

УДК 547.836.3 : 547.751

## ХИМИЯ АЗАИНДОЛОВ

Л. Н. Яхонтов

Обзор посвящен рассмотрению химических свойств и биологической активности азааналогов индольных соединений, т. е. веществ, содержащих конденсированные системы пиридина и пиррола.

Интерес к производным азаиндолов обуславливается, с одной стороны, все более широким использованием в последние годы принципа построения азааналогов биологически активных веществ (пуринов, пиримидинов, стероидов и др.) как основы для изыскания новых лекарственных препаратов, с другой стороны, проявлением в подобных системах своеобразия химических свойств, свидетельствующего о перераспределении электронной плотности, вызванной взаимным влиянием участвующих в конденсации «π-электронодефицитного» и «π-электроноизбыточного» циклов.

Указанные проблемы нашли достаточно полное отражение в обзоре. Значительное внимание уделено при изложении материала обсуждению химических особенностей азаиндолов, связанных с наличием в конденсированных системах циклов с прямо противоположным смещением π-электронов относительно углеродных атомов, описанию особенностей лактам-лактимной и amino-иминной таутомерии в азаиндольной и азаиндолпиновой системах, а также рассмотрению путей и методов введения заместителей как в пиридиновую, так и в пиррольную часть молекулы. Исчерпывающе рассмотрены данные о биологической активности азаиндольных соединений. Специальный раздел посвящен разбору методов построения азаиндольных систем и особенностей замыкания азаиндольных циклов по сравнению с индольными.

Обзор охватывает все имеющиеся в мировой литературе сведения по химии и биологической активности азаиндолов. Библиография — 159 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1258
II. Способы получения азаиндолов	1260
III. Химические свойства азаиндолов	1275
IV. О биологической активности азаиндольных соединений	1283

## I. ВВЕДЕНИЕ

При изыскании новых лекарственных препаратов в последние годы все чаще исходят из возможной близости или антагонизма фармакологического действия биологически важных соединений и их азааналогов, т. е. веществ, в которых один или несколько атомов углерода заменены на азот.

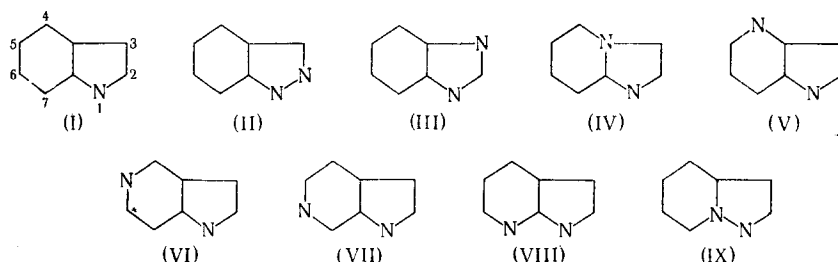
Исследование азааналогов пиримидиновых и пуриновых оснований позволило получить в ряду азагуанинов<sup>1</sup>, азаурацилов<sup>2, 3</sup>, азацитизинов<sup>4</sup> и азатиминон<sup>5</sup> вещества со значительной противоопухолевой активностью<sup>6, 7</sup>. Было установлено, что азааналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, подвергаясь в организме процессам рибозидирования и фосфорилирования, становятся мощными ингибиторами ряда последовательных звеньев биосинтеза пиримидиннуклеотидов. Так, 6-азацитизин превращается в опухолевых клетках асцитного рака Эрлиха в 6-азацитидил-5-фосфат, являющийся ингибитором декарбоксилазы оротидиловой кислоты<sup>4</sup>. Аналогичный продукт ферментативного превращения 6-азаурацила — 6-азауридилмонофосфат — блокирует декарбоксилазу оротовой кислоты и нарушает синтез уридилловой кислоты<sup>8, 9</sup>.

Изучение азааналогов стероидных гормонов<sup>10-16</sup> позволило выявить соединения, представляющие интерес не только с точки зрения их гормональной активности. В этой связи становится понятным интерес, прояв-

ляемый химиками и биологами к исследованию азаиндолов — простейших азааналогов физиологически важных индольных соединений.

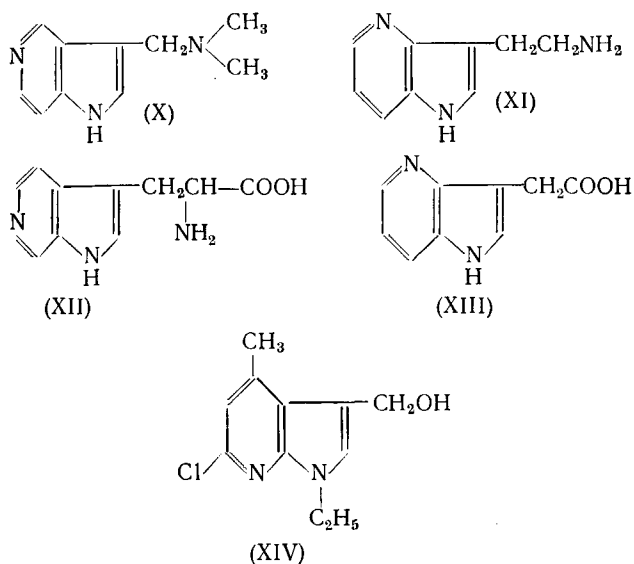
К азаиндолам формально относятся все продукты замещения одного из атомов углерода индольного цикла (I) на азот.

Однако, при столь широком рассмотрении, принятом рядом авторов<sup>17</sup>, в этот класс попадают вещества, весьма различные по химическим свойствам: пирролопиридины (V—VIII), бензимидазолы (III), индазолы (II), пиримидазолы (IV) и пиразолопиридины (IX):



Нам представляется целесообразным ограничить понятие «азаиндолы», сохранив это название только за продуктами замещения в молекуле индола на азот одного из неузловых атомов (V, VI, VII, VIII), не рассматривая, в отличие от Адлера и Альберта<sup>18-20</sup>, в качестве азаиндолов бензимидазол (III) и индазол (II).

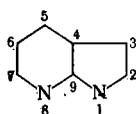
В основу номенклатуры азаиндолов положены принципы построения названий индольных соединений. Наиболее распространено добавление к названию соответствующего индольного производного местоположения азаместителя: 4-азаиндол (V), 5-азаиндол (VI), 6-азаиндол (VII), 7-азаиндол (VIII), 5-азаграмин (X), 4-азатриптамин (XI), 6-азатриптофан (XII), 4-азаиндолил-3-уксусная кислота (XIII), 1-этил-3-оксиметил-4-метил-6-хлор-7-азаиндол (XIV) и т. д.:



Этот наиболее распространенный принцип номенклатуры принят и в настоящем обзоре.

Следует отметить, однако, что в литературе встречаются также другие названия азаиндольных соединений. Наиболее часто азаиндолы называют диазааналогами индана<sup>21-23</sup>: 1,4-диазаиндан (V), 1,6-диазаиндан (VII) и т. д. В американских журналах азаиндолы нередко рассматриваются как производные пирролопиридинов<sup>24-27</sup>: 1Н-пирроло-(2,3-б)-пиридин (VIII), 1Н-пирроло-(3,2-с)-пиридин (VI) и т. д. Аналогичная номенклатура имеется и в немецких работах<sup>28</sup>: пирроло-(2,3:2',3')-пиридин (VIII).

В более ранних статьях азаиндолы называли пириндолами<sup>29, 30</sup>. При этом, наряду с указанной выше нумерацией в циклах: 7-пириндол (VIII)<sup>29</sup> — использовалась и другая, по которой соединение (VIII) называли 8-пириндолом<sup>31</sup>:



Нередко применяются тривиальные названия: для 6-азаиндола — гармирин, а для его 7-метилпроизводного — апогармин, отражающие историческую связь 6-азаиндолов с алкалоидами группы гармина.

## II. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЗАИНДОЛОВ

### 1. Природные азаиндолы

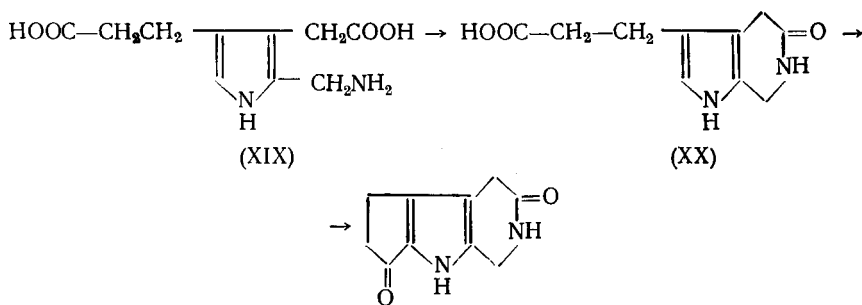
Производные азаиндолов являются в основном синтетическими продуктами. Среди природных веществ из незамещенных азаиндолов до настоящего времени найден только 7-азаиндол, открытый в 1943 г. Крубера<sup>28</sup> в лепидиновой фракции каменноугольного дегтя.

Вместе с тем бициклическая система 6-азаиндола широко распространена как фрагмент конденсированных полициклических структур алкалоидов различных групп: иохимбина, кантина, гармина, коринантеина — альстонина, сарпагина — аймалина и др.

Поскольку подобные конденсированные системы не обсуждаются в настоящей статье, мы ограничимся только упоминанием о них, отослав интересующихся к специальным обзорам по химии алкалоидов<sup>32-35</sup>.

Определенное значение производные 6-азаиндола имеют и в химии порфобилиногена (XIX) — промежуточного продукта биосинтеза порфиринов<sup>36</sup>.

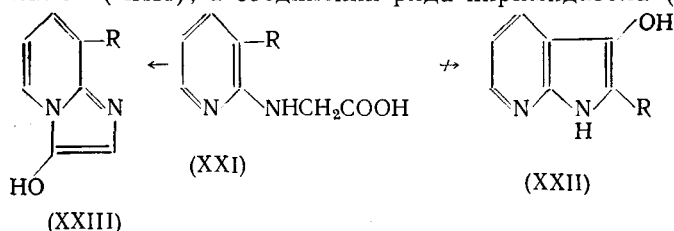
Ключевым веществом при изучении структуры порфобилиногена<sup>37-39</sup> явился его лактам (XX)<sup>40</sup> — производное оксотетрагидро-6-азаиндола. Превращение порфобилиногена (XIX) в лактам (XX) и последующее замыкание пятичленного кетона позволили определить в XIX положение и характер боковых цепей<sup>40</sup>:



## 2. Особенности синтетического построения азаиндольных систем

Синтетические исследования в ряду азаиндолов были начаты в связи с модификацией индигOIDных красителей, когда возникла идея синтезировать пиридиновые аналоги индиго и появились публикации о «новом классе индигOIDных красителей» — производных «пириндола». Ключевой реакцией в этих синтезах явилась циклизация замещенных 2-(карбоксиметиламино)-пиридинов (XXI) в соответствующие 7-азаиндоксилы <sup>41-42</sup>.

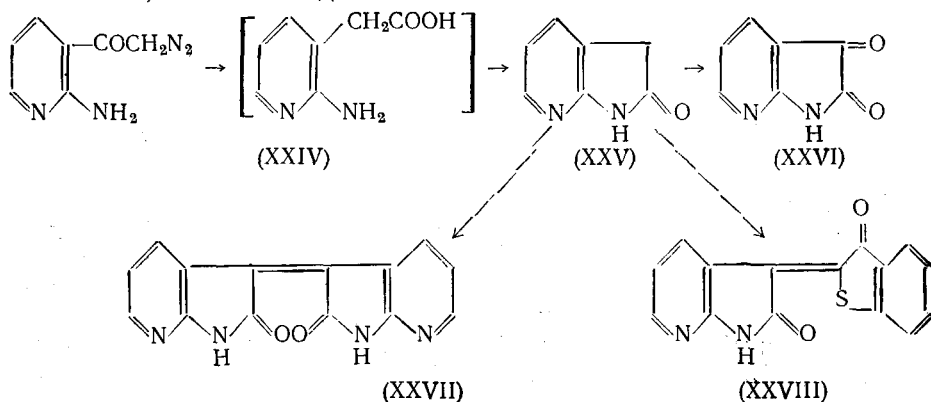
Однако, как показали дальнейшие исследования <sup>43-45</sup>, направление указанной реакции в ряду пиридина было иным, чем для производных бензола. Представления о строении пиридинового бициклического продукта, основанные только на аналогии с индольными соединениями, оказались ошибочными. В действительности, при циклизации замещенных 2-(карбоксиметиламино)-пиридинов (XXI) происходило образование не 7-азаиндоксидов (XXII), а соединений ряда пиримидазола (XXIII):



где R = —H, —COOH

Не привели к азаиндигOIDным красителям и последующие работы, связанные с циклизацией 2,6-диметил-4-(карбоксиметиламино)-никотиновой кислоты <sup>46</sup>.

Только в 1941 г. Кэги <sup>29</sup> удалось получить 7-азаоксиндол (XXV) путем циклизации 2-аминопиридил-3-уксусной кислоты (XXIV) и осуществить превращение XXV в 7-азаизатин (XXVI) и 7-азаиндигOIDные кубовые красители (XXVII—XXVIII). Эти работы получили дальнейшее развитие в синтезах 4-, 5- и 6-азаиндиго <sup>47</sup>:



Первые неудачи при синтезе азаиндигOIDных красителей не были случайны и представляют значительный интерес для химии азаиндолов.

В отличие от соединений бензольного ряда, в которых сравнительно легко протекают реакции электрофильного замещения, в пиридиновом ядре, где электроноакцепторные свойства циклического азота понижают электронную плотность на углеродных атомах, аналогичные реакции осуществляются с большим трудом. Вместе с тем производные пиридина

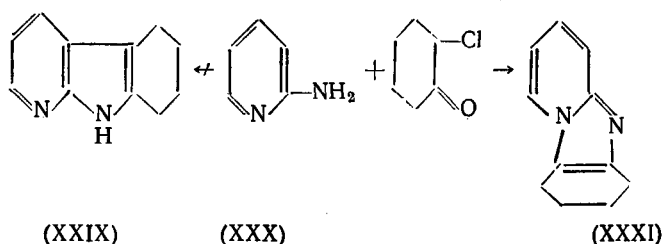
содержат обогащенный электронами циклический атом азота, легко вступающий в качестве нуклеофильного центра в реакции присоединения, а в случае производных  $\alpha$ -аминопиридина (с переносом реакционного центра) и в реакции нуклеофильного замещения.

Особенности замыкания азаиндольных циклов по сравнению с индольными обуславливаются этими двумя факторами — меньшей электронной плотностью на углеродных атомах цикла и наличием гетероатома с повышенной электронной плотностью.

Упомянутый выше метод получения индоксиллов, а также многочисленные реакции (Фишера, Харли — Мейсона, Рейсера, Бишлера — Напиральского, Пикте, Померанца — Фриче и др.), которые широко используются для построения различных гетероциклических систем на основе производных бензола, протекают обязательно через стадию электрофильного замещения в бензольном ядре.

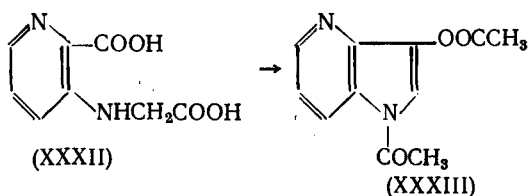
При переходе к соответствующим производным пиридина (см., например, <sup>48</sup>) аналогичное электрофильное замещение по атому углерода всегда оказывается более трудным и требует жестких условий. Кроме того, конкурентное течение процесса по азоту пиридинового ядра в ряде случаев становится основным и не позволяет использовать для получения азаиндолов синтетические методы, широко и успешно применяемые в химии индольных соединений.

Игнорирование особенностей пиридиновой молекулы по сравнению с бензольной привело к ошибкам не только при изучении циклизации 2-(карбоксиметиламино)-пиридина, но и в ряде других случаев. Так, например, в 1930 г. был заявлен патент <sup>49</sup> на получение 9,10,11,12-тетрагидро- $\alpha$ -карболина (XXIX) при реакции 2-аминопиридина (XXX) с *o*-хлорциклогексаноном. Последующие работы <sup>50</sup> показали, что продуктом этой реакции является не XXIX, а 6,7,8,9-тетрагидропиридо-(1,2-а)-бензимидазол (XXXI):



Таким образом, в данном случае реакция протекает по открытому Чичибабиным <sup>51</sup> общему пути взаимодействия  $\alpha$ -галоидкарбонильных соединений с 2-аминопиридином. Образование производного пиримидазола имело, по-видимому, место и в случае описанной Виллетом циклизации 2-карбоксиметиламиноникотиновой кислоты <sup>52</sup>.

Аналогичный процесс циклизации 3-карбоксиметиламиноникотиновой кислоты (XXXII) привел к 1-ацетил-3-ацетокси-4-азаиндолу (XXXIII) <sup>52</sup>:



### 3. Применение реакции Фишера

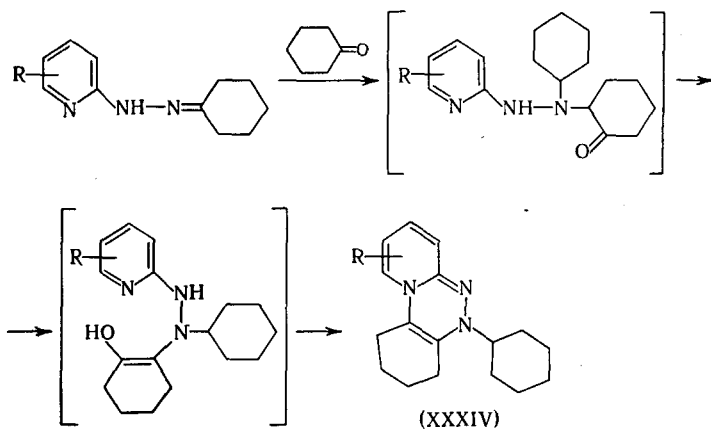
Отмеченные выше особенности химического поведения пиридиновых соединений обусловили ограниченное применение в ряду азаиндолов одного из наиболее общих методов синтеза разнообразных индольных соединений — реакции Фишера.

Легко и гладко протекающая с различными арилгидразонами<sup>53–55</sup>, эта реакция в случае пиридил- и хинолилгидразонов обычно не дает положительных результатов<sup>21, 22, 56–60</sup>. Успешный синтез азаиндолов по Фишеру удалось осуществить только из пиридилгидразонов нескольких кетонов: циклогексанона<sup>58–60</sup>, изопропилметилкетона<sup>21, 22</sup>, дезоксибензоина<sup>60, 61</sup>, цикlopentанона<sup>62</sup>,  $\alpha$ -инданона<sup>62</sup> и  $\alpha$ -тетралона<sup>62</sup>.

Изучение конденсирующих средств показало, что во всех случаях пиридил-2-гидразоны циклизуются в значительно более жестких условиях, чем соответствующие арилгидразоны<sup>63</sup>. Так, например, каталитические количества хлористого цинка или однохлористой меди, которые с фенилгидразоном циклогексанона обеспечивают нормальное течение реакции Фишера, начиная со 180°<sup>64, 65</sup>, в случае пиридил-2-гидразона циклогексанона даже при 240° позволяют выделить только исходное соединение<sup>66</sup>. Затруднена циклизация по Фишеру пиридил-2-гидразонов и при использовании в качестве катализатора трехфтористого бора. Только применение сильных минеральных и арилсульфокислот дало возможность осуществить превращение пиридил-2-гидразонов циклогексанона в 9,10,11,12-тетрагидро- $\alpha$ -карболины с выходами до 98%<sup>67</sup>. Электронодонорные заместители в 5- и 6-положениях пиридинового ядра, повышая плотность электронов у третьего углеродного азота, облегчают реакцию, а электроноакцепторные заместители — затрудняют процесс<sup>66</sup>.

Вместе с тем было показано<sup>63</sup>, что при циклизации пиридил-2-гидразонов циклогексанона в присутствии соляной кислоты, а также с уксуснокислым раствором эфира трехфтористого бора имеют место «аномальные» реакции, обусловленные нуклеофильным характером азота пиридинового ядра.

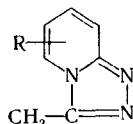
В качестве «аномальных» продуктов циклизации в соляной кислоте были выделены<sup>63</sup> производные 1-циклогексил-7,8,9,10-тетрагидро-1H-бенз-(1,2-e)-пиридо-(2,1-c)-as-триазина (XXXIV), механизм образования которых можно представить следующей схемой:



В сильно кислой среде исходный гидразон частично гидролизуется с образованием циклогексанона. Последний за счет подвижной  $\text{CH}_2$ -группы присоединяется по  $\text{C}=\text{N}$ -связи гидразона. Дальнейшая енолизация кето-

на и отщепление воды облегчаются образованием энергетически выгодной системы пиридо-(2,1-с)-*as*-триазина. Такое течение процесса подтверждается увеличением более чем втрое выхода **XXXIV** при добавлении к реакционной смеси эквимолекулярного количества циклогексанона.

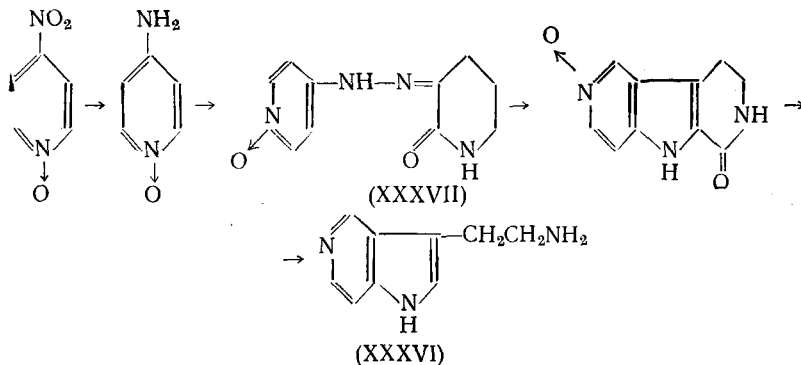
С процессом кислотного гидролиза связано «аномальное» течение реакции Фишера и в уксуснокислом растворе эфира трифтористого бора. Получающиеся при этом пиридил-2-гидразины ацилируются уксусной кислотой с дальнейшей циклизацией ацетильных производных в соединения ряда 3-метил-*s*-триазоло-(4,3-а)-пиридина (**XXXV**)<sup>66</sup>:



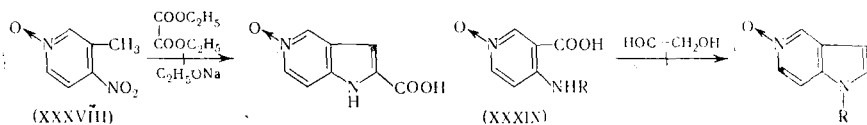
(XXXV)

Указанные «аномальные» реакции имеют общий характер и повторяются на различных замещенных пиридил-2-гидразонах циклогексанона ( $R = H, 5-CH_3, 6-CH_3, 5-Cl, 5-Br$  и др.)<sup>66, 67</sup>.

В связи с установленной возможностью влиять на циклизацию пиридил-2-гидразонов введением заместителей в пиридиновое ядро<sup>66</sup> заслуживает внимания синтез по Фишеру азаиндолов из 2-хлорпиридил-5-гидразонов ацетона и пропионового альдегида<sup>68</sup>, а также успешное применение схемы Абрамовича и Шапиро для получения 5-азатриптамина (**XXXVI**) из N-оксида-3-(4'-пиридил)гидразона 2,3-дикетопиперидина (**XXXVII**)<sup>69</sup>:



Эти результаты тем более интересны, что попытки синтеза производных 5-азаиндола на основе N-оксида 4-нитро-3-пиколина (**XXXVIII**) по реакции Рейсера и на основе N-оксида 4-метил-(или фенил)-аминоникотиновой кислоты (**XXXIX**) по реакции Харли — Мейсона успеха не имели<sup>70</sup>:

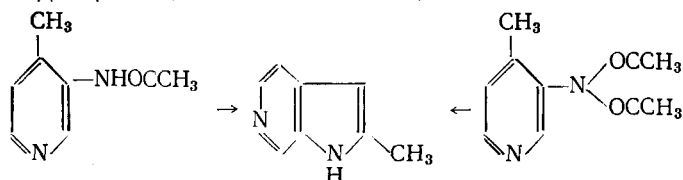


где  $R = CH_3, C_6H_5$ .

#### 4. Применение реакции Маделунга

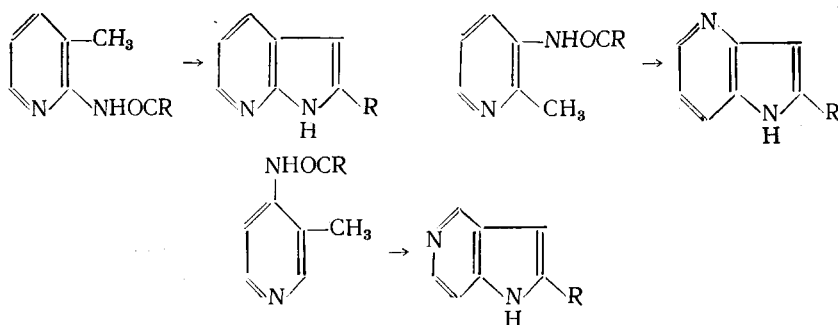
Из числа методов, широко используемых в химии индола, наибольшее применение для получения азаиндольных соединений нашел синтез Маделунга<sup>71</sup>.

С помощью этой реакции Кенигс и Фулде<sup>30</sup> в 1927 г. получили первое синтетическое азаиндольное производное — 2-метил-6-азаиндол, выход которого при циклизации 3-ацетиламино-4-пиколина с этилатом натрия составил 23%. Несколько лучшие выходы (до 40%) были достигнуты исходя из 3-диацетиламино-4-пиколина<sup>25</sup>:



Соответствующее 3-формиламинопроизводное не удалось превратить в незамещенный 6-азаиндол<sup>30</sup>. Следует отметить, что и во всех других случаях из формиламинопиридинов азаиндолы получаются хуже, чем из аминопиридинов, ацилированных другими кислотами.

В дальнейшем метод Маделунга был использован для синтеза производных 4-, 5- и 7-азаиндолов<sup>72, 73</sup>:



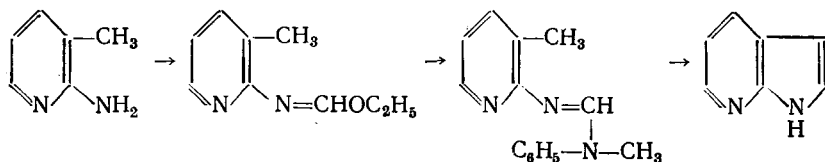
Наилучшие результаты получены в случае 4-азаиндола (выход 20%), выход 7-азаиндола составил 3%, незамещенный 5-азаиндол синтезировать этим путем не удалось. Циклизация 4-ацетиламино-3-пиколина в 2-метил-5-азаиндол протекала с выходом только ~1%. Тот же метод позволил синтезировать из 3-ацетиламино-2,6-лутидинов 5-метил-4-азаиндол (выход 12%) и соответствующие 2-метил- (выход 55%) и 2-фенил- (выход 67%) производные<sup>23, 74</sup>, а из 3-ацетиламино-4-пиколинов с выходами 12—24% — 2-фенил, 2-пиридил-2'- и 2-пиридил-4'-6-азаиндолы<sup>75</sup>.

Дальнейшее усовершенствование реакции Маделунга связано с использованием в качестве конденсирующих средств анилида натрия и формиата калия<sup>76</sup>, что позволило увеличить выход 7-азаиндола на стадии циклизации до 51%<sup>77</sup>. Несколько меньшие выходы (13—38%) получены в случае 4-, 5- и 6-метил-7-азаиндолов<sup>78</sup>. К сожалению, в ряду 5- и 6-азаиндолов указанная модификация реакции Маделунга не дала положительных результатов. Превращение 4-формиламино-3-пиколина под действием анилида натрия в 5-азаиндол, описанное в работе<sup>79</sup> с выходом 21%, в дальнейшем не удалось воспроизвести<sup>24, 25</sup>. Противоречивы и литературные данные<sup>20, 25</sup> о возможности получить этим методом 4-азаиндол.

Интересное видоизменение метода Маделунга описано в 1965 г. группой американских авторов<sup>80</sup>, которые показали, что наилучшие резуль-

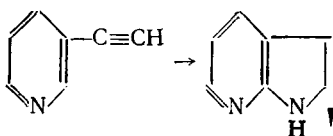


таты дает циклизация не формиламинопиколинов, а соответствующих формамидиновых производных:

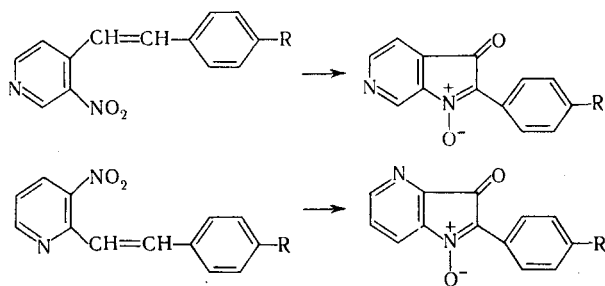


Выходы по этой схеме, считая на исходные аминопиколины, составляют для 7-азаиндола 70%, для 5-азаиндола 37%, для 4-азаиндола 6%.

Заслуживает внимания опубликованный недавно Рейшем<sup>81, 82</sup> синтез незамещенного 7-азаиндола из 3-этинилпиридина и амида натрия с выходом 54%:



Образующийся в ходе синтеза по реакции Чичибабина 2-амино-3-этинилпиридин сразу же циклизуется в 7-азаиндол. Существенным недостатком метода является сравнительно малая доступность исходных 3-этинилпиридинов<sup>83-85</sup>. Как показали Кост с сотр.<sup>85</sup>, синтез 3-этинилпиридинов из 3-винилпиридинов через дигалоидпроизводные обычно сопровождается побочным процессом — образованием 3-( $\alpha$ -алкоксивинил)-пиридинов. В некоторых случаях ацетиленовые производные пиридинового ряда получают столь неудовлетворительно, что схема синтеза через 3-этинилпиридины теряет практическую ценность. Так, например, Хупер с сотр.<sup>75</sup> наметили синтез 1-окси-3-кето-4-(и 6-)азаиндолинов из 3-нитро-2(и 4-)стирилпиридинов через соответствующие фенилэтинильные производные. Однако неудачи при получении исходных этинильных соединений вынудили их отказаться от этой схемы. Использование в данном случае метода Шплиттера и Кальвина<sup>86</sup> позволило при УФ облучении замещенных 3-нитро-2(и 4-)стирилпиридинов получить 1-окси-2-арил-3-кето-4- и 6-азаиндолины<sup>75</sup>:

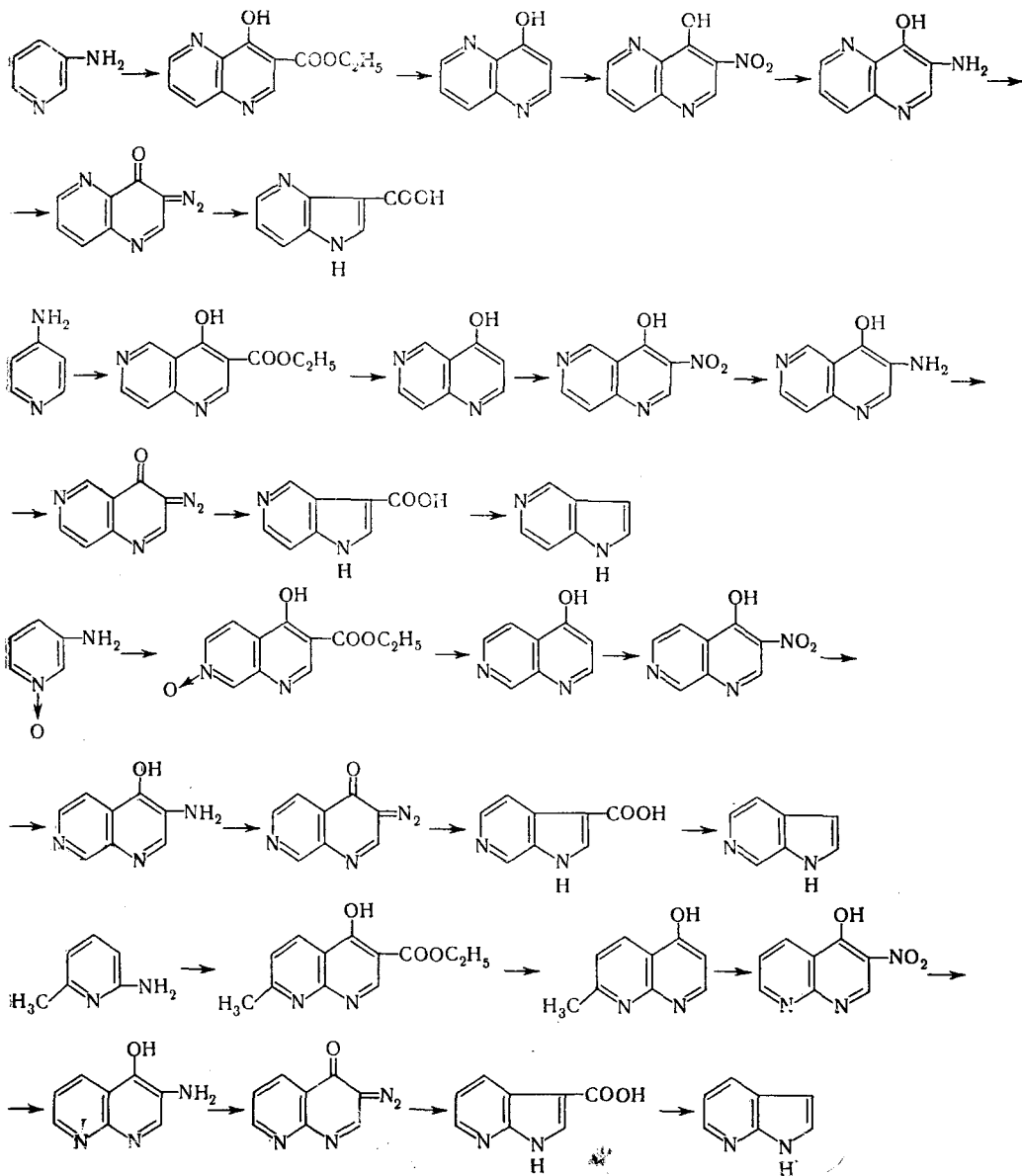


где  $R = -N(CH_3)_2$  или  $-OH$

##### 5. Синтез азаиндолов по методу Зюса и Меллера

Оригинальный фотохимический метод синтеза азаиндолов на основе 3,4-хинон-3-диазидов изомерных нафтиридинов описан Зюсом и Меллером<sup>87-89</sup>.

В качестве исходных соединений в синтезах 4- и 5-азаиндолов использовались соответственно 3- и 4-аминопиридины, которые конденсацией с этоксиметиленмалоновым эфиром переводили в эфиры 4-оксинафтиридин-3-карбоновых кислот<sup>90</sup>. Дальнейшие превращения заключались в омылении сложного эфира, декарбоксилировании, нитровании, восстановлении нитрогруппы и диазотировании 3-амино-4-оксинафтиридинов<sup>87-89</sup>. В случае 6-азаиндола<sup>88</sup> для получения производных 1,7-нафтиридина пришлось исходить из N-оксида 3-аминопиридина, так как неокисленный 3-аминопиридин удается превратить только в замещенный 1,5-нафтиридин<sup>91</sup>. При получении 7-азаиндола<sup>89</sup> во взаимодействие с этоксиметиленмалоновым эфиром берут 2-амино-6-метилпиридин; 2-аминопиридин, незамещенный в положении 6, образует в этом случае за счет циклизации по азоту пиридинового ядра производное пиридо-(1, 2-а) пиримидина<sup>91</sup>:

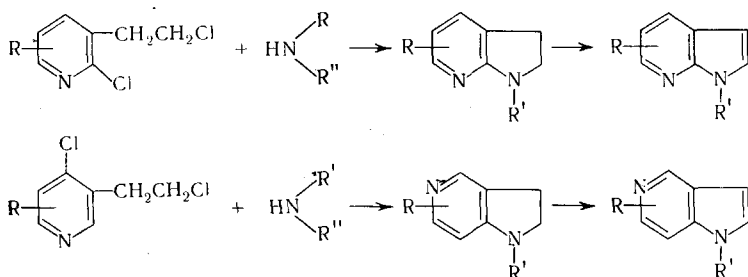


Фотохимическое сужение циклов в 3,4-хинон-3-азидах изомерных 1,5-, 1,6-, 1,7- и 1,8-нафтиридинов приводит соответственно к 4-, 5-, 6- и 7-азаиндол-3-карбоновым кислотам. Последние (за исключением 4-азаиндол-3-карбоневой кислоты) легко декарбоксилируются до изомерных азаиндолов<sup>87-89</sup>.

Несмотря на многостадийность метод оказался ценным при синтезе незамещенных азаиндолов. Однако сравнительно жесткие условия реакций ограничивают применение его для получения азаиндолов, содержащих функциональные заместители.

### 6. Синтезы азаиндолинов на основе 2-(и 4)-хлор-3-(β-хлорэтил)-пиридинов

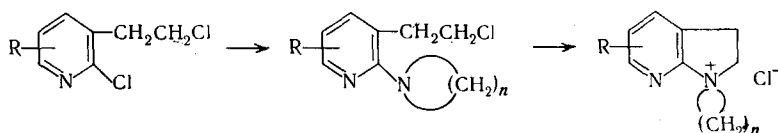
Общим методом синтеза разнообразных производных 5- и 7-азаиндолов<sup>66, 92-101</sup> оказались реакции с аммиаком, первичными и вторичными аминами 3-(β-хлорэтил)-пиридинов, содержащих атомы галоида в положениях 2- или 4-. Образующиеся азаиндолины теряют два атома водорода при дегидрировании и превращаются в замещенные азаиндолы.



В ходе взаимодействия 2-(или 4)-хлор-3-(β-хлорэтил)-пиридинов с вторичными аминами имеет место новый тип замыкания пирролинового цикла, сопровождающийся процессом N-деалкилирования.

Реакция начинается с замещения атома хлора в положении 2-(соответственно 4-)пиридинового ядра на остаток вторичного амина, затем протекает циклизация с образованием четвертичной азаиндолиниевой соли, которая отщепляет галоидный алкил и превращается в 1-алкил(или арил)-7-азаиндолин.

Использование циклических вторичных аминов (пиперидина и пирролидина) позволило за счет расчленения процесса наблюдать две последовательные стадии: замещение хлора в α-положении пиридинового ядра на остаток вторичного амина и последующую циклизацию с образованием спиро-7-азаиндолиниевых соединений<sup>102</sup>. Реакции обрываются на стадии спиропроизводного, так как в этом случае четвертичная 7-азаиндолиниевая соль не способна отщепить галоидный алкил:



где  $n=4,5$ .

Изучение факторов, определяющих легкость образования производных 7-азаиндолина по рассматриваемой схеме, позволило установить, что на первом этапе реакции, при замещении атома хлора в пиридиновом

ядре на остаток вторичного амина, существенное влияние оказывают реакционная способность атакующего нуклеофильного агента, подвижность атакемого галоида, а также конкурирующее влияние побочных процессов. Определяющим фактором на заключительном этапе синтеза является легкость разрыва C — N-связей в четвертичном азаиндолиниевом производном.

Если отвлечься от стерических факторов, то повышение основности вторичного амина облегчает его реакцию с 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинами и образование производных 7-азаиндолина; одновременно облегчаются и побочные процессы реакции.

Так, например, N-замещенные анилины ( $pK_a < 6$ ) взаимодействуют с 2,6-дихлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-4-метилпиридином (трихлорколлидином) только при 190°<sup>92, 94</sup>, в то время как с вторичными жирными аминами ( $pK_a > 9$ ) аналогичные реакции имеют место уже при 80—140°<sup>92</sup>. Вместе с тем 1-арилазаиндолины получают при реакциях с N-замещенными анилинами однозначно с высокими выходами, в ряде случаев близкими к количественным. Введение в *p*-положение N-алкиланилинов электроноакцепторных заместителей затрудняет реакцию, электронодонорные группы облегчают процесс<sup>97</sup>.

При использовании вторичных жирных аминов синтез азаиндолинов сопровождается образованием побочных продуктов<sup>92, 103</sup> — в первую очередь производных 2-хлор-3-винилпиридина. Повышение температуры ускоряет оба процесса: замещение хлора в положении 2 на остаток амина, что увеличивает выход азаиндолинового производного, и отщепление хлористого водорода в боковой цепи, что сдвигает реакцию в сторону 2-хлор-3-винилпиридина. При этом с увеличением температуры скорость второго процесса возрастает быстрее, чем первого.

В случае дифениламина взаимодействие с трихлорколлидином начинается только при 300° и образуется не азаиндолиновое производное, а 2-хлор-3-винил-4-метил-6-дифениламинопиридин<sup>92</sup>. Такое направление реакций связано не только с низкой основностью вторичного ароматического амина ( $pK_a$  0,9), но и с пространственными затруднениями.

Влияние стерических факторов проявляется и в других случаях взаимодействия 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов с вторичными аминами. Так, например, легкость образования азаиндолинов находится в обратной зависимости от длины алкильной цепи вторичного амина<sup>92</sup>. Реакции с гомологичными диалкиламинами или N-алкиланилинами при одних и тех же температурах позволяют наблюдать увеличение выхода азаиндолиновых производных с укорочением алкильной цепи<sup>92, 94</sup>.

Вопрос о сравнительной реакционной способности различных электрофильных центров замещенных 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов при реакции их с аминами в наиболее общей форме рассмотрен на примере 2,6-дихлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-4-метилпиридина (трихлорколлидина), изучение реакций которого с различными нуклеофильными агентами показало<sup>104</sup>, что хлор в боковой цепи этого соединения легко отщепляется в виде хлористого водорода и очень устойчив к нуклеофильному замещению.

Из двух атомов галоида в  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -положениях пиридинового ядра наиболее подвижен хлор в положении 2, нуклеофильная атака по шестому положению не играет существенной роли за исключением тех случаев, когда реакция по положению 2 стерически затруднена<sup>103</sup>. В результате с различными вторичными жирными и жирноароматическими аминами, а также N-алкил (и аралкил)-анилинами в интервале температур до 270° образуются только 1-замещенные 6-хлор-7-азаиндолины. Атом хлора в положении 6 сохраняется даже при больших избытках вторичных аминов.

Дальнейшее повышение температуры нивелирует различие в реакци-

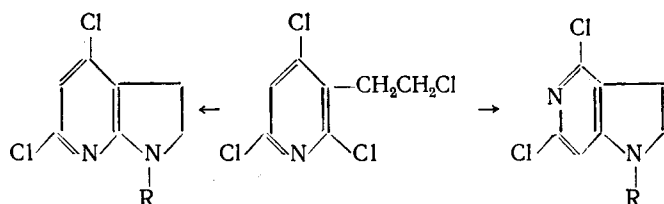
онной способности  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -атомов галоида. Так, например, при  $300^\circ$  из трихлорколлидина и N-метиланилина образуется уже не 1-фенил-4-метил-6-хлор-7-азаиндолин, а 1-фенил-4-метил-6-(N-фениламино)-7-азаиндолин<sup>94</sup>.

Интересно, что в данном случае наряду с процессом N-дезалкилирования, сопровождающим замыкание пирролинового цикла, имеет место также N-дезалкилирование заместителя в положении 6.

Поскольку при взаимодействии 1-фенил-4-метил-6-хлор-7-азаиндолина с N-метиланилином, протекающем также при  $300^\circ$ , продуктом реакции является 1-фенил-4-метил-6-(N-фенил-N-метиламино)-7-азаиндолин, а не соответствующее N-дезметильное производное, можно предположить, что замещение хлора в положении 6 на остаток амина в ходе высокотемпературной реакции трихлорколлидина с N-метиланилином происходит до или во время, но не после замыкания пирролинового цикла<sup>94</sup>.

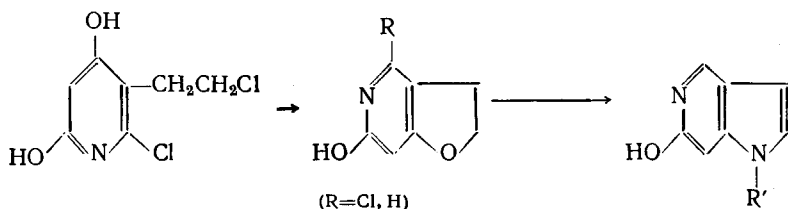
Значительное влияние на синтез азаиндолинов оказывают заместители в молекуле исходных 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов, приводящие к определенным количественным, а в ряде случаев и качественным различиям в течении реакции<sup>66, 92, 93, 97, 98</sup>.

2,4,6-Трихлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридин взаимодействует с аминами по двум конкурирующим направлениям — с образованием 5- и 7-азаиндолинов<sup>96</sup>:



Применение 4,6-дихлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридина открыло возможность направленного синтеза 5-азаиндолиновых производных<sup>66</sup>.

В случае 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-4,6-диоксипиридина исключительно легко протекает дегидрогалогенирование с замыканием дигидрофуранового цикла, что открывает новые пути получения ранее труднодоступной бициклической системы 5-азабензофурана<sup>66</sup>. Производные 5-азабензофурана при обработке аминами легко превращаются в соответствующие 5-азаиндолы<sup>66</sup>:



Дальнейшее изучение путей синтеза азаиндолиновых производных показало, что во взаимодействие с вторичными аминами вступают не только 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридины, но и соответствующие 2-хлор-3-( $\beta$ -оксиэтил)- и 2-хлор-3-( $\beta$ -метоксиэтил)-пиридины<sup>105</sup>. Однако синтез азаиндолиновых производных в этом случае удается осуществить только при более высоких температурах ( $300$ — $350^\circ$ ). Механизм образования азаиндолинов из 2-хлор-3-( $\beta$ -окси- или метоксиэтил)-пиридинов и из 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов, по-видимому, аналогичен.

Различия в условиях реакции связаны с влиянием на подвижность галоидов в положении 2 пиридинового ядра заместителей ( $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{HO}$ ,

Cl) в боковой цепи. Передачу индукционного влияния заместителей через цепочку из двух углеродных атомов и пиридиновое ядро удается наблюдать и в других случаях<sup>105</sup>.

Заключительным этапом образования 1-замещенных 7-азаиндолинов при реакции 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов с вторичными аминами является дезалкилирование четвертичного азаиндолинового производного.

В случае симметричных вторичных аминов N-дезалкилирование практически однозначно: отщепление алкильного (аралкильного) остатка энергетически выгоднее, чем разрыв пирролинового цикла.

Для несимметричных вторичных аминов место разрыва C—N-связи в четвертичном азаиндолиновом производном определяется относительной прочностью связей заместителей с атомом азота. При этом бензильные остатки отщепляются легче алкильных, а последние значительно легче арильных<sup>66</sup>.

Отщепляющийся в процессе дезалкилирования хлористый алкил (аралкил) в условиях реакции взаимодействует с избытком вторичного амина, превращая его в третичный амин. Соответствующие третичные амины были обнаружены и количественно определены методом газо-жидкостной хроматографии, а затем выделены препаративно<sup>66</sup>.

### 7. Дегидрирование азаиндолинов

Для превращения азаиндолинов в соответствующие азаиндолы были использованы различные методы дегидрирования.

Наиболее общим способом в случае 1-алкил(арил)-7-азаиндолинов оказалось кипячение с хлоранилом в ксилоле<sup>93–97</sup>. Реакции в большинстве случаев протекают гладко с выходами 45—91%.

Метоксигруппа в положении 6 азаиндолиновой молекулы облегчает дегидрирование. В случае 4,6-дихлор- или 1-арил-6-хлор-7-азаиндолинов, напротив, окислительный потенциал хлоранила оказывается уже недостаточным, и для превращения таких соединений в азаиндолы требуется более сильный окислитель — 2,3-дихлор-5,6-дицианбензохинон<sup>96</sup>.

Значительное влияние на процесс дегидрирования оказывает характер заместителя у пирролинового азота. Введение в положение 1 азаиндолиновой молекулы электроноакцепторных заместителей затрудняет дегидрирование, электронодонорные заместители облегчают процесс<sup>66</sup>.

В случае таких сильных электроноакцепторных остатков, как ацильные группы, дегидрирование не имеет места ни при кипячении с хлоранилом в ксилоле, ни при нагревании с серой или с селеном до 240—300°<sup>95</sup>.

При переходе от индолинов и азаиндолинов к их N-натриевым производным (точнее анионам), когда электронная плотность у азота пирролинового цикла сильно увеличивается, восстановительные потенциалы соединений резко возрастают и даже кислород воздуха оказывается достаточно сильным окислителем для превращения этих веществ в соответствующие индолы и азаиндолы<sup>106</sup>.

Дегидрирование индолинов и азаиндолинов осуществляется в этом случае при обработке их растворов в жидком аммиаке натрием в присутствии кислорода воздуха. Специальные опыты показали, что в отсутствие кислорода воздуха процесс дегидрирования не имеет места<sup>107</sup>.

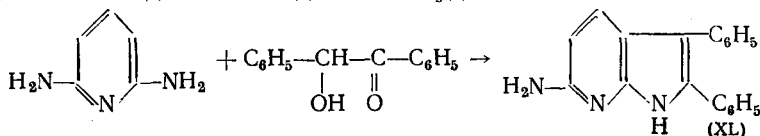
Вместо натрия можно использовать и другие сильные основания: гидрид натрия, амид натрия, едкий натр. При этом выход продуктов дегидрирования находится в прямой зависимости от силы оснований: с гидридом натрия процесс протекает примерно так же, как с металлическим натрием на 80—85%, с амидом натрия — на 50—55%, с едким натром — на 30—35%, с углекислым натрием образуются только следы

продуктов дегидрирования<sup>107</sup>. Жидкий аммиак является удобным растворителем для этой реакции и хотя процесс идет также при обработке индолинов и азаиндолинов натрием в кипящем толуоле, однако образование соответствующих анионов в условиях гетерогенной реакции затруднено и выходы продуктов дегидрирования снижаются.

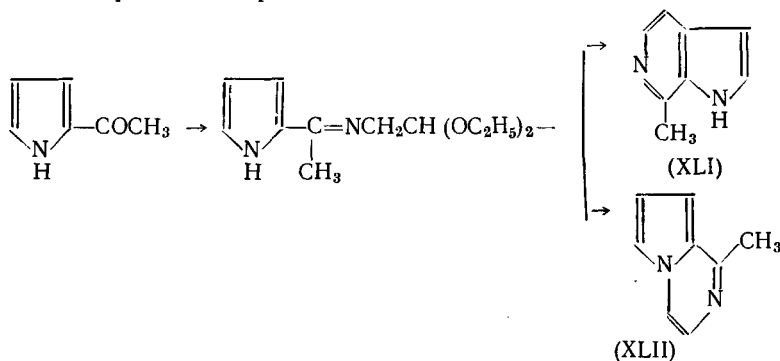
Значительный препаративный интерес представляет возможность сочетать по разработанному методу в одной стадии дегидрирование азаиндолиновых производных с дегалондированием, а также снятием N-ацильных и N-бензильных защит<sup>106</sup>.

### 8. Синтезы азаиндолов другими методами

Наряду с описанными выше более или менее общими методами получения азаиндолов в литературе опубликованы синтезы, применимые только для отдельных соединений этого типа. Так, например, образование 2,3-дифенил-6-амино-7-азаиндола (XL) с выходом 89% наблюдалось при взаимодействии 2,6-диаминопиридина и его хлоргидрата с бензоином<sup>26</sup>. К сожалению, этот пример оказался единственным, и при реакциях 2,6-диаминопиридина с другими оксикетонами ни в одном случае азаиндолные соединения выделить не удалось:



Алогармин (XLI) был синтезирован<sup>108, 109</sup> из 2-ацетилпиррола по реакции Померанца — Фриче:



Однако циклизация иминоацетала 2-ацетилпиррола протекала неоднозначно: наряду с XLI, стабильный выход которого не превышал 5%, наблюдалось образование замещенного пирроло-(1,2-а)-пиридина (XLII). В аналогичном синтезе на основе иминоацетала 2-формилпиррола производное пирролопиразина явилось практически единственным продуктом реакции.

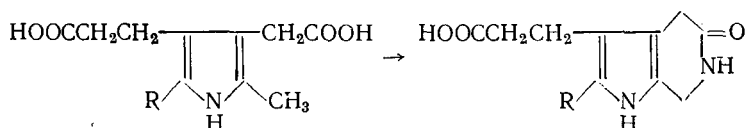
С невысокими выходами (1—7%), наряду с другими соединениями, производные 7-азаиндолов были получены Джонсоном с сотр. при обработке нитратом серебра диэтилового эфира 4-циан-4,5-дигидро-2,7-диметилазепин-3,6-дикарбоновой кислоты<sup>110</sup> и при реакции цианистого калия с диметилловым эфиром 4-хлорметил-1,4-дигидро-1,2,6-триметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты<sup>111</sup>.

Определенное место в синтезе азаиндолов заняла циклизация аминокислот ряда пиридина или пиррола в соответствующие лактамы. Как отмечалось выше, этим методом на основе 2-аминопиридил-3-уксусной кислоты был получен 7-азаоксииндол<sup>29</sup>. Однако малая до-

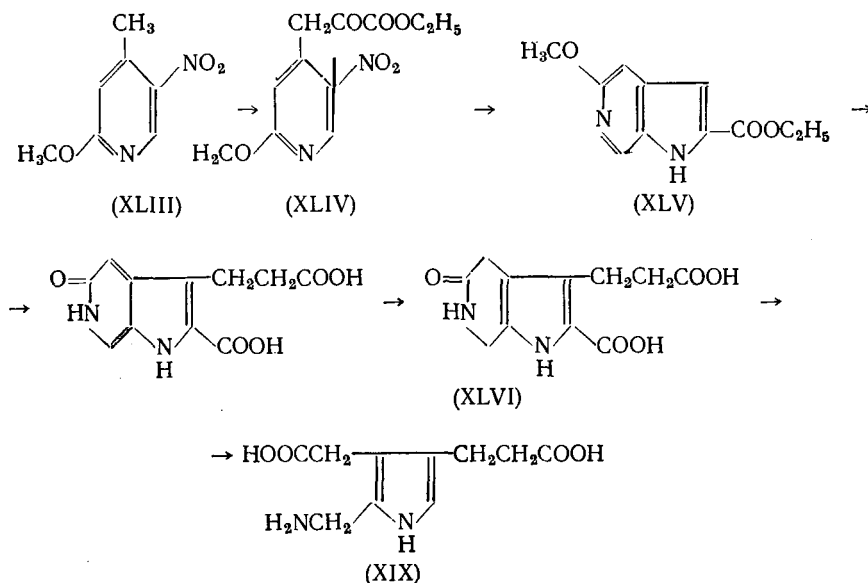
ступность других аминопиридилуксусных кислот не позволила синтезировать изомерные 4-, 5- и 6-азаоксиндолы<sup>24, 60</sup>.

При синтезах лактамов порфобилиногена и его аналогов<sup>112-115</sup> в качестве исходных соединений были использованы 2-замещенные и 2-незамещенные 3-карбоксиэтил-4-карбоксиметил-5-метилпирролы. Метильная группа в положении 5 этих соединений переводилась в аминометильную либо через альдегид, оксим и нитрил<sup>113, 114</sup>, либо через бромметил. Циклизация замещенных 4-карбоксиметил-5-аминометилпирролов осуществлялась нагреванием в уксусном ангидриде.

Продуктами синтеза явились различные 2-замещенные 3-карбоксиэтил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-6-азаиндолы:

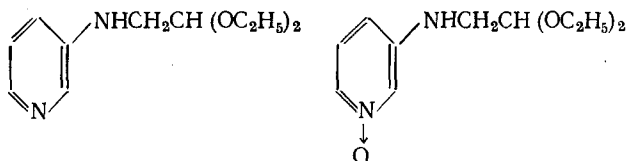


Интересный синтез порфобилиногена из 2-метокси-5-нитро-4-пиколина (XLIII), предложенный в 1965 г.<sup>116</sup>, основан на конденсации по Кляйзену XLIII со щавелевым эфиром и последующей восстановительной циклизации XLIV. Омыление метоксигруппы в образовавшемся 2-карбоэтокси-5-метокси-6-азаиндоле (XLV), наращивание остатка пропионовой кислоты в положении 3 и восстановление с палладием пиридинового цикла привели к лактаму порфобилиноген-2-карбоновой кислоты (XLVI). Омыление лактама и декарбоксилирование позволили синтезировать порфобилиноген (XIX) с общим выходом по всей схеме 19%. Выход XIX по ранее предложенным схемам<sup>112-115</sup> не превышал 2%:



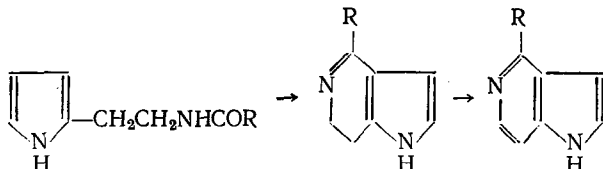
Опыты циклизации с полифосфорной кислотой пиридил-3-аминоацеталей и их N-оксидов, проведенные по аналогии с синтезом бензтиофенов из арил-тиоацеталей<sup>117, 118</sup>, в случае азаиндолов не дали положительных результатов<sup>25</sup>.





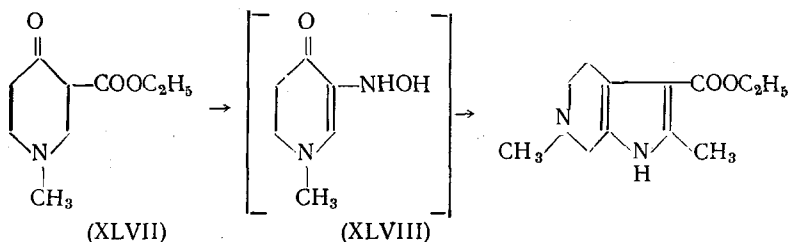
Безуспешными оказались и попытки циклизовать 3-бром-4-ацетиламинопиридин в соответствующее производное 5-азаиндола<sup>79</sup> по методу Хрутфорда и Баннета<sup>119</sup>.

Более интересные результаты получены при синтезе производных 5-азаиндола из ацилированных 2-(β-аминоэтил)-пирролов<sup>120</sup> по реакции Бишлера—Напиральского:

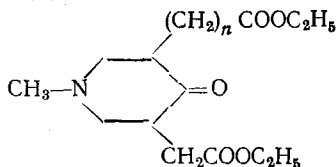


В случае ацетильного и бензоильного производных циклизации в дигидро-5-азаиндолины, замещенные в положении 4 соответственно метильным и фенильным остаткам, прошли с выходами 18 и 24%<sup>27</sup>. N-Формил и N-гомовератроил-2-(β-аминоэтил)-пирролы превратить в производные 5-азаиндола не удалось<sup>27</sup>.

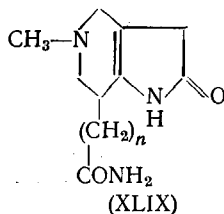
Синтез некоторых частично гидрированных 6-азаиндолов был осуществлен на основе реакции 1-метил-3-карбоэтоксипиперидона-4 (XLVII) с нитритом натрия и последующей восстановительной циклизации 1-метил-3-оксиминиперидона-4 (XLVIII) с ацетоуксусным эфиром<sup>121</sup>:



Циклизация под действием аммиака других 1-метилпиперидонов-4 общей формулы



позволила получить ряд новых 7-замещенных 5-метил-2-окси-4,5,6,7-тетрагидро-5-азаиндолов (XLIX), существующих в оксоформе<sup>122</sup>:



## III. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗАИНДОЛОВ

1. Химические особенности азаиндолов, связанные с конденсацией в бициклической системе  $\pi$ -электрононедостаточного и  $\pi$ -электроноизбыточного гетероциклов

Характерной особенностью азаиндолов является участие в конденсированной бициклической системе этих соединений двух N-гетероароматических циклов с прямо противоположным смещением  $\pi$ -электронов внутри каждого цикла: « $\pi$ -электрононедостаточного» (по номенклатуре Альберта) <sup>123</sup> — пиридинового — и « $\pi$ -электроноизбыточного» — пиррольного. В этой связи представляется интересным рассмотреть особенности взаимодействия такого типа  $\pi$ -электронных систем и сопоставить химические свойства азаиндолов и соответствующих производных пиридина, пиррола и индола.

В работах по химии азаиндолов неоднократно отмечались их отличия от индольных соединений. Указывалось, что азаиндолы имеют более высокие, по сравнению с индолами, температуры плавления <sup>20</sup>, лучше растворимы в воде <sup>20</sup>, устойчивы в кислой и щелочной среде <sup>28, 124</sup>, не дают характерной для индолов цветной реакции с сосновой лучинкой <sup>30, 73</sup>, обладают более интенсивной флуоресценцией <sup>19</sup>.

При изучении основности незамещенных азаиндолов оказалось, что три из них (4-, 5- и 6-азаиндолы) являются более сильными основаниями, чем хинолин ( $pK_a$  4,94), а 7-азаиндол имеет значительно меньшую величину константы ионизации <sup>20</sup> (см. табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Вещество	Т. пл., °C	$pK_a$	$\lambda$ макс., $m\mu(1ge)$ , в воде
Индол	52	<1	273—278, 288(3,79+3,78; 3,69)
4-Азаиндол	127	6,94	292 (3,92)
5-Азаиндол	112	8,26	265, 273 (3,59; 3,50)
6-Азаиндол	135	7,95	260, 291 (3,59; 3,68)
7-Азаиндол	105	4,59	290 (3,91)

Особенности 7-азаиндольной молекулы в этом случае связаны с индукционным влиянием на азот  $N_7$  близко расположенного азота  $N_1^{20}$ . Аналогичный эффект наблюдается в бензимидазоле ( $pK_a$  5,53) и в еще большей степени — в индазоле ( $pK_a$  1,22). Кроме того, в 4- и 7-азаиндолах резонансный вклад орто-хиноидных форм меньше, чем  $p$ -хиноидных форм в случае 5- и 6-азаиндолов, за счет чего 4- и 7-азаиндолы имеют меньшую величину  $pK_a$ , чем 5- и 6-изомеры <sup>20</sup>. Теоретическое рассмотрение факторов, влияющих на  $pK_a$ , позволило отвергнуть в случае 7-азаиндола стерические затруднения, так как эти затруднения не должны быть большими, чем в хинолине.

Константы ионизации метилированных 7-азаиндолов <sup>78</sup>, как и следовало ожидать, выше, чем у незамещенного 7-азаиндола, причем они убывают в следующем порядке: 4-метил-7-азаиндол ( $pK_a$  5,23), 6-метил-7-азаиндол ( $pK_a$  5,18), 5-метил-7-азаиндол ( $pK_a$  4,91).

Рассмотрение большого материала о передаче влияния заместителей в 1 и 6 положениях 7-азаиндольных и 7-азаиндолиновых соединений на способность этих веществ протонироваться по азоту показало <sup>66, 125</sup>, что в случае 7-азаиндолов имеется единая ароматическая система, в то время как в 7-азаиндолинах влияние заместителя в положении 1 хорошо коррелируется с индукционной константой Тафта для неароматических соединений. Привлечение

корреляционных методов позволило получить уравнения перекрестной корреляции для 1- и 6-замещенных 7-азаиндолинов:  $-pK_a = -5,43 + 1,29\sigma^* + 8,0\sigma_i$  (где  $\sigma^*$  и  $\sigma_i$  — соответственно константы заместителей в положениях 1 и 6) и для 1- и 6-замещенных 7-азаиндолов:  $-pK_a = -3,80 + 8,57\sigma_{i\Sigma}$  (где  $\sigma_{i\Sigma}$  — суммарная константа заместителей в положениях — 1 и 6)<sup>66, 125</sup>.

Хорошее соответствие величин  $pK_a$ , вычисленных по корреляционным уравнениям и найденных экспериментально, показало, что в случае 7-азаиндолов и 7-азаиндолинов, замещенных в положениях 1 и 6, основное влияние на константы ионизации оказывает индукционное действие заместителей. Эффект прямого сопряжения (за исключением 1-(*p*-нитрофенил)-4-метил-7-азаиндола), а также стерические факторы играют в этих случаях значительно меньшую роль<sup>66</sup>.

Специальное исследование<sup>126</sup> посвящено спектрам ЯМР ряда гетероароматических систем, в том числе индола и 7-азаиндола. Однако авторы ограничились только измерением химсдвигов протонов и констант спин-спинового взаимодействия, но не попытались характеризовать распределение электронной плотности в азаиндольных системах (см. табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

Вещество	$\tau_1$	$\tau_2$	$\tau_3$	$\tau_4$	$\tau_5$	$\tau_6$	$\tau_7$	$J_{1,2}$	$J_{1,3}$
Индол	-0,12	2,73	3,55	2,45	3,00	2,92	2,60	2,5	2,
7-Азаиндол	—	2,53	3,52	2,04	2,95	1,73	—	—	—
	$J_{1,4}$	$J_{2,3}$	$J_{3,7}$	$J_{4,5}$	$J_{4,6}$	$J_{4,7}$	$J_{5,6}$	$J_{5,7}$	$J_{6,7}$
Индол	0,8	3,1	0,7	7,8	1,2	0,9	7,0	1,2	8,0
7-Азаиндол	—	3,4	—	7,7	1,5	—	4,7	—	—

Для теоретического рассмотрения взаимного влияния сопряженных  $\pi$ -электрононедостаточного и  $\pi$ -электроноизбыточного циклов в конденсированной системе был выполнен расчет молекул 7-азаиндола<sup>127</sup> и индола<sup>127, 128</sup> в  $\pi$ -электронном приближении Хюккеля. Полученные результаты представлены в виде таблиц (табл. 3) и молекулярных диаграмм (для сравнения приведена молекулярная диаграмма пиридина<sup>129</sup>):

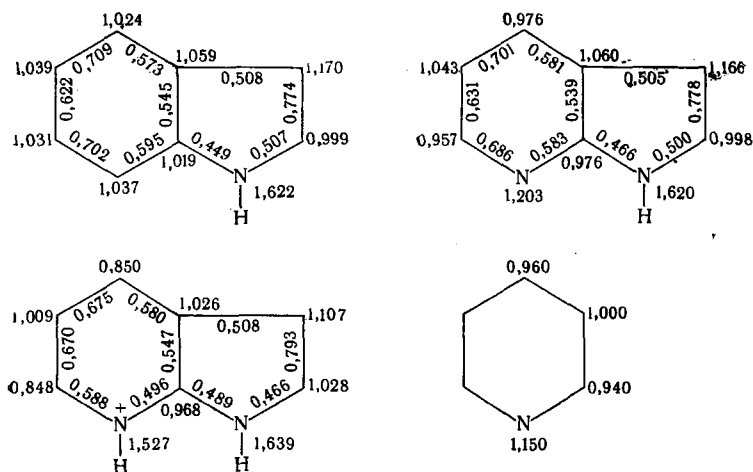


ТАБЛИЦА 3

Соединения	Вакантные уровни		Занятые уровни		Полная энергия $\pi$ -электронов	Энергия делокализации	Энергия резонанса
Индол	-2,158 -1,500	-1,179 -0,853	0,534 0,796	1,280 1,669 2,420	13,399	11,399	3,399
7 Азаиндол	-2,120 -1,460	-1,174 -0,770	0,571 0,829	1,366 1,702 2,455	13,847	11,447	3,408
Катион 7-азаиндолина	-2,012 -1,336	-1,044 -0,481	0,742 1,022	1,603 2,174 2,932	16,944	11,844	—

Распределение эффективных зарядов позволило показать<sup>127</sup>, что в углеродной части 7-азаиндола реакции электрофильного замещения наиболее легко должны идти в положении 3, а реакции нуклеофильного замещения — в положениях 4 и 6.

Сопоставление молекулярных диаграмм пиридина и 7-азаиндола<sup>127</sup> свидетельствовало о том, что за счет перераспределения зарядов в 7-азаиндольной молекуле наблюдается повышение электронной плотности в положениях 4 и 6 по сравнению с соответствующими  $\gamma$ - и  $\alpha$ -положениями пиридинового ядра. Это позволило объяснить затрудненность в 7-азаиндолах реакций нуклеофильного замещения.

Результаты химического эксперимента<sup>66</sup> подтвердили, что реакции электрофильного замещения в 7-азаиндоле наиболее легко идут в положении 3, а местами приложения нуклеофильных атак являются 4- и 6-углеродные атомы. При этом производные 7-азаиндола проявляют значительно меньшую склонность к реакциям нуклеофильного замещения не только по сравнению с пиридинами, но и по сравнению с 7-азаиндолинами. Так, например<sup>95</sup>, при взаимодействии 4-метил-6-хлор-7-азаиндола с таким сильным нуклеофильным агентом, как метилат-ион, замещение хлора на метоксигруппу даже при 300° проходило только на 39%. Аналогичная реакция с 4-метил-6-хлор-7-азаиндолином при 190° протекала более чем на 70%, а в  $\alpha$ -хлорпиридине атом хлора замещался на метоксигруппу уже при 70°. При взаимодействии 4-метилпиридина с *m*-нитробензальдегидом *m*-нитростильбенбазол был получен с выходом 73%, выход стиральпроизводного при конденсации в тех же условиях *m*-нитробензальдегида с 1-бутил-4-метил-7-азаиндолином — 26%, а 1-бутил-4-метил-7-азаиндол в широком интервале температур не реагирует с альдегидами<sup>93</sup>. Не дали положительных результатов и опыты<sup>130</sup> прямого введения аминогруппы в молекулу 7-азаиндола с амидом натрия по реакции Чичибабина, столь характерной для пиридинового ряда.

Реакции электрофильного замещения (Манниха, Вильсмейера, цианметилирование, нитрование и бромирование) в положении 3 производных 7-азаиндола проходят труднее, чем в ряду индола. При этом значительное влияние оказывают группы, находящиеся в положениях 1 и 6<sup>66, 131</sup>.

Легкость протекания указанных реакций возрастает, например, при переходе от 6-метокси- через 6-незамещенные к 6-хлор-7-азаиндолам<sup>131</sup>, приближаясь в последнем случае к аналогичным реакциям в ряду индола. Введение в положение 1 азаиндольной молекулы электроноакцепторных групп затрудняет электрофильные замещения в положении 3, электронодонорные группы облегчают процесс.

Заместители в положениях 1 и 6 влияют на процессы электрофильного замещения не только вследствие изменения электронной плотности в по-

ложении 3 азаиндольной молекулы, но также и потому, что изменяется способность 7-азаиндолов протонироваться по пиридиновому азоту<sup>66, 127</sup>. Образование в условиях реакций электрофильного замещения протонированных по азоту форм приводит к возникновению общего положительного заряда молекулы и связанного с ним перераспределения  $\pi$ -электронной плотности, что, естественно, затрудняет электрофильные атаки в положении 3. Это хорошо согласуется с результатами расчета протонированной формы 7-азаиндола — катиона 7-азаиндолия<sup>127</sup>.

## 2. Особенности лактам-лактимной и amino-иминной таутомерии в ряду 7-азаиндолов и 7-азаиндолинов

Интересные результаты, связанные с взаимным влиянием двух атомов азота в 7-азаиндольной системе, были получены при изучении лактам-лактимной и amino-иминной таутомерии 6-окси-7-азаиндолов, а также 6-окси-, 6-amino и 6-ациламино-7-азаиндолинов<sup>66, 132</sup>.

В отличие от других  $\alpha$ - (или  $\gamma$ )-окси-N-гетероароматических соединений, в ряду 6-окси-7-азаиндолов и 6-окси-7-азаиндолинов не имеет места достаточно полное смещение таутомерного равновесия в сторону лактама. В растворах наблюдаются соизмеримые количества обеих таутомерных форм, и методами УФ и ИК спектроскопии удается отчетливо проследить влияние на положение лактам-лактимного таутомерного равновесия полярности растворителя, а также характера заместителей у азота пятичленного цикла<sup>66</sup>.

Для 4-метил-6-окси-7-азаиндолина в диоксановом растворе наблюдается 88% лактимной формы, разбавление спиртом уменьшает содержание лактама, а в абсолютном спирте вещество практически нацело переходит в лактамную форму. В случае 1-бутил-4-метил-6-окси-7-азаиндолина такой переход осуществляется уже в интервале диоксан : спирт — (9 : 1) — спирт : вода (3 : 1). 1-Фенил-4-метил-6-окси-7-азаиндолин содержит 88% лактимной формы даже в смеси равных количеств спирта и диоксана, а достаточно полный переход в лактамную форму осуществляется только в воде с 2% спирта.

Одновременное присутствие обеих таутомерных форм 6-окси-7-азаиндолинов подтверждено и данными ИК спектров в разбавленных растворах  $\text{CCl}_4$ , где отчетливо проявляются как карбонильные полосы лактамной формы при  $1630\text{--}1645\text{ см}^{-1}$ , так и характерное для валентных колебаний оксигруппы лактимной формы поглощение при  $3580\text{--}3582\text{ см}^{-1}$ .

Уменьшение плотности электронов на азоте в положении 7 при переходе от пиридинов через 7-азаиндолины к 7-азаиндолам проявляется в дальнейшем сдвиге лактам-лактимного таутомерного равновесия в сторону лактимных форм для 6-окси-7-азаиндолов по сравнению с 6-окси-7-азаиндолинами<sup>133</sup>.

По данным УФ спектров в 1-фенил-4-метил-6-окси-7-азаиндоле, например, таутомерное равновесие настолько сдвинуто в сторону лактимной формы, что значительные количества лактама остаются даже в сильно полярных растворах (вода с 2% спирта). В этом случае ни в кристаллах, ни в диоксановом растворе методами ИК спектроскопии не удается обнаружить лактамных групп и только в  $\text{CCl}_4$ , для которого диэлектрическая постоянная выше, чем для диоксана, наряду с интенсивной полосой  $3580\text{ см}^{-1}$ , характерной для оксигруппы лактимной формы, проявляется слабая полоса лактамного карбонила при  $1642\text{ см}^{-1}$ <sup>133</sup>.

6-Оксипроизводные 7-азаиндола и 7-азаиндолина отличаются от других  $\alpha$ -окси-N-гетероароматических соединений не только по положению лактам-лактимного таутомерного равновесия, но и по химическим свой-

ствам. Так, например, метилирование их диметилсульфатом в водно-щелочной среде приводит с высокими выходами к образованию не N-метил-, а только O-метилпроизводных<sup>66</sup>.

Исследование amino-иминной таутомерии 1-фенил-4-метил-6-амино-7-азаиндолина и его N-ацильных (ацетил-, трихлорацетил- и *p*-толуолсульфо)-производных методами УФ и ИК спектроскопии показало, что в этом случае равновесие практически полностью сдвинуто в сторону аминно-форм и даже ацилирование *p*-толуолсульфоокислотой, в отличие от других N-гетероароматических аминов, не приводит к заметному смещению таутомерного равновесия в сторону имино-формы<sup>66</sup>.

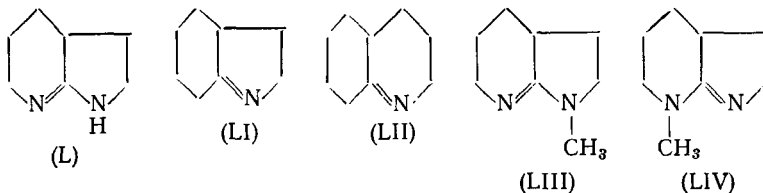
### 3. N-Замещенные азаиндолы и восстановление азаиндольного цикла

Синтетические исследования на основе азаиндольных соединений развивались по аналогии с химией индола и пиридина. При этом разнообразным превращениям подвергались в основном производные 7-азаиндола.

Подобно различным пиридиновым основаниям 7-азаиндол образует соли (хлоргидрат, пикрат) и четвертичные производные по азоту шестичленного кольца<sup>28, 124</sup>; подобно индолу ацилируется и алкилируется по пиррольному азоту<sup>95, 124</sup>.

Гидрирование 7-азаиндола с никелевым катализатором в декалине при 200° и 118 атм приводит к 7-азаиндолину<sup>28</sup>. В качестве побочного продукта, который при более высоких температурах становится основным, был выделен 2-амино-3-этилпиридин<sup>134</sup>. Аналогичное размыкание пятичленного цикла в ходе гидрирования при высоких температурах наблюдается и в ряду индола<sup>135</sup>. 2-Алкил-7-азаиндолы восстанавливаются в тех же условиях с сильным осмолением, и удовлетворительные выходы 2-метил- и 2-этил-7-азаиндолинов получены только с медно-хромовым катализатором<sup>72</sup>. Попытки восстановить в мягких условиях 1-карбэтоксид-7-азаиндол<sup>134</sup>, в отличие от аналогичных опытов с другими 1-карбэтоксидпирролами<sup>136</sup>, не дали положительных результатов.

Гидрирование 7-азаиндола при комнатной температуре и атмосферном давлении с платиновым катализатором позволило получить 2,3,4а,5,6,7-гексагидро-7-азаиндол (L), строение которого установлено сравнительным анализом характеристических частот валентных колебаний C=N-группы в ИК спектрах L и ряда аналогичных соединений<sup>134</sup>. Как было показано<sup>137-139</sup> для 2,3,4,5,6,7-гексагидроиндола (LI), валентные колебания C=N-связи имеют частоту 1647 см<sup>-1</sup>, аналогичная C=N-связь 2,3,4,4а,5,6,7,8-октагидрохинолина (LII) характеризуется частотой 1658 см<sup>-1</sup>. Исследуемое гексагидропроизводное 7-азаиндола имело полосу поглощения при 1652 см<sup>-1</sup>, а синтезированные восстановлением 1-метил- и 7-метил-7-азаиндола гексагидропроизводные (LIII и LIV) поглощали соответственно при 1657 и 1615 см<sup>-1</sup>:



Все эти данные позволили утверждать, что при гидрировании 7-азаиндола с платиновым катализатором остается невосстановленной двойная связь шестичленного цикла в положении 7,7а<sup>134</sup>.

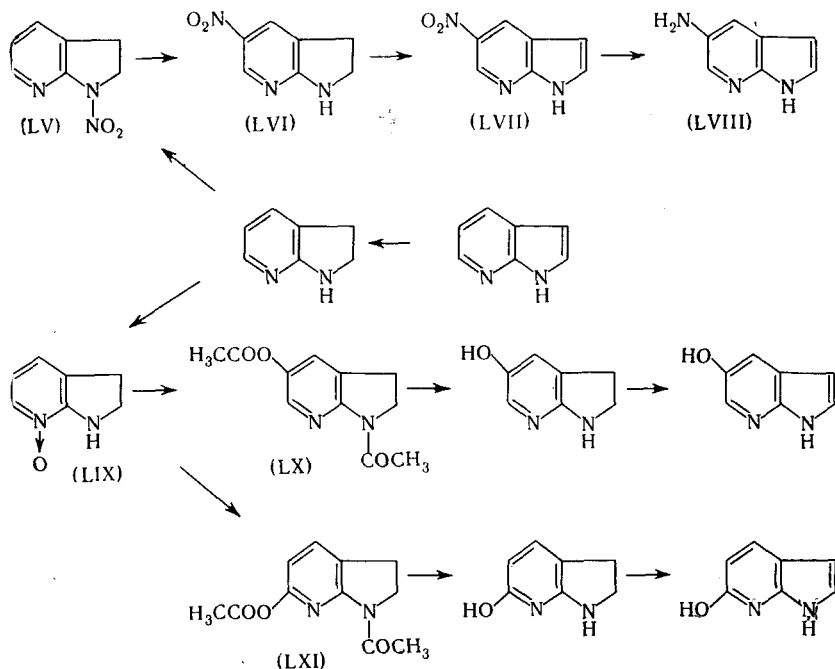
Следует отметить, что в отличие от 7-азаиндола изомерный ему 5-азаиндол не удалось восстановить в присутствии платинового катализатора в кислой среде<sup>79</sup>.

В то же время при наличии в положении 3 7-азаиндольного цикла оксимной группировки образование 7-азаиндолиновых производных наблюдается уже под действием алюмогидрида лития<sup>140</sup>.

#### 4. Введение заместителей в пиридиновое ядро азаиндолов

Превращение 7-азаиндолов в 7-азаиндолины и описанные выше способы дегидрирования азаиндолиновых производных позволили испытать в этом ряду соединений изящный метод, широко использованный Терентьевым и Преображенской с сотр. в химии индола<sup>141–144</sup>. Сущность метода заключается в том, что индол или его производные восстанавливают до индолинов, представляющих собой ароматические амины и, следовательно, способных к обычным реакциям в бензольном ядре. После введения заместителя индолины дегидрируют и получают соответствующие Вз-замещенные индолы.

На основе этого метода было осуществлено введение заместителей в 5 положение 7-азаиндола<sup>130</sup>. 1-Нитропроизводное (LV), полученное при нитровании 7-азаиндолина, удалось путем термической перегруппировки превратить в 5-нитро-7-азаиндолин (LVI). Последний с палладием был дегидрирован до 5-нитро-7-азаиндола (LVII), из которого при восстановлении получен 5-амино-7-азаиндол (LVIII). Другой реакцией, использованной для синтеза замещенных в пиридиновом ядре 7-азаиндолов, явилась перегруппировка N-окси-7-азаиндолина (LIX) под действием уксусного ангидрида. Перегруппировка протекала неоднозначно и соответствующие 5- и 6-окси-7-азаиндолины в виде N,O-диацетильных производных (LX, LXI) были получены с выходами 19 и 31%<sup>130</sup>.



В этом свете направленный синтез замещенных в пиридиновом ядре азаиндолов<sup>66</sup> представляется более перспективным, чем введение функциональных групп в незамещенные азаиндольные структуры.

### 5. Введение заместителей в пиррольное ядро азаиндолов

Наиболее разработан синтез 3-замещенных 7-азаиндолов. По реакции Манниха 7-азаиндолы превращаются в азаграмины<sup>66, 77, 131, 145</sup>, для которых положение 3 диметиламинометильного остатка подтверждено встречным синтезом<sup>77</sup>.

Описаны нитрование<sup>66, 77, 131</sup>, бромирование<sup>66, 131, 146</sup> и цианметилирование<sup>131</sup> 7-азаиндолов.

Реакция Вильсмейера оказалась удобным общим методом введения в положение 3 7-азаиндольной молекулы формильной группы<sup>131, 145, 147</sup>.

Влияние распределения электронной плотности и характера заместителей в молекулах 7-азаиндолов на указанные реакции электрофильного замещения рассмотрено выше.

Следует отметить, что в ряду 5-азаиндола, в отличие от 7-азаиндолов, реакции нитрования, бромирования и другие не дали положительных результатов. Так, например, разнообразные модификации реакции Манниха не привели к 5-азаграмину<sup>79</sup>. Не удалось синтезировать<sup>79</sup> и продукты взаимодействия 5-азаиндола с пиперидинометилформамидомалоновым эфиром по методу, разработанному для соответствующих индольных соединений<sup>148</sup>. Вместе с тем, 2,5-диметил-4-азаиндол сравнительно легко (даже легче, чем 7-азаиндол) подвергается электрофильному замещению по положению 3, что позволило синтезировать 3-бром-, 3-нитро-, 3-формил- и другие 3-замещенные 2,5-диметил-4-азаиндолы<sup>23</sup>. Какие-либо сведения о введении заместителей в ядро 6-азаиндола в литературе отсутствуют.

Отмеченные выше особенности распределения электронной плотности в молекуле 7-азаиндола определяют не только характер электрофильного замещения в положение 3, но и реакционную способность уже введенных заместителей. Так, например, 3-бром-7-азаиндол, в отличие от аналогичных 3-бром-индолов, не вступает во взаимодействие с различными нуклеофильными агентами<sup>146</sup>. 7-Азаграмин и его производные оказались значительно более слабыми алкилирующими агентами по сравнению с аналогичными граминами<sup>145, 146</sup>.

Несмотря на то, что 7-азаграмин при взаимодействии с ацетиламино-малоновым эфиром был превращен в 7-азатриптофан<sup>77</sup>, с малоновым эфиром — в 7-азаиндолил-3-пропионовую кислоту<sup>146</sup>, а с синильной кислотой — в 7-азаиндолил-3-ацетонитрил, синтезы на основе 7-азаграминов представляют известные трудности. Так, например, даже многочасовое (64 часа) кипячение незамещенного 7-азаграмина с синильной кислотой не позволяет поднять выход 7-азаиндолил-3-ацетонитрила выше 49%<sup>146</sup>. Еще более низкие выходы были получены в аналогичной реакции с нитромалоновым эфиром<sup>146</sup>, а также при взаимодействии с синильной кислотой замещенных 7-азаграминов<sup>145</sup>.

В этой связи значительный препаративный интерес представляют 3-формил-7-азаиндолы<sup>145, 147</sup> и легко получаемые из них через 3-оксиметилпроизводные 3-хлорметил-7-азаиндолы<sup>145</sup>. Атом хлора в последнем ряду соединений имеет аллильный характер и чрезвычайно подвижен. Так, например, он замещается на оксигруппу уже при растворении вещества в воде и количественно титруется алкалометрически<sup>145</sup>.

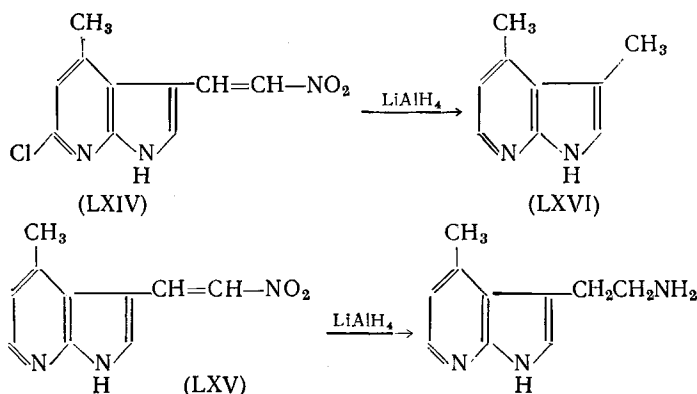
Интересно, что при взаимодействии, например, 1-фенил-3-хлорметил-4-метил-7-азаиндола (LXII) с цианистым калием в среде 80%-ного водного спирта с количественным выходом образуется  $\alpha, \alpha'$ -бис-(1-фенил-4-метил-7-азаиндолил-3)-диметилловый эфир (LXIII)<sup>145</sup>. Введение циан-группы осуществляется лишь в безводных условиях с использованием ацетонциангидрина<sup>140</sup>.





восстановление оксимов соответствующих 3-формил-7-азаиндолов цинком в соляной кислоте<sup>140</sup>. Наиболее удобным методом синтеза 3-β-аминоалкил-7-азаиндолов является конденсация 3-формилпроизводных с нитроалканами и последующее восстановление алюмогидридом лития в кипящем тетрагидрофуране<sup>66, 101, 107, 140, 149, 150</sup>. Исследованные по аналогии с индольными соединениями другие методы синтеза (из 7-азаграминов или 3-хлорметил-7-азаиндолов через нитрилы, цианметилирование азаиндолов с последующим восстановлением, из 3-формил-7-азаиндолов через азлактоны и амиды 7-азаиндолил-3-уксусных кислот) не дали преимуществ по сравнению с этими методами<sup>66, 151</sup>.

Описано неожиданное течение реакции с алюмогидридом лития 3-(β-нитровинил)-4-метил-6-хлор-7-азаиндола (LXIV), где, в отличие от нормально протекающего восстановления дегалоидированного соединения (LXV), реакция сопровождается разрывом C—C-связи и образованием 4-метил-7-азаскатола (LXVI)<sup>150</sup>:



Интересно превращение 3-формил-7-азаиндола в 3-циан-7-азаиндол под действием нитропропана, фосфата аммония и уксусного ангидрида<sup>152</sup>. Механизм указанных реакций еще не изучен.

Наилучшим методом для получения 7-азаиндолил-3-уксусных кислот оказался синтез из 3-формил-7-азаиндолов через соответствующие азлактоны<sup>66</sup>, для 7-азаиндол-3-карбоновой кислоты — из 3-формил-7-азаиндола — через его оксим и 1-ацетил-3-циан-7-азаиндол<sup>146</sup>, для 7-азаиндолил-3-акриловых кислот — из 3-формил-7-азаиндолов по реакциям Кневенегеля и Виттига — Хорнера<sup>145</sup>, для производных 7-азатриптофана — восстановление азлактонов иодистоводородной кислотой в присутствии фосфора<sup>66</sup>.

Восстановление комплексными гидридами металлов 3-формил-7-азаиндолов, а также эфиров 7-азаиндолил-3-уксусных и пировиноградных кислот позволило получить 3-оксиметил-<sup>145</sup>, 3-(β-оксиэтил)-<sup>66</sup> и 3-(β,γ-диоксипропил)-замещенные 7-азаиндолы<sup>145</sup>.

Ацилирование 3-аминоалкил-7-азаиндолов и последующая циклодегидратация привели к производным новой трициклической системы 12-аза-β-карболина<sup>153</sup>. Наряду с полностью ароматическими 12-аза-β-карболинами были описаны также соответствующие ди- и тетрагидропроизводные<sup>153</sup>.

#### IV. О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЗАИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Имеющиеся в литературе сведения о биологической активности азаиндольных соединений еще очень незначительны и в основном касаются производных 7-азаиндола.

Интересно отметить, что изучение незамещенных азаиндолов привело к выводу об отсутствии корреляции между их фармакологическими свойствами и такими физико-химическими характеристиками, как константы ионизации, процент ионизации при pH 7,4, распределение в системе эфир — вода<sup>18</sup>.

Рассмотрение биологической активности показало, что по ряду показателей между производными индола и азаиндола наблюдаются конкурентные отношения. Так, например, в опытах с *Neurospora crassa* было установлено, что 7-азаиндол ингибирует превращение индола в триптофан<sup>154</sup>. 7-Азатриптофан тормозит усвоение триптофана *Tetrahymena pyriformis*<sup>155</sup> и вступает вместо триптофана во взаимодействие с протеином бактерий *Escherichia coli* и бактериофага T2<sup>156</sup>, блокируя образование карбамилтрансферазы и D-сериндеаминазы<sup>157</sup>. Имеется сообщение, что незамещенный 7-азаиндол вызывает в эксперименте на мелких лабораторных животных, в противоположность индолу, депрессию центральной нервной системы, адинамию и расслабление гладкой мускулатуры<sup>18</sup>. По ряду других показателей установлено сходство биологического действия индольных и азаиндольных соединений. Так, например, 7-азаиндол-лил-3-уксусная кислота оказалась сильным гормоном роста растений<sup>158</sup>, подобным гетероауксину, а левый изомер 12-азадезерпидина<sup>159</sup> проявил резерпиноподобную активность, характерную для природного дезерпидина.

Вместе с тем, как показали исследования С. С. Либерман (в лаборатории ВНИХФИ, руководимой М. Д. Машковским)<sup>66</sup>, между проявлением биологической активности индольных и азаиндольных соединений в ряде случаев существуют более сложные отношения, чем конкурентная или подобная активность. Так, например, замещенные 3-аминометилпроизводные 7-азаиндола в эксперименте проявляют действие, аналогичное триптамину, замещенные азааналоги триптамина обладают центральным угнетающим действием на тонус скелетной мускулатуры, тормозят двигательную активность и вызывают длительный гипотермический эффект. Выраженным гипотензивным действием, связанным с влиянием на центральную нервную систему, обладают аминоалкильные производные 7-азаиндола с большей длиной аминоалкильной цепи. Таким образом, в ряде случаев замена метиновой группы в положении 7 индольного ядра на атом азота приводит к появлению новых фармакологических особенностей, резко отличающих азаиндолы от аналогичных производных индола.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. C. W. Kidder, V. C. Dewey, J. Biol. Chem., **179**, 181 (1949).
2. F. Sorm, A. Jakubovič, L. Slechta, Experientia, **2**, 271 (1956).
3. R. E. Handschumacher, A. D. Welch, Cancer Res., **16**, 965 (1956).
4. R. E. Handschumacher, J. Skoda, F. Sorm, Coll. Czechosl. Chem. Comm., **28**, 2983 (1963).
5. W. H. Prussoff, W. L. Holmes, A. D. Welch, Cancer Res., **14**, 570 (1954).
6. Л. Ф. Ларионов, Химиотерапия злокачественных опухолей, М., Медгиз, **1962**, 178, 188.
7. А. К. Белоусова, ЖВХО им. Менделеева, **8**, 413 (1963).
8. V. Habermann, F. Sorm, Coll. Czechosl. Chem. Comm., **23**, 220 (1963).
9. R. E. Handschumacher, S. Cardoso, J. J. Jaffe, A. A. Lieben, P. Calabresi, S. C. Finch, A. D. Welch, Proc. Am. Ass. Cancer Res., **3**, 116 (1960).
10. M. Martin-Smith, M. F. Sugrue, J. Pharm. Pharmacol., **16**, 569 (1964).
11. M. Uskoković, V. Toome, M. Gut, J. Org. Chem., **27**, 643 (1962).
12. A. J. Meyers, G. G. Munoz, W. Sobótka, K. Balurao, Tetrahedron Letters, **1965**, 255.
13. D. M. Piatak, R. I. Dorfman, D. Tibbetts, E. Caspi, J. Med. Chem., **7**, 590 (1964).

14. R. Clarkson, J. Chem. Soc., **1965**, 4900.
15. W. R. Speckamp, H. De Koning, U. K. Pondit, H. O. Huisman, *Tetrahedron*, **21**, 2517 (1965).
16. R. E. Brown, D. M. Lustgarten, R. J. Stanaback, R. I. Meltzer, J. Org. Chem., **31**, 1489 (1966).
17. A. M. Patterson, I. T. Capell, D. F. Walker, *The Ring Index*, Amer. Chem. Soc., 1960, стр. 157.
18. T. K. Adler, A. Albert, J. Med. Chem., **6**, 480 (1963).
19. T. K. Adler, *Anal. Chem.*, **34**, 685 (1962).
20. T. K. Adler, A. Albert, J. Chem. Soc., **1960**, 1794.
21. G. E. Ficken, J. D. Kendall, Там же, **1959**, 3202.
22. G. E. Ficken, J. D. Kendall, Там же, **1961**, 584.
23. J. C. Clayton, J. Kenyon, Там же, **1950**, 2952.
24. W. Herz, D. R. K. Murty, J. Org. Chem., **26**, 122 (1961).
25. W. Herz, D. R. K. Murty, Там же, **25**, 2242 (1960).
26. J. Bernstein, B. Stearns, E. Shaw, W. A. Lott, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1151 (1947).
27. W. Herz, S. Tocker, Там же, **77**, 6353 (1955).
28. O. Kruber, Ber., **76**, 128 (1943).
29. H. Kagi, *Helv. chim. acta*, **24**, 141E (1941).
30. E. Koenigs, A. Fulde, Ber., **60**, 2106 (1927).
31. W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc., **101**, 1779 (1912).
32. H. D. Boit, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*, Akademie Verlag, Berlin, 1961.
33. Т. А. Генри, *Химия растительных алкалоидов*, ГНТИ, М., 1956.
34. А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Изд. АН СССР, М., 1955.
35. R. H. F. Manske, H. L. Helmes, *The alkaloids Chemistry and Physiology*, Academic press, N. Y., 1952.
36. R. G. Westall, *Nature*, **170**, 614 (1952).
37. G. H. Cookson, C. Remington, Там же, **171**, 875 (1953).
38. G. H. Cookson, Там же, **172**, 457 (1953).
39. O. Kennard, Там же, **171**, 876 (1953).
40. G. H. Cookson, C. Remington, *Biochem. J.*, **57**, 476 (1954).
41. E. Sucharda, *Roczn. chem.*, **3**, 236 (1923).
42. F. Reindel, Ber., **57B**, 1382 (1924).
43. H. Finger, F. Kraft, Ber., **57**, 1950 (1924).
44. A. E. Tschitschibabin, Ber., **57**, 2092 (1924).
45. F. Reindel, H. Rauch, Ber., **58**, 393 (1925).
46. E. Koenigs, H. Kantrowitz, Ber., **60**, 2097 (1925).
47. W. Lüttke, D. Hunsdiecker, Ber., **99**, 2146 (1966).
48. K. W. Merz, H. Stolte, *Arch. Pharm.*, **293**, 92 (1960).
49. Герм. пат. 547985 (1930); C. A., **26**, 3514 (1932).
50. N. Campbell, E. B. McCoil, J. Chem. Soc., **1951**, 2411.
51. A. E. Tschitschibabin, Ber., **59**, 2048 (1926).
52. R. E. Willette, J. Chem. Soc., **1965**, 5874.
53. E. Fischer, F. Jourdan, Ber., **16**, 2241 (1883).
54. Н. Н. Суворов, В. П. Мамаев, В. М. Родионов, *Реакции и методы исследования органических соединений*, кн. 9, Госхимиздат, 1959, стр. 7.
55. R. Robinson, *Chem. revs.*, **63**, 373 (1963).
56. W. H. Perkin, R. Robinson, J. Chem. Soc., **1913**, 1973.
57. R. G. Fargher, R. Furness, Там же, **1915**, 688.
58. G. R. Clemo, R. J. W. Holt, Там же, **1953**, 1313.
59. F. G. Mann, A. F. Prior, T. J. Wilcox, Там же, **1959**, 3830.
60. Sh. Okuda, M. M. Robison, J. Am. Chem. Soc., **81**, 740 (1959).
61. A. H. Kelly, D. H. McLeod, J. Parrick, *Canad. J. Chem.*, **43**, 296 (1965).
62. A. H. Kelly, J. Parrick, Там же, **44**, 2455 (1966).
63. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, ДАН, **169**, 361 (1966).
64. А. Е. Арбузов, А. П. Фриауфа, ЖРХО, **45**, 695 (1913).
65. А. Е. Арбузов, В. А. Ротэрмель, ЖОХ, **2**, 398 (1932).
66. Л. Н. Яхонтов, Докт. диссерт., Ин-т орг. химии АН СССР, М., 1966.
67. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, Авт. свид. СССР 176900 (1964), Бюлл. изобр., **1965**, № 24, 22.
68. T. Takahashi, H. Saikachi, H. Goto, Sh. Shimamuro, J. Pharm. Soc. Japan, **64**, 7 (1944); C. A., **45**, 8530 (1951).
69. S. Pietra, G. Tacconi, *Farmaco*, **19**, 741 (1964).
70. G. M. Badger, R. P. Rao, *Austral. J. Chem.*, **17**, 1399 (1964).
71. W. Madelung, Ber., **45**, 1128 (1912).
72. G. R. Clemo, G. A. Swan, J. Chem. Soc., **1945**, 603.

73. G. R. Clemo, G. A. Swan, Там же, **1948**, 198.
74. M. Protiva, J. Jilek, Z. Vojdčlek, O. Exner, Chem. listy, **46**, 551 (1952).
75. M. Hooper, D. A. Patterson, D. G. Wibberley, J. Pharm. Pharmacol., **17**, 734 (1965).
76. F. T. Tyson, J. Am. Chem. Soc., **72**, 280 (1950).
77. M. M. Robison, B. L. Robison, Там же, **77**, 457 (1955).
78. A. Albert, R. E. Willette, J. Chem. Soc., **1964**, 4063.
79. S. Okuda, M. M. Robison, J. Org. Chem., **24**, 1008 (1959).
80. R. R. Lorenz, B. F. Tullar, C. F. Koelsch, S. Archer, Там же, **30**, 2531 (1965).
81. J. Reisch, Angew. Chem., **76**, 601 (1964).
82. J. Reisch, Ber., **97**, 2717 (1964).
83. A. A. Alberts, G. B. Bachman, J. Am. Chem. Soc., **57**, 1284 (1935).
84. U. Haug, H. Fürst, Ber., **93**, 593 (1960).
85. А. Н. Кост, П. Б. Терентьев, Т. Завада, ДАН, **130**, 326 (1960).
86. J. S. Splitter, M. Galvin, J. Org. Chem., **20**, 1086 (1955).
87. O. Süss, K. Möller, Lieb. Ann., **593**, 91 (1955).
88. O. Süss, K. Möller, Там же, **599**, 233 (1956).
89. K. Möller, O. Süss, Там же, **612**, 153 (1958).
90. J. T. Adams, Ch. K. Bradsher, D. S. Breslow, S. T. Amore, Ch. R. Hauser, J. Org. Chem., **19**, 2008 (1954).
91. G. R. Lappin, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3348 (1948).
92. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 3800 (1960).
93. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **31**, 3281 (1961).
94. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 493 (1964).
95. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1449 (1964).
96. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ХГС, **1965**, 918.
97. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Там же, **1966**, 66.
98. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, Там же, **1966**, 59.
99. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Авт. свид. СССР 135492 (1959), Бюлл. изобр., **1961**, № 3.
100. L. N. Jachontow, Die Pharmazie, **18**, 317 (1963).
101. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, М. В. Рубцов, ХГС, **1966**, 74.
102. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, Биологически активные соединения, Сб. ЖОХ, **1965**, 90.
103. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1129 (1964).
104. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1820 (1955).
105. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **32**, 432 (1962).
106. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 1456 (1964).
107. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОрХ, **1**, 2029 (1965).
108. W. Herz, S. Tocker, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6355 (1955).
109. W. Herz, S. Tocker, Chem. a. Ind., **1954**, 603.
110. E. Bullock, B. Gregory, A. W. Jonson, J. Chem. Soc., **1964**, 1632.
111. R. F. Childs, A. W. Johnson, J. Chem. Soc. (section C), **1966**, 1950.
112. K. S. N. Prasad, R. Raper, Nature, **175**, 629 (1955).
113. A. H. Jackson, D. M. McDonald, S. F. McDonald, J. Am. Chem. Soc., **78**, 505 (1956).
114. A. H. Jackson, S. F. McDonald, Canad. J. Chem., **35**, 715 (1957).
115. A. Triebs, W. Ott, Lieb. Ann., **615**, 137 (1958).
116. B. Frydman, M. E. Despuu, H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3530 (1965).
117. L. J. Pandya, B. D. Tilak, Chem. Ind., **1958**, 981.
118. B. D. Tilak, Proc. Indian Acad. Sci., **32A**, 390 (1950).
119. B. F. Hrutford, J. F. Bunnett, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2021 (1958).
120. W. Herz, Там же, **75**, 483 (1953).
121. G. H. Cookson, J. Chem. Soc., **1953**, 2789.
122. K. Tsuda, S. Saeki, J. Org. Chem., **23**, 91 (1958).
123. A. Albert, Heterocyclic chemistry, London, The Athlone Press, 1959.
124. M. M. Robison, B. L. Robison, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6554 (1955).
125. Л. Н. Яхонтов, М. А. Портнов, М. Я. Урицкая, Д. М. Краснокутская, М. С. Соколова, М. В. Рубцов, ЖОрХ, **3**, 580 (1967).
126. P. J. Black, M. L. Hoffernan, Austral. J. Chem., **18**, 353 (1965).
127. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, А. В. Туткевич, Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 354.
128. O. E. Polansky, G. Derfinger, Monatsh. Chem., **92**, 1114 (1961).
129. H. F. Nameka, A. M. Liquori, Mol. Phys., **1**, 9 (1958).

130. M. M. Robison, B. L. Robison, F. P. Butler, J. Am. Chem. Soc., **81**, 743 (1959).
131. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОрХ, **1**, 2032 (1965).
132. L. N. Jakhontov, D. M. Krasnokutskaya, E. M. Peresleni, Yu. N. Sheinker, M. V. Rubtsov, Tetrahedron, **22**, 3233 (1966).
133. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, ДАН, **172**, 118 (1967).
134. M. M. Robison, F. P. Butler, B. L. Robison, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2573 (1957).
135. J. von Braun, O. Bayer, G. Blessing, Ber., **57**, 392 (1924).
136. H. Adkins, H. L. Conradt, J. Am. Chem. Soc., **63**, 1563 (1941).
137. B. Witkop, Там же, **78**, 2873 (1956).
138. B. Witkop, Там же, **76**, 5597 (1954).
139. B. Witkop, Experientia, **10**, 420 (1954).
140. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, Биологически активные соединения, Сб. ЖОХ, **1965**, 83.
141. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ДАН, **118**, 302 (1958).
142. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, ДАН, **121**, 481 (1958).
143. А. П. Терентьев, Гэ Бан-лунь, М. Н. Преображенская, ЖОХ, **32**, 1335 (1962).
144. А. П. Терентьев, М. Н. Преображенская, Г. М. Сорокина, ЖОХ, **29**, 2875 (1959).
145. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ЖОХ, **34**, 2603 (1964).
146. M. M. Robison, B. L. Robison, J. Am. Chem. Soc., **78**, 1247 (1956).
147. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Авт. свид. СССР 162535 (1962); Бюлл. изобр., **1964**, № 10.
148. A. Butenandt, H. Helmann, Ztschr. physiol. Chem., **289**, 175 (1949).
149. W. R. N. Williamson, J. Chem. Soc., **1962**, 2833.
150. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, М. В. Рубцов, ЖОрХ, **1**, 2040 (1965).
151. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ХГС, **1967**, 141.
152. G. Stevens, Proc. chem. Progr., **23**, 105 (1962).
153. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, ХГС, **1966**, 80.
154. E. R. B. Sundaram, P. S. Sarma, Current Sci., **26**, 13 (1957).
155. G. W. Kidder, V. C. Dewey, Biochim. Biophys. Acta, **17**, 288 (1955).
156. A. B. Pardee, V. G. Shore, L. S. Prestidge, Там же, **21**, 406 (1956).
157. A. B. Pardee, L. S. Prestidge, Там же, **27**, 330 (1958).
158. R. V. Thimann, Plant Physiol., **33**, 311 (1958).
159. L. Velluz, G. Muller, A. André, Франц. пат. 1261179 (1961); РЖХим., **1962**, 16Л219.

Всесоюзный научно-иссл. химико-фармацевтический  
институт им. Орджоникидзе, Москва