

УДК 547.751 : 747.753

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ ЧЕРЕЗ ИНДОЛИНЫ

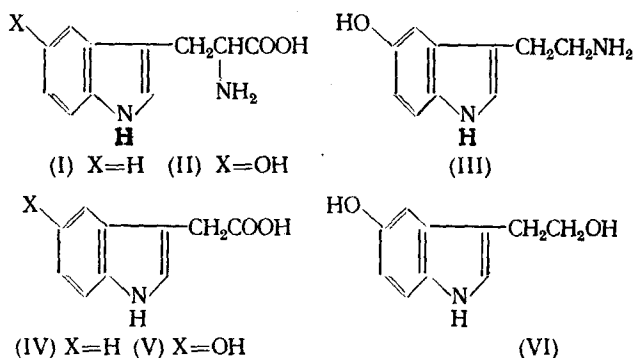
М. Н. Преображенская

ОГЛАВЛЕНИЕ

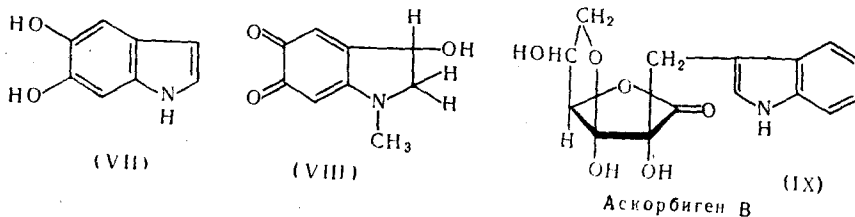
I. Введение	1760
II. Способы получения индолинов	1763
III. Введение заместителей в бензольное ядро молекулы индолина	1771
IV. Введение заместителей в пиррольное ядро молекулы индолина	1782
V. Переход от производных индолина к индолам	1785

I. ВВЕДЕНИЕ

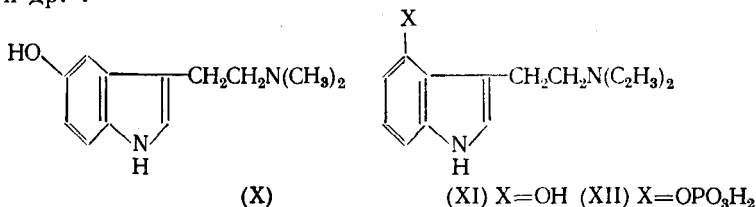
Производные индола играют важную роль в процессах жизнедеятельности^{1,2}. Особое значение имеет незаменимая аминокислота — триптофан (I) и продукты ее метаболизма, например, 5-окситриптофан (II), серотонин (III), 3-индолилуксусная (IV) и 5-окси-3-индолилуксусная (V) кислоты, 5-окситриптофол (VI) и ряд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



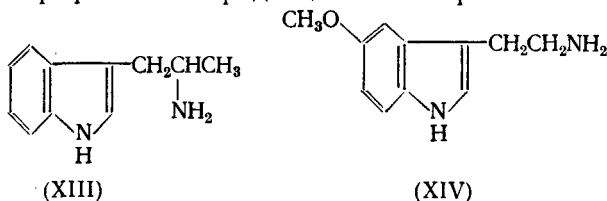
Структура 5,6-диоксииндола (VII) лежит в основе пигмента животных — меланина³. Процессы биосинтеза меланина тесно связаны с обменом катехоламинов в том числе адреналина и тирозина. Одним из продуктов обмена адреналина является адренохром (VIII)⁴. Недавно было показано⁵, что аскорбиновая кислота в растениях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



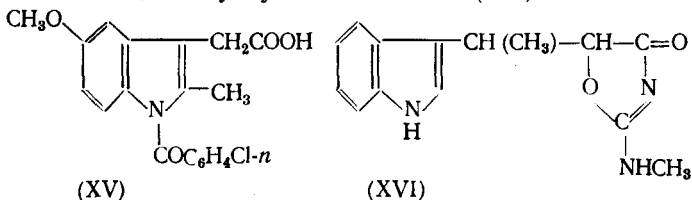
Многие соединения, содержащие индольное кольцо, обладают высокой фармакологической активностью. Достаточно упомянуть резерпин и другие алкалоиды Раувольфии, лизергиновую кислоту, бруцин, иохимбин, эзерин и другие алкалоиды, такие галлюциногенные соединения, как буфотенин (X) (составная часть яда жаб),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



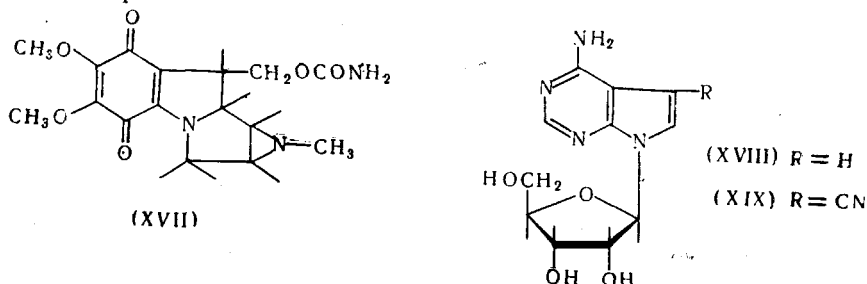
Синтетические поиски фармакологически активных соединений в ряду индола оказались чрезвычайно плодотворными. Были, в частности, найдены ценные лекарственные вещества,—индопан⁶ (индолил-3-изопропиламин) (XIII), применяемый как антидепрессивное стимулирующее средство в психиатрии, мексамин (5-метокситриптамин) (XIV)⁷,—средство для профилактики радиационных поражений:



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



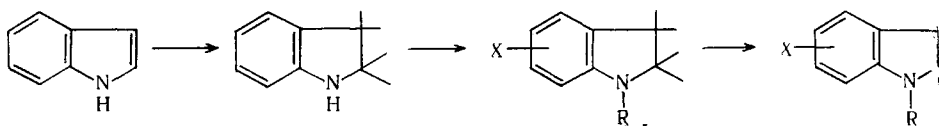
До последнего времени не были известны производные индола, проявляющие высокую антимикробную активность. Однако в 1961 г. появилось первое сообщение об антибиотике индолмицине (XVII), подавляющем развитие штаммов золотистого стафилококка, устойчивого к действию наиболее распространенных антибиотиков^{9,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



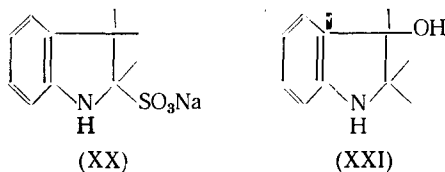
Крайне интересны сообщения об открытии новой группы антибиотиков — туберцидина (XVIII) и тойокамицина (XIX)¹³. В основе этих соединений лежит структура 5,7-диазаиндола — пиримидопиррола.

Многие индольные соединения построены на основе триптофана, 3-индолилуксусной кислоты или триптамина (3-индолилэтиламина). 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 пуринов. 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, Рейсслера 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 временном 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 нестойких, легко разлагающихся и трудно выделяемых производных индола, работа ведется с индолинами, представляющими собой жирноароматические амины:



Вместо дигидроиндола в этой схеме может быть использован нестойкий аддукт индола с бисульфитом натрия — натриевая соль индолин-2-сульфонокислоты (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),

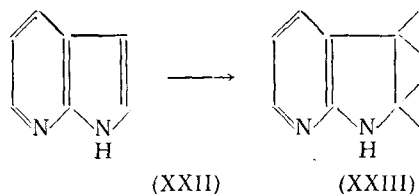
который легко вступает в реакции замещения и образует производные индола при дегидратации¹⁸. В связи с этим в последние годы интенсивно изучаются методы синтеза различных производных индолина, исходя из оксиндолов, изатинов и различных ароматических соединений.

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

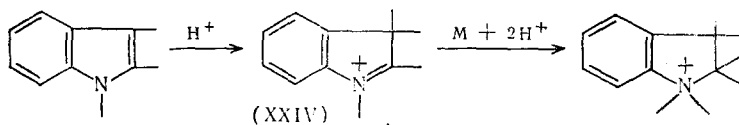
II. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНДОЛИНОВ*

1. Получение индолинов восстановлением соответствующих индолов

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 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-алкилиндолы могут быть восстановлены до соответствующих дигидропроизводных действием цинка или олова в соляной кислоте³⁰⁻³⁵. Обращает на себя внимание легкость восстановления индолов до 2,3-дигидропроизводных в кислой среде, что связано с образованием индолининовой структуры (XXIV) вследствие протонирования индолов в положении 3^{36, 37}.

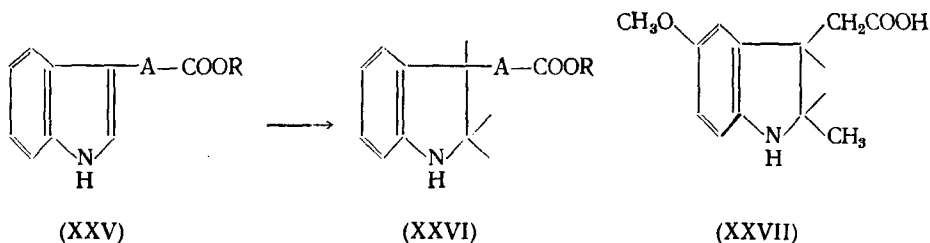


Однако при восстановлении незамещенного индола в соляной кислоте не удается выделить индолин, поскольку в этих условиях образуются продукты димеризации и тримеризации. При восстановлении индола цинком в 85%-ной фосфорной кислоте при 70—80° в токе азота удается избежать полимеризации индола и с выходом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

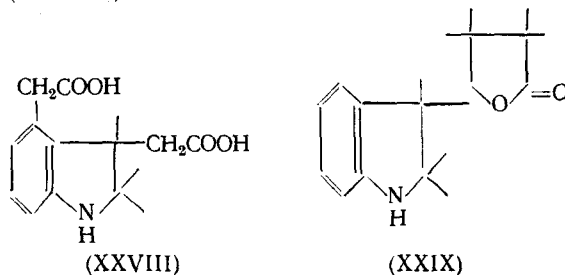
* Мы не рассматриваем синтез и свойства 2,2- или 3,3-дизамещенных индолинов, которые не могут быть превращены в соответствующие индолы без разрыва связи C—C.

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 LiAlH_4 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 индольного кольца остаток $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ или $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$. Подобные превращения осуществлены для 3-индолилалкановых кислот^{44, 45}. 2,3-Дигидро-3-индолилпропионовая (XXVI, $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2$) кислота была получена гидрированием соли 3-индолилпропионовой кислоты (XXV, $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2$) над никелем Ренея при комнатной температуре и 250 атм¹⁴. Эфиры 2,3-дигидро-3-индолилпропионовых кислот (XXVI, $\text{A} = -\text{CH}_2\text{CH}_2$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$) также были получены в этих условиях⁴⁶. Калиевую соль 3-индолилуксусной кислоты (XXV, $\text{A} = -\text{CH}_2$) для получения дигидропроизводного гидрировали над никелем Ренея при 100° и 70 атм⁴⁴. В тех же условиях была получена 2-метил-5-метокси-3-индолинилуксусная кислота (XXVII) — исходное вещество для синтеза индоцина (XV)⁴⁷:



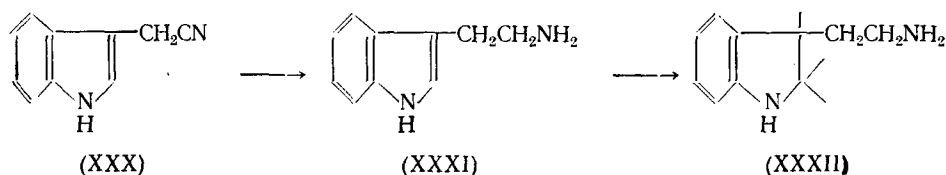
Динатриевую соль 3,4-индолилдиксусной кислоты гидрировали над никелем Ренея при 80° и 100 атм и получили соответствующую индолиндиксусную кислоту (XXVIII)⁴⁸:



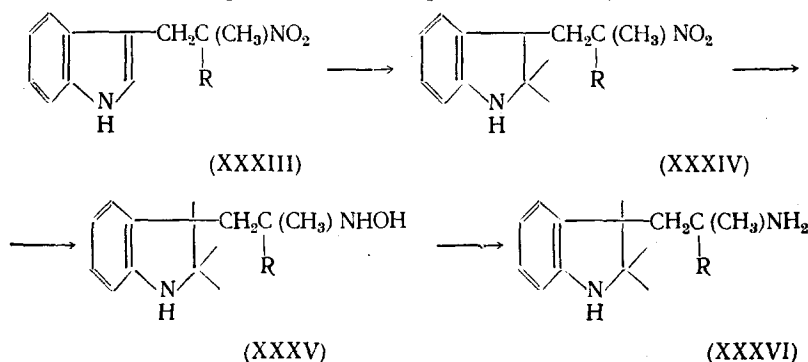
Описано превращение эфиров 3-индолилалкановых кислот в 2,3-дигидропроизводные гидрированием над окисью платины при нормальном давлении и комнатной температуре^{49, 50}. Эфир 2-метил-5-метокси-3-индолинилуксусной кислоты (XXVII) был получен действием олова в соляной кислоте⁵¹. Нет сведений о восстановлении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

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

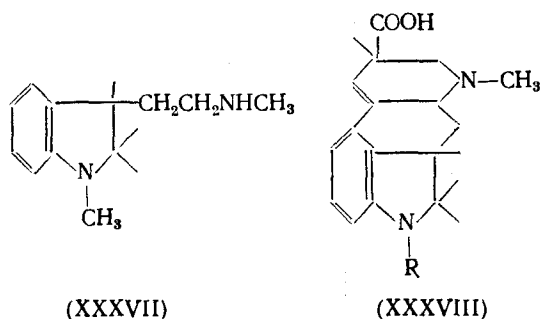
лодостоверными⁵³. Восстановление триптамина до 2,3-дигидротриптамина практически не изучено. При гидрировании 3-индолилацетонитрила (XXX) над никелем Ренея при комнатной температуре и 90 атм образуется триптамин (XXXI), повышение температуры до 100° приводит к частичному превращению триптамина в дигидротриптамин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



При гидрировании 3-нитроизопропилиндола (XXXIII, R=H) над PtO_2 в спиртовом растворе соляной кислоты удалось получить дигидропроизводные (XXXIV, R=H) и (XXXV, R=H), а при дальнейшем гидрировании — 2,3-дигидро-3-аминоизопропилиндол (XXXVI, R=H)⁵⁵:



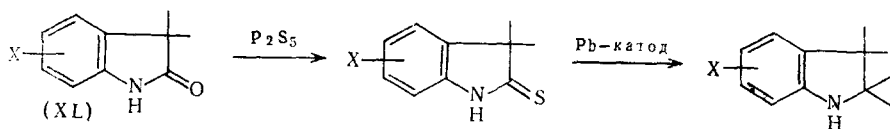
Аналогичным образом из 3-нитроизобутилинола (XXXIII, R=CH₃) был получен 3-нитроизобутилинолин (XXXIV, R=CH₃). Наряду с этими веществами образуются производные октагидроиндола⁵⁵. Пиррольное кольцо восстанавливается легче, чем нитрогруппа, вследствие легкости восстановления соответствующей индолениновой 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 производным дигидролизергиновой кислоты (XXXVIII)⁵⁷.

2. Синтезы производных индолина на основе изатин-3-карбонил-2-оксидо-1-индола

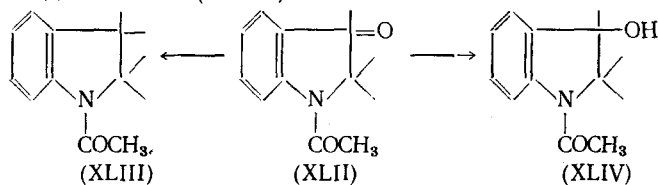
Описано прямое электролитическое восстановление изатина и оксиндола в индолин⁵⁸. Более удобно получать индолины (XXXIX) из оксин- долов (XL) через тиюксиндолы (XLI)^{59, 60}



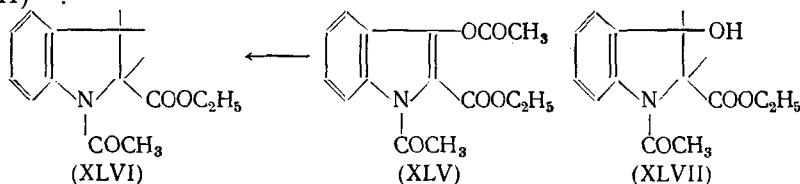
где $X = H, 4-CH_3O, 6-CH_3O$.

При восстановлении N-замещенных оксин- долов $LiAlH_4$ обычно об- разуются смесь ин- долов и индолинов (с преобладанием ин- долов)^{40, 61-65}. N-Незамещенный оксин- дол не удается превратить ни в ин- дол, ни в индолин действием $LiAlH_4$ ⁴⁰. Образование некоторого количества 1-ал- килиндолинов при восстановлении 1-алкилоксин- долов $LiAlH_4$, по-види- мому, можно объяснить дальнейшим восстановлением образующихся 1-алкилин- долов. Восстановление производных оксин- дола дибораном приводит к смеси соответствующих ин- долов и индолинов⁴³, однако эта реакция не имеет, по-видимому, препаративного значения.

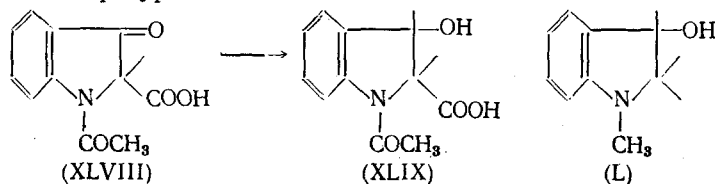
При каталитическом восстановлении 1-ацетилин- доксила (XLII) об- разуются в зависимости от условий реакции 1-ацетилин- долин (XLIII) или 1-ацетилиндолин-3-ол (XLIV)^{66, 67}.



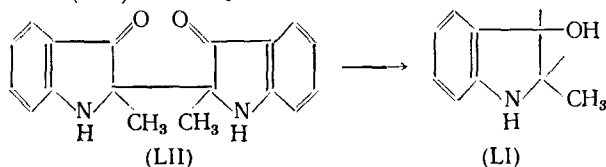
При гидрировании O,N-диацетилин- доксила при 100 атм и 90° над ни- келевым катализатором образуется 1-ацетилин- долин с 90%-ным выхо- дом, а при проведении реакции в более мягких условиях удается выде- лить 1-ацетилиндолин-3-ол (10%). При гидрировании 1-ацетил-2-карб- этокси-3-ацетоксиин- дола (XLV) 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-ацетил индоксила-2-карбоновой кислоты (XLVIII) над хромитом меди или никеля при комнатной температуре и низком давлении⁶⁸:

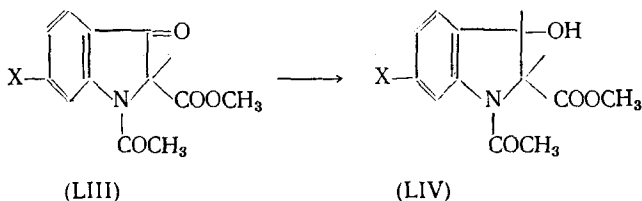


Наиболее удобным способом получения индолинола-3 является восстановление изатина LiAlH_4 (выходы 21% ⁷⁰, 14% ¹⁸). Получить 1-метилиндолинол-3 восстановлением 1-метилизатина не удастся. 1-Метилиндолинол-3 (L) был получен метилированием индолинола-3 ⁷¹. При восстановлении дисиндола индолинол-3 образуется 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 метаноле ⁷³:

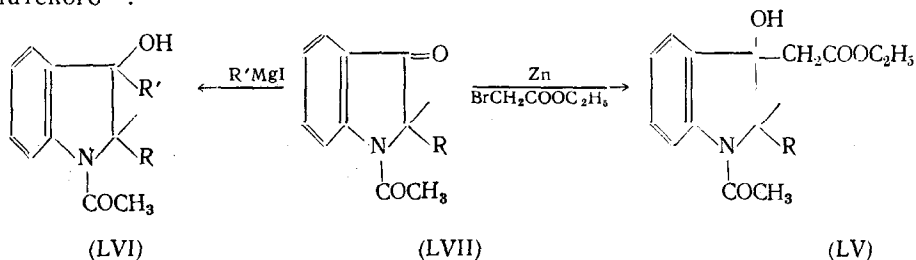


Анализ спектра ЯМР показал, что LI представляет собой смесь *цис-транс*-изомеров в соотношении 1:4 ⁷³.

Описан еще один пример перехода от производных индоксила (LIII) к производным индолинола-3 (LIV) с помощью борогидридов металлов ⁷⁴:



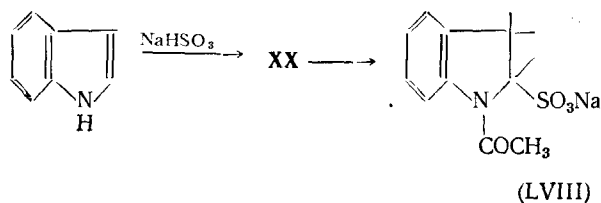
Производные индолинола (LVI) и (LV) были также получены из 1-ацетил-2-алкилиндоксидов (LVII) по реакциям Гриньяра и Реформатского ⁷⁵:



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.

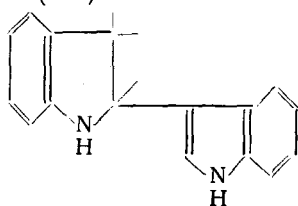
3. Аддукты индола и NaHSO_3 , димеры индолов

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

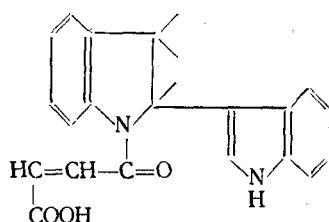


В реакции электрофильного замещения вводится продукт ацетилирования соли 2-индолинсульфокислоты (LVIII). Преимуществом этого метода является легкость получения аддукта (выходы количественные) и легкость обратного перехода к производным индола. Однако неустойчивость продуктов реакции, невозможность очистить 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 ангидридом (LX)⁸⁰.



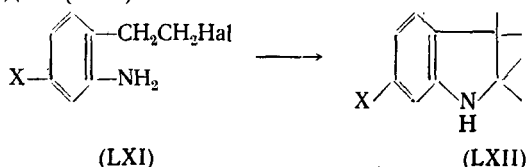
(LIX)



(LX)

4. Синтез индолинов замыканием пирролинового цикла

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

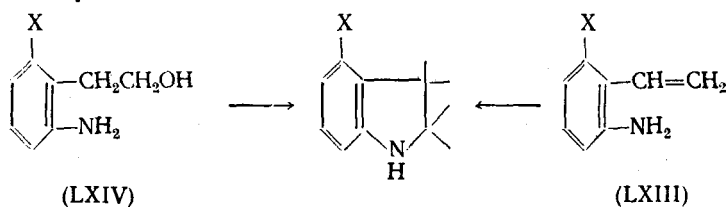


(LXI)

(LXII)

где $X = H, RHN\text{SO}_2$.

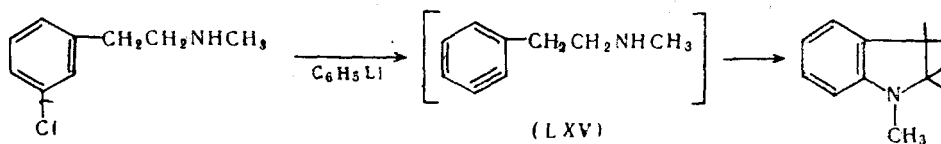
Механизм этой реакции не изучался. Этот метод был использован для получения 6-индолинсульфамидов (LXII, $X = RHN\text{SO}_2$)^{83, 84}. Он тем более ценен, что прямое сульфохлорирование индолинов приводит к 5-производным (см. гл. III). Циклизация осуществляется действием водной щелочи. Индолин и его производные были также получены из *o*-аминостирола (LXIII)⁸⁵ или *o*-аминофенилэтилового спирта (LXIV)^{65, 86, 87}:



(LXIV)

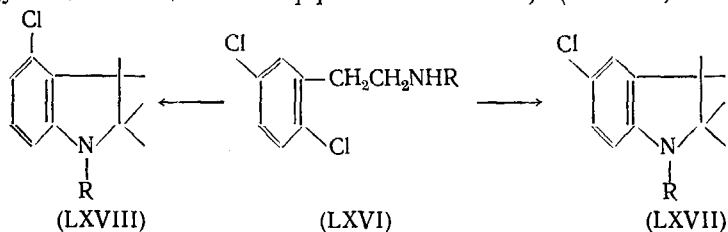
(LXIII)

Индолины образуются при действии на галоидзамещенные β -фенилэтиламы 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}:

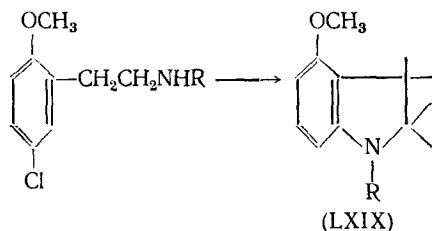


(LXV)

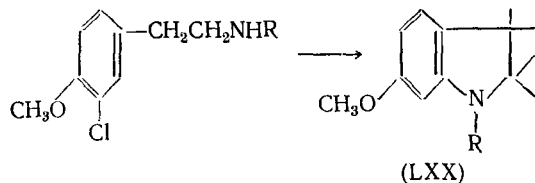
Галоид в мета-положении к боковой цепи легче образует арин, чем галоид в орто-положении, что приводит к более высоким выходам индолинов в случае мета-производных. Однако удалось получить 1-метил-индолин из β -(*o*-хлорбензил)-этилметиламина с 50%-ным выходом⁹⁰. При наличии в бензольном ядре атомов галоида 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*-хлорфенилэтиламина) (LXVIII):



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

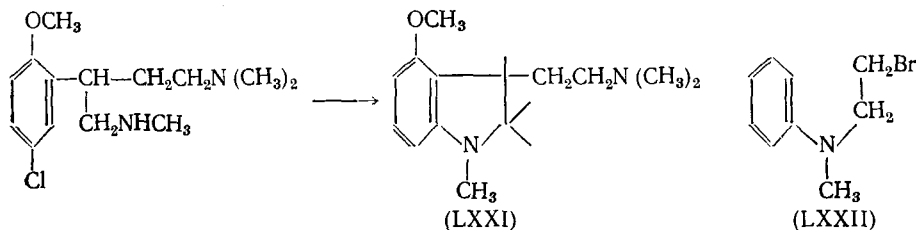


где $\text{R}=\text{H}$, CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$



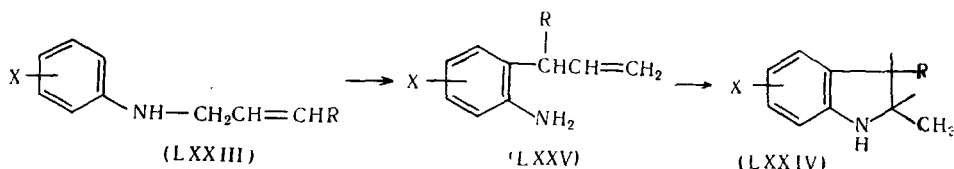
где $\text{R}=\text{H}$, CH_3 , C_2H_5 .

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-метоксииндолин (LXXI)⁹¹:



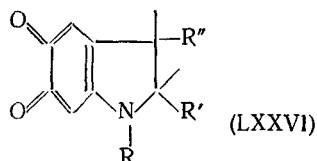
1-Метилиндолин был выделен при действии AlCl_3 на β -бромэтилметиланилин (LXXII)⁹².

При циклизации *N*-аллиланилинов (LXXIII) под действием кислых агентов образуются 2-метилиндолины (LXXIV) (наряду с небольшими количествами 2-метилиндолов)^{25,93}.



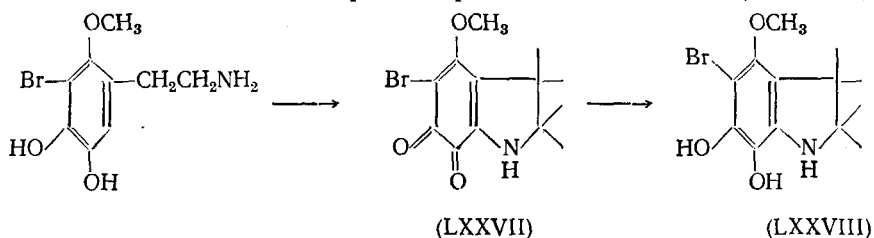
где R=H, CH₃; X=H, 7-CH₃, 5-CH₃, 5-F. Промежуточным продуктом реакции является о-аллиланилин (LXXV)²⁵.

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):



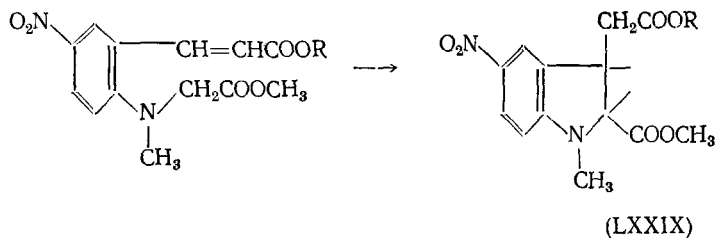
Из О-эфиров адреналина получены аминохромы (LXXVI, R=CH₃; R'=H; R''—алкоксигруппа)⁹⁵.

Аналоги адреналина дали индолинол-3-хиноны (LXXVI, R и R' — алкильные остатки, а R''=OH)⁹⁶. Окислением производных диоксифенилаланина получены индолинхинонкарбоновые кислоты (LXXVI, R=CH₃, C₂H₅ и др., R'=COOH; R''=H)⁹⁶. Из производных фенилэтиламина получены индолинхиноны (LXXVI, R=CH₃, C₂H₅ и др., R'=R''=H)⁹⁶. Были получены аминохромы, представляющие собой 6,7-о-хиноны индолинов (LXXVII), некоторые из которых послужили исходными в синтезе полигидроксированных индолинов (LXXVIII)⁹⁷.

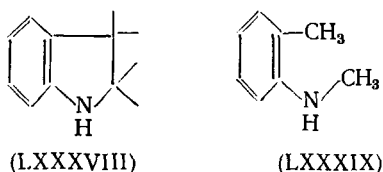


Было показано, что действие иодата калия и других галоидсодержащих окислительных агентов на адреналин и его аналоги приводит к получению 7-галоидпроизводных адренохрома^{98–100}. Производные адренохрома были использованы как исходные в синтезе некоторых индолиновых систем.

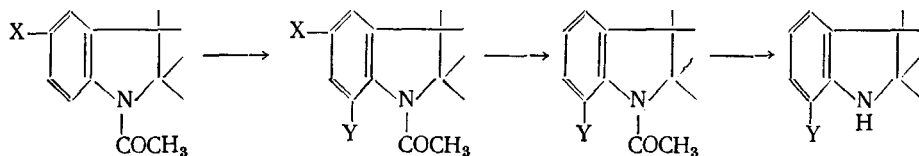
Удалось замкнуть индолиновый цикл (LXXIX) циклизацией в условиях реакции Михаэля¹⁰¹:



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



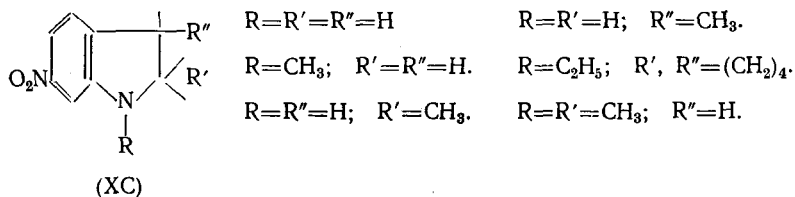
Было установлено, что эти соединения и их N-ацильные и N-алкильные производные в реакциях электрофильного замещения ведут себя по-разному¹¹⁷. Различное поведение этих систем было объяснено тем, что в случае N,N-дизамещенного о-толуидина группы CH₃ и NR₂ вследствие пространственных затруднений не могут 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 ориганта (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.

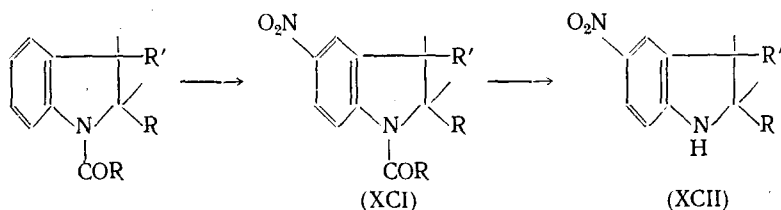
1. Нитрование, нитрозирование и азосочетание индолинов

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



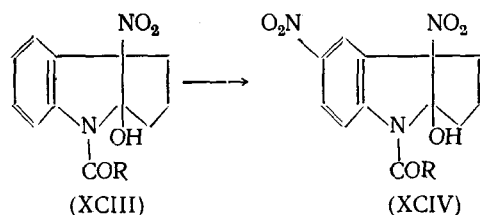
Получено также 6-нитропроизводное 2,3-диметил-1,7-триметилениндолина, представляющее собой, по всей вероятности, смесь *цис*- и *транс*-изомеров¹²³⁻¹²⁴. При нитровании 1-ацилиндололинов был получен ряд 1-ацил-5-нитроиндолинов

(XCI), превращенных в 5-нитроиндолины (XCII): 16, 44, 45, 119, 125-127).

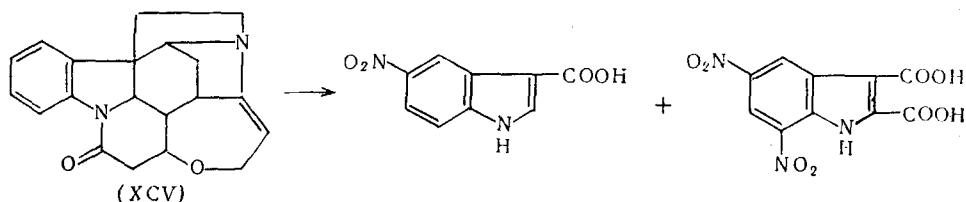


$R=R'=H$. $R=CH_3$; $R'=H$. $R, R'=(CH_2)_4$. $R=H$; $R'=(CH_2)_nCOOH$.

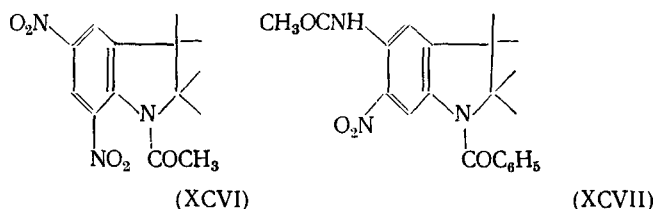
Описано нитрование N-ацилиндолов сложного строения (XCIII)¹²⁸:



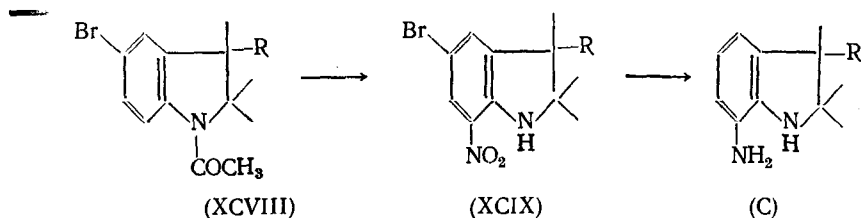
В положение 2, соответствующее положению 5 индольного кольца, нитруется стрихнин (XCV), представляющий собой сложный ацилиндол (одновременно протекает окисление и гидролиз)¹²⁹.



Интересно отметить, что образуются исключительно 5-нитропроизводные, образования 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:

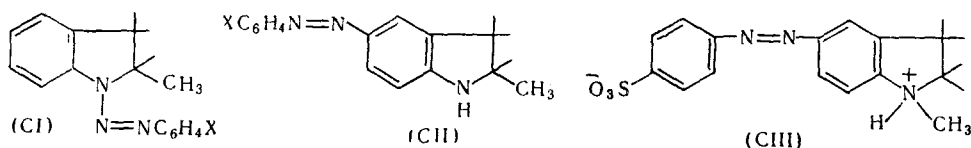


При нитровании 5-ацетиламино-1-бензоилиндолина было получено, по-видимому, 6-нитропроизводное (XCVII), а при нитровании 1-бензоил-6-диацетил-аминоиндолина — 4-нитропроизводное. Строение полученных продуктов не доказано¹⁶. Действием азотной кислоты на 5-бром-1-ацетилиндолины (XCVIII) были получены 5-бром-7-нитроиндолины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

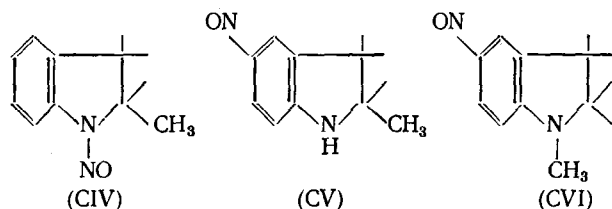


где R = H, CH₂COOH, CH₂CH₂COOH.

В отличие от 2,3-дигидроиндолов N-ацелированный аддукт индола с NaHSO₃ (LVIII) при нитровании образует смесь 5- и 7-нитропроизводных, которые при обработке щелочью дают легко разделяемую смесь 5- и 7-нитроиндолов^{17, 77}. 2-Метилиндолин при азосочетании с солями фенилдиазония в присутствии ацетата натрия образует диазоаминосоединения (CI); в сильно кислой среде образуются аминоазосоединения (CII)³¹:

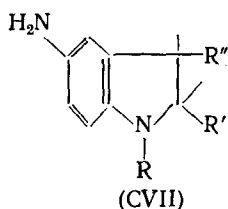


1-Метилиндолин при сочетании с диазотированной сульфаниловой кислотой также образует азокраситель (CIII). В сильно щелочной среде удалось выделить его натриевую соль¹³¹. При нитровании индолина и 2-метилиндолина образуются N-нитропроизводные^{30, 122, 132}. 1-Нитрозо-2-метилиндолин (CIV) вступает в перегруппировку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



2. Аминоиндолины

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

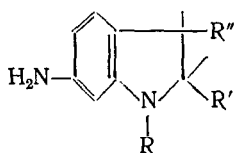


R = R' = R'' = H;

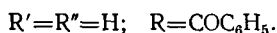
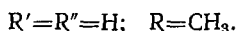
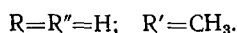
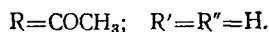
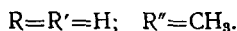
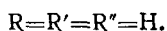
R = R'' = H; R' = CH₃;

R = COC₆H₅; R' = R'' = H;

R = R' = H; R'' = CH₂COOH.

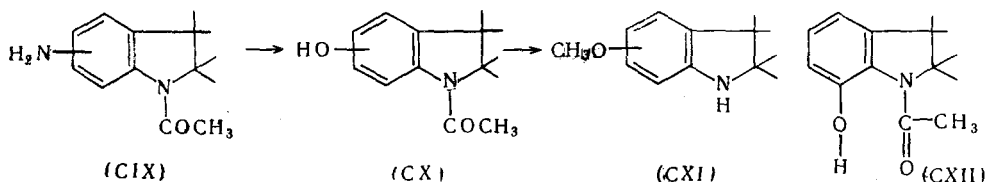


(CVIII)



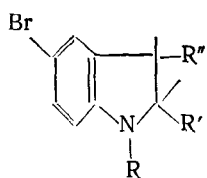
В качестве восстанавливающих средств применяли гидразингидрат в присутствии никеля Ренея¹¹⁹, а также $SnCl_4$ ^{15, 133}. Нитроиндолины гидрировались над Pd на угле^{134, 135}, катализатором Адамса¹⁶, над никелем Ренея⁴⁴. Некоторые 5-аминоиндолины были получены восстановлением 5-нитрозо- или 5-сульфофенилазопроизводных^{31, 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, деацетилирование приводит к соответствующим галоидиндолинам. Осуществлено превращение 5-, 6-, и 7-амино-1-ацетилиндолинов (CIX) в соответствующие окситроизводные (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.

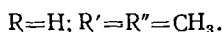
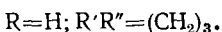
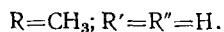
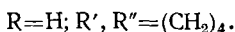
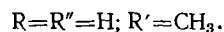
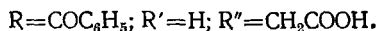
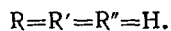


3. Галоидирование индолинов

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



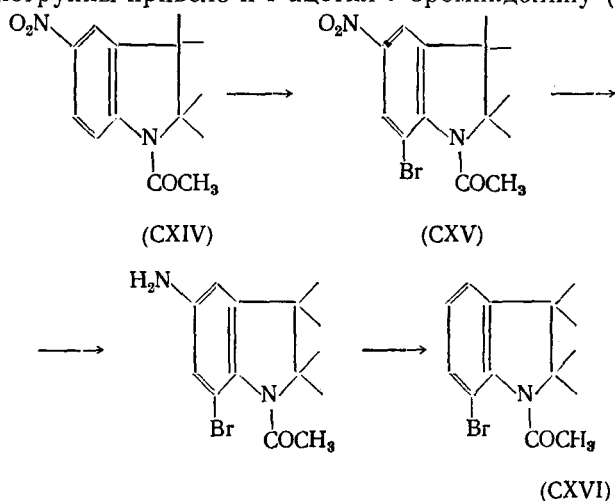
(CXIII)



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

ровании 2,3-диметилиндолина в сильноокислой 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 *цис*- и *транс*-форм¹³⁷.

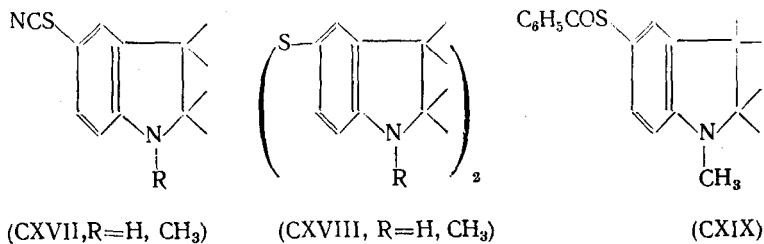
При бромировании натриевой соли 1-ацетилиндолин-2-сульфокислоты (LVIII) и последующей обработке щелочью образуется 5-броминдол с выходом 70%^{17, 77}. При действии ICl на LVIII образуется 5-иодпроизводное, а из него при действии щелочи 5-йодиндол^{17, 77}. 5-Йодиндол был получен при действии ICl на 1-ацетилиндолин 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-ацетиламиноиндолинов¹³⁴. Получить фториндолины из броминдолинов не удалось¹³⁴. Бромированием 1-ацетил-5-нитроиндолина (CXIV) было получено 7-бромпроизводное (CXV). Восстановление нитро- и элиминирование аминогруппы привело к 1-ацетил-7-броминдолу (CXVI)¹²⁶:



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

4. Родано- и меркаптопроизводные индолина

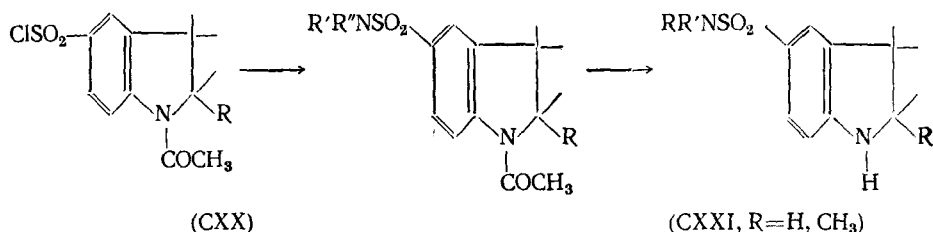
5-Меркапто-производные индола и индолина — тиоаналоги фармакологически высоко активных производных оксииндолов — до сих пор изучены очень мало. Роданированием индолинов были получены 5-родано-производные (CXVII), которые представляют и самостоятельный интерес и как ключевые вещества для перехода к производным 5-меркаптоиндолина или -индола¹⁴⁰:



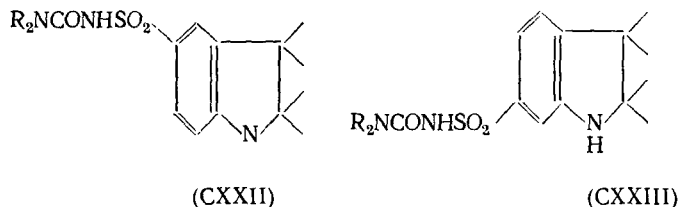
При обработке 5-роданоиндолинов (CXVII) щелочью были получены соответствующие дисульфиды (CXVIII), а при восстановлении 5-родано-1-метилиндолина оловом в соляной кислоте — 5-меркапто-1-метилиндолин, выделенный в виде S-бензоильного производного (CXIX) ¹⁴⁰.

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-индолинсульфокислота ¹¹⁷:

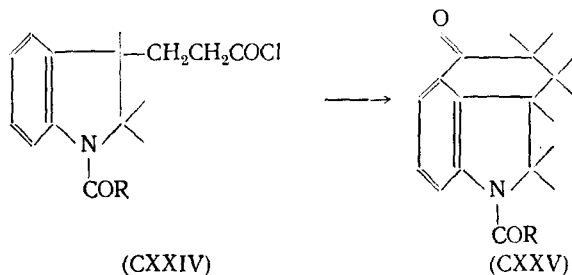


6-Индолинсульфамиды (LXII), как указывалось выше, были получены циклизацией индолинового цикла. Исходя из 5- и 6-индолинсульфамидов были получены сульфoureиды (CXXII и CXXIII) ^{141, 143}:



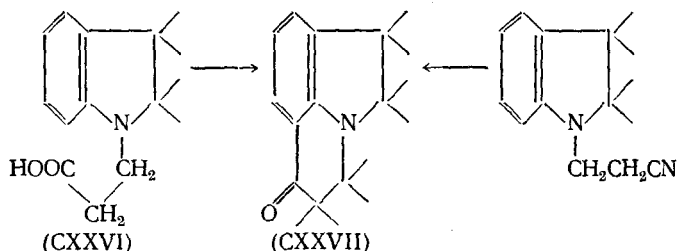
6. Ацилирование и алкилирование индолинов

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 — Крафта с образованием соответствующего трициклического производного (CXXV) ^{14, 144, 145}:

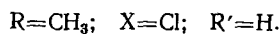
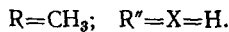
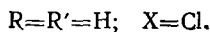
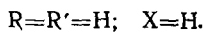
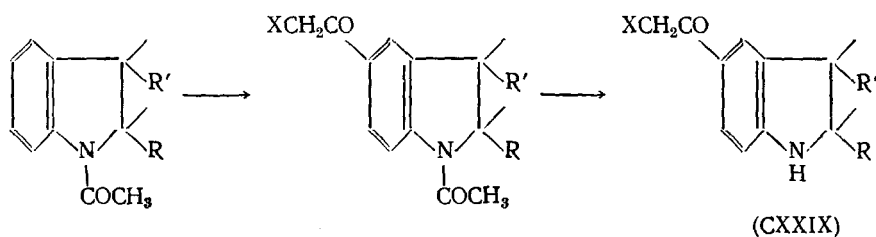


Внутримолекулярная циклизация 1-индолинил-пропионовой кислоты (CXXVI) нагреванием с перфторацетангидридом привела к соответ-

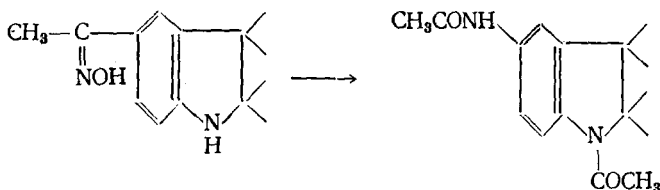
вующему трициклическому кетону (CXXVII) ¹⁴⁶. Тот же кетилилолидин (CXXVII) был получен из N-(β-цианоэтил)-индолина (CXXVIII) ¹⁴⁷:



Синтезы С-индолилалкилкетонов и особенно 5-индолилметилкетонов в последние годы привлекают внимание в связи с открытием высокой фармакологической активности 5-ацетилтриптамина и его производных ¹⁴⁸. Ацилированием 1-ацетилиндолинов по Фриделю — Крафтсу был получен ряд 5-ацетил- и 5-хлорацетилиндолинов (CXXIX) ^{149,150}:



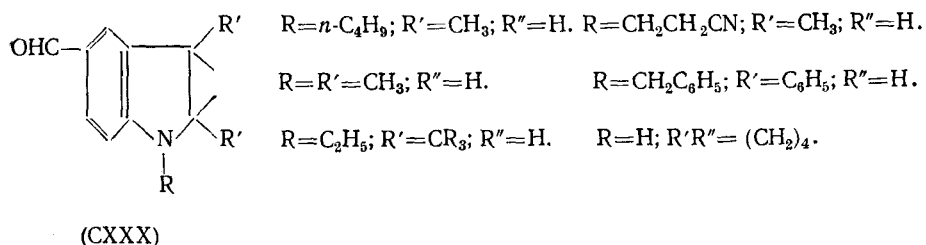
При ацилировании в основном образуются 5-производные, однако при хлорацетилировании 1-ацетилиндолина помимо 83% 5-хлорацетильного производного было выделено 3%, по-видимому, 1-ацетил-7-хлорацетилиндолина ¹⁴⁹. Из оксимов индолинкетонов по реакции Бекмана были получены ациламиноиндолины ¹⁴⁹. Например:



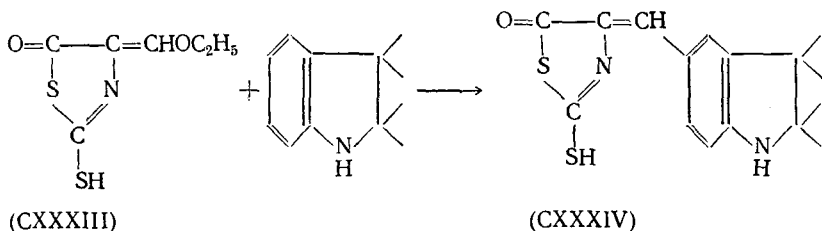
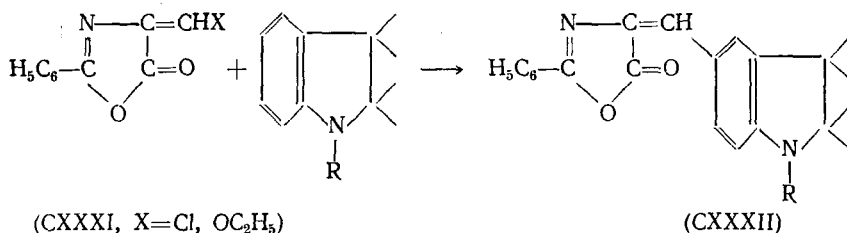
5-Ацетил- и 5-хлорацетилиндолин при восстановлении по Клемменсену образуют 5-этилиндолин ¹⁴⁹.

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-алкилиндолов метилформанилидом и хлорокисью фосфора был получен ряд 1-алкил-5-формилиндолинов (CXXX) ¹⁵¹:

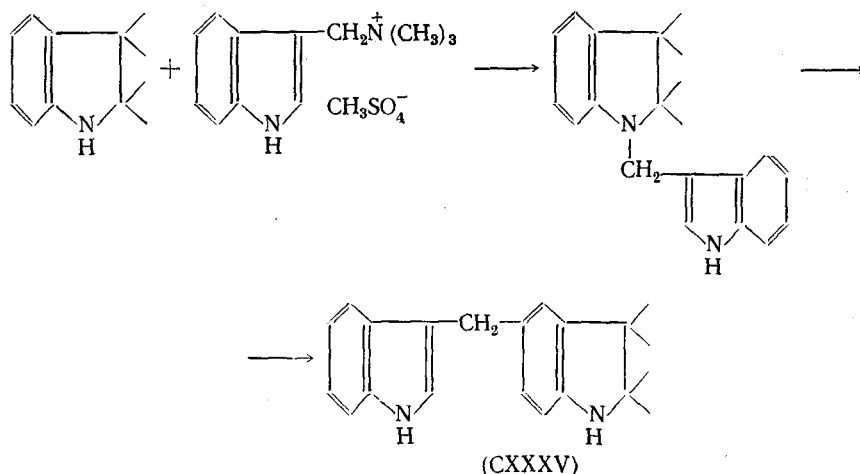


Индолин и 1-метилиндолин при формилировании диметилформанидом дают соответствующие 5-формилпроизводные (CXXX, $R=R''=\text{H}$; $R=\text{H}$ или CH_3) ^{152, 153}. В случае 1-метилиндолина образуется также некоторое количество 5,7-диформилпроизводного ¹⁵³. Описана антитуберкулезная активность тиосемикарбазона 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, $R=R''=\text{H}$, $R'=\text{CH}_3$; $R=R''=\text{H}$; $R'=\text{C}_6\text{H}_5$; $R=\text{H}$, $R', R''=(\text{CH}_2)_4$) ¹⁵⁵. При взаимодействии хлор- или этоксиметилен-2-фенилоксазона (CXXXI) с индолином был получен 4-(индолин-5-метилен-2-фенилоксазон-5 (CXXXII), а при взаимодействии с индолином — 4-этоксиметилен-2-меркапто-1,3-тиазолона-5 (CXXXIII) — соответствующее производное индолина и тиазолона (CXXXIV) ¹⁵²:



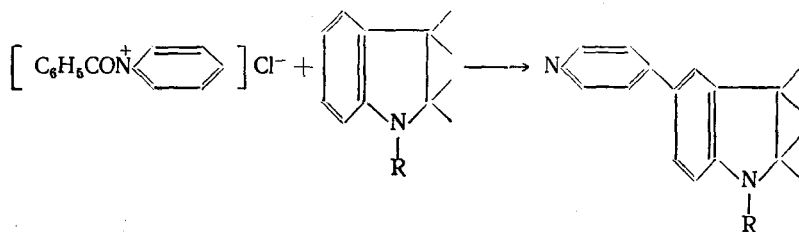
Подобное C-замещение индолинов проходит при нагревании в нейтральной среде с высокими выходами. Индолинметиленфенилазлакton (CXXXII, $R=\text{H}$) послужил исходным веществом для синтеза 5-изотриптофана (5-индолилаланина) ¹⁵².

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

лин (СХХХV) ^{156,157}:

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

Взаимодействие 1-алкилиндолов с солями 1-ацилпиридиния в присутствии кислот Льюиса приводит к 1-алкил-5-(пиридил-4')-индолинам. В качестве побочных продуктов образуются 1-алкил-5-бензоилиндолины ¹⁵⁸:

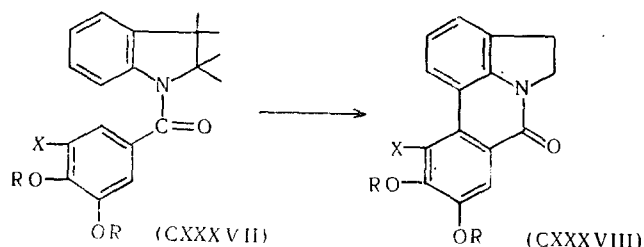
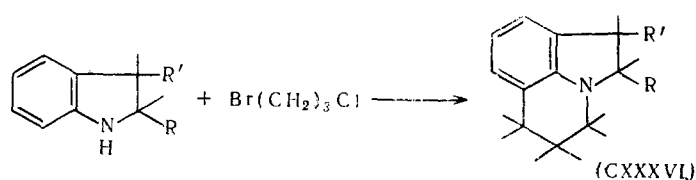


1-Ацилхинолиниевые соли реагируют с 1-алкилиндолонами без катализатора с образованием 1-алкил-5-(1-бензоил-1',2'-дигидрохинолил-2')-индолинов, которые при щелочном гидролизе превращаются в 1-алкил-5-(хинолил-2') индолины ¹⁵⁹.

7. Синтез трициклических систем на основе индолинов

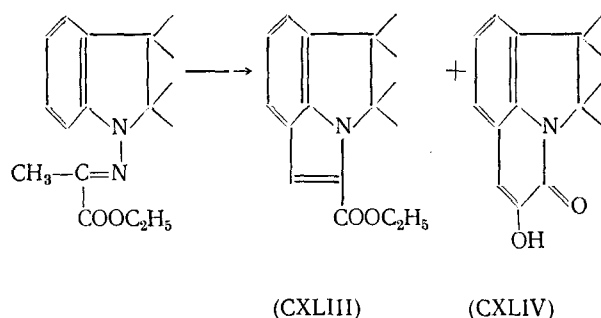
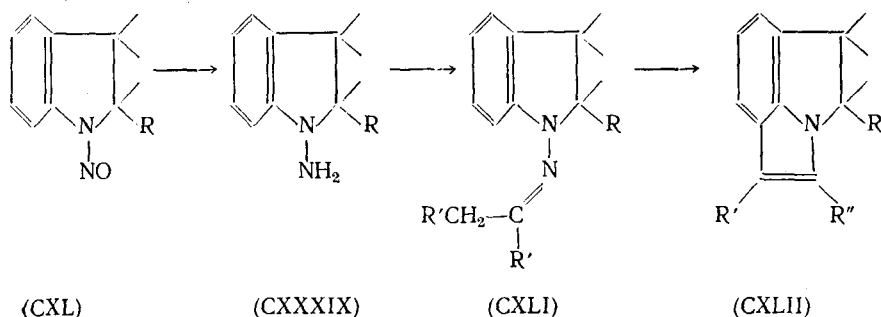
В связи с работами по изучению строения индольных алкалоидов изучались возможности синтеза конденсированных индольных и индолиновых систем. При действии на индолин 1-бром-3-хлорпропана были получены лилолидин и его производные (СХХХVI) ¹⁶⁰. Аналогично из 2,3-диметилиндолина образуется 9,10-диметиллилолидин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

К трициклическим системам типа (СХХХVIII) приводит разложение диазотированных производных *о*-аминобензоилиндолина (СХХХVII) в условиях реакции Пшорра ^{118, 162}.



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

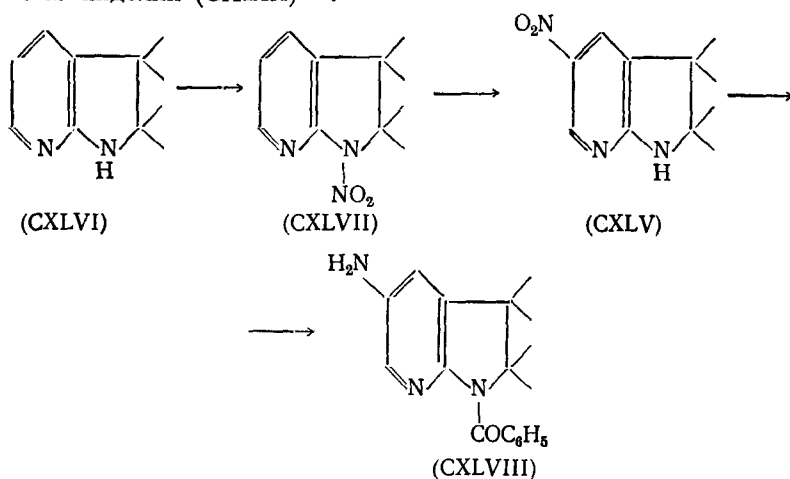
Описано также использование производных индолина для построения циклических систем по реакции Фишера. 1-Аминоиндолины (CXXXIX), полученные восстановлением 1-нитроиндолинов (CXL), образуют с карбонильными соединениями гидразоны (CXLI), из которых были получены трициклические производные индолов (CXLII,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



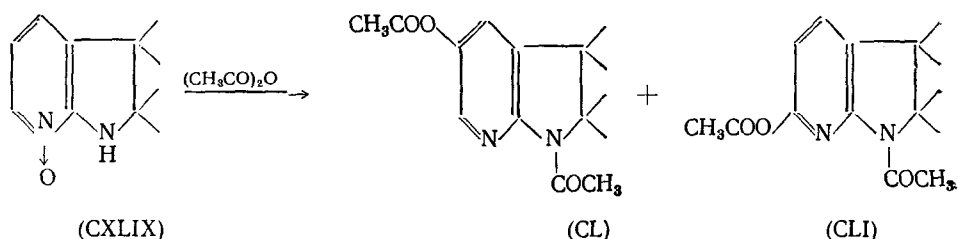
8. Реакции замещения азаиндолинов

В ряду пиридопирролинов (7-азаиндолинов) изучались реакции замещения с целью перехода к производным 7-азаиндолов¹⁶⁷. 5-Нитро-7-азаиндолин (CXLV) был получен нитрованием 7-азаиндолина (CXLVI). В качестве промежуточ-

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



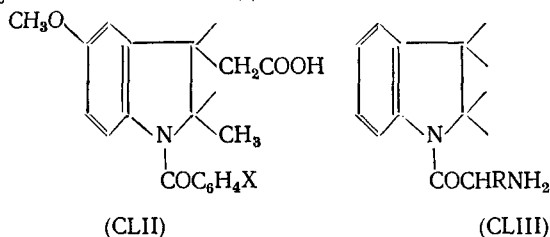
Для производных 4-метил-7-азаиндолина показана способность к образованию 4-стирильных производных¹⁰⁵. Осуществлена замена галоида в галоид-7-азаиндолинах на метоксигруппу и иод¹⁰⁵. Изучены условия дегалогирования 6-хлор-7-азаиндолинов, 2,4-дихлор-7-азаиндолинов и 4,6-дихлор-5-азаиндолинов¹¹³.

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-алкилиндолам, N-гликозилиндолам, а также четвертичной соли индола — перхлорату диметилиндолия.

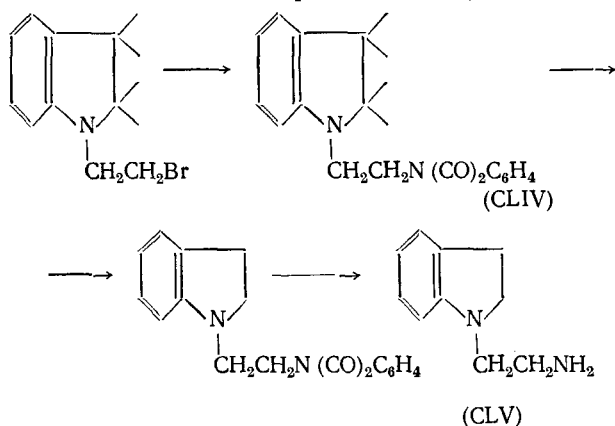
1-Ацилиндолины. При действии ацилирующих агентов индолин, натриевая соль 2-индолинсульфокислоты и индолинол-3 образуют N-ацильные производные. Описано огромное количество разнообразных производных индолина, полученных при действии ангидридов кислот, арилсульфохлоридов, diketena¹³⁹ и др. Мы рассмотрим лишь те N-ацилиндолины, 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}:

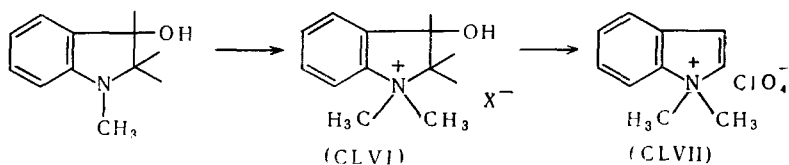


Были изучены N-аминоацильные производные индолина (CLIII) с целью перехода к аминокислотным производным индола ¹⁶⁸. Основные трудности при получении N-ацилиндолов из N-ацилиндолинов встречаются на стадии дегидрирования. Вероятно, изучение N-ацилирования легко дегидратирующихся производных индолинола-3 было бы весьма перспективным.

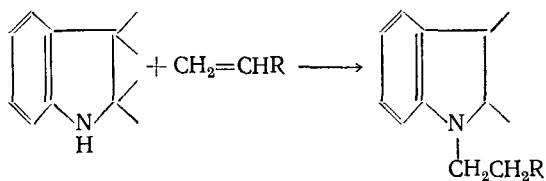
1-Алкилиндолины и четвертичные соли индолинов. N-Алкилирование индолинов и индолинолов-3 изучено очень подробно. Особое внимание уделяется получению производных 1-(β-аминоэтил)индолинов (CLIV), использованных для синтеза 1-изотриптаминов (CLV) ¹⁶⁹⁻¹⁷²:

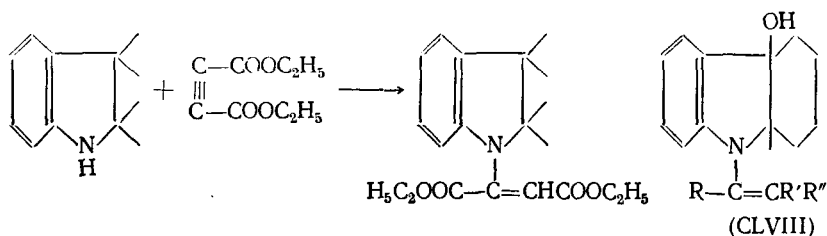


Четвертичная соль индолинола-3 (CLVI) послужила исходным для получения четвертичной соли индола (CLVII) ¹⁸:

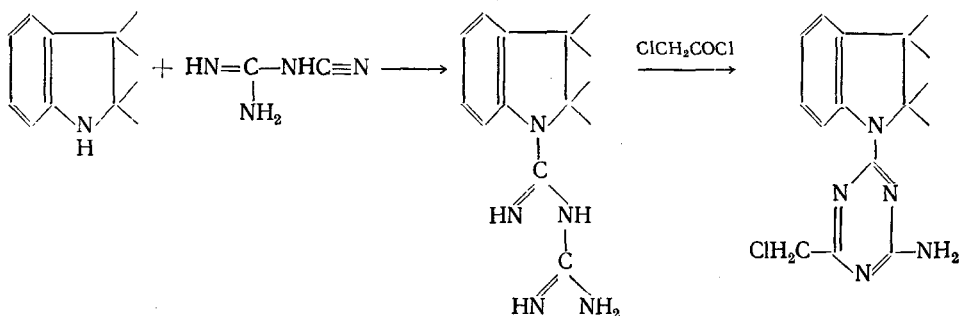


Как и другие ароматические амины, индолин способен присоединяться по активированной двойной связи акрилонитрила ^{146, 173}, винилпиридинов ¹⁷⁴, а также ацетилендикарбоновой кислоты ¹⁷⁵:

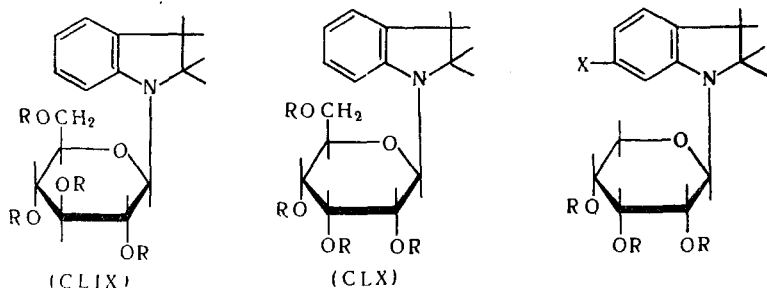




Однако при переходе к производным индола здесь встречаются трудности на стадии дегидрирования. При использовании соответствующего производного индолинола (CLVIII) переход к индолам не представляет затруднений¹⁷⁵. Описано присоединение индолина по тройной связи $\text{—C}\equiv\text{N}$ ¹⁷⁶:



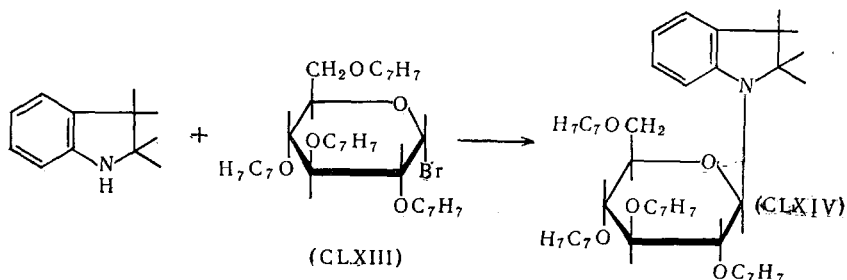
1-Гликозилиндолины. В связи с открытием противовирусной активности аналогов нуклеозидов и нуклеотидов представляет большой интерес изучение свойств 1-индолилгликозидов. Особенное значение приобрели эти работы с открытием антибиотика туберцидина и тойокамицина. Исходными веществами для синтеза 1-гликозилиндолов служили 1-гликозилиндолины¹⁷⁷⁻¹⁸². 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 пираноилацетатов или ацетогалогенопираноз. Кроме того, при гидролизе O-ацетилированных индолинглюкозидов 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 взаимодействие с индолином вводили также тетра-О-бензилгликопиранозилбромид (CLXIII)¹⁸². Было получено тетра-О-бензильное производное гликопиранозилиндолина (CLXIV):

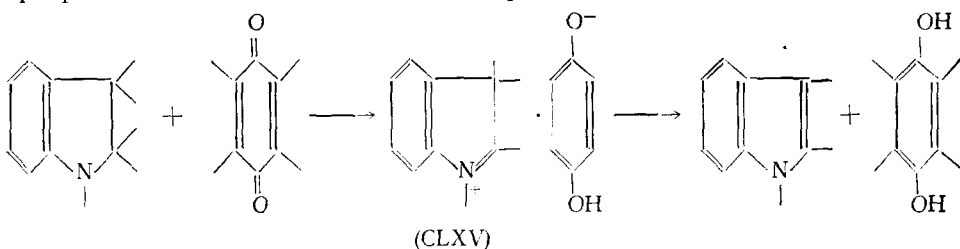


У. ПЕРЕХОД ОТ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИНА К ИНДОЛАМ

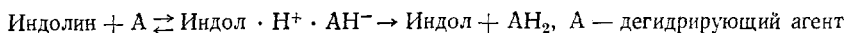
1. Дегидрирование индолинов

Для превращения индолинов в индолы используются самые разнообразные дегидрирующие средства — хиноны с высоким окислительным потенциалом (хлоранил 2,3-дигидро-4,5-дихлор-*p*-бензохинон), комплекс CuCl_2 с пиридином, $\text{Hg}(\text{OCOCH}_3)_2$, NiO_2 , MnO_2 и др. Описано также окисление индолинов кислородом воздуха в различных условиях, а также каталитическое 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 $>\text{NR}$ -группы. Образуется переходный комплекс (CLXV), превращающийся затем в индол и гидрохинон.



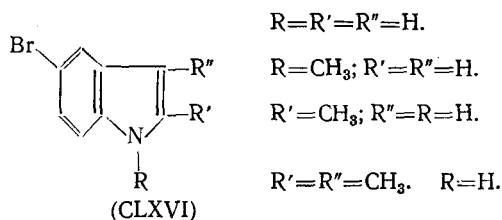
Можно полагать, что и в других случаях, например при гетерогенном катализе, начальным актом дегидрирования является отщепление гидрид-иона, и общая схема дегидрирования такова:



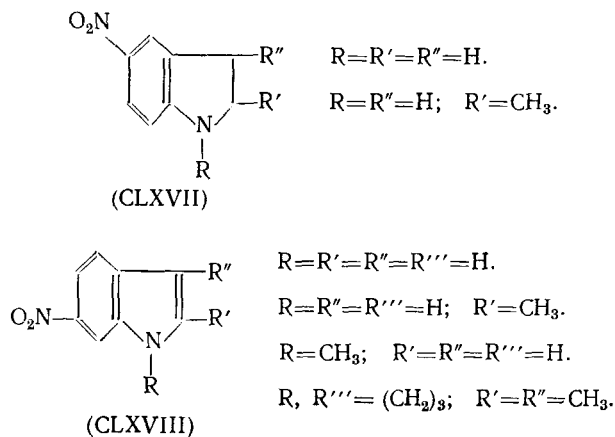
И при дегидрировании хлоранилом и при каталитическом дегидрировании электронодонорные заместители, способствующие отщеплению гидрид-иона, облегчают дегидрирование. При дегидрировании хинонами *транс*-расположение элиминирующихся атомов водорода не обязательно,

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 ксилоле, 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-этоксиндолина³⁵. Этот реагент был применен для дегидрирования галогидиндолинов. Были получены следующие 5-броминдолы (CLXVI)^{119, 121, 127}:

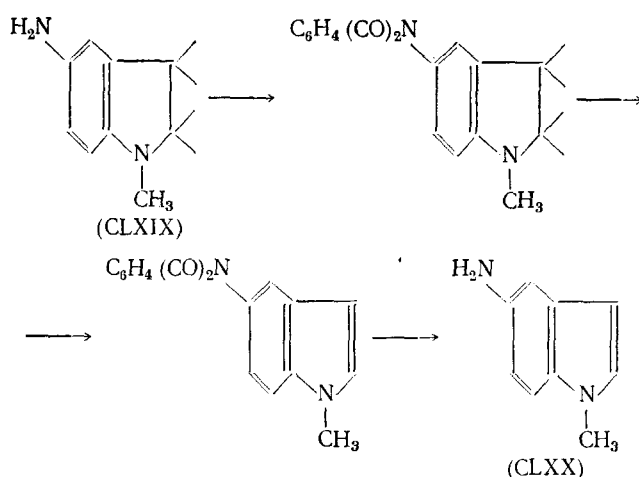


Был также получен 2,3-диметил-6-броминдол¹³⁷. Описано дегидрирование 5-иодиндолина¹³⁸, 5- и 6-хлор- и фториндолинов¹³⁴. Кипячением с хлоранилом в ксилоле получен ряд нитроиндолов (CLXVII и CLXVIII)^{15, 119, 123, 124}:

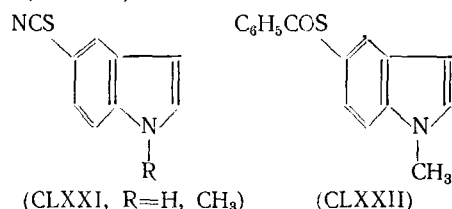


С введением второй нитрогруппы в молекулу индолина окислительно-восстановительный потенциал хлоранила оказывается недостаточным, и динитроиндолин не удается дегидрировать кипячением с хлоранилом в ксилоле¹²⁵.

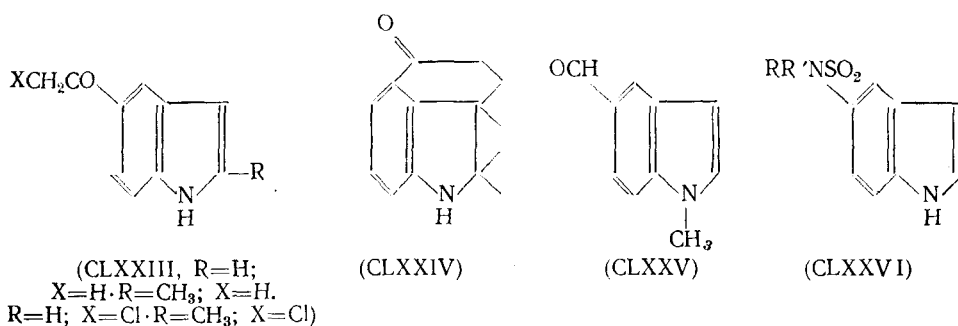
При дегидрировании аминаиндолинов хинонами приходится защищать аминогруппу, чтобы избежать нежелательного взаимодействия ее с хлоранилом. Описан следующий путь превращения 1-метил-5-аминоиндолина (CLXIX) в соответствующий индол (CLXX)¹³¹



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



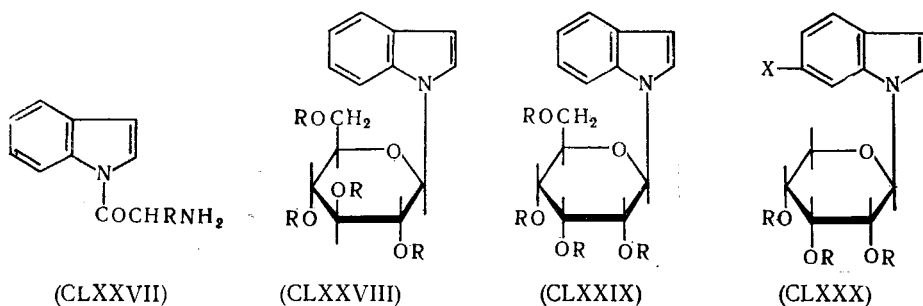
Описан 5,5'-дисульфид 1-метилиндола¹⁴⁰. Индолы, содержащие ацильную группу в бензольном ядре, также были получены дегидрированием хлоранилом соответствующих индолинов. Хлоранил был использован в синтезе кетон^{ов} (CLXXIII)¹⁴⁹:



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-фенилоксазолон-5 (СХХХII, 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-азаиндолинов^{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-ацилиндолов из соответствующих индолинов. Из N-аминоацильных производных индолина (CLIII) были получены N-аминоацильные производные индола (CLXXVII) кипячением с хлоранилом в ксилоле¹⁶⁸. 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.

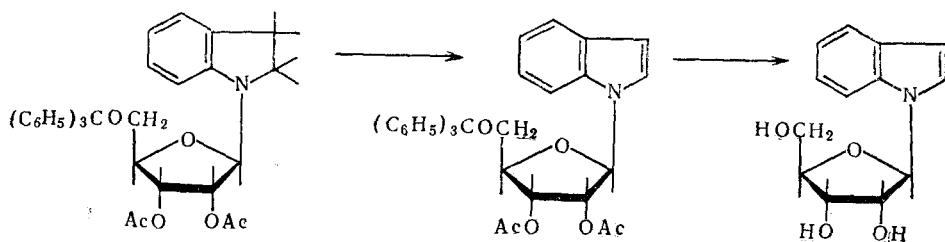
Подробно изучалось дегидрирование N-гликозилированных индолинов. Дегидрирование 1-(*D*-β-тетра-О-ацетилглюкопиранозил)индолина (CLIX, R=COCH₃) кипячением с хлоранилом в ксилоле дает соответствующий индол с 32%-ным выходом (CLXXVIII, R=COCH₃)^{177, 178}. При использовании в этом случае дициандихлорхинона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



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

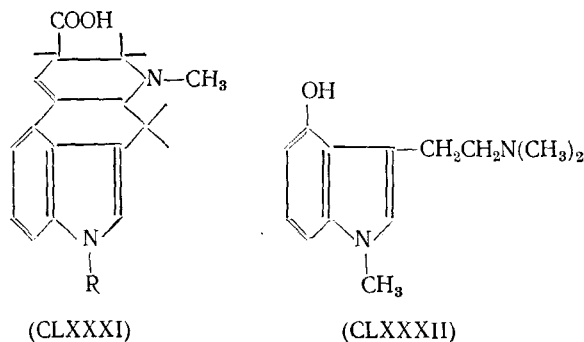
Дициандихлорхинон использовался как дегидрирующее средство при переходе от 1-(*D*-β-5'-О-тримитил-2',3'-ди-О-ацетилрибофуранозил)индолина к соответствующему производному индола, которое является ключевым веществом в синтезе индольного аналога нуклеозидов —

1-(D-β-рибофуранозил)индола¹⁸⁶:



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

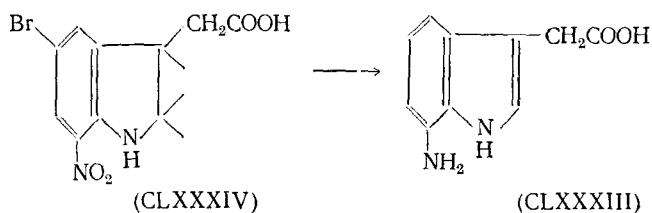
Широко изучено каталитическое дегидрирование производных индолина. Большие синтетические возможности представляет использование в качестве катализатора никеля Ренея. Для перехода к лизергиновой кислоте (CLXXXI, R=H) дегидролизергиновую кислоту (XXXVIII, R=H) кипятили в воде с никелем Ренея и арсенатом 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.



(CLXXXI)

(CLXXXII)

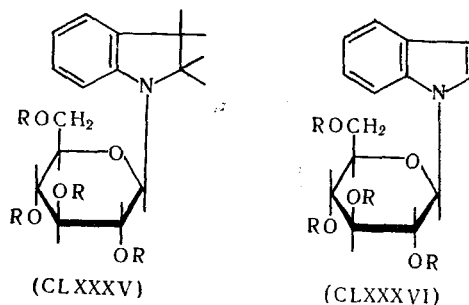
В тех случаях, когда в молекуле индолина имеется способная к восстановлению группа, при действии никеля Ренея происходит одновременное дегидрирование пирролинового кольца и восстановление этой группы. Так, кипячение с никелем Ренея или со сплавом Ренея нитроиндолинов приводит к амининдолам. Этим методом были получены 5- и 6-аминоиндол, 5-амино-3-индолилуксусная и 5-амино-3-индолилпропионовая 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-индолилуксусной кислоты (CLXXXIV)^{44, 45}.



(CLXXXIV)

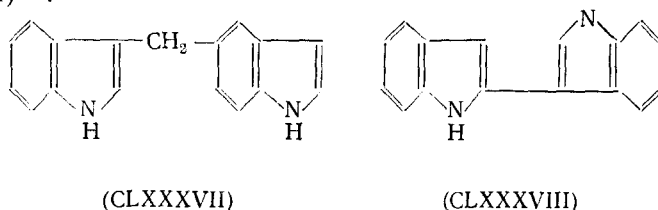
(CLXXXIII)

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 удастся 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, $R=CH_2C_6H_5$)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, $R=CH_2C_6H_5$) над никелем Ренея при 50° и 50 атм сопровождается образованием индольного производного (CLXXXVI, $R=H$). Ацетилированный глюкопиранозилиндолин (CLXXXV, $R=COCH_3$) при кипячении с никелем Ренея в отличие от *O*-бензилированного не дегидрируется нацело, так же как и незащищенный глюкопиранозилиндолин (CLXXXV, $R=H$). Таким образом, наличие в молекуле восстанавливающей 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-бензоил-аминоиндол¹⁵, 1-метил-6-фталимидоиндол¹⁵ и ряд 5-индолсульфамидов (CLXXXVI)⁴²:

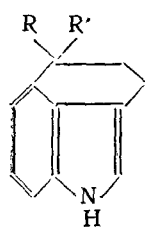


Описано дегидрирование производных индолина катализатором без применения акцепторов водорода. Были получены из 5-скатилиндолина (CXXXV) 5-скатилиндол (CLXXXVII)¹⁵⁶, из димера индола (LIX) — 2,3'-дииндолил (CLXXXVIII)⁷⁹, из 5-, 6- и 7-метоксииндолинов — соответствующие метоксииндолы¹³⁵, из кетонов (CLXXIV)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

индол нагреванием с Pd на угле без растворителя при 190°⁴⁴. Алкилиндолы были также дегидрированы нагреванием с Pd на угле до 200°²⁵. 4-(Индолин-5') метилен-2-фенилоксазолон-5 (СХХХII, R=H), который не удалось дегидрировать хлоранилом, дал соответствующее индольное производное (СХС) при двухдневном кипячении с Pd чернью в ксилоле¹⁵². 5,7-Динитроиндолин не удалось превратить в динитроиндол кипячением с Pd чернью в мезитиле¹²⁵. Попытка дегидрировать 1,1-диметилиндолинийхлорид кипячением с Pd чернью в ксилоле не привела к четвертичной соли индола¹⁸.

Описано дегидрирование индолина на Ni/NiCrO₂ катализаторе при 200°¹⁸⁷. В качестве окислителя индолинов был также использован комплекс CuCl₂ с пиридином^{91, 142}. Выходы индола и 1-метилиндола при нагревании соответствующих индолинов с CuCl₂ в пиридине составляют 55—60%¹⁴². Аналогично ряд 4- и 6-метоксииндолинов был превращен в соответствующие индолы⁹¹. Этот реагент пока не удалось использовать в синтезе индолов, содержащих электроноакцепторные группировки.

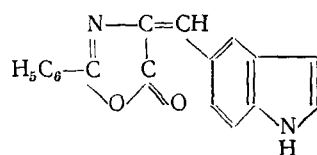
Описано также окисление двуокисью марганца в бензоле¹⁸⁸ или хлористом метиле¹⁸⁵. Выход индолина 59—56%. Следующие соединения (CLXXXIX) были получены встряхиванием соответствующих индолинов с MnO₂ в хлористом метиле¹⁸⁵:



(CLXXXIX)

R=R'=H.

R, R'=O.

R=H; R'=NR'₂.R=OH; R'=CH₃.R=OH; R'=C₂H₅.R=OH; R'=C₆H₅.

(СХС)

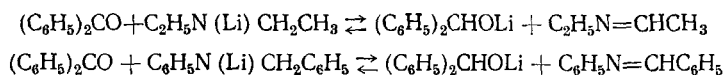
3-Индолилпропионовая кислота была также получена окислением 3-индолилпропионовой кислоты¹⁸⁵. Не удалось дегидрировать таким методом 2-метилиндолин, 2,3-диметилиндолин и 1-ацильные производные индолинов¹⁸⁵. Делались попытки окисления индолинов перекисью никеля¹⁸⁵. Описано дегидрирование 2- и 3-метилиндолинов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

Классический дегидрирующий агент Hg(ОСОСН₃)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(ОСОСН₃)₂ производных дигидролизергиновой кислоты (XXXVIII)⁵⁷.

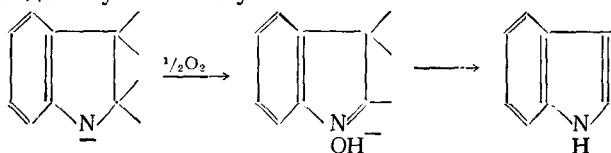
Динитроиндолины могут быть окислены в индолы азотной кислотой, окисление сопровождается нитрованием пиррольного кольца индола. Из 5,7-динитроиндолина был получен 3,5,7-тринитроиндол¹²⁵, из стрихнина — 5-нитро- и 5,7-динитроиндолкарбоновые кислоты (ХСV) (см. стр. 1176).

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 жидком 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-металлированные 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, восстанавливающие карбонильную группу^{191, 192}:

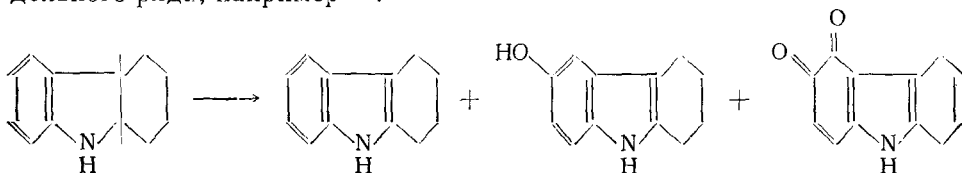


Очевидно, что N-натриевое производное индолина, аналогично другим N-металлическим производным вторичных аминов, также является сильнейшим донором гидрид-иона, тем более, что отщепление гидрид-иона в этом случае приводит к индоленину, стабилизирующемуся в ароматическую индольную систему:



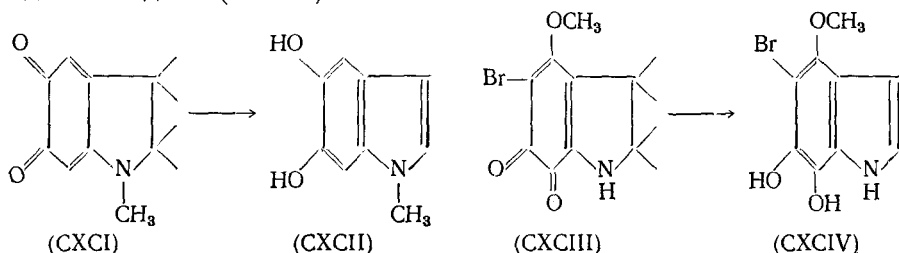
Акцептором гидрид-иона в этом случае является кислород воздуха¹⁹³. При взаимодействии 2,3-диметилиндолина с анилидом алюминия и этиленом в анилине при 300° и 250 атм образуется 2,3-диметил-7-этил-индол. Трудно сказать, что происходит в первую очередь — дегидрирование или C-алкилирование. По-видимому, 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 индольного ряда; например¹⁹⁶:

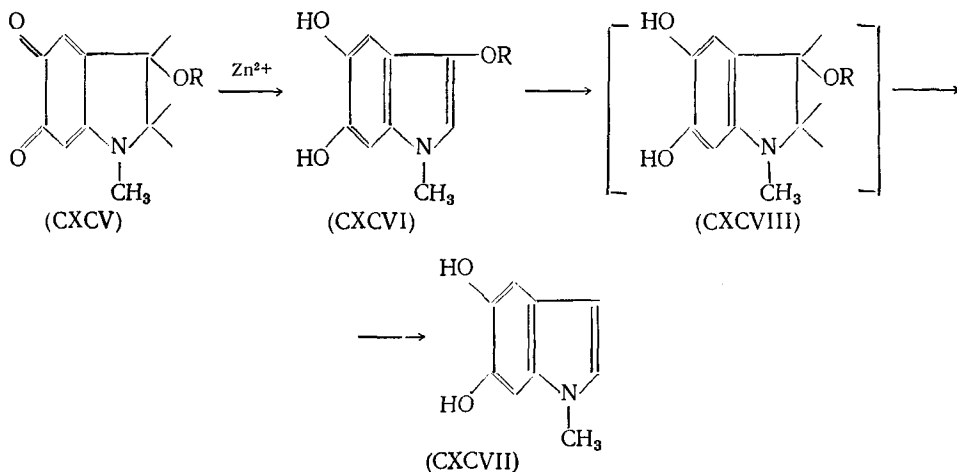


Аналогичные превращения осуществлены для 2-фенилиндолина, 2,3-диметилиндолина и 3-метилиндолина¹⁹⁷:

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

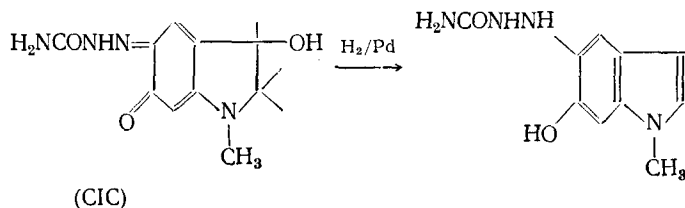


Превращение осуществляется под влиянием ионов Zn^{2+} и Al^{3+} . 6,7-Индоллинхиноны (СХСIII) были изомеризованы в 6,7-диоксииндолы (СХСIV)⁹⁷. В случае производных адренохрома (СХСV) образуются 3,5,6-триоксииндолы (СХСVI)^{198,199}, восстановление последних сплавом Ренея приводит к 5,6-диоксииндолам (СХСVII)⁹⁶:



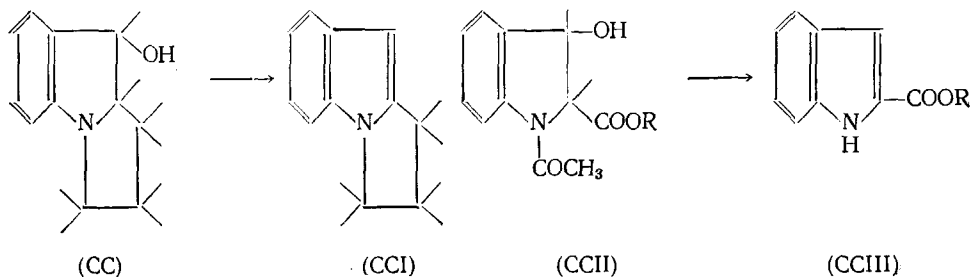
Роль промежуточных веществ играют, по-видимому, производные индолинола-3 (СХСVIII). См. также²⁰⁰:

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

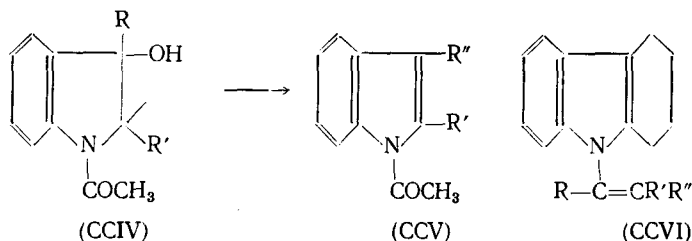


2. Дегидратация индолинолов-3

Использование индолинолов-3 для синтеза замещенных индолов является весьма перспективным. Незамещенный индолинол-3 сравнительно устойчив на холоду 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 ангидридом²⁰²:

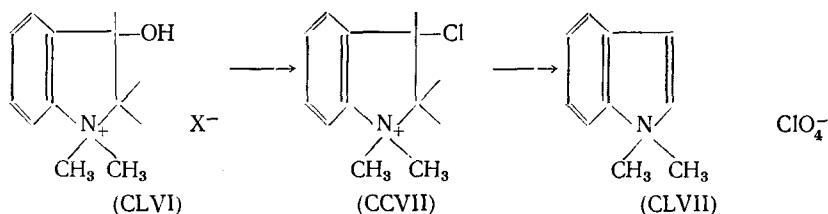


Производные 1-ацетилиндолин-3-ол-2-карбоновой кислоты (CCII) дают производные 2-индолкарбоновой кислоты (CCIII) при действии минеральных кислот на холоду⁶⁹ и при нагревании со щелочами⁶⁹. В условиях ацилирования (CCII) образуют О-ацильные производные. Ряд 2,3-дизамещенных 1-ацетилиндолинолов-3 (CCIV) был превращен в индолы (CCV) нагреванием с P_2O_5 в бензоле⁷³:



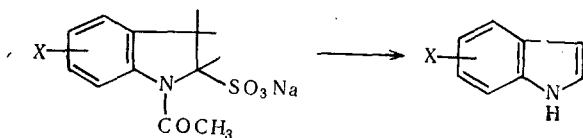
Удалось получить индольные производные типа (CCVI) нагреванием соответствующих индолинолов-3 (CLVIII) с пикриновой кислотой в метиловом спирте¹⁷⁵.

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



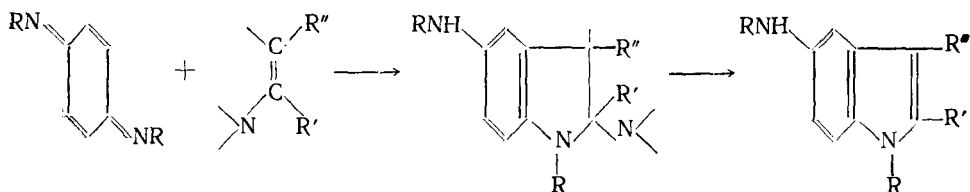
Однако дегидратацию CLVI осуществить не удалось. Индолинол (CLVI) был превращен в 3-хлор-1,1-диметилиндолиний хлорид (CCVII), который превратили в производное индола (CLVII) пропусканием через колонку с Амберлитом IRA-400. По-видимому, использование индолинолов-3 для синтеза замещенных индолов потребует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

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



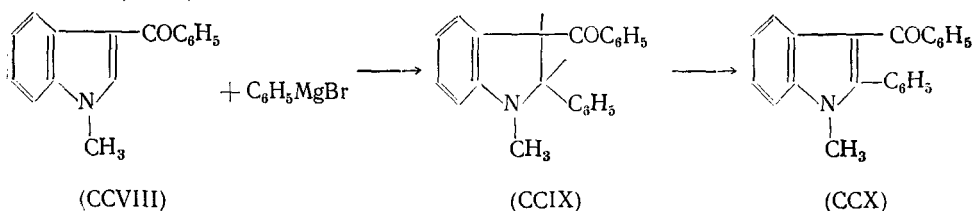
Производными индолина, индолин-2-сульфонокислоты и индолинола-3 не ограничивается тот круг веществ, которые можно использовать для получения соединений индольного ряда. Остаются практически не изученными способы синтеза 2-окси- и 2-аминоиндолинов и методы их превращения в индолы. Например, в качестве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

ИНДОЛЫ 203:



Весьма перспективным может оказаться превращение индолов в дигидропроизводные с целью изменения реакционной способности 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 фенилмагнибромидом. Дегидрирование его Pd/C привело к 1-метил-2-фенил-3-бензоил-индолу (CCX) ²⁰⁴.



ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Суворов, ЖВХО им. Менделеева, **9**, 395 (1964).
2. P. Delvigs, W. McIsaac, R. Taborsky, J. Biol. Chem., **240**, 348 (1965).
3. Ф. В. Штрауб, Биохимия, Будапешт, 1963, стр. 207.
4. J. Bu'Lock, J. Chem. Soc., 1961, 52.
5. G. Kiss, H. Neukom, Helv. Chim. Acta, **49**, 989 (1966).
6. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, «Медицина», М., 1967. ч. I, стр. 148.
7. М. Д. Машковский, Там же, стр. 677.
8. T. Shen и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **85**, 488 (1963).
9. M. Schach von Wittenau, H. Els, Там же, **85**, 3425 (1963).
10. М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова, Е. Н. Падейская, Г. Н. Першин, Н. Н. Суворов, ДАН, **172**, 870 (1967).
11. J. Webb и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3185 (1962).
12. Бельг. пат. 648956 (30.9.1964); С. А., **63**, 18034 (1965).
13. E. Taylor, R. Hendess, J. Am. Chem. Soc., **87**, 1995 (1965).
14. E. Kornfeld, R. Woodward и сотрудники, Там же, **78**, 3087 (1956).
15. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ДАН, **118**, 302 (1958).
16. T. Kinoshita, H. Inoue, F. Imoto, Nippon Kagaku Zasshi, **78**, 1372 (1957); С. А., **54**, 491 (1960).
17. J. Thesing, G. Semler, G. Mohr, Chem. Ber., **95**, 2205 (1962).
18. R. Hinmann, J. Lang, J. Org. Chem., **29**, 1449 (1964).
19. R. Bent, J. Dessloch и сотрудники, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3125 (1951).
20. F. King, J. Barltrop, R. Walley, J. Chem. Soc., 1945, 277.
21. M. Metayer, Bull. soc. chim. France, 1948, 1093.
22. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1456 (1964).
23. F. Benington, R. Morin, L. Clark, J. Org. Chem., **24**, 217 (1959).
24. H. Adkins, H. Conradt, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1563 (1941).
25. A. Bader, R. Bridgwater, P. Freeman, Там же, **83**, 3319 (1961).
26. H. Adkins, R. Burks, Там же, **70**, 4174 (1948).
27. A. Smith, J. Utley, Chem. Commun. 1965, 427.
28. M. Robison, F. Butler, B. Robison, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2573 (1957).
29. O. Kruber, Ber., **76**, 128 (1943).
30. O. Jackson, Ber., **14**, 879 (1881).
31. E. Bamberger, E. Zumbro, Ber., **26**, 1285 (1893).
32. 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. Sobiecki, 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, ЖОХ, 1, 129 (1965).
53. J. Fellmann, T. Fujita, C. Belber, Biochem. Pharmacol., 11, 557 (1962).
54. J. Thesing, F. Schülde, 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. Sugawara, J. Satodo, 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. Nenitzescu, 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. Lestrang, 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. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., 80, 2021 (1958).
91. M. Julia, H. Gaston-Breton, Bull. soc. chim. France, 1966, 1335.
92. J. von Braun, K. Heider, E. Müller, Ber., 50, 1643 (1917).
93. J. Hyre, 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. Stephens, 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. Morin, J. Org. Chem., **27**, 142 (1962).
119. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, А. С. Бобков, Г. М. Сорькина, ЖОХ, **29**, 2541 (1959).
120. J. von Braun, A. Garbowski, M. Rawicz, Ber., **46**, 3169 (1913).
121. J. von Braun, H. Ritter, Ber., **55**, 3802 (1922).
122. E. Bamberger, H. Sternitzki, Ber., **26**, 1291 (1893).
123. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, Химия гетероцикл. 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. П. 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 гетероцикл. соед., **1965**, 632.
138. М. Н. Преображенская, М. В. Федотова, Н. П. Сорокина, О. Б. Огарева, Н. В. Уварова, Н. Н. Суворов, 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. Rapoport, 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. Behringer, 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. Казарнинова, *Химия гетероцикл. соед.*, **1966**, 722.
159. А. К. Шейнкман, А. Н. Кост, Р. Д. Боднарчук, Там же, **1967**, 183.
160. J. v. Braun, K. Heider, W. Wyszafkowska, *Ber.*, **51**, 1215 (1918).
161. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **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, *ЖОХ*, **29**, 3820 (1959).
164. Л. Г. Юдин, С. А. Поправко, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **32**, 3586 (1962).
165. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, С. А. Поправко, *ЖОХ*, **32**, 1544 (1962).
166. H. Raropfort, 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. Шукина, Н. Н. Суворов, *ЖОХ*, **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, *ЖОХ*, **33**, 1556 (1963).
175. H. Raropfort, 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, *ЖОХ*, **31**, 2839 (1961).
178. М. Н. Преображенская, Н. Н. Суворов, *ЖОХ*, **30**, 2434 (1960).
179. М. Н. Преображенская, М. М. Вигдорчик, Н. Н. Суворов, *Сб. Азот-содержащие 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 гетероцикл. соед.*, **1967** (в печати).
182. М. Н. Преображенская, Н. Н. Суворов, *ЖОХ*, **35**, 893 (1965).
183. W. Carpenter, M. Grant, H. Snyder, *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. Vigdorichik, 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. Kann, 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. Renner, *Chem. Ber.*, **95**, 2377 (1962).
192. G. Wittig, H. Frommheld, Там же, **97**, 3441 (1964).
193. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **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. Laschtuvka, R. Huisgen, *Chem. Ber.*, **93**, 81 (1960).
203. G. Domschke, G. Heller, U. Natzeck, Там же, **99**, 939 (1966).
204. J. Szmuszkowicz, *J. Org. Chem.*, **27**, 511 (1962).

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