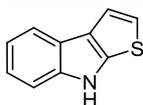


Синтез тиено[2,3-*b*]индолов (микрообзор)

Дмитрий И. Егоров^{1*}

¹ Северо-Осетинский государственный университет им. К. Л. Хетагурова, ул. Ватутина, 44-46, Владикавказ 362025, Россия; e-mail: edi-1005@yandex.ru

Поступило 1.09.2016
Принято 10.10.2016



В микрообзоре обобщены описанные в литературе методы синтеза тиено[2,3-*b*]индолов, основными из которых являются аннелирование тиофенового цикла к индольному, замыкание пиррольного цикла в 3-арилтиофенах, а также реакции циклизации арилизоцианатов.

Введение

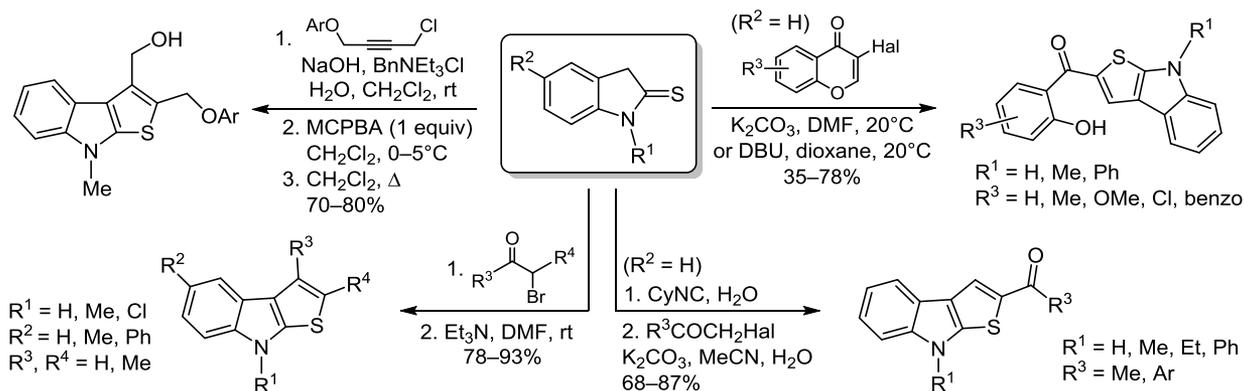
Тиено[2,3-*b*]индолы – сравнительно малоисследованный класс трициклических гетероциклов. Обнаружено, что незамещенный тиено[2,3-*b*]индол проявляет противогрибковую активность,¹ другие тиено[2,3-*b*]индолы исследовались на антихолинэстеразную,² противо-

опухолевую,³ антибиотическую⁴ активность. Имеются сведения о разработке на их основе материалов для фотохромных устройств.^{5–7} Тиенодолин,⁸ необычный хлорсодержащий метаболит *Streptomyces albogriseolus*, является регулятором роста растений, в частности риса.

Аннелирование тиофенового цикла к индольному

Наиболее распространенным методом синтеза тиено[2,3-*b*]индолов является достраивание тиофенового цикла к существующему индольному. Так, индолин-2-тионы взаимодействуют в мягких условиях с α -галогенкарбонильными соединениями⁹ и 3-галогенхромонами,¹⁰ также описана трехкомпонентная двухстадийная конденсация индолин-2-тионов, цикло-

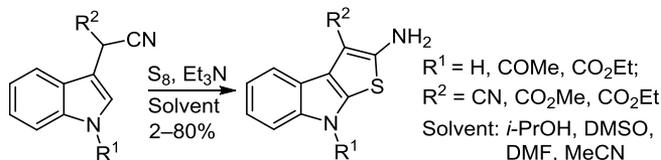
гексилонитрила и α -галогенкарбонильных соединений.¹¹ С другой стороны, 1-ацетил-2-броминдолин-3-он аналогично конденсируется с тиоамидами.¹² 2-(4-Арил-оксибут-2-инилсульфинил)-1-метил-1*H*-индолы, легко получаемые из индолин-2-тионов и 1-арилокси-4-хлорбут-2-инов, циклизуются с образованием 2-арил-оксиметил-3-оксиметил-8-метилтиено[2,3-*b*]индолов.¹³



Егоров Дмитрий Игоревич родился в 1991 г. во Владикавказе, Северная Осетия. В 2012 г. окончил химико-технологический факультет Северо-Осетинского государственного университета (СОГУ). В настоящее время обучается в аспирантуре СОГУ под руководством проф., д. х. н. В. Т. Абаева. Область научных интересов: химия азот-, серо- и кислородсодержащих гетероциклов.

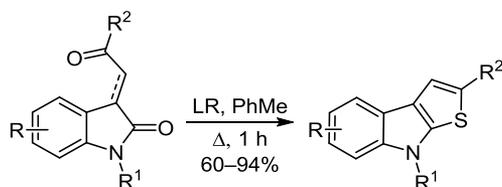
Анелирование тиофенового цикла к индольному (окончание)

В некоторых методах используются неорганические источники серы для замыкания тиофенового цикла. Так, 3-(1-цианоалкил)индолы взаимодействуют с серой в условиях реакции Гевальда, что приводит к 2-амино-тиено[2,3-*b*]индолам.¹²



N-Алкилиндолы вступают в каталитическую циклоконденсацию с циклогексаноном и серой в жестких условиях, что сопровождается дегидрированием с образованием 6*H*-бензо[4,5]тиено[2,3-*b*]индолов.¹⁴

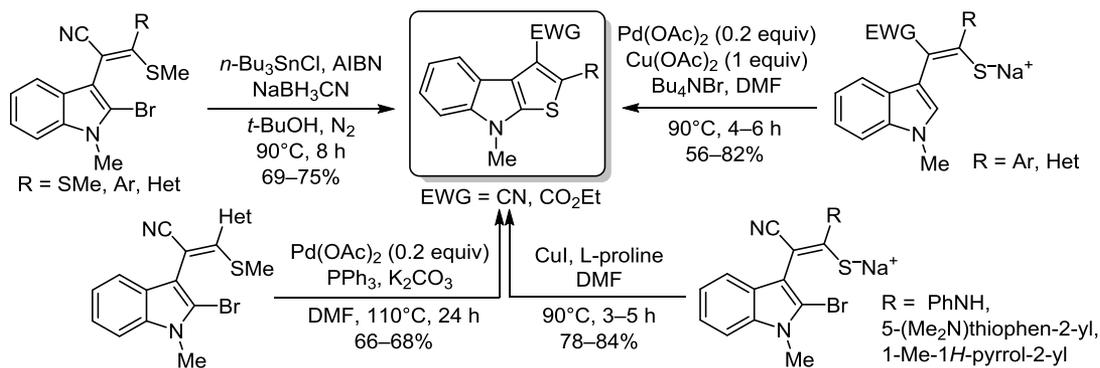
Реакция Пааля–Кнорра 3-(2-оксоалкил)индолин-2-онов с пентасульфидом дифосфора^{15,16} была недавно осуществлена с использованием реагента Лоуссона (LR) и оптимизацией синтеза исходных субстратов.¹⁷



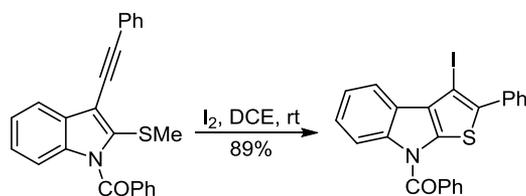
$R = \text{H, Br}; R^1 = \text{Et, } n\text{-Hex}; R^2 = \text{Ar, Het}$

Циклизация 2-(2-бром-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-метилсульфанилакрилонитрилов осуществляется при действии системы три-*n*-бутиловохлорид – цианборгидрид – азобисизобутиронитрил (AIBN),¹⁸ а также при катализе комплексами палладия.¹⁹ Тиолятные

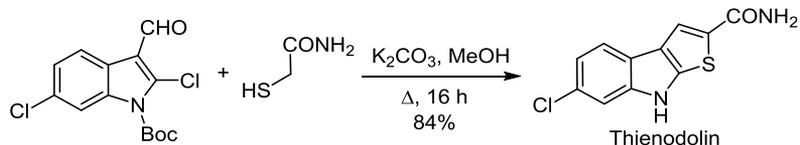
аналоги таких субстратов циклизируются при обработке комплексами меди(I).²⁰ 3-Меркапто-2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-(гет)арилакрилонитрилы циклизируются при обработке окислителем (O_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) в присутствии комплекса палладия.²¹



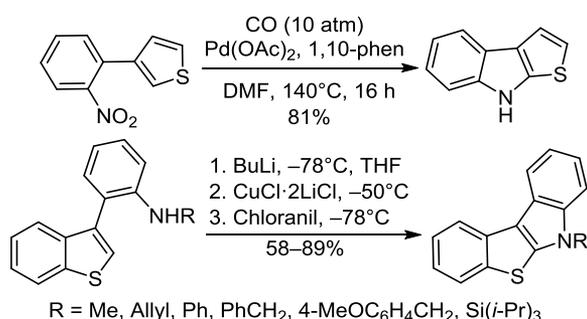
Описан метод циклизации 3-алкинил-2-метилсульфанилиндолов при обработке иодом.²² Получаемые 3-йодзамещенные тиено[2,3-*b*]индолы могут быть использованы в реакциях кросс-сочетания.



2-Хлориндол-3-карбальдегиды реагируют с производными тиогликолевой кислоты в основной среде,²³ что было использовано в единственном известном синтезе тиенодолина.²⁴

**Замыкание пиррольного цикла в 3-арилтиофенах**

Восстановительная циклизация 3-(2-нитроарил)тиофенов применяется в различных вариантах. Наряду с классическими восстановителями, такими как триэтилфосфит²⁵ и трифенилфосфин,⁴ используются монооксид углерода²⁶ и фенилмагнибромид.²⁷

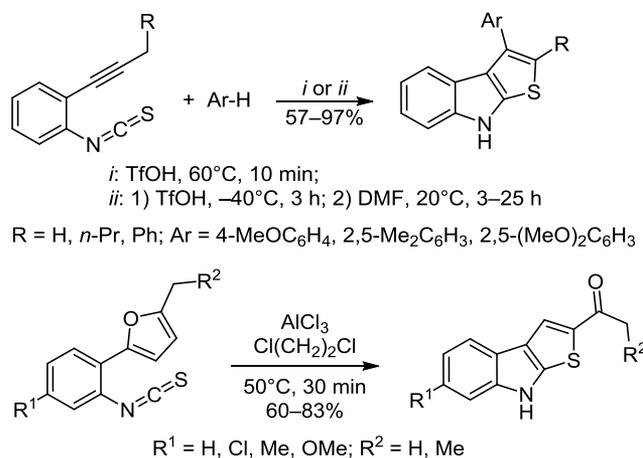


Окислительная циклизация 2-(бензотиен-3-ил)арил-аминов,²⁸ протекающая через образование комплексов меди(I) с субстратами, проводится в мягких условиях и приводит к 6*H*-бензо[4,5]тиено[2,3-*b*]индолам.

Реакции циклизации арилизоцианатов

Арилизоцианаты содержат оба гетероатома, присутствующие в гетероциклической системе тиено[2,3-*b*]-индола, что выгодно с точки зрения атомноэкономной методологии. Из 2-алкиларилизоцианатов по реакции Посона–Кханда с последующим восстановлением получают 3-алкил-3*H*-тиено[2,3-*b*]индол-2(8*H*)-оны.²⁹ Подобные субстраты при выдерживании в трифторметансульфокислоте в присутствии донорных аренов образуют 2-алкил-3-арилтиено[2,3-*b*]индолы наряду с другими продуктами.³⁰

2-Алкил-5-(2-изоотианоарил)фураны вступают в тандемную рециклизацию под действием хлорида алюминия, что приводит к 2-ацилтиено[2,3-*b*]индолам с хорошими выходами.^{31,32}



Список литературы

- Soledade, M.; Pedras, C.; Suchy, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 714.
- An-naka, M.; Yasuda, K.; Yamada, M.; Kawai, A.; Takamura, N.; Sugasawa, S.; Matsuoka, Y.; Iwata, H.; Fukushima, T. *Heterocycles* **1994**, *39*, 251.
- Kobayashi, G.; Matsuda, Y.; Tominaga, Y.; Ohkuma, M.; Shinoda, H.; Kohno, M.; Mizuno, D. *Yakugaku Zasshi* **1977**, *97*, 1033.
- Gurova, K.; Rydkina, E. B.; Wade, W. WO Patent 2015050472A1.
- Karmatsky, A. A.; Charushin, V. N.; Irgashev, R. A.; Rusinov, G. L. RU Patent 2565072.
- Baert, F.; Cabanetos, C.; Allain, M.; Silvestre, V.; Leriche, P.; Blanchard, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1582.
- Irgashev, R. A.; Karmatsky, A. A.; Kozyukhin, S. A.; Ivanov, V. K.; Sadovnikov, A.; Kozik, V. V.; Grinberg, V. A.; Emets, V. V.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Synth. Met.* **2015**, *199*, 152.
- Kanbe, K.; Naganawa, H.; Nakamura, K. T.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1993**, *57*, 636.
- Boeini, H. Z. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1268.
- Savych, I.; Gläsel, T.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 729.
- Moghaddam, F. M.; Saaidian, H.; Mirjafary, Z.; Taheri, S.; Kheirjou, S. *Synlett* **2009**, 1047.
- Velezheva, V. S.; Lepyoshkin, A. Yu.; Turchin, K. F.; Fedorova, I. N.; Peregudov, A. S.; Brennan, P. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 225.
- Majumdar, K. C.; Alam, S. *J. Chem. Res.* **2006**, 289.
- Liao, Y.; Peng, Y.; Qi, H.; Deng, G.-J.; Gong, H.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1031.
- Kobayashi, G.; Furukawa, S.; Matsuda, Y.; Natsuki, R. *Yakugaku Zasshi* **1969**, *89*, 58.
- Levy, J.; Royer, D.; Guilhem, J.; Cesario, M.; Pascard, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 193.
- Irgashev, R. A.; Karmatsky, A. A.; Rusinov, G. L.; Charushin, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1000.
- Singh, P. P.; Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4001.
- Yadav, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 338.
- Acharya, A.; Kumar, S. V.; Saraiyah, B.; Ila, H. *J. Org. Chem.* **2015**, 2884.
- Acharya, A.; Kumar, S. V.; Ila, H. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 17116.
- Aurelio, L.; Volpe, R.; Halim, R.; Scammells, P. J.; Flynn, B. L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1974.
- Olesen, P. H.; Hansen, J. B.; Engelstoft, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1641.
- Engqvist, R.; Javaid, A.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2589.
- Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E.; Dehaen, W. *Synlett* **2005**, 127.
- Smitrovich, J. H.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 533.
- Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2701.
- Kienle, M.; Wagner, A. J.; Dunst, C.; Knochel, P. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 517.
- Saito, T.; Nihei, H.; Otani, T.; Suyama, T.; Furukawa, N.; Saito, M. *Chem. Commun.* **2008**, 172.
- Otani, T.; Kunimatsu, S.; Takahashi, T.; Nihei, H.; Saito, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3853.
- Butin, A. V.; Tsiunchik, F. A.; Abaev, V. T.; Zavodnik, V. E. *Synlett* **2008**, 1145.
- Butin, A. V.; Tsiunchik, F. A.; Abaev, V. T. RU Patent 2345082 C1.