3 + 2]-циклоприсоединение.

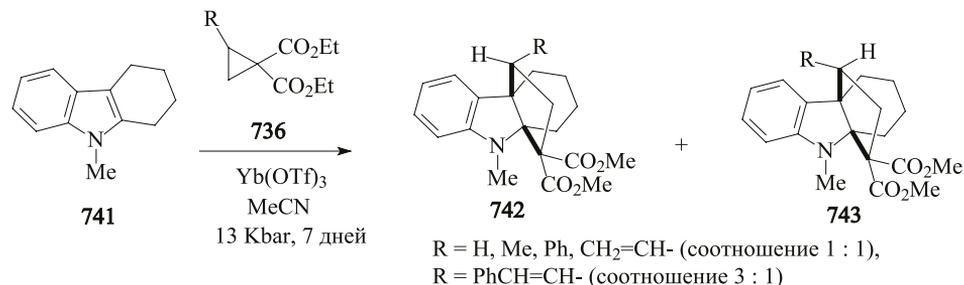
К реакциям катализируемого [3 + 2]-циклоприсоединения индолов с замещёнными циклопропанами в последнее время наблюдается всё возрастающее внимание со стороны различных групп исследователей. Метод зарекомендовал себя как надёжный способ получения циклопента[*b*]индолов с хорошими выходами. При этом варьированием структурными параметрами реагирующих составляющих в ряде случаев можно осуществлять синтезы гетероцикла требуемого строения. Производные диэтиловых эфиров

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

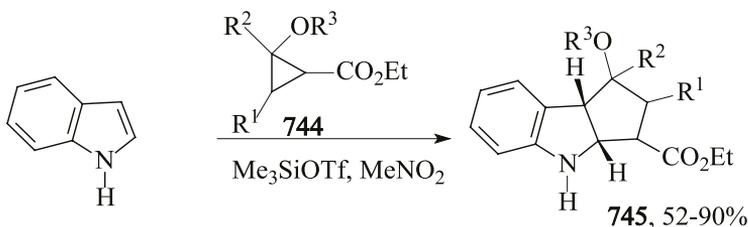
циклопропандикарбоксилата **736**, активированные трифлатом иттербия до интермедиата **737**, при взаимодействии с индолом **738** дают региоизомерные продукты аннелирования **739** и **740** в разных соотношениях. Во всех случаях преобладают гетероциклы **740** с *анти*-расположенными заместителями при углеродных атомах  $C^1$  и  $C^{8b}$  циклопентанового кольца. В ряде случаев выделены продукты только алкилирования индола по положению  $C^2$  без последующего образования карбоцикла, содержание которых не превышает 5% <sup>[404]</sup>.



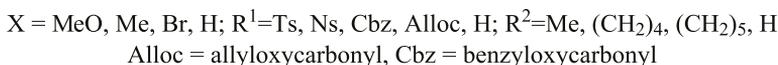
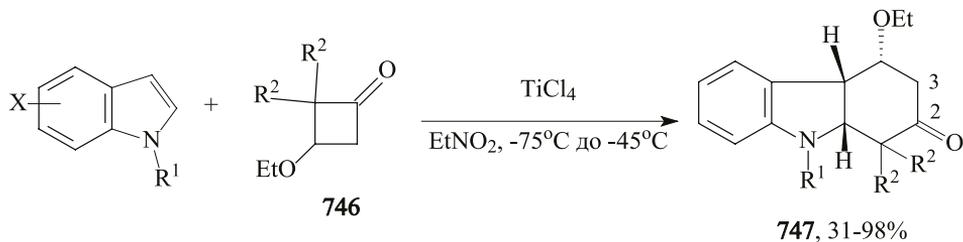
Циклоалка[*b*]индолы также вступают в аналогичную катализируемую трифлатом иттербия реакцию [3 + 2]-циклоприсоединения. Реакция тетрагидрокарбазола **741** с производными циклопропана **736** в присутствии 5 мол% трифлата иттербия приводит к каркасным структурам **742**, **743** в равных соотношениях. В том случае, когда заместителем R является группа Ph-CH = CH, соотношение изомеров **742**, **743** меняется до 3 : 1.



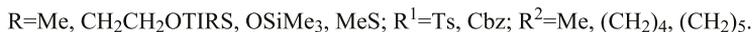
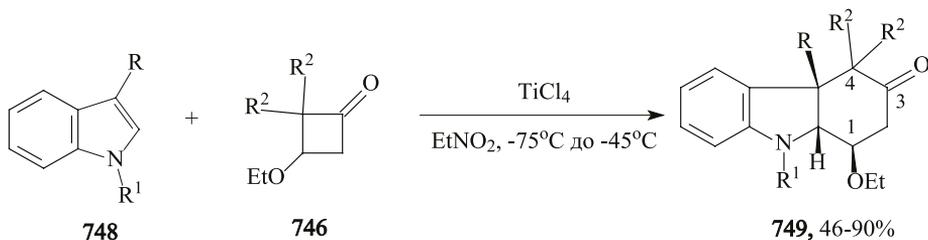
При взаимодействии замещённых циклопропанов **744** с индолами в присутствии Me<sub>3</sub>SiOTf как активатора реакции образуются циклопента[*b*]индолы **745** <sup>[405]</sup>. Препаративная ценность этих реакций, несмотря на достаточно высокие выходы в некоторых случаях, теряется из-за отсутствия в них стереоселективности. В некоторых трансформациях, в частности, в реакциях производных замещённого карана [где R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = Me] с 5-Me, 5-OMe, 5-I, 7-Me-индолами наблюдается образование единственного диастереомера.



Промотируемая кислотами Льюиса реакция формального [4 + 2]-циклоприсоединения циклобутанов **746** с индолами приводит к гексагидрокарбозолонам **747**, региолокализация кетогрупп при атомах С-2 или С-3 которых определяется природой заместителя у углеродного атома С<sup>3</sup> индольного кольца. В отсутствие заместителя у этого атома, при взаимодействии индолов, у которых  $R^1 = Ts, Ns, Cbz, Alloc$ , с циклобутанонами **746** реакция высокопродуктивна (87–98%). При этом лучшим растворителем оказался нитроэтан.

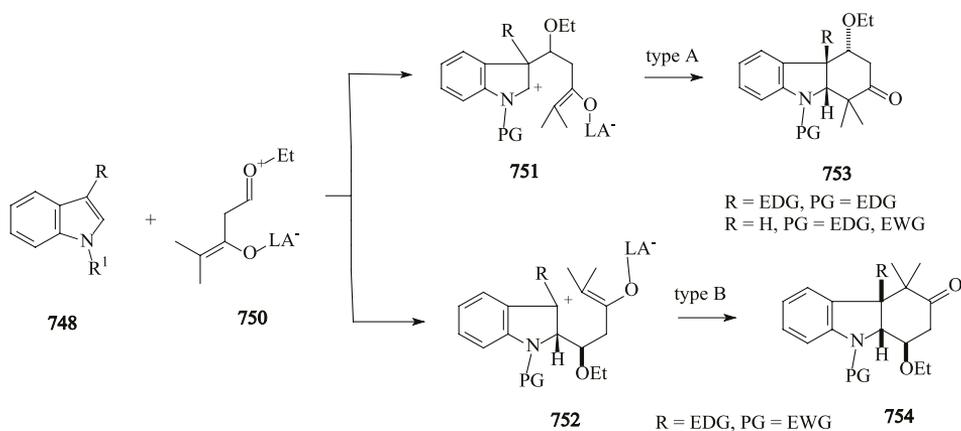


Когда при атоме С<sup>3</sup> индола **748** находится электронодонорная группа ( $R = Me, MeS, CH_2CH_2OTIRS$ ) и электроноакцепторный заместитель у атома азота ( $R^1 = Ts, Cbz$ ) наблюдается изменение региоселективности. При этом кетогруппа оказывается в положении С<sup>3</sup> гексагидрокарбозола **749**.

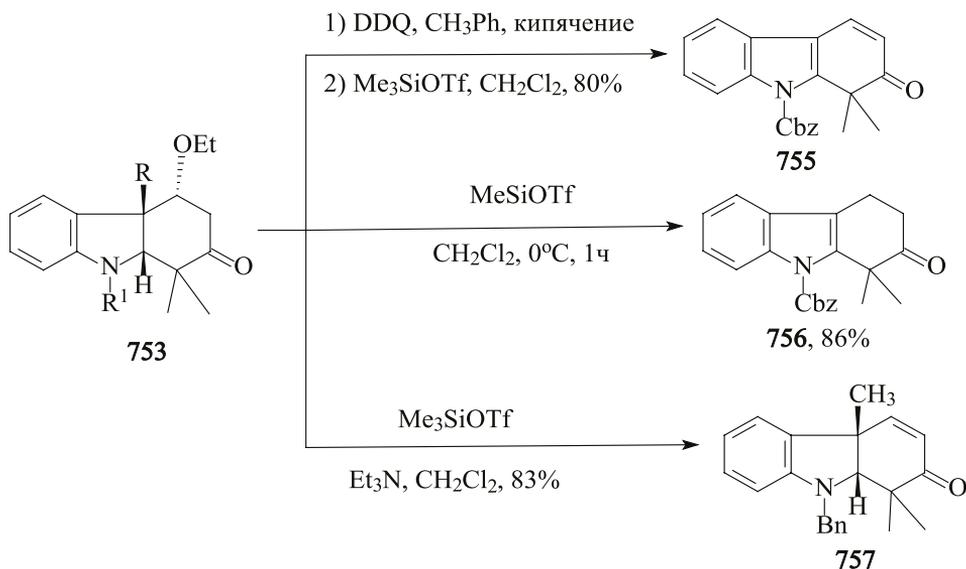


Для этого циклоприсоединения предлагается следующий механизм реакции. Из циклобутанона **746** под действием кислоты Льюиса (тетрахлорид титана) генерируется цвиттерион **750**, который реагирует с индолом, образуя иминиевый интермедиат **751** или бензильный карбокатион **752**. Последующие их циклизации ведут к соединениям **753** или **754** [406].

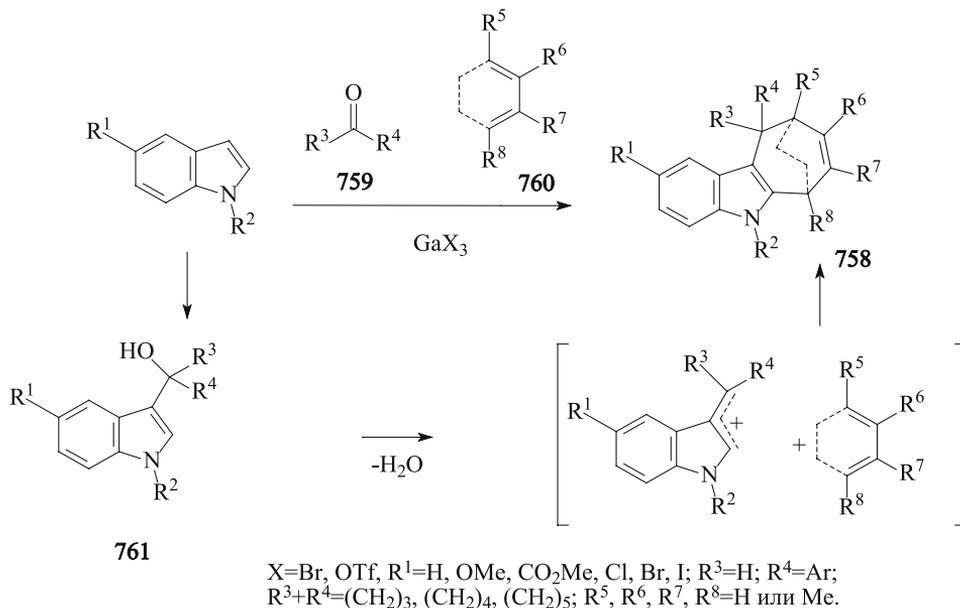
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



Аddituctы [4 + 2]-циклоприсоединения **753** при действии триметилсилилтрифлата трансформируются в продукты дезэтоксилирования. В зависимости от природы заместителя R и реагентов могут быть получены производные ди- **755** или тетрагидрокарбозолон **756** или **757**.



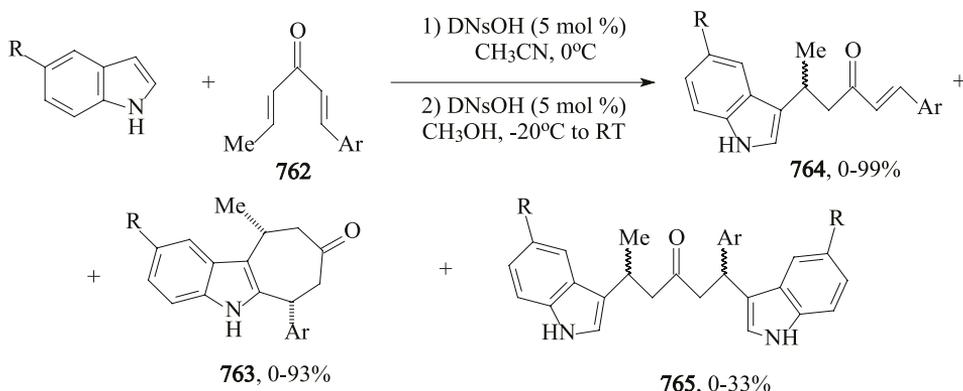
Трёхкомпонентная реакция, которую формально можно рассматривать как [4 + 3]-циклоприсоединение образующихся в ходе процесса промежуточных частиц, катализируется солями галлия(III) и приводит к гетероциклам **758**. В реакции с циклопентадиеном выходы продуктов достигают 81-94% независимо от участвующей в ней кетонной или альдегидной компоненты **759**.



В случае, когда диеновой компонентой **760** является циклогексадиен или производные бутадиена, наблюдается снижение выходов (21–59%)<sup>[407]</sup>. Реакция образования соединения **758** чувствительна к природе катализатора и растворителя. Проведение реакции в тетрагидрофуране или диэтиловом эфире при использовании каталитических количеств GaBr<sub>3</sub> позволяет получить только соединение **761**. В тоже время, если реакция проводится в дихлорметане, стадия [4 + 3]-циклоприсоединения **761**→**758** проходит с хорошим выходом. Другие катализаторы, такие как InCl<sub>3</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, F<sub>3</sub>CCOOH, GaCl<sub>3</sub> эффективны также только до стадии образования индола **761**. Оптимальным же условием для образования соединения **758** оказалось использование бромидов галлия и индия или трифлата галлия. Трифлат галлия обладает лучшими свойствами, способствующими повышению реакционной способности промежуточных частиц по сравнению с GaBr<sub>3</sub> и InBr<sub>3</sub>. Однако, и при использовании Ga(OTf)<sub>3</sub> наблюдается образование побочного продукта<sup>[407]</sup>.

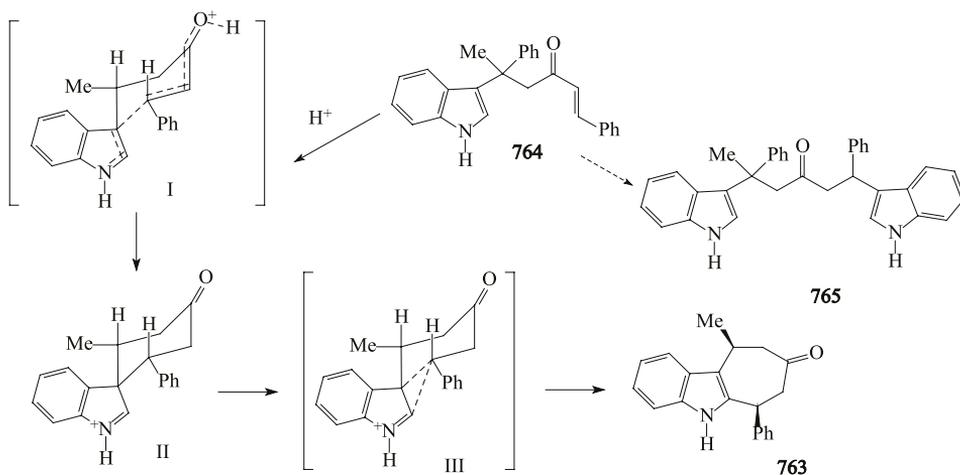
Катализируемая 2,4-динитробензолсульфокислотой двухстадийная реакция дивинилкетонс **762** с индолами в подавляющем большинстве случаев приводит к циклогепта[*b*]индолам **763** в качестве главного продукта циклизации. Поскольку при образовании соединений **763** количество атомов сохраняется, реакцию формально можно рассматривать как [5 + 2]-циклоприсоединение. Циклогепта[*b*]индолы практически не образуются из индолов, при которых есть заместители, обладающие (-*I*) и (-*M*)-эффектами (R = NO<sub>2</sub>, CN).

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

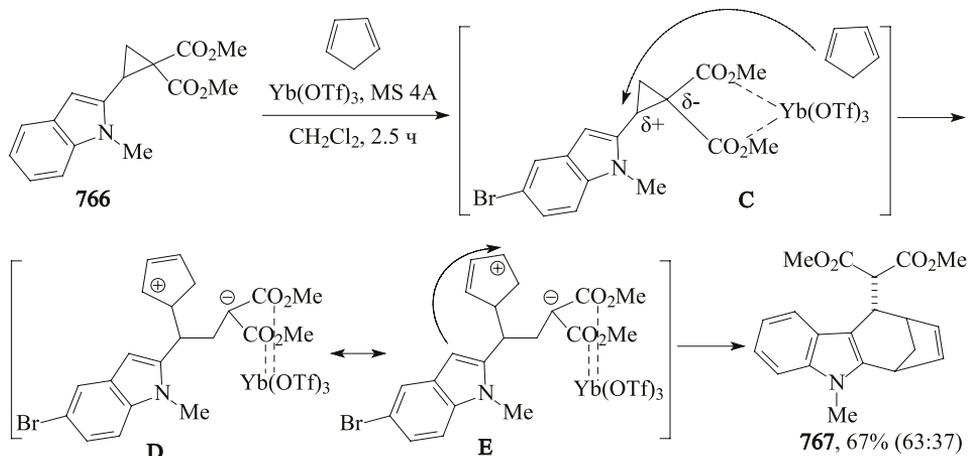


R = H, Me, OMe, Cl, F, CN, NO<sub>2</sub>; Ar = Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 2-MePh, 4-ClPh, 4-CF<sub>3</sub>Ph

В случае цианзамещённого индола реакция останавливается на стадии образования соединения **764**, тогда как в реакции нитроиндола с дивинилкетон образуются соединения **764** и **765** в равных соотношениях. На основании этого авторы предложили контролируемый структурой промежуточных продуктов спироциклического строения I → II → III механизм образования преимущественно диастереоселективных с *syn*-ориентрированными метильным и арильным заместителями циклопента[*b*]индолов **763**. Первой стадией в этой реакции, которая протекает в MeCN, во всех случаях является образование соединения **764**. Соединение **764** в последующем, при проведении реакции в метаноле, претерпевает циклизацию в циклопента[*b*]индол **763**. Диастереоселективная обогатённость, в зависимости от природы ароматического заместителя дивинилкетона, достигает соотношения от 8 : 1 до 23 : 1 [408].



При взаимодействии циклопропана **766** с циклопентадиеном в присутствии трифлата иттербия легко формируется продукт [3 + 4]-циклоприсоединения **767**. Вероятный механизм образования продукта **767** следующий.

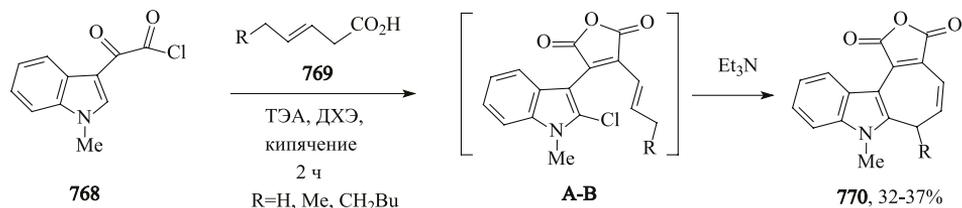


По акцепторным группам соединения **766** координируется трифлат иттербия, поляризуя и удлинняя связь между атомами  $C^1$ - $C^2$ . Образовавшийся электрофильный центр у атома  $C^2$  атакует циклопентадиен, давая интермедиат **C**. Этот интермедиат имеет, по меньшей мере, два нуклеофильных центра, а именно малонил-анион и положение  $C^3$  индола. Однако, в реакции участие принимает только ароматический нуклеофильный центр. Поэтому процесс завершается образованием продукта нуклеофильной атаки аллильного катиона **E** по положению  $C^3$  индола **766** <sup>[499]</sup>.

## XIX. РЕАКЦИИ ВНУТРИ- И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО КАТАЛИЗИРУЕМОГО КИСЛОТАМИ ИЛИ ОСНОВАНИЯМИ АЛКИЛИРОВАНИЯ ИЛИ АЦИЛИРОВАНИЯ ИНДОЛОВ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ

Такие подходы к получению индолов с аннелированными алкановым циклами также изучаются достаточно интенсивно. Образование циклогептатриенового цикла из хлорангирида **768** и алкенилуксусных кислот **769** обусловлено согласованным электроноакцепторным действием двух карбонильных групп промежуточных ангидридов (**A-B**), повышающих реакционную способность ближайшей к двойной связи алифатической группе. В результате реакция проходит до ангидридов 5-метил-5,6-дигидроциклогепта[*b*]индол-9,10-дикарбоновой кислоты **770** <sup>[410]</sup>.

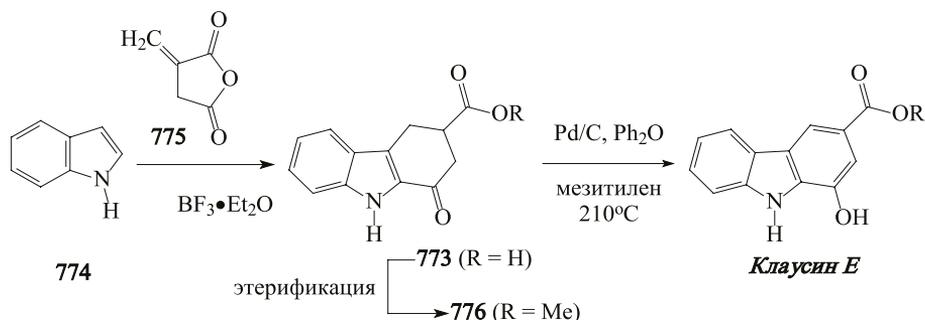
## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители



При получении функционализированных в алкановом фрагменте циклогекса[*b*]индолов эффективно могут быть использованы также производные индола, имеющие в боковой цепи серусодержащие заместители. Для синтеза замещённых гексагидрокарбазолов **771** были использованы серусодержащие производные  $C^3$ -замещённого индола **772**. Циклизация индола **772** легко протекает при нагревании в бензоле в присутствии TsOH с образованием соединения **771** с хорошим выходом <sup>[411]</sup>.

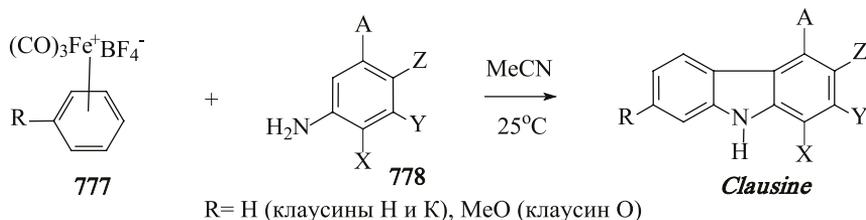


Межмолекулярные реакции индола с ангидридами ненасыщенных дикарбоновых кислот также позволяют синтезировать функционализированные производные тетрагидрокарбазола. Гетероцикл **773** – промежуточное вещество в синтезе алкалоида *клаусин E*. Соединение **773** получают реакцией присоединения Михаэля между индолом **774** и итаконовым ангидридом **775** в присутствии каталитических количеств кислоты Льюиса. Образовавшийся карбазолон **773** этерифицировали в эфир **776**, который после дегидрирования в жёстких условиях даёт целевой алкалоид с выходом 38% <sup>[412]</sup>.

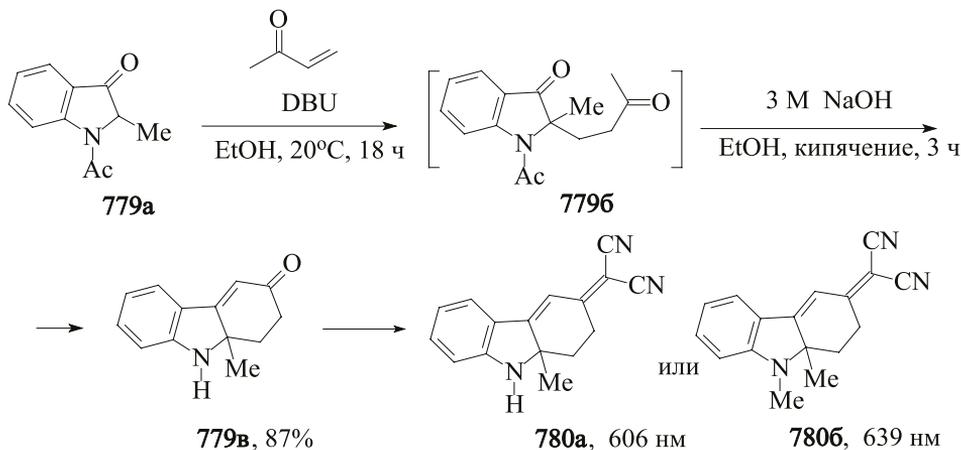


Поскольку выход в этом случае оказался низким, более привлекателен нижеприводимый одностадийный способ получения карбазолов этого ряда. Алкалоиды *кархиностагин A* <sup>[413]</sup>, *фуростифолин* <sup>[414,415]</sup>, *клаусин H*, *клау-*

син *K* и клаусин *O* <sup>[416]</sup> синтезировали реакцией электрофильного замещения комплексной соли железа **777** с замещёнными анилинами **778**.



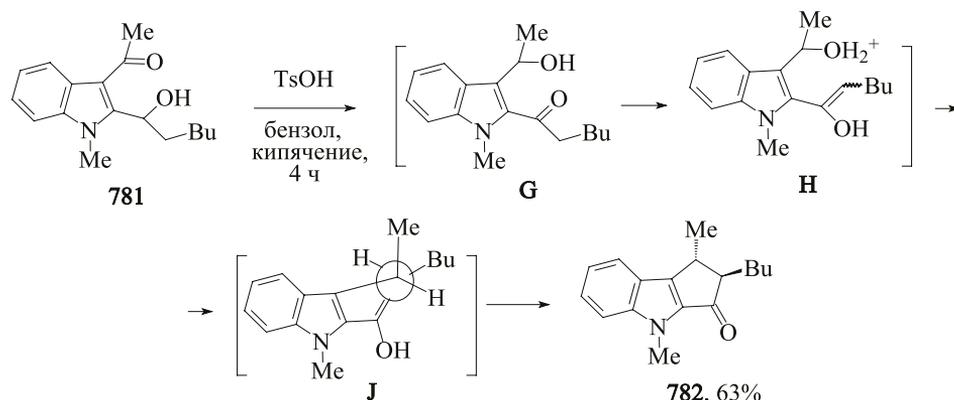
В качестве стартового вещества во многих направленных синтезах, в том числе и при получении циклоалка[*b*]индолов, применяется *N*-ацетил-2-метилиндол-3-он **779а**. Взаимодействие этого соединения с метилвинилкетонном в присутствии 0.1 экв DBU в EtOH приводит к 3-индолону **779б**. Внутримолекулярная реакция конденсации альдольно-кетонового типа полученного индолона **779б**, проходящая при кипячении в этаноле в присутствии NaOH, позволяет получить 1,2,9,9а-тетрагидро-3-карбазолон **779в** с хорошим выходом. Синтезированное вещество в дальнейшем используется как ключевой синтон для получения гетероциклов **780а** или **780б**, флуоресцирующих в видимой области спектра <sup>[417]</sup>.



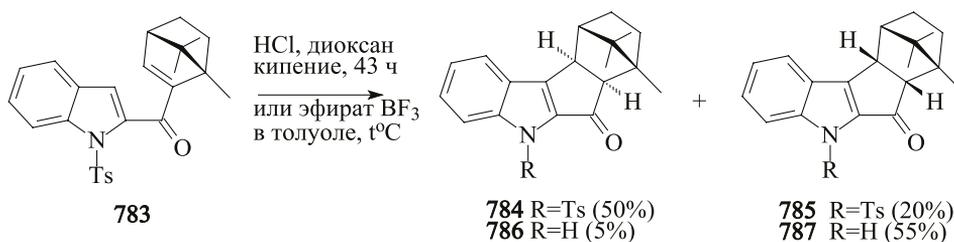
Внутримолекулярная реакция конденсации 2,3-дизамещённого индола **781** при нагревании в бензоле приводит к циклопента[*b*]индол-3-ону **782** с *транс*-расположенными метильным и бутильным заместителями. В этой конденсации, предположительно, реакция начинается с изменения кето- и гидроксильной функции на заместителях, находящихся при углеродных атомах  $C^2$  и  $C^3$  в результате 1,6-гидридного сдвига. Генерируемое при этом промежуточное вещество **G**, вероятно, трансформируется в енол **H**. В кислой среде одновременно генерируется при атоме  $C^3$  карбокатион. Внутримолекулярное алкилирование этим карбокатионом по двойной связи этого енола по правилу Марковникова приводит к образованию соединения **782**.

## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

Как предполагают авторы, этот единственный продукт реакции является термодинамически более предпочтительным или образуется через стерически менее затруднённое переходное состояние **J** [418].

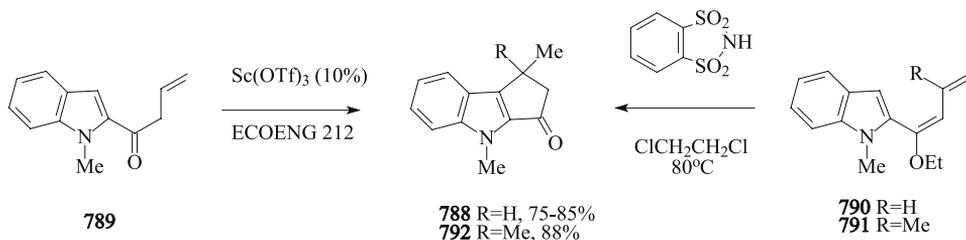


Интерес к циклопента[*b*]индол-3-онам вызван также и тем обстоятельством, что они могут найти своё применение в качестве стартовых соединений при получении природных гетероциклов с поликарбодвигательной структурой. Выполнена серия работ [419-422] по направленному синтезу некоторых аналогов полициклического алкалоида ( $\pm$ )-*Yuehchukene* [420], выделенного из растения *Murraya paniculata*. Алкалоид обладает антиимплантанными свойствами, и поэтому вызывает определённый практический интерес. Исходными веществами, применяемыми в некоторых схемах синтеза, служат 2- или 3-замещённые индолы. Например, предложен метод получения соединений с циклопента[*b*]индольным остовом, исходя из (1*S*)-(-)- или (1*R*)-(+)-камфоры. При проведении реакции циклизации тозилата **783** в диоксане при кипении в присутствии концентрированной HCl в образующихся индолах **784**, **785** сохраняется тозильная группа. Нагревание же с трифторидом бора в толуоле ведёт к детоцилированным индолам **786**, **787** [421].

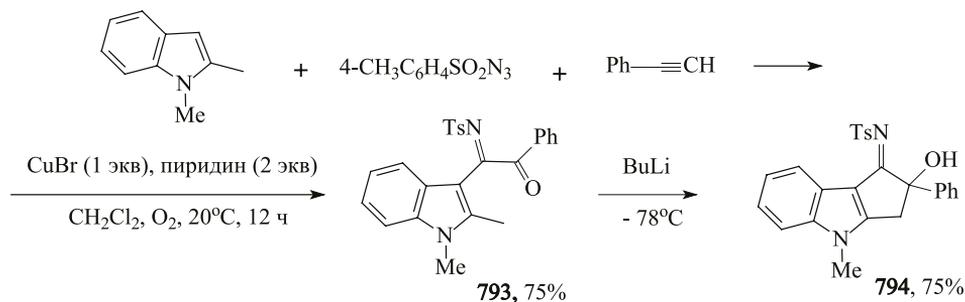


При применении ионной жидкости – этилсульфата 1-этил-3-метилимидазолия (ECOENG 212) – для получения циклопента[*b*]индол-3-она **788** из производного индола **789** через катализируемую трифлатом скандия циклизацию выход продукта реакции достигает 75%. Тем не менее, более продуктивным оказалось использование в этих целях производных индола **790** или **791**. Циклизация осуществляется под действием 30 мол% *орто*-бензол-

дисульфонида при нагревании в дихлорэтане, циклопента[*b*]индолы **788** или **792** образуются с хорошими выходами [423].

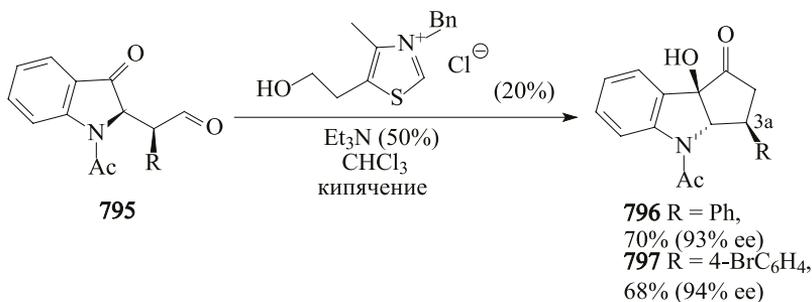


Протон, находящийся при  $\alpha$ -положении углеводородной цепи 2- или 3-алкиламещённого индола достаточно подвижен и при действии сильных оснований легко отщепляется, и, при этом, генерируется карбанион. Это свойство используется при получении производных циклопента[*b*]индола, исходя из 2,3-дизамещённых *N*-алкилиндолов, в мягких условиях. Перемешивание трёхкомпонентной системы, состоящей из *N*,2-диметилиндола, *para*-толуолсульфонилазида и фенилацетилена в присутствии бромидов одновалентной меди и пиридина позволяет получить замещённый индол **793** с выходом 75%. Взаимодействие этого индола с бутиллитием в мягких условиях приводит к карбаниону, при внутримолекулярной реакции которого с карбонильным атомом углерода образуется 1-(*N*-тозил)имидное производное циклопента[*b*]индола **794** с хорошим выходом [424].

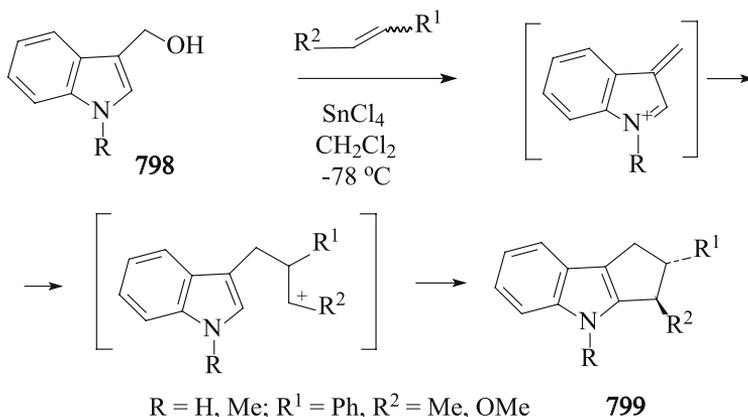


Достаточно устойчивой является гидроксильная группа, находящаяся при углеродном атоме  $\text{C}^{8b}$  гексагидрированного циклопента[*b*]индола. В катализируемой *N*-гетероциклическим карбеном перекрёстной внутримолекулярной бензоиновой реакции производных индола **795** образуются 8*b*-гидрокси-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидроциклопента[*b*]индол-1-оны **796**, **797** с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью. Неожиданным в этой реакции оказалось обращение *R*-конфигурации при углеродном атоме  $\text{C}^2$  исходного индолина **795** в *S*-конфигурацию при углеродном атоме  $\text{C}^{3a}$  продукта реакции **796**, **797**. Вероятно, это связано с енолизацией соединения **795** в присутствии триэтиламина. Во-вторых, образование в этой циклизации гетероцикла с *S*-конфигурацией является более предпочтительным [425].

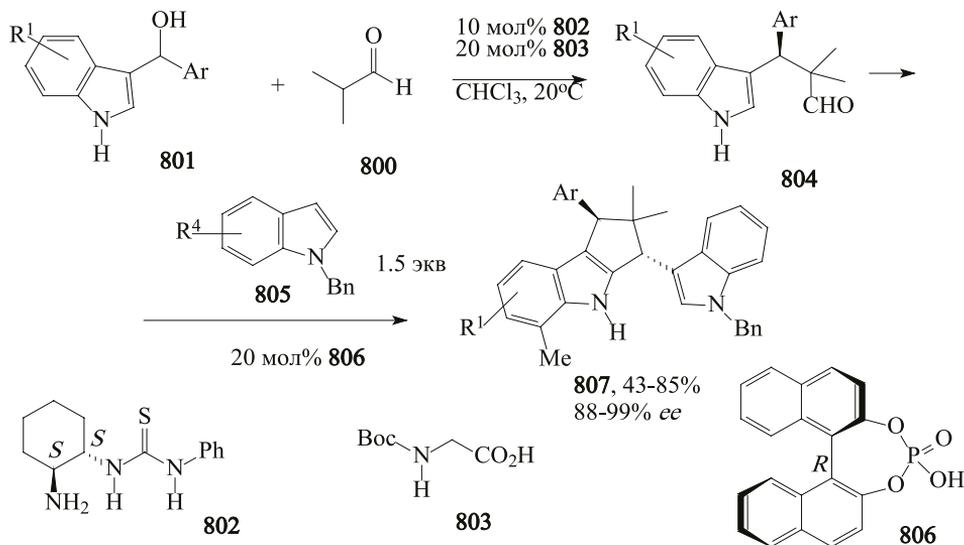
**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**



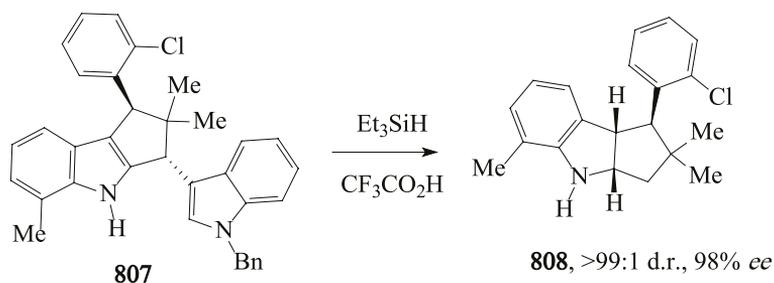
Катализируемые минеральными кислотами или кислотами Льюиса межмолекулярные реакции 3-гидроксиалкилпроизводных индола с различными алкенами или карбонильными соединениями, приводящие к циклоалка[*b*]индолам, также исследованы на единичных примерах. При удачном подборе каталитической системы продуктивность метода в ряде случаев оказывается весьма высокой. В реакции 3-индолилметанола **798** с алкенами в присутствии тетрахлорида олова образуются циклопента[*b*]индолы **799** с различными заместителями в насыщенном фрагменте молекулы. Реакция проходит в мягких условиях. Когда применяют в качестве олефина фенилпропен, выходы достигают 55–63%. С другими замещёнными алкенами выходы индолов **799** составляют не более 17–27%. Предположительно, под действием кислоты Льюиса происходит отрыв гидроксильной группы с образованием промежуточного 3-метилендиндоленина, который вступает в реакцию с олефином. Формально, данная реакция может рассматриваться как [3 + 2]-циклоприсоединение <sup>[426]</sup>.



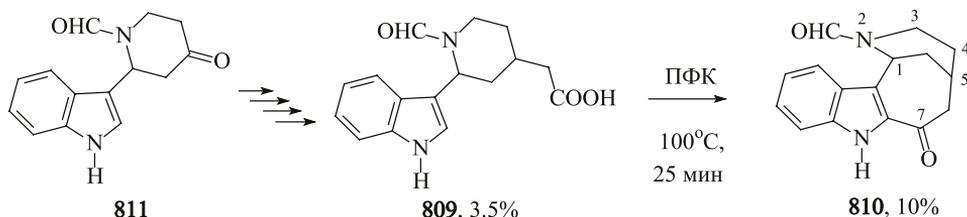
При взаимодействии альдегидов **800** с индолилаларилметанолами **801** в присутствии каталитических количеств оптически активного производного тиомочевины **802** и *N*-Вос-замещённого глицина **803** образуются альдегиды **804**, взаимодействие которых с замещёнными индолами **805** в присутствии оптически активного катализатора **806** приводит к циклопента[*b*]индолам **807** <sup>[427]</sup>.



При взаимодействии с триэтилсиланом индол **807** в трифторуксусной кислоте восстанавливается до индолина **808** с высоким выходом и оптической чистотой.

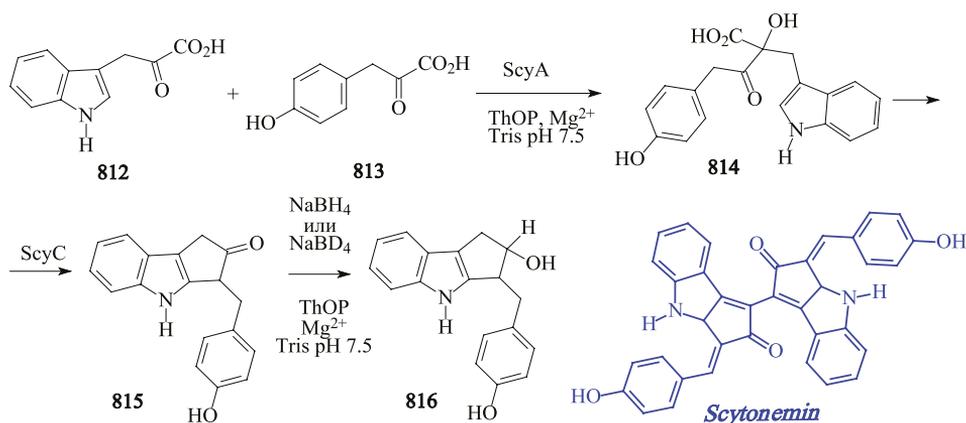


Циклизация получаемого в несколько стадий производного индола **809** в ПФК даёт тетрацикл **810** с выходом всего 10%. Гетероцикл **810** – промежуточное вещество в синтезе аналогов алкалоида *эрвизина*. Если учесть чрезвычайно низкий выход самого соединения **809** на предыдущие 4 стадии, то метод получения тетрацикла **810** таким способом не относится к эффективным <sup>[428]</sup>.



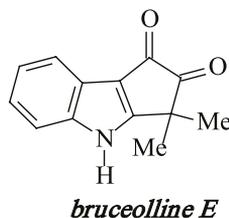
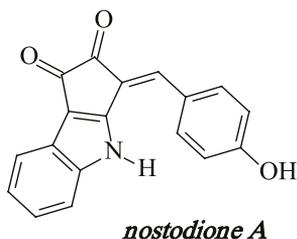
## XX. ОБРАЗОВАНИЕ ЦИКЛОПЕНТА[*b*]ИНДОЛА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФЕРМЕНТОВ

Под действием фермента ScyA (NrP1276) 3-(3-индолил)-2-пропановая **812** и 3-(4-гидроксифенил)-2-пропановая **813** кислоты конденсируются в соединение **814**, который в присутствии фермента ScyC (NrP1274) трансформируется в циклопента[*b*]индол-2-он **815** [429,430].



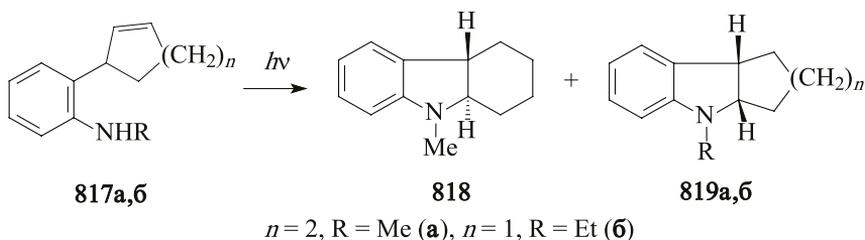
Это вещество авторами рассматривается как возможный интермедиат в синтезе димерного морского алкалоида *Scytonemin*, синтезируемого рядом цианобактерий, имеющих свойства антипролеферативного фармакофора. Вещество обладает солнцезащитными свойствами, а также проявляет активность как ингибитор киназы. При восстановлении соединения **815** боргидридом или бордейтеридом натрия образуется спирт **816** с преобладанием *цис*-изомера [430].

Выделенные из морепродуктов алкалоиды *nostodione A* [431] и *bruceolline E* также имеют циклопента[*b*]индолный остов. Их полные синтезы осуществлены в работах [23,432].

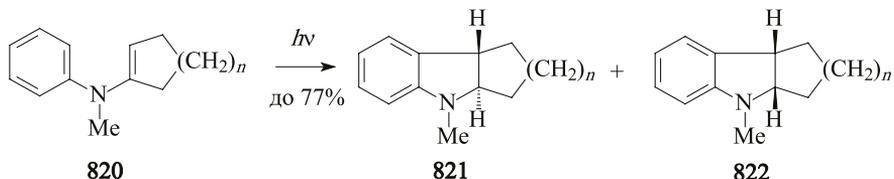


## XXI. РЕАКЦИИ ФОТОЦИКЛИЗАЦИИ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ

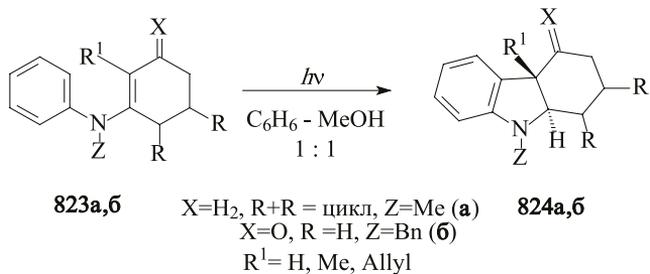
Эти реакции в подавляющем большинстве случаев позволяют получить только *N*-алкилзамещённые гетероциклы. Если у атома азота нет алкильного заместителя, циклизация не осуществима. При УФ-облучении раствора *N*-метил-2-(2-циклогексен-1-ил)анилина **817a** в бензоле образуются гексагидрокарбазолы **818** и **819a** (выход 97%) в соотношении *транс*-:*цис*- = 2<sup>[433]</sup>. Вероятно, на выход продукта реакции фотоциклизации влияет и структура циклоалкенового фрагмента, поскольку в аналогичных условиях из *N*-этил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилина **817б** получили *N*-этилиндолин **819б** с выходом только 32%.



В реакцию фотоциклизации вступают также *N*-замещённые циклоалкениланилины. Облучение *N*-ариленаминов **820** приводит к гетероциклическим структурам с выходами продуктов реакции **821**, **822** до 77%<sup>[434, 435]</sup>.

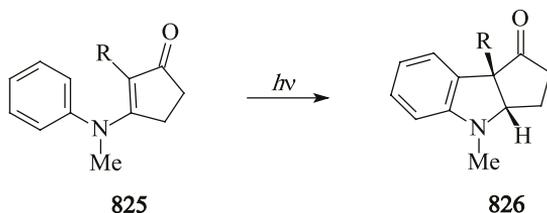


Из ариленамина **823a** ( $X = \text{H, H}$ ) или ариленаминона **823б** ( $X = \text{O}$ ) реакцией фотоциклизации получены гексагидрокарбазолы **824a** и их кетоны **824б**<sup>[435-437]</sup>. Фотоциклизация ариленаминов **823б** проходит *стерео*-селективно с образованием *транс*-гексагидрокарбазол-4-онов. Вероятно, они являются кинетическими продуктами конротационной реакции электроциклизации, в соответствии с правилом Вудворда-Гофмана<sup>[438]</sup>.

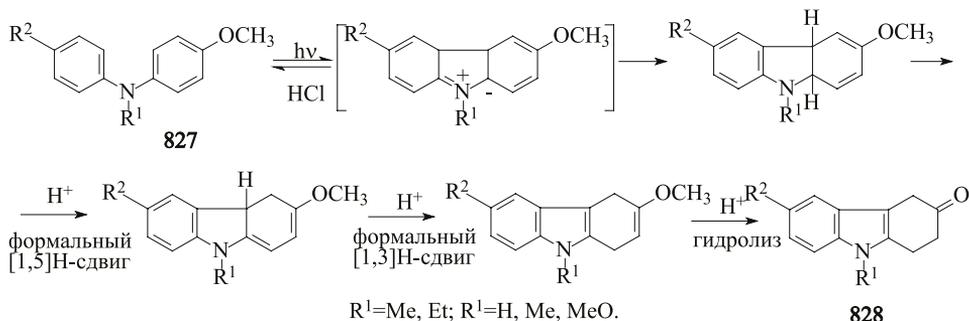


## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

В отличие от циклогексановых гомологов, фотоциклизация ариленаминов на основе циклопентанона ( $R = H$ ) и 2-метилциклопентанона **825** ( $R = Me$ ) приводит к *цис*-циклопента[*b*]индол-3-онам **826**, что является очевидным нарушением правил Вудворда-Гофмана. Теоретическое исследование механизма реакции с использованием расчётов AM1 показывает, что механизм фотоэлектроциклизации является предпочтительным по сравнению с другими возможными механизмами, как фотохимическими (фотоциклоприсоединение  $[\pi_s^+ + \pi_s^2]$ ), так и термическими. Стереоселективное образование *цис*-сочленённых циклов можно объяснить как результат термодинамического контроля реакции в темноте, происходящей после процесса фотоциклизации в соответствии с правилами орбитальной симметрии <sup>[438]</sup>.

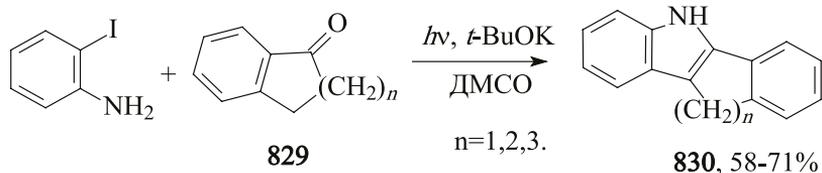


Получены новые неожиданные примеры использования дифениламинов в фотохимических реакциях, в которых образуются циклоалка[*b*]индолы различной гидрогенизации. Фотооблучение ( $\lambda$  300 нм, 0.33-2 часа)  $5 \times 10^{-3}$  М раствора соединений **827** в  $2.5 \times 10^{-4}$  М растворе HCl в ацетонитриле даёт тетрагидрокарбазолы **828** с выходами 60–96% <sup>[439]</sup>. Механизм циклизации диариламина **827** можно рассматривать как несколько последовательных трансформаций, в которых непосредственный процесс образования карбазольного остова индуцируется фотооблучением, последующие же перераспределения электронной плотности вызываются протонами.

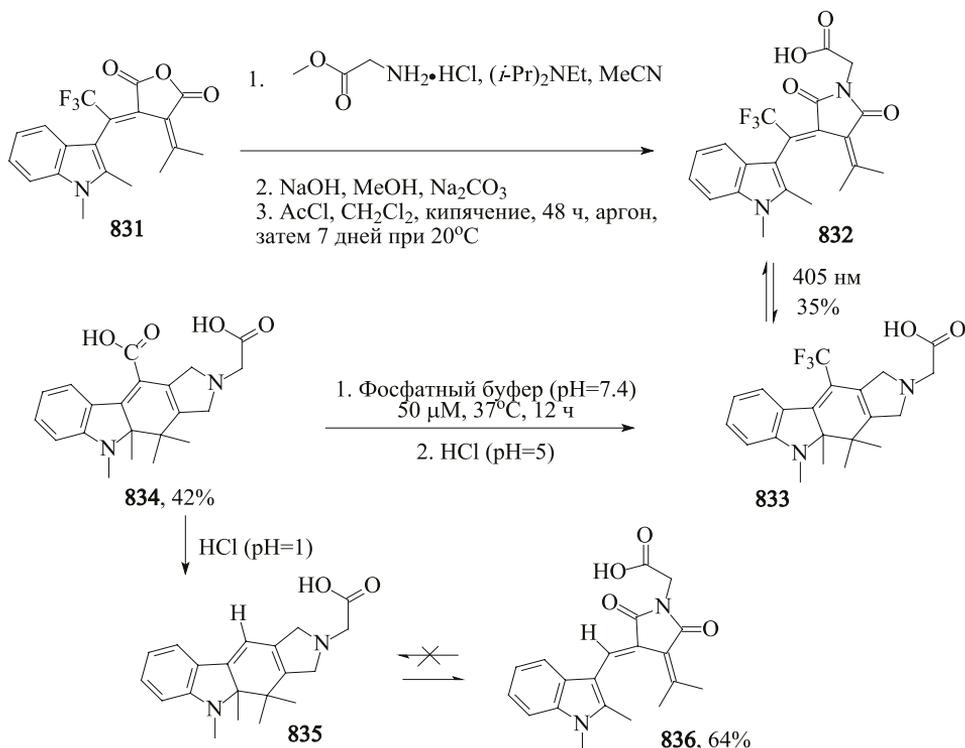


Сильные основания в некоторых случаях также могут способствовать протеканию реакций фотоциклизации. Облучение 5 экв бензконденси-

рованного циклоалканона **829** и 1 экв 2-йоданилина в ДМСО в присутствии 5 эквивалентов *t*-BuOK приводит к соответствующим дигидробензо[*c*]карбазолу, дигидроиндено[1,2-*b*]- или тетрагидробензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]индолам **830** с выходами 58–71%<sup>[440]</sup>.

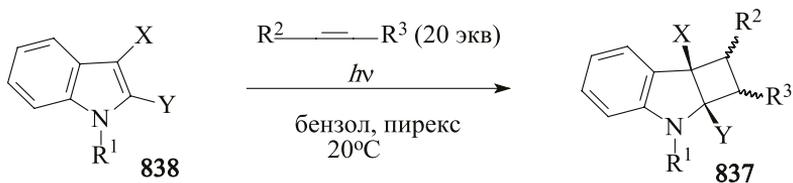


Получаемый по достаточно длительной методике из трифторметилиндолилфурльгида **831** смесь открытой и циклической форм трифторметилиндолилфурльгимидов **832** и **833** при облучении ультрафиолетовым светом  $\lambda=405$  нм полностью превращается в циклическую форму **833**. В фосфатном буфере в результате гидролиза трифторметильной группы образуется вещество **834**, которое удаётся выделить при подкислении раствора до pH 5. Как оказалось, если кислотность раствора довести до pH 1, то происходит декарбоксилирование соединения **834** с образованием смеси дигидрокарбазола **835** и индолилфурльгимида **836**. Соединение **835** необратимо изомеризуется в открытую форму **836**<sup>[441]</sup>.



**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители**

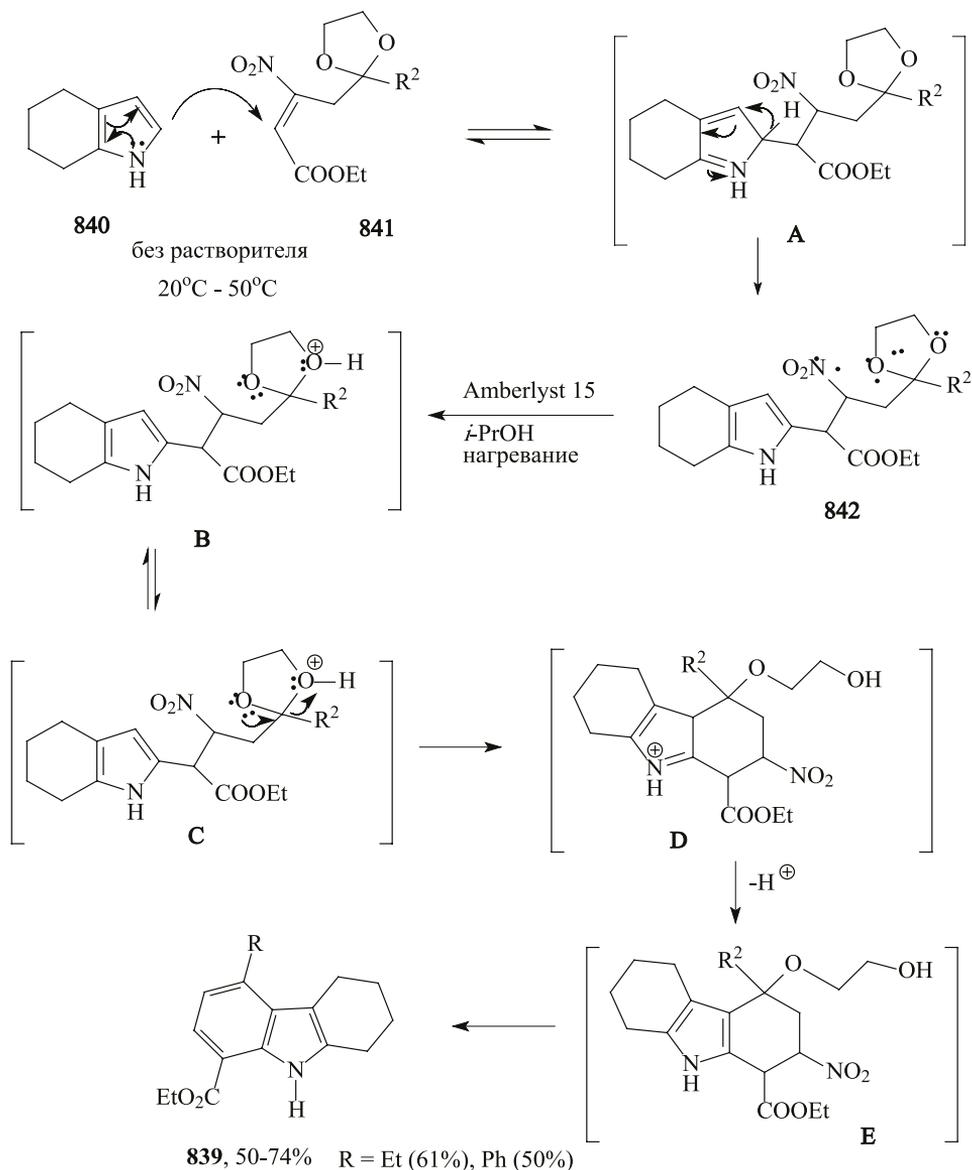
Циклобута[*b*]индолы **837** с взаимной *цис*- или *транс*-ориентацией заместителей  $R^2$  и  $R^3$  в четырёхчленном цикле были синтезированы в фотохимической реакции индолов **838** с алкенами в различных соотношениях с выходами 65–69% [442, 443].



$R^1 = \text{Bz}, \text{EtO}_2\text{C}; R^2+R^3 = (\text{CH}_2)_3, (\text{CH}_2)_4, (\text{CH}_2)_5, R^2=\text{OAc}, R^3=\text{H}$   
 $X=\text{H}, \text{Me}, \text{CN}; Y=\text{H}, \text{Me}, \text{CHO}, \text{Ac}, \text{OAc}, \text{SMe}, \text{Cl}$

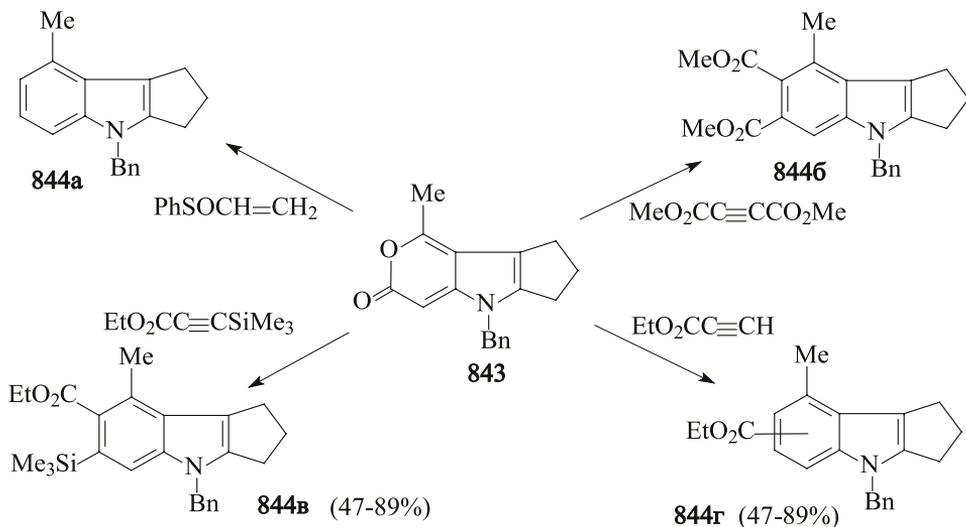
## XXII. ПОЛУЧЕНИЕ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛА

Реакций, в которых для получения циклоалка[*b*]индолов используется аннелированный с циклоалкеном пиррол, не так и много. В большей части в них эксплуатируется способность пиррола вступать в реакцию присоединения с активированными алкенами или диенового синтеза.



## Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения, биологически активные представители

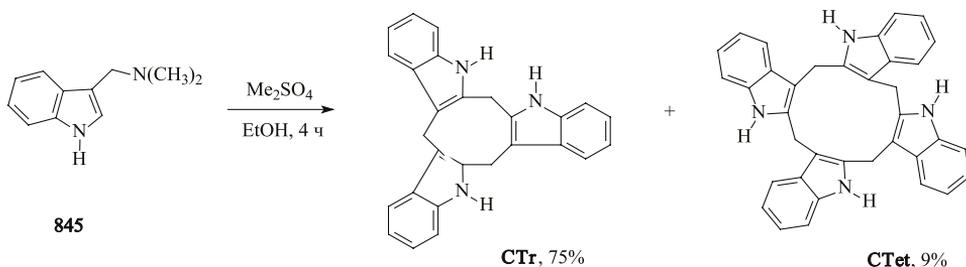
Этиловые эфиры тетрагидрокарбазол-8-карбоновой кислоты **839** с этильной или фенильной группой при атоме C<sup>5</sup> были получены при взаимодействии тетрагидроиндола **840** с β-нитроакрилатом **841** в относительно мягких условиях в отсутствие катализаторов и растворителя и последующей обработке в *изо*-пропанол катализатором Amberlyst 15 с выходами 50–61%<sup>[444]</sup>. Последняя стадия проводится при нагревании в течение 0,5–2 ч в однореакторном варианте. Преимущество метода – это отсутствие необходимости отмывания реакционной смеси, так как после удаления ионообменной смолы фильтрованием и отгона растворителя, она очищается хроматографированием на колонке. Вероятный механизм реакции для однореакторного синтеза соединения **839** следующий. Она начинается с образования промежуточного интермедиата **A**, трансформирующегося в аддукт **842**. Обработанный без выделения аддукт **842** ионообменной смолой (катионная) через ряд промежуточных состояний **B**→**C**→**D**→**E** с последующим отщеплением этиленгликоля и азотистой кислоты превращается в тетрагидрокарбазол **839**. Получаемое таким образом соединение **839** с заместителем R = H может использоваться в синтезе ингибиторов адипоцитов (*адонацит* – любая клетка жировой ткани животного) протеин связанных жирных кислот (A-FABP)<sup>[445]</sup>.



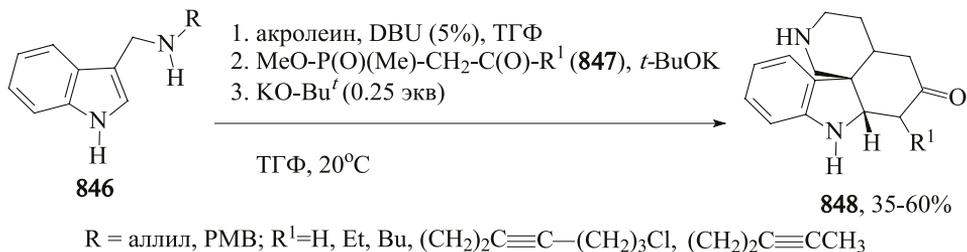
Циклопентапиранопиррол **843** вступает в реакцию диенового синтеза с эфирами пропаргиловой, ацетилендикарбоновой кислот и некоторыми другими соединениями, приводя к индолам **844а-г**. Описания таких способов построения циклоалка[*b*]индолов с различными заместителями в ароматическом ядре встречаются редко. Выходы продуктов составляют 47–89%<sup>[446]</sup>. Этот способ ранее использовали также для получения других замещённых индолов<sup>[447]</sup>.

## XXIII. СИНТЕЗЫ ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛОВ ИЗ ГРАМИНА

При перемешивании грамина **845** с избытком диметилсульфата в EtOH при комнатной температуре образуются 5,6,11,12,17,18-гексагидроциклононанал[1,2-*b*;4,5-*b'*;7,8-*b''*]трииндол (CTr) и циклический тетрамер (CTet) <sup>[448]</sup>. Индол (CTr) с аннелированным циклононановым фрагментом является новым агонистом эстрогена – женского полового гормона, отвечающего за формирование женских половых признаков, женской конституции. Кстати, как было установлено, у блондинок больше всего содержится этого гормона, из-за чего они более женственны.



Последовательное добавление к раствору *N*-аллил- или *N*-(пара-метоксibenзил)грамина **846** акролеина в присутствии DBU, затем аниона кетофосфоната **847**, и, наконец, каталитических количеств *трет*-бутоксида калия позволяет осуществить реакцию каскадного циклообразования. Последовательные реакции приводят к соединениям пиперидино[4,3-*d*]карбазольной структуры **848** с выходами 35-60% <sup>[449]</sup>.



Таким образом, работы, в которых в том или ином ключе присутствуют соединения с циклоалка[*b*]индольным остовом, широко представлены в публикациях. Исследования, направленные поиску алкалоидов, в составе которых есть циклоалка[*b*]индольный остов <sup>[450-454]</sup>, синтезу новых соединений <sup>[455-458]</sup> с такой структурой, получению их биологически активных представителей <sup>[459,460]</sup> и гетероциклов, которые могут найти применение в технических областях химии, в настоящее время идут достаточно интенсивно <sup>[461-465]</sup>. Поэтому изыскания в этой области органической химии в настоящее время остаются востребованными.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Mortensen M.A., Guo C., Reynolds N.T., Wang L., Helle M.A., Keefe D.K., Haney B.P., Paul B.J., Bruzinski P.R., Wolf M.A., Malinowski N.L., Yang Q. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1811.
- 2 Hu L., Song W., Meng Y., Guo D., Liu X., Hu L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7547.
- 3 Feng Y., Majireck M.M., Weinreb S.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12846.
- 4 Ratni H., Blum-Kaelin D., Dehmlow H., Hartman P., Jablonski P., Masciadri R., Maugeais C., Patiny-Adam A., Panday N., Wright M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1654.
- 5 Nirogi R.V.S., Konda J.B., Kambhampati R., Shinde A., Bandyala T.R., Gudla P., Kandukuri K.K., Jayarajan P., Kandikere V., Dubey P.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6980. <sup>5a)</sup>Glennon R.A., Lee M., Rangisetty J.B., Dukat M., Roth B.L., Savage J.E., McBride A., Rauser L., Hufeisen S., Lee D.K.H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1011.
- 6 Sharma S.D. *JK Science.* **2009**, *11*, 99.
- 7 Zhang X., Lanter J.C., Sui Z. *Expert Opin. Ther. Patents.* **2009**, *19*, 1239.
- 8 Hua Z., Hong-Ping H., Xiao-Dong L., Yue-Hu W., Xian-Wen Y., Ying-Tong D., Xiao-Jiang. H. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 2508.
- 9 Hua Z., Jian-Min Y. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *88*, 2537.
- 10 Wu T.-S., Ohta T., Furukawa H. *Heterocycles.* **1983**, *20*, 1267.
- 11 Kam T.-S., Arasu L., Yoganathan K. *Phytochemistry.* **1996**, *43*, 1385.
- 12 Cuong N.M., Hung T.Q., Sung T.V., Taylor W.C. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1175.
- 13 Carroll A.R., Hyde E., Smith J., Quinn R.J., Guymmer G., Forster P.I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1096.
- 14 Atta-ur-Rahman. *Pure and Appl. Chem.* **1989**, *61*, 453.
- 15 Hua Z., Hong-Ping H., Ning-Chuan K., Yue-Hu W., Xiang-Dong L., Xiao-Jiang H. *Helv. Chim. Acta.* **2006**, *89*, 515.
- 16 Kam T.S., Nyeoh K.T., Sim K.M., Yoganathan K. *Phytochemistry.* **1997**, *45*, 1303.
- 17 Ito C., Katsuno S., Itoigava M., Ruangrunsi N., Mukainaka T., Okuda M., Nishino H., Furukawa H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 125.
- 18 Meragelman K.M., Mckee T.C., Boyd M.R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 427.
- 19 Li C., Gloer J.B., Wicklow D.T., Dowd P.F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3095.
- 20 Martinez-Luis S., Rodriguez R., Acevedo L., Gonzalez M., Lira-Rocha A., Mata R. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 1817.
- 21 Zeches-Hanrot M., Nuzillard J.-M., Richard B., Schaller H., Hadi H. D., Sevenet T., Le Men-Olivier L. *Phytochemistry.* **1995**, *40*, 587.
- 22 Philippe G., Prost E., Nuzillard J.-M., Zeches-Hanrot M., Tits M., Angenot L., Frederich M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3387.
- 23 Ekebergh A., Borje A., Martensson J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6274.

- 24 Neuss N., Gorman M., Svoboda G. H., Maciak G., Beer C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4754.
- 25 Lin G., Zhang A. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 7163.
- 26 Wu T.-S., Hung S.-C., Wu P.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7819.
- 27 Urrutia A., Rodriguez G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4143.
- 28 Kato S., Kawai H., Kawasaki T., Toda Y., Urata T., Hayakawa Y. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1879.
- 29 Nonaka Y., Kawasaki T., Sakamoto M. *Heterocycles.* **2000**, *53*, 1681.
- 30 Tanaka M., Shinya K., Furihata K., Seto H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 326.
- 31 Kaneda M., Naid T., Kitahara T., Nakamura S. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 602.
- 32 Hagiwara H., Chjshi T., Fujimoto H., Sugino E., Hibino S. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 5807.
- 33 Goodwin S., Smith A.F., Horning E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903.
- 34 Ishikura M., Hino A., Yaginuma T., Agata I., Katagiri N. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 193.
- 35 Rickards R.W., Rothschild J.M., Willis F.C., de Chazal N.M., Kirk J., Kirk K., Saliba K.J., Smith G.D. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 13513.
- 36 Kelly T. R., Zhao Y., Cavero M., Torneiro M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3735.
- 37 Takeshi K., Satoshi Y., Hidetoshi T., Tohru F. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **2004**, *101*, 11966.
- 38 Clivio P., Cuilaume D., Vereauteren G., Richard B., Nuzillard J.-M., Zeches-Hanrot M., Le Men-Oliver L. *Pytochemistry.* **1995**, *40*, 953.
- 39 Nuzillard J.-M., Thepenier P., Jacquier M.-J., Massiot G., Le Men-Olivier L., Delaude C. *Phytochemistry.* **1996**, *43*, 897.
- 40 Kam T. S., Choo Y. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1317.
- 41 Knölker H.-J., Reddy K.R. *Heterocycles.* **2003**, *60*, 1049.
- 42 Furukawa H., Wu T. S., Ohta T., Kuoh C. S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4132.
- 43 Saha C., Chowdhury B. K. *Phytochemistry.* **1998**, *48*, 363.
- 44 Selvakumar N., Khera M.K., Reddy B.Y., Srinivas D., Azhagan A.M., Iqbal J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7071.
- 45 Ito C., Wu T. S., Furukawa H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2377.
- 46 Campos K. R., Journet M., Lee S., Grabowski E.J.J., Tilolyer R.D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 268.
- 47 Zempoalteca A., Tamariz J. *Heterocycles.* **2002**, *57*, 259.
- 48 Bergman J., Garisson R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4051.
- 49 Hewlins M.J.E., Jackson A.N., Oliveira-Campos A.-M., Shannon P.V.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.I.* **1981**, 2906.
- 50 Besselievre R., Husson H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1873.
- 51 Irlinger B., Dartsh A., Krämer H.-J., Mayser P., Sterglich W. *Helv. chim. acta.* **2005**, *88*, 1472.
- 52 Lim K. H., Kam T. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8653.
- 53 Gorman M., Neuss N., Svoboda G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4745.

**Циклоалка[b]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 54 Ахметджанова В. И. Винкаэректин - новый алкалоид из *Vinca erecta*. // В кн. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды», ред. Карцев В. Г., Толстикова Г. А. М., Иридиум-Пресс. **2001**, 2, 24.
- 55 Gilbert B., Brissole J. A., Wilson J. M., Budzikiewicz H., Durham L. J., Djerassi C. *Chem. and Ind.* **1962**, 10, 1949.
- 56 Nakagawa Y., Wilson J. M., Budzikiewicz H., Djerassi C. *Chem. and Ind.* **1962**, 10, 1986.
- 57 Chen J., Chen J.J., Yao X., Gao K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5334.
- 58 Price J.R., Robinson R., Scott-Moncrieff R. J. *Chem. Soc.* **1939**, 1465.
- 59 Tatsis E.C., Schaumlöffel A., Warskulat A., Massiot G., Schneider B., Bringmann G. *Org. Lett.* **2013**, 15, 156.
- 60 Zaima K., Matsuno Y., Hirasawa Y., Rahman A., Indrayanto G., Zaini N. C., Morita H. *Heterocycles*. **2008**. 75, 2535.
- 61 He Xiao, Zhou Yun-Li, Huang Zhi-Heng. Изучение алкалоидов *Meloinus fusiformis*. // *Acta Chim. Sin.* **1992**. Vol. 50. № 1. P. 96-101. На китайском языке. (РЖхимия. **1992**. 15O229.).
- 62 Knölker H. J., Reddy K.R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303.
- 63 Takácsi Nagy Gèza, Gazdag Maria, Burger Kalman, Szepesi Cabor, Pap Lasz-lone, Richter Gedeon. Патент 195513 ВНР. // РЖхимия. **1992**, 12O213П.
- 64 Sturino C.F., O'Neill G., Lachance N., Boyd M., Berthelette C., Labelle M., Li L., Roy B., Scheigetz J., Tsou N., Aubin Y., Bateman K.P., Chauret N., Day S.H., Levesque J.F., Seto C., Silva J.H., Trimble L.A., Carriere M.C., Denis D., Greig G., Kargman S., Lamontagne S., Mathieu M.C., Sawyer N., Slipetz D., Abraham W.M., Jones T., McAuliffe M., Piechuta H., Nicoll-Griffith D.A., Wang Z., Zamboni R., Young R.N., Metters K.M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 794.
- 65 Li L, Beaulieu C., Carriere M.C., Denis D., Greig G., Guay D., O'Neill G., Zamboni R., Wang Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7462.
- 66 Машковский М.Д., Гринев А.Н., Андреева Н.И. *Хим.-фарм. ж.* **1974**, 60.
- 67 Машковский М.Д., Гринев А.Н., Шведов В.И. А. с. 427713 (СССР). *РЖХим.* **1975**, 18O 310.
- 68 Шведов В.И., Алтухова Л.Б., Андреева Н.И. *Хим.-фарм. ж.* **1972**, 14.
- 69 Шубина М.И., Зайцев В.П. *Клинич. мед.* **1988**, 42.
- 70 Андреева Н.И., Горкин В.З., Машковский М.Д. *Хим.-фарм. журн.* **1985**, № 6, 650.
- 71 Kilpatrick G.J., Bunce K.T., Tyers M.B. *Med. Res. Rev.* **1990**, 10, 441.
- 72 Hatzenbuehler N.T., Baudy R., Evrard D.A., Failli A., Harrison B.L., Lenicek S., Mewshaw R.E., Saab A., Shah U., Sze J., Zhang M., Zhou D., Chlenov M., Kagan M., Golembieski J., Hornby G., Lai M., Smith D.L., Sullivan K.M., Schechter L.E., Andree T.H. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6980.
- 73 Phebus L.A., Johnson K.W., Zgombick J.M., Gilbert P.J., Van Belle K., Mancuso V., Nelson D.L.G., Calligaro D.O., Kiefer A.D., Branchek T.A., Flough M.E. *Life Sci.* **1997**, 61, 2117.

- 74 Busto E., Gotor-Fernández V., Gotor V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4842.
- 75 Boggs S.D., Cobb J.D., Gudmundson K.S., Jones L.A., Matsuoka R.T., Millar A., Patterson D.E., Samano V., Trone M.D., Xie S., Zhou X.M. *Org. Proc. Res. Develop.* **2007**, 11, 539.
- 76 Gudmundsson K.S, Boggs S.D., Sebahar P.R., Richardson L.D.A., Spaltenstein A., Golden P., Sethna P.B., Brown K.W., Moniri K., Harvey R., Romines K.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4110.
- 77 Gudmundsson K.S, Sebahar P.R., Richardson L.D.A., Catalano J.C., Boggs S.D., Spaltenstein A., Sethna P.B., Brown K.W., Harvey R., Romines K.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3489.
- 78 Horiuchi T., Miura H., Uchida S. *Chem. Commun.* **2003**, 3036.
- 79 Dentani T., Kubota Y., Funabiki K., Jin J., Yoshida T., Minoura H., Miura H., Matsui M. *New J. Chem.* **2009**, 33, 93.
- 80 Higashijima S., Miura H., Fujita T., Kubota Y., Funabiki K., Yoshida T., Matsui M. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 6289.
- 81 Vlahov I.R., Santhapuram H.K.R., Wang Y., Kleindl P.J., You F., Howard S.J., Westrick E., Reddy J.A., Leamon C.P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5968.
- 82 Ngo Q.A., Roussi F., Cormier A., Thoret S., Knossow M., Guenard D., Gueritte F. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 134.
- 83 Takano S., Yuta K., Hatakeyama S., Ogasawara K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 369.
- 84 Smith A.B. III., Kurti L., Davulcu A.H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2167.
- 85 Gallant M., Link J. T., Danishefsky S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 343.
- 86 Bannasar M.-L., Roca T., Ferrando F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1746.
- 87 Bannasar M.-L., Roca T., Ferrando F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 561.
- 88 Pedersen J.M., Bowman W.R., Elsegood M.R.J., Fletcher A., Lovell P.J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10615.
- 89 Fernanda M.E.M., David R., Luis C., Carlos S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2213.
- 90 Martin D.B.C., Nguyen L.Q., Vanderwal C.D. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 17.
- 91 Solovjova J., Martynaitis V., Urbonavičius A., Šačkus A. *Chemija.* **2010**, 21, 54.
- 92 Laronze J.-Y., El Bolgili R., Royer D., Levy J. *Tetrahedron.* **1991**, 47, 4915.
- 93 Rivalle C., Ducrocq C., Bisagni E., Lhoste J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1979**, 1706.
- 94 Rivalle C., Wendling F., Tambourin P., Lhoste J.-M., Bisagni E., Chermann J. C. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 181.
- 95 Jackson A.H., Jenkins P.R., Shannon P.V.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.I.* **1977**, 1698.
- 96 Куркин А.В., Голанцов Н.Е., Карчава А.В., Юровская М.А. *ХГС.* **2003**, 78.
- 97 Bhattacharya D., Gammon D.W., Van Steen E. *Catalysis Lett.* **1999**, 61, No 1-2, 93.
- 98 Hillier M.C., Marcoux J.-F., Zhao D., Grabowski E.J.J., McKeown A.E., Tiller R.D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8385.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 99 Park I.-K., Suh S.-E., Lim B.-Y., Cho C.-G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5454.
- 100 Xiao F., Liao Y., Wu M., Deng G.-J. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3277.
- 101 Wagaw S., Yang B.H., Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621.
- 102 Lundgren R.J., Stradiotto M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686.
- 103 Inman M., Carbone C., Moody C.J.J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1217.
- 104 Gore S., Baskaran S., Koning B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4568.
- 105 Satoh H., Ueda H., Tokuyama H. *Tetrahedron.* **2013**, *69*, 89.
- 106 Iyengar R., Schildknrgt K., Morton M., Aube J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645.
- 107 Sharp L. A., Zard S. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 831.
- 108 Burrell A.J.M., Coldham I., Watson L., Oram N., Pilgram C.D., Martin N.G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2290.
- 109 Sabot C., Guerard K.C., Canesi S. *Chem. Commun.* **2009**, 2941.
- 110 Andersen D., Storz T., Liu P., Li L., Fan P., Chen X., Allgeier A., Burgos A., Tedrow J., Baum J., Chen Y., Crocket R., Huang L., Syed R., Larsen R.D., Martinelli M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9648.
- 111 Wache N., Christoffers J. *Synlett.* **2009**, 3016.
- 112 Christoffers J. *Synlett.* **2006**, 318.
- 113 Кадзьяускас П.П., Буткус Э.П., Васюлите Ю.А., Аверина Н.В., Зефиоров Н.С. *ХГС.* **1979**, 315.
- 114 Butkus, E., Berg U., Malinauskiene J., Sandström J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1353.
- 115 Третьякова Е.В., Флехтер О.Б., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А. *ХПС.* **2002**, 206.
- 116 Баранова Т.Ю., Зефиорова О.Н., Аверина Н.В., Боярских В.В., Борисова Г.С., Зык Н.В., Зефиоров Н.С. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1201.
- 117 Dufour F., Kirsch G. *Synlett.* **2006**, 1021.
- 118 Pruhs S., Dinter Ch., Blume T., Schultz A., Harre M., Neh H. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 441.
- 119 Mittapalli G.K., Jackson A., Zhao F., Lee H., Chow S., McKelvy J., Wong-Staal F., Macdonald J.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6852.
- 120 Liu P., Wang J., Zhang J., Qiu F.G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6426.
- 121 Rogers G.U., Corson B.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2910.
- 122 Stoermer D., Heathcock C.H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 564.
- 123 Van Wijngaarden I., Hamminga D., Van Hes R., Standaar P. J., Tipker J., Tulp, M. Th. M., Mol F., Olivier B., de Jonge A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3693.
- 124 Smith A.B., Davulcu A.H., Kurti L. Cho Y.S., Ohmoto K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4611.
- 125 Maruoka K., Oishi M., Yamamoto T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7638.
- 126 Moskovkina T.V., Pyanzin T.V., Isakov V.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2001**, *37*, 259.
- 127 Miyata O., Kimura Y., Muroya K., Hiramatsu H., Naito T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3601.

- 128 Miyata O., Takeda N., Naito T. *Heterocycles*. **2008**, 78, 452.
- 129 Гагауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Абдрахманов И.Б., Толстикова Г.А. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 1577.
- 130 Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Mendeleev Commun.* **2001**, 200.
- 131 Tanaka K., Taniguchi T., Ogasawara K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1049.
- 132 Takano S., Inomata K., Sato T., Takahashi M., Ogasawara K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 290.
- 133 Sheng R., Shen L., Chen Y.Q., Hu Y.Z. *Synthetic Commun.* **2009**, 39, 1120.
- 134 Donald J.R., Taylor R.J.K. *Synlett*. **2009**, 59.
- 135 Kam T.S., Pang H.S. *Heterocycles*. **2004**, 63, 845.
- 136 Bert M., Tillequin F., Baudouin G., Koch M., Sevenet T. *Fitoterapia*. **1989**, 60, 141.
- 137 Wilk W., Nören-Müller A., Kaiser M., Waldmann H. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11976.
- 138 Yu P., Cook J.M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9160.
- 139 Yu P., Wang T., Li J., Cook J.M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3173.
- 140 Li J., Wang T., Yu P., Peterson A., Weber R., Soerens D., Grubisha D., Bennett D., Cook J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6998.
- 141 Yu J., Wearing X.Z., Cook J.M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 543.
- 142 Yu J., Wang T., Wearing X.Z., Ma J., Cook J.M. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5852.
- 143 Yu J., Wang T., Wearing X.Z., Liu X., Deschamps J., Flippen-Anderson J., Liao X., Cook J.M. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7565.
- 144 Bailey P.D., Collier I.D., Hollinshead S.P., Moore M.H., Morgan K.M., Smith D.I., Vernon J.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1997**, 1209.
- 145 Bailey P.D., Morgan K.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3578.
- 146 Bailey P.D., Clingan P.D., Mills T.J., Price R.A., Pritchard R.G. *Chem. Commun*, **2003**, 2800.
- 147 Nören-Müller A., Wilk W., Saxena K., Schwalbe H., Kaiser M., Waldmann H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5973.
- 148 Cox E.D., Cook J.M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842.
- 149 Nikiliza J., Vercauteren J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1787.
- 150 Kaburagi Y., Tokuyama H., Fukuyama T. *J. Amer. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10246.
- 151 Gorman M., Neuss N., Biemann K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1058.
- 152 Ando M., Büchi G. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6880.
- 153 Kalaus G., Toth F., Greiner I., Kajtar-Peredy M., Gömöry A., Hazai L., Szantay C. *Heterocycles*. **2006**, 68, 257.
- 154 Kuehne M.E., Wang T., Seaton P.J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6001.
- 155 Kuehne M.E., Dai W., Li Y.L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1560.
- 156 Kalaus G., Greiner I., Kajtar-Peredy M., Brlik J., Szabo L., Szantay C. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1434.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 157 Kuehne M.E., Matsko T.H., Bohnert J.C., Motyka L., Oliver-Smith D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2002.
- 158 Kuehne M.E., Bandarage U.K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1175.
- 159 Kuehne M.E., Bandarage U.K., Hammach A., Li Y.L., Wang T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2172.
- 160 Toth F., Kalaus G., Pipa G., Greiner I., Szöllösy A., Rill A., Gömöry Á., Hazai L., Szántay C. *Heterocycles.* **2008**, *75*, 65.
- 161 Heureux N., Wouters J., Marko I.E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5245.
- 162 Yuan Z.Q., Ichikawa H., Boger D. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 741.
- 163 Ishikawa H., Eliot G.F., Velcicky J., Chio Y., Boger D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10596.
- 164 Padwa A., Brodney M.A., Dimitroff M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5304.
- 165 He F., Bo Y., Altom J.D., Corey E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771.
- 166 Nikolaou K.C., Dalby S.M., Maiumber U. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14942.
- 167 Greshock T.J., Grubbs A.W., Tsukamoto S., Williams R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2262.
- 168 Greshock T.J., Williams R.M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4255.
- 169 Frebault F., Simpkins N.S., Fenwick A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4214.
- 170 Stevens R., Kenney P.M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 382.
- 171 Jung M.E., Slowinski F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6835.
- 172 Salim M., Capretta A. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 8063.
- 173 Muthusamy S., Gunanathan C., Babu S.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 523.
- 174 Padwa A., Price A.T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 556.
- 175 Hong X., France S., Mejia-Oneto J. M., Padwa A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5141.
- 176 Mejia-Oneto J. M., Padwa A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3275.
- 177 Davies H.M.L., Lian Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440.
- 178 Bandini M., Bottoni A., Chiarucci M., Cera G., Miscione G.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20690.
- 179 Orr S.T.M., Tian J., Niggemann M., Martin S.M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5104.
- 180 Özüdüru G., Schubach T., Boysen M.M.K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4990.
- 181 Barluenga J., Tudela E., Ballesteros A., Tomas M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096.
- 182 Soderberg B.C.G., Shriver J.A., Cooper S.H., Shrout T.L., Helton E.S., Austin L.R., Odens H.H., Hearn B.R., Jones P.C., Kouadio T.N., Ngi T.H., Baswell R., Caprara H.J., Meritt M.D., Mai T.T. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 8775.
- 183 Soderberg B.C.G., Helton E.S., Austin L.R., Odens H.H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, N 21, 5589.
- 184 Wong A., Kuethe J.T., Davies I.W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9865.
- 185 Banwell M.G., Lupton D. W. *Org. and Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 213.
- 186 Tan S.H., Banwell M.G., Willis A.C., Reekie T.A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5621.
- 187 Reekie T.A., Banwell M.G., Willis A.C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10773.
- 188 Bonjoch J., Quirante J., Rodriguez M., Bosch J. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 2087.

- 189 Gioia C., Hauville A., Bernardi L., Fini F., Ricci A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236.
- 190 Bosch J., Amat M., Sanfeliu E., Miranda M.A. *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 2557.
- 191 Ohshima T., Xu Y., Takita R., Shibasaki M. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 9569.
- 192 Smith A.B., Kingery-Wood J., Leenay T.L., Nolen E.G., Sunazuka T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1438.
- 193 Campaigne E., Lake R.D. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 478.
- 194 Макоша М. *Успехи химии.* **1989**, *58*, 1298.
- 195 Moskalev N., Barbasiewicz M., Makosza M. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 347.
- 196 Moskalev N., Makosza M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5395.
- 197 Bennasar M.L., Alvarez M., Lavilla R., Zulaica E., Bosch J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1156.
- 198 Amat M., Coll M.-D., Llor N., Esolano C., Molins E., Miravittles C., Bosch J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 1691.
- 199 Bennasar M.L., Vidal B., Bosch J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5340.
- 200 Amat M., Prez M., Llor N., Escolano C., Luque F.J., Molins E., Bosch J. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8681.
- 201 Amat M., Prez M., Llor N., Martineli M., Molins E., Bosch J. *Chem. Commun.* **2004**, 1602.
- 202 Sakaguchi T., Kobayashi S., Katsumura S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 257.
- 203 Martin C.L., Overman L.E., Rohde J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568.
- 204 Martin C.L., Overman L.E., Rohde J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4895.
- 205 Martin C.L., Nakamura S., Otte R., Overman L.E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 138.
- 206 Bhat V., MacKay J.A., Rawal V.H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3214.
- 207 Akai S., Kawashita N., Morita N., Nakamura Y., Iio K., Kita Y. *Heterocycles.* **2002**, *58*, 75.
- 208 Борисов А.М., Каманина Н.А., Великородов А.В. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 415.
- 209 Lebold T.P., Kerr M.A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1883.
- 210 Pindur U., Eitel M., Abdoust-Houshang E. *Heterocycles.* **1989**, *29*, 11.
- 211 Abbiati G., Canevari V., Facoetti D., Rossi E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 517.
- 212 Eitel M., Pindur U. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5368.
- 213 Jones R. A., Fresneda P. M., Saliente T. A., Arqves J. S. *Tetrahedron.* **1984**, *40*, 4837.
- 214 Anthes R., Bello O., Benoit S., Chen C.K., Corbett E., Corbett R.M., Del-Monte A.J., Gingras S., Livingston R., Sausker J., Soumeillant M. *Org. Process Res. Develop.* **2008**, *12*, 168.
- 215 Анисимова Н. А., Беркова Г. А., Ладыгин В. В., Берестовицкая В. М. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1263.
- 216 Kawasaki I., Terano M., Kurume A., Hara S., Yamashita M., Ohta S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6549.
- 217 McNulty J., McLeod D. *Synlett.* **2011**, 717.
- 218 Pindur U. *Heterocycles.* **1988**, *28*, 1253.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 219 Bleile M., Otto H.-H. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 1799.
- 220 Michaela B., Trizie W., Hans-Hartwing O. *Helv. chim. acta.* **2005**, *88*, 2879.
- 221 Gioia C., Bernardi L., Ricci A. *Synthesis*, **2010**, 161.
- 222 Balasubramanian T., Balasubramanian K. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1237.
- 223 Liu Y., Nappi M., Arceo E., Vera S., Melchiorre P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212.
- 224 Liu Y., Nappi M., Escudero-Adán E.C., Melchiorre P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1310.
- 225 Xiao Y.-C., Zhou Q.-Q., Dong L., Liu T.-Y., Chen Y.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5940.
- 226 Kuroda N., Takahashi Y., Yoshingaga K., Mukai C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1843.
- 227 Inagaki F., Mizutani M., Kuroda N., Mukai C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6402.
- 228 Feldman K.S., Hester D.K., Lopez C.S., Faza O.N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1665.
- 229 Feldman K.S., Iyer M.R., Hester D.K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3113.
- 230 Mehrabani F., Pindur U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **2001**, 1406.
- 231 Chug Wen Ko, Ta-shue Chou. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4645.
- 232 Laronze M., Sapi J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7925.
- 233 Blechert S., Wirth T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6621.
- 234 Çavdar H., Saraçoğlu N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7793.
- 235 Back T.G., Bethell R.J., Parvez M., Taylor J.A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8599.
- 236 Back T.G., Pandya A., Wulff J.E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3299.
- 237 Kishbaugh T., Gribble G. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4783.
- 238 Backvall J.-E., Plobeck N.A., Juntunen S.K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2589.
- 239 Biolatto B., Kneeteman M., Paredes E., Mancini P.M.E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3906.
- 240 Chataigner I., Hess E., Toupet L., Pietre S.R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 515.
- 241 Chretien A., Chataigner I., Helias N.L., Pietre S.R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7990.
- 242 Martin D.B.C., Vanderwal C.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3472.
- 243 а) Рахимов Д.А., Маликов В.М., Юнусов С.Ю. *Khim. Prir. Soeden.* **1969**, *5*, 461. б) Martin D.B.C., Nguyen L.Q., Vanderwal C.D. *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 17.
- 244 Akito Y., Yousuke T., Neoyuki S., Takao S. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 235.
- 245 Martínez C., Aurrecoechea J.M., Madich Y., Denis J.G., de Lera A.R., Álvarez R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 99.
- 246 Hiroya K., Itoh S., Sakamoto T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126.
- 247 Saito K., Sogou H., Suga T., Kusama H., Iwasawa N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 689.

- 248 Han X., Lu X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2381.
- 249 Ferreira E.M., Stoltz B.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578.
- 250 Schiffner J.A., Machotta A.B., Oestreich M. *Synlett.* **2008**, 2271.
- 251 Abbiati G., Beccalli E.M., Broggin G., Zoni C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7625.
- 252 Ishikura M., Takahashi N., Yamada K., Abe T. *Heterocycles.* **2008**, *75*, 107.
- 253 Lautens M., Tseng N.W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1809.
- 254 Thornton A.R., Martin V.I., Blakey S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434.
- 255 Hussain M., Tung D.T., Langer P. *Synlett.* **2009**, 1822.
- 256 Chernyak N., Tilly D., Li Z., Gevorgyan V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 150.
- 257 Bonjoch J., Catena J., Valls N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7106.
- 258 Fischer E., Jourdan F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241.
- 259 Coldham I., Dobson B.C., Franklin A.I., Fletcher S.R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 873.
- 260 Nozawa K., Yuyama M., Nakajima S., Kawai K. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. I.* **1988**, 2155.
- 261 Clark S.J., Myatt J., Roberts L., Walshe N. *Synlett.* **2005**, 697.
- 262 Li C.-F., Liu H., Liao J., Cao Y.-J., Liu X.-P., Xiao W.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1847.
- 263 Han X., Widenhofer R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3801.
- 264 Liu C., Han X., Wang X., Widenhofer R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3700.
- 265 Bandini M., Eichholzer A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9533.
- 266 Bandini M., Bottoni A., Chiarucci M., Cera G., Miscione G.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20690.
- 267 Zhang Z., Liu C., Kinder R.E., Han X., Qian H., Widenhofer R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066.
- 268 Kong W., Fu C., Ma S. *Chem. Commun.* **2009**, 4572.
- 269 Zhang L., Zhu Y., Yin G., Lu P., Wang Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9510.
- 270 Zhang G., Huang X., Li G., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1814.
- 271 Zhang G., Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12598.
- 272 Lu Y., Du X., Jia X., Liu Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1517.
- 273 Trost B.M., Quancard J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314.
- 274 Zhang G., Catalano V.J., Zhang L.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358.
- 275 Ahond A., Janot M.M., Langlois N., Lukacs G., Potier P., Rasoanaivo P., Sangare M., Neuss N., Plat M., Men J.L., Hagaman E.W., Wenkert E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 633.
- 276 Zhang L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.
- 277 Sirasani G., Andrade R.B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2085.
- 278 Scholl M., Trnka T.M., Morgan J.P., Grubbs R.H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.
- 279 Scholl M., Ding S., Lee C.W., Grubbs R.H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
- 280 Huang J.-K., Stevens E.D., Nolan S.P., Petersen J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674.

**Циклоалка[b]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 281 Ackermann L., Fürstner A., Weskamp T., Kohl F.J., Herrmann W.A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, (26).
- 282 Stoltz M.B. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 362.
- 283 Ishikura M., Komatsu H., Yamada K., Abe T., Yanada R. *Heterocycles.* **2007**, 71, 2325.
- 284 Cagnon D., Spino C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6035.
- 285 Ban Y., Homna Y., Oishi T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 14, 1111.
- 286 Amat M., Checa B., Llor N., Molins E., Bosch J. *Chem. Commun.* **2009**, 2935.
- 287 Amat M., Llor N., Checa B., Molins E., Bosch J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 178.
- 288 Bannasar M.L., Zulaica E., Sole D., Alonso S. *Synlett.* **2008**, 667.
- 289 Bannasar M.L., Zulaica E., Sole D., Alonso S. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 4641.
- 290 Li C.-F., Liu H., Liao J., Cao Y.-J., Liu X.-P., Xiao W.-J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1847.
- 291 Arisawa M., Terada Y., Takahashi K., Nakagawa M., Nishida A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4255.
- 292 Barluenga J., Jimenez-Aquino A., Aznar F., Valdes C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4031.
- 293 Rutherford J.L., Rainka M.P., Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15168.
- 294 Scott T.L., Soderberg B.C.G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1621.
- 295 Scott T.L., Soderberg B.C.G. *Tetrahedron.* **2003**, 59, 6323.
- 296 Scott T.L., Yu X., Gorugantula S.P., Carrero-Martinez G., Soderberg B.C.G. *Tetrahedron.* **2006**, 62, 10835.
- 297 Banwell M.G., Kelly B.D., Kokas O.J., Lupton D.W. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2497.
- 298 Hyde A.M., Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 177.
- 299 Maruyama J., Yamashita H., Watanabe T., Arai S., Nishida A. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 1327.
- 300 Watanabe T., Arai S., Nishida A. *Synlett.* **2004**, 907.
- 301 Harvey M.J., Banwell M.G., Lupton D.W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4780.
- 302 Carrido Montalban A., Ma Y.-A., Johansen S., Tandel S., Martinelli M.J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 378.
- 303 Larock R.C., Guo L. *Synlett.* **1995**, 465.
- 304 Dounay A. B., Overman L. E., Wroble A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10186.
- 305 Smith C.R., Murphy J.A., Gonzalez Martin C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1833.
- 306 Складчиков Д.А., Буранбаева Р.С., Фатыхов А.А., Иванов С.П., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ.* **2012**, 48, 1579.
- 307 Sole D., Serrano O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2476.
- 308 Sole D., Serrano O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7270.

- 309 Saget T., Lemouzy S.J., Cramer N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2238.
- 310 Nakanishi M., Katayev D., Besnard C., Kundig E.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438.
- 311 Chakraborty D.P., Chowdhury B.K. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1265.
- 312 Kukushkin S.Yu., Ivanov P.Yu., Alekseeva L.M., Levina V.I., Kobrakov K.I., Grigor'ev N.B., Granik V.G. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 1887.
- 313 Czeskis B.A., Wheeler W.J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 407.
- 314 Li X., Vince R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2942.
- 315 Romeo G., Materia L., Pittala V., Modica M., Salerno L., Siracusa M., Russo F., Minneman K.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5211.
- 316 Sorensen U.S., Pombo-Villar E. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 82.
- 317 Ponsinet R., Chassaing G., Vaissermann J., Lavielle S. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 83.
- 318 Yan S., Wu H., Wu N., Jiang Y. *Synlett* **2007**, 2699.
- 319 Chen L.-C., Yang S.-C., Wang H.-M. *Synthesis.* **1995**, 385.
- 320 Edmondson S.D., Mastracchio A., Parmee E.R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1109.
- 321 Osuka A., Mori Y., Suzuki H. *Chem. Lett.* **1982**, 2031.
- 322 Okamoto T., Shubo K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *39*, 4533.
- 323 Kawai H., Nagasu T., Takeda T., Fujiwara K., Tsuji T., Ohkita M., Nishida J., Suzuki T. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *45*, 4533.
- 324 Iida H., Yuasa Y., Kibayashi C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2938.
- 325 Tietcheu C., Garcia C., Gardette D., Dugat D., Gramain J. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 965.
- 326 Bartlett M. F., Dickel D.F., Taylor W.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 126.
- 327 Oikawa Y., Yonemitsu O. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1213.
- 328 Sissouma D., Collet S.C., Guingant A.Y. *Synlett.* **2004**, 2612.
- 329 Bi W., Yun X., Fan Y., Qi X., Du Y., Huang J. *Synlett.* **2010**, 2899.
- 330 Weng B., Liu R., Li J.H. *Synthesis.* **2010**, 2926.
- 331 Patel V.F., Pattenden G., Russel J.J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2303.
- 332 Desmaele D., d'Angelo J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2292.
- 333 Li G., Padwa A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3767.
- 334 Klapars A., Huang X., Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
- 335 Willis M.C., Brace G.N., Holmes I.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 403.
- 336 Николаев В.П., Гатауллин Р.Р. Материалы Международного симпозиума "Advanced Science in Organic Chemistry" (ASOC–Crimea 2010). Крым. 2010.
- 337 Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Шитикова О.В., Миннигулов Ф.Ф., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *XTC.* **2006**, 1184.
- 338 Beniazza R., Dunet J., Robert F., Schenk K., Landais Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3913.
- 339 Larock R.C., Berrios-Pena N.G., Fried C.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2615.
- 340 Chen C.-B., Wang X.-F., Cao Y.-J., Cheng H.-G., Xiao W.-J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3532.

**Циклоалка[b]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 341 Prasad B.A.B., Buechele A.E., Gilbertson S.R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5422.
- 342 Thansandote P., Hulcoop D.G., Langer M., Lautens M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1673.
- 343 Rodriguez J.-G., Temprano F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1988**, 3243.
- 344 Smith A.B III., Davulcu A.H., Kurti L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1665.
- 345 Smith A.B III., Davulcu A.H., Kurti L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1669.
- 346 Smith A.B III., Davulcu A.H., Cho Y.S., Ohmoto K. Kurti L. Ishiyama H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4596.
- 347 Smith A.B III., Cui H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 587.
- 348 Ozawa T., Kanematsu M., Yokoe H., Yoshida M., Shishido K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9240.
- 349 Araki T., Manabe Y., Fujioka K., Yokoe H., Kanematsu M., Yoshida M., Shishido K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1012.
- 350 Araki T., Ozawa T., Yokoe H., Kanematsu M., Yoshida M., Shishido K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 200.
- 351 Bushnell G.W.; Dixon K.R.; Hunter R.G.; McFarland J.J. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3694.
- 352 Murphy J.A., Scot K.A., Sinclan R.S., Lewis N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7295.
- 353 Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. *Mendeleev Commun.* **2003**, 235.
- 354 Гатауллин Р.Р., Сотников А.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 730.
- 355 Barluenga J., Fananas F. J., Sanz R., Fernandas Y. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2034.
- 356 Higuchi K., Tayu M., Kawasaki T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6728.
- 357 Gonzalez Martin C., Murphy J.A., Smith C.R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1833.
- 358 Park S.R., Findlay N.J., Garnier J., Zhou S., Spicer M.D., Murphy J.A. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 10756.
- 359 Guthrie D.B., Geib S.J., Curran D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 115.
- 360 Kizil M., Lampard C., Murphy J.A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2511.
- 361 Fletcher R., Kizil M., Lampard C., Murphy J.A., Roome S.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1998**, 2341.
- 362 Kizil M., Patro B., Callaghan O., Murphy J. A., Hursthouse M. B., Hibbs D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7856.
- 363 Zhao X., Yu Z., Xu T., Wu P., Yu H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5263.
- 364 Kam T.-S., Choo Y.-M. *Helv. Chim. Acta.* **2004**, *87*, 366.
- 365 Koyama K., Hirasawa Y., Zaima K., Hoe T.C., Chan K.-L., Morita H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6483.
- 366 Feng Y., Majireck M.M., Weinreb S.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12846.
- 367 Ondetti M.A., Deulofeu V. *Tetrahedron.* **1961**, *15*, 160.

- 368 Bennasar M.L., Roca T., Griera R., Bosch J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7547.
- 369 Bennasar M.L., Roca T., Griera R., Bassa M., Bosch J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6268.
- 370 Bommezijn S., Martin C.G., Kennedy A.R., Lizos D., Murphy J.A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3405.
- 371 Kajii S., Nishikava T., Isobe M. *Chem. Comm.* **2008**, 3121.
- 372 Hegedus L.S., Allen G.F., Waterman E.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2675.
- 373 Clive D.L.J., Wong C.K., Kiel W.A., Menchen S.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 379.
- 374 Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Шарафутдинов В.М., Дьяченко Д.И., Абдрахманов И.Б., Толстикова Г.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, 630.
- 375 Мустафин А.Г., Халилов И.Н., Абдрахманов И.Б., Толстикова Г.А. *ХПС.* **1989**, 816.
- 376 Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Ильясова Л.Т., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **1999**, 975.
- 377 Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Сагитдинов И.А., Галяутдинов А.А., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *ЖПХ.* **2001**, *74*, 274.
- 378 Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Хазиев Э.М., Борисов И.М., Хуснитдинов Р.Н., Абдрахманов И.Б. *ЖПХ.* **2001**, *74*, 1850.
- 379 Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2000**, 1789.
- 380 Гатауллин Р.Р., Лихачева Н.А., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 410.
- 381 Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Миннигулов Ф.Ф., Хакимова Т.В., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН Сер. хим.* **2001**, № 3, 437.
- 382 Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 1357.
- 383 Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Хакимова Т.В., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **2002**, № 7, 1227.
- 384 Гатауллин Р.Р., Миннигулов Ф.Ф., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ.* **2004**, *40*, 1027.
- 385 Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Сотников А.М., Абдрахманов И.Б. *ЖПХ.* **2005**, *78*, 441.
- 386 Гатауллин Р.Р., Лихачева Н.А., Фатыхов А.А., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1311.
- 387 Lebeuf R., Dunet J., Beniazza R., Ibrahim D., Bose G., Berlande M., Robert F., Landais Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6469.
- 388 Gataullin R.R., Ishberdina R.R., Kazhanova T.V., Schitikova O.V., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. *Mendeleev Commun.* **2004**, 219.
- 389 Гатауллин Р.Р., Багаманова М.А. *ЖОХ.* **2015**, *85*, 447.
- 390 Гатауллин Р.Р., Лихачева Н.А., Абдрахманов И.Б. *ЖОрХ.* **2007**, *43*, 1316.
- 391 Лихачева Н.А., Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р. *ЖОХ.* **2007**, *77*, 700.
- 392 Складчиков Д.А., Фатыхов А.А., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 48.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 393 Складчиков Д.А., Супоницкий К.Ю., Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2012**, 48, 962.
- 394 Супоницкий К.Ю., Тимофеева Т.В., Антипин М.Ю. *Усп. химии*. **2006**, 75, 515.
- 395 Шильников В.И. *Кристаллография*. **1994**, 39, 647.
- 396 Mirsky K. Computing in Crystallography. Proc. Intern. Summer School in Crystallographic Computing. Twente: Delft Univ. Press. Twente. **1978**, 169.
- 397 Kiraly I., Hornianszky G., Kupai K., Novak L. *Heterocycles*. **2008**, 75, 43.
- 398 Toczko M.A., Heathcock C.H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2642.
- 399 Ишбердина Р.Р., Насыров М.Ф., Гатауллин Р.Р., Абдрахманов И.Б. *Башкирский хим. журн.* **2004**, 11, 90.
- 400 Лихачева Н.А., Корлюков А.А., Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*, **2009**, 45, 406.
- 401 Van X., Pan Y., Lin Y., Wang S., Du Y., Zhao K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3606.
- 402 Yadav A.K., Peruncheralathan S., Ila H., Junjappa H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1388.
- 403 Venkatesh C., Ila H., Junjappa H., Mathur S., Huch V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9477.
- 404 England D.B., Kuss T.D.O., Keddy R.G., Kerr M.A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4704.
- 405 Bajtos B., Yu M., Zhao H., Pagenkopf B.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9631.
- 406 Kawano M., Kiuchi T., Negishi S., Tanaka H., Hoshikawa T., Matsuo J., Ishibashi H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 906.
- 407 Han X., Li H., Hughes R.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10390.
- 408 Silvanus A.C., Heffernan S.J., Liptrot D.J., Kociok-Kohn G., Andrews B.I., Carbery D.R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1175.
- 409 Ivanova O.A., Budynina E.M., Chagarovskiy A.O., Kaplun A.E., Trushkov I.V., Melnikov M.Ya. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1125.
- 410 Левченко П.В., Шепеленко Е.Н., Кузьмина Л.Г., Макарова Н.И., Метелица А.В., Рыбалкин В.П., Брень В.А., Минкин В.И. *ЖОрХ*, **2009**, 45, 1395.
- 411 Oikawa Y., Yonemitsu O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1976**, 1479.
- 412 Bergman J., Johnson A.-L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, 38, 593.
- 413 Knölker H.-J., Baum E., Reddy K.R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1171.
- 414 Ito C., Furukawa H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1548.
- 415 Knölker H.-J., Fröhner W. *Synthesis*. **2000**, 2131.
- 416 Kataeva O., Krahl M.P., Knölker H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3099.
- 417 Matsumoto S., Samata D., Akazome M., Ogura K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 111.
- 418 Lin S.-C., Yang F.-D., Shiue J.-S., Yang S.-M., Fang J.-M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2909.

- 419 Cheng K.F., Wong T.T., Wong W.T., Lai T.F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1990**, 2487.
- 420 Cheng K.F., Chan K.P. *Synth. Comm.* **1990**, 20, 3069.
- 421 Cheng K.F., Chan K.P., Kong Y.-C., Ho D.-D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1991**, 2955.
- 422 Kong Y.C., Cheng K.F., Cambie R.S., Waterman P.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 47.
- 423 Bhattacharya C., Bonfante P., Deagostino A., Kapulnik Y., Larini P., Occhiato E.G., Prandi C., Venturello P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3413.
- 424 Wang J., Wang J., Zhu Y., Lu P., Wang Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3275.
- 425 Liu Y.Z., Zhang J., Xu P.F., Luo Y.C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7551.
- 426 Harrison C.A., Leineweber R., Moody C.J., Williams J.M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Transl. I.* **1995**, 1127.
- 427 Xu B., Guo Z.L., Jin W.Y., Wang Z.P., Peng Y.G., Guo O.X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1059.
- 428 Mario R., Pilar M.M., Jordi B., Jaume T. *Tetrahedron.* **1991**, 47, 5582.
- 429 Stevenson C.S., Capper E.A., Roshak A.K., Marquez B., Eichman C., Jackson J.R., Mattern M., Gerwick W.H., Jacobs R.S., Marshall L.A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, 303, 858.
- 430 Balskus E.P., Walsh C.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14648.
- 431 Kobayashi A., Kajiyama S.-I., Inawaka K., Kanzaki H., Kawazu K.Z.Z. *Naturforsch., C: Biosci.* **1994**, 49, 464.
- 432 Jordan J.A., Gribble G.W., Badenock J.C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6772.
- 433 Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Халилов Л.М., Толстиков Г.А. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1983**, 2172.
- 434 Chapman O. L., Eian G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5329.
- 435 Gramain J.-C., Husson H.-P., Troin Y. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5517.
- 436 Miller R.B., Moock T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3319.
- 437 Gramain J.-C., Husson H.-P., Troin Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2323.
- 438 Yves P., Daniel G., Gramain J.-K. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, 134, 1045.
- 439 Ho J.H., Ho T.I. *Chem. Commun.* **2002**, 270.
- 440 Barolo S.M., Lukach A.E., Rossi R.A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2807.
- 441 Chen X., Islamova N.I., Garcia S.P., DiGirolamo J.A., Lees W.J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6777.
- 442 Hostings D.J., Weedon A.C. *Can. J. Chem.* **1991**, 68, 1171.
- 443 Ikeda M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1984**, 405.
- 444 Palmieri A., Gabrielli S., Lanari D., Vaccaro L., Ballini R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1425.
- 445 Barf T., Lehmann F., Hammer K., Haile S., Axen E., Medina C., Uppenberg J., Svensson S., Rondahl L., Lundback T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1745.
- 446 Harrison C.A., Jackson P.M., Moody C.J., Williams J.M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Transl. I.* **1995**, 1131.

**Циклоалка[*b*]индолы: в природе, способы получения,  
биологически активные представители**

- 447 Andrews J.F.P., Jackson P.M., Moody C.J. *Tetrahedron*. **1993**, *49*, 7353.  
448 Staub R.E., Bjeldanes L.F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 167.  
449 Turet L., Marko I.E., Tinant B., Declercq J.P., Touillaux R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6591.  
450 Iwagawa T., Miyazaki M., Yokogawa Y., Okamura H., Nakatani M., Doe M., Morimoto Y., Takemura K. *Heterocycles*. **2008**, *75*, 2023.  
451 Ackermann L., Althammer A., Mayer P. *Synthesis*. **2009**, 3493.  
452 Ayats C., Soley R., Albericio F., Alvarez M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 860.  
453 Eisch J.J., Manchanayakage R.N., Rheingold A.L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4060.  
454 Hirasawa Y., Arai H., Zaima K., Oktarina R., Rahman A., Ekasari W., Widawaruyanti A., Indrayanto G., Zaini N.C., Morita H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 304.  
455 Royer D., Wong Y.S., Plé S., Chiaroni A., Diker K., Lévy J. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 9607.  
456 Zhu B., Wang G.W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4426.  
457 Bennasar M.L., Roca T., Garcia-Diaz D. *Synlett*. **2008**, 1487.  
458 Delgado R., Blakey S.B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1506.  
459 Xingo C., Wu P., Skibo E.B., Dorr R.T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 457.  
460 Xingo C., Skibo E.B., Dorr R.T. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3545.  
461 Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 335.  
462 Хуснутдинова Э.Ф. Автореф. дисс. канд. хим. наук. Уфа. **2013** г.  
463 Складчиков Д.А. Автореф. дисс. канд. хим. наук. Уфа. **2013** г.  
464 Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 165.  
465 Гатауллин Р.Р. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1239.



ГАТАУЛЛИН Р.Р.  
доктор химических наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник  
Уфимского института химии УФИЦ РАН

**ЦИКЛОАЛКА[*b*]ИНДОЛЫ:  
В ПРИРОДЕ, СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ,  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ  
ПРЕДСТАВИТЕЛИ**

Формат 70x100 1/16  
Гарнитура Times  
Усл.-п. л. 15,11. Уч.-изд. л. 10,4  
Тираж 150 экз.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Верстка и печать – УНИД РАН  
Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета  
Российской академии наук (НИСО РАН) от 01.02.2022 г.  
и распространяется бесплатно