

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА  
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*



**Андреев Иван Антонович**

**СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
ПРОИЗВОДНЫХ 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1H-ИНДОЛА**

02.00.03 – органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
кандидат химических наук, доцент  
Куркин Александр Витальевич

Москва – 2017

## Оглавление

Список сокращений .....	4
1. Введение.....	7
2. Методы синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов (Литературный обзор).....	19
2.1. Создание пиррольного кольца <b>A</b> .....	25
2.1.1. Создание пиррольного кольца <b>A</b> конденсациями карбонильных соединений, их производных и эквивалентов .....	25
2.1.2. Создание пиррольного кольца <b>A</b> [3,3]-сигматропной перегруппировкой О-винилоксимов (реакция Трофимова) .....	47
2.1.3. Создание пиррольного кольца <b>A</b> 5-экзо-триг циклизациями.....	48
2.1.4. Создание пиррольного кольца <b>A</b> 5-экзо-диг циклизациями .....	51
2.1.5. Создание пиррольного кольца <b>A</b> 5-эндо-диг циклизациями .....	52
2.2. Создание циклогексанового кольца <b>B</b> .....	53
2.3. Восстановление бензольного кольца <b>B</b> индолов.....	54
2.4. Восстановление (дезоксигенирование) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов.....	57
2.5. Заключение .....	57
3. Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индола (Обсуждение результатов).....	58
3.1. Разработка новых стратегий синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов.....	58
3.1.1. Первичные исследования Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов .....	58
3.1.2. Реакция Соногашира.....	61
3.1.3. Применение реакции Соногашира в синтезе арилированных алкинилоксиранов .....	64
3.1.4. Применение реакции Соногашира в синтезе арилзамещённых аминопропаргиловых спиртов .....	66
3.1.5. Предварительные заключения о механизме палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизации.....	68
3.1.6. Последовательность реакций кросс-сочетания по Соногашира и палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизации в синтезе 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов .....	69
3.1.7. Разработка <b>Методов А–С</b> как результат поиска оригинальных и эффективных стратегий синтеза производных 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индола.....	81
3.2. Расширение области применения 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов как ценных интермедиатов в синтезе <i>Эритриновых</i> и <i>Ликориновых</i> алкалоидов .....	82
3.2.1. Разработка термической <i>metal-free</i> 5-эндо-диг циклизации как альтернативной стратегии синтеза 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов ( <b>Метод D</b> ) .....	83

3.2.2. Разработка <i>one-pot</i> последовательности реакций термической <i>metal-free</i> 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов и окислительной деароматизации промежуточных 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов. Синтез 5,6-дигидро-1 <i>H</i> -индол-2(4 <i>H</i> )-онов .....	88
3.2.3. Применение 5,6-Дигидро-1 <i>H</i> -индол-2(4 <i>H</i> )-онов в качестве ключевых интермедиатов полного синтеза <i>Эритриновых</i> и <i>Ликориновых</i> алкалоидов.....	91
3.3. Биологические испытания 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов, направленные на поиск противовирусной активности.....	95
3.3.1. Общие сведения о вирусе гепатита С (ВГС) .....	95
3.3.2. Биологические испытания библиотеки 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов на наличие активности в ингибировании вируса гепатита С .....	100
4. Экспериментальная часть.....	107
4.1. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индола .....	108
4.1.1. Синтез исходных соединений .....	108
4.1.2. Общая методика LiClO <sub>4</sub> -катализируемого нуклеофильного раскрытия алкинилоксиранов первичными аминами (общая методика I, <b>ОМ I</b> ) .....	109
4.1.3. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов <b>3.3 (Методы А–С)</b> и <b>3.4 (Метод D)</b> .....	119
4.1.4. Количественное ИСП-МС исследование содержания металлов в реакционных смесях 4,5,6,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -индолов ( <b>3.3</b> и <b>3.4</b> ) при проведении термической 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов ( <b>3.2</b> ) согласно <b>Методу D</b> .....	140
4.1.5. Общая методика <i>one-pot</i> синтеза 5,6-дигидро-1 <i>H</i> -индол-2(4 <i>H</i> )-онов ( <b>3.5</b> ): последовательность термической 5-эндо-диг циклизации и окислительной деароматизации под действием перидина Десса–Мартина (общая методика II, <b>ОМ II</b> ) .....	143
4.1.6. Формальный полный синтез нетипичных эритринов: получение тетрациклического алкалоидного скелета <b>3.8g</b> .....	150
4.1.7. Завершение формального полного синтеза нетипичных эритринов: аллильное окисление тетрациклического алкалоидного скелета <b>3.8g</b> до <b>3.9g</b> .....	156
4.2. Биологические испытания .....	164
4.2.1. Исследование влияния соединений на репликоны ВГС и клетки Huh7.5 .....	164
4.2.2. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) .....	165
4.2.3. Исследование ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B .....	166
4.2.4. Исследование ингибирования хеликазы NS3 .....	166
4.2.5. Исследование влияния соединений на трансляцию вируса .....	167
4.2.6. Исследование влияния соединений на клетки-хозяева .....	167
5. Выводы .....	168
6. Список Литературы.....	170

## Список сокращений

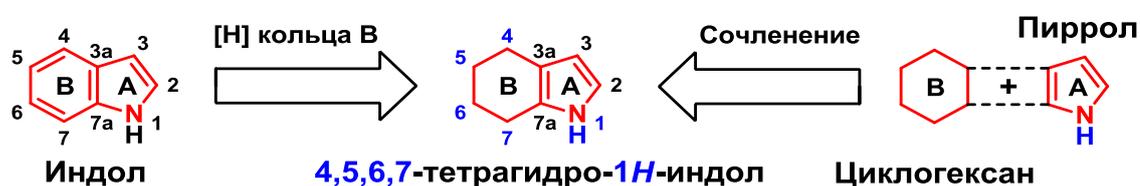
aq.	водный раствор (aqueous)
Ac	ацетил ( <b>Acetyl</b> )
AIBN	2,2'-азобисизобутиронитрил (AzobisIsoButyroNitrile)
Allyl	аллил
Alk	алкил
Ar	арил ( <b>Aryl</b> )
B <sup>-</sup>	основание ( <b>Base</b> )
Bn	бензил ( <b>Benzyl</b> )
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил ( <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl)
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -бутил ( <i>n</i> -Butyl)
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил ( <i>t</i> -Butyl)
Bz	бензоил ( <b>Benzoyl</b> )
<i>c</i> -	цикло (cyclo)
Cbz	бензилоксикарбонил ( <b>Carboxybenzyl</b> )
CSA	камфорсульфоновая кислота (CamphorSulfonic Acid)
Cy	циклогексил ( <b>Cyclohexyl</b> )
dba	дибензилиденацетон ( <b>dibenzylideneacetone</b> )
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (1,4-DiAzaBiCyclo[2.2.2]Octane)
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин ( <i>N,N</i> -DiIsoPropylEthylAmine)
DMAP	4-(диметиламино)пиридин (4-DiMethylAminoPyridine)
dppf	1,1'- <i>бис</i> (дифенилфосфино)ферроцен (1,1'-ferrocenediyl-bis( <b>diphenylphosphine</b> ))
<i>dr</i>	соотношение диастереомеров ( <i>diastereomeric ratio</i> )
Dy	1,4-диоксан (1,4-Dioxane)
Et	этил (Ethyl)
<i>ee</i>	энантиомерный избыток ( <i>enantiomeric excess</i> )
EWG	электроноакцепторный заместитель (Electron Withdrawing Group)
Hal	атом галогена (Halogen)
Het	гетероциклический остаток
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -гексил ( <i>n</i> -Hexyl)
HMDS	<i>бис</i> (триметилсилил)амид (Bis(trimethylsilyl)amide, HexaMethylDiSilazane)
<i>er</i>	соотношение энантиомеров ( <i>enantiomeric ratio</i> )
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения (High-Resolution Mass Spectrometry)
<i>in situ</i>	в реакционной смеси

LA	кислота Льюиса (Lewis Acid)
LG	уходящая группа (Leaving Group)
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -хлорпербензойная кислота ( <i>meta</i> -ChloroPeroxyBenzoic Acid)
M	металл
Me	метил ( <b>Methyl</b> )
Mes	мезитил (2,4,6-триметилфенил, <b>Mesityl</b> )
Ms	метансульфонил (мезил, <b>Mesyl</b> )
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид ( <i>N</i> -ChloroSuccinimide)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид ( <i>N</i> -BromoSuccinimide)
NIS	<i>N</i> -иодсукцинимид ( <i>N</i> -IodoSuccinimide)
<i>n</i> -Pent	<i>n</i> -пентил ( <i>n</i> -Pentyl)
PG	защитная группа (Protecting Group)
Ph	фенил (Phenyl)
PIDA	диацетат фенилиодония (PhenylIodonium DiAcetate)
Piv	пивалат ( <i>m</i> -бутилкарбонил, Pivalate)
PMB	<i>para</i> -метоксибензил ( <i>P</i> -MethoxyBenzyl)
PMP	<i>para</i> -метоксифенил ( <i>P</i> -MethoxyPhenyl)
PNO	<i>N</i> -оксид пиридина (Pyridine <i>N</i> -Oxide)
<i>c</i> -Pr	циклопропил ( <i>c</i> -Propyl)
<i>i</i> -Pr	<i>изо</i> -пропил ( <i>i</i> -Propyl)
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -пропил ( <i>n</i> -Propyl)
Py	пиридин (Pyridine)
SAR	анализ связи между структурой и биологической активностью соединения (Structure–Activity Relationship)
TBAI	тетрабутиламмоний иодид (TetraButylAmmonium Iodide)
TBDPS	<i>tert</i> -бутилдифенилсилил ( <i>Tert</i> -ButylDiPhenylSilyl)
TBHP	<i>tert</i> -бутилгидропероксид ( <i>Tert</i> -Butyl HydroPeroxide)
TBPB	<i>tert</i> -бутил пероксибензоат ( <i>Tert</i> -Butyl PeroxyBenzoate)
Tf	трифторметансульфонил (трифлат, <b>Trifluoromethanesulfonate</b> , <b>Triflyl</b> )
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин ( <i>N,N,N',N'</i> -TetraMethylEthyleneDiAmine)
TMS	триметилсилил (TriMethylSilyl)
<i>o</i> -Tol	<i>орто</i> -толил ( <i>o</i> -Tolyl)
Tr	трифенилметил (тритил, <b>Triphenylmethyl</b> , <b>Trityl</b> )
Ts	<i>para</i> -толуолсульфонил (тозил, <i>p</i> -Toluenesulfonyl, <b>Tosyl</b> )
Vinyl	винил

μW	микроволновое излучение (μ = micro, Wave)
Δ	кипячение (с обратным холодильником)
абс.	<b>абсолютный</b> растворитель
ВГС	Вирус Гепатита С
ВЭЖХ/МС	высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией
ГМФТА	ГексаМетилФосфорТриАмид
ДБУ	1,8-ДиазаБицикло[5.4.0]Ундец-7-ен
ДИБАЛ-Н	гидрид диизобутилалюминия
ДМА	ДиМетилАцетамид
ДМСО	ДиМетилСульфОксид
ДМФА	ДиМетилФормАмид
ИК	ИнфраКрасная спектроскопия
ИСП-МС	Масс-Спектрометрия с Индуктивно Связанной Плазмой
КССВ	Константа Спин-Спинового Взаимодействия
мол.-%	<b>мольные</b> проценты
масс.-%	<b>массовые</b> проценты
МС 4 Å	Молекулярные Сита 4 Å
объем.-%	<b>объемные</b> проценты
ОМ	Общая Методика
ПДМ	Периодинан Десса-Мартина (Dess–Martin Periodinane, DMP)
<i>рац</i>	<b>рацемат, рацемический</b>
РСА	РентгеноСтруктурный Анализ
ТГИ	4,5,6,7-ТетраГидро-1 <i>H</i> -Индол
ТГФ	ТетраГидроФуран
ТСХ	ТонкоСлойная Хроматография
УЗ	Ультразвуковое излучение
УФ	УльтраФиолетовое излучение
ЭДТА	ЭтиленДиаминТетраАцетат
экв	количество <b>эквивалентов</b>
<i>энт-</i>	<b>энантиомер</b>
<i>эпи-</i>	<b>эпимер</b>
ЯМР	Ядерный Магнитный Резонанс

## 1. Введение

**Актуальность работы.** Современные научные исследования в химии индола направлены на поиск удобных и эффективных стратегий синтеза [1-15] не только алкалоидов, содержащихся в разнообразных природных источниках [16-34], и их аналогов, но и соединений, обладающих высокой биологической активностью [35-54]. Среди актуальных направлений дальнейшего развития области следует выделить разработку методов получения обширного класса структур, имеющих в своей основе 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (ТГИ) – насыщенное по ароматическому (бензольному) циклу **В** производное индола (**рисунок 1.1**). С другой стороны, ТГИ скелет можно рассматривать как пиррол, сочленённый с циклогексановым кольцом по положениям C<sub>(2)</sub> и C<sub>(3)</sub> [55]. Данный факт нашёл отражение в альтернативных названиях рассматриваемой азабициклической системы: 2,3-тетраметиленипиррол или циклогекс[*b*]пиррол. Для удобства графического восприятия в последующих **рисунках, схемах и таблицах** данный гетероциклический фрагмент будет отмечен красным цветом.

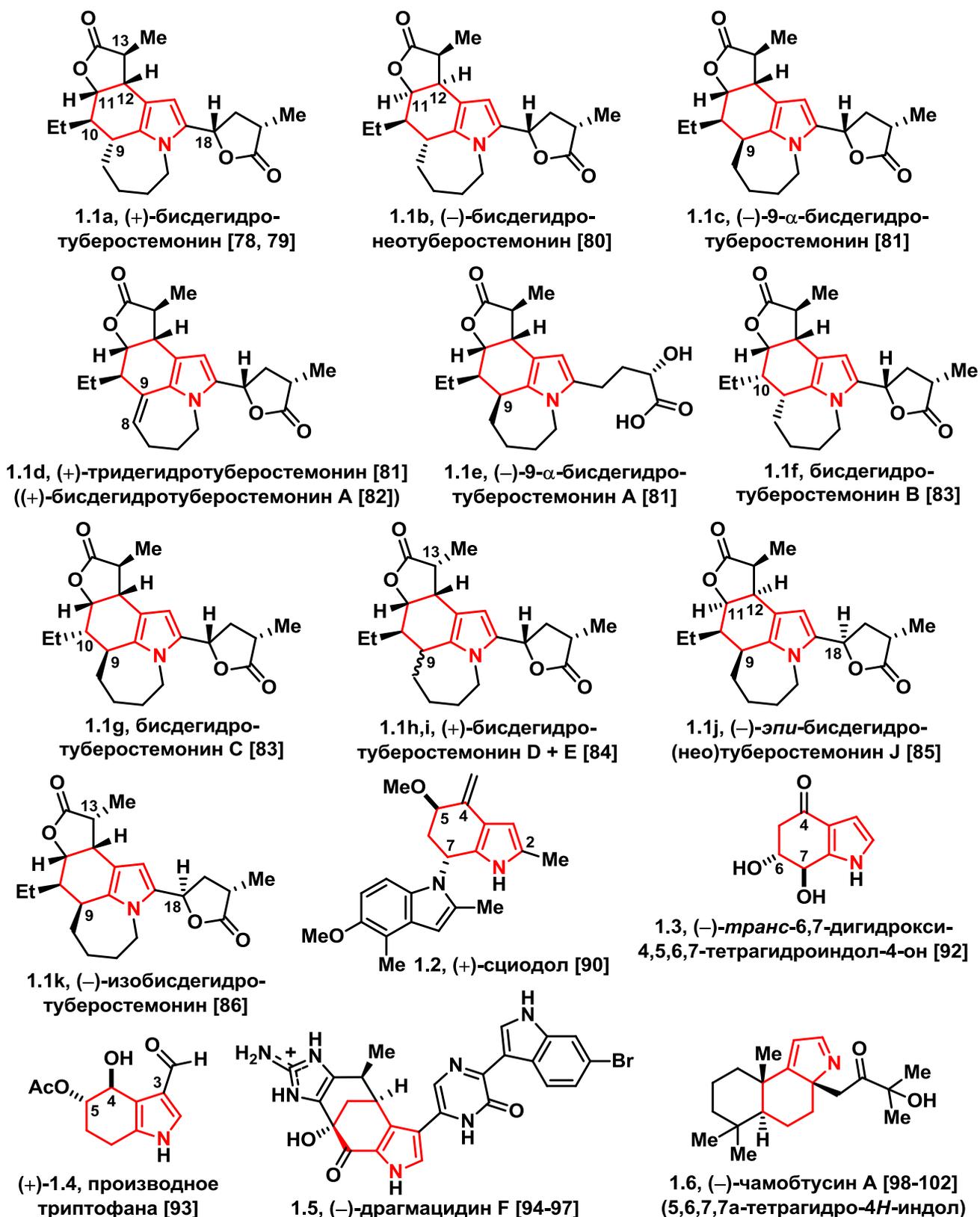


**Рисунок 1.1.** 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол – частично насыщенный индол или сочленённый с циклогексановым кольцом пиррол (циклогекс[*b*]пиррол).

Особого внимания заслуживает факт наличия ТГИ фрагмента в 1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазолах – гидрогенизированных по одному из бензольных ядер трициклов, исторически наиболее широко применяемых в синтезе 9*H*-карбазолов (**рисунок 1.2**). Взрывной рост интереса к таким структурам, равно как и к аза-аналогам разной степени насыщенности, обусловлен не только существованием многочисленных алкалоидов [56-60], но и перспективных с медицинской точки зрения производных [57-69]. Вышеперечисленные факты послужили ключевыми причинами существенного увеличения разрабатываемых в последние годы синтетических методологий [69-77]. Исходя из того, что преобладающим мотивом гетероциклической системы выступает индольный фрагмент с центрообразующим пиррольным ядром, мы исключаем соединения на основе карбазола из дальнейшего рассмотрения.



**Рисунок 1.2.** 9*H*-карбазол и его частично насыщенный аналог – 1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазол.



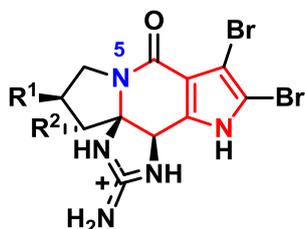
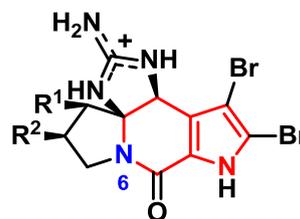
**Рисунок 1.3.** Природные соединения, содержащие в своей структуре тетрагидроиндольный мотив: *Stemona* алкалоиды **1.1a-k** [78-89] и вторичные метаболиты из разнообразных природных источников **1.2-1.6** [90-102].

В отличие от карбазольных скелетов, широко представленных в природных объектах, тетрагидроиндольный фрагмент получил существенно меньшее распространение. Тем не менее,

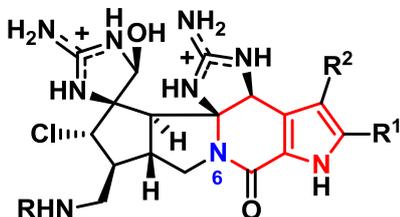
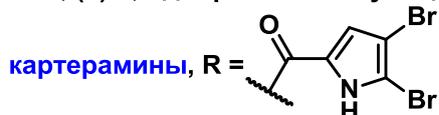
ТГИ мотив встречается в ряде *Stemona* алкалоидов **1.1a-k** [78-89], выделенных из корней растений семейства *Stemonaceae* и проявляющих широкий спектр биологических свойств (**рисунок 1.3**). Более того, совокупностью физико-химических методов анализа было установлено наличие 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольного фрагмента в нескольких вторичных метаболитах, извлечённых из разнообразных источников. Например, (+)-сциодол **1.2** [90] – предположительно, частично насыщенный димер 5-метокси-2,4-диметилиндола [91], был обнаружен в отвечающей за жгучий вкус составляющей (pungent principle) поганок вида *Tricholoma sciodes*, тогда как (–)-6,7-*транс*-дигидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-4-он **1.3** [92] вырабатывался бактериями рода *Nocardia* (штамм FH-A 1527). Среди продуктов жизнедеятельности пуэрториканских нитчатых цианобактерий *Lyngbya majuscula* было идентифицировано нестандартное производное триптофана (+)-**1.4** [93], в то время как экстракты из средиземноморской губки рода *Halicortex* содержали биоактивный полигетероциклический броминдольный морской алкалоид (–)-драгмацидин F **1.5** [94]. Следует также отметить, что строгое доказательство химической структуры, и в особенности абсолютной стерео-конфигурации функциональных групп посредством полного синтеза было осуществлено лишь в последнем случае [95-97]. Наконец, интересным примером модифицированного по положению C<sub>(7a)</sub> ТГИ служит (–)-чамобтусин А **1.6** – дитерпеноидный алкалоид, впервые выявленный в листьях и ветвях японского кипарисовика (*Chamaecyparis obtusa* cv. *Tetragon*, [98]) и позднее полученный как в рацемической, так и в асимметрической форме [99-102].

В качестве дополнительных примеров природных соединений, составной частью которых выступают гетероаналоги 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, следует выделить 5- и 6- моноаза-производные – полициклические пирроло-имидазолные морские алкалоиды [103-105], такие как цилиндрадины А и В **1.7a,b** [106, 107], дибромизофакеллины **1.8a,b** [108-110], стилогуанидины (изопалау'амины) **1.9a-c** [111-113] и картерамины **1.10a,b** [113-116] (**рисунок 1.4**). 5,7-диаза-ТГИ деазаксантиновой структуры [117, 118] представлены метаболитами личиночнохордовых организмов – пирроло-пиримидиновыми алкалоидами [119] риджидинами **1.12a-e** [120-123].

Несмотря на создаваемую при сочленении циклогексанового кольца с ароматической системой по положениям C<sub>(4/5)</sub> ненасыщенности, возникающей в рамках некоторых резонансных форм, с некоторой степенью приближения в качестве окси- аналогов можно рассматривать выделенные из разнообразных морских обитателей – преимущественно асцидий и губок, ламелларины **1.13** [124-127] и нингалин В **1.14** [124-127] (**рисунок 1.4**). Схожая логика может быть применима и для C<sub>(6/7)</sub>-конденсированного кофактора хинопротеинов – пирролохинолинхинона (**1.15**, PQQ), впервые обнаруженного в составе метанол дегидрогеназы метилотрофных бактерий [128, 129].

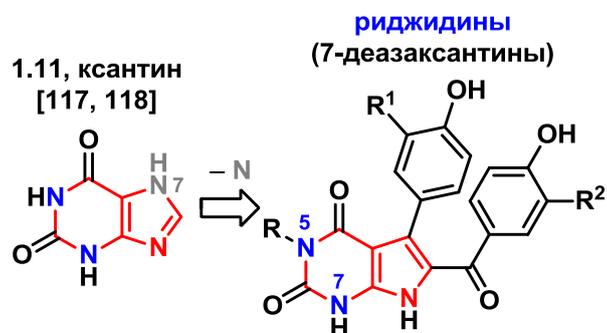
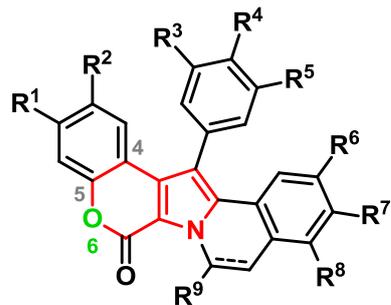
1.7a, (+)-цилиндрадин А [106,107],  $R^1 = R^2 = H$ 1.7b, (+)-цилиндрадин В [106],  $R^1 = R^2 = OH$ (-)-1.8a, дибромоизофакеллин [108],  $R^1 = R^2 = H$ 

((+)-1.8a = дибромокантареллин [109])

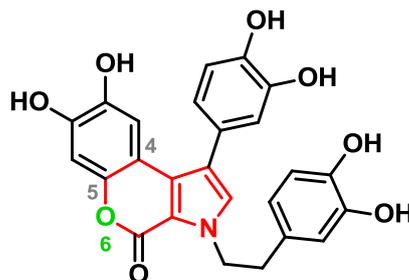
1.8b, (+)-цис-12-хлоро-11-гидрокси  
дибромоизофакеллин [110],  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = Cl$ **стилогуанидины** ( $R = H$ , изопалау'амины [111-113]):1.9a, (+)-стилогуанидин,  $R^1 = R^2 = H$ 1.9b, (+)-3-бромостилогуанидин,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Br$ 1.9c, (-)-2,3-дибромостилогуанидин,  $R^1 = R^2 = Br$ 1.10a, (-)-картерамин [114],  $R^1 = R^2 = Br$ 

(тетрабромостилогуанидин [115])

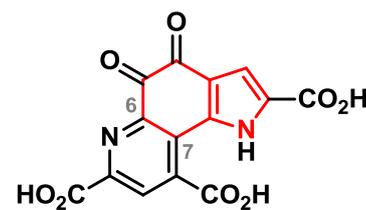
1.10b, (-)-2-дебромокартерамин [116]

(трибромостилогуанидин),  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Br$ 1.11, ксантин  
[117, 118]1.12a, риджидин (А) [120, 121],  $R = R^1 = R^2 = H$ 1.12b, риджидин В [122],  $R = R^1 = H$ ,  $R^2 = OMe$ 1.12c, риджидин С [122],  $R = R^2 = H$ ,  $R^1 = OMe$ 1.12d, риджидин D [122],  $R = H$ ,  $R^1 = R^2 = OMe$ 1.12e, риджидин E [123],  $R = Me$ ,  $R^1 = R^2 = H$ 

1.13, ламелларины [124-127]

 $R^1 \div R^9 = H, OH, OMe, OSO_3^-, OAc$ 

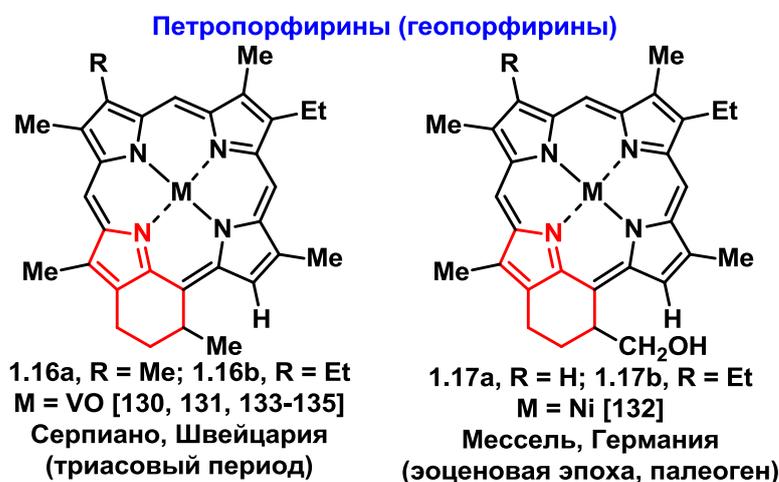
1.14, нингалин В [124-127]

пирролохинолинхинон  
1.15 (PQQ) [128, 129]

**Рисунок 1.4.** Морские алкалоиды на основе аза- и окси- производных 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола (нумерация атомов производилась согласно ТГИ номенклатуре) [103-127].

Отдельного упоминания заслуживают сложные смеси металлопорфиринов, представленные в богатых органикой горючих сланцах и считающиеся продуктами разложения биологических пигментов – хлорофиллов, периферийные заместители которых претерпели значительные изменения за десятки и сотни миллионов лет процессов осадконакопления (**рисунок 1.5**). В силу существенных структурных отличий от классических тетрапирролов такие «молекулярные ископаемые», один из четырёх гетероциклических элементов которых обладает тетрагидроиндольным скелетом, было предложено именовать петропорфиринами или геопорфиринами. Соединения **1.16a,b** [130, 131] (преимущественно в виде комплексов с

ванадилем, VO) были обнаружены в экстрактах геологических отложений близ населённого пункта Серпиано в Швейцарии (триасовый период, 245-230 млн лет до н.э.), тогда как никель-содержащие гидроксиметильные **1.17a,b** [132] были выделены из проб, отобранных в карьере Мессель в Германии (эоценовая эпоха палеогенового периода, 56-34 млн лет до н.э.). Дальнейшие синтетические исследования [133-135], проведённые на примере осадочных порфиринов **1.16**, послужили независимым подтверждением заявленных ранее структурных особенностей, а также доказательством факта существования этих макроциклов в природе в рацемической форме [136].



**Рисунок 1.5.** Петропорфирины (геопорфирины) – «молекулярные ископаемые», содержащие тетрагидроиндольный фрагмент [130-136].

Масштабные биологические испытания показали (**рисунок 1.6**), что производные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола обладают противозачаточной [137-139] (**1.18a,b**), гипогликемической [140, 141] (**1.19a,b**), противовоспалительной и анальгетической (**1.20a,b** [142], в т. ч. лишённый побочных эффектов аналог аспирина – нестероидный препарат Фендозал **1.20c** и производные на его основе [143-145]), высокой нейролептической [146-150] (антипсихотические препараты Молиндон **1.21a** и Пихиндон **1.21b**, незарегистрированный аналог **1.21c**), анксиолитической [151] (частичный агонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса **1.22**) и противоопухолевой [152-156, 158, 159] (**1.23a-c**) активностями, могут использоваться в качестве фотохимиотерапевтических [155, 156] (**1.24a,b**) или антиаритмических агентов [157] (блокаторы Kv1.5 калиевых каналов **1.25a,b**), выступают ингибиторами ответственных за развитие опухолей рецепторных и нереперторных тирозинкиназ [158, 159] (**1.26a,b**), НАДФН-оксидазы [160] (Никотинамид Аденин Динуклеотид Фосфат-оксидазы, **1.27**) и HSP90 [152, 161-164] (Heat Shock Protein 90, **1.23a, 1.28, 1.30a,b**). Более того, ТГИ могут найти применение в лечении как респираторных [165, 166] (антагонисты CRTH2 рецепторов – аналоги индометацина **1.29**), так и нейродегенеративных нарушений, таких как болезни Хантингтона [162-164] (**1.30a,b**), Паркинсона [162] (путём взаимодействия **1.30a** с HSP70 мишенью) и Альцгеймера [167, 168] (**1.31a,b**).

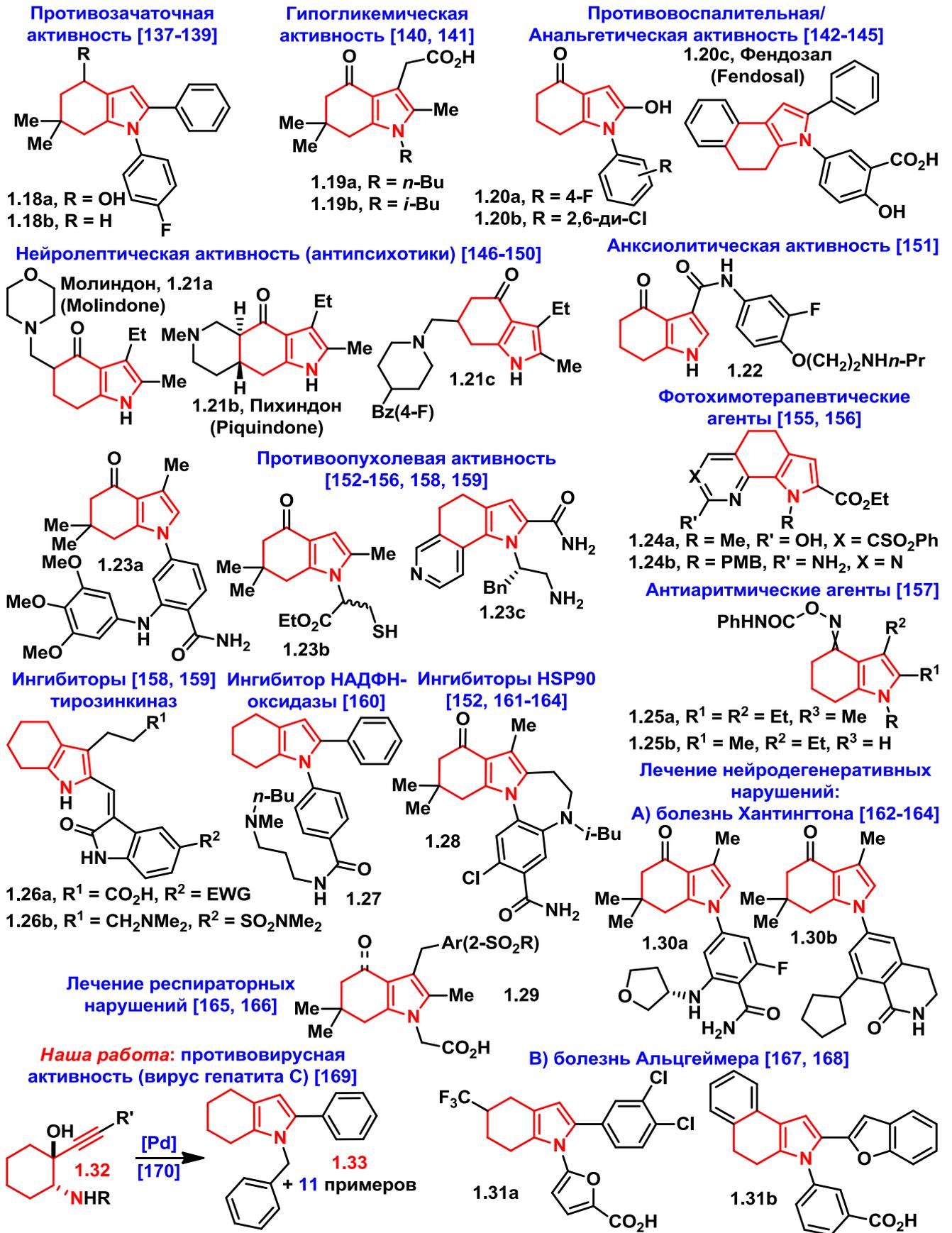


Рисунок 1.6. Широкий профиль биологической активности [137-169],

проявляемый производными 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

В своей работе мы продемонстрировали (**рисунок 1.6**), что среди синтезированных нами исходя из разнообразных аминопропаргиловых спиртов **1.32** *N*-замещённых производных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **1.33** (см. **раздел 3.1**) [170], 12 соединений-хитов проявляют активность в ингибировании вируса гепатита С на микромолярном уровне (см. **раздел 3.3**) [169].

Производные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола находят обширное применение не только в области медицинской химии, но и выступают в качестве ценных интермедиатов в синтезе ряда природных объектов и лекарственных препаратов на основе индольного каркаса, обладающих разнообразными и востребованными видами биологической активности (**схема 1.1**). Так, 4-оксо-ТГИ стали ключевыми субстратами на пути к труднодоступным посредством альтернативных методологий 4-замещённым индолам [171-176] (OR, NHR, SR), среди которых следует отметить антиаритмические агенты – неселективный β-адреноблокатор (±)-пиндолол **1.34a** [177, 178] и структурно аналогичный ему агонист натриевых каналов (±)-DPI 201-106 **1.34b** [179], а также предназначенный для борьбы с респираторными нарушениями AZD1981 **1.35** [180]. Исходя из тетрагидроиндольных предшественников были получены такие алкалоиды, как (±)-гониомитин **1.36** [181] и (±)-квебрахамин **1.37** [182], (±)-дуокармицин SA **1.38** [183, 184], аркириацианин А **1.39** [185], экзигуамины А и В **1.40a,b** [186], (±)-6,7-секоагроклавин **1.41** [187], меридианин А **1.42** [188, 189], псилоцин **1.43a** и псилоцибин **1.43b** [177, 178, 190-192], чуангксинмицин **1.44** [177, 178, 193-195], (1*S*,2*R*)-*транс*-2,7-диамино-1-метоксимитозен **1.45a** [196-198] (продукт кислого метанолиза митомидина С [199, 200]) и 7-метоксиазиридиномитозен **1.45b** [201, 202], и, наконец, (±)-γ-ликоран **1.46** [203]. Как было показано ранее, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы, формируемые конденсацией по Кнорру, были использованы в рамках полного синтеза петропорфиринов **1.16a,b** (**рисунок 1.5**) [134, 135].

В рамках нашей работы была выдвинута гипотеза о том, что 2-незамещённые 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы посредством окисления могут быть трансформированы в 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **1.47** (см. **раздел 3.2**) [204]. Согласно литературным данным, такие индолы, в свою очередь, могут применяться в качестве универсальных отправных точек в полном синтезе целой плеяды полициклических природных объектов, принадлежащих сразу к двум обширным классам алкалоидов *Ликоринового* **1.46** [204-206] и *Эритринового* **1.48** [204, 206-209] типов (**схема 1.1**).

Из совокупности приведённых выше научно-практических достижений, отражающих поистине безграничный потенциал использования 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов и их производных в области медицинской и органической химии, вытекает актуальность наших исследований, посвящённых разработке новых стратегий синтеза [170, 210] и модификации [204] ТГИ, равно как и поиску биологических мишеней для полученных соединений [169].

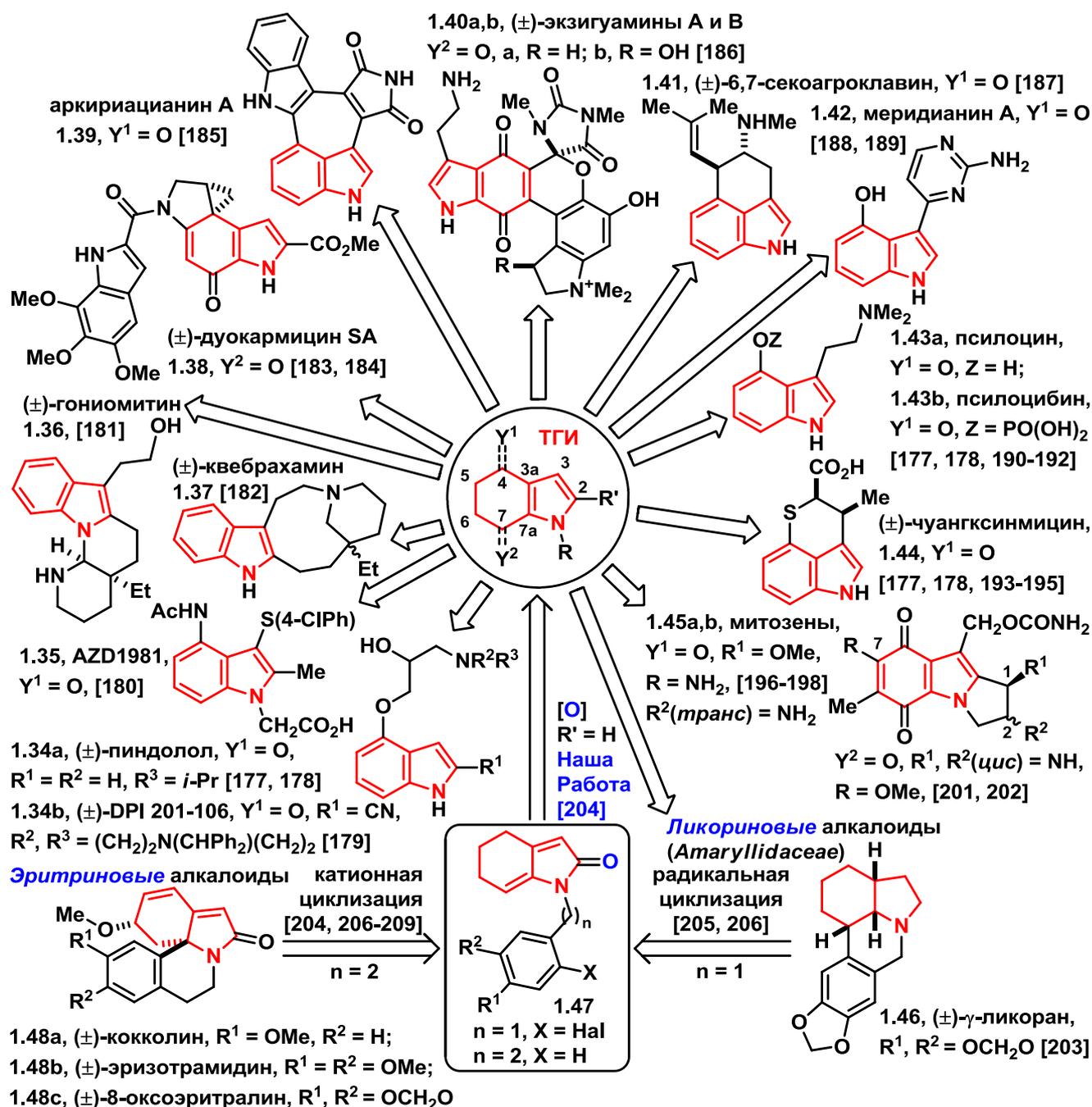


Схема 1.1. Применение 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в качестве исходных субстратов в синтезе природных объектов и лекарственных препаратов [177-209].

Цели работы состояли в разработке эффективных, гибких и универсальных синтетических методологий, позволяющих получать библиотеки *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **1.33** с широким диапазоном функциональных групп, и обеспечении тем самым максимальной вариативности структур, доступных для последующих биологических испытаний. Отдельный интерес представлял поиск оптимальных условий синтеза и возможностей модификации 2-незамещённых ТГИ, результаты которой обеспечивали бы прямой выход на 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **1.47** – ключевые унифицированные предшественники полициклических алкалоидов *Эритринового* **1.48** и *Ликоринового* типа **1.46**.

Научная новизна и практическая значимость работы напрямую проистекают из рассмотренной нами исчерпывающим образом актуальности исследований по расширению области применения производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола в медицинской и органической химии. Основные научные результаты, совокупность которых в обобщённом виде представлена схемой 1.2, можно условно разделить на три равноценных направления:

1. Разработку новых стратегий синтеза ТГИ [170, 210].
2. Модификацию 2-незамещённых ТГИ [204].
3. Поиск биологических мишеней для полученных соединений [169].

1.33, 8 примеров

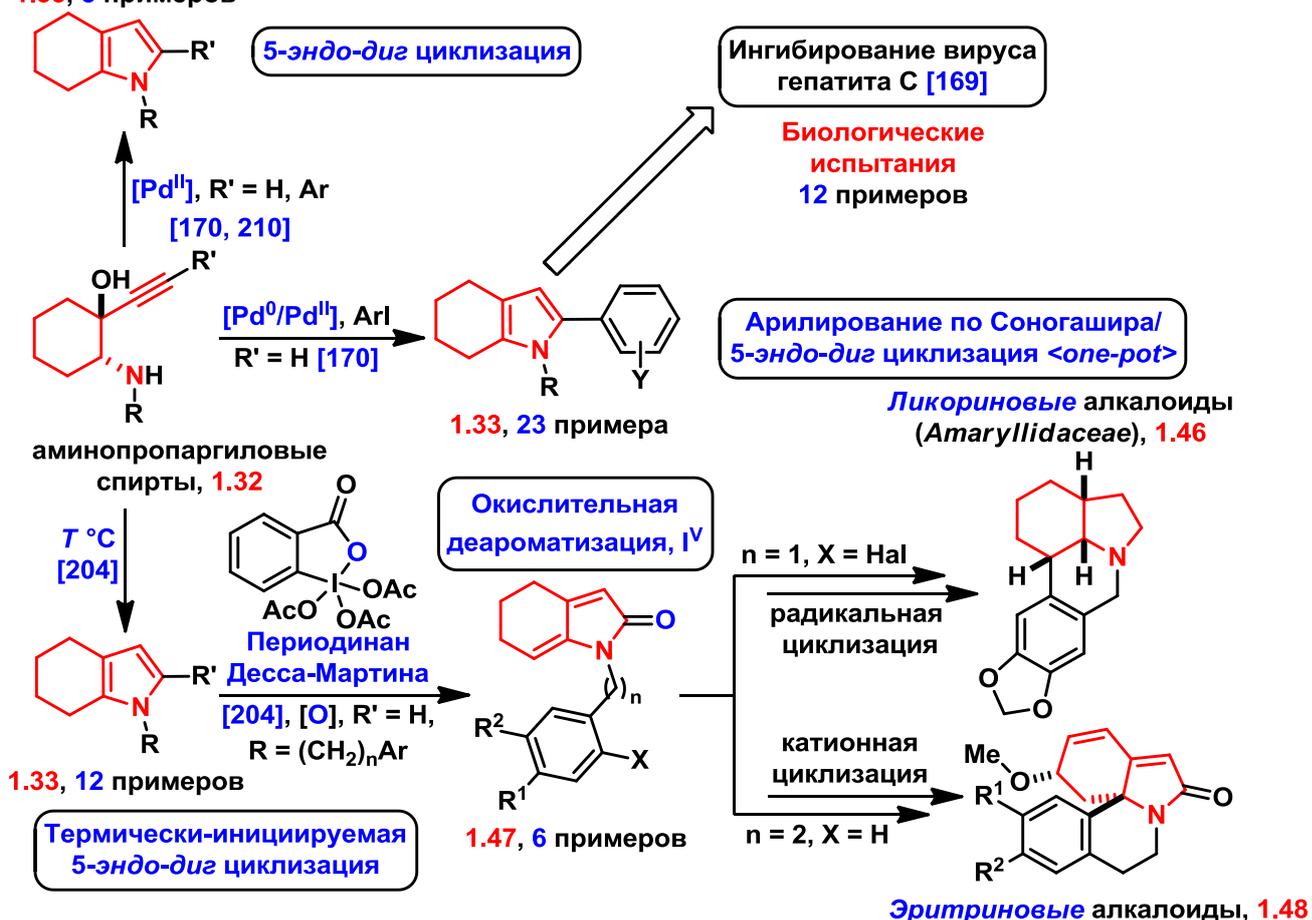


Схема 1.2. Обобщённое представление результатов осуществлённой работы по синтезу, модификации и установлению биологических свойств производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола [169, 170, 204, 210].

В качестве исходных соединений для синтеза новых производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола 1.33 были выбраны аминопропаргиловые спирты 1.32, полученные катализируемым кислотой Льюиса нуклеофильным раскрытием алкинилоксиранов первичными аминами различной природы (в т. ч. с асимметрическим центром при атоме азота). В первую очередь, на нескольких примерах было показано, что в присутствии Pd(II) 1.32 претерпевают 5-эндо-диг циклизацию с образованием ТГИ 1.33 [170, 210]. Недостаток данного метода заключался в том,

что варьирование ароматической функции при  $C_{(2)}$  пиррольного ядра в каждом случае требовало бы отдельного многостадийного синтеза алкинильных эпоксидов.

В целях эффективной модификации заместителя во втором положении 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольной системы нами была разработана двухстадийная *one-pot* экспериментальная процедура, основанная на комбинации реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов **1.32** ( $R' = H$ ) с арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой 5-эндо-диг циклизации промежуточно формируемых арилированных аминопропаргиловых спиртов, в результате которой образуются 2-арилзамещённые 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **1.33** [170]. В конечном итоге было синтезировано более 20 производных ТГИ, большинство из которых было ранее неизвестно в литературе. Данная короткая последовательность позволяет в сравнительно мягких условиях получать соединения, обладающие широким набором функциональных групп как при атоме азота, так и в арильном кольце: амино-, нитро-, карбокси-, циано-, гидроксид-, бром- и др. Всё вышеперечисленное свидетельствует об общем характере и масштабируемости предложенной методологии, идеально подходящей для оперативного создания библиотек малых молекул в граммовых количествах, в т. ч. для нужд медицинской химии.

Следующий этап настоящей работы был направлен на расширение области применения ТГИ в качестве ценных интермедиатов на пути к сложным природным объектам. Наше предположение состояло в том, что 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **1.47** – ключевые субстраты полного синтеза двух обширных классов алкалоидов *Эритринового* **1.48** [206-209] и *Ликоринового* **1.46** [205, 206] типов (см. схему **1.1**), представляют собой окисленную форму 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **1.33** [204]. Среди основополагающих моментов, позволивших подтвердить нашу гипотезу следует выделить:

1. Разработку беспрецедентного альтернативного способа получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **1.33** термически-индуцированной 5-эндо-диг циклизацией в отсутствие катализа переходными металлами, растворителей и каких-либо других реагентов (12 примеров). Для сравнения, выходы ТГИ в рамках ранее открытой в нашей группе Pd(II)-катализируемой циклизации в случае  $C_{(2)}$ -незамещённых продуктов были, как правило, ниже. Экспериментальная простота постановки и проведения предложенной реакции дополняется её «зелёным» характером. Особого внимания заслуживает строгое доказательство *metal-free* природы осуществлённого превращения, выполненное с использованием метода ИСП-МС.
2. Реализацию *one-pot* двухстадийного подхода, не требующего выделения чрезвычайно лабильных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (7 примеров). Так, термическая *metal-free* циклизация аминопропаргиловых спиртов сопровождалась

окислительной деароматизацией промежуточных ТГИ под действием периодина (реагента) Десса–Мартина (ПДМ) и приводила к синтетически ценным и востребованным 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онам **1.47**, дальнейшее применение которых возможно в рамках полного синтеза целой плеяды *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов.

3. Проведение тщательной оптимизации экспериментальной последовательности, позволившей завершить формальный полный синтез нетипичных *эритринанов* исходя из коммерчески доступного 1-этинил-7-оксабицикло[4.1.0]гептана и обеспечившей наиболее короткий на настоящий момент способ получения ( $\pm$ )-кокколина **1.48a** и ( $\pm$ )-коккувинина в 7 и 8 стадий соответственно.

Наконец, в ходе совместной работы с интернациональной командой, состоящей из исследователей из России, Италии и США, был осуществлён поиск ингибиторов вируса гепатита С среди синтезированных ранее 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **1.33** (см. **рисунок 1.6**) [169]. В результате были обнаружены многообещающие соединения-хиты, обладающие микромолярной активностью. Идентификация производных ТГИ в качестве нового хемотипа, проявляющего противовирусные свойства, носит беспрецедентный характер. Несмотря на то, что точный механизм, ответственный за подавление репликации ВГС, не установлен, данный структурный класс открывает широкие перспективы для проведения дальнейших биологических испытаний и синтетических экспериментов.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- Разработка эффективных методологий, подразумевающих использование *one-pot* синтетических процедур в целях получения наиболее функционально насыщенных и разнообразных *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов.
- Поиск оптимальных условий синтеза лабильных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, сопровождающийся проверкой возможности их модификации до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов.
- Реализация *one-pot* двухстадийной процедуры, основанной на термически-инициируемой *metal-free* циклизации аминопропаргильных спиртов и последующем ПДМ-окислении промежуточно образующихся 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов – ключевых унифицированных интермедиатов, применяемых в полном синтезе алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типов. Осуществление формального полного синтеза нетипичных *эритринанов* – ( $\pm$ )-кокколина и ( $\pm$ )-коккувинина.
- Изучение биологической активности ранее сформированной репрезентативной библиотеки *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов на возможность ингибирования вируса гепатита С.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных физико-химических и биологических методов исследования. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), высокоэффективной жидкостной хроматографии, в т. ч. с применением хиральной неподвижной фазы. Анализ уровня содержания переходных металлов в образцах 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, получаемых термической циклизацией, был осуществлён методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС).

По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, среди которых 8 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых виртуальными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ, а также 11 тезисов докладов на международных и национальных научных конференциях: III международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста (Москва, Россия, 2010), международной конференции «International Conference Catalysis in Organic Synthesis ICCOS-2012» (Москва, Россия, 2012), XXI международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, Россия, 2014), международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry MCMC-2014» (Москва, Россия, 2014), международной конференции «15<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium Asia Edition: Challenges in Bioorganic and Organic Medicinal Chemistry» (Сингапур, 2014), международной конференции «Drug Discovery Chemistry» (Сан-Диего, США, 2015), втором междисциплинарном симпозиуме и молодежном форуме по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим2015» (Новый Свет, Крым, 2015) и международной конференции «International Congress on Heterocyclic Chemistry KOST-2015» (Москва, Россия, 2015).

**Личный вклад автора** состоит в подборе и анализе литературных данных в области синтеза, модификации и биологической активности производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, постановке промежуточных задач, проведении синтетических экспериментов, подготовке синтезированных соединений к исследованиям физико-химическими методами анализа и биологическим испытаниям, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, формировании на их основе материалов к публикации в научных журналах и представлении ключевых моментов выполненной работы на конференциях.

## 2. Методы синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (Литературный обзор)

Предшествующий обсуждению результатов обзор литературы посвящён анализу ключевых стратегий синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов. Совокупность перечисленных во введении актуальных аспектов применения тетрагидроиндолов в медицинской химии и органическом синтезе подразумевает классификацию ТГИ на 4-оксо- (структуры **I** типа, также именуемые 1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индол-4-онами) и 4-дезоксо- (**II** тип) производные. Основные подходы к созданию соединений **I** типа проиллюстрированы ретросинтетической **схемой 2.1**. В целях формирования ясной и упорядоченной картины на **схеме** будут указаны только финальные расчленения связей, создаваемых во время сборки ароматического (пиррольного) кольца **A** или циклогексанового кольца **B** тетрагидроиндольного азабициклического скелета. В рамках настоящей работы синтетическая задача состояла в получении 4-дезоксо-ТГИ, а именно 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, а также модификации 2-незамещённых ТГИ до 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов – предшественников полициклических алкалоидов (см. **раздел 1**), и не предполагала привлечения 4-оксо- аналогов. Таким образом, намеченные цели позволяют исключить из предмета рассмотрения структуры **I** типа, представив пути их синтеза в общем виде (**схема 2.1**), и отдать предпочтение подробному анализу литературных данных, имеющих отношение ко **II** структурному типу.

Ретросинтетическая **схема 2.1** демонстрирует несколько возможных способов создания структур типа **I**. Для удобства восприятия периферийные заместители в положениях C<sub>(5-7)</sub> кольца **B** указаны не будут. Самые многочисленные синтетические подходы основаны на замыкании кольца **A** исходя из 1,3-циклогександионов и их производных. В таких случаях наиболее часто употребляют реакцию Кнорра, формирующую пиррольный цикл по связям N-C<sub>(7a)</sub> + C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub>. Классический вариант проведения конденсации подразумевает участие α-аминокарбонильных соединений, обычно генерируемых *in situ* из соответствующих стабильных скрытых или защищённых форм: изонитрозо- кетонов [133, 134, 147, 150, 152, 164, 211-231] и альдегидов [232], или синтетически эквивалентных им монофенилгидразонов α-дикарбониллов [233, 234], аминокеталей [225, 235-237] (или азидоацеталей, участвующих в межмолекулярной реакции Штаудингера–аза-Виттига [238, 239]), α-аминоальдиминоллов [240], (гидрохлоридов) α-амино- кетонов [241-245] (в т. ч. генерируемых *in situ* [246]) и альдегидов [247], аминокеталей в составе сахаров [248-254]. Образующиеся таким образом по N-C<sub>(7a)</sub> енамины без выделения претерпевают C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> замыкание.



Были разработаны двухстадийные модификации метода получения ТГИ, основанные на применении  $\beta$ -аминоэтанола в роли суррогатов аминокарбонильной функции [255-258]. Дальнейшее Pd(II)-катализируемое окисление N-C<sub>(7a)</sub> аддуктов предоставляет типичный ключевой интермедиат, подвергающийся циклизации в 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол. В качестве эффективного катализатора процесса может быть использована фосфорномолибденовая кислота [259].

Были предложены альтернативные способы синтеза промежуточных кетоенаминовых субстратов, подразумевающие участие амидов Вайнреба [260, 261] или взаимодействие кетокарбенов с енаминами [262]. Суррогатами кето-группы при C<sub>(3)</sub> также могут выступать алкеновые функции диенаминов или ароматических аза-гетероциклов, фотохимическая циклизация которых приводит к 4-оксо-ТГИ [263-267].

Замена кето-группы в положении C<sub>(3)</sub> на производные карбоновых кислот позволяет получать 3-функционализированные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы. Так, использование  $\alpha$ -аминонитрилов делает возможным синтез 3-амино-ТГИ [268, 269], формирование которых также может быть осуществлено по связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> своеобразной комбинацией конденсаций Дикмана и Торпа-Циглера исходя из енаминонитрилов ряда 2-цианодимедона [270, 271]. Применение же  $\alpha$ -аминокислот [272-275], в т. ч. в рамках синтеза аза-аналогов ТГИ [121, 276, 277], или соответствующих сложных эфиров [278] открывает путь к 3-окси-замещённым 4-оксо-ТГИ. В свою очередь, классическая циклизация производных 2-карбонилдимедона по Дикману приводит к аза- [279-281] или окси- [282-284] гетероаналогам тетрагидроиндола.

При создании кольца А часто применяют продукты конденсации 1,3-циклогександионов (в т. ч. в виде енаминов) с  $\alpha$ -галоген-кетонами или альдегидами – 1,4-дикарбонильные соединения, которые при обработке первичными аминами в кислой среде при повышенной температуре претерпевают циклизацию по Паалю–Кнорру с образованием связей N-C<sub>(7a)</sub> + N-C<sub>(2)</sub> [137-139, 153, 180, 212, 216, 228, 230, 231, 285-318]. Альтернативные методы проведения обозначенного выше превращения подразумевают использование дигидрофуранов в роли циклических вариаций 1,4-дикарбониллов [319-321]. Более того, суррогатами 1,4-диононов могут служить аллилацетаты – продукты реакции Морита-Бейлиса-Хиллмана [322], взаимодействие которых с амино-компонентой протекает в существенно более мягких условиях (при комнатной температуре) и не требует кислого катализа. В качестве ещё одного примера концептуально близкой конденсации по Паалю–Кнорру трансформации можно рассматривать присоединение 1,3-циклогександионов к 1,2-диаза-1,3-бутадиенам [323-326]. В результате генерируется классический ключевой интермедиат, без выделения претерпевающий замыкание в N-амино-4-оксо-ТГИ [327-330].

Существует немало двухстадийных подходов, подразумевающих замыкание 1,4-дионов в кислых условиях в 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофураны, последующее взаимодействие которых с первичными аминами формирует ТГИ реакцией Юрьева [174, 286, 320, 331-351]. Альтернативный способ создания фуранового бицикла предполагал основно-катализируемую реакцию между 1,3-циклогександионами и нитровинильными соединениями [348].

К экзотическим вариациям создания дигидрофурановых систем можно отнести конденсацию 1,3-циклогександионов с  $\omega$ -нитростиролом, приводящую к бициклам с ошибочно установленной структурой [218, 352-354]. Как было показано позднее посредством PCA [355], полученные вещества представляли собой 2-гидроксиимино-тетрагидробензофураноны, гидрогенолиз которых в присутствии Ni-Ренея с последующим окислением промежуточных гексагидроиндолон с помощью DDQ, формировал 3-сахаросодержащие производные 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола [356] (синтетическая последовательность не представлена на **схеме 2.1**).

Енаминовые аддукты  $\beta$ -дикетон с первичными и вторичными аминами нашли широкое применение в синтезе многочисленных карбо- и гетероциклических соединений [357-363]. Так, енамины 1,3-циклогександионов могут быть преобразованы в 4-оксо-ТГИ при взаимодействии с  $\alpha$ -дикарбонильными [152] или  $\alpha$ -гидроксикарбонильными соединениями [364]; виниловыми эфирами [365]; дибензоилэтиленом и диацетилэтиленом [366-368]; 1,1-дибром-3-фенил-1-бутеном [369], реагирующим в виде бромаллена (с последующей [3,3]-сигматропной перегруппировкой); пропаргилацетатами [370]; дифенилацетиленом [371]; пропиолатами [372, 374-376] (в случае энгидроксиламинов [373] в рамках [3,3]-сигматропной перегруппировки [374-376]); нитростиролами в ходе реакции Гроба–Камениша [377-386] (в т. ч. с формированием енамина [380-382, 385, 386] и/или нитровинильного соединения [379, 385] *in situ*); *E*- $\beta$ -бромнитростиролами [387]; 2-диазоацетофеноном [388] (регионаправленность процесса противоположна описанной в работе [262]); 4-гидрокси-2-бутенолидом [389];  $\alpha$ -галогенкарбонилами (реакция Ганча):  $\alpha$ -бром- [390-397] (двухстадийная циклизация с этил бромпируватом [392] приводила к региоизомерному по сравнению с [390, 396, 397] продукту; также енамин применялся в форме иминофосфорана [393] или калиевой соли [395]),  $\alpha$ -хлор- [398] кетонами и хлорацетальдегидом [399-405]; фенацилпиридиний бромидом [406]; кетонами исходя из энгидразинов [372, 402, 407, 408] (синтез пирролов по Пилоти-Робинсону). Значительное распространение получили мультикомпонентные реакции с участием арилглиокселей [409], протекающие в присутствии *C*- (циклических 1,3-дионов [410-416], малондинитрила [417] или гетероциклов [418-422]), *O*- [418, 422-427], *N*- [428-432] или *S*-нуклеофилов [433]. Среди дополнительных примеров поликомпонентных процессов следует отметить работы [434-441]. Отдельного упоминания заслуживают случаи использования производных изатина –

3-арилоилметилендиндолин-2-онов [438-441], выступающих в качестве аналогов формируемых при взаимодействии 1,3-дионон и арилглиоксалеи енононх интермедиатов, а также индено[1,2-*b*]индолы – продукты дегидратации [442-447] или кислотно-катализируемой перегруппировки [448, 449] полициклических вицинальных диолов, генерируемых из нингидрина.

В создании пиррольного кольца **A** нередко находят применение 5-экзо-карбаминирования, формирующие N-C<sub>(2)</sub> сочленение: 5-экзо-триг циклизации в случае аллил- [450-452] и 2-бромаллил- [453] производных 1,3-циклогександиона и 5-экзо-диг процессы для пропаргиленаминонов [454]. Также были разработаны *one-pot* подходы, основанные на *in situ* введении амино- функции по связи N-C<sub>(7a)</sub> в 2-(2-бромаллил)-1,3-циклогександионы (или соответствующих винилхлориды) с их последующим триг замыканием [308, 455-457]. Аналогичным образом исходя из 2-пропаргил-1,3-циклогександионов [458] или аллилацетатов ацетиленовых альдегидов, полученных по Морита–Бейлису–Хиллману (см. модификацию реакции Пааля–Кнорра выше [322]), могут быть осуществлены 5-экзо-диг циклизации [459, 460]. В порядке исключения следует упомянуть не представленные на **схеме 2.1.** подходы к созданию 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, построенные на формировании C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> связи 5-экзо-триг [461, 462] и диг- [463] замыканиями, а также фотохимическое 5-эндо-триг карбаминирование сульфилиминов [464].

В ряде работ 4-оксо-ТГИ были синтезированы термически-иницируемым или металл-катализируемым взаимодействием 1,3-циклогександионов с химическими эквивалентами α-аминокарбонильных соединений (см. конденсацию по Кнорру выше): 2*H*-азиринами [465-469] или их экзоциклическими изомерами – метиленазиридинами [470]. В случае применения последних, можно получать *N*-замещённые тетрагидроиндолы, тогда как выбор функциональных групп в положениях C<sub>(2/3)</sub> ограничен (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me).

Наконец, среди нестандартных способов формирования пиррольного кольца **A** можно выделить циклизации с участием алкиниламинов [471-475].

В силу коммерческой доступности циклических β-циклогександионов и широкому разнообразию методов синтеза гетероциклических скелетов на их основе [476-484] гораздо меньшее распространение получили подходы, создающие кольцо **B** 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов. В первую очередь, применяют внутримолекулярное ацилирование производных пиррола по Фриделю–Крафтсу, формирующее C<sub>(3a)</sub>-C<sub>(4)</sub> связь [177, 178, 485]. Альтернативная стратегия предполагает использование продуктов межмолекулярного [3+2]-циклоприсоединения мюнхнонов [486, 487] с диметил ацетилендикарбоксилатом – дикарбалкоксопирролов, сложноэфирная конденсация которых по Дикману организует C<sub>(4)</sub>-C<sub>(5)</sub> сочленение 4-оксо-ТГИ [488, 489]. Впоследствии данная двухстадийная методология была

задействована в рамках полного синтеза митозенов – продуктов химической деградации митомицинов [196-198] (схема 1.1).

Сопоставимо низкое внимание было уделено одновременному созданию циклов **A** и **B**. Внутримолекулярный вариант вышеописанного 1,3-диполярного циклоприсоединения мюнхнонов, генерируемых *in situ* из ациклических субстратов, к связанной с ними ацил(алкинилсилилильной) функции, позволил получить ряд би- и трициклических соединений на основе 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндольного скелета [490, 491]. Обязательным условием протекания таких реакций было наличие триметилсилильной активирующей группы при ацетилене. Альтернативный метод синтеза 4-оксо-ТГИ был основан на бисциклизации алкеноил бис(кетендитиоацеталей) с тозилметилизоцианидом (TosMIC). Так, первоначальное межмолекулярное [3+2]-циклоприсоединение, формирующее кольцо **A** по связям C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> + C<sub>(3a)</sub>-C<sub>(7a)</sub>, сопровождалось замыканием промежуточного имидоил аниона по C<sub>(7)</sub>-C<sub>(7a)</sub> [492].

Несмотря на существование подходов к восстановлению 4-оксо- функции в целях получения 4-дезоксо-ТГИ (структур типа **II**), такие синтетические стратегии пригодны лишь для ограниченного круга функционально ненагруженных субстратов, содержащих устойчивые в жёстких условиях процесса заместители. Для удаления 4-кетогруппы применяют как классические восстановительные агенты (NaBH<sub>4</sub> [493], в т.ч. в присутствии AlCl<sub>3</sub> [494], B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> [134, 226] и LiAlH<sub>4</sub> [495]), так и не менее каноническое дезоксигенирование *in situ* генерируемых гидразонов по Вольфу-Кижнеру в модификации Хуан-Минлона [212, 349, 495]. Следует отметить, возможность гидрогенолиза 4-гидрокси- группы до метиленовой в атмосфере водорода в присутствии Pd/C [139].

При создании структур типа **II** используются не менее разнообразные стратегии. Преобладающее количество подходов, основано на создании пиррольного кольца **A**. При этом нередко применяются адаптированные для 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольных субстратов методы, изначально разработанные в рамках синтеза моноциклических пиррольных систем. Такие случаи, как правило, характеризуются единичными примерами получаемых ТГИ, поэтому будут рассмотрены в ограниченном виде.

Ниже будет произведён подробный анализ данных, имеющих отношение к синтезу структур **II** типа (4-дезоксо-ТГИ). Логика изложения материала литературного обзора подразумевает разделение основных стратегических подходов к созданию 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов на 3 основных группы:

1. Создание пиррольного кольца **A**.
2. Создание циклогексанового кольца **B**.
3. Восстановление бензольного кольца **B** индолов.

Систематизация синтетических методологий внутри каждого пункта будет произведена, в первую очередь, согласно характеру ключевых стадий, используемых в сборке азабициклической тетрагидроиндольной системы, а также с указанием связей, создаваемых в рамках проводимых превращений. Основное внимание будет уделено в первую очередь получению самих 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, и лишь в малой степени (при условии применения аналогичных подходов) их гетероаналогам, основополагающие стратегии синтеза которых были качественно освещены в ряде специализированных обзорных статей [118, 119, 362, 496-501].

## 2.1. Создание пиррольного кольца А

Преобладающее количество рассматриваемых в настоящем разделе ключевых стратегических подходов к синтезу 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов основано на создании пиррольного кольца А.

### 2.1.1. Создание пиррольного кольца А конденсациями карбонильных соединений, их производных и эквивалентов

#### А) Создание пиррольного кольца реакцией Кнорра или концептуально схожими методами

Одним из наиболее распространённых методов создания кольца А, как и в случае 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, служит реакция Кнорра [502, 503], последовательно формирующая связи N-C<sub>(2/7a)</sub> и C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> пиррольного цикла. Канонический вариант конденсации, протекающей при взаимодействии α-аминокарбонильных соединений (генерируемых *in situ* восстановлением соответствующих изонитрозокетонов цинковой пылью в ледяной уксусной кислоте при нагревании) с α-метиленактивированной компонентой [504] и реализованный Требсом и Динелли [505], можно считать одним из самых ранних примеров получения ТГИ производных (схема 2.2). Так, изонитрозоциклогексанон 2.2 без выделения подвергался обработке α-метиленкетонами 2.3a-c в присутствии восстановителя с образованием 3-акцепторных тетрагидроиндолов 2.5a-c. Позднее Куксон адаптировал данный подход в целях синтеза тиа- и аза- гетероаналогов 2.5d,e [506]. В обращённом случае, полностью аналогичном классическим способам генерации 4-оксо-ТГИ (схема 2.1), в качестве амино-компоненты были использованы ациклические кетоксимы 2.7a,b, которые при реакции с избытком циклогексанона 2.6a в стандартных условиях с умеренным выходом трансформировались в изомерные продуктам 2.5 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы 2.8a,b [505]. Следует отметить, что обе модификации предполагают участие енаминонов структуры 2.4 как ключевых интермедиатов, претерпевающих замыкание пиррольного кольца А по связи C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub>.

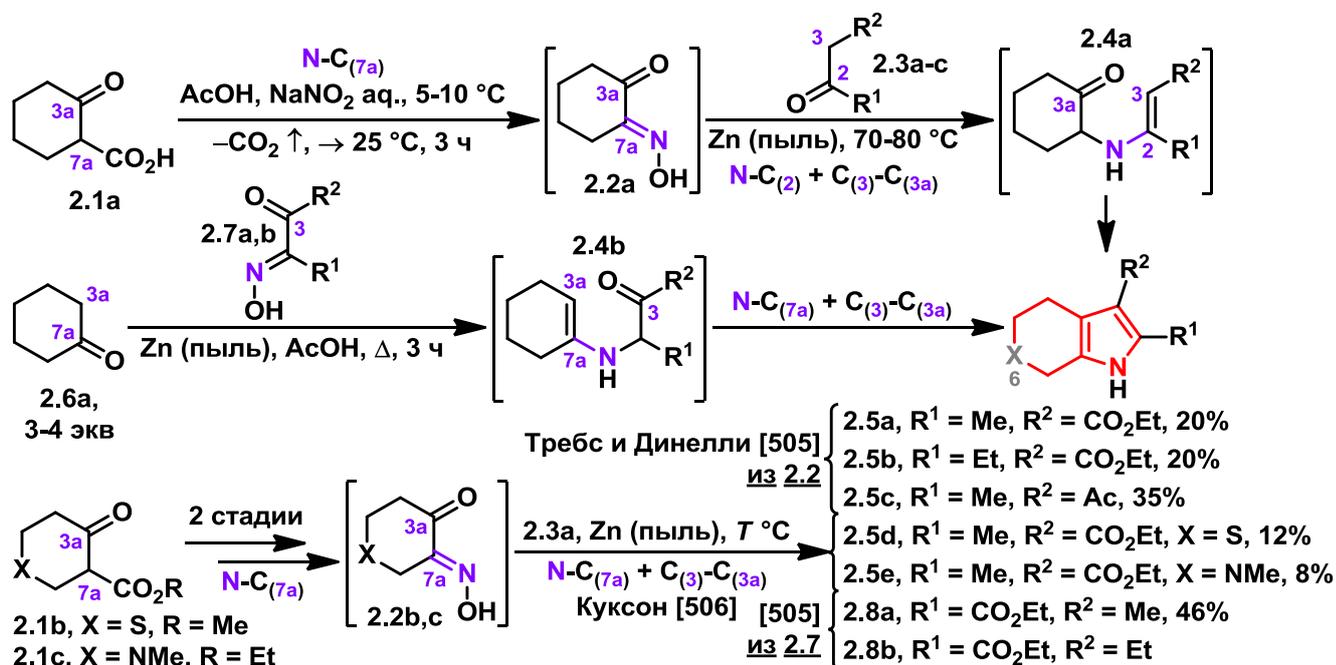


Схема 2.2. Ранний пример употребления реакции Кнорра в синтезе 2,3-дизамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов.

Рот и др. показали, что  $\alpha$ -аминокетон **2.9** на основе анилина и бензоина обладает высокой стабильностью, позволяющей применять его в свободном виде в синтезе 1,2,3-трифенилзамещённых моно-, ди- и трициклических пирролов по Кнорру (схема 2.3) [507, 508]. Так, при взаимодействии циклогексанона **2.6a** с анилинодеоксибензоином **2.9a** в кислых условиях с азеотропной отгонкой воды образуется 1,2,3-трифенил-ТГИ **2.10a**.

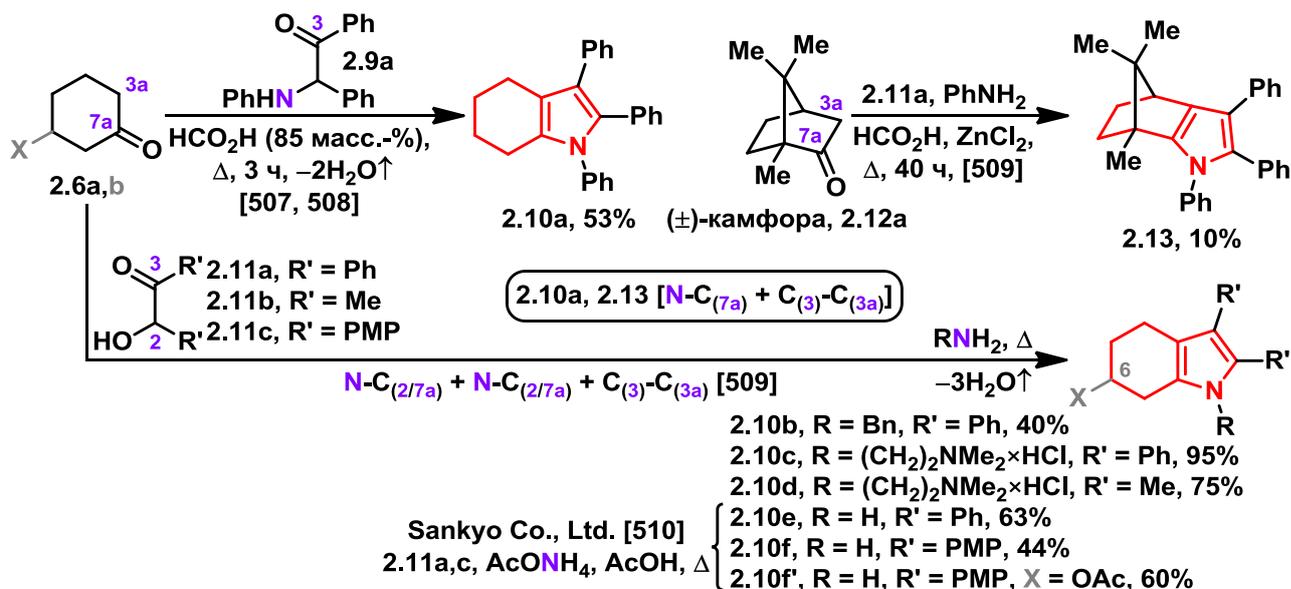
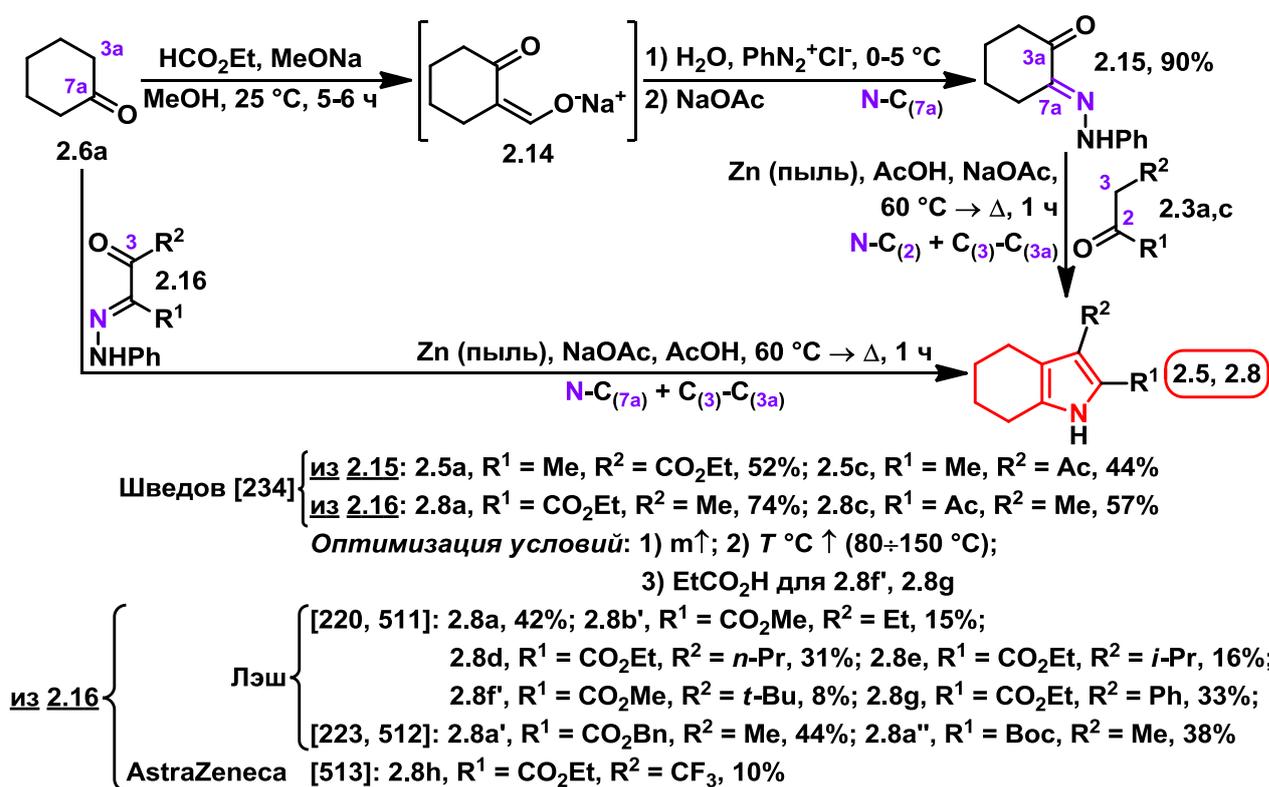


Схема 2.3. Модифицированный вариант реакции Кнорра с использованием стабильных  $\alpha$ -аминокетонных, выделенных в чистом виде или генерируемых *in situ*.

Позднее авторами была разработана трёхкомпонентная модификация реакции [509], подразумевающая *in situ* формирование  $\alpha$ -аминокарбонильного соединения из первичного амина

и бензоина **2.11a** или ацетона **2.11b**, не требующая кислого катализа, допускающая незначительное варьирование заместителей при атоме азота и в положении C<sub>(2/3)</sub>, и, в конечном итоге, приводящая к 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолам **2.10b-d** (схема 2.3). Параллельно группа японских учёных в аналогичных условиях осуществила синтез циклоалкано[*b*]пирролов, в т. ч. тетрагидроиндолов **2.10e,f'** [510]. Отдельного упоминания заслуживает пример использования в качестве исходного кетона ( $\pm$ )-камфоры **2.12a**, которая при длительном кипячении с анилином и бензоином **2.11a** в присутствии хлорида цинка и муравьиной кислоты с низким выходом превращается в соответствующий ТГИ **2.13** [509].

Группой учёных под руководством Шведова был разработан модифицированный вариант проведения реакции Кнорра (схема 2.4) [234], позволяющий практически вдвое увеличить выходы 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов по сравнению с результатами, достигнутыми в работе Требса ([505], схема 2.2).

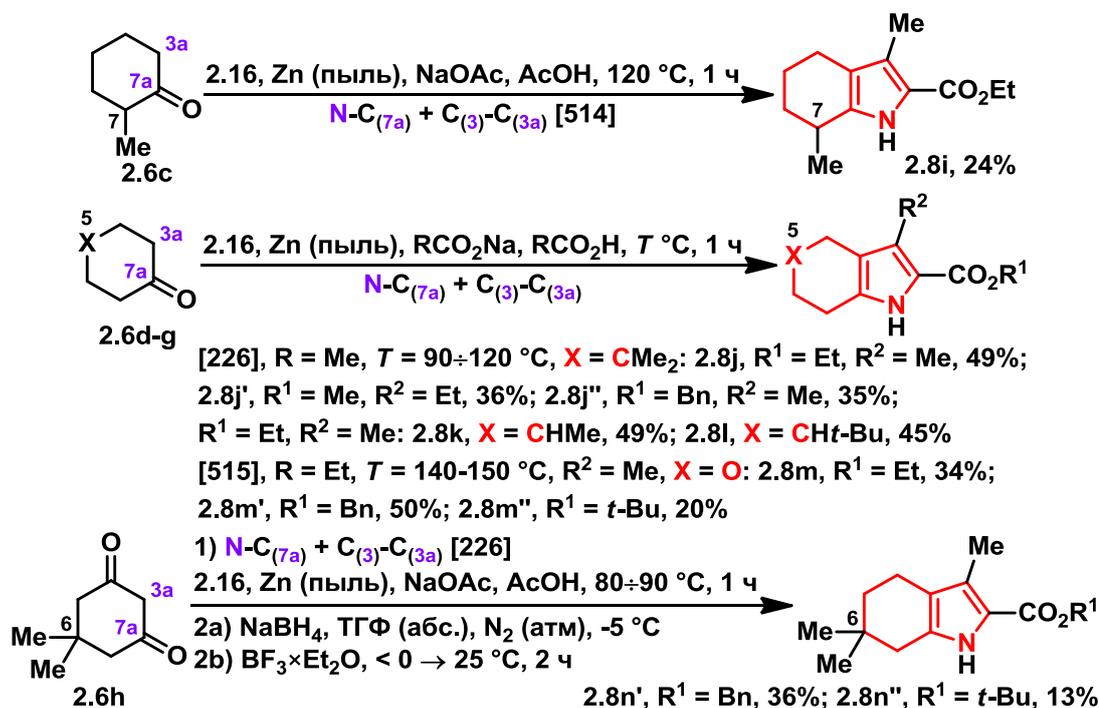


**Схема 2.4.** Модифицированный вариант реакции Кнорра, основанный на использовании в качестве суррогатов  $\alpha$ -аминокетонов монофенилгидразоны  $\alpha$ -дикарбонильных соединений.

Так, потери, сопряжённые с неэффективностью методов получения изонитрозокетонов, невозможностью их очистки в случае циклических производных **2.2** и дальнейшей восстановительной конденсацией с большими избытками  $\alpha$ -метилкетонов, были минимизированы за счёт использования в качестве суррогатов  $\alpha$ -аминокетонов монофенилгидразонов  $\alpha$ -дикарбонильных соединений **2.15** и **2.16a,c**, выделяемых в чистом кристаллическом виде и с высоким выходом ( $> 90\%$ ) при взаимодействии генерируемых *in situ*

натриевых солей  $\alpha$ -формилкето- соединений **2.14** с фенилдиазоний хлоридом. Аналогично обозначенным выше на **схеме 2.3** примерам регионаправленность протекания реакции Кнорра была продиктована циклической или ациклической природой амино- компоненты, что приводило как к 2-, так и к 3-карбонилзамещённым ТГИ **2.8** и **2.5** соответственно.

Лэш и коллеги существенно расширили круг заместителей в положениях C<sub>(2,3)</sub> и оптимизировали условия проведения конденсации для получения декаграммовых количеств ТГИ **2.8**, показав, что для улучшения выходов, особенно в случае стерически затруднённых субстратов, необходимо увеличение температуры реакционной среды (**схема 2.4**) [220, 223, 511, 512]. Позднее авторы адаптировали разработанную методологию в целях варьирования функциональных групп при C<sub>(5-7)</sub> циклогексанового кольца **B** (**схема 2.5**). Использование 2-метилциклогексанона **2.6c** приводило к 7-Ме-тетрагидроиндолу **2.8i** [514], тогда как 4-функционализированные **2.6d-g** были трансформированы в 5-замещённые ТГИ [226]. Следует отметить, что разработанная методология не применима в рамках синтеза 6-алкил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в силу несимметричности необходимых исходных кетонов **2.6**. Для предотвращения формирования региоизомерных смесей было предложено задействовать димедон **2.6h**, структура которого подразумевала образование единственного 4-оксо-продукта (см. **схему 2.1** и работы [233, 234]). За счёт более эффективного протекания реакции Кнорра на гександионах суммарные выходы синтетической последовательности, завершающейся дезоксигенированием в присутствии диборана, были сопоставимы с одностадийным процессом [515].



**Схема 2.5.** Варьирование заместителей в циклогексановом кольце **B** модифицированной реакцией Кнорра.

Вариация реакции Кнорра с участием монофенилгидразона  $\alpha$ -дикарбонильного соединения **2.18a** была задействована в качестве ключевой стадии синтетической последовательности, приводящей к мощному и селективному антагонисту  $\delta$ -опиоидного рецептора SB-342219 **2.20** – препарата, прошедшего доклиническое тестирование в качестве потенциального средства для лечения невропатических болей (схема 2.6) [516].

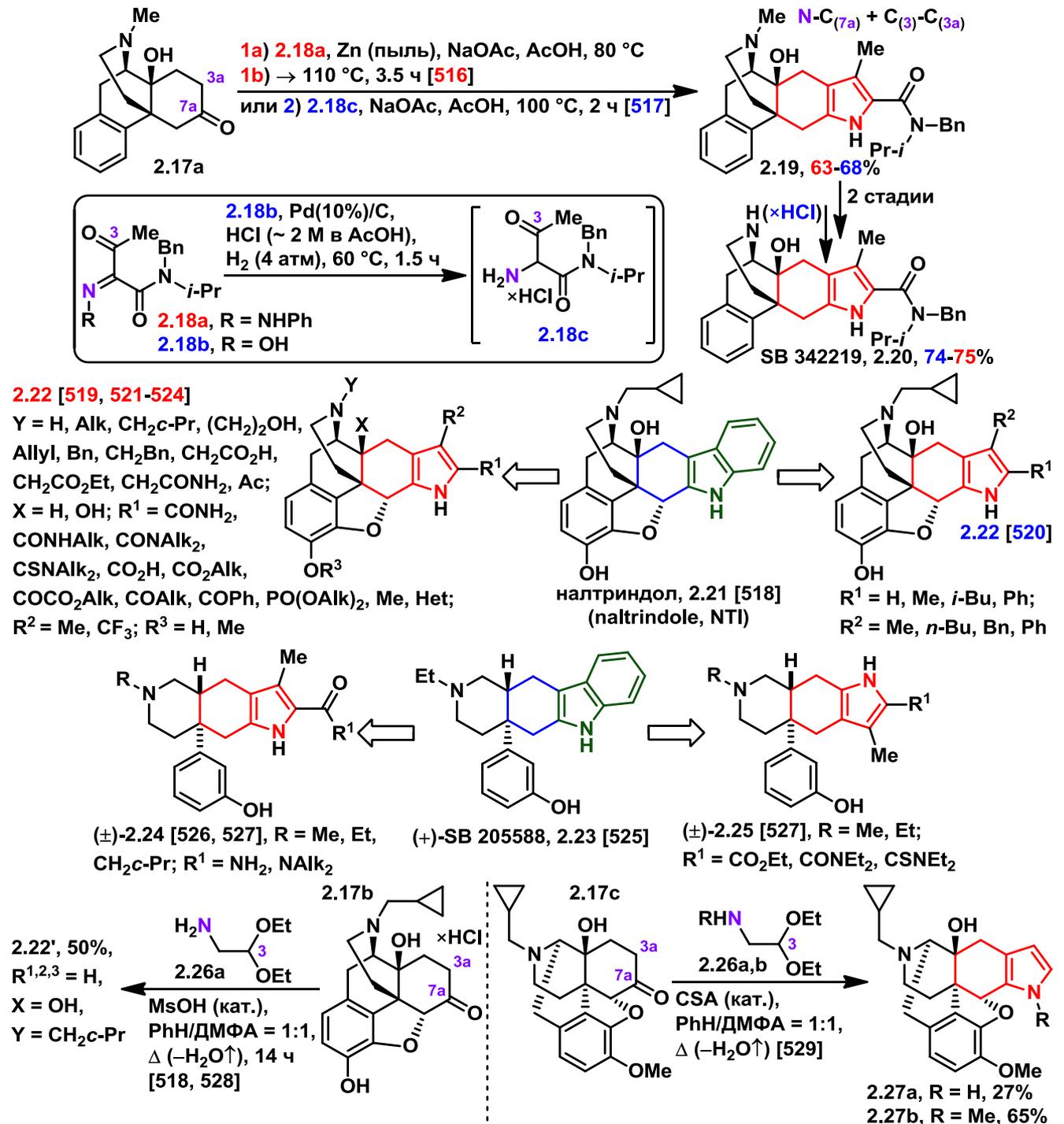
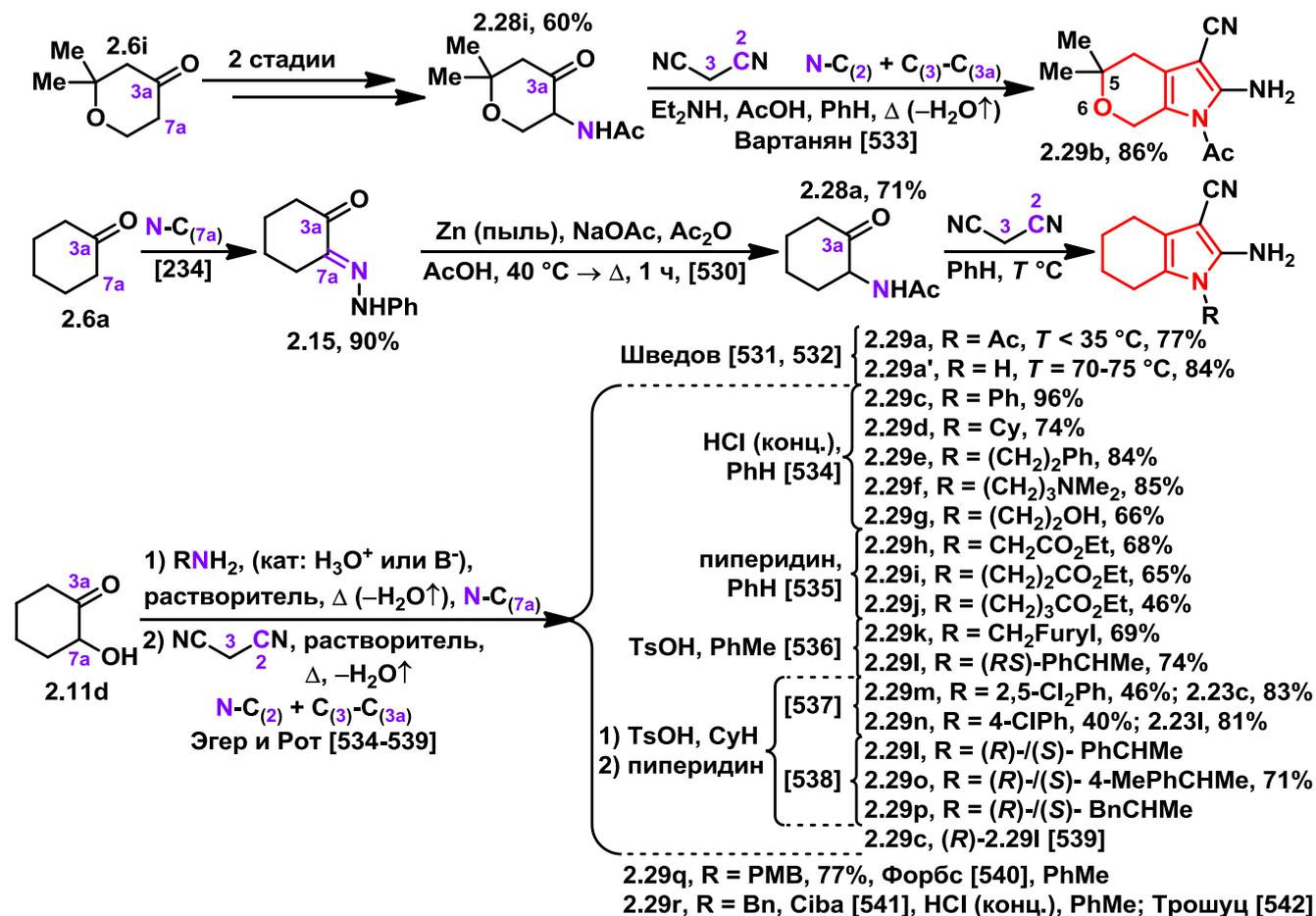


Схема 2.6. Синтез агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов конденсацией по Кнорру.

Оптимизация процесса [517] подразумевала взаимодействие между **2.17a** и гидрохлоридом  $\alpha$ -аминокетона **2.18c**, генерируемым *in situ* (см. также схемы 2.1 и 2.4, работы

[241-247] и [507, 508]). Аналогичные разработанным методологиям подходы применялись в рамках масштабных SAR исследований библиотек пирроломорфинов: **2.22** [519-524] и ( $\pm$ )-**2.24**/ $(\pm)$ -**2.25** [526, 527], выступающих в роли производных соединений на основе 1,2,3,4-тетрагидро-9*H*-карбазольного скелета (см. **рисунок 1.2**) налтриндола **2.21** (naltrindole, NTI [518]) и (+)-SB 205588 **2.23** [525] (см. также **рисунок 1.6**, нейрорептик пихиндон **1.21b**) соответственно. Отдельного упоминания заслуживает способ получения 2,3-незамещённых тетрагидроиндолов **2.22'** [518, 528] и **2.27a,b** [529], построенный на кислотно-катализируемой конденсации между кетонами **2.17b,c** и ацетальдами **2.26a,b** (схема **2.6**). Впервые предложенная Боббиттом модификация реакции Кнорра, используемая в синтезе 4-оксо-ТГИ (структуры **I** типа, **схема 2.1**, работы [225, 235-237]), предоставляла требуемые гетероциклические соединения в составе сложных полициклических архитектур.

Шведов и коллеги разработали нестандартную модификацию конденсации Кнорра, построенную на взаимодействии защищённого  $\alpha$ -аминокетона – 2-(ацетиламино)циклогексанона **2.28a**, полученного в 2 стадии с выходом 64% исходя из циклогексанона **2.6b** [530], и малондинитрила, выступающего в роли  $\alpha$ -метиленакарбонильной компоненты (**схема 2.7**) [531, 532].



**Схема 2.7.** Циано-модификация конденсации Кнорра с применением малондинитрила, в качестве  $\alpha$ -метиленактивированной компоненты.

В зависимости от температурного режима проведения реакции, авторам удалось получить как *N*-ацетил, так и *N*-незамещённый 2-амино-3-циано-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **2.29a** и **2.29a'** соответственно. Аналогичная синтетическая последовательность, задействованная Варганияном и др., приводила к 6-оксо-аналогу – ТГИ **2.29b** [533].

Вскоре Эгер и Рот адаптировали трёхкомпонентный вариант применявшейся ими ранее конденсации (схема 2.3, [509]) в целях получения 2-амино-3-циано-ТГИ **2.29** (схема 2.7) [534-539]. Несомненное преимущество данного метода, по сравнению с использованием защищённого **2.28**, заключается в отсутствии необходимости синтеза лабильной  $\alpha$ -аминокарбонильной компоненты, формирование которой происходит *in situ* и предоставляет возможность варьирования заместителей при атоме азота в широком диапазоне. Впоследствии авторы предложили модификацию процесса [535, 543], подразумевающую участие бифункциональных первичных аминов, первоначальная циклизация которых сопровождалась вторичным замыканием по аминогруппе при C<sub>(2)</sub> с образованием полициклических тетрагидроиндолов.

Гевальд и коллеги предложили обращённый вариант проведения циано-конденсации по Кнорру, построенный на реакции циклогексилиденмалонитрила **2.30**, первоначально сформированного по C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> сочленению, с диазокарбонильными соединениями **2.31a-e** (схема 2.8) [544]. Авторами было показано, что C<sub>(7a)</sub>-положение **2.30** обладает высокой C–H кислотностью [545], достаточной для взаимодействия с *N*-электрофилами в мягких условиях и не требующей, в отличие от синтеза фенилгидразона **2.15** (схема 2.5, [234]), дополнительной активации акцепторными функциями. Так, формальное [4+1]-циклоприсоединение по связям N-C<sub>(7a)</sub> + N-C<sub>(2)</sub> приводило к *N*-аминоалкилиденовым 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолам **2.32a-e**. Удаление защитной группы посредством трансгидразонирования, осуществлённое на примере ТГИ **2.32c**, предоставило 1,2-диаминотетрагидроиндол **2.32f**.

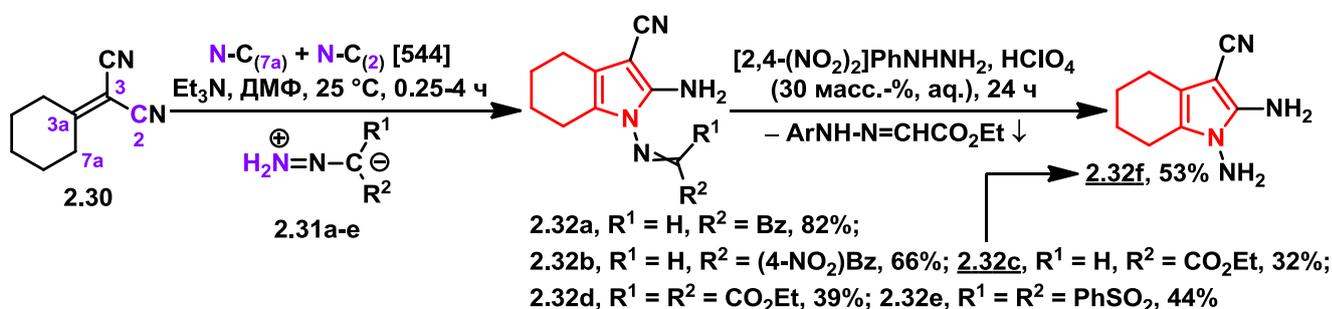
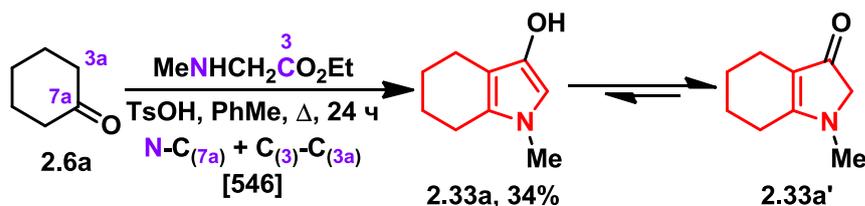


Схема 2.8. Обращённая циано-конденсация по Кнорру, основанная на взаимодействии циклогексилиденмалонитрила с диазокарбонильными соединениями.

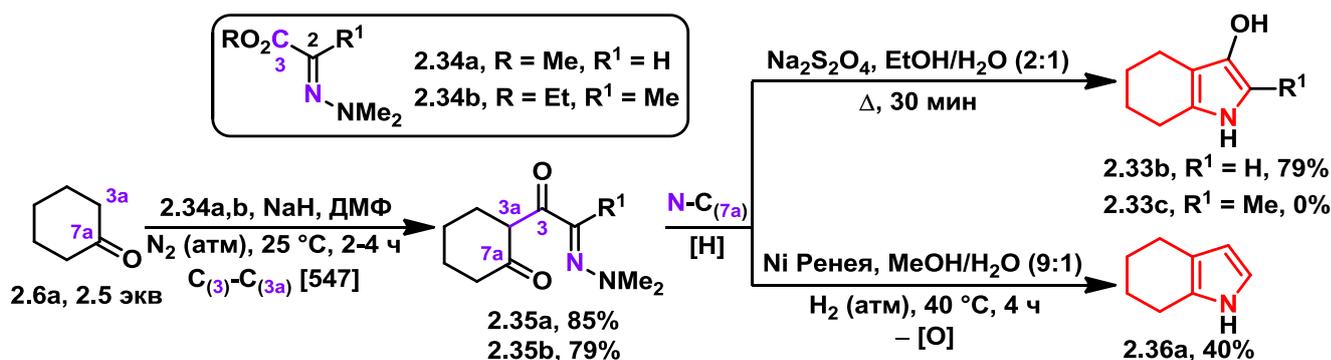
Бауэр и Пфайффер на единичном примере осуществили окси-модификацию конденсации Кнорра, основанную на взаимодействии циклогексанона **2.6a** с этиловым эфиром саркозина, выступающим в качестве  $\alpha$ -аминокарбонильной компоненты (схема 2.9) [546]. Следует

отметить, что полученный таким образом 3-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **2.33a** существует преимущественно в 3-оксо форме **2.33a'**.



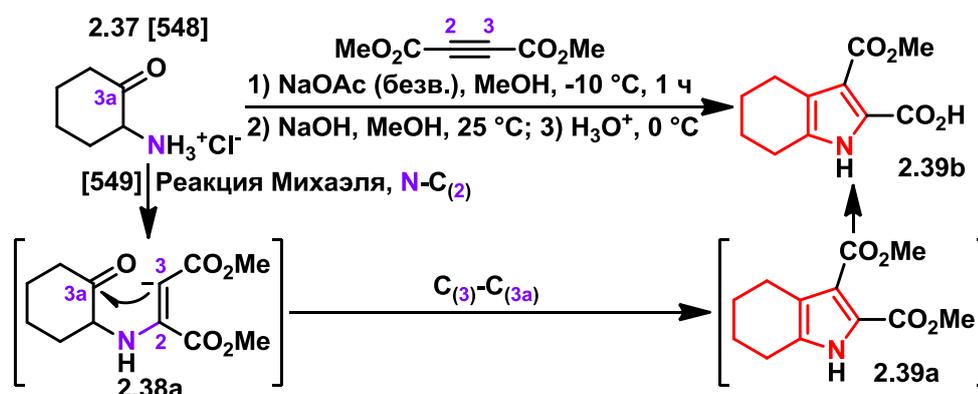
**Схема 2.9.** Окси-модификация конденсации Кнорра с применением этил саркозината в качестве  $\alpha$ -аминокарбонильной компоненты.

Зиверин и др. предложили альтернативный метод синтеза 3-гидрокси-замещённых ТГИ, подразумевающий обращённое взаимодействие диметилгидразонов метил глиоксилата **2.34a** и этил пирувата **2.34b** – суррогатов  $\alpha$ -аминокарбонильной функции, с циклогексаноном **2.6a** (схема 2.10) [547]. Полученный таким образом аддукт **2.35a** при обработке дитионитом натрия претерпевал восстановительную циклизацию с образованием **2.33b**, тогда как реакция гомолога **2.35b** в аналогичных условиях не приводила к требуемому продукту. Особо следует отметить, что в присутствии Ni Ренея гидразон **2.35a** наряду с замыканием в азабициклическую систему подвергался дезоксигенированию с формированием простейшего представителя класса – 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.36a**.



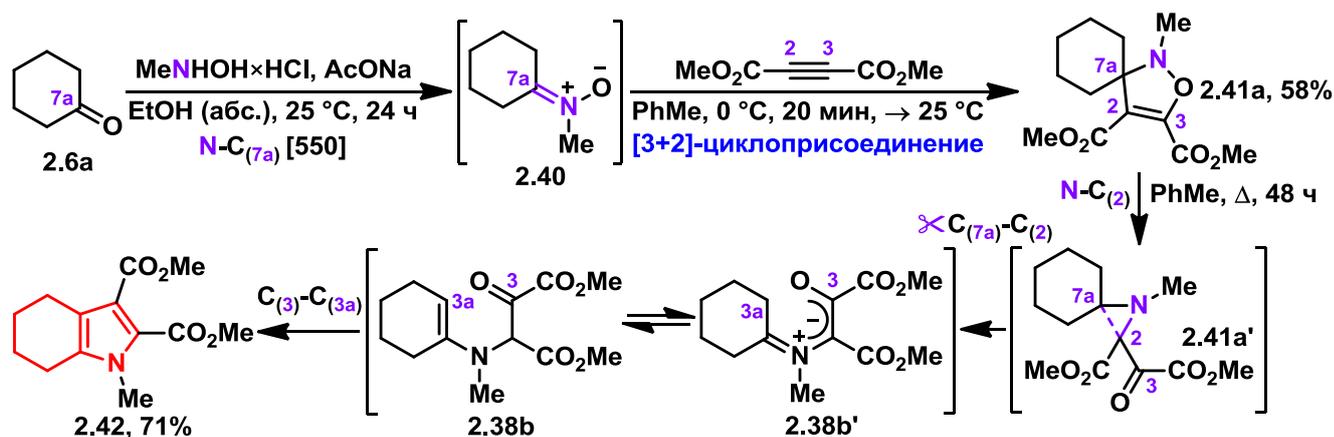
**Схема 2.10.** Обращённая двухстадийная конденсация по Кнорру с применением диметилгидразонов глиоксильных эфиров в качестве  $\alpha$ -аминокарбонильной компоненты.

Нестандартный способ генерирования ключевого интермедиата конденсации по Кнорру **2.38a**, аналогичного **2.4a** (схема 2.2), был основан на сопряжённом присоединении по Михаэлю ( $N-C_{(2)}$ ) 2-аминоциклогексанона **2.37**, формируемого в форме гидрохлорида перегруппировкой соответствующего *N,N*-дихлорамина [548], к диметил ацетилендикарбоксилату (схема 2.11) [549]. Дальнейшее замыкание **2.38a** по связи  $C_{(3)}-C_{(3a)}$  *in situ* приводило к диметилкарбокси-ТГИ **2.39a**, который без выделения подвергали селективному гидролизу в щелочной среде. Следует отметить, что в чистом виде авторам удалось получить лишь аналитические количества моно-кислоты **2.39b** без указания финального выхода синтетической последовательности.



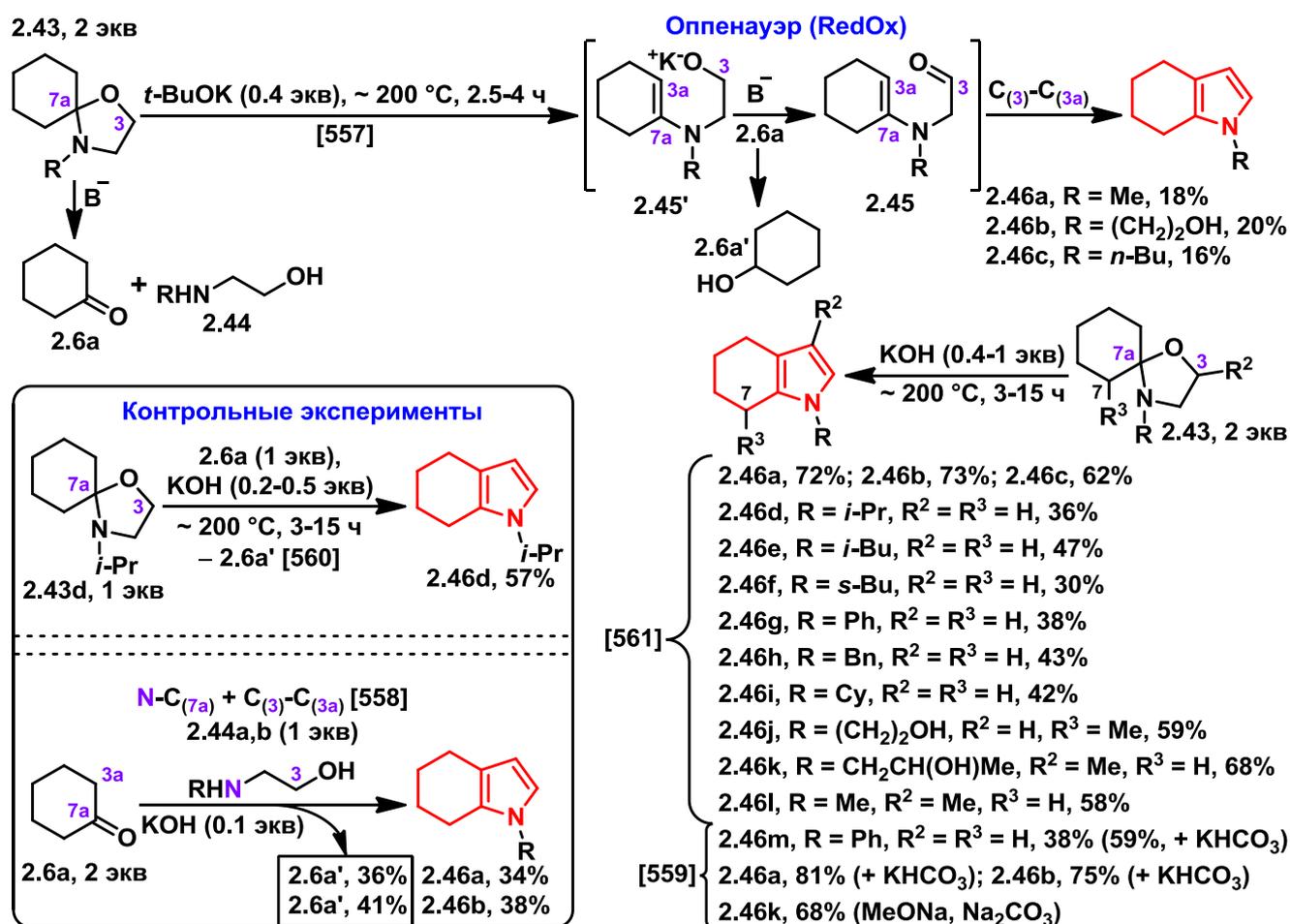
**Схема 2.11.** Формирование ключевого интермедиата конденсации Кнорра сопряжённым присоединением по Михаэлю 2-аминоциклогексанона к диметил ацетилендикарбоксилату.

Формирование обращённого по сравнению с представленным выше аддуктом Михаэля **2.38a** и аналогичного **2.4b** (схема 2.2) финального интермедиата реакции Кнорра **2.38b**, претерпевающего замыкание пиррольного ядра **A** по  $C_{(3)}-C_{(3a)}$  сочленению, может осуществляться посредством 2,3-дигидроизоксазол–пиррольной перегруппировки (схема 2.12) [550]. Необходимый исходный 4-изоксазолин **2.41a** (2,3-дигидроизоксазол) – ценный, нередко применяемый в синтезе гетероциклов субстрат [551-553], полученный [3+2]-циклоприсоединением диметил ацетилендикарбоксилата к нитрону циклогексанона **2.40**, подвергался термической изомеризации с разрывом N–O связи в 2-ацил-2-карбоксиметилазиридин **2.41a'** [554, 555], последующие трансформации которого завершались образованием 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.42**. Следует отметить, что альтернативный механизм, затрагивающий  $C_{(2)}-C_{(7a)}$  сочленение и включающий стадию гетеро-перегруппировки Коупа промежуточного интермедиата, в силу симметричности циклогексанового фрагмента **2.41a** приводил бы к тому же самому продукту, но был исключен авторами из рассмотрения согласно своим наблюдениям [554], а также имеющимся в литературе данным [553].



**Схема 2.12.** Формирование ключевого интермедиата конденсации Кнорра термической перегруппировкой 2,3-дигидроизоксазола, протекающей через промежуточный ацилазиридин.

Не только спирооксазолины **2.41**, но и *N,O*-изомерные им спирооксазолидины **2.43** [556] могут служить субстратами для перегруппировок, генерирующих аналогичные классическим (**2.4b**, схема 2.2) ключевые интермедиаты конденсации по Кнорру **2.45** (схема 2.13) [557-564]. Так, группа под руководством Кухарева обнаружила, что обработка полученных согласно литературному прецеденту [565] оксазолидинов **2.43** в отсутствие растворителя расплавами щелочей при повышенной температуре приводила к их диспропорционированию с образованием циклогексанолов **2.6'**, аминоэтанола **2.44** и требуемых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **2.46** [557]. Оптимизация природы основания показала, что наиболее эффективным катализатором выступал гидроксид калия, применение которого обеспечивало существенное увеличение среднего выхода превращения [559, 561].



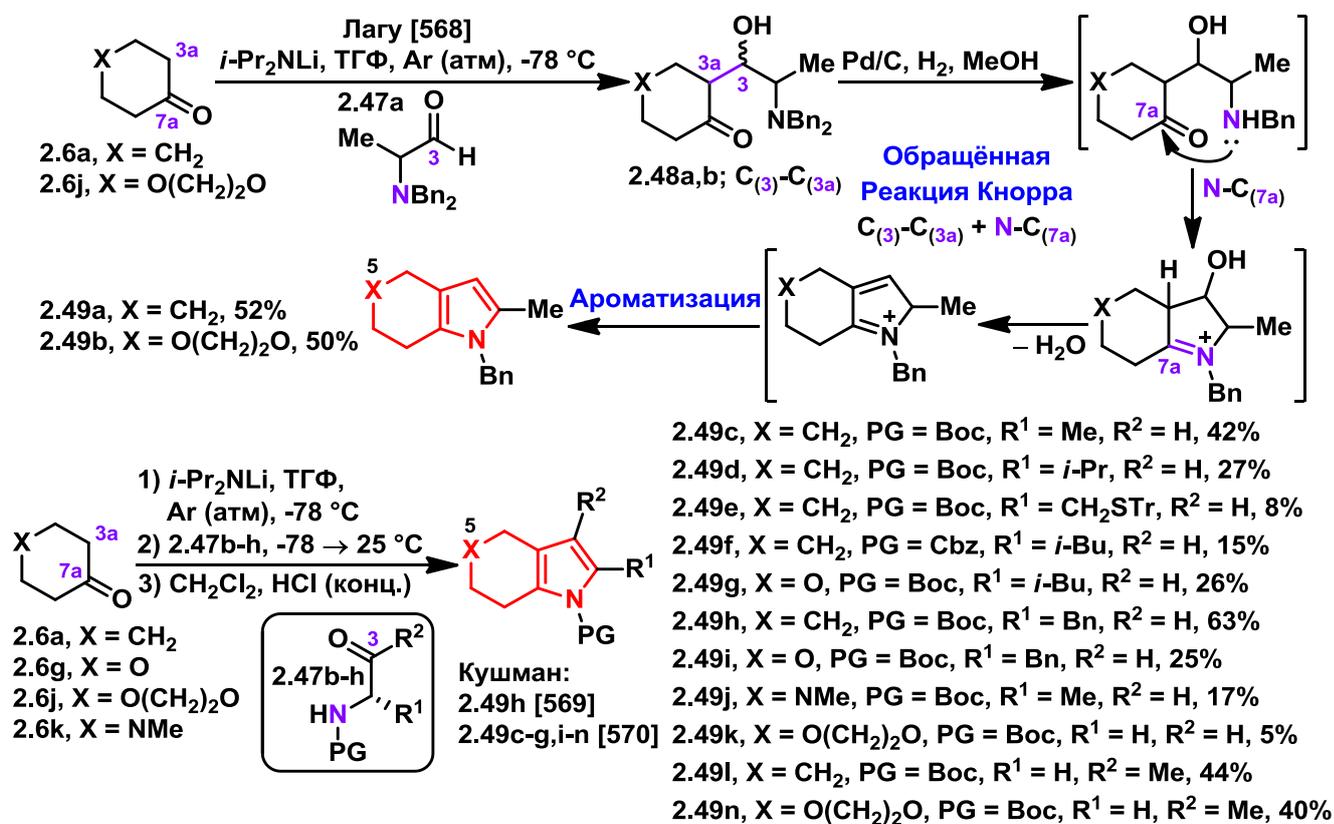
**Схема 2.13.** Формирование ключевого интермедиата конденсации Кнорра основно-катализируемым диспропорционированием циклогексанспирооксазолидинов.

Согласно предложенному авторами механизму [564], часть спиросоединения **2.43** претерпевала гидролиз (предположительно, из-за следов влаги) до **2.6** и **2.44**, тогда как оставшийся спирооксазолидин расщеплялся основанием до енаминоалкоголята **2.45'**. Дальнейшая окислительно-восстановительная стадия протекала по типу реакции Оппенауэра [566] с формированием енаминаля **2.45**, замыкание которого по C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> сочленению завершало

кольцо **A**. Доказательством редокс характера ключевого этапа стала трансформация циклогексанона **2.6a**, взятого в качестве внешнего окислителя, в циклогексанол **2.6a'** при обработке спирооксазолидина **2.43d** расплавом КОН [560]. Дополнительный контрольный эксперимент, построенный на прямом взаимодействии циклогексанона **2.6a** с аминокэтанолами **2.44a,b** в аналогичных условиях, подтвердил первоначальную гипотезу [558]. Альтернативный механизм, рассмотренный в обзорной статье Трофимова [567], представляется маловероятным. Низкие выходы ТГИ **2.46**, которые при расчёте на исходный **2.43** оказываются вдвое меньше рассчитанных авторами (исходя из стехиометрии диспропорционирования), и жесткие условия разработанной методологии, не позволяющие синтез *N*-незамещённых тетрагидроиндолов, компенсируются доступностью исходных веществ и простотой постановки реакции. Следует отметить, что преобразование оксазолидинов посредством полифосфорной кислоты хотя и приводит к NH-пиррольным продуктам, не обладает препаративной ценностью [563]. Схожее заключение можно сделать и об основно-катализируемом разложении четвертичных оксазолидиниевых солей [562].

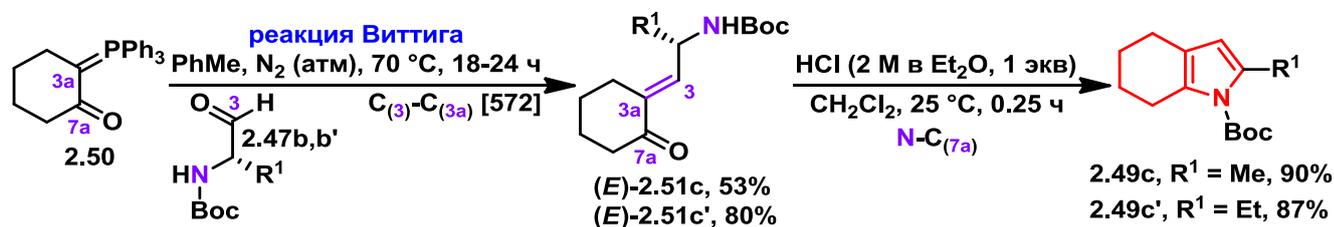
Принимая во внимание повышенную лабильность  $\alpha$ -аминокарбонильных соединений и несовершенство методов их синтеза, группы под руководством Лагу [568] и Кушмана [569, 570] предложили современные модификации конденсации Кнорра, основанные на использовании в качестве аминокарбонильной компоненты легкодоступные *N*-защищённые производные природных аминокислот [571] –  $\alpha$ -*N*-Вn-альдегиды **2.47a** или  $\alpha$ -*N*-Вос/Cbz-альдегиды и кетоны **2.47b-h**. Обращённое, по сравнению с классическим вариантом проведения реакции, двухстадийное взаимодействие **2.47** с литиевыми енолятами циклических кетонов **2.6a,g,j,k** завершалось образованием 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **2.49a-n** (схема **2.14**).

Формируемые на первом этапе по связи C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> продукты альдольной конденсации **2.48** без очистки подвергались дальнейшей обработке. Так, *N*-Вос или *N*-Cbz субстраты под действием следовых количеств концентрированной соляной кислоты претерпевали циклизацию, результатами которой служили функционально разнообразные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **2.49c-n** [569, 570]. Несмотря на слабокислые условия, средний выход получаемых ТГИ составлял всего 28%, что можно объяснить быстрой полимеризацией образующихся пирролов или ведущих к ним интермедиатов вследствие ацидофобности. Для повышения эффективности вышеописанного превращения, были использованы третичные альдоли с бензильной защитой **2.48a,b** удаление которой протекает в нейтральной среде и предоставляет тетрагидроиндолы **2.49a,b** [568]. Следует также отметить, что разработанная методология, в отличие от классической конденсации Кнорра, в силу обращённого порядка формирования связей пиррольного кольца **A**, не требует наличия электроноакцепторных заместителей ( $R^1, R^2 \neq \text{EWG}$ ), активирующих метиленовое положение в момент создания аминокарбонильной составляющей.



**Схема 2.14.** Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов обращённой двухстадийной конденсацией по Кнорру с использованием альдеблей  $\alpha$ -*N*-защищённых- альдегидов и кетонов.

В качестве дополнительного примера синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов 2.49 обращённой конденсацией по Кнорру с использованием *N*-защищённых  $\alpha$ -аминоальдегидов 2.47, следует отметить их двухстадийное взаимодействие с 2-(трифенилфосфоранилиден) циклогексаноном 2.50, на первом этапе которого происходит формирование C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> сочленения посредством конденсации Виттига (схема 2.15) [572].



**Схема 2.15.** Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов обращённой двухстадийной конденсацией по Кнорру с применением реакции Виттига для формирования C<sub>(3)</sub>-C<sub>(3a)</sub> сочленения.

Полученные таким образом *транс*-еноны (*E*)-2.51c,c' при обработке соляной кислотой в полном соответствии с литературным прецедентом [573] претерпевали изомеризацию, сопровождающуюся аналогичным представленному в работах Кушмана N-C<sub>(7a)</sub> замыканием пиррольного кольца А. За высокую эффективность данной последовательности по сравнению с приведённым выше случаем (см. схему 2.14), предположительно, отвечает не только большая

стабильность промежуточных соединений **2.51**, но и строго безводные условия проведения циклизации, исключающие полимеризацию ацидофобных ТГИ **2.49**.

Иодид самария(II), также известный как реагент Кагана [574], был предложен в качестве эффективного катализатора двойного действия обращённой конденсации по Кнорру (схема **2.16**) [575]. В первую очередь,  $\text{SmI}_2$  выступал в роли мягкого восстановителя, генерирующего  $\alpha$ -аминокарбонильное соединение  $2.9b \times \text{SmI}$  *in situ* из иминокетона **2.52a** (см. схему **2.3**). Последующее формирование  $\text{Sm(III)}$  енолята  $2.6a \times \text{SmI}_2$  при взаимодействии  $2.9b \times \text{SmI}$  с циклогексаноном **2.6a**, сопровождалось двухстадийным замыканием азабициклической системы в противоположном классической конденсации порядке. Наконец, обработка интермедиата **2.53b** кислотой приводила к образованию 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.10g**. Преимущества иодида  $\text{Sm(II)}$  как хемоселективного агента в восстановительных процессах, наряду с низкой основностью получаемых самариевых енолятов [576, 577], открывают новые возможности для их применения в рамках реакций с чувствительными субстратами, существенно расширяя область применения данного реагента в органическом синтезе.

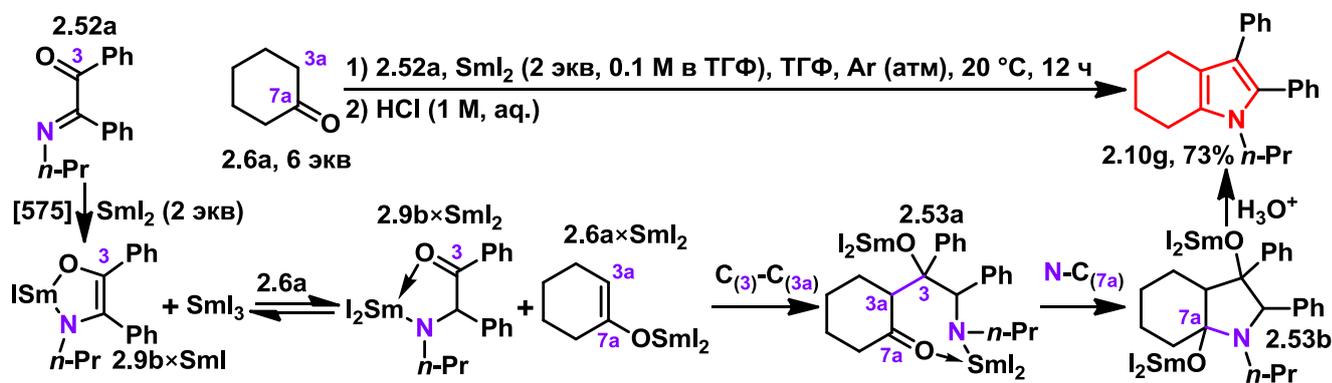
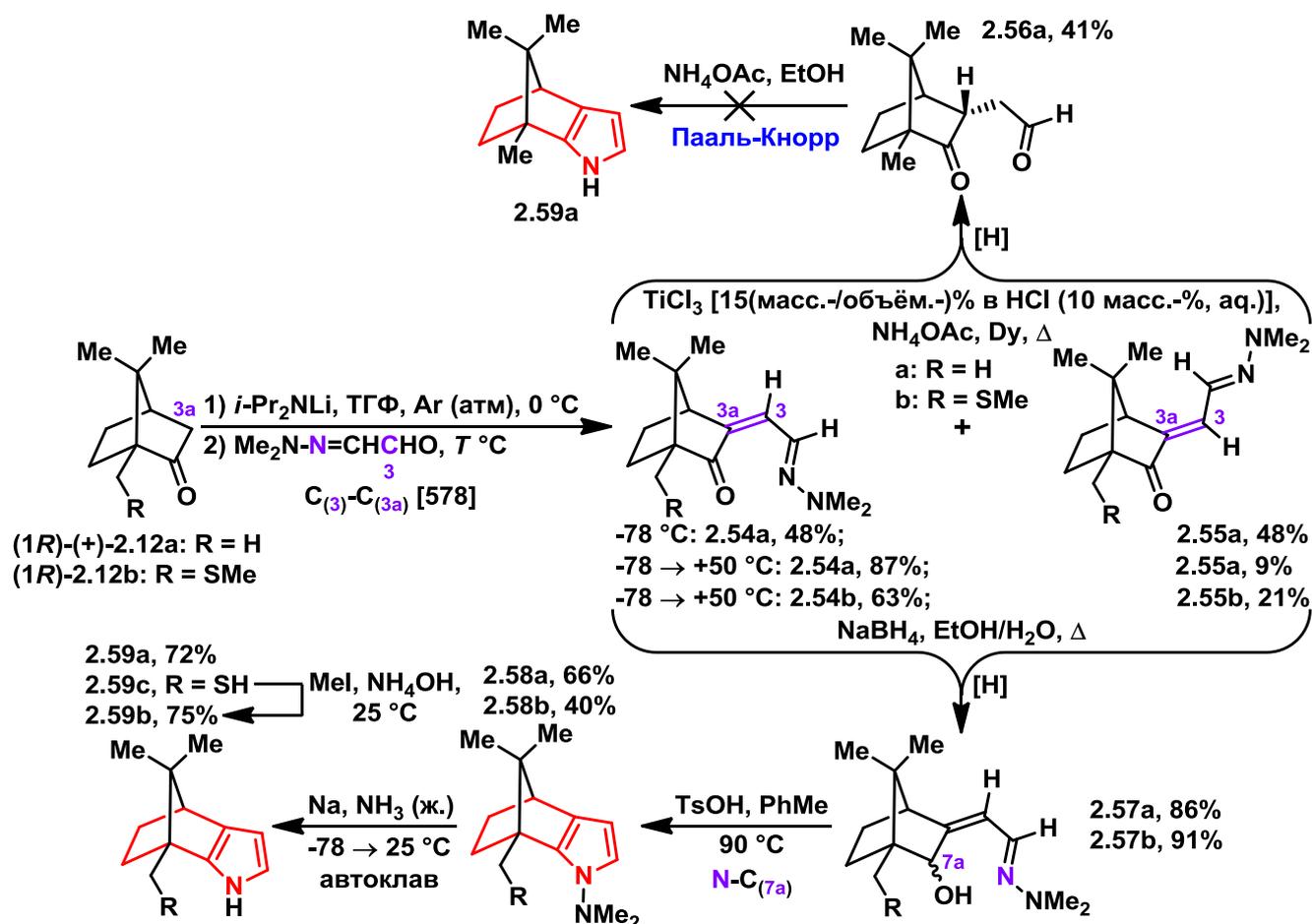


Схема **2.16**. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов обращённой конденсацией по Кнорру с участием  $\text{Sm(III)}$  енолятов.

Зивальд и коллеги предложили метод синтеза аннелированных с (+)-камфорным остатком пирролов, основанный на взаимодействии соответствующих циклических кетонов **2.12a,b** с *N,N*-монодиметилгидразоном глиоксаля – суррогатом  $\alpha$ -аминокарбонильной компоненты (схема **2.17**) [578]. На первой этапе конденсация приводила к *Z/E* смесям гидразоноэтилиденовых соединений **2.54/2.55**, соотношение изомеров в которых непосредственно зависело от температуры среды. Так, нуклеофильное присоединение, протекающее при  $-78$  °C, при нагревании реакционной смеси до  $+50$  °C сопровождалось равновесным распределением промежуточных литиевых алкоксидов в пользу требуемых *Z*-изомеров **2.54a,b**. Восстановительная циклизация **2.54a** в присутствии дитионита натрия согласно литературному прецеденту [579], в теории сопровождающаяся разрывом *N-N* связи с образованием тетрагидроиндола **2.59a**, не приводила к желаемому результату. Использование же хлорида

титана (III) на смеси **2.54a/2.55a** формировало в виде единственного стереоизомера насыщенное 1,4-дикарбонильное соединение **2.56a**, попытка замыкания которого в ТГИ по Паалю–Кнорру также не увенчалась успехом, что согласуется с высокой инертностью камфоры **2.12a** при взаимодействии с бензоином **2.11a** (см. **схему 2.3**).

Наконец, авторами была предложена альтернативная стратегия, подразумевающая восстановление смесей гидразонов **2.54/2.55** боргидридом натрия в водно-спиртовом растворе до эписмерных спиртов **2.57a,b**, последующая кислотнo-катализируемая циклизация которых завершалась получением с высоким выходом 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **2.58a,b** (**схема 2.17**). После многочисленных попыток удаления диметиламиногруппы с атома азота пиррольного цикла было решено проводить реакцию в условиях, аналогичных разработанным ранее группой Эндерса (см. **схему 2.18**) [580, 581], обеспечивающих количественную конверсию исходных соединений при отсутствии побочных продуктов и приводящую к *N*-незамещённым ТГИ **2.59a,b**.



**Схема 2.17.** Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, содержащих камфорный фрагмент, двухстадийной вариацией конденсации по Кнорру.

Ещё одним примером концептуально близкого конденсации по Кнорру превращения, формирующего пиррольное ядро **A** в обратном классическом методу порядке, послужила работа Эндерса и соавторов, основанная на формальном [3+2]-циклоприсоединении между

*N,N*-диметилгидразоном 2-ацетоксипропаналя **2.61** – эквивалентом  $\alpha$ -аминокарбонильного соединения, и циклическими силиленолами **2.62a-c** (схема **2.18**) [580, 581]. Первоначальное катализируемое кислотой Льюиса нуклеофильное замещение создаёт связь  $C_{(3)}-C_{(3a)}$ . Промежуточные продукты конденсации **2.63a,b** (аналогичные аддукту **2.35**, схема **2.10** [547]) могут быть выделены в виде диастереомерной смеси при условии кратковременного воздействия  $TiCl_4$  при температуре не превышающей  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Дальнейшая обработка  $TsOH$  в кипящем толуоле приводит, на примере циклопентанового производного ( $n = 0$ ), к *N*-диметиламинопирролам **2.64a,b**. С другой стороны, длительное выдерживание реакционной смеси в присутствии тетрахлорида титана при комнатной температуре позволяет получить циклоалкано[*b*]пирролы **2.64b,c** (в т. ч. **2.64b** ТГИ) *one-pot* образом. Расщепление связи *N-N* может быть осуществлено в автоклаве под действием *in situ* генерируемого амида натрия в жидком аммиаке при повышенном давлении.

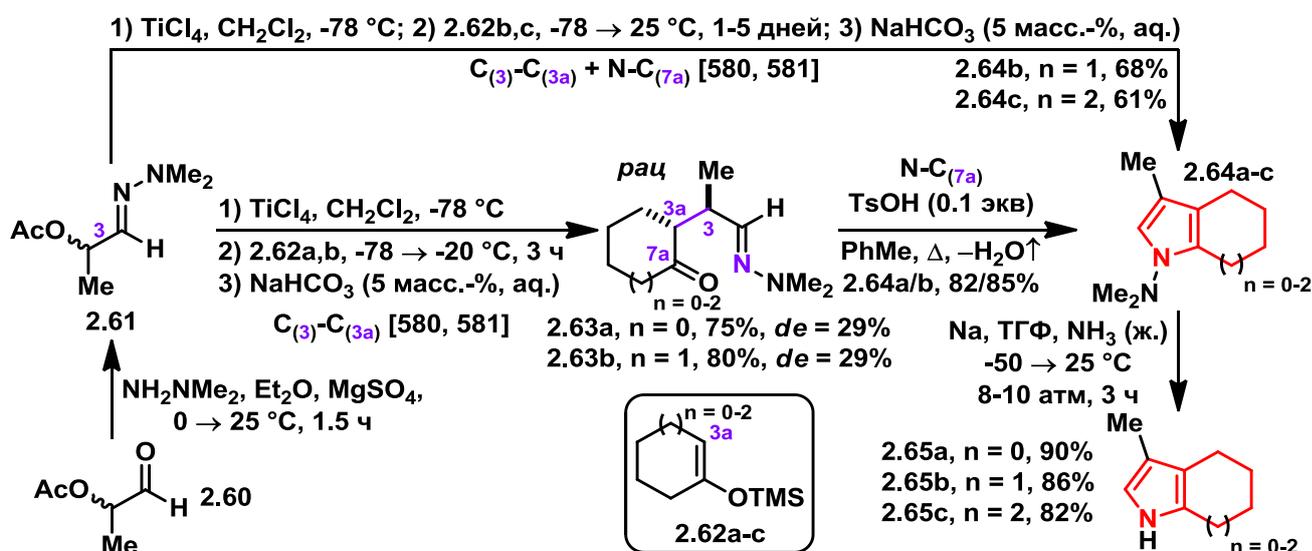
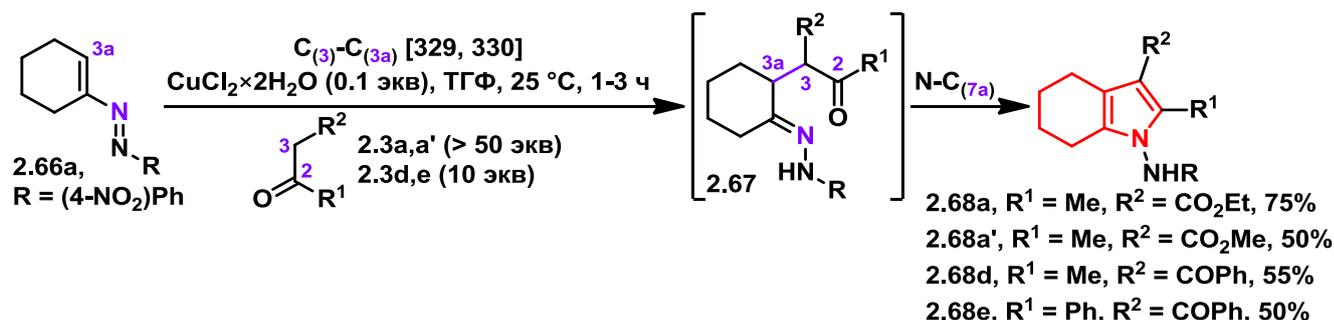


Схема **2.18**. Модифицированный синтез циклоалкано[*b*]пирролов по Кнорру формальным [3+2]-циклоприсоединением циклических силиленолов к *N,N*-диметилгидразонам.

Атаназии и коллеги показали, что в роли эквивалентов  $\alpha$ -аминокарбонильной компоненты могут выступать 1,2-диаза-1,3-бутадиены структуры **2.66** [323-326], взаимодействие которых с ациклическими  $\beta$ -кетозэфирами или 1,3-дионами приводит к 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолам **2.68a-d** (схема **2.19**) [329, 330] и протекает с аналогичным представленному для ТГИ **2.5** результатом (схемы **2.2** [505] и **2.5** [234]). Образование пиррольного кольца **A** при этом происходило в обратном, по сравнению с классической конденсацией по Кнорру, порядке: сопряжённое присоединение по Михаэлю формировало  $C_{(3)}-C_{(3a)}$  сочленение интермедиата **2.67** и сопровождалось  $N-C_{(2)}$  замыканием.

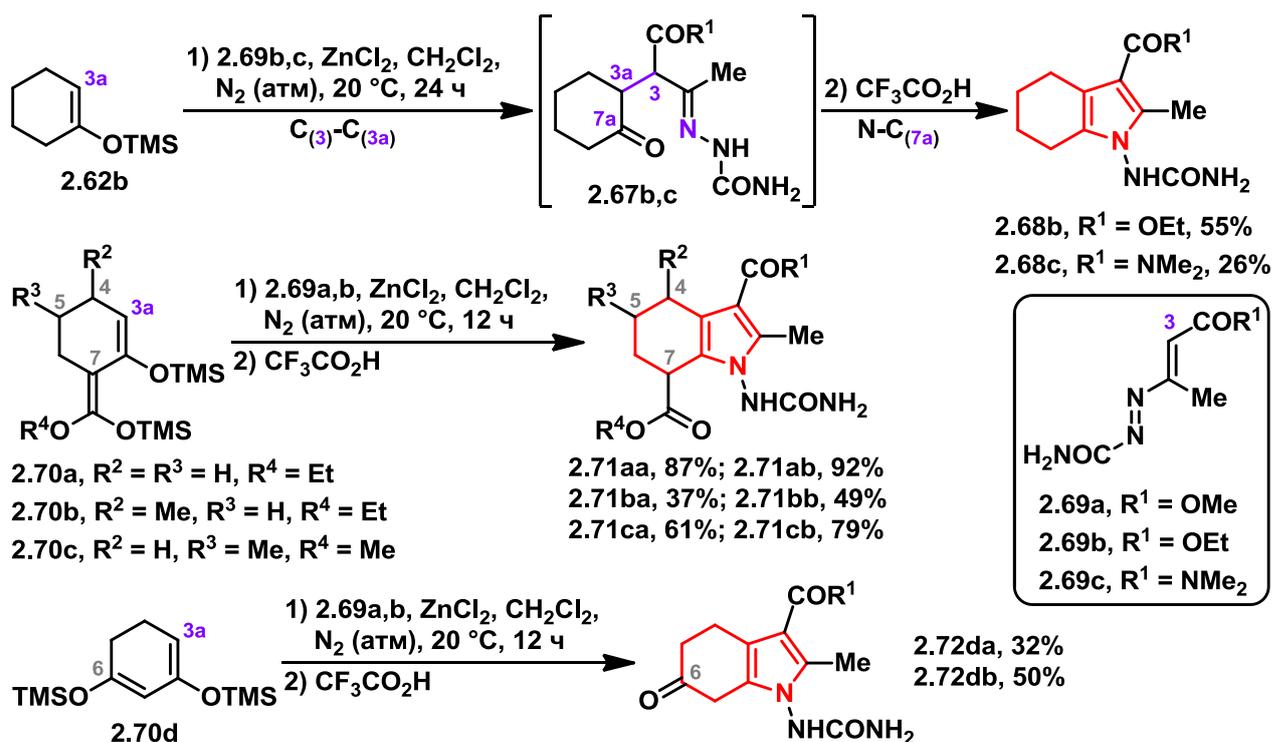
Первоначальные работы в данной области [582, 583], построенные на схожих методологиях синтеза *N*-амино- производных ТГИ и допускавшие варьирование циклической природы  $\alpha$ -метилкетонов **2.3** (в случае циклогексанона применяемых в форме енаминов) и

азоалкенов **2.66**, содержат недостаточное количество фактического материала об условиях проведения реакции и выходах требуемых продуктов, и, следовательно, не будут нами рассмотрены.



**Схема 2.19.** Синтез *N*-амино- производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола сопряжённым присоединением  $\alpha$ -метиленактивированных кетонов к циклическим 1,2-диаза-1,3-бутадиенам по Михаэлю, сопровождающийся гетероциклизацией промежуточных гидразоновых аддуктов.

Группы под руководством Атаназии и Лангера в цикле совместных работ [584-586] предложили новый метод обращённого создания пиррольного ядра **A** гетероциклизацией аналогичных использованным выше (схема **2.19** [329, 330]) гидразоновых интермедиатов **2.67**, формируемых сопряжённым присоединением циклических моно- или дивалентных эфиров **2.62b** к 1,2-диаза-1,3-бутадиенам **2.69a-c** – суррогатам  $\alpha$ -аминокарбонильных соединений [323-326], по типу реакции Мукайяма–Михаэля (схема **2.20**).



**Схема 2.20.** Синтез *N*-амино- производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола присоединением циклических моно- и 1,3-бис- силиленоловых эфиров к 1,2-диаза-1,3-бутадиенам по Мукайяма–Михаэлю с последующей гетероциклизацией промежуточных гидразоновых аддуктов.

Данная домино стратегия, в случае применения 1,3-бис- силиленолевых производных **2.70a-d**, позволяет в незначительной степени варьировать заместители в положениях 4-7 кольца **B** и получать нестандартные, труднодоступные классическими подходами 6-оксо-ТГИ **2.71** и 7-карбалкокси-ТГИ **2.72**.

Лангер и др. предложили модификацию обращённой конденсации по Кнорру с использованием широко употребляемых в синтезе разнообразных классов гетероциклов  $\alpha$ -азидокетонатов [587, 588], выступающих в роли аминокарбонильной составляющей (схема **2.21**) [589-591]. На первом этапе атака терминального положения генерируемых *in situ* циклических 1,3-дикарбонильных анионов **2.74** [592] по кето-группе **2.75** формировала  $C_{(3)}-C_{(3a)}$  сочленение ациклических прекурсоров **2.76**. Последующие внутримолекулярное замыкание по Штаудингеру–аза-Виттигу, сопровождаемое кислотнo-катализируемой дегидратацией и ароматизацией промежуточных 2-алкилиденпирролидинов **2.77** завершали трёхстадийную последовательность превращений образованием 2,3,7-замещённых тетрагидроиндолов **2.78**. Инвертирование циклической природы компонентов реакции на примере 2-азидоциклогексанона **2.75d** и производных ацетоуксусной кислоты **2.3a,d** позволило получить 2-(4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолил)уксусные скелеты **2.79a,b**.

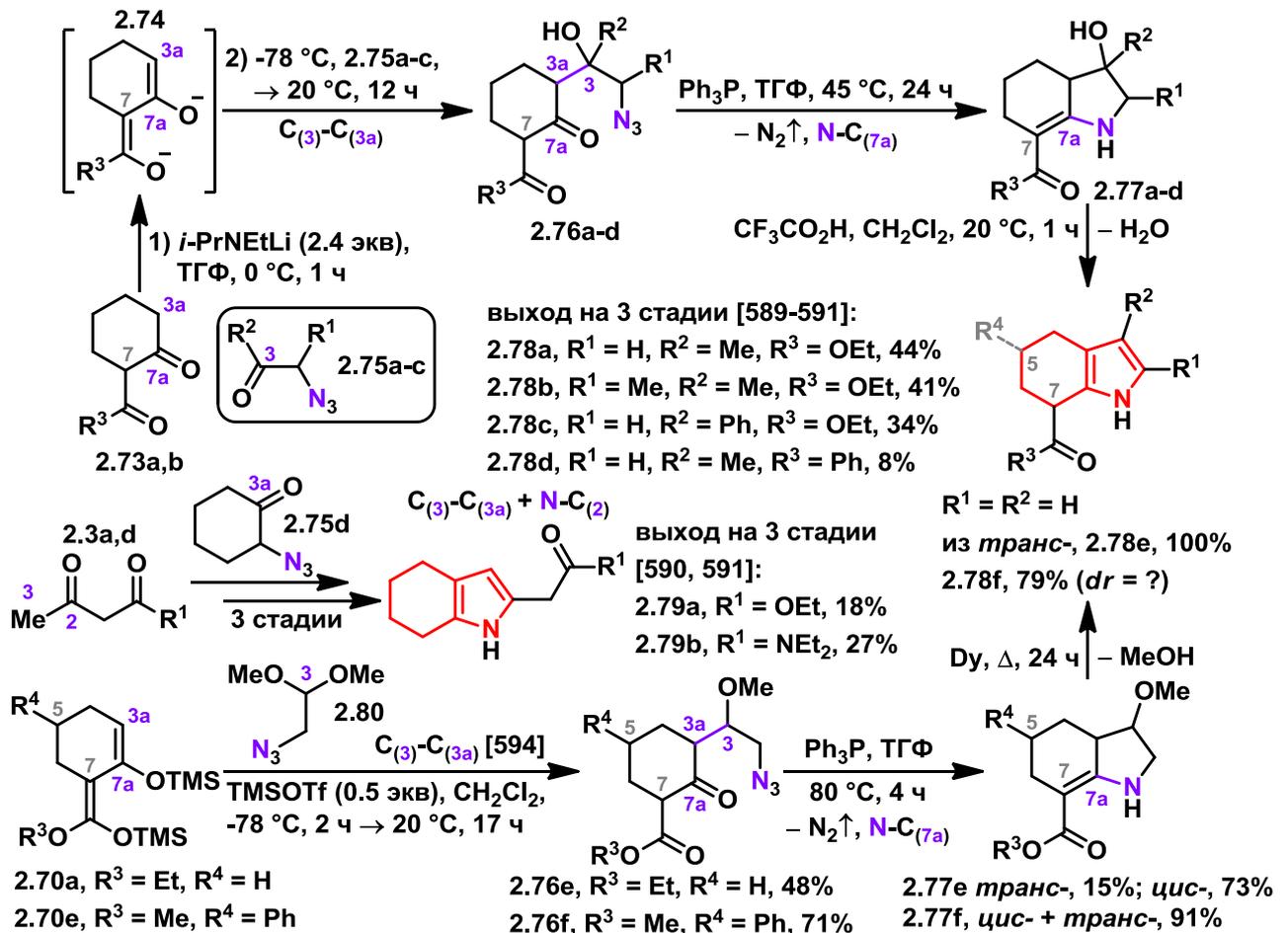


Схема **2.21**. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов обращённой конденсацией по Кнорру с применением  $\alpha$ -азидокарбонильных соединений.

Аналогичный представленному выше подход, основанный на катализируемом кислотой Льюиса взаимодействии циклических 1,3-бис-силиленоловых эфиров **2.70** – электронейтральных замаскированных эквивалентов 1,3-дикарбонильных анионов [593], с 1-азидо-2,2-диметоксиэтаном **2.80**, а позднее задействованный в прямой конденсации по Кнорру для синтеза 4-оксо-ТГИ (структур **I** типа [238, 239], см. ретросинтетическую **схему 2.1**), приводил к 2,3-незамещённым тетрагидроиндолам **2.78e,f** (**схема 2.21**) [594].

В последние годы классические превращения получили вторую жизнь с активным развитием металлокомплексного катализа. Так, были разработаны модификации конденсации по Кнорру [255, 258, 595-603], формирующие ключевые реакционноспособные енаминокетонные интермедиаты **2.4a,b** (см. **схему 2.2**) из стабильных предшественников (по аналогии со структурами **I** типа, 4-оксо-ТГИ, см. ретросинтетическую **схему 2.1** [255-259]).

### **В) Создание пиррольного кольца исходя из 1,4-дикарбонильных соединений и их замаскированных аналогов по Паалю–Кнорру**

В рамках создания кольца **A** в 4-дезоксо-ТГИ (структур **II** типа), также, как и в случае получения 4-оксо-ТГИ (структур **I** типа, см. ретросинтетическую **схему 2.1** [137-139, 153, 180, 212, 216, 228, 230, 231, 285-318]), распространена конденсация по Паалю–Кнорру. Аналогичным образом в качестве исходных субстратов применяют 1,4-дикарбонильные соединения – продукты конденсации циклогексанонов (в т. ч. в виде енаминов) с  $\alpha$ -галоген-кетонами или альдегидами, которые при обработке первичными аминами в условиях кислого катализа и при повышенной температуре формируют требуемые 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы по связям  $N-C_{(7a)} + N-C_{(2)}$ . В силу своей очевидности и схожести с классическими методологиями синтеза [604] несочлещённых пирролов или 4-оксо-ТГИ такие примеры [605-612] не требуют подробного рассмотрения.

### **С) Создание пиррольного кольца реакцией Ганча или концептуально схожими методами**

В 1988 г. Челуччи и Марчетти предложили двухстадийную модификацию конденсации по Ганчу, подразумевающую выделение промежуточных продуктов региоспецифичного алкилирования соответствующих *N,N*-диметилгидразонов **2.80** 2-иодометил диоксаланом **2.81a** (**схема 2.22**) [613]. Последующее кислотнo-катализируемое пирролоаннелирование соединений **2.82a,b** приводило к получению *N,N*-диметиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **2.83a,b**. В целях удаления ( $NMe_2$ )-группы с атома азота авторы обрабатывали ТГИ **2.83a,b** никелем Ренея при повышенном давлении, но, в отличие от работ Зивальда и Эндерса (см. **схемы 2.17** и **2.18**), требуемые соединения были получены с крайне низкими выходами (в случае **2.36a**), или из реакционной среды был выделен исключительно исходный ТГИ **2.84a**. Предположительно, все превращения, осуществлённые в рамках синтетической последовательности, протекали без

затрагивания асимметрического атома углерода, однако данные, подтверждающие энантиомерную чистоту соединений **2.82a** и **2.83a**, приведены не были. Любые попытки провести реакцию пирроаннелирования с *N,N*-диметилгидразоном производного (+)-камфоры **2.82c** также закончились неудачей.

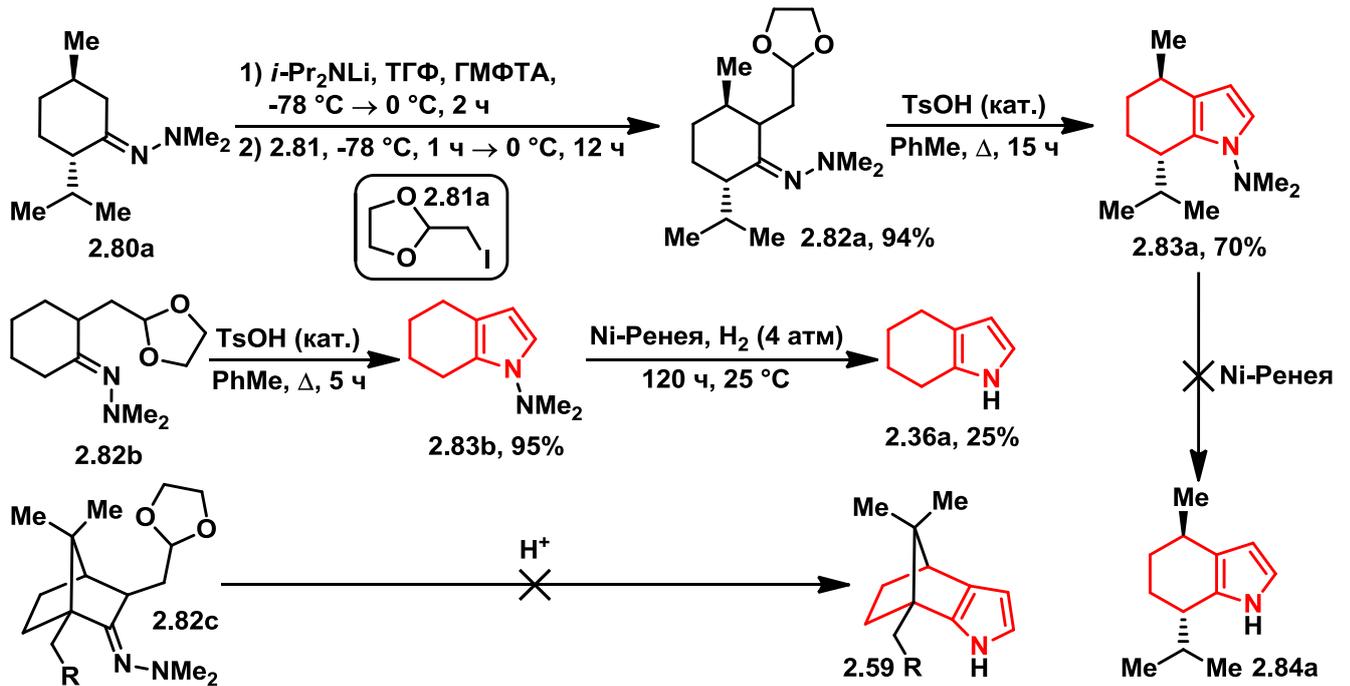


Схема 2.21. Синтез *N*-диметиламино-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов двухстадийной модификацией конденсации по Ганчу.

Интересный подход, механистическая серия превращений **2.85** → **2.92** которого приводит к получению 2-арил-3-карбоновых эфиров 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.92a-h**, был предложен Мамедовым на основе синтеза пирролов по Ганчу (схема 2.22) [614].

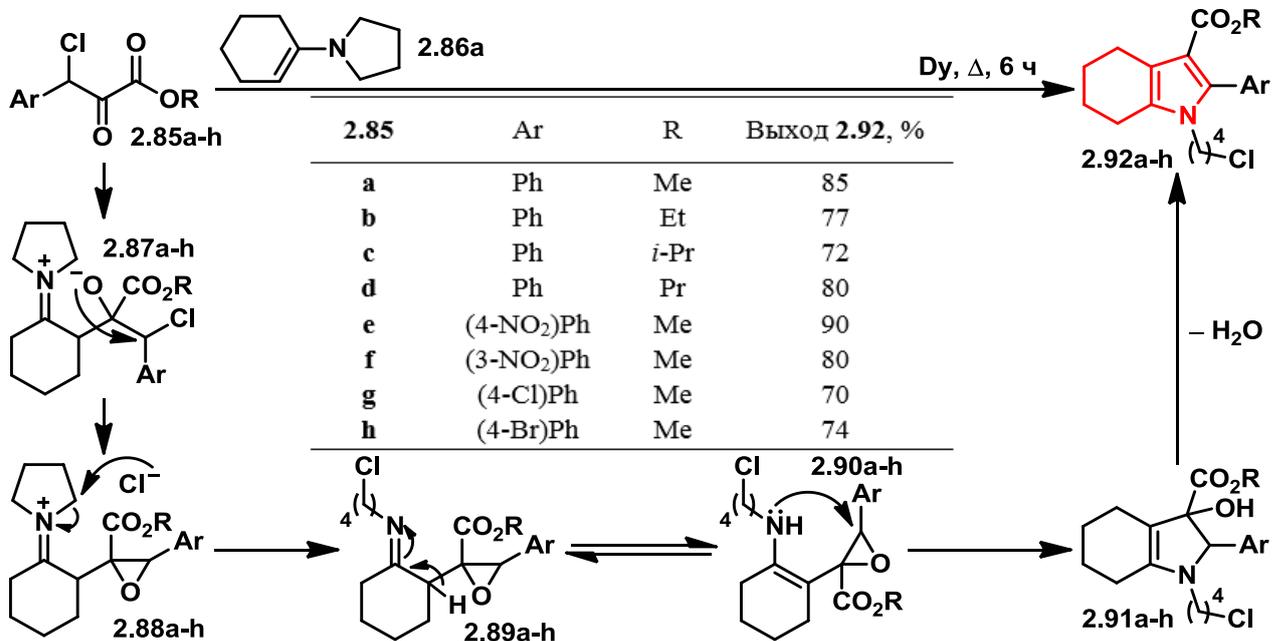


Схема 2.22. Синтез 2-арил-3-карбоновых эфиров 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **2.92a-h**.

Так, при обработке этиловых эфиров 3-хлор-2-оксо-3-арилпропановой кислоты **2.85** енамином Сторка **2.86a** происходило образование интермедиатов **2.87**. Внутримолекулярное нуклеофильное  $S_N2$  замещение формировало эпоксид **2.88** аналогично реакции Дарзана, применяемой в синтезе глицидных эфиров. Атака пирролидинового кольца хлорид анионом с последующей таутомеризацией приводили к интермедиату **2.90**. Внутримолекулярное нуклеофильное раскрытие оксирановой функции сопровождалось элиминированием молекулы воды из интермедиата **2.91**, предоставляя производные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.92a-h** с выходами 70÷90% (схема 2.22).

Необходимо отметить, что взаимодействие хлорглицидата **2.85f'** с енамином **2.86a** в стандартных условиях не приводит к региоизомерному ТГИ **2.92f'**. Так, на первом этапе происходит перегруппировка хлорглицидата **2.85f'** в хлорпируват **2.85f**, а далее реакция протекает по стандартному пути с образованием 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.92f** (схема 2.23). Разработанная методология получила дальнейшее развитие на примере гомологичных субстратов (пиперидинциклогексена **2.86b**) [616]. Дополнительные единичные примеры использования модифицированной конденсации по Ганчу в синтезе производных ТГИ представлены незначительным рядом исследований [617-620].

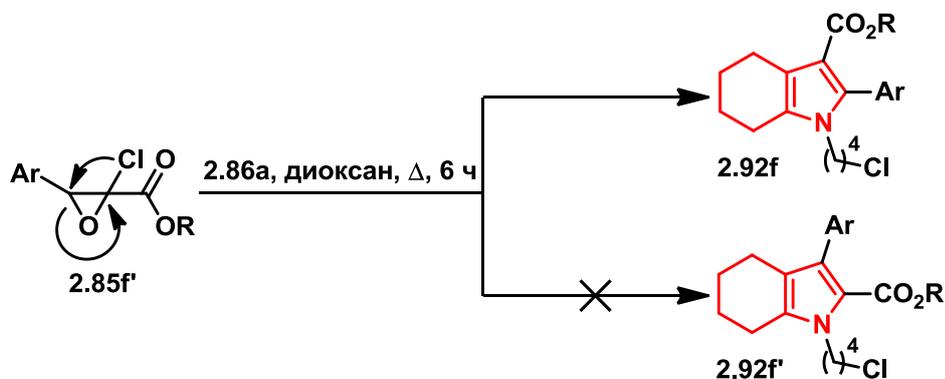


Схема 2.23. Взаимодействие хлорглицидата **2.85f'** с енамином **2.86a**.

#### Д) Создание пиррольного кольца реакцией Гроба–Камениша или концептуально схожими методами

В 50-х годах прошлого века была открыта реакция взаимодействия вторичных енаминов β-кетозэфиров **2.93** с 1-нитропропеном **2.94a**. В ходе превращения, получившего статус именного (реакция Гроба–Камениша), происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы, приводящее к образованию *N*-алкилпирролов [621, 622].

В настоящее время эти реакции тщательно изучены [623, 624], а механизм превращения приведен на схеме 2.24. Нитроаддукт **2.95** – продукт сопряжённого присоединения по Михаэлю енамина **2.93** к нитроалкену **2.94a** (реакция Анри), изомеризуется в нитроновую кислоту **2.95'**. Дальнейшая внутримолекулярная нуклеофильная циклизация аминогруппы с последующим

элиминированием нитроксила приводит к пирролу **2.96**. Позднее данная методология была расширена и применена в рамках синтеза производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.98** (схема 2.25) [625].

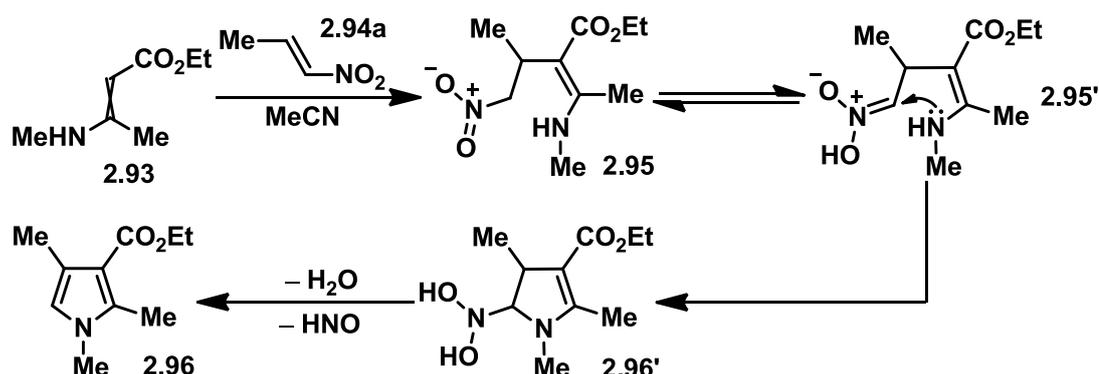


Схема 2.24. Механизм синтеза пирролов по реакции Гроба–Камениша.

Имины **2.97**, присутствующие в форме соответствующих вторичных енаминов в необнаружимых равновесных концентрациях, могут выступать в качестве доноров Михаэля [626, 627] и присоединяться к сопряженным системам. Этот подход был распространён и на имины, содержащие хиральные заместители при атоме азота. В результате, были получены 3-замещённые ТГИ **2.98b,c** и **2.99a,c** (схема 2.25). Уменьшение выходов реакции, связанное с протеканием побочного гидролиза исходных иминов **2.97a,b** образующейся в процессе циклизации водой, предотвращали добавлением 4 Å молекулярных сит.

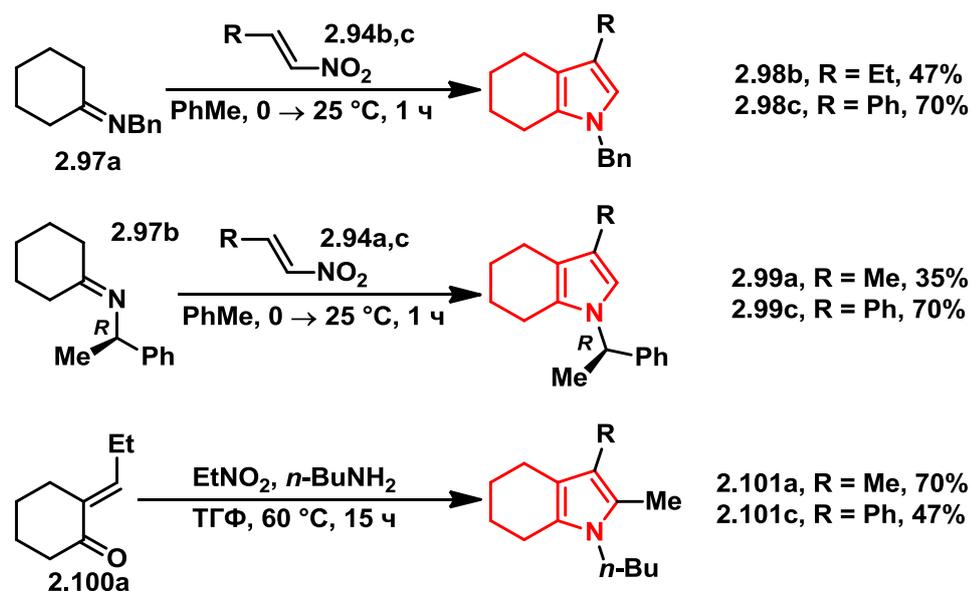


Схема 2.25. Применение реакции Гроба–Камениша в синтезе производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола.

Для повышения эффективности аналогичных формальных [3+2]-циклоприсоединений применяют катализ кислотами Льюиса, например изопропоксидом Sm(III) [628] (см. Sm(II)-катализируемую модификацию конденсации по Кнорру, схема 2.16 [575]). Нередко

используют и трёхкомпонентные процессы [629-633], например, в синтезе 2,3-дизамещённых ТГИ **2.101a,c** (схема 2.25) [629].

### Е) Создание пиррольного кольца реакциями, формирующими C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> сочленение

Очередным вариантом использования енаминов циклических кетонов (см. схему 2.22) в рамках формирования C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> сочленения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов стал синтез биологически активных производных изатина **2.107**, содержащих остаток ТГИ-3-пропионовой кислоты (схема 2.26) [158]. Так, **2.86b** взаимодействовал с монохлорангидридом янтарного эфира **2.102**. Результирующий аддукт **2.103** без дополнительной очистки применяли в реакции с диэтиламиноялтаном **2.104**, что приводило к образованию диэфира ТГИ **2.105**. Селективное декарбоксилирование позволило получить ТГИ **2.106** – ключевой интермедиат в создании библиотек ингибиторов тирозинкиназ **2.107**.

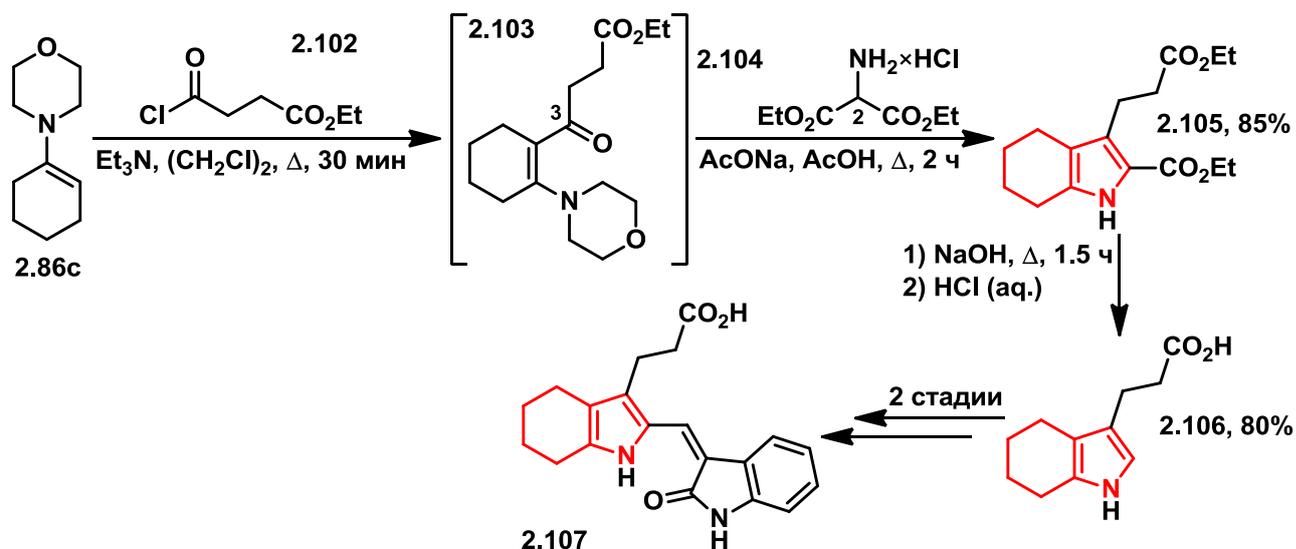
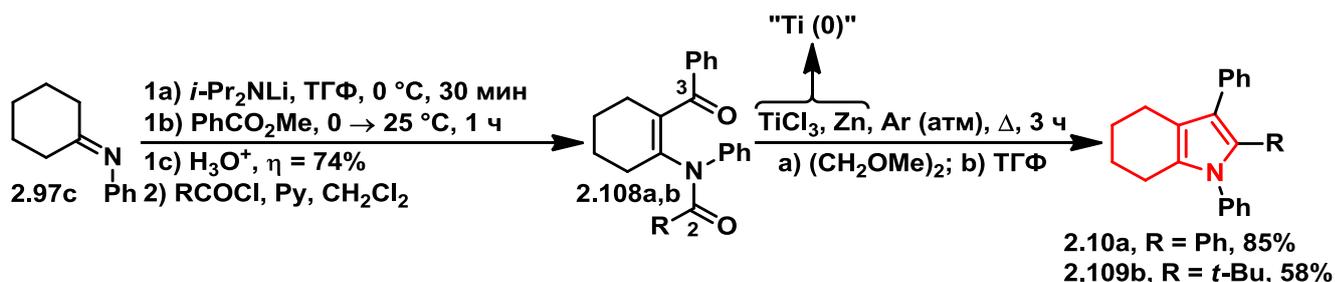


Схема 2.26. Синтез биологически активных производных изатина.

Дополнительные примеры получения производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола путём создания C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> сочленения в условиях синтеза пирролов по Завьялову представлены следующими работами [607, 634-636].

Разработанный ранее группой Фюрстнера метод синтеза полизамещённых фуранов, бензофуранов и индолов [637-639], основанный на применении низковалентных титановых реагентов [640] (см. схему 2.34), нанесённых на графитовую подложку или генерируемых *in situ* в присутствии исходного субстрата (т. н. “мгновенная процедура”, “instant procedure”), был адаптирован для получения производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (схема 2.27) [641]. Ключевая стадия подхода, подразумевающая восстановительное олефинирование дикарбонильных соединений в присутствии низковалентного титана, представляет собой широко изученное и повсеместно используемое в литературе превращение, известное как реакция МакМурри [642]. Такое внутримолекулярное сочетание амидоенонов **2.108a,b** привело к ТГИ

**2.10a** и **2.109b**. Незначительный выбор заместителей в пиррольном фрагменте объясняется нестабильностью многих алкил-замещённых субстратов в условиях процесса.



**Схема 2.27.** Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола по Мак–Мурри.

### 2.1.2. Создание пиррольного кольца А [3,3]-сигматропной перегруппировкой *O*-винилоксимов (реакция Трофимова)

В 1986 г. Риз и др. описали возможность синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, наравне с другими бициклическими пирролами, исходя из *O*-(2-гидроксиэтил)-кетоксимов **2.110a-c** [643], из которых при действии небольшого избытка иодирующего реагента в сухом ацетонитриле, были получены соответствующие алкилиодиды **2.111a-c**. Наконец, [3,3]-сигматропная перегруппировка формируемых *in situ* в основной среде *O*-винилгидроксиламина **2.113a-c** сопровождалась внутримолекулярной конденсацией и ароматизацией с образованием циклоалкано[*b*]пирролов **2.36a-c** (схема 2.28).

Этот процесс полностью аналогичен разработанной ранее в группе Трофимова одноимённой реакции (схема 2.28) [644, 645], за исключением того, что ключевой интермедиат **2.112a** формировался *in situ* из кетоксима **2.117a** и ацетилен в суперосновной среде (ДМСО/МОН). Дальнейшая серия превращений **2.112a** → **2.36a** протекала по идентичному сценарию. Авторами был предложен и альтернативный механизм, подразумевающий одновременное или последовательное [3+2]-циклоприсоединение между промежуточно образующимся дианионом оксима и молекулой ацетилен.

С прицелом на промышленное применение была разработана модификация процесса, позволяющая получать 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **2.36a** в мультиграммовых количествах (схема 2.28) [646].

Следует отметить, что аналогичная реакции Трофимова методология синтеза пирролов была предложена Шерадским ещё в 1970 г. [647] (схема 2.29). Так, формирование ключевого *O*-винилоксимного интермедиата наподобие **2.112** происходило при взаимодействии циклогексаноноксима с диметил ацетилендикарбоксилатом и приводило к ТГИ **2.39a** (см. схему 2.11). Позднее данное превращение получило дополнительное развитие в рамках металлокомплексного или нуклеофильного катализа, позволяющего применение не только акцепторных, но и других ацетиленов (схема 2.29) [648-653].

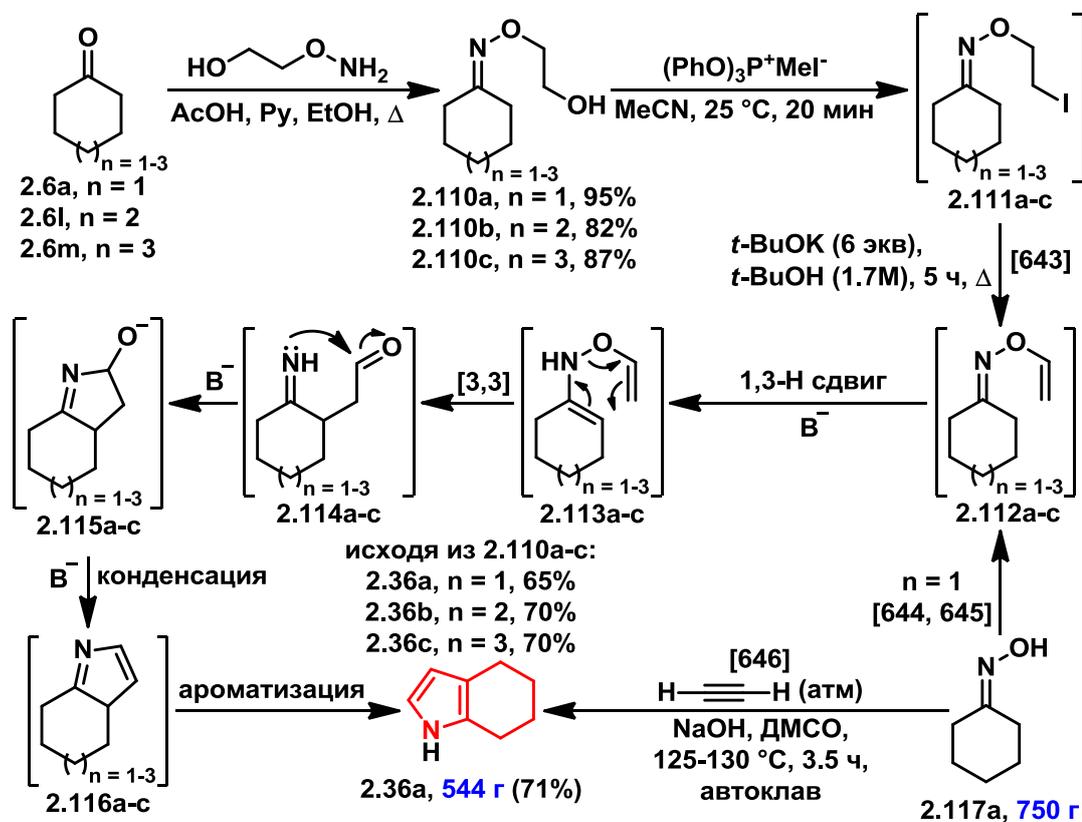


Схема 2.28. Синтез циклоалкано[*b*]пирролов 2.36a-c

[3,3]-сигматропной перегруппировкой *O*-винилгидроксиламинов.

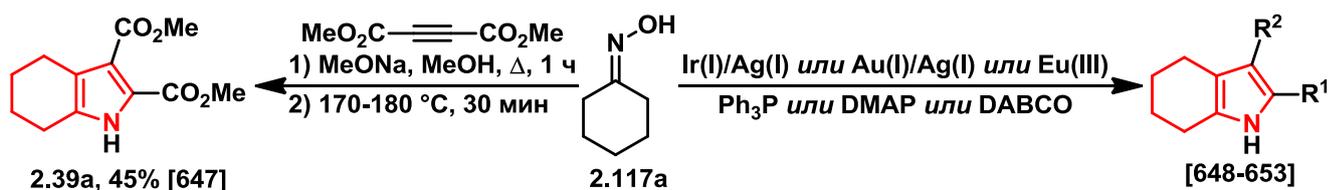


Схема 2.29. Альтернативные примеры генерирования ключевых *O*-винилгидроксиламиновых интермедиатов.

[3,3]-Сигматропные перегруппировки *N*-алкенилгидразинов по типу реакции Пилоти-Робинсона не получили такого широкого распространения, как реакция Трофимова. Генерирование ключевых интермедиатов в каждом случае происходило уникальным образом, а субстратная выборка была сильно ограничена [654-659].

### 2.1.3. Создание пиррольного кольца А 5-экзо-триг циклизациями

Ещё одним методом создания пиррольного кольца А 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов может служить 5-экзо-триг процесс, в котором первоначально сформированные енамины β-кетозэфиров и кетонов 2.119a-c подвергают иодциклизации с образованием *цис*-сочленённых бициклических систем 2.120a-c (схема 2.30) [451, 660]. Основно-катализируемое дегидрогалогенирование, протекающее по механизму E<sub>2</sub>-элиминирования, не приводит к

ароматизации в ТГИ (продукты **2.121a-c**), тогда как проведение реакции в отсутствие основания ( $E_1$ -элиминирование) позволяет получить ТГИ **2.121b,c** с выходами 90 и 71% соответственно.

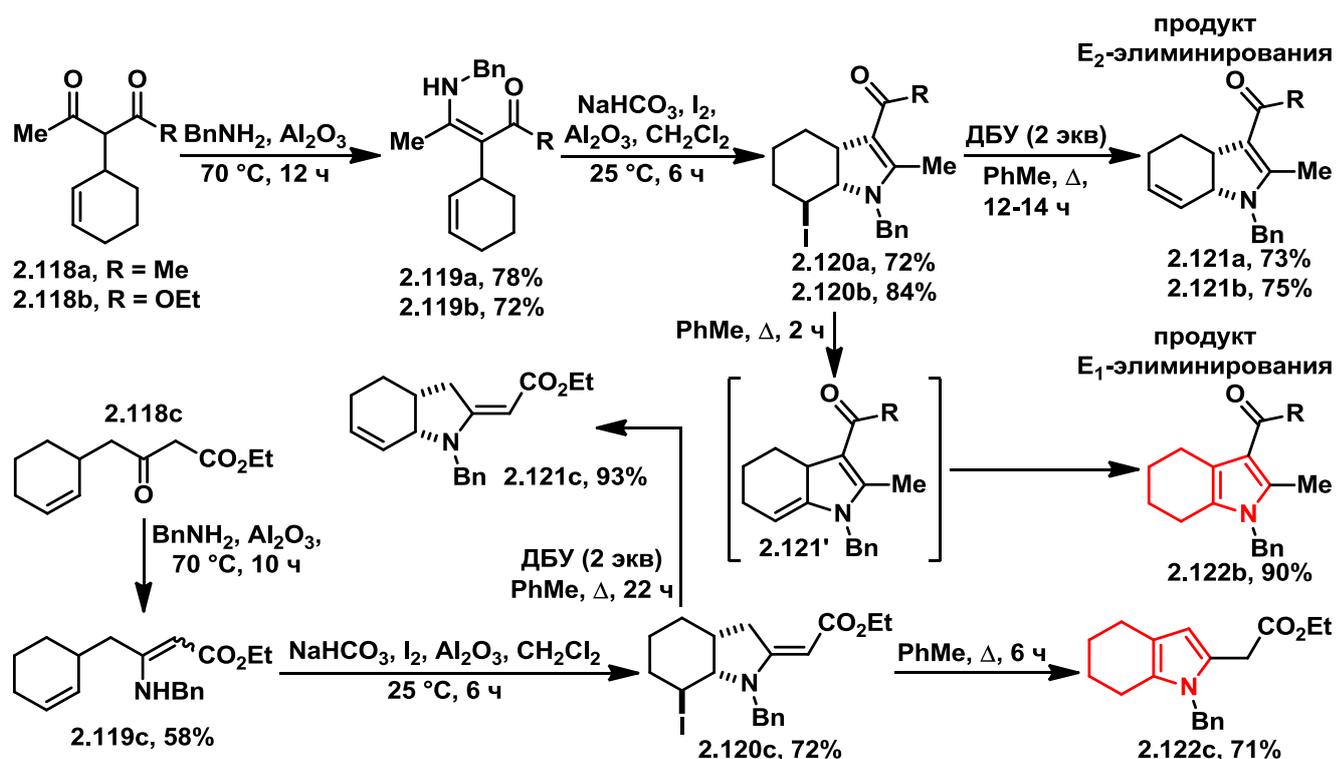


Схема 2.30. Использование 5-экзо-триг (иод)циклизации в синтезе 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов.

Палладий-катализируемые реакции карбоаминирования широко применяются в синтезе азотсодержащих гетероциклов [661]. Очередным подходом к созданию 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индольного скелета послужил 5-экзо-триг процесс, основанный на внутримолекулярной циклизации аминокэтанола **2.123** – производного природного L-фенилаланина, согласно аза-реакции Вакера (схема 2.31) [662]. Так, в условиях замыкания с выходом 70% был получен ТГИ **2.49h**. Следует отметить, что предложенная методология аналогична рассмотренной ранее стратегии формирования 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов **2.49** в рамках обращённой двухстадийной конденсации по Кнорру с использованием альдедей  $\alpha$ -N-защищённых-альдегидов и кетонов (см. схему 2.14).

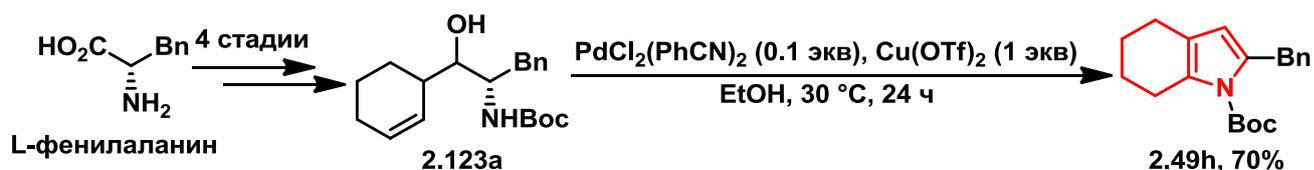
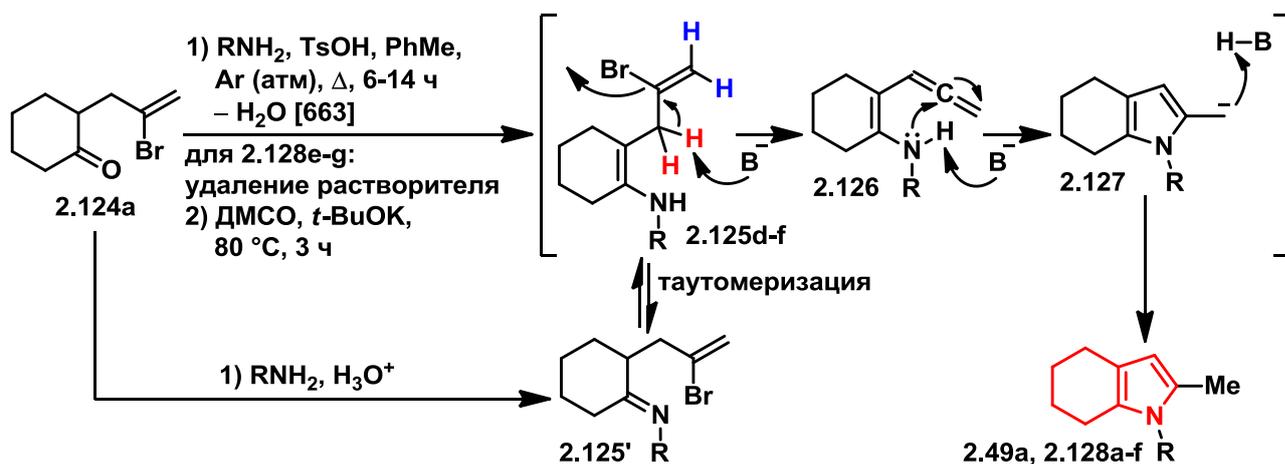


Схема 2.31. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов 5-экзо-триг аза-Вакер циклизацией.

Другим способом проведения 5-экзо-триг циклизации может служить разработанная в группе Ахмедова для синтеза 4-оксо-ТГИ [453] методология, в дальнейшем адаптированная для получения 2-метил-N-замещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов **2.49a**, **2.128a-f** (схема 2.32)

[663]. Так, конденсация 2-(2-бромаллил)циклогексанона **2.124a** с первичными аминами в кислых условиях с азеотропной отгонкой воды предоставляла промежуточные енамины **2.124**, которые в случае алифатических производных претерпевали замыкание в требуемые ТГИ **2.49a**, **2.128a-c**. Вместе с тем для формирования соединений **2.128d-f**, снабжённых ароматическим остатком, был необходим дополнительный основной катализ.

Позднее другими авторами была предложена модифицированная методология осуществления *5-экзо-триг* трансформации 2-(2-бромаллил)циклогексанона **2.124a**, позволяющая в основных условиях при катализе иодидом меди(I) в *one-pot* режиме получать 2-метил-ТГИ с превосходными выходами (схема 2.32) [664].



	RNH <sub>2</sub>	Выход		RNH <sub>2</sub>	Выход
2.49a		50%	2.128d		98%
2.128a		42%	2.128e		74%
2.128b		22%	2.128f		72%
2.128c		31%			

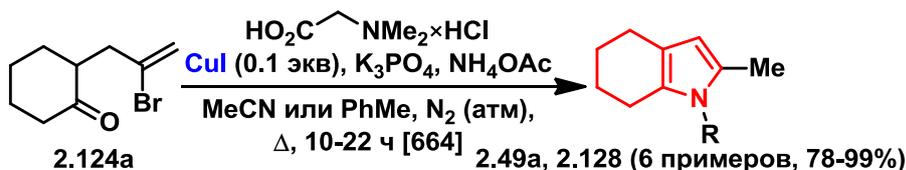


Схема 2.32. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола *5-экзо-триг* циклизацией енаминоалленов и (2-бромаллил)енаминов.

### 2.1.4. Создание пиррольного кольца А 5-экзо-диг циклизациями

В целях синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **2.49a** и **2.131** был предложен метод замыкания пиррольного кольца А, основанный на термической 5-экзо-диг циклизации иминов, полученных *in situ* из 4-пентинонов **2.129a,b** и первичных аминов (схема 2.33) [665, 666]. Аналогичные исходные субстраты **2.129a,c** были задействованы в эффективных металл-катализируемых замыканиях, приводящих к ТГИ **2.49a** (схема 2.33) [667].

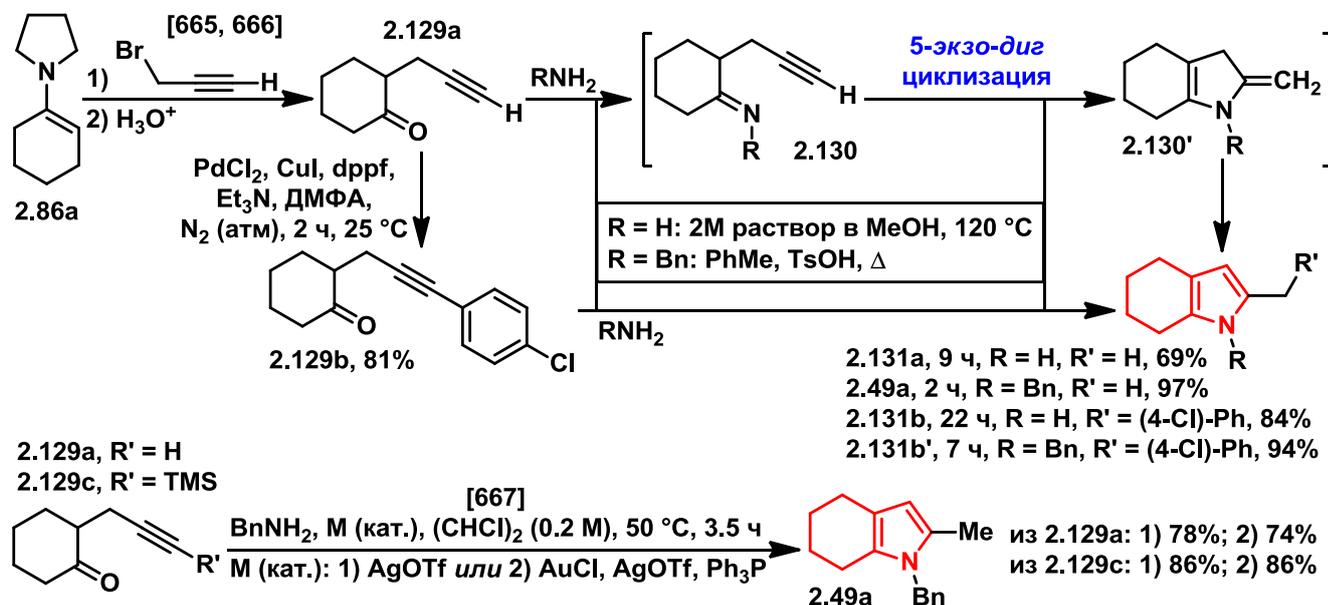


Схема 2.33. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола 5-экзо-диг циклизацией енаминоалкинов.

В цикле работ Мори и др. [296, 308, 309, 455, 456, 668], посвящённых фиксации молекулярного азота, соответствующие комплексы с низковалентным титаном (Ti–N) применялись в качестве эквивалентов аммиака, вступающих во взаимодействие с 4-пентинонами **2.129** в рамках 5-экзо-диг циклизации (схема 2.34).

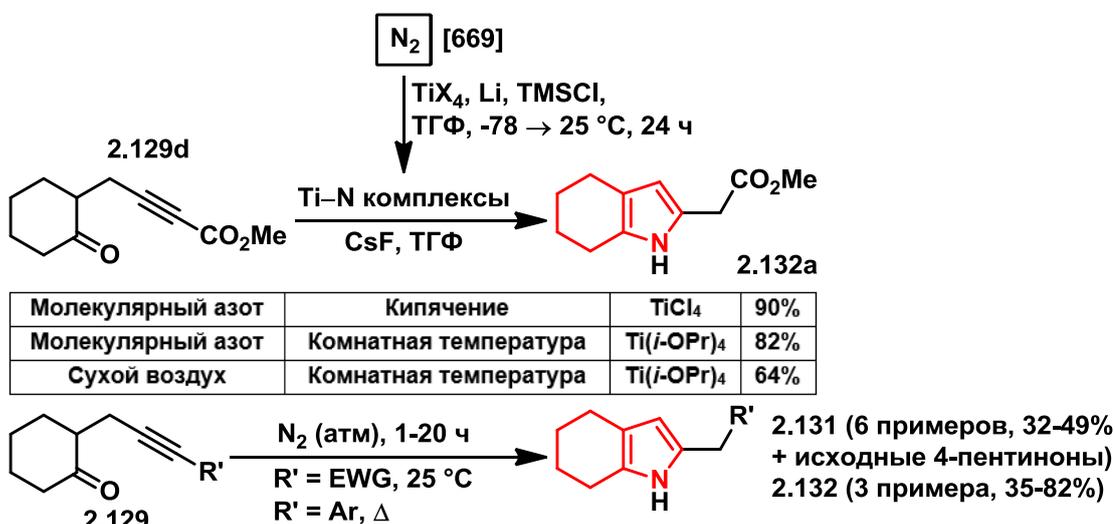


Схема 2.34. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола 5-экзо-диг циклизацией, с применением метода фиксации молекулярного азота комплексами низковалентного титана.

На примере получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.132a** авторы показали, что с разной эффективностью методология позволяет использование как чистого азота, так и содержащегося в составе воздуха [669]. В рамках работы были синтезированы ещё 9 ТГИ (схема **2.34**), которые в случае электроноакцепторных субстратов образовывались при комнатной температуре. С другой стороны, арил- замещённые 4-пентиноны **2.129** в условиях превращения обладали меньшей реакционной способностью и, несмотря на каталитическое содействие выступающего в роли кислоты Льюиса комплекса титана (см. схему **2.33** [665, 666]), требовали длительного нагревания, тем не менее не обеспечивающего полную конверсию исходных соединений.

Единичные примеры использования 5-экзо-диг циклизаций в синтезе производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола представлены в следующих исследованиях [670-673].

### 2.1.5. Создание пиррольного кольца А 5-эндо-диг циклизациями

Наравне с 5-экзо-диг циклизациями [665-673] замыкание кольца А 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов может осуществляться в рамках 5-эндо-диг процессов. Так в группе под руководством Тоста изучались Au(I)-катализируемые превращения гомопропаргиловых азидов в пирролы (схема **2.35**) [674].

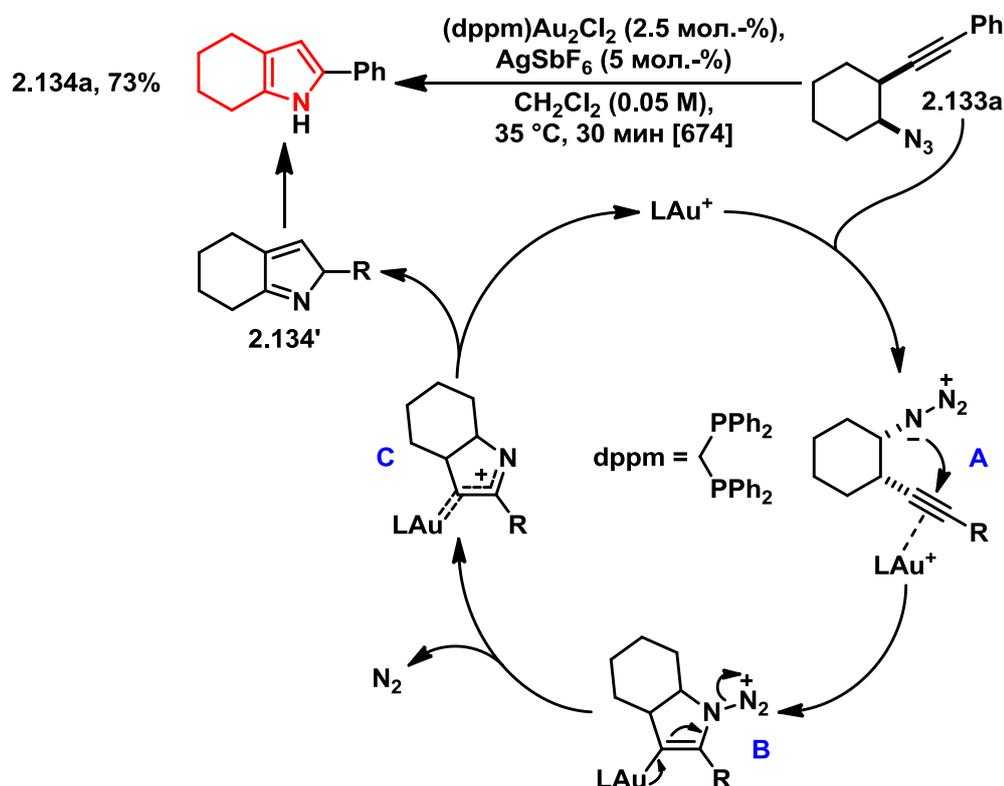


Схема **2.35**. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола

Au(I)-катализируемой 5-эндо-диг циклизацией гомопропаргиловых азидов.

Авторы работы предположили, что азидо- группа в **2.133** может выступать в качестве нуклеофильной компоненты по отношению к Au(I)-активированной алкиновой функции (схема **2.35**, интермедиат **A**). Гипотетический механизм включает в себя Au(I)-иницируемую

активацию алкина и присоединение к ней близлежащего атома азота (**A** → **B**). Последующее элиминирование молекулы азота из циклического интермедиата **B** приводит к катионному интермедиату **C**, стабилизированному электронно-донорным эффектом золота. Формальный 1,2-сдвиг регенерирует каталитическую частицу Au(I) с образованием 2*H*-пиррола **2.134'**, ароматизация которого обеспечивает продукт **2.134a**.

Применение катализаторов на основе других переходных металлов – Pt(IV) [675], Zn(II) [676] и Hg(II) [677], позволило осуществить аналогичные 5-эндо-диг циклизации гомопропаргиловых азидов **2.133a-h**, приводящие к соответствующим 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолам **2.134a-h** (схема 2.36).

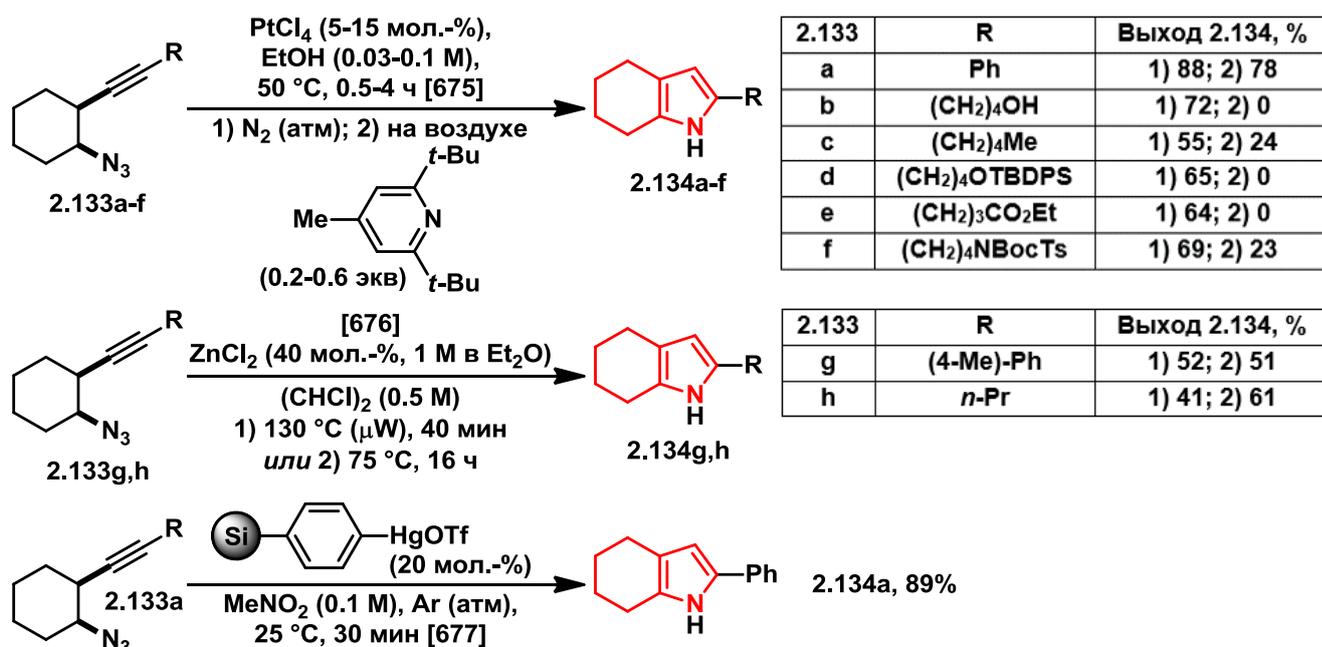


Схема 2.36. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола

металл-катализируемыми 5-эндо-диг циклизациями гомопропаргиловых азидов.

## 2.2. Создание циклогексанового кольца **B**

В качестве одного из первых методов создания кольца **B** в циклоалкано[*b*]пирролах **2.36** был предложен пиролиз соответствующих циклоалкано[*a*]пирролов **2.135a-c**, которые в температурном диапазоне 550-650 °C претерпевали термическую перегруппировку (схема 2.37) [678].

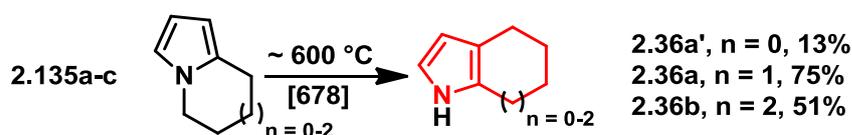


Схема 2.37. Термическая перегруппировка циклоалкано[*a*]пирролов в циклоалкано[*b*]пирролы.

Несмотря на то, что целевой 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **2.36a** был получен с достаточно высоким выходом, разработанное превращение представляло скорее теоретический интерес,

поскольку жёсткость условий проведения процесса не позволяла значительного расширения предоставляемой субстратной базы.

В отличие от подходов, создающих пиррольное ядро **A** в 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолах (см. **раздел 2.1**) и часто представляющих собой адаптации первоначально разработанных для получения несочленённых пирролов стратегий, методологии формирования циклогексанового кольца **B** получили значительно меньшее распространение. В силу этого, как и в случае 4-оксо-ТГИ (см. **схему 2.2**), они характеризуются, как правило, единичными синтетическими примерами.

Тем не менее среди всей совокупности уникальных методологий можно выделить несколько ключевых типов превращений. В первую очередь, следует отметить внутримолекулярное ацилирование производных пиррола по Фриделю–Крафтсу, формирующее  $C_{(7)}-C_{(7a)}$  связь в 7-оксо-ТГИ [155, 485, 679-682]. Алкилирование по Фриделю–Крафтсу [203, 683-686], равно как и циклизация по Пуммереру [687-690] или аналогичные радикальные процессы [691-694], использовались для создания не только  $C_{(7)}-C_{(7a)}$ , но и  $C_{(3a)}-C_{(4)}$  сочленений. К последней группе реакций относятся межмолекулярные [4+2]-циклоприсоединения по Дильсу–Альдеру [695-700], организующие циклогексановое кольцо **B** по любой из связей. Единичные примеры синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, не подпадающие ни под одну из вышеперечисленных стратегий представлены работами [701-706].

### 2.3. Восстановление бензольного кольца **B** индолов

Восстановление индола по Бёрчу было впервые изучено О'Брайаном и Смитом в 1960 г. [707]. Как было установлено, в апротонной среде раствор лития в жидком аммиаке реагирует с индолом только при добавлении метанола, который выступает в качестве источника протонов, разрушающего изначально образующийся индолил-анион с формированием равновесной смеси 4,7-дигидро- и 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов.

Более подробно с точки зрения механизма превращения и закономерностей наблюдаемой региоселективности данный процесс был изучен в группе Ремерса (**схема 2.38**) [708, 709]. Так, индолы **2.136a,b** в присутствии избытка лития в жидком аммиаке без добавления метанола первоначально переходят в анион-радикалы **2.137a,b**. В случае *N*-метил замещённого **2.138a** возможно генерирование активного дианионного интермедиата **2.138a**, претерпевающего в течение длительного времени восстановление пиррольного ядра **A** с образованием индолина **2.139a**. Напротив, **2.138b** формирует инертный в условиях реакции *N*-анион.

В присутствии же избытка метанола в реакционной среде изначально или при добавлении его к дианионному/*N*-анионному интермедиатам позднее равновесие смещается в сторону

формирования анион-радикалов **2.137**, претерпевающих быстрое восстановление бензольного кольца **B** с образованием 4,7-дигидроиндолов **2.140a,b** (схема 2.38).

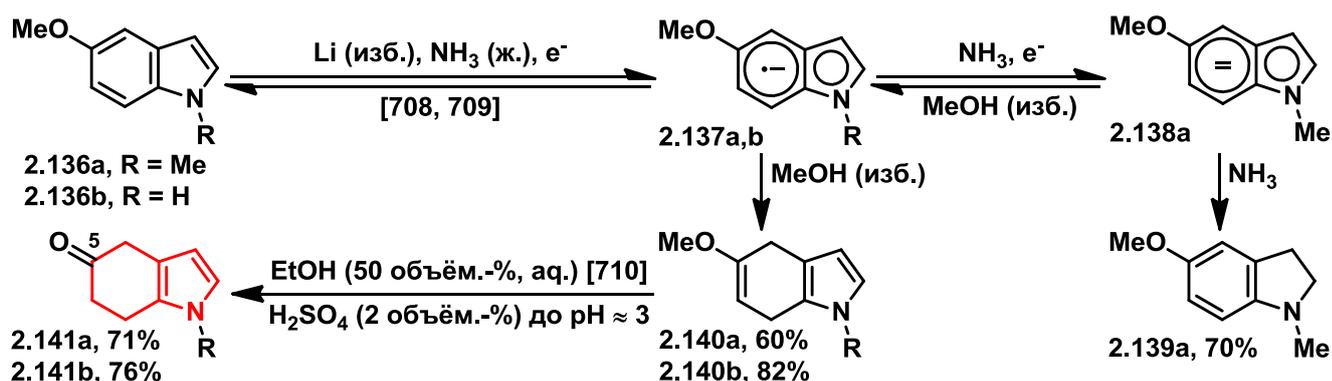


Схема 2.38. Восстановление 5-метоксииндола по Бёрчу.

Впоследствии авторам удалось подобрать достаточно мягкие условия кислого гидролиза винилэфирных функций в ацидофобных 4,7-дигидроиндолах **2.140a,b**, позволившие с хорошими выходами получить 5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **2.141a,b** (схема 2.38) [710].

В 1961 г. Янг и Снайдер обнаружили, что при гидрировании индола **2.142a** в ледяной уксусной кислоте в присутствии Pd(30 масс.-%)/C вместо ожидаемых продуктов восстановления нитро- группы происходит преимущественное образование 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **2.143a** (схема 2.39) [711].

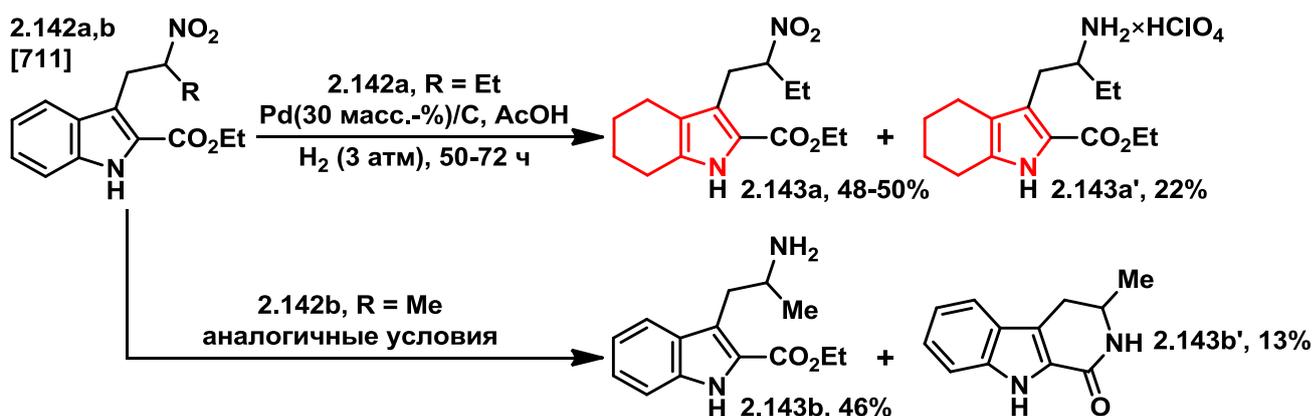


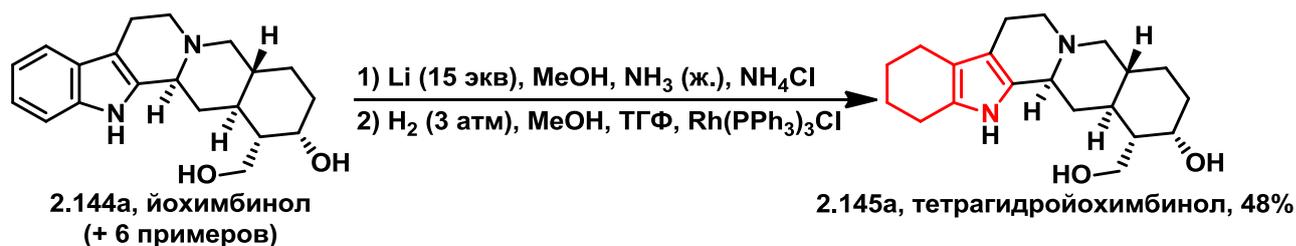
Схема 2.39. Селективность гидрирования бензольного кольца.

Преобладающее восстановление ароматического ядра в индоле **2.142a** ( $R = Et$ ) без существенного затрагивания нитро- функции удаётся провести за счёт совокупности пространственно-электронных факторов. Следует отметить, что гидрирование стерически менее затруднённого гомолога **2.142b** ( $R = Me$ ) в аналогичных условиях протекало в стандартном режиме без затрагивания бензольного кольца **B**.

В целях расширения границ и возможностей методологии восстановления индолов до 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в группе ван Вранкена была осуществлена оптимизация условий реакции Бёрча [712]. На примере скатола было показано, что повышение содержания метанола в

реакционной смеси не позволяло увеличить конверсию исходного субстрата. Поэтому было предложено проводить процесс в присутствии хлорида аммония, добавка которого за счёт уменьшения pH среды разрушала формирующийся инертный индолил-анион. Полученный таким образом лабильный 4,7-дигидроиндольный интермедиат, в отличие от вышеперечисленных работ (схема 2.38) [707-710], подвергали дальнейшему гидрогенолизу в ТГИ.

Анализ условий проведения гидрирования выявил, что гетерогенные катализаторы на основе платины и родия (3 атм) показывали хорошие результаты для 3-замещённых индолов, тогда как гомогенный катализатор Уилкинсона ( $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ , 1 атм) был применим наилучшим образом в случае 2,3-дифункционализированных субстратов.



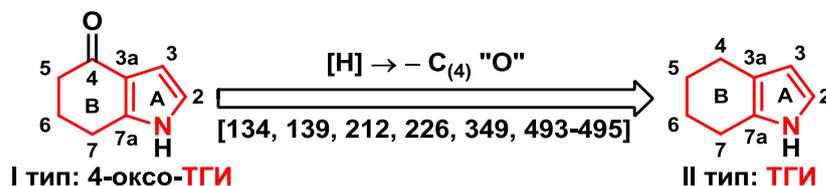
**Схема 2.40.** Восстановление индольного фрагмента (бензольного кольца **B**) йохимбинола до 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольного.

Опираясь на результаты модельных исследований, в рамках восстановления йохимбинола **2.144a** (природного афродизиака) была осуществлена двухстадийная процедура, приводящая к 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолу **2.145a** с выходом 48% (схема 2.40) [712]. Данный подход представляет собой прекрасный пример использования *chiral pool* стратегии.

Подводя итоги **раздела 2**, необходимо отметить, что до настоящего момента гидрирование индолов до 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в присутствии переходных металлов платиновой группы не применялось в широкой экспериментальной практике и нередко рассматривалось лишь в качестве побочных незапланированных процессов [713, 714]. При этом литературные прецеденты характеризовались ограниченной субстратной базой и не вписывались в рамки каких-либо закономерностей [331, 715-717]. С развитием современных каталитических систем и методологий исследования ситуация коренным образом изменилась; активно разрабатываются стратегии восстановления (в т. ч. и асимметрические [718]) более сложных и функционально насыщенных объектов, содержащих в своей структуре индольный фрагмент [718-722].

## 2.4. Восстановление (дезоксигенирование) 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов

Ранее на ретросинтетической **схеме 2.1** были представлены подходы к восстановлению 4-оксо- функции в структурах **I** типа, приводящие к получению 4-дезоксо-ТГИ (тип **II**). Такие синтетические стратегии не требуют дополнительного разъяснения и подробного рассмотрения. Следует лишь ещё раз отметить ограниченность круга субстратов, диктуемую жёсткими условиями протекания реакции (**схема 2.41**) [134, 139, 212, 226, 349, 493-495].



**Схема 2.41.** Дезоксигенирование 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, приводящее к 4-дезоксо-ТГИ – структурам **II** типа.

## 2.5. Заключение

На основании вышеизложенного материала можно сделать вывод, что, как и в случае 4-оксо-ТГИ (структур **I** типа, **схема 2.1**), лишь малая часть подходов к формированию производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола сочетает в себе необходимые на современном этапе развития органического синтеза уровни эффективности и вариативности.

Большинство стратегий синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (структур **II** типа), за исключением методологий создания акцепторных ТГИ в рамках конденсации по Кнорру (см **раздел 2.1.1А**), предоставляет ограниченную субстратную базу как начальных, так и конечных соединений. Наименьшая проработанность подходов проявляется в случае 2-арил-функционализированных или лабильных 2-(3-) незамещённых ТГИ.

Таким образом, в следующем **разделе (3.1, 3.2 и 3.3)**, посвящённом изучению производных ТГИ, будут подробно рассмотрены наши усилия, направленные на создание оригинальных, экспериментально привлекательных и надёжных стратегий получения и модификации 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, в целях расширения сферы их применения в полном синтезе и медицинской химии (см. **актуальность работы, раздел 1**).

### 3. Синтез, модификация и биологическая активность производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола (Обсуждение результатов)

Совокупность приведённых в **разделах 1 и 2** основополагающих факторов не только раскрывает широчайший потенциал применения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в качестве востребованных в медицинской химии и органическом синтезе объектов исследования, но и в полной мере обеспечивает актуальность полученных научных результатов. Согласно поставленным **целям работы (раздел 1)** наши усилия были в равной степени сосредоточены на трёх ключевых направлениях:

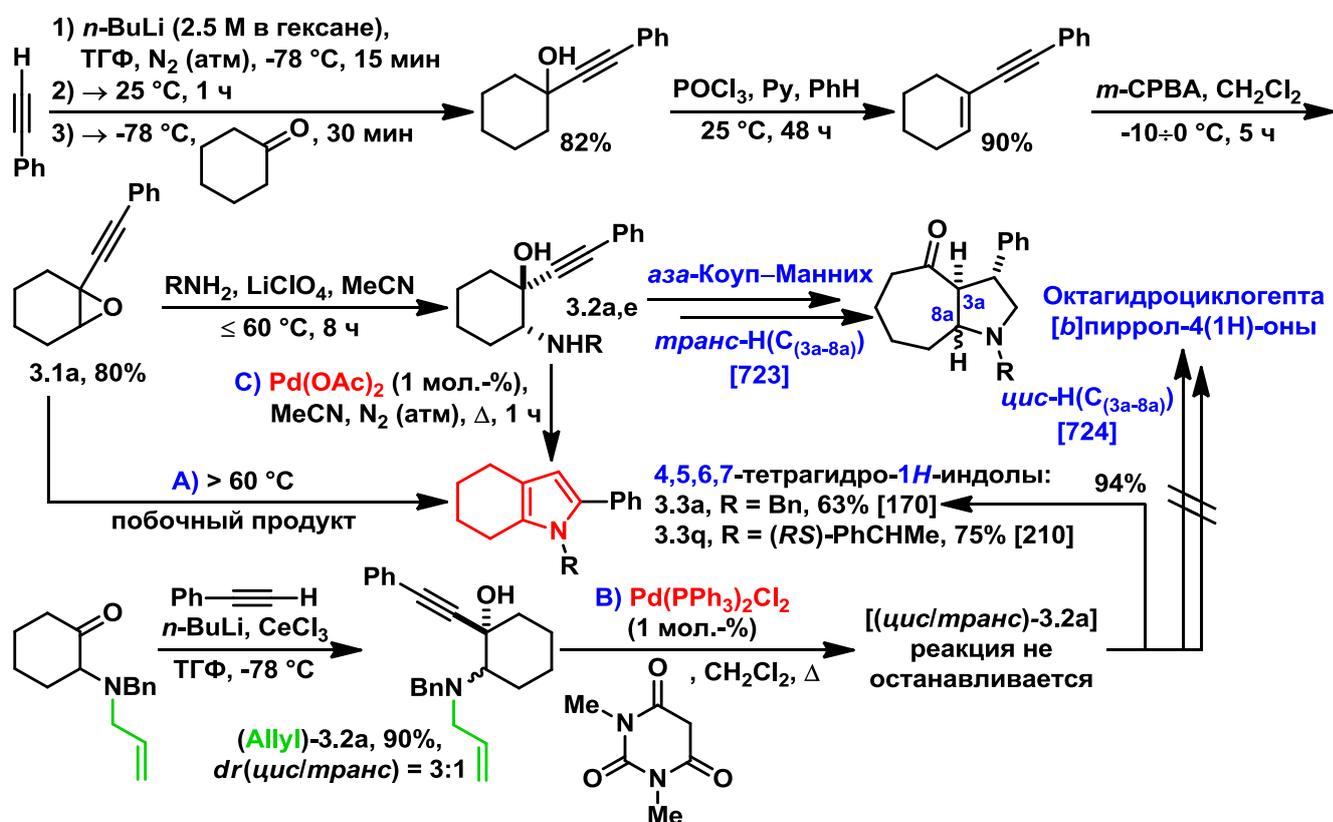
4. Разработке оригинальных стратегических подходов к ТГИ [170, 210].
5. Дериватизации 2-незамещённых ТГИ и дальнейшем использовании их окисленных производных – 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов, в области полного синтеза [204].
6. Поиске биологических мишеней для библиотек соединений на основе 2-арил-ТГИ [169].

#### 3.1. Разработка новых стратегий синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов

На основании осуществлённого в рамках **литературного обзора (раздел 2)** детального анализа синтетических подходов, приводящих к 4-дезоксо- ТГИ (**II** тип), может быть сделан вывод о том, что большинство из них пригодны для получения лишь ограниченного круга производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола с узким набором периферийных заместителей. Более того, нередки случаи адаптации изначально рассчитанных на синтез моноциклических пирролов операций. Такие заимствования, как правило, характеризуются лишь единичными примерами предоставляемых азабициклических субстратов. Учитывая перечисленные выше факты, а также исходя из логики первого направления нашей исследовательской работы, далее будут рассмотрены основные шаги, предпринятые на пути к разработке эффективной, максимально гибкой и универсальной методологии, предназначенной для создания библиотек *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов [170] с широким диапазоном функциональных групп и обеспечивающей требуемый уровень структурного разнообразия в последующих биологических испытаниях [169].

##### 3.1.1. Первичные исследования Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов

В ходе исследований, посвящённых получению октагидроциклогепта[*b*]пиррол-4*H*-онов [723, 724], нашей группой были сделаны два интересных наблюдения, послуживших отправной точкой в разработке оригинальных стратегий синтеза производных ТГИ (**схема 3.1**, реакции **A** и **B**).



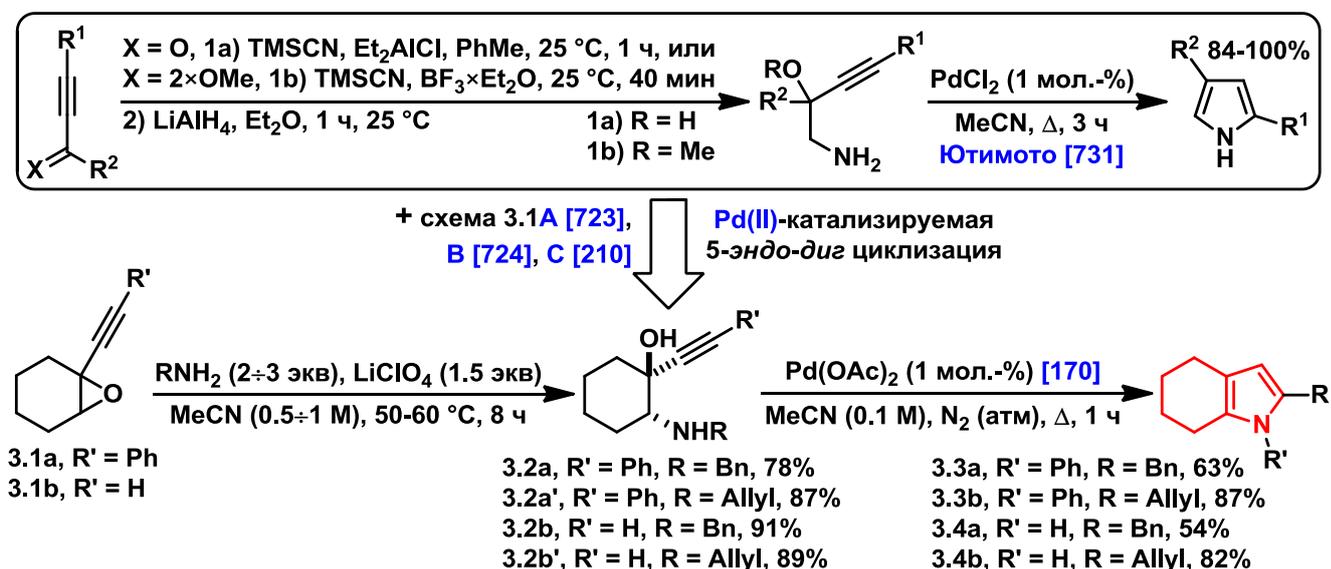
**Схема 3.1.** А) Побочная 5-эндо-диг циклизация, наблюдаемая при нуклеофильном раскрытии алкинилоксирана **3.1a**; В) Pd(II)-катализируемая 5-эндо-диг циклизация, протекающая при удалении аллильной защиты с третичного аминопропаргилового спирта (Allyl)-**3.2a**; С) Pd(II)-катализируемая 5-эндо-диг циклизация аминопропаргиловых спиртов **3.2**.

В первую очередь рассмотрим последовательность, применяемую в синтезе *транс*- азабициклов [723] и подразумевающую участие *транс*- аминопропаргиловых спиртов **3.2** в качестве исходных субстратов. Катализируемая перхлоратом лития реакция нуклеофильного раскрытия алкинилоксиранов **3.1** первичными аминами протекала согласно S<sub>N</sub>2-механизму и отличалась высокой региоселективностью и *транс*-стереоселективностью [170, 204, 210, 723, 725]. Несоблюдение температурного режима проведения процесса (*T* > 60 °С) приводило к образованию следовых количеств побочного продукта, идентифицированного как 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол **3.3a** (схема 3.1А). Необходимо подчеркнуть, что данный метод не пригоден для препаративного получения ТГИ.

Второе, не менее значимое наблюдение было связано с формированием *цис*- азабициклических систем [724]. Так, было показано, что в ходе удаления аллильной защиты с диастереомерной смеси третичных аминопропаргиловых спиртов (Allyl)-**3.2a** с преобладанием *цис*- компоненты, процесс не останавливается на стадии образования вторичного (цис/транс)-**3.2a**, который в условиях реакции претерпевает дальнейшую 5-эндо-диг циклизацию в тетрагидроиндол **3.3a** (схема 3.1В).

Как было показано ранее (**раздел 2, литературный обзор**), подходы к синтезу ТГИ, организующие пиррольное **кольцо А** посредством протекающих в мягких условиях металл-катализируемых циклизаций, циклоизомеризаций и перегруппировок, обладают наибольшим разнообразием с точки зрения используемых исходных соединений и предоставляемых продуктов, а также максимально универсальны из соображений толерантности к функциональным группам. Неудивительно, что в настоящее время наблюдается взрывной рост активности в данной синтетической области [726]. Немалая часть исследований посвящена *5-эндо-диг* аза-замыканиям, широко применяемым в синтезе всевозможных гетероциклических молекул. Ключевыми субстратами для таких реакций нередко служат аминопропаргиловые спирты и схожие с ними системы. Так, пирролы и их производные были получены под действием катализаторов на основе переходных металлов: меди [727-729], цинка [676], рутения [730], палладия [727, 728, 731-734], серебра [674, 735-743], платины [675, 744, 745], золота [674, 736-741, 746-750], ртути [677, 727, 751].

Принимая во внимание все вышесказанные замечания (**схема 3.1А, В**), а также учитывая литературный прецедент [731], мы сосредоточили свои усилия на разработке Pd(II)-катализируемой *5-эндо-диг* циклизации аминопропаргиловых спиртов, как одной из наиболее мягких и широко применяемых в синтезе пиррольных субстратов методологии (**схема 3.1С**). После незначительного экспериментирования были подобраны оптимальные условия получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3а,б** и **3.4а,б** (**схема 3.2**) [170, 210]. Нуклеофильное раскрытие алкинильных эпоксидов **3.1а,б** аминами различной природы (в т. ч. с асимметрическим центром) позволяет варьировать заместитель при атоме азота в широком диапазоне (см. **схему 3.1А**). Недостаток данного метода заключается в том, что модификация ароматической функции при C<sub>(2)</sub> пиррольного **кольца А** (см. **цели работы, раздел 1**) в каждом случае требует отдельного многостадийного синтеза лабильных исходных арилированных алкинилоксиранов **3.1**.



**Схема 3.2.** Разработка Pd(II)-катализируемой *5-эндо-диг* циклизации.

Ниже представлены возможные способы варьирования арильного заместителя в целях разработки наиболее эффективного подхода к синтезу 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (ретросинтетическая схема 3.3). Помимо стандартной трёхстадийной последовательности, приводящей после раскрытия первичным амином к ключевым интермедиатам – арилированным аминопропаргильным спиртам 3.2, мы предложили два альтернативных пути их получения. Оба метода основаны на введении арильной функции посредством кросс-сочетания по Соногашира [752-756] исходя из коммерчески доступного 1-этинил-7-оксабицикло[4.1.0]гептана 3.1b или на стадии терминальных (неарилированных) алкинил аминциклогексанолов 3.2. Финальный этап подразумевал применение отработанной ранее Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации, формирующей N-C<sub>(2)</sub> сочленение (схема 3.2).

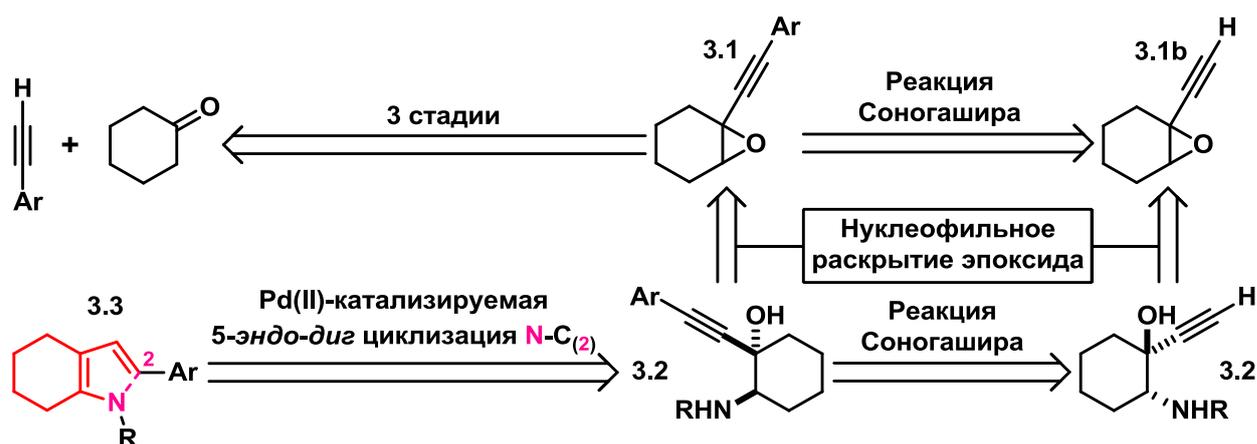


Схема 3.3. Ретросинтетическая схема синтеза 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов.

### 3.1.2. Реакция Соногашира

В последние годы органический синтез достиг столь значительных успехов именно благодаря накопленным достижениям в области химии переходных металлов, которые повсеместно применяются для проведения хемо-, регио- и стереоселективных превращений, затруднительно осуществимых с помощью традиционных синтетических методологий. Среди катализаторов на основе переходных металлов особая роль отведена комплексам палладия, выступающим ключевыми компонентами целого семейства именных реакций, таких как (асимметрическое) аллильное алкилирование по Тсуи–Тросту [757-760], кросс-сочетания [761-763] по Мизороки–Хеку [764], Хеку–Матсуда [765], Кумада–Тамао–Коррю [766-768], Соногашира [752-756], Негиши [769, 770], Миджита–Косуги–Стилле [771-773], Сузуки–Мияура [774, 775], Хияма–Денмарку [776-778], Бухвальду–Хартвику [779-782], Фукуяма [783, 784], Либескинду–Шроглу [785-787] и, наконец, разработанные для синтеза гетероциклов Pd-катализируемые циклизации по Хегедушу [788-790], Мори–Бан [789-791], Лароку [789, 790, 792], Вольфу [661, 793-795], Кнёлкеру [58, 59] и др.

Реакцию кросс-сочетания по Соногашира – ключевую стадию первого направления настоящей работы, следует рассматривать в качестве наиболее универсального и широко используемого метода введения арильной функции к ацетиленовому фрагменту. Далее в лаконичной форме будут рассмотрены основные исторические и механистические аспекты создания Csp-Csp<sup>2</sup> сочленения.

В 1963 году Стефенс и Кастро обнаружили, что диарилацетилены могут быть получены с хорошими выходами при взаимодействии между ацетеленидами меди(I) и арилиодидами в кипящем пиридине [796, 797] (схема 3.4).

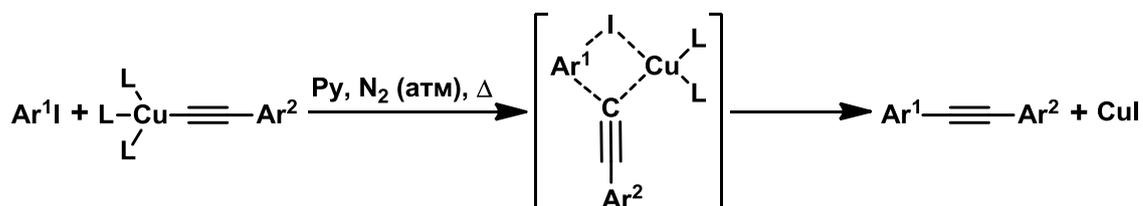


Схема 3.4. Сочетание арилгалогенидов с ацетеленидами меди по Стефенсу–Кастро.

Для рационального объяснения полученного результата был предложен согласованный механизм, включающий в себя четырёхцентровое переходное состояние. Вскоре было показано, что алкенил галогениды также пригодны для сочетаний данного типа [798].

Лишь через 12 лет после пионерских работ Стефенса и Кастро, Соногашира с коллегами показали, что терминальные алкины легко реагируют с бромалкенами, иодаренами и даже бромпиридинами в присутствии каталитических количеств бис(трифенилфосфин)палладий дихлорида в диэтилаmine при комнатной температуре [799] (схема 3.5).

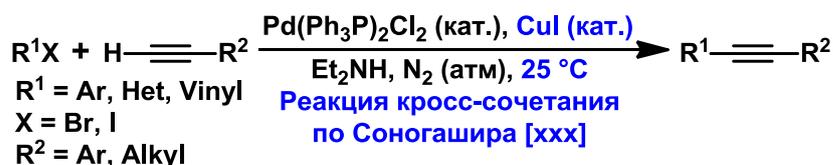


Схема 3.5. Первый пример реакции Соногашира.

Ранее в рамках расширения области применения реакции Хека на алкиновые субстраты Кассар [800] и Хек [801] в том же 1975 году осуществили схожие кросс-сочетания. Несмотря на это, условия проведения реакции, предложенные Соногашира, были значительно мягче за счёт *in situ* генерации высокоактивных ацетеленидов меди(I) под действием CuI сокатализатора. В качестве признания ценного вклада японского учёного, Pd<sup>0</sup>/Cu<sup>I</sup>-катализируемые взаимодействия sp<sup>2</sup>- (иногда sp<sup>3</sup>-) галогенидов с терминальными алкинами называют реакциями кросс-сочетания по Соногашира, тогда как первичная публикация авторов на настоящий момент имеет > 4000 цитирований (согласно базе данных Scopus® на начало 2017 года).

Гипотетический каталитический цикл реакции Соногашира приведён на схеме 3.6. Генерирование предполагаемой каталитической частицы – бис(трифенилфосфин)палладия(0)

(интермедиата **C**), происходит *in situ* через последовательность стадий бис-алкинилирования (двойного переметаллирования, **A**→**B**) Pd(II)-комплекса **A** с ацетелинидами меди (создаются в рамках сокаталитического цикла меди), сопровождаемых восстановительным элиминированием (**B**→**C**). Будучи сформированным, высокоактивный низкокоординированный 14-электронный Pd<sup>0</sup>-комплекс **C** вступает в окислительное присоединение (**C**→**D**) с соответствующим арил- или винилгалогенидом с образованием 16-электронного Pd<sup>II</sup>-комплекса **D**. Последующее алкинилирование (переметаллирование, **D**→**E**) частицы **D** приводит к Pd<sup>II</sup>-комплексу **E**. Завершающая каталитический цикл палладия стадия восстановительного элиминирования (**E**→**F**) не только предоставляет продукт кросс-сочетания **F**, но и регенерирует ключевую высокоактивную Pd<sup>0</sup> частицу **C**.

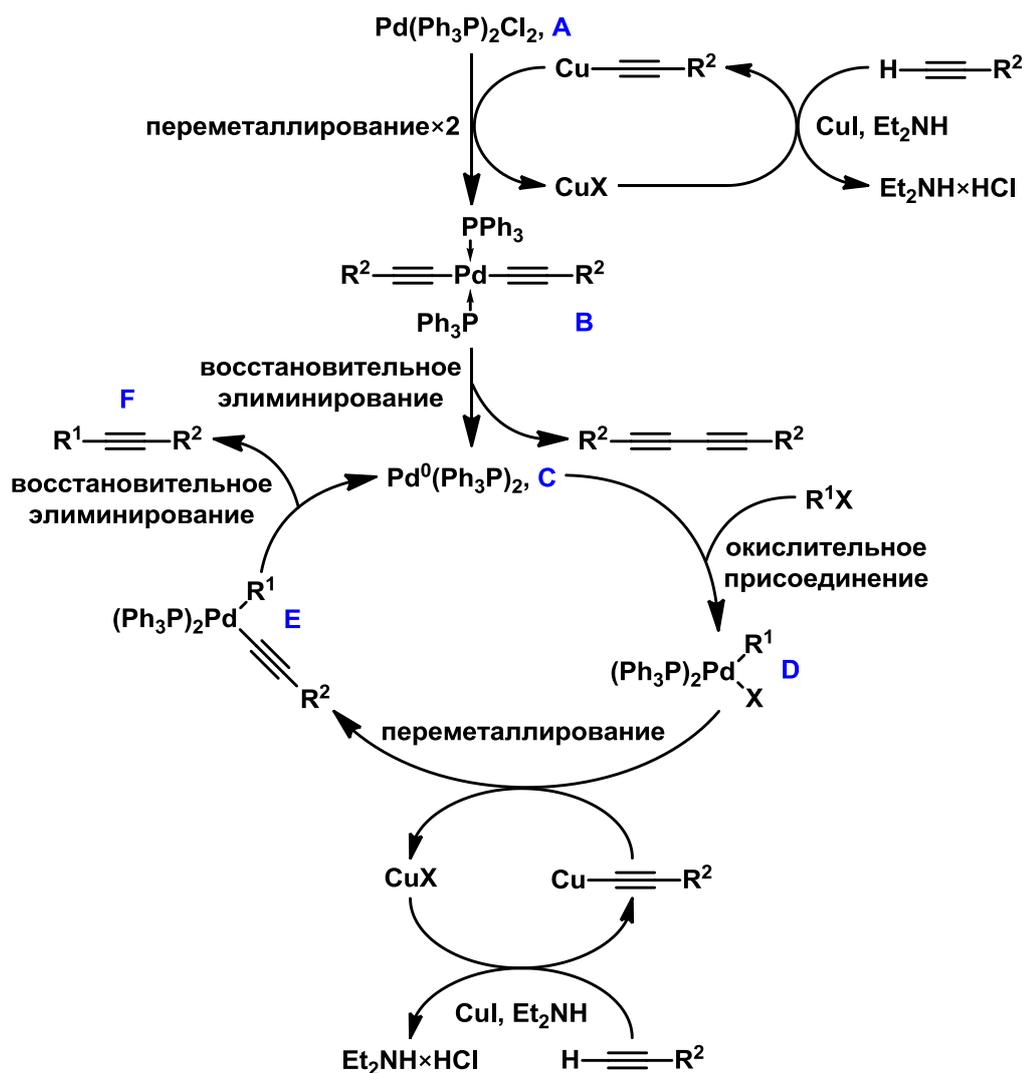


Схема 3.6. Предполагаемый каталитический цикл кросс-сочетания по Соногашира [799, 802].

Поскольку реакция кросс-сочетания по Соногашира (схема 3.5) инициируется *in situ* восстановлением Pd<sup>II</sup>→Pd<sup>0</sup>, резонно было бы полагать, что Pd<sup>0</sup> катализатор может быть использован напрямую без необходимости в восстановительном сочетании «жертвенного» алкина (**A**→**B**→**C**) с сопутствующим снижением выхода, особенно в случае применения ценных

алкиновых субстратов в качестве лимитирующей компоненты. Так, каталитические количества *тетраakis*(трифенилфосфин)палладия(0), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> или *бис*(дибензилиденацетон)палладий(0), Pd(dba)<sub>2</sub> в сочетании с фосфиновым лигандом успешно применяются в таких процессах.

Из всего вышеперечисленного следует, что реакция Соногашира служит мощным и надёжным инструментом современного органического синтеза, позволяющим в мягких условиях, исходя из лабильных и структурно сложных исходных субстратов, создавать функционально нагруженные ацетилены, среди которых нередко встречаются природные соединения и их аналоги (см. раздел 3.1.3. ниже).

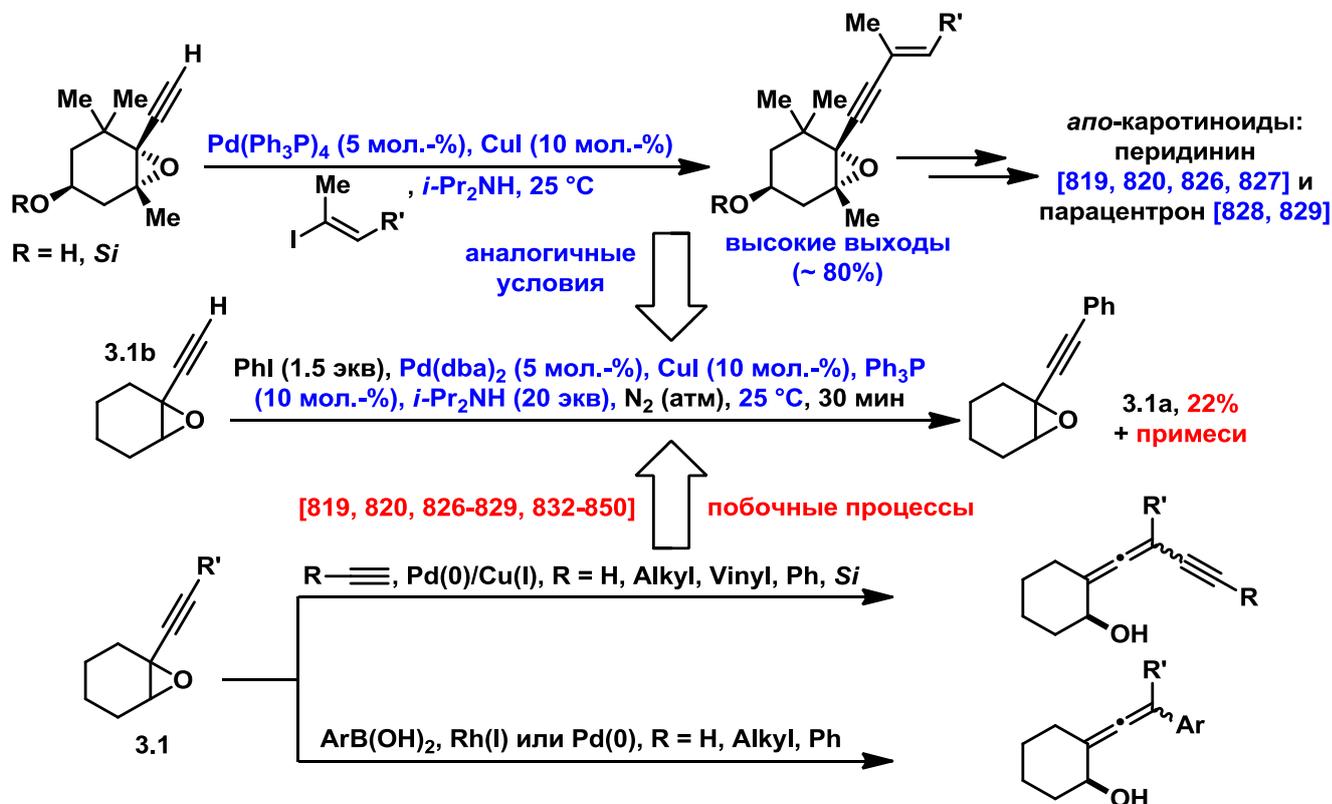
### 3.1.3. Применение реакции Соногашира в синтезе арилированных алкинилоксиранов

Реакция Соногашира была успешно применена на ключевых стадиях полных синтезов сложных природных объектов и модельных систем на их основе: обладающих противораковой активностью эндиновых антибиотиков [803, 804], таких как эсперамицин А<sub>1</sub> [805], калихеамицин γ<sub>1</sub><sup>I</sup> [805, 806], дайнемицин А [807-809], С-1027 хромофор [810, 811], неокарзиностатин хромофор [811, 812], N1999A2 [813, 814], 10-*эпи*-кедарцидин хромофор [815] и мадуропептин [816], эйкозаноидов – окисленных производных арахидоновой кислоты [817, 818], *апо*-каротиноида перидинина [819, 820], а также споролида В – вторичного метаболита, выделенного из актиномицетов *S. tropica* [821].

Особо следует отметить варианты употребления кросс-сочетания по Соногашира в рамках создания природных соединений, содержащих в своей структуре лабильный алкинилоксирановый фрагмент: 4,5,13-*эпи*-N1999-A2 [822], эпокси эндиновые фрагменты неокарзиностатина хромофора [823-825], каротиноиды перидинин [819, 820, 826, 827], парацентрон [828, 829], амаруциаксантины А и В [830]. Такие примеры составляют скорее исключения из правил, а условия проведения реакции, как это нередко происходит в области полного синтеза, подобраны под каждый конкретный случай индивидуальным образом. Кроме того, авторы отмечают неустойчивость исходных субстратов и образование большого количества побочных продуктов [822-825, 831, 832]. Действительно, в литературе существуют десятки металл-катализируемых процессов, формирующих α-аллениловые спирты как из линейных, так и из циклических алкинилоксиранов [819, 820, 826-829, 832-850], в т. ч. протекающих в идентичных сочетанию по Соногашира условиях [832, 836, 845]. В довершение всего даже несопряжённые с ацетиленовой функцией эпоксиды могут претерпевать целый спектр Pd/Cu катализируемых изомеризаций [851, 852].

Несмотря на противоречивость приведённых выше литературных прецедентов (**схема 3.7**), мы решили реализовать кросс-сочетание эпоксида **3.1b** с фенил иодидом в аналогичных применяемым в полном синтезе каротиноидов условиях [819, 820, 826-830].

Однако при использовании в качестве катализаторов CuI и Pd<sup>0</sup>-комплекса (частица **C** на схеме 3.6), генерируемого *in situ* из Pd(dba)<sub>2</sub> и Ph<sub>3</sub>P, и осуществлении превращения в диизопропиламин (основание/растворитель) при 25 °С нам удалось выделить требуемый эпоксид **3.1a** в совокупности с хроматографически неотделимыми примесями лишь с выходом 22% против усреднённых 80% в случае полиеновых природных соединений. Варьирование любых параметров проведения процесса – количества и природы катализаторов, каплинг-партнёра, основания и растворителя, а также времени протекания реакции и температуры реакционной среды, не позволило улучшить выход и чистоту целевого **3.1a**.



**Схема 3.7.** Металл-катализируемые превращения алкинилоксиранов: 1) полный синтез апо-каротиноидов (аналогичные условия) [819, 820, 826-829]; 2) синтез алкинилоксирана **3.1a** из **3.1b** (наша работа); 3) синтез  $\alpha$ -аллениловых спиртов (в т. ч. в рамках побочных процессов) [819, 820, 826-829, 832-850].

Невозможность оптимизации условий проведения кросс-сочетания по Соногашира, связанная с повышенной лабильностью алкинилоксиранов **3.1**, заставила нас обратиться к альтернативной стратегии получения арилированных интермедиатов, согласно которой исходными субстратами на пути к 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолам **3.3** могут выступать терминальные алкинильные аминциклогексанола **3.2**, обладающие существенно большей стабильностью по сравнению с эпоксидами **3.1** (ретросинтетическая схема 3.3).

### 3.1.4. Применение реакции Соногашира в синтезе арилзамещённых аминопропаргиловых спиртов

Альтернативным подходом к синтезу 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов может служить реакция Соногашира с использованием аминопропаргилового спирта **3.2b** (схема 3.2). В ходе кросс-сочетания была выделена сложная, хроматографически неразделимая смесь продуктов, качественный состав которой был установлен сопоставлением данных <sup>1</sup>H ЯМР, ВЭЖХ/МС и ТСХ анализов с полученными ранее образцами (схема 3.2) и представлял собой арилированный аминопропаргиловый спирт **3.2a** и тетрагидроиндолы **3.3a** и **3.4a** (схема 3.8). Варьирование катализаторов, растворителей и оснований не позволило существенно повысить селективность процесса.

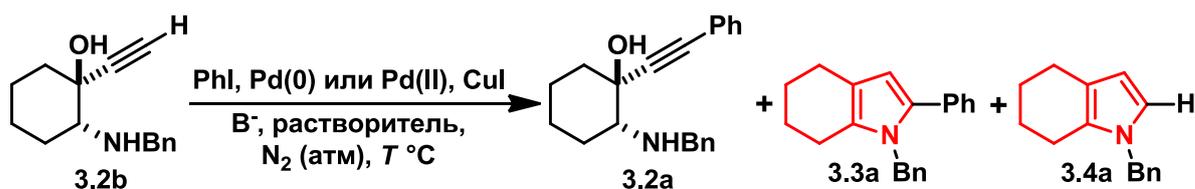


Схема 3.8. Образование сложных смесей продуктов в ходе кросс-сочетания по Соногашира терминального аминопропаргилового спирта **3.2b**.

В целях предотвращения образования нежелательного 2-незамещённого ТГИ **3.4a** – продукта палладий-катализируемого замыкания не вступившего в реакцию Соногашира исходного аминопропаргилового спирта, на следующем этапе нашего исследования мы предприняли попытку введения защитной группы, препятствующей 5-эндо-диг циклизации, к атому азота **3.2b**. Выбор подходящей функции проводился с учётом двух обстоятельств: 1) должна достигаться высокая *N/O*-селективность в момент постановки защиты на аминоэтанол; 2) защитная группа должна удаляться в мягких условиях, не приводящих к рацемизации соединений. Аллильный и ацетильный остатки полностью соответствовали заявленным критериям.

Введение аллильной и ацетильной защитных групп к атому азота **3.2b** было осуществлено селективным образом в стандартных условиях. Так, аминопропаргиловые спирты (**Ac**)-**3.2b** и (**Allyl**)-**3.2b** были выделены с высокими выходами (90-100%, схема 3.9). Альтернативный способ формирования (**Allyl**)-**3.2b** состоял в проведении нуклеофильного раскрытия алкинилоксирана **3.1b** *N*-аллилбензиламином. В силу стерических факторов выход аминоэтанола (**Allyl**)-**3.2b** не превышал 50%. Изменение параметров постановки процесса, например, увеличение времени протекания реакции или уменьшение концентрации раствора, не позволяло существенно повысить эффективность превращения, тогда как увеличение температуры реакционной среды приводило к образованию побочных продуктов неустановленной структуры. Несмотря на сокращение количества операций в рамках альтернативного подхода, первоначальная

двухстадийная последовательность обеспечивала значительно больший выход (82% против 39% при граммовых загрузках).

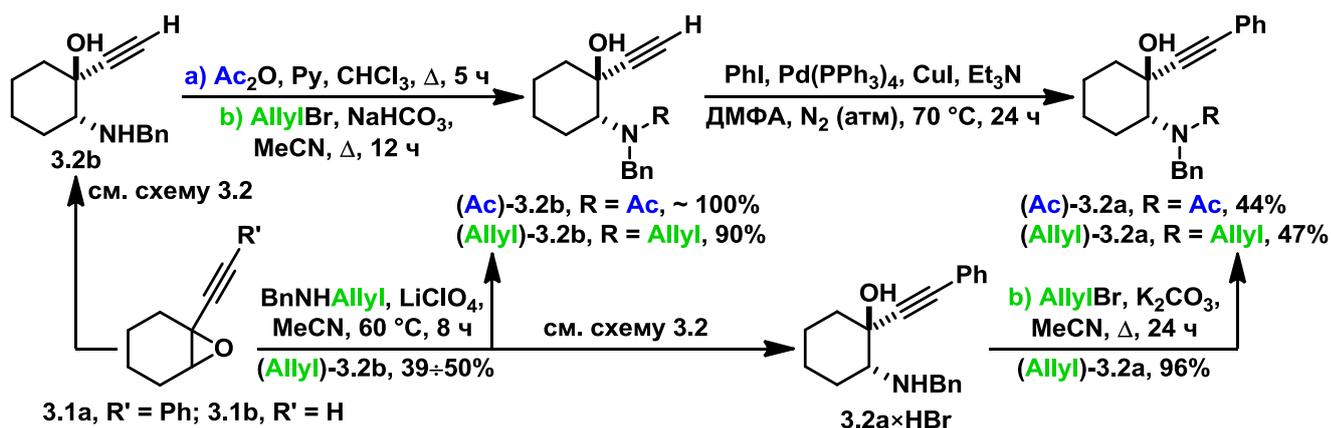


Схема 3.9. Синтез защищённых аминопропаргиловых спиртов (Ac)-3.2a и (Allyl)-3.2a.

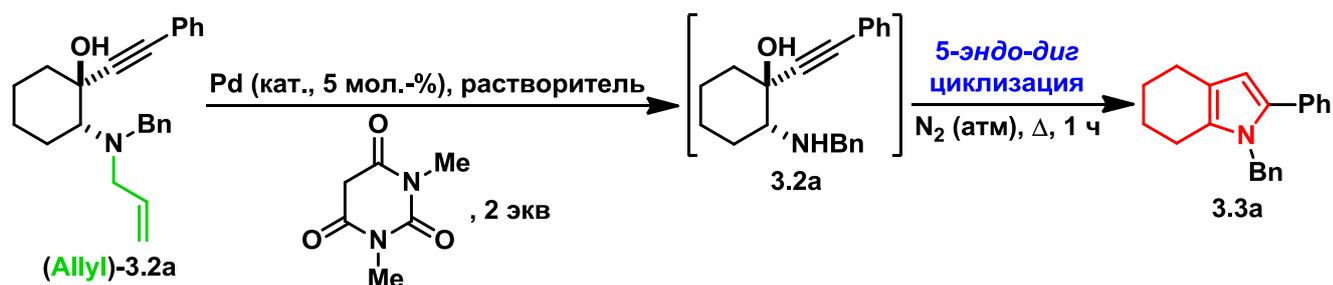
Защищённые производные были подвергнуты кросс-сочетанию по Соногашира, в результате которого происходило формирование целевых арилированных субстратов (Ac)-3.2a и (Allyl)-3.2a (схема 3.9). Хотя введение защитных групп к атому азота аминопропаргиловых спиртов препятствовало протеканию побочных 5-эндо-диг циклизаций как на стадии исходных соединений, так и в случае продуктов, выходы реакции были невысокими. Тем не менее превращение 3.2b в 3.2a осуществлялось селективным образом без образования сложных неразделимых смесей (см. схему 3.8). Встречный синтез (Allyl)-3.2a посредством прямого алкилирования аминопропаргилового спирта 3.2a аллилбромидом обеспечил постоянный доступ к достаточным количествам модельного соединения в целях изучения дальнейших превращений. Дополнительное преимущество аллильной защитной группы, по отношению к ацетильной, состоит не только в сравнительной мягкости условий удаления такой функции, но и в применении Pd-катализатора, способного вызывать 5-эндо-диг циклизацию свободного 3.2a (см. схему 3.2).

Удаление защиты в аминопропаргиловом спирте (Allyl)-3.2a проводилось в соответствии с литературными методиками [724, 853], в которых в качестве акцептора аллильной группы применялся избыток эффективной и коммерчески доступной *N,N'*-диметилбарбитуровой СН-кислоты (таблица 3.1).

Исследование процесса методом ВЭЖХ/МС показало, что удаление аллильной защиты протекало количественно при нагревании раствора (Allyl)-3.2a в ацетонитриле при 80 °C в течение двух минут с образованием аминопропаргилового спирта 3.2a. Далее наблюдалась палладий-катализируемая 5-эндо-диг циклизация, формирующая 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол 3.3a. Наилучшего результата в рамках разработанного превращения удалось достичь при использовании Pd(OAc)<sub>2</sub> в кипящем MeCN (таблица 3.1, опыт 2, η = 61%). Следует отметить, что выход *one-pot* процедуры практически совпадал с выходом прямого внутримолекулярного

гидроаминирования незащищённого **3.2a** (схема 3.2), что свидетельствует о близкой к количественной эффективности стадии деаллирования.

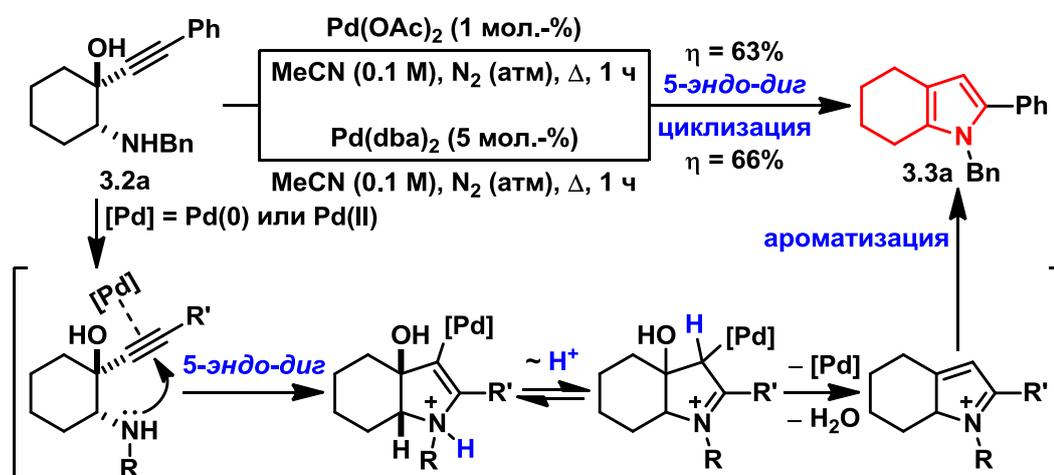
**Таблица 3.1.** Удаление аллильной защитной группы с аминопропаргилового спирта (**Allyl**)-**3.2a**.



Опыт	Pd (кат.), 5 мол.-%	Растворитель (0.1 М), Δ	Выход ТГИ 3.3a, %
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	низкая конверсия
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	MeCN	61
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	MeOH	45
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	MeCN	26

### 3.1.5. Предварительные заключения о механизме палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизации

Принимая во внимание представленные в **таблице 3.1** данные, можно заметить, что *one-pot* превращения успешно протекают в присутствии как нуль-, так и двухвалентного палладия. Поэтому для установления влияния природы катализатора на выход 5-эндо-диг циклизации мы провели контрольный эксперимент, в котором в качестве катализатора был выбран удобный в обращении и устойчивый в сухом виде по отношению к влаге и кислороду воздуха бис(дибензилиденацетон)палладия(0) (схема 3.10) [854, 855].



**Схема 3.10.** Предполагаемый механизм палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизации.

Так, при использовании нульвалентного Pd(dba)<sub>2</sub> нам удалось получить 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол **3.3a** с выходом 66%, что было сопоставимо с результатами аналогичных внутримолекулярных гидроаминирований, осуществляемых при участии двухвалентного Pd(OAc)<sub>2</sub> (схема 3.2; **таблица 3.1**, опыт 2). Таким образом, нельзя сделать

однозначного вывода о влиянии природы палладиевого катализатора на ход реакции. На **схеме 3.10** приведён предполагаемый механизм *5-эндо-диг* циклизации, согласующийся с предложенным в работе Ютимото [731] и соответствующий общепринятым литературным прецедентам [732, 733, 789].

Необходимо отметить, что в качестве объектов исследования были выбраны аминопропаргиловые спирты *транс*-конфигурации, однако на основании предшествующей работы, выполненной в нашей научной группе (см. **схему 3.1B**) [724], можно утверждать, что в *5-эндо-диг* циклизацию будут вступать и *цис*-субстраты. Было показано, что диастереомерная смесь (**Allyl**)-**3.2a** в условиях удаления аллильной защиты претерпевает *one-pot* замыкание, завершающееся образованием ТГИ **3.3a**. Из всего вышперечисленного следует, что результат внутримолекулярного гидроаминирования не зависит не только от природы Pd-катализатора, но и от относительной конфигурации заместителей в исходных аминэтаноллах.

Подводя итоги промежуточного этапа нашей работы, необходимо отметить, что стратегия, основанная на применении защитных групп, не оправдала себя. Так, помимо закономерного увеличения количества операций в синтетической последовательности, кросс-сочетание (**Ac/Allyl**)-**3.2a** по Соногашира обладало низкой эффективностью. Наконец, выходы ТГИ **3.3a** на стадии удаления аллильной функции были слишком чувствительны даже к минимальным изменениям параметров проведения реакции, что существенно ухудшало воспроизводимость результатов (**таблица 3.1**). Разработка же *one-pot* процедуры получения **3.3a** исходя из (**Ac**)-**3.2a** не увенчалась успехом, поскольку в ходе экспериментов происходило образование многокомпонентных смесей соединений, содержащих 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **3.3a** в следовых количествах (согласно ВЭЖХ/МС анализу).

### **3.1.6. Последовательность реакций кросс-сочетания по Соногашира и палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизации в синтезе 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов**

Низкая продуктивность стратегии защитных групп заставила нас внимательнее пересмотреть результаты первоначального подхода (см. **схему 3.8**), основанного на кросс-сочетании терминального аминопропаргилового спирта **3.2b** и приводящего к совокупности соединений **3.2a/3.3a/3.4a**. Присутствие среди компонентов смеси ТГИ **3.3a** свидетельствует о протекании двух Pd-катализируемых процессов – арилирования по Соногашира и *5-эндо-диг* циклизации, в рамках единой последовательности реакций. Ранее успешный опыт получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **3.3a** был реализован посредством *one-pot* удаления аллильной защиты, сопровождающегося замыканием пиррольного ядра **A** (см. **таблицу 3.1**). Следует также отметить наличие существенного количества литературных прецедентов [856, 857], построенных на тандеме кросс-сочетания по Соногашира и

гетероциклизации. Опираясь на все вышеперечисленные факты, мы решили сосредоточить дальнейшие усилия на разработке *one-pot* методологии синтеза 2-арилзамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, сокращающей количество стадий и избавляющей от необходимости выделения промежуточных арилированных аминопропаргиловых спиртов.

На данном этапе исследовательской работы выбор оптимальных параметров проведения синтетической последовательности, состоящей из реакции кросс-сочетания терминального аминопропаргилового спирта по Соногашира и дальнейшей 5-эндо-диг циклизации промежуточного арилированного соединения, предполагалось осуществлять в *one-pot* режиме исходя из стандартного субстрата **3.2b** и иодбензола (схема 3.11). В качестве источника нульвалентного палладия был использован устойчивый на воздухе Pd(dba)<sub>2</sub> [854, 855], формирующий в присутствии трифенилфосфинового лиганда высокоактивный координационно-ненасыщенный 14-электронный комплекс – Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (интермедиат **C**, схема 3.6). Диэтиламин, взятый в количестве 20 мольных эквивалентов, одновременно выступал в роли мягкого основания и низкокипящего растворителя [799]. Аналогичные условия нередко применяются в рамках кросс-сочетаний лабильных субстратов, в т. ч. природных соединений [819, 820, 826-829].

По прошествии 10 ч перемешивания исходного субстрата при комнатной температуре и в инертной атмосфере согласно стандартным условиям кросс-сочетания ТСХ контроль показал полное исчезновение **3.2b** (схема 3.11). Тщательный анализ данных <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии, проведённый для неочищенной реакционной смеси после удаления растворителя, выявил в ней наличие аминопропаргилового спирта **3.2a** и 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **3.3a** в молярном соотношении ~ 1:1, а также примесное содержание 2-незамещённого ТГИ **3.4a** в количестве, составляющем не более 5% от интенсивности любого из основных компонентов. Проведение реакции в диизопропилэтиламине или триэтиламине приводило к аналогичным результатам.

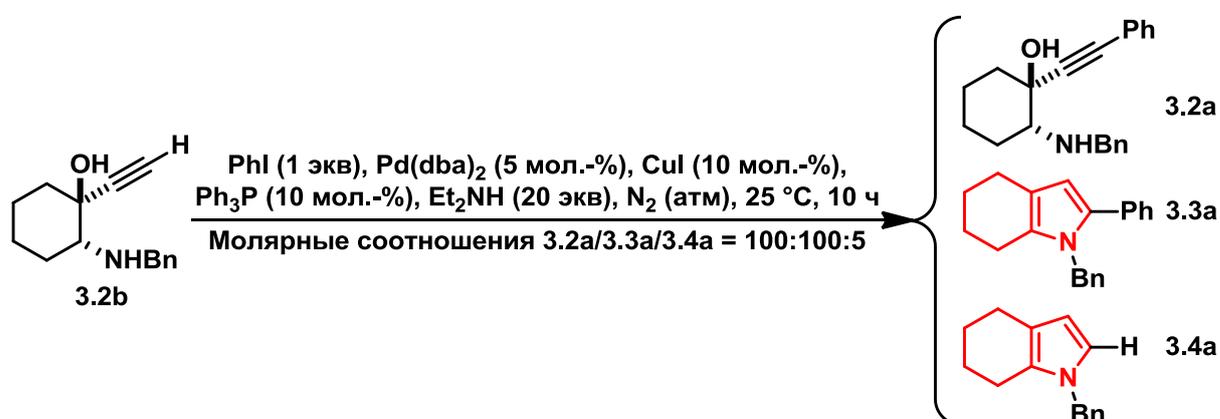


Схема 3.11. Кросс-сочетание по Соногашира терминального аминопропаргилового спирта **3.2b**.

Повторное изучение неочищенной реакционной смеси на следующий день выявило неожиданный результат. В соответствии с данными <sup>1</sup>H ЯМР и ВЭЖХ/МС анализов сигналы арилированного аминопропаргилового спирта **3.2a** полностью отсутствовали, тогда как

4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **3.3a** был обнаружен в качестве ключевого компонента. Основной причиной наблюдаемой количественной конверсии следует считать удаление растворителя, а также тесно связанные с этим факторы кратковременного увеличения температуры реакционной среды и продолжительного (в течение суток) выдерживания промежуточного продукта **3.2a** в присутствии возросших концентраций переходных металлов.

Основываясь на установленных закономерностях, мы предположили, что проведение сопутствующей кросс-сочетанию 5-эндо-диг циклизации при повышенной температуре должно приводить к желаемому продукту в *one-pot* режиме. Так, усовершенствованная методология предполагала первоначальное перемешивание реакционной смеси без нагрева в течение 10 ч, а затем, по исчезновении исходного аминопропаргилового спирта **3.2b**, дополнительное выдерживание при температуре кипения диэтиламина (~ 55 °С) на протяжении 8 ч. В результате разработанной *one-pot* процедуры 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **3.3a** был выделен после хроматографической очистки с выходом 75% (схема 3.12).

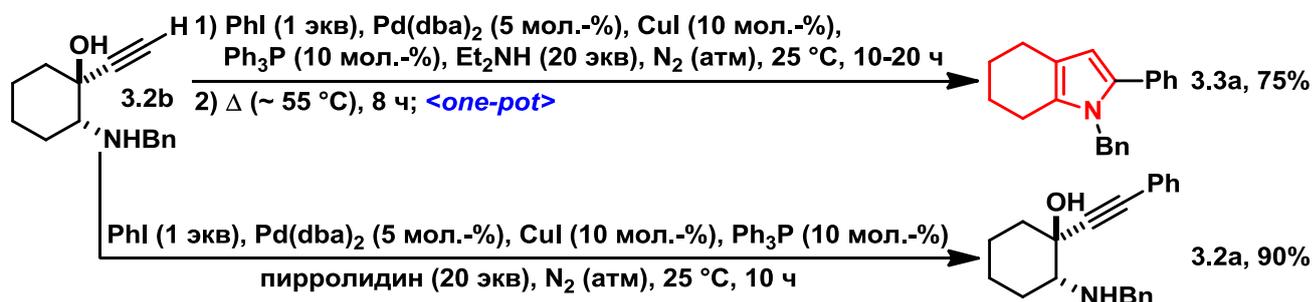


Схема 3.12. Оптимизированные условия проведения *one-pot* синтетической последовательности реакций кросс-сочетания по Соногашира и 5-эндо-диг циклизации.

Нестандартный результат был получен при замене диэтиламина на пирролидин – в качестве основного продукта был выделен аминопропаргиловый спирт **3.2a** (схема 3.12). В ходе эксперимента кросс-сочетание по Соногашира, так же, как и в предыдущей методологии, проводили в течение 10 ч при комнатной температуре. Анализ данных <sup>1</sup>H ЯМР показал наличие в спектре неочищенной реакционной смеси сигналов, принадлежащих исключительно аминопропаргиловому спирту **3.2a**; тетрагидроиндол **3.4a** присутствовал лишь в следовых количествах (3-4 мол.-%). Следует отметить, что, в отличие от случая с применением диэтиламина, нам не удалось осуществить значительную конверсию промежуточно образующегося **3.2a** в **3.3a** даже в условиях продолжительного нагревания при температуре кипения растворителя. На данном этапе причины ингибирования процесса циклизации в среде пирролидина остаются неустановленными.

Опираясь на вышеизложенные модельные исследования, в целях максимального расширения экспериментальных возможностей разрабатываемых методологий, а также для увеличения охватываемой ими субстратной базы и обеспечения наибольшей вариативности

предоставляемых продуктов, мы предложили три равноправных подхода к синтезу производных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **3.3**.

**Метод А:** *one-pot* синтетическая последовательность реакции кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов **3.2b,b'** и **3.2c-h** с разнообразными арилиодидами по Соногашира, сопровождаемой палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизацией промежуточных арилированных аминопропаргиловых спиртов. В результате были получены ТГИ **3.3a-x** (схема 3.13). В рамках первого направления нашей исследовательской работы данная методология служит ключевым инструментом, предназначенным для создания основной библиотеки *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** с широким диапазоном заместителей и максимальным уровнем структурного разнообразия.

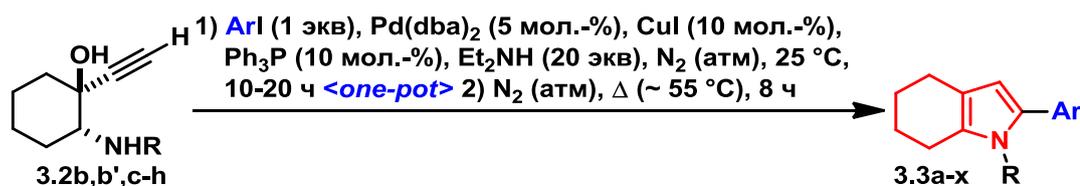


Схема 3.13. Синтез 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a-x** согласно *one-pot* Методу А.

**Метод В:** двухстадийная синтетическая последовательность, подразумевающая выделение промежуточно образующихся арилированных аминопропаргиловых спиртов **3.2a,a',i** (схема 3.14), и их дальнейшую Pd(II)-катализируемую 5-эндо-диг циклизацию согласно Методу С (схема 3.15). Данная методология применяется в тех редких случаях, когда в ходе проведения реакции по Методу А образуется значительное количество побочных неарилированных ТГИ **3.4a** или **3.4b**, хроматографически неотделимого от целевого продукта. В результате были получены 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.3a,b,i**.

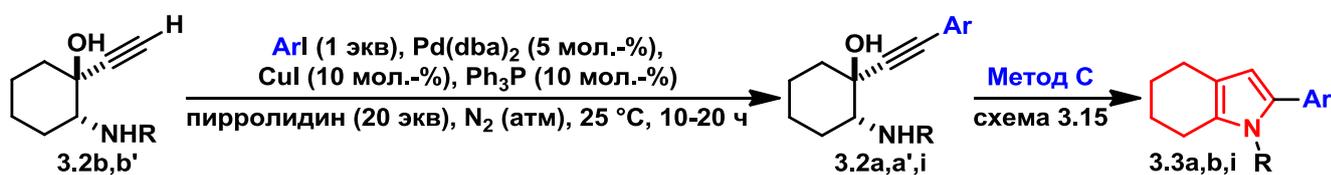


Схема 3.14. Синтез 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a,b,i** согласно двухстадийному Методу В.

**Метод С:** Pd(II)-катализируемая 5-эндо-диг циклизация аминопропаргиловых спиртов **3.2a,b,i** и **3.2a',b'**, завершающаяся образованием 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a,b,i** и **3.4a,b** соответственно (схема 3.15).

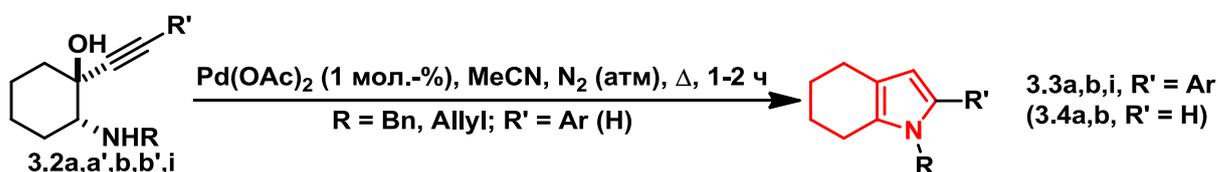
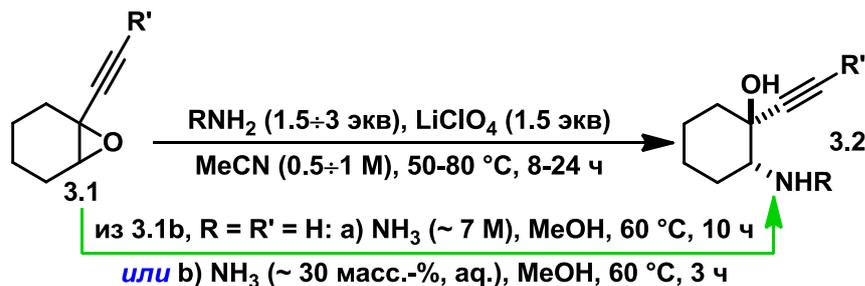


Схема 3.15. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a,b,i** и **3.4a,b** согласно Методу С.

Исходные аминопропаргиловые спирты были получены в соответствии с ранее разработанной и апробированной на примере **3.2a,a',b,b'** методологией (схема **3.2**) [170, 204, 210, 723]. Так, регио- и *транс*-стереоселективное LiClO<sub>4</sub>-катализируемое нуклеофильное раскрытие алкинилоксиранов **3.1** открыло доступ к субстратам **3.2a-h,a',b'**, необходимым в рамках дальнейшего формирования библиотек 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a-x** согласно **Методам А–С** (таблица **3.2**, опыты 1-5, 7-10). Следует отметить, что в случае *N*-незамещённого **3.2d** реакция раскрытия эпоксида **3.1b** проводилась в аммиачной среде (таблица **3.2**, опыт 6), тогда как кросс-сочетание **3.2b** по Соногашира (**Метод В**) приводило к аминопропаргиловому спирту **3.2i** (таблица **3.2**, опыт 11; таблица **3.3**, опыт 9). Остальные исходные соединения **3.2j-o** (таблица **3.2**, опыты 12-17) были задействованы позднее в ходе синтеза 2-незамещённых ТГИ **3.4a-j** **Методом D** (см. раздел **3.2.1**, таблица **3.4**).

**Таблица 3.2.** Общая методика (ОМ I)<sup>1</sup> получения исходных аминопропаргиловых спиртов **3.2a-о,а',b'**, применяемых в синтезе 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a-y** и **3.4a-j** согласно Методам А–С (данный раздел) и D (см. раздел 3.2.2) соответственно.



Опыт	Эпоксид <b>3.1</b> , R'	Первичный амин (RNH <sub>2</sub> ), R	Аминопропаргиловый спирт <b>3.2</b>	Выход, %
1	<b>3.1a</b> , Ph	Bn	<b>3.2a</b>	78
2	<b>3.1a</b> , Ph	Allyl	<b>3.2a'</b>	87
3	<b>3.1b</b> , H	Bn	<b>3.2b</b>	91
4	<b>3.1b</b> , H	Allyl	<b>3.2b'</b>	89
5	<b>3.1b</b> , H	(4-F)-Ph	<b>3.2c</b>	76
6 <sup>2</sup>	<b>3.1b</b> , H	H	<b>3.2d</b>	61-63
7	<b>3.1b</b> , H	Me(CH)Ph ( <i>S/RS</i> )	<b>3.2e</b> (смесь 2/4 диастереомеров)	83
8 <sup>3</sup>	<b>3.1b</b> , H	Me(CH)CO <sub>2</sub> Et ( <i>S/RS</i> )	<b>3.2f</b> (смесь 2/4 диастереомеров)	47
9 <sup>3</sup>	<b>3.1b</b> , H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	<b>3.2g</b>	71
10 <sup>3</sup>	<b>3.1b</b> , H	Me(CH)CONH <sub>2</sub> ( <i>RS</i> )	<b>3.2h</b> (смесь 4 диастереомеров)	38
11	Кросс-сочетание по Соногашира согласно Методу В (см. таблицу 3.3, опыт 9)			
		Аминопропаргиловый спирт <b>3.2b</b> (опыт 3)	<b>3.2i</b>	82
12	<b>3.1c</b> , SiMe <sub>3</sub>	Bn	<b>3.2j</b>	83
13	<b>3.1b</b> , H	(3,4-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>3.2k</b>	78
14	<b>3.1b</b> , H	(4-MeO)-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>3.2l</b>	81
15 <sup>3</sup>	<b>3.1b</b> , H	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>3.2m</b>	86
16 <sup>3</sup>	<b>3.1b</b> , H	(6-Br-(3,4-OCH <sub>2</sub> O))-PhCH <sub>2</sub>	<b>3.2n</b>	56
17	<b>3.1b</b> , H	(2-I-4,5-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>3.2o</b>	40

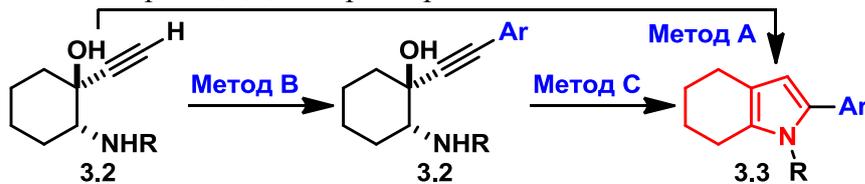
<sup>1</sup> Подробная синтетическая процедура LiClO<sub>4</sub>-катализируемого нуклеофильного раскрытия алкинилоксиранов **3.1** первичными аминами представлена в разделе 4.1.2 (Общая Методика I).

<sup>2</sup> Аминопропаргиловый спирт **3.2d**, в порядке исключения, был получен нуклеофильным раскрытием эпоксиды **3.1b** в аммиачной основной среде (см. схему выше и раздел 4.1.2).

<sup>3</sup> Первичный амин в форме свободного основания был получен из соответствующего гидрохлорида непосредственно перед проведением реакции (см. разделы 4.1.1 и 4.1.2).

Ниже в **таблице 3.3** приведены выходы 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3а-х**, полученных в ходе настоящей работы согласно **Методам А-С**.

**Таблица 3.3.** Синтез 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3а-х** согласно **Методам А-С**.



Опыт	Аминопропаргиловый спирт 3.2, R	Ar (ArI)	2-Арил-ТГИ 3.3	Метод получения: выход, %
1	3.2b, Bn	Ph	3.3a	A: 75 C <sup>1</sup> : 63; (B + C): 57
2	3.2b', Allyl	Ph	3.3b	A <sup>2</sup> : 75 (+ 20 мол.-% 3.4b) B <sup>3</sup> : 73; C <sup>1</sup> : 87
3	3.2b, Bn	(4-NO <sub>2</sub> )-Ph	3.3c	A: 93
4	3.2b, Bn	(3-CO <sub>2</sub> H-5-CO <sub>2</sub> Me)-Ph	3.3d	A: 78 (7) <sup>4</sup>
5	3.2b, Bn	3-пиридил	3.3e	A: 78
6	3.2b, Bn	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	3.3f	A: 75
7	3.2b, Bn	(4-MeO)-Ph	3.3g	A: 85 <sup>5</sup>
8	3.2b, Bn	(4-NH <sub>2</sub> )-Ph	3.3h	A: 77
9	3.2b, Bn	(2-CF <sub>3</sub> )-Ph	3.3i	A <sup>2</sup> : 74 (+ 20 мол.-% 3.4a) (B + C): 49
10	3.2b, Bn	(2-CN)-Ph	3.3j	A: 59
11	3.2b, Bn	(2-MeO)-Ph	3.3k	A: 72
12	3.2b, Bn	(2-OH)-Ph	3.3l	A: 40 <sup>5</sup>
13	3.2b, Bn	(2-Br)-Ph	3.3m	A <sup>2</sup> : 34 (+ < 5 мол.-% 3.4a)
14	3.2b, Bn	(2,4,6-Me <sub>3</sub> )-Ph	3.3n	A <sup>2</sup> : 0 (30 масс.-% 3.3n + 60 масс.-% 3.4a)
15	3.2c, (4-F)-Ph	Ph	3.3o	A: 92
16	3.2d, H	Ph	3.3p	A: 17
17	3.2e, Me(CH)Ph	Ph	3.3q	A: 91 (S, ee = 99%)
18	3.2e, Me(CH)Ph	(4-NO <sub>2</sub> )-Ph	3.3r	A: 89 (S, ee = 99%)
19	3.2e, Me(CH)Ph	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	3.3s	A: 88 (S, ee = 99%)
20	3.2f, Me(CH)CO <sub>2</sub> Et	Ph	3.3t	A: 83 (S, ee = 50%)
21	3.2f, Me(CH)CO <sub>2</sub> Et	(4-NO <sub>2</sub> )-Ph	3.3u	A: 71 (S, ee = 32%)
22	3.2f, Me(CH)CO <sub>2</sub> Et	(3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	3.3v	A: 89 (S, ee = 57%)
23	3.2g, CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	Ph	3.3w	A: 76
24	3.2h, Me(CH)CONH <sub>2</sub>	Ph	3.3x	A: 65

<sup>1</sup> Для циклизации согласно **Методу С** в качестве исходных соединений были использованы аминопропаргиловые спирты **3.2а** (опыт 1), **3.2а'** (опыт 2) и **3.2i** (опыт 9). См. также **схему 3.2**.

<sup>2</sup> Целевой 2-арил-ТГИ **3.3** был получен в виде смеси с соответствующим хроматографически неотделимым ТГИ **3.4**.

Таблица 3.3. Продолжение

<sup>3</sup> При проведении реакции согласно **Методу В** арилированный аминопропаргиловый спирт **3.2a'** не может быть выделен, поскольку его *5-эндо-диг* циклизация протекает даже при комнатной температуре с образованием ТГИ **3.3b** (см. раздел 4.1.3).

<sup>4</sup> Выход в скобках соответствует аналитически чистому образцу, полученному кристаллизацией хроматографически выделенного **3.3d** (см. раздел 4.1.3).

<sup>5</sup> Требовалась вакуумная отгонка избыточного арилиодида (см. раздел 4.1.3).

В целях формирования максимально разнообразной библиотеки на основе 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** было решено, в первую очередь, варьировать арильный заместитель в положении С<sub>(2)</sub> ТГИ на примере модельного субстрата – аминопропаргилового спирта **3.2b** (таблица 1, опыт 3).

Хорошо известно, что скорость протекания реакций кросс-сочетания напрямую зависит от кинетики процесса окислительного присоединения (см. стадию **C→D** механизма реакции Соногашира, представленного на **схеме 3.6**). Так, внедрение палладия по связи С-І в случае наиболее электрооакцепторного из всех применяемых арилиодидов – 4-нитро-иодбензола, происходило с наибольшей эффективностью, что закономерно сказывалось на выходе соответствующего ТГИ **3.3c**, оказавшегося выше средних значений (93%, **таблица 3.3**, опыт 3). С другой стороны, исходя из данных **таблицы 3.3** можно сделать вывод, что выходы тетрагидроиндолов опосредованно зависят от электронной природы функциональных групп в арилиодидах (**таблица 3.3**, опыты 3-14). Более того, ТГИ, обладающие донорными заместителями, были получены с сопоставимо высокой результативностью.

Невозможность эффективной очистки и выделения аналитического образца с высоким выходом после хроматографии, в случае **3.3d** связана скорее с индивидуальными особенностями как арилиодида, так и конечного тетрагидроиндола, содержащего в своей структуре свободную карбоксильную группу (**таблица 3.3**, опыт 4).

Следует отметить, что стерические факторы, в отличие от электронных, оказывают существенное влияние на синтетический результат. В то время как выходы *пара*- и *мета*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3c-h** превышали 70% (**таблица 3.3**, опыты 3-8), для *орто*- ТГИ **3.3i-n** они в среднем составляли 40-50% (**таблица 3.3**, опыты 9-14).

Согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии, тетрагидроиндол **3.3i**, полученный **Методом А**, содержал ~ 20 мол.-% хроматографически неотделимого 2-незамещённого **3.4b** (**таблица 3.3**, опыт 9). Данный факт предоставил замечательную возможность для испытания предложенной ранее двухстадийной методологии (**Методы В + С**, **схема 3.14**). В первую очередь, было осуществлено арилирование **3.2b**, приводящее к образованию аминопропаргилового спирта **3.2i**

с выходом 82% (**Метод В**). Дальнейшая циклизация выделенного в чистом виде **3.2i** завершалась формированием требуемого ТГИ **3.3i** (**Метод С**, 60%; **В + С**, 49%). При этом суммарная эффективность комбинированного подхода была сопоставима с результатами синтеза *орто*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов согласно *one-pot* процедуре (**Метод А**).

Более высокий выход, соизмеримый с *para*- замещёнными субстратами и наблюдаемый в случае ТГИ **3.3k** (**таблица 3.3**, опыт 11), может быть связан с донорной природой *орто*- метоксигруппы, способствующей специфическому комплексообразованию между палладиевым катализатором и соответствующим арильным остатком и, предположительно, ускоряющей стадию восстановительного элиминирования в стабилизированном комплексе (**E→F**, **схема 3.6**) [781].

Преобладающая скорость окислительного присоединения (стадия **C→D**, **схема 3.6**) палладия(0) к арилидидам, по сравнению с арилбромидами, позволяет с некоторой степенью селективности получить *орто*- бромзамещённый тетрагидроиндол **3.3m** (**таблица 3.3**, опыт 13). Низкий выход продукта реакции, вероятно, связан как со стерическими факторами, так и с возможностью протекания побочных процессов, диктуемых наличием менее активной бромидной функции.

Самым ярким примером, демонстрирующим превалирующий вклад стерических факторов в результат превращения, послужила попытка синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **3.3n** (**таблица 3.3**, опыт 14). Так, ТГИ **3.3n** удалось получить с низким выходом лишь в виде смеси с преобладанием неотделимого соответствующего 2-незамещённого **3.4b**. Более того, в ходе хроматографической очистки была регенирирована большая часть непрореагировавшего исходного иодомезителена.

По завершении исследований, направленных на варьирование арильной функции в положении C<sub>(2)</sub> 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, было решено сосредоточить наши дальнейшие усилия на обогащении круга потенциальных заместителей при атоме азота. В целях расширения области применения наиболее эффективного и препаративно востребованного *one-pot* **Метода А** в качестве исходных соединений были выбраны аминопропаргильные спирты **3.2b',c-h**, получение которых было рассмотрено выше (см. **таблицу 3.2**, опыты 2, 5-10). Иодбензол был использован как модельный арилиодид, природа пространственно-электронных факторов которого, предположительно, оказывает наименьшее влияние на результат реакции кросс-сочетания по Соногашира. Так, были синтезированы целевые 2-фенил-ТГИ **3.3b,o-q,t,w,x** (**Метод А**, **таблица 3.3**, опыты 2, 15-17, 20, 23, 24). Следует отметить, что спектральные характеристики соединений **3.3o-q** соответствовали представленным в литературе данным (см. **раздел 4.1.3**) [139, 210, 674, 675].

При использовании **Метода А** 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол **3.3b** может быть получен лишь в составе смеси, содержащей ~ 20 мол.-% соответствующего хроматографически неотделимого 2-незамещённого ТГИ **3.4b** (согласно данным <sup>1</sup>N ЯМР спектроскопии, **таблица 3.3**, опыт 2). Замена синтетической методологии на альтернативную позволяет избежать формирования побочного тетрагидроиндола **3.4b** (**Метод В**). Особого внимания заслуживает факт образования целевого ТГИ **3.3b** при комнатной температуре (см. **раздел 4.1.3**). При этом промежуточный аминопропаргиловый спирт **3.2a'** не может быть выделен, поскольку в условиях реакции Соногашира продукт кросс-сочетания претерпевал спонтанную 5-эндо-диг циклизацию без необходимости применения повышенных температур, как того подразумевают **Методы А, С**.

Протекание побочных процессов неустановленной природы оказывало существенное влияние на эффективность получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **3.3p**, тогда как выходы предоставляемых **Методом А** ТГИ **3.3o,w,x** были соизмеримы или даже превосходили результат синтеза модельного субстрата **3.3a**.

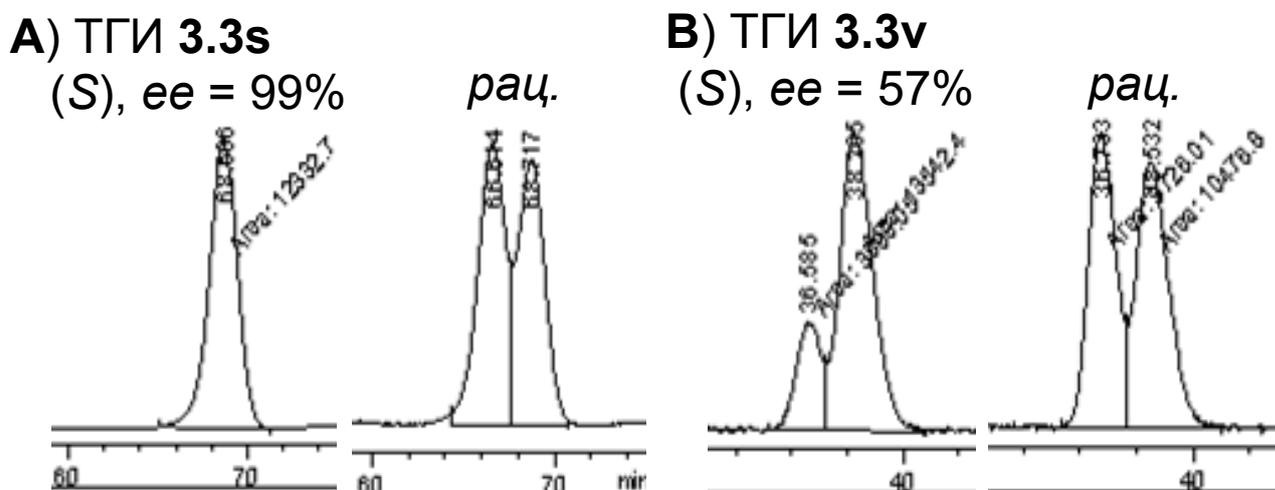
Интерпретация результатов работы по обогащению круга заместителей при атоме азота (**таблица 3.3**, опыты 1, 2, 15-17, 20, 23, 24), позволяет сделать вывод о том, что аминопропаргиловые спирты **3.2**, содержащие алкильные (аллильный, бензильный и фенэтильный) и арильные функции или снабжённые остатками аминокислот и их производных, показывают сопоставимо высокую эффективность и применимы в достаточно широком диапазоне в рамках синтеза библиотек 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3**. В то же время *N*-незамещённые субстраты, как отмечалось выше на примере **3.2d** (**таблица 3.3**, опыт 16), в условиях получения ТГИ согласно **Методу А** проявляют низкую стабильность, приводящую к побочным продуктам и, как следствие, неудовлетворительным выходам.

На последнем этапе нашей работы мы предприняли попытку синтеза оптически активных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3q-v**, имеющих хиральный заместитель при атоме азота (**Метод А**, **таблица 3.3**, опыты 17-22). В качестве исходных субстратов были задействованы аминопропаргиловые спирты **3.2e,f** – производные (*S*)-(1-фенил)этиламина и этил (*S*)-аланината соответственно (см. **таблицу 3.2**, опыты 7 и 8), выделенные в виде эквимолярной смеси 2 диастереомеров (4 диастереомеров при проведении реакции с участием рацемических первичных аминов) в рамках стандартной процедуры LiClO<sub>4</sub>-катализируемого нуклеофильного раскрытия алкинилоксирана **3.1b**. Следует отметить, что эффективность превращения, в случае **3.2e** достигавшая 83%, была сопоставима с результатами, полученными для *N*-бензильных аналогов **3.2a,b** (см. **таблицу 3.2**, опыты 1 и 3). Несмотря на успешно реализованные на примере более комплексных структур литературные прецеденты [858], выход **3.2f** был существенно ниже средних значений, что можно объяснить протеканием в условиях реакции конкурирующих процессов, таких как димеризация нестабильного в форме свободного основания этилаланината

или потенциальная эпимеризация соединений, снабжённых аланиновым остатком. Более того, увеличение числа эквивалентов перхлората лития и/или эфира аминокислоты, равно как и варьирование температурно-временного режима не приводило к видимым улучшениям.

Выбор каплинг-партнёров для предстоящего согласно **Методу А** кросс-сочетания базировался на наиболее хорошо зарекомендовавших себя с синтетической точки зрения арилиодидах (**таблица 3.3**, опыты 1, 3 и 6), ко всему прочему содержащих репрезентативные и диаметрально противоположные по своей электронной природе функции: нейтральный фенил, акцепторный *para*-нитрофенил и, наконец, донорный 5-(1,3-бензодиоксол).

Дальнейшее образование 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3q-v** происходило с ожидаемо высокими выходами (**Метод А**, **таблица 3.3**, опыты 17-22). Все соединения проявляли оптическую активность (см. значения углов вращения –  $[\alpha]_D^{25}$  в **разделе 4.1.3**, **рисунок 3.1**), однако вопрос сохранения стереохимической информации в заместителе при атоме азота оставался открытым.



**Рисунок 3.1.** Хроматограммы оптически активных соединений в сравнении с соответствующими рацематами: **A)** (*S*)-**3.3s** ( $[\alpha]_D^{25} = -63.8$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$  M), *ee* = 99%) и *рац.*-**3.3s**, колонка Chiralcel OD-RH, элюент  $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN}$  (1:1),  $t_R$  (мажор.) = 68.7 мин,  $t_R$  (минор.) = 66.6 мин;

**B)** (*S*)-**3.3v** ( $[\alpha]_D^{25} = -77.2$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1$  M), *ee* = 57%) и *рац.*-**3.3v**, колонка Chiralpak AD-RH, элюент  $\text{H}_2\text{O} - \text{MeCN}$  (3:2),  $t_R$  (мажор.) = 38.3 мин,  $t_R$  (минор.) = 36.6 мин.

Несмотря на то, что исходные аминопропаргиловые спирты **3.2e,f** получены в виде эквимольных диастереомерных смесей, данный факт не должен был повлиять на финальный результат их предстоящего превращения в ТГИ, при котором оба присутствующих в циклогексановом кольце стереоцентра исчезали по завершении циклизации. Таким образом, применение алкинилоксирана **3.1b** в рацемической форме не могло сказаться на показателях энантиомерного избытка (*ee*) продуктов при условии отсутствия эпимеризационных процессов, затрагивающих хиральный центр в составе первичного амина на протяжении всей синтетической

последовательности. Более того, для предотвращения негативных эффектов, связанных с вводимым в реакцию нуклеофильного раскрытия этил (*S*)-аланинатом, его оптическая чистота была подтверждена методом ВЭЖХ/МС с использованием хиральной неподвижной фазы. Так, величина *ee*, измеренная для *N*-бензоильного производного при сопоставлении с соответствующим рацематом превышала 99%.

Анализ показателей энантиомерного избытка для полученных ранее 2-арил-ТГИ **3.3q-v** был осуществлён методом ВЭЖХ/МС с применением хиральной неподвижной фазы. При сопоставлении с соответствующими рацемическими образцами, синтезированными согласно отработанной ранее методологии, было показано, что эпимеризация наблюдается только в случае 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3t-v**, снабжённых аланиновым остатком (таблица 3.3, опыты 20-22; рисунок 3.1В, на примере **3.3v**), тогда как производные на основе (*S*)-(1-фенил)этиламина **3.3q-s** были сформированы в оптически чистом виде (таблица 3.3, опыты 17-19; рисунок 3.1А, на примере **3.3s**).

Поскольку в случае получения 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3t-v** (таблица 3.3, опыты 20-22) в рамках синтетической последовательности применялась диастереомерная смесь аминокпропаргильных спиртов **3.2f**, было неясно протекает ли эпимеризация в момент раскрытия эпоксида **3.1b** оптически активным этиловым эфиром L-аланина или же в ходе дальнейшей *one-pot* комбинации реакций кросс-сочетания и 5-эндо-диг циклизации. В целях достижения лучшего понимания побочных процессов, в нашей группе был осуществлён контрольный эксперимент с участием в качестве исходного соединения энантиомерно чистого алкинилоксирана (+)-**3.1b** (схема 3.16) [859].

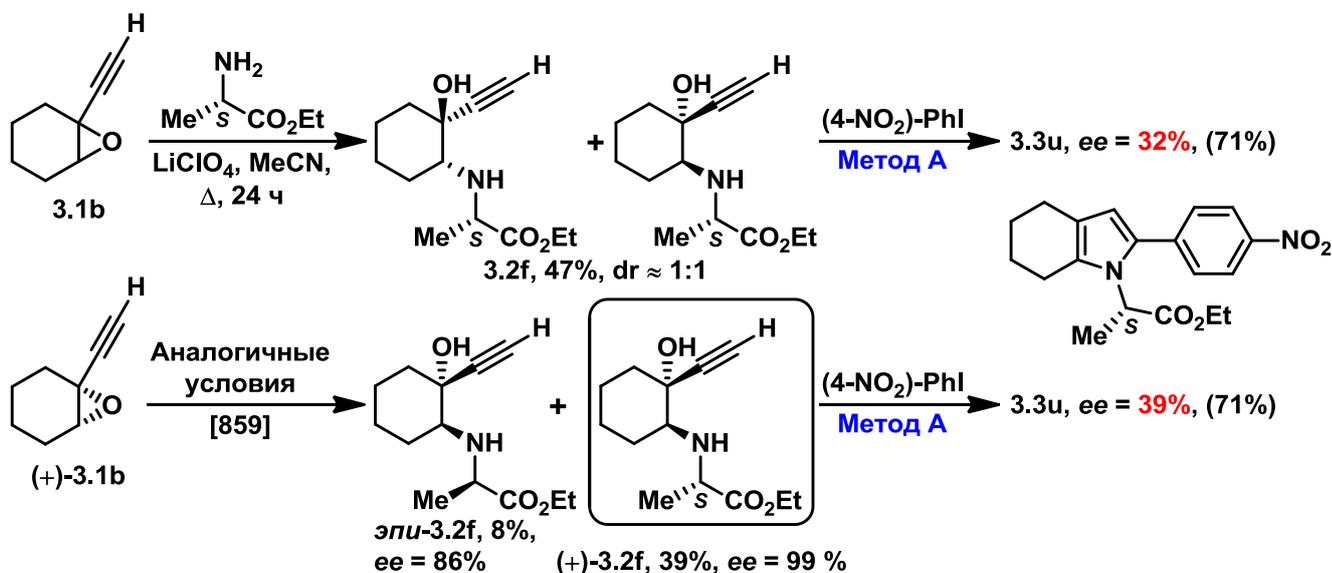


Схема 3.16. Сопоставление результатов рацемической и энантиомерной последовательностей на примере получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола **3.3u** [859].

Так, нуклеофильное раскрытие в аналогичных для рацемического субстрата условиях сопровождалось минимальной стереохимической эрозией, что позволяло после хроматографической очистки выделить в индивидуальном виде энантиомер (+)-**3.2f**. Напротив, использование стандартного *one-pot* **Метода А** на примере ТГИ **3.3u** приводило к значительным потерям в величине *ee*, практически идентичным наблюдаемым в ходе трансформации диастереомерной смеси **3.2f** (см. **таблицу 3.3**, опыт 21 и **схему 3.16**). Данный факт свидетельствует о чрезвычайной лабильности  $\alpha$ -аланинового остатка, легко подвергающегося эпимеризации даже в слабоосновной среде.

В ходе контрольного эксперимента мы установили, что эрозия стереохимической информации протекает на обеих стадиях синтетической последовательности. И если в случае нуклеофильного раскрытия эпимеризация сводилась к минимуму, что было зафиксировано на примере оптически активного алкинилоксирана (+)-**3.1b**, то в рамках *one-pot* **Метода А** побочные процессы обеспечивали схожие результаты как для диастереомерной смеси **3.2f**, так и для выделенного в индивидуальной форме энантиомера аминокпропаргилового спирта (+)-**3.2f** (**схема 3.16**) [859]. Таким образом, было показано, что разработанная методология в существующем виде непригодна для получения энантиомерно чистых производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, содержащих фрагмент  $\alpha$ -аминокислоты.

### **3.1.7. Разработка Методов А–С как результат поиска оригинальных и эффективных стратегий синтеза производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола**

Подводя итоги первого этапа наших исследований, в первую очередь следует отметить, что нам удалось адаптировать побочное внутримолекулярное гидроаминирование, наблюдаемое в ходе трансформаций аминокпропаргиловых спиртов **3.2** (**схема 3.1А** и **В**) [723, 724], и разработать на его основе оригинальную стратегию получения производных ТГИ. Так, с учётом литературного прецедента [731] были предложены оптимальные условия осуществления Pd(II)-катализируемой 5-*эндо-диг* циклизации, завершающейся образованием 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** и **3.4** (8 примеров, **Метод С**: **схема 3.2** и **таблица 3.3**) [170, 210].

Хотя нуклеофильное раскрытие алкинильных эпоксидов **3.1a,b** первичными аминами различной природы (в т. ч. с асимметрическим центром) и обеспечивало диверсификацию функциональных групп при атоме азота в довольно широком диапазоне (**таблица 3.2**), разработанная методология всё же не была лишена значительного недостатка, заключающегося в неудобстве модификации ароматического заместителя в C<sub>(2)</sub>-положении пиррольного **кольца А**. Так, каждый случай требовал индивидуального и многостадийного формирования арилированных исходных субстратов: лабильных алкинилоксиранов **3.1** и соответствующих им аминокпропаргиловых спиртов **3.2**. Несмотря на то, что стратегии синтеза ТГИ представлены

целым рядом разнообразных – классических и современных, подходов (см. **литературный обзор, раздел 2**), до недавнего момента почти не существовало надёжных и эффективных способов получения производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, позволяющих в наименьшее количество практических операций варьировать функциональное окружение соединений.

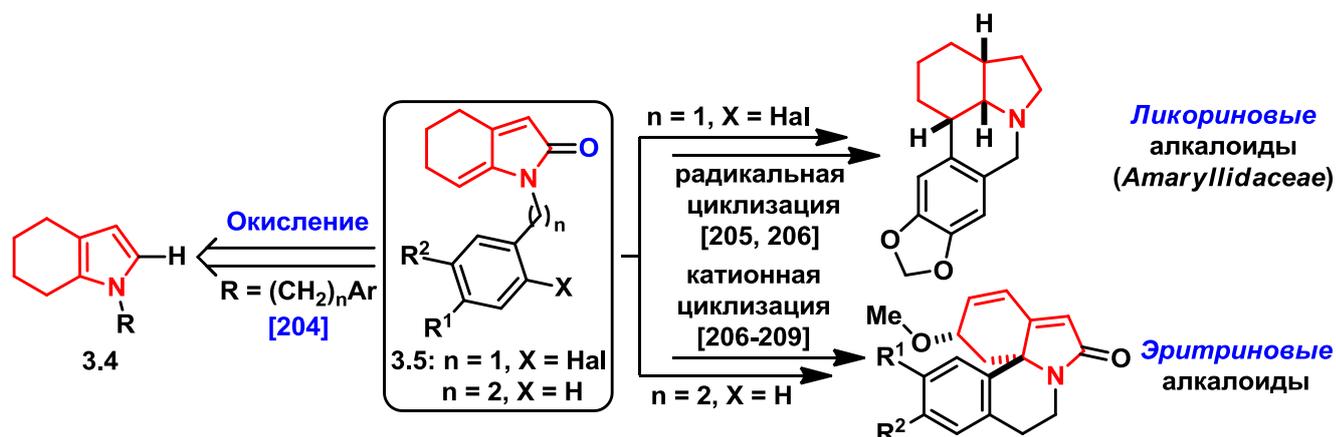
Наш вклад в создание таких максимально гибких, универсальных и в то же время экспериментально привлекательных стратегий состоял в разработке трёх равноправных подходов к синтезу 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3 (Методы А–С, таблица 3.3)**. В рамках ключевого **Метода А (схема 3.13)**, обеспечивающего наиболее эффективное варьирование арильной функции в положении C<sub>(2)</sub> ТГИ, была осуществлена двухстадийная *one-pot* последовательность реакций, основанная на кросс-сочетании терминальных аминопропаргиловых спиртов **3.2** с арил иодидами по Соногашира и сопровождаемая палладий-катализируемой 5-эндо-*диг* циклизацией промежуточного продукта [170]. Данная методология позволяет избежать применения дорогостоящих катализаторов, тогда как мягкость условий протекания процесса гарантирует высокий уровень толерантности к широкому кругу заместителей не только при атоме азота, но и в арильном остатке, охватывая amino-, нитро-, карбокси-, циано-, гидрокси- и бром- производные. Вышеперечисленные особенности подтверждают общий характер превращения, а в комбинации с масштабируемостью вплоть до граммовых количеств делают его незаменимым инструментом в оперативной подготовке целых серий соединений, наилучшим образом удовлетворяющих запросам медицинской химии.

В конечном итоге в рамках первого направления исследований посредством **Методов А–С** были синтезированы более 20 примеров ТГИ (**таблица 3.3**). На основе полученных *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов была сформирована библиотека малых молекул, обладающая необходимым уровнем структурного разнообразия в целях обеспечения результативности последующих биологических испытаний (**раздел 3.3**) [169].

### **3.2. Расширение области применения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов как ценных интермедиатов в синтезе *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов**

Как было показано ранее (см. **раздел 1.1**), 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольный мотив представлен широчайшей палитрой вторичных метаболитов и соединений естественного происхождения (см. **рисунки 1.3-1.5**). Более того, производные ТГИ нередко востребованы как ценные интермедиаты в полном синтезе разнообразных алкалоидов и лекарственных препаратов на основе индольного каркаса (см. **схему 1.1**). Согласно поставленным целям, следующий этап настоящей работы был ориентирован на обогащение области применения тетрагидроиндолов в качестве стартовых точек на пути к сложным природным объектам. Так, в рамках второго направления наших исследований было выдвинуто предположение о том, что окислительная

трансформация 2-незамещенных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4** может быть задействована в получении 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **3.5** – ключевых унифицированных субстратов, активно используемых в литературе для создания двух крупных классов алкалоидов *Эритринового* [206-209] и *Ликоринового* [205, 206] типов (схема 3.17) [204].



**Схема 3.17.** 2-Незамещенные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.4** как потенциальные исходные субстраты в полном синтезе *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов.

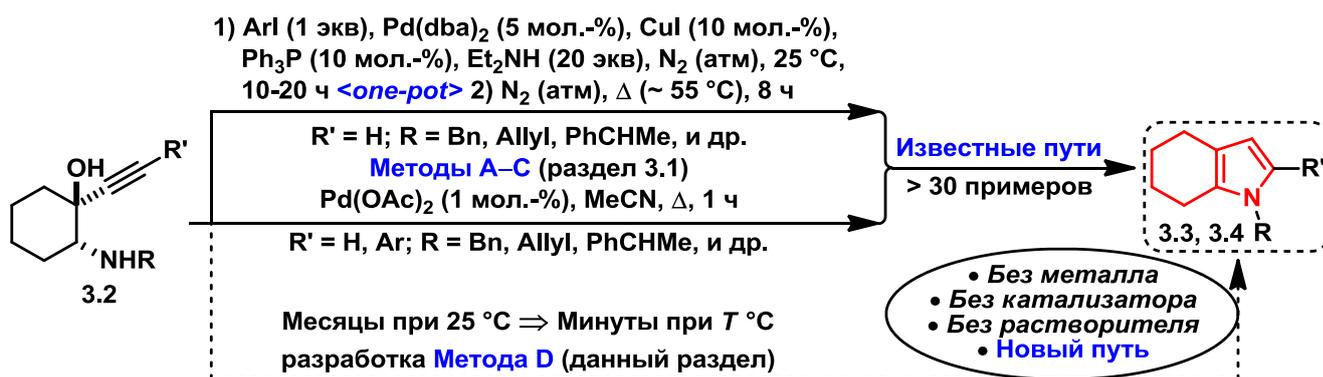
### 3.2.1. Разработка термической *metal-free* 5-эндо-диг циклизации как альтернативной стратегии синтеза 2-незамещенных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (Метод D)

Тетрациклические алкалоиды *Эритринового* и *Ликоринового* типов составляют два обширных класса природных соединений. Члены этих семейств проявляют внушительный спектр биологических свойств, а также ряд фармакологических эффектов. *Эритрины*, к примеру, обладают седативно-снотворным, гипотензивным, противоастматическим, спазмолитическим, противоопухолевым и мочегонным действием, а также оказывают влияние на центральную нервную систему (ЦНС) [860]. *Ликорины*, в свою очередь, демонстрируют противораковую, противовирусную, антибактериальную, противогрибковую, антипаразитарную и противосудорожную активность, а также выступают в роли ингибиторов ацетилхолинэстеразы, применяемых в лечении болезни Альцгеймера, анальгетиков и антидепрессантов [861]. Равный, если не превосходящий интерес привлекает к себе претенциозная структура их полициклических каркасов. Так, целая плеяда стратегий синтеза таких субстратов разрабатывалась с всё возрастающей интенсивностью на протяжении последних 50 лет.

Согласно литературным источникам, оба класса природных соединений могут быть получены из общего интермедиата – 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-она **3.5**. В случае *Ликориновых* структур: n = 1, X = Hal [205, 206], тогда как для *Эритриновых*: n = 2, X = H [206-209] (схема 3.17). Эти индолы, согласно озвученной выше гипотезе, могут рассматриваться в качестве окисленных форм 2-незамещенных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4**.

Несмотря на то, что 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы могут быть легко преобразованы в индолы посредством окисления циклогексанового кольца **B** (см. **раздел 1.1**, **схему 1.1**), нам было весьма неясно, может ли быть также свободно осуществлена их окислительная трансформация в необходимые индолы **3.5** по другому ядру – пиррольному циклу **A**. Тем не менее попытки синтеза упомянутых выше алкалоидов следовало начинать именно с разработки эффективного метода получения исходных ТГИ **3.4**.

В предыдущем **разделе 3.1** подробно представлены результаты разработки оригинальных стратегий синтеза производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола, содержащих различные функциональные группы как в положении C<sub>(2)</sub>, так при атоме азота (в т. ч. хиральные фрагменты). Ключевой двухступенчатый *one-pot* подход к 2-арил-ТГИ **3.3** носит общий характер и легко масштабируется, что позволяет получать граммовые количества целевых продуктов в высокоэффективной манере (**схема 3.18**, верхний путь: **раздел 3.1.6**, **таблица 3.3**, **Методы А, В + С**). С другой стороны, тетрагидроиндолы **3.3** и **3.4** могут быть сформированы непосредственно в рамках Pd(II)-катализируемой 5-эндо-диг циклизации (**схема 3.18**, средний путь: **раздел 3.1.1**, **схема 3.2**, а также **раздел 3.1.6**, **таблица 3.3**, **Метод С**). К сожалению, выходы таких превращений в случае C<sub>(2)</sub>-незамещённых ТГИ **3.4** (R' = H, **схема 3.18**) далеки от количественных. Более того, следует принимать во внимание, что 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.4** представляют собой чрезвычайно лабильные субстраты, легко окисляющиеся на воздухе при продолжительном хранении или во время хроматографической очистки.



**Схема 3.18.** Пути синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.3** и **3.4** (**Методы А–D**).

Интересное наблюдение было сделано в ходе длительного хранения аминопропаргилового спирта **3.2b** (R = Bn, R' = H) как в виде раствора в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, так и в неразбавленной форме. Следует отметить, что анализы образцов (ТСХ и <sup>1</sup>H ЯМР) показали присутствие значительных количеств соответствующего ТГИ **3.4b**. Заинтересовавшись этим фактом, мы задались вопросом, можно ли применить это превращение в препаративном масштабе и, принимая во внимание лабильность таких продуктов, подобрать достаточно мягкие условия проведения эксперимента в целях уменьшения времени протекания реакции от нескольких

месяцев до нескольких минут и получения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4** с высокими выходами (**схема 3.18**, нижний путь: разработка **Метода D**).

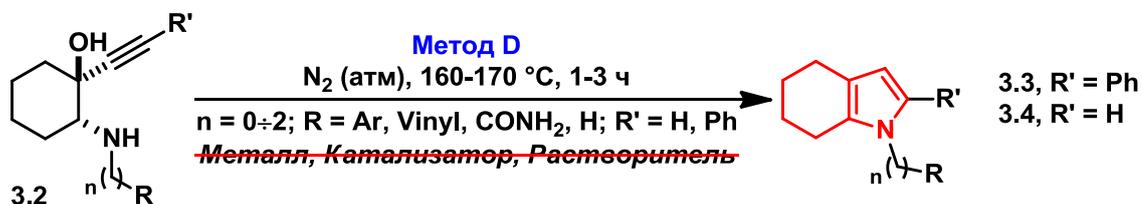
Действительно, простое нагревание аминопропаргилового спирта **3.2b** в неразбавленном виде в герметизированной стеклянной виае при 140 °С (температура масляной бани) приводило к возникновению конденсата воды на стенках сосуда в течение первых нескольких минут. По прошествии приблизительно 30 мин ТСХ-контроль показывал почти полное исчезновение исходного **3.2b**. Дальнейшая оптимизация условий проведения реакции выявила необходимость исключения воздуха из реакционной среды. В большинстве случаев для достижения максимальной конверсии соединения **3.2** выдерживали при температуре 160-170 °С на протяжении 1-3 ч. Результаты термической 5-эндо-диг циклизации, осуществлённой на различных субстратах согласно разработанному **Методу D**, представлены ниже (**таблица 3.4**). Исходные аминопропаргиловые спирты **3.2** были получены в граммовых количествах, следуя ранее описанной методологии (см. **раздел 3.1.6**, **таблицу 3.2**, опыты 1-6, 9, 12-17).

Анализ представленных в **таблице 3.4** данных показал, что большинство 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов было получено в диапазоне от хороших до высоких выходов, которые в случае *N*-бензил-ТГИ **3.3a** и **3.4a** были выше для термической, нежели чем для Pd(II)-катализируемой циклизации (**Метод D**: **таблица 3.4**, опыты 1 и 4; против **Метода C**: **раздел 3.1.6**, **таблица 3.3**, опыт 1 и **раздел 3.1.1**, **схема 3.2** соответственно). В то же время снабжённые аллильным остатком соединения **3.3b** и **3.4b** демонстрировали противоположные результаты (**Метод D**: **таблица 3.4**, опыты 2 и 5; против **Метода C**: **раздел 3.1.6**, **таблица 3.3**, опыт 2 и **раздел 3.1.1**, **схема 3.2** соответственно). Низкая реакционная способность, проявляемая силилированным аминопропаргиловым спиртом **3.2j** независимо от выбранных условий (**таблица 3.4**, опыт 3, **Методы C и D**), была предсказуема и согласовалась с литературными прецедентами для таких субстратов [170, 862]. Неудовлетворительная эффективность превращения, наблюдаемая в ходе 5-эндо-диг замыкания *N*-незамещённого аминопропаргилового спирта **3.2d** (**таблица 3.4**, опыт 7), была также ожидаема, учитывая аналогичное поведение **3.2d** в рамках **Метода A** (см. **раздел 3.1.6**, **таблицу 3.3**, опыт 16) [170]. Умеренные выходы ТГИ **3.4i,j** (**таблица 3.4**, опыты 12 и 13) могут быть связаны с пространственными факторами, диктуемыми *орто*-галогеновыми функциями в арильном кольце заместителей при атоме азота.

Несмотря на некоторые исключения, разработанная методология синтеза 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** и **3.4** согласно **Методу D** в целом носила общий характер. Среди важнейших достоинств предложенного «зелёного» процесса следует отметить простоту постановки и проведения эксперимента, протекающего в отсутствие каких-либо растворителей, без добавления катализаторов на основе металлов и других реагентов, тогда как доминирующим

побочным продуктом выступает вода. Все вышеперечисленные преимущества **Метода D** в сравнении с **Методом C** делают его незаменимым и приоритетным синтетическим инструментом формирования лабильных 2-незамещённых ТГИ **3.4**.

**Таблица 3.4.** Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3a,b** и **3.4a-j** термической 5-эндо-диг циклизацией согласно **Методу D**.



Опыт	Аминопропаргиловый спирт 3.2	n; R; R'	ТГИ 3.3/3.4	Выход, % <sup>1</sup>
1	3.2a	1; Ph; Ph	3.3a	73 (66)
2	3.2a'	1; Vinyl; Ph	3.3b	75 (87)
3 <sup>2</sup>	3.2j	1; Ph; SiMe <sub>3</sub>	3.3y	0 (0) <sup>3</sup>
4	3.2b	1; Ph; H	3.4a	90 (54)
5	3.2b'	1; Vinyl; H	3.4b	77 (82)
6 <sup>4</sup>	3.2c	0; 4-F-Ph; H	3.4c	81
7 <sup>5</sup>	3.2d	0; H; H	3.4d	26
8	3.2g	1; CONH <sub>2</sub> ; H	3.4e	83
9	3.2k	2; (3,4-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph; H	3.4f	94
10	3.2l	2; (4-MeO)-Ph; H	3.4g	88
11	3.2m	2; (3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph; H	3.4h	85
12 <sup>6</sup>	3.2n	1; (6-Br-(3,4-OCH <sub>2</sub> O))-Ph; H	3.4i	58
13 <sup>6</sup>	3.2o	2; (2-I-4,5-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph; H	3.4j	68

<sup>1</sup> Выход продукта после флэш-хроматографической очистки. В скобках для сравнения приведены выходы ТГИ, полученных согласно Pd(II)-катализируемой циклизации по **Методу C** (см. **раздел 3.1.6**, **таблицу 3.3**, опыты 1 и 2; а также **раздел 3.1.1**, **схему 3.2**).

<sup>2</sup> Условия реакции: > 1 ч, > 200 °C. Выделяют только исходный аминопропаргиловый спирт **3.2j**.

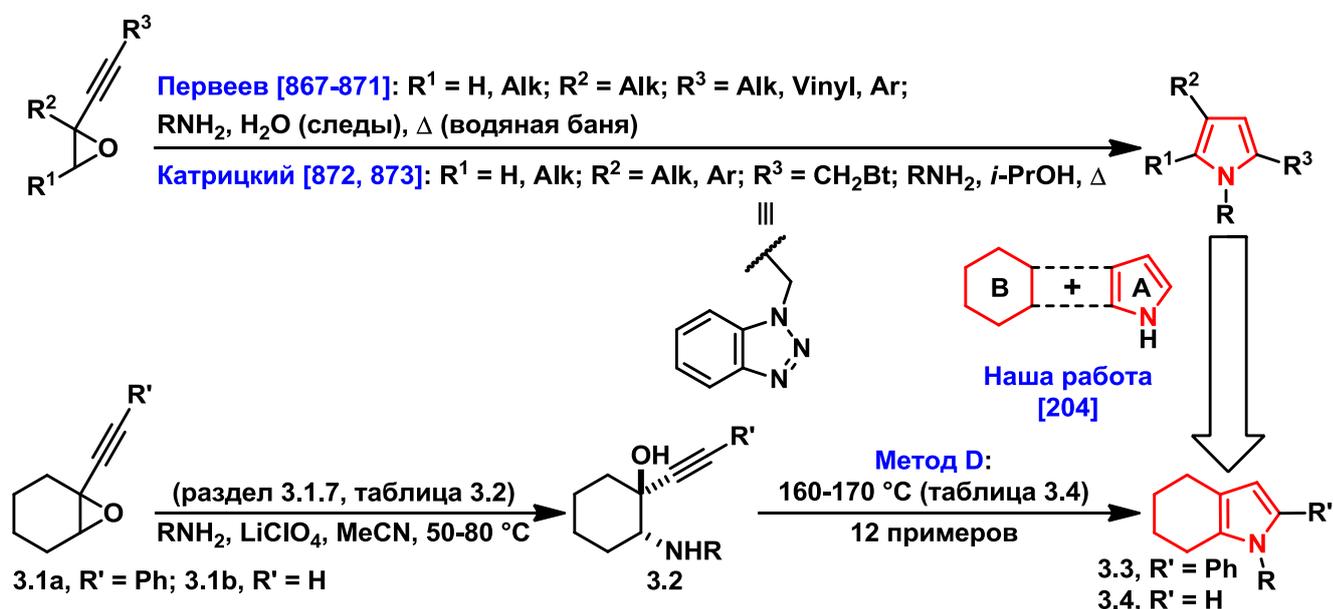
<sup>3</sup> Аналогично: > 1 ч, > 200 °C. В следовых количествах выделяют десилилированный ТГИ **3.4a**.

<sup>4</sup> Время проведения реакции было увеличено до 3 ч (при 180 °C).

<sup>5</sup> Изменение времени и температуры проведения реакции приводили к уменьшению выхода продукта вплоть до его полного разложения.

<sup>6</sup> Время проведения реакции было увеличено до 2 ч.

Помимо современных примеров термически-индуцированных *metal-free* циклизаций, позволяющих получить разнообразные гетероциклические соединения [665, 666, 863-866], глубокий и тщательный литературный поиск выявил наличие немногочисленных исследований, независимо реализованных в группах под руководством Первеева и Катрицкого и посвящённых синтезу несочленённых «простых» пирролов (**схема 3.19**) [867-873].



**Схема 3.19.** Литературные прецеденты синтеза моноциклических несочленённых пирролов аналогичные разработанному **Методу D** [867-873].

Следует отметить, что на момент открытия и разработки **Метода D** мы не были осведомлены о существовании публикаций Первеева и Катрицкого, в рамках которых ациклические алкинилоксираны реагировали в отсутствие катализа с первичными аминами (реже вторичными, не представлены на **схеме**), и, как правило, без выделения промежуточных аминопропаргильных спиртов, происходило формирование пирролов (**схема 3.19**). Несмотря на близкую аналогию литературных прецедентов, возможность протекания термической *5-эндо-диг* циклизации аминопропаргильных спиртов **3.2** с образованием 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.3** и **3.4** была показана нами впервые [204].

Как было продемонстрировано ранее (**таблица 3.4**), **Метод D** не подразумевал добавления каких-либо катализаторов. Тем не менее мы хотели полностью исключить влияние солей переходных металлов на протекание процесса. С этой целью аликвоты (1-2 мг), отобранные по завершении реакций, подвергались ИСП-МС анализу (масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, **раздел 4.1.4, таблица 4.1**). Таким образом, было показано, что содержание основных переходных металлов (Cu, Zn, Ru, Pd, Ag, Pt, Au) [674-676, 727-750], способных инициировать *5-эндо-диг* циклизации, было ниже предела обнаружения (см. **раздел 4.1.4, таблица 4.2**). Другие элементы были детектированы также в незначительных количествах (м.д.), тем самым подчеркивая и строго подтверждая неметаллическую природу разработанной методологии.

Кроме того, **Метод D** реализовался только при температуре выше  $140\text{ }^\circ\text{C}$ , тогда как Pd(II) *5-эндо-диг* замыкание протекало в кипящем ацетонитриле ( $\sim 80\text{ }^\circ\text{C}$ ) или даже диэтиламине ( $\sim 55\text{ }^\circ\text{C}$ ) при относительно низком содержании катализатора (до 1 мМ). Принимая во внимание

то, что термическая циклизация, ко всему прочему, не требует использования растворителей, концентрации как исходного субстрата, так и потенциальных металлических примесей, должны были значительно возрасть, стимулируя реакцию к осуществлению при более низких температурах. Несмотря на то, что перечисленные факты представляют собой только предположения, они дополнительно укрепляют нашу первоначальную гипотезу об отсутствии следовых количеств переходных металлов, которые могли бы повлиять на процесс и способствовать внутримолекулярному гидроаминированию аминопропаргиловых спиртов **3.2**.

### **3.2.2. Разработка *one-pot* последовательности реакций термической *metal-free* 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов и окислительной деароматизации промежуточных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов. Синтез 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов**

Разработав надёжную методологию получения 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4**, мы задались целью подобрать рациональные условия окисления этих лабильных субстратов. Принимая во внимание исследования Смита и коллег [874], а также другие наиболее близко сопряжённые с нашим случаем прецеденты [875-877], ТГИ **3.4** можно рассматривать в качестве подходящих субстратов-предшественников для окисленных пирролов – оксипирролинонов **3.5**, которые выступают в роли ключевых интермедиатов полного синтеза алкалоидов и могут быть легко превращены в требуемые тетрациклические продукты посредством радикальных или катионных внутримолекулярных замыканий (**схема 3.17**).

Следует отметить, что почти все из полученных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4** (**таблица 3.4**) претерпевали быстрое окисление не только на воздухе, но и в момент регистрации HRMS спектров (см. **раздел 4.1.3**, ТГИ **3.4a,h**), тогда как в силу ацидофобности они вступали в реакцию даже со слабокислым  $CDCl_3$  (см. **раздел 4.1.3**, ТГИ **3.4a,i,j**). Учитывая чрезвычайную лабильность соединений, в целях минимизации потерь ТГИ **3.4a** подвергали окислительной деароматизации в *one-pot* режиме, т. е. без выделения и непосредственно после термической циклизации аминопропаргилового спирта **3.2b** согласно **Методу D** (**таблица 3.4**, опыт 4). Так, адаптация предложенных Смитом условий [874], подразумевала порционное добавление периодинана Десса–Мартина (ПДМ, Dess–Martin periodinane, DMP) при охлаждении на ледяной бане к промежуточному тетрагидроиндолу **3.4a**, растворённому в  $CH_2Cl_2$ . В результате происходило образование требуемого 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-она **3.5a**, а выход продукта после флэш-хроматографической очистки составил 56%. Аналитические характеристики дигидроиндолона **3.5a** совпадали с литературными данными [878-880].

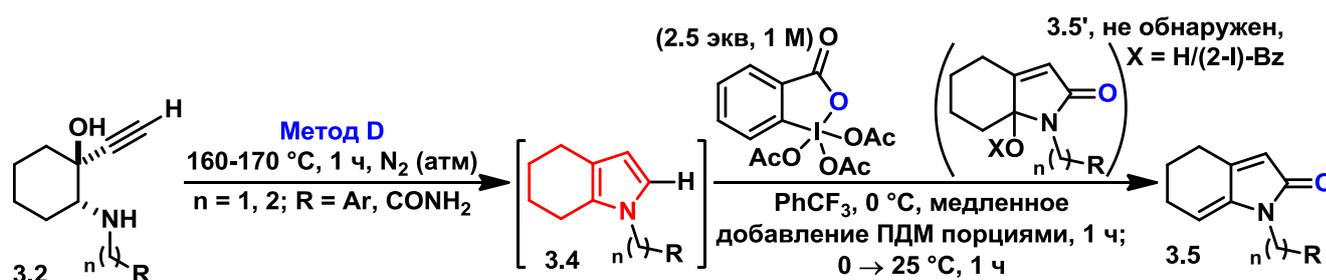
Оптимизация условий проведения окислительной деароматизации, подробно рассмотренная в экспериментальной части настоящей работы (см. **раздел 4.1.5**, **таблица 4.3**), выявила ряд характеристических особенностей превращения. Во-первых, внутреннюю

температуру среды в ходе медленного порционного добавления ПДМ следует поддерживать в районе 0 °С (преимущественно при масштабировании), поскольку перегрев во время экзотермического процесса значительно влияет на чистоту продукта. Обратный порядок добавления реагентов не сказывался на результате, но был гораздо менее удобен в сравнении с прямым. Итоговая концентрация периодинана Десса–Мартина в реакционной смеси должна приближаться к 1 М, т. к. более высокие разбавления слегка сокращали выходы дигидроиндолона **3.5a**. Такие добавки, как MgSO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, снижали эффективность реакции окисления. Наконец, использование хроматографически выделенного ТГИ **3.4a** было нежелательно и оборачивалось лишь негативными последствиями. Данное наблюдение можно объяснить присутствием одного эквивалента воды в неочищенном продукте циклизации, что, предположительно, способствует образованию ацетоксииндиан оксида – частично гидролизованного ПДМ, известного преобладающей активностью в иницировании окислительных процессов [881]. Методичное варьирование растворителей от дихлорметана к ацетонитрилу и в конечном счёте к трифтортолуолу (PhCF<sub>3</sub>) [882] привело к улучшению как чистоты, так и выхода (68%) 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-она **3.5a** (см. раздел 4.1.5, таблица 4.3, опыт 11).

Получение 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **3.5** в качестве единственных продуктов заслуживает особого внимания, поскольку в результате превращения не наблюдалось образования арилокси- или гидроксипроизводных **3.5'** (см. схему, расположенную над таблицей 3.5). В соответствии с упомянутым выше исследованием [874] окислительная деароматизация 2-замещённых *N*-алкилпирролов в аналогичных условиях с использованием 2.5 экв ПДМ приводила к 5-гидрокси- $\gamma$ -лактамам, тогда как формирование продукта элиминирования требовало дополнительной обработки промежуточной реакционной смеси системой BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH. В нашем же случае дигидроиндолон **3.5** генерировался без каких-либо вспомогательных манипуляций. Данный факт, предположительно, можно объяснить высвобождением в момент окисления AcOH, воздействия которой было достаточно, чтобы вызвать процесс элиминирования в потенциальном интермедиате **3.5'**. Более того, идентичность <sup>1</sup>H ЯМР спектров «сырого» и очищенного **3.5a** лишний раз подтверждает гипотезу о том, что элиминирование протекало непосредственно в рамках окислительной деароматизации, а не в ходе хроматографического выделения на силикагеле. Несмотря на то, что сохранялась незначительная вероятность дегидроксилирования во время гашения, ТСХ-контроль реакционной смеси до и после щелочной обработки устранил окончательную неопределённость: доминирующий продукт полностью совпадал с дигидроиндолоном **3.5a**. Хотя точный механизм окисления ещё не установлен, предложенный Смитом и коллегами вариант [874], представляется обоснованным и применимым в нашем случае, за исключением итогового результата.

Оптимизировав условия осуществления последовательности реакций термической 5-эндо-диг циклизации и окислительной деароматизации, мы сосредоточились на расширении сферы применения нового двухстадийного превращения. Так, аминопропаргильные спирты **3.2k-o** должны были обеспечить получение ключевых унифицированных интермедиатов – 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **3.5**, востребованных в рамках полного синтеза *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов (таблица 3.5).

**Таблица 3.5.** Общая методика (ОМ II)<sup>1</sup> *one-pot* синтеза 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **3.5** посредством термической 5-эндо-диг циклизации (Метод D), сопровождаемой окислительной деароматизацией промежуточных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4** под действием периодинана Десса–Мартина (ПДМ).



Опыт	Аминопропаргильный спирт <b>3.2</b>	R' = H: n; R	5,6-дигидро-1 <i>H</i> -индол-2(4 <i>H</i> )-он <b>3.5</b>	Выход, % <sup>1</sup>
1	<b>3.2b</b>	1; Ph	<b>3.5a</b>	68
2	<b>3.2g</b>	1; CONH <sub>2</sub>	<b>3.5e</b>	0 <sup>2</sup>
3	<b>3.2k</b>	2; (3,4-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph	<b>3.5f</b>	79 <sup>3</sup> (20)
4	<b>3.2l</b>	2; (4-MeO)-Ph	<b>3.5g</b>	78 <sup>3</sup> (60)
5	<b>3.2m</b>	2; (3,4-OCH <sub>2</sub> O)-Ph	<b>3.5h</b>	50
6	<b>3.2n</b>	1; (6-Br-(3,4-OCH <sub>2</sub> O))-Ph	<b>3.5i</b>	47 <sup>3</sup> (30)
7	<b>3.2o</b>	2; (2-I-4,5-(MeO) <sub>2</sub> )-Ph	<b>3.5j</b>	48

<sup>1</sup> Подробная *one-pot* процедура синтеза 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов **3.5**, а также оптимизация условий проведения реакции на примере получения **3.5a** представлена в разделе 4.1.5 (Общая Методика II). Выходы продуктов приведены на 2 стадии после флэш-хроматографической очистки. В скобках обозначены выходы после перекристаллизации из подходящего растворителя (см. раздел 4.1.5).

<sup>2</sup> Для улучшения растворимости промежуточного ТГИ **3.4e** в рамках ПДМ-окисления к PhCF<sub>3</sub> добавляли ДМФА (20 объём.-%). Была получена сложная многокомпонентная смесь продуктов.

<sup>3</sup> Приведено среднее арифметическое значение выходов нескольких экспериментов.

Обработка неочищенного ТГИ **3.4e** периодинамом Десса–Мартина приводила к образованию сложной многокомпонентной смеси, не содержащей искомым продукт согласно ВЭЖХ/МС анализу (таблица 3.5, опыт 2). Вероятно, первичный амид реагировал с ПДМ преимущественно и вступал в перегруппировку Гофмана даже при 0 °C [883, 884]. Тем не менее

окисление других промежуточных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон **3.4** протекало гладко и обеспечивало синтез целевых 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон **3.5f-j** с хорошими или умеренными выходами (таблица **3.5**, опыты 3-7). Причины скудной масштабируемости ПДМ-окисления до количеств, превышающих 10 ммоль исходных аминопропаргиловых спиртов **3.2**, представляют собой самостоятельный предмет исследований.

### **3.2.3. Применение 5,6-Дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон в качестве ключевых интермедиатов полного синтеза *Эритриновых* и *Ликориновых* алкалоидов**

Область полного синтеза *эритринанов* ежегодно обогащается свежими и уникальными подходами [885-891]. В свою очередь, наши исследования, посвящённые применению 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онон **3.5** в качестве отправных точек на пути к сложным природным объектам, позволили завершить формальные полные синтезы целой плеяды алкалоидов (схема **3.20**). Так, исходя из **3.5f** и **3.5h** (таблица **3.5**, опыты 3 и 5) могут быть получены (±)-3-деметокси-1,2-дигидроэризонтрамидин и (±)-3-деметокси-1,2-дигидро-8-оксоэризонтралин [209]. Дигидроиндолон **3.5f** может быть также трансформирован в (±)-эризонтрамидин [208], который в дальнейшем может быть превращён в (±)-эризонтрин [892] и (±)-эризонтравин [893]. Наконец, **3.5i** (таблица **3.5**, опыт 6) выступает ключевым субстратом в создании (±)-γ-ликорана [205]. В целях осуществления другого формального полного синтеза перегруппированного тетрагидроэризонтралина – диметилового эфира гексагидроапоэризонпина (схема **3.20**) [894-896], дигидроиндолон **3.5j** (таблица **3.5**, опыт 7) подвергли внутримолекулярной безлигандной циклизации по Хеку в условиях Джефферри [897-899]. К сожалению, несмотря на варьирование параметров проведения процесса, вместо ожидаемого апоэризонпинового интермедиата **3.7j'** образовывался *эритринан* **3.7j**, извлеченный после хроматографической очистки с выходом 56% в виде неразделимой смеси региоизомерных алкенов в соотношении ~ 4:1 (согласно <sup>1</sup>H ЯМР и ВЭЖХ/МС анализам, см раздел **4.1.6**).

В рамках финального этапа настоящего раздела, посвящённого формальному полному синтезу [900-902] нетипичных *Эритриновых* алкалоидов – (±)-кокколиина и (±)-коккувинина, мы в первую очередь сосредоточились на трансформации дигидроиндолона **3.5g** (таблица **3.5**, опыт 4) в тетрациклический интермедиат **3.8g** (схема **3.21**). Бромциклизация в условиях, идентичных предложенным Падва и коллегами для замыкания **3.5f** (см. раздел **4.1.6**, таблицу **4.4**, опыт 1) [208], не привела к целевому продукту **3.7g**. Так, была получена неразделимая смесь винилбромида **3.6g** и бромгидрина **3.6g'(desMe)**. Обширный поиск подходов (таблица **4.4**), обеспечивающих доступ к требуемому субстрату **3.7g**, выявил возможность осуществления двухстадийной процедуры.

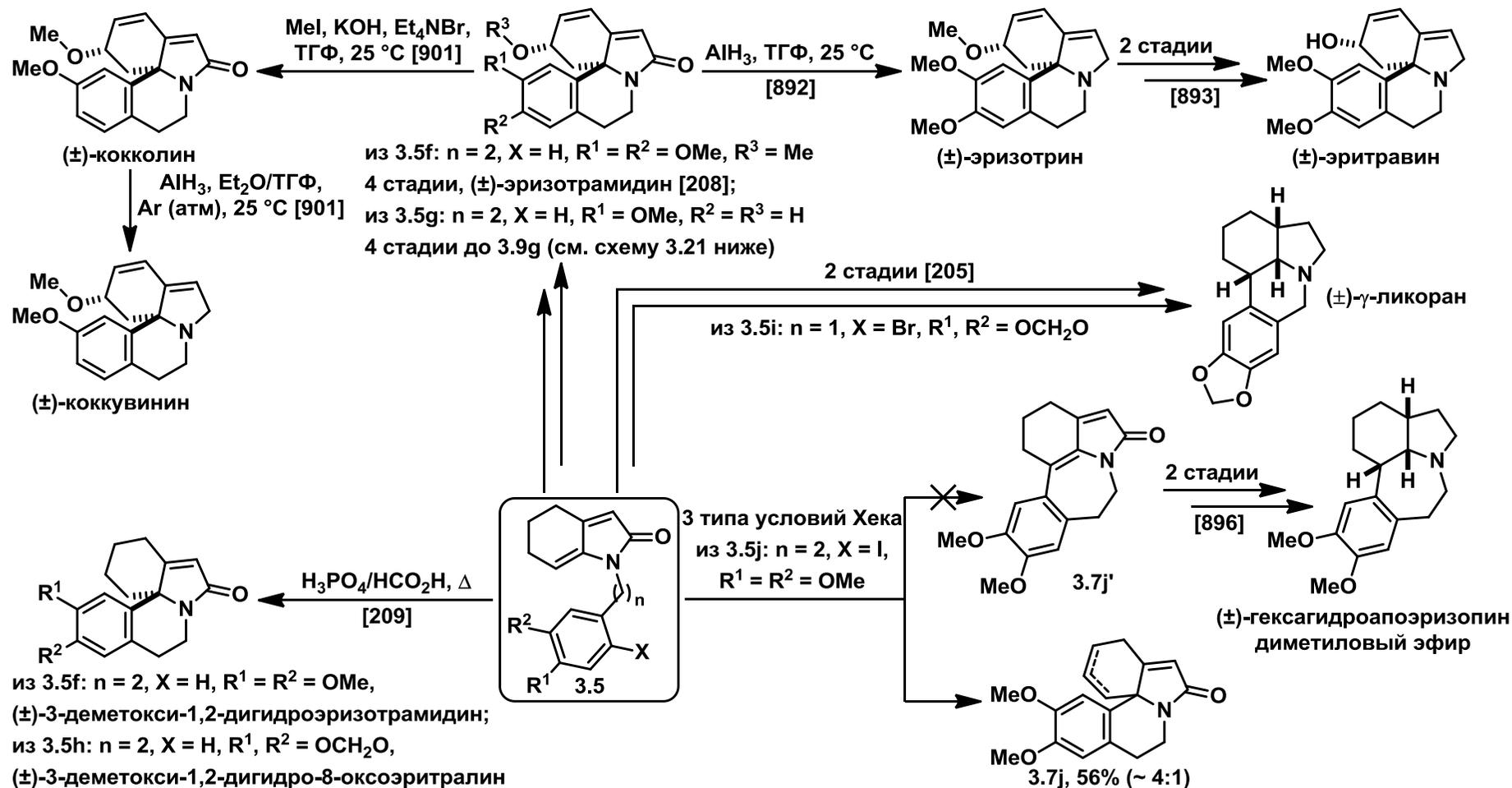


Схема 3.20. Применение 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов 3.5 в качестве ключевых унифицированных интермедиатов в полном синтезе тетрациклических алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* ряда.

Сначала индолон **3.5g** превращали в метоксибромид **3.6g'** или винилбромид **3.6g**; при этом важное значение имели выбор растворителя, температура проведения процесса и даже порядок добавления *N*-бромсукцинимид (NBS; **таблица 4.4**, опыты 4 и 12 соответственно). Затем оба соединения **3.6g,g'** были подвергнуты кислотно-катализируемому воздействию. Наилучший результат был показан в случае **3.6g'**, циклизация которого в неразбавленной трифторметансульфоновой кислоте (TfOH) протекала в очень мягких условиях и была масштабируема в граммовом диапазоне (**таблица 4.4**, опыт 18). В то же время реализация многочисленных методологий, предназначенных для сборки *эритринановых* структур [903], не увенчалась успехом. Следует отметить, что данная реакция замыкания исключала необходимость в дополнительной электронно-донорной направляющей группе, которая использовалась в первом полном синтезе ( $\pm$ )-кокколина [900], тем самым устраняя по крайней мере две низкоэффективные стадии удаления такой вспомогательной функции. Наконец, тетрациклический алкалоидный скелет **3.7g** согласно ранее разработанному методу [208] был легко преобразован в  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ненасыщенный диенамид **3.8g** посредством кипячения в *пара*-ксилоле в присутствии ДБУ в течение приблизительно 20 ч.

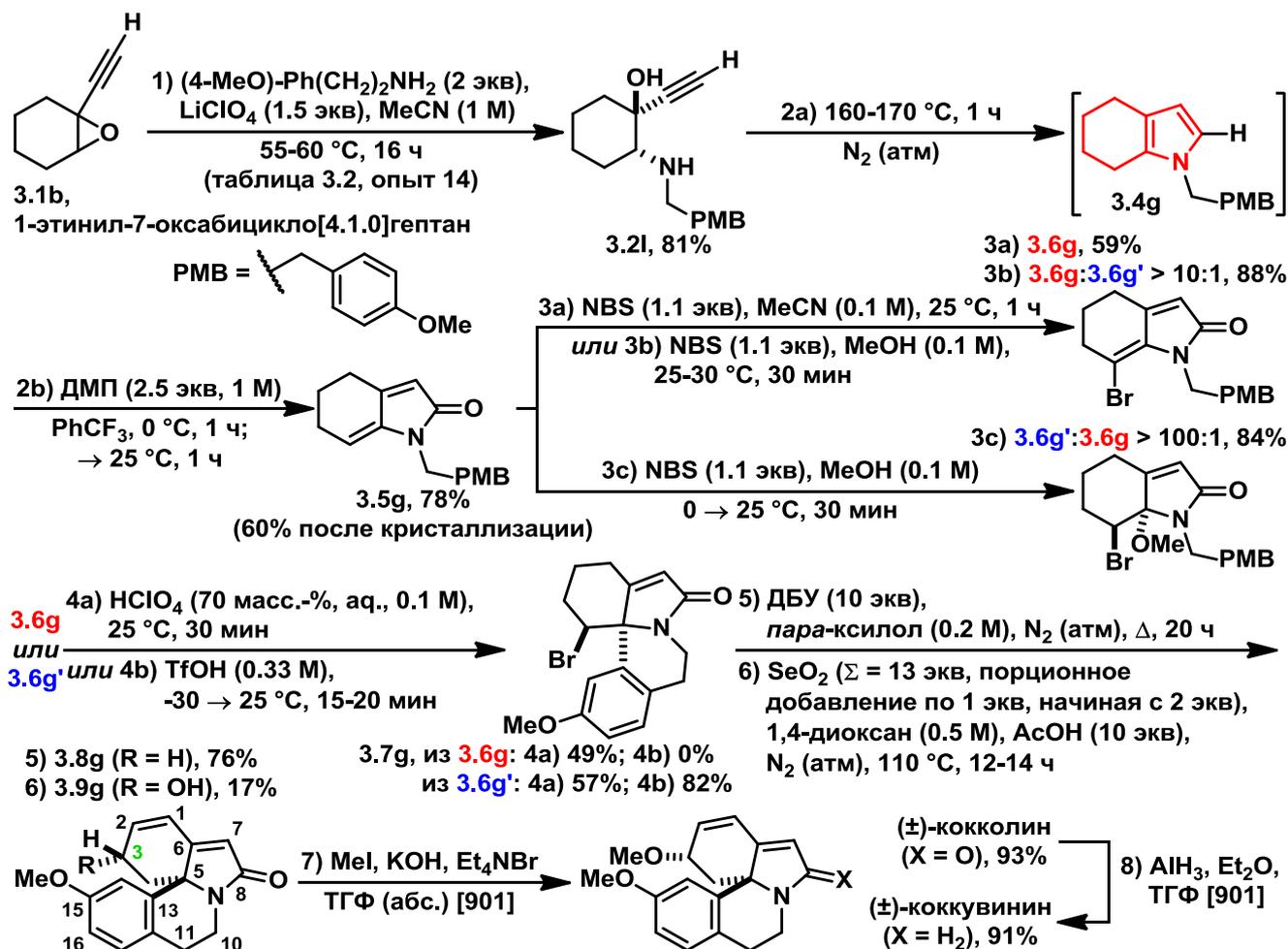


Схема 3.21. Формальный полный синтез нетипичных *эритринанов* – ( $\pm$ )-кокколина и ( $\pm$ )-коккувинина.

После разработки экспериментально надёжного синтетического метода, позволяющего получить необходимый тетрациклический скелет **3.8g**, для завершения формальных полных синтезов нетипичных *эритринанов* – (±)-кокколина и (±)-коккувинина [900-902], было достаточно осуществить всего лишь одну препаративно сложную и неочевидную стадию, а именно окисление C<sub>(3)</sub>-аллильного положения. Точное воспроизведение условий Падва, использованных в случае (±)-эризотрамидина (**схема 3.20**), оказалось непродуктивным в силу чрезвычайно длительного времени протекания процесса и низкой степени трансформации диена **3.8g**. Так, при кипячении **3.8g** с 10 экв SeO<sub>2</sub> в смеси 1,4-диоксана и муравьиной кислоты [208] на протяжении 8 ч конверсия исходного субстрата составила < 3% (согласно ВЭЖХ/МС анализу). В целях улучшения реакционных параметров мы выполнили обширный поиск среди реагентов и условий, обычно употребляемых в области полного синтеза для аллильного окисления (> 70 опытов, см. **раздел 4.1.7, таблицу 4.5**). Исчерпывающая оптимизация продемонстрировала неэффективность любых альтернативных методологий, поэтому было решено вернуться к применению диоксида селена, но при этом тщательно пересмотреть и усовершенствовать литературные прецеденты. Несколько дальнейших экспериментов определили возможности и ограничения превращения: температура реакционной среды не должна значительно превышать 100 °С, тогда как скорость окисления возрастала пропорционально увеличению концентрации **3.8g** (**таблица 4.5**, опыты 62-70). Проведение процесса в твёрдофазном режиме при содействии шаровой мельницы создавало нежелательные продукты разложения, несмотря на то, что поначалу профиль реакции выглядел многообещающе.

Наконец, нам удалось установить оптимальные параметры осуществления превращения **3.8g** в **3.9g**. Аллильное окисление проводили в 1,4-диоксане в герметичной стеклянной вialsе в атмосфере азота при 0.5 М концентрации диена **3.8g** и 110 °С (температура масляной бани). Максимальная конверсия, составившая приблизительно 88%, была получена по прошествии 12 ч порционного добавления SeO<sub>2</sub> (по 1 экв каждый час, начиная с 2 экв). После флэш-хроматографической очистки продукт **3.9g** был выделен с выходом 17% (**схема 3.21**). Спектральные характеристики **3.9g** соотносились с литературными данными [901], однако в упомянутой публикации авторы не указали некоторые сигналы в алифатической области <sup>1</sup>H ЯМР, тогда как <sup>13</sup>C ЯМР анализ целиком отсутствовал. Таким образом, формальный полный синтез (±)-кокколина и (±)-коккувинина был завершён в 7 и 8 стадий соответственно исходя из коммерческих соединений – 1-этинил-7-оксабицикло[4.1.0]гептана и (4-метокси)-фенэтиламина. Разработанная последовательность обеспечивает наиболее быстрый на сегодняшний день доступ к этим нетипичным *эритринанам*.

Подводя итоги настоящего этапа исследований, необходимо отметить успешную реализацию оригинальной *one-pot* двухстадийной стратегии синтеза 5,6-дигидро-1*H*-индол-

2(4*H*)-онон **3.5**, основанной на «зелёной» некатализируемой и термически-инициируемой 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов **3.2** и последующем окислении промежуточных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.4** периодинамом Десса–Мартина. Во-первых, мы обогатили область применения ТГИ в качестве ценных исходных субстратов на пути к сложным природным объектам. С другой стороны, мы расширили сферу использования пирролов в процессах окислительной деароматизации на примере сочленённых гетероциклов [904] и лишней раз подтвердили уникальную и мощную реакционную способность соединений гипервалентного иода [905-912], обеспечивающих достойную альтернативу общепринятым реагентам.

Дигидроиндолонны **3.5**, полученные в рамках наших исследований, в свою очередь, выступили унифицированными ключевыми интермедиатами в полном синтезе алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типов. Открытие метода трансформации **3.5g** в **3.9g** послужило недостающим звеном на пути к (±)-кокколину и (±)-коккувину и обеспечило новый подход к нетипичным *эритринам*. Мы надеемся, что исчерпывающая работа по оптимизации условий аллильного окисления **3.8g** не пройдёт незамеченной, делая стратегию по введению ОН-группы в С<sub>(3)</sub>-положение на последних стадиях более эффективной, востребованной и жизнеспособной для завершения схожих природных соединений [204].

### **3.3. Биологические испытания 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов, направленные на поиск противовирусной активности**

Осуществлённый ранее анализ литературных данных показал, что производные 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола демонстрируют широкий профиль ценных и чрезвычайно востребованных в современной медицине фармакологических действий и эффектов (см. **раздел 1.1, рисунок 1.6**) [137-168]. Преследуя поставленные в рамках настоящей диссертационной работы цели, завершающим направлением наших исследований стало выявление среди синтезированных соединений структур, обладающих перспективной противовирусной активностью. В сотрудничестве с учёными из США и Италии был проведен скрининг библиотеки малых молекул, сформированной на основе полученных согласно *one-pot* Методу А 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** (см. **раздел 3.1.6, таблицу 3.3**), на предмет ингибирования вируса гепатита С. Биологические испытания были выполнены на базе Ратгерского университета (Нью-Джерси, США), Университета Висконсин–Милуоки (Висконсин, США) и Университета Перуджи (Италия) [169].

#### **3.3.1. Общие сведения о вирусе гепатита С (ВГС)**

Вирус гепатита С (ВГС) представляет существенную проблему для мирового здравоохранения. Дополнительная опасность заключается в сложности диагностирования

заражения на первоначальной стадии, поскольку симптомы в большинстве случаев проявляются слабо, тогда как истинные причины оказываются замаскированы под видом целого ряда других отклонений. Следует отметить, что приблизительно у 15÷45% из числа всех инфицированных наблюдается полное выздоровление – спонтанный клиренс вируса (очищение организма) в течение первых 6 месяцев, без необходимости в каком-либо лечении. Тем не менее в дальнейшем у оставшихся 55÷85% заражённых развивается хроническая инфекция, протекающая в «затаённой» форме и приводящая к прогрессирующему на протяжении многих лет повреждению печени, фиброзу, циррозу, гепатоцеллюлярной карциноме (злокачественной опухоли), и, в конечном счете, к отказу органа. Согласно данным ежегодного отчёта Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), актуальным на июль 2016 года [913], 130÷150 миллионов человек, т. е. 2.5÷3% населения Земли, считаются носителями хронического гепатита С (ХГС), а приблизительно 700 тысяч человек ежегодно умирают от ВГС-ассоциируемых патологий печени. Однако в отличие от других хронических вирусных инфекций, например, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), современная противовирусная терапия позволяет ликвидировать детектируемое присутствие ВГС в организме приблизительно 90% пациентов. Такой устойчивый вирусологический ответ (sustained virologic response, SVR) также предотвращает сопутствующие заболевания печени, вызывающие летальные исходы.

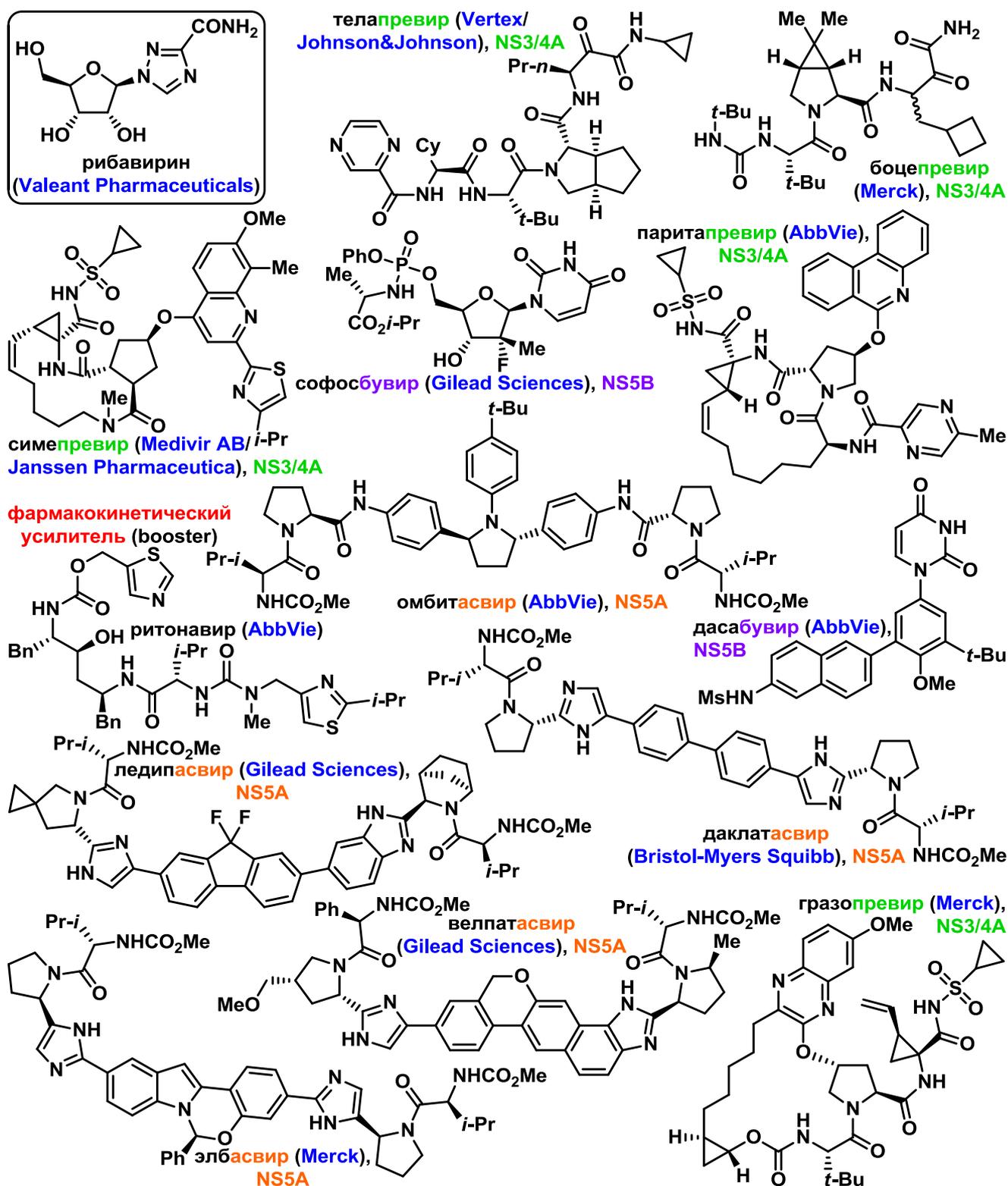
Существование вируса гепатита С как этиологического агента, первоначально идентифицированного в середине 70-х гг. прошлого столетия Альтером и др. и вызывающего гепатит «ни А, ни В» типа (Non-A, Non-B hepatitis, или NANBH) посредством парентерального механизма заражения [914], было окончательно подтверждено группой под руководством Хоутона в 1989 году [915, 916]. С момента открытия было идентифицировано 6 ключевых вирусных генотипов, чьи РНК имеют структурные отличия вплоть до 35% нуклеотидной последовательности [917]. В рамках основных генотипов, в свою очередь, выделяют многочисленные подтипы, суммарно достигающие 11 видов и обозначаемые как 1a, 1b, 1c и т. д. [918]. Хотя генотипы 1÷3 распределены по всему миру, их сравнительное территориальное преобладание напрямую зависит от рассматриваемого географического региона. Так, генотип 1 наиболее часто встречается в Северной и Южной Америке, Европе и Австралии, тогда как генотип 2 получил широкое распространение в Америке и Европе, а генотип 3 эндемичен для Центральной Азии и Среднего Востока. Наконец, генотипы 4 и 5 представлены преимущественно в Африке, в то время как генотип 6 специфичен для Восточной и Юго-Восточной Азии [919]. Среди перечисленных выше генотипов ВГС 1 и 4 наименее предрасположены к лечению и характеризуются особенно агрессивной формой протекания болезни.

Ранние подходы к лечению вируса гепатита С так или иначе основывались на различных комбинациях пегилированного интерферона-α (pegIFN-α) и рибавирина (RBV) –

агентах, модулирующих противовирусный отклик в заражённом организме (**рисунок 3.2**) [920]. Помимо того, что ослабляющие побочные эффекты, вызываемые обоими средствами, нередко превосходили по тяжести симптомы самого заболевания, применение исключительно такого сочетания препаратов сопровождалось переменным успехом в зависимости от генотипа вируса. Так, лишь у 40÷50% инфицированных ВГС 1 или 4 типа достигался устойчивый вирусологический ответ, свидетельствующий о выздоровлении [921]. Такая схема организации лечения применялась вплоть до 2011 года в качестве стандарта оказания медицинской помощи (standard-of-care, SOC) пациентам, заражённым вирусом гепатита С генотипа 1, и до 2014 года – для других генотипов.

За последние 20 лет совокупность знаний, накопленных при разработке новых биологических моделей и инструментов, позволила выявить различные стадии жизненного цикла вируса гепатита С (род *Hepacivirus*), а также установить его детальное строение. Так, частица (вирион) ВГС содержит характерную для семейства *Flaviviridae* (флавивирусов) линейную одноцепочечную (+)-РНК, окружённую икосаэдрической защитной протеиновой оболочкой – капсидом, который, в свою очередь, покрыт липидным «конвертом» – суперкапсидом, происходящим из модифицированной мембраны клетки-хозяина. Современные методы исследования показали, что РНК геном ВГС представляет собой цепь длиной ~ 9600 нуклеотидов, кодирующих 10 ключевых белков, располагающихся в полипротеине в следующем порядке: С-Е1-Е2-р7-NS2-NS3-NS4А-NS4В-NS5А-NS5В [922, 923]. Структурные белки С (белок капсида – капсомер, Core protein), Е1 и Е2 (гликопротеины, встроенные в липидный «конверт»-оболочку вируса, Envelope protein) образуют вирион. Белок р7 и неструктурный белок (NonStructural protein) NS2 задействованы в формировании дочерних вирионов и их высвобождении из клетки, тогда как оставшиеся неструктурные протеины NS3÷NS5В участвуют в репликации РНК [924, 925]. Вышеперечисленный прогресс в изучении белков, ответственных за жизнедеятельность вируса, катализировал лавинообразный рост активности в области создания анти-ВГС лекарств и в конечном счёте обеспечил разработку противовирусных препаратов прямого действия (direct-acting antivirals, DAAs, см. **рисунок 3.2**) – ингибиторов неструктурных ВГС белков, классифицируемых согласно затрагиваемым мишеням посредством специфических окончаний (суффиксов) [926, 927]:

4. «–превиры» (–previr) → NS3/4А сериновая протеаза/кофактор – основная мишень, входящая наряду с РНК-геликазой/НТФазой (нуклеозидтрифосфатазой) в состав полифункционального протеина NS3;
5. «–асвиры» (–asvir) → NS5А цинк-связывающий медиаторный фосфопротеин;
6. «–бувиры» (–buvir) → NS5В РНК-полимераза.



**Рисунок 3.2.** Рибавирин и современные противовирусные препараты прямого действия (direct-acting antivirals, DAAs): «-превир», «-асвир» и «-бувир».

С 2011 года телапревир и боцепревир – ингибиторы вирусной NS3/4A протеазы первого поколения, в комбинации с пегинтерфероном- $\alpha$  и рибавирином составили новый стандарт оказания медицинской помощи пациентам, инфицированным ВГС генотипа 1 (рисунок 3.2) [928]. Несмотря на то, что уровень устойчивого вирусологического ответа, предоставляемый

данными противовирусными препаратами прямого действия, возрос до 60÷80%, новая схема лечения оказалась не только непригодна для борьбы с вируса гепатита С 2–6 генотипов, но и вызывала у пациентов серьёзные побочные реакции, такие как анемия или обширные кожные высыпания, в последнем случае иногда приводившие к летальным исходам [929, 930]. В конечном счёте телапревир и боцепревир были отозваны с рынка компаниями-производителями ввиду недостаточной эффективности в сравнении с DAAs следующего поколения (см. ниже).

Такими продвинутыми противовирусными препаратами прямого действия стали симепревир и софосбувир, в 2013 году одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, США) (**рисунок 3.2.**) [931, 932]. Симепревир представляет собой ингибитор вирусной протеазы NS3/4A второго поколения, обладающий более широким генотипическим покрытием (1, 2 и 4) и в комбинации с пегилированным интерфероном- $\alpha$  и рибавирином обеспечивающий увеличение устойчивого вирусологического ответа вплоть до 80÷90% и уменьшение побочных реакций в организме при условии отсутствия недопустимых лекарственных конфликтов [931].

Первым из одобренных в FDA NS5B ингибиторов РНК-полимеразы стал софосбувир. Данный аналог нуклеотидов положил начало всем пероральным безинтерфероновым режимам лечения [933-935]. Среди таких современных препаратов, в первую очередь, следует отметить Виейра Пак (Viekira Pak), сочетающий в себе паритапревир, ритонавир, омбитасвир и дасабувир (**рисунок 3.2**) [936]. Виейракс (Viekirax) представляет собой ту же фиксированную комбинацию, за исключением дасабувира. Успешно прошедший в том же 2014 году испытания Харвони (Harvoni) совмещает в себе ледипасвир и софосбувир [937, 938]. Лечебные схемы на основе Виейра Пак и Харвони предназначены для применения только на совершеннолетних пациентах, заражённых ВГС генотипа 1. При этом устойчивый вирусологический ответ наблюдался в более чем 95% случаев. Клинические испытания также предоставили некоторые данные об активности, проявляемой этими препаратами против других генотипов вируса.

Позднее были предложены дополнительные режимы лечения, сочетающие софосбувир с такими действующими веществами, как даклатасвир [939] или велпатасвир (**рисунок 3.2**). Комбинация с NS5A ингибитором даклатасвиром представляет собой пангенотипический препарат Соводак (генотипы 1, 3 и 4, Sovodak) [940]. Медхимически оптимизированный аналог ледипасвира – велпатасвир выступает в роли NS5A ингибитора ВГС всех 6 основных генотипов, а его билекарственное сочетание с софосбувиром с июля 2016 года доступно под торговым названием Эпclusa (Epcclusa) [941].

Наконец, ещё одной лечебной схемой, одобренной в прошедшем году, стала именуемая Зепатиром (Zepatier) комбинация элбасвира и гразопревира, ингибирующих NS5A и NS3/4A мишени соответственно (**рисунок 3.2**) [942, 943, 944].

Несмотря на то, что высокий интерес к разработке противовирусных препаратов прямого действия со стороны многочисленных фармацевтических гигантов в последние годы обеспечил настоящее изобилие мощных ингибиторов ВГС – «-превиров», «-асвиров» и «-бувиров» [945], воздействующих на ключевые NS3/4A, NS5A и NS5B мишени соответственно (см. **рисунок 3.2**), у существующих лекарств и режимов их применения существует ряд серьёзных недостатков. В первую очередь, очень высокая суммарная стоимость комбинаций препаратов значительно ограничивает доступ к современным методам терапии вируса гепатита С со стороны подавляющего большинства инфицированных пациентов. Не менее важная проблема состоит в высокой частоте мутаций проявляемых ВГС и вытекающей из этого скорости возникновения устойчивости к лекарственным схемам [946-949].

Принимая во внимание изложенные в настоящем **разделе** факты о ВГС, можно сделать вывод о том, что интерес к разработке доступных и высокоэффективных аналогов противовирусных препаратов прямого действия, обладающих расширенным генотипическим покрытием и вытекающей из этого низкой резистентностью со стороны вируса, а также максимальным уровнем устойчивого вирусологического ответа при минимальных вызываемых побочных реакциях, в обозримом будущем не угаснет, тогда как темп исследований в этой области многократно возрастёт [169].

### **3.3.2. Биологические испытания библиотеки 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов на наличие активности в ингибировании вируса гепатита С**

На первом этапе биологических испытаний каждое соединение из библиотеки низкомолекулярных соединений, сформированной на основе ранее полученных согласно *one-pot* Методу А 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** (см. **раздел 3.1.6, таблицу 3.3**, опыты 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 15, 20, 23, 24), тестировали на предмет ингибирования вируса гепатита С. В качестве клеточных культур были использованы репликоны Huh7/Rep-Feo1b и Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A, основанные на автономно реплицирующихся РНК наиболее широко изученных генотипов ВГС – 1b и 2a, которые, в свою очередь, были сочленены с репортёрными генами люцифераз светлячков и *Renilla* (род почечка) соответственно [950]. Генотип 1b на протяжении многих лет был одним из самых популярных объектов исследований за счёт максимально ярко проявляемой резистентности к пегинтерферон- $\alpha$ /рибавириновой терапии. Следует также отметить, что на основе 1b были созданы первые субгеномные дискретные репликоны ВГС [951]. В то же время в рамках 2a генотипа была впервые отработана надёжная модель репликации ВГС в клеточной культуре *in vitro*, что гарантировало перманентный доступ к биологическому материалу и тем самым, несомненно, способствовало более глубокому

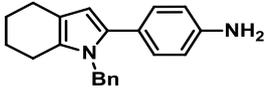
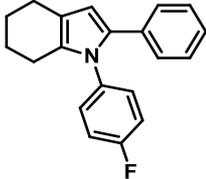
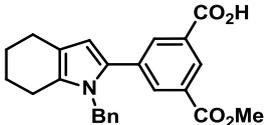
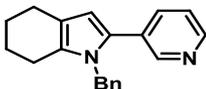
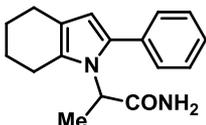
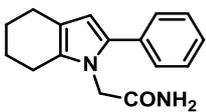
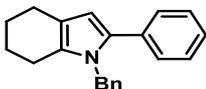
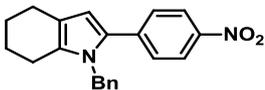
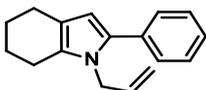
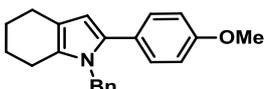
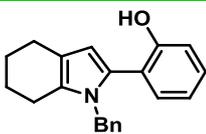
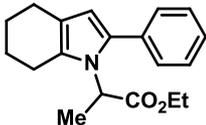
изучению данного патогена и обеспечило прогресс в поиске противовирусных препаратов прямого действия [952].

Показатели активности люцифераз служили мерой репликации РНК вируса гепатита С. В рамках предварительного скрининга, проводимого при 50 мкМ концентрации ТГИ **3.3**, были определены величины ингибирования репликации ВГС ( $I$ , %), вычисляемые в каждом случае как отношение разности между уровнями активности люцифераз в контрольных образцах и клетках, обработанных соединением, к уровню активности люцифераз в контрольных образцах, умноженное на 100%. Вещества, преодолевшие 50%-ный барьер ингибирования ( $I > 50\%$ ), были подвергнуты дальнейшим биологическим испытаниям. На основании трёх независимых экспериментов, осуществляемых для каждого из исследуемых соединений, были получены значения  $EC_{50}$  (полумаксимальных эффективных концентраций, мкМ), определяемые в каждом случае как концентрация вещества, при которой происходит 50%-ное понижение содержания репликонов ВГС в клетках. Параллельно было изучено влияние тетрагидроиндолов **3.3** на выживаемость родительских клеток Huh7.5, оцениваемую МТС-тестом. Так,  $CC_{50}$  (50%-ную цитотоксическую концентрацию, мкМ) вычисляли как концентрацию вещества, при которой происходит 50%-ное понижение биовосстановления МТС (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2*H*-тетразолия) в формазан [953, 954]. Оценка терапевтического потенциала рассматриваемых соединений для обеих систем выполнялась исходя из индексов селективности (selectivity index, SI), рассчитанных как отношение  $CC_{50}$  к  $EC_{50}$ .

Предварительное тестирование отобранных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** на наличие активности в ингибировании репликонов обоих генотипов ВГС показало, что большая часть соединений (9 из 12 для 1b; 11 из 12 для 2a) понижала содержание репликонов любого из генотипов вируса гепатита С в клетках более чем на 60% при 50 мкМ концентрации ( $I > 60\%$ ). Такие соединения в дальнейшем были подвергнуты исследованию зависимости «доза – эффект» ( $EC_{50}$ ), анализу цитотоксичности ( $CC_{50}$ ) и оценке вытекающего из соотношения этих величин терапевтического потенциала (SI). Однако в случае соединения **3.3e** (таблица 3.6, БИ 4), ингибирующего репликацию вируса при токсичной концентрации ( $CC_{50} < 25$  мкМ), значение  $EC_{50}$  не определяли. Полученные для ряда 2-арил-ТГИ **3.3** данные по эффективной концентрации ингибирования цитопатического действия, вызываемого репликонами ВГС генотипов 1b и 2a, а также результаты влияния этих ТГИ на выживаемость родительских клеток ( $CC_{50}$ ), представлены в таблице 3.6.

**Таблица 3.6.** Результаты биологических испытаний по влиянию

2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (**3.3**) на репликоны ВГС и родительские клетки Huh7.5:  $CC_{50}$  – 50%-ная цитотоксическая концентрация (мкМ), I – ингибирование репликонов ВГС при 50 мкМ концентрации ТГИ **3.3** (%);  $EC_{50}$  – полумаксимальная эффективная концентрация (мкМ);  $SI = CC_{50}/EC_{50}$  – индекс селективности; н.о. – не определяли.

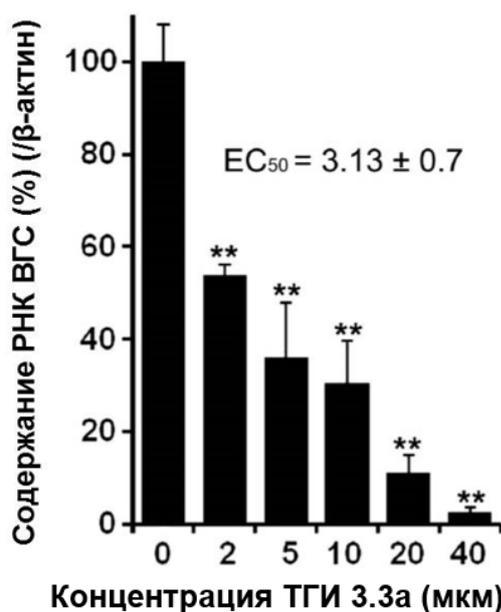
Биологическое Испытание (БИ №), 2-арил-ТГИ (3.3)	Huh7.5				Huh7/Rep-Feo1b		
	$CC_{50}$ (мкМ)	I (%)	$EC_{50}$ (мкМ)	SI	I (%)	$EC_{50}$ (мкМ)	SI
1, <b>3.3h</b> 	109.9 ± 2.9	66 ± 9	12.4 ± 1.0	9	88 ± 8	8.7 ± 1.9	13
2, <b>3.3o</b> 	> 200	71 ± 6	29.2 ± 1.2	> 7	66 ± 10	12.3 ± 1.0	> 16
3, <b>3.3d</b> 	45.6 ± 6.1	81 ± 3	35.8 ± 3.4	> 1	96 ± 3	9.9 ± 1.6	> 5
4, <b>3.3e</b> 	< 25	92 ± 1	н.о.	н.о.	99 ± 1	н.о.	н.о.
5, <b>3.3x</b> 	156.6 ± 10.9	50 ± 8	н.о.	н.о.	83 ± 3	15.4 ± 3.9	> 10
6, <b>3.3w</b> 	> 200	37 ± 18	н.о.	н.о.	48 ± 11	н.о.	н.о.
7, <b>3.3a</b> 	80.8 ± 3.1	95 ± 4	7.9 ± 0.5	10	99 ± 1	2.6 ± 0.4	32
8, <b>3.3c</b> 	> 200	75 ± 7	15.0 ± 1.3	13	98 ± 2	7.3 ± 1.4	27
9, <b>3.3b</b> 	118.8 ± 2.8	35 ± 6	н.о.	н.о.	69 ± 2	32.1 ± 4.1	4
10, <b>3.3g</b> 	137.4 ± 1.0	99 ± 1	11.8 ± 0.6	12	96 ± 2	4.9 ± 0.3	28
11, <b>3.3l</b> 	48.9 ± 1.7	96 ± 2	9.2 ± 0.6	5	99 ± 1	6.5 ± 0.6	8
12, <b>3.3t</b> 	84.3 ± 1.3	74 ± 4	13.2 ± 1.4	6	95 ± 3	13.7 ± 2.1	6

2-Арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.3a,c,g**, содержащие бензильный заместитель при атоме азота, продемонстрировали наибольшую активность в ингибировании обоих генотипов вируса гепатита С (таблица 3.6, БИ 7, 8, 10) и оптимальные значения SI в интервалах 10÷13 в случае генотипа 1b и 27÷32 для генотипа 2a. Среди этих ТГИ **3.3a** (БИ 7), в свою очередь, проявил себя наиболее мощным ингибитором ВГС (генотип 1b: EC<sub>50</sub> = 7.9 мкМ; генотип 2a: EC<sub>50</sub> = 2.6 мкМ). По сравнению с перспективным **3.3a**, соединение **3.3o** (таблица 3.6, БИ 2), снабжённое *para*-фторфенильным остатком при атоме азота, показало почти 3.7- и 4.7-кратное уменьшение активности против репликонов вируса генотипов 1b и 2a, соответственно. Более того, замещение бензильной группы на неароматические функции приводило к существенной потере в активности против ВГС генотипа 1b (таблица 3.6: **3.3x**, БИ 5; **3.3w**, БИ 6; **3.3b**, БИ 9) или низкоселективному противовирусному ответу (таблица 3.6, **3.3t**, БИ 12, SI = 6). В случае ВГС генотипа 2a наблюдалась схожая картина, за исключением производного **3.3x** (БИ 5), обладавшего незначительной активностью (EC<sub>50</sub> = 15.4 ± 3.9).

При анализе результатов биологических испытаний ряда *N*-бензильных производных (таблица 3.6: **3.3h**, БИ 1; **3.3d**, БИ 3; **3.3a**, БИ 7; **3.3c**, БИ 8; **3.3g**, БИ 10; **3.3i**, БИ 11) ключевая роль арильной группы в положении C<sub>(2)</sub>-ТГИ стала очевидной. Соединения, содержащие как немодифицированную фенильную группу (**3.3a**, БИ 7), так и *para*-функционализированный фенил (**3.3h**, БИ 1: NH<sub>2</sub>; **3.3c**, БИ 8: NO<sub>2</sub>; **3.3g**, БИ 10: OCH<sub>3</sub>), проявляли низкую цитотоксичность. Напротив, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы, снабжённые *meta*-дизамещённым фенилом (**3.3d**, БИ 3) или *ortho*-гидроксифенилом (**3.3i**, БИ 11), были токсичны. Более того, переход с фенила (**3.3a**, БИ 7) на 3-пиридил (**3.3e**, БИ 4) также приводил к уменьшению индекса селективности (CC<sub>50</sub> (**3.3a**) = 80.8 мкМ против CC<sub>50</sub> (**3.3e**) < 25 мкМ).

В целях дальнейшего подтверждения анти-ВГС активности 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольного хемотипа было решено исследовать влияние соединения-хита **3.3a** на клеточную культуру, свободную от репортёрных генов. Так, клетки МН-14, содержащие стабильно реплицирующиеся субгеномные репликоны ВГС генотипа 1b, подвергали воздействию различных концентраций растворов ТГИ **3.3a**. При этом в рамках каждого эксперимента остаточный уровень присутствия вирусной РНК в клетках был измерен с применением количественного метода полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР; reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR). Следует отметить, что ингибирование репликации ВГС соединением **3.3a** зависело от его концентрации, причём значение EC<sub>50</sub> составило 3.13 ± 0.7 мкМ (рисунок 3.3), что достаточно хорошо соотносилось с полученными данными для клеточной культуры, модифицированной репортёрными генами (таблица 3.6, **3.3a**, БИ 7: EC<sub>50</sub> = 7.9 ± 0.5 мкМ). В конечном итоге, совокупные результаты биологических испытаний ясно указали то, что функционализированные надлежащим образом 2-арил-ТГИ **3.3** (таблица 3.6:

**3.3a**, БИ 7; **3.3c**, БИ 8; **3.3g**, БИ 10) способны проявлять многообещающую анти-ВГС активность без видимого токсического действия.



**Рисунок 3.3.** Зависимость «доза – эффект» для соединения-хита **3.3a** в клетках МН-14 (\*\**p* < 0.01).

В целях установления механизма, ответственного за подавление репликации вирусной РНК 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолами **3.3**, было изучено влияние наиболее мощных ингибиторов (таблица 3.6: **3.3h**, БИ 1; **3.3o**, БИ 2; **3.3a**, БИ 7; **3.3c** БИ 8; **3.3g**, БИ 10) на активность двух очищенных рекомбинантных белков ВГС – РНК-полимеразу NS5B [955, 956] и РНК-геликазный/НТФазный фрагмент полифункционального NS3 протеина [957], поскольку согласно литературным данным они нередко выступают в качестве мишеней для разнообразных производных индола.

Изучение взаимодействия каждого из 5 отобранных 2-арил-ТГИ **3.3** с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp) NS5B осуществляли согласно литературному прецеденту [958, 959]. Предварительное тестирование, проводимое при 50 мкМ концентрации ТГИ, показало, что ни одно из соединений не обладало ингибирующей активностью по отношению к NS5B полимеразе.

Дальнейшие испытания, направленные на установление влияния тех же соединений на способность NS3h хеликазы раскручивать двухцепочечные спирали ДНК [960], как и в предыдущем случае показали, что ни один из 2-арил-ТГИ **3.3** не подавлял осуществляемые NS3h функции даже при 500 мкМ. Однако увеличенные концентрации **3.3h** воздействовали на катализируемый NS3h НТФазой гидролиз АТФ в присутствии РНК. Так, 50%-ное ингибирование процесса достигалось при  $IC_{50} = 417 \pm 250$  мкМ. Вышеприведённые исследования позволили с

высокой степенью достоверности исключить неструктурные протеины NS3 и NS5B из разряда потенциальных мишеней для 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольного хемотипа.

В литературе известны случаи, когда низкомолекулярные соединения – кандидаты в противовирусные препараты прямого действия, помимо ингибирования неструктурных белков ВГС, могут вмешиваться в трансляцию, инициируемую элементом РНК – участком внутренней посадки рибосомы (internal ribosome entry site, IRES), и, как следствие, подавлять репликацию вируса гепатита С [961, 962]. По этой причине было решено проверить, связана ли наблюдаемая анти-ВГС активность репрезентативного соединения **3.3a**, с его способностью снижать IRES-опосредованную трансляцию [963]. Результаты биологических испытаний подтвердили отсутствие взаимодействия ТГИ **3.3a** с IRES-мишенью.

В завершение исследований, посвящённых установлению механизма ингибирования вируса гепатита С, была изучена способность соединения **3.3a** выступать в качестве потенциальных ограничителей/активаторов человеческих генов, необходимых для репликации ВГС. При проведении биотестирований применялись клетки МН-14, которые были трансфицированы репортёрными плазмидами, кодирующими следующие промоторы: циклооксигеназы-2, гемоксигеназы-1, интерферон-стимулированных элементов ответа и элементов системы антиоксидантной защиты. ТГИ **3.3a** не оказывал детектируемого влияния на экспрессию генов в рамках заданных концентраций (5, 10 и 25 мкМ). Таким образом, полученные результаты полностью исключили возможность того, что специфические факторы организма-хозяина могут служить мишенями для 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3**.

Подводя итоги финального этапа нашей работы, посвящённого поиску биологических мишеней в рамках сформированной на основе ТГИ **3.3** библиотеки малых молекул (см. раздел **3.1.6**, таблицу **3.3**), следует отметить, что 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольный скелет был идентифицирован в качестве ранее неизвестного в литературе хемотипа, влияющего на вирус гепатита С. Предварительный анализ связи между структурными особенностями соединений и их биологическими свойствами (SAR) подчеркнул ключевую роль обеих точек варьирования – как заместителя в C<sub>(2)</sub>-фенильном кольце, так и бензильной группы при атоме азота, в регулировании наблюдаемых показателей цитотоксичности и активности. В ряду всех протестированных ТГИ **3.3a,c,g** продемонстрировали наибольшую эффективность (EC<sub>50</sub>) и селективность (SI) в ингибировании цитопатического действия, вызываемого репликацией ВГС генотипов 1b и 2a. Несмотря на то, что первичные исследования выявили новый перспективный класс противовирусных агентов, точный механизм, ответственный за подавление репликации ВГС, по-прежнему не установлен и требует дальнейшего, более тщательного изучения [169].

Таким образом, мы расширили и без того внушительный фармакологический профиль, проявляемый согласно литературным данным производными 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола

(см. **раздел 1.1, рисунок 1.6**) [137-168], и обогатили яркую палитру их биологических активностей свежей и ранее неизвестной противовирусной краской. Учитывая совокупность наших достижений в области разработки оригинальных, универсальных и экспериментально привлекательных стратегий синтеза ТГИ (**разделы 3.1 и 3.2, Методы А–D**), 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индольный хемотип несомненно заслуживает повышенного интереса со стороны медико-химического сообщества.

#### 4. Экспериментальная часть

В работе использовались реагенты и растворители производства Acros Organics, Alfa Aesar, Lancaster, Merck, Sigma–Aldrich и EDASA Scientific максимально высокой степени очистки. *Бис*(дибензилиденацетон)палладий(0), Pd(dba)<sub>2</sub> получали согласно литературной процедуре [855], исходя из хлорида палладия(II), PdCl<sub>2</sub> (Аурат, ≥ 98%, масс.-%, Pd ≥ 59%) и дибензилиденацетона, dba [964]. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых хроматографическими методами продуктов осуществлялся посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck (силикагель 60 F<sub>254</sub>, алюминиевая подложка) системами растворителей петролейный эфир (гексан) – EtOAc, бензол – EtOAc, CHCl<sub>3</sub> – MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH в различных соотношениях. Для визуализации ТСХ использовали УФ излучение с длинами волн 254 и 365 нм, пары иода и/или раствор перманганата калия. Очистка продуктов методом флэш-хроматографии проводилась с использованием силикагеля 60 (размер частиц 0.040 – 0.063 мм, Merck).

Температуры плавления (**Т. пл.**), определенные в открытых капиллярах, приведены без исправления. Удельное вращение  $[\alpha]_D^{25}$  измеряли на поляриметрах Perkin–Elmer 241 (589 нм) и Jasco DIP-360 (589 нм) в кюветах длиной 5 и 10 см с использованием CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или MeOH в качестве растворителя. Хроматомасс-спектральные исследования проводили с применением газожидкостного хроматографа Agilent 1200 с флуориметрическим и диодно-матричным детекторами, колонка: Chiralpak AD-RH (4.6 мм × 150 мм) или Chiralcel OD-RH (4.6 мм × 150 мм), детектирование УФ 250 нм, подвижная фаза: вода–ацетонитрил в различных соотношениях, 1 мл/мин.

<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектры были зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного недеитерированного CHCl<sub>3</sub> (δH = 7.26 м.д.) и CDCl<sub>3</sub> (δC = 77.16 м.д.), или остаточного недеитерированного ДМСО (δH = 2.50 м.д.) и ДМСО-*d*<sub>6</sub>: (δC = 39.52 м.д.), или остаточного недеитерированного (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (δH = 2.05 м.д.) и (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (δC = 29.84, 206.26 м.д.) [965]. Для описания мультиплетностей сигналов использованы следующие сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квадруплет, м – мультиплет, уш. – уширенный. Значения констант спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в герцах (Гц).

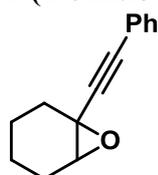
**ИК спектры** были зарегистрированы на приборе Thermo Nicolet IR200 в таблетках KBr, вазелиновом масле или в неразбавленном виде в диапазоне 400 – 4000 см<sup>-1</sup>. Следующие сокращения использовались для описания интенсивностей сигналов: с = сильная, ср = средняя, сл = слабая, уш. = уширенный.

**Масс-спектры высокого разрешения (HRMS)** были зарегистрированы на приборе Thermo Scientific LTQ Orbitrap: ионизация нанoeлектрораспылением (нано-ESI), орбитальная ионная ловушка в качестве масс-анализатора. **Масс-спектры** низкого разрешения были зарегистрированы с использованием детектора ITD-700 (Finnigan MAT): ионизация электронным ударом, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, диапазон масс  $m/z$  35 – 400. Элементный состав полученных соединений определён с использованием CHN-анализатора Elemental Analyzer EURO EA.

#### 4.1. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола

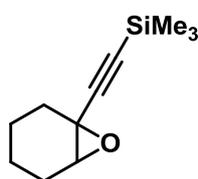
##### 4.1.1. Синтез исходных соединений

###### 1-(Фенилэтинил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан (**3.1a**) [210, 835]



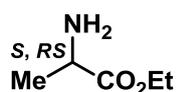
Эпоксид **3.1a** был синтезирован из циклогексанона в 3 стадии согласно литературному прецеденту [210] с суммарным выходом 59%. Спектральные характеристики **3.1a** согласуются с приведенными ранее в литературе [210, 835].

###### (7-Оксабицикло[4.1.0]гептан-1-илэтинил)триметилсилан (**3.1c**) [835, 966]



К тщательно перемешиваемому раствору эпоксиды **3.1b** (5.00 г, 40.9 ммоль, 0.5 М) в абсолютном ТГФ (80 мл) в атмосфере азота при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  добавляют по каплям в течение 15 мин раствор *n*-BuLi в гексане (2.5 М, 18 мл, 45 ммоль, 1.1 экв). Затем при той же температуре добавляют по каплям 1 М раствор TMSCl (5.7 мл, 45 ммоль, 1.1 экв) в абсолютном ТГФ (45 мл) и позволяют реакционной смеси отогреться до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляют насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 100$  мл). Объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученное светло-жёлтое масло (7.77 г, 98%) используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектральные характеристики **3.1c** согласуются с приведенными ранее в литературе [835, 966].

###### (*S*)-Этил-2-аминопропаноат и (*RS*)-Этил-2-аминопропаноат



Этиловые эфиры L- и DL-аланина были получены в форме свободных оснований из соответствующих гидрохлоридов экстракцией хлористым метиленом из 10%-ного водного раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 экв). Объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученное с выходом 73% бесцветное или бледно-жёлтое масло используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектральные характеристики соединений согласуются с приведенными ранее в литературе [967]. Оптическая чистота

(*S*)-этил-2-аминопропаноата была подтверждена методом ВЭЖХ/МС с применением хиральной неподвижной фазы. Показатель энантиомерного избытка (*ee*), измеренный для *N*-бензоильного производного в сравнении с соответствующим рацематом, превышал 99%.

## 2-Аминоацетамид

$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$  Свободное основание глицинамида было получено при обработке интенсивно перемешиваемой 1 М суспензии соответствующего гидрохлорида в *i*-PrOH твёрдым NaOH (1 экв) с последующей (по прошествии 10-12 ч) фильтрацией выпавшего осадка NaCl и концентрированием фильтрата при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный с выходом 93% твёрдый лунно-белый остаток используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.33$  (с, 2H), 3.35 (с, 2H + 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOH в качестве внутреннего стандарта,  $\delta = 49.5$  [965]):  $\delta = 44.0$ , 179.2.

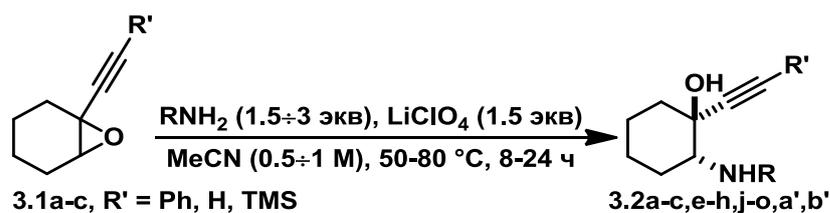
## (*RS*)-2-Аминопропанамид

$\text{Me}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CONH}_2$  Свободное основание DL-аланинамида было получено при обработке интенсивно перемешиваемой 1 М суспензии соответствующего гидрохлорида в *i*-PrOH твёрдым NaOH (1 экв) с последующей (по прошествии 10-12 ч) фильтрацией выпавшего осадка NaCl и концентрированием фильтрата при пониженном давлении на роторном испарителе. Полученный с выходом 98% твёрдый лунно-белый остаток используют в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.27$  (д,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 3.50 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 1H) (протоны  $\text{NH}_2$  групп отсутствуют в спектре из-за дейтерообмена или перекрываются с остаточной  $\text{H}_2\text{O}$  из  $\text{D}_2\text{O}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOH в качестве внутреннего стандарта,  $\delta = 49.5$  [965]):  $\delta = 20.6$ , 50.3, 182.2.

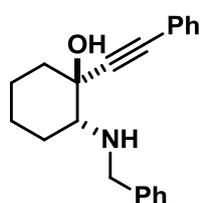
### 4.1.2. Общая методика $\text{LiClO}_4$ -катализируемого нуклеофильного раскрытия алкинилоксиранов первичными аминами (общая методика I, OM I)



К тщательно перемешиваемому раствору эпоксида (**3.1a-c**) (1 экв) и амина (от 1.5 до 3 экв) или производного аминокислоты – этилового эфира аланина (2 экв), глицинамида (2 экв) или аланинамида (2 экв), в ацетонитриле (0.5÷1 М раствор эпоксида) добавляют одной порцией перхлорат  $\text{LiClO}_4$  (1.5 экв). Реакционную смесь перемешивают при 50-80 °С до максимально

полной согласно ТСХ контролю конверсии исходного алкинилоксирана **3.1** (процедура обычно занимает от 8 до 24 ч). Перегрев крайне нежелателен и приводит к уменьшению выходов аминопропаргиловых спиртов **3.2**. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в двойной объём воды и экстрагируют хлористым метиленом (2-3 раза по 1/2 от объёма реакционной смеси). Объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (системами петролейный эфир – EtOAc в пропорциях от 10:1 до 3:1 в случае **3.2a-c,e,f,j-o,a',b'** или CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH в пропорциях от 30:1 до 15:1 в случае **3.2g,h**), чтобы получить аминопропаргиловые спирты **3.2** в виде масел жёлтого/оранжевого цвета или твёрдых веществ коричневой, бежевой и белой окраски с выходами от 38 до 91%.

**(1RS,2SR)-2-(Бензиламино)-1-(фенилэтинил)циклогексанол (3.2a)**



Соединение **3.2a** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1a** (32.00 г, 161.4 ммоль) и бензиламина (34.59 г, 323 ммоль, 2 экв) перемешиванием реакционной смеси при 60 °С и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 10:1) в количестве 38.45 г (78%) в виде жёлтого масла.  $R_f = 0.60$  (петролейный эфир – EtOAc, 5:1). Для выделения соединения в аналитически чистом виде в дополнение к флэш-хроматографии 1 г (3.3 ммоль) **3.2a** растворяют в 1 мл абсолютного этанола. К раствору последовательно добавляют HBr в абсолютном этаноле (1 М, 3.3 мл, 3.3 ммоль, 1 экв) и 1 мл Et<sub>2</sub>O. Выпавший белый осадок фильтруют, промывают небольшими порциями диэтилового эфира и высушивают на воздухе. Полученная соль аналитической чистоты имеет **Т. пл.** = 194-195 °С.

**Свободное основание 3.2a**

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.23-1.47$  (м, 3H), 1.52-1.63 (м, 1H), 1.65-1.89 (м, 3H), 2.23 (тд,  $J = 13.6, 2.0$  Гц, 1H), 2.49 (дд,  $J = 11.0, 3.3$  Гц, 1H), 3.77 (д,  $J = 13.1$  Гц, 1H), 4.07 (д,  $J = 13.1$  Гц, 1H), 4.45 (уш. с, 1H), 7.27-7.50 (м, 10H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 23.4, 25.3, 29.0, 38.2, 50.8, 65.1, 72.3, 86.2, 90.4, 122.9, 127.1, 128.2$  (2C), 128.3 (2C), 128.5 (2C), 131.7 (2C), 140.4.

**ИК  $\nu_{max}$  (KBr):** 3464, 3060, 3028, 2933, 2856, 1490, 1452, 1371, 1070, 756, 694 см<sup>-1</sup>.

**Гидробромид 3.2a**

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta = 1.03-1.21$  (м, 1H), 1.38-1.55 (м, 2H), 1.55-1.69 (м, 2H), 1.69-1.81 (м, 1H), 1.97-2.10 (м, 1H), 2.10-2.24 (м, 1H), 2.71 (д,  $J = 10.5$  Гц, 1H), 4.27 (с, 2H), 6.50 (уш. с, 1H), 7.35-7.51 (м, 6H), 7.51-7.68 (м, 4H), 8.70 (уш. с, 1H), 9.02 (уш. с, 1H).

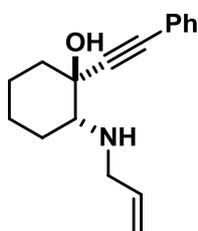
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 23.2, 23.8, 25.8, 40.3, 48.7, 63.0, 69.8, 88.0, 88.2, 122.2, 129.1 (2С), 129.3 (2С), 129.5, 129.6, 130.8 (2С), 131.7, 132.2 (2С).

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3325 (уш.), 2935, 2864, 2808, 1564, 1425, 1404, 1070, 1034, 752, 702, 688  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %): 305 (5) [ $\text{M}^+$ ], 258 (6), 214 (5), 196 (5), 132 (5), 129 (12), 115 (8), 92 (7), 91 (100), 77 (7), 65 (16), 56 (5), 41 (8), 39 (7).

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NOBr}$ , %: С, 65.29; Н, 6.26; N, 3.63. Найдено, %: С, 65.23; Н, 6.17; N, 3.70.

**(1RS,2SR)-1-(Фенилэтинил)-2-(проп-2-ен-1-иламино)циклогексанол (3.2a')**



Соединение **3.2a'** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1a** (4.40 г, 22.2 ммоль) и аллиламина (5.0 мл, 66.6 ммоль, 3 экв) перемешиванием реакционной смеси при 50 °С и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в количестве 4.93 г (87%) в виде светло-жёлтого масла.  $R_f$  = 0.18 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12 (уш. с, 1H), 1.27-1.36 (м, 2H), 1.56 (тд,  $J$  = 12.2, 4.8 Гц, 1H), 1.66-1.87 (м, 3H), 2.07-2.19 (м, 1H), 2.24 (дкв,  $J$  = 8.1, 3.0 Гц, 1H), 2.41 (дд,  $J$  = 11.1, 3.8 Гц, 1H), 3.22 (ддт,  $J$  = 14.3, 5.9, 1.4 Гц, 1H), 3.51 (ддт,  $J$  = 14.3, 5.9, 1.4 Гц, 1H), 4.41 (уш. с, 1H), 5.12 (дкв,  $J$  = 10.2, 1.4 Гц, 1H), 5.23 (дкв,  $J$  = 17.2, 1.6 Гц, 1H), 5.93 (дддд,  $J$  = 17.1, 10.3, 6.0, 6.0 Гц, 1H), 7.30-7.35 (м, 3H), 7.43-7.49 (м, 2H).

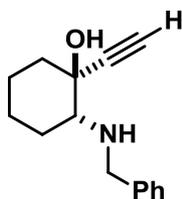
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.4, 25.2, 29.1, 38.1, 49.4, 65.0, 72.7, 86.1, 90.3, 115.9, 122.9, 128.2 (2С), 128.2 (2С), 131.7, 137.3

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3437 (уш.), 2933, 2858, 1489, 1444, 1369, 1072, 918, 756, 692  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %): 255 (19) [ $\text{M}^+$ ], 214 (25), 196 (50), 129 (50), 115 (43), 96 (42), 83 (30), 82 (44), 70 (65), 68 (87), 56 (52), 55 (33), 41 (100), 39 (50).

Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ , %: С, 79.96; Н, 8.29; N, 5.49. Найдено, %: С, 80.01; Н, 8.01; N, 5.50.

**(1RS,2SR)-2-(Бензиламино)-1-этинилциклогексанол (3.2b)**



Соединение **3.2b** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (20.00 г, 163.7 ммоль) и бензиламина (35.09 г, 327.4 ммоль, 2 экв) перемешиванием реакционной смеси при 60 °С и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в количестве 34.17 г (91%) в виде светло-жёлтого масла.  $R_f$  = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18-1.52 (м, 4H), 1.55-1.82 (м, 3H), 2.09-2.21 (м, 2H), 2.38 (дд,  $J$  = 11.3, 3.8 Гц, 1H), 2.45 (с, 1H), 3.71 (д,  $J$  = 13.0 Гц, 1H), 4.01 (д,  $J$  = 13.0 Гц, 1H), 4.33 (уш. с, 1H), 7.24-7.29 (м, 1H), 7.31-7.38 (м, 4H).

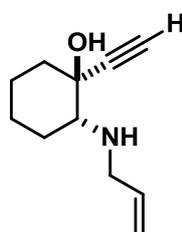
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.1, 25.1, 28.7, 37.8, 50.8, 64.7, 71.8, 74.1, 85.2, 127.2, 128.2 (2С), 128.5 (2С), 140.3.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3465 (уш.), 3296, 2935, 2858, 1452, 1369, 1095, 1072, 1032, 741, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 229 (2) [ $M^+$ ], 138 (9), 132 (11), 120 (9), 92 (12), 91 (100), 65 (26), 53 (18), 41 (14), 39 (18).

**Вычислено** для  $C_{15}H_{19}NO$ , %: С, 78.56; Н, 8.35; N, 6.11. **Найдено**, %: С, 78.47; Н, 8.17; N, 6.00.

**(1*RS*,2*SR*)-2-(Проп-2-ен-1-иламино)-1-этинилциклогексанол (3.2b')**



Соединение **3.2b'** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (5.00 г, 40.9 ммоль) аллиламина (9.2 мл, 122.8 ммоль, 3 экв) перемешиванием реакционной смеси при 50 °С и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в количестве 6.53 г (89%) в виде подвижного оранжевого масла.  $R_f = 0.18$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.06$  (уш. с, 1H), 1.19-1.33 (м, 2H), 1.48 (тд,  $J = 12.6, 4.0$  Гц, 1H), 1.54-1.82 (м, 3H), 2.02-2.17 (м, 2H), 2.32 (дд,  $J = 10.9, 3.6$  Гц, 1H), 2.46 (с, 1H), 3.18 (дд,  $J = 13.9, 5.9$  Гц, 1H), 3.47 (дд,  $J = 13.9, 5.9$  Гц, 1H), 4.32 (уш. с, 1H), 5.10 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H), 5.20 (дд,  $J = 17.1, 1.6$  Гц, 1H), 5.90 (дддд,  $J = 17.1, 11.1, 5.9, 1.6$  Гц, 1H).

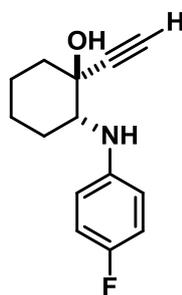
**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 23.2, 25.2, 28.9, 37.9, 49.5, 64.7, 71.8, 74.0, 85.3, 116.0, 137.3$ .

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3464 (уш.), 3306 (уш.), 3079 (сл), 2934 (с), 2860 (ср), 1642 (сл), 1448 (ср), 1369 (ср), 1074 (ср), 921 (ср), 850 (ср), 776 (ср), 648 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 179 (0.7) [ $M^+$ ], 68 (31), 65 (28), 56 (25), 55 (25), 54 (26), 53 (54), 41 (100), 39 (46), 32 (34).

**Вычислено** для  $C_{17}H_{21}NO$ , %: С, 79.96; Н, 8.29; N, 5.49. **Найдено**, %: С, 80.01; Н, 8.01; N, 5.50.

**(1*RS*,2*SR*)-1-Этинил-2-((4-фторфенил)амино)циклогексанол (3.2с)**



Соединение **3.2с** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (2.00 г, 16.4 ммоль) и 4-фторанилина (3.64 г, 32.7 ммоль, 2 экв) перемешиванием реакционной смеси при 70 °С в течение 24 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 5:1) в количестве 2.89 г (76%) в виде коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 78-80 °С.  $R_f = 0.42$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.24-1.42$  (м, 2H), 1.56-1.70 (м, 2H), 1.70-1.82 (м, 2H), 1.97-2.04 (м, 1H), 2.19-2.25 (м, 1H), 2.60 (с, 1H), 2.74 (дд,  $J = 11.1, 3.4$  Гц, 1H), 3.46 (с, 1H), 3.51 (уш. с, 1H), 6.69 (дд,  $J = 8.9, 4.4$  Гц, 2H), 6.69 (т,  $J = 8.9$  Гц, 2H).

**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 23.3, 25.1, 30.1, 38.1, 62.9, 72.5, 75.1, 84.4, 115.9$  (д,  $J = 15.4$  Гц, 2С), 116.1 (2С), 143.5, 156.6 (д,  $J = 236.4$  Гц).

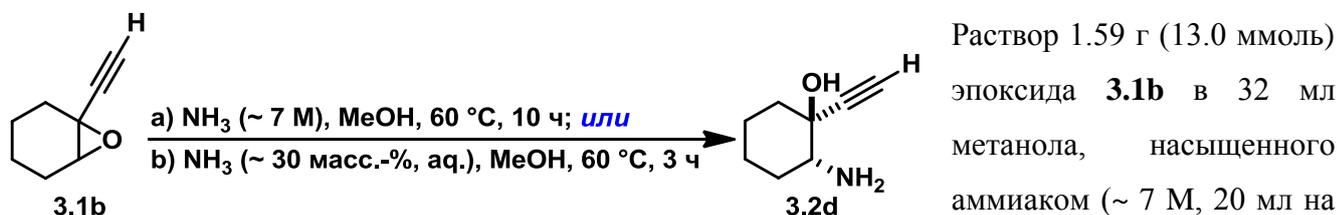
**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3510 (уш.), 3408 (уш.), 3298, 2937, 2862, 1512, 1219, 1063, 823, 656  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):** 233 (46) [ $M^+$ ], 150 (78), 137 (60), 136 (65), 124 (100), 122 (49), 111 (45), 95 (47).

**Вычислено** для  $C_{14}H_{16}FNO$ , %: С, 72.08; Н, 6.91; N, 6.00. **Найдено**, %: С, 72.25; Н, 6.80; N, 5.83.

**(1RS,2SR)-2-Амино-1-этинилциклогексанол (3.2d)**

Соединение **3.2d** было синтезировано из эпоксида **3.1b** согласно следующей методике.



1 г эпоксида), перемешивают при 60 °С в течение 10 ч в 48 мл герметично закрытом цилиндрическом сосуде (стеклянной бомбе, Chemglass). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке ( $CHCl_3 - MeOH$ , 10:1). Получают 1.10 г (61%) **3.2d** в виде коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 92-94 °С.  $R_f$  = 0.23 ( $CHCl_3 - MeOH$ , 7:1).

Альтернативная методика состояла в следующем. Суспензию 5.0 г (40.9 ммоль) эпоксида **3.1b** в 26 мл 30 масс.-% водного раствора аммиака (409 ммоль, 10 экв) и 5 мл метанола перемешивают при 60 °С в течение 3 ч в 48 мл герметично закрытом цилиндрическом сосуде (стеклянной бомбе, Chemglass). Через ~ 1.5 ч происходит полное растворение исходного **3.1b**. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, растворитель удаляют на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке ( $CH_2Cl_2 - MeOH$ , 20:1). Получают 3.59 г (63%) **3.2d** в виде светло-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 92-94 °С.  $R_f$  = 0.15 ( $CH_2Cl_2 - MeOH$ , 20:1).

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 1.23-1.64 (м, 4H), 1.66-1.74 (м, 2H), 1.77-1.85 (м, 1H), 2.10 (дкв,  $J$  = 12.1, 2.6 Гц, 1H), 2.13-2.46 (уш. с, 3H), 2.51 (с, 1H), 2.52 (дд,  $J$  = 11.6, 3.8 Гц, 1H).

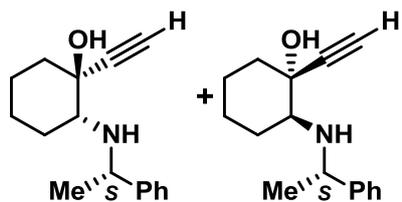
**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 23.5, 25.1, 33.8, 38.4, 58.9, 73.3, 74.5, 84.4.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):** 3203, 3043 (уш.), 2949, 2935, 2860, 2790 (уш.), 1444, 1093, 1066, 983, 731  $cm^{-1}$ .

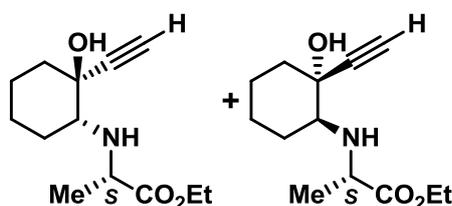
**HRMS (ESI)  $m/z$ :** [ $M + H$ ] $^+$  вычислено для  $C_8H_{14}NO$ , 140.1070; найдено, 140.1067.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):** 139 (0.13) [ $M^+$ ], 138 (3), 93 (38), 69 (31), 56 (85), 53 (23), 43 (100), 42 (24), 39 (23), 30 (50).

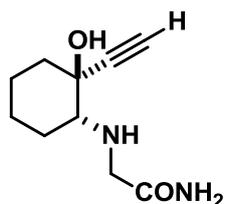
**Вычислено** для  $C_8H_{13}NO$ , %: С, 69.03; Н, 9.41; N, 10.06. **Найдено**, %: С, 69.38; Н, 9.20; N, 9.90.

**(1*RS*,2*SR*)-1-Этинил-2-(((1*S*)-1-фенилэтил)амино)циклогексанол (3.2e)**

Соединение **3.2e** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (10.00 г, 81.9 ммоль) и *S*-(-)-1-фенилэтиламина (14.88 г, 122.8 ммоль, 1.5 экв) перемешиванием реакционной смеси при 60 °С и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 10:1 → 1:1) в виде смеси 2 диастереомеров (4 диастереомеров в случае рацемического фенилэтиламина в приблизительно равных соотношениях) в количестве 16.62 г (83%; **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ) *m/z* ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 243 (2) [ $M^+$ ]) в виде тёмно-жёлтого масла.  $R_f = 0.44 \div 0.46$  (смесь диастереомеров, петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Полученную смесь диастереомеров подвергают дальнейшим превращениям (**Метод А**) без разделения на индивидуальные компоненты.

**Этил (S)-2-(((1*RS*,2*SR*)-2-этинил-2-гидроксициклогексил)амино)пропаноат (3.2f)**

Соединение **3.2f** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (4.99 г, 40.8 ммоль) и этилового эфира L-аланина (9.57 г, 81.7 ммоль, 2 экв; свободное основание было получено непосредственно перед проведением реакции из соответствующего гидрохлорида, см. методику выше) перемешиванием реакционной смеси при 65-70 °С в течение 24 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в виде смеси 2 диастереомеров (4 диастереомеров в случае рацемического аланина в приблизительно равных соотношениях) в количестве 4.57 г (47%; **Масс-спектр** (ЭУ, 70 эВ) *m/z* ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 239 (2) [ $M^+$ ]) в виде тёмно-жёлтого масла.  $R_f = 0.22 \div 0.34$  (смесь диастереомеров, петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Увеличение числа эквивалентов перхлората лития или эфира аминокислоты не приводило к улучшению выхода **3.2f**. Полученную смесь диастереомеров подвергают дальнейшим превращениям (**Метод А**) без разделения на индивидуальные компоненты.

**2-(((1*RS*,2*SR*)-2-Этинил-2-гидроксициклогексил)амино)ацетамид (3.2g)**

Соединение **3.2g** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (500 мг, 4.1 ммоль) и глицинамида (606 мг, 8.2 ммоль, 2 экв; свободное основание было получено непосредственно перед проведением реакции из соответствующего гидрохлорида, см. методику выше) кипячением реакционной смеси в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают в воду и дважды промывают хлористым метиленом. Полученный раствор при охлаждении насыщают твёрдым  $K_2CO_3$  до ~ 50%-ной концентрации. Осадок фильтруют и промывают EtOAc. Фильтрат экстрагируют EtOAc. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и

концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток (824 мг) подвергают флэш-хроматографической очистке (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH, 15:1). Получают 571 мг (71%) жёлтого масла, медленно кристаллизующегося в твёрдое светло-жёлтое (или бежевое) вещество с **Т. пл.** = 134-136 °С. *R<sub>f</sub>* = 0.22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH, 15:1; при визуализации раствором KMnO<sub>4</sub> – белое пятно).

В случае десятикратного масштабирования вместо хроматографической очистки в целях предотвращения длительного разделения из-за частичной адсорбции целевого продукта на силикагеле применяют перекристаллизацию. Органический экстракт (в EtOAc) концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе до минимального объёма и обрабатывают небольшим количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученный осадок фильтруют и растирают с Et<sub>2</sub>O. Продукт выделяют в количестве 3.59 г (~ 44%) в виде белого твёрдого вещества. Фильтрат упаривают, обрабатывают горячим бензолом и декантируют с нерастворимого оранжевого масла. Экстракт концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе и затирают в Et<sub>2</sub>O. Полученный светло-жёлтый осадок фильтруют, промывают Et<sub>2</sub>O и высушивают на воздухе, что приводит ко второй, менее чистой, порции целевого продукта в количестве 2.03 г (~ 25%). Суммарный выход **3.2g** составляет 5.62 г (68%).

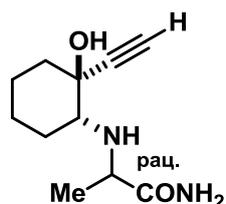
**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):** δ = 1.05-1.21 (м, 2H), 1.33-1.48 (м, 2H), 1.51-1.66 (м, 2H), 1.75-1.89 (м, 2H), 1.93 (уш. с, 1H), 2.16 (дд, *J* = 10.0, 3.2 Гц, 1H), 3.02 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H), 3.21 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H), 3.27 (с, 1H), 5.59 (с, 1H), 7.03 (с, 1H), 7.53 (с, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):** δ = 22.9, 24.1, 29.1, 39.1, 49.9, 65.1, 71.4, 75.8, 86.0, 174.3.

**ИК ν<sub>max</sub> (вазелиновое масло):** 3275 (уш., ср), 2914 (уш., с), 2104 (сл), 1666 (ср), 1554 (ср), 1462 (с), 1377 (с), 1335 (ср), 1300 (ср), 1246 (ср), 1149 (ср), 1068 (ср), 966 (ср), 858 (ср), 721 (ср), 600 (ср) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI) *m/z*:** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 197.1285; найдено, 197.1285; [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub>, 219.1104; найдено, 219.1104.

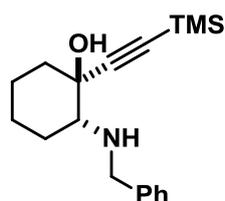
### 2-((*1RS,2SR*)-2-Этинил-2-гидроксициклогексиламино)пропанамид (**3.2h**)



Соединение **3.2h** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (4.00 г, 32.7 ммоль) и DL-аланинамида (5.77 г, 65.5 ммоль, 2 экв; свободное основание было получено непосредственно перед проведением реакции из соответствующего гидрохлорида, см. методику выше) кипячением реакционной смеси в течение 24 ч. Реакционную смесь выливают в воду (100 мл) и при соответствующем охлаждении насыщают твёрдым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до ~ 50%-ной концентрации. Осадок фильтруют и промывают EtOAc. Фильтрат экстрагируют EtOAc. Органическую фракцию сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток (~ 7 г) подвергают флэш-хроматографической очистке (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH,

30:1). Получают 4.00 г (58%; **HRMS (ESI)  $m/z$** :  $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{11}H_{19}N_2O_2$ , 211.1441; найдено, 211.1446;  $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{11}H_{18}N_2NaO_2$ , 233.1260; найдено, 233.1266) **3.2h** (в виде смеси 4 диастереомеров в приблизительно равных соотношениях) в виде маслянистых жёлтых кристаллов.  $R_f = 0.19$  ( $CH_2Cl_2 - MeOH$ , 30:1; при визуализации раствором  $KMnO_4$  – белое пятно). Затирание вещества в  $Et_2O$  с последующей фильтрацией приводят к формированию 2.63 г (38%) пушистых светло-бежевых кристаллов с **Т. пл.** = 121-123 °С. Полученную смесь диастереомеров подвергают дальнейшим превращениям (**Метод А**) без разделения на индивидуальные компоненты.

**(1RS,2SR)-2-(Бензиламино)-1-((триметилсилил)этинил)циклогексанол (3.2j)**



Соединение **3.2j** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1c** (7.77 г, 40.0 ммоль) и бензиламина (6.43 г, 60.0 ммоль, 1.5 экв) перемешиванием реакционной смеси при 60 °С в течение 18 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир –  $EtOAc$ , 10:1) в количестве 10.04 г (83%) в виде светло-жёлтого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 68-70 °С.  $R_f = 0.68$  (петролейный эфир –  $EtOAc$ , 3:1).

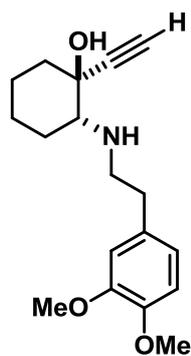
**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 0.17$  (с, 9H), 1.14-1.31 (м, 2H), 1.31-1.49 (м, 2H), 1.51-1.62 (м, 1H), 1.62-1.72 (м, 1H), 1.72-1.83 (м, 1H), 2.04-2.18 (м, 2H), 2.34 (дд,  $J = 10.8, 3.5$  Гц, 1H), 3.71 (д,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 4.02 (д,  $J = 13.2$  Гц, 1H), 4.28 (уш. с, 1H), 7.22-7.29 (м, 1H), 7.30-7.39 (м, 4H).

**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 0.2$  (3C), 23.4, 25.3, 28.9, 38.0, 50.6, 64.7, 72.2, 90.7, 107.2, 127.2, 128.2 (2C), 128.6 (2C), 140.6.

**ИК  $\nu_{max}$  (вазелиновое масло):** 3444 (уш., сл), 2912 (уш., с), 2862 (с), 2160 (сл), 1456 (с), 1377 (ср), 1333 (ср), 1250 (ср), 1130 (сл), 1072 (сл), 1027 (ср), 972 (ср), 843 (с), 760 (ср), 735 (ср), 698 (ср), 621 (сл)  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$** :  $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{18}H_{28}NOSi$ , 302.1935; найдено, 302.1938.

**(1RS,2SR)-2-((3,4-Диметоксифенэтил)амино)-1-этинилциклогексанол (3.2k)**



Соединение **3.2k** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (5.00 г, 40.9 ммоль) и 3,4-диметоксифенэтиламина (гомовератрилами́на, 14.84 г, 81.9 ммоль, 2 экв) перемешиванием реакционной смеси при 55-60 °С в течение 16 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир –  $EtOAc$ , 1:1) в количестве 9.74 г (78%) в виде оранжевого масла.  $R_f = 0.19$  (петролейный эфир –  $EtOAc$ , 1:1).

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.09$ -1.33 (м, 3H), 1.45 (тд,  $J = 12.7, 3.9$  Гц, 1H), 1.57 (квт,  $J = 12.8, 3.3$  Гц, 1H), 1.63-1.79 (м, 2H), 1.97-2.06 (м, 1H), 2.10 (дкв,  $J = 12.1, 2.5$  Гц, 1H),

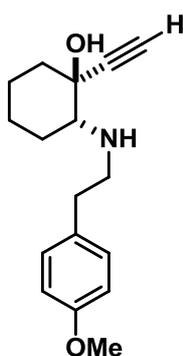
2.30 (дд,  $J = 11.2, 3.7$  Гц, 1H), 2.40 (с, 1H), 2.63-2.74 (м, 2H), 2.74-2.83 (м, 1H), 3.05-3.12 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 4.32 (уш. с, 1H), 6.73 (дд,  $J = 6.7, 1.7$  Гц, 2H), 6.79 (д,  $J = 8.7$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.2, 25.2, 28.9, 36.7, 37.9, 48.5, 55.9, 56.0, 65.5, 71.8, 73.9, 85.2, 111.3, 112.1, 120.6, 132.7, 147.4, 148.9$ .

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный): 3450 (уш., сл), 3282 (уш., сл), 2997 (сл), 2933 (с), 2856 (ср), 1591 (сл), 1516 (с), 1464 (ср), 1417 (сл), 1367 (сл), 1330 (сл), 1261 (с), 1236 (ср), 1141 (ср), 1099 (сл), 1030 (ср), 949 (сл), 850 (сл), 808 (сл), 764 (сл), 640 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ , 304.1907; найдено, 304.1903.

**(1RS,2SR)-1-Этинил-2-(4-метоксифенэтиламино)циклогексанол (3.2l)**



Соединение **3.2l** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (7.19 г, 58.9 ммоль) и 4-метоксифенэтиламина (17.80 г, 117.7 ммоль, 2 экв) перемешиванием реакционной смеси при 55-60 °С в течение 16 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в количестве 13.08 г (81%) в виде оранжевого масла.  $R_f = 0.22$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

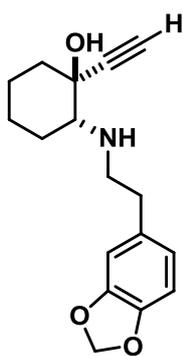
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10-1.38$  (м, 3H), 1.45 (тд,  $J = 12.7, 3.9$  Гц, 1H), 1.57 (квт,  $J = 12.9, 3.4$  Гц, 1H), 1.64-1.79 (м, 2H), 1.98-2.06 (м, 1H), 2.11 (дкв,  $J = 12.2, 2.7$  Гц, 1H), 2.29 (дд,  $J = 11.2, 3.7$  Гц, 1H), 2.41 (с, 1H), 2.62-2.73 (м, 2H), 2.73-2.83 (м, 1H), 3.04-3.11 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 4.32 (уш. с, 1H), 6.83 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 7.12 (дд,  $J = 8.6$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.2, 25.2, 29.0, 36.3, 37.9, 48.6, 55.3, 65.6, 71.8, 73.9, 85.3, 113.9$  (2C), 129.7 (2C), 132.2, 158.1.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный): 3450 (уш., сл), 3290 (уш., сл), 2935 (уш., с), 2858 (ср), 1612 (сл), 1512 (с), 1464 (ср), 1367 (сл), 1300 (сл), 1246 (с), 1178 (сл), 1109 (сл), 1035 (ср), 949 (сл), 823 (сл), 648 (сл), 523 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ , 274.1802; найдено, 274.1798.

**(1RS,2SR)-2-((2-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)амино)-1-этинилциклогексанол (3.2m)**



Соединение **3.2m** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (2.20 г, 18.0 ммоль) и 3,4-метилендиоксифенэтиламина (5.94 г, 36.0 ммоль, 2 экв; получен непосредственно перед проведением реакции в форме свободного основания согласно методике для этилового эфира аланина из 7.30 г соответствующего гидрохлорида с количественным выходом) перемешиванием реакционной смеси при 55-60 °С в течение 16 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 4:1) в

количестве 4.47 г (86%) в виде оранжевого масла.  $R_f = 0.27$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.11-1.31 (м, 3H), 1.46 (тд,  $J$  = 12.6, 3.9 Гц, 1H), 1.57 (квт,  $J$  = 12.8, 3.2 Гц, 1H), 1.64-1.81 (м, 2H), 1.96-2.06 (м, 1H), 2.11 (дд,  $J$  = 12.2, 1.8 Гц, 1H), 2.31 (дд,  $J$  = 11.1, 3.8 Гц, 1H), 2.42 (с, 1H), 2.62-2.81 (м, 3H), 3.04-3.12 (м, 1H), 4.29 (уш. с, 1H), 5.92 (с, 2H), 6.65 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 6.69 (с, 1H), 6.73 (д,  $J$  = 8.0 Гц, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 23.1, 25.1, 28.9, 36.8, 37.9, 48.5, 65.5, 71.7, 73.9, 85.2, 100.8, 108.2, 109.0, 121.5, 133.9, 145.9, 147.6.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный):** 3450 (уш., сл), 3292 (уш., ср), 2933 (уш., с), 2858 (ср), 1608 (сл), 1502 (с), 1489 (с), 1444 (с), 1363 (ср), 1298 (сл), 1246 (с), 1190 (ср), 1099 (ср), 1039 (с), 935 (ср), 864 (сл), 810 (ср), 769 (сл), 642 (сл) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M + H]^+$  вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>, 288.1594; найдено, 288.1590.

**(1*RS*,2*SR*)-2-(((6-Бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метил)амино)-1-этинилциклогексанол (3.2n)**



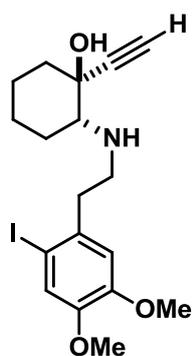
Соединение **3.2n** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (5.53 г, 45.3 ммоль) и 1-(6-бром-1,3-бензодиоксол-5-ил)метанамина (15.62 г, 67.9 ммоль, 1.5 экв; получен непосредственно перед проведением реакции в форме свободного основания согласно методике для этилового эфира аланина из 21.75 г соответствующего гидрохлорида с выходом 83%) перемешиванием реакционной смеси при 55-60 °С в течение 22 ч и выделено после двух последовательных флэш-хроматографических очисток (петролейный эфир – EtOAc, 5:1 и петролейный эфир – EtOAc, 4:1) в количестве 8.95 г (56%) в виде густого оранжевого масла.  $R_f$  = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 4:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.18-1.38 (м, 2H), 1.46 (тд,  $J$  = 3.8, 12.7 Гц, 1H), 1.53-1.81 (м + уш. с (1.68), 3H + 1H), 2.06-2.17 (м, 2H), 2.37 (дд,  $J$  = 3.2, 10.9 Гц, 1H), 2.46 (с, 1H), 3.67 (д,  $J$  = 13.1 Гц, 1H), 3.98 (д,  $J$  = 13.1 Гц, 1H), 4.29 (уш. с, 1H), 5.97 (с, 2H), 6.93 (с, 1H), 6.99 (с, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 23.2, 25.2, 29.1, 37.9, 50.9, 65.0, 71.9, 74.2, 85.1, 101.9, 110.2, 112.9, 114.5, 132.5, 147.55, 147.64.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный):** 3460 (уш., с), 3294 (уш., с), 3109 (сл), 3074 (сл), 2931 (с), 2858 (с), 2659 (сл), 2588 (сл), 2102 (сл), 2069 (сл), 1855 (сл), 1751 (сл), 1684 (сл), 1624 (ср), 1502 (с), 1475 (с), 1412 (с), 1362 (с), 1302 (ср), 1232 (с), 1115 (с), 1038 (с), 962 (ср), 933 (с), 872 (с), 785 (ср), 656 (с), 528 (ср), 445 (ср) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M + H]^+$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>3</sub>, 352.0543; найдено, 352.0544.

**(1*RS*,2*SR*)-1-Этинил-2-((2-иод-4,5-диметоксифенэтил)амино)циклогексанол (3.2o)**

Соединение **3.2o** было синтезировано согласно **ОМ I** из эпоксида **3.1b** (6.65 г, 54.4 ммоль) и 2-(2-иод-4,5-диметоксифенил)этанамин (25.07 г, 81.6 ммоль, 1.5 экв) перемешиванием реакционной смеси при 55-60 °С в течение 28 ч и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 2:1 → 1:1) в количестве 9.39 г (40%) в виде густого тёмно-оранжевого масла.  $R_f = 0.21$  (петролейный эфир – EtOAc, 2:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.19$ -1.29 (м, 2H), 1.49 (дд,  $J = 3.7, 12.2$  Гц, 1H), 1.52-1.64 (м, 1H), 1.65-1.78 (м, 2H), 2.04-2.15 (м, 2H), 2.40 (дд,  $J = 3.7, 10.9$  Гц, 1H), 2.45 (с, 1H), 2.70 (ддд,  $J = 6.7, 8.3, 11.3$  Гц, 1H), 2.88 (м, 2H), 3.12 (ддд,  $J = 6.9, 8.0, 11.3$  Гц, 1H), 3.77-3.83 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 4.41 (уш. с, 1H), 6.78 (с, 1H), 7.20 (с, 1H).

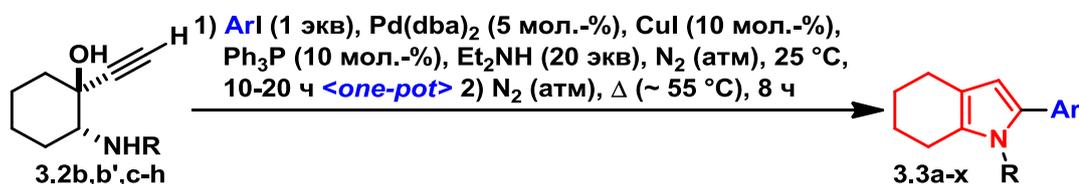
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.2, 25.1, 29.0, 37.9, 41.3, 47.0, 56.0, 56.2, 65.5, 71.7, 74.1, 85.2, 88.2, 112.8, 121.8, 134.9, 148.1, 149.4$ .

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный): 3542 (уш., с), 3290 (уш., с), 3076 (сл), 2999 (ср), 2931 (с), 2856 (с), 2590 (сл), 2102 (сл), 2042 (сл), 1734 (сл), 1635 (сл), 1595 (ср), 1566 (ср), 1504 (с), 1495 (с), 1464 (с), 1456 (с), 1442 (с), 1375 (с), 1333 (с), 1298 (ср), 1254 (с), 1217 (с), 1163 (с), 1126 (ср), 1099 (ср), 1070 (ср), 1059 (ср), 1030 (с), 957 (ср), 935 (ср), 912 (сл), 854 (с), 785 (с), 735 (ср), 698 (ср), 658 (ср), 617 (сл), 588 (сл), 577 (сл), 509 (сл), 490 (сл), 459 (сл), 445 (сл), 418 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{INO}_3$ , 430.0874; найдено, 430.0870.

**4.1.3. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов 3.3 (Методы А–С) и 3.4 (Метод D)**

**Метод А:** *one-pot* тандемный процесс кросс-сочетания по Соногашира с последующей палладий-катализируемой 5-эндо-диг циклизацией. В качестве исходных соединений выступают аминопропаргиловые спирты **3.2b,b',c-h**.

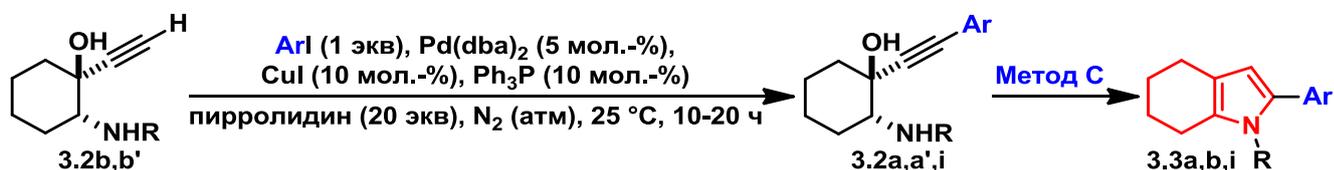


Аминопропаргиловый спирт **3.2b,b',c-h** (1 экв, обычно 1.00 г), арил иодид (1 экв) и трифенилфосфин (0.1 экв) помещают в 50 мл тщательно высушенную колбу Шленка, снабжённую магнитным якорем и обратным водяным холодильником, соединённым со счётчиком пузырьков. Далее добавляют диэтиламин (обычно 20 экв, 9 мл), и, после полного растворения исходных соединений, через систему пропускают сильный ток азота в течение 2-3 мин. Давление инертного газа уменьшают и, в слабом токе азота, последовательно добавляют палладиевый катализатор ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 0.05 экв) и иодид меди(I) (0.1 экв). Через реакционный сосуд

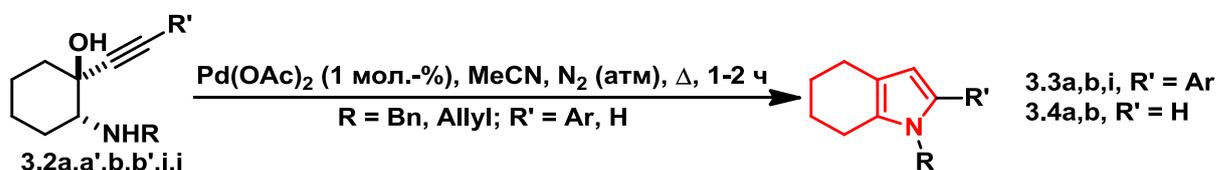
ещё раз пропускают сильный ток азота в течение 1 мин, давление инертного газа уменьшают и оставляют реакционную смесь перемешиваться в слабом токе азота при комнатной температуре на ночь (от 10 до 20 ч).

Затем, реакционную смесь перемешивают при температуре кипения (~ 55 °С) в слабом токе азота ещё 8-12 ч (возможен ТСХ контроль: обычно применяют систему растворителей петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония ( $S = 30$  г/100 мл). Полученную смесь экстрагируют 3-4 раза хлористым метиленом (по 50 мл). Объединённые органические вытяжки сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке. Обычно, если не указано иное, для этих целей используют систему растворителей петролейный эфир – EtOAc в соотношениях от 100:1 до 50:1 и получают аналитически чистые 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.3a-x** в диапазоне выходов от 17 до 93%.

**Метод В:** кросс-сочетание по Соногашира, в процессе которого выделяют промежуточный арилированный аминопропаргильный спирт **3.2**. Данная методология обычно применяется тогда, когда конечный 4,5,6,7-тетрагидроиндол **3.3** загрязнён соответствующим 2-незамещённым ТГИ **3.4a,b** и неотделим от него хроматографически. Сочетание по Соногашира аминопропаргильных спиртов **3.2b,b'** с требуемым арилиодидом проводят аналогично **Методу А**, но вместо 20 экв  $\text{Et}_2\text{NH}$  в качестве растворителя/основания используют пирролидин (20 экв). После стандартной обработки неочищенную реакционную смесь подвергают флэш-хроматографической очистке системами петролейный эфир – EtOAc в соотношениях от 10:1 до 3:1. Полученный таким образом арилированный аминопропаргильный спирт **3.2a,a',i** используют в качестве исходного субстрата в следующей стадии, идентичной **Методу С**.



**Метод С:** палладий-катализируемая 5-эндо-диг циклизация с использованием аминопропаргильных спиртов **3.2a,a',b,b',i,j** в качестве исходных соединений. Условия проведения реакции идентичны описанным ранее в работе [210].

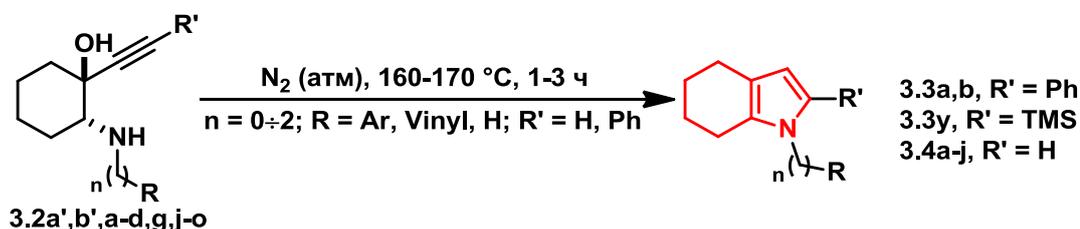


Аминопропаргильный спирт **3.2a,a',b,b',i,j** (1 экв, обычно 1.00 г) помещают в 50 мл тщательно высушенную колбу Шленка, снабжённую магнитным якорем и обратным водяным

холодильником, соединённым со счётчиком пузырьков. Исходное соединение растворяют в ацетонитриле так, чтобы получить 0.1 М раствор. Через систему пропускают сильный ток азота в течение 2-3 мин. Давление инертного газа уменьшают и, в слабом токе азота, добавляют ацетат палладия(II) (0.01 экв). Через реакционный сосуд ещё раз пропускают сильный ток азота в течение 1 мин, давление инертного газа уменьшают и перемешивают реакцию смесь при температуре кипения (~ 82 °С) в слабом токе азота в течение 1-2 ч. Контроль за ходом циклизации осуществляют методом ТСХ (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке. Обычно, если не указано иное, для этих целей используют систему растворителей петролейный эфир – EtOAc в соотношениях от 100:1 до 50:1 и получают аналитически чистые 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолы **3.3a,b,i,y** и **3.4a,b** в диапазоне выходов от 0 до 87%.

**Метод D:** термическая 5-эндо-диг циклизация.

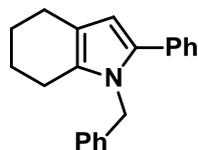


Стеклянную виалу соответствующего объёма (от 7 до 40 мл), содержащую свежеприготовленный аминопропаргиловый спирт **3.2a',b',a-d,g,j-o** (от 1 до 10 ммоль, обычно 1.00 г), герметизируют винтовой крышкой, снабжённой силиконовой септой. Через систему пропускают ток азота в течение 5-10 мин в зависимости от объёма виалы, так как даже следовые количества воздуха вызывают нежелательные окисление и разложение как исходных аминопропаргиловых спиртов, так и образующихся ТГИ. Выходную иглу удаляют, оставляя реакцию смесь под положительным давлением азота. Виалу помещают в предварительно разогретую до 150-160 °С масляную баню. Термическая циклизация протекает в течение нескольких минут, о чем свидетельствует выделяющаяся вода. Реакция становится бурной, если количество исходного аминопропаргилового спирта **3.2** превышает 1 г (обычно 3 г или 10 ммоль). Крайне важно не позволять реакционной смеси перегреваться, в противном случае происходит разложение продукта. После 1 ч при температуре 160-170 °С (если не указано иное) виалу вынимают из масляной бани и дают ей остыть до комнатной температуры.

Образец (1-2 мг) отбирают для последующего проведения анализа ИСП-МС в целях доказательства *metal-free* природы процесса. Оставшееся вещество (как правило, в виде оранжевого масла) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (если не указано иное), наносят на силикагель и подвергают флэш-хроматографической очистке. В качестве элюента используют систему

петролейный эфир – EtOAc в соотношениях от 100:1 до 50:1. Получают 4,5,6,7-тетрагидроиндолы **3.3a,b,y** и **3.4a-j** в диапазоне выходов от 0 до 94%.

### 1-Бензил-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**3.3a**) [604]



Флэш-хроматографической очисткой получают **3.3a** в виде бледно-жёлтого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 83-84 °С (**Т. пл. лит.** = 72-73 °С [604]) в количестве 0.97 г (75%, **Метод А**), 0.59 г (63%, **Метод С**), 0.62 г (66%, **Метод С** при проведении циклизации в 20 экв диэтиламина в присутствии 0.05 экв Pd(dba)<sub>2</sub> вместо 0.01 экв ацетата палладия) или 0.69 г (73%, **Метод D**). При использовании свежеприготовленного из соответствующего гидробромида аминопропаргилового спирта **3.2a** (с выходом 99%) в циклизации по **Методу D 3.3a** получают с практически количественным выходом (97%). Согласно **Методу В** аминопропаргиловый спирт **3.2a** может быть получен в количестве 1.20 г (90%) в виде жёлтого масла. Результат циклизации полностью идентичен описанному выше **Методу С** (суммарный выход (**В** + **С**) составляет 57%).  $R_f = 0.86$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.74-1.87$  (м, 4H), 2.42 (т,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 2.62 (т,  $J = 5.5$  Гц, 2H), 5.11 (с, 2H), 6.14 (с, 1H), 6.99 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.21-7.37 (м, 8H).

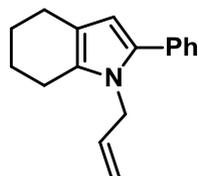
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 22.4, 23.2, 23.5, 23.8, 47.5, 107.6, 118.1, 125.9$  (2C), 126.6, 127.0, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 130.0, 133.8, 133.9, 139.4.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3062 (сл), 3029 (сл), 2928 (с), 2849 (с), 1604 (ср), 1443 (ср), 1356 (ср), 1299 (ср), 793 (сл), 761 (с), 723 (ср), 698 (с) см<sup>-1</sup>.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (Иотн., %):** 288 (19), 287 (82) [M<sup>+</sup>], 259 (10), 241 (27), 240 (100), 213 (13), 197 (10), 196 (66), 194 (12), 91 (100), 77 (11), 65 (25), 39 (9).

**Вычислено** для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N, %: С, 87.76; Н, 7.36; N, 4.87. **Найдено**, %: С, 87.71; Н, 7.21; N, 4.89.

### 2-Фенил-1-проп-2-ен-1-ил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**3.3b**)



Флэш-хроматографической очисткой получают **3.3b** в виде жёлтого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 64-65 °С. В количестве 0.99 г (75%, **Метод А**) получают образец, содержащий ~ 20 мол.-% ТГИ **3.4b** (согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР анализа), неотделимого хроматографическими способами. При проведении реакции согласно **Методу В** арилированный аминопропаргиловый спирт **3.2a'** не может быть выделен, поскольку его 5-эндо-диг циклизация протекает даже при комнатной температуре. При этом реакционная смесь не содержит ТГИ **3.4b** (согласно данным <sup>1</sup>H ЯМР анализа аликвоты). Таким образом, ТГИ **3.3b** выделяют в количестве 0.96 г (73%). **Методом С** получают 0.81 г (87%) **3.3b**. **Методом D** из 206 мг **3.2a'** получают 143 мг (75%) **3.3b**.  $R_f = 0.82$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.73-1.82 (м, 2H), 1.82-1.91 (м, 2H), 2.51-2.61 (м, 4H), 4.43 (ддд,  $J$  = 4.0, 2.2, 1.8 Гц, 2H), 4.94 (дкв,  $J$  = 17.1, 1.6 Гц, 1H), 5.18 (дкв,  $J$  = 10.4, 1.6 Гц, 1H), 5.86-5.99 (м, 1H), 6.06 (с, 1H), 7.22-7.30 (м, 1H), 7.31-7.43 (м, 4H).

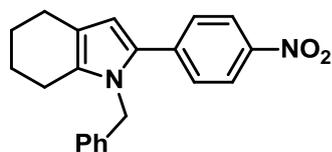
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.3, 23.2, 23.5, 23.9, 46.4, 107.4, 116.1, 117.7, 126.5, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 129.9, 133.4, 134.0, 135.2.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3086 (сл), 2912 (сп), 2833 (сп), 1648 (сл), 1601 (сп), 1389 (сп), 1301 (сп), 931 (сп), 793 (сп), 756 (с), 696 (с), 596 (сл), 547 (сл), 488 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 287 (82), 237 (77) [ $\text{M}^+$ ], 236 (22), 209 (35), 208 (39), 196 (26), 194 (28), 115 (18), 77 (25), 41 (100), 39 (70).

Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$ , %: С, 86.03; Н, 8.07; N, 5.90. Найдено, %: С, 85.91; Н, 8.10; N, 5.94.

### 1-Бензил-2-(4-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3c)



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.34 г (93%, **Метод А**) **3.3c** в виде жёлтого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 115-117 °С.  $R_f$  = 0.77 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Для увеличения скорости

растворения исходного арилиодида после добавления катализатора, 1-иод-4-нитробензол предварительно измельчают до мелкодисперсного состояния.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.74-1.87 (м, 4H), 2.42-2.50 (м, 2H), 2.59-2.65 (м, 2H), 5.15 (с, 2H), 6.99 (д,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 7.26-7.38 (м, 3H), 7.40 (д,  $J$  = 9.0 Гц, 2H), 8.14 (д,  $J$  = 9.0 Гц, 2H).

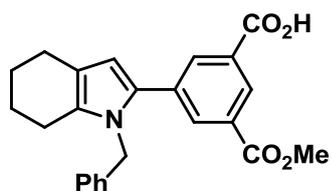
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.4, 23.1, 23.3, 23.6, 47.8, 110.7, 119.5, 124.2 (2C), 125.6 (2C), 127.5, 127.6 (2C), 129.1 (2C), 131.6, 133.4, 138.4, 140.1, 145.6.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2927, 1593, 1508, 1335, 856, 729  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 333 (12), 332 (54) [ $\text{M}^+$ ], 195 (17), 194 (13), 92 (16), 91 (100), 65 (18).

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ , %: С, 75.88; Н, 6.06; N, 8.43. Найдено, %: С, 75.77; Н, 6.08; N, 8.14.

### 3-(Метоксикарбонил)-5-(1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)бензойная кислота (3.3d)



Флэш-хроматографической очисткой ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – MeOH, 20:1) получают 1.33 г (78%, **Метод А**) **3.3d** в виде тёмно-оранжевой пены (образец неаналитической чистоты).  $R_f$  = 0.59 ( $\text{CHCl}_3$  – MeOH, 7:1). Для выделения образца ТГИ в аналитически чистом виде в дополнение к

флэш-хроматографии (EtOAc в качестве элюента), вещество подвергают колоночной хроматографии (элюирование сначала чистым  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – MeOH, 20:1).

Тёмно-желтую пену растворяют в 1 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , добавляют 1 мл петролейного эфира и затирают

первоначально образовавшееся масло. Полученный осадок отделяют фильтрованием, промывают небольшими порциями петролейного эфира и высушивают на воздухе. **3.3d** выделяют в количестве 120 мг (7%) в виде фиолетово-зелёного кристаллического вещества аналитической чистоты с **Т. пл.** = 161-163 °С.

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.73-1.90 (м, 4H), 2.48 (т,  $J$  = 5.6 Гц, 2H), 2.61 (т,  $J$  = 5.5 Гц, 2H), 3.88 (с, 3H), 5.12 (с, 2H), 6.26 (с, 1H), 6.92 (д,  $J$  = 7.2 Гц, 2H), 7.20-7.35 (м, 3H), 8.18 (т,  $J$  = 1.6 Гц, 1H), 8.56 (т,  $J$  = 1.5 Гц, 1H).

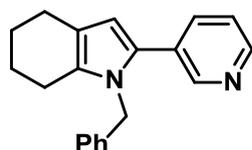
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.4, 23.2, 23.4, 23.8, 47.6, 52.5, 109.3, 118.7, 125.8 (2C), 127.3, 128.9 (2C), 130.1, 131.0, 131.4, 131.5, 132.3, 133.8, 134.0, 134.8, 166.2, 171.1.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 2928 (ср), 2844 (ср), 2626 (уш., ср), 1724 (с), 1696 (с), 1603 (ср), 1501 (сл), 1436 (ср), 1395 (сл), 1323 (ср), 1265 (с), 1139 (сл), 1077 (сл), 998 (сл), 917 (сл), 757 (ср), 727 (сл), 697 (сл) см<sup>-1</sup>.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 390 (5), 389 (22) [M<sup>+</sup>], 298 (13), 239 (3), 194 (7), 92 (11), 91 (100), 65 (14), 59 (4), 77 (4).

**Вычислено** для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, %: С, 74.02; Н, 5.95; N, 3.60; O, 16.43. **Найдено**, %: С, 73.80; Н, 5.99; N, 3.40.

### 1-Бензил-2-пиридин-3-ил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3e)



Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) получают 0.98 г (78%, **Метод А**) **3.3e** в виде тёмно-оранжевого вязкого масла.  $R_f$  = 0.75 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.72-1.86 (м, 4H), 2.38-2.49 (м, 2H), 2.55-2.65 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 5.07 (с, 2H), 6.18 (с, 1H), 6.93 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 7.18 (дд,  $J$  = 7.5, 4.8 Гц, 1H), 7.21-7.27 (м, 1H), 7.30 (т,  $J$  = 7.6 Гц, 2H), 7.53 (д,  $J$  = 7.8 Гц, 1H), 8.44 (уш. с, 1H), 8.59 (уш. с, 1H).

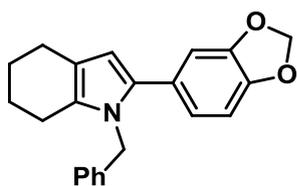
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.3, 23.2, 23.4, 23.7, 47.4, 108.8, 118.6, 123.3, 125.7 (2C), 127.3, 128.9 (2C), 129.8, 129.9, 131.2, 135.3, 138.8, 147.6, 149.4.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3028 (сл), 2930 (с), 2849 (ср), 1594 (сл), 1564 (ср), 1496 (ср), 1452 (ср), 1380 (ср), 1301 (ср), 1022 (ср), 793 (ср), 726 (с) см<sup>-1</sup>.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 288 (31) [M<sup>+</sup>], 197 (17), 195 (24), 92 (23), 91 (100), 77 (17), 65 (54), 51 (23), 39 (26), 32 (32).

**Вычислено** для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, %: С, 83.30; Н, 6.99; N, 9.71. **Найдено**, %: С, 83.32; Н, 6.82; N, 9.95.

### 2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3f)



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.08 г (75%, **Метод А**) **3.3f** в виде белого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 91-92 °С.  $R_f = 0.78$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.76\text{-}1.89$  (м, 4H), 2.41-2.47 (м, 2H), 2.61-2.66 (м, 2H), 5.11 (с, 2H), 5.96 (с, 2H), 6.09 (с, 1H), 6.78 (дд,  $J = 8.0, 0.5$  Гц, 1H), 6.81 (дд,  $J = 8.0, 1.6$  Гц, 1H), 6.84 (дд,  $J = 1.6, 0.5$  Гц, 1H), 6.97-7.01 (м, 2H), 7.25-7.30 (м, 1H), 7.32-7.37 (м, 2H).

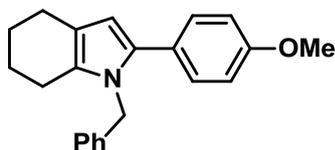
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.4, 23.2, 23.5, 23.8, 47.3, 101.1, 107.3, 108.3, 109.5, 117.8, 122.4, 125.9$  (2C), 127.0, 127.9, 128.8 (2C), 129.5, 133.4, 139.3, 146.6, 147.6.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 2921, 2844, 1520, 1473, 1439, 1230, 1041, 941, 796  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (Иотн., %): 332 (16), 331 (72) [ $\text{M}^+$ ], 241 (27), 240 (100), 213 (13), 182 (17), 91 (43).

Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ , %: С, 79.73; Н, 6.39; N, 4.23. Найдено, %: С, 79.46; Н, 6.37; N, 4.04.

### 1-Бензил-2-(4-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3g)



Флэш-хроматографической очисткой **3.3g** выделяют в виде оранжевого масла, содержащего некоторое количество соответствующего арилиодида.  $R_f = 0.60$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Колбу с веществом помещают в масляную баню и при 110-120 °С

в течение 2-3 ч в высоком вакууме отгоняют арилиодид. Остаток кристаллизуется. Получают 1.17 г (85%, **Метод А**) **3.3g** в виде оранжевого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 94-96 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72\text{-}1.87$  (м, 4H), 2.37-2.46 (м, 2H), 2.58-2.66 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 5.06 (с, 2H), 6.07 (с, 1H), 6.82-6.88 (м, 2H), 6.98 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 7.21-7.27 (м, 3H), 7.29-7.36 (м, 2H).

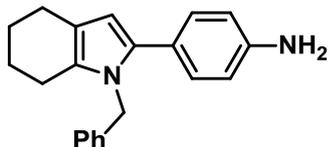
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.4, 23.3, 23.5, 23.9, 47.3, 55.4, 106.9, 113.9$  (2C), 117.7, 125.9 (2C), 126.5, 127.0, 128.8 (2C), 129.2, 130.1 (2C), 133.5, 139.5, 158.6.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3027 (сл), 2925 (с), 2851 (с), 1613 (сл), 1531 (с), 1483 (с), 1450 (с), 1378 (ср), 1283 (с), 1244 (с), 1174 (с), 1105 (ср), 1028 (с), 838 (с), 785 (с), 736 (с), 694 (ср), 648 (сл), 597 (ср), 555 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (Иотн., %): 318 (13), 317 (54) [ $\text{M}^+$ ], 227 (11), 226 (62), 183 (11), 115 (8), 92 (9), 91 (100), 77 (8), 65 (22).

Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ , %: С, 83.24; Н, 7.30; N, 4.41; O, 5.04. Найдено, %: С, 83.28; Н, 7.09; N, 4.21.

#### 4-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)анилин (**3.3h**)



Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 4:1) получают 1.01 г (77%, **Метод А**) **3.3h** в виде тёмно-оранжевого вязкого масла. Дополнительно выделяют ~ 100 мг (~ 11%) ТГИ **3.4a**.  $R_f = 0.27$

(петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.73\text{-}1.88$  (м, 4H), 2.35-2.49 (м, 2H), 2.56-2.69 (м, 2H), 3.64 (с, 2H), 5.07 (с, 2H), 6.06 (с, 1H), 6.62 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H), 7.00 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.13 (д,  $J = 8.5$  Гц, 2H), 7.22-7.29 (м, 1H), 7.29-7.36 (м, 2H).

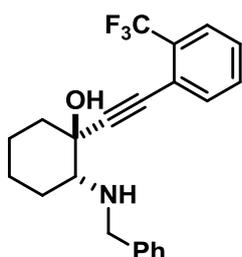
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.4, 23.2, 23.5, 23.8, 47.3, 106.4, 115.0$  (2C), 117.5, 124.2, 125.9 (2C), 126.9, 128.7 (2C), 130.0 (2C), 134.0, 138.0, 139.6, 145.3.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3459 (уш., ср), 3363 (уш., с), 3217 (сл), 3026 (ср.), 2926 (уш., с), 2847 (уш., с), 1953 (сл), 1887 (сл), 1620 (с), 1534 (с), 1482 (с), 1443 (с), 1385 (с), 1285 (с), 1177 (с), 833 (с), 784 (с), 738 (с)  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 303 (13), 302 (57) [ $\text{M}^+$ ], 212 (17), 211 (100), 120 (17), 92 (18), 91 (78), 65 (36), 41 (11), 39 (15).

Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$ , %: С, 83.40; Н, 7.33; N, 9.26. Найдено, %: С, 83.78; Н, 7.16; N, 9.04.

#### (1*RS*,2*SR*)-2-(Бензиламино)-1-((2-(трифторметил)фенил)этинил)циклогексанол (**3.2i**)



Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 7:1) получают 1.34 г (82%, **Метод В**) **3.2i** в виде тёмно-оранжевого вязкого масла.  $R_f = 0.27$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Для выделения соединения в аналитически чистом в дополнение к флэш-хроматографии **3.2i** растворяют в 1 мл абсолютного этанола. К полученному раствору последовательно добавляют 1 М НВг в абсолютном этаноле (1 экв) и 1 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Выпавший

белый осадок фильтруют, промывают небольшими порциями диэтилового эфира и высушивают на воздухе. Полученная соль аналитической чистоты имеет **Т. пл.** = 249-251 °С (разложение).

#### Свободное основание **3.2i**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22\text{-}1.43$  (м, 3H), 1.52-1.63 (м, 1H), 1.56 (ддд,  $J = 12.2, 11.7, 5.6$  Гц, 1H), 1.66-1.78 (м, 2H), 1.83 (д,  $J = 12.5$  Гц, 1H), 2.20 (дд,  $J = 12.3, 2.9$  Гц, 1H), 2.27 (д,  $J = 12.3$  Гц, 1H), 2.48 (дд,  $J = 10.9, 2.1$  Гц, 1H), 3.74 (дд,  $J = 13.0, 6.9$  Гц, 1H), 4.06 (д,  $J = 13.0$  Гц, 1H), 4.52 (с, 1H), 7.24-7.31 (м, 1H), 7.38 (ддд,  $J = 12.3, 11.2, 7.7$  Гц, 5H), 7.63 (дд,  $J = 11.0, 3.0$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.2, 25.3, 28.6, 37.9, 50.8, 65.4, 72.5, 81.9, 96.6, 121.3, 123.8$  (кв,  $J = 273.7$  Гц), 125.8 (кв,  $J = 5.1$  Гц), 127.1, 128.1, 128.2 (2C), 128.5 (2C), 131.3 (кв,  $J = 30.0$  Гц), 131.5, 134.4, 140.5.

Гидробромид **3.2i**

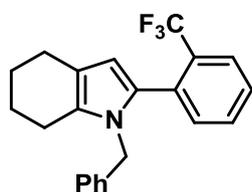
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.09-1.22 (м, 1H), 1.45-1.68 (м, 4H), 1.72 (д,  $J$  = 13.1 Гц, 1H), 2.07 (д,  $J$  = 9.7 Гц, 1H), 2.14 (д,  $J$  = 13.0 Гц, 1H), 2.70-2.80 (м, 1H), 4.21-4.33 (м, 2H), 6.61 (уш. с, 1H), 7.41-7.49 (м, 3H), 7.57-7.69 (м, 3H), 7.77 (т,  $J$  = 7.7 Гц, 1H), 7.84 (т,  $J$  = 6.5 Гц, 2H), 8.77 (уш. с, 1H), 8.99 (уш. с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 22.2, 23.3, 25.2, 39.7, 48.2, 62.7, 69.5, 83.2, 93.4, 119.6, 123.5 (кв,  $J$  = 273.7 Гц), 126.0 (кв,  $J$  = 5.1 Гц), 128.8 (2С), 129.1, 129.5, 129.7 (кв,  $J$  = 30.0 Гц), 130.4 (2С), 131.2, 132.6, 134.8.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3359 (уш., с), 2951 (уш., с), 2930 (уш., с), 2837 (уш., с), 2814 (уш., с), 1603 (сл), 1571 (сп), 1492 (сл), 1450 (сп), 1417 (сл), 1366 (сл), 1315 (с), 1171 (сп), 1131 (с), 1110 (сп), 1073 (сп), 1059 (сп), 1031 (сп), 952 (сл), 761 (сп), 747 (сп), 696 (сп)  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 373 (8) [ $\text{M}^+$ ], 326 (6), 197 (11), 146 (8), 133 (9), 132 (10), 92 (8), 91 (100), 82 (6), 65 (8).

Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{NO}$ , %: С, 58.16; Н, 5.10; N, 3.08. Найдено, %: С, 58.24; Н, 5.32; N, 3.30.

1-Бензил-2-(2-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (**3.3i**)

Флэш-хроматографической очисткой получают 1.14 г (74%, **Метод А**) **3.3i**, содержащего ~ 20 мол.-% ТГИ **3.4a** (согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР анализа). Кроме того, **3.3i** получают в количестве 0.77 г (49% на 2 стадии, **Методы (В + С)**, исходя из аминопропаргилового спирта **3.2b**) в виде светло-

коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 93-95 °С.  $R_f$  = 0.88 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.72-1.84 (м, 4H), 2.36-2.42 (м, 2H), 2.55-2.61 (м, 2H), 4.83 (с, 2H), 6.03 (с, 1H), 6.83 (д,  $J$  = 6.9 Гц, 2H), 7.15-7.26 (м, 4H), 7.38 (дддд,  $J$  = 12.2, 7.6, 4.9, 2.1 Гц, 2H), 7.67-7.72 (м, 1H).

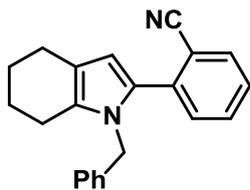
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.6, 23.2, 23.5, 23.8, 47.5, 109.5, 117.5, 124.1 (кв,  $J$  = 273.7 Гц), 126.1 (2С), 126.3 (кв,  $J$  = 4.9 Гц), 127.0, 127.6, 128.3, 128.5 (2С), 129.2, 130.4 (кв,  $J$  = 29.3 Гц), 129.9, 132.9, 133.8, 139.0.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3451 (уш., сл), 3059 (сл), 2934 (с), 2847 (сп), 1607 (сп), 1574 (сл), 1518 (сл), 1441 (сп), 1393 (сп), 1314 (с), 1159 (с), 1128 (с), 1107 (с), 1069 (сп), 1036 (с), 957 (сл), 791 (сл), 766 (с)  $\text{cm}^{-1}$ .

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 355 (16) [ $\text{M}^+$ ], 327 (4), 92 (8), 91 (100), 77 (4), 65 (18), 41 (6), 40 (4), 39 (8), 29 (3).

Вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}$ , %: С, 74.35; Н, 5.67; N, 3.94; F, 16.04. Найдено, %: С, 74.17; Н, 5.69; N, 3.78.

### 2-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)бензонитрил (3.3j)



Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 50:1 → 15:1) получают 0.80 г (59%, **Метод А**) **3.3j** в виде светло-оранжевого хлопьевидного вещества с **Т. пл.** = 122-124 °С. Дополнительно выделяют ~ 60 мг (~ 7%) ТГИ **3.4а**.  $R_f = 0.59$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.73-1.85 (м, 4H), 2.40-2.46 (м, 2H), 2.58-2.64 (м, 2H), 5.05 (с, 2H), 6.36 (с, 1H), 6.85 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.20-7.25 (м, 1H), 7.25-7.33 (м, 4H), 7.44-7.48 (м, 1H), 7.66-7.70 (м, 1H).

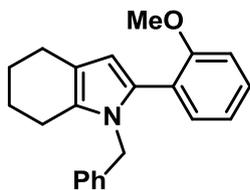
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.5, 23.2, 23.3, 23.7, 47.6, 111.0, 112.6, 118.8, 119.0, 125.8 (2C), 126.9, 127.2, 128.8 (2C), 130.3, 132.3, 133.8, 137.4, 138.8.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3441 (уш., сл), 2934 (ср), 2839 (сл), 2224 (ср), 1597 (уш., с), 1508 (ср), 1495 (ср), 1441 (ср), 1360 (с), 974 (сл), 762 (с), 735 (с), 694 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):** 313 (9), 312 (52) [ $M^+$ ], 221 (43), 219 (5), 92 (5), 91 (100), 77 (7), 65 (20), 44 (6), 39 (9).

**Вычислено** для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, %: С, 84.58; Н, 6.45; N, 8.97. **Найдено**, %: С, 84.75; Н, 6.60; N, 8.64.

### 1-Бензил-2-(2-метоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3k)



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.00 г (72%, **Метод А**) **3.3k** в виде жёлтого масла.  $R_f = 0.86$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.71-1.85 (м, 4H), 2.36-2.44 (м, 2H), 2.58-2.66 (м, 2H), 3.68 (с, 3H), 4.92 (с, 2H), 6.04 (с, 1H), 6.86-6.97 (м, 4H), 7.14-7.21 (м, 1H), 7.21-7.32 (м, 4H).

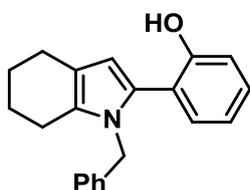
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 22.7, 23.3, 23.5, 23.8, 47.9, 55.2, 107.8, 110.5, 117.7, 120.6, 123.1, 126.4 (2C), 126.6, 128.4 (2C), 128.9, 129.2, 129.7, 132.8, 139.5, 157.3.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3429 (уш., сл), 3028 (сл), 2930 (с), 2835 (ср), 1680 (сл), 1603 (ср), 1520 (ср), 1454 (с), 1391 (ср), 1300 (ср), 1248 (с), 1179 (сл), 1119 (ср), 1026 (с), 972 (сл), 752 (с)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):** 318 (11), 317 (39) [ $M^+$ ], 226 (31), 211 (17), 92 (11), 91 (100), 77 (14), 65 (32), 41 (12), 39 (15).

**Вычислено** для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO, %: С, 83.24; Н, 7.30; N, 4.41; О, 5.04. **Найдено**, %: С, 83.02; Н, 7.40; N, 4.35.

### 2-(1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)фенол (3.3l)



2-Иодфенол нерастворим в диэтилаmine, поэтому после добавления катализаторов реакцию смесь быстро нагревают до кипения и немедленно охлаждают до комнатной температуры баней с холодной водой. Получают ярко-оранжевый раствор. Флэш-хроматографической очисткой

**3.31** выделяют в виде оранжевого масла, содержащего некоторое количество соответствующего арилиодида.  $R_f = 0.93$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Колбу с веществом помещают в масляную баню и при 80-90 °С в течение 2-3 ч в высоком вакууме отгоняют арилиодид. Остаток вновь подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 10:1). Получают 0.53 г (40%, **Метод А**) **3.31** в виде тёмно-оранжевого масла.

**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.74-1.87$  (м, 4H), 2.41-2.49 (м, 2H), 2.56-2.64 (м, 2H), 4.95 (с, 2H), 6.01 (с, 1H), 6.14 (с, 1H), 6.83 (дд,  $J = 7.4, 1.2$  Гц, 1H), 6.84-6.89 (м, 2H), 6.95-7.00 (м, 1H), 7.08 (дд,  $J = 7.6, 1.6$  Гц, 1H), 7.18-7.31 (м, 4H).

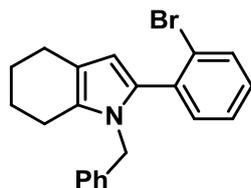
**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 22.5, 23.2, 23.4, 23.7, 47.3, 108.1, 115.3, 118.4, 119.5, 120.0, 125.6, 126.0$  (2C), 127.1, 128.7 (2C), 129.5, 130.7 (2C), 138.8, 154.3.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):** 3445 (с), 3269 (уш., ср), 3061 (ср), 2940 (с), 2847 (ср), 1670 (ср), 1603 (ср), 1452 (с), 1391 (ср), 1344 (ср), 1283 (ср), 1215 (ср), 1180 (с), 1026 (ср), 933 (сл), 799 (сл), 754 (с), 696 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 303 (27) [ $\text{M}^+$ ], 212 (63), 115 (15), 92 (14), 91 (100), 89 (11), 77 (16), 65 (41), 41 (13), 39 (19).

**Вычислено** для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$ , %: С, 83.13; Н, 6.98; N, 4.62; O, 5.27. **Найдено**, %: С, 82.99; Н, 6.75; N, 4.72.

### 1-Бензил-2-(2-бромфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3m)



Флэш-хроматографической очисткой получают 0.55 г (34%, **Метод А**) **3.3m** в виде оранжевого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 94-96 °С. Образец был неотделим от следовых количеств ТГИ **3.4a** (5-8 мол.-% согласно данным  $^1\text{H}$  ЯМР анализа).  $R_f = 0.81$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

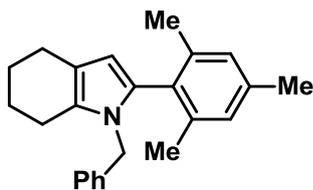
**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.74-1.90$  (м, 4H), 2.42-2.49 (м, 2H), 2.61-2.68 (м, 2H), 4.94 (с, 2H), 6.08 (с, 1H), 6.86 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.13-7.32 (м, 6H), 7.64 (дд,  $J = 7.9, 1.3$  Гц, 1H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 22.5, 23.3, 23.4, 23.8, 47.6, 108.5, 117.5, 119.6, 125.6, 126.2$  (2C), 126.9, 127.1, 128.5 (2C), 129.0, 131.3, 132.9, 133.2, 135.1, 139.1.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):** 3453 (уш., ср), 3057 (сл), 2934 (ср), 2841 (ср), 2309 (сл), 1950 (сл), 1605 (уш., ср), 1510 (ср), 1493 (ср), 1450 (с), 1362 (с), 1298 (ср), 1072 (сл), 1020 (ср), 970 (ср), 787 (ср), 745 (с), 719 (с)  $\text{cm}^{-1}$ .

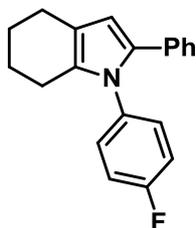
**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 367 (44), 366 (14) [ $\text{M}^+$ ], 365 (44), 276 (16), 274 (17), 194 (17), 92 (15), 91 (100), 77 (18), 65 (39), 39 (16).

**Вычислено** для  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}$ , %: С, 68.86; Н, 5.50; N, 3.82; Br, 21.81. **Найдено**, %: С, 68.64; Н, 5.23; N, 3.84.

**1-Бензил-2-(2,4,6-триметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3n)**

Флэш-хроматографической очисткой получают 0.3 г (**Метод А**) хроматографически неразделимого масла, содержащего приблизительно 30 масс.-% **3.3n** и 60 масс.-% **3.4a** (согласно ВЭЖХ/МС анализу). Также регенерируют 0.81 г (76%) исходного иодмезителена.

$R_f = 0.88$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**1-(4-Фторфенил)-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3o) [139]**

Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 10:1) получают 1.15 г (92%, **Метод А**) **3.3o** в виде светло-коричневого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 129-131 °С (**Т. пл. лит.** = 129-130 °С [139]).

$R_f = 0.60$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

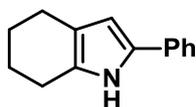
**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.77\text{-}1.90$  (м, 4H), 2.39-2.48 (м, 2H), 2.59-2.70 (м, 2H), 6.27 (с, 1H), 7.00-7.22 (м, 9H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 23.2, 23.3, 23.5, 23.7, 108.8, 115.9$  (д,  $J = 23.0$  Гц, 2C), 118.6, 125.9, 128.0 (2C), 128.1 (2C), 129.6 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2C), 131.2, 133.3, 133.3, 135.3, 161.4 (д,  $J = 246.9$  Гц, C).

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):** 3057 (сл), 2926 (с), 2851 (ср), 1896 (сл), 1651 (сл), 1601 (ср), 1506 (с), 1441 (ср), 1387 (ср), 1287 (сл), 1217 (с), 1138 (сл), 1090 (ср), 974 (сл), 845 (с), 820 (ср), 802 (ср), 758 (с), 698 (с), 577 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):** 292 (23), 291 (100) [ $\text{M}^+$ ], 290 (18), 264 (12), 263 (56), 262 (35), 95 (22), 77 (16), 75 (15), 39 (11).

**Вычислено** для  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}$ , %: C, 82.45; H, 6.23; N, 4.81; F, 6.52. **Найдено**, %: C, 82.32; H, 6.03; N, 4.90.

**2-Фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3p) [674, 675, 677]**

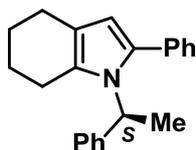
Флэш-хроматографической очисткой получают 0.24 г (17%, **Метод А**) **3.3p** в виде оранжевого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 109-111 °С (**Т. пл. лит.** = 111-113 °С [675]).  $R_f = 0.66$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.73\text{-}1.90$  (м, 4H), 2.54 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 2.64 (т,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 6.27 (д,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.14 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.32 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.41 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.93 (уш. с, 1H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 22.9, 23.0, 23.4, 23.8, 105.1, 118.9, 123.3, 125.4, 128.4, 128.7, 130.2, 133.1$ .

**Вычислено** для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$ , %: C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10. **Найдено**, %: C, 84.98; H, 7.53; N, 6.87.

### 2-Фенил-1-((1S)-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3q)



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.13 г (91%, **Метод А**) **3.3q** в виде оранжевого масла (как в рацемической, так и в энантиомерно чистой форме). Физико-химические характеристики были идентичны данным для **3.3q**, синтезированного **Методом С** в рамках нашей предыдущей работы [210].  $R_f = 0.85$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{25} = +8.4$  (MeOH,  $c = 1$  М),  $ee = 99\%$  (Chiralcel OD-RH, 40% H<sub>2</sub>O, 60% MeCN;  $t_R$  (мажор.) = 24.8 мин,  $t_R$  (минор.) = 27.8 мин).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.53-1.65$  (м, 1H), 1.67-1.81 (м, 3H), 1.87 (д,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 1.94-2.05 (м, 1H), 2.43-2.54 (м, 1H), 2.55-2.69 (м, 2H), 5.60 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 6.08 (с, 1H), 7.09 (д,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.23-7.45 (м, 8H).

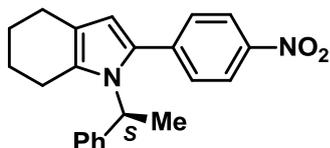
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 19.8, 23.4, 23.6, 23.8, 24.5, 53.0, 107.6, 118.7, 126.1$  (2C), 126.8 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.2, 129.4 (2C), 134.5, 134.7, 143.0.

**ИК  $\nu_{max}$  (KBr):** 3058 (ср), 2926 (с), 2847 (с), 1948 (сл), 1878 (сл), 1806 (сл), 1750 (сл), 1685 (сл), 1603 (с), 1515 (с), 1445 (с), 1368 (с), 1294 (с), 1177 (ср), 1087 (ср), 1019 (ср), 973 (сл), 913 (ср), 793 (с), 761 (с), 700 (с), 561 (ср) см<sup>-1</sup>.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 301 (29) [M<sup>+</sup>], 197 (80), 196 (22), 169 (43), 105 (100), 103 (19), 91 (14), 79 (29), 78 (13), 77 (44).

**Вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N, %:** С, 87.66; Н, 7.69; N, 4.65. **Найдено, %:** С, 87.57; Н, 7.68; N, 4.84.

### 2-(4-Нитрофенил)-1-((1S)-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3r)



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.27 г (89%, **Метод А**) **3.3r** в виде тёмно-оранжевых кристаллов с **Т. пл.** = 102-103 °С (как в рацемической, так и в энантиомерно чистой форме).  $R_f = 0.78$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{25} = -44.8$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1$  М),  $ee = 99\%$  (Chiralcel OD-RH, 25% H<sub>2</sub>O, 75% MeCN;  $t_R$  (мажор.) = 19.2 мин,  $t_R$  (минор.) = 8.6 мин).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.51-1.64$  (м, 1H), 1.65-1.81 (м, 3H), 1.89 (д,  $J = 7.2$  Гц, 3H), 1.98-2.09 (м, 1H), 2.43-2.53 (м, 1H), 2.55-2.65 (м, 2H), 5.59 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 6.21 (с, 1H), 7.05 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H), 7.27 (т,  $J = 7.1$  Гц, 1H), 7.34 (т,  $J = 7.3$  Гц, 2H), 7.46 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 8.18 (д,  $J = 8.9$  Гц, 2H).

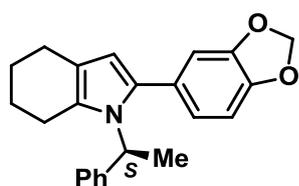
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 19.9, 23.3, 23.4, 23.6, 24.6, 53.5, 110.7, 120.2, 124.0$  (2C), 125.9 (2C), 127.2, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 132.6, 132.7, 140.9, 142.3, 145.9.

**ИК  $\nu_{max}$  (KBr):** 2933 (ср), 2851 (сл), 1594 (с), 1513 (с), 1448 (сл), 1333 (с), 1180 (сл), 1108 (ср), 861 (ср), 754 (сл), 698 (ср) см<sup>-1</sup>.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 346 (7) [M<sup>+</sup>], 243 (3), 242 (24), 214 (5), 195 (3), 106 (9), 105 (100), 103 (8), 79 (11), 77 (11).

**Вычислено** для  $C_{22}H_{22}N_2O_2$ , %: С, 76.28; Н, 6.40; N, 8.09; О, 9.24. **Найдено**, %: С, 76.60; Н, 6.36; N, 7.90.

**2-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-1-((1S)-1-фенилэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3s)**



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.25 г (88%, **Метод А**)

**3.3s** в виде непрозрачного жёлтого масла (как в рацемической, так и в энантимерно чистой форме).  $R_f = 0.78$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D^{25} = -63.8$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$  M),  $ee = 99\%$  (Chiralcel OD-RH, 50%  $H_2O$ ,

50% MeCN;  $t_R$  (мажор.) = 68.7 мин,  $t_R$  (минор.) = 66.6 мин)

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.50$ -1.62 (м, 1H), 1.64-1.78 (м, 3H), 1.83 (д,  $J = 7.2$  Гц, 3H), 1.91-2.01 (м, 1H), 2.39-2.50 (м, 1H), 2.52-2.63 (м, 2H), 5.53 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 5.96 (с, 2H), 5.97 (д,  $J = 6.5$  Гц, 1H), 6.77-6.84 (м, 1H), 6.85 (с, 1H), 7.04 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.25 (дд,  $J = 14.5$ , 7.0 Гц, 1H), 7.31 (т,  $J = 7.0$  Гц, 2H).

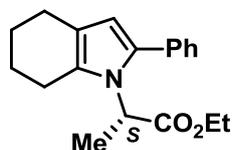
**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 19.8$ , 23.4, 23.6, 23.8, 24.4, 52.9, 101.1, 107.3, 108.3, 110.2, 118.4, 123.1, 126.1 (2C), 126.8, 128.5 (3C), 128.8, 134.2, 143.0, 146.8, 147.5.

**ИК  $\nu_{max}$  (KBr):** 2932 (с), 2849 (ср), 1603 (сл), 1520 (ср), 1476 (с), 1441 (ср), 1371 (ср), 1316 (ср), 1237 (с), 1042 (с), 940 (ср), 866 (сл), 787 (с), 745 (с), 699 (ср)  $cm^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %):** 345 (29) [ $M^+$ ], 241 (63), 240 (100), 213 (16), 182 (10), 105 (62), 103 (14), 91 (11), 79 (23), 77 (36).

**Вычислено** для  $C_{23}H_{23}NO_2$ , %: С, 79.97; Н, 6.71; N, 4.05; О, 9.26. **Найдено**, %: С, 79.72; Н, 6.49; N, 3.80.

**Этил (2S)-2-(2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)пропаноат (3.3t)**



Флэш-хроматографической очисткой получают 1.03 г (83%, **Метод А**) **3.3t** в

виде тёмно-оранжевого подвижного масла (как в рацемической, так и в энантимерно чистой форме).  $R_f = 0.84$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D^{25} = -85.0$  ( $CHCl_3$ ,  $c = 1$  M),  $ee = 50\%$  (Chiralpak AD-RH, 60%  $H_2O$ , 40% MeCN;  $t_R$  (мажор.) = 33.6 мин,  $t_R$  (минор.) = 32.4 мин).

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 1.30$  (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 1.60 (д,  $J = 7.2$  Гц, 3H), 1.73-1.88 (м, 3H), 1.88-1.98 (м, 1H), 2.44-2.54 (м, 1H), 2.57-2.69 (м, 3H), 4.25 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 5.00 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.04 (с, 1H), 7.30-7.37 (м, 1H), 7.38-7.46 (м, 4H).

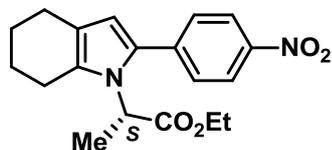
**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 14.3$ , 17.8, 23.3, 23.6, 23.7 (2C), 53.3, 61.6, 108.1, 118.7, 127.0, 128.5 (2C), 129.1, 129.4 (2C), 133.9, 134.2, 171.8.

**ИК  $\nu_{max}$  (KBr):** 3062 (сл), 2932 (с), 2849 (ср), 1738 (с), 1603 (сл), 1520 (сл), 1443 (ср), 1374 (ср), 1309 (сл), 1221 (с), 1075 (сл), 1030 (сл), 792 (сл), 764 (ср), 701 (ср)  $cm^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 297 (31) [M<sup>+</sup>], 224 (32), 197 (16), 196 (100), 194 (12), 115 (13), 91 (16), 77 (18), 41 (10), 29 (88).

**Вычислено** для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>, %: С, 76.74; Н, 7.80; N, 4.71; О, 10.76. **Найдено**, %: С, 76.85; Н, 7.59; N, 4.75.

**Этил (2S)-2-(2-(4-нитрофенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)пропаноат (3.3u)**



Флэш-хроматографической очисткой (бензол – EtOAc, 100:1) получают 1.02 г (71%, **Метод А**) **3.3u** в виде тёмно-оранжевых кристаллов с **Т. пл.** = 147-149 °С (как в рацемической, так и в

энантиомерно чистой форме).  $R_f = 0.47$  (бензол – EtOAc, 100:1),  $R_f = 0.71$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{25} = -115.9$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.5$  М),  $ee = 32\%$  (Chiralcel OD-RH, 40% H<sub>2</sub>O, 60% MeCN;  $t_R$  (мажор.) = 12.1 мин,  $t_R$  (минор.) = 11.3 мин).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.28$  (т,  $J = 7.0$  Гц, 3H), 1.60 (д,  $J = 7.2$  Гц, 3H), 1.68-1.84 (м, 3H), 1.84-1.95 (м, 1H), 2.41-2.51 (м, 1H), 2.52-2.67 (м, 3H), 4.24 (кв,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 4.94 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.15 (с, 1H), 7.47 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 8.23 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H).

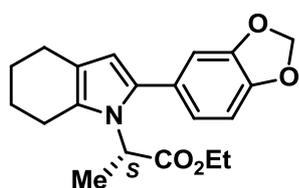
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 14.3, 17.7, 23.2, 23.4, 23.5, 23.8, 53.7, 61.9, 111.2, 120.1, 124.1$  (2С), 128.6 (2С), 132.3, 132.5, 140.3, 146.1, 171.2.

**ИК  $\nu_{max}$  (KBr):** 3441 (сл), 3094 (сл), 2938 (сп), 1734 (с), 1593 (с), 1506 (с), 1464 (сп), 1331 (с), 1221 (с), 1053 (сп), 1015 (сл), 982 (сл), 885 (сл), 854 (с), 826 (сп), 793 (сп), 754 (сп), 700 (сп), 642 (сл), 586 (сл) см<sup>-1</sup>.

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 342 (30) [M<sup>+</sup>], 269 (15), 242 (18), 241 (100), 223 (17), 195 (21), 194 (11), 77 (8), 30 (11), 29 (72).

**Вычислено** для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, %: С, 66.65; Н, 6.48; N, 8.18; О, 18.69. **Найдено**, %: С, 66.68; Н, 6.33; N, 8.08.

**Этил (2S)-2-(2-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)пропаноат (3.3v)**



Флэш-хроматографической очисткой (бензол – EtOAc, 100:1) получают 1.27 г (89%, **Метод А**) **3.3v** в виде непрозрачного тёмно-оранжевого масла (как в рацемической, так и в энантиомерно чистой форме).  $R_f = 0.72$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{25} = -77.2$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 1$  М),

$ee = 57\%$  (Chiralpak AD-RH, 60% H<sub>2</sub>O, 40% MeCN;  $t_R$  (мажор.) = 38.3 мин,  $t_R$  (минор.) = 36.6 мин).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.27$  (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 1.55 (д,  $J = 7.4$  Гц, 3H), 1.69-1.83 (м, 3H), 1.83-1.93 (м, 1H), 2.38-2.38 (м, 1H), 2.51-2.63 (м, 3H), 4.22 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.93 (кв,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 5.93 (с, 1H), 5.99 (с, 2H), 6.81-6.84 (м, 2H), 6.84-6.86 (м, 1H).

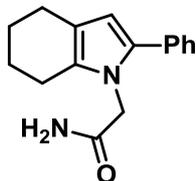
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 14.3, 17.8, 23.2, 23.6$  (2С), 23.7, 53.2, 61.6, 101.2, 107.8, 108.4, 110.1, 118.4, 123.1, 127.8, 128.7, 133.7, 146.9, 147.6, 171.8.

**ИК  $\nu_{\max}$  (KBr):** 3429 (уш., сл), 2932 (с), 2843 (ср), 1736 (с), 1607 (ср), 1522 (сл), 1476 (с), 1369 (ср), 1317 (сл), 1236 (с), 1101 (сл), 1038 (ср), 970 (сл), 935 (сл), 812 (сл)  $\text{см}^{-1}$ .

**Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (I<sub>отн.</sub>, %):** 342 (14), 341 (63) [ $\text{M}^+$ ], 268 (20), 241 (20), 240 (100), 238 (11), 210 (11), 91 (12), 77 (15), 29 (53).

**Вычислено** для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ , %: С, 70.36; Н, 6.79; N, 4.10; O, 18.75. **Найдено**, %: С, 70.39; Н, 6.90; N, 4.44.

### 2-(2-Фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)ацетамид (3.3w)



Исходный аминопропаргильный спирт **3.2g** (522 мг, 2.7 ммоль) нерастворим в диэтиламине, поэтому после добавления катализаторов реакционную смесь нагревают до кипения и выдерживают в течение 5 мин. Полученный мутный раствор немедленно охлаждают до комнатной температуры баней с холодной водой, что приводит к образованию прозрачного оранжевого раствора. ТСХ-контроль показывает полное исчезновение исходного **3.2g** ( $R_f = 0.22$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 15:1); визуализация раствором  $\text{KMnO}_4$  – белое пятно) и, предположительно, появление арилированного производного с  $R_f = 0.42$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 15:1). Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения в течение 10 ч, охлаждают до комнатной температуры и разделяют стандартным образом согласно **Методу А**. Флэш-хроматографической очисткой ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 50:1) получают 515 мг (76%, **Метод А**) **3.3w** в виде светло-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 190-192 °С.  $R_f = 0.23$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 50:1);  $R_f = 0.16$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 100:1).

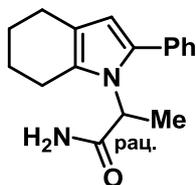
**$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):**  $\delta = 1.72$ -1.82 (м, 2H), 1.83-1.93 (м, 2H), 2.54 (т,  $J = 5.9$  Гц, 4H), 4.47 (с, 2H), 5.45 (уш. с, 1H), 6.06 (уш. с, 1H), 6.10 (с, 1H), 7.26-7.34 (м, 3H), 7.35-7.41 (м, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц):**  $\delta = 22.1, 23.1, 23.3, 23.6, 47.7, 109.1, 119.4, 127.2, 128.5$  (2C), 128.9 (2C), 130.0, 132.8, 133.8, 172.4.

**ИК  $\nu_{\max}$  (вазелиновое масло):** 3367 (уш., ср), 3190 (уш., ср), 1666 (с), 1628 (ср), 1601 (ср), 1514 (ср), 1396 (ср), 1311 (ср), 1238 (сл), 1176 (сл), 1142 (сл), 1074 (сл), 1026 (сл), 968 (сл), 918 (сл), 881 (сл), 850 (сл), 816 (сл), 793 (сл), 756 (ср), 721 (сл), 700 (ср), 667 (уш., ср), 632 (сл), 573 (сл), 534 (сл), 492 (сл),  $\text{см}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :** [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup> вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ , 255.1492; найдено, 255.1497.

### 2-(2-Фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-1-ил)пропанамид (3.3x)



В результате двух последовательных флэш-хроматографических очисток ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 100:1) получают 835 мг (65%, **Метод А**) **3.3x** в рацемической форме в виде бежевого кристаллического вещества с **Т. пл.** = 164-166 °С.  $R_f = 0.27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{MeOH}$ , 100:1).

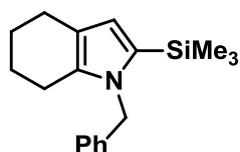
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.66 (д,  $J$  = 7.3 Гц, 3H), 1.69-1.77 (м, 2H), 1.77-1.86 (м, 1H), 1.87-1.98 (м, 1H), 2.50-2.70 (м, 4H), 4.88 (кв,  $J$  = 7.3 Гц, 1H), 5.27 (уш. с, 1H), 5.67 (уш. с, 1H), 6.04 (с, 1H), 7.28-7.35 (м, 3H), 7.35-7.43 (м, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.7, 23.2, 23.5, 23.7, 24.1, 54.4, 109.0, 119.9, 127.3, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 133.3, 134.7, 174.8.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло): 3438 (ср), 3344 (сл), 3275 (сл), 3153 (уш., ср), 2727 (сл), 1687 (с), 1599 (ср), 1516 (ср), 1344 (ср), 1308 (ср), 1296 (ср), 1273 (ср), 1255 (сл), 1213 (сл), 1178 (сл), 1146 (сл), 1120 (сл), 1101 (ср), 1074 (сл), 1028 (сл), 982 (сл), 916 (сл), 847 (сл), 825 (сл), 793 (ср), 762 (с), 723 (сл), 702 (с), 658 (сл), 638 (сл), 586 (сл), 559 (ср), 526 (ср), 494 (сл), 451 (сл), 407 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ , 269,1648; найдено, 269,1654.

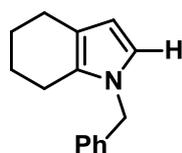
### 1-Бензил-2-(триметилсилил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.3y)



Соединение **3.3y** не удалось получить из соответствующего аминопропаргилового спирта **3.2j** ни **Методом С**, ни **Методом D** (даже при  $T > 200$  °C).  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -катализируемая циклизация согласно **Методу С**

привела к образованию ТГИ **3.4a**. В результате термической циклизации по **Методу D** был выделен в неизменном виде исходный аминопропаргиловый спирт **3.2j**.

### 1-Бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.4a) [968]



Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 100:1) получают **3.4a** в количестве 0.50 г (54%, **Метод С**) в виде прозрачной жидкости, которая при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает бордовое окрашивание. **Методом D** из 309 мг (1.3 ммоль) аминопропаргилового

спирта **3.2b** получают 257 мг (90%) **3.4a**. Выход продукта уменьшается до 72%, если для термической циклизации используют **3.2b**, длительное время хранившийся в форме свободного основания.  $R_f$  = 0.83 (петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 3:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.70-1.87 (м, 4H), 2.45 (т,  $J$  = 6.0 Гц, 2H), 2.57 (т,  $J$  = 6.0 Гц, 2H), 4.98 (с, 2H), 6.01 (д,  $J$  = 2.7 Гц, 1H), 6.58 (д,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.06 (д,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 7.23-7.30 (м, 1H), 7.30-7.37 (м, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.9, 23.4, 23.5, 23.7, 50.1, 106.6, 117.9, 119.6, 126.8 (2C), 127.4, 128.1, 128.8 (2C), 138.7.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.61-1.69 (м, 2H), 1.69-1.77 (м, 2H), 2.39 (т,  $J$  = 6.1 Гц, 2H), 2.46 (т,  $J$  = 6.1 Гц, 2H), 4.99 (с, 2H), 5.83 (д,  $J$  = 2.7 Гц, 1H), 6.59 (д,  $J$  = 2.8 Гц, 1H), 7.02-7.08 (м, 2H), 7.20-7.26 (м, 1H), 7.27-7.34 (м, 2H).

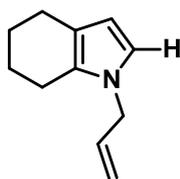
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  = 22.4, 24.1, 24.2, 24.5, 50.3, 107.1, 118.0, 120.3, 127.5 (2C), 127.9, 128.0, 129.3 (2C), 140.3.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный): 3088 (сл), 3063 (сл), 3029 (сл), 2927 (с), 2844 (с), 1702 (ср), 1678 (сл), 1605 (сл), 1585 (сл), 1496 (ср), 1486 (ср), 1454 (ср), 1438 (ср), 1396 (сл), 1370 (ср), 1355 (ср), 1340 (сл), 1299 (с), 1237 (сл), 1200 (сл), 1190 (сл), 1164 (сл), 1142 (сл), 1078 (сл), 1042 (сл), 1029 (сл), 914 (сл), 849 (сл), 827 (сл), 774 (сл), 729 (с), 697 (с), 651 (сл), 608 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} - 2\text{H} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}$ , 210.1277; найдено, 210.1278;  $[\text{M} - \text{H} + \text{OH} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}$ , 228.1383; найдено, 228.1382.

Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ , %: C, 85.26; H, 8.11; N, 6.63. Найдено, %: C, 85.37; H, 8.28; N, 6.35.

### 1-Проп-2-ен-1-ил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.4b)



Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 100:1) получают **3.4b** в количестве 0.74 г (82%, Метод С) в виде светло-жёлтой, практически бесцветной жидкости, которая при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает оранжевое окрашивание.

Методом D из 528 мг (2.9 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2b'** получают 367 мг (77%) **3.4b**.

$R_f$  = 0.88 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1);  $R_f$  = 0.76 (петролейный эфир – EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.68-1.76 (м, 2H), 1.81-1.90 (м, 2H), 2.45-2.60 (м, 4H), 4.35 (дт,  $J$  = 5.4, 1.6 Гц, 2H), 5.00 (ддд,  $J$  = 17.4, 3.1, 1.6 Гц, 1H), 5.14 (ддд,  $J$  = 10.2, 2.9, 1.5 Гц, 1H), 5.86-5.97 (м, 1H), 5.94 (с, 1H), 6.50 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8, 23.3, 23.5, 23.8, 48.9, 106.4, 116.7, 117.6, 118.8, 127.9, 134.8.

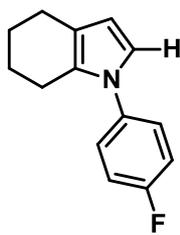
ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr): 3086 (сл), 2927 (с), 2847 (ср), 1705 (сл), 1644 (сл), 1487 (ср), 1440 (ср), 1371 (сл), 1299 (ср), 1196 (сл), 991 (ср), 919 (ср), 704 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}$ , 162.1277; найдено, 162.1276.

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ)  $m/z$  (Иотн., %): 320 (13), 161 (16)  $[\text{M}^+]$ , 160 (15), 159 (17), 133 (21), 132 (23), 131 (14), 118 (21), 41 (100), 39 (42).

Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$ , %: C, 81.94; H, 9.38; N, 8.69. Найдено, %: C, 82.16; H, 9.53; N, 8.31.

### 1-(4-Фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.4c)



Исходя из 208 мг (0.89 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2c** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 100:1) получают **3.7c** в количестве 156 мг (81%, Метод D: 170-180 °С, 3 ч) в виде светло-жёлтого масла, которое при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает тёмно-оранжевое окрашивание. Попытки довести конверсию **3.2c** до

количественного уровня посредством увеличения времени протекания реакции приводят к разложению продукта.  $R_f$  = 0.89 (петролейный эфир – EtOAc, 10:1).

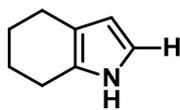
**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.80 (ддд,  $J$  = 6.1, 3.0, 2.9 Гц, 4H), 2.49-2.57 (м, 2H), 2.57-2.65 (м, 2H), 6.11 (с, 1H), 6.73 (уш. с, 1H), 7.12 (м, 2H), 7.24-7.31 (м, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 23.4 (2C), 23.5, 23.7, 108.3, 116.0 (д,  $J$  = 22.7 Гц, 2C), 119.1, 120.1, 126.4 (д,  $J$  = 8.8 Гц, 2C), 128.4, 136.5, 161.1 (д,  $J$  = 245.9 Гц, C).

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный):** 3346 (уш., ср), 3074 (уш., сл), 2925 (уш., с), 2854 (с), 1884 (сл), 1672 (уш., с), 1603 (ср), 1504 (с), 1444 (с), 1379 (с), 1309 (с), 1225 (с), 1176 (с), 1155 (с), 1093 (с), 1014 (ср), 955 (сл), 914 (сл), 839 (с), 710 (ср), 648 (сл), 590 (ср), 552 (ср), 519 (ср)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M} - 2\text{H} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FN}$ , 214.1027; найдено, 214.1027.

#### 4,5,6,7-Тетрагидро-1H-индол (3.4d) [644]

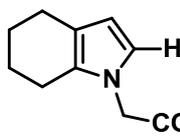


Исходя из 253 мг (1.8 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2d** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 50:1) получают **3.4d** в количестве 58 мг (26%, **Метод D**) в виде бесцветного масла, которое при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает розовое окрашивание. **Т. пл. лит.** = 50 °С (гексан) [644]. Все попытки уменьшить температуру или увеличить время проведения реакции приводят к разложению продукта.  $R_f$  = 0.16 (петролейный эфир – EtOAc, 50:1);  $R_f \approx 0.50$  (петролейный эфир – EtOAc, 10:1).

**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.76-1.95 (м, 4H), 2.54-2.68 (м, 4H), 6.05 (т,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 6.67 (т,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.70 (уш. с, 1H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 22.9, 23.0, 23.6, 24.0, 107.5, 115.7, 116.9, 127.0.

#### 2-(4,5,6,7-Тетрагидро-1H-индол-1-ил)ацетамид (3.4e)



Исходя из 314 мг (1.6 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2g** после флэш-хроматографической очистки ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – MeOH, 100:1, затем  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – MeOH, 5:1) получают **3.4e** в количестве 236 мг (83%, **Метод D**) в виде тёмно-бежевого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 159-161 °С, которое при длительном хранении на воздухе окисляется и приобретает розовое окрашивание. Из-за адсорбции полярного продукта **3.4e** на силикагеле при хроматографии требуется элюент с высоким содержанием метанола.  $R_f$  = 0.28 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – MeOH, 20:1).

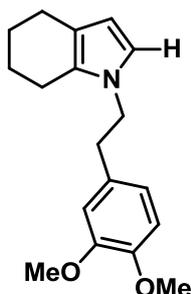
**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta$  = 1.56-1.66 (м, 2H), 1.66-1.76 (м, 2H), 2.39 (т,  $J$  = 5.8 Гц, 4H), 4.32 (с, 2H), 5.72 (д,  $J$  = 2.7 Гц, 1H), 6.50 (д,  $J$  = 2.6 Гц, 1H), 7.11 (уш. с, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta$  = 20.9, 22.87, 22.90, 23.2, 48.6, 105.9, 116.1, 120.0, 127.2, 169.9.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло):** 3400 (сл), 3265 (сл), 3122 (сл), 2918 (уш., с), 2871 (с), 1695 (сл), 1666 (сл), 1462 (ср), 1377 (ср), 1300 (сл), 1200 (сл), 1167 (сл), 1142 (сл), 1070 (сл), 768 (сл), 723 (сл), 623 (сл), 573 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ , 179.1179; найдено, 179.1183.

### 1-(3,4-Диметоксифенэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.4f)



Исходя из 362 мг (1.2 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2k** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 10:1) получают **3.4f** в количестве 318 мг (94%, **Метод D**) в виде светло-жёлтого масла, которое при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает оранжевое окрашивание.  $R_f = 0.22$  (петролейный эфир – EtOAc, 10:1).

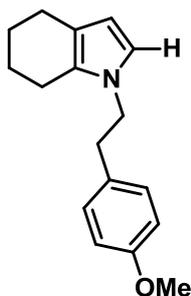
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.62\text{--}1.78$  (м, 4H), 2.26 (т,  $J = 5.6$  Гц, 2H), 2.50 (т,  $J = 5.6$  Гц, 2H), 2.89 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.92 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 5.93 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.35 (д,  $J = 1.7$  Гц, 1H), 6.51 (д,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 6.65 (дд,  $J = 8.1, 1.8$  Гц, 1H), 6.79 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9, 23.4, 23.5, 23.8, 37.9, 47.9, 55.8, 56.1, 106.6, 111.4, 112.3, 117.1, 118.4, 120.8, 128.0, 131.4, 147.9, 149.0$ .

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло): 3361 (уш., сл), 2924 (уш., с), 2858 (с), 1703 (уш., сл), 1514 (сл), 1464 (с), 1377 (ср), 1265 (сл), 1155 (сл), 1026 (сл), 939 (сл), 852 (сл), 806 (сл), 723 (сл), 596 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ , 286.1802; найдено, 286.1801.

### 1-(4-Метоксифенэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.4g)



Исходя из 434 мг (1.6 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2l** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 50:1) получают **3.4g** в количестве 358 мг (88%, **Метод D**) в виде светло-жёлтого масла, которое при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает оранжевое окрашивание.  $R_f = 0.16$  (петролейный эфир – EtOAc, 50:1).

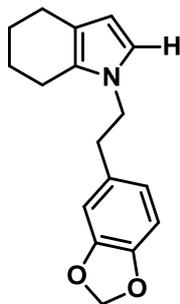
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65\text{--}1.82$  (м, 4H), 2.38 (т,  $J = 5.9$  Гц, 2H), 2.52 (т,  $J = 5.9$  Гц, 2H), 2.91 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.91 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 5.93 (с, 1H), 6.51 (уш. с, 1H), 6.83 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 7.01 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9, 23.4, 23.5, 23.8, 37.5, 48.1, 55.4, 106.4, 114.0$  (2C), 117.2, 118.4, 127.7, 129.9 (2C), 130.8, 158.4.

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный): 3338 (уш., сл), 2995 (сл), 2931 (уш., с), 2837 (ср), 1678 (с), 1612 (ср), 1583 (сл), 1512 (с), 1442 (ср), 1402 (сл), 1362 (сл), 1300 (ср), 1248 (с), 1178 (ср), 1111 (сл), 1036 (ср), 823 (ср), 704 (сл), 525 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} - 2\text{H} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}$ , 254.1539; найдено, 254.1535.

### 1-(2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (3.4h)



Исходя из 315 мг (1.1 ммоль) аминокпропаргилового спирта **3.2m** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 50:1) получают **3.4h** в количестве 251 мг (85%, **Метод D**) в виде светло-жёлтого масла, которое при хранении на воздухе в кратчайшие сроки окисляется и приобретает тёмно-оранжевое окрашивание.  $R_f = 0.16$  (петролейный эфир – EtOAc, 50:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.67$ -1.84 (м, 4H), 2.39 (т,  $J = 5.7$  Гц, 2H), 2.52 (т,  $J = 5.4$  Гц, 2H), 2.88 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 3.90 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 5.94 (с, 2H + 1H), 6.50 (с, 1H), 6.54-6.60 (м, 2H), 6.74 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9, 23.3, 23.5, 23.7, 38.1, 48.0, 101.0, 106.5, 108.4, 109.3, 117.3, 118.4, 121.8, 127.7, 132.5, 146.3, 147.8$ .

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (неразбавленный): 3356 (уш., сл), 3089 (сл), 2927 (уш., с), 2852 (с), 2777 (сл), 1849 (сл), 1678 (с), 1608 (сл), 1502 (с), 1489 (с), 1442 (с), 1402 (сл), 1358 (ср), 1298 (ср), 1248 (с), 1190 (ср), 1122 (сл), 1099 (сл), 1039 (с), 930 (ср), 858 (сл), 810 (ср), 706 (сл), 638 (сл), 513 (сл), 426 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{H} + \text{OH} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$ , 308.1257; найдено, 308.1255.

### 1-((6-Бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индол (3.4i)



Исходя из 326 мг (0.93 ммоль) аминокпропаргилового спирта **3.2n** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 50:1) получают **3.4i** в количестве 179 мг (58%, **Метод D**: 2 ч) в виде белого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 96-98 °С.  $R_f = 0.25$  (петролейный эфир – EtOAc, 50:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.67$ -1.86 (м, 4H), 2.39 (т,  $J = 5.8$  Гц, 2H), 2.54 (т,  $J = 5.8$  Гц, 2H), 4.89 (с, 2H), 5.94 (с, 2H), 5.99 (с, 2H), 6.46 (уш. с, 1H, сигнал имеет низкую интенсивность, что связано с быстрым окислением  $\text{C}_{(2)}$ -положения до OH-группы и сопутствующим дейтерообменом в кислом  $\text{CDCl}_3$ ), 7.00 (с, 1H).

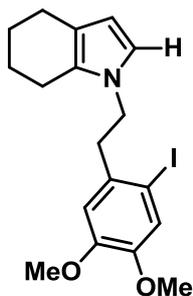
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ ):  $\delta = 1.64$ -1.73 (м, 2H), 1.73-1.81 (м, 2H), 2.38 (т,  $J = 6.0$  Гц, 2H), 2.47 (т,  $J = 6.0$  Гц, 2H), 4.92 (с, 2H), 5.87 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 5.91 (с, 1H), 6.01 (с, 2H), 6.60 (д,  $J = 2.7$  Гц, 1H), 7.08 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7, 23.35, 23.38, 23.7, 50.0, 101.8, 107.2, 108.1, 112.0, 112.5, 118.2, 119.5, 128.1, 131.4, 147.6, 148.0$ .

ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло): 2945 (с), 2920 (с), 2871 (с), 1504 (сл), 1464 (с), 1377 (ср), 1302 (сл), 1240 (сл), 1153 (сл), 1103 (сл), 1039 (сл), 931 (сл), 833 (сл), 702 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrNO}_2$ , 334.0437; найдено, 334.0437.

### 1-(2-Иод-4,5-диметоксифенэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол (3.4j)



Исходя из 362 мг (0.84 ммоль) аминопропаргилового спирта **3.2o** после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 20:1) получают **3.2j** в количестве 264 мг (68%, **Метод D**: 2 ч) в виде светло-жёлтого масла, медленно кристаллизующегося в светло-жёлтое твёрдое вещество с **Т. пл.** = 113-115 °С.  $R_f$  = 0.23 (петролейный эфир – EtOAc, 20:1).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.59-1.73 (м, 4H), 2.22 (т,  $J$  = 5.7 Гц, 2H), 2.47 (т,  $J$  = 5.7 Гц, 2H), 3.01 (т,  $J$  = 7.0 Гц, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.90 (т,  $J$  = 7.0 Гц, 2H), 5.93 (уш. с, 1H), 6.20 (с, 1H), 7.20 (с, 1H). Протон при  $\text{C}_{(2)}$  отсутствует, что связано с быстрым окислением этого положения до OH-группы и сопутствующим дейтериеобменом в кислом  $\text{CDCl}_3$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.54-1.67 (м, 4H), 2.20 (т,  $J$  = 5.7 Гц, 2H), 2.40 (т,  $J$  = 5.7 Гц, 2H), 3.00 (т,  $J$  = 6.9 Гц, 2H), 3.63 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.91 (т,  $J$  = 6.9 Гц, 2H), 5.77 (д,  $J$  = 2.8 Гц, 1H), 6.39 (с, 1H), 6.52 (д,  $J$  = 2.7 Гц, 1H), 7.20 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8, 23.4, 23.5, 23.8, 42.7, 46.0, 55.8, 56.3, 87.8, 106.8, 112.9, 117.0, 118.4, 121.5, 128.2, 133.7, 148.4, 149.3.

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  = 22.3, 24.1, 24.3, 24.5, 43.1, 46.4, 55.8, 56.5, 88.0, 107.3, 114.4, 117.1, 119.1, 122.7, 128.3, 134.7, 149.8, 150.7.

**ИК**  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло): 3078 (сл), 2952 (с), 2924 (с), 2854 (с), 1595 (сл), 1566 (сл), 1508 (сл), 1462 (ср), 1377 (ср), 1338 (сл), 1294 (сл), 1254 (сл), 1165 (сл), 1049 (сл), 1030 (сл), 976 (сл), 914 (сл), 891 (сл), 856 (сл), 835 (сл), 783 (сл), 723 (сл), 698 (сл), 665 (сл), 571 (сл), 501 (сл), 457 (сл), 420 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$** :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{INO}_2$ , 412.0768; найдено, 412.0762.

#### 4.1.4. Количественное ИСП-МС исследование содержания металлов в реакционных смесях 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолов (3.3 и 3.4) при проведении термической 5-эндо-диг циклизации аминопропаргиловых спиртов (3.2) согласно Методу D

Количественные ИСП-МС исследования по установлению уровня содержания металлов в реакционных смесях ТГИ **3.3** и **3.4** при проведении термической 5-эндо-диг циклизации согласно **Методу D** были выполнены на базе лаборатории спектроскопических методов анализа (кафедра Аналитической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова) в сотрудничестве с к.х.н., доц. Серёгиной И. Ф. [204].

Исследуемые образцы (1-2 мг) были отобраны после охлаждения реакционных смесей до комнатной температуры и изучались методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). Измерения проводили на квадрупольном масс-спектрометре с индуктивно связанной плазмой «Agilent 7500с» (Agilent Technologies, Япония). Управление прибором

осуществлялось персональным компьютером с помощью программного обеспечения ICP-MS ChemStation (версия G1834B, Agilent Technologies). Определяли содержание следующих изотопов:  $^{53}\text{Cr}$ ,  $^{55}\text{Mn}$ ,  $^{59}\text{Co}$ ,  $^{60}\text{Ni}$ ,  $^{62}\text{Ni}$ ,  $^{63}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{99}\text{Ru}$ ,  $^{103}\text{Rh}$ ,  $^{108}\text{Pd}$ ,  $^{107}\text{Ag}$ ,  $^{109}\text{Ag}$ ,  $^{193}\text{Ir}$ ,  $^{195}\text{Pt}$ ,  $^{197}\text{Au}$ . Для учета матричного эффекта был применен метод внутреннего стандарта. В качестве внутреннего стандарта использовался индий, концентрация которого в анализируемых растворах составляла 5 мкг/л. Подробные операционные характеристики масс-спектрометра приведены в **таблице 4.1**.

**Таблица 4.1.** Операционные характеристики ИСП-МС определения элементов.

Параметр	Значение
<b>Плазма</b>	
мощность генератора	1450 Вт
скорость потока плазмообразующего газа	15 л/мин
<b>Масс-спектрометр</b>	
разрешение	0.7 а.е.м.
<b>Подача пробы</b>	
скорость газа-носителя	1.2 л/мин
скорость подачи пробы	1.0 мл/мин
<b>Измерение</b>	
режим измерения	времяразрешенный режим
время измерения на точке	100 мс
полное время измерения	80 с
число реплик	1
внутренний стандарт	$^{115}\text{In}$

Подачу анализируемого раствора в масс-спектрометр осуществляли с помощью проточно-инжекционной системы, состоящей из шестипортового ручного инжектора Rheodyne 9740 (США), дозирующей РЕЕК (полиэфирэфиркетоновой) петли объемом 50 мкл (Agilent Technologies, Япония) и насоса для ВЭЖХ (серия I, Аквилон, Россия). В качестве подвижной фазы использовали 1%-ный раствор  $\text{HNO}_3$ .

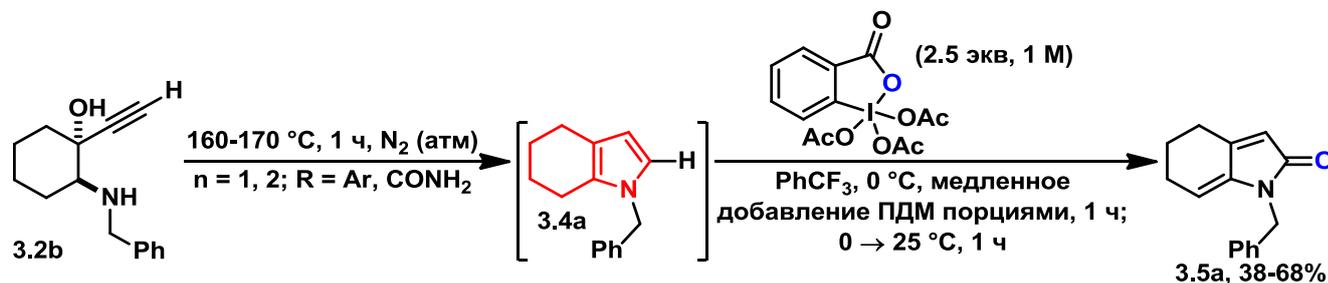
Для приготовления градуировочных растворов использовали многоэлементные стандартные растворы ICP-MS-68A-A и ICP-MS-68A-C (High-Purity Standards, США), содержащие 10 мг/л Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ru, Rh, Pd, Ir, Pt и Au. Приготовление раствора внутреннего стандарта осуществляли из головного 1000 мг/мл раствора In (High-Purity Standards, США). Результаты проведенных анализов представлены в **таблице 4.2**.

**Таблица 4.2.** Содержание в реакционных смесях металлов, способных катализировать 5-эндо-диг циклизации согласно литературе [674-676, 727-750], мкг/г (м.д.).

ТГИ	Cr	Mn	Co	Ni	Cu	Zn	Ru	Rh	Pd	Ag	Ir	Pt	Au
3.3a	< 2	2.5	0.15	2.5	3.0	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.3b	< 2	< 0.5	< 0.1	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4a	< 2	< 0.5	< 0.1	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4b	< 2	1.6	0.18	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4c	< 2	< 0.5	< 0.1	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4d	< 2	< 0.5	< 0.1	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4e	< 2	< 0.5	0.22	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4f	< 2	< 0.5	< 0.1	2.5	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4g	< 2	< 0.5	< 0.1	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4h	< 2	3.5	0.75	15	1.8	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1
3.4i	< 2	< 0.5	0.15	< 1	< 1	< 2	< 0.02	< 0.02	< 0.2	< 0.05	< 0.01	< 0.2	< 0.1

**4.1.5. Общая методика *one-pot* синтеза 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-онов (3.5): последовательность термической 5-эндо-диг циклизации и окислительной деароматизации под действием периодинана Десса–Мартина (общая методика II, OM II)**

**Таблица 4.3.** Оптимизация условий окислительной деароматизации ТГИ 3.4а.



Опыт	Растворитель	Температура, °C; время проведения реакции	Конечная концентрация ПДМ в реакционной смеси, добавка	Выход <sup>1</sup> 3.5a, %
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ); 0 °C, 30 мин	1 М, отсутствует	56
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ); 0 °C, 30 мин	1 М, MgSO <sub>4</sub> (5 экв)	47
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ); 0 °C, 30 мин	0.1 М, отсутствует	43
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление раствора ТГИ 3.4а); 0 °C, 30 мин	0.1 М, отсутствует	45
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ); 0 °C, 30 мин	0.1 М, NaHCO <sub>3</sub> (10 экв)	41
6	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ); 0 °C, 30 мин	0.1 М, CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H (3 экв)	31
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ); 0 °C, 30 мин	0.025 М, отсутствует	41
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 1 ч (медленное добавление ПДМ к выделенному ТГИ 3.4а); 0 °C, 30 мин	0.1 М, отсутствует	38
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25 °C, ПДМ добавляют одной порцией. Получают загрязненный продукт.	1 М, отсутствует	54
10	MeCN	0 °C (охлаждение ледяной баней), 15 мин (ПДМ добавляют порциями); 0 °C, 30 мин; 25 °C, 30 мин	1 М, отсутствует	55 <sup>2</sup>
11	PhCF <sub>3</sub>	0 °C (охлаждение ледяной баней), 15 мин (ПДМ добавляют порциями); 0 °C, 30 мин; 25 °C, 30 мин	1 М, отсутствует	68 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Выход продукта после флэш-хроматографической очистки.

<sup>2</sup> Был получен продукт высокой чистоты.

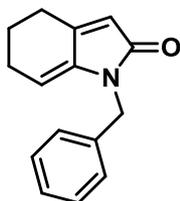
Стеклянную виалу соответствующего объёма (от 7 до 40 мл), содержащую свежеприготовленный аминопропаргиловый спирт **3.2b,g,k-o** (от 1 до 10 ммоль), герметизируют винтовой крышкой, снабжённой силиконовой септой. Через систему пропускают ток азота в течение 5-10 мин в зависимости от объёма виалы, так как даже следовые количества воздуха вызывают нежелательные окисление и разложение как исходных аминопропаргиловых спиртов, так и образующихся ТГИ. Выходную иглу удаляют, оставляя реакционную смесь под положительным давлением азота. Виалу помещают в предварительно разогретую до 150-160 °С масляную баню. Термическая циклизация протекает в течение нескольких минут, о чём свидетельствует выделяющаяся вода. Реакция становится бурной, если количество исходного аминопропаргилового спирта **3.5** превышает 1 г (обычно 3 г или 10 ммоль). Крайне важно не позволять реакционной смеси перегреваться, в противном случае происходит разложение продукта. После 1 ч при температуре 160-170 °С (если не указано иное) виалу вынимают из масляной бани и дают ей остыть до комнатной температуры. Вещество (как правило, в виде оранжевого масла) используют в следующей стадии без хроматографической очистки и удаления воды.

В виалу добавляют  $\text{PhCF}_3$  (таблица 4.3, опыт 11) в количестве, необходимом для получения 1 М финальной концентрации раствора периодинана Десса–Мартина (ПДМ), помещают магнитный якорь максимального возможного размера и ожидают полного растворения исходного вещества в процессе интенсивного перемешивания на магнитной мешалке. При охлаждении на ледяной бане через стеклянную воронку с широким горлом малыми порциями добавляют ПДМ (2.5 экв) в течение 15-20 мин. Не рекомендуется охлаждать реакционную смесь ниже 0 °С, поскольку скорость реакции может значительно уменьшиться. Кроме того, нежелательное выпадение осадка сделает перемешивание густой реакционной смеси более проблематичным. По прошествии 30 мин экзотермическая реакция утихает и внешнее охлаждение убирают. Полученную суспензию дополнительно перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре (ТСХ-контроль показывает полное исчезновение исходного ТГИ).

Полученную суспензию вишневого цвета растворяют в 10 объёмах  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Аккуратно, порциями добавляют совместный водный раствор  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  в объёме, составляющем 1/3 от суммарного объёма органической фракции. Раствор для погашения избытка окислителя и промывки от сопутствующих реагентов готовят следующим образом: к 10%-ному водному раствору  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  осторожно добавляют эквивалентное по массе метабисульфиту количество твёрдого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Осторожно: наблюдается значительное выделение  $\text{CO}_2$ !). Двухфазную смесь интенсивно перемешивают в течение 5-10 мин (Осторожно: наблюдается разогрев и выделение газа!). Органическую фазу отделяют и дважды промывают объёмом 10%-ным водным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (по 1/3 от суммарного объёма органической фракции). В случае помутнения

органическую фазу промывают насыщенным водным раствором NaCl. Объединённые органические экстракты сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (системами петролейный эфир – EtOAc в пропорциях от 5:1 до 1:1) и получают 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны **3.5a,e-j**, как правило, в виде медленно кристаллизующихся коричневых масел в диапазоне выходов от 0 до 81%.

### 1-Бензил-5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он (**3.5a**) [878-880]



Соединение **3.5a** было синтезировано согласно **ОМ II** из аминопропаргилового спирта **3.2b** (237 мг, 1.03 ммоль) и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 5:1) в количестве 160 мг (68%) в виде светло-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 91-93 °С (**Т. пл. лит.** = 94 °С

[880], пентан-Et<sub>2</sub>O, бесцветные кристаллы).  $R_f = 0.28$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

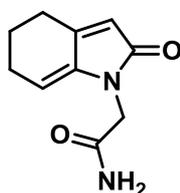
**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.79$  (квint,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 2.25 (дд,  $J = 10.6, 5.9$  Гц, 2H), 2.62 (тд,  $J = 6.5, 1.7$  Гц, 2H), 4.75 (с, 2H), 5.52 (тд,  $J = 4.7, 1.7$  Гц, 1H), 5.81 (д,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 7.17-7.25 (м, 3H), 7.27-7.33 (м, 2H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 23.5, 24.3, 24.5, 42.7, 111.1, 115.6, 127.2$  (2C), 127.3, 128.7 (2C), 137.8, 139.8, 147.7, 170.5.

**ИК  $\nu_{\max}$  (вазелиновое масло):** 2924 (уш., с), 2854 (с), 2360 (сл), 1709 (сл), 1684 (сл), 1657 (сл), 1462 (сп), 1377 (сп), 723 (сл) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M + H]^+$  вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO, 226.1226; найдено, 226.1222;  $[M + Na]^+$  вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NNaO, 248.1046; найдено, 248.1039.

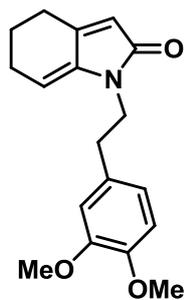
### 2-(2-Оксо-2,4,5,6-тетрагидро-1*H*-индол-1-ил)ацетамид (**3.5e**)



Попытка синтезировать соединение **3.5e** согласно **ОМ II** из аминопропаргилового спирта **3.2g** (1.876 г, 9.56 ммоль) не привела к целевому продукту.

Промежуточный ТГИ **3.4e** был нерастворим в PhCF<sub>3</sub>, поэтому для получения гомогенного раствора ТГИ измельчали при помощи шпателя и растворяли в горячей смеси PhCF<sub>3</sub> – ДМФА, 5:1. Остаток, выделенный после окисления и экстракции, содержал 8 основных компонентов, ни один из которых, согласно ВЭЖХ/МС анализу, не обладал соответствующим **3.5e** молекулярным пиком.

### 1-(3,4-Диметоксифенэтил)-5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он (3.5f) [208, 209]



Соединение **3.5f** было синтезировано согласно **ОМ II** в двух независимых экспериментах из аминопропаргилового спирта **3.2k** (3.014 г, 9.93 ммоль; 3.133 г, 10.3 ммоль) и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 1:1) в количествах 2.38 г (80%) и 2.39 г (77%) в виде коричневого масла, медленно кристаллизующегося в течение 2-3 дней в оранжевое твёрдое вещество с **Т. пл.** = 80-82 °С (**Т. пл. лит.** = 82-83 °С [209], Et<sub>2</sub>O – бензол). *R<sub>f</sub>* = 0.25 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

Для выделения аналитически чистого образца масло растворяют в 50 мл кипящего *t*-BuOMe. Горячий экстракт декантируют с нерастворимого осадка и охлаждают в морозильной камере. Выпавшие кристаллы затирают шпателем о стенки стакана и вновь охлаждают. Светло-оранжевое твёрдое вещество фильтруют, промывают петролейным эфиром и высушивают на воздухе. Получают 603 мг (20%) **3.5f** с **Т. пл.** = 83-84 °С.

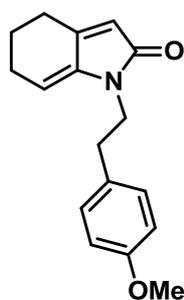
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.77 (квинт, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.26 (кв, *J* = 5.5 Гц, 2H), 2.59 (тд, *J* = 6.4, 1.3 Гц, 2H), 2.79 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.72 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.84 (с, 3H + 3H), 5.45 (тд, *J* = 4.6, 1.5 Гц, 1H), 5.73 (с, 1H), 6.68 (д, *J* = 1.6 Гц, 1H), 6.72 (дд, *J* = 8.1, 1.7 Гц, 1H), 6.77 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.5, 24.4 (2C), 34.8, 40.8, 55.94 (55.92, 55.96, 2C), 110.2, 111.3, 112.2, 115.8, 120.8, 131.5, 139.8, 147.2, 147.6, 148.9, 170.2.

**ИК ν<sub>max</sub>** (вазелиновое масло): 3321 (уш., сл), 2924 (уш., с), 2852 (с), 2727 (ср), 2279 (сл), 2056 (сл), 2029 (сл), 1998 (сл), 1849 (сл), 1684 (с), 1591 (ср), 1516 (ср), 1462 (с), 1377 (с), 1261 (ср), 1157 (ср), 1097 (ср), 1032 (ср), 953 (ср), 931 (ср), 876 (ср), 841 (ср), 818 (ср), 795 (ср), 723 (ср), 667 (сл), 627 (сл), 596 (сл), 542 (сл), 463 (сл), 445 (сл) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI) *m/z***: [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>, 300.1594; найдено, 300.1594.

### 1-(4-Метоксифенэтил)-5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он (3.5g)



Соединение **3.5g** было синтезировано согласно **ОМ II** в трёх независимых экспериментах из аминопропаргилового спирта **3.2l** (3.004 г, 11.0 ммоль; 3.017 г, 11.0 ммоль; 2.040 г, 7.46 ммоль) и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в количествах 2.38 г (80%), 2.40 г (81%) и 1.47 г (73%) в виде коричневого масла, медленно кристаллизующегося в течение 2-3 дней в оранжевое твёрдое вещество с **Т. пл.** = 112-113 °С (в последнем опыте с меньшей загрузкой **3.2l** реакция протекает чище: **3.5g** после хроматографии выделяют в виде светло-коричневого твёрдого вещества). *R<sub>f</sub>* = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

Для выделения аналитически чистого образца масло растворяют в 7.5 мл горячего CCl<sub>4</sub>. Добавляют 5 мл петролейного эфира и охлаждают образовавшийся мутный раствор с помощью

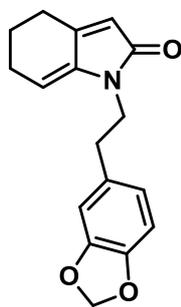
жидкого азота. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают петролейным эфиром и высушивают на воздухе. Получают 1.778 г (60%) **3.5g** в виде светло-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 108-110 °С.

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.79 (квинт, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.29 (кв, *J* = 5.5 Гц, 2H), 2.60 (тд, *J* = 6.5, 1.4 Гц, 2H), 2.79 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 3.71 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 5.48 (тд, *J* = 4.6, 1.6 Гц, 1H), 5.74 (д, *J* = 1.1 Гц, 1H), 6.82 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.11 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H).  
**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.6, 24.4 (24.37, 24.42, 2С), 34.4, 40.8, 55.3, 110.1, 113.9 (2С), 115.8, 129.9 (2С), 131.0, 139.8, 147.2, 158.3, 170.2.

**ИК ν<sub>max</sub> (вазелиновое масло):** 2924 (уш., с), 2854 (с), 1666 (с), 1651 (с), 1608 (ср), 1512 (с), 1466 (с), 1377 (ср), 1348 (ср), 1319 (ср), 1250 (с), 1173 (ср), 1142 (сл), 1115 (сл), 1090 (сл), 1034 (с), 935 (сл), 887 (сл), 816 (ср), 775 (сл), 732 (сл), 669 (сл), 598 (сл), 532 (ср) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI) *m/z*:** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>, 270.1489; найдено, 270.1485; [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub>, 292.1308; найдено, 292.1305.

#### 1-(2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)этил)-5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он (**3.5h**) [209]



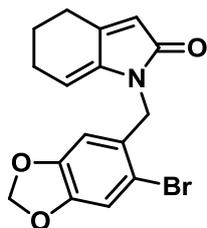
Соединение **3.5h** было синтезировано согласно **ОМ II** из аминопропаргилового спирта **3.2m** (3.012 г, 10.5 ммоль). По прошествии ~ 30 мин с момента добавления ПДМ реакционная смесь загустевает из-за выпадения осадка и дальнейшее перемешивание становится невозможным. Две последовательные флэш-хроматографические очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) приводят к выделению **3.5h** в количестве 1.49 г (50%) в виде светло-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 127-129 °С (**Т. пл. лит.** = 125 °С (Et<sub>2</sub>O) [209]). *R<sub>f</sub>* = 0.17 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.80 (квинт, *J* = 6.2 Гц, 2H), 2.30 (кв, *J* = 5.5 Гц, 2H), 2.60 (тд, *J* = 6.4, 1.4 Гц, 2H), 2.76 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 3.69 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 5.49 (тд, *J* = 4.6, 1.6 Гц, 1H), 5.74 (с, 1H), 5.91 (с, 2H), 6.63 (дд, *J* = 8.0, 1.6 Гц, 1H), 6.67 (д, *J* = 1.3 Гц, 1H), 6.72 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 23.6, 24.4 (24.40, 24.44, 2С), 35.0, 40.9, 100.9, 108.4, 109.4, 110.1, 115.8, 121.8, 132.7, 139.8, 146.2, 147.3, 147.7, 170.2.

**ИК ν<sub>max</sub> (вазелиновое масло):** 3313 (сл), 2924 (уш., с), 2858 (с), 2723 (сл), 1851 (сл), 1668 (с), 1651 (с), 1603 (ср), 1456 (с), 1377 (с), 1246 (с), 1188 (ср), 1099 (ср), 1024 (с), 926 (с), 885 (ср), 864 (ср), 806 (ср), 783 (ср), 750 (ср), 692 (сл), 606 (сл), 559 (сл), 503 (сл), 426 (сл) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI) *m/z*:** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>, 284.1281; найдено, 284.1279; [M + Na]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>, 306.1101; найдено, 306.1099; [M + K]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NKO<sub>3</sub>, 322.0840; найдено, 322.0839.

**1-((6-Бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метил)-5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он (3.5i) [205]**


Соединение **3.5i** было синтезировано согласно **ОМ II** из аминокпропаргилового спирта **3.2n** 3.128 г (8.88 ммоль) и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 3:1) в количестве 1.44 г (47%, чистота  $\geq 95\%$ , ВЭЖХ/МС) в виде оранжевого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 140-142 °С.  $R_f = 0.25$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

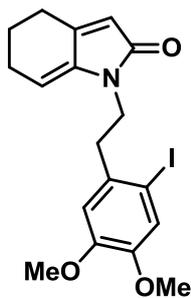
Для выделения аналитически чистого образца вещество растирают в 50 мл кипящего Et<sub>2</sub>O, охлаждают до – 20 °С с помощью жидкого азота, фильтруют и промывают охлажденным Et<sub>2</sub>O. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток растворяют в минимальном объёме Et<sub>2</sub>O, охлаждают до – 20 °С с помощью жидкого азота и разбавляют эквивалентным объёмом петролейного эфира (малыми порциями, параллельно затирают шпателем для инициирования кристаллизации). Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают петролейным эфиром и высушивают на воздухе. Получают 935 мг (30%) **3.5i** в виде жёлтого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 134-137 °С (**Т. пл. лит.** = 124-125 °С [205], Et<sub>2</sub>O, белое твёрдое вещество). Вторую порцию вещества получают концентрированием фильтрата и растворением остатка в минимальном количестве эфира (~ 10 мл). Раствор тщательно растирают с 3 объёмами петролейного эфира и оставляют медленно испаряться на воздухе до начала кристаллизации. Выпавшее вещество фильтруют, промывают петролейным эфиром и высушивают на воздухе. Получают 190 мг (6%) **3.5i** в виде жёлтого твёрдого вещества. Общий выход после перекристаллизации составляет 1125 мг (36%).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.81 (квинт,  $J = 6.2$  Гц, 2H), 2.28 (кв,  $J = 5.4$  Гц, 2H), 2.65 (тд,  $J = 6.4, 1.6$  Гц, 2H), 4.74 (с, 2H), 5.54 (тд,  $J = 4.6, 1.6$  Гц, 1H), 5.83 (с, 1H), 5.93 (с, 2H), 6.49 (с, 1H), 6.97 (с, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 23.6, 24.4, 24.5, 42.5, 101.9, 108.2, 111.5, 112.5, 112.6, 115.7, 129.9, 139.5, 147.6, 147.95, 148.04, 170.5.

**ИК  $\nu_{\max}$  (вазелиновое масло):** 2927 (с), 2854 (ср), 1699 (сл), 1500 (сл), 1464 (ср), 1377 (сл), 1236 (сл), 1111 (сл), 1038 (сл), 931 (сл) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M + H]^+$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>3</sub>, 348.0230; найдено, 348.0232;  $[M + Na]^+$  вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrNNaO<sub>3</sub>, 370.0049; найдено, 370.0050.

**1-(2-Иод-4,5-диметоксифенэтил)-5,6-дигидро-1H-индол-2(4H)-он (3.5j)**


Соединение **3.5j** было синтезировано согласно **ОМ II** из аминокпропаргилового спирта **3.2o** 4.011 г (9.34 ммоль) и выделено после флэш-хроматографической очистки (петролейный эфир – EtOAc, 1:1) в количестве 1.898 г (48%) в виде рыжевато-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 122-124 °С.  $R_f$  = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

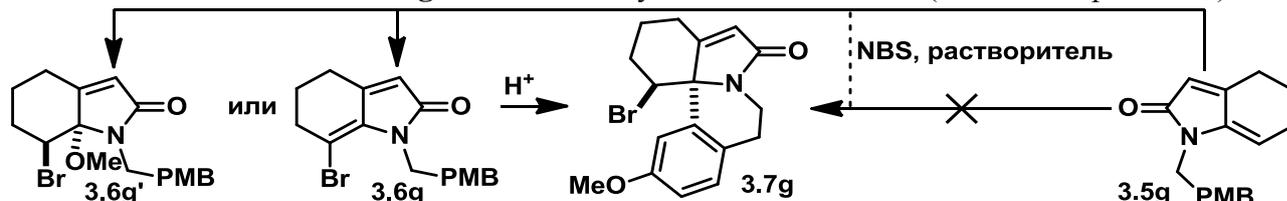
**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 1.75 (квинт,  $J$  = 6.2 Гц, 2H), 2.24 (кв,  $J$  = 5.5 Гц, 2H), 2.58 (тд,  $J$  = 6.3, 1.5 Гц, 2H), 2.93 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 2H), 3.72 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 5.62 (тд,  $J$  = 4.7, 1.6 Гц, 1H), 5.75 (д,  $J$  = 1.3 Гц, 1H), 6.69 (с, 1H), 7.18 (с, 1H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 23.5, 24.4, 24.5, 39.1, 39.4, 56.0, 56.3, 87.9, 111.1, 113.1, 115.7, 121.6, 134.1, 139.8, 147.5, 148.3, 149.6, 170.4.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло):** 2952 (с), 2924 (с), 2852 (с), 2723 (сл), 2359 (сл), 1672 (ср), 1651 (ср), 1595 (ср), 1498 (ср), 1458 (с), 1377 (с), 1346 (ср), 1252 (ср), 1213 (ср), 1161 (ср), 1093 (сл), 1036 (ср), 958 (сл), 854 (ср), 796 (ср), 723 (ср), 671 (сл), 590 (сл), 553 (сл), 492 (сл), 445 (сл), 422 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{INO}_3$ , 426.0561; найдено, 426.0561;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INNaO}_3$ , 448.0380; найдено, 448.0379;  $[\text{M} + \text{K}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INKO}_3$ , 464.0119; найдено, 464.0122.

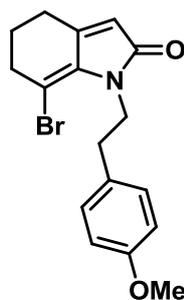
## 4.1.6. Формальный полный синтез нетипичных эритринанов:

получение тетрациклического алкалоидного скелета **3.8g**Таблица 4.4. Синтез **3.6g**: оптимизация условий циклизации (н.о. – не определяли).

Опыт	Исходное вещество	Условия проведения реакции	Продукт, выход (%)
1 <sup>1</sup>	<b>3.5g</b>	0.01 М <b>3.5g</b> в MeCN, NBS (1.1 экв), 25 °С, в течение ночи	<b>3.6g/3.6g'</b> (desMe), 77
2	<b>3.5g</b>	0.1 М <b>3.5g</b> в MeCN (ВЭЖХ качество, низкое содержание воды), NBS (1.1 экв), 25 °С, 1 ч	<b>3.6g</b> , 59
3	<b>3.5g</b>	0.1 М <b>3.5g</b> в MeCN (+ ~5 объём.-% H <sub>2</sub> O), NBS (1.1 экв), 25 °С, 1 ч	н.о.
4 <sup>2</sup>	<b>3.5g</b>	0.1 М <b>3.5g</b> в MeOH, 1.1 экв NBS, 0 °С → 25 °С, 30 мин	<b>3.6g/3.6g'</b> (< 1:50), 79; <b>3.6g/3.6g'</b> (< 1:100), 84 (при 1.55 г загрузке)
5	<b>3.6g'</b>	0.05 М <b>3.6g'</b> в безводной H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 25 °С, 1 ч	<b>3.6g</b> + примеси, н.о.
6	<b>3.6g</b>	0.05 М <b>3.6g</b> в безводной H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , 25 °С, в течение ночи	<b>3.6g</b> , н.о.
7 <sup>2</sup>	<b>3.5g</b>	0.1 М <b>3.5g</b> в MeOH, 1.1 экв NBS, 25 °С, 30 мин. + безводная H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (50 экв), Δ, 12 ч	<b>3.6g</b> (основной) + <b>3.6g'</b> (минорный), н.о.
8	<b>3.6g'</b>	0.05 М <b>3.6g'</b> в MsOH, 25 °С, 20 ч	<b>3.7g/3.6g</b> (2:1 согласно <sup>1</sup> H ЯМР реакц. смеси), н.о.
9	<b>3.6g</b>	0.05 М <b>3.6g</b> в MsOH, 25 °С, 20 ч	<b>3.6g</b> , н.о.
10	<b>3.6g'</b>	0.1 М <b>3.6g'</b> в растворе TfOH (0.1 М) в AcOH, 25 °С, 48 ч	<b>3.6g</b> + примеси, н.о.
11	<b>3.6g'</b>	0.05 М <b>3.6g'</b> в CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, 25 °С, в течение ночи	<b>3.6g/3.6g'</b> , н.о.
12 <sup>3</sup>	<b>3.5g</b>	0.1 М <b>3.5g</b> в MeOH, 1.1 экв NBS, ≥ 25 °С, 30 мин	<b>3.6g/3.6g'</b> (> 10:1), 88
13	<b>3.5g</b>	0.1 М <b>3.5g</b> в MeOH, медленное добавление 1.1 экв NBS (в течение 1 ч), 25 °С, 30 мин	<b>3.6g/3.6g'</b> (1:3 согласно <sup>1</sup> H ЯМР реакц. смеси), н.о.
14	<b>3.5g</b>	0.01 М <b>3.5g</b> в MeOH, медленное добавление 1.1 экв NBS (в течение 1 ч), 25 °С, 30 мин	<b>3.6g/3.6g'</b> (3:1 согласно <sup>1</sup> H ЯМР реакц. смеси), н.о.
15	<b>3.6g</b> или <b>3.6g'</b>	0.1 М <b>3.6g</b> или <b>3.6g'</b> в HClO <sub>4</sub> (70 масс.-%), 25 °С, 30 мин	из <b>3.6g</b> : <b>3.7g</b> , 49-50 (19 при 1.64 г загрузке); из <b>3.6g'</b> : <b>3.7g</b> , 57 (32 при 1.00 г загрузке)
16	<b>3.6g</b> или <b>3.6g'</b>	1 М раствор <b>3.6g</b> или <b>3.6g'</b> в ТГФ, Σ 0.1 М в HClO <sub>4</sub> (70 масс.-%), 25 °С, 5 мин	из <b>3.6g</b> : <b>3.7g</b> , 53; из <b>3.6g'</b> : 30 (+ примеси)
17 <sup>4</sup>	<b>3.6g</b> или <b>3.6g'</b>	0.5 М <b>3.6g</b> или <b>3.6g'</b> в TfOH, 25 °С, 1.5-2 ч	из <b>3.6g</b> : нет конверсии; из <b>3.6g'</b> : <b>3.7g</b> , 50 (760 мг загрузка)
18 <sup>4,5</sup>	<b>3.6g'</b>	0.35 М <b>3.6g'</b> в TfOH, 0 °С → 25 °С, 15-20 мин	<b>3.7g</b> , 82 (1.73 г загрузка)

<sup>1</sup> Литературные условия [208]. Выход неочищенного продукта с неустановленным соотношением компонентов.<sup>2</sup> Предварительно охлажденный до 0 °С MeOH добавляют к перемешиваемой смеси **3.5g** и NBS.<sup>3</sup> NBS добавляют к перемешиваемому раствору **3.5g** в MeOH.<sup>4</sup> Реакция подлежит масштабированию в отличие от опытов **15** и **16**.<sup>5</sup> Реакция протекает чище, полученный продукт обладает высокой чистотой.

**7-Бром-1-(4-метоксибензил)-5,6-дигидро-1H-индол-2(4H)-он (3.6g)**



**Таблица 4.4, опыт 2.** К раствору перекристаллизованного из системы  $\text{CCl}_4$ /петролейный эфир **3.5g** (100 мг, 0.37 ммоль, 0.1 М) в 3.7 мл MeCN (ВЭЖХ качества) при интенсивном перемешивании при комнатной температуре одной порцией добавляют NBS (73 мг, 0.41 ммоль, 1.1 экв). По прошествии 1 ч ТСХ-контроль показывает полное исчезновение исходного **3.5g** ( $R_f = 0.20$ , петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Получают **3.6g** в количестве 76 мг (59%) в виде светло-оранжевого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 95-97 °С.  $R_f = 0.27$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**Таблица 4.4, опыт 12.** К раствору перекристаллизованного из системы  $\text{CCl}_4$ /петролейный эфир **3.5g** (2.001 г, 7.4 ммоль, 0.1 М) в 74 мл MeOH при интенсивном перемешивании при комнатной температуре одной порцией добавляют NBS (1.45 г, 8.2 ммоль, 1.1 экв). При этом происходит небольшой нагрев реакционной смеси. Температура реакционной среды должна быть не ниже 25 °С, в противном случае основным продуктом будет **3.6g'**. Тем не менее соотношение **3.6g/3.6g'** может варьироваться от эксперимента к эксперименту. Поэтому для получения **3.6g** в чистом виде рекомендуется применять первый подход. По прошествии 30 мин ТСХ-контроль показывает полное исчезновение исходного **3.5g** ( $R_f = 0.20$ , петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 4:1). Получают смесь **3.6g** и **3.6g'** в соотношении 10:1 в количестве 2.289 г (88%) в виде светло-оранжевого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 95-98 °С.  $R_f = 0.27$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.91$  (квинт,  $J = 6.3$  Гц, 2H), 2.62 (тд,  $J = 6.3, 1.4$  Гц, 2H), 2.81 (т,  $J = 5.9$  Гц, 2H), 2.85 (д,  $J = 16.0$  Гц, 1H + т,  $J = 2.6$  Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 4.13 (д,  $J = 16.5$  Гц, 1H + т,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 5.74 (с, 1H), 6.83 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H), 7.19 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.4, 24.8, 35.4, 37.9, 42.1, 55.4, 107.8, 114.0$  (2C), 115.4, 130.0 (2C), 130.7, 137.1, 149.0, 158.3, 171.0.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло):** 2920 (уш., с), 2854 (с), 1691 (сл), 1641 (сл), 1608 (сл), 1512 (сл), 1462 (сп), 1377 (сп), 1317 (сл), 1250 (сл), 1174 (сл), 1072 (сл), 1034 (сл), 997 (сл), 933 (сл), 879 (сл), 819 (сл), 723 (сл), 694 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$ , 348.0594; найдено, 348.0592;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_2$ , 370.0413; найдено, 370.0413.

**(7*SR*,7*aSR*)-7-Бром-7*a*-метокси-1-(4-метоксифенэтил)-5,6,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-индол-2(4*H*)-он (3.6*g*)**



**Таблица 4.4, опыт 4.** К смеси перекристаллизованого из системы  $\text{CCl}_4$ /петролейный эфир **3.5g** (100 мг, 0.37 ммоль, 0.1 М) и NBS (73 мг, 0.41 ммоль, 1.1 экв) при перемешивании добавляют 3.7 мл MeOH (охлажденного до 0 °С). Полученный раствор отогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. ТСХ-контроль показывает полное исчезновение исходного **3.5g** ( $R_f = 0.20$ , петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Растворитель удаляют при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Получают **3.6g'** (> 50:1 относительно **3.6g**) в количестве 112 мг (79%) в виде светло-бежевого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 107-109 °С.  $R_f = 0.23$  (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

При увеличении загрузки **3.5g** (1.55 г) после флэш-хроматографической очистки получают **3.6g'** (> 100:1 относительно **3.6g**) в количестве 1.84 г (84%) в виде светло-жёлтого твёрдого вещества с **Т. пл.** = 108-110 °С. Для достижения воспроизводимого высокого соотношения **3.6g'** к **3.6g** исходный **3.5g** должен быть гомогенным и микрокристаллическим, что обеспечивает его быстрое растворение в MeOH. Полученный после перекристаллизации ( $\text{CCl}_4$ /петролейный эфир) **3.5g** идеально соответствует этим условиям.

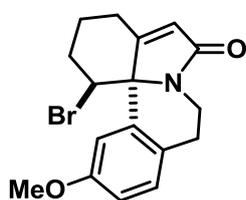
**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.78$ -1.88 (м, 1H), 1.91 (дт,  $J = 13.1, 3.9$  Гц, 1H), 2.02 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H), 2.11 (тдд,  $J = 13.2, 13.1, 6.5, 1.7$  Гц, 1H), 2.32 (дддд,  $J = 15.3, 12.4, 4.5, 2.7$  Гц, 1H), 2.68 (дт,  $J = 13.5, 1.9$  Гц, 1H), 2.91 (дд,  $J = 13.0, 5.7$  Гц, 1H), 2.96 (с, 3H), 3.01 (тд,  $J = 12.1, 5.1$  Гц, 1H), 3.14 (ддд,  $J = 13.8, 11.2, 5.8$  Гц, 1H), 3.58 (ддд,  $J = 13.7, 11.5, 5.2$  Гц, 1H), 3.79 (с, 3H), 4.57 (т,  $J = 2.2$  Гц, 1H), 5.99 (д,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 6.85 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H), 7.20 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H).

**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.9, 26.1, 30.1, 33.8, 41.1, 51.0, 54.7, 55.4, 94.4, 114.1$  (2C), 123.9, 129.9 (2C), 131.4, 155.2, 158.3, 170.9.

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло):** 2924 (уш., с), 2854 (с), 2723 (сл), 2046 (сл), 1892 (сл), 1711 (уш., ср), 1610 (ср), 1512 (ср), 1458 (с), 1377 (с), 1317 (ср), 1248 (ср), 1173 (ср), 1126 (ср), 1074 (ср), 1026 (ср), 970 (ср), 852 (ср), 823 (ср), 769 (сл), 721 (ср), 661 (сл), 590 (сл), 526 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3$ , 380.0856; найдено, 380.0855.

**(1*RS*,13*bRS*)-1-Бром-12-метокси-3,4,8,9-тетрагидро-1*H*-индол[7*a*,1-*a*]изохинолин-6(2*H*)-он (3.7g)**



**Таблица 4.4, опыт 15.** К 3.0 мл 70%-ной водной  $\text{HClO}_4$  при перемешивании одной порцией добавляют смесь **3.6g** и **3.6g'** (10:1, 113 мг, 0.3 ммоль, 0.1 М). После 30 мин при комнатной температуре происходит почти полное растворение исходного вещества (некоторое количество нерастворившегося коричневого масла

остается в оранжевом растворе). ТСХ-контроль аликвоты, обработанной 10%-ным водным раствором NaOH, показывает полное исчезновение исходного вещества ( $R_f = 0.27$ , петролейный эфир – EtOAc, 3:1). К реакционной смеси, охлаждённой до  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (температура ацетоновой бани), медленно добавляют 50 мл 10%-ного водного раствора NaOH и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 50$  мл). Объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Получают **3.7g** в количестве 55 мг (49%) в виде вязкого непрозрачного жёлтого масла.  $R_f = 0.25$  (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

**Таблица 4.4, опыт 18.** К **3.6g'** (1.73 г, 4.5 ммоль) при перемешивании одной порцией добавляют 13 мл охлажденного до  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  TfOH и плотно закрывают реакционный сосуд пробкой. Итоговая концентрация **3.6g'** составляет 0.35 М. Следует избегать более высоких концентраций, иначе смачивание и последующее растворение исходного вещества не будут достижимы. Реакционную смесь перемешивают в течение 15-20 мин при комнатной температуре. При этом происходит полное растворение исходного **3.6g'**. ТСХ-контроль аликвоты, обработанной 5%-ным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , показывает полное исчезновение **3.6g'** ( $R_f = 0.27$ , петролейный эфир – EtOAc, 3:1) и отсутствии следов винилбромида **3.6g**. Реакционную смесь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл), охлаждают до  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  (температура ацетоновой бани) и медленно добавляют к ней  $\sim 60$  мл 10%-ного водного раствора NaOH (6.46 г, 162 ммоль, 1.1 экв относительно TfOH) для достижения нейтрального pH (при высокощелочном pH разделение фаз во время экстракции затруднительно). Органический слой отделяют, а водный дополнительно экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл). Объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Получают **3.7g** в количестве 1.29 г (82%) в виде вязкого жёлтого масла, кристаллизующегося при хранении/затирации в светло-жёлтое твёрдое вещество с **Т. пл.** =  $153\text{-}155\text{ }^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0.25$  (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.92\text{-}2.19$  (м, 5H), 2.83-3.07 (м, 4H), 3.60 (ддд,  $J = 11.7, 7.1, 4.7$  Гц, 1H), 3.78 (с, 3H), 4.68 (с, 1H), 6.08 (с, 1H), 6.80 (дд,  $J = 8.3, 1.9$  Гц, 1H), 7.00 (д,  $J = 1.9$  Гц, 1H), 7.17 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H).

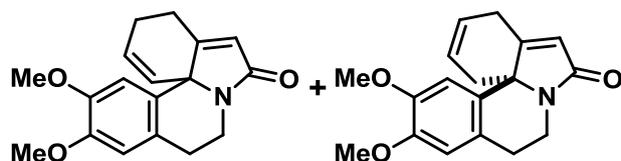
**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 21.5, 26.9, 29.0, 29.3, 37.0, 55.6, 59.6, 69.0, 112.1, 113.4, 125.0, 127.3, 130.4, 137.2, 157.7, 158.0, 169.9$ .

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (вазелиновое масло):** 2924 (уш., с), 2854 (с), 2725 (сл), 1678 (сп), 1610 (сл), 1577 (сл), 1464 (с), 1377 (с), 1304 (сп), 1261 (сп), 1221 (сп), 1169 (сл), 1122 (сл), 1082 (сл), 1051 (сл), 1024 (сл), 983 (сл), 951 (сл), 897 (сл), 877 (сл), 839 (сп), 817 (сл), 721 (сп), 688 (сл), 661 (сл), 636 (сл), 615 (сл), 569 (сл), 490 (сл), 455 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{17}H_{19}BrNO_2$ , 348.0594; найдено, 348.0594.

**(RS)-11,12-Диметокси-8,9-дигидро-3H-индоло[7a,1-a]изохинолин-6(4H)-он +**

**(RS)-11,12-диметокси-8,9-дигидро-1H-индоло[7a,1-a]изохинолин-6(4H)-он (3.7j)**



Реакцию проводили согласно незначительно модифицированным безлигандным условиям Хека–Джеффри [897-899]. В 50 мл тщательно высушенную колбу Шленка, снабжённую

магнитным якорем и обратным водяным холодильником, соединённым со счётчиком пузырьков, помещают **3.5j** (504 мг, 1.2 ммоль, 0.1 М), NaOAc (583 мг, 7.1 ммоль, 6 экв),  $Bu_4NBr$  (764 мг, 2.4 ммоль, 2 экв), измельчённых МС  $4\text{Å}$  (~ 1 г) и абсолютный ДМФА (~ 12 мл). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 10-15 мин. Затем добавляют  $Pd(OAc)_2$  (53 мг, 0.24 ммоль) и погружают колбу в предварительно разогретую до  $100\text{ }^\circ\text{C}$  масляную баню. По прошествии 6 ч ТСХ-контроль показывает полное исчезновение исходного вещества ( $R_f = 0.20$ , петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Реакционную смесь фильтруют через тонкий слой целита, который дополнительно промывают EtOAc ( $2 \times 25$  мл). К фильтрату добавляют насыщенный водный раствор  $NH_4Cl$  (50 мл) и отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют EtOAc ( $2 \times 50$  мл), объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке (петролейный эфир – EtOAc, 2:3  $\rightarrow$  1:2) и выделяют 243 мг полутвёрдого остатка. Продолжительная обработка остатка петролейным эфиром, последующая декантация и высушивание на роторном испарителе при пониженном давлении позволяют получить **3.7j** в количестве 197 мг (56%) в виде светло-коричневого твёрдого вещества с **Т. пл.** =  $195\text{-}197\text{ }^\circ\text{C}$ . Вещество **3.7j** представляет собой неразделимую смесь региоизомерных алкенов в соотношении 3.75:1 (согласно данным ВЭЖХ/МС анализа) и ~ 4:1 (согласно данным  $^1H$  ЯМР).  $R_f = 0.26$  (петролейный эфир – EtOAc, 1:2).

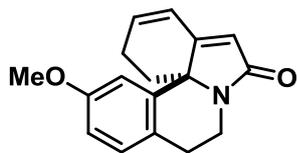
**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ , основной региоизомер):**  $\delta$  = 1.97 (квинт,  $J = 6.1$  Гц, 2H), 2.70 (т,  $J = 6.1$  Гц, 2H), 2.77 (т,  $J = 5.9$  Гц, 2H), 2.96 (дд,  $J = 4.7, 4.7$  Гц, 2H), 3.77 (с, 1H), 3.85 (с, 1H), 3.90 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 5.81 (с, 1H), 6.68 (с, 1H), 6.96 (с, 1H).

**$^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ , основной региоизомер):**  $\delta$  = 24.1, 25.0, 30.9, 35.2, 43.4, 56.1, 56.3, 110.9, 112.6, 114.3, 122.7, 129.5, 134.4, 135.2, 147.7, 148.9, 149.1, 169.2.

**ИК  $\nu_{max}$  (вазелиновое масло):** 2920 (уш., с), 2856 (с), 1684 (ср), 1597 (ср), 1564 (ср), 1516 (ср), 1464 (с), 1377 (с), 1333 (ср), 1300 (сл), 1279 (сл), 1246 (ср), 1209 (ср), 1182 (ср), 1142 (ср), 1099 (сл), 1065 (сл), 1032 (сл), 1003 (ср), 985 (сл), 956 (сл), 918 (сл), 874 (сл), 858 (ср), 835 (ср), 764 (сл), 723 (сл), 677 (сл), 619 (сл), 590 (сл), 565 (сл), 552 (сл), 517 (сл), 478 (сл)  $cm^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[M + H]^+$  вычислено для  $C_{18}H_{20}NO_3$ , 298.1438; найдено, 298.1434;  $[M + Na]^+$  вычислено для  $C_{18}H_{19}NNaO_3$ , 320.1257; найдено, 320.1252.

**(*RS*)-12-Метокси-8,9-дигидро-1*H*-индоло[7*a*,1-*a*]изохинолин-6(2*H*)-он (3.8*g*)**



Реакцию проводили согласно условиям Падвы [208]. Соединение **3.7g** (318 мг, 0.91 ммоль), полученное в результате **HClO<sub>4</sub>-катализируемой циклизации 3.6g** (таблица 4.4, опыт 15), растворяют в минимальном объеме  $CH_2Cl_2$  и переносят в 50 мл колбу Шленка, снабжённую магнитным якорем и обратным водяным холодильником, соединённым со счётчиком пузырьков. Растворитель удаляют на вакуумной линии, остаток растворяют в *n*-ксилоле (9.1 мл, 0.1 М). Через систему пропускают сильный ток азота в течение 2-3 мин. Давление инертного газа уменьшают и к светло-жёлтому раствору добавляют ДБУ (1365 мкл, 9.1 ммоль, 10 экв). Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения в слабом токе азота в течение 18-20 ч. В ходе реакции цвет раствора меняется со светло-жёлтого на изумрудно-зелёный, а затем на тёмно-зелёный и, наконец, тёмно-коричневый, ближе к окончанию реакции наблюдается образование чёрного осадка на стенках колбы. ТСХ-контроль обработанной водой аликвоты показывает полное исчезновение исходного вещества ( $R_f = 0.25$ , петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и наносят на силикагель. Флэш-хроматографической очисткой (петролейный эфир – EtOAc, 1:1) получают **3.8g** в количестве 156 мг (64%) в виде вязкого жёлтого масла, медленно кристаллизующегося при затирании шпателем в светло-жёлтое твёрдое вещество с **Т. пл.** = 131-133 °С.  $R_f = 0.16$  (петролейный эфир – EtOAc, 1:1).

В альтернативном варианте соединение **3.7g** (1.29 г, 3.70 ммоль), полученное в результате **TfOH-катализируемой циклизации 3.6g'** (таблица 4.4, опыт 18), растворяют в *para*-ксилоле (19 мл, 0.2 М) и переносят в 50 мл колбу Шленка, снабжённую магнитным якорем и обратным водяным холодильником, соединённым со счётчиком пузырьков. Через систему пропускают сильный ток азота в течение 2-3 мин. Давление инертного газа уменьшают и к светло-жёлтому раствору добавляют ДБУ (5.54 мл, 37 ммоль, 10 экв). Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения в слабом токе азота в течение 18-20 ч. В ходе реакции цвет раствора меняется со светло-жёлтого на тёмно-коричневый и наблюдается образование чёрного нерастворимого масла (вероятно, гидробромида ДБУ). ТСХ-контроль обработанной водой аликвоты показывает полное исчезновение исходного вещества ( $R_f = 0.25$ , петролейный эфир – EtOAc, 1:1), а ВЭЖХ/МС анализ неочищенной реакционной смеси – присутствие < 5% исходного вещества. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и наносят на силикагель. В результате двух последовательных флэш-хроматографических очисток (петролейный эфир – EtOAc, 1:1) получают **3.8g** в количестве 752 мг (76%) в виде светло-жёлтого

твёрдого вещества с **Т. пл.** = 133-135 °С.  $R_f = 0.16$  (петролейный эфир – EtOAc, 1:1);  $R_f = 0.22$  (петролейный эфир – EtOAc, 1:2).

**$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 1.85$  (тд,  $J = 12.0, 5.6$  Гц, 1H), 2.07-2.20 (м, 1H), 2.16-2.28 (м, 2H), 2.98 (м, 2H), 3.61 (ддд,  $J = 12.5, 7.2, 4.8$  Гц, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.92 (ддд,  $J = 12.7, 8.9, 7.3$  Гц, 1H), 5.88 (с, 1H), 6.25 (ддд,  $J = 10.0, 5.4, 1.9$  Гц, 1H), 6.76 (дд,  $J = 8.4, 2.7$  Гц, 1H), 6.79 (дд,  $J = 9.9, 2.9$  Гц, 1H), 6.96 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H), 7.12 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H).

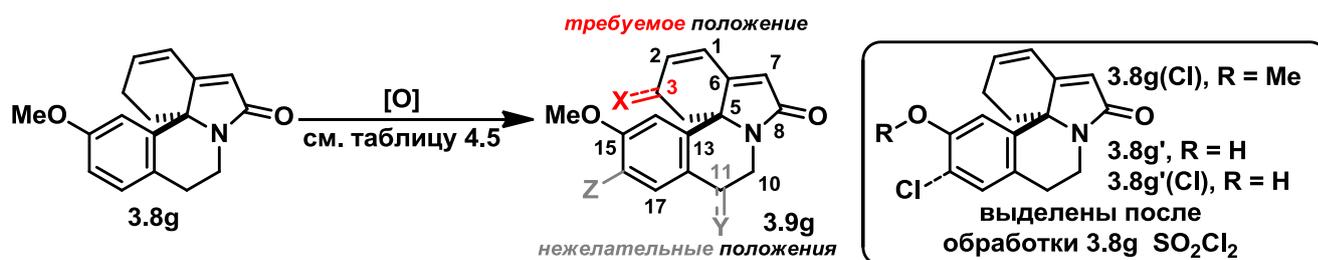
**$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 24.6, 26.7, 34.7, 37.9, 55.4, 65.5, 111.4, 112.2, 119.0, 123.8, 126.1, 129.9, 136.3, 137.8, 157.8, 157.9, 171.6$ .

**ИК  $\nu_{\text{max}}$  (KBr):** 3328 (уш., сл), 3010 (сл), 2924 (уш., с), 2873 (ср), 2357 (сл), 2054 (сл), 1863 (сл), 1672 (уш., с), 1612 (ср), 1579 (ср), 1493 (с), 1456 (ср), 1425 (ср), 1358 (с), 1279 (с), 1252 (ср), 1203 (ср), 1117 (ср), 1080 (ср), 1030 (с), 970 (ср), 876 (ср), 849 (с), 808 (с), 766 (ср), 723 (ср), 644 (ср), 625 (ср), 559 (сл), 498 (сл), 471 (сл), 444 (сл), 418 (сл)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS (ESI)  $m/z$ :**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ , 268.1332; найдено, 268.1331;  $[\text{M} + \text{Na}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ , 290.1152; найдено, 290.1150.

#### 4.1.7. Завершение формального полного синтеза нетипичных эритринанов: аллильное окисление тетрациклического алкалоидного скелета **3.8g** до **3.9g**

**Таблица 4.5.** Синтез **3.9g**: оптимизация условий проведения аллильного окисления в положение  $\text{C}_{(3)}$  нетипичного эритринана **3.8g**.



Опыт	Окислитель	Условия проведения реакции	Результаты
1 <sup>1</sup>	$\text{SeO}_2$	$\text{SeO}_2$ (2 экв), $\text{HCO}_2\text{H}$ – диоксан (2:1, 0.1 М), $\Delta$ , 8 ч	ВЭЖХ/МС: конверсия < 3%
2 <sup>1</sup>	$\text{SeO}_2$	Аналогичные условия, но вместо $\text{HCO}_2\text{H}$ используют $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	Разложение исходного <b>3.8g</b>
3 <sup>2</sup>	$\text{CrO}_3 \times 3,5$ -ди- Ме-пиразол	1) $\text{CrO}_3 \times 3,5$ -диметилпиразол (10 экв), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.1 М), $-20^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$ , ~ 2 ч, низкая конверсия; 2) $\Delta$ , 1 ч, ВЭЖХ/МС-контроль, высокая конверсия	ВЭЖХ/МС: конверсия 83%, (X, Y = O, $\text{C}_3 + \text{C}_{11}$ / моно = 2.5:1)
4 <sup>3</sup>	$\text{SeO}_2$ , ТВНР	$\text{SeO}_2$ (0.5 экв), ТВНР (70 масс.-%, аq., 2 экв), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.1 М), $\Delta$ , 8 ч	ВЭЖХ/МС: X = OH + X = O < 2%, 13% X = SeH, конверсия ~ 15%
5 <sup>3,4</sup>	$\text{SeO}_2 + \text{ТВНР}$ (на $\text{SiO}_2$ )	$\text{SeO}_2$ (0.5 экв), ТВНР (70 масс.-%, аq., 2 экв) на $\text{SiO}_2$ (20 масс.-экв), микроволновое излучение (600 Вт), 10 мин	ВЭЖХ/МС: X = O / X, Y = O / X = OH = 1:2:6

Таблица 4.5. Оптимизация условий проведения аллильного окисления **3.8g** (продолжение).

6	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	SeO <sub>2</sub> (10 экв), без растворителя, 150-160 °С (масляная баня), 30 мин	разложение исходного <b>3.8g</b> , низкая конверсия
7 <sup>4,5</sup>	SeO <sub>2</sub> (5 масс.-% на SiO <sub>2</sub> )	SeO <sub>2</sub> (3 экв, 5 масс.-% на SiO <sub>2</sub> ), диоксан (0.01 М), 150-160 °С (масляная баня), 2 ч	ВЭЖХ/МС: 7.5% X = OH, 8.2% X = SeH, конверсия < 16%
8 <sup>4,5</sup>	SeO <sub>2</sub> (5 масс.-% на SiO <sub>2</sub> )	1) SeO <sub>2</sub> (10 экв, 5 масс.-% на SiO <sub>2</sub> ), диоксан (0.01 М), 150-160 °С (масляная баня), 18 ч; 2) + 10 экв SeO <sub>2</sub> (на SiO <sub>2</sub> ), 18 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , низкая конверсия
9 <sup>4,5</sup>	SeO <sub>2</sub> (20 масс.-% на SiO <sub>2</sub> )	SeO <sub>2</sub> (10 экв, 20 масс.-% на SiO <sub>2</sub> ), диоксан (0.01 М), 150-160 °С (масляная баня), 1.5-2 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
10 <sup>4,5</sup>	SeO <sub>2</sub> (5 масс.-% на SiO <sub>2</sub> )	1) SeO <sub>2</sub> (10 экв, 5 масс.-% на SiO <sub>2</sub> ), HCO <sub>2</sub> H – диоксан (2:1, 0.01 М), 150-160 °С (масляная баня), ~2 ч; 2) + 6 ч (в тех же условиях)	1) конверсия отсутствует; 2) низкая конверсия, продукты отсутствуют
11 <sup>4,6</sup>	SeO <sub>2</sub> (20 масс.-% на SiO <sub>2</sub> ), PNO	SeO <sub>2</sub> (1.2 экв, 20 масс.-% на SiO <sub>2</sub> ), PNO (4 экв), диоксан (0.1 М), 120 °С (масляная баня), 10 ч	низкая конверсия, продукты отсутствуют
12 <sup>7</sup>	CuI, ТВНР	CuI (0.2 экв), ТВНР (70 масс.-%, аq., 10 экв), MeCN (для ВЭЖХ, 0.05 М), Δ, 1 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , высокая конверсия
13	Pd(OAc) <sub>2</sub> , Cu(OAc) <sub>2</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 экв), Cu(OAc) <sub>2</sub> (2 экв), ДМФА (0.025 М), N <sub>2</sub> (атм), Δ, 30 мин	конверсия отсутствует
14 <sup>7</sup>	CuI, ТВРВ	1) CuI (0.1 экв), DBU (0.1 экв), ТВРВ (10 экв), MeCN (для ВЭЖХ, 0.1 М), Δ, 1 ч; 2) + Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl <sup>8</sup> (0.1 экв), ~ 1 ч; 3) упаривают растворитель	1) конверсия отсутствует; 2) конверсия отсутствует; 3) полная конверсия, следы продуктов
15 <sup>7,8</sup>	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl, ТВНР	1) Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl (0.1 экв), ТВНР (5-6 М в декане, 10 экв), MeOH (0.1 М), Δ; 2) упаривают растворитель	1) конверсия отсутствует; 2) переокисление
16 <sup>7,8</sup>	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl, ТВРВ	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl (0.1 экв), ТВРВ (10 экв), без растворителя, 100 °С (масляная баня), 1 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия, переокисление
17 <sup>7</sup>	CuI, ТВРВ	CuI (0.1 экв), ТВРВ (10 экв), без растворителя, 100 °С (масляная баня), 15 мин	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
18 <sup>7</sup>	CuI, ТВНР	CuI (0.1 экв), ТВНР (5-6 М в декане, 10 экв), без растворителя, 25 °С, в течение ночи	разложение исходного <b>3.8g</b> , высокая конверсия
19 <sup>7</sup>	CuCl, ТВРВ	CuCl (0.1 экв), ТВРВ (0.1 М), без растворителя, 25 °С, в течение ночи	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
20 <sup>7</sup>	ТВРВ (без растворителя)	1) ТВРВ (0.1 М ~ 50 экв), 50-80 °С, 1 ч; 2) 110-120 °С, 1 ч	ВЭЖХ/МС: 1) конверсия отсутствует; 2) разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
21 <sup>9</sup>	ТВРВ, KI	1) ТВРВ (3 экв), KI (0.2 экв), ДМСО (0.1 М), 25 °С, в течение ночи; 2) 60 °С, 1 ч; 3) 110-120 °С, 6 ч	ВЭЖХ/МС: 1), 2) конверсия отсутствует; 3) разложение исходного <b>3.8g</b> , низкая конверсия
22 <sup>9</sup>	ТВАI, ТВНР	ТВАI (тетрабутиламмониййодид, 0.2 экв), ТВНР (70 масс.-% аq., 1.5 экв), AcOH (0.5 М)	низкая конверсия как при 25 °С, так и при 80 °С
23 <sup>10</sup>	Pd(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , бензохин	Pd(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.05 экв), бензохин (0.1 экв), AcOH (0.1 М), 80 °С	конверсия отсутствует

Таблица 4.5. Оптимизация условий проведения аллильного окисления **3.8g** (продолжение).

24 <sup>11</sup>	CuBr × Me <sub>2</sub> S, LiCl	1) CuBr × Me <sub>2</sub> S (2 экв), LiCl (4 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), 60 °С, 2 ч; 2) 100-110 °С, 5 ч; 3) 10 ч (при тех же условиях); 4) + LiOAc (4 экв), 12 ч	ВЭЖХ/МС: 1) конверсия 5%, X = Br; 2) конверсия ~ 50%, 3% X = OAc, 34% X = Cl; 3) конверсия ~ 70%, 7% X = OAc, 38% X = Cl; 4) конверсия ~ 70%, 42% X = Cl
25 <sup>11</sup>	CuOAc, LiOAc	1) CuOAc (2 экв, полученный <i>in situ</i> из безводного Cu(OAc) <sub>2</sub> и порошковой Cu), MeCN (0.1 М), ~ 85 °С, 15 ч; 2) + LiOAc (4 экв), ~ 85 °С, 12 ч	1), 2) низкая конверсия, продукт отсутствует (X = OAc)
26 <sup>11</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub> (безводный), AcONa, LiCl	1) Cu(OAc) <sub>2</sub> (2 экв, безводный), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (10:1, 0.1 М), 110 °С, 5 ч; 2) + AcONa (4 экв), + LiCl (4 экв), 110 °С, 9 ч	1) конверсия отсутствует; 2) низкая конверсия, продукт отсутствует (X = OAc), следовые количества (X = Cl)
27 <sup>11</sup>	CuCl, LiOAc, LiCl	1) CuCl (2 экв), LiOAc (4 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), 110 °С, 6 ч; 2) + LiCl (4 экв), 110 °С, 6 ч	1) ВЭЖХ/МС (после ~ 4 ч): 2% X = OAc, 18% X = Cl, 74% <b>3.8g</b> 2) конверсия не увеличивается
28 <sup>11</sup>	CuCl, LiCl	CuCl (2 экв), LiCl (4 экв), DMCO (0.1 М), 60 → 100 °С, 8 ч	конверсия отсутствует
29 <sup>8, 11</sup>	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl, LiOAc	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>3</sub> Cl (2 экв), LiOAc (4 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), 110 °С, 8 ч	конверсия отсутствует
30 <sup>11</sup>	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> OAc	Cu(Ph <sub>3</sub> P) <sub>2</sub> OAc (2 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), 110 °С, ~ 30 ч всего	конверсия отсутствует
31 <sup>11</sup>	CuCl, LiCl, PIDA	CuCl (2 экв), LiCl (4 экв), PIDA (4 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), 110 °С, ~ 30 мин	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
32 <sup>12</sup>	Mn(OAc) <sub>3</sub> (условно безводный), ТВНР	Mn(OAc) <sub>3</sub> = Mn <sub>3</sub> O(OAc) <sub>7</sub> (0.1 экв), ТВНР (5-6 М в декане, 5 экв), EtOAc (0.1 М), 25 °С, ~ 22 ч всего	разложение исходного <b>3.8g</b> , следовые количества (X = O)
33 <sup>12</sup>	Mn <sub>3</sub> O(OAc) <sub>7</sub> , ТВНР	Mn <sub>3</sub> O(OAc) <sub>7</sub> (0.1 экв), ТВНР (5-6 М в декане, без растворителя, 0.1 М), 25 °С, 1 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия, ВЭЖХ/МС: ~ 20% X = O
34 <sup>12</sup>	Mn <sub>3</sub> O(OAc) <sub>7</sub> , ТВРВ	Mn <sub>3</sub> O(OAc) <sub>7</sub> (0.1 экв), ТВРВ (без растворителя, 0.1 М), 25 °С, в течение ночи	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия, следовые количества (X = O)
35 <sup>13</sup>	Co(OAc) <sub>3</sub>	Co(OAc) <sub>3</sub> (5 экв), AcOH (0.2 М), N <sub>2</sub> (атм), 60 °С, 10 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
36	NBS, AIBN	NBS (1.2 экв), AIBN (азобисизобутиронитрил, 5 мол.-%), CCl <sub>4</sub> (0.05 М), Δ, 2 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , низкая конверсия
37 <sup>14</sup>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10 экв, добавляют порциями), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (15 экв), 25 °С, в течение ночи	высокая конверсия, ВЭЖХ/МС: ~ 34% <b>3.8g'</b> , ~ 38% <b>3.8g'</b> (Cl)
38 <sup>14</sup>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.1 экв), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4 экв), CCl <sub>4</sub> (0.1 М), Δ, 2 ч	ВЭЖХ/МС: ~ 37% <b>3.8g'</b> , ~ 20% <b>3.8g'</b> (Cl), + разложение
39 <sup>14</sup>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.1 экв), Ru (5 экв), CHCl <sub>3</sub> (0.1 М), Δ, 5-10 мин	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
40 <sup>14</sup>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (без растворителя)	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 М), – 40 → 0 °С в течение 4 ч	ВЭЖХ/МС: ~ 38% <b>3.8g'</b> (Cl). Выход 42%, чистота 83% (ВЭЖХ/МС)
41	SOCl <sub>2</sub> (без растворителя)	1) SOCl <sub>2</sub> (0.1 М), 25 °С, 16 ч; 2) Δ, 1 ч	конверсия отсутствует

Таблица 4.5. Оптимизация условий проведения аллильного окисления **3.8g** (продолжение).

42	COCl <sub>2</sub> (без растворителя)	1) COCl <sub>2</sub> (0.1 М), 25 °С, 1.5-2 ч; 2) Δ, 1 ч	конверсия отсутствует
43	NCS, AIBN	1) NCS (1.1 экв), AIBN (кат.), CHCl <sub>3</sub> (0.1 М), 25 °С, в течение ночи; 2) Δ, 6 ч	ВЭЖХ/МС: 1) конверсия отсутствует; 2) низкая конверсия
44	NCS	NCS (1.1 экв), CHCl <sub>3</sub> (0.1 М), Δ, 4 ч	ВЭЖХ/МС: 50% <b>3.8g'(Cl)</b> , 24% <b>3.8g(Cl)</b> , 26% <b>3.8g</b>
45	NCS	1) NCS (1.1 экв), ксилол (0.1 М), Δ, 1 ч; 2) + NCS (10 экв), Δ, 12 ч	ВЭЖХ/МС: 1) низкая конверсия + примеси; 2) разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
46	NIS	NIS (1.1 экв), CCl <sub>4</sub> (0.1 М), Δ, > 30 ч	конверсия отсутствует
47 <sup>15</sup>	<i>t</i> -BuOCl	<i>t</i> -BuOCl (2 экв), CCl <sub>4</sub> (0.1 М), облучение, ~ 1 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , конверсия отсутствует
48 <sup>15</sup>	<i>t</i> -BuOCl	<i>t</i> -BuOCl (1.1 экв), HCO <sub>2</sub> H – HCO <sub>2</sub> Et (1:1, 0.1 М), 90-100 °С, ~ 4 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , низкая конверсия
49 <sup>16</sup>	I <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag	I <sub>2</sub> (1.1 экв), CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (1.1 экв), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 М), 25 °С, > 24 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , конверсия отсутствует
50 <sup>16</sup>	I <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag, DMCO	1) I <sub>2</sub> (1.1 экв), CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (2.2 экв), DMCO (0.1 М), 25 °С; 2) 90 °С, ~ 2 ч; 3) + Et <sub>3</sub> N (5 экв), 90 °С, ~ 1 ч	1) конверсия отсутствует; 2), 3) разложение исходного <b>3.8g</b> , конверсия отсутствует
51 <sup>16</sup>	NCS, CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag	NCS (1.1 экв), CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Ag (2.2 экв), DMCO (0.1 М), 25 °С, > 24 ч	конверсия отсутствует
52 <sup>14,17</sup>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ZnCl <sub>2</sub>	1) SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2 экв), ZnCl <sub>2</sub> (1.5 экв), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> – H <sub>2</sub> O (1:1, 0.05 М), Δ (~ 40 °С), 1 ч; 2) + SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3 экв), + ZnCl <sub>2</sub> (4 экв), Δ, 3-4 ч	ВЭЖХ/МС: ~ 6% <b>3.8g'(Cl)</b> , 36% <b>3.8g(Cl)</b> , 56% <b>3.8</b>
53 <sup>14,17</sup>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ZnCl <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10 экв), ZnCl <sub>2</sub> (2 экв), THF – H <sub>2</sub> O (1:1, 0.05 М), Δ, 1 ч	ВЭЖХ/МС: полная конверсия, 40% <b>3.8g'(Cl)</b> , 24% <b>3.8g(Cl)</b> + примеси
54 <sup>14,17</sup>	NCS, ZnO	1) NCS (1.2 экв), ZnO (0.55 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), ~ 120 °С, 12 ч; 2) + NCS (2 экв), + ZnO (5 экв), ~ 120 °С, ~ 30 ч всего	ВЭЖХ/МС: 1) 36% X = OAc, 43% <b>3.8g</b> , 14% <b>3.8g(Cl)</b> ; 2) 28% X = OAc, 27% <b>3.8g</b> , 35% <b>3.8g(Cl)</b>
55 <sup>14,17</sup>	NCS, ZnO	NCS (1.2 экв), ZnO (1 экв), MeOH (0.05 М), Δ, 10 ч;	низкая конверсия
56 <sup>14,17</sup>	NBS, ZnO	NBS (5 экв), ZnO (5 экв), AcOH – Ac <sub>2</sub> O (4:1, 0.1 М), ~ 120 °С, 4 ч	разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
57 <sup>18</sup>	NCS, Bu <sub>3</sub> P=S	NCS (1.2 экв), Bu <sub>3</sub> P=S (1.1 экв), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 М), 25 °С, в течение ночи	ВЭЖХ/МС: ~ 9% <b>3.8g'(Cl)</b> , 28% <b>3.8g</b> , 56% <b>3.8g(Cl)</b>
58 <sup>18</sup>	NBS, Bu <sub>3</sub> P=S	1) NBS (1.2 экв), Bu <sub>3</sub> P=S (1.1 экв), CHCl <sub>3</sub> (0.05 М), 25 °С, 12 ч; 2) Δ, 1 ч	ВЭЖХ/МС: низкая конверсия, ~ 5% <b>3.8g'(Br)</b>
59 <sup>19</sup>	(Ph <sub>2</sub> SeO) <sub>2</sub> O	1) (Ph <sub>2</sub> SeO) <sub>2</sub> O (1.1 экв), бензол (0.1 М), Δ, 45 мин; 2) упаривают, + PhCl (0.1 М), Δ, 12 ч	ВЭЖХ/МС: 1) конверсия отсутствует; 2) разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия
60 <sup>20,21</sup>	Hg(OAc) <sub>2</sub>	1) Hg(OAc) <sub>2</sub> (1 экв, без растворителя), 150 °С, 1 ч; 2) + AcOH (0.1 М), 150 °С, 1 ч; 3) + Pd(CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> <sup>21</sup> (1 экв), 150 °С, > 1 ч	ТСХ: 1) конверсия отсутствует; 2) конверсия отсутствует; 3) конверсия отсутствует

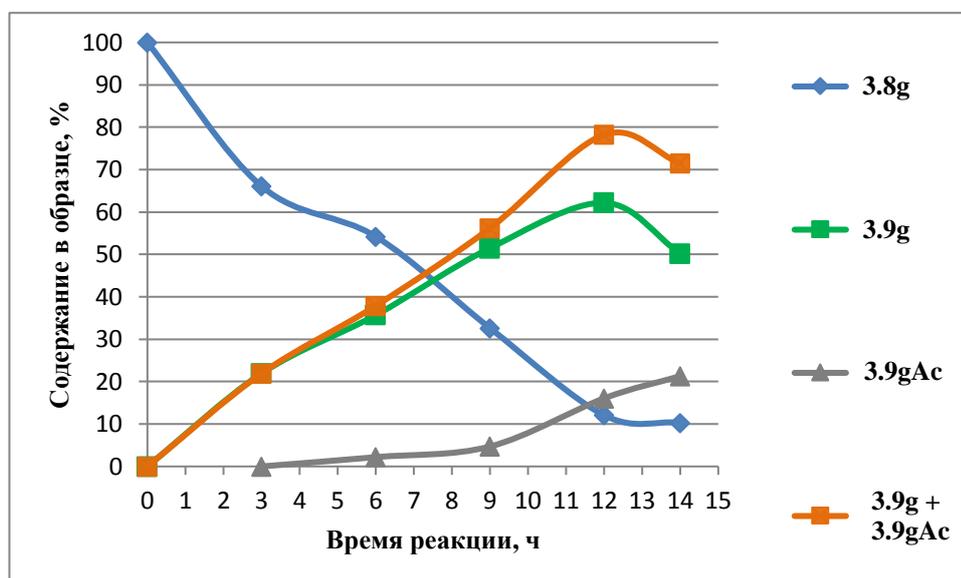
Таблица 4.5. Оптимизация условий проведения аллильного окисления **3.8g** (продолжение).

61 <sup>20, 21</sup>	Hg(OAc) <sub>2</sub>	1) Hg(OAc) <sub>2</sub> (10 экв), толуол (0.1 М), 120 °С, 1 ч; 2) + Pd(OAc) <sub>2</sub> <sup>21</sup> (0.2 экв), + LiOAc (2 экв), 120 °С, 4 ч	ТСХ: 1) конверсия отсутствует; 2) конверсия отсутствует
<b>Пересмотр условий аллильного окисления посредством SeO<sub>2</sub></b>			
62 <sup>1, 22</sup>	SeO <sub>2</sub>	1) SeO <sub>2</sub> (15 экв), HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> (4 экв), HCO <sub>2</sub> H – H <sub>2</sub> O (4:1, 0.05 М), Δ, 15 ч; 2) декантируют, упаривают; 3) + <i>t</i> -BuOH (0.1 М), + SeO <sub>2</sub> (5 экв), Δ, 6 ч	ВЭЖХ/МС: 1) конверсия отсутствует; 2) ~ 8% X = OH, 84% <b>3.8g</b> , дальнейшая конверсия отсутствует
63 <sup>23</sup>	SeO <sub>2</sub>	1) SeO <sub>2</sub> (10 экв), этиленгликоль (0.05 М), 160 °С, 4 ч; 2) + HCO <sub>2</sub> H (10 экв), 220 °С, 4 ч; 3) + SeO <sub>2</sub> (100 экв), ~ 10 мин	ТСХ: 1) низкая конверсия; 2) низкая конверсия; ВЭЖХ/МС: 3) разложение исходного <b>3.8g</b> , полная конверсия, следовые количества продукта
<b>Вывод 1:</b> концентрация SeO <sub>2</sub> должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить полную и быструю конверсию <b>3.8g</b> .			
64 <sup>23</sup>	SeO <sub>2</sub>	1) SeO <sub>2</sub> (10 экв), MeOH (1 М), 100 °С, 15 мин; 2) упаривают; 3) + <i>i</i> -AmOH, 160 °С, 15 мин	ВЭЖХ/МС: 1) низкая конверсия; 2) ~ 4% X = OH, разложение исходного <b>3.8g</b> , высокая конверсия
<b>Вывод 2:</b> температура реакции не должна значительно превышать 100 °С, чтобы предотвратить разложение <b>3.8g</b> .			
65	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	SeO <sub>2</sub> (10 экв, без растворителя), 100 °С (масляная баня), 1 ч	ВЭЖХ/МС: 16% X = OH, 7% X = Y = OH, ~ 59% <b>3.8g</b> , далее конверсия не увеличивается
<b>Вывод 3:</b> в процессе твёрдофазного окисления должны применяться измельчение в ступке или в шаровой мельнице, чтобы предотвратить слеживание реакционной смеси, обеспечить гомогенность и увеличить конверсию исходного вещества. Такой обработки недостаточно, и для протекания реакции по-прежнему необходимо нагревание при температуре ~ 100 °С.			
66 <sup>24</sup>	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	1) SeO <sub>2</sub> (10 экв, без растворителя), измельчение, 5 мин; 2) 100 °С (масляная баня), 1 ч; 3) 100 °С (масляная баня), 11 ч (суммарно)	ВЭЖХ/МС: 2) 20% X = OH, ~ 64% <b>3.8g</b> ; 3) значительное разложение при попытке увеличить конверсию
67 <sup>24</sup>	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	1) SeO <sub>2</sub> (2 экв, без растворителя), измельчение, 5 мин; 2) 100 °С (масляная баня), 10 ч; 3) 100 °С (масляная баня), 19 ч (суммарно)	ВЭЖХ/МС: 2) 25% X = OH, 75% <b>3.8g</b> ; 3) 42% X = OH, 58% <b>3.8g</b> , далее конверсия не увеличивается
68 <sup>4, 24</sup>	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	1) SeO <sub>2</sub> (2 экв), измельчение, 5 мин; 2) микроволновое излучение (600 Вт), 10 мин; 3) микроволновое излучение (900 Вт), 20 мин	ВЭЖХ/МС: 2) 13% X = OH, 7% X = SeH, 80% <b>3.8g</b> ; 3) 22% X = OH, 27% X = O, 9% X = SeH, 42% <b>3.8g</b> , далее конверсия не увеличивается; значительное разложение согласно данным ТСХ и <sup>1</sup> H ЯМР анализов
69 <sup>25</sup>	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	SeO <sub>2</sub> (10 экв), вибрационная шаровая мельница, 11 мл виала из нержавеющей стали и ~ 30 шаров ( <i>d</i> = 4 мм): 6 × (30 с перемалывания, 30 с перерыв)	ВЭЖХ/МС: конверсия отсутствует

**Таблица 4.5.** Оптимизация условий проведения аллильного окисления **3.8g** (продолжение).

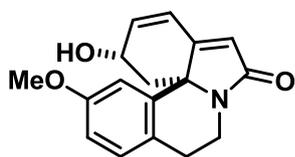
70 <sup>25</sup>	SeO <sub>2</sub> (без растворителя)	1) SeO <sub>2</sub> (2 экв), вибрационная шаровая мельница (2-3 мин); 2) нагрев до 100 °С (масляная баня, ~ 1 ч), охлаждение до 25 °С, + SeO <sub>2</sub> (1 экв), вибрационная шаровая мельница (2-3 мин); 3) повторяют пункт 2) 8 раз: суммарно греют в течение 9 ч с 10 экв SeO <sub>2</sub>	ВЭЖХ/МС: 1) после 5 ч в сухой пробе: X = OH/3.8g ≈ 1.4:1; 2) после 9 ч, MeOH проба реакционной смеси: значительное разложение
<p><b>Вывод 4:</b> После ещё нескольких попыток твёрдофазного окисления, включавших понижение или повышение температуры, изменение режима добавления SeO<sub>2</sub> и интервалов нагрева, становится ясно, что конверсия <b>3.8g</b> не может быть увеличена без значительного разложения. Кроме того, постановка эксперимента была сложной и не позволяла осуществлять эффективный контроль, что делает результаты невоспроизводимыми. Несмотря на то, что результаты анализов сухих проб были обнадеживающими, анализы растворённых показывали отрицательные результаты.</p> <p>Таким образом, мы сосредоточили свое внимание на оптимизации условий Падвы (опыт 1)<sup>1</sup>, опираясь на недавно опубликованную работу [890] (опыт 71). Серия оптимизаций выявила наилучшие условия проведения аллильного окисления. Так, порционное добавление SeO<sub>2</sub> (по 1 экв каждый час, начиная с 2 экв) к <b>3.8g</b>, растворённому в смеси 1,4-диокана (0.5 М) и AcOH (10 экв) в герметичной стеклянной вials в атмосфере азота приводит к конверсии 88% после 12 ч проведения реакции (13 экв SeO<sub>2</sub> в сумме) и выделению целевого продукта с выходом 17% после хроматографической очистки. Полная методика синтеза и диаграмма хода реакции (<b>рисунок 4.1</b>, ВЭЖХ/МС-контроль) представлены ниже.</p>			
71 <sup>26</sup>	SeO <sub>2</sub>	1) SeO <sub>2</sub> (2 экв), AcOH (10 экв), диоксан (0.5 М), снабженная винтовой крышкой с силиконовой септой стеклянная вials, N <sub>2</sub> (атм), интенсивное перемешивание; 2) 100 °С (масляная баня), 1 ч, охлаждение до 25 °С, + SeO <sub>2</sub> (1 экв); 3) повторяют пункт 2) 11 раз: суммарно греют в течение 12 ч с 13 экв SeO <sub>2</sub>	ВЭЖХ/МС-контроль каждые 3 ч: конверсия 88% после 12 ч ( <b>рисунок 4.1</b> ). Выход продукта составляет 17%.

<sup>1</sup> Применены литературные условия [969].<sup>2</sup> Применены модифицированные литературные условия [970].<sup>3</sup> Применены модифицированные литературные условия [971].<sup>4</sup> Применены модифицированные литературные условия [972, 973].<sup>5</sup> Применены модифицированные литературные условия [974, 975].<sup>6</sup> Применены модифицированные литературные условия [976].<sup>7</sup> Применены модифицированные литературные условия [977-981].<sup>8</sup> Cu(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Cl добавляли согласно [982].<sup>9</sup> Применены модифицированные литературные условия [983, 984].<sup>10</sup> Применены модифицированные литературные условия [985].<sup>11</sup> Применены модифицированные литературные условия [986].<sup>12</sup> Применены модифицированные литературные условия [987]. “Безводный” Mn(OAc)<sub>3</sub> был получен согласно [988].<sup>13</sup> Применены модифицированные литературные условия [989].<sup>14</sup> Применены модифицированные литературные условия [990, 991].<sup>15</sup> Применены модифицированные литературные условия [992, 993].<sup>16</sup> Применены модифицированные литературные условия [994, 995].<sup>17</sup> Применены модифицированные литературные условия [996, 997].<sup>18</sup> Применены модифицированные литературные условия [998].<sup>19</sup> Применены модифицированные литературные условия [999].<sup>20</sup> Применены модифицированные литературные условия [1000-1002].<sup>21</sup> Применены модифицированные литературные условия [1003, 1004].<sup>22</sup> Применены модифицированные литературные условия [1005, 1006].<sup>23</sup> Применены модифицированные литературные условия [1007, 1008].<sup>24</sup> Из-за невозможности перемешивания отсутствовала гомогенность реакционной смеси. Поэтому данные ВЭЖХ/МС анализа могут быть неточными. Для обеспечения гомогенности и увеличения конверсии следует применять перемешивание.<sup>25</sup> Параметры шаровой мельницы одинаковы для всех случаев (см. опыт 69). Обзор, посвященный применению шаровых мельниц в органическом синтезе, представлен в недавней работе [1009].<sup>26</sup> Применены модифицированные литературные условия [890].



**Рисунок 4.1.** Динамика реакции аллильного окисления **3.8g** (таблица 4.5, опыт 71), ВЭЖХ/МС-контроль (каждые 3 ч).

**(2SR,13bRS)-2-Гидрокси-12-метокси-8,9-дигидро-1H-индоло[7a,1-a]изохинолин-6(2H)-он (3.9g) [901]**



Некоторые сигналы в алифатической области  $^1\text{H}$  ЯМР спектра не были приведены авторами; при этом данные  $^{13}\text{C}$  ЯМР анализа полностью отсутствуют.

В 7 мл стеклянную виалу, снабженную винтовой крышкой с силиконовой септой и магнитным якорем, помещают **3.8g** (203 мг, 0.76 ммоль, 0.5 М),  $\text{SeO}_2$  (169 мг, 1.5 ммоль, 2 экв),  $\text{AcOH}$  (435 мкл, 7.6 ммоль, 10 экв) и 1.520 мл 1,4-диоксана. Через систему пропускают ток азота в течение 2-3 мин, выходную иглу удаляют, оставляя реакционную смесь под положительным давлением азота. Виалу погружают в предварительно разогретую до 100-110 °С масляную баню. В течение всего периода нагревания поддерживают интенсивное перемешивание > 1000 оборотов в минуту (высокая скорость перемешивания обеспечивает полную гомогенность и отсутствие неорганических комков) и инертную атмосферу. Каждый час реакционную смесь вынимают из бани, охлаждают до комнатной температуры, добавляют  $\text{SeO}_2$  (84 мг, 0.76 ммоль, 1 экв), заново дегазируют и продолжают нагрев. По прошествии 12-14 ч достигается максимальная конверсия (~ 88%, см. таблицу 4.5, опыт 71 и рисунок 4.1).

Тёмно-красную реакционную смесь, содержащую серый осадок, выливают в 50 мл 10%-ного водного раствора  $\text{KOH}$  и оставляют перемешиваться на ночь. Выпавший осадок фильтруют и экстрагируют фильтрат  $\text{EtOAc}$  (5 × 50 мл, каждая порция  $\text{EtOAc}$  сначала используется для промывания осадка, затем для экстракции). Объединённые органические фракции сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении на роторном испарителе. Остаток подвергают флэш-хроматографической очистке на длинной и

тонкой колонке (30 см × 1.75 см), градиентное элюирование системами CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH, от 50:1 (12 × 20 мл) до 25:1 (8 × 25 мл). Получают **3.9g** в количестве 36 мг (17%) в виде вязкого оранжевого масла, медленно кристаллизующегося при затирании шпателем в светло-оранжевое твёрдое вещество с **Т. пл.** = 64-67 °С (**Т. пл. лит.** = 102-103 °С, MeOH, бесцветные призмы [901]).  $R_f < 0.05$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH, 50:1);  $R_f = 0.22$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – MeOH, 25:1);  $R_f = 0.21$  (EtOAc).

**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 1.71 (т,  $J = 10.9$  Гц, 1H), 2.65 (с, 1H), 2.81 (дд,  $J = 11.5, 5.1$  Гц, 1H), 2.98 (ддд,  $J = 15.8, 6.8, 3.6$  Гц, 1H), 3.14 (ддд,  $J = 16.6, 9.2, 7.3$  Гц, 1H), 3.67 (д,  $J = 3.7$  Гц, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.81-3.90 (м, 1H), 4.18-4.26 (м, 1H), 6.04 (с, 1H), 6.28 (д,  $J = 10.0$  Гц, 1H), 6.76 (с, 1H), 6.76-6.79 (м, 1H), 6.82 (дд,  $J = 10.1, 2.1$  Гц, 1H), 7.14 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H).

**<sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 26.5, 38.4, 44.5, 55.5, 66.4, 70.7, 111.0, 112.6, 119.9, 123.3, 126.1, 130.1, 137.6, 139.9, 157.5, 158.1, 171.5.

**ИК ν<sub>max</sub> (KBr):** 2927 (уш., с), 2854 (с), 1647 (ср), 1612 (сл), 1577 (сл), 1495 (сл), 1462 (ср), 1377 (ср), 1350 (сл), 1302 (сл), 1286 (сл), 1252 (сл), 1213 (сл), 1115 (сл), 1090 (сл), 1055 (сл), 1041 (сл), 1026 (сл), 885 (сл), 860 (сл), 831 (сл), 764 (сл), 723 (сл), 669 (сл), 588 (сл) см<sup>-1</sup>.

**HRMS (ESI)  $m/z$ :** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>, 284.1281; найдено, 284.1280.

## 4.2. Биологические испытания

В сотрудничестве с учёными из США и Италии был проведен скрининг библиотеки 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов **3.3** на предмет ингибирования вируса гепатита С. Методика синтеза ТГИ согласно **Методу А** приведена в **разделе 4.1.3** [170]. Данные по анти-ВГС активности отобранных соединений обозначены выше в **разделе 3.3.2 (таблица 3.6)**. Ниже представлены экспериментальные детали проведения биологических испытаний, выполненных на базе Ратгерского университета (Нью-Джерси, США), Университета Висконсин–Милуоки (Висконсин, США) и Университета Перуджи (Италия) [169].

### 4.2.1. Исследование влияния соединений на репликоны ВГС и клетки Huh7.5

Реагенты для культивирования клеток – L-глутамин, фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко, модифицированная Дульбекко среда Игла, трипсин-ЭДТА, приобретали у Mediatech Inc. (США). Антибиотики G418, пенициллин и стрептомицин, фетальная телячья сыворотка, приобретали у Sigma–Aldrich. Наборы реактивов «Dual-Luciferase® Reporter Assay System» и «CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS)» приобретали у Promega (США). 96-ти луночные планшеты приобретали у Fisher Scientific (США). Тестируемые соединения хранили при + 4 °С в виде 10 мМ растворов в ДМСО и разбавляли непосредственно перед использованием. Конечная концентрация ДМСО в экспериментах с клеточными культурами составляла 1%. Значения EC<sub>50</sub> и CC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием программы CalcuSyn 2.0 (Biosoft, Великобритания).

Клетки Huh7/Rep-Feo1b и Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A культивировали в модифицированной Дульбекко среде Игла, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки, 5% антибиотика и 0.5 мг/мл G418, при + 37 °С во влажной атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Для сохранения репликонов ВГС в клетках добавляли антибиотик G418. Клетки Huh7.5 культивировали в аналогичных условиях без добавления G418. Клетки Huh7/Rep-Feo1b, содержащие репликоны ВГС генотипа 1b, подробно описаны в [963, 1010]. Клетки Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A, содержащие репликоны ВГС генотипа 2a, получали согласно [1011].

Определение активности соединений в ингибировании вируса гепатита С проводили согласно ранее описанной методике [953, 954, 963, 1011] с использованием клеток Huh7/Rep-Feo1b и Huh7.5-FGR-JC1-Rluc2A, которая в кратком виде может быть представлена следующим образом. Клетки помещали в 96-луночные планшеты (~ 10<sup>4</sup> клеток на лунку), и спустя 12 ч после посева обрабатывали тестируемыми соединениями или ДМСО (контрольные образцы). Каждое соединение испытывали в концентрации 50 мкМ. По прошествии 48 ч клетки трижды промывали фосфатно-солевым буферным раствором, а затем измеряли активности люцифераз с использованием набора реактивов «Dual-Luciferase® Reporter Assay System» в

соответствии с инструкцией производителя. Ингибирование вирусной активности (I) определяли как отношение разности уровней активности люцифераз в контрольных образцах и клетках, обработанных соединением, к уровню активности люцифераз в контрольных образцах, умноженное на 100%. Приведенные I (%) представляли собой средние арифметические значения данных трёх независимых экспериментов  $\pm$  стандартные ошибки. Соединения, понижающие содержание репликонов ВГС в клетках более чем на 50% при 50 мкМ концентрации, дополнительно подвергали исследованию зависимости ингибирования от концентрации. Для построения кривых «доза – эффект» для каждого вещества использовали 8 – 12 растворов в различных концентрациях, полученных методом последовательных разбавлений. Полумаксимальную эффективную концентрацию (EC<sub>50</sub>) определяли как концентрацию вещества, необходимую для уменьшения содержания репликонов ВГС в клетках на 50%. Приведенные значения EC<sub>50</sub> (мкМ) представляли собой средние арифметические значения данных трёх независимых экспериментов  $\pm$  стандартные ошибки.

Определение цитотоксичности веществ проводили в клетках Huh7.5 с использованием 96-луночных планшетов согласно ранее описанной методике [953, 954, 1011], которая в кратком виде может быть представлена следующим образом. Спустя 12 ч после посева клетки обрабатывали разбавленными в 8 – 10 раз растворами соединений или ДМСО (контрольные образцы) и оставляли на 48 ч. Выживаемость клеток оценивали посредством МТС-теста с использованием набора реактивов «CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS)» в соответствии с инструкцией производителя. Полумаксимальную цитотоксическую концентрацию (CC<sub>50</sub>) определяли как концентрацию вещества, необходимую для сокращения биовосстановления МТС (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2H-тетразолия) в формазан на 50%. Приведённые значения CC<sub>50</sub> (мкМ) представляли собой средние арифметические значения данных трёх независимых экспериментов  $\pm$  стандартные ошибки. Индекс селективности (SI) определяли как отношение полумаксимальной цитотоксической концентрации вещества CC<sub>50</sub> (мкМ) к полумаксимальной эффективной концентрации вещества EC<sub>50</sub> (мкМ):  $SI = CC_{50}/EC_{50}$ .

#### **4.2.2. Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)**

Клетки МН-14, содержащие субгеномные репликоны ВГС, культивировали в 12-луночных планшетах и спустя 12 ч после посева обрабатывали тестируемыми соединениями или ДМСО (контрольные образцы). По прошествии 48 ч выделяли общую РНК с использованием набора реагентов «RNeasy® Plus Mini Kit» (Qiagen, Нидерланды). Приблизительно 0.5 мкг РНК подвергали обратной транскрипции с использованием обратной транскриптазы М-MLV (Life Technologies, США) и ВГС-специфических праймеров или праймеров олиго-dT<sub>18</sub> в

соответствии с инструкцией производителя. Синтезированную комплементарную ДНК (~50 нг) амплифицировали методом ПЦР с использованием ген-специфических праймеров и набора «Power SYBR® Green PCR Master Mix» (Applied Biosystems, США) на приборе 7500 Fast Dx Real-Time PCR Instrument (Applied Biosystems, США). ВГС: последовательности прямого и обратного праймеров 5'-CGGGAGAGCCATAGTGG-3' и 5'-AGTACCACAAGGCCTTTCG-3', соответственно.  $\beta$ -Актин: последовательности прямого и обратного праймеров 5'-AGCGAGCATCCCCCAAAGTT-3' и 5'-GGGCACGAAGGCTCATCATT-3', соответственно.

#### 4.2.3. Исследование ингибирования РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B

Активность соединений против РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B оценивали с помощью стандартного ранее описанного в литературе анализа [959, 1012, 1013], который в кратком виде может быть представлен следующим образом. Белок NS5B вируса генотипа 1b использовали в качестве источника полимеразы в буферном растворе, содержащем 20 мМ (НОСН<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>·HCl (рН 7.0), 100 мМ NaCl, 100 мМ глутамата натрия, 0.01% бычьего сывороточного альбумина, 0.1 мМ дитиотреитола, 5% глицерина, 0.01% полисорбата-20, 20 МЕ/мл Rnasin® (Promega, США), 20 мкМ уридинтрифосфата, 1 мкКи [ $\alpha$ -<sup>32</sup>P]уридинтрифосфата, 0.25 мкМ poly(A)/U<sub>12</sub> и 100 нг рекомбинантного белка NS5B $\Delta$ 21. Реакции проводили в присутствии индивидуального соединения или эквивалентного количества ДМСО (контрольные образцы). Для инициирования реакций использовали раствор MnCl<sub>2</sub> 1 мМ конечной концентрации. После инкубирования при 30 °С в течение 60 мин реакции останавливали добавлением охлажденной 5%-ной трихлоруксусной кислоты, содержащей 0.5 мМ пиррофосфата натрия. Выпавшие в виде осадка радиоактивно меченные РНК фильтровали, а их количества оценивали с помощью сцинтилляционного счётчика. Ингибирование РНК-зависимой РНК-полимеразы тестируемыми соединениями определяли относительно контрольных образцов.

#### 4.2.4. Исследование ингибирования хеликазы NS3

NS3 – бифункциональный белок, обладающий протеазной (*N*-концевой домен) и хеликазной активностью (*C*-концевой домен). Усеченное производное белка NS3 вируса генотипа 1b без *N*-концевого домена (NS3h) экспрессировали и очищали согласно ранее описанным методикам [1014, 1015]. Активность соединений в ингибировании хеликазы NS3h оценивали с помощью молекулярных биконов согласно [1016]. Реакции проводили в буферном растворе, содержащем 25 мМ 3-(*N*-морфолино)пропансульфоновой кислоты (рН 6.5), 1.25 мМ MgCl<sub>2</sub>, 5%-ного ДМСО, 5 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, 0.01% полисорбата-20, 0.05 мМ дитиотреитола, 5 нМ флуоресцентного ДНК субстрата, 12.5 нМ NS3h и 1 мМ АТФ. Катализируемый NS3h гидролиз АТФ в отсутствие РНК изучали в проводимых в буферном

растворе реакциях, содержащих 25 мМ 3-(*N*-морфолино)пропансульфоновой кислоты (рН 6.5), 1.25 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10% ДМСО, 33 мг/мл бычьего сывороточного альбумина, 0.07% полисорбата-20, 0.3 мМ дитиотреитола, 50 нМ NS3h ВГС и 1 мМ АТФ. Реакции в присутствии РНК проводили с 4 нМ NS3h ВГС в том же буфере с добавлением 1 мкМ Poly(U) (Sigma).

#### **4.2.5. Исследование влияния соединений на трансляцию вируса**

Влияние соединений на трансляцию вируса, инициированную участком РНК (называемым участком внутренней посадки рибосомы, IRES), исследовали в клетках Huh7.5, содержащих репортёрную конструкцию (pCneo-Rluc-IRES-Fluc) [963]. Трансфекции выполняли с использованием реагента LipoD293<sup>TM</sup> (SigmaGen, США). Спустя 16 ч после трансфекции клетки обрабатывали тестируемыми соединениями или ДМСО (контрольные образцы). По прошествии 48 ч активности люцифераз были измерены с использованием набора реактивов «Dual-Glo® Luciferase Assay System» (Promega, США).

#### **4.2.6. Исследование влияния соединений на клетки-хозяева**

Для выявления потенциальных мишеней в клетках-хозяевах, клетки МН-14 подвергали трансфекции репортёрными плазмидами р3хARE-Luc [1017], рCOX-2-FLuc [954, 1018-1020], рНО-1-Luc [1021] и рISRE-Luc [1022]. Трансфекции выполняли с использованием реагента LipoD293<sup>TM</sup> (SigmaGen, США). Спустя 16 ч после трансфекции клетки обрабатывали тестируемыми соединениями или ДМСО (контрольные образцы). По прошествии 48 ч активности люцифераз измеряли с использованием набора реактивов «Dual-Glo® Luciferase Assay System» (Promega, США). Эффективности трансфекций нормализовали по люциферазе *Renilla*.

## 5. Выводы

1. Разработана Pd(II)-катализируемая *5-эндо-диг* циклизация аминопропаргиловых спиртов, приводящая к образованию 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов (8 примеров).
2. Предложена двухстадийная *one-pot* методология, обеспечивающая эффективную модификацию арильного заместителя в C<sub>(2)</sub>-положении ТГИ и основанная на последовательности реакций кросс-сочетания терминальных аминопропаргиловых спиртов с коммерчески доступными арил иодидами по Соногашира и Pd-катализируемой *5-эндо-диг* циклизации промежуточного арилированного аминопропаргилового спирта (> 20 примеров). Данный подход обладает значительной универсальностью и масштабируемостью (в граммовом диапазоне), позволяет в кратчайшие сроки синтезировать библиотеку *N*-замещённых 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов с широким набором функциональных групп и гарантирует максимальную вариативность соединений, тестируемых в рамках дальнейших биологических испытаний.
3. Осуществлён оригинальный высокоэффективный синтез 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов посредством термической *5-эндо-диг* циклизации, протекающей в отсутствие переходных металлов, растворителей и реагентов (12 примеров). Среди основополагающих достоинств предложенной «зелёной» *metal-free* методологии следует выделить экспериментальную простоту постановки и проведения реакции наряду с высокими выходами, сопоставимыми с или даже превосходящими классические металл-катализируемые подходы.
4. Расширена область применения 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов в качестве отправных точек в синтезе сложных природных объектов. Доказана принципиальная возможность модификации 2-незамещённых ТГИ посредством окислительной деароматизации в присутствии соединений поливалентного иода.
5. Реализована не требующая выделения чрезвычайно лабильных 2-незамещённых 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолов *one-pot* двухстадийная методология, основанная на последовательной термически-инициируемой и протекающей в отсутствие металлов, катализаторов и растворителей *5-эндо-диг* циклизации аминопропаргиловых спиртов, сопровождаемой окислительной деароматизацией промежуточных ТГИ под действием периодинана (реагента) Десса–Мартина (7 примеров). В результате были получены 5,6-дигидро-1*H*-индол-2(4*H*)-оны, применяемые в качестве ключевых унифицированных предшественников полициклических алкалоидов *Эритринового* и *Ликоринового* типа.

6. Проведена тщательная постадийная оптимизация экспериментальной последовательности, обеспечивающей доступ к нетипичным *эритринам* – (±)-кокколину и (±)-коккувину, и завершающей их формальный полный синтез наиболее коротким из известных на настоящий момент способом.
7. Изучена биологическая активность ряда производных 2-арил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола на предмет ингибирования вируса гепатита С. Были найдены перспективные «хиты», обладающие микромолярной активностью. Идентификация производных ТГИ в качестве хемотипа, проявляющего противовирусные свойства, носит пионерский характер. Несмотря на то, что точный механизм, ответственный за подавление репликации ВГС, не установлен и требует более тщательного изучения, данный перспективный класс соединений открывает широкие возможности для проведения дальнейших медико-химических испытаний и синтетических экспериментов.

## 6. Список Литературы

1. Gribble, G. W. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications / G. W. Gribble // *Contemp. Org. Synth.* – 1994. – V. 1. – P. 145–172.
2. Sundberg, R. J. *Indoles* / R. J. Sundberg. – London : Academic Press, 1996. – 175 p.
3. Gribble, G. W. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications / G. W. Gribble // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2000. – P. 1045–1075.
4. Mérour, J.-Y. Synthesis and reactivity of 7-azaindoles (1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine) / J.-Y. Mérour, B. Joseph // *Curr. Org. Chem.* – 2001. – V. 5. – P. 471–506.
5. Humphrey, G. R. Practical methodologies for the synthesis of indoles / G. R. Humphrey, J. T. Kuethe // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 106. – P. 2875–2911.
6. Popowycz, F. Synthesis and reactivity of 7-azaindole (1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine) / F. Popowycz, S. Routier, B. Joseph, J.-Y. Mérour // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – P. 1031–1064.
7. Song, J. J. Organometallic methods for the synthesis and functionalization of azaindoles / J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – V. 36. – P. 1120–1132.
8. Popowycz, F. Synthesis and reactivity of 4-, 5- and 6-azaindoles / F. Popowycz, J.-Y. Mérour, B. Joseph // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – P. 8689–8707.
9. Palmisano, G. Synthesis of indole derivatives with biological activity by reactions between unsaturated hydrocarbons and *N*-aromatic precursors / G. Palmisano, A. Penoni, M. Sisti, F. Tibiletti, S. Tollari, K. M. Nicholas // *Curr. Org. Chem.* – 2010. – V. 14. – P. 2409–2441.
10. Song, J. J. Construction of the indole nucleus through C-H functionalization reactions / J. J. Song, J. T. Reeves, D. R. Fandrick, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake // *ARKIVOC.* – 2010. – V. I. – P. 390–449.
11. Taber, D. F. Indole synthesis: a review and proposed classification / D. F. Taber, P. K. Tirunahari // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – P. 7195–7210.
12. Vicente, R. Recent advances in indole syntheses: new routes for a classic target / R. Vicente // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 6469–6480.
13. Карчава, А. В. Новые стратегии синтеза *N*-алкилированных индолов / А. В. Карчава, Ф. С. Мелконян, М. А. Юровская // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2012. – Т. 537. – С. 391–407.
14. Mérour, J.-Y. Recent advances in the synthesis and properties of 4-, 5-, 6- or 7-azaindoles / J.-Y. Mérour, S. Routier, F. Suzenet, B. Joseph // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – P. 4767–4834.
15. Gribble, G. W. *Indole ring synthesis: from natural products to drug discovery* / G. W. Gribble. – Chichester, UK : John Wiley & Sons, Inc., 2016. – 704 p.

16. Taylor, W. I. Indole alkaloids: an introduction to the enamine chemistry of natural products / W. I. Taylor. – Oxford, UK : Pergamon Press, 1966. – 162 p.
17. Cordell, G. A. Bisindole alkaloids / G. A. Cordell, J. E. Saxton // *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*. – 1981. – V. 20. – P. 1–295.
18. Cordell, G. A. The bisindole alkaloids / G. A. Cordell // *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Indoles, Part Four, The Monoterpenoid Indole Alkaloids*. – 1983. – V. 25. – P. 539–728.
19. Ihara, M. Recent progress in the chemistry of non-monoterpenoid indole alkaloids / M. Ihara, K. Fukumoto // *Nat. Prod. Rep.* – 1996. – V. 13. – P. 241–261.
20. Seigler, D. S. Plant secondary metabolism / D. S. Seigler. – New York : Springer US, 1998. – 759 p.
21. Pindur, U. Advances in marine natural products of the indole and annelated indole series: chemical and biological aspects / U. Pindur, T. Lemster // *Curr. Med. Chem.* – 2001. – V. 8. – P. 1681–1698.
22. Hesse, M. Alkaloids: nature's curse or blessing? / M. Hesse. – Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2002. – 413 p.
23. Yang, C.-G. Progress in studies of novel marine bis(indole) alkaloids / C.-G. Yang, H. Huang, B. Jiang // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – V. 8. – P. 1691–1720.
24. Somei, M. Simple indole alkaloids and those with a non-rearranged monoterpene unit / M. Somei, F. Yamada // *Nat. Prod. Rep.* – 2005. – V. 22. – P. 73–103.
25. Kam, T.-S. Bisindole alkaloids / T.-S. Kam, Y.-M. Choo // *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. – 2006. – V. 63. – P. 181–337.
26. Gupta, L. Bis and tris indole alkaloids from marine organisms: new leads for drug discovery / L. Gupta, A. Talwar, P. M. S. Chauhan // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V. 14. – P. 1789–1803.
27. Bialonska, D. Aplysinopsins – marine indole alkaloids: chemistry, bioactivity and ecological significance / D. Bialonska, J. K. Zjawiony // *Mar. Drugs*. – 2009. – V. 7. – P. 166–183.
28. Edwankar, C. R. Recent progress in the total synthesis of indole alkaloids / C. R. Edwankar, R. V. Edwankar, O. A. Namjoshi, S. K. Rallapalli, J. Yang, J. M. Cook // *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* – 2009. – V. 12. – P. 752–771.
29. Pauletti, P. M. Halogenated indole alkaloids from marine invertebrates / P. M. Pauletti, L. S. Cintra, C. G. Braguine, A. A. S. Filho, M. L. A. Silva, W. R. Cunha, A. H. Januário // *Mar. Drugs*. – 2010. – V. 8. – P. 1526–1549.
30. Mollica, A. Synthesis and bioactivity of secondary metabolites from marine sponges containing dibrominated indolic systems / A. Mollica, M. Locatelli, A. Stefanucci, F. Pinnen // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – P. 6083–6099.
31. Голанцов, Н. Е. Индольные алкалоиды морского происхождения, содержащие 1-(индол-3-ил)этан-1,2-диаминовый фрагмент (обзор) / Н. Е. Голанцов, А. А. Феста, А. В. Карчава, М. А. Юровская // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2013. – Т. 548. – С. 224–248.

32. Veale, C. G. L. Marine bi-, bis-, and trisindole alkaloids / C. G. L. Veale, M. T. Davies-Coleman // *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. – 2014. – V. 73. – P. 1–64.
33. Netz, N. Marine indole alkaloids / N. Netz, T. Opatz // *Mar. Drugs*. – 2015. – V. 13. – P. 4814–4914.
34. Kitajima, M. Monoterpenoid bisindole alkaloids / M. Kitajima, H. Takayama // *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. – 2016. – V. 76. – P. 259–310.
35. Ban, Y. Indole alkaloids in medicine / Y. Ban, Y. Murakami, Y. Iwasawa, M. Tsuchiya, N. Takano // *Med. Res. Rev.* – 1988. – V. 8. – P. 231–308.
36. Gul, W. Indole alkaloid marine natural products: an established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases / W. Gul, M. T. Hamann // *Life Sci.* – 2005. – V. 78. – P. 442–453.
37. Frederich, M. Potential antimalarial activity of indole alkaloids / M. Frederich, M. Tits, L. Angenot // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – V. 102. – P. 11–19.
38. de Sá Alves, F. R. From nature to drug discovery: the indole scaffold as a 'privileged structure' / F. R. de Sá Alves, E. J. Barreiro, C. A. M. Fraga // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2009. – V. 9. – P. 782–793.
39. Sharma, V. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review / V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 47. – P. 491–502.
40. Kochanowska-Karamyan, A. J. Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety / A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – P. 4489–4497.
41. Wu, Y.-J. New indole-containing medicinal compounds / Y.-J. Wu // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 26. – P. 1–29.
42. Barden, T. C. Indoles: industrial, agricultural and over-the-counter uses / T. C. Barden // *Top. Heterocycl. Chem.* – 2010. – V. 26. – P. 31–46.
43. Siddiqui, N. Antidepressant potential of nitrogen-containing heterocyclic moieties: an updated review / N. Siddiqui, Andalip, S. Bawa, R. Ali, O. Afzal, M. J. Akhtar, B. Azad, R. Kumar // *J. Pharm. BioAllied Sci.* – 2011. – V. 3. – P. 194–212.
44. Baumann, M. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals / M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2011. – V. 7. – P. 442–495.
45. Biswal, S. Indole: the molecule of diverse biological activities / S. Biswal, U. Sahoo, S. Sethy, H. K. S. Kumar, M. Banerjee // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2012. – V. 5. – P. 1–6.
46. Lalit, K. The diverse pharmacological importance of indole derivatives: a review / K. Lalit, B. Shashi, J. Kamal // *Int. J. Res. Pharm. Sci.* – 2012. – V. 2. – P. 23–33.

47. Kaushik, N. K. Biomedical importance of indoles / N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi // *Molecules*. – 2013. – V. 18. – P. 6620–6662.
48. Hemalatha, K. Indole as a core anti-inflammatory agent- a mini review / K. Hemalatha, G. Madhumitha, S. M. Roopan // *Chem. Sci. Rev. Lett.* – 2013. – V. 2. – P. 287–292.
49. França, P. H. B. Indole alkaloids from marine sources as potential leads against infectious diseases / P. H. B. França, D. P. Barbosa, D. L. da Silva, Ê. A. N. Ribeiro, A. E. G. Santana, B. V. O. Santos, J. M. Barbosa-Filho, J. S. S. Quintans, R. S. S. Barreto, L. J. Quintans-Júnior, J. X. de Araújo-Júnior // *BioMed Res. Int.* – 2014. – P. 1–12.
50. Nikoofar, K. Pharmacological properties of some 3-substituted indole derivatives, a concise overview / K. Nikoofar, D. Kadivar, S. Shirzadnia // *Iran. Chem. Commun.* – 2014. – V. 2. – P. 300–315.
51. Zhang, M.-Z. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents / M.-Z. Zhang, Q. Chen, G-F. Yang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 89. – P. 421–441.
52. El Sayed, M. T. Indoles as anti-cancer agents / M. T. El Sayed, N. A. Hamdy, D. A. Osman, K. M. Ahmed // *Adv. Mod. Oncol. Res.* – 2015. – V. 1. – P. 20–35.
53. Kerzarea, D. R. Indole derivatives acting on central nervous system – review / D. R. Kerzarea, P. B. Khedekar // *J. Pharm. Sci. Bio-Sci. Res.* – 2016. – V. 7. – P. 144–156.
54. Naim, M. J. Recent review on indole: a privileged structure scaffold / M. J. Naim, O. Alam, M. J. Alam, F. Bano, P. Alam, N. Shrivastava // *Int. J. Pharma Sci. Res.* – 2016. – V. 6. – P. 51–62.
55. Mohamed, M. S. Pyrroles and fused pyrroles: synthesis and therapeutic activities / M. S. Mohamed, S. S. Fathallah // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2014. – V. 11. – P. 477–507.
56. Bergman, J. Synthetic approaches to carbazole alkaloids / J. Bergman, B. Pelcman // *Nat. Prod. Chem. III*. – 1988. – P. 215–234.
57. Kirsch, G. H. Heterocyclic analogues of carbazole alkaloids / G. H. Kirsch // *Curr. Org. Chem.* – 2001. – V. 5. – P. 507–518.
58. Knölker, H.-J. Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids / H.-J. Knölker, K. R. Reddy // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 4303–4428.
59. Schmidt, A. W. Occurrence, biogenesis, and synthesis of biologically active carbazole alkaloids / A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker // *Chem. Rev.* – 2012. – V. 112. – P. 3193–3328.
60. Cao, R.  $\beta$ -Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions / R. Cao, W. Peng, Z. Wang, A. Xu // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V. 14. – P. 479–500.
61. Ashok, P. Review on in-vitro anti-malarial activity of natural  $\beta$ -carboline alkaloids / P. Ashok, S. Ganguly, S. Murugesan // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2013. – V. 13. – P. 1778–1791.

62. Lennox, W. J. Tetrahydrocarbazoles as active agents for inhibiting vegf production by translational control / W. J. Lennox, H. Qi, D.-H. Lee, S. Choi, Y.-C. Moon // Патент WO 2006/065480 A2; заявл. Ptc Therapeutics, Inc. 23.11.2005; опубли. 22.06.2006.
63. Doody, R. S. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study / R. S. Doody, S. I. Gavrilova, M. Sano, R. G. Thomas, P. S. Aisen, S. O. Bachurin, L. Seely, D. Hung // Lancet. – 2008. – V. 372. – P. 207–215.
64. Wu, Z. A novel necroptosis inhibitor–necrostatin-21 and its SAR study / Z. Wu, Y. Li, Y. Cai, J. Yuan, C. Yuan // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V. 23. – P. 4903–4906.
65. Laine, A. E. Pharmacological importance of optically active tetrahydro- $\beta$ -carboline and synthetic approaches to create the C1 stereocenter / A. E. Laine, C. Lood, A. M. P. Koskinen // Molecules. – 2014. – V. 19. – P. 1544–1567.
66. Tino, J. A. Substituted tetrahydrocarbazole and carbazole carboxamide compounds useful as kinase inhibitors / J. A. Tino, A. S. Srivastava, S. S. Ko, M. A. Galella, C. M. Langevine, G. V. Delucca, Q. Liu, D. G. Batt, S. H. Watterson, Q. Shi, M. B. Bertrand // Патент WO 2014/210085 A1; заявл. Bristol-Myers Squibb Company 25.06.2014; опубли. 31.12.2014.
67. Bashir, M. Recent developments and biological activities of *N*-substituted carbazole derivatives: a review / M. Bashir, A. Bano, A. S. Ijaz, B. A. Chaudhary // Molecules. – 2015. – V. 20. – P. 13496–13517.
68. Samala, A. Therapeutic journey of synthetic betacarboline derivatives: a short review / A. Samala // Int. J. Pharm. Anal. Res. – 2016. – V. 5. – P. 161–168.
69. Иващенко, А. В. Синтез и физиологическая активность 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пиридо [4,3-*b*]индолов / А. В. Иващенко, О. Д. Митькин, М. Г. Кадиева, С. Е. Ткаченко // Успехи химии. – 2010. – Т. 79. – С. 325–347.
70. Wadsworth, A. D. A review of the synthesis of  $\alpha$ -carboline / A. D. Wadsworth, B. J. Naismith, M. A. Brimble // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – V. 97. – P. 816–829.
71. Алексеев, Р. С.  $\gamma$ -Карболины и их гидрированные производные. 1. Ароматические  $\gamma$ -карболины: методы синтеза, химические и биологические свойства (обзор) / Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – Т. 506. – С. 1123–1166.
72. Алексеев, Р. С.  $\gamma$ -Карболины и их гидрированные производные. 2. Гидрированные производные  $\gamma$ -карболинов: методы синтеза (обзор) / Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – Т. 517. – С. 963–1018.
73. Алексеев, Р. С.  $\gamma$ -Карболины и их гидрированные производные. 3. Гидрированные производные  $\gamma$ -карболинов: химические и биологические свойства (обзор) / Р. С. Алексеев,

- А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – Т. 520. – С. 1447–1484.
74. Алексеев, Р. С. Стереоселективное восстановление субстанции лекарственного препарата Димебон до соответствующих *цис*- и *транс*- 1,2,3,4,4а,9b-гексагидропроизводных / Р. С. Алексеев, А. С. Иванов, А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2010. – Т. 520. – С. 1533–1545.
75. Алексеев, Р. С. Азины *N*-замещённых пиперидин-4-онов в реакции Пилоти–Робинсона. Новый подход к синтезу 3,6-диазакарбазола / Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – Т. 527. – С. 706–720.
76. Алексеев, Р. С. Аза- $\gamma$ -карболины и их бензаннелированные производные: методы синтеза, химические и биологические свойства (обзор) / Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2011. – Т. 534. – С. 1765–1801.
77. Алексеев, Р. С. Применение реакции Греббе–Ульмана в синтезе 8-метил- $\gamma$ -карболина и изомерных ароматических аза- $\gamma$ -карболинов / Р. С. Алексеев, А. В. Куркин, М. А. Юровская // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – Т. 542. – С. 1326–1343.
78. Lin, W.-H. Chemical studies on new stemona alkaloids, IV. Studies on new alkaloids from *Stemona tuberosa* / W.-H. Lin, Y. Ye, R.-S. Xu // J. Nat. Prod. – 1992. – V. 55. – P. 571–576.
79. Wipf, P. Asymmetric total synthesis of tuberostemonine, didehydrotuberostemonine, and 13-epituberostemonine / P. Wipf, S. R. Spencer // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 225–235.
80. Yang, Y. E. Alkaloids from *Stemona tuberosa* / Y. E. Yang, G.-W. Qin, R.-S. Xu // Phytochemistry. – 1994. – V. 37. – P. 1201–1203.
81. Lin, L.-G. Croomine- and tuberostemonine-type alkaloids from roots of *Stemona tuberosa* and their antitussive activity / L.-G. Lin, H. P.-H. Leung, J.-Y. Zhu, C.-P. Tang, C.-Q. Kea, J. A. Rudd, G. Lin, Y. Ye // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – P. 10155–10161.
82. Hu, J.-P. Alkaloids from the Roots of *Stemona tuberosa* / J.-P. Hu, D.-H. Yang, W.-H. Lin, S.-Q. Cai // Helv. Chim. Acta. – 2009. – V. 92. – P. 2125–2133.
83. Zou, C. New alkaloids from the roots of *Stemona japonica* miq / C. Zou, H. Fu, H. Lei, J. Li, W. Lin // J. Chin. Pharm. Sci. – 1999. – V. 8. – P. 185–190.
84. Gao, Y. Seven new alkaloids from the roots of *Stemona tuberosa* / Y. Gao, J. Wang, C.-F. Zhang, X.-H. Xu, M. Zhang, L.-Y. Kong // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. – P. 967–974.
85. Chung, H.-S. Antitussive activity of *Stemona* alkaloids from *Stemona tuberosa* / H.-S. Chung, P.-M. Hon, G. Lin, P. P.-H. But, H. Dong // Planta Med. – 2003. – V. 69. – P. 914–920.
86. Lin, W. Three new alkaloids from the roots of *Stemona tuberosa* lour / W. Lin, H. Fu // J. Chin. Pharm. Sci. – 1999. – V. 8. – P. 1–7.

87. Pilli, R. A. Recent progress in the chemistry of the *Stemona* alkaloids / R. A. Pilli, M. C. F. de Oliveira // Nat. Prod. Rep. – 2000. – V. 17. – P. 117–127.
88. Greger, H. Structural relationships, distribution and biological activities of *Stemona* alkaloids / H. Greger // Planta Med. – 2006. – V. 72. – P. 99–113.
89. Pilli, R. A. The chemistry of *Stemona* alkaloids: an update / R. A. Pilli, G. B. Rosso, M. C. F. de Oliveira // Nat. Prod. Rep. – 2010. – V. 27. – P. 1908–1937.
90. Sterner, O. The isolation and structure determination of sciodole, a new indole derivative from the fruit bodies of *Tricholoma sciodes* / O. Sterner // Nat. Prod. Lett. – 1994. – V. 4. – P. 9–14.
91. Eizenhöfer, T. Lascivol, der bitterstoff des unverschämten ritterlings, *Tricholoma lascivum* (agaricales) / T. Eizenhöfer, B. Fugmann, W. S. Sheldrick, B. Steffan, W. Steglich // Liebigs Ann. Chem. – 1990. – P. 1115–1118.
92. Henne, P. Secondary metabolites by chemical screening. 35. 6,7-Dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydroindole-4-one, a new type of indole-derivative from *Nocardia SP* / P. Henne, A. Zeeck, S. Grabley, R. Thiericke // Nat. Prod. Lett. – 1997. – V. 10. – P. 43–47.
93. Nogle, L. M. Diverse secondary metabolites from a puerto rican collection of *Lyngbya majuscula* / L. M. Nogle, W. H. Gerwick // J. Nat. Prod. – 2003. – V. 66. – P. 217–220.
94. Cutignano, A. Dragmacidin F: a new antiviral bromoindole alkaloid from the mediterranean sponge *Halicortex* sp. / A. Cutignano, G. Bifulco, I. Bruno, A. Casapullo, L. Gomez-Paloma, R. Riccio // Tetrahedron. – 2000. – V. 56. – P. 3743–3748.
95. Garg, N. K. The total synthesis of (+)-dragmacidin F / N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – V. 126. – P. 9552–9553.
96. Garg, N. K. Development of an enantiodivergent strategy for the total synthesis of (+)- and (–)-dragmacidin F from a single enantiomer of quinic acid / N. K. Garg, D. D. Caspi, B. M. Stoltz // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 5970–5978.
97. Garg, N. K. A unified synthetic approach to the pyrazinone dragmacidins / N. K. Garg, B. M. Stoltz // Chem. Commun. – 2006. – P. 3769–3779.
98. Zhang, Y.-M. Chamobtusin A, a novel skeleton diterpenoid alkaloid from *Chamaecyparis obtusa* cv. *tetragon* / Y.-M. Zhang, N.-H. Tan, Y. Lu, Y. Chang, R.-R. Jia // Org. Lett. – 2007. – V. 9. – P. 4579–4581.
99. Kuzuya, K. Synthesis of (±)-chamobtusin a by a presumed biomimetic aza-cyclization / K. Kuzuya, N. Mori, H. Watanabe // Org. Lett. – 2010. – V. 12. – P. 4709–4711.
100. Suzuki, H. Total synthesis of (±)-chamobtusin A / H. Suzuki, S. Aoyagi // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – P. 7878–7879.
101. Suzuki, H. Total synthesis of (–)-chamobtusin A. / H. Suzuki, S. Aoyagi // Org. Lett. – 2012. – V. 14. – P. 6374–6376.

102. Mori, N. Synthesis of (-)-chamobtusin A from (+)-dehydroabietylamine / N. Mori, K. Kuzuya, H. Watanabe // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P. 11866–11870.
103. Forte, B. A submarine journey: the pyrrole-imidazole alkaloids / B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo // *Mar. Drugs.* – 2009. – V. 7. – P. 705–753.
104. Al-Mourabit, A. Biosynthesis, asymmetric synthesis, and pharmacology, including cellular targets, of the pyrrole-2-aminoimidazole marine alkaloids / A. Al-Mourabit, M. A. Zancanella, S. Tilvi, D. Romo // *Nat. Prod. Rep.* – 2011. – V. 28. – P. 1229–1260.
105. Rane, R. Marine bromopyrrole alkaloids: synthesis and diverse medicinal applications / R. Rane, N. Sahu, C. Shah, R. Karpoornath // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2014. – V. 14. – P. 253–273.
106. Kuramoto, M. Cylindradines A and B: novel bromopyrrole alkaloids from the marine sponge *Axinella cylindratus* / M. Kuramoto, N. Miyake, Y. Ishimaru, N. Ono, H. Uno // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 5465–5468.
107. Iwata, M. Total synthesis of (+)-cylindradine A / M. Iwata, K. Kanoh, T. Imaoka, K. Nagasawa // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 6991–6994.
108. Fedoreyev, S. A. The structure of dibromoisophakellin from the marine sponge *Acanthella carteri* / S. A. Fedoreyev, N. K. Utkina, S. G. Ilyin, M. V. Reshetnyak, O. B. Maximov // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – V. 27. – P. 3177–3180.
109. de Nanteuil, G. Invertebres marins du lagon neo-caledonien-V: isolement et identification des metabolites d'une nouvelle espece de spongiaire, *Pseudaxinyssa cantharella* / G. de Nanteuil, A. Ahond, J. Guilhem, C. Poupat, E. Tran Huu Dau, P. Potier, M. Pusset, J. Pusset, P. Laboute // *Tetrahedron.* – 1985. – V. 41. – P. 6019–6033.
110. Tsukamoto, S. Four new bioactive pyrrole-derived alkaloids from the marine sponge *Axinella brevistyla* / S. Tsukamoto, K. Tane, T. Ohta, S. Matsunaga, N. Fusetani, R. W. M. van Soest // *J. Nat. Prod.* – 2001. – V. 64. – P. 1576–1578.
111. Kato, T. Styloguanidines, new chitinase inhibitors from the marine sponge *Stylotella aurantium* / T. Kato, Y. Shizuri, H. Izumida, A. Yokoyama, M. Endo // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36. – P. 2133–2136.
112. Kinnel, R. B. Palau'amine and its congeners: a family of bioactive bisguanidines from the marine sponge *Stylotella aurantium* / R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – P. 3281–3286.
113. Köck, M. The pursuit of palau'amine / M. Köck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 6586–6594.
114. Kobayashi, H. Carteramine A, an inhibitor of neutrophil chemotaxis, from the marine sponge *Stylissa carteri* / H. Kobayashi, K. Kitamura, K. Nagai, Y. Nakao, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, S. Matsunaga // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2127–2129.

115. Grube, A. Structural assignment of tetrabromostyloguanidine: does the relative configuration of the palau'amines need revision? / A. Grube, M. Köck // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 2320–2324.
116. Haber, M. Structure of debromo-carteramine A, a novel bromopyrrole alkaloid from the mediterranean sponge *Axinella verrucosa* / M. Haber, M. Carbone, M. Plan, M. Gavagnin // *ARKIVOC.* – 2010. – V. II. – P. 233–239.
117. Гулевская, А. В. Синтез *N*-замещенных ксантинов (обзор) / А. В. Гулевская, А. Ф. Пожарский // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1991. – С. 3–27.
118. Бабков, Д. А. Методы синтеза аза(деаза)ксантинов как основы биологически активных соединений / Д. А. Бабков, А. Н. Гейсман, А. Л. Хандажинская, М. С. Новиков // *Успехи химии.* – 2016. – Т. 85. – С. 308–334.
119. De Coen, L. M. Synthetic entries to and biological activity of pyrrolopyrimidines / L. M. De Coen, T. S. A. Heugebaert, D. García, C. V. Stevens // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 80–139.
120. Kobayashi, J. Rigidin, a novel alkaloid with calmodulin antagonistic activity from the okinawan marine tunicate *Eudistoma cf. rigida* / J. Kobayashi, J. Cheng, Y. Kikuchi, M. Ishibashi, S. Yamamura, Y. Ohizumi, T. Ohta, S. Nozoe // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – P. 4617–4620.
121. Edstrom, E. D. Synthesis of a novel pyrrolo[2,3-d]pyrimidine alkaloid, rigidin / E. D. Edstrom, Y. Wei // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 403–407.
122. Tsuda, M. Rigidins B–D, new pyrrolopyrimidine alkaloids from a tunicate *Cystodytes* species / M. Tsuda, K. Nozawa, K. Shimbo, J. Kobayashi // *J. Nat. Prod.* – 2003. – V. 66. – P. 292–294.
123. Davis, R. A. Rigidin E, a new pyrrolopyrimidine alkaloid from a papua new guinea tunicate *Eudistoma* species / R. A. Davis, L. V. Christensen, A. D. Richardson, R. M. Da Rocha, C. M. Ireland // *Mar. Drugs.* – 2003. – V. 1. – P. 27–33.
124. Bailly, C. Lamellarins, from A to Z: a family of anticancer marine pyrrole alkaloids / C. Bailly // *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents.* – 2004. – V. 4. – P. 363–378.
125. Fan, H. Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms / H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – P. 264–287.
126. Fukuda, T. Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids: an overview / T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao // *Heterocycles.* – 2011. – V. 83. – P. 491–529.
127. Imbri, D. Synthetic approaches to the lamellarins – a comprehensive review / D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz // *Mar. Drugs.* – 2014. – V. 12. – P. 6142–6177.
128. Salisbury, S. A. A novel coenzyme from bacterial primary alcohol dehydrogenases / S. A. Salisbury, H. S. Forrest, W. B. T. Cruse, O. Kennard // *Nature.* – 1979. – V. 280. – P. 843–844.
129. Itoh, S. C-4 and C-5 adducts of cofactor PQQ (pyrroloquinolinequinone). Model studies directed toward the action of quinoprotein methanol dehydrogenase / S. Itoh, M. Ogino, Y. Fukui, H. Muraio,

- M. Komatsu, Y. Ohshiro, T. Inoue, Y. Kai, N. Kasai // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – P. 9960–9967.
130. Wolff, G. A. Structure analysis of naturally occurring alkyl porphyrins by hydrogen chemical ionisation mass spectrometry / G. A. Wolff, M. I. Chicarelli, G. J. Shaw, R. P. Evershed, J. M. E. Quirke, J. R. Maxwell // *Tetrahedron.* – 1984. – V. 40. – P. 3777–3786.
131. Chicarelli, M. I. Porphyrins with a novel exocyclic ring system in an oil shale / M. I. Chicarelli, G. A. Wolff, M. Murray, J. R. Maxwell // *Tetrahedron.* – 1984. – V. 40. – P. 4033–4039.
132. Prowse, W. G. Novel polar sedimentary porphyrins / W. G. Prowse, J. R. Maxwell // *Geochim. Cosmochim. Acta.* – 1989. – V. 53. – P. 3081–3083.
133. Clezy, P. S. The chemistry of pyrrolic compounds. LXIII. Synthetic studies of petroporphyrins with fused six-membered ring systems / P. S. Clezy, J. K. Prashar // *Aust. J. Chem.* – 1990. – V. 43. – P. 825–837.
134. Lash, T. D. Synthesis and origins of the methylpropanoporphyrins from Serpiano Oil Shale / T. D. Lash, R. P. Balasubramaniam // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – P. 7545–7548.
135. Lash, T. D. Influence of carbocyclic rings on porphyrin cyclizations: synthesis of geochemically significant cycloalkanoporphyrins / T. D. Lash, R. P. Balasubramaniam, J. J. Catarello, M. C. Johnson, D. A. May, Jr., K. A. Bladel, J. M. Feeley, M. C. Hoehner, T. G. Marron, T. H. Nguyen, T. J. Perun, Jr., D. M. Quizon, C. M. Shiner, A. Watson // *Energy Fuels.* – 1990. – V. 4. – P. 668–674.
136. Boreham, C. J. Diastereoisomers in sedimentary vanadyl porphyrins / C. J. Boreham, P. S. Clezy, G. B. Robertson // *Energy Fuels.* – 1990. – V. 4. – P. 661–664.
137. Nagarajan, K. Recent developments in the chemistry of perhydroindoles and perhydrocinnolines / K. Nagarajan // *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.).* – 1984. – V. 93. – P. 1079–1097.
138. Nagarajan, K. Creative research in the chemical industry – four decades in retrospect / K. Nagarajan // *J. Chem. Sci.* – 2006. – V. 118. – P. 291–309.
139. Nagarajan, K. Antiimplantation agents. 3. 1,2-Diaryl-4,5-polymethylenepyrroles and 1,2-diaryl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles and 1,2-diaryl-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydroindoles / K. Nagarajan, P. K. Talwalker, R. K. Shah, S. R. Mehta, G. V. Nayak // *Ind. J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 1985. – V. 24. – P. 98–111.
140. Nagarajan, K. Abstracts of 32nd Indian Pharmaceutical Congress / K. Nagarajan. – Nagpur, 23–25 January 1981.
141. Talwalker, P. K. Abstracts of 32nd Indian Pharmaceutical Congress / P. K. Talwalker. – Nagpur, 23–25 January 1981.
142. Nagarajan, K. Неопубликованные результаты / K. Nagarajan, S. J. Shenoy.

143. Anderson, V. B. Carboxyarylindoles as nonsteroidal antiinflammatory agents / V. B. Anderson, M. N. Agnew, R. C. Allen, J. C. Wilker, H. B. Lassman, W. J. Novick, Jr. // *J. Med. Chem.* – 1976. – V. 19. – P. 318–325.
144. Effland, R. C. Synthesis of carboxyarylindoles and benzofurans as nonsteroidal antiinflammatory agents / R. C. Effland // *J. Med. Chem.* – 1977. – V. 20. – P. 1703–1705.
145. Lassman, H. B. Fendosal (HP 129): a potent anti-inflammatory and analgesic compound / H. B. Lassman, J. C. Wilker, V. B. Anderson, M. N. Agnew, R. C. Allen, W. J. Novick, Jr. // *Agents Actions.* – 1978. – V. 8. – P. 209–217.
146. Rubin, A. A. Psychopharmacological profile of molindone / A. A. Rubin, H. C. Yen, M. Pfeffer // *Nature.* – 1967. – V. 216. – P. 578–579.
147. Olson, G. L. A dopamine receptor model and its application in the design of a new class of rigid pyrrolo[2,3-g]isoquinoline antipsychotics / G. L. Olson, H.-C. Cheung, K. D. Morgan, J. F. Blount, L. Todaro, L. Berger, A. B. Davidson, E. Boff // *J. Med. Chem.* – 1981. – V. 24. – P. 1026–1034.
148. Davidson, A. B. Pharmacological effects of Ro 22-1319: a new antipsychotic agent / A. B. Davidson, E. Boff, D. A. MacNeil, J. Wenger, L. Cook // *Psychopharmacology.* – 1983. – V. 79. – P. 32–39.
149. Cohen, J. D. Brief reports: the efficacy of piquindone, a new atypical neuroleptic, in the treatment of the positive and negative symptoms of schizophrenia / J. D. Cohen, T. V. Putten, S. Marder, P. A. Berger, S. M. Stahl // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1987. – V. 7. – P. 324–329.
150. Masaguer, C. F. New cyclic butyrophenone derivatives in the indole series as potential atypical antipsychotics. A simple and practical synthesis of 6-aminomethyl-tetrahydroindol-4-ones and their affinities for D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors / C. F. Masaguer, E. Raviña, I. Loza, J. A. Fontenla // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – V. 7. – P. 913–918.
151. Shaffer, C. L. Biotransformation of a GABA<sub>A</sub> receptor partial agonist in sprague-dawley rats and cynomolgus monkeys: identification of two unique *N*-carbamoyl metabolites / C. L. Shaffer, M. Gunduz, T. N. O'Connell, R. S. Obach, S. Yee // *Drug Metab. Dispos.* – 2005. – V. 33. – P. 1688–1699.
152. Huang, K. H. Discovery of novel 2-aminobenzamide inhibitors of heat shock protein 90 as potent, selective and orally active antitumor agents / K. H. Huang, J. M. Veal, R. P. Fadden, J. W. Rice, J. Eaves, J.-P. Strachan, A. F. Barabasz, B. E. Foley, T. E. Barta, W. Ma, M. A. Silinski, M. Hu, J. M. Partridge, A. Scott, L. G. DuBois, T. Freed, P. M. Steed, A. J. Ommen, E. D. Smith, P. F. Hughes, A. R. Woodward, G. J. Hanson, W. S. McCall, C. J. Markworth, L. Hinkley, M. Jenks, L. Geng, M. Lewis, J. Otto, B. Pronk, K. Verleysen, S. E. Hall // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 4288–4305.

153. Martínez, R. Synthesis and cytotoxic evaluation of new (4,5,6,7-tetrahydro-indol-1-yl)-3-R-propionic acids and propionic acid ethyl esters generated by molecular mimicry / R. Martínez, A. Clara-Sosa, M. T. Ramírez-Apan // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – P. 3912–3918.
154. Vanotti, E. Tricyclic indoles and (4,5-dihydro) indoles / E. Vanotti, M. Caldarelli, F. Casuscelli, B. Forte, M. Menichincheri, A. Scolaro, G. Traquandi, P. Vianello // Патент WO 2008/065054 A1; заявл. Nerviano Medical Sciences S.R.L. 23.11.2007; опубл. 5.06.2008.
155. Barraja, P. Synthesis of pyrrolo[3,2-h]quinolinones with good photochemotherapeutic activity and no DNA damage / P. Barraja, L. Caracausi, P. Diana, A. Carbone, A. Montalbano, G. Cirrincione, P. Brun, G. Palù, I. Castagliuolo, F. Dall'Acqua, D. Vedaldi, A. Salvador // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – P. 4830–4843.
156. Barraja, P. Pyrrolo[3,2-h]quinazolines as photochemotherapeutic agents / P. Barraja, L. Caracausi, P. Diana, A. Montalbano, A. Carbone, A. Salvador, P. Brun, I. Castagliuolo, S. Tisi, F. Dall'Acqua, D. Vedaldi, G. Cirrincione // *ChemMedChem.* – 2011. – V. 6. – P. 1238–1248.
157. Fluxe, A. Discovery and synthesis of tetrahydroindolone-derived carbamates as Kv1.5 blockers / A. Fluxe, S. Wu, J. B. Sheffer, J. M. Janusz, M. Murawsky, G. M. Fadayel, B. Fang, M. Hare, L. Djandjighian // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 5855–5858.
158. Sun, L. Identification of substituted 3-[(4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-2-yl)methylene]-1,3-dihydroindol-2-ones as growth factor receptor inhibitors for VEGF-R2 (Flk-1/KDR), FGF-R1, and PDGF-R $\beta$  tyrosine kinases / L. Sun, N. Tran, C. Liang, S. Hubbard, F. Tang, K. Lipson, R. Schreck, Y. Zhou, G. McMahon, C. Tang // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – P. 2655–2663.
159. Guan, H. Design and synthesis of aminopropyl tetrahydroindole-based indolin-2-ones as selective and potent inhibitors of Src and Yes tyrosine kinase / H. Guan, A. D. Laird, R. A. Blake, C. Tang, C. Liang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. – P. 187–190.
160. Page, P. Tetrahydroindole derivatives as NADPH oxidase inhibitors / P. Page, M. Orchard, L. Fioraso-Cartier, B. Mottironi // Патент WO 2008/116926 A1; заявл. Genkyo Tex Sa 28.03.2008; опубл. 2.10.2008.
161. Neubert, T. Discovery of novel oxazepine and diazepine carboxamides as two new classes of heat shock protein 90 inhibitors / T. Neubert, M. Numa, J. Ernst, J. Clemens, P. Krenitsky, M. Liu, B. Fleck, L. Woody, H. Zuccola, D. Stamos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – P. 1338–1342.
162. Putcha, P. Brain-permeable small-molecule inhibitors of Hsp90 prevent  $\alpha$ -synuclein oligomer formation and rescue  $\alpha$ -synuclein-induced toxicity / P. Putcha, K. M. Danzer, L. R. Kranich, A. Scott, M. Silinski, S. Mabbett, C. D. Hicks, J. M. Veal, P. M. Steed, B. T. Hymanand, P. J. McLean // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2010. – V. 332. – P. 849–857.

163. Ernst, J. T. Correlation between chemotype-dependent binding conformations of HSP90 $\alpha/\beta$  and isoform selectivity – implications for the structure-based design of HSP90 $\alpha/\beta$  selective inhibitors for treating neurodegenerative diseases / J. T. Ernst, M. Liu, H. Zuccola, T. Neubert, K. Beaumont, A. Turnbull, A. Kallel, B. Vought, D. Stamos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 204–208.
164. Ernst, J. T. Identification of novel HSP90 $\alpha/\beta$  isoform selective inhibitors using structure-based drug design. Demonstration of potential utility in treating CNS disorders such as Huntington's disease / J. T. Ernst, T. Neubert, M. Liu, S. Sperry, H. Zuccola, A. Turnbull, B. Fleck, W. Kargo, L. Woody, P. Chiang, D. Tran, W. Chen, P. Snyder, T. Alcacio, A. Nezami, J. Reynolds, K. Alvi, L. Goulet, D. Stamos // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 3382–3400.
165. Jia, J. CRTH2 modulators / J. Jia, A. Mermerian, C. Kim, R. Lundrigan, J. Moore // Патент WO 2010/039982 A1; заявл. Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 1.10.2009; опубли. 8.04.2010.
166. Jia, J. CRTH2 modulators / J. Jia, R. Graul, B. Peng, C. Hudson, J. Moore, A. Mermerian // Патент US 2011/0311483 A1; заявл. Ironwood Pharmaceuticals, Inc. 29.03.2011; опубли. 22.12.2011.
167. Slade, R. Compounds for Alzheimer's disease / R. Slade, Y. Klimova, R. J. Halter, A. J. Yungai, W. S. Weiner, R. J. Walton, J. A. Willardsen, M. B. Anderson, K. Zavitz // Патент WO 2006/041874 A2; заявл. Myriad Genetics, Inc. 4.10.2005; опубли. 20.04.2006.
168. Slade, R. Compounds for Alzheimer's disease / R. Slade, Y. Klimova, R. J. Halter, A. J. Yungai, W. S. Weiner, R. J. Walton, J. A. Willardsen, M. B. Anderson, K. Zavitz // Патент US 2008/0249135 A1; заявл. Myriad Genetics, Inc. 4.04.2007; опубли. 9.10.2008.
169. Andreev, I. A. Discovery of the 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole as a novel anti-hepatitis C virus targeting scaffold / I. A. Andreev, D. Manvar, M. L. Barreca, D. S. Belov, A. Basu, N. L. Sweeney, N. K. Ratmanova, E. R. Lukyanenko, G. Manfroni, V. Cecchetti, D. N. Frick, A. Altieri, N. Kaushik-Basu, A. V. Kurkin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 96. – P. 250–258.
170. Andreev, I. A. Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole derivatives through successive Sonogashira coupling/Pd-Mediated 5-*endo-dig* cyclization / I. A. Andreev, D. S. Belov, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – P. 649–652.
171. Remers, W. A. The mitomycin antibiotics. Synthetic studies. IX. A versatile new method of indole synthesis / W. A. Remers, M. J. Weiss // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – V. 87. – P. 5262–5264.
172. Remers, W. A. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. II. Introduction of substituents into the 4 and 5 positions / W. A. Remers, R. H. Roth, G. J. Gibs, M. J. Weiss // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36. – P. 1232–1240.

173. Remers, W. A. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. III. Introduction of substituents by electrophilic substitution / W. A. Remers, M. J. Weiss // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36. – P. 1241–1247.
174. Matsumoto, M. A facile synthesis of 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles / M. Matsumoto, N. Watanabe // *Heterocycles.* – 1984. – V. 22. – P. 2313–2316.
175. Matsumoto, M. Short step synthesis of 4-formylindole and derivatives from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole / M. Matsumoto, N. Watanabe, Y. Ishida // *Heterocycles.* – 1986. – V. 24. – P. 1987–1996.
176. Hatanaka, N. A facile synthesis of 4-(cyanomethyl)indoles and 4-(ethoxycarbonyl-methyl)indoles from 5-halo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles / N. Hatanaka, N. Watanabe, M. Matsumoto // *Heterocycles.* – 1986. – V. 24. – P. 3157–3162.
177. Ishibashi, H. A new, general entry to 4-substituted indoles. Synthesis of (S)-(-)-pindolol and (±)-chuangxinmycin / H. Ishibashi, T. Tabata, K. Hanaoka, H. Iriyama, S. Akamatsu, M. Ikeda // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – P. 489–492.
178. Ishibashi, H. New, concise route to indoles bearing oxygen or sulfur substituent at the 4-position. Synthesis of (±)- and (S)-(-)-pindolol and (±)-chuangxinmycin / H. Ishibashi, S. Akamatsu, H. Iriyama, K. Hanaoka, T. Tabata, M. Ikeda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – V. 42. – P. 271–276.
179. Estep, K. G. An efficient synthesis of 4-hydroxy-1H-indole-2-carbonitrile and its conversion to DPI 201-106 / K. G. Estep // *Synth. Commun.* – 1995. – V. 25. – P. 507–514.
180. Sultur, M. Development of scalable manufacturing routes to AZD1981. Application of the Semmler–Wolff aromatisation for synthesis of the indole-4-amide core / M. Sultur, P. Sharma, R. Ramakrishnan, R. Naidu, E. Merifield, D. M. Gill, A. M. Clarke, C. Thomson, M. Butters, S. Bachu, C. H. Benison, N. Dokka, E. R. Fong, D. R. J. Hose, G. P. Howell, S. E. Mobberley, S. C. Morton, A. K. Mullen, J. Rapai, B. Tejas // *Org. Process Res. Dev.* – 2012. – V. 16. – P. 1746–1753.
181. Morales, C. L. Total synthesis of (±)-goniomitine via a formal nitrile/donor-acceptor cyclopropane [3+2] cyclization / C. L. Morales, B. L. Pagenkopf // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 157–159.
182. Bajtos, B. Total synthesis of (±)-quebrachamine via [3+2] cycloaddition and efficient chloroacetamide photocyclization / B. Bajtos, B. L. Pagenkopf // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 1072–1077.
183. Muratake, H. Total synthesis of an antitumor antibiotic, (±)-duocarmycin SA / H. Muratake, I. Abe, M. Natsume // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – V. 35. – P. 2573–2576.
184. Muratake, H. Preparation of alkyl-substituted indoles in the benzene portion. Part 14. Synthesis of (±)-duocarmycin SA, natural (+)-duocarmycin SA and non-natural (-)-duocarmycin SA / H. Muratake, I. Abe, M. Natsume // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – V. 44. – P. 67–79.

185. Murase, M. A new concise synthesis of arcyriacyanin A and its unique inhibitory activity against a panel of human cancer cell line / M. Murase, K. Watanabe, T. Yoshida, S. Tobinaga // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – V. 48. – P. 81–84.
186. Sofiyev, V. Total synthesis of exiguamines A and B inspired by catecholamine chemistry / V. Sofiyev, J.-P. Lumb, M. Volgraf, D. Trauner // *Chem. – Eur. J.* – 2012. – V. 18. – P. 4999–5005.
187. Hatanaka, N. A facile synthesis of 4-(sulfonylmethyl)indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole: formal total synthesis of 6,7-secoagroclavine / N. Hatanaka, O. Ozaki, M. Matsumoto // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – V. 27. – P. 3169–3172.
188. Lebar, M. D. Synthesis and structure reassessment of psammopemmin A / M. D. Lebar, B. J. Baker // *Aust. J. Chem.* – 2010. – V. 63. – P. 862–866.
189. Lebar, M. D. CNS and antimalarial activity of synthetic meridianin and psammopemmin analogs / M. D. Lebar, K. N. Hahn, T. Mutka, P. Maignan, J. B. McClintock, C. D. Amsler, A. van Olphen, D. E. Kyle, B. J. Baker // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – P. 5756–5762.
190. Hofmann, A. Psilocybin und psilocin, zwei psychotrope wirkstoffe aus mexikanischen rauschpilzen / A. Hofmann, R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, T. Petrzilka, F. Troxler // *Helv. Chim. Acta.* – 1959. – V. 42. – P. 1557–1572.
191. Repke, D. B. Psilocin analogs. 1. Synthesis of 3-[2-(dialkylamino)ethyl]- and 3-[2-(cycloalkylamino)ethyl]indol-4-ols / D. B. Repke, W. J. Ferguson, D. K. Bates // *J. Heterocycl. Chem.* – 1977. – V. 14. – P. 71–74.
192. Shirota, O. Concise large-scale synthesis of psilocin and psilocybin, principal hallucinogenic constituents of “magic mushroom” / O. Shirota, W. Hakamata, Y. Goda // *J. Nat. Prod.* – 2003. – V. 66. – P. 885–887.
193. Kozikowski, A. P. Synthetic studies in the indole series. Preparation of the unique antibiotic alkaloid chuangxinmycin by a nitro group displacement reaction / A. P. Kozikowski, M. N. Greco, J. P. Springer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – V. 104. – P. 7622–7626.
194. Matsumoto, M. A facile synthesis of 4-mercaptoindoles / M. Matsumoto, N. Watanabe // *Heterocycles.* – 1987. – V. 26. – P. 913–916.
195. Murase, M. An easy synthesis of 4-alkylthioindoles / M. Murase, T. Hosaka, S. Tobinaga // *Heterocycles.* – 1990. – V. 30. – P. 905–908.
196. Rebek, Jr., J. A synthetic approach to the mitosenes / J. Rebek, Jr., J.-C. E. Gehret // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18. – P. 3027–3028.
197. Rebek, Jr., J. The total synthesis of a mitosene / J. Rebek, Jr., S. H. Shaber // *Heterocycles.* – 1981. – V. 16. – P. 1173–1177.
198. Rebek, Jr., J. Total synthesis of a mitosene / J. Rebek, Jr., S. H. Shaber, Y.-K. Shue, J.-C. Gehret, S. Zimmerman // *J. Org. Chem.* – 1984. – V. 49. – P. 5164–5174.

199. Taylor, W. G. Structures and stereochemistry of mitomycin hydrolysis products / W. G. Taylor, W. A. Remers // *Tetrahedron Lett.* – 1974. – V. 15. – P. 3483–3486.
200. Taylor, W. G. Structure and stereochemistry of some 1,2-disubstituted mitosenes from solvolysis of mitomycin C and mitomycin A / W. G. Taylor, W. A. Remers // *J. Med. Chem.* – 1975. – V. 18. – P. 307–311.
201. Allen, Jr., G. R. The mitomycin antibiotics. Synthetic studies. V. Preparation of 7-methoxymitosene / G. R. Allen, Jr., J. F. Poletto, M. J. Weiss // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – P. 2897–2904.
202. Yan, Z.-Y. Gold-catalyzed one-step construction of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizines with an electron-withdrawing group in the 5-position: a formal synthesis of 7-methoxymitosene / Z.-Y. Yan, Y. Xiao, L. Zhang // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 8624–8627.
203. Angle, S. R. A stereoselective formal synthesis of (±)-(γ)-lycorane / S. R. Angle, J. P. Boyce // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36. – P. 6185–6188.
204. Andreev, I. A. Oxidative dearomatization of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles obtained by metal- and solvent-free thermal 5-endo-dig cyclization: the route to Erythrina and Lycorine alkaloids / I. A. Andreev, N. K. Ratmanova, A. M. Novoselov, D. S. Belov, I. F. Seregina, A. V. Kurkin // *Chem. – Eur. J.* – 2016. – V. 22. – P. 7262–7267.
205. Cassayre, J. A Short synthesis of γ-lycorane using Ni/AcOH mediated radical cyclisation / J. Cassayre, S. Z. Zard // *Synlett.* – 1999. – P. 501–503.
206. Rigby, J. H. [1 + 4] Cycloaddition of vinyl isocyanates with alkyl isocyanides. Formal total synthesis of erysotrine / J. H. Rigby, M. Qabar // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – P. 8975–8976.
207. Cassayre, J. Nickel powder promoted 5-endo radical cyclisations. A concise approach to *Erythrina* alkaloids / J. Cassayre, B. Quiclet-Sire, J.-B. Saunier, S. Z. Zard // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – P. 8995–8998.
208. Lee, H. I. Efficient synthesis of (±)-erysotramidine using an NBS-promoted cyclization reaction of a hexahydroindolinone derivative / H. I. Lee, M. P. Cassidy, P. Rashatasakhon, A. Padwa // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – P. 5067–5070.
209. Mondon, A. Synthetische arbeiten in der reihe der aromatischen erythrina-alkaloide, V. Erweiterung der erythrinan-synthese / A. Mondon, J. Zander, H.-U. Menz // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1963. – V. 667. – P. 126–140.
210. Андреев, И. А. Синтез производных 2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индола с хиральным заместителем при атоме азота / И. А. Андреев, И. О. Рыжков, А. В. Куркин, М. А. Юрковская // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2012. – Т. 539. – С. 769–774.

211. Hauptmann, S. Hydroxyindole; 4-keto-4,5,6,7-tetrahydro-indole aus cyclohexandion-1,3 und isonitrosocarbonyl-verbindungen / S. Hauptmann, H. Blume, G. Hartmann, D. Haendel, P. Franke // Z. Chem. – 1966. – V. 6. – P. 107–107.
212. Кост, А. Н. Химия индола. IV. Синтез 4-кето-4,5,6,7-тетрагидроиндолов / А. Н. Кост, Л. Г. Овсенева, Т. Г. Шуваева // Химия гетероцикл. соединений. – 1966. – Т. 2. – С. 717–721.
213. Pachter, I. J. Compositions and methods for producing sedation and tranquilization with substituted 4,5,6,7-tetrahydro-4-oxindoles / I. J. Pachter, K. Schoen // Патент US 3467755 А; заявл. Endo Lab 11.05.1966; опубл. 16.09.1969.
214. Pachter, I. J. Derivatives of 5 aminomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxindoles / I. J. Pachter, K. Schoen // Патент US 3491093 А; заявл. Endo Lab 29.11.1967; опубл. 20.01.1970.
215. Pachter, I. J. 6-Aryl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxindole derivatives / I. J. Pachter, K. Schoen // Патент US 3503990 А; заявл. Endo Lab 31.01.1967; опубл. 31.03.1970.
216. Schoen, K. 1-Aminoalkyl-2,6-diaryl 4,5,6,7 tetrahydro-4-oxindales / K. Schoen, M. Finizio // Патент US 3621027 А; заявл. Endo Lab 18.03.1968; опубл. 16.11.1971.
217. Moffett, R. Central nervous system depressants. VIII. Pyrroles / R. Moffett // J. Med. Chem. – 1968. – V. 11. – P. 1251–1252.
218. Larson, H. O. A cyclic hydroxamic acid from 1,3-cyclohexanedione and  $\omega$ -nitrostyrene / H. O. Larson, T.-C. Ooi, A. K. Q. Siu, K. H. Hollenbeak, F. L. Cue // Tetrahedron. – 1969. – V. 25. – P. 4005–4010.
219. Clezy, P. S. The chemistry of pyrrolic compounds. XXXVII. Monobenzoporphyrins: the rhodoporphyrin of petroleum deposits / P. S. Clezy, C. J. R. Fookes, A. H. Mirza // Aust. J. Chem. – 1977. – V. 30. – P. 1337–1347.
220. Lash, T. D. Porphyrins with exocyclic rings. 1. Chemistry of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles: synthesis of acetoxy derivatives, dihydroindoles, and novel porphyrins with four exocyclic rings / T. D. Lash, K. A. Bladel, C. M. Shiner, D. L. Zajeski, R. P. Balasubramaniam // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – P. 4809–4820.
221. Raviña, E. Butyrophenone analogues: synthesis of 2-methyl-3-ethyl-5-aminoethyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones, and their affinities for D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors / E. Raviña, C. F. Masaguer, J. Cid, I. Casariego, J. A. Fontenla, T. G. Ferreiro, M. I. Cadavid, M. I. Loza, M. L. de Ceballos // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1995. – V. 5. – P. 579–584.
222. Masaguer, C. F. A practical and efficient route for synthesis of 6-aminomethyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles as new CNS agent precursors / C. F. Masaguer, E. Raviña // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – P. 5171–5174.
223. Lash, T. D. Porphyrins with exocyclic rings. Part 10. Synthesis of meso, $\beta$ -propanoporphyrins from 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indoles / T. D. Lash // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. – P. 359–374.

224. Masaguer, C. F. Conformationally restricted butyrophenones with mixed dopaminergic (D<sub>2</sub>) and serotonergic (5-HT<sub>2A</sub>) affinities. Synthesis of 5-aminoethyl and 6-aminomethyl-4-oxotetrahydroindoles as potential atypical antipsychotics / C. F. Masaguer, I. Casariego, E. Raviña // Chem. Pharm. Bull. – 1999. – V. 47. – P. 621–632.
225. Broughton, H. B. Tetrahydroindolone derivatives as gabaaalpha5 ligands for enhancing cognition / H. B. Broughton, H. J. Bryant, M. S. Chambers, N. R. Curtis // Патент WO 1999/062899 A1; заявл. Merck Sharp & Dohme Ltd. 2.06.1999; опубли. 9.12.1999.
226. Shiner, C. M. Porphyrins with exocyclic rings. Part 21: Influence of pyrrolic and carbocyclic ring alkyl substituents on the synthesis of porphyrins bearing six-membered exocyclic rings / C. M. Shiner, T. D. Lash // Tetrahedron. – 2005. – V. 61. – P. 11628–11640.
227. Wu, S. Discovery and synthesis of tetrahydroindolone derived semicarbazones as selective Kv1.5 blockers / S. Wu, A. Fluxe, J. M. Janusz, J. B. Sheffer, G. Browning, B. Blass, K. Cobum, R. Hedges, M. Murawsky, B. Fang, G. M. Fadayel, M. Hare, L. Djandjighian // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 5859–5863.
228. Huang, K. H. Tetrahydroindolone and tetrahydroindazolone derivatives / K. H. Huang, J. Eaves, J. Veal, T. Barta, L. Geng, L. Hinkley, G. Hanson // Патент WO 2006/091963 A1; заявл. Serenex, Inc. 27.02.2006; опубли. 31.08.2006.
229. Huang, K. H. Tetrahydroindole and tetrahydroindazole derivatives / K. H. Huang, A. J. Ommen, T. E. Barta, P. F. Hughes, J. M. Veal, W. Ma, E. D. Smith, A. R. Woodward, W. S. Mccall // Патент WO 2008/130879 A2; заявл. Serenex, Inc. 14.04.2008; опубли. 30.10.2008.
230. Barraja, P. Thiopyrano[2,3-*e*]indol-2-ones: angelicin heteroanalogues with potent photo-antiproliferative activity / P. Barraja, P. Diana, A. Montalbano, A. Carbone, G. Cirrincione, G. Viola, A. Salvador, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – V. 16. – P. 9668–9683.
231. Barraja, P. An efficient synthesis of pyrrolo[3',2':4,5]thiopyrano[3,2-*b*]pyridin-2-one: a new ring system of pharmaceutical interest / P. Barraja, P. Diana, V. Spanò, A. Montalbano, A. Carbone, B. Parrino, G. Cirrincione // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – P. 5087–5094.
232. Spyridonidou, K. Tricyclic indole and dihydroindole derivatives as new inhibitors of soluble guanylate cyclase / K. Spyridonidou, M. Fousteris, M. Antonia, A. Chatzianastasiou, A. Papapetropoulos, S. Nikolaropoulos // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P. 4810–4813.
233. Шведов, В. И. Новый метод синтеза препарата молиндон и его аналогов / В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, А. Н. Гринев // Хим.-фарм. журн. – 1972. – Т. 6. – С. 29–31.
234. Шведов, В. И. Моноарилгидразоны ди- и трикарбонильных соединений в синтезе пирролов по Кнорру / В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, А. Н. Гринев // Химия гетероцикл. соединений. – 1972. – С. 342–344.

235. Bobbitt, J. M. An intramolecular, aldehyde–enamine condensation / J. M. Bobbitt, C. P. Dutta // Chem. Commun. – 1968. – P. 1429–1429.
236. Bobbitt, J. M. Syntheses of indoles and carbolines via aminoacetaldehyde acetals / J. M. Bobbitt, C. L. Kulkarni, C. P. Dutta, H. Kofod, K. N. Chiong // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43. – P. 3541–3544.
237. Alberola, Á. Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones from 4-chlorocoumarin / Á. Alberola, R. Álvaro, J. M. Andrés, B. Calvo, A. González // Synthesis. – 1994. – P. 279–281.
238. Bellur, E. Synthesis of functionalized pyrroles and 6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones by reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with 2-azido-1,1-diethoxyethane / E. Bellur, P. Langer // Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – P. 2151–2154.
239. Bellur, E. Synthesis of 3-acylpyrroles, 3-(alkoxycarbonyl)pyrroles, 1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indol-4-ones and 3-benzoylpyridines based on Staudinger–aza-Wittig reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with 2- and 3-azido-1,1-dialkoxyalkanes / E. Bellur, M. A. Yawer, I. Hussain, A. Riahi, O. Fatunsin, C. Fischer, P. Langer // Synthesis. – 2009. – P. 227–242.
240. Valnot, J.-Y. Reaction of activated methylene compounds with  $\alpha$ -aminoimines; a new synthesis of pyrroles / J.-Y. Valnot // Synthesis. – 1978. – P. 590–592.
241. Roth, H. J. Tetrahydroindol-4-one aus cyclischen  $\beta$ -dicarbonyl-verbindungen / H. J. Roth, H.-E. Hagen // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). – 1971. – V. 304. – P. 70–72.
242. Brown, E. H. Some reactions of 5-aminolevulinic acid with cyclic  $\beta$ -diketones / E. H. Brown, A. R. Butler // J. Chem. Res., Synop. – 1998. – P. 458–459.
243. Tang, P. C. 3-Methylidenyl-2-indolinone modulators of protein kinase / P. C. Tang, L. Sun, T. A. Miller, C. Liang, N. M. Tran, A. T. Nguyen, A. Nematalla // Патент WO 2000/008202 A2; заявл. Sugen, Inc. 4.08.1999; опубли. 17.02.2000.
244. Chiang, C.-C. Discovery of pyrrole–indoline-2-ones as aurora kinase inhibitors with a different inhibition profile / C.-C. Chiang, Y.-H. Lin, S. Fu Lin, C.-L. Lai, C. Liu, W.-Y. Wei, S.-c. Yang, R.-W. Wang, L.-W. Teng, S.-H. Chuang, J.-M. Chang, T.-T. Yuan, Y.-S. Lee, P. Chen, W.-K. Chi, J.-Y. Yang, H.-J. Huang, C.-B. Liao, J.-J. Huang // J. Med. Chem. – 2010. – V. 53. – P. 5929–5941.
245. Kaladevi, S. Synthesis of substituted 1,3-diaryl-6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones from 1-aryl-2-arylaminoethanones / S. Kaladevi, J. Sridhar, B. Abhilashamole, S. Muthusubramanian, N. Bhuvanesh // RSC Adv. – 2014. – V. 4. – P. 34382–34386.
246. Bhat, S. I. A catalyst- and solvent-free three-component reaction for the regioselective one-pot access to polyfunctionalized pyrroles / S. I. Bhat, D. R. Trivedi // Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54. – P. 5577–5582.

247. Capomolla, S. S. Single-step synthesis of 5,6,7,8-tetrahydroindolizines via annulation of 2-formylpiperidine and 1,3-dicarbonyl compounds / S. S. Capomolla, N.-K. Lim, H. Zhang // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 3564–3567.
248. Sánchez, A. G. Synthesis of 1,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones from amino-sugars and cyclohexane-1,3-diones / A. G. Sánchez, E. Toledano, M. G. Guillén // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1974. – P. 1237–1243.
249. González, F. G. Reaction of 2-amino-2-deoxyheptoses with cyclic  $\beta$ -dicarbonyl compounds / F. G. González, M. G. Guillén, J. A. G. Pérez, E. R. Galán // *Carbohydr. Res.* – 1980. – V. 78. – P. 17–23.
250. Galán, E. R. New *C*-nucleoside analogs by dehydration of 1-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-6,6-dimethyl-2-(*D*-galacto-pentitol-1-yl)-indol-4-one / E. R. Galán, J. A. G. Pérez, M. A. A. Arévalo // *Carbohydr. Res.* – 1983. – V. 116. – P. 255–262.
251. Pérez, J. A. G. New acyclic-sugar *C*-nucleoside analogs. Synthesis of 2-(alditol-1-yl)-1-alkyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones / J. A. G. Pérez, J. L. J. Requejo, J. C. P. Albarran, M. A. Gonzalez // *Carbohydr. Res.* – 1985. – V. 138. – P. 153–160.
252. Pérez, J. A. G. Synthesis of *D*-ribo-*C*-nucleoside analogues by dehydration of new *D*-allo-pentitol-1-yl heterocycles / J. A. G. Pérez, R. B. Caballero, A. C. Ventula // *Carbohydr. Res.* – 1985. – V. 143. – P. 129–141.
253. Reddy, B. V. S.  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ : a versatile and efficient reagent for the synthesis of *C*-pyrrolyl glycosides / B. V. S. Reddy, R. Jain, K. Bhargavi, M. Swain, J. S. Yadav // *Synthesis.* – 2011. – P. 337–341.
254. Li, B.  $\text{InCl}_3$ -catalyzed synthesis of *C*-pyrrolyl glycosides via tandem condensation of aminosugars and 1,3-dicarbonyl compounds in water / B. Li, G. Wang, Z. Li, X. Meng // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 3891–3894.
255. Aoyagi, Y. Facile and efficient synthesis of pyrroles and indoles *via* palladium-catalyzed oxidation of hydroxy-enamines and -amines / Y. Aoyagi, T. Mizusaki, A. Ohta // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 9203–9206.
256. Fukumoto, S. Novel, non-acylguanidine-type  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger inhibitors: synthesis and pharmacology of 5-tetrahydroquinolinylidene aminoguanidine derivatives / S. Fukumoto, E. Imamiya, K. Kusumoto, S. Fujiwara, T. Watanabe, M. Shiraishi // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – P. 3009–3021.
257. Pita, B. New synthetic approaches to CNS drugs. A straightforward, efficient synthesis of tetrahydroindol-4-ones and tetrahydroquinolin-5-ones *via* palladium-catalyzed oxidation of hydroxyenaminones / B. Pita, C. F. Masaguer, E. Raviña // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 7929–7932.

258. Aoyagi, Y. Efficient synthesis of pyrroles and 4,5,6,7-tetrahydroindoles via palladium-catalyzed oxidation of hydroxy-enamines / Y. Aoyagi, T. Mizusaki, M. Shishikura, T. Komine, T. Yoshinaga, H. Inaba, A. Ohta, K. Takeya // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62. – P. 8533–8538.
259. Hekmatshoar, R. New and general nitrogen heterocycle synthesis: use of heteropoly acids as a heterogeneous recyclable catalyst / R. Hekmatshoar, S. Sadjadi, S. Sadjadi, M. M. Heravi, Y. S. Beheshtiha, F. F. Bamoharram // *Synth. Commun.* – 2010. – V. 40. – P. 1708–1716.
260. Alberola, A. Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones from *N*( $\alpha$ )-(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-4-yl)Weinreb  $\alpha$ -aminoamides / A. Alberola, R. Álvaro, A. González-Ortega, M. L. Sádaba, M. C. Sañudo // *Tetrahedron*. – 1999. – V. 55. – P. 13211–13224.
261. Calvo, L. Synthesis of pyrroles with fused carbocycles or heterocycles from Weinreb *N*-vinyl- $\alpha$ -amino amides / L. Calvo, A. González-Ortega, R. Navarro, M. Pérez, M. C. Sañudo // *Synthesis*. – 2005. – P. 3152–3158.
262. Eberlin, M. N. Catalyzed reaction of diazodiphenylethanone and related diazo ketones with enamines as a source of pyrroles / M. N. Eberlin, C. Kascheres // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53. – P. 2084–2086.
263. Gelas-Mialhe, Y. Photochemical heterocyclization of functionalized dienamines / Y. Gelas-Mialhe, G. Mabilia, R. Vessière // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 5395–5400.
264. Edstrom, E. D. Photoreactions of 6-(1'-triazolyl)uracils. Synthesis of 7,8-disubstituted pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidines and pyrimido[4,5-*c*]isoquinolines / E. D. Edstrom, W. Yuan // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – P. 323–326.
265. Blache, Y. Synthesis of azacarbazoles / Y. Blache, O. Chavignon, M. E. Sinibaldi-Troin, A. Gueiffier, J. C. Teulade, Y. Troin, J. C. Gramain // *Heterocycles*. – 1994. – V. 38. – P. 1241–1246.
266. Aragon, P.-J. Photochemistry of heterocyclic enamines: an alternative and efficient route to cryptolepine alkaloid framework / P.-J. Aragon, J.-M. Chezal, O. Chavignon, J.-C. Teulade, Y. Blache // *Heterocycles*. – 2003. – V. 60. – P. 551–561.
267. Aragon, P.-J. Synthesis and biological evaluation of indoloquinolines and pyridocarbazoles: a new example of unexpected photoreduction accompanying photocyclization / P.-J. Aragon, A.-D. Yapi, F. Pinguet, J.-M. Chezal, J.-C. Teulade, Y. Blache // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – V. 55. – P. 1349–1355.
268. Murata, T. Intramolecular reactions of enamionitriles. I. A novel synthesis of new  $\beta$ -aminopyrroles and related heterocycles / T. Murata, T. Sugawara, K. Ukawa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1973. – V. 21. – P. 2571–2575.
269. Murata, T. Intramolecular reactions of enamionitriles. A new synthesis of  $\beta$ -aminopyrroles and related heterocycles / T. Murata, T. Sugawara, K. Ukawa // *Chem. Pharm. Bull.* – 1978. – V. 26. – P. 3080–3100.

270. Ivanyuk, T. V. Novel synthesis of hydrogenated derivatives of indole and benzo[*b*]thiophene based on thorpe–ziegler cyclization / T. V. Ivanyuk, A. V. Kadushkin, N. P. Solov'eva, V. V. Granik // *Mendeleev Commun.* – 1993. – V. 3. – P. 160–161.
271. Иванюк, Т. В. Енаминонитрилы ряда 2-цианодимедона в синтезе гидрированных производных индола / Т. В. Иванюк, А. В. Кадушкин, Н. П. Соловьёва, В. Г. Граник // *Хим.-фарм. журн.* – 1996. – Т. 30. – С. 47–50.
272. Friary, R. J. The intramolecular acylation of enamine-acids / R. J. Friary, R. W. Franck, J. F. Tobin // *J. Chem. Soc. D.* – 1970. – P. 283–284.
273. Friary, R. J. Heterocyclic synthesis via the intramolecular acylation of enamines derived from amino acids / R. J. Friary, J. M. Gilligan, R. P. Szajewski, K. J. Falci, R. W. Franck // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38. – P. 3487–3491.
274. Муругова, Е. Ю. Синтез и фармакологическая активность некоторых производных енамидинов и 1,4-дигидропиридина / Е. Ю. Муругова, О. Б. Романова, Л. М. Алексеева, Е. А. Румянцев, И. Ф. Фаермарк, Г. Я. Шварц, В. Г. Граник // *Хим.-фарм. журн.* – 1990. – Т. 24. – С. 32–35.
275. Edstrom, E. D. Synthesis of 4-hydroxy-3-substituted indoles and indolequinones via an 3-acetyloxy-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole intermediate / E. D. Edstrom // *Synlett.* – 1995. – P. 49–50.
276. Edstrom, E. D. A new efficient route to 5-substituted  $\beta$ -2'-deoxyribosylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. Palladium-catalyzed functionalizations of a C-5 triflate intermediate / E. D. Edstrom, Y. Wei // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 6902–6903.
277. Edstrom, E. D. A new synthetic route to  $\beta$ -2'-deoxyribosyl-5-substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. Synthesis of 2'-deoxycadeguomycin / E. D. Edstrom, Y. Wei // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – P. 5069–5076.
278. Kolar, P. Heterocyclic amino acids as synthons. Reactions with dicarbonyl compounds / P. Kolar, M. Tišler // *J. Heterocycl. Chem.* – 1993. – V. 30. – P. 1253–1260.
279. Senda, S. Pyrimidine derivatives and related compounds. XXIV. Synthesis of *N*-substituted 6-formyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and related compounds / S. Senda, K. Hirota // *Chem. Pharm. Bull.* – 1974. – V. 22. – P. 2921–2928.
280. Смолий, О. Б. Удобный подход к синтезу новой гетероциклической системы пиримидо[5',4':4,5]пирроло[2,4-*c*][1,4]оксазина / О. Б. Смолий, Л. В. Музыка, Е. В. Вервес // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2009. – Т. 508. – С. 1594–1596.
281. Музыка, Л. В. Окисление 1,3-диметил-2,4-диоксо-2,3,4,7-тетрагидро-7-(2-пропенил)-1H-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты в условиях реакции Радзишевского /

- Л. В. Музыка, Е. В. Вербес, И. О. Яремчук, О. Б. Смолий // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81. – С. 1755–1756.
282. Alberola, A. Synthesis of [1]benzopyrano[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones from 4-chloro-3-formylcoumarin / A. Alberola, L. Calvo, A. González-Ortega, A. P. Encabo, M. C. Sañudo // Synthesis. – 2001. – P. 1941–1948.
283. Liao, Y.-X. Efficient synthesis of trisubstituted [1]benzopyrano[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-one derivatives from 4-hydroxycoumarin / Y.-X. Liao, P.-Y. Kuo, D.-Y. Yang // Tetrahedron Lett. – 2003. – V. 44. – P. 1599–1602.
284. Iaroshenko, V. O. 4-Chloro-3-(trifluoroacetyl)- and 4-chloro-3-(methoxalyl)coumarins as novel and efficient building blocks for the regioselective synthesis of 3,4-fused coumarins / V. O. Iaroshenko, F. Erben, S. Mkrtchyan, A. Hakobyan, M. Vilches-Herrera, S. Dudkin, A. Bunescu, A. Villinger, V. Y. Sosnovskikh, P. Langer // Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – P. 7946–7955.
285. Stetter, H. Zur kenntnis des kondensationsproduktes aus dihydroresorcin und phenacylbromid / H. Stetter, E. Sienhold // Chem. Ber. – 1955. – V. 88. – P. 271–274.
286. Stetter, H. 4-Oxo-4.5.6.7-tetrahydro-indole und 4-oxo-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-carbazole / H. Stetter, R. Lauterbach // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1962. – V. 655. – P. 20–26.
287. Nagarajan, K. A novel reaction of 2-phenacyldimedone with *N,N*-disubstituted hydrazines / K. Nagarajan, R. K. Shah // Tetrahedron Lett. – 1972. – V. 13. – P. 1467–1468.
288. Ramadas, S. R. Studies on synthesis, chemical and spectroscopic properties of 4-ketotetrahydroindole derivatives / S. R. Ramadas, S. Padmanabhan // J. Prakt. Chem. – 1978. – V. 320. – P. 863–872.
289. Шведов, В. И. Синтез и  $\beta$ -адреноблокирующие свойства некоторых аналогов пиндолола / В. И. Шведов, О. А. Сафонова, Т. И. Буланова, А. С. Ильина, Г. Я. Шварц, С. Д. Южаков, М. Д. Машковский // Хим.-фарм. журн. – 1980. – Т. 14. – С. 67–71.
290. Dagher, C. Synthesis and mass spectrometry of 4-охо-4,5,6,7-tetrahydroindole and 4-охо-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran derivatives / C. Dagher, R. Hanna, P. B. Terentiev, Y. G. Boundel, A. N. Kost, B. I. Maksimov // J. Heterocycl. Chem. – 1982. – V. 19. – P. 645–647.
291. Varghese, B. 6,6-Dimethyl-4-охо-1,2-diphenyl-4,5,6,7-tetrahydroindole / B. Varghese, S. Srinivasan, P. V. Padmanabhan, S. R. Ramadas // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. – 1986. – V. 42. – P. 1549–1551.
292. Бисениекс, Э. А. Производные октагидропирроло[4,3,2-*m,n*]акридина. 1. Синтез и молекулярно-кристаллическая структура новой гетероциклической системы – производных 2,3,4,5,7,8,9,10-октагидропирроло[4,3,2-*m,n*]акридин-10-она / Э. А. Бисениекс, М. Ф. Бундуле, Я. Р. Улдрикис, Г. Я. Дубур, А. Ф. Мишнев, Я. Я. Блейделис // Химия гетероцикл. соединений. – 1987. – Т. 235. – С. 107–112.

293. Бисениекс, Э. А. Производные октагидропирроло[4,3,2-*m,n*]акридина. 2. 1-Арил-4,4,8,8-тетраметил-2,3,4,5,7,8,9,10-октагидропирроло[4,3,2-*m,n*]акридин-10-оны и полупродукты их синтеза / Э. А. Бисениекс, Н. В. Макарова, Я. Р. Улдрикис, Г. Я. Дубур // Химия гетероцикл. соединений. – 1988. – Т. 250. – С. 507–513.
294. Nagarajan, K. 1-Substituted-2,6,6-trimethyl-3-(1-oxo-3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-2-yl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles: a novel class of potent hypoglycemic agents / K. Nagarajan, P. K. Talwalker, S. J. Shenoy // Eur. J. Med. Chem. – 1988. – V. 23. – P. 189–191.
295. Nagarajan, K. Formation of 3-amino-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indol-4-ones from 2-(2-oxo-2-arylethyl)-1,3-cyclohexanediones and *N,N*-disubstituted-hydrazines / K. Nagarajan, R. K. Shah // J. Indian Chem. Soc. – 1989. – V. 66. – P. 681–685.
296. Hori, M. Synthesis of heterocycles utilizing  $N_2-TiCl_4-Li-TMSCl$  / M. Hori, M. Mori // J. Org. Chem. – 1995. – V. 60. – P. 1480–1481.
297. Martínez, R. Unusual sulfonation of 1-(4-*R*-phenyl)-2,6,6-trimethyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles under Schmidt conditions / R. Martínez, G. Avila, E. Reyes // Synth. Commun. – 1995. – V. 25. – P. 1071–1076.
298. Martínez, R. 1,3-Cyclohexanedione as the precursor of C<sub>4</sub>X-C<sub>6</sub>-C<sub>4</sub>Y systems. Synthesis of pyrrolo[2,3-*e*]indoles and thieno[2,3-*e*]indoles / R. Martínez, J. S. Oloarte, G. Avila // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – V. 35. – P. 585–589.
299. Anderson, B. A. Process for preparing 4-substituted-1*H*-indole-3-glyoxamides / B. A. Anderson, N. K. Harn // Патент WO 1999/054300 A1; заявл. Eli Lilly And Company 15.04.1999; опубл. 28.10.1999.
300. Завьялов, С. И. Синтез производных 4,5,6,7-тетрагидроиндола / С. И. Завьялов, О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева, Л. Б. Куликова, Г. И. Ежова, Н. Е. Кравченко, А. Г. Завозин // Хим.-фарм. журн. – 2000. – Т. 34. – С. 26–27.
301. Дудинов, А. А. Новый метод синтеза *N*-замещенных 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндол-3-илуксусных кислот / А. А. Дудинов, Д. В. Кожин, М. М. Краюшкин // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. – С. 1201–1205.
302. Chacón-García, L. Synthesis and in vitro cytotoxic activity of pyrrolo[2,3-*e*]indole derivatives and a dihydro benzoindole analogue / L. Chacón-García, R. Martínez // Eur. J. Med. Chem. – 2002. – V. 37. – P. 261–266.
303. Martínez, L. R. Synthesis of novel furo, thieno, and benzazetoazepines and evaluation of their cytotoxicity / L. R. Martínez, J. G. A. Zarraga, M. E. Duran, M. T. Ramírez Apam, R. Cañas // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – V. 12. – P. 1675–1677.

304. Anderson, B. A. Process for preparing 4-hydroxy indole, indazole and carbazole compounds / B. A. Anderson, N. K. Harn // Патент US 6407261 B1; заявл. Eli Lilly And Company 15.04.1999; опубл. 18.06.2002.
305. Barraja, P. Pyrrolo[2,3-*h*]quinolinones: synthesis and photochemotherapeutic activity / P. Barraja, P. Diana, A. Lauria, A. Montalbano, A. M. Almerico, G. Dattolo, G. Cirrincione, G. Viola, F. Dall'Acqua // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V. 13. – P. 2809–2811.
306. Negrón, G. An efficient synthesis of 6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-1-(*R*-phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-4-indolones using a solid sulfated zirconia as catalyst / G. Negrón, D. Ángeles, L. Lomas, Á. Martínez, M. Ramírez, R. Martínez // *Heterocycles.* – 2004. – V. 63. – P. 367–371.
307. Menes-Arzate, M. Efficient, “tin-free” radical cyclization to aromatic systems. Synthesis of 5,6,8,9,10,11-hexahydroindolo[2,1-*a*]isoquinolines / M. Menes-Arzate, R. Martínez, R. Cruz-Almanza, J. M. Muchowski, Y. M. Osornio, L. D. Miranda // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 4001–4004.
308. Mori, M. Nitrogen fixation: synthesis of heterocycles using molecular nitrogen as a nitrogen source / M. Mori, M. Akashi, M. Hori, K. Hori, M. Nishida, Y. Sato // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2004. – V. 77. – P. 1655–1670.
309. Mori, M. Activation of nitrogen for organic synthesis / M. Mori // *J. Organomet. Chem.* – 2004. – V. 689. – P. 4210–4227.
310. Kidwai, M. Paal Knorr reaction for novel pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines / M. Kidwai, K. Singhal, S. Rastogi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2006. – V. 43. – P. 1231–1236.
311. Xia, M. Tetrahydroindole derivatives and tetrahydroindazole derivatives, and use thereof / M. Xia, T. Zhang, Y. Wang, G. Xing // Патент WO 2006/133634 A1; заявл. Beijing Gylongly Biodemtech Co., Ltd. 12.06.2006; опубл. 21.12.2006.
312. Martínez, R. Tetrahydropyrrolo[3,2-*c*]azepin-4-ones as a new class of cytotoxic compounds / R. Martínez, J. G. Ávila, M. T. Ramírez, A. Pérez, Á. Martínez // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 4007–4016.
313. Martínez, R. Synthesis and cytotoxic activity of new azepino[3',4':4,5]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-12-ones / R. Martínez, M. M. Arzate, M. T. Ramírez-Apan // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 1849–1856.
314. Верткова, В. А. Аддукт димедона и 1,2-добензоилэтилена в реакциях с азотистыми бинуклеофилами / В. А. Верткова, А. Н. Андин // *Журн. орг. химии.* – 2012. – Т. 48. – С. 689–692.
315. González-Chávez, R. *De novo* design of non-coordinating indolones as potential inhibitors for lanosterol 14- $\alpha$ -demethylase (CYP51) / R. González-Chávez, R. Martínez, M. E. Torre-Bouscoulet, M. Gallo, M. M. González-Chávez // *Chem. Pharm. Bull.* – 2014. – V. 62. – P. 16–24.

316. Андина, А. В. Аддукт димедона и 1,1,2-трибензоилэтилена. Кето-енольная таутомерия и реакции с *N*-нуклеофилами / А. В. Андина, А. Н. Андин // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – С. 226–228.
317. Li, R.-K. A novel and green synthesis of indolone-*N*-amino acid derivatives via the Passerini three-component reactions in water / R.-K. Li, Q.-L. Yang, Y. Liu, D.-W. Li, N.-Y. Huang, M.-G. Liu // Chin. Chem. Lett. – 2016. – V. 27. – P. 345–348.
318. Khalafy, J. Synthesis of 1-aryl-6,6-dimethyl-2-phenyl-6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones by two steps, in a three-component reaction / J. Khalafy, F. Badparvar, A. P. Mariani // J. Chil. Chem. Soc. – 2016. – V. 61. – P. 3112–3115.
319. Torii, S. A facile synthesis of 4-hydroxyindole via electrochemical oxidative C–C coupling / S. Torii, K. Uneyama, T. Onishi, Y. Fujita, M. Ishiguro, T. Nishida // Chem. Lett. – 1980. – P. 1603–1604.
320. Maiti, S. CAN-promoted, diastereoselective synthesis of fused 2,3-dihydrofurans and their transformation into tetrahydroindoles / S. Maiti, P. T. Perumal, J. C. Menéndez // Tetrahedron. – 2010. – V. 66. – P. 9512–9518.
321. Xia, L. Efficient one-pot synthesis of multi-substituted dihydrofurans by ruthenium(ii)-catalyzed [3+2] cycloaddition of cyclic or acyclic diazodicarbonyl compounds with olefins / L. Xia, Y. R. Lee // Adv. Synth. Catal. – 2013. – V. 355. – P. 2361–2374.
322. Batchu, H. Versatile synthesis of 2-(substituted phenyl)-6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones from Morita–Baylis–Hillman acetates of 2-oxo-2-(substituted phenyl)acetaldehyde / H. Batchu, S. Batra // Eur. J. Org. Chem. – 2012. – P. 2935–2944.
323. Attanasi, O. A. Conjugated azoalkenes: attractive products and versatile intermediates / O. A. Attanasi, L. Caglioti // Org. Prep. Proced. Int. – 1986. – V. 18. – P. 299–327.
324. Attanasi, O. A. Working twenty years on conjugated azo-alkenes (and environs) to find new entries in organic synthesis / O. A. Attanasi, P. Filippone // Synlett. – 1997. – P. 1128–1140.
325. Attanasi, O. A. 1,2-Diaza-1,3-butadienes: just a nice class of compounds, or powerful tools in organic chemistry? Reviewing an experience / O. A. Attanasi, L. De Crescentini, P. Filippone, F. Mantellini, S. Santeusano // ARKIVOC. – 2002. – V. XI. – P. 274–292.
326. Attanasi, O. A. Cultivating the passion to build heterocycles from 1,2-diaza-1,3-dienes: the force of imagination / O. A. Attanasi, L. De Crescentini, G. Favi, P. Filippone, F. Mantellini, F. R. Perrulli, S. Santeusano // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – P. 3109–3127.
327. Gilchrist, T. L. Formation of pyrroles from  $\beta$ -chloroazoalkenes and 1,3-dicarbonyl compounds / T. L. Gilchrist, B. Parton, J. A. Stevens // Tetrahedron Lett. – 1981. – V. 22. – P. 1059–1062.
328. Gilchrist, T. L. Addition and cycloaddition reactions of  $\beta$ -chloroazo-olefins / T. L. Gilchrist, J. A. Stevens, B. Parton // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1985. – P. 1741–1745.

329. Attanasi, O. Effect of metal ions in organic synthesis. Part 10. Synthesis and X-ray crystal structure of some 1-(arylamino)pyrrole derivatives by reaction of arylazoalkenes and  $\beta$ -dicarbonyl compounds in the presence of copper(II) chloride / O. Attanasi, P. Bonifazi, E. Foresti, G. Pradella // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – P. 684–687.
330. Attanasi, O. Effect of metal ions in organic synthesis. Part XIV. A mild, simple, and convenient method for the synthesis of 1-(arylamino)pyrrole derivatives by copper(II) ion-catalyzed reaction of (arylazo)alkenes and 1,3-dicarbonyl compounds / O. Attanasi, P. Bonifazi, F. Buiani // *J. Heterocycl. Chem.* – 1983. – V. 20. – P. 1077–1080.
331. Scopes, D. I. C. A synthetic approach to the indole alkaloid apparicine. Synthesis of the ring skeleton / D. I. C. Scopes, M. S. Allen, G. J. Hignett, N. D. V. Wilson, M. Harris, J. A. Joule // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1977. – P. 2376–2385.
332. Matsumoto, M. Process for preparing 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran / M. Matsumoto, N. Watanabe // Патент US 4558143 A; заявл. Sagami Chemical Research Center 4.08.1983; опубл. 10.12.1985.
333. van den Berg, E. M. M. Chemo-enzymatic synthesis and characterization of L-tryptophans selectively  $^{13}\text{C}$ -enriched or hydroxylated in the six-membered ring using transformed *Escherichia coli* cells / E. M. M. van den Berg, F. J. H. M. Jansen, A. T. J. W. de Goede, A. U. Baldew, J. Lugtenburg // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1990. – V. 109. – P. 287–297.
334. Albaugh, P. Certain fused pyrrolicarboxamides; a new class of GABA brain receptor ligands / P. Albaugh, A. Hutchison // Патент WO 1995/011885 A1; заявл. Neurogen Corporation 26.10.1994; опубл. 4.05.1995.
335. Albaugh, P. Novel fused pyrrolicarboxamides; a new class of GABA brain receptor ligands / P. Albaugh, G. Liu, K. Shaw, A. Hutchison // Патент WO 1997/026243 A1; заявл. Neurogen Corporation 14.01.1997; опубл. 24.07.1997.
336. Albaugh, P. Certain fused pyrrolicarboxamides as GABA brain receptor ligands / P. Albaugh, G. Liu, A. Hutchison // Патент WO 1997/034870 A1; заявл. Neurogen Corporation 20.03.1997; опубл. 25.09.1997.
337. Terranova, E. Compositions for dyeing keratinous fibers and keratinous fiber dyeing processes with derivatives of 4-hydroxyindole and oxidation bases / E. Terranova, A. Fadli, A. Lagrange // Патент US 5704948 A; заявл. L'Oreal 12.07.1996; опубл. 6.01.1998.
338. Albaugh, P. Certain fused pyrrolicarboxanilides; a new class of GABA brain receptor ligands / P. Albaugh, A. Hutchison, G. Liu // Патент WO 1998/002420 A1; заявл. Neurogen Corporation 14.07.1997; опубл. 22.01.1998.

339. Ragan, J. A. Method of synthesis of pyrrole amides / J. A. Ragan, T. W. Makowski, D. J. Am Ende, P. J. Clifford, G. R. Young, A. K. Conrad, S. A. Eisenbeis, G. J. Quallich, D. J. M. Allen // Патент WO 1999/025684 A1; заявл. Pfizer Products Inc. 21.10.1998; опубл. 27.05.1999.
340. Albaugh, P. Certain fused pyrrolocarboxamides; a new class of GABA brain receptor ligands / P. Albaugh, G. Liu, A. Hutchison // Патент US 6096887 A; заявл. Neurogen Corporation 25.02.1998; опубл. 1.08.2000.
341. Albaugh, P. Fused pyrrolocarboxamides: GABA brain receptor ligands / P. Albaugh, K. Shaw, A. Hutchison // Патент WO 2001/016103 A1; заявл. Neurogen Corporation 30.08.2000; опубл. 8.03.2001.
342. Maynard, G. Substituted fused pyrroleimines and pyrazoleimines / G. Maynard, L. Xie, S. Rachwal // Патент WO 2002/020480 A1; заявл. Neurogen Corporation 6.09.2001; опубл. 14.03.2002.
343. Ragan, J. A. Synthesis of fused pyrrolocarboxamides / J. A. Ragan // Патент WO 2002/046155 A1; заявл. Pfizer Products Inc. 8.11.2001; опубл. 13.06.2002.
344. Yadav, P. P. Synthesis of 4-hydroxy-1-methylindole and benzo[*b*]thiophen-4-ol based unnatural flavonoids as new class of antimicrobial agents / P. P. Yadav, P. Gupta, A. K. Chaturvedi, P. K. Shukla, R. Maurya // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – V. 13. – P. 1497–1505.
345. Demir, A. S. Enantioselective synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-benzofuran-5-yl acetate and 1-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxo-1(H)-indol-5-yl acetate using chemoenzymatic methods / A. S. Demir, Z. Caliskan, E. Sahin // J. Mol. Catal. B: Enzym. – 2007. – V. 44. – P. 87–92.
346. Piras, L. Microwave-assisted synthesis of tetrahydroindoles / L. Piras, C. Ghiron, G. Minetto, M. Taddei // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – P. 459–462.
347. Piras, L. Scaffold preparation and parallel synthesis of arrays of 5,6,7,8-tetrahydropyrroloazepinones in the solution phase / L. Piras, E. Genesio, C. Ghiron, M. Taddei // Eur. J. Org. Chem. – 2008. – P. 2789–2800.
348. Arai, M. Synthesis of 4-acetoxyindoles and related derivatives by means of air oxidation of 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles obtained from nitroalkenes and cyclohexane-1,3-diones / M. Arai, Y. Miyauchi, T. Miyahara, T. Ishikawa, S. Saito // Synlett. – 2009. – P. 122–126.
349. Lee, I.-S. H. Synthesis of *N*-aryl-4,5,6,7-tetrahydroindoles / I.-S. H. Lee, M. J. Kwon, C. K. Lee // Bull. Korean Chem. Soc. – 2012. – V. 33. – P. 341–343.
350. Montalban, A. G. Formation of *N*-substituted 4- and 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles revisited: a mechanistic interpretation and conversion into 4- and 7-oxoindoles / A. G. Montalban, S. M. Baum, J. Cowell, A. McKillop // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – P. 4276–4279.
351. Caliskan, Z. Z. Stereoselective synthesis of optically active 1-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-6,6-dimethyl-4-oxo-1*H*-indol-7-yl acetate and 1-benzyl-6,7-dihydro-7-hydroxy-6,6-dimethyl-1*H*-indol-

- 4(5*H*)-one through lipase-catalyzed esterification and transesterification processes / Z. Z. Caliskan, M. S. Ersez // *J. Mol. Catal. B: Enzym.* – 2015. – V. 111. – P. 64–70.
352. Stetter, H. Über den verlauf der Michael-addition von dihydroresorcin an nitroolefine / H. Stetter, K. Hoehne // *Chem. Ber.* – 1958. – V. 91. – P. 1344–1347.
353. Берестовицкая, В. М. Синтез кислород- и азотсодержащих гетероциклов из бромнитроалкенов и циклических  $\beta$ -дикетонов / В. М. Берестовицкая, А. С. Сопова, В. В. Перекалин // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1967. – С. 396–401.
354. Nielsen, A. T. Intramolecular reactions of nitroolefin- $\beta$ -diketone Michael adducts: formation of 3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-1,2-benzoxazine and 4(5*H*)-benzofuranone derivatives / A. T. Nielsen, T. G. Archibald // *Tetrahedron.* – 1969. – V. 25. – P. 2393–2400.
355. Dominianni, S. J. Base catalyzed condensation of dimedone with  $\beta$ -nitrostyrene / S. J. Dominianni, M. O. Chaney, N. D. Jones // *Tetrahedron Lett.* – 1970. – V. 11. – P. 4735–4736.
356. Diáñez, M. J. Studies on sugar nitro-olefins. Part 7. Synthesis of 3-(alditol-1-yl)-1,2,3,5,6,7-hexahydro- and -1,5,6,7-tetrahydro-indol-4-ones. X-Ray molecular structure of (3*S*)-3-(1,2,3,4,5-penta-*O*-acetyl-D-galacto-pentitol-1-yl)-1,2,3,5,6,7-hexahydroindol-4-one / M. J. Diáñez, J. Galán, A. Gómez-Sánchez, A. López-Castro, M. Rico // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1987. – P. 581–588.
357. Greenhill, J. V. Enaminones / J. V. Greenhill // *Chem. Soc. Rev.* – 1977. – V. 6. – P. 277–294.
358. Elassar, A.-Z. A. Recent developments in the chemistry of enaminones / A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59. – P. 8463–8480.
359. Negri, G. Recent development in preparation reactivity and biological activity of enaminoketones and enaminothiones and their utilization to prepare heterocyclic compounds / G. Negri, C. Kascheres, A. J. Kascheres // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – V. 41. – P. 461–491.
360. Riyadh, S. M. Enamines as precursors to polyfunctional heteroaromatic compounds; a decade of development / S. M. Riyadh, I. A. Abdelhamid, H. M. Al-Matar, N. M. Hilmy, M. H. Elnagdi // *Heterocycles.* – 2008. – V. 75. – P. 1849–1905.
361. Руденко, Д. А. 3-Амино-5,5-диметилциклогекс-2-енон в синтезе гетероциклических соединений (обзор) / Д. А. Руденко, С. Н. Шуров, Ю. Г. Степанян // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2011. – Т. 528. – С. 803–828.
362. Дарьин, Д. В. Пуш-пульные енамины в синтезе конденсированных азагетероциклов / Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов // *Успехи химии.* – 2015. – Т. 84. – С. 601–633.
363. Ziarani, G. M. Synthesis of heterocyclic scaffolds through 6-aminouracil-involved multicomponent reactions / G. M. Ziarani, N. H. Nasab, N. Lashgari // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 38827–38848.

364. Roth, H. J. Tetrahydroindol-4-one aus enaminen cyclischer  $\beta$ -dicarbonylverbindungen / H. J. Roth, H.-E. Hagen // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). – 1971. – V. 304. – P. 73–76.
365. To, Q. H. One-step synthesis of tetrahydroindoles by ceric(IV) ammonium nitrate-promoted oxidative cycloaddition of enamines and vinyl ethers / Q. H. To, Y. R. Lee, S. H. Kim // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. – P. 8108–8113.
366. Tamura, Y. Reaction of 3-amino-2-cyclohexen-1-ones with dibenzoyl ethylene: regioselective synthesis of 4-oxotetrahydroindoles and 5-oxotetrahydroquinolines / Y. Tamura, T. Sakaguchi, T. Kawasaki, Y. Kita // Heterocycles. – 1974. – V. 2. – P. 645–648.
367. Tamura, Y. A regioselective synthesis of pyrrolo- and pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones / Y. Tamura, T. Sakaguchi, T. Kawasaki, Y. Kita // Heterocycles. – 1975. – V. 3. – P. 183–186.
368. Tamura, Y. Reactions of cyclic-enaminoketones with diacetylenes. Regioselective synthesis of 4-oxotetrahydroindole, 5-oxotetrahydroquinoline, pyrrolo- and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines / Y. Tamura, T. Sakaguchi, T. Kawasaki, Y. Kita // Chem. Pharm. Bull. – 1976. – V. 24. – P. 1160–1164.
369. Frey, H. Regioselective synthesis of 1,2,3,5-substituted pyrroles from conjugated enamines and 1,1-dibromo-3-phenyl-1-butene / H. Frey // Synlett. – 1994. – P. 1007–1008.
370. Zhang, X.-Y. Tandem copper-catalyzed propargylation/alkyne azacyclization/isomerization reaction under microwave irradiation: synthesis of fully substituted pyrroles / X.-Y. Zhang, Z.-W. Yang, Z. Chen, J. Wang, D.-L. Yang, Z. Shen, L.-L. Hu, J.-W. Xie, J. Zhang, H.-L. Cui // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – P. 1778–1785.
371. Peng, S. Palladium-catalyzed oxidative annulation via C–H/N–H functionalization: access to substituted pyrroles / S. Peng, L. Wang, J. Huang, S. Sun, H. Guo, J. Wang // Adv. Synth. Catal. – 2013. – V. 355. – P. 2550–2557.
372. Wolf, U. Enehydrazine, XXV Einige derivate des 1-dimethylamino-2(1*H*)-chinolinons/enehydrazines / U. Wolf, W. Sucrow, H.-J. Vetter // Z. Naturforsch. B. – 1979. – V. 34. – P. 102–106.
373. Tabolin, A. A. Rearrangement of *N*-oxyenamines and related reactions / A. A. Tabolin, S. L. Ioffe // Chem. Rev. – 2014. – V. 114. – P. 5426–5476.
374. Reis, L. V. Enehydroxylamines as versatile compounds in 3,3-sigmatropic rearrangements / L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar // Tetrahedron Lett. – 1994. – V. 35. – P. 2747–2750.
375. Reis, L. V. 3,3-Sigmatropic rearrangements involving N–O bond-cleavage of enehydroxylamine derivatives / L. V. Reis, A. M. Lobo, S. Prabhakar, M. P. Duarte // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – P. 190–208.
376. Vedejs, E. Synthesis of the aziridinomitosene skeleton by intramolecular Michael addition:  $\alpha$ -lithioaziridines and nonaromatic substrates / E. Vedejs, J. D. Little, L. M. Seaneý // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – P. 1788–1793.

377. Meyer, H. Heterocyclen aus nitroalkenen, I. Pyrrole durch cyclisierende Michael-addition von enaminen / H. Meyer // *Liebigs Ann. Chem.* – 1981. – P. 1534–1544.
378. Paul, S. A new application of polymer supported, homogeneous and reusable catalyst PEG–SO<sub>3</sub>H in the synthesis of coumarin and uracil fused pyrrole derivatives / S. Paul, A. R. Das // *Catal. Sci. Technol.* – 2012. – V. 2. – P. 1130–1135.
379. Paul, S. Three-component synthesis of a polysubstituted pyrrole core containing heterocyclic scaffolds over magnetically separable nanocrystalline copper ferrite / S. Paul, G. Pal, A. R. Das // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – P. 8637–8644.
380. Zhang, F. An efficient and mild synthesis of tetrahydro-4*H*-indol-4-one derivatives via a domino reaction in water / F. Zhang, C. Li, C. Qi // *Synthesis.* – 2013. – V. 45. – P. 3007–3017.
381. 齐陈泽. 一种四氢吡咯化合物及其制备方法与应用 / 齐陈泽, 张富仁, 李春梅 // Патент CN 103467356 A; заявл. 绍兴文理学院 12.08.2013; опубли. 25.12.2013.
382. Li, C. Synthesis of tetrahydro-4*H*-indol-4-one derivatives catalyzed by carbonaceous material / C. Li, X. Liang, F. Zhang, C. Qi // *Catal. Commun.* – 2015. – V. 62. – P. 6–9.
383. Xu, H. Synthesis of pyrroles from  $\beta$ -enamines and nitroolefins catalyzed by I<sub>2</sub> under high-speed vibration milling (HSV) / H. Xu, Y. Li, M. Xing, J. Jia, L. Han, Q. Ye, J. Gao // *Chem. Lett.* – 2015. – V. 44. – P. 574–576.
384. Saikia, L. A one pot, two-step synthesis of 5-arylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines and screening of their preliminary antibacterial properties / L. Saikia, P. Roudragouda, A. J. Thakur // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – P. 992–998.
385. Kumar, S. Microwave assisted highly efficient one-pot multi-component synthesis of novel 2-(tetrasubstituted-1*H*-pyrrol-3-yl)-4*H*-chroman-4-ones catalyzed by heterogeneous reusable silica gel supported polyphosphoric acid (PPA/SiO<sub>2</sub>) / S. Kumar, N. Verma, N. Ahmed // *J. Saudi Chem. Soc.* – *in press*.
386. Shinde, V. V. Ultrasound-assisted synthesis of diversely functionalized tetrahydro-1*H*-indole-4(5*H*)-one using Brønsted base silica sodium carbonate (SSC) as a catalyst under solvent-free conditions / V. V. Shinde, S. M. Lee, J. S. Oh, K. T. Lim, Y. T. Jeong // *Synth. Commun.* – 2016. – V. 46. – P. 1145–1153.
387. Rueping, M. Fast, efficient, mild, and metal-free synthesis of pyrroles by domino reactions in water / M. Rueping, A. Parra // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 5281–5283.
388. Reddy, B. V. S. Cu(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles and 2,4,5-trisubstituted pyrroles from  $\alpha$ -diazoketones / B. V. S. Reddy, M. R. Reddy, Y. G. Rao, J. S. Yadav, B. Sridhar // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 464–467.

389. Yuste, F. 4-Hydroxy-2-butenolide. A versatile reagent for the synthesis of heterocyclic compounds / F. Yuste, R. Sánchez-Obregón // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – P. 3665–3668.
390. Ogura, H. Synthesis of pyrrolopyrimidines and thienopyrimidines / H. Ogura, M. Sakaguchi, K. Takeda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1972. – V. 20. – P. 404–408.
391. Yoneda, F. Syntheses and properties of some pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / F. Yoneda, M. Higuchi, K. Senga, M. Kanahori, S. Nishigaki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1973. – V. 21. – P. 473–477.
392. Michel, H. Process for the preparation of indole derivatives / H. Michel, R. Ofenloch // Патент US 4736043 A; заявл. Boehringer Manneheim Gmbh 2.11.1982; опубл. 5.04.1988.
393. Nitta, M. On the reaction of *N*-[(3-oxo-2-cyclohexenyl)imino]triphenylphosphorane with  $\alpha$ -bromo ketones and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones / M. Nitta, H. Soeda, Y. Iino // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1990. – V. 63. – P. 932–934.
394. Abdel-Latif, E. Synthesis of new purine, pteridine, and other pyrimidine derivatives / E. Abdel-Latif, H. M. Mustafa, H. A. Etman, A. A. Fadda // *Журн. орг. химии.* – 2007. – Т. 43. – С. 443–449.
395. Bergman, J. Cyclization of cyanoethylated ketones as a route to 6-substituted indole derivatives / J. Bergman, B. Stensland // *J. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 51. – P. 1–10.
396. Reddy, V. H. Microwave-assisted facile synthesis of trisubstituted pyrrole derivatives / V. H. Reddy, G. M. Reddy, M. T. Reddy, Y. V. R. Reddy // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – V. 41. – P. 9805–9815.
397. Reddy, G. N. Green multicomponent reaction for synthesis of trisubstituted pyrroles in ionic liquid [bmim]BF<sub>4</sub> / G. N. Reddy, P. R. Likhar // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – V. 42. – P. 6873–6879.
398. Abdel-Mohsen, S. A facile one-pot synthesis of novel 1-substituted 2-(8-hydroxyquinolin-5-yl)-1,5,6,7-tetrahydro-6,6-dimethyl-4*H*-indol-4-one derivatives / S. Abdel-Mohsen, T. El-Emary // *ARKIVOC.* – 2016. – V. IV. – P. 184–192.
399. Robins, R. K. Improvements in and relating to derivatives of pyrimidine and the preparation thereof / R. K. Robins, G. H. Hitchings // Патент GB 812366 A; заявл. Wellcome Found 15.11.1956; опубл. 22.04.1959.
400. Noell, C. W. Aromaticity in heterocyclic systems. II. the application of N.M.R. in a study of the synthesis and structure of certain Imidazo[1,2-*c*]pyrimidines and related pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines / C. W. Noell, R. K. Robins // *J. Heterocycl. Chem.* – 1964. – V. 1. – P. 34–41.
401. Winkley, M. W. Pyrimidine nucleosides. Part V. Reactions of 3-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-uracils and related compounds / M. W. Winkley // *J. Chem. Soc. C.* – 1970. – P. 1869–1874.

402. Senda, S. Pyrimidine derivatives and related compounds. XXII. Synthesis and pharmacological properties of 7-deazaxanthine derivatives / S. Senda, K. Hirota // *Chem. Pharm. Bull.* – 1974. – V. 22. – P. 1459–1467.
403. Seela, F. Synthesis and properties of conformationally locked 1,3-bisalkyl-7-deazaxanthine 2'-deoxy-D-ribofuranosides / F. Seela, U. Kretschmer // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – V. 27. – P. 479–486.
404. Esteban-Gamboa, A. Design, synthesis, and enzymatic evaluation of multisubstrate analogue inhibitors of *Escherichia coli* thymidine phosphorylase / A. Esteban-Gamboa, J. Balzarini, R. Esnouf, E. De Clercq, M.-J. Camarasa, M.-J. Pérez-Pérez // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – P. 971–983.
405. Sunkara, N. K. A carbocyclic 7-deazapurine-pyrimidine hybrid nucleoside / N. K. Sunkara, S. L. Mosley, K. L. Seley-Radtke // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2006. – V. 71. – P. 1161–1168.
406. Taylor, E. C. New syntheses of pyrrolo[2,3-*d*]- and pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines / E. C. Taylor, E. E. Garcia // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – P. 655–656.
407. Senda, S. A novel synthesis of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / S. Senda, K. Hirota // *Chem. Lett.* – 1972. – V. 1. – P. 367–368.
408. Duffy, T. D. Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. Synthesis from 4-pyrimidylhydrazones, a 2-bis(methylthio)methyleneaminopyrrole-3-carbonitrile, and a pyrrolo[2,3-*d*][1,3]thiazine-2(1*H*)-thione / T. D. Duffy, D. G. Wibberley // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1974. – P. 1921–1929.
409. Ravichandiran, P. Aldo-X bifunctional building blocks for the synthesis of heterocycles / P. Ravichandiran, B. Lai, Y. Gu // *Chem. Rec.* – 2017. – V. 17. – P. 142–183.
410. Quiroga, J. Generation of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines. Unexpected products in the multicomponent reaction of 6-aminopyrimidines, dimedone, and arylglyoxal / J. Quiroga, P. A. Acosta, S. Cruz, R. Abonía, B. Insuasty, M. Noguera, J. Cobo // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 5443–5447.
411. Wang, H.-Y. Efficient synthesis of functionalized dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones via one-pot three-component reaction under catalyst-free conditions / H.-Y. Wang, D.-Q. Shi // *ACS Comb. Sci.* – 2013. – V. 15. – P. 261–266.
412. Feng, X. Catalyst-free reaction in water: synthesis of functionalized tetrahydroindole derivatives via three-component domino reaction / X. Feng, J. Wang, W. Lin, J. Zhang, Z. Huang, D. Shi // *Chin. J. Chem.* – 2014. – V. 32. – P. 889–896.
413. Wang, S.-S. Three-component domino [3+2] heterocyclization leading to pyran-3-yl-substituted fused pyrroles / S.-S. Wang, Q.-W. Zhu, S. Liu, Y. Yang, Z.-T. Wang, B. Jiang, S.-J. Tu // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – V. 41. – P. 2879–2889.

414. Alizadeh, A. Regioselective one-pot synthesis of functionalised 6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones / A. Alizadeh, F. Bayat // *J. Chem. Res.* – 2015. – V. 39. – P. 166–169.
415. Dommaraju, Y. An efficient catalyst-free chemoselective multicomponent reaction for the synthesis of pyrimidine functionalized pyrrolo-annulated derivatives / Y. Dommaraju, S. Borthakur, N. Rajesh, D. Prajapati // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 24327–24335.
416. Андина, А. В. Синтез функциональных производных 4,5,6,7-тетрагидроиндола методом трёхкомпонентной конденсации / А. В. Андина, А. Н. Андин // *Журн. орг. химии.* – 2015. – Т. 51. – С. 1060–1061.
417. Maity, S. Substituted benzo[*a*]carbazoles and indoleacetic acids from arylglyoxals and enamines through domino condensation, thermal cyclization, and aromatization / S. Maity, S. Pathak, A. Pramanik // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – P. 4651–4662.
418. Jiang, B. A multi-component domino reaction for the direct access to polyfunctionalized indoles *via* intermolecular allylic esterification and indolation / B. Jiang, M.-S. Yi, F. Shi, S.-J. Tu, S. Pindi, P. McDowell, G. Li // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 808–810.
419. Fu, L.-P. Three-component domino reactions for regioselective formation of bis-indole derivatives / L.-P. Fu, Q.-Q. Shi, Y. Shi, B. Jiang, S.-J. Tu // *ACS Comb. Sci.* – 2013. – V. 15. – P. 135–140.
420. Tu, X.-C. A novel allylic substitution strategy to four-component synthesis of pyrazole-substituted fused pyrroles / X.-C. Tu, W. Fan, B. Jiang, S.-L. Wang, S.-J. Tu // *Tetrahedron.* – 2013. – V. 69. – P. 6100–6107.
421. Khorshidi, A. Efficient synthesis of 3,3'-bisindoles catalyzed by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@MCM-48-OSO<sub>3</sub>H magnetic core-shell nanoparticles / A. Khorshidi, S. Shariati // *Chin. J. Catal.* – 2015. – V. 36. – P. 778–784.
422. Lu, X.-M. Synthesis of 7-hydroxy-6,7-dihydro-indole and 6',7'-dihydro-3,7'-biindole derivatives from domino reactions of arylglyoxals or methyl ketones with enamines / X.-M. Lu, Z.-J. Cai, J. Li, S.-Y. Wang, S.-J. Ji // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 51501–51507.
423. Jiang, B. Efficient domino approaches to multifunctionalized fused pyrroles and dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1-ones / B. Jiang, Q.-Y. Li, H. Zhang, S.-J. Tu, S. Pindi, G. Li // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 700–703.
424. Maity, S. Synthesis of 1,2-diaryl-1*H*-indol-4-ols and 1,2-diaryl-7-ethoxy-1,5,6,7-tetrahydro-indol-4-ones from arylglyoxals and enamines through domino reactions / S. Maity, S. Pathak, A. Pramanik // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – P. 2479–2485.
425. Shi, Q.-Q. Three-component synthesis of poly-substituted tetrahydroindoles through *p*-TsOH promoted alkoxylation / Q.-Q. Shi, L.-P. Fu, Y. Shi, H.-Q. Ding, J.-H. Luo, B. Jiang, S.-J. Tu // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 3176–3179.

426. Maity, S. Synthesis of 1,2-diaryl-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-1*H*-indole-4,7-diones from arylglyoxals and enamines through domino condensation and allylic hydroxylation / S. Maity, A. Pramanik // *Synthesis*. – 2013. – V. 45. – P. 2853–2860.
427. Fan, W. Domino reactions of cyclic enaminones leading to selective synthesis of pentacyclic indoles and its functionalization / W. Fan, Y.-R. Li, Q. Li, B. Jiang, G. Li // *Tetrahedron*. – 2016. – V. 72. – P. 4867–4877.
428. Jiang, B. Allylic amination and *N*-arylation-based domino reactions providing rapid three-component strategies to fused pyrroles with different substituted patterns / B. Jiang, Y. Li, M.-S. Tu, S.-L. Wang, S.-J. Tu, G. Li // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 7497–7505.
429. Li, Y. Multicomponent formation of fused pyrroles through *p*-TsOH promoted *N*-arylation / Y. Li, Q.-Y. Li, H.-W. Xu, W. Fan, B. Jiang, S.-L. Wang, S.-J. Tu // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69. – P. 2941–2946.
430. Naidu, P. S. A novel one-pot three-component reaction for the synthesis of 5-arylaminopyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines under microwave irradiation / P. S. Naidu, P. J. Bhuyan // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 9942–9945.
431. Chen, Z. An efficient protocol for multicomponent synthesis of functionalized chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-one derivatives / Z. Chen, X. Yang, W. Su // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 2476–2479.
432. Saha, M. Facile and eco-friendly synthesis of chromeno[4,3-*b*]pyrrol-4(1*H*)-one derivatives applying magnetically recoverable nano crystalline CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> involving a domino three-component reaction in aqueous media / M. Saha, K. Pradhan, A. R. Das // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 55033–55038.
433. Jiang, B. Brønsted acid-promoted divergent reactions of enaminones: efficient synthesis of fused pyrroles with different substitution patterns / B. Jiang, M.-S. Yi, M.-S. Tu, S.-L. Wang, S.-J. Tu // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – P. 2504–2510.
434. Heravi, M. M. A novel and facile synthesis of 2-(cyclohexylamino)-6,7-dihydro-3-aryl-1*H*-indole-4(5*H*)-ones via a one-pot multi-component reaction / M. M. Heravi, B. Baghernejad, H. A. Oskooie, R. Hekmatshoar // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 6101–6103.
435. Khalafy, J. A convenient and mild synthesis of new 2-aryl-3-hydroxy-6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones via a one-pot, three-component reaction in water / J. Khalafy, N. Etivand, S. Dilmaghani, M. Ezzati, A. P. Marjani // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 3781–3783.
436. Rokade, S. M. Acid- and metal-free synthesis of annulated pyrroles in a deep eutectic solvent / S. M. Rokade, A. M. Garande, N. A. A. Ahmad, P. M. Bhate // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 2281–2284.

437. Wang, J.-J. Multicomponent strategy to pyrazolo[3,4-*e*]indolizine derivatives under microwave irradiation / J.-J. Wang, X. Feng, Z. Xun, D.-Q. Shi, Z.-B. Huang // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 8435–8442.
438. Rad-Moghadam, K. Synthesis of novel oxindolylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines via a three-component sequential tandem reaction / K. Rad-Moghadam, S. C. Azimi // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – P. 9706–9712.
439. Vivekanand, T. Highly efficient regioselective synthesis of pyrroles via a tandem enamine formation–Michael addition–cyclization sequence under catalyst- and solvent-free conditions / T. Vivekanand, P. Vinoth, B. Agieshkumar, N. Sampath, A. Sudalai, J. C. Menéndez, V. Sridharan // *Green Chem.* – 2015. – V. 17. – P. 3415–3423.
440. Jiang, Y.-H. Indium chloride catalyzed three-component reaction for the synthesis of 2-((oxindolin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-1-yl)benzamides / Y.-H. Jiang, C.-G. Yan // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 42173–42179.
441. Jiang, Y.-H. Three-component reaction for the convenient synthesis of functionalized 3-{1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indol-3-yl}indolin-2-ones / Y.-H. Jiang, C.-G. Yan // *Synthesis.* – 2016. – V. 48. – P. 3057–3064.
442. Hemmerling, H.-J. Partially saturated indeno[1,2-*b*]indole derivatives via deoxygenation of heterocyclic  $\alpha$ -hydroxy-*N,O*-hemiaminals / H.-J. Hemmerling, G. Reiss // *Synthesis.* – 2009. – P. 985–999.
443. Hundsdörfer, C. Indeno[1,2-*b*]indole derivatives as a novel class of potent human protein kinase CK2 inhibitors / C. Hundsdörfer, H.-J. Hemmerling, C. Götz, F. Totzke, P. Bednarski, M. Le Borgne, J. Jose // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. – P. 2282–2289.
444. Hundsdörfer, C. Novel indeno[1,2-*b*]indoloquinones as inhibitors of the human protein kinase CK2 with antiproliferative activity towards a broad panel of cancer cell lines / C. Hundsdörfer, H.-J. Hemmerling, J. Hamberger, M. Le Borgne, P. Bednarski, C. Götze, F. Totzke, J. Jose // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – V. 424. – P. 71–75.
445. Gozzi, G. J. Converting potent indeno[1,2-*b*]indole inhibitors of protein Kinase CK2 into selective inhibitors of the breast cancer resistance protein ABCG2 / J. Gozzi, Z. Bouaziz, E. Winter, N. Daflon-Yunes, D. Aichele, A. Nacereddine, C. Marminon, G. Valdameri, W. Zeinyeh, A. Bollacke, J. Guillon, A. Lacoudre, N. Pinaud, S. M. Cadena, J. Jose, M. Le Borgne, A. Di Pietro // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 265–277.
446. Alchab, F. Synthesis, Biological evaluation and molecular modeling of substituted indeno[1,2-*b*]indoles as inhibitors of human protein kinase CK2 / F. Alchab, L. Ettouati, Z. Bouaziz, A. Bollacke, J.-G. Delcros, C. G.W. Gertzen, H. Gohlke, N. Pinaud, M. Marchivie, J. Guillon, B. Fenet, J. Jose, M. Le Borgne // *Pharmaceuticals.* – 2015. – V. 8. – P. 279–302.

447. Alchab, F. Screening of indeno[1,2-*b*]indoloquinones by MALDI-MS: a new set of potential CDC25 phosphatase inhibitors brought to light / F. Alchab, E. Sibille, L. Ettouati, E. Bana, Z. Bouaziz, A. Mularoni, E. Monniot, D. Bagrel, J. Jose, M. Le Borgne, P. Chaimbault // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2016. – V. 31 (S3). – P. 25–32.
448. Zhao, F.-J. Domino bicyclization of 2,2-dihydroxyindene-1,3-dione with cyclic enamines leading to isochromeno[4,3-*b*]indoles / F.-J. Zhao, M.-Y. Sun, Y.-J. Dang, X.-Y. Meng, B. Jiang, W.-J. Hao, S.-J. Tu // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – P. 9628–9634.
449. Pathak, S. Synthesis of 4-hydroxyindole fused isocoumarin derivatives and their fluorescence “turn-off” sensing of Cu(II) and Fe(III) ions / S. Pathak, D. Das, A. Kundu, S. Maity, N. Guchhait, A. Pramanik // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 17308–17318.
450. Ishikawa, I. Syntheses of 7-alkyl-1,3,6-trimethylpyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines and 4-alkylamino-2,5-dimethyl-2,3-dihydrofuro[3,2-*e*]pyrimidines / I. Ishikawa, V. E. Khachatryan, R. G. Melik-Ohanjanian, N. Kawahara, Y. Mizuno, H. Ogura // *Chem. Pharm. Bull.* – 1992. – V. 40. – P. 846–850.
451. Ferraz, H. M. C. Synthesis of *N*-substituted pyrrole and tetrahydroindole derivatives from alkenyl  $\beta$ -dicarbonyl compounds / H. M. C. Ferraz, F. L. C. Pereira, F. S. Leite, M. R. S. Nunes, M. E. Payret-Arrúa // *Tetrahedron.* – 1999. – V. 55. – P. 10915–10924.
452. Mphahlele, M. J. Synthesis and chemical transformation of 2-iodomethyl-1-(phenylmethyl)-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones / M. J. Mphahlele, T. M. El-Gogary // *J. Chem. Res.* – 2008. – P. 227–231.
453. Demir, A. S. Synthesis of 1,2,3,5-tetrasubstituted pyrrole derivatives from 2-(2-bromoallyl)-1,3-dicarbonyl compounds / A. S. Demir, I. M. Akhmedov, Ö Sesenoglu // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – P. 9793–9799.
454. Schulte, K. E. Notiz über die darstellung von 4-oxo-4.5.6.7- tetrahydro-indol-derivaten aus 2-propargyl-cyclohexandion-(1.3) / K. E. Schulte, J. Reisch, H. Lang // *Chem. Ber.* – 1963. – V. 96. – P. 1470–1472.
455. Uozumi, Y. New C–N–C bond formation reaction using the nitrogenation-transmetallation process / Y. Uozumi, M. Mori, M. Shibasaki // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1991. – P. 81–83.
456. Mori, M. New C–N–C bond formation reaction using nitrogenation-transmetallation process. Novel ring construction of indole and quinoline derivatives / M. Mori, Y. Uozumi, M. Shibasaki // *Heterocycles.* – 1992. – V. 33. – P. 819–830.
457. Yu, Y. Practical Pd(TFA)<sub>2</sub>-catalyzed aerobic [4+1] annulation for the synthesis of pyrroles via “one-pot” cascade reactions / Y. Yu, Z. Mang, W. Yang, H. Li, W. Wang // *Catalysts.* – 2016. – V. 6. – P. 169.

458. Wang, Y. Iron-catalyzed synthesis of polysubstituted pyrroles *via* [4C + 1N] cyclization of 4-acetylenic ketones with primary amines / Y. Wang, X. Bi, D. Li, P. Liao, Y. Wang, J. Yang, Q. Zhang, Q. Liu // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 809–811.
459. Reddy, C. R. Morita–Baylis–Hillman acetates of acetylenic aldehydes: versatile synthons for substituted pyrroles *via* a metal-free tandem reaction / C. R. Reddy, M. D. Reddy, B. Srikanth, K. R. Prasad // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 6027–6033.
460. Reddy, C. R. Phosphine-mediated cascade reaction of azides with MBH-acetates of acetylenic aldehydes to substituted pyrroles: a facile access to *N*-fused pyrrolo-heterocycles / C. R. Reddy, M. D. Reddy, B. Srikanth // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – P. 4280–4288.
461. McDonald, B. G. Conversion of 2-chloroallylamines into heterocyclic compounds. Part I. 2-Methylindoles, 1,5,6,7-tetrahydro-3-methylindol-4-ones, and related heterocycles / B. G. McDonald, G. R. Proctor // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1975. – P. 1446–1450.
462. Itoh, T. Improved procedures for the syntheses of pyrido- and pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, and ribosides thereof / T. Itoh, R. G. Melik-Ohanjanian, I. Ishikawa, N. Kawahara, Y. Mizuno, Y. Honma, M. Hozumi, H. Ogura // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989. – V. 37. – P. 3184–3190.
463. Kawahara, N. Simple syntheses of 1,3-dialkylpyrrolo- and furopyrimidines / N. Kawahara, T. Nakajima, T. Itoh, H. Ogura // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – V. 33. – P. 4740–4748.
464. Matsumoto, N. Synthesis of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-diones by sunlight photolysis of *N*-(5-vinyluracil-6-yl)sulfilimines / N. Matsumoto, M. Takahashi // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 5551–5554.
465. Narasimhan, N. S. Thermische reaktionen mit 3-phenyl-2*H*-azirinen; 1, 3-dipolare cycloadditionen und en-reaktionen / N. S. Narasimhan, H. Heimgartner, H.-J. Hansen, H. Schmid // *Helv. Chim. Acta.* – 1973. – V. 56. – P. 1351–1370.
466. dos Santos Filho, P. F. Nickel(II)-catalyzed synthesis of pyrroles from 2*H*-azirines and activated ketones / P. F. dos Santos Filho, U. Schuchardt // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1977. – V. 16. – P. 647–648.
467. Alonso-Cruz, C. R. Synthesis of mono- and bis-*C*-glycosylated 2,3,4-trisubstituted 1*H*-pyrroles as cyclo- and acyclo-*C*-nucleoside analogues / C. R. Alonso-Cruz, R. Freire, M. S. Rodríguez, E. Suárez // *Synlett.* – 2007. – P. 2723–2727.
468. Suresh, R. Indium trichloride catalyzed regioselective synthesis of substituted pyrroles in water / R. Suresh, S. Muthusubramanian, M. Nagaraj, G. Manickam // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 1779–1784.
469. Galenko, E. E. Domino transformation of isoxazoles to 2,4-dicarbonylpyrroles under Fe/Ni relay catalysis / E. E. Galenko, A. V. Galenko, A. F. Khlebnikov, M. S. Novikov // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 18172–18176.

470. Kathriarachchi, K. K. A. D. S. Synthesis of 1,2,3,4-tetrasubstituted pyrrole derivatives via the palladium-catalyzed reaction of 1,3-diketones with methyleneaziridines / K. K. A. D. S. Kathriarachchi, A. I. Siriwardana, I. Nakamura, Y. Yamamoto // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 2267–2270.
471. Majumdar, K. C. Synthesis of bioactive heterocycles: tandem reaction of 4-*N*-(4'-aryloxybut-2'-ynyl),*N*-methylaminocoumarin with 3-chloroperoxybenzoic acid / K. C. Majumdar, S. K. Samanta // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 2119–2121.
472. Majumdar, K. C. Regioselective synthesis of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives by amine oxide rearrangement / K. C. Majumdar, A. Biswas, P. P. Mukhopadhyay // *Synthesis.* – 2005. – P. 1164–1168.
473. Majumdar, K. C. Studies on amine oxide rearrangement: synthesis of pyrrolo[3,2-*c*][1]benzothiopyran-4-one / K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, P. P. Mukhopadhyay // *Synth. Commun.* – 2006. – V. 36. – P. 1291–1297.
474. Zheng, Z. One-pot synthesis of fused pyrroles through a key gold-catalysis-triggered cascade / Z. Zheng, H. Tu, L. Zhang // *Chem. – Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 2445–2448.
475. Cui, H.-L. One-pot synthesis of polysubstituted 3-acylpyrroles by cooperative catalysis / H.-L. Cui, F. Tanaka // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – P. 5822–5826.
476. Страков, А. Я. Синтез гетероциклических соединений на основе 1,3-циклогександионов (обзор) / А. Я. Страков, Э. Ю. Гудринице, Д. Р. Зицане // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1974. – С. 1011–1030.
477. Страков, А. Я. Синтез гетероциклических соединений на основе циклогексан-1,3-дионов / А. Я. Страков, Э. Ю. Гудринице, И. А. Стракова // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1988. – Т. 252. – С. 723–738.
478. Kel'in, A. V. Recent advances in the chemistry of 1,3-diketones: structural modifications and synthetic applications / A. V. Kel'in, A. Maioli // *Curr. Org. Chem.* – 2003. – V. 7. – P. 1855–1886.
479. Milan, M. Preparation of cyclic 1,3-diketones and their exploitation in the synthesis of heterocycles / M. Milan, M. Viktor, K. Rudolf, I. Dušan // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – V. 8. – P. 695–714.
480. Sekhar, B. C. Cyclic 1,3-diones and their derivatives—as versatile reactive intermediates in the syntheses of condensed fused ring heterocycles / B. C. Sekhar // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – V. 41. – P. 807–855.
481. El Ashry, E. S. H. Chapter 1 Dimedone: a versatile precursor for annulated heterocycles / E. S. H. El Ashry, L. F. Awad, Y. El Kilany, E. I. Ibrahim // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2009. – V. 98. – P. 1–141.

482. Shaker, R. M. Barbituric acid utility in multi-component reactions / R. M. Shaker, E. A. Ishak // *Z. Naturforsch.* – 2011. – V. 66b. – P. 1189–1201.
483. Шокова, Э. А. 1,3-Дикетоны. Синтез и свойства / Э. А. Шокова, Д. К. Ким, В. В. Ковалев // *Журн. орг. химии.* – 2015. – Т. 51. – С. 773–847.
484. Ziarani, G. M. Recent applications of barbituric acid in multicomponent reactions / G. M. Ziarani, F. Aleali, N. Lashgari // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 50895–50922.
485. Harrowven, D. C. A dichotomy in the Friedel-Crafts reactions of lactones provides a convenient new route to 2-acylated pyrroles and tetrahydroindolones / D. C. Harrowven, R. F. Dainty // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36. – P. 6739–6742.
486. Huisgen, R. Azlactones as 1,3-dipoles; a new pyrrole synthesis / R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1964. – V. 3. – P. 135–136.
487. Huisgen, R. A new type of mesoionic aromatic compound and its 1,3-dipolar cycloaddition reactions with acetylene derivatives / R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schaefer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1964. – V. 3. – P. 136–137.
488. Hershenson, F. M. Synthesis of 4-keto-4,5,6,7-tetrahydroindoles via munchnone intermediates / F. M. Hershenson // *J. Org. Chem.* – 1975. – V. 40. – P. 1260–1264.
489. Toja, E. Pyrrolopyridine analogs of nalidixic acid. 1. Pyrrolo[2,3-*b*]pyridines / E. Toja, G. Tarzia, P. Ferrari, G. Tuan // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. – V. 23. – P. 1555–1560.
490. Hutchison, D. R. A simple and general synthesis of 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles *via* a novel intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition approach / D. R. Hutchison, N. K. Nayyar, M. J. Martinelli // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 2887–2890.
491. Nayyar, N. K. New approach for the general synthesis of oxotetrahydroindoles *via* intramolecular cycloadditions of azomethine ylides with tethered alkynes / N. K. Nayyar, D. R. Hutchison, M. J. Martinelli // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 982–991.
492. Li, Y. Bicyclization of isocyanides with alkenoyl bis(ketene dithioacetals): access to 6,7-dihydro-1*H*-indol-4(5*H*)-ones / Y. Li, X. Xu, H. Shi, L. Pan, Q. Liu // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 5929–5933.
493. Greenhouse, R. Synthesis of alkylpyrroles by the sodium borohydride reduction of acylpyrroles / R. Greenhouse, C. Ramirez, J. M. Muchowski // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – P. 2961–2965.
494. Heffernan, M. L. R. Inhibitors of d-amino acid oxidase / M. L. R. Heffernan, Q. K. Fang, R. J. Foglesong, S. C. Hopkins, C. O. Ogbu, M. Soukri, K. L. Spear // Патент WO 2008/089453 A2; заявл. Sepracor Inc. 18.01.2008; опубл. 24.07.2008.
495. Remers, W. A. 1-(Phenyl lower alkyl)-4,5,6,7-tetrahydroindoles and methods of preparing same / W. A. Remers, M. J. Weiss // Патент US 3652585 A; заявл. American Cyanamid Co. 6.01.1970; опубл. 28.03.1972.

496. Яхонтов, Л. Н. Химия азаиндолов / Л. Н. Яхонтов // Успехи химии. – 1968. – Т. 37. – С. 1258–1287.
497. Amarnath, V. A survey of methods for the preparation of pyrrolopyrimidines / V. Amarnath, R. Madhav // *Synthesis*. – 1974. – P. 837–859.
498. Яхонтов, Л. Н. Успехи химии азаиндолов / Л. Н. Яхонтов, А. А. Прокопов // Успехи химии. – 1980. – Т. 49. – С. 814–847.
499. Глушков, Р. Г. Успехи химии пирроло[3,2-d]пиримидинов (обзор) / Р. Г. Глушков, О. С. Сизова // *Хим.-фарм. журн.* – 1986. – Т. 20. – С. 713–727.
500. Varlamov, A. V. Hydrogenated pyrrolopyridines. synthesis and reactivity / A. V. Varlamov, T. N. Borisova, L. G. Voskressensky // *Synthesis*. – 2002. – P. 155–168.
501. Riabova, O. B. Transformations of 5-nitropyrimidines / O. B. Riabova, V. A. Makarov, V. G. Granik, C. Párkányi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – V. 45. – P. 621–643.
502. Knorr, L. Synthese von pyrrolderivaten / L. Knorr // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1884. – V. 17. – P. 1635–1642.
503. Knorr, L. Ueber die bildung von pyrrolderivaten aus isonitrosoketonen / L. Knorr, H. Lange // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1902. – V. 35. – P. 2998–3008.
504. Khajuria, R. Active methylenes in the synthesis of a pyrrole motif: an imperative structural unit of pharmaceuticals, natural products and optoelectronic materials / R. Khajuria, S. Dham, K. K. Kapoor // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – P. 37039–37066.
505. Treibs, A. Über einige pyrrolderivate mit angegliedertem isocyclischem ring. Bz-tetrahydrindole und cyclopentenopyrrole / A. Treibs, D. Dinelli // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1935. – V. 517. – P. 152–169.
506. Cookson, G. H. 559. The ultra-violet absorption spectra of some pyrroles / G. H. Cookson // *J. Chem. Soc.* – 1953. – P. 2789–2795.
507. Roth, H. J. Simple synthesis of substituted 1,2,3-triphenylpyrroles / H. J. Roth, H. George, F. Assadi, H. J. Rimek // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1968. – V. 7. – P. 946–946.
508. Roth, H. J. Synthese phenylsubstituierter pyrrole / H. J. Roth, H. George, F. Assadi // *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*. – 1970. – V. 303. – P. 753–759.
509. George, H. Zur synthese substituierter pyrrole / H. George, H. J. Roth // *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*. – 1974. – V. 307. – P. 669–673.
510. Yoshida, N. Synthesis of anti-inflammatory compounds. II. Studies on the synthesis of ring fused pyrrole derivatives / N. Yoshida, K. Tomita // *Yakugaku Zasshi*. – 1974. – V. 94. – P. 199–203.
511. Lash, T. D. Synthesis of porphyrins with four exocyclic rings from 4,5,6,7-tetrahydroindoles / T. D. Lash, K. A. Bladel, M. C. Johnson // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – P. 1135–1138.

512. Lash, T. D. On the modifying influence of six-membered carbocyclic rings in porphyrin cyclizations: synthesis of meso,  $\beta$ -propanoporphyrins / T. D. Lash // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – P. 6877–6880.
513. Barker, A. J. Chemical compounds / A. J. Barker, J. G. Kettle, A. W. Faull // Патент WO 1999/040913 A1; заявл. Astrazeneca UK Limited 2.02.1999; опубл. 19.08.1999.
514. Lash, T. D. One step synthesis of dihydropyrrolo[3,2-*e*]indoles from 1,4-cyclohexanedione / T. D. Lash, J. R. Bellettini, S. J. Voiles // *J. Heterocycl. Chem.* – 1993. – V. 30. – P. 525–528.
515. Smith, B. E. Porphyrins with exocyclic rings. Part 25: synthesis of porphyrins with a fused cyclic ether subunit from tetrahydro-4*H*-pyran-4-one / B. E. Smith, T. D. Lash // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – P. 4413–4422.
516. Clarke, S. E. Morphinoid compounds / S. E. Clarke, G. Dondio, L. F. Raveglia, S. Ronzoni // Патент WO 2000/063210 A1; заявл. Smithkline Beecham Plc, Smithkline Beecham S.P.A. 19.04.2000; опубл. 26.10.2000.
517. Bellingham, R. K. A practical synthesis of a potent  $\delta$ -opioid antagonist: use of a modified Knorr pyrrole synthesis / R. K. Bellingham, J. S. Carey, N. Hussain, D. O. Morgan, P. Oxley, L. C. Powling // *Org. Process Res. Dev.* – 2004. – V. 8. – P. 279–282.
518. Portoghese, P. S. Application of the message-address concept in the design of highly potent and selective non-peptide  $\delta$  opioid receptor antagonists / P. S. Portoghese, M. Sultana, H. Nagase, A. E. Takemori // *J. Med. Chem.* – 1988. – V. 31. – P. 281–282.
519. Dondio, G. Heterocycle-condensed morphinoid derivatives / G. Dondio, S. Ronzoni // Патент WO 1996/002545 A1; заявл. Smithkline Beecham S.P.A. 7.07.1995; опубл. 1.02.1996.
520. Farouz-Grant, F. Pyrrolomorphinans as  $\delta$  opioid receptor antagonists. The role of steric hindrance in conferring selectivity / F. Farouz-Grant, P. S. Portoghese // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – P. 1977–1981.
521. Dondio, G. Heterocycle-condensed morphinoid derivatives (II) / G. Dondio, S. Ronzoni, P. A. Gatti, D. Graziani // Патент WO 1997/025331 A1; заявл. Smithkline Beecham S.P.A. 8.01.1997; опубл. 17.07.1997.
522. Dondio, G. Selective  $\delta$  opioid receptor agonists for inflammatory and neuropathic pain / G. Dondio, S. Ronzoni, C. Farina, D. Graziani, C. Parini, P. Petrillo, G. A. M. Giardina // *Farmaco.* – 2001. – V. 56. – P. 117–119.
523. Dondio, G. Morphinoid derivatives as delta-opioid agonists and antagonists / G. Dondio, S. Gagliardi, D. Graziani, L. F. Raveglia // Патент WO 2002/030935 A1; заявл. Glaxosmithkline S.P.A. 5.10.2001; опубл. 18.04.2002.
524. Dondio, G. Pyrrole-condensed morphinoid derivatives / G. Dondio, S. Gagliardi, D. Graziani // Патент WO 2002/030936 A1; заявл. Glaxosmithkline S.P.A. 5.10.2001; опубл. 18.04.2002.

525. Dondio, G. Potent and selective non-peptidic *delta* opioid ligands based on the novel heterocycle-condensed octahydroisoquinoline structure / G. Dondio, G. D. Clarke, G. Giardina, P. Petrillo, L. Rapalli, S. Ronzoni, V. Vecchiotti // Regul. Pept. – 1994. – V. 53 (Suppl. 1). – P. S43–S44.
526. Dondio, G. Discovery of a novel class of substituted pyrrolooctahydroisoquinolines as potent and selective  $\delta$  opioid agonists, based on an extension of the message–address concept / G. Dondio, S. Ronzoni, D. S. Eggleston, M. Artico, P. Petrillo, G. Petrone, L. Visentin, C. Farina, V. Vecchiotti, G. D. Clarke // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40. – P. 3192–3198.
527. Dondio, G. Pyrrolooctahydroisoquinolines as potent and selective  $\delta$  opioid receptor ligands: SAR analysis and docking studies / G. Dondio, S. Ronzoni, P. Petrillo, R. L. DesJarlais, L. F. Raveglia // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1997. – V. 7. – P. 2967–2972.
528. Portoghese, P. S. Binaltorphimine-related bivalent ligands and their  $\kappa$  opioid receptor antagonist selectivity / P. S. Portoghese, H. Nagase, A. W. Lipkowski, D. L. Larson, A. E. Takemori // J. Med. Chem. – 1988. – V. 31. – P. 836–841.
529. Fujii, H. Synthesis of pyrrolomorphinan derivatives as  $\kappa$  opioid agonists / H. Fujii, Y. Ida, S. Hanamura, Y. Osa, T. Nemoto, M. Nakajima, K. Hasebe, K. Nakao, H. Mochizuki, H. Nagase // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20. – P. 5035–5038.
530. Шведов, В. И. Синтез производных тетрагидробензимидазола / В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, А. Н. Гринев // Химия гетероцикл. соединений. – 1972. – С. 131–132.
531. Шведов, В. И. Конденсация 2-(ацетиламино)циклогексанона с динитрилом малоновой кислоты / В. И. Шведов, М. В. Мезенцева, Л. Б. Алтухова, А. Н. Гринев // Химия гетероцикл. соединений. – 1974. – С. 380–382.
532. Шведов, В. И. Синтез замещенных 2-амино-3-цианпирролов / В. И. Шведов, М. В. Мезенцева, А. Н. Гринев // Химия гетероцикл. соединений. – 1975. – С. 1217–1224.
533. Норавян, А. С. Синтез 2-амино-1-ацетил-5,5-диметил-3-циан-4,5,6,7-тетрагидропирроло [2,3-*c*]пирана и его ацетилирование / А. С. Норавян, Е. Г. Пароникян, С. А. Варганян // Химия гетероцикл. соединений. – 1983. – С. 1464–1466.
534. Roth, H. J. Synthese von 2-amino-3-cyano-pyrrolen / H. J. Roth, K. Eger // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). – 1975. – V. 308. – P. 179–185.
535. Sinambela, J. M. Aminosäuren als synthesebausteine von pyrrolo[1,2-*a*]- und [2,3-*d*]anellierten heterobicyclen / J. M. Sinambela, W. Zimmermann, H. J. Roth, K. Eger // J. Heterocycl. Chem. – 1986. – V. 23. – P. 393–395.
536. Pichler, H. Synthese von 7-unsubstituierten 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidinen / H. Pichler, G. Folkers, H. J. Roth, K. Eger // Liebigs Ann. Chem. – 1986. – P. 1485–1505.

537. Eger, K. Synthesis of substituted indoles and pyrimido[4,5-*b*]indoles by dehydrogenation of tetrahydroindoles and tetrahydropyrimidoindoles / K. Eger, W. Lanzner, K. Rothenhäusler // *Liebigs Ann. Chem.* – 1993. – P. 465–470.
538. Müller, C. E. Chiral pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine and pyrimido[4,5-*b*]indole derivatives: structure–activity relationships of potent, highly stereoselective A<sub>1</sub>-adenosine receptor antagonists / C. E. Müller, U. Geis, B. Grahner, W. Lanzner, K. Eger // *J. Med. Chem.* – 1996. – V. 39. – P. 2482–2491.
539. Hess, S. 7-Deazaadenines bearing polar substituents: structure–activity relationships of new A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> adenosine receptor antagonists / S. Hess, C. E. Müller, W. Frobenius, U. Reith, K.-N. Klotz, K. Eger // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – P. 4636–4646.
540. Forbes, I. T. Syntheses of functionalised pyrido[2,3-*b*]indoles / I. T. Forbes, C. N. Johnson, M. Thompson // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1992. – P. 275–281.
541. Traxler, P. M. 4-(Phenylamino)pyrrolopyrimidines: potent and selective, ATP site directed inhibitors of the EGF-receptor protein tyrosine kinase / P. M. Traxler, P. Furet, H. Mett, E. Buchdunger, T. Meyer, N. Lydon // *J. Med. Chem.* – 1996. – V. 39. – P. 2285–2292.
542. Willemann, C. Synthesis and cytotoxic activity of 5,6-heteroaromatically annulated pyridine-2,4-diamines / C. Willemann, R. Grünert, P. J. Bednarski, R. Troschütz // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 4406–4419.
543. Zimmermann, W. Zur synthese substituierter chinazoline und pyrimidine / W. Zimmermann, K. Eger // *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*. – 1979. – V. 312. – P. 552–555.
544. Fanghänel, E. Zur reaktion von diazocarbonylverbindungen mit alkyldenmalonitrilen und –cyanessigestern / E. Fanghänel, K. Gewalt, K. Pütsch, K. Wagner // *J. Prakt. Chem.* – 1969. – V. 311. – P. 388–394.
545. Elassar, A.-Z. A. Chemistry of crotononitrile / A.-Z. A. Elassar, Y. M. Elkholy, M. H. Elnagdi // *J. Prakt. Chem.* – 1998. – V. 340. – P. 491–505.
546. Pfeiffer, G. Synthesen und eigenschaften von pyrrolindigo-verbindungen / G. Pfeiffer, H. Bauer // *Liebigs Ann. Chem.* – 1980. – P. 564–589.
547. Severin, T. Umsetzungen mit monohydrasonen von dicarbonylverbindungen, IX. Neue wege zur darstellung von 3-alkoxyppyrolen und pyrrolin-3-onen / T. Severin, W. Supp, G. Manninger // *Chem. Ber.* – 1979. – V. 112. – P. 3013–3022.
548. Baumgarten, H. E. Reactions of amines. V. Synthesis of  $\alpha$ -amino ketones / H. E. Baumgarten, J. M. Petersen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – V. 82. – P. 459–463.
549. Pandit, U. K. Polynuclear heterocyclic systems. III. Reaction of 2-aminocyclanones with dimethyl acetylenedicarboxylate / U. K. Pandit, H. O. Huisman // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1966. – V. 85. – P. 311–322.

550. Bennett, G. A. Thermal valence rearrangements of heterocycles. Part 2. A new synthetic approach towards the indole ring system / G. A. Bennett, G. B. Mullen, V. S. Georgiev // *Helv. Chim. Acta.* – 1989. – V. 72. – P. 1718–1721.
551. Freeman, J. P.  $\Delta^4$ -Isoxazolines (2,3-dihydroisoxazoles) / J. P. Freeman // *Chem. Rev.* – 1983. – V. 83. – P. 241–261.
552. Pinho e Melo, T. M. V. D. 4-Isoxazolines: scaffolds for organic synthesis / T. M. V. D. Pinho e Melo // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P. 3363–3376.
553. Чуканов, Н. В. Химия производных 2,3-дигидроизоксазола / Н. В. Чуканов, В. А. Резников // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2011. – С. 371–391.
554. Mullen, G. B. Thermal valence rearrangements of heterocycles, 3. A key aziridine intermediate of the  $\Delta^4$ -isoxazoline-pyrrole rearrangement / G. B. Mullen, G. A. Bennett, V. S. Georgiev // *Liebigs Ann. Chem.* – 1990. – P. 109–110.
555. Callebaut, G. Synthesis and reactivity of 2-(carboxymethyl)aziridine derivatives / G. Callebaut, T. Meiresonne, N. De Kimpe, S. Mangelinckx // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – P. 7954–8015.
556. Рахманкулов, Д. Л. Синтез, строение и свойства 1,3-оксазациклоалканов (обзор) / Д. Л. Рахманкулов, В. В. Зорин, Ф. Н. Латыпова, С. С. Злотский, Р. А. Караханов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1982. – С. 435–449.
557. Кухарев, Б. Ф. Диспропорционирование циклогексанспиро-2'-(1-алкилоксазолидинов) / Б. Ф. Кухарев, А. С. Остроумова // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1973. – С. 1580.
558. Кухарев, Б. Ф. О реакции (2-оксиэтил)аминов с циклогексаноном / Б. Ф. Кухарев, А. С. Атавин // *Журн. орг. химии.* – 1974. – Т. 10. – С. 670.
559. Кухарев, Б. Ф. Способ получения *N*-замещённых пирролов / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, В. А. Кухарева // Патент SU 1047901 A1; заявл. Иркутским институтом органической химии Сибирского отделения АН СССР 7.01.1982; опубл. 15.10.1983.
560. Кухарев, Б. Ф. Окисление оксазолидинов карбонильными соединениями / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, В. А. Кухарева // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1984. – Т. 203. – С. 700.
561. Кухарев, Б. Ф. Оксазолидины. 1. Основно-каталитическое диспропорционирование циклогексанспиро-2-оксазолидинов – метод синтеза *N*-замещённых 4,5,6,7-тетрагидроиндолов / Б. Ф. Кухарев, В. К. Станкевич, В. А. Кухарева // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1986. – Т. 203. – С. 533–535.
562. Кухарев, Б. Ф. Термическое расщепление четвертичных оксазолидиниевых оснований / Б. Ф. Кухарев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1996. – С. 930–933.
563. Кухарев, Б. Ф. Кислотно-катализируемое разложение циклогексанспиро-2-оксазолидина / Б. Ф. Кухарев // *Изв. АН. Сер. хим.* – 1997. – С. 1547–1548.

564. Садыков, Е. Х. Синтез *N*-замещенных производных пиррола из оксазолидинов / Е. Х. Садыков, В. К. Станкевич, Н. А. Лобанова, Г. Р. Клименко // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – С. 226–231.
565. Петров, К. Д. Синтез и некоторые превращения оксазолидинов, содержащих функциональные группы / К. Д. Петров, Г. И. Остроумова // Химия гетероцикл. соединений. – 1967. – С. 204–208.
566. Fuchter, M. J. Oppenauer oxidation / M. J. Fuchter // Name React. Funct. Group Transform. – 2007. – P. 265–273.
567. Собенина, Л. Н. Синтез пирролов из гетероциклических соединений / Л. Н. Собенина, А. И. Михалева, Б. А. Трофимов // Химия гетероцикл. соединений. – 1989. – Т. 261. – С. 291–308.
568. Lagu, B. A versatile synthesis of polysubstituted pyrroles / B. Lagu, M. Pan, M. P. Wachter // Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – P. 6027–6030.
569. Konieczny, M. T. A novel synthesis of compounds containing a fused pyrrole ring from cyclic ketones and *N*-BOC-*L*-phenylalaninal / M. T. Konieczny, M. Cushman // Tetrahedron Lett. – 1992. – V. 33. – P. 6939–6940.
570. Nagafuji, P. A general synthesis of pyrroles and fused pyrrole systems from ketones and amino acids / P. Nagafuji, M. Cushman // J. Org. Chem. – 1996. – V. 61. – P. 4999–5003.
571. Gryko, D. Synthesis and reactivity of *N*-protected- $\alpha$ -amino aldehydes / D. Gryko, J. Chałko, J. Jurczak // Chirality. – 2003. – V. 15. – P. 514–541.
572. Paulus, O. A facile synthesis of *N*-Boc-protected pyrroles by cyclodehydration of  $\gamma$ -amino- $\alpha,\beta$ -enals and -enones / O. Paulus, G. Alcaraz, M. Vaultier // Eur. J. Org. Chem. – 2002. – P. 2565–2572.
573. Dieter, R. K. A facile synthesis of polysubstituted pyrroles / R. K. Dieter, H. Yu // Org. Lett. – 2000. – V. 2. – P. 2283–2286.
574. Kagan, H. B. Twenty-five years of organic chemistry with diiodosamarium: an overview / H. B. Kagan // Tetrahedron. – 2003. – V. 59. – P. 10351–10372.
575. Farcas, S. Samarium diiodide promoted reactions of a diphenyl  $\alpha$ -iminoketone, a new synthesis of some pyrrole derivatives / S. Farcas, J.-L. Namy // Tetrahedron. – 2001. – V. 57. – P. 4881–4888.
576. Rudkin, I. M. Samarium enolates and their application in organic synthesis / I. M. Rudkin, L. C. Miller, D. J. Procter // Organomet. Chem. – 2008. – V. 34. – P. 19–45.
577. Procter, D. J. Organic synthesis using samarium diiodide: a practical guide / D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup. – Cambridge, UK : RSC Publishing, 2009. – 204 p.
578. Sewald, N. Synthesis of homochiral camphor annulated pyrrole derivatives / N. Sewald, V. Wendisch // Tetrahedron: Asymmetry. – 1996. – V. 7. – P. 1269–1272.
579. Severin, T. Neue synthesen von pyrrolen und pyrrolinen / T. Severin, H. Poehlmann // Chem. Ber. – 1977. – V. 110. – P. 491–499.

580. Enders, D. New efficient and flexible synthesis of polysubstituted pyrroles / D. Enders, S.-H. Man, R. Maaßen // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36. – P. 8007–8010.
581. Enders, D. New efficient, flexible and regioselective synthesis of 2,4-di- and 2,3,4-trialkylated an arylated 1*H*-pyrroles / D. Enders, R. Maaßen, S.-H. Han // *Liebigs Ann.* – 1996. – P. 1565–1574.
582. Schultz, A. G. Preparation of *N*-carbomethoxyaminopyrroles / A. G. Schultz, W. K. Hagmann, M. Shen // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 20. – P. 2965–2968.
583. Sommer, S. [3+2]-Cycloadditions of azoalkenes to enamines – criss-cross cycloadditions to azoalkenes / S. Sommer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1979. – V. 18. – P. 695–696.
584. Attanasi, O. A. Improved synthesis of pyrroles and indoles via Lewis acid-catalyzed Mukaiyama–Michael-type addition/heterocyclization of enolsilyl derivatives on 1,2-diaza-1,3-butadienes. Role of the catalyst in the reaction mechanism / O. A. Attanasi, G. Favi, P. Filippone, S. Lillini, F. Mantellini, D. Spinelli, M. Stenta // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349. – P. 907–915.
585. Schmidt, A. Regioselective synthesis of new 1-aminopyrroles and 1-amino-4,5,6,7-tetrahydroindoles by one-pot ‘conjugate addition/cyclization’ reactions of 1,3-bis(silyl enol ethers) with 1,2-diaza-1,3-butadienes / A. Schmidt, V. Karapetyan, O. A. Attanasi, G. Favi, H. Görls, F. Mantellini, P. Langer // *Synlett.* – 2007. – P. 2965–2968.
586. Karapetyan, V. Diversity-oriented synthesis of functionalized 1-aminopyrroles by regioselective zinc chloride-catalyzed, one-pot ‘conjugate addition/cyclization’ reactions of 1,3-bis(silyl enol ethers) with 1,2-diaza-1,3-butadienes / V. Karapetyan, S. Mkrtchyan, A. Schmidt, O. A. Attanasi, G. Favi, F. Mantellini, A. Villinger, C. Fischer, P. Langer // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – V. 350. – P. 1331–1336.
587. Patonay, T. Syntheses and transformations of  $\alpha$ -azido ketones and related derivatives / T. Patonay, K. Kónya, É. Juhász-Tóth // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 2797–2847.
588. Faiz, S. Synthesis and consecutive reactions of  $\alpha$ -azido ketones: a review / S. Faiz, A. F. Zahoor, N. Rasool, M. Yousaf, A. Mansha, M. Zia-Ul-Haq, H. Z. E. Jaafar // *Molecules.* – 2015. – V. 20. – P. 14699–14745.
589. Langer, P. Efficient and regioselective synthesis of functionalized pyrroles by cyclocondensation of 1,3-dicarbonyl dianions with  $\alpha$ -azidoketones / P. Langer, I. Freifeld // *Chem. Commun.* – 2002. – P. 2668–2669.
590. Freifeld, I. Synthesis of 2-alkylidenepyrrolidines and pyrroles by condensation of 1,3-dicarbonyl dianions with  $\alpha$ -azidoketones and subsequent intramolecular Staudinger–aza-Wittig reaction / I. Freifeld, H. Shojaei, P. Langer // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 4965–4968.
591. Freifeld, I. Domino “Staudinger/semi-aza-Wittig/fragmentation” reactions of  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hydroxyketones / I. Freifeld, H. Shojaei, R. Dede, P. Langer // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 6165–6170.

592. Langer, P. Regio- and diastereoselective cyclization reactions of free and masked 1,3-dicarbonyl dianions with 1,2-dielectrophiles / P. Langer // *Chem. – Eur. J.* – 2001. – V. 7. – P. 3858–3866.
593. Langer, P. Cyclization reactions of 1,3-bis-silyl enol ethers and related masked dianions / P. Langer // *Synthesis.* – 2002. – P. 441–459.
594. Bellur, E. Synthesis of 2-alkylidenepyrrolidines, pyrroles, and indoles by condensation of silyl enol ethers and 1,3-bis-silyl enol ethers with 1-azido-2,2-dimethoxyethane and subsequent reductive cyclization / E. Bellur, H. Görls, P. Langer // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 4751–4761.
595. Zhang, M. Selective ruthenium-catalyzed three-component synthesis of pyrroles / M. Zhang, H. Neumann, M. Beller // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 597–601.
596. Zhang, M. General and regioselective synthesis of pyrroles via ruthenium-catalyzed multicomponent reactions / M. Zhang, X. Fang, H. Neumann, M. Beller // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 11384–11388.
597. Srimani, D. Direct synthesis of pyrroles by dehydrogenative coupling of  $\beta$ -aminoalcohols with secondary alcohols catalyzed by ruthenium pincer complexes / D. Srimani, Y. Ben-David, D. Milstein // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 4012–4015.
598. Forberg, D. The synthesis of pyrroles via acceptorless dehydrogenative condensation of secondary alcohols and 1,2-amino alcohols mediated by a robust and reusable catalyst based on nanometer-sized iridium particles / D. Forberg, J. Obenaus, M. Friedrich, S.-M. Hühne, W. Mader, G. Motz, R. Kempe // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – V. 4. – P. 4188–4192.
599. Chandrasekhar, S. Multicomponent reactions in PEG-400: ruthenium-catalyzed synthesis of substituted pyrroles / S. Chandrasekhar, V. Patro, L. N. Chavan, R. Chegondi, R. Grée // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 5932–5935.
600. Siddiki, S. M. A. H. Synthesis of 2,5-disubstituted pyrroles via dehydrogenative condensation of secondary alcohols and 1,2-amino alcohols by supported platinum catalysts / S. M. A. H. Siddiki, A. S. Touchy, C. Chaudhari, K. Kon, T. Toyaoa, K.-i. Shimizu // *Org. Chem. Front.* – 2016. – V. 3. – P. 846–851.
601. Li, X. Synthesis of multiple-substituted pyrroles via gold(I)-catalyzed hydroamination/cyclization cascade / X. Li, M. Chen, X. Xie, N. Sun, S. Li, Y. Liu // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 2984–2987.
602. Tan, W. W. Copper-catalyzed condensation of imines and  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -dicarbonyl compounds: modular and regiocontrolled synthesis of multisubstituted pyrroles / W. W. Tan, N. Yoshikai // *Chem. Sci.* – 2015. – V. 6. – P. 6448–6455.
603. Hu, W. Iron-mediated annulation between methylene ketones and diethanolamines: a sustainable and scalable procedure toward *N*-(2-hydroxyethyl) pyrroles / W. Hu, J.-T. Yu, D. Ye, Z. Zhou, S. Sun, J. Cheng // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P. 9389–9395.

604. Khaghaninejad, S. Chapter three – Paal–Knorr reaction in the synthesis of heterocyclic compounds / S. Khaghaninejad, M. M. Heravi // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 111. – P. 95–146.
605. Володина, М. А. Синтез и свойства пирролидинов и пирролов. XII. 5-Фенилциклопентано-2,3-пирролы и 5-фенилциклогексано-2,3-пирролы / М. А. Володина, В. Г. Мишина, Е. А. Пронина, А. П. Терентьев // *Журн. общ. химии.* – 1963. – Т. 33. – С. 3295–3297.
606. Bell, M. R. Basic ethers of 1-(p-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and 1-(p-hydroxyphenyl)-2-phenylindole. Antifertility agents / M. R. Bell, A. W. Zalay, R. Oesterlin, P. Schane, G. O. Potts // *J. Med. Chem.* – 1970. – V. 13. – P. 664–668.
607. Завьялов, С. И. Региоселективность реакции Кнорра с 2-формил и 2-этоксиксалилциклогексанолами / С. И. Завьялов, Т. И. Скоблик // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1977. – С. 2556–2558.
608. Grigg, R. Chiral *N*-substituted 4,5,6,7-tetrahydroindoles / R. Grigg, G. Yoganathan // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1996. – V. 7. – P. 273–276.
609. Groundwater, P. W. Synthesis of 2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydroindol-5-one, -tetrahydrobenzo(b)thiophen-5-one and -tetrahydrobenzo(b)furan-5-one / P. W. Groundwater, M. A. Munawar // *J. Chem. Res., Synop.* – 1996. – P. 256–257.
610. Borioni, A. Synthesis of bicyclic azacompounds (3-dimethylcarbamoyloxyphenyl) substituted as acetylcholinesterase inhibitors / A. Borioni, M. R. Del Giudice, C. Mustazza, F. Gatta // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – V. 37. – P. 799–810.
611. Lee, C. K. Synthesis of 5-substituted 4,5,6,7-tetrahydroindoles from cyclohexanones / C. K. Lee, I.-S. H. Lee, W. E. Noland // *Heterocycles.* – 2007. – V. 71. – P. 419–428.
612. Cranwell, P. B. Flow synthesis using gaseous ammonia in a Teflon AF-2400 tube-in-tube reactor: Paal–Knorr pyrrole formation and gas concentration measurement by inline flow titration / P. B. Cranwell, M. O'Brien, D. L. Browne, P. Koos, A. Polyzos, M. Peña-López, S. V. Ley // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – P. 5774–5779.
613. Chelucci, G. Synthesis of substituted pyrroles from ketones / G. Chelucci, M. Marchetti // *J. Heterocycl. Chem.* – 1988. – V. 25. – P. 1135–1137.
614. Mamedov, V. A. A novel one-step efficient method for the synthesis of tetrahydroindoles from 1-(1-pyrrolidino)cyclohexene and chloropyruvates / V. A. Mamedov, T. N. Beschastnova, N. A. Zhukova, A. T. Gubaidullin, R. A. Isanov, I. K. Rizvanov // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 4658–4660.

615. Мамедов, В. А. Новый эффективный одностадийный метод синтеза тетрагидроиндолов из 1-пирролидиноциклогексена и хлорпируватов / В. А. Мамедов, Т. Н. Бесчастнова, Р. А. Исанов, И. Х. Ризванов // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – С. 248–250.
616. Mamedov, V. A. Sequential substitution/ring cleavage/addition reaction of 1-(cyclohex-1-enyl)-piperidine and -pyrrolidine with chloropyruvates for the efficient synthesis of substituted 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indole derivatives / V. A. Mamedov, E. A. Hafizova, A. I. Zamaletdinova, I. K. Rizvanov, A. B. Mirgorodskaya, L. Y. Zakharova, S. K. Latypov, O. G. Sinyashin // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 71. – P. 9143–9153.
617. Gewalt, K. Reaktion von  $\gamma$ -halogen- $\alpha$ -cyancrotonsäurenitrilen mit aminen / K. Gewalt, M. Hentschel // *J. Prakt. Chem.* – 1976. – V. 318. – P. 663–670.
618. Süsse, M. Synthese von pyrrolo[1,2-*a*]chinazolinonen, indolo[1,2-*a*]chinazolinonen, pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidinonen, benzothieno[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinonen und 6*H*-cyclohepta[4,5]thieno-[3,2-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidinonen / M. Süsse, S. Johne // *J. Prakt. Chem.* – 1981. – V. 323. – P. 647–653.
619. Moss, T. A. Synthesis of 2,3-dicarbonylated pyrroles and furans via the three-component Hantzsch reaction / T. A. Moss, T. Nowak // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 3056–3060.
620. Estévez, V. Three-component synthesis of pyrrole-related nitrogen heterocycles by a Hantzsch-type process: comparison between conventional and high-speed vibration milling conditions / V. Estévez, V. Sridharan, S. Sabaté, M. Villacampa, J. C. Menéndez // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – V. 5. – P. 652–662.
621. Grob, C. A. Eine neue pyrrolring-synthese / C. A. Grob, K. Camenish // *Helv. Chim. Acta.* – 1953. – V. 36. – P. 49–58.
622. Grob, C. A. Eine neue pyrrolring-synthese. II. Teil. Untersuchungen in der pyrrolreihe. 7. Mitteilung / C. A. Grob, H. P. Schad // *Helv. Chim. Acta.* – 1955. – V. 38. – P. 1121–1127.
623. Gómez-Sánchez, A. Synthesis of 3-(polyacetoxyalkyl)pyrroles from 3-aminocrotonic esters and open-chain sugar nitro-olefins / A. Gómez-Sánchez, M. Mancera, F. Rosado, J. Bellanato // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1980. – P. 1199–1205.
624. Meyer, H. Malondiamidine, III. Synthese und kondensationsreaktionen des 1,2,3,4,6,7-hexahydro-7-imino-1,4-dimethyl-5*H*-1,4-diazepin-5-ons / H. Meyer // *Liebigs Ann. Chem.* – 1981. – P. 1545–1549.
625. Lim, S. Reaction of cyclohexanones imines with substituted nitroolefins. New synthesis of tetrahydroindole derivatives / S. Lim, I. Jabin, G. Revial // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 4177–4180.

626. Pfau, M. Enantioselective synthesis of quaternary carbon centers through Michael-type alkylation of chiral imines / M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V. 107. – P. 273–274.
627. Pfau, M. Diastereoselectivity in the Michael-type addition of imines reacting as their secondary enamine tautomers / M. Pfau, A. Tomas, S. Lim, G. Revial // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – P. 1143–1147.
628. Shiraishi, H. Regioselective synthesis of alkylpyrroles from imines and nitroalkenes by lanthanide compounds / H. Shiraishi, T. Nishitani, T. Nishihara, S. Sakaguchi, Y. Ishii // *Tetrahedron.* – 1999. – V. 55. – P. 13957–13964.
629. Shiraishi, H. Preparation of substituted alkylpyrroles via samarium-catalyzed three-component coupling reaction of aldehydes, amines, and nitroalkanes / H. Shiraishi, T. Nishitani, S. Sakaguchi, Y. Ishii // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – P. 6234–6238.
630. Ranu, B. C. Microwave-assisted synthesis of substituted pyrroles by a three-component coupling of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, amines and nitroalkanes on the surface of silica gel / B. C. Ranu, A. Hajra, U. Jana // *Synlett.* – 2000. – P. 75–76.
631. Ranu, B. C. Synthesis of alkyl-substituted pyrroles by three-component coupling of carbonyl compound, amine and nitro-alkane/alkene on a solid surface of silica gel/alumina under microwave irradiation / B. C. Ranu, A. Hajra // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – P. 4767–4773.
632. Ranu, B. C. An efficient synthesis of pyrroles by a one-pot, three-component condensation of a carbonyl compound, an amine and a nitroalkene in a molten ammonium salt / B. C. Ranu, S. S. Dey // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 2865–2868.
633. Yadav, J. S. PMA/SiO<sub>2</sub> as efficient, cost-effective and recyclable catalytic system for the synthesis of highly substituted pyrroles / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, T. S. Rao, R. Narender, M. K. Gupta // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2007. – V. 278. – P. 42–46.
634. Paine, III, J. B. Regioselectivity of pyrrole synthesis from diethyl aminomalonate and 1,3-diketones: further observations / J. B. Paine, III, J. R. Brough, K. K. Buller, E. E. Erikson // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 3986–3993.
635. Paine, III, J. B. Mechanism of the formation of *N,N*-dialkyl-2-pyrrolicarboxamides from 1,3-diketones and *N,N*-dialkyloximinoacetoacetamides / J. B. Paine, III, J. R. Brough, K. K. Buller, E. E. Erikson, D. Dolphin // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 3993–3997.
636. May, Jr., D. A. Porphyrins with exocyclic rings. 2. Synthesis of geochemically significant tetrahydrobenzoporphyrins from 4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-isoindoles / D. A. May, Jr., T. D. Lash // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 4820–4828.
637. Fürstner, A. Titanium-induced syntheses of furans, benzofurans and indoles / A. Fürstner, D. N. Jumbam // *Tetrahedron.* – 1992. – V. 48. – P. 5991–6010.

638. Fürstner, A. "Site selective" formation of low-valent titanium reagents: an "instant" procedure for the reductive coupling of oxo amides to indoles / A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 5215–5229.
639. Fürstner, A. Carbonyl coupling reactions catalytic in titanium and the use of commercial titanium powder for organic synthesis / A. Fürstner, A. Hupperts // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117. – P. 4468–4475.
640. Fürstner, A. New developments in the chemistry of low-valent titanium / A. Fürstner, B. Bogdanović // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1996. – V. 35. – P. 2442–2469.
641. Fürstner, A. A new, titanium-mediated approach to pyrroles: first synthesis of lukianol A and lamellarin O dimethyl ether / A. Fürstner, H. Weintritt, A. Hupperts // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – P. 6637–6641.
642. McMurry, J. E. Carbonyl-coupling reactions using low-valent titanium / J. E. McMurry // *Chem. Rev.* – 1989. – V. 89. – P. 1513–1524.
643. Dhanak, D. A synthesis of pyrrole derivatives from O-(2-hydroxyethyl)-ketoximes / D. Dhanak, C. B. Reese, S. Romana, G. Zappia // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1986. – P. 903–904.
644. Михалева, А. И. Пирролы из кетоксимов и ацетилен. 8. Синтез 4,5,6,7-тетрагидро-индола и его 1-винильного производного / А. И. Михалева, Б. А. Трофимов, А. Н. Васильев // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1979. – Т. 170. – С. 197–199.
645. Михалева, А. И. Пирролы из кетоксимов и ацетилен. 17. Изучение условий реакции циклогексаноноксима с ацетиленом в суперосновных средах / А. И. Михалева, А. Н. Васильев, Б. А. Трофимов // *Журн. орг. химии.* – 1981. – С. 1977–1980.
646. Трофимов, Б. А. Новая технология синтеза 4,5,6,7-тетрагидроиндола / Б. А. Трофимов, А. И. Михалёва, Е. Ю. Шмидт, А. М. Васильцов, А. В. Иванов, Н. И. Процук, О. А. Ряполов // *Докл. АН.* – 2010. – Т. 435. – С. 60–63.
647. Sheradsky, T. The rearrangement of O-vinyloximes a new synthesis of substituted pyrroles / T. Sheradsky // *Tetrahedron Lett.* – 1970. – V. 11. – P. 25–26.
648. Ngwerume, S. Synthesis of highly substituted pyrroles via nucleophilic catalysis / S. Ngwerume, J. E. Camp // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – P. 6271–6274.
649. Ngwerume, S. Gold-catalysed rearrangement of O-vinyl oximes for the synthesis of highly substituted pyrroles / S. Ngwerume, J. E. Camp // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 1857–1859.
650. Ngwerume, S. Development of a gold-multifaceted catalysis approach to the synthesis of highly substituted pyrroles: mechanistic insights via Huisgen cycloaddition studies / S. Ngwerume, W. Lewis, J. E. Camp // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 920–934.

651. Madabhushi, S. Europium(III) triflate-catalyzed Trofimov synthesis of polyfunctionalized pyrroles / S. Madabhushi, V. S. Vangipuram, K. K. R. Mallu, N. Chinthala, C. R. Beeram // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – P. 1413–1416.
652. Wang, H.-Y. Carbon–carbon bond formation and pyrrole synthesis via the [3,3] sigmatropic rearrangement of *O*-vinyl oxime ethers / H.-Y. Wang, D. S. Mueller, R. M. Sachwani, H. N. Londino, L. L. Anderson // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 2290–2293.
653. Wang, H.-Y. Regioselective synthesis of 2,3,4- or 2,3,5-trisubstituted pyrroles via [3,3] or [1,3] rearrangements of *O*-vinyl oximes / H.-Y. Wang, D. S. Mueller, R. M. Sachwani, R. Kapadia, H. N. Londino, L. L. Anderson // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 3203–3221.
654. Fritz, H. Synthese von pyrrolinonen aus acyl-enhydrazinen / H. Fritz, P. Uhrhan // *Tetrahedron Lett.* – 1971. – V. 12. – P. 4183–4184.
655. Fritz, H. Synthese von 5-oxo-pyrrolinen aus acyl-enhydrazinen / H. Fritz, P. Uhrhan // *Liebigs Ann. Chem.* – 1972. – V. 763. – P. 198–207.
656. Bardakos, V. Enhydrazine, 10. Einige aliphatische enhydrazone / V. Bardakos, W. Sucrow, A. Fehlauer // *Chem. Ber.* – 1975. – V. 108. – P. 2161–2170.
657. Sucrow, W. Enhydrazine, 15. Zwei enhydrazone des formaldehyds / W. Sucrow, K.-P. Grosz // *Chem. Ber.* – 1976. – V. 109. – P. 2154–2158.
658. Rivero, M. R. Copper-catalyzed vinylation of hydrazides. A regioselective entry to highly substituted pyrroles / M. R. Rivero, S. L. Buchwald // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 973–976.
659. Zhou, C. A copper-catalyzed coupling reaction of vinyl halides and carbazates: application in the assembly of polysubstituted pyrroles / C. Zhou, D. Ma // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 3085–3088.
660. Ferraz, H. M. C. A new and efficient approach to cyclic  $\beta$ -enamino esters and  $\beta$ -enamino ketones by iodine-promoted cyclization / H. M. C. Ferraz, E. O. de Oliveira, M. E. Payret-Arrúa, C. A. Brandt // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – P. 7357–7359.
661. Белов, Г. М. Реакция карбоаминирования, катализируемая палладием, в синтезе азотсодержащих гетероциклов / Г. М. Белов, Д. С. Белов, А. В. Куркин, М. А. Юровская // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2012. – Т. 535. – С. 78–86.
662. Zhang, Z. Facile access to pyrroles from amino acids via an aza-Wacker cyclization / Z. Zhang, J. Zhang, J. Tan, Z. Wang // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – P. 5180–5182.
663. Tanyeli, C. One-pot synthesis of *N*-substituted 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydroindole derivatives / C. Tanyeli, I. M. Akhmedov, E. Y. Yazıcıoğlu // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 9627–9629.
664. Pan, Y. Synthesis of pyrroles via copper-catalyzed coupling of amines with bromoenones / Y. Pan, H. Lu, Y. Fang, X. Fang, L. Chen, J. Qian, J. Wang, C. Li // *Synthesis.* – 2007. – P. 1242–1246.

665. Arcadi, A. Sequential addition/elimination/annulation reactions of 4-pentynones with benzylamine and ammonia / A. Arcadi, E. Rossi // *Synlett.* – 1997. – P. 667–668.
666. Arcadi, A. Synthesis of functionalised furans and pyrroles through annulation reactions of 4-pentynones / A. Arcadi, E. Rossi // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – P. 15253–15272.
667. Harrison, T. J. Pyrrole synthesis catalyzed by AgOTf or cationic Au(I) complexes / T. J. Harrison, J. A. Kozak, M. Corbella-Pané, G. R. Dake // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 4525–4529.
668. Mori, M. Synthesis of heterocycles from molecular nitrogen as a nitrogen source / M. Mori // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – V. 37. – P. 623–630.
669. Akashi, M. Synthesis of tetrahydroindole derivatives using titanium-nitrogen complexes derived from molecular nitrogen / M. Akashi, M. Nishida, M. Mori // *Chem. Lett.* – 1999. – V. 28. – P. 465–466.
670. Utimoto, K. Palladium catalyzed synthesis of heterocycles / K. Utimoto // *Pure Appl. Chem.* – 1983. – V. 55. – P. 1845–1852.
671. Cook, S. The synthesis of heteroaromatic prostacyclin analogues *via* keto alkyne cyclisation / S. Cook, D. Henderson, K. A. Richardson, R. J. K. Taylor, J. Saunders, P. G. Strange // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1987. – P. 1825–1831.
672. Liu, X.-t. One-pot highly efficient synthesis of substituted pyrroles and *N*-bridgehead pyrroles by zinc-catalyzed multicomponent reaction / X.-t. Liu, L. Hao, M. Lin, L. Chen, Z.-p. Zhan // *Org. Biomol. Chem.* – 2010. – V. 8. – P. 3064–3072.
673. Lin, M. A novel indium-catalyzed three-component reaction: general and efficient one-pot synthesis of substituted pyrroles / M. Lin, L. Hao, R.-d. Ma, Z.-p. Zhan // *Synlett.* – 2010. – P. 2345–2351.
674. Gorin, D. J. Gold(I)-catalyzed intramolecular acetylenic Schmidt reaction / D. J. Gorin, N. R. Davis, F. D. Toste // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 11260–11261.
675. Hiroya, K. Cyclization reactions of homopropargyl azide derivatives catalyzed by PtCl<sub>4</sub> in ethanol solution: synthesis of functionalized pyrrole derivatives / K. Hiroya, S. Matsumoto, M. Ashikawa, K. Ogiwara, T. Sakamoto // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – P. 5349–5352.
676. Wyřębek, P. Microwave-assisted zinc chloride-catalyzed synthesis of substituted pyrroles from homopropargyl azides / P. Wyřębek, A. Sniady, N. Bewick, Y. Li, A. Mikus, K. A. Wheeler, R. Dembinski // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – P. 1268–1275.
677. Yamamoto, H. An efficient pyrrole synthesis via silaphenylmercuric triflate catalyzed cyclization of homopropargyl azides / H. Yamamoto, I. Sasaki, M. Mitsutake, A. Karasudani, H. Imagawa, M. Nishizawa // *Synlett.* – 2011. – P. 2815–2818.

678. Patterson, J. M. Pyrolysis products of cycloalkano[*a*]pyrroles / J. M. Patterson, S. Soedigdo // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32. – P. 2969–2972.
679. Kakushima, M. Regioselective synthesis of acylpyrroles / M. Kakushima, P. Hamel, R. Frenette, J. Rokach // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 3214–3219.
680. Murakami, Y. The Friedel-Crafts acylation of ethyl pyrrole-2-carboxylate. Scope, limitations, and application to synthesis of 7-substituted indoles / Y. Murakami, M. Tani, T. Ariyasu, C. Nishiyama, T. Watanabe, Y. Yokoyama // *Heterocycles.* – 1988. – V. 27. – P. 1855–1860.
681. Tani, M. New strategy for indole synthesis from ethyl pyrrole-2-carboxylate (Synthetic studies on indoles and related compounds. XXXIX) / M. Tani, T. Ariyasu, M. Ohtsuka, T. Koga, Y. Ogawa, Y. Yokoyama, Y. Murakami // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – V. 44. – P. 55–61.
682. Adamczyk, M. Bone collagen cross-links: a convergent synthesis of (+)-deoxypyrrrololine / M. Adamczyk, D. D. Johnson, R. E. Reddy // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – P. 11–19.
683. Angle, S. R. Formation of carbon-carbon bonds via quinone methide-initiated cyclization reactions / S. R. Angle, D. O. Arnaiz, J. P. Boyce, R. P. Frutos, M. S. Louie, H. L. Mattson-Arnaiz, J. D. Rainier, K. D. Turnbull, W. Yang // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 6322–6337.
684. Zhao, Y. The conversion of a pyrrole trimer derivative into a 4,5,6,7-tetrahydro-4-(pyrrol-2-yl)indol-7-yltosylaminoindole / Y. Zhao, M. Helliwell, J. A. Joule // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2000. – V. C56. – P. 714–715.
685. Bergauer, M. Practical ex-chiral-pool methodology for the synthesis of dopaminergic tetrahydroindoles / M. Bergauer, H. Hübner, P. Gmeiner // *Tetrahedron.* – 2004. – V. 60. – P. 1197–1204.
686. Zhang, J.-W. Enantioselective synthesis of 4,5,6,7-tetrahydroindoles *via* olefin cross-metathesis/intramolecular Friedel–Crafts alkylation reaction of pyrroles / J.-W. Zhang, X.-W. Liu, Q. Gu, X.-X. Shi, S.-L. You // *Org. Chem. Front.* – 2015. – V. 2. – P. 476–480.
687. Oikawa, Y. Cyclization of  $\beta$ -keto sulfoxides. V. New synthetic method for condensed heterocycles, carbazoles, indoles, and benzothiophenes, based on acid-catalyzed cyclization of  $\beta$ -keto sulfoxides / Y. Oikawa, O. Yonemitsu // *J. Org. Chem.* – 1976. – V. 41. – P. 1118–1124.
688. Oikawa, Y. Reactions and synthetic applications of  $\beta$ -ketosulfoxides VIII. Synthesis of 1,1-dimethylthio-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-2-ones and their 1,2-carbonyl transposition / Y. Oikawa, O. Yonemitsu // *Heterocycles.* – 1977. – V. 8. – P. 307–312.
689. Trost, B. M. Thionium ions as reactive carbonyl equivalents in cyclization reactions / B. M. Trost, M. Reiffen, M. Crimmin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – V. 101. – P. 257–259.
690. Takahata, H. Synthesis in the diazasteroid group. XII. Syntheses of the 10,17-diazasteroid and 10-aza-17-thiasteroid systems / H. Takahata, M. Hara, A. Tomiguchi, T. Yamazaki, R. N. Castle // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – V. 17. – P. 403–404.

691. Artis, D. R. Oxidative radical cyclization of ( $\omega$ -iodoalkyl)indoles and pyrroles. Synthesis of (-)-monomorine and three diastereomers / D. R. Artis, I.-S. Cho, S. Jaime-Figueroa, J. M. Muchowski // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 2456–2466.
692. New, D. G. Intramolecular anodic olefin coupling reactions and the use of electron-rich aryl rings / D. G. New, Z. Tesfai, K. D. Moeller // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 1578–1598.
693. Fagan, M. A. A new approach to the core of roseophilin / M. A. Fagan, D. W. Knight // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 6117–6120.
694. Conrad, J. C. Enantioselective  $\alpha$ -arylation of aldehydes via organo-SOMO catalysis. An ortho-selective arylation reaction based on an open-shell pathway / J. C. Conrad, J. Kong, B. N. Laforteza, D. W. C. MacMillan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – P. 11640–11641.
695. Jones, R. A. Pyrrole studies. 22. [ $4\pi + 2\pi$ ] Cycloaddition reactions with vinylpyrroles / R. A. Jones, M. T. P. Marriott, W. P. Rosenthal, J. S. Arques // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – P. 4515–4519.
696. Chou, T.-S. An efficient approach toward 2,3-dimethylene pyrroles. Preparation and reactions of pyrrolo-3-sulfolenes / T.-S. Chou, R.-C. Chang // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1992. – P. 549–551.
697. Leusink, F. R. Generation of 2,3-dimethylene-2,3-dihydropyrrole derivatives; intermediates in intra- and inter-molecular Diels–Alder reactions / F. R. Leusink, R. ten Have, K. J. van den Berg, A. M. van Leusen // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1992. – P. 1401–1402.
698. Kim, H. H. Synthesis of 6-alkoxy-3-(1-hydroxyalkyl)-5-nitro-4,5,6,7-tetrahydroindole-4-carboxylates / H. H. Kim, Y. M. Goo, Y. Y. Lee // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 1999. – V. 20. – P. 929–934.
699. Soares, M. I. L. Flash vacuum pyrolysis of 2,2-dioxo-1*H*,3*H*-pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles and 2-vinyl-1*H*-pyrroles / M. I. L. Soares, S. M. M. Lopes, P. F. Cruz, R. M. M. Brito, T. M. V. D. Pinho e Melo // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – P. 9745–9753.
700. Guo, T. Palladium-catalyzed oxidative annulation of *in situ* generated enones to pyrroles: a concise route to functionalized indoles / T. Guo, Q. Jiang, Z. Yu // *Org. Chem. Front.* – 2015. – V. 2. – P. 1361–1365.
701. Berger, J. G. Cycloalkapyrrolones via decarboxylative ring closure of pyrrole-3-alkanoic acids and derivatives / J. G. Berger, S. R. Teller, I. J. Pachter // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – P. 3122–3126.
702. Yokoyama, Y. Synthetic studies of indoles and related compounds. XXVIII. Intramolecular vinylation of pyrrole derivatives using palladium: a new synthetic method for substituted indoles / Y. Yokoyama, H. Suzuki, S. Matsumoto, Y. Sunaga, M. Tani, Y. Murakami // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – V. 39. – P. 2830–2836.

703. Cuevas-Yañeza, E. Rhodium(II) catalyzed intramolecular insertion of carbenoids derived from 2-pyrrolyl and 3-indolyl  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -ketoesters and  $\alpha$ -diazoketones / E. Cuevas-Yañeza, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza // *Tetrahedron*. – 2004. – V. 60. – P. 1505–1511.
704. Welch, K. D. Michael–aldol ring closures with dihapto-coordinated pyrrole complexes and the synthesis of tetrahydroindole cores / K. D. Welch, D. P. Harrison, M. Sabat, E. Z. Hejazi, B. T. Parr, M. G. Fanelli, N. A. Gianfrancesco, D. S. Nagra, W. H. Myers, W. D. Harman // *Organometallics*. – 2009. – V. 28. – P. 5960–5967.
705. Zhuo, C.-X. Enantioselective functionalization of indoles and pyrroles via an in situ-formed spiro intermediate / C.-X. Zhuo, Q.-F. Wu, Q. Zhao, Q.-L. Xu, S.-L. You // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 8169–8172.
706. Zhuo, C.-X. Enantioselective synthesis of pyrrole-based spiro- and polycyclic derivatives by iridium-catalyzed asymmetric allylic dearomatization and controllable migration reactions / C.-X. Zhuo, Q. Cheng, W.-B. Liu, Q. Zhao, S.-L. You // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – P. 8475–8479.
707. O'Brien, S. 892. The reduction of indole and carbazole by metal-ammonia solutions / S. O'Brien, D. C. C. Smith // *J. Chem. Soc.* – 1960. – P. 4609–4612.
708. Remers, W. A. Ring selectivity in the reduction of certain indoles and quinolines by lithium and methanol in liquid ammonia / W. A. Remers, G. J. Gibs, C. Pidacks, M. J. Weiss // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – P. 5513–5514.
709. Remers, W. A. Reduction of nitrogen heterocycles by lithium in liquid ammonia. III. Indoles and quinolines / W. A. Remers, G. J. Gibs, C. Pidacks, M. J. Weiss // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36. – P. 279–284.
710. Remers, W. A. Preparations and reactions of 6-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline and 5-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole / W. A. Remers, G. J. Gibs, M. J. Weiss // *J. Heterocycl. Chem.* – 1971. – V. 8. – P. 1083–1085.
711. Young, D. V. Selective hydrogenation of an aromatic ring in a nitro compound / D. V. Young, H. R. Snyder // *J. Am. Chem. Soc.* – 1961. – V. 83. – P. 3160–3161.
712. McComas, C. C. Reduction of the indole ring system: synthesis of 4,5,6,7-tetrahydroindoles / C. C. McComas, D. L. Van Vranken // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 8039–8043.
713. Boekelheide, V. The synthesis of 1,2-benzo-7,8-(2',3'-indolo)-tetrahydroquinolizine / V. Boekelheide, C.-t. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 1952. – V. 74. – P. 4920–4923.
714. Kissman, H. M. The use of various aminomalonates in the synthesis of  $\alpha$ -substituted tryptophans / H. M. Kissman, B. Witkop // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – V. 75. – P. 1967–1974.

715. Braun, J. v. Katalytische hydrierungen unter druck bei gegenwart von nickelsalzen, VIII.: Verbindungen der indol-reihe / J. v. Braun, O. Bayer, G. Blessing // Ber. Dtsch. Chem. Ges. A. – 1924. – V. 57. – P. 392–403.
716. Komai, T. Reduction of ethyl indoxylate. I. Catalytic reduction of acetyl derivatives of ethyl indoxylate / T. Komai // Pharm. Bull. – 1956. – V. 4. – P. 261–266.
717. Teuber, H.-J. Hydrierungsversuche an 5-methoxy-indol / H.-J. Teuber, G. Schmitt // Chem. Ber. – 1969. – V. 102. – P. 713–716.
718. Peters, B. K. Enantio- and regioselective Ir-catalyzed hydrogenation of di- and trisubstituted cycloalkenes / B. K. Peters, J. Liu, C. Margarita, W. Rabten, S. Kerdphon, A. Orebom, T. Morsch, P. G. Andersson // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V. 138. – P. 11930–11935.
719. Cui, Y. The effect of substitution on the utility of piperidines and octahydroindoles for reversible hydrogen storage / Y. Cui, S. Kwok, A. Bucholtz, B. Davis, R. A. Whitney, P. G. Jessop // New J. Chem. – 2008. – V. 32. – P. 1027–1037.
720. Clarisse, D. Hexafluoroisopropanol: a powerful solvent for the hydrogenation of indole derivatives. Selective access to tetrahydroindoles or *cis*-fused octahydroindoles / D. Clarisse, B. Fenet, F. Fache // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10. – P. 6587–6594.
721. Bachrach, M. Understanding the hydrodenitrogenation of heteroaromatics on a molecular level / M. Bachrach, T. J. Marks, J. M. Notestein // ACS Catal. – 2016. – V. 6. – P. 1455–1476.
722. Ji, P. Single-site cobalt catalysts at new  $Zr_8(\mu_2-O)_8(\mu_2-OH)_4$  metal-organic framework nodes for highly active hydrogenation of alkenes, imines, carbonyls, and heterocycles / P. Ji, K. Manna, Z. Lin, A. Urban, F. X. Greene, G. Lan, W. Lin // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V. 138. – P. 12234–12242.
723. Belov, D. S. Highly stereoselective and scalable synthesis of *trans*-fused octahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-4(1*H*)-ones via the aza-Cope–Mannich rearrangement in racemic and enantiopure forms / D. S. Belov, E. R. Lukyanenko, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – P. 10125–10134.
724. Belov, D. S. Synthesis of (3*RS*,3*aSR*,8*aSR*)-3-phenyloctahydrocyclohepta[*b*]pyrrol-4(1*H*)-one via the aza-Cope–Mannich rearrangement / D. S. Belov, E. R. Lukyanenko, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya // Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – P. 9214–9218.
725. Chini, M. Metal salts as new catalysts for mild and efficient aminolysis of oxiranes / M. Chini, P. Crotti, F. Macchia // Tetrahedron Lett. – 1990. – V. 31. – P. 4661–4664.
726. Gulevich, A. V. Transition metal-mediated synthesis of monocyclic aromatic heterocycles / A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan // Chem. Rev. – 2013. – V. 113. – P. 3084–3213.

727. Knight, D. W. On the formation of  $\beta$ -hydroxy-dihydropyrroles from metal-catalysed cyclisations of  $\gamma$ -ynyl- $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -amino esters / D. W. Knight, C. M. Sharland // *Synlett.* – 2004. – P. 119–121.
728. Chen, L. A new approach to pyrrolocoumarin derivatives by palladium-catalyzed reactions: expedient construction of polycyclic lamellarin scaffold / L. Chen, M.-H. Xu // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351. – P. 2005–2012.
729. Gabriele, B. A simple and convenient synthesis of substituted furans and pyrroles by  $\text{CuCl}_2$ -catalyzed heterocyclodehydration of 3-yne-1,2-diols and N-Boc- or N-tosyl-1-amino-3-yn-2-ols / B. Gabriele, P. Plastina, M. V. Vetere, L. Veltri, R. Mancuso, G. Salerno // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 3565–3567.
730. Yada, Y. Ruthenium-catalyzed intramolecular cyclization of 3-butyne-1,2-diols into furans / Y. Yada, Y. Miyake, Y. Nishibayashi // *Organometallics.* – 2008. – V. 27. – P. 3614–3617.
731. Utimoto, K. Palladium-catalyzed synthesis of pyrroles / K. Utimoto, H. Miwa, H. Nozaki // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – V. 22. – P. 4277–4278.
732. Trost, B. M. An atom-economic synthesis of nitrogen heterocycles from alkynes / B. M. Trost, J.-P. Lumb, J. M. Azzarelli // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 740–743.
733. Gabriele, B. A palladium iodide-catalyzed carbonylative approach to functionalized pyrrole derivatives / B. Gabriele, L. Veltri, R. Mancuso, G. Salerno, S. Maggi, B. M. Aresta // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 4005–4016.
734. Rossom, W. V. New synthesis of unsymmetrically-substituted 2,5-diarylpyrroles from homopropargyl sulfonamides / W. V. Rossom, Y. Matsushita, K. Ariga, J. P. Hill // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 4897–4900.
735. Agarwal, S. A novel pyrrole synthesis / S. Agarwal, H.-J. Knölker // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V. 2. – P. 3060–3062.
736. Davies, P. W. Counterion effects in a gold-catalyzed synthesis of pyrroles from alkynyl aziridines / P. W. Davies, N. Martin // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 2293–2296.
737. Davies, P. W. An efficient and selective synthesis of 2,5-substituted pyrroles by gold-catalysed ring expansion of alkynyl aziridines / P. W. Davies, N. Martin // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – P. 159–164.
738. Aponick, A. An extremely facile synthesis of furans, pyrroles, and thiophenes by the dehydrative cyclization of propargyl alcohols / A. Aponick, C.-Y. Li, J. Malinge, E. F. Marques // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 4624–4627.
739. Egi, M. Cationic gold(I)-mediated intramolecular cyclization of 3-alkyne-1,2-diols and 1-amino-3-alkyn-2-ols: a practical route to furans and pyrroles / M. Egi, K. Azechi, S. Akai // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 5002–5005.

740. Chen, D.-D. A facile and regioselective synthesis of 2,5-disubstituted pyrroles via gold-catalyzed cycloisomerization of acetylenylaziridines / D.-D. Chen, X.-L. Hou, L.-X. Dai // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 6944–6946.
741. Du, X. Gold-catalyzed cyclization of alkynylaziridines as an efficient approach toward functionalized *N*-phth pyrroles / X. Du, X. Xie, Y. Liu // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – P. 510–513.
742. Sharland, C. M. An efficient and general synthesis of pyrroles / C. M. Sharland, J. Singkhonrat, M. NajeebUllah, S. J. Hayes, D. W. Knight, D. G. Dunford // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 2320–2323.
743. Kim, J. H. Synthesis of 1,2,5- and 1,2,3,5-substituted pyrroles from substituted aziridines via Ag(I)-catalyzed intramolecular cyclization / J. H. Kim, S. B. Lee, W. K. Lee, D.-H. Yoon, H.-J. Ha // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – P. 3553–3558.
744. Yoshida, M. Syntheses of substituted furans and pyrroles by platinum-catalyzed cyclizations of propargylic oxiranes and aziridines in aqueous media / M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Shishido // *Synthesis.* – 2009. – P. 2454–2466.
745. Ko, E. Pyrrole-based scaffolds for turn mimics / E. Ko, K. Burgess // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 980–983.
746. Gouault, N. Synthesis of substituted pyrrolin-4-ones from amino acids in mild conditions via a gold-catalyzed approach / N. Gouault, M. Le Roch, C. Cornée, M. David, P. Uriac // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 5614–5617.
747. Zhao, X. Au(I)-catalyzed rearrangement reaction of propargylic aziridine: synthesis of trisubstituted and cycloalkene-fused pyrroles / X. Zhao, E. Zhang, Y.-Q. Tu, Y.-Q. Zhang, D.-Y. Yuan, K. Cao, C.-A. Fan, F.-M. Zhang // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 4002–4004.
748. Teo, W. T. Gold-catalyzed domino aminocyclization/1,3-sulfonyl migration of *N*-substituted *N*-sulfonyl-aminobut-3-yn-2-ols to 1-substituted 3-sulfonyl-1*H*-pyrroles / W. T. Teo, W. Rao, M. J. Koh, P. W. H. Chan // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 7508–7517.
749. Minkler, S. R. K. Leveraging the micellar effect: gold-catalyzed dehydrative cyclizations in water at room temperature / S. R. K. Minkler, N. A. Isley, D. J. Lippincott, N. Krause, B. H. Lipshutz // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 724–726.
750. Ueda, H. Autotandem catalysis: synthesis of pyrroles by gold-catalyzed cascade reaction / H. Ueda, M. Yamaguchi, H. Kameya, K. Sugimoto, H. Tokuyama // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 4948–4951.
751. Overhand, M. A concise synthesis of the antifungal agent (+)-preussin / M. Overhand, S. M. Hecht // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 4721–4722.

752. Sonogashira, K. Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with  $sp^2$ -carbon halides / K. Sonogashira // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 653. – P. 46–49.
753. Doucet, H. Palladium-based catalytic systems for the synthesis of conjugated enynes by Sonogashira reactions and related alkynylations / H. Doucet, J.-C. Hierso // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 834–871.
754. Chinchilla, R. The Sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry / R. Chinchilla, C. Nájera // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – P. 874–922.
755. Chinchilla, R. Recent advances in Sonogashira reactions / R. Chinchilla, C. Nájera // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 5084–5121.
756. Karak, M. Recent mechanistic developments and next generation catalysts for the Sonogashira coupling reaction / M. Karak, L. C. A. Barbosa, G. C. Hargaden // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 53442–53466.
757. Trost, B. M. New rules of selectivity: allylic alkylations catalyzed by palladium / B. M. Trost // *Acc. Chem. Res.* – 1980. – V. 13. – P. 385–393.
758. Tsuji, J. New general synthetic methods involving  $\pi$ -allylpalladium complexes as intermediates and neutral reaction conditions / J. Tsuji // *Tetrahedron.* – 1986. – V. 42. – P. 4361–4401.
759. Trost, B. M. Asymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations / B. M. Trost, D. L. Van Vranken // *Chem. Rev.* – 1996. – V. 96. – P. 395–422.
760. Trost, B. M. Asymmetric transition-metal-catalyzed allylic alkylations: applications in total synthesis / B. M. Trost, M. L. Crawley // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – P. 2921–2944.
761. Negishi, E. A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling / E. Negishi // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 653. – P. 34–40.
762. Nicolaou, K. C. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis / K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – P. 4442–4489.
763. Johansson Seechurn, C. C. C. Palladium-catalyzed cross-coupling: a historical contextual perspective to the 2010 Nobel Prize / C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 5062–5085.
764. Beletskaya, I. P. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis / I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – P. 3009–3066.
765. Felpin, F.-X. Recent advances in the Heck–Matsuda reaction in heterocyclic chemistry / F.-X. Felpin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – P. 2815–2831.
766. Knappe, C. E. I. 35 years of palladium-catalyzed cross-coupling with Grignard reagents: how far have we come? / C. E. I. Knappe, A. Jacobi von Wangelin // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 4948–4962.

767. Heravi, M. M. Recent advances in Kumada-Tamao-Corriu cross-coupling reaction catalyzed by different ligands / M. M. Heravi, P. Hajiabbasi // *Monatsh. Chem.* – 2012. – V. 143. – P. 1575–1592.
768. Li, W.-N. Kumada–Tamao–Corriu cross-coupling reaction of O-based electrophiles with Grignard reagents via C–O bond activation / W.-N. Li, Z.-L. Wang // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – P. 25565–25575.
769. Negishi, E. Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation / E. Negishi // *Acc. Chem. Res.* – 1982. – V. 15. – P. 340–348.
770. Haas, D. Recent developments in Negishi cross-coupling reactions / D. Haas, J. M. Hammann, R. Greiner, P. Knochel // *ACS Catal.* – 2016. – V. 6. – P. 1540–1552.
771. Stille, J. K. The palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organotin reagents with organic electrophiles / J. K. Stille // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1986. – V. 25. – P. 508–524.
772. Espinet, P. The mechanisms of the Stille reaction / P. Espinet, A. M. Echavarren // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 4704–4734.
773. Cordovilla, C. The Stille reaction, 38 years later / C. Cordovilla, C. Bartolomé, J. M. Martínez-Illarduya, P. Espinet // *ACS Catal.* – 2015. – V. 5. – P. 3040–3053.
774. Miyaura, N. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // *Chem. Rev.* – 1995. – V. 95. – P. 2457–2483.
775. Kotha, S. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis / S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – P. 9633–9695.
776. Hiyama, T. How I came across the silicon-based cross-coupling reaction / T. Hiyama // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 653. – P. 58–61.
777. Denmark, S. E. Design and implementation of new, silicon-based, cross-coupling reactions: importance of silicon–oxygen bonds / S. E. Denmark, R. F. Sweis // *Acc. Chem. Res.* – 2002. – V. 35. – P. 835–846.
778. Denmark, S. E. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organosilanols and their salts: practical alternatives to boron- and tin-based methods / S. E. Denmark, C. S. Regens // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – P. 1486–1499.
779. Muci, A. R. Practical palladium catalysts for C–N and C–O bond formation / A. R. Muci, S. L. Buchwald // *Top. Curr. Chem.* – 2002. – V. 219. – P. 131–209.
780. Surry, D. S. Biaryl phosphane ligands in palladium-catalyzed amination / D. S. Surry, S. L. Buchwald // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 6338–6361.
781. Surry, D. S. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide / D. S. Surry, S. L. Buchwald // *Chem. Sci.* – 2011. – V. 2. – P. 27–50.
782. Hartwig, J. F. Evolution of a fourth generation catalyst for the amination and thioetherification of aryl halides / J. F. Hartwig // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – V. 41. – P. 1534–1544.

783. Tokuyama, H. A novel ketone synthesis by a palladium-catalyzed reaction of thiol esters and organozinc reagents / H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – P. 3189–3192.
784. Mori, Y. A practical synthesis of multifunctional ketones through the Fukuyama coupling reaction / Y. Mori, M. Seki // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – V. 349. – P. 2027–2038.
785. Liebeskind, L. S. Thiol ester–boronic acid coupling. A mechanistically unprecedented and general ketone synthesis / L. S. Liebeskind, J. Srogl // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – P. 11260–11261.
786. Prokopcová, H. The Liebeskind–Srogl C–C cross-coupling reaction / H. Prokopcová, C. O. Kappe // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 2276–2286.
787. Modha, S. G. Transition metal-catalyzed C–C bond formation *via* C–S bond cleavage: an overview / S. G. Modha, V. P. Mehta, E. V. Van der Eycken // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42. – P. 5042–5055.
788. Hegedus, L. S. Transition metals in the synthesis and functionalization of indoles [new synthesis methods (72)] / L. S. Hegedus // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1988. – V. 27. – P. 1113–1126.
789. Cacchi, S. Synthesis and functionalization of indoles through palladium-catalyzed reactions / S. Cacchi, G. Fabrizi // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 2873–2920.
790. Zeni, G. Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed oxidative addition / G. Zeni, R. C. Larock // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 106. – P. 4644–4680.
791. Mori, M. The reactions and syntheses with organometallic compounds. V. a new synthesis of indoles and isoquinolines by intramolecular palladium-catalyzed reactions of aryl halides with olefinic bonds / M. Mori, K. Chiba, Y. Ban // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18. – P. 1037–1040.
792. Herraiz-Cobo, J. Chapter one – the Larock reaction in the synthesis of heterocyclic compounds / J. Herraiz-Cobo, F. Albericio, M. Álvarez // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2015. – V. 116. – P. 1–35.
793. Wolfe, J. P. Palladium-catalyzed carboetherification and carboamination reactions of  $\gamma$ -hydroxy- and  $\gamma$ -aminoalkenes for the synthesis of tetrahydrofurans and pyrrolidines / J. P. Wolfe // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 571–582.
794. Wolfe, J. P. Stereoselective synthesis of saturated heterocycles via palladium-catalyzed alkene carboetherification and carboamination reactions / J. P. Wolfe // *Synlett.* – 2008. – P. 2913–2937.
795. Schultz, D. M. Recent developments in palladium-catalyzed alkene aminoarylation reactions for the synthesis of nitrogen heterocycles / D. M. Schultz, J. P. Wolfe // *Synthesis.* – 2012. – P. 351–361.
796. Castro, C. E. Substitutions by ligands of low valent transition metals. A preparation of tolanes and heterocyclics from aryl iodides and cuprous acetylides / C. E. Castro, R. D. Stephens // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – P. 2163.

797. Stephens, R. D. The substitution of aryl iodides with cuprous acetylides. A synthesis of tolans and heterocyclics / R. D. Stephens, C. E. Castro // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – P. 3313–3315.
798. Burdon, J. Reactions of organocopper compounds with halogeno-olefins / J. Burdon, P. L. Coe, C. R. March, J. C. Tatlow // *Chem. Commun. (London)*. – 1967. – P. 1259–1260.
799. Sonogashira, K. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines / K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – V. 16. – P. 4467–4470.
800. Cassar, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes / L. Cassar // *J. Organomet. Chem.* – 1975. – V. 93. – P. 253–257.
801. Dieck, H. A. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives / H. A. Dieck, F. R. Heck // *J. Organomet. Chem.* – 1975. – V. 93. – P. 259–263.
802. Nicolaou, K. C. Classics in total synthesis: targets, strategies, methods / K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen. – Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 1996. – 821 p.
803. Nicolaou, K. C. Chemistry and biology of the enediyne anticancer antibiotics / K. C. Nicolaou, W.-M. Dai // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1991. – V. 30. – P. 1387–1416.
804. Nicolaou, K. C. Molecular design, chemical synthesis, and biological action of enediynes / K. C. Nicolaou, A. L. Smith // *Acc. Chem. Res.* – 1992. – V. 25. – P. 497–503.
805. Magnus, P. Synthesis of a remarkably stable bicyclo[7.3.1]diynene esperamicin A<sub>1</sub>/calicheamicin  $\gamma$  system. Structural requirements for facile formation of a 1,4-diyl / P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – P. 6921–6923.
806. Smith, A. L. Total synthesis of calicheamicin  $\gamma_1^1$ . 2. Development of an enantioselective route to (–)-calicheamicinone / A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C. K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – P. 7612–7624.
807. Porco Jr., J. A. Transannular Diels-Alder route to systems related to dynemicin A / J. A. Porco Jr., F. J. Schoenen, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – P. 7410–7411.
808. Nicolaou, K. C. Synthesis and chemistry of dynemicin A models / K. C. Nicolaou, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, C. K. Hwang // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – P. 3106–3114.
809. Shair, M. D. The total synthesis of dynemicin A leading to development of a fully contained bioreductively activated enediyne prodrug / M. D. Shair, T. Y. Yoon, K. K. Mosny, T. C. Chou, S. J. Danishefsky // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – P. 9509–9525.
810. Sato, I. Efficient synthesis of a carbocyclic core moiety with the stereochemistry of the C-1027 chromophore / I. Sato, Y. Akahori, K. Iida, M. Hiramata // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 5135–5138.

811. Sato, I. New synthetic route to the highly strained cores of C-1027 and neocarzinostatin chromophores / I. Sato, K. Toyama, T. Kikuchi, M. Hirama // *Synlett.* – 1998. – P. 1308–1310.
812. Inoue, M. Synthesis of the C-1027 chromophore framework through atropselective macrolactonization / M. Inoue, T. Sasaki, S. Hatano, M. Hirama // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 6500–6505.
813. Kobayashi, S. The first total synthesis of N1999-A2: absolute stereochemistry and stereochemical implications into DNA cleavage / S. Kobayashi, S. Ashizawa, Y. Takahashi, Y. Sugiura, M. Nagaoka, M. J. Lear, M. Hirama // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – P. 11294–11295.
814. Ji, N. Enantioselective synthesis of N1999A2 / N. Ji, H. O'Dowd, B. M. Rosen, A. G. Myers // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – P. 14825–14827.
815. Ren, F. Kedarcidin chromophore: synthesis of its proposed structure and evidence for a stereochemical revision / F. Ren, P. C. Hogan, A. J. Anderson, A. G. Myers // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 5381–5383.
816. Komano, K. Total synthesis of the maduropeptin chromophore aglycon / K. Komano, S. Shimamura, M. Inoue, M. Hirama // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 14184–14186.
817. Nicolaou, K. C. A general and stereocontrolled total synthesis of leukotriene B<sub>4</sub> and analogs / K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, R. E. Dolle, B. D. Harris // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – V. 106. – P. 3548–3551.
818. Nicolaou, K. C. Lipoxins and related eicosanoids: biosynthesis, biological properties, and chemical synthesis / K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petasis, C. N. Serhan // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1991. – V. 30. – P. 1100–1116.
819. Furuichi, N. Highly efficient stereocontrolled total synthesis of the polyfunctional carotenoid peridinin / N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, H. Mori, S. Katsumura // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 1023–1026.
820. Furuichi, N. Stereocontrolled total synthesis of a polyfunctional carotenoid, peridinin / N. Furuichi, H. Hara, T. Osaki, M. Nakano, H. Mori, S. Katsumura // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 7949–7959.
821. Nicolaou, K. C. Total synthesis of sporolide B / K. C. Nicolaou, Y. Tang, J. Wang // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 3449–3453.
822. Kobayashi, S. Investigation of the total synthesis of N1999-A2: implication of stereochemistry / S. Kobayashi, R. S. Reddy, Y. Sugiura, D. Sasaki, N. Miyagawa, M. Hirama // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – V. 123. – P. 2887–2888.

823. Reddy, R. S. Palladium-catalyzed coupling of alkenyl iodides with ethynyl oxiranes: synthesis of epoxy enediyne core intermediates related to neocarzinostatin chromophore / R. S. Reddy, S. Iguchi, S. Kobayashi, M. Hirama // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 9335–9336.
824. Bertus, P. Synthesis of enynes related to neocarzinostatine using the new Pd/Ag catalyzed coupling reaction / P. Bertus, P. Pale // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – P. 8193–8196.
825. Bertus, P. Synthesis of enynes and epoxyenynes by coupling: use of a new set of catalysts based on Pd–Ag salts / P. Bertus, P. Pale // *J. Organomet. Chem.* – 1998. – V. 567. – P. 173–180.
826. Vaz, B. Total synthesis of peridinin and related C<sub>37</sub>-norcarotenoid butenolides / B. Vaz, M. Domínguez, R. Alvarez, A. R. de Lera // *Chem. – Eur. J.* – 2007. – V. 13. – P. 1273–1290.
827. Vaz, B. Stereoselective Stille coupling of enantiopure haloallenes and alkenylstannanes for the synthesis of allenyl carotenoids. Experimental and computational studies / B. Vaz, R. Pereira, M. Pérez, R. Álvarez, A. R. de Lera // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – P. 6534–6541.
828. Murakami, Y. Total synthesis of paracentrone, C<sub>31</sub>-allenic *apo*-carotenoid / Y. Murakami, M. Nakano, T. Shimofusa, N. Furuichia, S. Katsumura // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – P. 1372–1374.
829. Nishioka, Y. Stereocontrolled synthesis of paracentrone / Y. Nishioka, Y. Yano, N. Kinashi, N. Oku, Y. Toriyama, S. Katsumura, T. Shinada, K. Sakaguchi // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – P. 327–332.
830. Yamano, Y. Stereocontrolled first total syntheses of amarouciaxanthin A and B / Y. Yamano, M. V. Chary, A. Wada // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 5310–5313.
831. Bertus, P. Silver salts as new catalyst for coupling reactions; synthesis of epoxyenynes / P. Bertus, P. Pale // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 2019–2022.
832. Bertus, P. Evidence for the in situ formation of copper acetylides during Pd/Cu catalyzed synthesis of enynes: a new synthesis of allenynols / P. Bertus, F. Fécourt, C. Bauder, P. Pale // *New J. Chem.* – 2004. – V. 28. – P. 12–14.
833. Kleijn, H. Palladium(0)-catalysed conversion of  $\alpha$ -acetylenic epoxides into  $\alpha$ -allenic alcohols. Novel route to ( $\pm$ )-2,3-octadiene-5,7-diyne-1-ol, a metabolite from fungus *Cortinellus berkeleyanus* / H. Kleijn, J. Meijer, G. C. Overbeek, P. Vermeer // *Recl.: J. R. Neth. Chem. Soc.* – 1982. – V. 101. – P. 97–101.
834. Trost, B. M. Synthesis of 4-(dimethylphenylsilyl)buta-2,3-dien-1-ol and its use in alkylation / B. M. Trost, J. M. Tour // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – P. 484–486.
835. Alexakis, A. Diastereoselective syn or anti opening of propargylic epoxides. Synthesis of  $\alpha$ -allenic alcohols / A. Alexakis, I. Marek, P. Mangeney, J. F. Normant // *Tetrahedron.* – 1991. – V. 47. – P. 1677–1696.

836. Grandjean, D. A general access to optically pure epoxyalkynes: asymmetric synthesis of antifungal natural products / D. Grandjean, P. Pale, J. Chucho // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – P. 5225–5236.
837. Marshall, J. A. Stereoselective synthesis of 2,5-dihydrofurans by sequential  $S_N2'$  cleavage of alkynyl oxiranes and  $Ag^+$ -catalyzed cyclization of the allenylcarbinol products / J. A. Marshall, K. G. Pinney // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 7180–7184.
838. Piotti, M. E. Carbonylation of alkynyl epoxides: synthesis of 5-hydroxy-2,3-dienoate esters and 2,3-dihydrofuran-3-ol derivatives / M. E. Piotti, H. Alper // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 8484–8489.
839. Knight, J. G. Synthesis of  $\delta$ -lactones from 2-alkynyl epoxides and 4-alkynyl-1,3-dioxolane-2-ones by palladium catalyzed carbonylation and conjugate nucleophilic addition / J. G. Knight, S. W. Ainge, C. A. Baxter, T. P. Eastman, S. J. Harwood // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 2000. – P. 3188–3190.
840. Fürstner, A. Iron-catalyzed cross-coupling reactions: efficient synthesis of 2,3-allenol derivatives / A. Fürstner, M. Méndez // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2003. – V. 42. – P. 5355–5357.
841. Hoffmann-Röder, A. Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals / A. Hoffmann-Röder, N. Krause // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 1196–1216.
842. Kjellgren, J. Palladium pincer complex catalyzed stannyl and silyl transfer to propargylic substrates: synthetic scope and mechanism / J. Kjellgren, H. Sundén, K. J. Szabó // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 1787–1796.
843. Yoshida, M. Palladium-catalyzed coupling reaction of propargylic oxiranes with arylboronic acids in aqueous media / M. Yoshida, H. Ueda, M. Ihara // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 6705–6708.
844. Deutsch, C. Small but effective: copper hydride catalyzed synthesis of  $\alpha$ -hydroxyallenes / C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 1650–1653.
845. Yoshida, M. Palladium-catalyzed diastereoselective coupling of propargylic oxiranes with terminal alkynes / M. Yoshida, M. Hayashi, K. Shishido // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 1643–1646.
846. Miura, T. Stereoselective synthesis of  $\alpha$ -allenols by rhodium-catalyzed reaction of alkynyl oxiranes with arylboronic acids / T. Miura, M. Shimada, S-Y. Ku, T. Tamai, M. Murakami // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 7101–7103.
847. Poonoth, M. Stereoselective synthesis of conjugated bisallenols as precursors of novel bis(2,5-dihydrofuran) derivatives / M. Poonoth, N. Krause // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351. – P. 117–122.

848. Miura, T. Stereoselective synthesis of *syn*-configured  $\alpha$ -allenols by rhodium-catalyzed reaction of alkynyl oxiranes with arylboronic acids / T. Miura, M. Shimada, P. de Mendoza, C. Deutsch, N. Krause, M. Murakami // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 6050–6054.
849. Krause, N. Combined coinage metal catalysis for the synthesis of bioactive molecules / N. Krause, Ö. Aksin-Artok, V. Breker, C. Deutsch, B. Gockel, M. Poonoth, Y. Sawama, Y. Sawama, T. Sun, C. Winter // *Pure Appl. Chem.* – 2010. – V. 82. – P. 1529–1536.
850. Aksin-Artok, Ö. Combined rhodium/gold catalysis: from propargyloxiranes to 2,5-dihydrofurans in one pot / Ö. Aksin-Artok, N. Krause // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – P. 385–391.
851. Thiery, E. Reactivity versus stability of oxiranes under palladium-catalyzed reductive conditions / E. Thiery, J. Le Bras, J. Muzart // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 961–985.
852. Muzart, J. Pd-Mediated reactions of epoxides / J. Muzart // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – P. 4717–4741.
853. Garro-Helion, F. Mild and selective palladium(0)-catalyzed deallylation of allylic amines. Allylamine and diallylamine as very convenient ammonia equivalents for the synthesis of primary amines / F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibé // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 6109–6113.
854. Takahashi, Y. A novel palladium(0) complex; bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) / Y. Takahashi, T. Ito, S. Sakai, Y. Ishii // *J. Chem. Soc. D.* – 1970. – P. 1065–1066.
855. Rettig, M. F. Tetrakis(tert-butyl isocyanide)di- $\mu$ -chlorodipalladium(I) / M. F. Rettig, P. M. Maitlis, F. A. Cotton, T. R. Webb // *Inorg. Synth.* – 1990. – V. 28. – P. 110–113.
856. Heravi, M. M. Recent advances in the application of the Sonogashira method in the synthesis of heterocyclic compounds / M. M. Heravi, S. Sadjadi // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – P. 7761–7775.
857. Lessing, T. Sequentially palladium-catalyzed processes in one-pot syntheses of heterocycles / T. Lessing, T. J. J. Müller // *Appl. Sci.* – 2015. – V. 5. – P. 1803–1836.
858. Nicolaou, K. C. Total synthesis of thiostrepton, part 2: construction of the quinaldic acid macrocycle and final stages of the synthesis / K. C. Nicolaou, M. Zak, B. S. Safina, S. H. Lee, A. A. Estrada // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – P. 5092–5097.
859. Ratmanova, N. K. Synthesis of non-natural L-alanine derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction / N. K. Ratmanova, D. S. Belov, I. A. Andreev, A. V. Kurkin // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2014. – V. 25. – P. 468–472.
860. Reimann, E. Synthesis pathways to *Erythrina* alkaloids and *Erythrina* type compounds / E. Reimann // *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* – 2007. – V. 88. – P. 1–62.
861. He, M. Biological and pharmacological activities of amaryllidaceae alkaloids / M. He, C. Qu, O. Gao, X. Hu, X. Hong // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 16562–16574.

862. Walker, S. R. Concise syntheses of meridianins and meriolins using a catalytic domino amino-palladation reaction / S. R. Walker, M. L. Czyz, J. C. Morris // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 708–711.
863. Mohan, D. C. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines: “water-mediated” hydroamination and silver-catalyzed aminooxygenation / D. C. Mohan, S. N. Rao, S. Adimurthy // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 1266–1272.
864. Mohan, D. C. Water mediated deprotective intramolecular hydroamination of *N*-propargylaminopyridines: synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines / D. C. Mohan, N. B. Sarang, S. Adimurthy // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 6077–6080.
865. Heller, S. T. Protic-solvent-mediated cycloisomerization of quinoline and isoquinoline propargylic alcohols: syntheses of ( $\pm$ )-3-demethoxyerythratidinone and ( $\pm$ )-cocculidine / S. T. Heller, T. Kiho, A. R. H. Narayan, R. Sarpong // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 11129–11133.
866. Golubev, P. R. Regioselective transition-metal-free synthesis of 2-(trimethylsilylmethylene) pyrrol-3-ones by thermal cyclization of acetylenic enamines / P. R. Golubev, A. S. Pankova, M. A. Kuznetsov // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 4545–4552.
867. Первеев, Ф. Я. Взаимодействие окисей ацетиленового и винилацетиленового ряда с аммиаком и аминами. Синтез алкил-, винил- и фенилпирролов и пиррилкарбинолов / Ф. Я. Первеев, Е. М. Векшина, Л. Н. Суренкова // *Журн. общ. химии.* – 1957. – Т. 27. – С. 1526–1535.
868. Первеев, Ф. Я. Взаимодействие аммиака и аминов с окисями ацетиленового и винилацетиленового ряда. Новый метод получения гомологов пиррола / Ф. Я. Первеев, Е. М. Кузнецова // *Журн. общ. химии.* – 1958. – Т. 28. – С. 2360–2371.
869. Первеев, Ф. Я. Взаимодействие  $\alpha$ -окисей ацетиленового ряда с алкил- и диалкиламинами. I / Ф. Я. Первеев, В. М. Демидова // *Журн. общ. химии.* – 1962. – Т. 32. – С. 117–121.
870. Первеев, Ф. Я. Взаимодействие  $\alpha$ -окисей ацетиленового ряда с аллиламином и диаллиламином. II / Ф. Я. Первеев, В. М. Демидова // *Журн. общ. химии.* – 1962. – Т. 32. – С. 121–126.
871. Первеев, Ф. Я. Взаимодействие  $\alpha$ -окисей ацетиленового ряда с диалкиламинами. II / Ф. Я. Первеев, В. М. Демидова // *Журн. общ. химии.* – 1964. – Т. 34. – С. 3173–3177.
872. Katritzky, A. R. 1,4-Disubstituted and 1,4,5-trisubstituted 2-[(benzotriazol-1-yl)methyl] pyrroles as versatile synthetic intermediates / A. R. Katritzky, J. Li // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 1624–1628.
873. Katritzky, A. R. General and efficient approaches to fused [1,2-*a*]pyrroles and [1,2-*a*]indoles / A. R. Katritzky, C. N. Fali, J. Li // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 4148–4154.

874. Howard, J. K. Controlled oxidation of pyrroles: synthesis of highly functionalized  $\gamma$ -lactams / J. K. Howard, C. J. T. Hyland, J. Just, J. A. Smith // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 1714–1717.
875. Demir, A. S. The synthesis of chiral 5-methylene pyrrol-2(5*H*)-ones via photooxygenation of homochiral 2-methylpyrrole derivatives / A. S. Demir, F. Aydogan, I. M. Akhmedov // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2002. – V. 13. – P. 601–605.
876. Lubriks, D. Iodonium salts are key intermediates in Pd-catalyzed acetoxylation of pyrroles / D. Lubriks, I. Sokolovs, E. Suna // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 4324–4327.
877. Kancharla, P. Stereospecific synthesis of 23-hydroxyundecylprodiginines and analogues and conversion to antimalarial premarineosins via a Rieske oxygenase catalyzed bicyclization / P. Kancharla, W. Lu, S. M. Salem, J. X. Kelly, K. A. Reynolds // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 11674–11689.
878. Giannangeli, M. Aromatization of aliphatic compounds. VII. Benzofuranones, indoles and oxindoles / M. Giannangeli, L. Baiocchi // *J. Heterocycl. Chem.* – 1982. – V. 19. – P. 891–895.
879. Ishibashi, H. Effect of temperature of 5-*endo*- and 4-*exo-trig* radical cyclizations of *N*-vinylic  $\alpha$ -halo amides / H. Ishibashi, M. Higuchi, M. Ohba, M. Ikeda // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – P. 75–78.
880. Cassayre, J.  $\beta$ - and  $\gamma$ -lactams by nickel powder mediated 4-*exo* or 5-*endo* radical cyclisations. A concise construction of the mesembrine skeleton / J. Cassayre, B. Quiclet-Sire, J.-B. Saunier, S. Z. Zard // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – P. 1029–1040.
881. Meyer, S. D. Acceleration of the Dess-Martin oxidation by water / S. D. Meyer, S. L. Schreiber // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 7549–7552.
882. Ogawa, A. Benzotrifluoride: a useful alternative solvent for organic reactions currently conducted in dichloromethane and related solvents / A. Ogawa, D. P. Curran // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 450–451.
883. Radhakrishna, A. S. New method for direct conversion of amides to amines / A. S. Radhakrishna, M. E. Parham, R. M. Riggs, G. M. Loudon // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – P. 1746–1747.
884. Moriarty, R. M. Preparation of methyl carbamates from primary alkyl- and arylcarboxamides using hypervalent iodine / R. M. Moriarty, C. J. Chany II, R. K. Vaid, O. Prakash, S. M. Tuladhar // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 2478–2482.
885. Kalaitzakis, D. One-pot synthesis of the tetracyclic framework of the aromatic *Erythrina* alkaloids from simple furans / D. Kalaitzakis, T. Montagnon, E. Antonatou, G. Vassilikogiannakis // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 3714–3717.
886. Kalaitzakis, D. From simple furans to complex nitrogen-bearing aromatic polycycles by means of a flexible and general reaction sequence initiated by singlet oxygen / D. Kalaitzakis,

- T. Montagnon, E. Antonatou, N. Bardají, G. Vassilikogiannakis // *Chem. – Eur. J.* – 2013. – V. 19. – P. 10119–10123.
887. Kalaitzakis, D. Methylene blue as a photosensitizer and redox agent: synthesis of 5-hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones from furans / D. Kalaitzakis, A. Kouridaki, D. Noutsias, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – P. 6283–6287.
888. L'Homme, C. Synthesis of the Erythrina alkaloid erysotramidine / C. L'Homme, M.-A. Ménard, S. Canesi // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 8481–8485.
889. Mostowicz, D. Heck cyclization strategy for preparation of Erythrinan alkaloids: asymmetric synthesis of unnatural (–)-erysotramidine from L-tartaric Acid / D. Mostowicz, M. Dygas, Z. Kałuża // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 1957–1963.
890. Paladino, M. Total synthesis of (+)-3-demethoxyerythratidinone and (+)-erysotramidine via the oxidative amidation of a phenol / M. Paladino, J. Zaifman, M. A. Ciufolini // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 3422–3425.
891. He, M. Total synthesis of (±)-8-oxo-erythrinine, (±)-8-oxo-erythraline, and (±)-clivonine / M. He, C. Qu, B. Ding, H. Chen, Y. Li, G. Qiu, X. Hu, X. Hong // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – P. 3240–3250.
892. Sano, T. Synthesis of *Erythrina* and related alkaloids. XVI. Diels-Alder approach: total synthesis of *dl*-erysotrine, *dl*-erythraline, *dl*-erysotramidine, *dl*-8-oxoerythraline and their 3-epimers / T. Sano, J. Toda, N. Kashiwaba, T. Ohshima, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1987. – V. 35. – P. 479–500.
893. Sarragiotto, M. H. Synthesis of the C-11 oxygenated erythrina alkaloids / M. H. Sarragiotto, P. A. da Costa, A. J. Marsaioli // *Heterocycles.* – 1984. – V. 22. – P. 453–456.
894. Iida, H. Intramolecular photoarylation of enamino-ketones: simple synthesis of hexahydroapoerysopine dimethyl ether / H. Iida, T. Takarai, C. Kibayashi // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1977. – P. 644–645.
895. Iida, H. Facile synthesis of hexahydroapoerysopine via intramolecular photoarylation of β-enamino ketones / H. Iida, T. Takarai, C. Kibayashi // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – P. 975–979.
896. Zhao, Y.-M. One-pot synthesis of aminoenone via direct reaction of the chloroalkyl enone with NaN<sub>3</sub>: rapid access to polycyclic alkaloids / Y.-M. Zhao, P. Gu, Y.-Q. Tu, H.-J. Zhang, Q.-W. Zhang, C.-A. Fan // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – P. 5289–5295.
897. Jeffery, T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions / T. Jeffery // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52. – P. 10113–10130.
898. Rigby, J. H. Endo-selective cyclization pathways in the intramolecular Heck reaction / J. H. Rigby, R. C. Hughes, M. J. Heeg // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117. – P. 7834–7835.

899. Padwa, A. Formal total synthesis of ( $\pm$ )- $\gamma$ -lycorane and ( $\pm$ )-1-deoxylycorine using the [4+2]-cycloaddition/rearrangement cascade of furanyl carbamates / A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – P. 1716–1724.
900. Ju-ichi, M. Syntheses of erythrinan alkaloids: ( $\pm$ )-coccolinine, ( $\pm$ )-isococculidine, ( $\pm$ )-coccuvinine, and ( $\pm$ )-cocculidine / M. Ju-ichi, Y. Fujitani, Y. Ando // *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – V. 29. – P. 396–401.
901. Sano, T. Synthesis of Erythrina and related alkaloids. 17. Total synthesis of *dl*-coccuvinine and *dl*-coccolinine / T. Sano, J. Toda, N. Maehara, Y. Tsuda // *Can. J. Chem.* – 1987. – V. 65. – P. 94–98.
902. Bhakuni, D. S. Alkaloids of *cocculus laurifolius* D.C. / D. S. Bhakuni, S. Jain // *Tetrahedron.* – 1980. – V. 36. – P. 3107–3114.
903. Tsuda, Y. Synthesis of Erythrina and related alkaloids. XXII.: Intramolecular cyclization approach. (1): New synthetic route to Erythrinan and related heterocycles and synthesis of ( $\pm$ )-3-demethoxy-erythratidinone / Y. Tsuda, Y. Sakai, A. Nakai, M. Kaneko, Y. Ishiguro, K. Isobe, J. Taga, T. Sano // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – V. 38. – P. 1462–1472.
904. Howard, J. K. The oxidation of pyrrole / J. K. Howard, K. J. Rihak, A. C. Bissember, J. A. Smith // *Chem. – Asian J.* – 2016. – V. 11. – P. 155–167.
905. Nicolaou, K. C. Iodine(V) reagents in organic synthesis. Part 1. Synthesis of polycyclic heterocycles via Dess–Martin periodinane-mediated cascade cyclization: generality, scope, and mechanism of the reaction / K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, K. Sugita // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 2212–2220.
906. Nicolaou, K. C. Iodine(V) reagents in organic synthesis. Part 2. Access to complex molecular architectures via Dess–Martin periodinane-generated *o*-imidoquinones / K. C. Nicolaou, K. Sugita, P. S. Baran, Y.-L. Zhong // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 2221–2232.
907. Nicolaou, K. C. Iodine(V) reagents in organic synthesis. Part 3. New routes to heterocyclic compounds via *o*-iodoxybenzoic acid-mediated cyclizations: generality, scope, and mechanism / K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 2233–2244.
908. Nicolaou, K. C. Iodine(V) reagents in organic synthesis. Part 4. *o*-Iodoxybenzoic acid as a chemospecific tool for single electron transfer-based oxidation processes / K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 2245–2258.
909. Ladziata, U. Hypervalent iodine(V) reagents in organic synthesis / U. Ladziata, V. V. Zhdankin // *ARKIVOC.* – 2006. – V. IX. – P. 26–58.
910. Narayan, R. Hypervalent iodine(III) in direct carbon–hydrogen bond functionalization / R. Narayan, S. Manna, A. P. Antonchick // *Synlett.* – 2015. – V. 26. – P. 1785–1803.

911. Murarka, S. Oxidative heterocycle formation using hypervalent iodine(III) reagents / S. Murarka, A. P. Antonchick // *Top. Curr. Chem.* – 2015. – V. 373. – P. 75–104.
912. Narayan, R. Metal-free oxidative C–C bond formation through C–H bond functionalization / R. Narayan, K. Matcha, A. P. Antonchick // *Chem. – Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 14678–14693.
913. Hepatitis C. Fact sheet № 164 [Электронный ресурс] // World Health Organization (WHO). – 2016. – июль. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
914. Feinstone, S. M. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B / S. M. Feinstone, A. Z. Kapikian, R. H. Purcell, H. J. Alter, P. V. Holland // *N. Engl. J. Med.* – 1975. – V. 292. – P. 767–770.
915. Choo, Q. L. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q. L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner, L. R. Overby, D. W. Bradley, M. Houghton // *Science.* – 1989. – V. 244. – P. 359–362.
916. Houghton, M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus / M. Houghton // *J. Hepatol.* – 2009. – V. 51. – P. 939–948.
917. Zein, N. N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes / N. N. Zein // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2000. – V. 13. – P. 223–235.
918. Simmonds, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus – 15 years on / P. Simmonds // *J. Gen. Virol.* – 2004. – V. 85. – P. 3173–3188.
919. Hnatyszyn, H. J. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes / H. J. Hnatyszyn // *Antivir. Ther.* – 2005. – V. 10. – P. 1–11.
920. Pawlotsky, J. M. Hepatitis C virus: standard-of-care treatment / J. M. Pawlotsky // *Adv. Pharmacol.* – 2013. – V. 67. – P. 169–215.
921. Palumbo, E. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection / E. Palumbo // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2011. – V. 2. – P. 39–45.
922. Kato, N. Genome of human hepatitis C virus (HCV): gene organization, sequence diversity, and variation / N. Kato // *Microb. Comp. Genomics.* – 2000. – V. 5. – P. 129–151.
923. Иванов, А. В. Молекулярная биология вируса гепатита С / А. В. Иванов, А. О. Кузьякин, С. Н. Кочетков // *Успехи биол. химии.* – 2005. – Т. 45. – С. 37–86.
924. Gosert, R. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons / R. Gosert, D. Egger, V. Lohmann, R. Bartenschlager, H. E. Blum, K. Bienz, D. Moradpour // *J. Virol.* – 2003. – V. 77. – P. 5487–5492.
925. Jones, C. T. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus / C. T. Jones, C. L. Murray, D. K. Eastman, J. Tassello, C. M. Rice // *J. Virol.* – 2007. – V. 81. – P. 8374–8383.

926. Goossens, N. Handbook of hepatitis C / N. Goossens, S. Clément, F. Negro. – Switzerland : Adis, 2016. – 91 p.
927. Moradpour, D. Replication of hepatitis C virus / D. Moradpour, F. Penin, C. M. Rice // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2007. – V. 5. – P. 453–463.
928. Sheridan, C. New Merck and Vertex drugs raise standard of care in hepatitis C / C. Sheridan // *Nat. Biotechnol.* – 2011. – V. 29. – P. 553–554.
929. Poordad, F. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection / F. Poordad, J. McCone Jr., B. R. Bacon, S. Bruno, M. P. Manns, M. S. Sulkowski, I. M. Jacobson, K. R. Reddy, Z. D. Goodman, N. Boparai, M. J. DiNubile, V. Sniukiene, C. A. Brass, J. K. Albrecht, J. P. Bronowicki // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 364. – P. 1195–1206.
930. Zeuzem, S. Telaprevir for retreatment of HCV infection / S. Zeuzem, P. Andreone, S. Pol, E. Lawitz, M. Diago, S. Roberts, R. Focaccia, Z. Younossi, G. R. Foster, A. Horban, P. Ferenci, F. Nevens, B. Mullhaupt, P. Pockros, R. Terg, D. Shouval, B. van Hoek, O. Weiland, R. Van Heeswijk, S. De Meyer, D. Luo, G. Boogaerts, R. Polo, G. Picchio, M. Beumont // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 364. – P. 2417–2428.
931. Lawitz, E. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study / E. Lawitz, M. S. Sulkowski, R. Ghalib, M. Rodriguez-Torres, Z. M. Younossi, A. Corregidor, E. DeJesus, B. Pearlman, M. Rabinovitz, N. Gitlin, J. K. Lim, P. J. Pockros, J. D. Scott, B. Fevery, T. Lambrecht, S. Ouwerkerk-Mahadevan, K. Callewaert, W. T. Symonds, G. Picchio, K. L. Lindsay, M. Beumont, I. M. Jacobson // *Lancet.* – 2014. – V. 384. – P. 1756–1765.
932. Kowdley, K. V. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naive patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial / K. V. Kowdley, E. Lawitz, I. Crespo, T. Hassanein, M. N. Davis, M. DeMicco, D. E. Bernstein, N. Afdhal, J. M. Vierling, S. C. Gordon, J. K. Anderson, R. H. Hyland, H. Dvory-Sobol, D. An, R. G. Hindes, E. Albanis, W. T. Symonds, M. M. Berrey, D. R. Nelson, I. M. Jacobson // *Lancet.* – 2013. – V. 381. – P. 2100–2107.
933. Feeney, E. R. Antiviral treatment of hepatitis C / E. R. Feeney, R. T. Chung // *BMJ.* – 2014. – V. 348. – P. g3308.
934. Pawlotsky, J. M. New hepatitis C virus (HCV) drugs and the hope for a cure: concepts in anti-HCV drug development / J. M. Pawlotsky // *Semin. Liver Dis.* – 2014. – V. 34. – P. 22–29.
935. Vizuete, J. Next-generation regimens: the future of hepatitis C virus therapy / J. Vizuete, H. Hubbard, E. Lawitz // *Clin. Liver Dis.* – 2015. – V. 19. – P. 707–716.

936. A 4-drug combination (Viekira Pak) for hepatitis C // *Med. Lett. Drugs Ther.* – 2015. – V. 57. – P. 15–17.
937. Lawitz, E. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an openlabel, randomised, phase 2 trial / E. Lawitz, F. F. Poordad, P. S. Pang, R. H. Hyland, X. Ding, H. Mo, W. T. Symonds, J. G. McHutchison, F. E. Membreno // *Lancet.* – 2014. – V. 383. – P. 515–523.
938. A combination of ledipasvir and sofosbuvir (Harvoni) for hepatitis C // *Med. Lett. Drugs Ther.* – 2014. – V. 56. – P. 111–112.
939. Belema, M. Discovery of daclatasvir, a pan-genotypic hepatitis C virus NS5A replication complex inhibitor with potent clinical effect / M. Belema, N. A. Meanwell // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 5057–5071.
940. Pol, S. Daclatasvir–sofosbuvir combination therapy with or without ribavirin for hepatitis C virus infection: from the clinical trials to real life / S. Pol, M. Corouge, A. Vallet-Pichard // *Hepatic Med.* – 2016. – P. 21–26.
941. Curry, M. P. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis / M. P. Curry, J. G. O’Leary, N. Bzowej, A. J. Muir, K. M. Korenblat, J. M. Fenkel, K. R. Reddy, E. Lawitz, S. L. Flamm, T. Schiano, L. Teperman, R. Fontana, E. Schiff, M. Fried, B. Doehle, D. An, J. McNally, A. Osinusi, D. M. Brainard, J. G. McHutchison, R. S. Brown, M. Charlton // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V. 373. – P. 2618–2628.
942. Harper, S. Discovery of MK-5172, a macrocyclic hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitor / S. Harper, J. A. McCauley, M. T. Rudd, M. Ferrara, M. DiFilippo, B. Crescenzi, U. Koch, A. Petrocchi, M. K. Holloway, J. W. Butcher, J. J. Romano, K. J. Bush, K. F. Gilbert, C. J. McIntyre, K. T. Nguyen, E. Nizi, S. S. Carroll, S. W. Ludmerer, C. Burlein, J. M. DiMuzio, D. J. Graham, C. M. McHale, M. W. Stahlhut, D. B. Olsen, E. Monteagudo, S. Cianetti, C. Giuliano, V. Pucci, N. Trainor, C. M. Fandozzi, M. Rowley, P. J. Coleman, J. P. Vacca, V. Summa, N. J. Liverton // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 3. – P. 332–336.
943. Coburn, C. A. Discovery of MK-8742: an HCV NS5A inhibitor with broad genotype activity / C. A. Coburn, P. T. Meinke, W. Chang, C. M. Fandozzi, D. J. Graham, B. Hu, Q. Huang, S. Kargman, J. Kozłowski, R. Liu, J. A. McCauley, A. A. Nomeir, R. M. Soll, J. P. Vacca, D. Wang, H. Wu, B. Zhong, D. B. Olsen, S. W. Ludmerer // *ChemMedChem.* – 2013. – V. 8. – P. 1930–1940.
944. Bell, A. M. Elbasvir/Grazoprevir: a review of the latest agent in the fight against hepatitis C / A. M. Bell, J. L. Wagner, K. E. Barber, K. R. Stover // *Int. J. Hepatol.* – 2016. – Article ID 3852126. – 8 p.

945. De Clercq, E. Current race in the development of DAAs (direct-acting antivirals) against HCV / E. De Clercq // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – V. 89. – P. 441–452.
946. Wyles, D. L. Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy / D. L. Wyles // *J. Infect. Dis.* – 2013. – V. 207 (Suppl. 1). – P. S33–S39.
947. Paolucci, S. Naturally occurring mutations to HCV protease inhibitors in treatment-naive patients / S. Paolucci, L. Fiorina, A. Piralla, R. Gulminetti, S. Novati, G. Barbarini, P. Sacchi, M. Gatti, L. Dossena, F. Baldanti // *Viol. J.* – 2012. – V. 9. – P. 245.
948. Svarovskaia, E. S. Abundant drug-resistant NS3 mutants detected by deep sequencing in hepatitis C virusinfected patients undergoing NS3 protease inhibitor monotherapy / E. S. Svarovskaia, R. Martin, J. G. McHutchison, M. D. Miller, H. Mo // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – V. 50. – P. 3267–3274.
949. Barth, H. Hepatitis C virus: is it time to say goodbye yet? Perspectives and challenges for the next decade / H. Barth // *World J. Hepatol.* – 2015. – V. 7. – P. 725–737.
950. Itsui, Y. Antiviral effects of the interferon-induced protein guanylate binding protein 1 and its interaction with the hepatitis C virus NS5B protein / Y. Itsui, N. Sakamoto, S. Kakinuma, M. Nakagawa, Y. Sekine-Osajima, M. Tasaka-Fujita, Y. Nishimura-Sakurai, G. Suda, Y. Karakama, K. Mishima, M. Yamamoto, T. Watanabe, M. Ueyama, Y. Funaoka, S. Azuma, M. Watanabe // *Hepatology.* – 2009. – V. 50. – P. 1727–1737.
951. Lohmann, V. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line / V. Lohmann, F. Körner, J.-O. Koch, U. Herian, L. Theilmann, R. Bartenschlager // *Science.* – 1999. – V. 285. – P. 110–113.
952. Zhong, J. Robust hepatitis C virus infection *in vitro* / J. Zhong, P. Gastaminza, G. Cheng, S. Kapadia, T. Kato, D. R. Burton, S. F. Wieland, S. L. Uprichard, T. Wakita, F. V. Chisari // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2005. – V. 102. – P. 9294–9299.
953. Manvar, D. Synthesis and biological evaluation of alpha-aryl-alpha-tetralone derivatives as hepatitis C virus inhibitors / D. Manvar, T. de A. Fernandes, J. L. O. Domingos, E. Baljinnayam, A. Basu, E. F. T. Junior, P. R. R. Costa, N. Kaushik-Basu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 93. – P. 51–54.
954. Manvar, D. New 1-phenyl-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamides inhibit hepatitis C virus replication via suppression of cyclooxygenase-2 / D. Manvar, S. Pelliccia, G. La Regina, V. Famiglini, A. Coluccia, A. Ruggieri, S. Anticoli, J.-C. Lee, A. Basu, O. Cevik, L. Nencioni, A. T. Palamara, C. Zamperini, M. Botta, J. Neyts, P. Leyssen, N. Kaushik-Basu, R. Silvestri // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 90. – P. 497–506.

955. Sofia, M. J. Nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA-polymerase / M. J. Sofia, W. Chang, P. A. Furman, R. T. Mosley, B. S. Ross // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – P. 2481–2531.
956. Lemm, J. A. Preclinical characterization of BMS-791325, an allosteric inhibitor of hepatitis C virus NS5B polymerase / J. A. Lemm, M. Liu, R. G. Gentles, M. Ding, S. Voss, L. A. Pelosi, Y.-K. Wang, K. L. Rigat, K. W. Mosure, J. A. Bender, J. O. Knipe, R. Colonno, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, K. S. Santone, S. B. Roberts, M. Gao // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – V. 58. – P. 3485–3495.
957. LaPlante, S. R. Integrated strategies for identifying leads that target the NS3 helicase of the hepatitis C virus / S. R. LaPlante, A. K. Padyana, A. Abeywardane, P. Bonneau, M. Cartier, R. Coulombe, A. Jakalian, J. Wildeson-Jones, X. Li, S. Liang, G. McKercher, P. White, Q. Zhang, S. J. Taylor // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 2074–2090.
958. Golub, A. G. Discovery of new scaffolds for rational design of HCV NS5B polymerase inhibitors / A. G. Golub, K. R. Gurukumar, A. Basu, V. G. Bdzhola, Y. Bilokin, S. M. Yarmoluk, J. C. Lee, T. T. Talele, D. B. Nichols, N. Kaushik-Basu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 58. – P. 258–264.
959. Kaushik-Basu, N. Identification and characterization of coumestans as novel HCV NS5B polymerase inhibitors / N. Kaushik-Basu, A. Bopda-Waffo, T. T. Talele, A. Basu, P. R. R. Costa, A. J. M. da Silva, S. G. Sarafianos, F. Noël // *Nucleic Acids Res.* – 2008. – V. 36. – P. 1482–1496.
960. Li, K. Optimization of potent hepatitis C virus NS3 helicase inhibitors isolated from the yellow dyes thioflavine S and primuline / K. Li, K. J. Frankowski, C. A. Belon, B. Neuenswander, J. Ndjomou, A. M. Hanson, M. A. Shanahan, F. J. Schoenen, B. S. J. Blagg, J. Aubé, D. N. Frick // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – P. 3319–3330.
961. Paulsen, R. B. Inhibitor-induced structural change in the HCV IRES domain Iia RNA / R. B. Paulsen, P. P. Seth, E. E. Swayze, R. H. Griffey, J. J. Skalicky, T. E. Cheatham 3rd, D. R. Davis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2010. – V. 107. – P. 7263–7268.
962. Soler, M. Virological effects of ISIS 14803, an antisense oligonucleotide inhibitor of hepatitis C virus (HCV) internal ribosome entry site (IRES), on HCV IRES in chronic hepatitis C patients and examination of the potential role of primary and secondary HCV resistance in the outcome of treatment / M. Soler, J. G. McHutchison, T. J. Kwoh, F. A. Dorr, J. M. Pawlotsky // *Antivir. Ther.* – 2004. – V. 9. – P. 953–968.
963. Kim, K. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway / K. Kim, K. H. Kim, H. Y. Kim, H. K. Cho, N. Sakamoto, J. Cheong // *FEBS Lett.* – 2010. – V. 584. – P. 707–712.

964. Conard, C. R. Dibenzalacetone / C. R. Conard, M. A. Dolliver, H. Lohse, C. R. Noller // *Org. Synth.* – 1932. – V. 12. – P. 22–25.
965. Fulmer, G. R. NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist / G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg // *Organometallics.* – 2010. – V. 29. – P. 2176–2179.
966. Shu, L. An efficient ketone-catalyzed epoxidation using hydrogen peroxide as oxidant / L. Shu, Y. Shi // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – P. 8807–8810.
967. Li, G. A vaulted biaryl phosphoric acid-catalyzed reduction of  $\alpha$ -imino esters: the highly enantioselective preparation of  $\alpha$ -amino esters / G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 5830–5831.
968. Trost, B. M. Pyrrole annulation onto aldehydes and ketones via palladium-catalyzed reactions / B. M. Trost, E. Keinan // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – P. 2741–2746.
969. Shibuya, K. A novel allylic oxidation using a combination of formic acid and selenium dioxide / K. Shibuya // *Synth. Commun.* – 1994. – V. 24. – P. 2923–2941.
970. Salmond, W. G. Allylic oxidation with 3,5-dimethylpyrazole. Chromium trioxide complex steroidal  $\Delta^5$ -7-ketones / W. G. Salmond, M. A. Barta, J. L. Havens // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – P. 2057–2059.
971. Umbreit, M. A. Allylic oxidation of olefins by catalytic and stoichiometric selenium dioxide with *tert*-butyl hydroperoxide / M. A. Umbreit, K. B. Sharpless // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 9. – P. 5526–5528.
972. Chhabra, B. R. Selective oxidation of allylic methyls in medium ring compounds / B. R. Chhabra, K. Hayano, T. Ohtsuka, H. Shirahama, T. Matsumoto // *Chem. Lett.* – 1981. – V. 10. – P. 1703–1706.
973. Singh, J. Selective oxidation of allylic methyl groups over a solid support under microwave irradiation / J. Singh, M. Sharma, G. L. Kada, B. R. Chhabra // *J. Chem. Res., Synop.* – 1997. – P. 264–265.
974. Trost, B. M. A general synthetic strategy toward aminocyclopentitol glycosidase inhibitors. Application of palladium catalysis to the synthesis of allosamizoline and mannostatin A / B. M. Trost, D. L. Van Vranken // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – P. 444–458.
975. Trost, B. M. Divergent enantioselective synthesis of (–)-galanthamine and (–)-morphine / B. M. Trost, W. Tang, F. D. Toste // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 14785–14803.
976. Parker, K. A. Enantioselective synthesis of the enyne A-ring synthon of the  $1\alpha$ -hydroxy vitamins D / K. A. Parker, A. Dermatakis // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 6692–6696.

977. Muzart, J. Enantioselective copper-catalyzed allylic acetoxylation of cyclohexene / J. Muzart // J. Mol. Catal. – 1991. – V. 64. – P. 381–384.
978. Sekar, G. Asymmetric Kharasch reaction: catalytic enantioselective allylic oxidation of olefins using chiral pyridine bis(diphenyloxazoline)–copper complexes and *tert*-butyl perbenzoate / G. Sekar, A. DattaGupta, V. K. Singh // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63. – P. 2961–2967.
979. Le Bras, J. Selective copper-catalyzed allylic oxidations using a 1/1 ratio of cycloalkene and *tert*-butylperbenzoate / J. Le Bras, J. Muzart // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2002. – V. 185. – P. 113–117.
980. Ginotra, S. K. Studies on enantioselective allylic oxidation of olefins using peresters catalyzed by Cu(I)-complexes of chiral pybox ligands / S. K. Ginotra, V. K. Singh // Org. Biomol. Chem. – 2006. – V. 4. – P. 4370–4374.
981. Marín-Barrios, R. Multivariate optimization of the Kharasch–Sosnovsky allylic oxidation of olefins / R. Marín-Barrios, F. M. Guerra, A. L. García-Cabeza, F. J. Moreno-Dorado, G. M. Massanet // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – P. 1105–1108.
982. Aubé, J. New copper(I)-catalyzed reactions of oxaziridines: stereochemical control of product distribution / J. Aubé, X. Peng, Y. Wang, F. Takusagawa // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – V. 114. – P. 5466–5467.
983. Wang, J. TBPB-promoted metal-free synthesis of thiophosphinate/phosphonothioate by direct P–S bond coupling / J. Wang, X. Huang, Z. Ni, S. Wang, J. Wu, Y. Pan // Green Chem. – 2015. – V. 17. – P. 314–319.
984. Shi, E. Tetrabutylammonium iodide catalyzed synthesis of allylic ester with *tert*-butyl hydroperoxide as an oxidant / E. Shi, Y. Shao, S. Chen, H. Hu, Z. Liu, J. Zhang, X. Wan // Org. Lett. – 2012. – V. 14. – P. 3384–3387.
985. Åkermark, B. Allylic carboxylations and lactonization using benzoquinone and hydrogen peroxide or *tert*-butyl hydroperoxide as oxidants / B. Åkermark, E. M. Larsson, J. D. Oslob // J. Org. Chem. – 1994. – V. 59. – P. 5729–5733.
986. Rahman, F. U. Direct Cu-catalyzed allylic acetoxylation of  $\Delta^5$ -steroids at 7-position / F. U. Rahman, A. U. Rahman, T.-W. Tan // J. Chin. Chem. Soc. – 2010. – V. 57. – P. 1237–1242.
987. Shing, T. K. M. Mild manganese(III) acetate catalyzed allylic oxidation: application to simple and complex alkenes / T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su // Org. Lett. – 2006. – V. 8. – P. 3149–3151.
988. Heiba, E. I. Oxidation by metal salts. III. Reaction of manganic acetate with aromatic hydrocarbons and the reactivity of the carboxymethyl radical / E. I. Heiba, R. M. Dessau, W. J. Koehl Jr. // J. Am. Chem. Soc. – 1969. – V. 91. – P. 138–145.

989. Hirano, M. Oxidation by cobalt(III) acetate. Part 7. Regioselective synthesis of substituted cyclohexenyl acetates / M. Hirano, T. Morimoto // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1985. – P. 1105–1107.
990. Li, W. A convergent and stereoselective synthesis of cembrenene precursor-4,10-dimethyl-7-isopropenyl-14-oxo-3Z,5E,10E-pentadecatrienal / W. Li, Y. Li, Y. Li // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1996. – V. 28. – P. 83–90.
991. Zhao, Y.-M. Short, enantioselective total synthesis of chatancin / Y.-M. Zhao, T. J. Maimone // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – P. 1223–1226.
992. Beckwith, A. L. J. Reactions of cyclohexenyl halides with tributylstannane. Stereoelectronic effects on  $S_H2$  reactions at halogen / A. L. J. Beckwith, S. W. Westwood // *Aust. J. Chem.* – 1983. – V. 36. – P. 2123–2132.
993. Hertel, L. W. Electronic control of stereoselectivity. 2. A stereochemical method for qualitatively assessing the relative electrophilicity of various electron-deficient species / L. W. Hertel, L. A. Paquette // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – V. 101. – P. 7620–7622.
994. Ganem, B. Silver-assisted dimethylsulfoxide oxidations; an improved synthesis of aldehydes and ketones / B. Ganem, R. K. Boeckman Jr. // *Tetrahedron Lett.* – 1974. – V. 15. – P. 917–920.
995. Zheng, C. Enantioselective total synthesis of (–)-maoecrystal V / C. Zheng, I. Dubovyk, K. E. Lazarski, R. J. Thomson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – P. 17750–17756.
996. Anandaraman, S. Zinc salt assisted solvolyses of tertiary alkyl halides / S. Anandaraman, K. N. Gurudutt, C. P. Natarajan, B. Ravindranath // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – V. 21. – P. 2189–2190.
997. Gurudutt, K. N. Solvolytic displacement of alkyl halides by metal salts: preparative procedures for allyl-, benzyl- and tertiary alkyl-oxy derivatives using the zinc salts / K. N. Gurudutt, B. Ravindranath, P. Srinivas // *Tetrahedron.* – 1982. – V. 38. – P. 1843–1846.
998. Maddox, S. M. A practical Lewis base catalyzed electrophilic chlorination of arenes and heterocycles / S. M. Maddox, C. J. Nalbandian, D. E. Smith, J. L. Gustafson // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 1042–1045.
999. Kobayashi, S. An efficient total synthesis of (–)-vindoline / S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama // *Synlett.* – 2000. – P. 883–886.
1000. Wiberg, K. B. Some observations on allylic oxidation / K. B. Wiberg, S. D. Nielsen // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – P. 3353–3361.
1001. Rappoport, Z. Allylic oxidation of olefins by mercuric acetate / Z. Rappoport, S. Winstein, W. G. Young // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – P. 2320–2329.
1002. Dethe, D. H.  $Hg(OAc)_2$  mediated highly regio- and/or diastereoselective allylic *tert*-acetylation of olefins / D. H. Dethe, B. D. Dherange, R. Boda // *Org. Chem. Front.* – 2015. – P. 159–162.

1003. Anderson, C. B. Oxidation of cyclohexene by thallic and other metal acetates / C. B. Anderson, S. Winstein // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – P. 605–606.
1004. McMurry, J. E. A method for the palladium-catalyzed allylic oxidation of olefins / J. E. McMurry, P. Kočovský // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. – P. 4187–4190.
1005. Schaefer, J. P. Selenium dioxide oxidations. II. Base catalyzed oxidation of ketones / J. P. Schaefer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – V. 84. – P. 717–718.
1006. Stephenson, L. M. Mechanism of allylic hydroxylation by selenium dioxide / L. M. Stephenson, D. R. Speth // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – P. 4683–4689.
1007. Bunton, C. A. Tracer studies in ester hydrolysis. Part XIII. Cyclic and dialkyl selenites / C. A. Bunton, B. N. Hendy // *J. Chem. Soc.* – 1963. – P. 3137–3140.
1008. Klüfers, P. Toward carbohydrate derivatives with a markedly acidic centre: structures and reactions of selenium(IV) diolates / P. Klüfers, M. M. Reichvilser // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2008. – P. 384–396.
1009. Stolle, A. Ball milling in organic synthesis: solutions and challenges / A. Stolle, T. Szuppa, S. E. S. Leonhardt, B. Ondruschka // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 2317–2329.
1010. Sekine-Osajima, Y. Two flavonoids extracts from *Glycyrrhizae radix* inhibit in vitro hepatitis C virus replication / Y. Sekine-Osajima, N. Sakamoto, M. Nakagawa, Y. Itsui, M. Tasaka, Y. Nishimura-Sakurai, C. H. Chen, G. Suda, K. Mishima, Y. Onuki, M. Yamamoto, S. Maekawa, N. Enomoto, T. Kanai, K. Tsuchiya, M. Watanabe // *Hepatol Res.* – 2009. – V. 39. – P. 60–69.
1011. Kucukguzel, I. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase / I. Kucukguzel, G. Satilmis, K. R. Gurukumar, A. Basu, E. Tatar, D. B. Nichols, T. T. Talele, N. Kaushik-Basu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 69. – P. 931–941.
1012. Nichols, D. B. Evaluation of coumarin and neoflavone derivatives as HCV NS5B polymerase inhibitors / D. B. Nichols, R. A. C. Leão, A. Basu, M. Chudayeu, P. de F. de Moraes, T. T. Talele, P. R. R. Costa, N. Kaushik-Basu // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2013. – V. 81. – P. 607–614.
1013. Manfroni, G. New pyrazolobenzothiazine derivatives as hepatitis C virus NS5B polymerase palm site I inhibitors / G. Manfroni, D. Manvar, M. L. Barreca, N. Kaushik-Basu, P. Leyssen, J. Paeshuyse, R. Cannalire, N. Iraci, A. Basu, M. Chudaev, C. Zamperini, E. Dreassi, S. Sabatini, O. Tabarrini, J. Neyts, V. Cecchetti // *J. Med. Chem.* – 2014. – V. 57. – P. 3247–3262.
1014. Frick, D. N. A method to simultaneously monitor hepatitis C virus NS3 helicase and protease activities / D. N. Frick, O. Ginzburg, A. M. Lam // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – V. 587. – P. 223–233.

1015. Lam, A. M. Hepatitis C virus NS3 ATPases/helicases from different genotypes exhibit variations in enzymatic properties / A. M. Lam, D. Keeney, P. Q. Eckert, D. N. Frick // *J. Virol.* – 2003. – V. 77. – P. 3950–3961.
1016. Hanson, A. M. Identification and analysis of inhibitors targeting the hepatitis C virus NS3 helicase / A. M. Hanson, J. J. Hernandez, W. R. Shadrick, D. N. Frick // *Methods Enzymol.* – 2012. – V. 511. – P. 463–483.
1017. Chen, W.-C. Lucidone suppresses hepatitis C virus replication by Nrf2-mediated heme oxygenase-1 induction / W.-C. Chen, S.-Y. Wang, C.-C. Chiu, C.-K. Tseng, C.-K. Lin, H.-C. Wang, J.-C. Lee // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – V. 57. – P. 1180–1191.
1018. Lee, J. C. Anti-hepatitis C virus activity of *Acacia confusa* extract via suppressing cyclooxygenase-2 / J. C. Lee, W. C. Chen, S. F. Wu, C. K. Tseng, C. Y. Chiou, F. R. Chang, S. H. Hsu, Y. C. Wu // *Antiviral Res.* – 2011. – V. 89. – P. 35–42.
1019. Lin, Y. T. Green tea phenolic epicatechins inhibit hepatitis C virus replication via cyclooxygenase-2 and attenuate virus-induced inflammation / Y. T. Lin, Y. H. Wu, C. K. Tseng, C. K. Lin, W. C. Chen, Y. C. Hsu, J. C. Lee // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – P. e54466.
1020. Chen, K. J. Aqueous extract of the edible *Gracilaria tenuistipitata* inhibits hepatitis C viral replication via cyclooxygenase-2 suppression and reduces virus-induced inflammation / K. J. Chen, C. K. Tseng, F. R. Chang, J. I. Yang, C. C. Yeh, W. C. Chen, S. F. Wu, H. W. Chang, J. C. Lee // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – P. e57704.
1021. Martin, D. Regulation of heme oxygenase-1 expression through the phosphatidylinositol 3-kinase/akt pathway and the Nrf2 transcription factor in response to the antioxidant phytochemical carnosol / D. Martin, A. I. Rojo, M. Salinas, R. Diaz, G. Gallardo, J. Alam, C. M. R. de Galarreta, A. Cuadrado // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 8919–8929.
1022. Peng, H.-K. Novel anilinocoumarin derivatives as agents against hepatitis C virus by the induction of IFN-mediated antiviral responses / H.-K. Peng, W.-C. Chen, J.-C. Lee, S.-Y. Yang, C.-C. Tzeng, Y.-T. Lin, S.-C. Yang // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 1858–1866.