

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 обусловливается, 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-электронедостаточного» и «π-электроноизбыточного» циклов.

Указанные проблемы нашли достаточно полное отражение в обзоре. Значительное внимание удалено при изложении материала обсуждению химических особенностей азаиндолов, связанных с наличием в конденсированных системах циклов с прямо противоположным смещением π-электронов относительно углеродных атомов, описаниею особенностей лактам-лактимной и амино-иминной тautомерии в азаиндольной и азаиндолиновой системах, а также рассмотрению путей и методов введения заместителей как в пиридиновую, так и в пиррольную часть молекулы. Исчерпывающие 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.

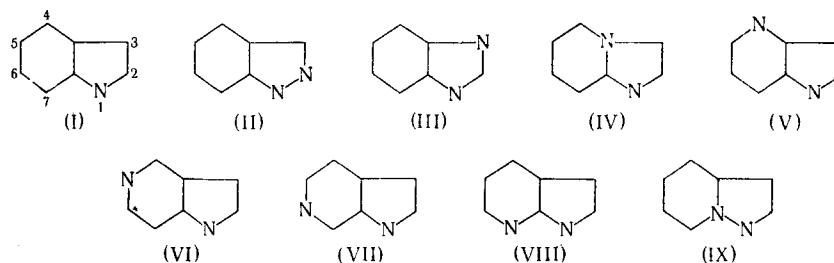
Исследование азааналогов пиримидиновых и пуриновых оснований позволило получить в ряду азагуанинов<sup>1</sup>, азаурацилов<sup>2, 3</sup>, азацитизинов<sup>4</sup> и азатиминов<sup>5</sup> вещества со значительной противоопухолевой активностью<sup>6, 7</sup>. Было установлено, что азааналоги пуриновых 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 уридиловой 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 азаиндололов — простейших азааналогов физиологически важных индольных соединений.

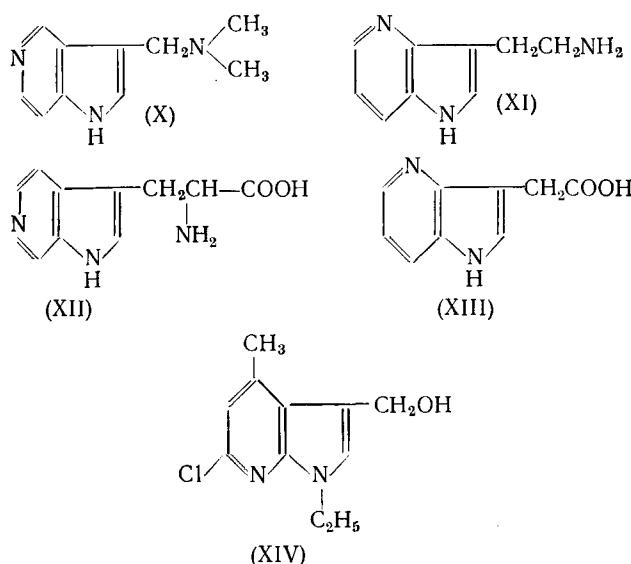
К азаиндолам формально относятся все продукты замещения одного из атомов углерода индольного цикла (I) на азот.

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 азаиндололов бензимидазол (III) и индазол (I).

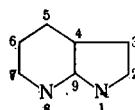
В основу номенклатуры азаиндололов положены принципы построения названий индольных соединений. Наиболее распространено добавление к названию соответствующего индольного производного местоположения азазаместителя: 4-азаиндол (V), 5-азаиндол (VI), 6-азаиндол (VII), 7-азаиндол (VIII), 5-азаграмин (X), 4-азатриптамин (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 азаиндолевых 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-*b*)-пиридин (VIII), 1Н-пирроло-(3,2-*c*)-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 — гармицин, а для его 7-метилпроизводного — апогармин, отражающие историческую связь 6-азаиндолов с алкалоидами группы гармина.

## II. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЗАИНДОЛОВ

### 1. Природные азаиндолы

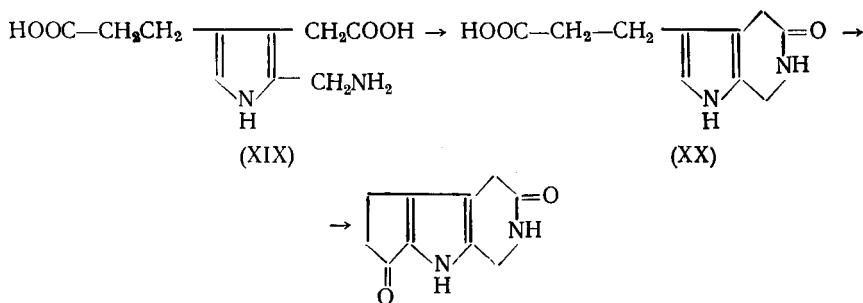
Производные азаиндолов являются в основном синтетическими продуктами. Среди природных веществ из незамещенных азаиндолов до настоящего времени найден только 7-азаиндол, открытый в 1943 г. Крубером<sup>28</sup> в лепидиновой фракции каменноугольного дегтя.

Вместе с тем бициклическая система 6-азаиндола широко распространена как фрагмент конденсированных полициклических структур алкалоидов различных групп: иохимбина, кантина, гармина, коринантейна — 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>.

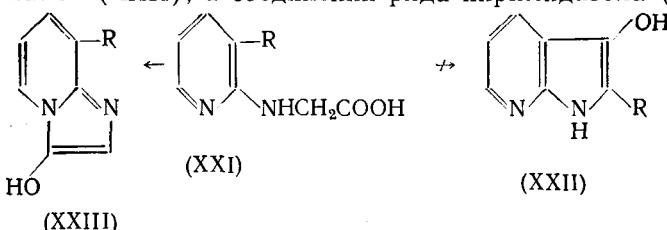
Ключевым веществом при изучении структуры порфобилиногена<sup>37-39</sup> явился его лактам (XX)<sup>40</sup> — производное оксотетрагидро-6-азаиндола. Превращение порфобилиногена (XIX) в лактам (XX) и последующее замыкание пятичлененного кетона позволили определить в XIX положение и характер боковых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



## 2. Особенности синтетического построения азаниндольных систем

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

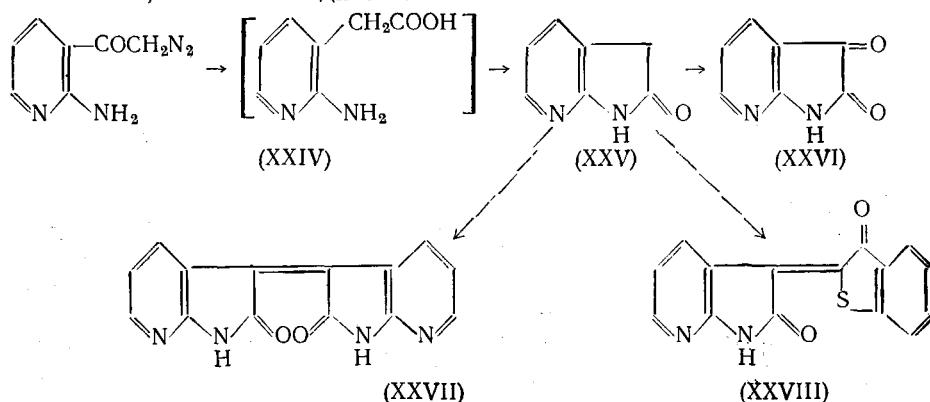
Однако, как показали дальнейшие исследования<sup>43–45</sup>, направление указанной реакции в ряду пиридина было иным, чем для производных бензола. Представления о строении пиридинового бициклического продукта, основанные только на аналогии с индолыми соединениями, оказались ошибочными. В действительности,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



где R=—H, —COOH

Не привели к азаниндигоидным 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-аминопиридин-3-уксусной кислоты (XXIV) и осуществить превращение XXV в 7-азаизатин (XXVI) и 7-азаниндигоидные кубовые красители (XXVII—XXVIII). Эти работы получили дальнейшее развитие в синтезах 4-, 5- и 6-азаниндиго<sup>47</sup>:



Первые неудачи при синтезе азаниндигоидных красителей не были случайны и представляют значительный интерес для химии азаниндолов.

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

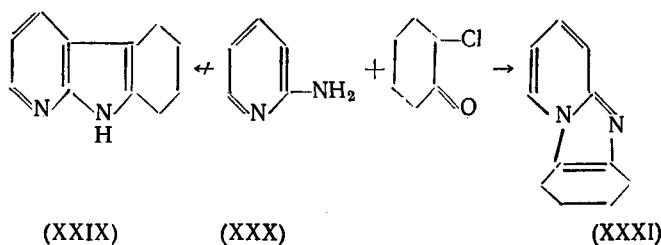
содержат обогащенный электронами циклический атом азота, легко вступающий в качестве нуклеофильного центра в реакции присоединения, а в случае производных  $\alpha$ -аминопиридина (с переносом реакционного центра) и в реакции нуклеофильного замещения.

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

Упомянутый выше метод получения индоксилов, а также многочисленные реакции (Фишера, Харли — Мейсона, Рейсерта, 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.

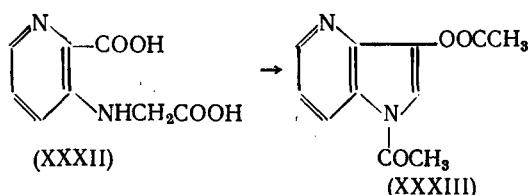
При переходе к соответствующим производным пиридина (см., например,<sup>48</sup>) аналогичное электрофильное замещение по атому углерода всегда оказывается более трудным и требует жестких условий. Кроме того, конкурентное течение процесса по азоту пиридинового ядра в ряде случаев становится основным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

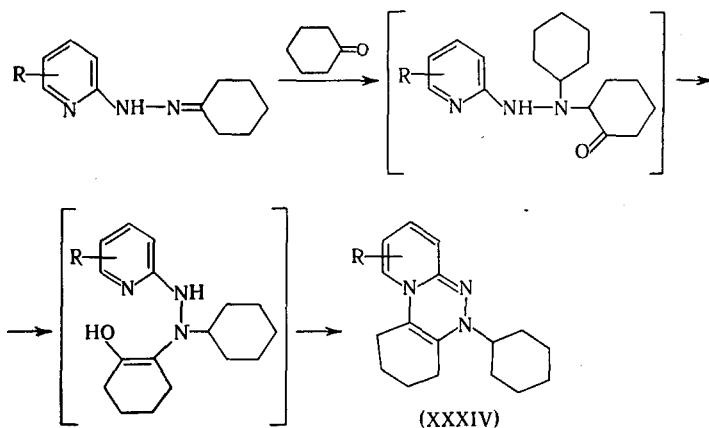
Отмеченные выше особенности химического поведения пиридиновых соединений обусловили ограниченное применение в ряду азазинолов одного из наиболее общих методов синтеза разнообразных индольных соединений — реакции Фишера.

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 азазинолов по Фишеру удалось осуществить только из пиридилигидразонов нескольких кетонов: циклогексанона<sup>58–60</sup>, изопропилметилкетона<sup>21, 22</sup>, дезоксибензоина<sup>60, 61</sup>, цикlopентанона<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 электроакцепторные 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 уксусно-кислым раствором эфирата трехфтористого бора имеют место «аномальные» реакции, обусловленные нуклеофильным характером азота пиридинового ядра.

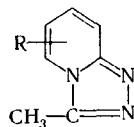
В качестве «аномальных» продуктов циклизации в соляной кислоте были выделены<sup>63</sup> производные 1-циклогексил-7,8,9,10-тетрагидро-1Н-бенз-(1,2-е)-пиридо-(2,1-с)-as-триазина (XXXIV), механизм образования которых можно представить следующей схемой:



В сильно кислой среде исходный гидразон частично гидролизуется с образованием циклогексанона. Последний за счет подвижной CH<sub>2</sub>-группы присоединяется по C=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.

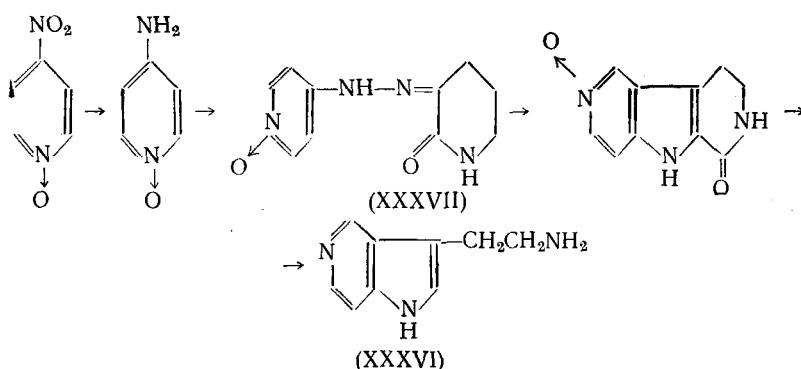
С процессом кислотного гидролиза связано «аномальное» течение реакции Фишера и в уксуснокислом растворе эфирата трехфтористого бора. Получающиеся при этом пиридил-2-гидразины ацилируются уксусной кислотой с дальнейшей циклизацией ацетильных производных в соединения ряда 3-метил-*s*-триазоло-(4,3-а)-пиридина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



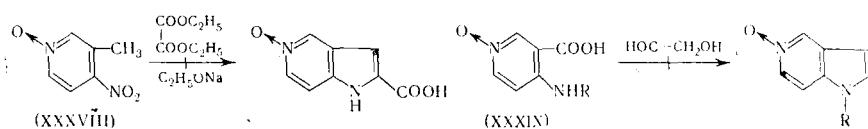
(XXXV)

Указанные «аномальные» реакции имеют общий характер и повторяются на различных замещенных пиридилил-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 пиридилил-2-гидразонов введением заместителей в пиридиновое ядро<sup>66</sup> заслуживает внимания синтез по Фишеру азапиридинолов из 2-хлорпиридилил-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'-пиридилил)гидразона 2,3-дикетопиперидина (**XXXVII**)<sup>69</sup>.



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

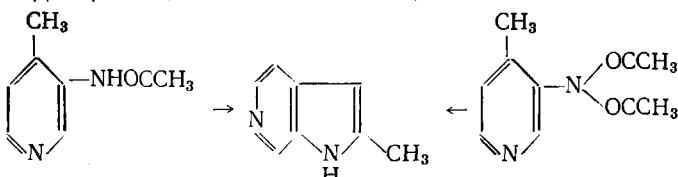


где  $R=CH_3, C_6H_5$ .

#### 4. Применение реакции Маделунга

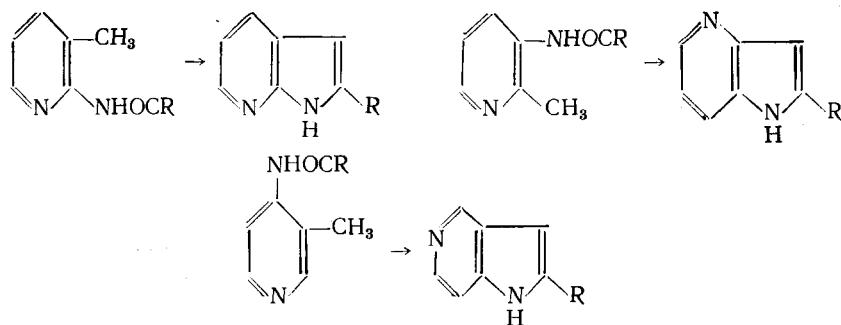
Из числа методов, широко используемых в химии индола, наибольшее применение для получения азаниндольных соединений нашел синтез Маделунга<sup>71</sup>.

С помощью этой реакции Кенигс и Фулде<sup>30</sup> в 1927 г. получили первое синтетическое азаниндольное производное — 2-метил-6-азанидол, 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-азанидол<sup>30</sup>. Следует отметить, что и во всех других случаях из формиламинопиридинов азанидолы получаются хуже, чем из аминопиридинов, ацилированных другими кислотами.

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

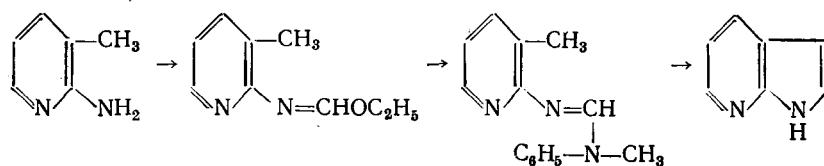


Наилучшие результаты получены в случае 4-азанидола (выход 20 %), выход 7-азанидола составил 3 %, незамещенный 5-азанидол синтезировать этим путем не удалось. Циклизация 4-ацетиламино-3-пиколина в 2-метил-5-азанидол протекала с выходом только ~1 %. Тот же метод позволил синтезировать из 3-ацетиламино-2,6-лутидинов 5-метил-4-азанидол (выход 12 %) и соответствующие 2-метил- (выход 55 %) и 2-фенил- (выход 67 %)-производные<sup>23, 74</sup>, а из 3-ациламино-4-пиколинов с выходами 12—24 % — 2-фенил-, 2-пиридил-2'- и 2-пиридил-4'-6-азанидолы<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-азанидола на стадии циклизации до 51 %<sup>77</sup>. Несколько меньшие выходы (13—38 %) получены в случае 4-, 5- и 6-метил-7-азаниндолов<sup>78</sup>. К сожалению, в ряду 5- и 6-азаниндолов указанная модификация реакции Маделунга не дала положительных результатов. Превращение 4-формиламино-3-пиколина под действием анилида натрия в 5-азанидол, 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-азанидол.

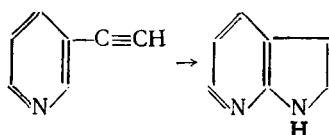
Интересное видоизменение метода Маделунга описано в 1965 г. группой американских авторов<sup>80</sup>, которые показали, что наилучшие резуль-

таты дает циклизация не формиламинопиколинов, а соответствующих формамидиновых производных:

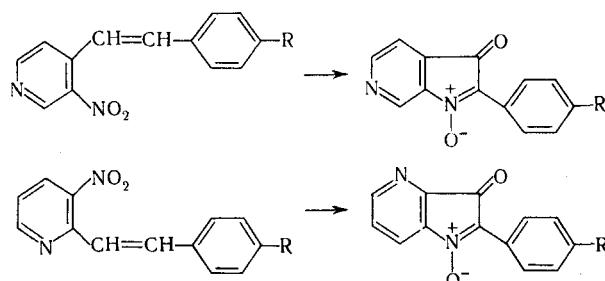


Выходы по этой схеме, считая на исходные аминопиколины, составляют для 7-азаиндола 70%, для 5-азаиндола 37%, для 4-азаиндола 6%.

Заслуживает внимания опубликованный недавно Рейшем<sup>81, 82</sup> синтез незамещенного 7-азаиндола из 3-этинилпиридины 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-(*α*-алкоксивинил)-пиридинов. В некоторых случаях ацетиленовые производные пиридинового ряда получаются столь неудовлетворительно, что схема синтеза через 3-этинилпиридин 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>:

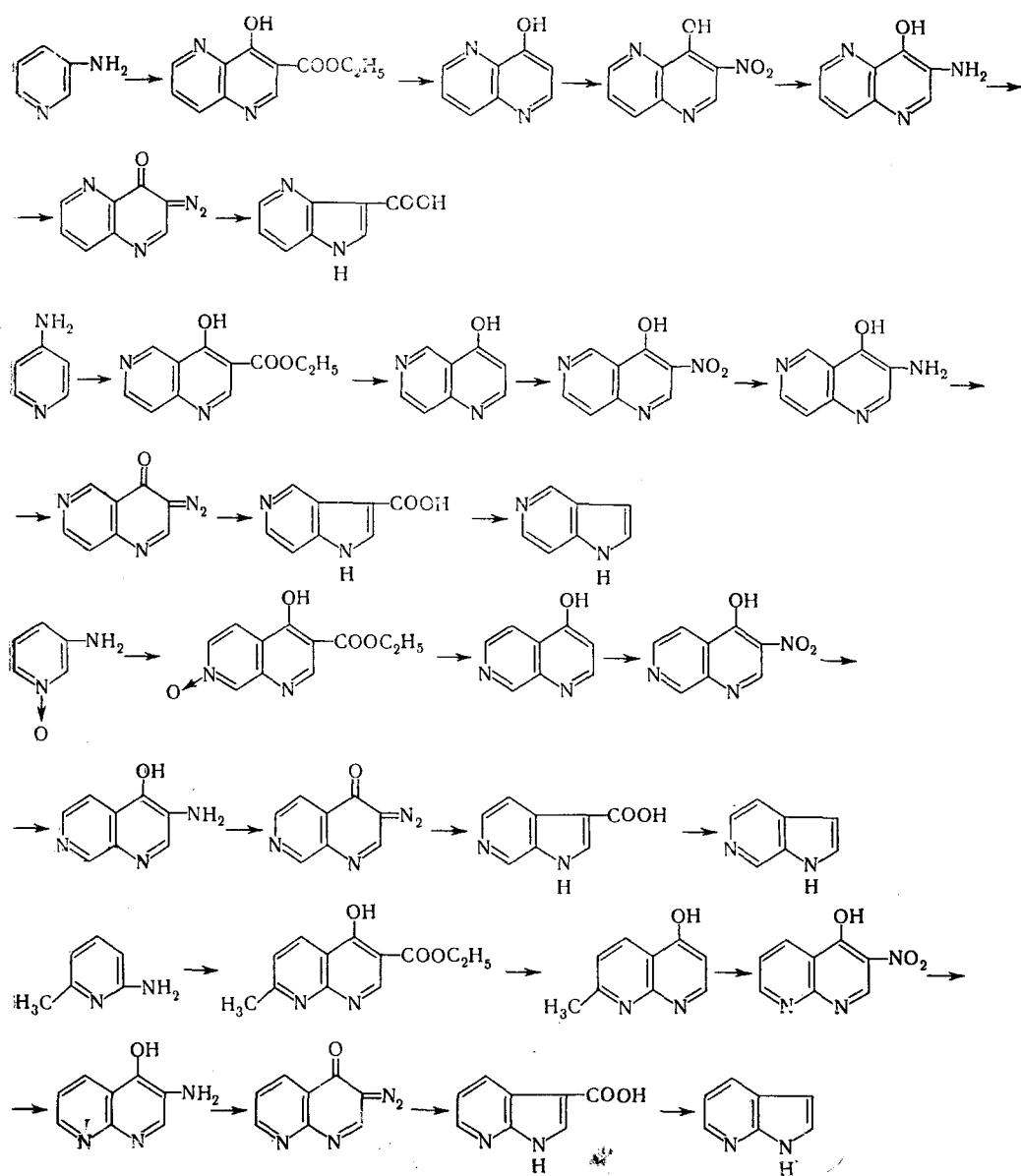


где  $R = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{N} \end{array}$  или  $\text{OH}$

### 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-азаниндолов 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 дигидрировании 3-амино-4-оксинафтиридинов<sup>87-89</sup>. В случае 6-азаниндола<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-азаниндола<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>:

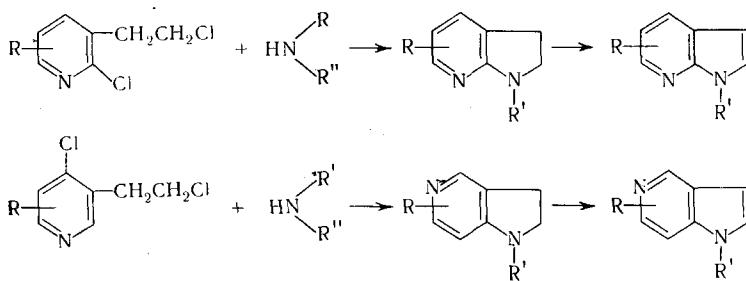


Фотохимическое сужение циклов в 3,4-хинон-3-азидах изомерных 1,5-, 1,6-, 1,7- и 1,8-нафтиридинов приводит соответственно к 4-, 5-, 6- и 7-азаиндол-3-карбоновым кислотам. Последние (за исключением 4-азаиндол-3-карбоновой кислоты) легко декарбоксилируются до изомерных азаиндолов<sup>87-89</sup>.

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-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов

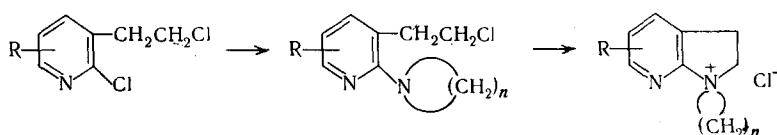
Общим методом синтеза разнообразных производных 5- и 7-азаиндолов<sup>66, 92-101</sup> оказались реакции с аммиаком, первичными и вторичными аминами 3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов, содержащих атомы галоида в положениях 2- или 4-. Образующиеся азаиндолины теряют два атома водорода при дегидрировании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



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

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  $\alpha$ -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 атакуемого галоида, а также конкурирующее влияние побочных процессов. Определяющим фактором на заключительном этапе синтеза является легкость разрыва C — N-связей в четвертичном азанидолиневом 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-азанидолина; 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  $190^\circ$ <sup>92, 94</sup>, в то время как с вторичными жирными аминами ( $pK_a > 9$ ) аналогичные реакции имеют место уже при  $80—140^\circ$ <sup>92</sup>. Вместе с тем 1-арилазанидолины получаются при реакциях с N-замещенными анилинами однозначно с высокими выходами, в ряде случаев близкими к количественным. Введение в *p*-положение N-алкиланилинов электрононакцепторных заместителей затрудняет реакцию, электронодонорные группы облегчают процесс<sup>97</sup>.

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

В случае дифениламина взаимодействие с трихлорколлидином начинается только при  $300^\circ$  и образуется не азанидолиновое 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 азанидолинов находится в обратной зависимости от длины алкильной цепи вторичного амина<sup>92</sup>. Реакции с гомологичными диалкилами или N-алкиланилиниами при одних и тех же температурах позволяют наблюдать увеличение выхода азанидолиновых 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-метилпиридинина (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  $270^\circ$  образуются только 1-замещенные 6-хлор-7-азанидолины. Атом хлора в положении 6 сохраняется даже при больших избытках вторичных аминов.

Дальнейшее повышение температуры нивелирует различие в реакци-

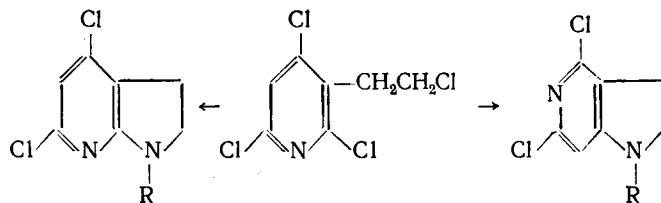
онной способности  $\alpha$ - и  $\alpha'$ -атомов галоида. Так, например, при 300° из трихлорколлидина и N-метиланилина образуется уже не 1-фенил-4-метил-6-хлор-7-азаиндолин, а 1-фенил-4-метил-6-(N-фениламино)-7-азаиндолин<sup>94</sup>.

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°, 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>.

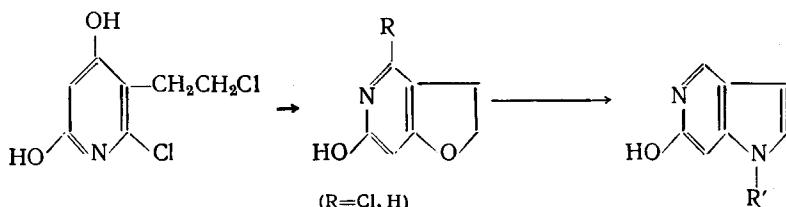
Значительное влияние на синтез азаиндолинов оказывают заместители в молекуле исходных 2-хлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-пиридинов, приводящие к определенным количественным, а в ряде случаев и качественным различиям в течении реакций<sup>66, 92, 98, 97, 98</sup>.

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 дегидрогалоидирование с замыканием дигидрофuranового 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°). 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 (CH<sub>3</sub>O, 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-азаниндов при реакции 2-хлор-3-(β-хлорэтил)-пиридинов с вторичными аминами является дезалкилирование четвертичного азаниндинового 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 азаниндиновом 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 азаниндов

Для превращения азаниндов в соответствующие азанинды были использованы различные методы дегидрирования.

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

Метоксигруппа в положении 6 азаниндиновой молекулы облегчает дегидрирование. В случае 4,6-дихлор- или 1-арил-6-хлор-7-азаниндов, напротив, окислительный потенциал хлоранила оказывается уже недостаточным, и для превращения таких соединений в азанинды 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 азаниндиновой 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 ксиоле, ни при нагревании с серой или с селеном до 240–300°<sup>95</sup>.

При переходе от индолинов и азаниндов 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 азанинды<sup>106</sup>.

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

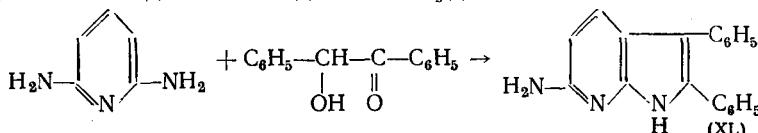
Вместо натрия можно использовать и другие сильные основания: гидрид натрия, амид натрия, едкий натр. При этом выход продуктов дегидрирования находится в прямой зависимости от силы оснований: с гидридом натрия процесс протекает примерно так же, как с металлическим натрием на 80–85%, с амидом натрия —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

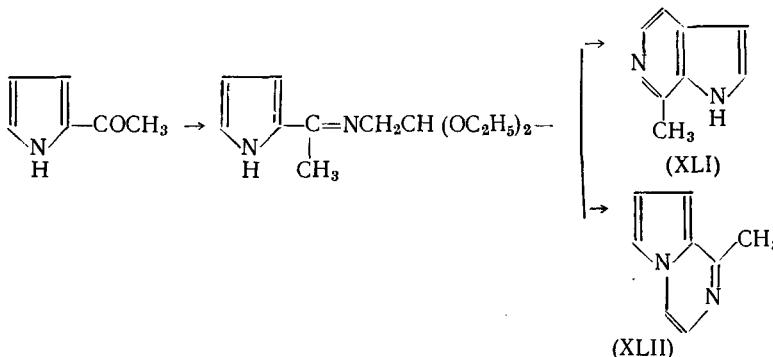
Значительный препартивный интерес представляет возможность сочетать по разработанному методу в одной стадии дегидрирование азаиндолиновых производных с дегалоидированием, а также снятием N-ацильных и N-бензильных защит<sup>106</sup>.

### 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 азаиндолевые соединения выделить не удалось:



Апогармин (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.

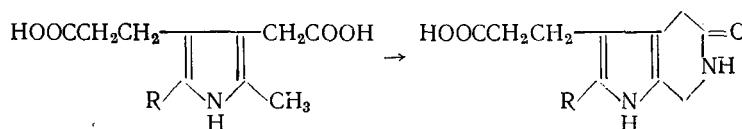
С невысокими выходами (1—7%), наряду с другими соединениями, производные 7-азаиндолов были получены Джонсоном с сотр. при обработке нитратом серебра диэтилового эфира 4-циан-4,5-дигидро-2,7-диметилазепин-3,6-дикарбоновой кислоты<sup>110</sup> и при реакции цианистого калия с диметиловым эфиром 4-хлорметил-1,4-дигидро-1,2,6-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

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

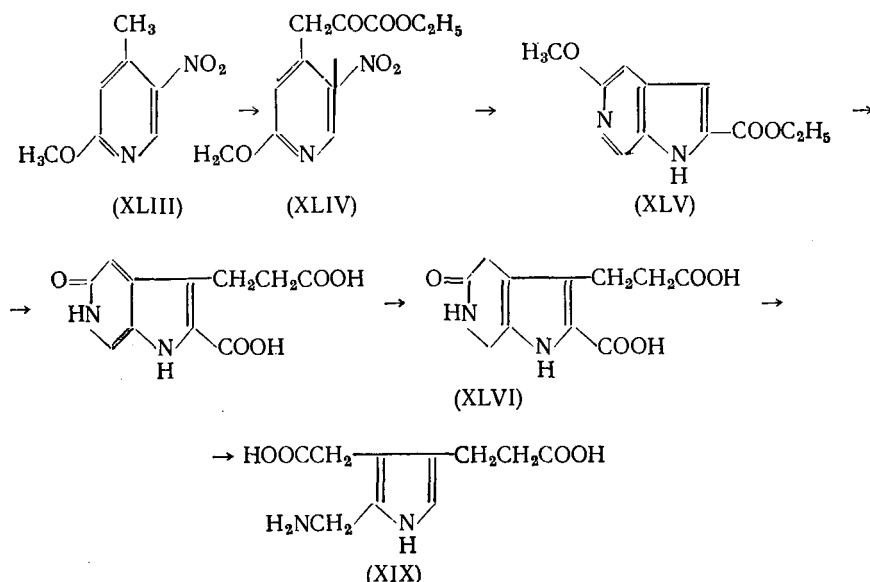
ступность других аминопиридиликисусных кислот не позволила синтезировать изомерные 4-, 5- и 6-азаоксиндолы<sup>24, 60</sup>.

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.

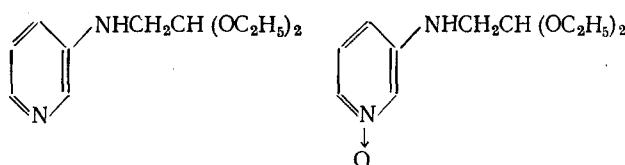
Продуктами синтеза явились различные 2-замещенные 3-карбоксиэтил-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-6-азаниндолы:



Интересный синтез порфобилиногена из 2-метокси-5-нитро-4-пикилина (XLIII), предложенный в 1965 г.<sup>116</sup>, основан на конденсации по Кляйзену XLIII со щавелевым эфирем и последующей восстановительной циклизации XLIV. Омыление метоксигруппы в образовавшемся 2-карбетокси-5-метокси-6-азанидоле (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 %:

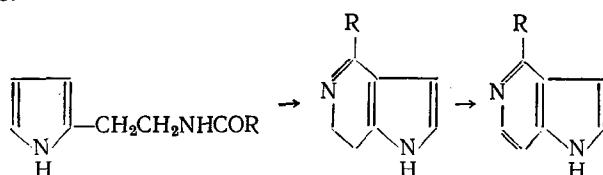


Опыты циклизации с полифосфорной кислотой пиридил-3-аминоацеталей и их N-окисей, проведенные по аналогии с синтезом бензтиофенов из арилтиоацеталей<sup>117, 118</sup>, в случае азаниндолов не дали положительных результатов<sup>25</sup>:



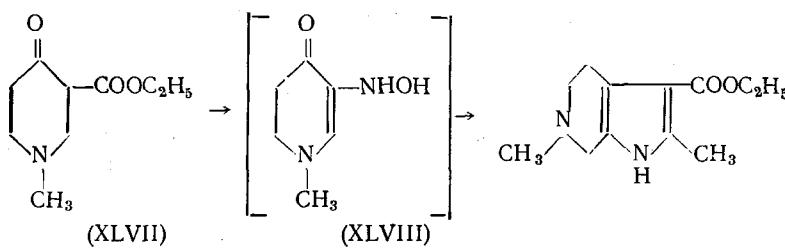
Безуспешными оказались и попытки циклизовать 3-бром-4-ацетиламино-пиридин в соответствующее производное 5-азаиндола<sup>79</sup> по методу Хрутфорда и Баннетта<sup>110</sup>.

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

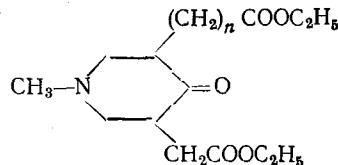


В случае ацетильного и бензоильного производных циклизации в ди-гидро-5-азаиндолины, замещенные в положении 4 соответственно метильным и фенильным остаткам, прошли с выходами 18 и 24%<sup>27</sup>. N-Формил и N-гомовератроил-2-(β-аминоэтил)-пирролы превратить в производные 5-азаиндола не удалось<sup>27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

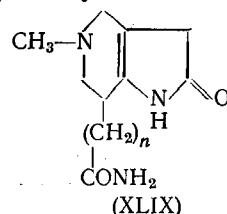
Синтез некоторых частично гидрированных 6-азаиндолов был осуществлен на основе реакции 1-метил-3-карбозетоксипиридона-4 (XLVII) с нитритом натрия и последующей восстановительной циклизации 1-метил-3-оксиминопиридона-4 (XLVIII) с ацетоуксусным эфиrom<sup>121</sup>:



Циклизация под действием амиака других 1-метилпиронов-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 азаниндолов, связанные с конденсацией в бициклической системе $\pi$ -электрононедостаточного и $\pi$ -электроноизбыточного гетероциклов

Характерной особенностью азаниндолов является участие в конденсированной бициклической системе этих соединений двух N-гетероарomaticких 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 азаниндолов и соответствующих производных пиридина, пиррола и индола.

В работах по химии азаниндолов неоднократно отмечались их отличия от индольных соединений. Указывалось, что азаниндлы 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 азаниндолов оказалось, что три из них (4-, 5- и 6-азаниндлы) являются более сильными основаниями, чем хинолин ( $pK_a$  4,94), а 7-азаниндл имеет значительно меньшую величину константы ионизации<sup>20</sup> (см. табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

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

Особенности 7-азаниндольной молекулы в этом случае связаны с индукционным влиянием на азот N<sub>1</sub> близко расположенного азота N<sub>1</sub><sup>20</sup>. 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-азаниндолях резонансный вклад орто-хиноидных форм меньше, чем *p*-хиноидных форм в случае 5- и 6-азаниндолов, за счет чего 4- и 7-азаниндлы 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-азаниндола стericеские затруднения, так как эти затруднения не должны быть большими, чем в хинолине.

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

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

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 положении 1 и 6) и для 1- и 6-замещенных 7-азаиндололов:  $-pK_a = -3,80 + 8,57\sigma_{i\Sigma}$  (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-азаиндололов 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 азандольных 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-Азандол	—	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-Азандол	—	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>):

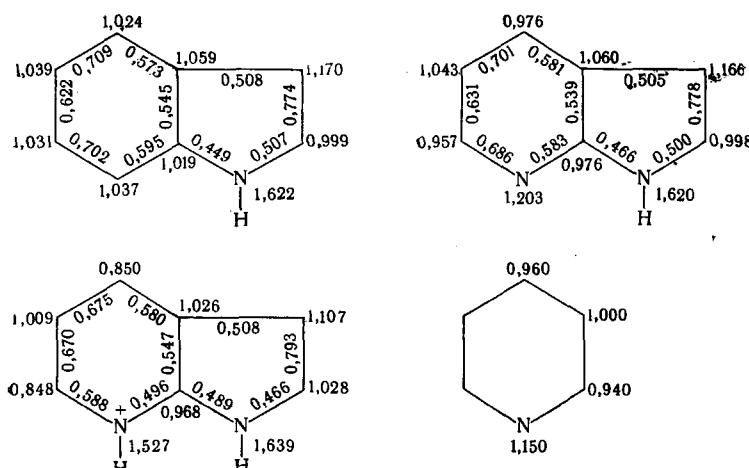


ТАБЛИЦА 3

Соединения	Вакантные уровни		Занятые уровни		Полная энергия π-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 Азанидол	-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-азанидолиния	-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-азанидола 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-азанидола<sup>127</sup> свидетельствовало о том, что за счет перераспределения зарядов в 7-азанидолиной молекуле наблюдается повышение электронной плотности в положениях 4 и 6 по сравнению с соответствующими γ- и α-положениями пиридинового ядра. Это позволило объяснить затрудненность в 7-азанидолах реакций нуклеофильного замещения.

Результаты химического эксперимента<sup>66</sup> подтвердили, что реакции электрофильного замещения в 7-азанидоле наиболее легко идут в положении 3, а местами приложения нуклеофильных атак являются 4- и 6-углеродные атомы. При этом производные 7-азанидола проявляют значительно меньшую склонность к реакциям нуклеофильного замещения не только по сравнению с пиридинами, но и по сравнению с 7-азанидолинами. Так, например<sup>95</sup>, при взаимодействии 4-метил-6-хлор-7-азанидола 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-азанидолином при 190° протекала более чем на 70 %, а в α-хлорпиридине атом хлора замещался на метоксигруппу уже при 70°. При взаимодействии 4-метилпиридина с *t*-нитробензальдегидом *t*-нитростильбазол был получен с выходом 73 %, выход стирилпроизводного при конденсации в тех же условиях *t*-нитробензальдегида с 1-бутил-4-метил-7-азанидолином — 26 %, а 1-бутил-4-метил-7-азанидол 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-азанидола с амидом натрия по реакции Чичибабина, столь характерной для пиридинового ряда.

Реакции электрофильного замещения (Манниха, Вильсмейера, цианометилирование, нитрование и бромирование) в положении 3 производных 7-азанидола 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-азанидолам<sup>131</sup>, приближаясь в последнем случае к аналогичным реакциям в ряду индола. Введение в положение 1 азанидолиной 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 азазиндолиной молекулы, но также и потому, что изменяется способность 7-азазинолов 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 π-электронной плотности, что, естественно, затрудняет электрофильные атаки в положение 3. Это хорошо согласуется с результатами расчета протонированной формы 7-азазинола — катиона 7-азазиндолиния<sup>127</sup>.

## 2. Особенности лактам-лактимной и амино-иминной таутомерии в ряду 7-азазинолов и 7-азазиндолинов

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

В отличие от других  $\alpha$ - (или  $\gamma$ ) -окси-N-гетероароматических соединений, в ряду 6-окси-7-азазинолов и 6-окси-7-азазиндолинов 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-азазиндолина в диоксановом растворе наблюдается 88% лактимной формы, разбавление спиртом уменьшает содержание лактима, а в абсолютном спирте вещество практически нацело переходит в лактамную форму. В случае 1-бутил-4-метил-6-окси-7-азазиндолина такой переход осуществляется уже в интервале диоксан : спирт — (9 : 1) — спирт : вода (3 : 1). 1-Фенил-4-метил-6-окси-7-азазиндолин 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-азазиндолинов подтверждено и данными ИК спектров в разбавленных растворах  $CCl_4$ , где отчетливо проявляются как карбонильные полосы лактамной формы при  $1630$ — $1645\text{ cm}^{-1}$ , так и характерное для валентных колебаний оксигруппы лактимной формы поглощение при  $3580$ — $3582\text{ cm}^{-1}$ .

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

По данным УФ спектров в 1-фенил-4-метил-6-окси-7-азазиндоле, например, таутомерное равновесие настолько сдвинуто в сторону лактимной формы, что значительные количества лактима 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  $CCl_4$ , для которого диэлектрическая постоянная выше, чем для диоксана, наряду с интенсивной полосой  $3580\text{ cm}^{-1}$ , характерной для оксигруппы лактимной формы, проявляется слабая полоса лактамного карбонила при  $1642\text{ cm}^{-1}$ <sup>133</sup>.

6-Оксипроизводные 7-азазинола и 7-азазиндолина отличаются от других  $\alpha$ -окси-N-гетероароматических соединений не только по расположению 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 амино-иминной таутомерии 1-фенил-4-метил-6-амино-7-азаниндолина 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 амино-форм и даже ацилирование *p*-толуолсульфокислотой, в отличие от других N-гетероароматических аминов, не приводит к заметному смещению таутомерного равновесия в сторону имино-формы<sup>66</sup>.

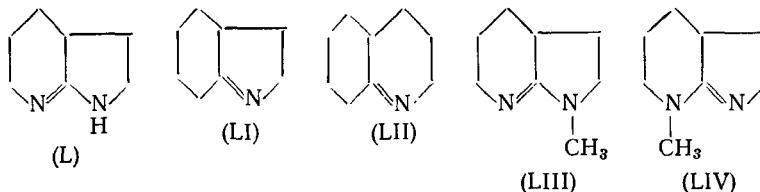
### 3. N-Замещенные азаниндолы и восстановление азаниндольного цикла

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

Подобно различным пиридиновым основаниям 7-азаниндол 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-азаниндола с никелевым катализатором в декалине при 200° и 118 atm приводит к 7-азаниндолину<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-азаниндолы восстанавливаются в тех же условиях с сильным осмолением, и удовлетворительные выходы 2-метил- и 2-этил-7-азаниндолов получены только с медно-хромовым катализатором<sup>72</sup>. Попытки восстановить в мягких условиях 1-карбэтокси-7-азаниндол<sup>134</sup>, в отличие от аналогичных опытов с другими 1-карбэтокси-пирролами<sup>136</sup>, не дали положительных результатов.

Гидрирование 7-азаниндола при комнатной температуре и атмосферном давлении с платиновым катализатором позволило получить 2,3,3a,4,5,6,6-гексагидро-7-азаниндол (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  $\text{cm}^{-1}$ , аналогичная C=N-связь 2,3,4,4a,5,6,7,8-октагидрохинолина (LII) характеризуется частотой 1658  $\text{cm}^{-1}$ . Исследуемое гексагидропроизводное 7-азаниндола имело полосу поглощения при 1652  $\text{cm}^{-1}$ , а синтезированные восстановлением 1-метил- и 7-метил-7-азаниндоля гексагидропроизводные (LIII) и (LIV) поглощали соответственно при 1657 и 1615  $\text{cm}^{-1}$ :



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

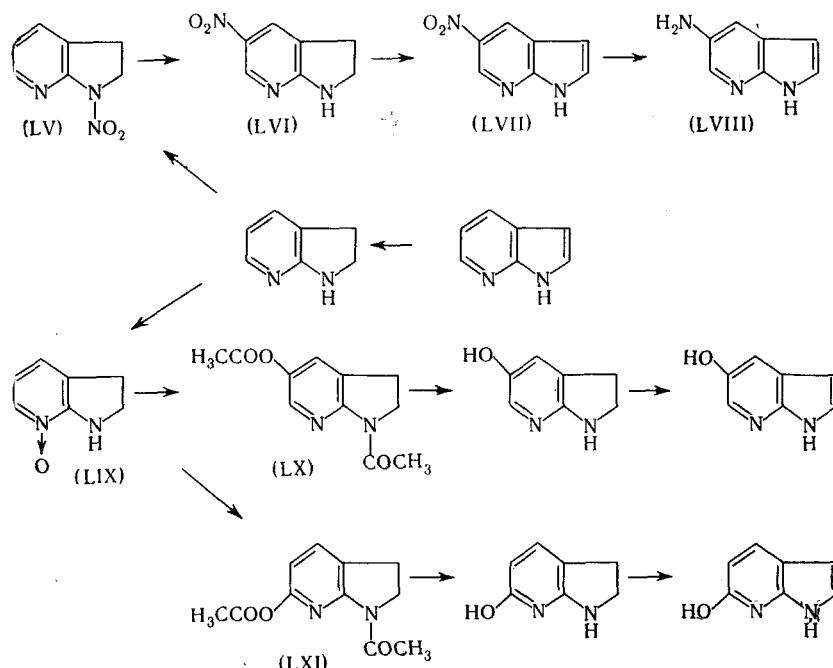
Следует отметить, что в отличие от 7-азаиндола изомерный ему 5-азаиндол не удалось восстановить в присутствии платинового катализатора в кислой среде<sup>79</sup>.

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 азаиндололов

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 Вz-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-азаиндolin (LVII). Последний с палладием был дегидрирован до 5-амино-7-азаиндола (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 азаиндололов<sup>66</sup> представляется более перспективным, чем введение функциональных групп в незамещенные азаиндольные структуры.

### 5. Введение заместителей в пиррольное ядро азанидолов

Наиболее разработан синтез 3-замещенных 7-азанидолов. По реакции Манниха 7-азанидолы 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-азанидолов.

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

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

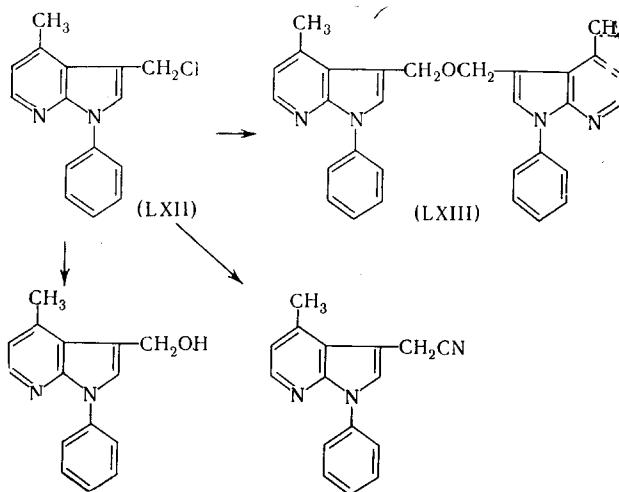
Следует отметить, что в ряду 5-азанидолов, в отличие от 7-азанидолов, реакции нитрования, бромирования и другие не дали положительных результатов. Так, например, разнообразные модификации реакции Манниха не привели к 5-азаграмину<sup>79</sup>. Не удалось синтезировать<sup>79</sup> и продукты взаимодействия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

Отмеченные выше особенности распределения электронной плотности в молекуле 7-азанидоля определяют не только характер электрофильного замещения в положение 3, но и реакционную способность уже введенных заместителей. Так, например, 3-бром-7-азанидол, в отличие от аналогичных 3-бром-индололов, 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>.

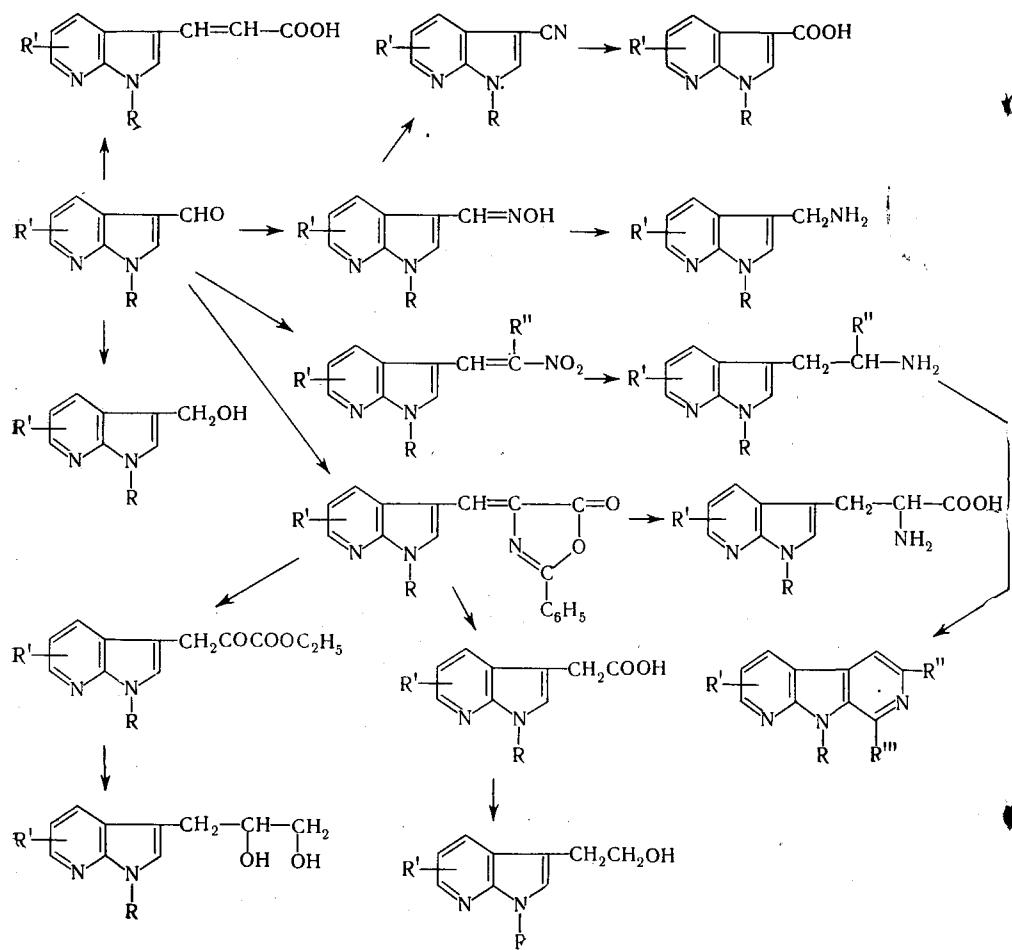
Несмотря на то, что 7-азаграмин при взаимодействии с ацетиламиномалоновым эфиром был превращен в 7-азатриптофан<sup>77</sup>, с малоновым эфиром — в 7-азанидолил-3-пропионовую кислоту<sup>146</sup>, а с синильной кислотой — в 7-азанидолил-3-ацетонитрил, синтезы на основе 7-азаграминов представляют известные трудности. Так, например, даже многочасовое (64 часа) кипячение незамещенного 7-азаграмина с синильной кислотой не позволяет поднять выход 7-азанидолил-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-азанидолы<sup>145, 147</sup> и легко получаемые из них через 3-оксиметилпроизводные 3-хлорметил-7-азанидолы<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 алкалиметрически<sup>145</sup>.

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

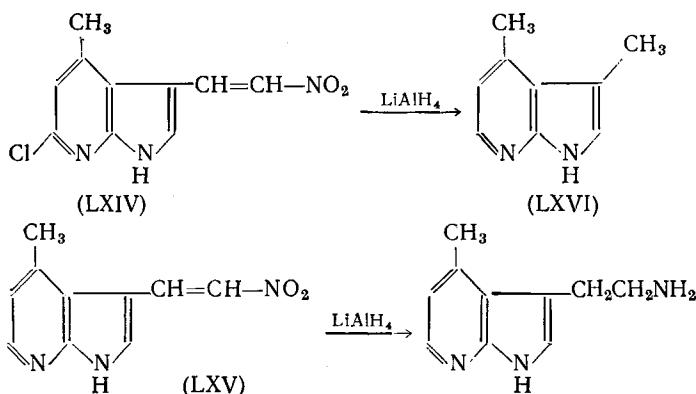


Сопоставление различных методов синтеза позволило показать, что наилучшие результаты для получения 3-аминометилпроизводных дает



восстановление оксимов соответствующих 3-формил-7-азаниндолов цинком в соляной кислоте<sup>140</sup>. Наиболее удобным методом синтеза 3-β-аминоалкил-7-азаниндолов 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 индолины соединениями другие методы синтеза (из 7-азаграминов или 3-хлорметил-7-азаниндолов через нитрилы, цианметилирование азаниндолов с последующим восстановлением, из 3-формил-7-азаниндолов через азлактоны и амиды 7-азанидолил-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-азаниндола (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-азаниндола в 3-циан-7-азаниндол под действием нитропропана, фосфата аммония и уксусного ангидрида<sup>152</sup>. Механизм указанных реакций еще не изучен.

Наилучшим методом для получения 7-азанидолил-3-уксусных кислот оказался синтез из 3-формил-7-азаниндолов через соответствующие азлактоны<sup>66</sup>, для 7-азанидол-3-карбоновой кислоты — из 3-формил-7-азаниндола — через его оксим и 1-ацетил-3-циан-7-азаниндол<sup>146</sup>, для 7-азанидолил-3-акриловых кислот — из 3-формил-7-азаниндолов по реакциям Кневенагеля 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-азаниндолов, а также эфиров 7-азанидолил-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-азаниндолы<sup>145</sup>.

Ацилирование 3-аминоалкил-7-азаниндолов 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 тетрагидро производные<sup>153</sup>.

#### IV. О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЗАИНДОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

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

Интересно отметить, что изучение незамещенных азаниндолов 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 азаниндола наблюдаются конкурентные отношения. Так, например, в опытах с *Neurospora crassa* было установлено, что 7-азаниндол ингибит 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-азаниндол вызывает в эксперименте на мелких лабораторных животных, в противоположность индолу, депрессию центральной нервной системы, аддамию и расслабление гладкой мускулатуры<sup>18</sup>. По ряду других показателей установлено сходство биологического действия индолевых и азаниндольных соединений. Так, например, 7-азаниндолил-3-уксусная кислота оказалась сильным гормоном роста растений<sup>158</sup>, подобным гетероауксину, а левый изомер 12-азадезерпицина<sup>159</sup> проявил резерпиноподобную активность, характерную для природного дезерпиона.

Вместе с тем, как показали исследования С. С. Либерман (в лаборатории ВНИХФИ, руководимой М. Д. Машковским)<sup>66</sup>, между проявлением биологической активности индолевых и азаниндольных соединений в ряде случаев существуют более сложные отношения, чем конкурентная или подобная активность. Так, например, замещенные 3-аминометилпроизводные 7-азаниндола 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-азаниндола с большей длиной аминоалкильной цепи. Таким образом, в ряде случаев замена метиновой группы в положении 7 индолевого ядра на атом азота приводит к появлению новых фармакологических особенностей, резко отличающих азаниндолы от аналогичных производных индола.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. C. W. Kidder, V. C. Dewey, J. Biol. Chem., **179**, 181 (1949).
2. F. Šorm, 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. Škoda, F. Šorm, 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. Šorm, 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. Balagao, 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. Tockeg, 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. Holmes, 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. Stoltze, Arch. Pharm., **293**, 92 (1960).
49. Герм. пат. 547985 (1930); С. А., **26**, 3514 (1932).
50. N. Campbell, E. B. McColl, 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. Суровов, 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. Мапп, 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. Mc Leod, 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. Фриауф, ЖРХО, **45**, 695 (1913).
65. А. Е. Арбузов, В. А. Ротэрмель, ЖХХ, **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); С. А., **45**, 8530 (1951).
69. S. Pietra, G. Taccioni, 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. Vojdělek, 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. A. H. Кост, П. Б. Терентьев, Т. Завада, ДАН, 130, 326 (1960).
86. J. S. Splitter, M. Galvin, J. Org. Chem., 20, 1086 (1955).
87. O. Süs, K. Möller, Lieb. Ann., 593, 91 (1955).
88. O. Süs, K. Möller, Там же, 599, 233 (1956).
89. K. Möller, O. Süs, 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 185492 (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. Johnson, 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. Rapier, 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. Trieb, W. Ott, Lieb. Ann., 615, 137 (1958).
116. B. Frydman, M. E. Despuy, 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. Huttford, J. F. Bennett, 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. Hoffmann, Austral. J. Chem., 18, 353 (1965).
127. Д. А. Бочвар, А. А. Багатуров, А. В. Туткович, 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. Hamka, A. M. Liquor, 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. Coppradt, 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. Buteinant, H. Helmmann, 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. Sargam, 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