

УДК 547.751 : 747.753

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ ЧЕРЕЗ ИНДОЛИНЫ

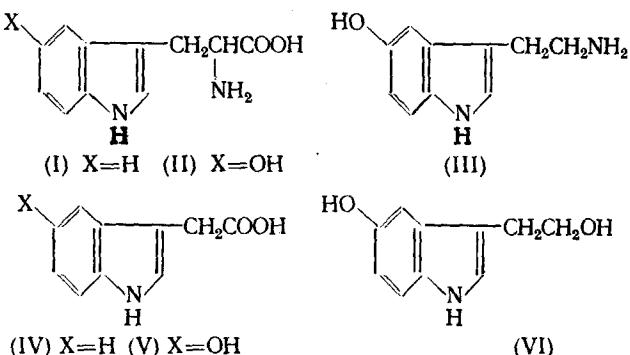
М. Н. Преображенская

ОГЛАВЛЕНИЕ

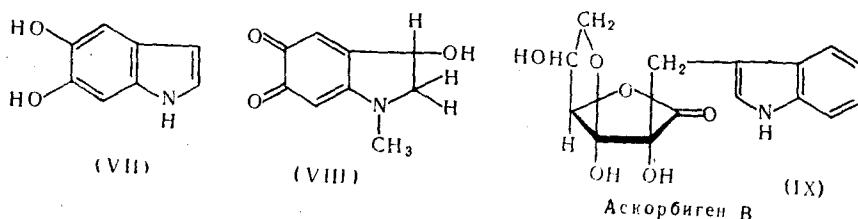
I. Введение	1760
II. Способы получения индолинов	1763
III. Введение заместителей в бензольное ядро молекулы индолина	1771
IV. Введение заместителей в пиррольное ядро молекулы индолина	1782
V. Переход от производных индолина к индолам	1785

I. ВВЕДЕНИЕ

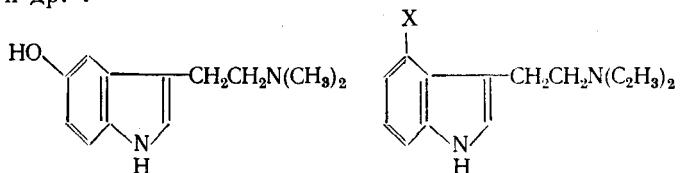
Производные индола играют важную роль в процессах жизнедеятельности^{1,2}. Особое значение имеет незаменимая аминокислота — триптофан (I) и продукты ее метаболизма, например, 5-окситриптофан (II), серотонин (III), 3-индолилуксусная (IV) и 5-окси-3-индолилуксусная (V) кислоты, 5-окситриптофол (VI) и ряд других веществ:



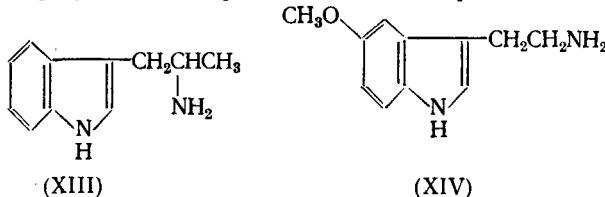
Структура 5,6-диоксииндола (VII) лежит в основе пигмента животных — меланина³. Процессы биосинтеза меланина тесно связаны с обменом катехоламинов в том числе адреналина и тирозина. Одним из продуктов обмена адреналина является аденохром (VIII)⁴. Недавно было показано⁵, что аскорбиновая кислота в растениях существует в связанном состоянии в виде двух диастереоизомерных аскорбигенов — А и В (IX):



Многие соединения, содержащие индольное кольцо, обладают высокой фармакологической активностью. Достаточно упомянуть резерпин и другие алкалоиды Раувольфии, лизергиновую кислоту, бруцин, иохимбин, эзерин и другие алкалоиды, такие галлюциногенные соединения, как буфотенин (X) (составная часть яда жаб), псилоцин (XI), псилоцибин (XII) и др.¹.

(X) (XI) X=OH (XII) X=OPO₃H₂

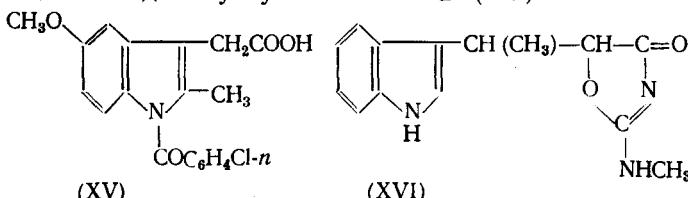
Синтетические поиски фармакологически активных соединений в ряду индола оказались чрезвычайно плодотворными. Были, в частности, найдены ценные лекарственные вещества,— индолапан⁶ (индолил-3-изопропиламин) (XIII), применяемый как антидепрессивное стимулирующее средство в психиатрии, мексамин (5-метокситриптамин) (XIV)⁷,— средство для профилактики радиационных поражений:



(XIII)

(XIV)

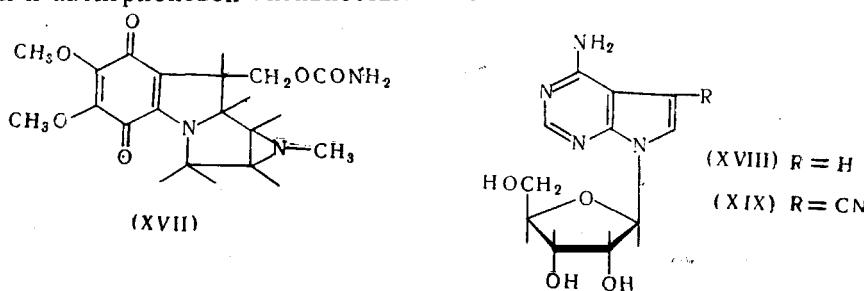
Большой интерес вызвало открытие индольных производных, обладающих высокой противоспалительной активностью, среди которых наибольшее значение имеет индоцин (индометацин) — 1-*p*-хлорбензоил-2-метил-5-метокси-3-индолилуксусная кислота (XV)⁸:



(XV)

(XVI)

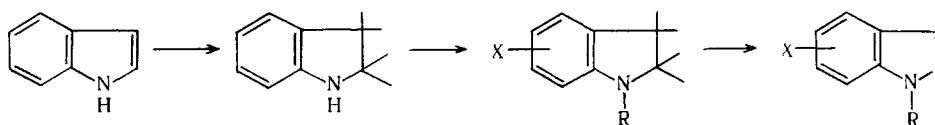
До последнего времени не были известны производные индола, проявляющие высокую antimикробную активность. Однако в 1961 г. ложилось первое сообщение об антибиотике индолмицине (XVI), подавляющем развитие штаммов золотистого стафилококка, устойчивого к действию наиболее распространенных антибиотиков^{9, 10}. Ведутся интенсивные работы по синтезу антибиотика митомицина (XVII) и родственных соединений, обладающих высокой цитостатической, бактериостатической и антигрибковой активностью^{11, 12}:



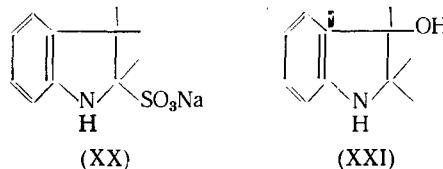
Крайне интересны сообщения об открытии новой группы антибиотиков — туберцидина (XVIII) и тойокамицина (XIX)¹³. В основе этих соединений лежит структура 5,7-диазаиндола — пириимидопиррола.

Многие индольные соединения построены на основе триптофана, 3-индолилуксусной кислоты или триптамина (3-индолилэтамина). В связи с этим методы построения боковой цепи в положении 3 индольного кольца разработаны особенно детально. Значительно меньше изучены методы введения заместителей в положение 1, хотя многие 1-замещенные индолы представляют значительный интерес — например, индоцин (XV), туберцидин (XVIII) и др. Трудность введения заместителей в положение 1 индольной системы объясняется тем, что NH-группа обладает скорее кислотными, чем основными свойствами, вследствие чего прямое N-алкилирование или N-ацилирование индола часто не удается осуществить. Для индолов не описано однозамещенных ртутных или серебряных солей типа N—M, которые широко используются для синтетических целей, например, в ряду фуринов. Магниевые, натриевые и литиевые производные индола обычно реагируют с образованием C₂- или C₃-производных. Серьезные трудности встречаются и при попытке введения заместителей в бензольное ядро индольной системы. В условиях реакций электрофильного замещения большинство индольных производных разлагается или реагирует неоднозначно. Классические методы синтеза — Фишера, Рейссерта и другие, основанные на том, что молекула строится из компонентов, уже содержащих определенные заместители, в случае замещенных в бензольном ядре индолов часто оказываются громоздкими или вообще непригодными.

Для введения заместителей в индольное кольцо предложен метод, основанный на временному выключении пиррольного кольца^{14–16}. Индол превращается в 2,3-дигидроиндол — индолин, который является ароматическим амином, и может быть введен в различные электрофильные реакции с образованием как замещенных в бензольном ядре, так и замещенных по азоту производных индолина. Дегидрирование последних приводит к замещенным индолам. Таким образом, вместо нестабильных, легко разлагающихся и трудно выделяемых производных индола, работается с индолинами, представляющими собой жирноароматические амины:



Вместо дигидроиндола в этой схеме может быть использован нестабильный аддукт индола с бисульфитом натрия — натриевая соль индолин-2-сульфокислоты (XX), также обладающий свойствами ароматического амина¹⁷. Переход к производным индола осуществляется обработкой щелочью:



В ряде случаев индолины не могут быть получены из соответствующих производных индола, и для их синтеза используются другие пути. Это относится, например, к 2,3-дигидро-3-оксииндолу — индолинолу-3 (XXI),

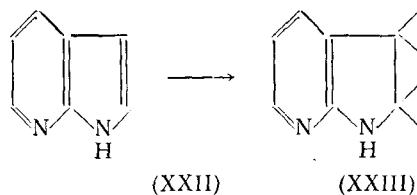
который легко вступает в реакции замещения и образует производные индола при дегидратации¹⁸. В связи с этим в последние годы интенсивно изучаются методы синтеза различных производных индолина, исходя из оксиндолов, изатинов и различных ароматических соединений.

В настоящем обзоре рассмотрены методы синтеза индолинов, реакции замещения в ряду индолинов и пути перехода к соответствующим замещенным индолам.

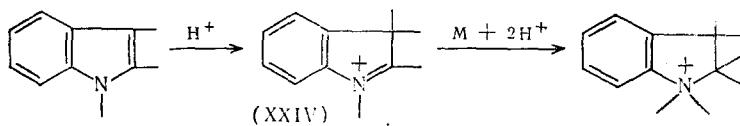
II. способы получения индолинов*

1. Получение индолинов восстановлением соответствующих индололов

Наиболее удобным способом получения индолина является гидрирование индола над никелем Ренея при 80—100 *атм* и 75—150° в спиртовом или диоксановом растворе¹⁹. Дальнейшее повышение температуры приводит к образованию октагидроиндола; в спиртовом растворе процесс сопровождается N-алкилированием^{20, 21}. Метод применим для получения замещенных индолинов^{22, 23}. Серия индолинов была получена гидрированием над хромитом меди при 250—300 *атм* и 170—190°^{24—26}. Описано гидрирование производных индола над PtO₂ в смеси спирт—HBF₄ и при 1 *атм* и комнатной температуре²⁷. Гидрирование пиридо-пиррола—7-азаиндола (XXII) до 2,3-дигидропроизводного (XXIII) проводят над никелевым катализатором при 200° и 100 *атм*. Повышение температуры приводит к расщеплению пиррольного кольца^{28, 29}.



1-, 2- или 3-алкилииндолы могут быть восстановлены до соответствующих дигидропроизводных действием цинка или олова в соляной кислоте^{30–35}. Обращает на себя внимание легкость восстановления индолов до 2,3-дигидропроизводных в кислой среде, что связано с образованием индолиновой структуры (XXIV) вследствие протонирования индолов в положение 3^{36, 37}.

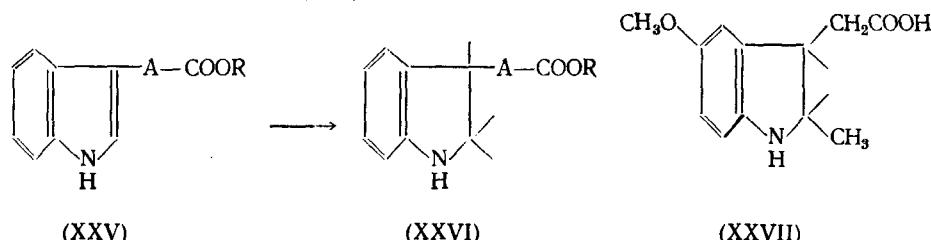


Однако при восстановлении незамещенного индола в соляной кислоте не удается выделить индолин, поскольку в этих условиях образуются продукты димеризации и тримеризации. При восстановлении индола цинком в 85%-ной фосфорной кислоте при 70—80° в токе азота удается избежать полимеризации индола и с выходом 64—69% получить индолин³⁸. В тех же условиях были восстановлены 2,3-диметилиндол, 1,2, 3,4-тетрагидрокарбазол и его N-метильное производное. Показано, что при восстановлении 2,3-диметилиндола оловом в соляной кислоте цис-

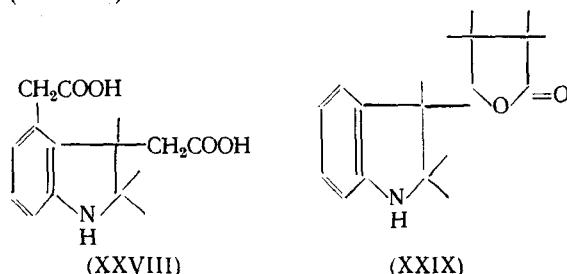
* Мы не рассматриваем синтез и свойства 2,2- или 3,3-дизамещенных индолинов, которые не могут быть превращены в соответствующие индолы без разрыва связи C—C.

и *транс*-изомеры* образуются в отношении 3:2²⁵, а при восстановлении цинком в 85%-ной фосфорной кислоте в отношении 65:35³⁸. При гидрировании над хромитом меди образуется только *транс*-изомер²⁵. В ряде случаев удается восстановить 1-замещенные индолы до индолинов действием LiAlH₄ в тетрагидрофуране^{40, 41}. Описано электрохимическое восстановление индола⁴², а также восстановление индола дибораном⁴³.

Весьма интересно осуществить переход индол → индолин → замещенный индолин → замещенный индол, используя соединения, содержащие в положении 3 индолинового кольца остаток —CH₂CH₂NR₂ или (CH₂)_nCOOH. Подобные превращения осуществлены для 3-индолилалкановых кислот^{44, 45}. 2,3-Дигидро-3-индолилпропионовая (XXVI, A=—CH₂CH₂) кислота была получена гидрированием соли 3-индолилпропионовой кислоты (XXV, A=CH₂CH₂) над никелем Ренея при комнатной температуре и 250 atm¹⁴. Эфиры 2,3-дигидро-3-индолилпропионовых кислот (XXVI, A=CH₂CH₂ или CH₂CHCH₃) также были получены в этих условиях⁴⁶. Калиевую соль 3-индолилуксусной кислоты (XXV, A=CH₂) для получения дигидропроизводного гидрировали над никелем Ренея при 100° и 70 atm⁴⁴. В тех же условиях была получена 2-метил-5-метокси-3-индолилинуксусная кислота (XXVII) — исходное вещество для синтеза индоцина (XV)⁴⁷:



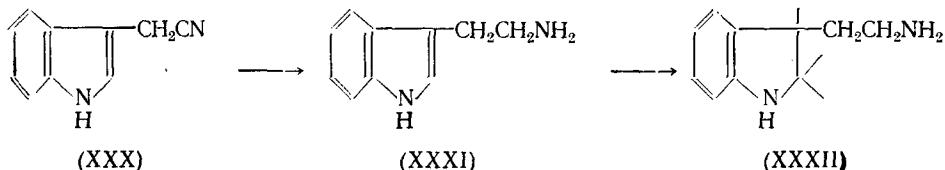
Динатриевую соль 3,4-индолилдиуксусной кислоты гидрировали над никелем Ренея при 80° и 100 atm и получили соответствующую индолиникислоту (XXVIII)⁴⁸:



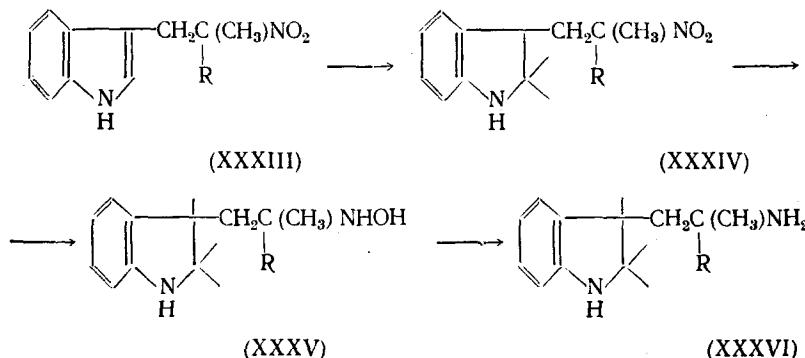
Описано превращение эфиров 3-индолилалкановых кислот в 2,3-дигидропроизводные гидрированием над окисью платины при нормальном давлении и комнатной температуре^{49, 50}. Эфир 2-метил-5-метокси-3-индолилинуксусной кислоты (XXVII) был получен действием олова в соляной кислоте⁵¹. Нет сведений о восстановлении амино- и оксикислот индолинового ряда, за исключением описанного случая восстановления γ-(3-индолил)-γ-кетомасляной кислоты в индолинбутиrolактон (XXIX)⁵². Данные о 2,3-дигидро-5-окситриптофане, так же как и сведения о 2,3-дигидро-5-окситриптамине (дигидросеротонине), кажутся ма-

* Изучение *цис*-*транс*-изомеров 2,3-диметилиндолина — см.³⁹.

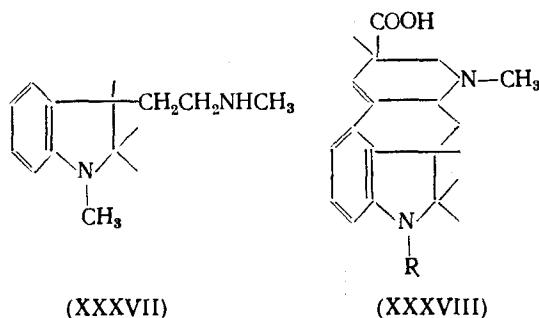
лодостоверными⁵³. Восстановление триптиминов до 2,3-дигидротриптиминов практически не изучено. При гидрировании 3-индолилацетонитрила (XXX) над никелем Ренея при комнатной температуре и 90 атм образуется триптимин (XXXI), повышение температуры до 100° приводит к частичному превращению триптимина в дигидротриптимин (XXXII), дипикрат которого был выделен⁵⁴.



При гидрировании 3-нитроизопропилиндола (XXXIII, R=H) над PtO₂ в спиртовом растворе соляной кислоты удалось получить дигидроизопропилиндолы (XXXIV, R=H) и (XXXV, R=H), а при дальнейшем гидрировании — 2,3-дигидро-3-аминоизопропилиндол (XXXVI, R=H)⁵⁵.



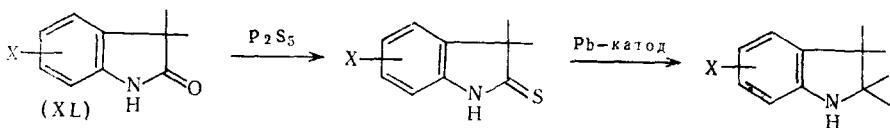
Аналогичным образом из 3-нитроизобутилиндола (XXXIII, R=CH₃) был получен 3-нитроизобутилиндолин (XXXIV, R=CH₃). Наряду с этими веществами образуются производные октагидрондола⁵⁵. Пиррольное кольцо восстанавливается легче, чем нитрогруппа, вследствие легкости восстановления соответствующей индолениновой структуры, образующейся в кислой среде. Введение метильной группы в пиррольное кольцо молекулы триптамина, как и в случае индолилалкановых кислот, облегчает восстановление двойной связи пиррольного кольца. N, N'-Диметилтриптамин превращен в дигидропроизводное (XXXVII) действием цинка в соляной кислоте⁵⁶:



Аналогичным образом осуществлен переход от производных лизергиновой кислоты к присоединенным дигидролизергиновой кислоты (XXXVII) ⁵⁷.

2. Синтезы производных индолина на основе изатинов индоксилов и оксингидолов

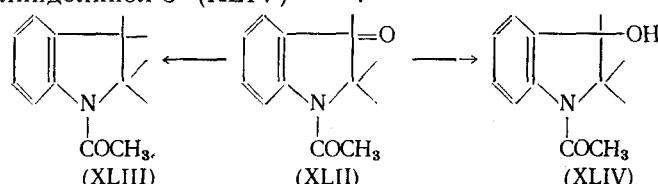
Описано прямое электролитическое восстановление изатина и оксингидолов в индолин ⁵⁸. Более удобно получать индолины (XXXIX) из оксингидолов (XL) через тиооксингидлы (XLI)



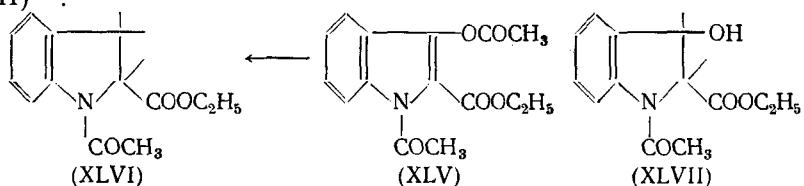
где X=H, 4-CH₃O, 6-CH₃O.

При восстановлении N-замещенных оксингидолов LiAlH₄ обычно образуется смесь индоллов и индолинов (с преобладанием индоллов) ^{40, 61–65}. N-Незамещенный оксингидол не удается превратить ни в индол, ни в индолин действием LiAlH₄⁴⁰. Образование некоторого количества 1-алкилиндолинов при восстановлении 1-алкилоксингидолов LiAlH₄, по-видимому, можно объяснить дальнейшим восстановлением образующихся 1-алкилиндололов. Восстановление производных оксингидола дигораном приводит к смеси соответствующих индоллов и индолинов ⁴³, однако эта реакция не имеет, по-видимому, препаративного значения.

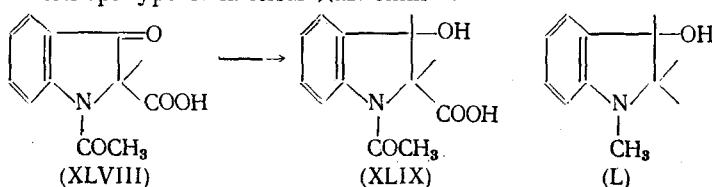
При катализитическом восстановлении 1-ацетилиндоксила (XLII) образуются в зависимости от условий реакции 1-ацетилиндолин (XLIII) или 1-ацетилиндолинол-3 (XLIV) ^{66, 67}.



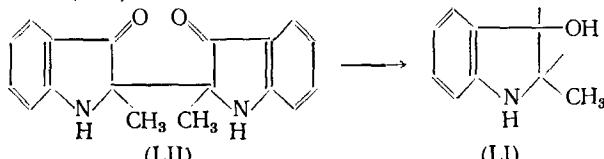
При гидрировании O,N-диацетилиндоксила при 100 *атм* и 90° над никелевым катализатором образуется 1-ацетилиндолин с 90% -ным выходом, а при проведении реакции в более мягких условиях удается выделить 1-ацетилиндолинол-3 (10%). При гидрировании 1-ацетил-2-карбетокси-3-ацетоксингидола (XLV) над никелем Ренея при 85 *атм* и 110° был получен эфир 1-ацетил-2-индолинкарбоновой кислоты (XLVI), при 60 *атм* и 60° — эфир 1-ацетилиндолин-3-ол-2-карбоновой кислоты (XLVII) ⁶⁸:



Эту же реакцию удалось осуществить при гидрировании эфира 1-ацетилиндоксил-2-карбоновой кислоты (XLVIII) над хромитом меди или никеля при комнатной температуре и низком давлении ⁶⁸:

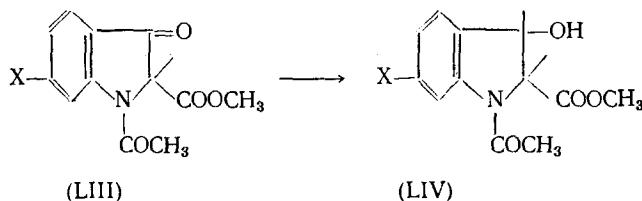


Наиболее удобным способом получения индолинола-3 является восстановление изатина LiAlH_4 (выходы 21%⁷⁰, 14%¹⁸). Получить 1-метилиндолинол-3 восстановлением 1-метилизатина не удается. 1-Метилиндолинол-3 (L) был получен метилированием индолинола-3⁷¹. При восстановлении дисксиндола индолинол-3 образуется с выходом 15%, а при восстановлении индоксила — с выходом 5%⁷². 2-Метилиндолинол-3 (LI) был получен с хорошим выходом восстановлением 2,2'-диметил-2,2'-дииндоксила (LII) NaBH_4 в метаноле⁷³:

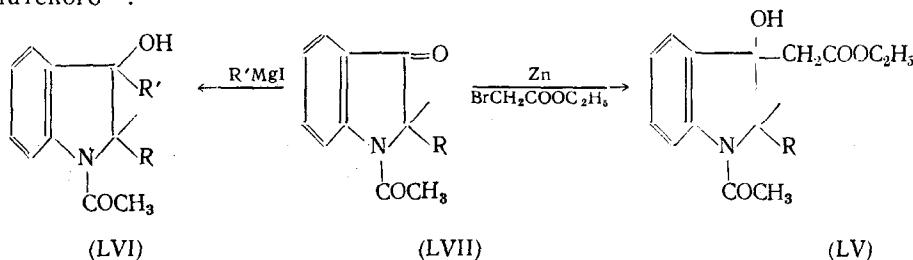


Анализ спектра ЯМР показал, что LI представляет собой смесь *цикло-транс*-изомеров в соотношении 1 : 4⁷³.

Описан еще один пример перехода от производных индоксила (LIII) к производным индолинола-3 (LIV) с помощью борогидридов металлов⁷⁴:



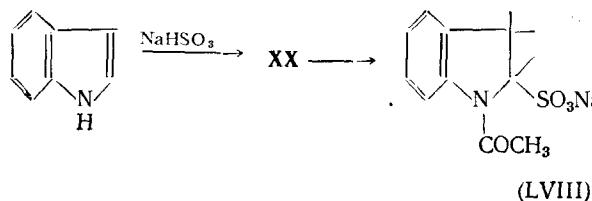
Производные индолинола (LVII) и (LV) были также получены из 1-ацетил-2-алкилиндоксилов (LVII) по реакциям Гриньара и Реформатского⁷⁵:



При синтезе различных производных индола из индоксила промежуточной стадией реакции часто являются соединения, в основе которых лежит структура индолинола-3 (см., например,⁷⁶). Мы рассматриваем лишь те примеры, где эти соединения выделялись и идентифицировались.

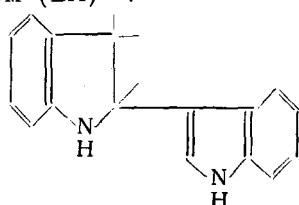
3. Аддукты индола и NaHSO_3 , димеры индолов

«Выключение пиррольного кольца» индола было также осуществлено превращением индола в натриевую соль 2-индолинсерной кислоты (XX)^{17, 77}:

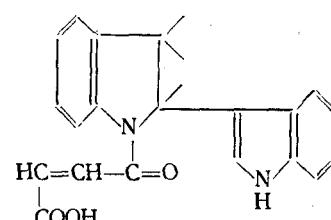


В реакции электрофильного замещения вводится продукт ацетилирования соли 2-индолинсульфокислоты (LVII). Преимуществом этого метода является легкость получения аддукта (выходы количественные) и легкость обратного перехода к производным индола. Однако неустойчивость продуктов реакции, невозможность очистить и идентифицировать промежуточные вещества значительно снижает ценность метода.

Следует также упомянуть о димерах индолов, обладающих строением индолин-индолов (LIX)^{78, 79}, об аддукте индола с малеиновым ангидрилом (LX)⁸⁰.



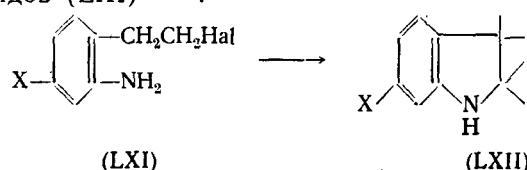
(LIX)



(LX)

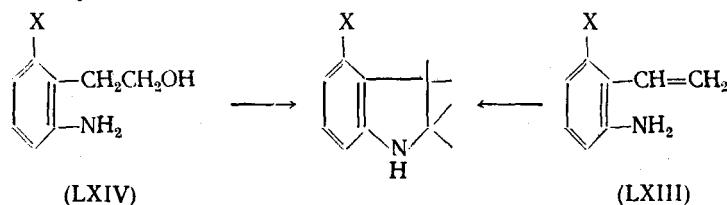
4. Синтез индолинов замыканием пирролинового цикла

Прежде всего следует упомянуть работы по циклизации *o*-аминофенилэтилгалогенидов (LXI)^{81, 82}:

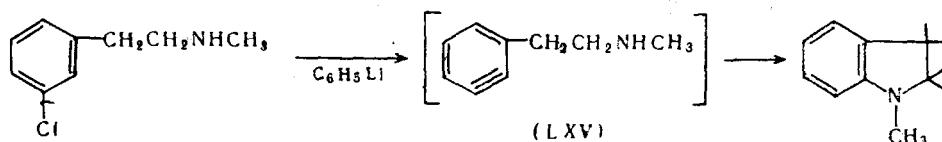


где $X = H, RHNSO_2$.

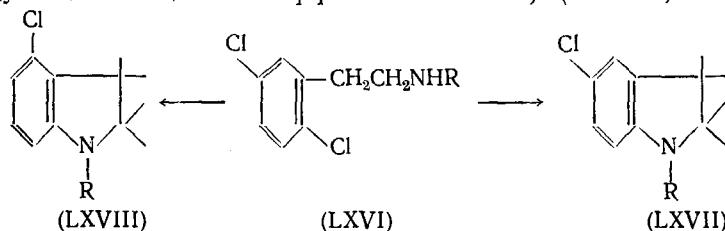
Механизм этой реакции не изучался. Этот метод был использован для получения 6-индолинсульфамидов (LXII, $X = RHNSO_2$)^{83, 84}. Он тем более ценен, что прямое сульфохлорирование индолинов приводит к 5-производным (см. гл. III). Циклизация осуществляется действием водной щелочи. Индолин и его производные были также получены из *o*-аминостириола (LXIII)⁸⁵ или *o*-аминофенилэтилового спирта (LXIV)^{65, 86, 87}:



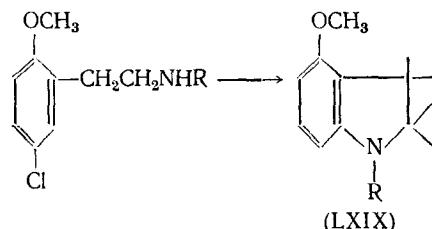
Индолины образуются при действии на галоидзамещенные β -фенилэтиламины таких реагентов, как C_6H_5Li , $(C_2H_5)_2NLi$, $NaNH_2$ и др. Возникает промежуточная ариновая структура (LXV) и затем происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по тройной связи ядра дегидробензола^{65, 88, 89}:



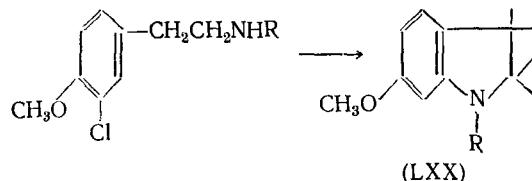
Галоид в мета-положении к боковой цепи легче образует арин, чем галоид в орто-положении, что приводит к более высоким выходам индолинов в случае мета-производных. Однако удалось получить I-метил-индолин из β -(*o*-хлорбензил)-этилметиламина с 50%-ным выходом⁹⁰. При наличии в бензольном ядре атомов галоида в орто- и мета-положениях к боковой цепи (LXVI), образуется смесь 4- и 5-галоидпроизводных (LXVIII и LXVII) со значительным преобладанием 4-хлориндолина (продукт циклизации *m*-хлорфенилэтамина) (LXVIII):



Этот метод был использован для получения 4-(LXIX) и 6-(LXX)-метоксииндолинов⁹¹:

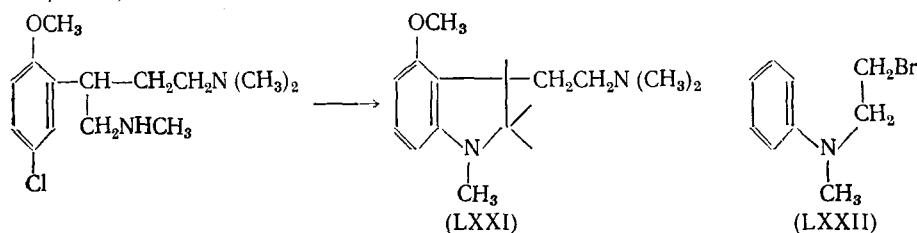


где $R = H, CH_3, CH_2C_6H_5$



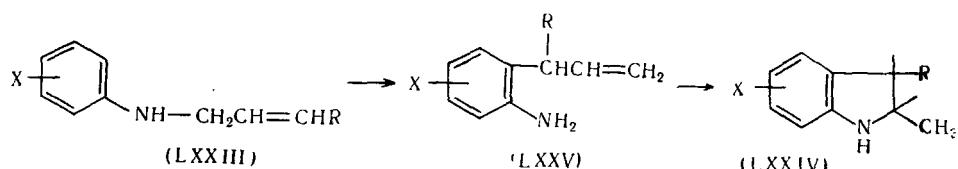
где $R = H, CH_3, C_2H_5$.

От 4- и 6-метоксииндолинов был осуществлен переход к 4- и 6-оксииндолинам. Был также получен 1-метил-2,3-дигидро-3- β -диметиламиноэтил-4-метоксииндolin (LXXI)⁹¹:



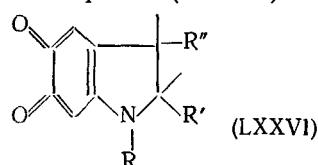
1-Метилиндолин был выделен при действии AlCl_3 на β -бромэтилметиланилин (LXXII)⁹².

При циклизации N-аллиланилинов (LXXXI) под действием кислых агентов образуются 2-метилиндолины (LXXXIV) (наряду с небольшими количествами 2-метилиндололов)^{25, 93}.



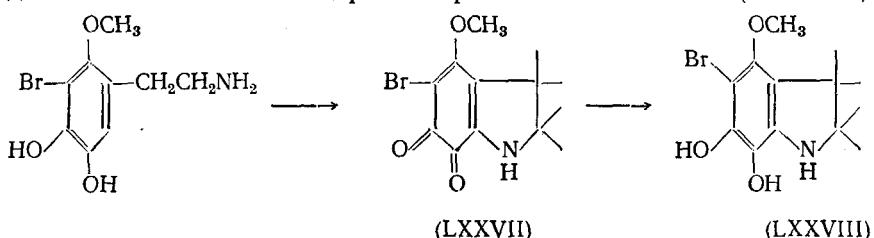
где $\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3$; $\text{X}=\text{H}, 7\text{-CH}_3, 5\text{-CH}_3, 5\text{-F}$. Промежуточным продуктом реакции является *o*-аллиланилин (LXXV)²⁵:

Следует упомянуть о возможности получения индолиновых систем окислением катехоламинов. Уже упоминалось об адренохроме (VIII), который был выделен при действии на адреналин катехолоксидазы, окиси серебра или других агентов⁹⁴. Были получены аналоги и производные адренохрома — аминохромы (LXXVI):



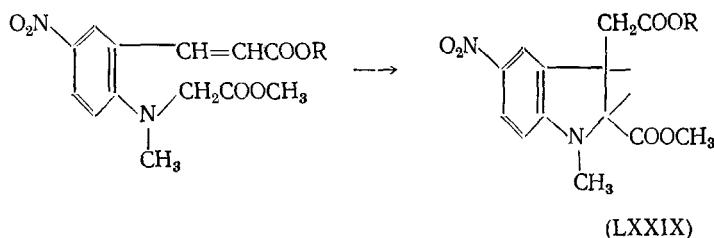
Из О-эфиров адреналина получены аминохромы (LXXVI, $\text{R}=\text{CH}_3$; $\text{R}'=\text{H}$; R'' — аллоксигруппа)⁹⁵.

Аналоги адреналина дали индолинол-3-хигоны (LXXVI, R и R' — алкильные остатки, а $\text{R}''=\text{OH}$)⁹⁶. Окислением производных диоксифе-нилаланина получены индолинхинонкарбоновые кислоты (LXXVI, $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ и др., $\text{R}'=\text{COOH}$; $\text{R}''=\text{H}$)⁹⁶. Из производных фенилэтамина получены индолинхиноны (LXXVI, $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ и др., $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$)⁹⁶. Были получены аминохромы, представляющие собой 6,7-*o*-хигоны индолинов (LXXVII), некоторые из которых послужили исходными в синтезе полигидроксилированных индолинов (LXXVIII)⁹⁷.

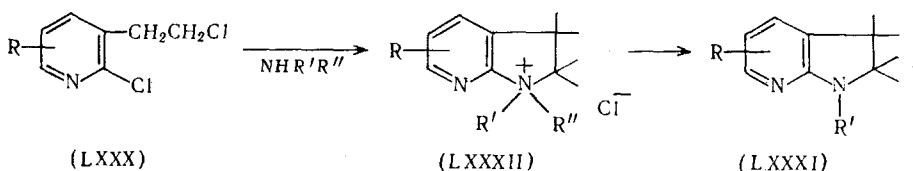


Было показано, что действие иодата калия и других галоидсодержащих окислительных агентов на адреналин и его аналоги приводит к получению 7-галоидпроизводных адренохрома^{98–100}. Производные адренохрома были использованы как исходные в синтезе некоторых индолильных систем.

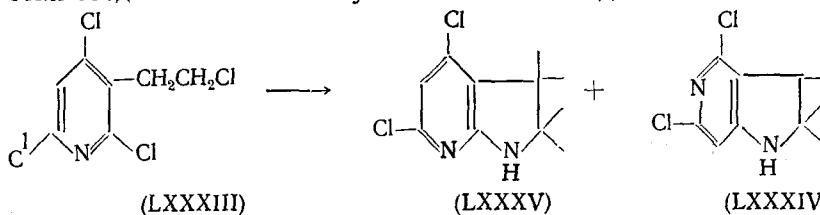
Удалось замкнуть индолиновый цикл (LXXIX) циклизацией в условиях реакции Михаэля¹⁰¹:



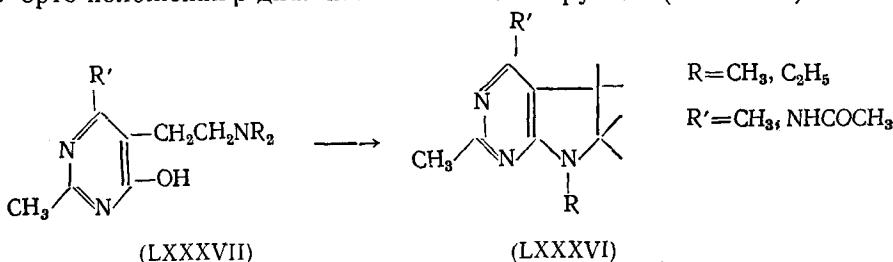
В последние годы все большее число работ посвящается изучению методов синтеза пиридо- (или пиrimидо) пирролов (аза- или диазаиндолинов) *. Толчком для этих исследований послужило установление высокой биологической активности азааналогов нуклеозидов и нуклеотидов и открытие новых антибиотиков типа туберцидина и тойокамицина. Особенно много работ посвящено разработке методов синтеза пиридо-пирролов (азаиндолинов). Было установлено, что при конденсации с аммиаком, первичными или вторичными аминами 3-(β -хлорэтил)-пиридинов, содержащих атомы галоида в положении 2 или 4 (LXXX) при высокой температуре образуются азаиндолины (LXXXI). Таким методом, используя различные хлорпиридины и амины, удалось получить более 30 замещенных 7- и 5-азаиндолинов¹⁰²⁻¹¹⁴. Первой стадией реакции^{105, 109} является замена ароматического хлора на остаток NH₂, затем следует образование четвертичной соли (LXXXII) и отщепление галоидного алика:



В случае 2,4,6-трихлор-3-(β -хлорэтил)-пиридина (LXXXIII) взаимодействие с аминами протекает с образованием смеси производных 5-(LXXXIV) и 7-(LXXXV)-азаиндолина (34,6 : 42,2)^{109, 112}. Дехлорированием этих соединений были получены 5- и 7-азаиндолины.



Описано образование пиримидопирролинов (5,7-диазаиндолинов) (LXXXVI) при действии PCl_5 и затем щелочи на пиридины, содержащие в орто-положении β -диалкиламино- и оксигруппы (LXXXVII)^{115, 116}.

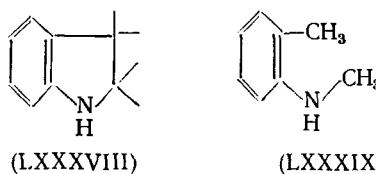


III. ВВЕДЕНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В БЕНЗОЛЬНОЕ ЯДРО МОЛЕКУЛЫ ИНДОЛИНА

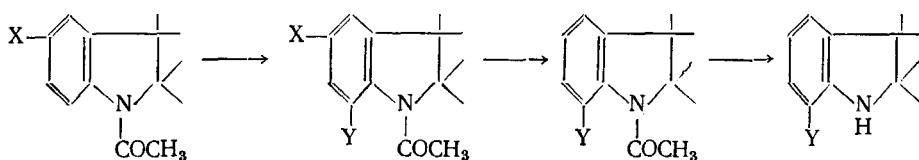
С целью введения заместителей в бензольное ядро молекулы индолина было изучено поведение индолинов в реакциях электрофильного замещения. Вопрос об ориентации в этих реакциях нельзя было решить,

* В настоящем обзоре рассматриваются только такие пиридо- и пирамидопирролы и пирролины, которые можно считать 4,5,6- или 7-азааналогами индола или индолина.

исходя из аналогии между индолином (LXXXVIII) и N-метил-*o*-толуидином (LXXXIX):



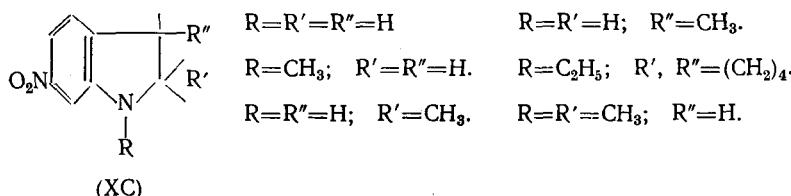
Было установлено, что эти соединения и их N-ацильные и N-алкильные производные в реакциях электрофильного замещения ведут себя по-разному¹¹⁷. Различное поведение этих систем было объяснено тем, что в случае N,N-дизамещенного о-толуидина группы CH₃ и NR₂ вследствие пространственных затруднений не могут лежать в плоскости бензольного кольца¹¹⁷. Это приводит к нарушению сопряжения NR₂-группы с бензольным ядром. У двузамещенных о-толуидинов реакции электрофильного замещения направлены в *p*-положение к метильной группе. Молекула индолина благодаря образованию цикла копланарна и сопряжение *p*-электронов азота π -электронами бензольного кольца не нарушено. Поэтому реакции электрофильного замещения направлены в пара-положение к амино- (или ацетиламино)-группе как более сильного ориентанта (в положение 5). При проведении реакций в сильно кислой среде индолин превращается в индолиний-катион, поэтому заместители вступают в мета-положение к аммонийной группе, т. е. в положение 6. Для синтеза 7-замещенных индолинов блокируют положение 5 легко элиминируемыми заместителями и исходят из 1-ацетилиндолина¹¹⁸:



Введение заместителей в положение 4 индолинового цикла после защиты положения 6 не изучалось.

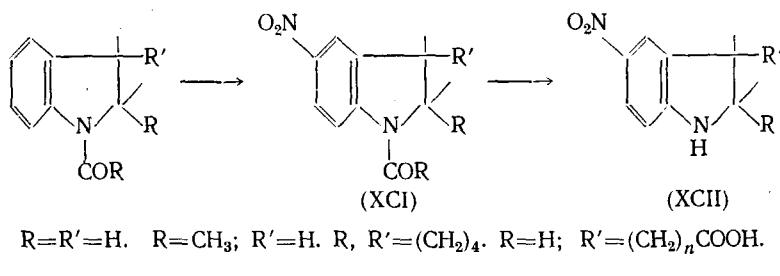
1. Нитрование, нитрозирование и азосочетание индолинов

При нитровании индолинов нитрующей смесью в серной кислоте нитро-группа вступает в положение 6. С высокими выходами был получен ряд 6-нитроиндолинов (X_C)^{15,16,119-122}:

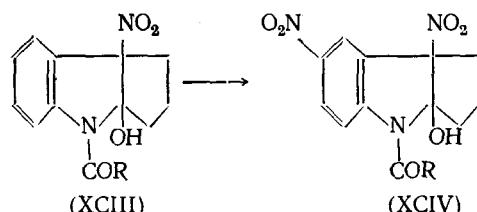


Получено также 6-нитропроизводное 2,3-диметил-1,7- trimетилениндолина, представляющее собой, по всей вероятности, смесь *цикло*- и *транс*-изомеров¹²³⁻¹²⁴. При нитровании 1-ацилиндолинов был получен ряд 1-ацил-5-нитроиндолинов

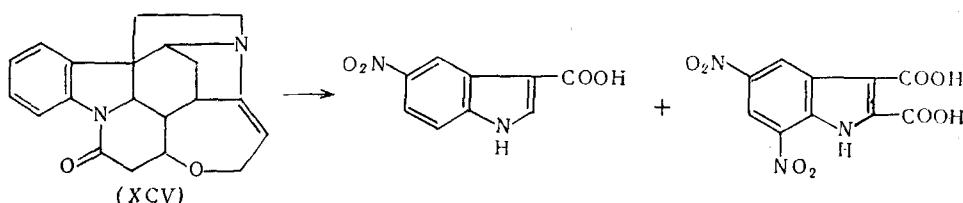
(XCI), превращенных в 5-нитроиндолины (XCII):^{16, 44, 45, 118, 125-127}.



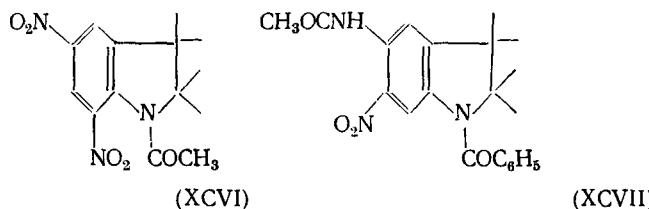
Описано нитрование N-ацилиндолинов сложного строения (XCIII)¹²⁸:



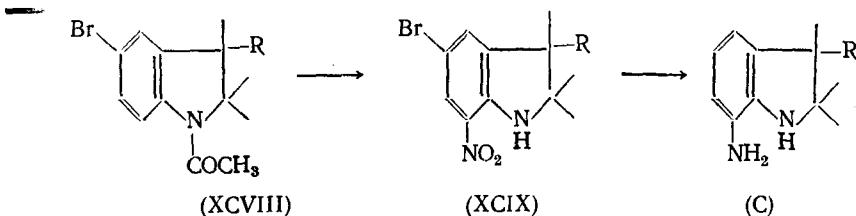
В положение 2, соответствующее расположению 5 индольного кольца, нитруется стрихнин (XCV), представляющий собой сложный ацилиндолин (одновременно протекает окисление и гидролиз)¹²⁹.



Интересно отметить, что образуются исключительно 5-нитропроизводные, образование 7-изомеров не было отмечено. Однако при нитровании 1-ацетилиндолина было выделено некоторое количество 5,7-динитропроизводного (XCVI)¹¹⁹. Дальнейшим нитрованием 1-ацетил-5-нитроиндолина его удалось получить с выходом 42%¹²⁵:

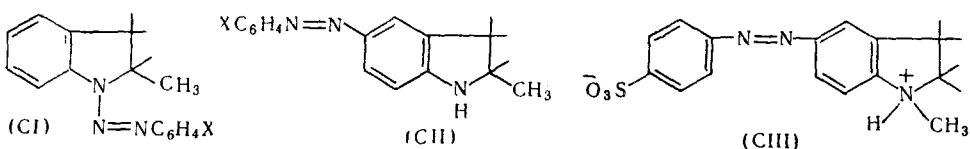


При нитровании 5-ацетиламино-1-бензоилиндолина было получено, по-видимому, 6-нитропроизводное (XCVII), а при нитровании 1-бензоил-6-диацетил-аминоиндолина — 4-нитропроизводное. Строение полученных продуктов не доказано¹⁶. Действием азотной кислоты на 5-бром-1-ацетилиндолины (XCVIII) были получены 5-бром-7-нитроиндолины (XCIX) — ключевые вещества в синтезе 7-аминоиндолинов (C) и индололов^{44, 45, 118, 126, 130}.

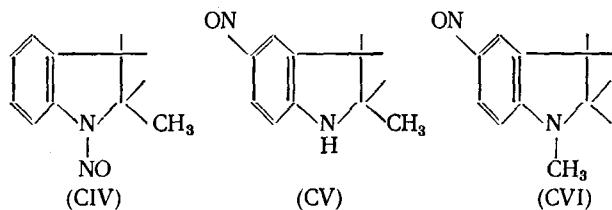


где R = H, CH_2COOH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

В отличие от 2,3-дигидроиндолов N-ацетилированный аддукт индола с NaHSO_3 (LVII) при нитровании образует смесь 5- и 7-нитропроизводных, которые при обработке щелочью дают легко разделимую смесь 5- и 7-нитроиндололов^{17, 77}. 2-Метилиндолин при азосочетании с солями фенилдиазония в присутствии ацетата натрия образует диазоаминосединения (CI); в сильно кислой среде образуются аминоазосоединения (CII)³¹.

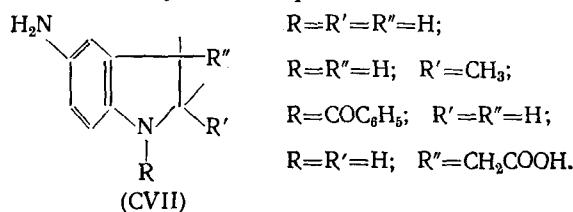


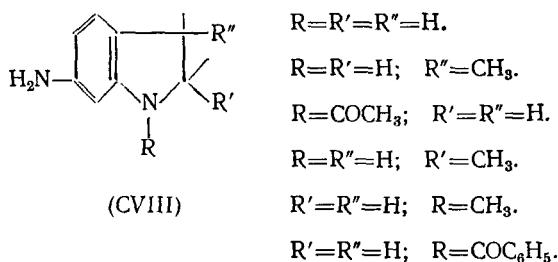
1-Метилиндолин при сочетании с диазотированной сульфаниловой кислотой также образует азокраситель (СIII). В сильно щелочной среде удалось выделить его натриевую соль¹³¹. При нитрозировании индолина и 2-метилиндолина образуются N-нитрозопроизводные^{30, 122, 132}. 1-Нитрозо-2-метилиндолин (CIV) вступает в перегруппировку Фишера — Хеппе с образованием 5-нитрозо-2-метилиндолина (CV). 5-Нитрозо-1-метилиндолин (CVI) был получен при действии бутилнитрита на 1-метилиндолин¹²².



2. Аминоиндолины

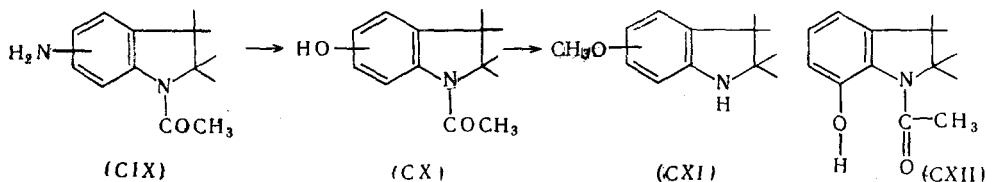
Аминоиндолины изучались очень тщательно, поскольку помимо возможного перехода к аминоиндолам, они могут служить исходными для получения аллокси-, фтор- и других замещенных индолинов. Элиминирование нитрогруппы, защищающей положение 5 или 6, также проходит через стадию аминоиндолина. 5-(CVII) и 6-(CVIII); аминоиндолины были получены восстановлением соответствующих легко доступных нитроиндолинов^{15,16,44,119,122,133-135}.





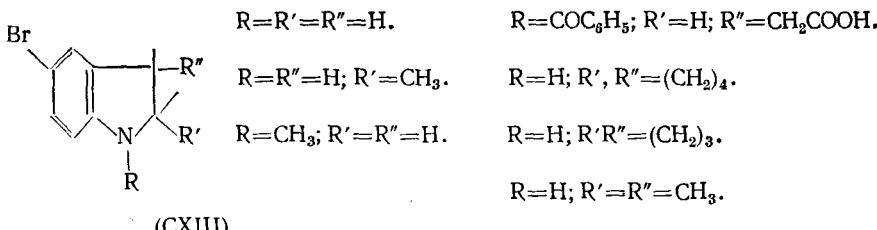
В качестве восстанавливающих средств применяли гидразингидрат в присутствии никеля Ренея¹¹⁹, а также $SnCl$ ^{15, 133}. Нитроиндолины гидрировались над Pd на угле^{134, 135}, катализатором Адамса¹⁶, над никелем Ренея⁴⁴. Некоторые 5-аминоиндолины были получены восстановлением 5-нитрозо- или 5-сульфофенилазопроизводных^{31, 122}. Этот способ синтеза особенно ценен для 5-амино-1-метилиндолина, поскольку не описано способа получения 1-метил-5-нитроиндолина¹³¹. При гидрировании бромнитроиндолинов над Pd на угле элиминируется атом брома и образуются аминоиндолины. Этот способ применяли для получения 7-аминоиндолинов.

По реакции Зандмайера из соответствующих аминоиндолинов были получены 1-метил-5-броминдолин¹³¹, 1-ацетил-7-иодиндолин¹²⁵, 1-ацетил-6-фториндолин¹³⁴, 1-ацетил-5-фториндолин¹³⁴, 1-ацетил-6-хлориндолин¹³⁴ и 1-ацетил-5-хлориндолин¹³⁴. Замена на фтор и хлор проходит с хорошими выходами, дезацетилирование приводит к соответствующим галоидиндолинам. Осуществлено превращение 5-, 6-, и 7-амино-1-ацетилиндолинов (CIX) в соответствующие оксипроизводные (CX) (выходы 77, 82 и 42% соответственно)^{133, 135}. Метилированием оксигруппы были получены 5-, 6- и 7-метоксииндолины (CXI). Метилирование идет с низким выходом в случае 7-оксииндолина (CXII), что авторы объясняют наличием водородной связи в этом соединении¹³⁵.



3. Галоидирование индолинов

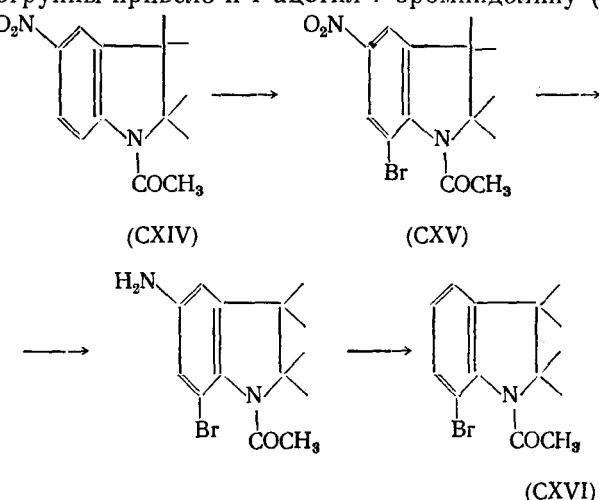
При бромировании индолинов в уксусной кислоте или при бромировании 1-ацетилиндолинов образуются 5-бромопроизводные (CXIII)^{44, 45, 118, 119, 126, 127, 131, 136, 137}



По-видимому, при бромировании индолинов в смеси серной и уксусной кислот в реакцию вступает непротонированный индолин. При броми-

ровании 2,3-диметилиндолина в сильнокислой среде был получен 6-бром-2,3-диметилиндолин¹³⁷. Это первое сообщение о возможности прямого синтеза 6-броминдолинов. Не указано, являются ли полученные 5- и 6-бром-2,3-диметилиндолины индивидуальными веществами или смесью *цикло*- и *транс*-форм¹³⁷.

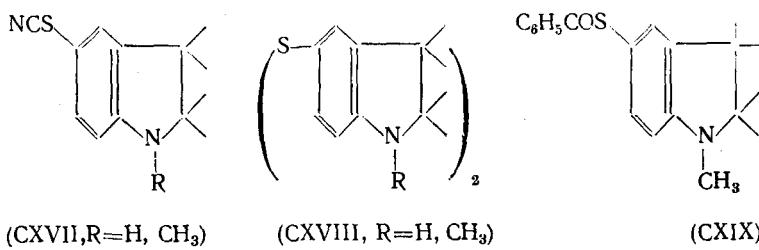
При бромировании натриевой соли 1-ацетилиндолин-2-сульфокислоты (**LVIII**) и последующей обработке щелочью образуется 5-броминдол с выходом 70%^{17, 77}. При действии **ICI** на **LVIII** образуется 5-иодпроизводное, а из него при действии щелочи 5-иодиндол^{17, 77}. 5-Иодиндолин был получен при действии **ICI** на 1-ацетилиндолин и последующем омылении ацетильной группы¹³⁸. Получить 5-хлориндол, действуя на аддукт индола с NaHSO_3 (**LVIII**) хлором, не удалось^{17, 77}. Хлор- и фториндолины были получены, как уже указывалось выше, из соответствующих 1-ацетиламиноиндолов¹³⁴. Получить фториндолины из броминдолов не удалось¹³⁴. Бромированием 1-ацетил-5-нитроиндолина (**CXIV**) было получено 7-бромопроизводное (**CXV**). Восстановление нитро- и элиминирование аминогруппы привело к 1-ацетил-7-броминдолину (**CXVI**)¹²⁶:



Имеются сведения о высокой физиологической активности производных 1-ацил-5-галоидиндолинов¹³⁹.

4. Родано- и меркаптопроизводные индолина

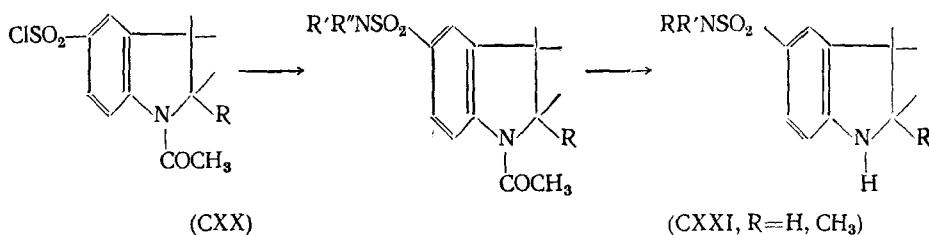
5-Меркапто-производные индола и индолина — тиоаналоги фармакологически высоко активных производных оксииндолов — до сих пор изучены очень мало. Роданированием индолинов были получены 5-родано-производные (СXVII), которые представляют и самостоятельный интерес и как ключевые вещества для перехода к производным 5-меркапто-индолина или -индола¹⁴⁹:



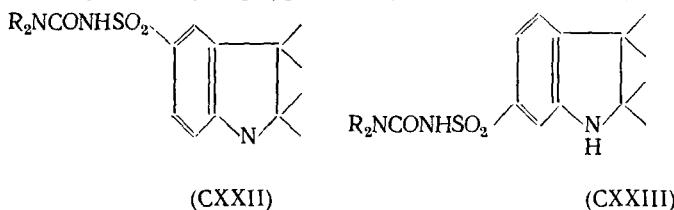
При обработке 5-роданоиндолинов (СXVII) щелочью были получены соответствующие дисульфиды (СXVIII), а при восстановлении 5-родано-1-метилиндолина оловом в соляной кислоте — 5-меркапто-1-метилиндолин, выделенный в виде S-бензоильного производного (СXIX)¹⁴⁰.

5. Сульфохлорирование индолинов и сульфамиды ряда индолина

Сульфохлорированием 1-ацетилиндолинов были получены 1-ацетил-индолин-5-сульфохлориды (CXX), исходя из которых был получен ряд 5-индолинсульфамидов (CXXI)^{117, 138, 141-143} и 5-индолинсульфокислота¹¹⁷.

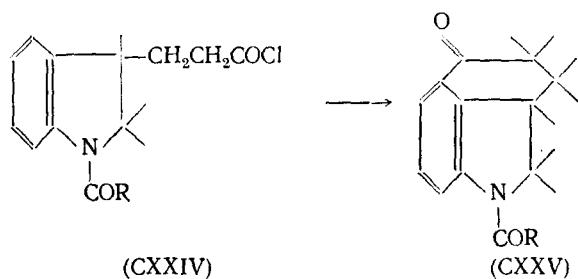


6-Индолинсульфамиды (LXII), как указывалось выше, были получены циклизацией индолинового цикла. Исходя из 5- и 6-индолинсульфамидов были получены сульфоуреиды (CXXII и CXXIII) ^{141, 143}:



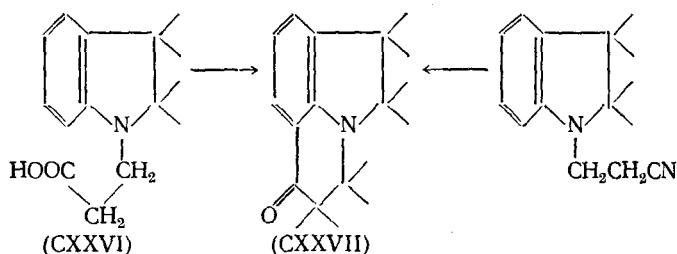
6. Ацилирование и алкилирование индолинов

Внутримолекулярное С-ацилирование производных индолиналкановых кислот изучалось в связи с работами по синтезу индольных алкалоидов. Первая стадия синтеза лизергиновой кислоты состоит в превращении 1-ацил-3-индолинилпропионовой кислоты в хлорангидрид (CXXIV), который циклизуется в условиях реакции Фриделя — Крафтса с образованием соответствующего трициклического производного (CXXV) 14, 144, 145.

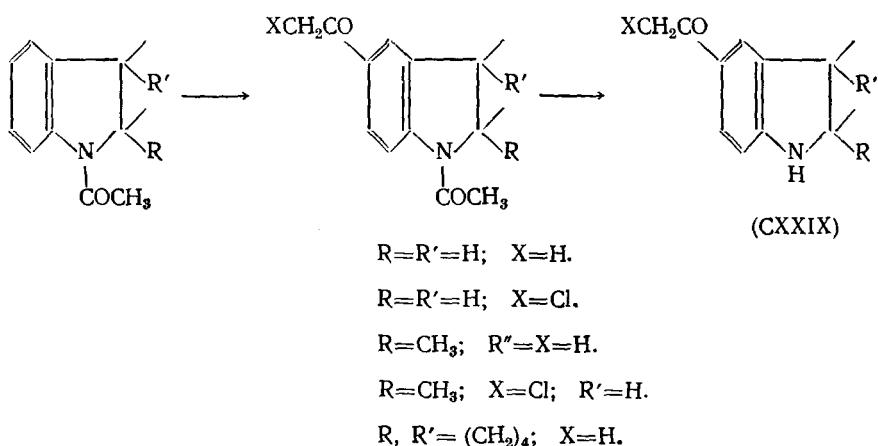


Внутримолекулярная циклизация 1-индолинил-пропионовой кислоты (CXXVI) нагреванием с перфторацетангидридом привела к соответст-

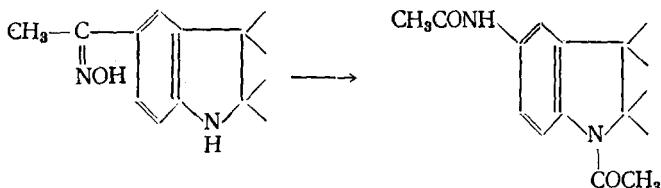
вующему трициклическому кетону (CXXVII)¹⁴⁶. Тот же кетолилолидин (CXXVII) был получен из N-(β-цианоэтил)-индолина (CXXVIII)¹⁴⁷:



Синтезы С-индолилалкилкетонов и особенно 5-индолилметилкетонов в последние годы привлекают внимание в связи с открытием высокой фармакологической активности 5-ацетилтриптамина и его производных¹⁴⁸. Ацилированием 1-ацетилиндолинов по Фриделю — Крафтсу был получен ряд 5-ацетил- и 5-хлорацетилиндолинов (СХХIX)^{149,150}:



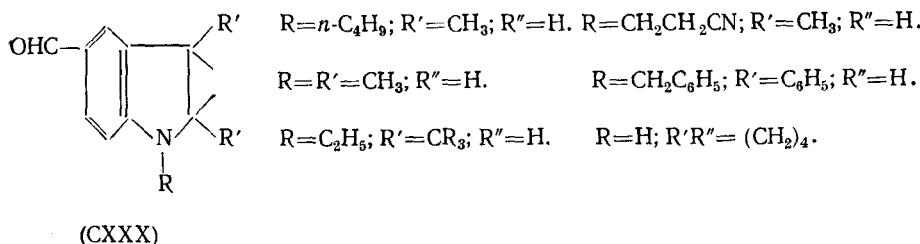
При ацилировании в основном образуются 5-производные, однако при хлорацетилировании 1-ацетилиндолина помимо 83% 5-хлорацетильного производного было выделено 3%, по-видимому, 1-ацетил-7-хлорацетил-индолина¹⁴⁹. Из оксимов индолинкетонов по реакции Бекмана были получены ациламиноиндолины¹⁴⁹. Например:



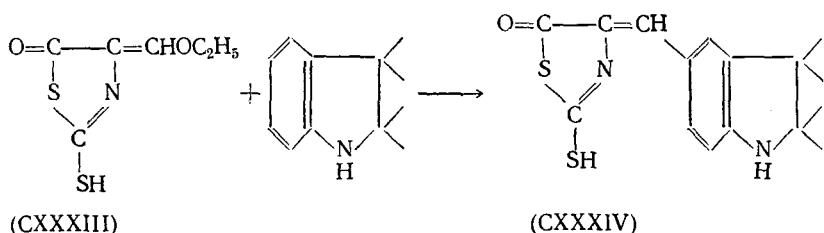
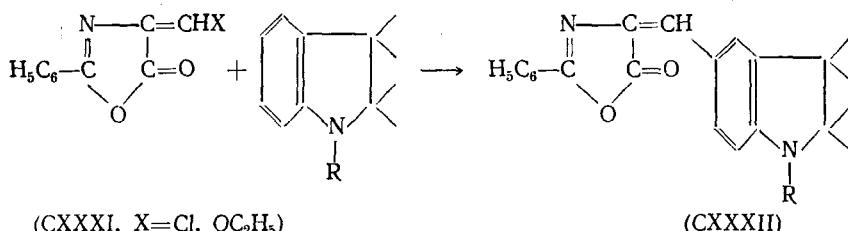
5-Ацетил- и 5-хлорацетилиндолин при восстановлении по Клемменсену образуют 5-этилиндолин¹⁴⁹.

Для получения 5-индолинальдегидов была использована реакция Вильсмайера. 5-Индолин- и индолальдегиды представляют интерес как

ключевые вещества для синтеза различных 5-аналогов триптамина и триптофана. Формилированием N-алкилиндолинов метилформамилидом и хлорокисью фосфора был получен ряд 1-алкил-5-формилиндолинов (CXXX) ¹⁵¹:



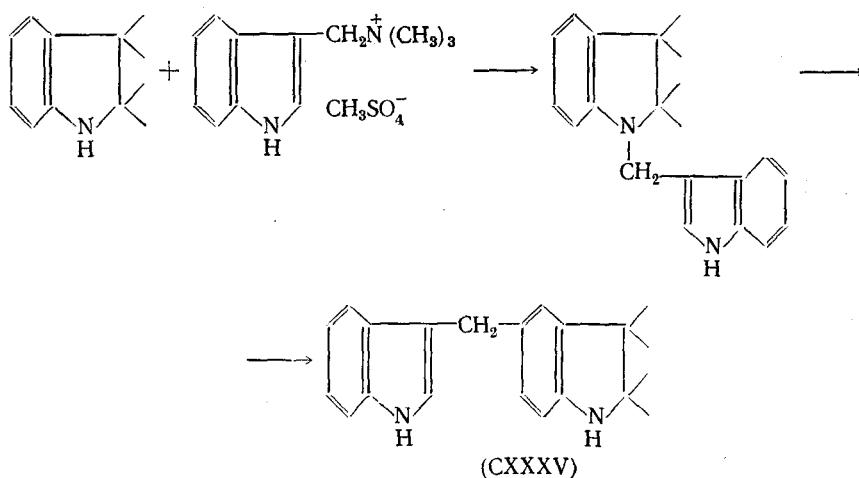
Индолин и 1-метилиндолин при формилировании диметилформамидом дают соответствующие 5-формилпроизводные (CXXX, $R=R''=H$; $R=H$ или CH_3) ^{152, 153}. В случае 1-метилиндолина образуется также некоторое количество 5,7-дiformилпроизводного ¹⁵³. Описана антитуберкулезная активность тиосемикарбазона 1-метилиндолин-5-альдегида ¹⁵⁴. При действии хлорокиси фосфора или фосгена 1-формилиндолины превращаются в 5-формилиндолины. Авторы называют эту реакцию перегруппировкой формильной группы в положение 5, хотя можно предположить, что происходит межмолекулярное формилирование. Таким методом получен ряд альдегидов (CXXX, $R=R''=H$; $R'=\text{CH}_3$; $R=R''=H$; $R'=\text{C}_6\text{H}_5$; $R=H$, $R', R''=(\text{CH}_2)_4$) ¹⁵⁵. При взаимодействии хлор- или этоксиметилен-2-фенилоксазолона (CXXXI) с индолином был получен 4-(индолин-5-метилен-2-фенилоксазолон-5 (CXXXII), а при взаимодействии с индолином — 4-этоксиметилен-2-меркапто-1,3-тиазолона-5 (CXXXIII) — соответствующее производное индолина и тиазолона (CXXXIV) ¹⁵²:



Подобное С-замещение индолинов проходит при нагревании в нейтральной среде с высокими выходами. Индолинметиленфенилазлактон (CXXXII, $R=H$) послужил исходным веществом для синтеза 5-изотриптофана (5-индолилалана) ¹⁵².

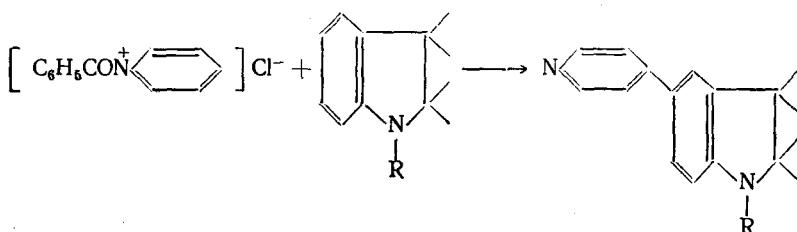
С-Алкилирование индолинов почти не изучалось. Показано, что при взаимодействии четвертичной соли грамина с индолином образуется 5-скатилиндо-

лин (CXXXV)^{156,157}:



По-видимому, возможно алкилирование индолина и другими аммониевыми производными.

Взаимодействие 1-алкилииндолинов с солями 1-ацилпиридиния в присутствии кислот Льюиса приводит к 1-алкил-5-(пиридинил-4')-индолинам. В качестве побочных продуктов образуются 1-алкил-5-бензоилиндолины¹⁵⁸:

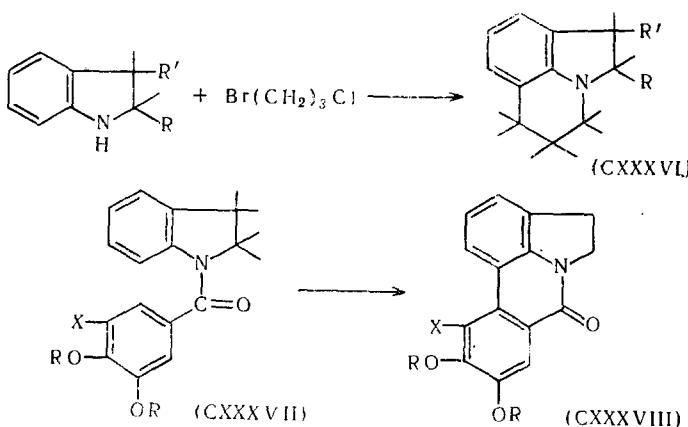


1-Ацилхинолиневые соли реагируют с 1-алкилиндолинами без катализатора с образованием 1-алкил-5-(1-бензоил-1',2'-дигидрохинолил-2')-индолинов, которые при щелочном гидролизе превращаются в 1-алкил-5-(хинолил-2') индолины¹⁵⁹.

7. Синтез трициклических систем на основе индолинов

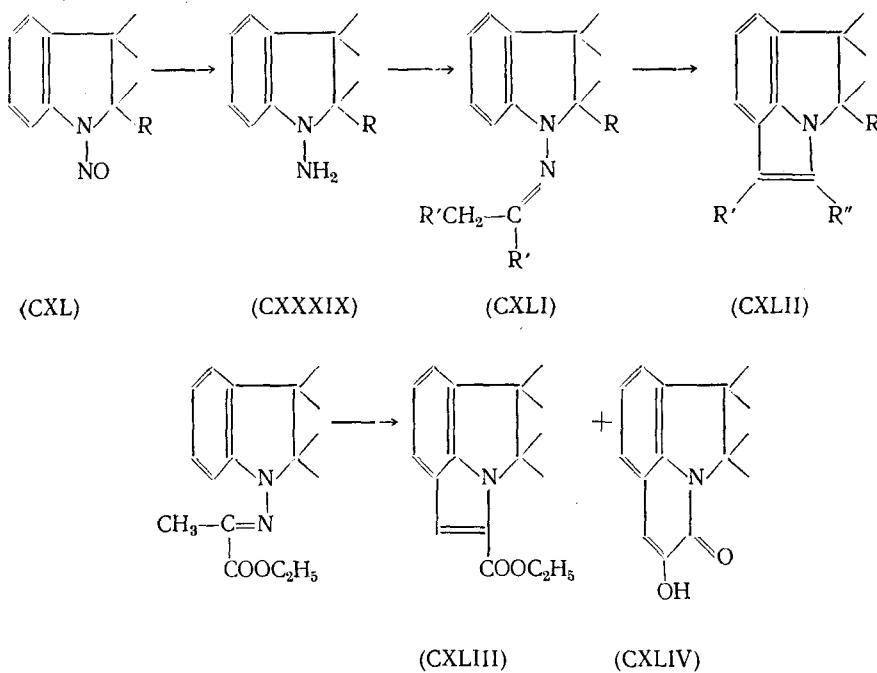
В связи с работами по изучению строения индольных алкалоидов изучались возможности синтеза конденсированных индольных и индолиновых систем. При действии на индолин 1-бром-3-хлорпропана были получены лилолидин и его производные (CXXXVI)¹⁶⁰. Аналогично из 2,3-диметилиндолина образуется 9,10-диметиллилолидин (CXXXVI, R=R'=CH₃)¹⁶¹. Не ясно, имели ли авторы дело с индивидуальными веществами или со смесью *цис*- и *транс*-изомеров.

К трициклическим системам типа (CXXXVIII) приводит разложение diazotированных производных *o*-аминобензоилиндолина (CXXXVII) в условиях реакции Пшорра^{118, 162}.



Подобную циклическую систему не удалось получить из 7-амино-1-бензоилиндолина. Циклизация осуществляется только при наличии нескольких алкооксигрупп в бензоильном остатке.

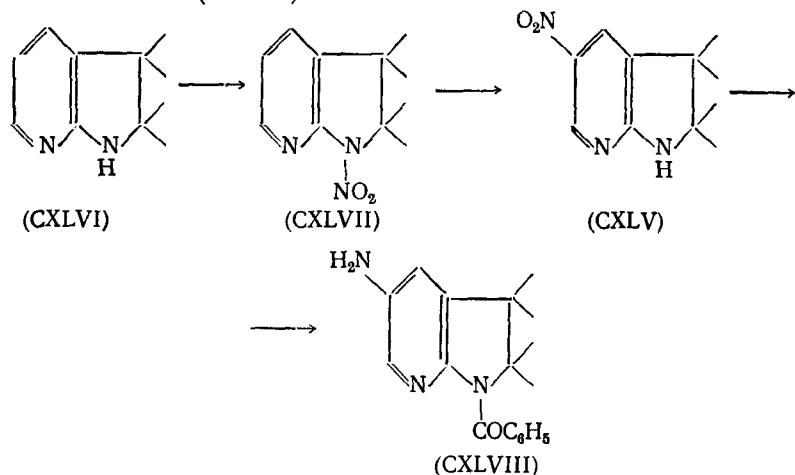
Описано также использование производных индолина для построения циклических систем по реакции Фишера. 1-Аминоиндолины (CXXXIX), полученные восстановлением 1-нитрозоиндолинов (CXL), образуют с карбонильными соединениями гидразоны (CXLI), из которых были получены трициклические производные индололов (CXLII, CXLIII и CXLIV)¹⁶³⁻¹⁶⁶:



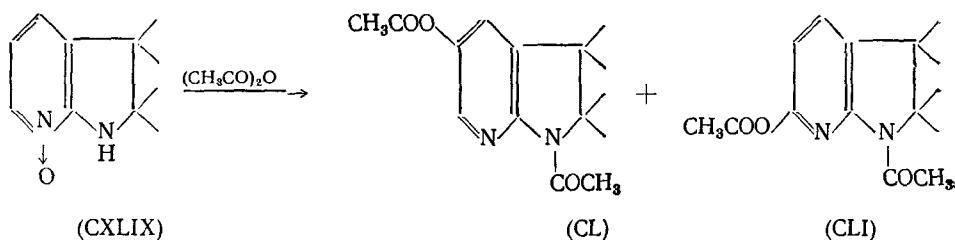
8. Реакции замещения азаниндолов

В ряду пиридопирролинов (7-азаниндолов) изучались реакции замещения с целью перехода к производным 7-азаниндолов¹⁶⁷. 5-Нитро-7-азанидин (CXLV) был получен нитрованием 7-азаниндolina (CXLVI). В качестве промежуточ-

ного продукта образуется 1-нитро-7-азаиндолин (CXLVII). Получен 1-бензоил-5-амино-7-азаиндолин (CXLIII)¹⁶⁷:



Действием надуксусной кислоты на 7-азаиндолин получена соответствующая N-окись (CXLIX), а из нее при действии уксусного ангидрида легко разделяемая смесь 5-ацетокси (CL) и 6-ацетокси-7-аза-1-ацетилиндолинов (CLI). Гидролизом этих соединений получены 5- и 6-окси-7-азаиндолины:



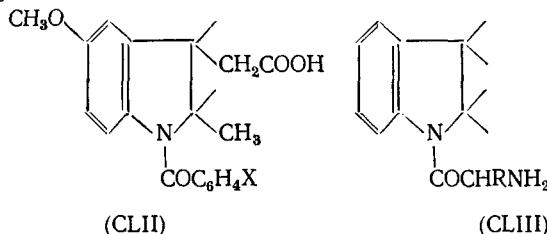
Для производных 4-метил-7-азаиндолина показана способность к образованию 4-стирильных производных¹⁰⁵. Осуществлена замена галоида в галоид-7-азаиндолинах на метоксигруппу и иод¹⁰⁵. Изучены условия дегалоидирования 6-хлор-7-азаиндолинов, 2,4-дихлор-7-азаиндолинов и 4,6-дихлор-5-азаиндолинов¹¹³.

IV. ВВЕДЕНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В ПИРРОЛЬНОЕ ЯДРО МОЛЕКУЛЫ ИНДОЛИНА

Свойство индолинов подобно всем ароматическим аминам образовывать N-производные было использовано для перехода к трудно доступным N-ацил- и N-алкилииндолам, N-гликозилиндолам, а также четвертичной соли индола — перхлорату диметилиндоля.

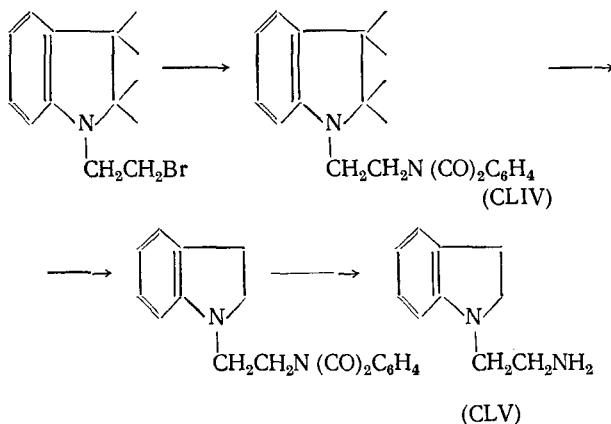
1-Ацилииндолины. При действии ацилирующих агентов индолин, натриевая соль 2-индолинсульфокислоты и индолинол-3 образуют N-ацильные производные. Описано огромное количество разнообразных производных индолина, полученных при действии ангидридов кислот, арилсульфохлоридов, дикетена¹³⁹ и др. Мы рассмотрим лишь те N-ацилииндолины, которые были использованы для перехода к соответствующим производным индола. В последние годы много работ посвящается изучению различных 1-бензоил-3-индолинилалкановых кислот (например, CLI). Эти соединения были использованы для перехода к индоцину

(XV) и его аналогам. Фирма Мерк опубликовала ряд патентов, посвященных синтезу такого типа соединений^{46, 47}:

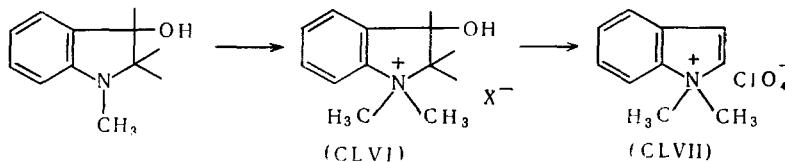


Были изучены N-аминоацильные производные индолина (CLIII) с целью перехода к аминокислотным производным индола¹⁶⁸. Основные трудности при получении N-ацилиндололов из N-ацилиндолинов встречаются на стадии дегидрирования. Вероятно, изучение N-ацилирования легко дегидратирующихся производных индолинола-3 было бы весьма перспективным.

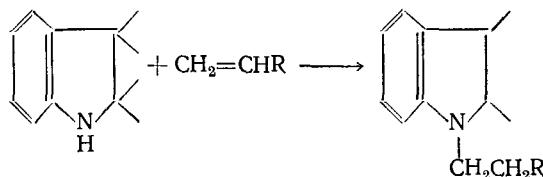
1-Алкилииндолины и четвертичные соли индолинов. N-Алкилирование индолинов и индолинолов-3 изучено очень подробно. Особое внимание уделяется получению производных 1-(β -аминоэтил)индолинов (CLIV), использованных для синтеза 1-изотриптаминов (CLV).¹⁶⁹⁻¹⁷²

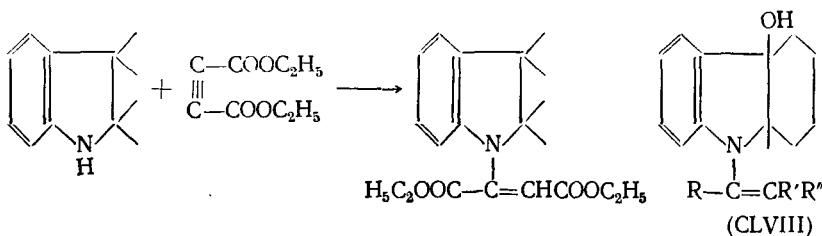


Четвертичная соль индолинола-3 (CLVI) послужила исходным для получения четвертичной соли индола (CLVII)¹⁸:

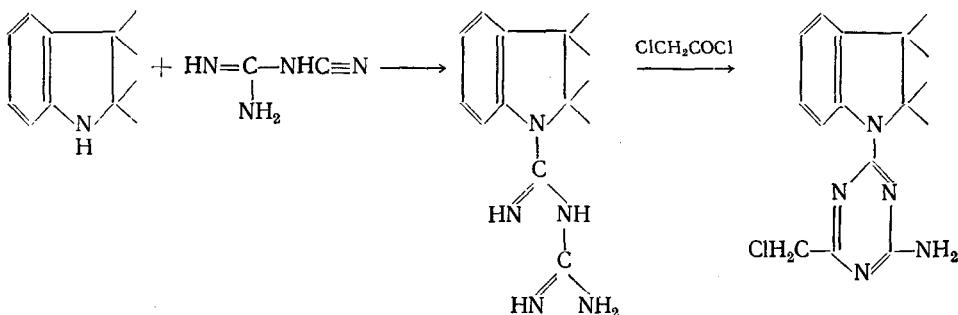


Как и другие ароматические амины, индолин способен присоединяться по активированной двойной связи акрилонитрила¹⁴⁶, ¹⁷³, винилпиридинов¹⁷⁴, а также ацетилендикарбоновой кислоты¹⁷⁵:

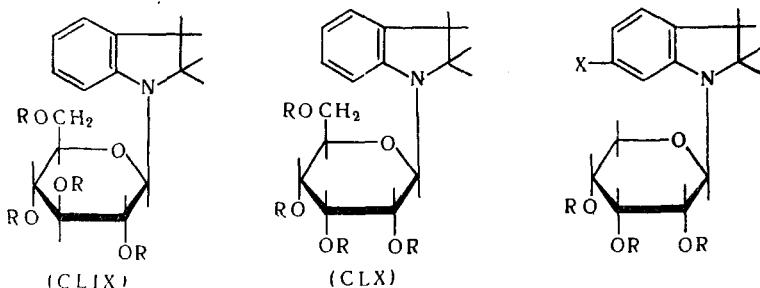




Однако при переходе к производным индола здесь встречаются трудности на стадии дегидрирования. При использовании соответствующего производного индолинола (CLVIII) переход к индолам не представляет затруднений¹⁷⁵. Описано присоединение индолина по тройной связи — $\text{C}\equiv\text{N}$ ¹⁷⁶:



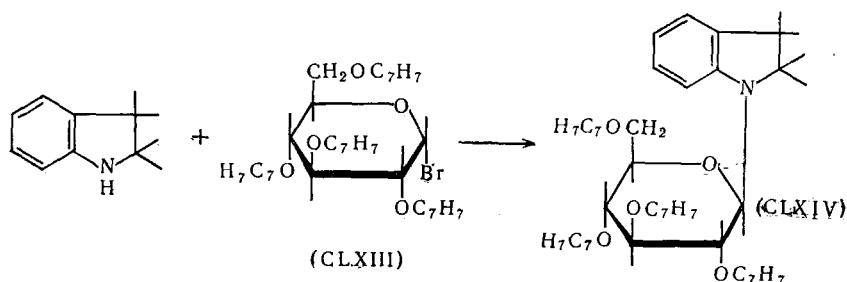
1-Гликозилиндолины. В связи с открытием противовирусной активности аналогов нуклеозидов и нуклеотидов представляет большой интерес изучение свойств 1-индолилгликозидов. Особенное значение приобрели эти работы с открытием антибиотика туберцидина и тойокамицина. Исходными веществами для синтеза 1-гликозилиндолов служили 1-гликозилиндолины^{177–182}. 1-Гликозилиндолины принадлежат к мало изученному классу ариламиногликозидов. Они образуются при взаимодействии индолина с гексозой или пентозой. Были получены 1-(D-β-глюкопиранозил)индолин (CLIX, R=H),^{177, 178} 1-(D-β-галактопиранозил) индолин (CLX, R=H)¹⁷⁹, 1-(D-β-рибопиранозил) индолин (CLXI, R=A)¹⁸⁰, 1-(D-β-рибопиранозил)-6-нитроиндолин (CLXII, R=H)¹⁸¹ и их O-ацетильные производные (CLIX, CLX, CLXI, CLXII, R=COCH₃).



(CLXI, X=H); (CLXII, X=NO₂).

Пиранозидное строение полученных продуктов подтверждено тем, что они были также выделены при взаимодействии с индолином O-ацетилированных пиранозилацетатов или ацетогалогенопиранэз. Кроме того, при гидролизе O-ацетилированных индолингликозидов удалось выделить соответствующие O-ацетилированные пиранозы. Вывод о β-кон-

фигурации 1-гликозилиндолинов и их производных был сделан на основании анализа величин молекулярного вращения и анализа ИК спектров. Образования α -анамеров наблюдать не удалось. Во взаимодействии с индолином вводили также тетра-O-бензилглюкопиранозилбромид (CLXIII)¹⁸². Было получено тетра-O-бензильное производное глюкопиранозилиндолина (CLXIV):

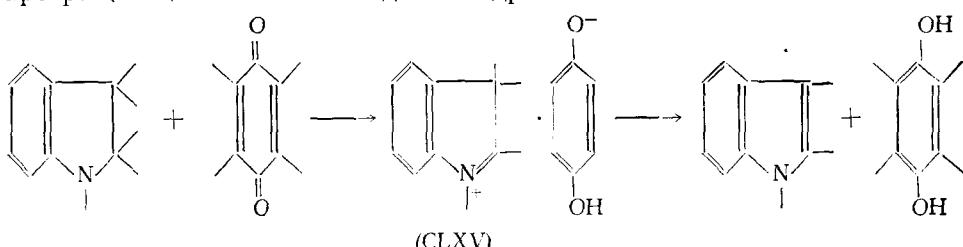


V. ПЕРЕХОД ОТ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИНА К ИНДОЛАМ

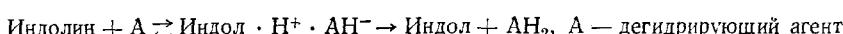
1. Дегидрирование индолинов

Для превращения индолинов в индолы используются самые разнообразные дегидрирующие средства — хиноны с высоким окислительным потенциалом (хлоранил 2,3-дициан-4,5-дихлор-*o*-бензохинон), комплекс CuCl₂ с пиридином, Hg(OCOCH₃)₂, NiO₂, MnO₂ и др. Описано также окисление индолинов кислородом воздуха в различных условиях, а также катализическое дегидрирование в присутствии никеля Ренея, катализатора Адамса, Pd черни или Pd на угле, хромита никеля и других катализаторов. Специфические свойства индольного цикла не позволяют применять такие дегидрирующие агенты как сера и селен, так как индолы реагируют с этими веществами¹⁸³.

Механизм действия хинонов и других дегидрирующих агентов на индолин не изучался. Однако на основании общих представлений¹⁸⁴ можно считать, что в начале процесса дегидрирования происходит отщепление гидрид-иона, что облегчается высокими электронодонорными свойствами >NR-группы. Образуется переходный комплекс (CLXV), превращающийся затем в индол и гидрохинон.



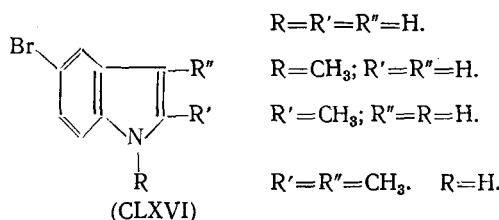
Можно полагать, что и в других случаях, например при гетерогенном катализе, начальным актом дегидрирования является отщепление гидрид-иона, и общая схема дегидрирования такова:



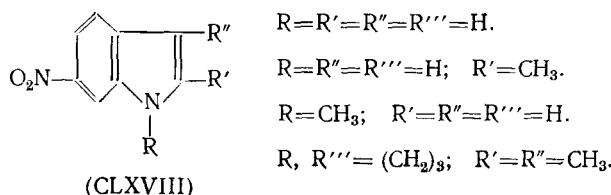
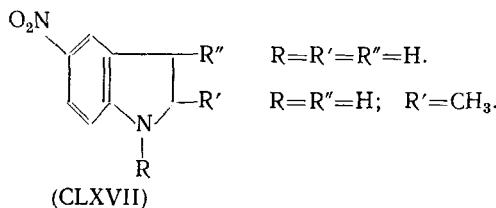
И при дегидрировании хлоранилом и при катализитическом дегидрировании электронодонорные заместители, способствующие отщеплению гидрид-иона, облегчают дегидрирование. При дегидрировании хинонами *транс*-расположение элиминирующихся атомов водорода не обязательно,

так, *цис*-2,3-диметилиндолин образует 2,3-диметилиндол с 38%-ным выходом⁹³, что согласуется с предполагаемым механизмом дегидрирования хинонами. При дегидрировании Pd на угле также не наблюдается избирательного *транс*-дегидрирования²⁵.

Наиболее широко распространенным дегидрирующим агентом является хлоранил. Более высоким окислительно-восстановительным потенциалом обладает дициандихлорхинон, который находит все более широкое применение в органическом синтезе. Еще одно качество делает его ценным дегидрирующим агентом — образующийся в процессе реакции дициандихлоргидрохинон плохо растворим в бензоле и ксиоле, что облегчает выделение продуктов реакции. Хлоранил использовался, как уже было отмечено, для дегидрирования 2,3-диметилиндолина⁹³, незамещенного индолина и других алкилиндолинов⁴⁰, а также 1-метил-5-этоксииндолина³⁵. Этот реагент был применен для дегидрирования галоидиндолинов. Были получены следующие 5-броминдолы (CLXVI)^{119, 121, 127}:

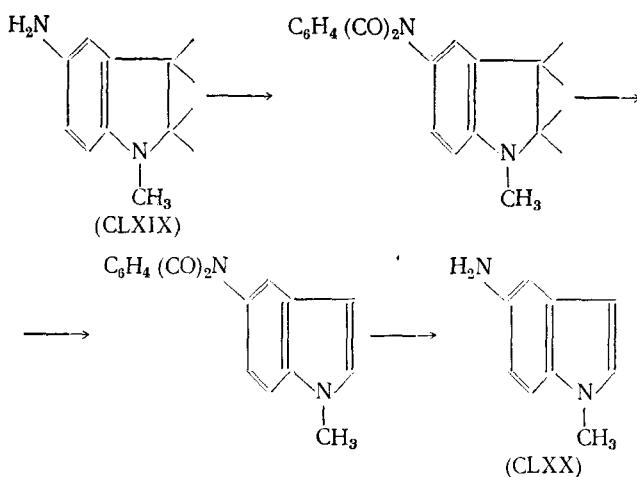


Был также получен 2,3-диметил-6-броминдол¹³⁷. Описано дегидрирование 5-иодиндолина¹³⁸, 5- и 6-хлор- и фториндолинов¹³⁴. Кипячением с хлоранилом в ксиоле получен ряд нитроиндололов (CLXVII и CLXVIII)^{15, 119, 123, 124}:

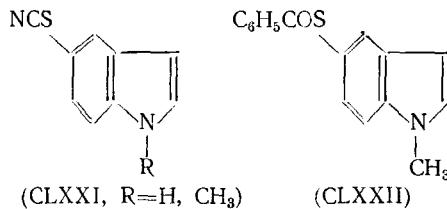


С введением второй нитрогруппы в молекулу индолина окислительно-восстановительный потенциал хлоранила оказывается недостаточным, и динитроиндолин не удается дегидрировать кипячением с хлоранилом в ксиоле¹²⁵.

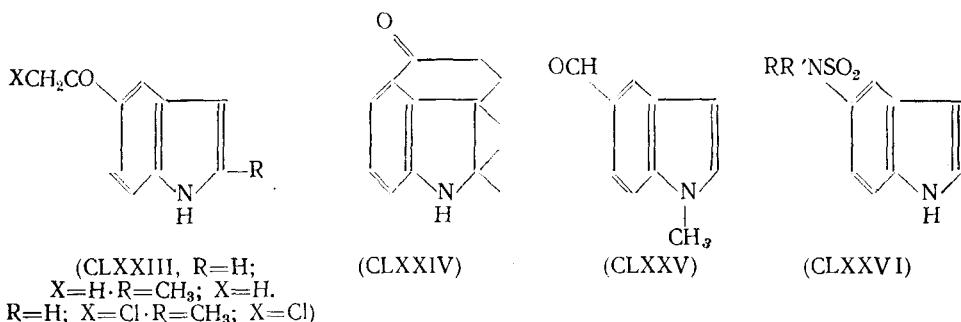
При дегидрировании аминоиндолинов хинонами приходится защищать аминогруппу, чтобы избежать нежелательного взаимодействия ее с хлоранилом. Описан следующий путь превращения 1-метил-5-аминоиндолина (CLXIX) в соответствующий индол (CLXX)¹³¹:



5-Роданоиндолы (CLXXI) были получены кипячением 5-роданоиндолинов с хлоранилом в ксилоле. Аналогичным образом был получен 5-бензоилмеркапто-1-метилиндол (CLXXII)¹⁴⁰:



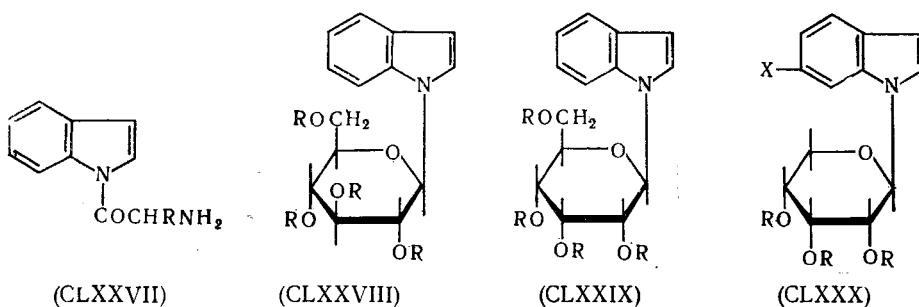
Описан 5,5'-дисульфид 1-метилиндола¹⁴⁰. Индолы, содержащие ацильную группу в бензольном ядре, также были получены дегидрированием хлоранилом соответствующих индолинов. Хлоранил был использован в синтезе кетонов (CLXXIII)¹⁴⁹:



Дегидрирование хинонами проводят при нагревании. При комнатной температуре не удалось дегидрировать кетон (CLXXIV) хлоранилом, а дициандихлорхинон дал соответствующий индол с 5%-ным выходом¹⁸⁵. В отличие от 4-(индолин-5')метилен-2-фенилоксазолона-5 (CXXXII, R=H) 1-метил-5-индолинальдегид был превращен кипячением с хлоранилом в ксилоле в 1-метил-5-индолальдегид (CLXXV). При дегидрировании 5-индолинсульфамидов был получен ряд 5-индолсульфамидов (CLXXVI)^{117, 138, 141}. Удобным растворителем для дегидрирования индолинсульфамидов и других труднорастворимых в ксилоле производных индолина является 1,2-диметоксиэтан¹⁴¹, диглим, диметилформамид¹⁸¹.

Взаимодействие с хлоранилом или дициандихлорхиноном является также общим методом дегидрирования 1-алкил(арил)-7-азаиндолов^{103, 105, 106}. Было получено большое число производных 7-азаиндола. Как и в случае индолинов, введение электроноакцепторных заместителей в молекулу азаиндолина затрудняет дегидрирование, а электронодонорных — облегчает¹¹¹. Следует отметить, что в силу меньшей электронной плотности пиридинового ядра по сравнению с бензольным, азаиндолины дегидрируются в более жестких условиях, чем индолины. По способности дегидрироваться азаиндолины близки нитроиндолинам. N-Ацилирование индолинов также затрудняет течение реакции дегидрирования, так как снижает электронную плотность пиррольного ядра. Однако удалось получить ряд N-ацилиндов из соответствующих индолинов. Из N-аминоацильных производных индолина (CLIII) были получены N-аминоацильные производные индола (CLXVII) кипячением с хлоранилом в ксиоле¹⁶⁸. Последняя стадия синтеза индометацина (XV) состоит в дегидрировании хлоранилом 1-*p*-хлорбензоил-2,3-дегидро-2-метил-5-метокси-3-индолилуксусной кислоты (CLVII)⁴⁷. По-видимому, наличие метоксигруппы в положении 5 облегчает дегидрирование, несмотря на противоположный эффект, оказываемый *p*-хлорбензоильным остатком. 1-Ацетил-5-бром-3-индолинилуксусную и 1-ацетил-5-нитро-3-индолинилуксусную кислоты не удалось дегидрировать хлоранилом⁴⁴.

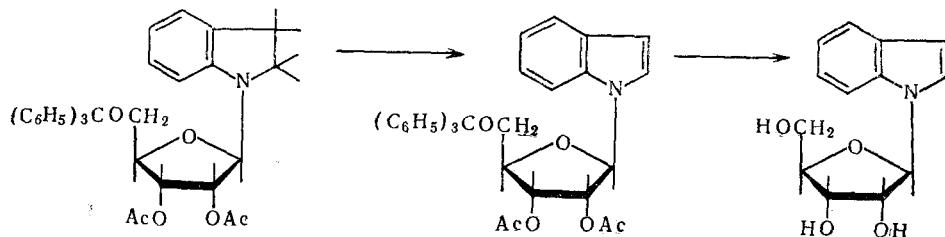
Подробно изучалось дегидрирование N-гликозилированных индолинов. Дегидрирование 1-(D-β-тетра-O-ацетилглюкопиранозил)индолина (CLIX, R=COCH₃) кипячением с хлоранилом в ксиоле дает соответствующий индол с 32%-ным выходом (CLXXVIII, R=COCH₃)^{177, 178}. При использовании в этом случае дициандихлорхинона выход количественный¹⁸². При получении 1-(D-β-тетра-O-бензилглюкопиранозил)индола (CLXXVIII, R=CH₂C₆H₅) был также использован дициандихлорхинон¹⁸².



Этот реагент применяли также при получении 1-(D-β-тетра-O-ацетилгалактопиранозил)индола (CLXXIX, R=COCH₃)¹⁷⁹ и 1-(D-β-три-O-ацетилрибопиранозил) индола (CLXXX, X=H, R=COCH₃)¹⁸⁰. При дегидрировании 1-(D-β-три-O-ацетилрибопиранозил)-6-нитроиндолина (CLIXII, R=COCH₃) даже кипячения с хлоранилом в ксиоле недостаточно для завершения реакции. Реакционная смесь представляет собой смесь индолина (CLXII, R=COCH₃) и индола (CLXXX, X=NO₂, R=COCH₃), которые удается разделить после дезацетилирования. Выход индола (CLXXX, X=NO₂, R=H) 19%¹⁸¹.

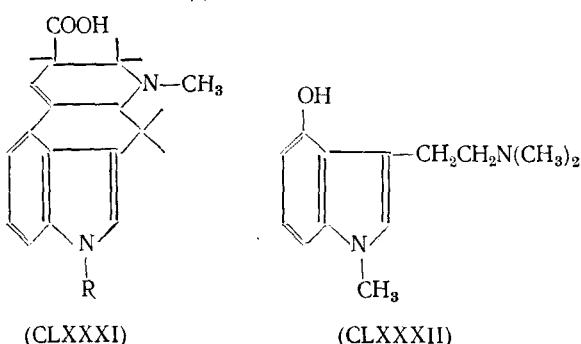
Дициандихлорхинон использовался как дегидрирующее средство при переходе от 1-(D-β-5'-O-тритил-2',3'-ди-O-ацетилрибофуранозил) индолина к соответствующему производному индола, которое является ключевым веществом в синтезе индольного аналога нуклеозидов —

1-(D-β-рибофуранозил) индола¹⁸⁶:

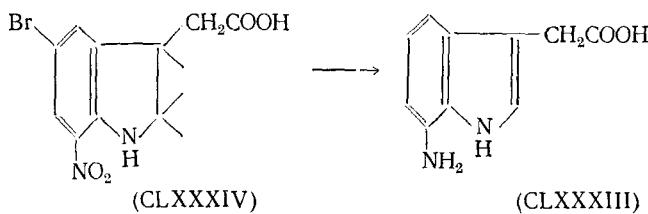


В качестве дегидрирующего средства для индолинов использовался также 9,10-фенантренхинон¹⁸⁵.

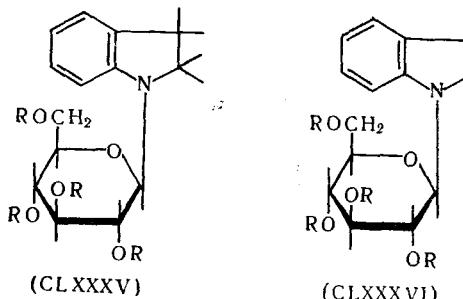
Широко изучено катализическое дегидрирование производных индолина. Большие синтетические возможности представляет использование в качестве катализатора никеля Ренея. Для перехода к лизергиновой кислоте (CLXXXI, R=H) дегидролизергиновую кислоту (XXXVIII, R=H) кипятили в воде с никелем Ренея и арсенатом натрия¹⁴. В отличие от этого катализатора, ароматизирующего пиррольный цикл, применение Pd на угле в этом случае приводит к ароматизации нафталинового ядра. 4-Окси-1-метил-3-(β-диметиламиноэтил)индол (CLXXXII) был получен при дегидрировании соответствующего индолина над никелем Ренея в воде⁹¹.



В тех случаях, когда в молекуле индолина имеется способная к восстановлению группа, при действии никеля Ренея происходит одновременное дегидрирование пирролинового кольца и восстановление этой группы. Так, кипячение с никелем Ренея или со сплавом Ренея нитро-индолинов приводит к аминоиндолам. Этим методом были получены 5- и 6-аминоиндол, 5-амино-3-индолилуксусная и 5-амино-3-индолил-пропионовая кислоты^{44, 45}. При наличии в молекуле индолина галоида одновременно с дегидрированием происходит элиминирование галоида. Кипячением с никелем Ренея нитроброминдолинов в одну стадию были получены 7-аминоиндол из 1-ацетил-5-бром-7-нитроиндолина и 7-амино-3-индолилуксусная кислота (CLXXXIII) из 5-бром-7-нитро-3-индолин-уксусной кислоты (CLXXXIV)^{44, 45}.

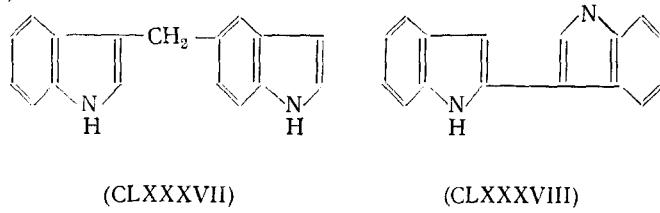


Интересно, что при действии никеля Ренея трудно восстановить замещающую группу без того, чтобы одновременно не произошло дегидрирование пирролинового цикла. Так, из нитроиндолина при действии никеля Ренея не удается получить ни аминоиндолин, ни нитроиндол. Восстановление нитрогруппы наблюдается даже при проведении реакции в нитробензоле или при добавлении малеиновой кислоты. То же явление отмечено при дегидрировании никелем Ренея 1-(D- β -тетра-O-бензилглюкопиранозил) индолина (CLXXXV, R=CH₂C₆H₅)¹⁸¹. Одновременно происходит дегидрирование и дебензилирование. Индол (CLXXXVI, R=H) образуется с выходом 39 %. Хроматографический анализ реакционной смеси показывает отсутствие соответствующего дебензилированного глюкозилиндолина (CLXXXV, R=H).



Даже гидрирование (CLXXXV, R=CH₂C₆H₅) над никелем Ренея при 50° и 50 атм сопровождается образованием индольного производного (CLXXXVI, R=H). Ацетилированный глюкопиранозилиндолин (CLXXXV, R=COCH₃) при кипячении с никелем Ренея в отличие от О-бензилированного не дегидрируется нацело, так же как и незащищенный глюкопиранозилиндолин (CLXXXV, R=H). Таким образом, наличие в молекуле восстанавливющейся группы значительно облегчает дегидрирование. По-видимому, в образующемся при гетерогенном каталитическом дегидрировании комплексе индол·H⁺·АН⁻ очень легко происходит внутримолекулярная передача гидрид-иона восстанавливающейся группе.

При дегидрировании широко применяют также Pd чернь и Pd на угле. Часто в этом случае добавляют акцептор водорода — нитробензол, коричную кислоту, малеиновый ангидрид. Так, индолин был превращен в индол нагреванием с Pd чернью и коричной кислотой⁵⁷. В тех же условиях были получены 5- и 6-нитроиндол¹⁶, 1-метил-6-бензоиламиноиндол¹⁵, 1-метил-6-фталимидоиндол¹⁵ и ряд 5-индолсульфамидов (CLXXXVI)⁴²:

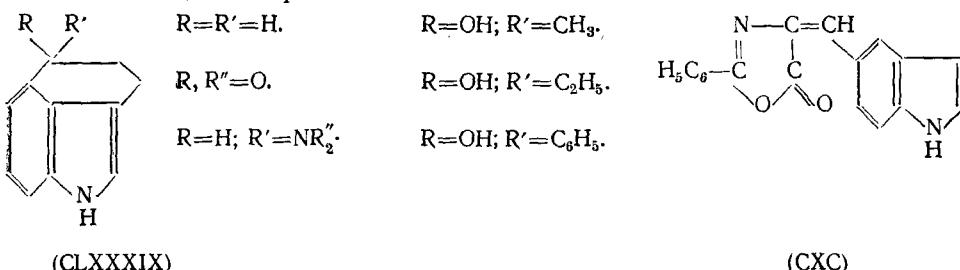


Описано дегидрирование производных индолина катализатором без применения акцепторов водорода. Были получены из 5-скатилиндолина (CXXXV) 5-скатилиндол (CLXXXVII)¹⁵⁶, из димера индола (LIX) — 2,3'-диндолил (CLXXXVIII)⁷⁹, из 5-, 6- и 7-метоксииндолинов — соответствующие метоксииндолы¹³⁵, из кетонов (CLXXIV) — кетон (CLXXXIX, R,R'=O)¹⁸⁴. Удалось превратить 5-аминоиндолин в 5-амино-

индол нагреванием с Pd на угле без растворителя при 190° ⁴⁴. Алкилиндолины были также дегидрированы нагреванием с Pd на угле до 200° ²⁵. 4-(Индолин-5')метилен-2-фенилоксазолон-5 (CXXXII, R=H), который не удалось дегидрировать хлоранилом, дал соответствующее индолиное производное (CXC) при двухдневном кипячении с Pd чернью в ксиоле¹⁵². 5,7-Динитроиндолин не удалось превратить в динитроиндол кипячением с Pd чернью в мезитилене¹²⁵. Попытка дегидрировать 1,1-диметилендиндолинийхлорид кипячением с Pd чернью в ксиоле не привела к четвертичной соли индола¹⁸.

Описано дегидрирование индолина на Ni/NiCrO_2 катализаторе при 200° ¹⁸⁷. В качестве окислителя индолинов был также использован комплекс CuCl_2 с пиридином^{91, 142}. Выходы индола и 1-метилиндола при нагревании соответствующих индолинов с CuCl_2 в пиридине составляют 55—60%¹⁴². Аналогично ряд 4- и 6-метоксииндолов был превращен в соответствующие индолы⁹¹. Этот реагент пока не удалось использовать в синтезе индолов, содержащих электроноакцепторные группировки.

Описано также окисление двуокисью марганца в бензоле¹⁸⁸ или хлористом метилене¹⁸⁵. Выход индолина 59—56%. Следующие соединения (CLXXXIX) были получены встряхиванием соответствующих индолинов с MnO_2 в хлористом метилене¹⁸⁵:



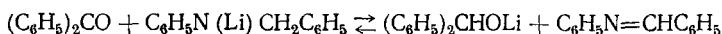
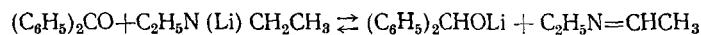
3-Индолилпропионовая кислота была также получена окислением 3-индолинилпропионовой кислоты¹⁸⁵. Не удалось дегидрировать таким методом 2-метилиндолин, 2,3-диметилиндолин и 1-ацильные производные индолинов¹⁸⁵. Делались попытки окисления индолинов перекисью никеля¹⁸⁵. Описано дегидрирование 2- и 3-метилиндолинов перегонкой над сульфатом серебра¹⁸⁹.

Классический дегидрирующий агент $Hg(OCH_3)_2$ мало применим в ряду индолинов, так как соединения индола меркурируются солями ртути с образованием, по-видимому, 1,3-димеркурпроизводных¹⁹⁰. Однако в некоторых случаях дегидрирование удается осуществить. Описано дегидрирование $Hg(OCH_3)_2$ производных дигидролизергиновой кислоты (XXXVIII)⁵⁷.

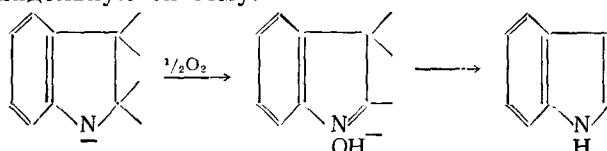
Динитроиндолы могут быть окислены в индолы азотной кислотой, окисление сопровождается нитрованием пиррольного кольца индола. Из 5,7-динитроиндолина был получен 3,5,7-тринитроиндол¹²⁵, из стрихнина — 5-нитро- и 5,7-динитроиндолкарбоновые кислоты (ХCV) (см. стр. 1176).

Нагревание 2-метилиндолина с концентрированной соляной кислотой до 240° привело к 2-метилиндолу с 28%-ным выходом²⁵. Механизм процесса не установлен. Видимо, в нем участвует кислород воздуха. Весьма интересные данные по дегидрированию кислородом воздуха были получены при изучении натриевых солей индолинов и азаиндолинов^{22, 113}. Оказалось, что образование N-натриевого производного индолина в жидким аммиаке, толуоле или другом растворителе сопровож-

дается окислением этого производного кислородом воздуха. С высокими выходами из соответствующих индолинов были получены индол, 6-метоксииндол, 5- и 7-азаиндолы и их производные^{22, 113}. В условиях реакции элиминируются N-ацильные и N-бензильные заместители и атомы галоида. Известно, что N-металлизированные вторичные амины, например $(C_2H_5)_2NLi$ или $C_6H_5N(CH_2C_6H_5)Li$ являются сильнейшими донорами гидрид-иона и могут реагировать как вещества, восстанавливющие карбонильную группу^{191, 192}:

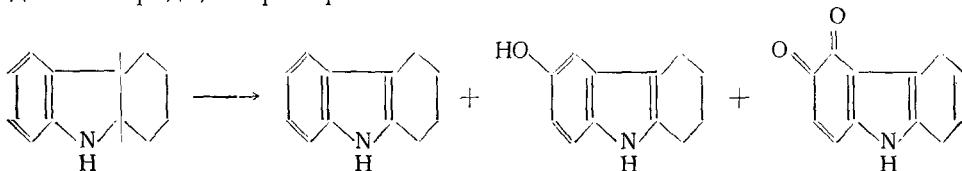


Очевидно, что N-натриевое производное индолина, аналогично другим N-металлическим производным вторичных аминов, также является сильнейшим донором гидрид-иона, тем более, что отщепление гидрид-иона в этом случае приводит к индоленину, стабилизирующемуся в ароматическую индолиновую систему:



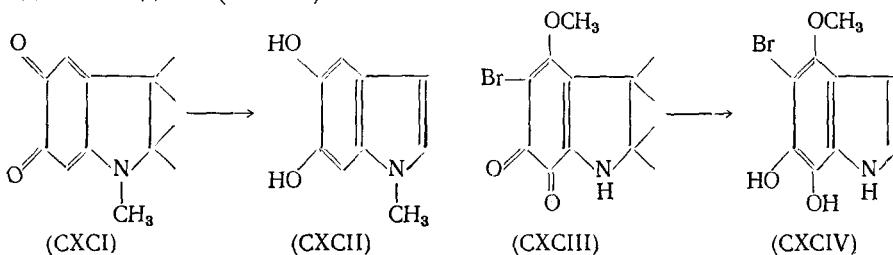
Акцептором гидрид-иона в этом случае является кислород воздуха¹⁹³. При взаимодействии 2,3-диметилиндолина с анилидом алюминия и этиленом в анилине при 300° и 250 атм образуется 2,3-диметил-7-этоксииндол. Трудно сказать, что происходит в первую очередь — дегидрирование или C-алкилирование. По-видимому, дегидрирование производного индолина происходит вследствие образования N-Al_{1/2}, производного, склонного, как и N—Na производные, к отщеплению гидрид-иона¹⁹⁴. Окисление индолина воздухом в присутствии окислов тяжелых металлов дает индол¹⁹⁵.

При действии на индолины нитрозодисульфоната калия (NO)(SO₃K)₂ наряду с производными индола образуются 5-оксииндолы и o-хиноны индолинового ряда; например¹⁹⁶:

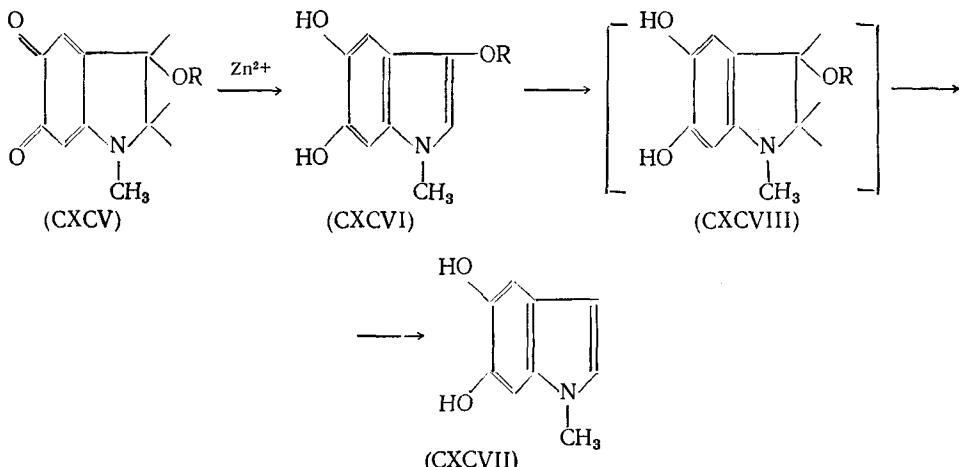


Аналогичные превращения осуществлены для 2-фенилиндолина, 2,3-диметилиндолина и 3-метилиндолина¹⁹⁷:

Своеобразной реакцией внутримолекулярного окисления-восстановления является изомеризация аминохромов (CXCI) в производные 5,6-диоксииндола (CXCI^{II})^{96, 198}:

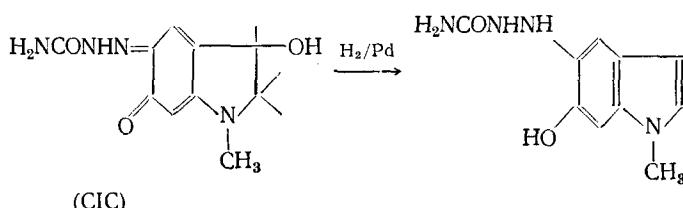


Превращение осуществляется под влиянием ионов Zn^{2+} и Al^{3+} . 6,7-Индолинхиноны (CXCIII) были изомеризованы в 6,7-диоксииндолы (CXCIV)⁹⁷. В случае производных адренохрома (CXCV) образуются 3,5,6-триоксииндолы (CXCVI)^{198,199}, восстановление последних сплавом Ренея приводит к 5,6-диоксииндолам (CXCVII)⁹⁸:



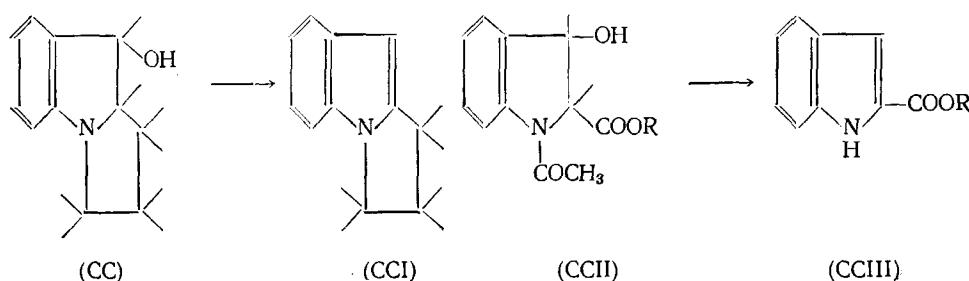
Роль промежуточных веществ играют, по-видимому, производные индолина-3 (CXCVIII). См. также²⁰⁰:

Аналогичный ряд превращений описан для семикарбазона адренохрома (CIC)²⁰¹:

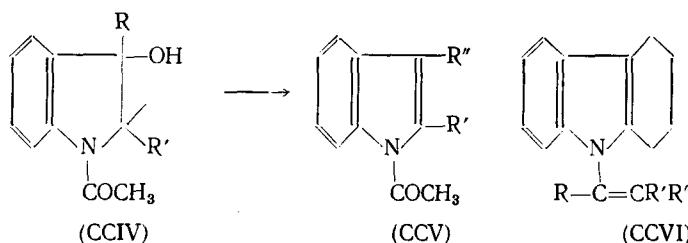


2. Дегидратация индолинолов-3

Использование индолинолов-3 для синтеза замещенных индолов является весьма перспективным. Незамещенный индолинол-3 сравнительно устойчив на холода к действию кислот и щелочей, нагревание до 70° превращает его в индол⁷¹. 1-Метилиндолинол-3 несколько более устойчив к нагреванию⁷¹. 1,2-Триметилениндолинол-3 (CC) был превращен в соответствующий индол (CCI) кипячением с уксусным ангидрилом²⁰²:

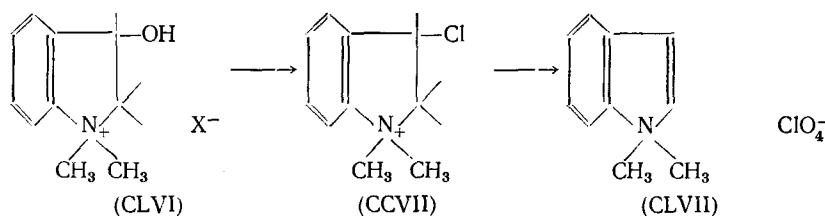


Производные 1-ацетилиндолин-3-ол-2-карбоновой кислоты (CCII) дают производные 2-индолкарбоновой кислоты (CCIII) при действии минеральных кислот на холду⁶⁹ и при нагревании со щелочами⁶⁹. В условиях ацилирования (CCII) образуют О-ацильные производные. Ряд 2,3-дизамещенных 1-ацетилиндолинолов-3 (CCIV) был превращен в индолы (CCV) нагреванием с P_2O_5 в бензоле⁷³:



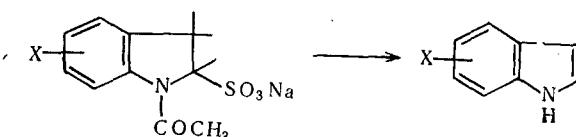
Удалось получить индолиновые производные типа (CCVI) нагреванием соответствующих индолинолов-3 (CLVIII) с пикриновой кислотой в метиловом спирте¹⁷⁵.

Для синтеза перхлората 1,1-диметилиндолия (CLVII) также было использовано соответствующее производное индолинола-3 (CLVI)¹⁸.

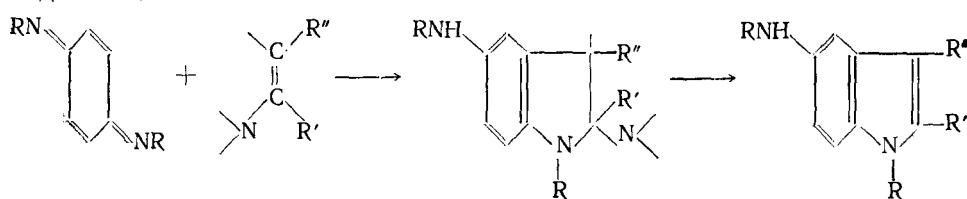


Однако дегидратацию CLVI осуществить не удалось. Индолинол (CLVI) был превращен в 3-хлор-1,1-диметилиндолиний хлорид (CCVII), который превратили в производное индола (CLVII) пропусканием через колонку с Амберлитом IRA-400. По-видимому, использование индолинолов-3 для синтеза замещенных индолов потребует изучения вопроса о способах получения и реакционноспособности транс- и цис-изомеров 2-замещенных индолинолов-3.

Как уже указывалось выше, переход к индолам от производных натриевой соли 2-индолинсульфокислоты осуществляется в щелочной среде¹⁷.

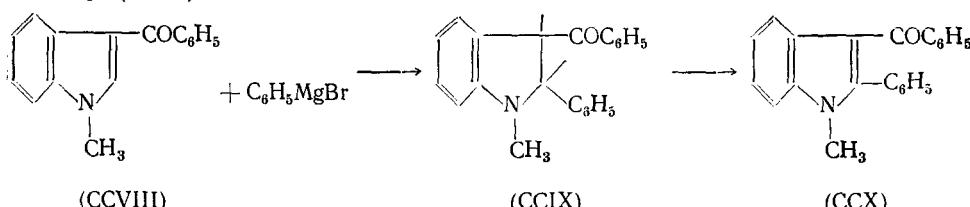


Производными индолина, индолин-2-сульфокислоты и индолинола-3 не ограничивается тот круг веществ, которые можно использовать для получения соединений индолинового ряда. Остаются практически не изученными способы синтеза 2-окси- и 2-аминоиндолинов и методы их превращения в индолы. Например, в качестве промежуточного продукта при конденсации хинониминов с енаминами образуются производные 2-аминоиндолина, которые в очень мягких условиях превращаются в

ИНДОЛЫ²⁰³:

Весьма перспективным может оказаться превращение индолинов в дигидропроизводные с целью изменения реакционноспособности заместителей в положениях 2 и 3, или для введения заместителей в положение 2.

Так, 1-метил-2-фенил-3-бензоилиндолин (CCIX) был получен при взаимодействии 1-метил-3-бензоилиндола (CCVIII) с фенилмагнийбромидом. Дегидрирование его Pd/C привело к 1-метил-2-фенил-3-бензоилиндолу (CCX)²⁰⁴.



ЛИТЕРАТУРА

- Н. Н. Суворов, ЖВХО им. Менделеева, **9**, 395 (1964).
- P. Delvigs, W. McIsaac, R. Taborsky, J. Biol. Chem., **240**, 348 (1965).
- Ф. В. Штрауб, Биохимия, Будапешт, 1963, стр. 207.
- J. Bu'Lock, J. Chem. Soc., 1961, 52.
- G. Kiss, H. Neukom, Helv. Chim. Acta, **49**, 989 (1966).
- М. Д. Машковский, Лекарственные средства, «Медицина», М., 1967. ч. I, стр. 148.
- М. Д. Машковский, Там же, стр. 677.
- T. Sheп и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **85**, 488 (1963).
- M. Schach von Wittenau, H. Els, Там же, **85**, 3425 (1963).
- М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова, Е. Н. Падейская, Г. Н. Першин, Н. Н. Суворов, ДАН, **172**, 870 (1967).
- J. Webb и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3185 (1962).
- Бельг. пат. 648956 (30.9.1964); С. А., **63**, 18034 (1965).
- E. Taylor, R. Hendess, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1995 (1965).
- E. Kornfeld, R. Woodward и сотрудники, Там же, **78**, 3087 (1956).
- А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ДАН, **118**, 302 (1958).
- T. Kinoshita, H. Inoue, F. Imoto, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1372 (1957); С. А., **54**, 491 (1960).
- J. Thesing, G. Semler, G. Mohr, Chem. Ber., **95**, 2205 (1962).
- R. Hinmann, J. Lang, J. Org. Chem., **29**, 1449 (1964).
- R. Bent, J. Desseloch и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3125 (1951).
- F. King, J. Barltrop, R. Waller, J. Chem. Soc., 1945, 277.
- M. Metayer, Bull. soc. chim. France, 1948, 1093.
- Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1456 (1964).
- F. Bennington, R. Morin, L. Clark, J. Org. Chem., **24**, 217 (1959).
- H. Adkins, H. Coonradt, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1563 (1941).
- A. Bader, R. Bridgewater, P. Freeman, Там же, **83**, 3319 (1961).
- H. Adkins, R. Burks, Там же, **70**, 4174 (1948).
- A. Smith, J. Utley, Chem. Commun. 1965, 427.
- M. Robison, F. Butler, B. Robison, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2573 (1957).
- O. Kruber, Ber., **76**, 128 (1943).
- O. Jackson, Ber., **14**, 879 (1881).
- E. Bamberger, E. Zumbrö, Ber., **26**, 1285 (1893).
- M. Wenzig, Lieb. Ann., **239**, 239 (1887).

33. J. von Braun, G. Kirschbaum, Ber., **45**, 1265 (1912).
34. Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОХ, **34**, 1614 (1964).
35. A. Steche, Lieb. Ann., **242**, 367 (1887).
36. J. Thesing, G. Semler, Там же, **680**, 52 (1964).
37. R. Hinman, E. Whipple, J. Am. Chem. Soc., **84**, 2534 (1962).
38. L. Dolby, G. Gribble, J. Heterocyclic Chem., **3**, 124 (1966).
39. F. Anet, J. Muchowski, Chem. a. Ind., 1963, 81.
40. P. Julian, H. Printy, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3206 (1949).
41. Англ. пат. 726078 (16.3.1955); C. A., **51**, 1287 (1957).
42. J. von Braun, W. Sobocki, Ber., **44**, 2159 (1911).
43. H. Plieninger, H. Bauer и сотрудники, Lieb. Ann., **680**, 74 (1964).
44. H. Johnson, D. Crosby, J. Org. Chem., **28**, 2794 (1963).
45. Ам. пат. 3226396 (28.12.1965); C. A., **64**, 11179 (1966).
46. Гол. пат. 6405591 (23.11.1964); C. A., **62**, 16198 (1965).
47. Гол. пат. 6408030 (18.1.1965); C. A., **63**, 1170 (1965).
48. H. Plieninger, W. Müller, Chem. Ber., **93**, 2029 (1960).
49. F. Kögl, D. Kostermans, Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem., **235**, 201 (1935).
50. B. Blount, R. Robinson, J. Chem. Soc., 1931, 3158.
51. Англ. пат. 948460 (5.2.1964); C. A., **60**, 14478 (1964).
52. А. Н. Кост, В. Н. Ераксина, Е. В. Виноградова, ЖОРХ, **1**, 129 (1965).
53. J. Fellmann, T. Fujita, C. Belberg, Biochem. Pharmacol., **11**, 557 (1962).
54. J. Thesing, F. Schüldel, Chem. Ber., **85**, 324 (1952).
55. A. Cohen, B. Heath-Brown, J. Chem. Soc., 1965, 7179.
56. H. Hodson, G. Smith, Там же, 1957, 1877.
57. P. Stadler, A. Frey, F. Troxler, Angew. Chem., **73**, 738 (1961).
58. B. Sakurai, J. Chem. Japan, **17**, 269 (1942); C. A., **41**, 4486 (1947).
59. S. Sugasawa, J. Satoh, J. Yanagisawa, C., **1938**, II, 1410.
60. Th. Wieland, O. Unger, Chem. Ber., **96**, 253 (1963).
61. G. Palazzo, V. Rosnati, Gazz. chim. ital., **83**, 211 (1953).
62. J. Cook, J. Loudon, P. McCloskey, J. Chem. Soc., **1952**, 3904.
63. J. Cook, J. Loudon, P. McCloskey, Там же, **1951**, 1203.
64. J. Loudon, J. Ogg, Там же, **1955**, 739.
65. R. Huisgen, H. König, A. Lepley, Chem. Ber., **93**, 1496 (1960).
66. Герм. пат. 515544; Friedl, **17**, 638 (1932).
67. Герм. пат. 516676; Friedl, **17**, 641 (1932).
68. T. Komai, Pharm. Bull. (Tokyo), **4**, 261 (1956).
69. J. Johnson, J. Andreen, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2862 (1950).
70. E. Giovannini, Th. Lorenz, Helv. Chim. Acta, **40**, 1553 (1957).
71. E. Giovannini, Th. Lorenz, Там же, **41**, 113 (1958).
72. E. Giovannini, Th. Lorenz, Там же, **40**, 2287 (1957).
73. A. Hassner, M. Haddadin, J. Org. Chem., **28**, 224 (1963).
74. P. Kornmann, Bull. soc. chim. France, **1958**, 730.
75. J. Pretka, H. Lindwall, J. Org. Chem., **19**, 1080 (1954).
76. C. Nenitescu, Dan Raileanu, Chem. Ber., **91**, 1141 (1958).
77. Англ. пат. 919864 (27.2.1963); C. A., **59**, 8710 (1963).
78. Advances in Heterocyclic Chemistry, Ed. by A. Katritzky, N. Y.—L., 1963, v. 2, стр. 301.
79. T. Young, J. Org. Chem., **27**, 507 (1962).
80. R. Acheson, R. Feinberg, A. Hands, J. Chem. Soc., **1964**, 526.
81. T. Lesniak, Roczniki Chem., **37**, 499 (1963).
82. G. Bennett, M. Hafez, J. Chem. Soc., **1941**, 287.
83. Ам. пат. 3117131 (7.1.1964); C. A., **60**, 14479 (1964).
84. Ам. пат. 3102120 (27.8.1963); C. A., **60**, 2900 (1964).
85. T. Lesniak, Roczniki Chem., **36**, 1737 (1962).
86. Герм. пат. 606027 (23.11.1934); Friedl, **21**, 360 (1937).
87. S. Sabetay, J. Bleger, Y. Lestrange, Bull. soc. chim. France, **49**, 3 (1931).
88. R. Huisgen, H. König, Angew. Chem., **69**, 268 (1957).
89. R. Huisgen, H. König, Chem. Ber., **92**, 203 (1959).
90. B. Hrutford, J. Bennett, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2021 (1958).
91. M. Julia, H. Gaston-Bretton, Bull. soc. chim. France, **1966**, 1335.
92. J. von Braun, K. Heider, E. Müller, Ber., **50**, 1643 (1917).
93. J. Hyde, A. Bader, J. Am. Chem. Soc., **80**, 437 (1958).
94. J. Harley-Mason, J. Chem. Soc., **1950**, 1277.
95. Фин. пат. 33069 (14.9.1963); C. A., **61**, 8280 (1964).
96. J. Bu'Lock, J. Harley-Mason, J. Chem. Soc., **1951**, 2248.
97. S. Senoh, B. Witkop, J. Am. Chem. Soc., **81**, 6231 (1959).
98. R. Heacock, B. Witkop и сотрудники, Там же, **85**, 1825 (1963).
99. R. Heacock, B. Scott, Canad. J. Chem., **38**, 508 (1960).

100. Ам. пат. 3098858 (23.7.1963); С. А., **60**, 506 (1964).
101. С. Koelsh, C. Stephen's, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2209 (1950).
102. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 3300 (1960).
103. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 493 (1964).
104. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1129 (1964).
105. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **31**, 3281 (1961).
106. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1449 (1964).
107. L. N. Jachontov, Pharmazie, **18**, 317 (1963).
108. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, Биологически активные соединения. Сб. ЖОХ, М., 1965, стр. 90.
109. Л. Я. Яхонтов. Докторская диссерт., ВНИХФИ, М., 1966.
110. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, Хим. гетероцикл. соед., **1966**, 59.
111. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Там же, **1966**, 66.
112. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, М. В. Рубцов, Там же, 1966, 74.
113. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, Там же, **1965**, 918.
114. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **32**, 432 (1962).
115. Пат. ФРГ 1100030 (24.8.1961); РЖХим., 16Л201 (1962).
116. Пат. ФРГ 1109698 (14.5.1959); С. А., **56**, 8727 (1962).
117. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ЖОХ, **30**, 1218 (1960).
118. F. Benington, R. Morgan, J. Org. Chem., **27**, 142 (1962).
119. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, А. С. Бобков, Г. М. Сорокина, ЖОХ, **29**, 2541 (1959).
120. J. von Braun, A. Gargowsky, M. Rawicz, Ber., **46**, 3169 (1913).
121. J. von Braun, H. Ritter, Ber., **55**, 3802 (1922).
122. E. Bamberg, H. Sternitzki, Ber., **26**, 1291 (1893).
123. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, Химия гетероциклич. соед., **1966**, 40.
124. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, ЖВХО им. Менделеева, **10**, 474 (1965).
125. W. Noland, K. Rush, J. Org. Chem., **29**, 947 (1964).
126. W. Gall, B. Astill, V. Boekelheide, Там же, **20**, 1538 (1955).
127. J. Gurney, S. Plant, J. Chem. Soc., **1927**, 1314.
128. J. Massey, M. Tomlinson, Там же, **1931**, 3324.
129. А. Орехов, Химия алкалоидов, М., 1955, стр. 612.
130. A. Richardson, J. Org. Chem., **30**, 2589 (1965).
131. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ЖОХ, **29**, 317 (1959).
132. G. Plancher, C. Ravenna, Atti. Accad. Lincei (Roma) **14**, 632; С., **1905**, 11, 335.
133. J. von Braun, Ber., **47**, 492 (1914).
134. R. Ikan, E. Hoffmann, E. Bergmann, A. Galun, Israel J., Chem., **2**, 37 (1964).
135. R. Hunt, R. Rickard, J. Chem. Soc., **1966**, 344.
136. S. Plant, M. Tomlinson, Там же, **1931**, 3324.
137. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, Н. Г. Ярышев, Химия гетероциклич. соед., **1965**, 632.
138. М. Н. Преображенская, М. В. Федотова, Н. П. Сорокина, О. Б. Огараева, Н. В. Уварова, Н. Н. Суроворов, ЖОХ, **34**, 1310 (1964).
139. Пат. ФРГ 1169450 (6.5.1964); С. А., **61**, 4316 (1964).
140. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ДАН, **121**, 481 (1958).
141. Ам. пат. 3083207 (26.3.1963); С. А., **59**, 8706 (1963).
142. А. П. Терентьев, Гэ Бан-лунь, М. Н. Преображенская, ЖОХ, **32**, 177 (1962).
143. Бельг. пат. 615562 (13.4.1962); С. А., **58**, 5817 (1963).
144. Англ. пат. 747264 (28.3.1956); С. А., **51**, 1286 (1957).
145. Ам. пат. 2809974 (15.10.1957); С. А., **52**, 9217 (1958).
146. H. Raorot, J. Tretter, J. Org. Chem., **23**, 248 (1958).
147. B. Astill, V. Boekelheide, Там же, **23**, 316 (1958).
148. J. Shavel, M. Strandtmann, M. Cohen, J. Am. Chem. Soc., **84**, 881 (1962).
149. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, Г. М. Сорокина, ЖОХ, **29**, 2875 (1959).
150. D. Mitchell, S. Plant, J. Chem. Soc., **1936**, 1295.
151. Франц. пат. 48074 (30.1.1936); С., **1938**, I, 1668.
152. H. Behring, P. Duesberg, Chem. Ber., **96**, 377 (1963).
153. А. П. Терентьев, Гэ Бан-лунь, М. Н. Преображенская, ЖОХ, **32**, 1335 (1962).
154. Ам. пат. 2775593 (25.12.1956); С. А., **51**, 8804 (1957).
155. Герм. пат. 645880 (11.12.1935); С., **1937**, II, 3078.

156. J. Thesing, S. Klüssendorf, P. Ballach, H. Mayer, Chem. Ber., **88**, 1295 (1955).
157. J. Thesing, H. Mayer, S. Klüssendorf, Там же, **87**, 901 (1954).
158. А. Н. Кост, А. К. Шейнкман, Н. Ф. Казаринова, Химия гетероцикл. соед., **1966**, 722.
159. А. К. Шейнкман, А. Н. Кост, Р. Д. Боднарчук, Там же, **1967**, 183.
160. J. v. Graup, K. Heider, W. Wuszakowska, Ber., **51**, 1215 (1918).
161. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, А. П. Терентьев, ЖХХ, **29**, 1949 (1959).
162. H. Fales, L. Giuffrida, W. Wildman, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4145 (1956).
163. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, Ю. А. Берлин, А. П. Терентьев, ЖХХ, **29**, 3820 (1959).
164. Л. Г. Юдин, С. А. Поправко, А. Н. Кост, ЖХХ, **32**, 3586 (1962).
165. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, С. А. Поправко, ЖХХ, **32**, 1544 (1962).
166. H. Rapoport, J. Tretter, J. Amer. Chem. Soc., **80**, 5574 (1958).
167. M. Robison, B. Robison, F. Butler, Там же, **81**, 743 (1959).
168. А. Д. Неклюдов, Л. А. Щукина, Н. Н. Суворов, ЖХХ, **37**, 797 (1967).
169. В. С. Федорова, Кандид. диссерт., ВНИХФИ, М., 1966.
170. Ам. пат. 3093632 (1.6.1963); С. А., **59**, 12771 (1963).
171. Ам. пат. 2909523 (20.10.1959); С. А., **54**, 7747 (1960).
172. J. Wright, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1028 (1949).
173. Ф. А. Трофимов, А. Н. Кост, Н. Г. Цышкова, К. С. Шадурский, Е. В. Виноградова, Химико-фармацевт. ж., **1967**, 22.
174. Е. В. Виноградова, А. Н. Кост, В. Н. Митропольская, А. П. Терентьев, ЖХХ, **33**, 1556 (1963).
175. H. Rapoport, R. Windgassen, N. Hughes, Th. Onak, J. Am. Chem. Soc., **82**, 4404 (1960).
176. Ам. пат. 2937173 (17.5.1960); С. А., **54**, 19727 (1960).
177. М. Н. Преображенская, Н. Н. Суворов, ЖХХ, **31**, 2839 (1961).
178. М. Н. Преображенская, Н. Н. Суворов, ЖХХ, **30**, 2434 (1960).
179. М. Н. Преображенская, М. М. Вигдорчик, Н. Н. Суворов, Сб. Азотсодержащие гетероциклы, Рига, 1967, стр. 45.
180. М. Н. Преображенская, М. М. Вигдорчик, Н. Н. Суворов, Сб. Биологически активные соединения, М.-Л., 1965, стр. 60.
181. М. Н. Преображенская, Л. А. Савельева, Н. Н. Суворов, Химия гетероциклич. соед., **1967** (в печати).
182. М. Н. Преображенская, Н. Н. Суворов, ЖХХ, **35**, 893 (1965).
183. W. Carpenter, M. Grant, H. Snuder, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2739 (1960).
184. Л. М. Джекман, в кн. Успехи органической химии, ИЛ, М., 1964, стр. 328.
185. A. Jansen, J. Johnson, J. Surtees, J. Chem. Soc., **1964**, Suppl. I, 5573.
186. M. N. Preobrazhenskaya, M. M. Vigdorchik, N. N. Suvorov, Tetrahedron, **23** (1967) (в печати).
187. H. Adkins, L. Lundsted, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2964 (1949).
188. E. Pratt, T. McGovern, J. Org. Chem., **29**, 1540 (1964).
189. M. Kapp, J. Tafel, Ber., **27**, 826 (1894).
190. G. Kirby, S. Shah, Chem. Commun., 1965, 381; С. А., **63**, 14675 (1965).
191. G. Wittig, H.-J. Schmidt, H. Reppe, Chem. Ber., **95**, 2377 (1962).
192. G. Wittig, H. Frommell, Там же, **97**, 3441 (1964).
193. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОРХ, **1**, 2029 (1965).
194. R. Stroh, W. Hahn, Lieb, Ann., **623**, 176 (1959).
195. T. Lesniak, Roczniki Chem., **37**, 347 (1963).
196. H.-J. Teuber, G. Staiger, Chem. Ber., **87**, 1251 (1954).
197. H.-J. Teuber, G. Staiger, Там же, **89**, 489 (1956).
198. R. Heacock, G. Mattlock, Canad. J. Chem., **41**, 139 (1963).
199. R. Heacock, B. Scott, Experientia, **17**, 347 (1961).
200. G. Mattlock, R. Heacock, Canad. J. Chem., **44**, 565 (1966).
201. J. Iwao, Pharm. Bull. (Japan), **4**, 244 (1956); С. А., **51**, 8065 (1957).
202. E. Laschutvka, R. Huisgen, Chem. Ber., **93**, 81 (1960).
203. G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, Там же, **99**, 939 (1966).
204. J. Szumszkovicz, J. Org. Chem., **27**, 511 (1962).

Всес. научно-исслед.
химико-фармацевтический ин-т
им. С. Орджоникидзе, Москва