

УДК 547.751

## СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ РЕАКЦИЕЙ ФИШЕРА \*

Б. Робинсон

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1434
II. Механизм синтеза индолов реакцией Фишера	1435
III. Катализ в синтезе индолов реакцией Фишера	1443
IV. Различные методы синтеза арилгидразонов	1445
V. Направление индолизации	1446
VI. Исключения и ограничения синтеза индолов по реакции Фишера	1456
VII. Распространение синтеза индолов по реакции Фишера	1468
VIII. Отдельные примеры индолизации по реакции Фишера	1471

### I. ВВЕДЕНИЕ

Со времени опубликования первой обзорной статьи<sup>1</sup> о синтезе индолов по реакции Фишера появилось около полутора сот работ, так или иначе связанных с этой реакцией.

В настоящее время реакцию чаще всего ведут, минуя стадию выделения арилгидразона, помещая эквимольную смесь арилгидразина (или его соли) и альдегида или кетона прямо в условия индолизации. Кроме того, появились примеры синтеза индолов, при которых необходимый гидразин образуется *in situ* или посредством диазотирования с последующим восстановлением соответствующего ариламина<sup>2</sup>, или с помощью кислотного гидролиза соответствующих арилсиднонов<sup>2</sup>.

Как и в первом обзоре<sup>1</sup>, в этой статье придается особое значение исследованиям, относящимся к механизму индолизации, некоторые аспекты которого до сих пор еще не установлены, а также вопросам, касающимся исключений, ограничений, распространения и направления индолизации в тех случаях, где возможно неоднозначное течение реакции. Катализ реакции и возможные методы синтеза арилгидразонов (например, реакция Яппа-Клингемана) также обсуждается, как и ранее<sup>1</sup>.

Мы не пытались составить таблицу всех известных случаев образования индолов с помощью синтеза Фишера, так как это не было целью настоящей статьи. Однако последняя глава включает, наряду с многочисленными примерами, приводимыми в тексте, иллюстрации синтетического разнообразия применения реакции, а также представляет реакцию Фишера как основной синтетический путь получения индолов, даже если некоторые синтезы индолов, такие, как периодатное окисление замещенных 1,2,3,4-тетрагидрохиолинов-3-олов<sup>3-5</sup>, и могут конкурировать с этим методом по выходу или, как было предложено<sup>5</sup>, по легкости получения, но эти реакции ограничены только специфическими случаями.

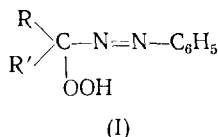
Библиография, приведенная в данном обзоре, охватывает период с 1962 по 1967 г. включительно, но по мере необходимости было использовано несколько сообщений, появившихся до 1962 г.

\* Chem. Rev., 69, 227 (1969), перев. с англ. Н. С. Кочетковой.

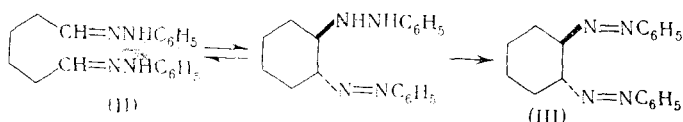
## II. МЕХАНИЗМ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ РЕАКЦИЕЙ ФИШЕРА

### 1. Доказательства гидразон-енгидразинного равновесия (стадия А)

Предположение о том <sup>6</sup>, что в нейтральных неполярных растворителях существует таутомерное равновесие между фенилгидразонами и фенилазоалканами, как было показано ранее <sup>7</sup>, на самом деле обусловлено процессом автоокисления фенилгидразонов до гидроперекисей, имеющих структуру (I) <sup>7, 8</sup> (последние не образуются из соответствующих фенилазоалканов <sup>7</sup>):



Эти результаты подтверждены исследованиями ПМР-спектров <sup>9, 10</sup>, с помощью которых не удалось обнаружить ни азо-, ни энгидразинного таутомера в нейтральных растворах фенилгидразонов. Первоначально считалось <sup>11</sup>, что бис-фенилгидразон адипинового альдегида в растворе (хлороформ — метиловый спирт) таутомерно превращается в 1,6-бис-фенилазогексан, однако, как было показано недавно <sup>12</sup>, продуктом этой реакции является *транс*-1,2-бис-фенилазоциклогексан (III), который образуется в результате кольчато-цепной таутомерии бис-фенилгидразона с последующим окислением циклического таутомера (II):



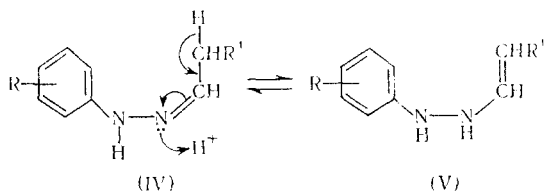
Попытки <sup>12</sup> сконденсировать аналогичным образом две молекулы моногидразона в присутствии молекулярного кислорода оказались неудачными, однако фенилгидразоны альдегидов <sup>13</sup> дают аналогичные продукты (наряду с другими продуктами окисления, зависящими от условий реакции), если в качестве окисляющего агента используют активированную двуокись марганца.

Кажется маловероятным <sup>15</sup>, что промежуточный продукт, окрашенный в вишнево-красный цвет <sup>14</sup>, который образуется при катализируемой трехфтористым бором индолизации фенилгидразона циклогексанона, обусловлен образованием комплекса между катализатором и азотаутомером гидразона. На самом деле в основных, радикальноиницируемых или слабо кислых средах фенилазоалканы превращаются в соответствующие фенилгидразоны, которые являются, вероятно, термодинамически более устойчивой формой <sup>15</sup>. В более сильноокислых средах фенилазоалканы превращаются в индолы, которые могут быть также получены аналогичной обработкой соответствующих фенилгидразонов <sup>15</sup>.

В то время, как вышеописанные неудачи обнаружить таутомерию в фенилгидразонах относятся к исследованиям, проведенным в нейтральных неполярных средах, полярографические исследования, проведенные в более полярной среде (условия, которые приближаются к катализируемой кислотами индолизации по Фишеру) указывают <sup>16</sup> на наличие азо-гидразон-енгидразинной таутомерии для ряда фенилгидразонов альдегидов и кетонов.

При конденсации арилзамещенных хлоргидратов фенилгидразина с рядом ацеталей в горячей уксусной кислоте (в результате которой образуются арилгидразоны *in situ*), было показано<sup>17</sup>, что последующая индолизация, протекающая в этих условиях, происходит легче (показано измерением выходов продукта), если в исходном арилгидразине в четвертом положении находится электронодонорный заместитель, происходит труднее с таким заместителем во втором положении, и не имеет места с изомерными 3-замещенными аналогами. В тех же условиях, при использовании хлоргидрата фенилгидразина и соответствующих ацеталей в случае, если в фенильном ядре, подвергаемом индолизации, содержится электрооакцепторный заместитель, удалось получить индолы только с очень низким выходом<sup>17</sup>.

Эти результаты<sup>17</sup> могут быть объяснены, если предположить, что в относительно мягких условиях индолизации стадией, определяющей скорость реакции, является образование енгидразина (т. е.  $IV \rightleftharpoons V$ , стадия А предложенного механизма индолизации<sup>1</sup>) его образование облегчается подачей электронов из 4- (и менее из 2-) положения ароматического ядра электронодонорными заместителями, которые делают N' более основным (протонирование его может быть, видимо, первоначальной стадией таутомерного превращения), чем соответствующие фенилгидразоны, где такая мезомерная подача электронодонорным заместителем из третьего положения невозможна.

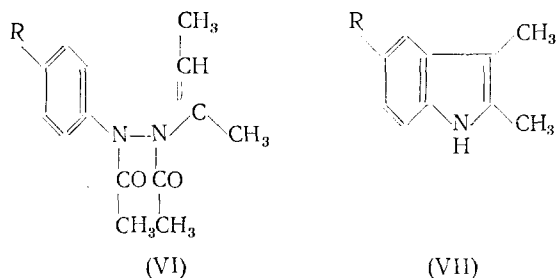


В пользу этого утверждения говорят кинетические исследования<sup>18</sup>, свидетельствующие о том, что в аналогичных условиях 4-метоксифенилгидразон циклогексанона индолизуется во много раз быстрее, чем соответствующий 3-изомер, а также тот факт<sup>19</sup>, что основность трех изомерных метоксифенилгидразинов убывает в порядке  $4 > 2 > 3$ . Однако было высказано предположение<sup>20</sup>, что во многих случаях, когда электрооакцепторные заместители в ароматическом ядре препятствуют индолизации, они также сводят к минимуму и побочные реакции, тогда как электронодонорные заместители, хотя и способствуют индолизации, ускоряют также побочные реакции, и окончательный выход индолов из таких арилгидразинов часто весьма низок. Поэтому выходы индолов в таких реакциях не могут быть отнесены к скоростям индолизации вне зависимости от того, которой из стадий механизма эта скорость определяется.

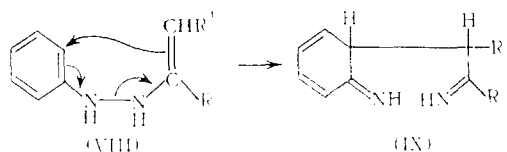
## 2. Образование новой C—C-связи (стадия Б)

В противоположность ранее установившемуся мнению, согласно которому образование индолов (VII,  $R = H, -CH_3$  и  $-OCH_3$ ) из соответствующих блокированных диацетилпроизводных промежуточного енгидразина (VI) протекает путем деацетилирования атома азота для освобождения *p*-электронной пары этого атома, недавно было показано<sup>21, 22</sup>, что 1-ацелиндолы могут быть получены прямой индолизацией по Фишеру смеси N-ацелированных фенилгидразинов и кетонов в горячей уксусной кислоте. Осуществление успешных синтезов 1-ацелиндолов позволяет

предположить<sup>21, 22</sup>, что 1-ацетилиндолы могут быть промежуточными в вышеупомянутом превращении VI в VII: далее они гидролизуются в кислых условиях индолизации, поэтому деацилирование атома азота не является необходимым для образования индола, и *p*-электронная пара азота «едва ли» принимает участие в образовании новой С—С-связи в процессе индолизации:



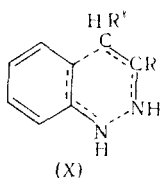
Индолизация 2-, 3- и 4-нитрофенилгидразонов различных кетов дает<sup>23</sup>, за исключением метилэтилкетона, более высокие выходы индольных продуктов из 3-нитрофенилгидразонов, чем из соответствующих 2- или 4-нитрофенилгидразонов. Так как нитрогруппа преимущественно дезактивирует орто- и пара-положения по отношению к электрофильной атаке, делается вывод<sup>23</sup>, что образование новой С—С-связи в процессе индолизации может протекать не посредством интрамолекулярной электрофильной атаки ароматического ядра гидразона в форме его сингидразинного таутомера, как это предполагалось ранее<sup>1</sup>, а путем интрамолекулярной нуклеофильной атаки на этот цикл (VIII—IX).



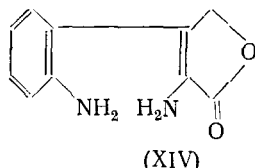
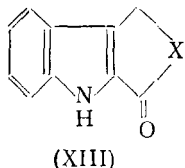
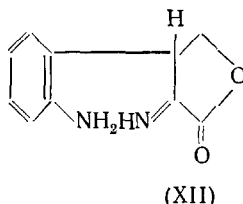
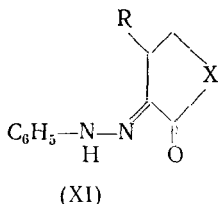
Однако такая нуклеофильная атака на ароматическое ядро неправдоподобна и основывается на двух недоказанных предположениях о том, что эта стадия определяет скорость и что выход индольного продукта прямо пропорционален скорости той стадии реакции, которая определяет скорость всей реакции.

Из вышеприведенных результатов, очевидно, что необходимо провести детальные кинетические исследования синтеза индолов по реакции Фишера в различных условиях для того, чтобы далее исследовать механизм и установить стадию, определяющую скорость реакции (до сих пор еще неизвестную)<sup>24, 25</sup>, что позволило бы, изменяя, условия эксперимента, изменить результат индолизации<sup>17, 24</sup>.

Механизм не каталитической термической индолизации арилгидразонов (см. гл. III, 2), которая, вероятно, не протекает по свободнорадикальному механизму<sup>26</sup>, может включать при образовании новой С—С-связи перегруппировку — «по-*mechanism*»<sup>27, 28</sup>, протекающую через (3,3)-сигматропное перемещение<sup>29</sup> через промежуточную структуру (X), как это происходит в случае орто-кляйзеновской перегруппировки (см. также<sup>30</sup>):



Продукту, образуемому при обработке фенилгидразона  $\alpha$ -оксобутиролактона (XI, R=H, X=O) хлористым водородом в ледяной уксусной кислоте первоначально приписывали структуру (XII) <sup>31, 32</sup>. Позднее было показано <sup>33</sup>, что структура изолированного промежуточного продукта должна быть исправлена и описана формулой (XIV). Обработка 3-фенилгидразонов 1-замещенных пирролидин-2,3-дионов [XI, R=H, X= $=N(CH_2)_2CH_3$ ,  $N(CH_2)_3CH_3$ , N-цикло- $C_6H_{11}$ ,  $NC_6H_5$ ,  $N(CH_2)_2C_6H_5$ ,  $NCH(CH_3)CH_2C_6H_5$ , и  $N(CH_2)_2$ -3,4-( $CH_3O$ ) $_2C_6H_3$ ] хлористым водородом в ледяной уксусной кислоте приводит к соответствующим индолам [XIII, X= $N(CH_2)_2CH_3$ ,  $N(CH_2)_3CH_3$ , N-цикло- $C_6H_{11}$ ,  $NC_6H_5$ ,  $N(CH_2)_2C_6H_5$ ,  $NCH(CH_3)CH_2C_6H_5$ ,  $N(CH_2)_2$ -3,4-( $CH_3O$ ) $_2C_6H_3$ , соответственно]; промежуточные продукты, соответствующие XII или XIV, не были выделены <sup>34</sup>.



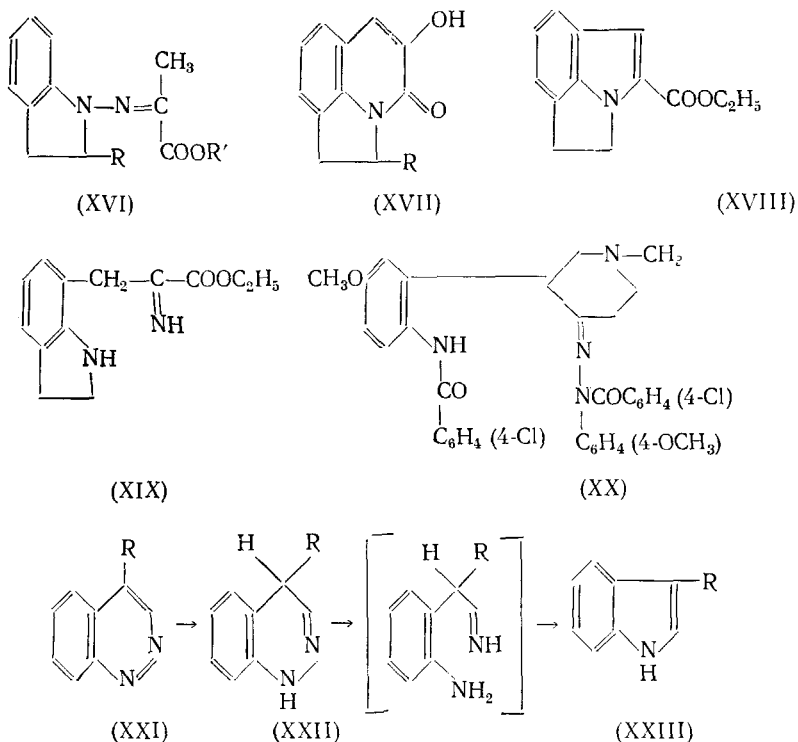
Однако фенилгидразоны ряда 4-бензилпирролидина [XI, R= $CH_2C_6H_5$ , X= $NCH_3$ ,  $NCH(CH_3)_2$ , N-цикло- $C_6H_{11}$  и  $NC_6H_5$ ] дают в аналогичных условиях соединения [XV, R= $CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$  цикло- $C_6H_{11}$  и  $C_6H_5$ , соответственно], которые являются промежуточными продуктами индолизации, образующимися в результате прекращения реакции на стадии отщепления аммиака <sup>35</sup>:



Учитывая полученные результаты, приведенные выше, необходимо пересмотреть строение аналогичных продуктов, которые были выделены <sup>36, 37</sup> в результате катализируемой кислотами перегруппировки арилгидразонов без элиминирования аммиака <sup>33</sup>.

Ранние исследования показали, что продукт, являющийся результатом обработки арилгидразонов (XVI, R=H, R'=C $_2$ H $_5$ ) в условиях индолизации, представляет собой соединение (XVII, R=H), образующееся наряду

с небольшим количеством ожидаемого индола (XVIII). Вещество типа (XVII) образуется предпочтительнее, чем индол благодаря большей легкости циклизации промежуточного соединения (XIX) с участием карбоэтоксигруппы, по сравнению с иминогруппой. Арилгидразоны типа (XVI,  $R=CH_3$  и  $C_6H_5$ ;  $R'=H$  и  $C_2H_5$ )<sup>38</sup> в аналогичных условиях превращались исключительно в соединения типа (XVII,  $R=CH_3$  и  $C_6H_5$  соответственно).



Обработка смеси 1-метил-4-пиперидона и хлоргидрата N-(4-хлорбензил)-4-метоксифенилгидразина кипящей уксусной кислотой приводит<sup>22</sup> к продукту, которому на основании спектров ПМР была приписана структура (XX). Соединение (XX), по-видимому, образуется в результате гидролиза иминогруппы до кетогруппы (XIX) в соответствующем промежуточном аминокиносоединении (XII) и последующей конденсации этой кетогруппы с исходным гидразином.

Далее было изучено<sup>39</sup> восстановительное сужение цикла циннолинов до индолов; общность этой реакции иллюстрируется превращением 4-фенил- и 4-метилциннолина, циннолина и циннолин-4-карбоновой кислоты (XXI,  $R=C_6H_5$ ,  $CH_3$ ,  $H$  и  $COOH$  соответственно) в 3-фенилиндол, скатол и индол (XXIII,  $R=C_6H_5$ ,  $CH_3$  и  $H$  соответственно); в последнем случае происходит декарбосилирование.

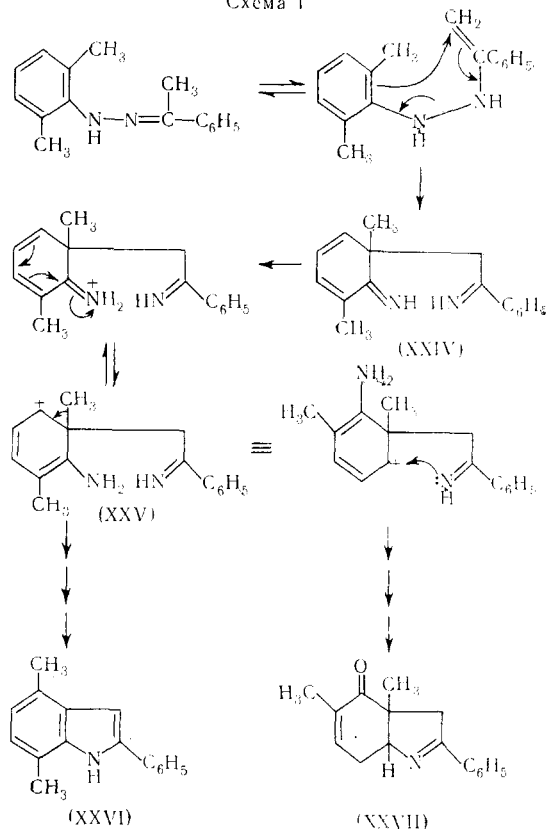
Было показано<sup>39</sup>, что промежуточными продуктами в этих реакциях являются 1,4-дигидроциннолины XXII. Эти данные подтверждают тот факт, что главным направлением реакции, по которому циннолины превращаются в индолы, является разрыв N—N-связи с образованием промежуточных аминокиносоединений, аналогичных аминокиносам при индолизации по Фишеру. Исследование восстановительного сужения цикла 4-[фенил-2-<sup>15</sup>N] циннолина показало<sup>39</sup>, что именно атом азота в положении 2 циннолинового ядра элиминируется в процессе образования индола. Аналогич-

ные аминокимные промежуточные соединения были обнаружены<sup>40</sup> при образовании индолов каталитическим восстановлением 2-нитробензилцианидов.

### 3. Миграция групп в процессе индолизации 2,6-дизамещенных фенилгидразонов

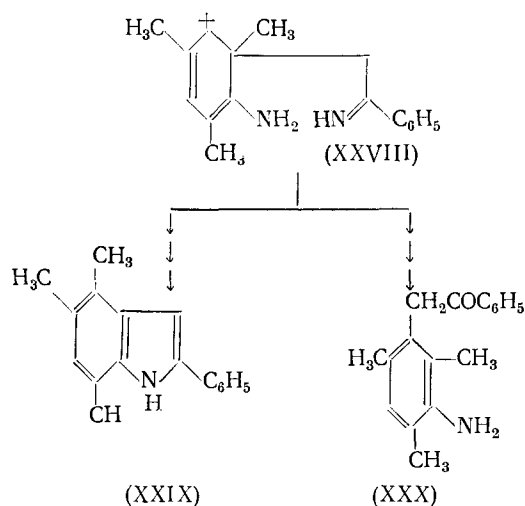
Предложенный ранее механизм образования 4,7-диметил-2-фенилиндола (XXVI) и (XXVII) при обработке 2,6-диметилфенилгидразона ацетофенона безводным хлористым цинком в нитробензоле (схема 1) теперь подтвержден<sup>41</sup> проведением реакции с 2,6-диметил [2-<sup>15</sup>N]-фенилгидразоном ацетофенона. Соединение (XXVII), выделенное из этой реакции, полностью содержит изотоп <sup>15</sup>N, в то время как индольный продукт (XXVI) содержит только следы <sup>15</sup>N, вероятно, обусловленные присутствием необнаруживаемой примеси XXVII<sup>41</sup>.

Схема 1



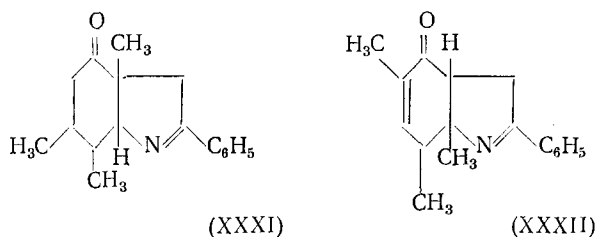
При образовании соединения (XXVI) происходит 1,2-миграция метильной группы, в то время как аналогичная обработка 2,4,6-триметилфенилгидразона циклогексанона приводит к образованию 1,2,3,4-тетрагидро-6,7,8-триметилкарбазола; этот продукт должен образовываться при 1,4-миграции метильной группы (теперь полностью опубликованы детали этой последней работы<sup>42</sup>). Для исследования структурных различий в этих двух гидразонах, являющихся причиной двух различных типов миграций метильных групп, были изучены превращения 2,4,6-триметилфе-

нилгидразона ацетофенона в аналогичных условиях<sup>43</sup>. Из реакционной смеси выделено четыре продукта: мезидин, ацетофенон, (оба, вероятно, образуются при диспропорционировании енгидразинного гаутомера исходного гидразона), 4,5,7-триметил-2-фенилиндол (XXIX), образующийся в результате 1,2-миграции метильной группы в промежуточном продукте (XXVIII), и 3-фенацилмезидин (XXX), образующийся в результате 1,2-или 1,4-миграции фенацилиминогруппы в промежуточном продукте (XXVIII):



Миграция фенацилиминогруппы строго подтверждает предположение<sup>43</sup>, что миграция метильной группы в реакции приводит в конечном счете к соединению (XXIX) и, подобно ранее наблюдавшимся миграциям метильной группы, предшествует образованию гетероциклического кольца в процессе индолизации.

Упомянутый выше 4,5,7-триметил-2-фенилиндол (XXIX) был получен независимо индолизацией 2,4,5-триметилгидразона ацетофенона; побочному продукту этой реакции приписано строение (XXXI) или (XXXII). Сравнением<sup>43</sup> его ИК- и УФ-спектров со спектрами соединения (XXVII). К сожалению, сравнение ПМР-спектра этого побочного продукта с ПМР-спектром соединения (XXVII) не проводилось, хотя в этом случае можно было бы легко сделать выбор между двумя предложенными структурами:



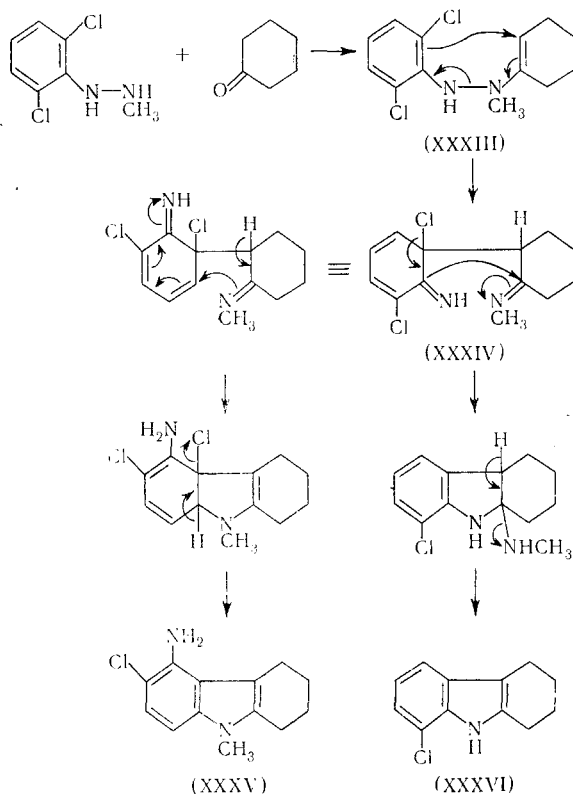
Другой пример миграции метильной группы наблюдается<sup>44</sup> при каталитической индолизации 2-метилфенилгидразона этилового эфира пировиноградной кислоты в полифосфорной кислоте. Образующийся после гидролиза и декарбоксилирования продукт представляет собой смесь 7-метилиндола, образующегося в результате ожидаемой нормальной индолизации, и 4-метилиндола, полученного или в результате 1,2-миграции ме-



тильной группы с последующим образованием новой С—С-связи у С<sub>2</sub>-атома бензольного ядра, или, что менее вероятно, 1,4-миграции метильной группы с последующим образованием новой С—С-связи у С<sub>6</sub>-атома бензольного ядра. Интересно, что в этой реакции осуществляется миграция метильной группы, хотя исходный гидразон имеет незамещенное второе положение. Этот факт говорит о том, что такая миграция не ограничивается 2,6-дизамещенными фенилгидразонами, как предполагали ранее.

Ранние попытки <sup>45</sup> выделить в реакциях вышеописанного типа промежуточные продукты, аналогичные **XXIV** или **XXV**, в виде аддуктов Дильса-Альдера, оказались неудачными, вероятно, вследствие их более быстрого превращения в условиях реакции в соответствующие индолы. Были предприняты дальнейшие попытки выделить такие промежуточные продукты <sup>46</sup> конденсацией циклогексанона с 2,6-дихлор-N'-метилфенилгидразином при комнатной температуре. Поскольку было показано, что энгидразинный таутомер арилгидразонов легко индолизует в очень мягких условиях, можно было надеяться в этом случае получить энгидразин /XXXIII/ в таких условиях, при которых появляющийся очень неустойчивый промежуточный продукт /XXXIV/ будет затем изолирован. Однако установлено, что даже в процессе первоначальной конденсации наступает самопроизвольная индолизация: из реакционной смеси выпадает хлоргидрат метиламина и остается только смесь 8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола /XXXVI/ и 5-амино-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-9-метилкарбазола /XXXV/; образующихся, вероятно по схеме 2.

Схема 2



Предполагается <sup>46</sup>, что легко окисляемое вещество, находящееся в реакционной смеси, восстановительно удаляет аллильный атом хлора в соединении (XXXIV), приводя в итоге к соединению (XXXVI), образование которого аналогично образованию 7-хлориндолов из 2,6-дихлорфенилгидразонов в более жестких каталитических условиях. В последнем случае допускают <sup>47</sup>, что следы воды в реакционной смеси (за счет образования комплекса кислоты с катализатором — хлористым оловом) или енгидразинный таутомер арилгидразона могут действовать как источник водорода.

Аналогичная конденсация хлоргидрата 2,6,N'-триметилфенилгидразина и циклогексанона в кипящем бензоле, также оказавшаяся неудачной для получения желаемого промежуточного соединения, привела <sup>48</sup> к выделению 1,2,3,4-тетрагидро-8-метилкарбазола наряду с водой и хлористым аммонием. Эта реакция может также протекать при комнатной температуре, если использовать гидразин в виде основания, хотя в этом случае выходы индольного продукта ниже <sup>48</sup>. В итоге, ни в одной из этих реакций не было обнаружено элиминирования метильной группы <sup>48</sup>.

### III. КАТАЛИЗАТОРЫ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ ПО ФИШЕРУ

#### 1. Новые катализаторы

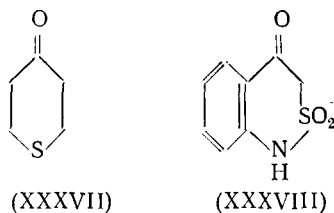
При использовании эфиров полифосфорной кислоты в качестве люиновых кислотных катализаторов в различных реакциях найдено <sup>49, 50</sup>, что применение этого катализатора в кипящем хлороформе обычно приводит к превращению фенилгидразонов циклических и ациклических кетонов в индолы с хорошим выходом. Этот катализатор применяли также для достижения высоких выходов 3-замещенных индолов из фенилгидразонов альдегидов, индолизация которых с другими катализаторами обычно приводит к низким выходам ожидаемых продуктов. Если, как было показано <sup>49, 50</sup>, температуру реакции поднять до 150° и применить этот катализатор, индолизация фенилгидразона циклогексанона дает 4а-этил-1,2,3,4-тетрагидро-4аН-карбазол, который получается 4а-этилированием первоначально образующегося 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола эфиром полифосфорной кислоты при высокой температуре.

#### 2. Сравнение катализаторов в особых случаях индолизации

Выход продуктов, а часто также успех или неуспех индолизации по реакции Фишера зависит в большой степени от выбора катализатора и условий реакции. Исследована относительная эффективность соляной кислоты, хлористого водорода, трехфтористого бора, полифосфорной кислоты, полухлористой меди и различных количеств хлористого цинка в катализируемой индолизации 4-хлорфенилгидразона ацетона <sup>51</sup>. Наибольший выход 5-хлор-2-метилиндола был получен при использовании хлористого цинка, взятого в равных весовых количествах с гидразоном, в кипящем кумоле. За исключением 4-метокси- и 4-нитрофенилгидразонов, многие другие 4-замещенные фенилгидразоны ацетона (например, 4-фтор-, хлор-, бром- и метилфенилгидразоны) и сам фенилгидразон индолизуются в этих условиях с высокими выходами <sup>52</sup>.

Тот факт <sup>53</sup>, что попытка использовать эфират трехфтористого бора или полифосфорную кислоту в качестве катализаторов индолизации 4-бромфенилгидразона ацетона в обоих случаях не привела к получению ожидаемого индольного продукта, подтверждается ранее приведенными сравнительными исследованиями. Однако обработка 4-хлорфенилгидра-

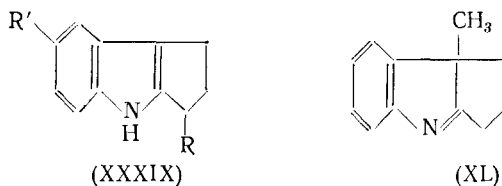
зона ацетона полифосфорной кислотой приводит к образованию с низким выходом продукта, предположительно 2,2'-диметил-5,5'-дииндолила<sup>51</sup>. Были опубликованы<sup>54</sup> дальнейшие исследования по сравнительной эффективности катализаторов индолизации по Фишеру. Известны также другие менее детальные примеры сравнительных каталитических исследований фишеровской индолизации. Например, обработка 4-нитрофенилгидразона кетона (XXXVII) ледяной уксусной кислотой не вызывает индолизации, в то время как реакция успешно проходит, если в качестве катализатора использовать концентрированную соляную кислоту<sup>55</sup>, но, с другой стороны, попытка индолизации фенилгидразона кетона (XXXVIII) с использованием соляной кислоты привела только к гидролизу гидразона; ожидаемую индолизацию удалось осуществить, применив полифосфорную кислоту<sup>56</sup>:



В настоящее время обычно возможен лишь эмпирический подход к выбору катализатора индолизации по Фишеру<sup>57</sup>, хотя появился ряд работ<sup>44, 53-62</sup> о том, что в тех случаях, когда требуется включить в индолизацию метильную группу кетона, эффективным катализатором является полифосфорная кислота, а другие катализаторы оказываются часто непригодными (см. также раздел V, 1).

### 3. Некаталитическая термическая индолизация арилгидразонов

Использование некаталитического способа индолизации, предложенного в 1957 г.<sup>63</sup>, было далее распространено<sup>26</sup> на получение индолов из арилгидразонов в тех случаях, когда, вследствие чувствительности их к кислотам, трудно или невозможно получить индолы при использовании кислых катализаторов. Например, фенил- и 4-метилфенилгидразоны циклопентанона в кипящем диэтиленгликоле превращаются с выходами 78 и 56% в соответствующие индолы (XXXIX, R=H, R'=H и CH<sub>3</sub> соответственно); фенилгидразон 2-метилциклопентанона аналогично дает смесь (XXXIX, R=CH<sub>3</sub>, R'=H) и (XL, R=H), в соотношении приблизительно 1 : 5<sup>26</sup>. Однако в противоположность этой последней реакции, 4-бензилоксифенилгидразон 2-метилциклопентанона в кипящем моноэтиленгликоле приводит к образованию (XXXIX, R=CH<sub>3</sub>, R'=OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) с 52%-ным выходом, но из реакционной смеси не было выделено соответствующего 3Н-индола (XL, R=OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>64</sup>. Попытки применить этот способ к индолизации N-метилфенилгидразона 2-фенилциклопентен-2-она-1 оказались неудачными<sup>26</sup>.



Пиридил- и пиримидилгидразоны также успешно были индолизированы<sup>26, 65</sup> в этих условиях (см. раздел VI, 2, а).

Тот факт, что при термической индолизации смесей фенилгидразона циклопентанона и 4-метилфенилгидразона циклогексанона, фенилгидразона циклогексанона и 4-метилфенилгидразона метилэтилкетона не обнаружены даже следы продуктов перекрестной реакции означает<sup>26</sup>, что термическая индолизация в данном случае не протекает по свободно-радикальному механизму (см. также раздел II, 2).

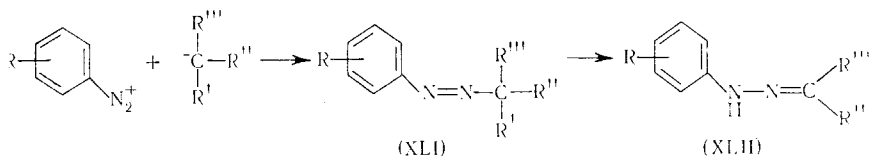
Первый пример некаталитической индолизации при комнатной температуре был описан в работе<sup>46</sup>, хотя там в реакции участвовал не сам арилгидразон, а енгидразинный таутомер, образующийся *in situ* из циклогексанона и N'-метил-2,6-дихлорфенилгидразиона (см. раздел II, 3).

#### IV. РАЗЛИЧНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА АРИЛГИДРАЗОНОВ

##### 1. Реакции Яппа — Клингемана

Реакция между катионом арилдiazония и активированной метинной группой приводит к промежуточному азосоединению (XLI), которое затем образует гидразон (XLII) в результате отщепления одного из углеродсодержащих заместителей. В ряде случаев удалось выделить промежуточные азосоединения<sup>66–69</sup>; в работе<sup>44</sup> было показано, что некоторые соединения, первоначально рассматривавшиеся как гидразоны, являются в действительности промежуточными азосоединениями. Промежуточные продукты из реакции Яппа-Клингемана образуют соответствующие гидразоны при нагревании в щелочных<sup>70, 71</sup> или слабых кислых средах<sup>44, 71, 72</sup>; в более кислой среде<sup>44</sup> возможна самопроизвольная индолизация этих гидразонов.

В некоторых случаях реакция Яппа-Клингемана приводит к смеси обоих этих веществ — азосоединения и гидразона, которая легко разделяется, так как первое растворимо, а второе — нерастворимо в петролейном эфире<sup>44</sup>.

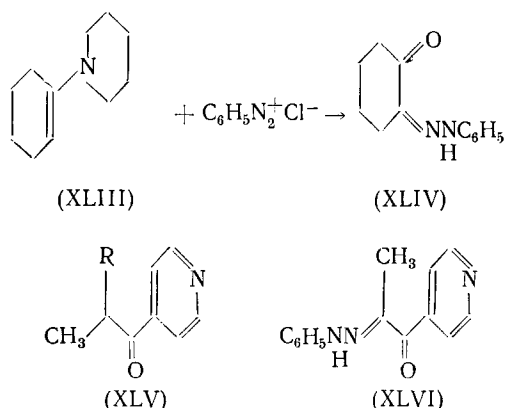


В слабо основных средах эквимольное соотношение 1,3-дикетон и солей фенилдiazония приводит к соответствующему фенилгидразону, в то время как в сильно основных средах аналогичная реакция между солями фенилдiazония и 1,3-дифенилпропандионом-1,3 приводит к смеси бис-фенилазосоединения, фенилгидразона, формазана и не вступившего в реакцию дикетона<sup>73</sup>.

##### 2. Взаимодействие енамина с катионом diaзония

Реакцию Яппа — Клингемана обычно используют для получения моноарилгидразонов 1,2-дикетон из соответствующей соли diaзония и 1-формил или 1-алкоксикарбонилзамещенных кетон, с последующим элиминированием формил- или карбоксилалкилгруппы соответственно. В по-

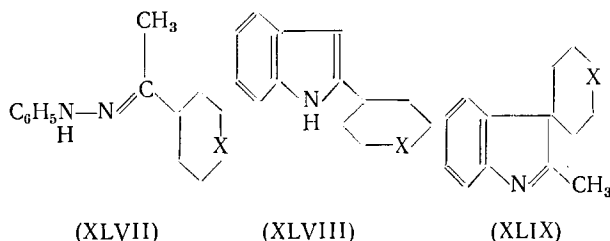
следнее время появились другие методы синтеза таких арилгидразонов<sup>74</sup>. Например, N-пиперидиниленамин циклогексанона (XLIII) с хлоридом фенилдиазония дает монофенилгидразон циклогександиона-1,2 (XLIV) с 75%-ным выходом. При взаимодействии пирролидинового енамина кетона (XLV, R=H) с хлористым фенилдиазонием, получен монофенилгидразон XLVI с 50%-ным выходом<sup>75</sup>, в то время как по реакции Яппа-Клингемана между хлоридом фенилдиазония и (XLV, R=COOCH<sub>3</sub>) желаемый продукт получить не удалось<sup>76</sup>:



## V. НАПРАВЛЕНИЕ ИНДОЛИЗАЦИИ

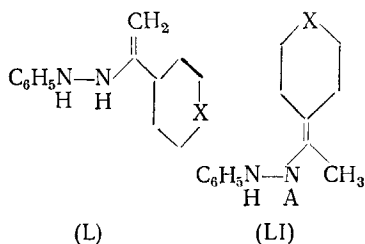
### 1. Индолизация арилгидразонов метилалкилкетонов

В противоположность тому, что следовало на основании полученных ранее результатов<sup>1</sup>, индолизация фенилгидразона метил-(1-метил-4-пиперидил)кетона (XLVII, X=NCH<sub>3</sub>) и фенилгидразона метилциклогексилкетона (XLVII, X=CH<sub>2</sub>) с применением полифосфорной кислоты в качестве катализатора приводит преимущественно к образованию 2-замещенных индолов (XLVIII, X=NCH<sub>3</sub> и CH<sub>2</sub> соответственно), в то время как применение хлористого цинка или уксусной кислоты как катализаторов в подобных процессах индолизации позволяет получать<sup>77</sup> только соответствующие 3Н-индолы (XLIX, X=NCH<sub>3</sub> и CH<sub>2</sub> соответственно), как было предсказано в предыдущем обзоре<sup>1</sup>:



Рассмотрение с точки зрения стерической стабилизации, а также стабилизации за счет полиалкильного замещения двух возможных энгидразинных производных в этих реакциях привело к предположению<sup>77</sup>, что в то время как со слабыми кислотами (например, при действии протонов

полифосфорной кислоты) более стабильны промежуточные энгидразины (L,  $X = NCH_3$  и  $CH_2$ ), которые в итоге приводят к соединению (XLVIII,  $X = NCH_3$  и  $CH_2$ ), то с такими кислотами, как хлористый цинк и уксусная кислота, более стабильными оказываются промежуточные энгидразины (LI,  $X = NCH_3$  и  $CH_2$ ;  $A = ZnCl_2$  и  $COCH_3$  соответственно):



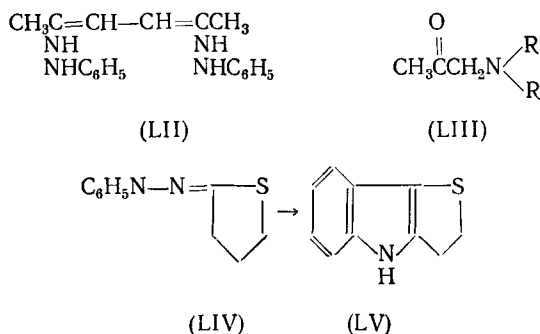
Поэтому при попытке предсказать направление индолизации арилгидразонов кетонов необходимо учитывать различную пространственную затрудненность двух возможных промежуточных энгидразинов и стабилизацию, вызываемую полиалкильным замещением  $C=C$ -связи в энгидразинном таутомере <sup>77</sup>.

Дальнейшим подтверждением этих соображений <sup>77</sup> является тот факт <sup>78</sup>, что катализ полифосфорной кислотой делает предпочтительным образование энгидразина по метильной группе, чего, конечно, не следовало бы ожидать при рассмотрении относительной стабилизации сопряжения в двух возможных промежуточных продуктах. Если полифосфорная кислота катализирует индолизацию фенол- и 4-метилфенолгидразонов бензилметилкетона преимущественно до 2-бензил- и 2-бензил-5-метилиндола соответственно, то хлористый цинк, трехфтористый бор и хлористый водород в уксусной кислоте направляет эти реакции в сторону образования 2-метил-3-фенил- и 2,5-диметил-3-фенилиндола соответственно <sup>78</sup>. Из вышесказанного следует, что полифосфорная кислота способствует индолизации по метильной группе арилгидразонов метилалкилкетонов.

Известны, однако, и другие факторы, управляющие направлением индолизации арилгидразонов метилалкилкетонов. Термическая индолизация *бис*-фенилгидразона гександиона-2,5, как и ожидалось, приводит к образованию <sup>79</sup> только 2,2'-диметил-3,3'-дииндолила, так как *бис*-энгидразин, ведущий к этому продукту, является полностью сопряженной системой (LII), в то время как аналогичные промежуточные продукты, которые приводили бы к двум другим возможным изомерным продуктам, существовали бы как две несопряженные моноэнгидразинные системы и были бы поэтому менее вероятны. Уксусная кислота, катализирующая индолизацию *N*-бензил- и 4-хлорбензилфенилгидразонов кетонов [LIII,  $R = CH_3$  и  $C_2H_5$ ;  $R + R = (CH_2)_2$  и  $(CH_2)_2O$  ( $CH_2$ )<sub>2</sub>], приводит, как и следовало ожидать, к образованию <sup>80</sup> только соответствующих 3-алкиламино-2-метилиндолов, так как образование энгидразина по метиленовой группе более предпочтительно, поскольку включает в сопряжение *p*-электронную пару атома азота кетонной части молекулы с энгидразинной системой.

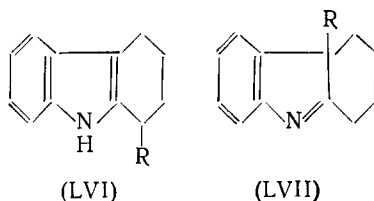
Единственным исключением из ранее приведенных обобщений <sup>1</sup> о том, что индолизация арилгидразонов метилалкилкетонов приводит исключительно к образованию 3-алкил-2-метилиндолов, было то наблюдение, что индолизация фенолгидразона метилэтилкетона дает, наряду с 2,3-диметилиндолом в качестве главного продукта, небольшие количества 2-этилинола. Последний может быть получен в качестве единственного

продукта при индолизации LIV в LV и последующим десульфированием никелем Ренея<sup>20</sup>:



## 2. Индолизация арилгидразонов 2-замещенных циклогексанонов

Термическая индолизация фенилгидразонов 2-фенил- и 2-алкилциклогексанонов приводит к смеси 1,2,3,4-тетрагидрокарбазолов (LVI, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> или алкил) и 1,2,3,4-тетрагидро-4aH-карбазолов (LVII, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> или алкил), причем относительное количество LVI понижается с увеличением размера R<sup>50</sup>; относительные выходы LVI и LVII позднее<sup>77</sup> коррелировались с величиной относительного A<sup>1,2</sup> напряжения в соответствующих парах промежуточных энгидразинов:

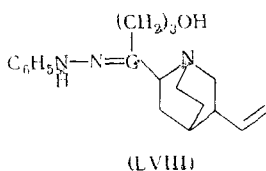


Аналогично, фенилгидразон 2-(2-цианэтил)циклогексана индолизуется<sup>81</sup> 20%-ной серной кислотой, образуя оба продукта [LVI, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN] и [LVII, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN] с относительным выходом 25:9, который соответствует порядку, ожидаемому на основании предыдущих исследований по индолизации фенилгидразонов 2-алкилциклогексанонов с применением серной кислоты как катализатора<sup>1</sup> (см. также раздел VI, 3, в). Однако при использовании в качестве катализатора 98—100%-ной муравьиной кислоты индолизация фенилгидразона 2-этилциклогексана приводит главным образом к образованию 4a-этил-1,2,3,4-тетрагидро-4aH-карбазолу, хотя он и был выделен только с небольшим выходом, так как в условиях реакции реагирует с муравьиной кислотой, давая 4a-этил-9-формил-1,2,3,4,4a,9a-гексагидрокарбазол<sup>82</sup>. УФ-спектры полученного продукта указывают также на образование небольшого количества 1-этил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола<sup>82</sup>.

## 3. Индолизация арилгидразонов асимметрических ациклических кетонов

Имеются другие примеры, в которых индолизация фенилгидразонов метил-*n*-алкил<sup>81</sup>- и метил-*втор.*-алкилкетон<sup>81, 83</sup> приводит исключительно к соответствующим 2-метилиндолам и 2-метил-3H-индолам, что хорошо согласуется с ранее приведенными данными<sup>1</sup> (см. также V, 1).

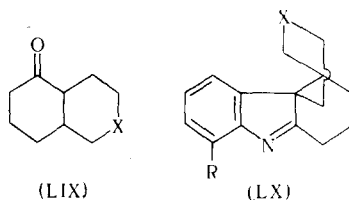
Фенилгидразон 3-оксипропил-5-винил-2-хинуклидилкетона (LVIII) дает при индолизации (+)-цинхонамин<sup>84</sup>.



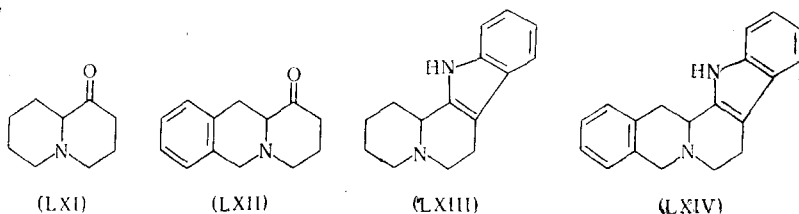
Однако не было сделано никаких попыток выделить соответствующий 3Н-индол, образование которого следовало бы ожидать в этой реакции (ср.<sup>1</sup>).

#### 4. Образование энгидразина в направлении сочленения колец

Катализируемая уксусной кислотой индолизация фенил- и 2-метоксифенилгидразонов (LXI, X=CH<sub>2</sub>) (*транс*-изомер) и фенилгидразона (LIX, X=NC(=O)CH<sub>3</sub>) (вероятно, *транс*-изомер) происходит в каждом случае в направлении сочленения колец, приводя к образованию 3Н-индолов (LX, R=H, X=CH<sub>2</sub>; R=OCH<sub>3</sub>, X=CH<sub>2</sub>; R=H, X=NC(=O)CH<sub>3</sub> соответственно)<sup>85</sup>.



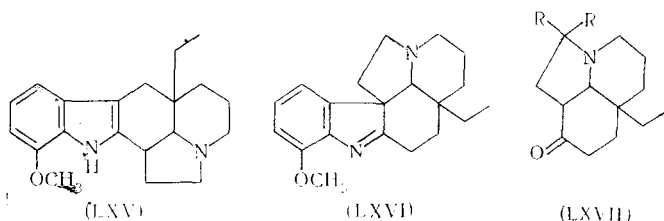
Однако катализируемая хлористым водородом индолизация фенилгидразонов обоих (+) и (—) изомеров LXI и LXII дает<sup>86</sup> только LXIII и LXIV соответственно (см. также<sup>87</sup>); в каждом случае образуются оптически активный изомер и рацемат [соединение (—)-LXIII было выделено<sup>88</sup> из природных источников, но оптическое вращение природного основания заметно меньше, чем оптическое вращение синтетического соединения<sup>86</sup>.] По-видимому, следует предположить, что природное основание может частично рацемизоваться; это может быть причиной различия между приводимыми<sup>86, 88</sup> температурами плавления природного и синтетического соединений. Оба вещества (LXIII) и (LXIV) образуются при индолизации после образования энгидразина не по месту сочленения циклов, хотя образование энгидразина по месту сочленения циклов, которое в итоге должно привести к образованию соответствующих 3Н-индолов, должно было бы быть предпочтительным направлением этой таутомерии, так как она включала бы третичный атом углерода, а не вторичный, и могла бы также включать в сопряжение *p*-электронную пару атома азота, находящуюся в месте сочленения циклов (см. также V, 1). Это последнее направление таутомерии в известной степени должно иметь место, так как оба вещества (LXIII) и (LIV) образуются частично в виде рацематов.





Однако, возможно, что наличие терминального атома азота в такого рода энгидразинных системах очень сильно тормозит интрамолекулярную электрофильную атаку, которая ведет к образованию новой С—С-связи по сравнению с аналогичными перегруппировками в альтернативных таутомерах, образование которых хотя и менее предпочтительно, может в итоге привести к **LXIII** и **LXIV**. С ациклическими аналогами имеет место исключительно индолизация, следующая за энгидразинной таутомерией по направлению к атому азота<sup>80</sup>, хотя во всех случаях столь хорошо изученная индолизация в альтернативном направлении должна происходить по метильной группе, чего не происходит в большинстве случаев (см. раздел V, 1).

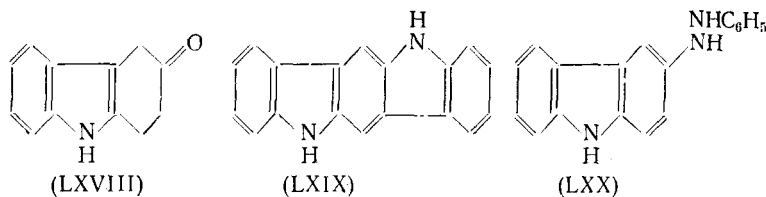
Оба вещества — индол (**LXV**)<sup>89</sup> и 3Н-индол (**LXVI**)<sup>90, 91</sup> — получают индолизацией 2-метоксифенилгидразона (**LXVII**, R=H) в уксусной кислоте, хотя фенилгидразон (**LXVII**, R+R=0) приводит<sup>92</sup> в аналогичных условиях к образованию только соответствующего индольного продукта. В этом случае образование энгидразина по направлению к месту сочленения циклов (которое в итоге должно привести к 3Н-индолу) должно давать шестичленный цикл, содержащий три тригональных атома, что приводит к одному из соответствующих таутомеров (**LXVII**, R=H)<sup>92</sup>.



### 5. Индолизация бис-фенилгидразонов циклогександионов-1,4

В этой реакции были выделены различные продукты, природа которых зависит от применяемого катализатора и условий реакции.

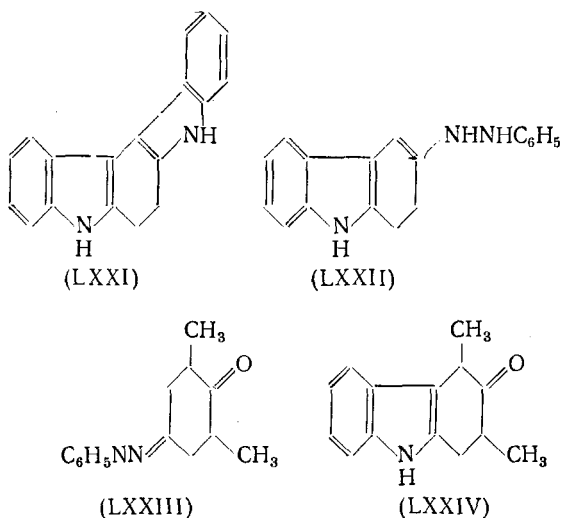
При действии 50%-ной серной кислоты при 100° фракционной вакуумной возгонкой реакционной смеси были выделены и 1,2,3,4-тетрагидро-3-оксо-карбазол (**LXVIII**) и индоло(3,2-*b*)карбазол (**LXIX**)<sup>93</sup>. При использовании смеси ледяной уксусной кислоты концентрированной серной кислотой образуются **LXIX** и 3-фенилгидразинокарбазол (**LXX**)<sup>94</sup>; разбавленный этанольный раствор серной кислоты при 80° приводит к **LXX** 3-оксикарбазолу и соединению C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> неизвестной структуры<sup>95</sup>; наконец, более концентрированный водный раствор серной кислоты дает **LXIX**<sup>95</sup>.



Ни в одном случае не образовывались ни индоло-[2,3-*b*] карбазол, ни предшествующее ему производное (**LXIX**), которое могло быть результатом бис-индолизации, альтернативной той, которая приводит к **LXXI**;

в этих реакциях, вероятно, из-за пространственного взаимодействия двух терминальных бензойных ядер в **LXXI**, промежуточное соединение (**LXXII**), необходимое для его образования, предпочтительно подвергается ароматизации до **LXX**<sup>94</sup>.

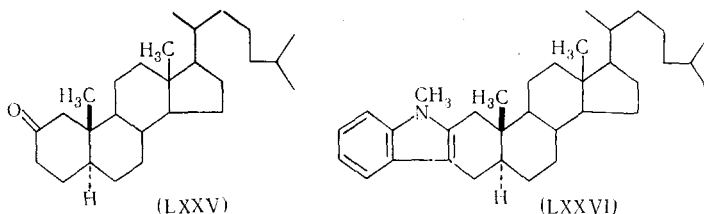
Соединение (**LXVIII**) и 3-оксикарбазол, очевидно, являются результатом индолизации одной половины гидразона и гидролитического расщепления другой с последующим дегидрированием в последнем случае. Все попытки<sup>93</sup> получить монофенилгидразон циклогексантиона-1,4, в котором имеется только одно возможное направление индолизации, оказались неудачными. Однако монофенилгидразон 3,5-диметилциклогексантиона-1,4 (**LXXIII**) был получен<sup>95</sup> и успешно превращен в ожидаемый 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диметил-3-оксокарбазол (**LXXIV**):



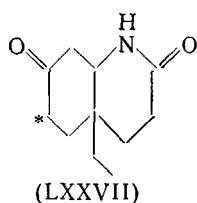
## 6. Индолизация арилгидразонов кетостероидов

### а. Арилгидразоны 2-кетостероидов

Индолизация смеси 5 $\alpha$ -холестанона-2 (**LXXV**) и N-метилфенилгидразина дает продукт, которому была приписана<sup>96</sup> формула (**LXXVI**), так как известно<sup>97</sup>, что **LXXV** образует исключительно  $\Delta^2$ -енол, а потому образование енгидразина должно происходить в том же направлении. Аналогично, индолизация фенилгидразонов *цис* и *транс*-изомеров кетона (**LXXVII**) привела к образованию<sup>92</sup>, как показали масс-спектрометрические исследования, только линейного изомерного индольного продукта, образующегося при индолизации по атому углерода, помеченному звездочкой.

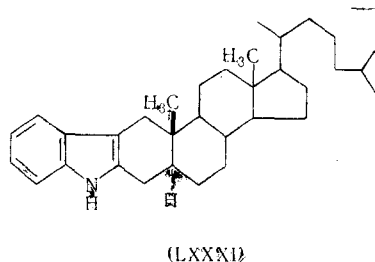
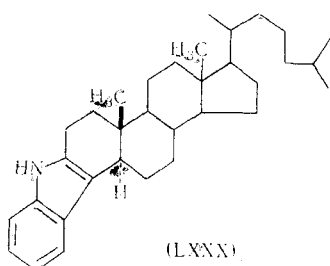
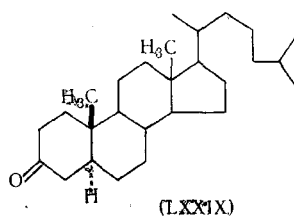
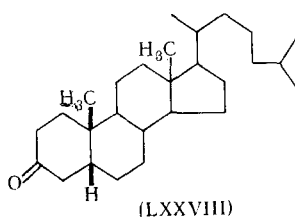


Этого следовало ожидать, поскольку энолизация 10-метил-*цис*-2-декалона протекает по направлению к  $C_3$ <sup>91</sup>.

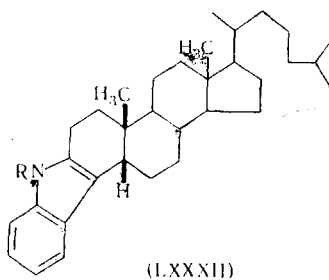


### 6. Арилгидразоны 3-кетостероидов

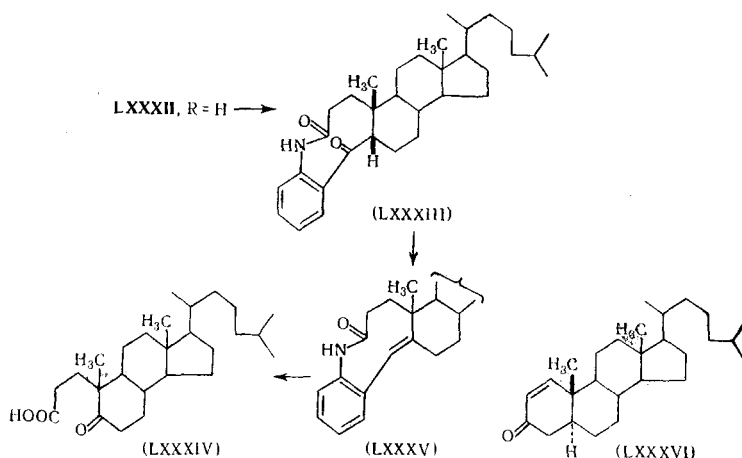
3-Кетостероиды впервые были введены в реакцию с фенилгидразином в условиях фишеровской индолизации в 1908 г.<sup>66</sup>; 5 $\beta$ -холестанон-3 (LXXVIII) и фенилгидразин кипятили в ледяной уксусной кислоте, однако индольная природа продукта реакции была выяснена только в следующем году<sup>98</sup>. Позднее<sup>67</sup> в эту реакцию был введен и 5 $\alpha$ -холестанон-3 (LXXIX), продукту реакции была приписана формула (LXXX):



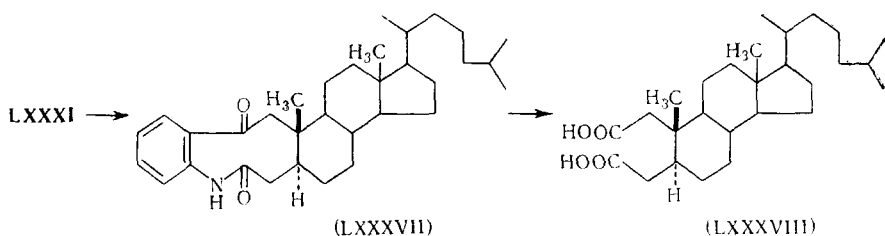
Эта структура была подтверждена измерениями поверхностного натяжения; образование линейного изомера (LXXXI) представлялось маловероятным на основании общих представлений, существовавших в то время<sup>67</sup>. Однако этому продукту позднее<sup>99</sup> была приписана формула (LXXXI), а структура (LXXXII, R=H) — продукту, образующемуся при реакции 5 $\beta$ -холестанона-3 (LXXVIII) с фенилгидразином в ледяной уксусной кислоте<sup>68, 98</sup> (т. е. LXXX с H-5 $\beta$  вместо  $\alpha$ ).



В настоящее время<sup>90</sup> для продукта индолизации фенолгидразона  $5\beta$ -холестанона-3 (LXXXII, R=H) подтверждена ее эзонолизом с образованием LXXXIII, восстановление которого натрий-боргидридом сопровождается самопроизвольной дегидратацией с образованием LXXXV; последнее при озонлизе с последующим щелочным гидролизом дает известное соединение ((LXXXIV)). Аналогичный вывод был сделан ранее<sup>96</sup> на основании того, что полученный индолизацией N-метилфенолгидразона  $5\beta$ -холестанона-3 (LXXXVIII) продукт имеет структуру (LXXXII, R=CH<sub>3</sub>), так как было найдено, что это соединение является C-5 эпимером соединения, полученного каталитической гидрогенизацией продукта индолизации N-метилфенолгидразона  $5\alpha$ - $\Delta^1$ -холестанона-3 (LXXXVI), которая может протекать только по C<sub>4</sub> атому стероидного ядра.

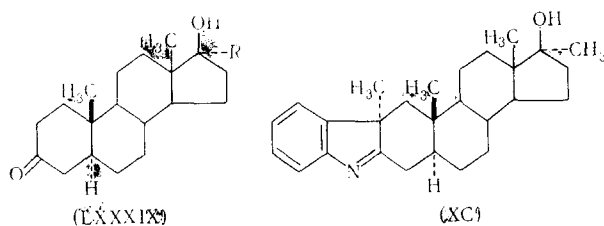


Продукт, полученный индолизацией фенолгидразона  $5\alpha$ -холестанона-3 (LXXIX), имеет структуру (LXXXI), что было доказано<sup>90</sup> его озонлизом до (LXXXVII); окисление последнего перекисью водорода с последующим гидролизом приводит к образованию известной дикарбоновой кислоты (LXXXVIII). Вышеприведенные результаты хорошо согласуются с механизмом индолизации по Фишеру<sup>1</sup> и направлением енолизации  $5\alpha$ -и  $5\beta$ -холестанонов-3<sup>100</sup>:



Продуктам индолизации 4-метокси- и 4-нитрофенолгидразонов андростанола-17 $\beta$ -она-3 (LXXXIX, R=H) и 4-бензилокси- и 4-бензоилоксифенолгидразонов 17 $\alpha$ -метиландостанола-17 $\beta$ -она-3 (LXXXIX, R=CH<sub>3</sub>) с использованием уксусной кислоты как катализатора (реакция в трех случаях также сопровождается 17 $\beta$ -ОН ацилированием) без ссылок на какую-либо экспериментальную или теоретическую проверку было приписано

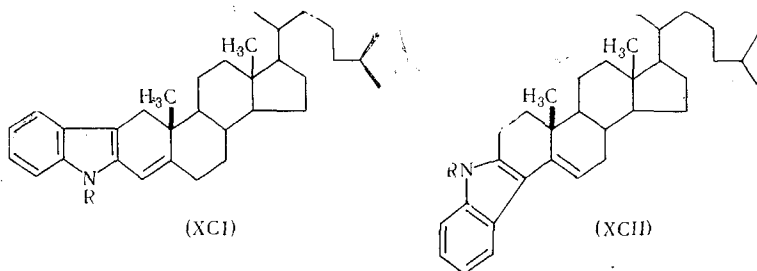
но строение линейного изомера, образующегося при индолизации по С-2 атому стероидного ядра<sup>101</sup>. Аналогично<sup>104</sup> продукту, образующемуся при индолизации фенолгидразона 2 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -диметилаандростанола-17 $\beta$ -она-3, произвольно была приписана структура (XC) (3Н-индол), хотя данные УФ-спектроскопии позволили бы легко отличить его от возможного соответствующего ангулярного изомера (индол), образующегося при индолизации по С-4 атому стероидного ядра.



Эти структуры, однако, хорошо согласуются с приведенными выше результатами<sup>90</sup> по индолизации фенолгидразонов (LXXVIII) и (LXXIX) и известным направлением енолизации 3-кетостероидов<sup>100</sup>.

#### в. Арилгидразоны $\Delta^4$ -3-кетостероидов

В отличие от более простых арилгидразонов 1,2-ненасыщенных кетон, попытка индолизации которых оказалась неудачной<sup>1</sup>, индолизация фенолгидразона  $\Delta^4$ -холестенона-3 приводит к образованию продукта, которому без доказательства была приписана<sup>102</sup> формула (XCI, R=H). Однако аналогичная реакция соответствующего N-метилфенолгидразона<sup>96</sup> дает соединение, которое при каталитической гидрогенизации превращается в смесь двух С-5 эпимеров, один из которых идентичен продукту, полученному индолизацией N-метилфенолгидразона 5 $\beta$ -холестанона-3, имеющему, как известно<sup>90, 96</sup>, структуру (LXXXII, R=CH<sub>3</sub>). Таким образом, строение соединения, образующегося при индолизации N-метилфенолгидразона  $\Delta^4$ -холестенона-3 описывается структурой (XCII, R=CH<sub>3</sub>), а не возможной альтернативной структурой (XCI, R=CH<sub>3</sub>), и, следовательно, структура (XCI, R=H), приписанная<sup>102</sup> продукту, полученному из соответствующего фенолгидразона, должна, по аналогии, быть исправлена на (XCII, R=H)<sup>96</sup>. С этим рассуждением хорошо согласуется также факт, что  $\Delta^4$ -холестенон-3 енолизуется по С-6:



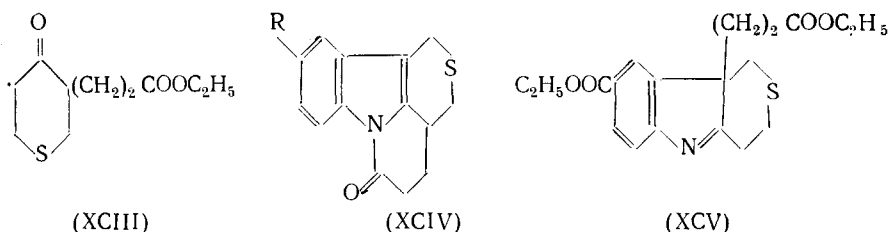
#### 7. Индолизация 3-пиридилгидразонов

В соответствии с полученными ранее результатами об индолизации 3-пиридилгидразонов<sup>1</sup> из 3-(3-пиридилгидразона) и 3-(3-пиридилгидразон-1-окси) пиперидиндиона-2,3 образуются<sup>103</sup> только 2,5-диаза-1,2,3,4-

тетрагидро-1-оксокарбазол и его 5-окись, соответственно; образование новой С—С-связи происходит исключительно по второму положению пиридинового ядра. Другой теоретически возможный в первой реакции изомерный продукт, 2,7-диаза-1,2,3,4-тетрагидро-1-оксокарбазол, был получен<sup>103</sup> индолизацией 3-(2-хлор-3-пиридилгидразона) пиперидиндиона-2,3 с последующим удалением хлора гидрогенолизом.

### 8. Влияние арильных заместителей в кетонной компоненте на направление индолизации

Фенилгидразон и 4-метил-, 4-нитро- и 4-карбоэтоксифенилгидразоны (XCVI) были введены в реакцию индолизации по Фишеру в идентичных условиях<sup>104</sup>. Индолизация первых трех соединений, по-видимому, протекает исключительно в направлении атома углерода, помеченного звездочкой, так как были выделены только продукты строения (XCVI, R=H, CH<sub>3</sub> и NO<sub>2</sub> соответственно) получающиеся в результате внутримолекулярной циклизации первоначально образующихся индолов (аналогичный результат был также получен в случае соответствующих 2-нафтилгидразонов) (см. раздел VI, 3, г). Из карбоэтоксифенилгидразона образуются два продукта: индол (XCVI, R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) и 3Н-индол (XCVI)<sup>104</sup>. Было интересно далее исследовать этот очевидный эффект арильного замещения на направление индолизации арилгидразонов несимметричных кетонов:



### 8. Индолизация мета-замещенных фенилгидразонов

Появились дополнительные примеры индолизации такого типа, причем в некоторых случаях ориентация полученных 4- и 6-замещенных индолов была предсказана на основании теоретического рассмотрения относительных выходов<sup>105–107</sup>. В других случаях строение индолов доказывалось на основании ПМР-<sup>107, 108</sup> и ИК-спектров (проверка плоскостных и внеплоскостных деформационных колебаний ароматических С—Н-связей)<sup>107, 109–111</sup>, путем деструкции<sup>109</sup> и независимыми синтезами<sup>112</sup>. Разделение изомеров достигалось хроматографически<sup>107, 108</sup> и фракционной кристаллизацией<sup>109, 111</sup>. Индолизация 3-хлорфенилгидразона этилового эфира левоулиновой кислоты привела к образованию эвтектической смеси, состоящей из 56% 6-хлоризомера и 44% 4-хлоризомера (по данным ИК-спектров)<sup>113</sup>.

В некоторых случаях<sup>108</sup> соотношение изомеров, полученных в этих реакциях, не должно приниматься во внимание при рассмотрении механизма образования новой С—С-связи, так как продукта образуется очень мало. В случае хлор-<sup>111–113</sup> и метоксипроизводных<sup>107</sup> это отношение подтверждает внутримолекулярную электрофильную природу перегруппировки, так же как и многие ранее приведенные аналогичные примеры<sup>1</sup>. Однако соотношение 4- и 6-замещенных индолов, образующихся при индолизации 3-(3-ацетил)- и 3-(3-бензоил)фенилгидразона пиперидиндиона-2,3 меньше единицы<sup>110</sup>, что противоречит этому предположению<sup>1</sup>.

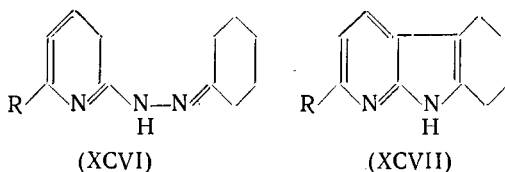
## VI. ИСКЛЮЧЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ В СИНТЕЗАХ ИНДОЛОВ ПО ФИШЕРУ

### 1. Попытки индолизации фенилгидразона ацетальдегида

Подобно тому, как ранние попытки получить индол по этой реакции оказались безуспешными, неудачными оказались также и современные работы<sup>49, 50</sup> по циклизации фенилгидразона ацетальдегида в присутствии полифосфорной кислоты и термической циклизации<sup>26</sup> в кипящем диэтиленгликоле. Однако в последнем случае<sup>26</sup> было констатировано выделение аммиака в процессе реакции и из реакционных продуктов были выделены анилин, N-этиланилин и индольное соединение, дающее положительную пробу на реактив Эрлиха и имеющее полосу поглощения  $3413\text{ см}^{-1}$  в ИК-спектре, характерную для NH-группы индола.

### 2. Индолизация пиридилгидразонов и пиримидилгидразонов

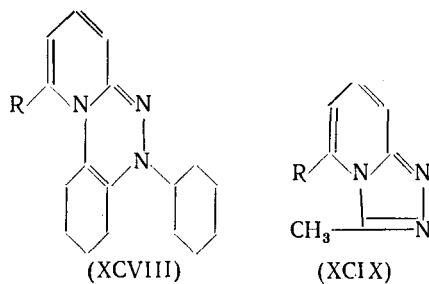
2-Пиридилгидразон циклогексанона (XCVI, R=H) при обработке полифосфорной<sup>114</sup>, сульфосалициловой<sup>115</sup> и *p*-толуолсульфо-<sup>115</sup> кислотами в кипящем диэтиленгликоле<sup>26</sup> дает 8-аза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол (XCVII, R=H).



Однако при использовании в качестве катализатора соляной кислоты, наряду с продуктом (XCVII, R=H), было обнаружено<sup>59</sup> соединение, которому на основании спектральных данных была приписана структура (XCVIII, R=H).

Аналогично, (XCVI, R=CH<sub>3</sub>) образует<sup>59</sup> оба соединения (XCVII, R=CH<sub>3</sub>) и (XCVIII, R=CH<sub>3</sub>).

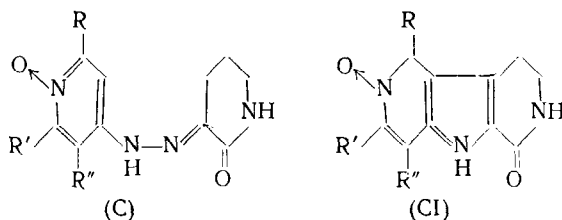
При использовании в качестве катализатора раствора эфирата трехфтористого бора в уксусной кислоте индолизации соединения (XCVI, R=H) не происходит; был выделен<sup>59</sup> только один продукт реакции (XCIX, R=H), в то же время при обработке этим катализатором соединения (XCVI, R=CH<sub>3</sub>), получают<sup>59</sup> два продукта (XCVII, R=CH<sub>3</sub>) и (XCIX, R=CH<sub>3</sub>):



Обычно попытки индолизации пиридилгидразонсв кислотными катализаторами оканчиваются неудачей или дают очень низкие выходы соответствующих индолов, вследствие дезактивации пиридинового ядра к электрофильной атаке как за счет индуктивного эффекта гетероатома азота, так и за счет протонирования этого атома в условиях кислого катализа. В настоящее время разработаны два метода, в которых упомянутый эффект дезактивации предотвращен и реакция происходит успешно.

#### а. Индолизация 1-окисей пиридилгидразонов

Некоторые 1-окиси 3-(2,5-диалкил-2- или 5-алкил)-4-пиридилгидразонов пиперидиндиона-2,3 (C;  $R = CH_3$ ;  $R' = H$ ,  $R'' = C_2H_5$ ;  $R = R' = H$ ,  $R'' = CH_3$ ;  $R' = R'' = H$ ,  $R = CH_3$ ) после обработки хлористым цинком дают <sup>116</sup> соответствующие 6-окиси 2,6-диаза-1,2,3,4-тетрагидро-1-оксокарбазолов (CI,  $R = CH_3$ ,  $R' = H$ ;  $R'' = C_2H_5$ ;  $R = R' = H$ ;  $R'' = CH_3$ ;  $R' = R'' = H$ ;  $R = CH_3$  или  $R' = CH_3$ ,  $R = R'' = H$  соответственно) с удовлетворительным выходом; ориентация метильной группы в третьем продукте не установлена:



Подобная обработка 1-окиси-4-пиридилгидразона циклогексана также приводит к индолизации в 6-окись 6-аза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, хотя с другими кетонными или альдегидными компонентами индолизация не происходила <sup>116</sup>. Эта реакция была распространена также на 1-окиси 5-пиридилгидразонов; так, 1-окись 3-(3-пиридилгидразона) пиперидиндиона-2,3 в присутствии хлористого цинка <sup>103</sup> превращается в 5-окись 2,5-диаза-1,2,3,4-тетрагидро-1-оксокарбазола (см. также раздел V, 8).

#### б. Термическая индолизация пиридилгидразонов и пиримидилгидразонов

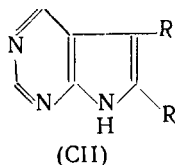
Этот метод исключает протонизацию гетероатома азота. При кипячении в ди- или триэтиленгликоле 4-пиридилгидразона циклогексанона <sup>26</sup> и некоторых других 4- и 2-пиридилгидразонов <sup>117</sup> большей частью с хорошими выходами образуются соответствующие 5-аза- и 7-азаиндолы. В настоящее время развивается <sup>118</sup> применение этого метода для индолизации 3-пиридилгидразонов и исследование направления циклизации в этих реакциях.

Этот метод был также с успехом применен <sup>65</sup> для индолизации 4-пиримидилгидразонов; 4-пиримидилгидразоны циклогексанона и метилэтилкетона были превращены соответственно в 6,8-диаза-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол [CII,  $R + R = (CH_2)_4$ ] и 5,7-диаза-2,3-диметилиндол (CII,  $R = CH_3$ ).

Аналогичная реакция с 4'-пиримидилгидразоном изомасляного альдегида вместо ожидаемого 5,7-диаза-3,3-диметил-3Н-индола дала <sup>65</sup> только продукт (CII,  $R = CH_3$ ), вероятно, образующийся в результате термиче-

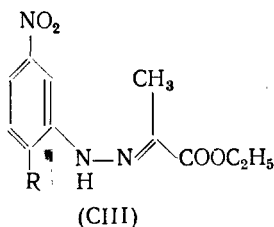


ской некаталитической перегруппировки Планше первоначально получающегося индоленина <sup>65</sup>:



Такая же перегруппировка происходит <sup>65</sup> при термической индолизации 4-пиридилгидразона изомасляного альдегида, которая приводит исключительно к 5-аза-2,3-диметилиндолу. В связи с этим было высказано предположение <sup>65</sup>, что соединение, полученное термической индолизацией 2-пиридилгидразона изомасляного альдегида, является не 7-аза-3,3-диметил-3Н-индолом, как было предложено ранее <sup>117</sup>, а 7-аза-2,3-диметилиндролом. Позже это предположение было проверено <sup>118</sup>.

К сожалению, некаталитический термический метод не применялся для индолизации арилгидразонов (CIII, R=пиперидил) и (CIII, R=морфолил), где не дала результатов индолизация при помощи кислого катализа <sup>58</sup> безусловно из-за того, что протонирование заместителя основного характера дезактивировало ядро к электрофильной атаке, поскольку соответствующий 2-хлор-5-нитрофенилгидразон (CIII, R=Cl) претерпевает кислотно-каталитическую индолизацию с почти количественным выходом <sup>59</sup>:

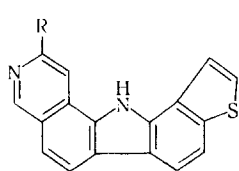


### 3. Случаи успешной индолизации с последующими реакциями

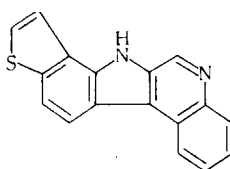
#### а. Индолизация, сопровождающаяся самопроизвольным дегидрированием

Примеры этого типа были обнаружены <sup>119-121</sup> при употреблении в качестве катализатора индолизации хлористого цинка и повышенной температуры.

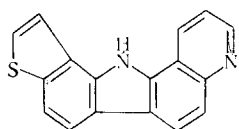
В этих условиях 3-, 5-, 6-, 8-хинолил-<sup>119</sup>, 5-изохинолил- и 3-метил-5-изохинолилгидразоны 4,5,6,7-тетрагидро-4-оксабензо[*b*]тиофена <sup>120</sup> и ряд хинолилгидразонов 1- и 2-тетралона <sup>119</sup> превращаются непосредственно в (CVI, R=H и CH<sub>3</sub>) <sup>120</sup>, **CVI**, **CVI**, **CVI**, **CVI** и в ряд бензопиридокарбазолов <sup>119</sup> соответственно. Подобным образом с использованием в качестве катализатора растворов серной кислоты в уксусной, некоторые арилгидразоны 1,2,3,4-тетрагидро-4-оксохинолинов превращаются прямо в соответствующие 1,2-бензо-3-карболины <sup>121</sup>, подобно тому как 1- и 2-нафтилгидразоны и 6-хинолилгидразоны превращаются <sup>121</sup>, соответственно, в **CIX**, **CX** и **CXI**.



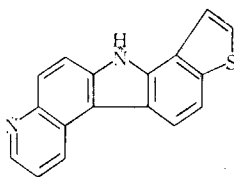
(CIV)



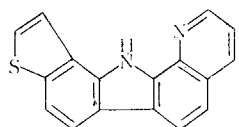
(CV)



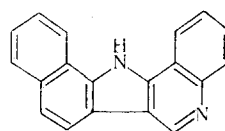
(CVI)



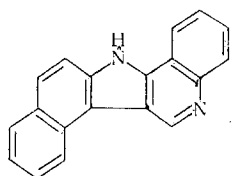
(CVII)



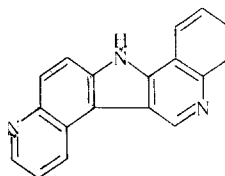
(CVIII)



(CIX)



(CX)

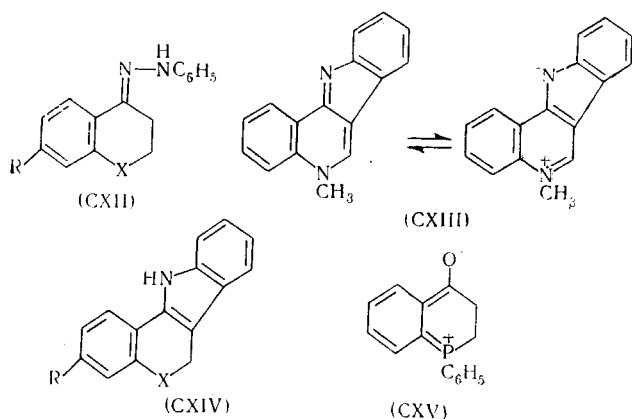


(CXI)

Индолизация *бис*-фенилгидразона циклогександиона-1,4 в серной кислоте или смеси серной и уксусной кислот<sup>93, 95</sup> приводит непосредственно к индоло [2,3-*b*] карбазолу<sup>69</sup> наряду с другими продуктами (см. раздел V, 6).

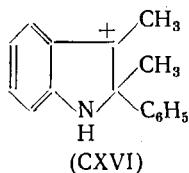
Обычно, однако, при употреблении в качестве катализатора протонных кислот самопроизвольное дегидрирование не происходит<sup>122-128</sup>.

Ранее было показано, что индолизация (CXII, X=NCH<sub>3</sub>; R=H) сопровождается самопроизвольным дегидрированием до **CXIII**, в то время как мышьяковый аналог (CXII, X=AsCH<sub>3</sub>; R=OCH<sub>3</sub>) дает нормальный индол (CXIV, X=AsCH<sub>3</sub>; R=OCH<sub>3</sub>). Соединение (CXII, X=PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=H), кетонная компонента которого занимает промежуточное положение между кетонными компонентами соединений типа (CXII, X=NCH<sub>3</sub>, R=H и X=AsCH<sub>3</sub>, R=H) индолизуется в подобных условиях (этанольный раствор хлористого водорода)<sup>129</sup> с образованием (CXVI, X=PC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R=H), а не соответствующего продукта дегидрирования. Этого и следовало ожидать<sup>129</sup>, поскольку нет никаких доказательств того, что кетонная компонента существует, даже в равновесии, в виде соединения (CXV) с разделенными зарядами. Таким образом, различие в пространственных, конформационных или индуктивных факторах в ряду этих соединений может быть связано с возможностью или невозможностью дегидрирования.



### 6. Миграция групп в кетонной компоненте в процессе индолизации

В противоположность предыдущим сообщениям<sup>130, 131</sup>, где утверждали, что индолизация фенилгидразона 3-фенилбутанона-2 в присутствии хлористого цинка, трехфтористого бора или соляной кислоты дает только 3,3-диметил-2-фенил-3Н-индол, недавно было определено<sup>132</sup>, что этот гидразон, или фенилгидразон изобутирофенона в присутствии полифосфорной кислоты при нагревании дает в каждом случае равновесную смесь 3,3-диметил-2-фенил-3Н-индола (30%) и 2,3-диметил-3-фенил-3Н-индола (70%), которую можно разделить дробной кристаллизацией пикратов. В условиях индолизации<sup>132, 133</sup> смесь образуется в любом случае вследствие установления равновесия первоначально образующихся в 2,3-диметил-3-фенил-3Н-индола и 3,3-диметил-2-фенил-3Н-индола, соответственно. Перегруппировка последнего индоленина неожиданна, поскольку он должен быть термодинамически более стабилен<sup>132</sup>, чем первый изомер. Эти соображения, а также незнание того, что продукт реакции является смесью и трудность сделать выбор между двумя индоленинами, все это и привело к ошибочным выводам в предыдущих работах<sup>130, 131</sup>. Как было показано в<sup>133</sup>, с использованием изотопа <sup>14</sup>C, это равновесие, которое можно предотвратить при индолизации в ледяной уксусной кислоте<sup>132</sup>, осуществляется путем двойной перегруппировки Вагнера — Меервейна, через промежуточное соединение (CXVI).



Аналогичная перегруппировка, наблюдаемая при индолизации фенилгидразона фенилацетальдегида с хлористым цинком дает 2-фенилиндол, вероятно, путем перегруппировки первоначально получившегося 3-фенилиндола, имеет внутримолекулярную природу, поскольку перегруппировка 3-фенил- в 2-фенилиндол в подобных условиях не зависит от используемого растворителя<sup>134</sup>.

### в. Элиминирование групп в процессе индолизации

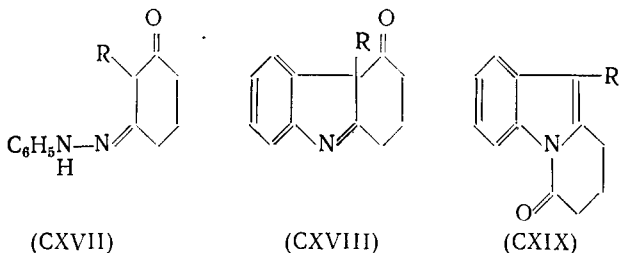
Индолизация фенилгидразона 4-метил-4-оксокапронитрила и фенилгидразона 2-(2-цианэтил) циклогексанона хлористым цинком при нагревании дает только 2,3-диметилиндол и 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол, получающийся при децианэтировании промежуточно образующихся индоленина и 1,2,3,4-тетрагидро-4аН-карбазола соответственно<sup>81</sup>. При низкой температуре последний фенилгидразон дает 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол наряду с 1-(2-цианэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазолом, в то время как 20%-ная серная кислота предотвращает элиминирование и образуются нормальный индолный и индолениновый продукты<sup>81</sup> (см. раздел V, 1 и 2).

Эти данные согласуются также с тем фактом, что 1,2,3,4-тетрагидро-4аН-карбазолы [LVII,  $R = C(CH_3)_3$ ;  $C_6H_5CH_2$  и  $CH(CH_3)_2$ ] при обработке кислотами дают в любом случае 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол, причем элиминирование *трет.*-бутильной группы происходит в более мягких условиях, чем элиминирование двух других групп<sup>135</sup>. Аналогично, 3-*трет.*-бутил-2,3-диметил-3Н-индол и 3-бензил-2,3-диметил-3Н-индол дают 2,3-диметилиндол при кипячении с соляной кислотой<sup>135</sup>. Элиминирование *трет.*-бутильной группы из 3-*трет.*-бутилинола при кислотном катализе с образованием индола также имеет место, хотя 2-*трет.*-бутилинол совершенно не изменяется в таких условиях<sup>136</sup>.

Изложенные выше результаты<sup>135, 136</sup> необходимо учитывать при выборе катализатора и условий реакции для получения индоленинов и 3-*трет.*-бутилинолов по реакции Фишера.

### г. Индолизация с последующими молекулярными перегруппировками

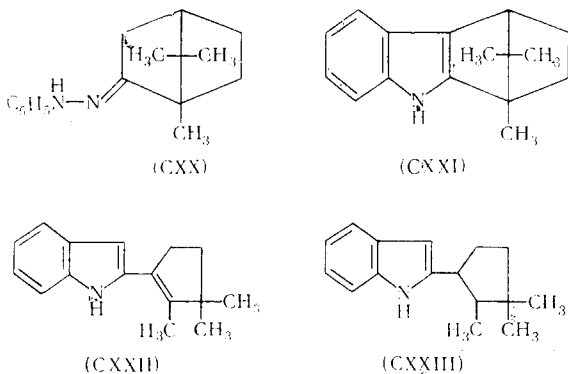
Известно, что моноарилгидразоны ациклических 1,3-дионов в кислых условиях превращаются в пиразолы, однако монофенилгидразон циклогександиона-1,3 при подобной обработке дает 1,2,3,4-тетрагидро-4-оксокарбазол<sup>1</sup>. Недавно были сделаны попытки<sup>137</sup> провести индолизацию некоторых монофенилгидразонов 2-алкилциклогександионов-1,3 [CXVII,  $R = CH_3$ ,  $C_2H_5$  и  $(CH_2)_2CH_3$ ] в соответствующие 4а-алкил-1,2,3,4-тетрагидро-4аН-карбазолы [CXVIII,  $R = CH_3$ ;  $C_2H_5$  и  $(CH_2)_2CH_2$  соответственно], однако по данным ИК-спектров продукты реакции имеют структуру [CXIX,  $R = CH_3$ ,  $C_2H_5$  и  $(CH_2)_2CH_3$ , соответственно] и, по-видимому, получают за счет разрыва связи  $C_4-C_{4a}$  в промежуточном CXVIII с образованием соответствующей 4-(3-алкилиндол-2-ил) масляной кислоты, которая затем циклизуется в CXIX.



Подтверждением этого предположения служит индолизация фенилгидразона 5-оксогептановой кислоты, приводящая к смеси (CXIX,  $R = CH_3$ , выход 23%) и 2-(2-этилиндол-3-ил)-пропионовой кислоты (выход 22%) за счет индолизации по двум альтернативным направлениям<sup>137</sup>. Аналогичное замыкание цикла после индолизации, наблюдалось так-

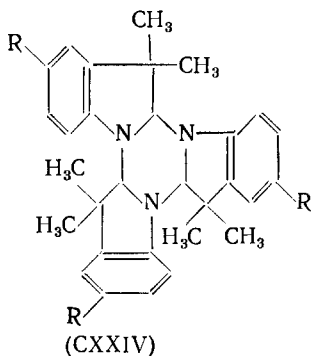
же <sup>104</sup> в случае некоторых арилгидразонов этиловых эфиров 3-(тетрагидро-4-оксатиапиранил-3) пропионовой кислоты (см. раздел V, 8).

Продуктом индолизации фенолгидразона камфоры раньше считали <sup>91, 138, 139</sup> вещество со структурой (СХХI). Однако теперь <sup>140</sup> на основании УФ- и ПМР-спектров этому соединению приписано строение (СХХII), а его дигидропроизводному структура (СХХIII). Доказано <sup>140</sup>, что СХХII возникает за счет перегруппировки первоначально образовавшегося СХХI.



#### д. Индолизация с последующей тримеризацией

Индолизация фенолгидразона изомасляного альдегида в присутствии хлористого цинка дает ожидаемый 3,3-диметил-3Н-индол в виде комплекса с хлористым цинком <sup>141</sup>. Попытки выделить свободное основание из этого комплекса привели <sup>141</sup> к образованию тримера, общей формулы  $C_{30}H_{33}N_3$ , на основании УФ-, ИК- и ПМР-спектров этому соединению приписана <sup>142, 143</sup> структура (СХХIV, R=H). Аналогично, водно-спиртовой раствор уксусной кислоты катализирует индолизацию 4'-метоксифенилгидразона изомасляного альдегида в 5-метокси-3,3-диметил-3Н-индол и его тример (СХХIV, R=OCH<sub>3</sub>) <sup>144</sup>:



#### 4. Образование индазолов при каталитической циклизации 4-нитрофенилгидразонов полифосфорной кислотой

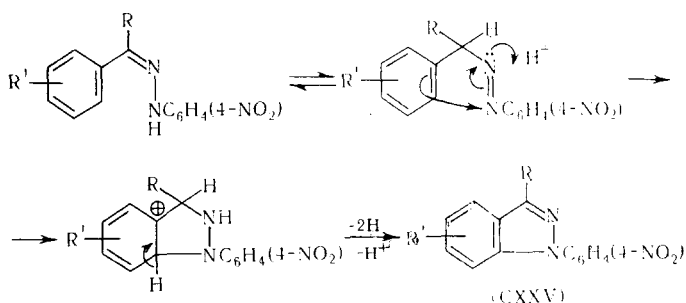
Попытки индолизации некоторых 4-нитрофенилгидразонов замещенных в ядре ацетофенонов в присутствии серной и соляной кислот оказались неудачными <sup>145, 146</sup>; из реакции возвращались только исходные продукты. В случае полифосфорной кислоты как катализатора из таких гидразонов получались только 1-(4-нитрофенил)индазолы (СХХV) <sup>145, 146</sup>, как и в случае 4-нитрофенилгидразонов некоторых бензофенонов <sup>146</sup>, бен-

зальдегидов<sup>146</sup> и различных ацелированных многоядерных ароматических соединений<sup>147</sup>. Аналогичная обработка 3-нитрофенилгидразонов некоторых ацетофенонов приводит к одновременному образованию соответствующих индолов и индазолов, в то время как соответствующие 2-нитрофенилгидразоны не дают ни индолов, ни индазолов<sup>146</sup>.

Образование индазола, по-видимому, обусловлено наличием 4- или 3-нитрогруппы в фенилгидразинной компоненте, а также тем, что в случае метиларилкетона или бензальдегида образование энгидразина — начальная стадия индолизации Фишера — затруднено или соответственно, невозможно, поскольку соответствующие фенилгидразоны метиларилкетонов индолизуются нормальным образом полифосфорной кислотой<sup>148</sup>, так же как и 2-, 3- и 4-нитрофенилгидразоны пропиофенона<sup>143</sup>, в которых образование энгидразина по метиленовой группе облегчено за счет концевой метильной группы; в этих реакциях не образуются индазолы.

Было высказано предположение<sup>145, 146</sup>, что циклизация, которая в вышеуказанных реакциях приводит, в конце концов, к образованию индазола, представляет собой внутримолекулярную нуклеофильную атаку *p*-электронов первого атома азота гидразона по второму положению ароматического ядра кетонной или альдегидной компоненты, после протонирования соседнего атома азота. Однако это предположение не подтверждается<sup>150</sup> экспериментальными данными<sup>145–147</sup>, касающимися реакций, у которых стадия циклизации представляет собой<sup>150</sup> внутримолекулярную электрофильную атаку 2-го положения ароматического ядра кетонной или альдегидной части, вероятно, инициируемую протонированием второго атома азота гидразинной части в форме его азотаутомера<sup>150</sup>, как это представлено на схеме 3. Акцептором водорода на последней стадии реакции является, по-видимому, связь C=N и (или) нитрогруппы других молекул гидразона<sup>145</sup>:

Схема 3

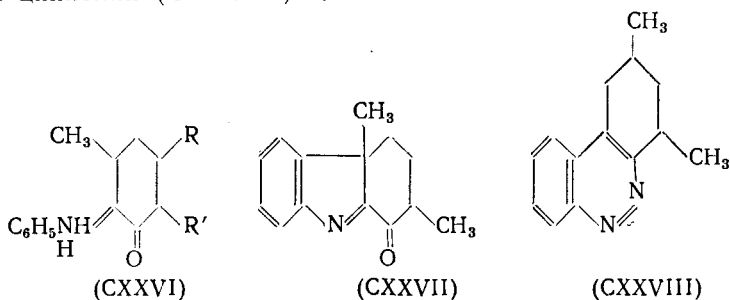


### 5. Образование циннолинов из моноарилгидразонов циклогександиона-1,2

Иногда наблюдается исключительно образование циннолинов, а иногда образование циннолинов происходит наряду с одновременно протекающей индолизацией, например, при обработке концентрированной серной кислотой различных монофенилгидразонов циклогександионов-1,2<sup>1, 151, 152</sup>.

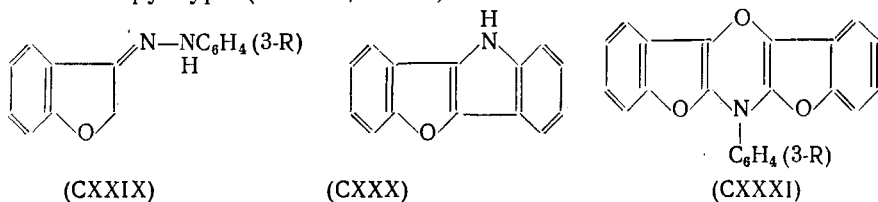
Образование циннолинов по этой реакции было распространено<sup>153, 154</sup> на получение некоторых многоядерных 5,6,7,8-тетрагидроциннолинов путем обработки 1- и 2-нафтил-<sup>154</sup>, 9-фенантрин-<sup>153</sup>, 1- и 2-антрин-<sup>153</sup>, 6-хризенил-<sup>153</sup>, 4-метил-1-нафтил-<sup>153</sup>, 3- и 5-аценафтен-<sup>153, 154</sup> и 4-фенилазофенилгидразонов<sup>153</sup> циклогександиона-1,2 и 1-(1- и 2-нафтил) гидразонов<sup>153</sup>, 4-метилциклогександиона-1,2 концентрированной серной кислотой при низкой температуре. В то же время 5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил-<sup>154</sup>

и 3-аценафтилгидразоны<sup>153</sup> циклогександиона-1,2 и моноарилгидразон цикlopентандиона-1,2 не образуют в этих условиях<sup>155</sup> ни циннолинов, ни индолов. При более высоких температурах с тем же катализатором наряду с образованием циннолина происходит индолизация по Фишеру, но только как побочная реакция одновременно с сульфированием и гидролизом<sup>153, 154</sup>. Между тем, обработка 2- и 4-метил- и 2- и 4-метоксифенилгидразонов циклогександиона-1,2 разбавленной серной кислотой<sup>156</sup> и 2-нитрофенилгидразона концентрированной серной кислотой<sup>157</sup> приводит только к соответствующим индолам. 1-(4'-Метоксифенилгидразон) 4-метилциклогександиона-1,2 индолизуется в 1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-3-метил-1-оксокарбазол, но катализатор не является специфическим<sup>157</sup> и соединение (CXXXVI, R=H, R'=CH<sub>3</sub>) индолизуется в смеси уксусной и концентрированной соляной кислот в CXXXVII<sup>83</sup>. Однако концентрированная серная кислота преимущественно превращает соединение (CXXXVI, R=CH<sub>3</sub>, R'=H) в циннолин (CXXXVIII)<sup>83</sup>.



## 6. Индолизация арилгидразонов 3-(2H)-бензофуранона

Индолизация этих соединений обычно<sup>52, 157-159</sup> дает ожидаемые бензофуоро-[3,2-*b*]-индолы, однако было найдено<sup>159</sup>, что при использовании больших количеств реагентов и при высокой температуре фенолгидразон 3-(2H)-бензофуранона (CXXIX, R=H) дает, наряду с ожидаемым бензофуоро[3,2-*b*]индолом (CXXX), три побочных продукта, одному из которых приписана структура (CXXXI, R=H).

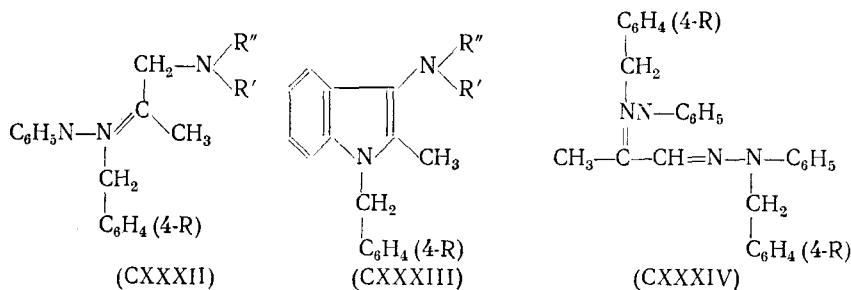


Попытки индолизации 3-хлорфенилгидразона 3-(2H)-бензофуранона (CXXIX, R=Cl) не дали<sup>159</sup> ни одного из ожидаемых индолов; полученному продукту без доказательств была приписана структура (CXXXI, R=Cl)<sup>159</sup>.

## 7. Индолизация арилгидразонов аминокетонов

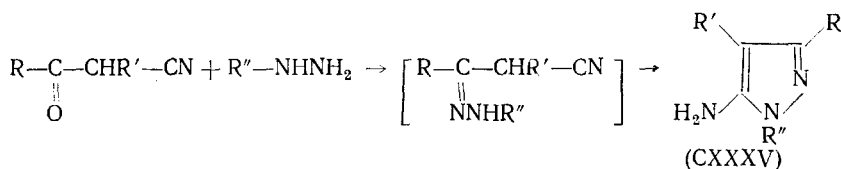
Ряд N-бензил- и N-(4-хлорбензил)фенилгидразонов N-замещенного аминокетона (CXXXII, R=H и Cl соответственно) (или смесь соответствующих кетонной и гидразинной компонент) был успешно индолизован<sup>80</sup> при действии ледяной уксусной кислоты как катализатора с образованием соответствующих 3-(аминозамещенных)-2-метилиндолов (CXXXIII, R=H и Cl) (см. также раздел V, 1). Небольшие количества

побочных продуктов имеют, как было показано<sup>80</sup>, структуру (CXXXIV, R=H и Cl соответственно). При проведении индолизации с тем же катализатором или без него, но с использованием вместо гидразона кетонной и гидразинной компонент в метанольном или этанольном растворе эти соединения являются единственными продуктами реакций:



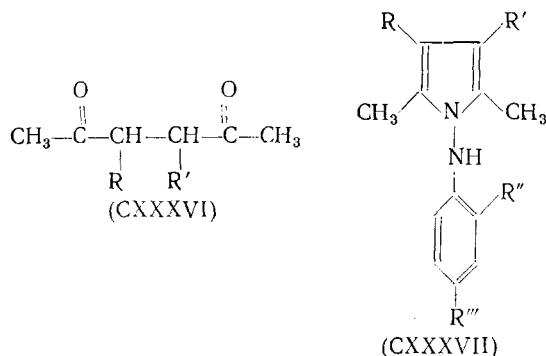
### 8. Арилгидразоны 2-цианкетонов

2-Цианкетоны реагируют с гидразинами, включая и арилгидразины, в разбавленной соляной кислоте, давая соответствующие 3-аминопиразолы (CXXXV), вероятно через промежуточное образование гидразонов<sup>160</sup>. Эти реакции аналогичны циклизации моноарилгидразонов 1,3-дикетонов в пиразолы<sup>1</sup>:



### 9. Реакции 1,4-дикетонов с 2,4-динитрофенилгидразином

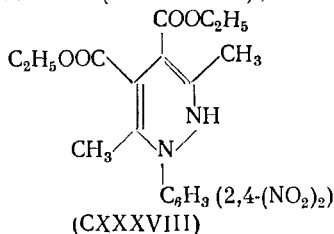
Гександион-2,5 (CXXXVI, R=R'=H образует *бис*-фенилгидразон, который претерпевает некаталитическую термическую индолизацию в 2,2'-диметил-3,3'-диндолил<sup>79</sup> (см. раздел V, 1), а в кислой среде превращается в 1-анилино-2,5-диметилпиррол (CXXXVII, R=R'=R''=R'''=H):



Несмотря на то, что соответствующий *бис*-(2,4-динитрофенилгидразон) и был получен с низким выходом при обработке (CXXXVI, R=R'=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) реагентом Брэди (раствор 2,4-динитрофенилгидразина в подкисленном этаноле), основным продуктом этой реакции<sup>161</sup> является N-анилинопиррол (CXXXVII, R=R'=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R''=R'''=NO<sub>2</sub>), а не



N-арил-1,2-дигидропиридазин (CXXXVIII), как предполагали вначале.

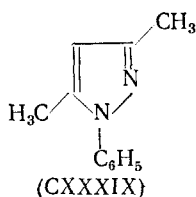


Аналогично продукт, полученный из 4-нитрофенилгидразина<sup>161</sup> имеет структуру (CXXXVII,  $R=R'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $R''=\text{H}$ ,  $R'''=\text{NO}_2$ ). Соединение, полученное в результате реакции (CXXXVI,  $R=\text{H}$ ,  $R'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) с реагентом Бреди имеет ту же самую структуру (CXXXVII,  $R=\text{H}$ ,  $R'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $R''=R'''=\text{NO}_2$ ), хотя последний продукт получается наряду с таким же количеством соответствующего бис-(2,4-динитрофенилгидразона)<sup>161</sup>, который превращается в (CXXXVII,  $R=\text{H}$ ,  $R'=\text{COOC}_2\text{H}_5$ ) в кислой среде. Гександион-2,5 дает в результате реакции с реактивом Бреди в основном бис-(2,4-динитрофенилгидразон), наряду с небольшим количеством (CXXXVII,  $R=R'=\text{H}$ ,  $R''=R'''=\text{NO}_2$ ).

Приведенные данные подтверждают предположение о том<sup>161</sup>, что N-анилинопираны образуются через стадию диарилгидразонов, и что их образование облегчается с увеличением числа сложноэфирных группировок при втором и третьем атомах углерода 1,3-дикетонов.

#### 10. Моноарилгидразоны ациклических 1,3-дикетонов

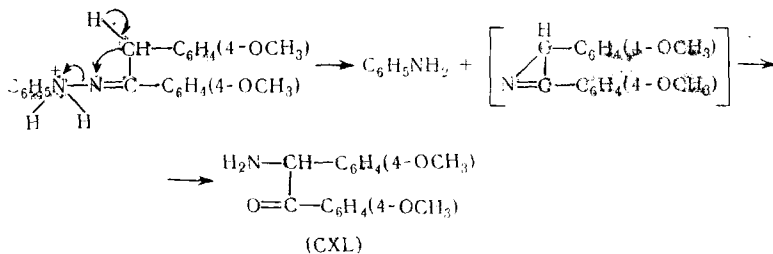
В условиях индолизации по Фишеру<sup>1</sup> арилгидразоны 3-кетозэфиров, 4-кетокислот и ациклических 1,3-дикетонов циклизуются в пиразолоны-3; 1,4,5,6-тетрагидропиридазины-6 или пиразолы легче, чем в индолы. Однако в случае 3-кетозэфиров и 4-кетокислот эти реакции можно предотвратить, и, например, в случае N-алкиларилгидразонов соответствующие 1-алкилиндолы были получены с хорошими выходами<sup>1</sup>. Этот метод был недавно успешно применен<sup>162</sup> к ацетилацетону, простейшему ациклическому 1,3-дикетону, который с фенилгидразином дает только 3,5-диметил-1-фенилпиразол (CXXXIX), с N-метилфенилгидразином дает соответствующий гидразон, который индолизуется в 3-ацетил-1,2-диметилиндоле<sup>162</sup>:



#### 11. Индолизация с одновременной перегруппировкой Небера

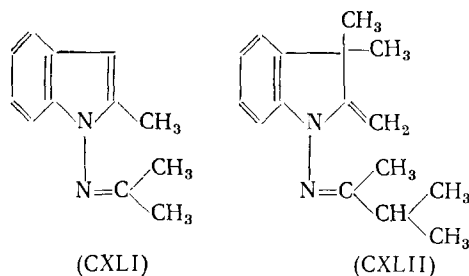
В результате индолизации 4-метоксифенилгидразона дезоксианизолина в растворе хлористого водорода в этиловом спирте наряду с ожидаемым основным продуктом реакции — 2,3-бис-(4-метоксифенил)индолом были выделены<sup>107</sup> также два побочных продукта, которые оказались анилином и соединением (CXL). Образование таких двух побочных продуктов можно объяснить<sup>107</sup> тем, что одновременно с индолизацией Фишера гидразон претерпевает перегруппировку Небера<sup>163</sup> (схема 4).

Схема 4



## 12. Разложение арилгидразонов полухлористой медью, сульфаниловой кислотой и другими катализаторами

В настоящее время<sup>164</sup> расширяются исследования катализируемого полухлористой медью или сульфаниловой кислотой разложения фенолгидразонов ацетона и метилизопропилкетона с образованием аммиака, анилина и соединений, имеющих структуры (CXLI) и (CXLII), соответ-



В реакцию с сульфаниловой кислотой в качестве катализатора были взяты фенолгидразоны ацетона, метилэтилкетона и метилизопропилкетона, 2-, 3- и 4-метилфенолгидразоны ацетона, 2- и 3-метилфенолгидразоны метилизопропилкетона и 1- и 2-нафтилгидразоны ацетона.

Во всех реакциях определялось отношение анилинов и продуктов соответствующих соединений (CXLI) и (CXLIИ), образовавшихся в результате аномальной реакции к продуктам, полученным в результате индолизации по Фишеру (кроме того образуются следы бензола или толуола, алифатические амины и имины, азосоединения и газообразные продукты, отличающиеся от аммиака). Это отношение уменьшается в ряду: фенилгидразон ацетона > 2-метилфенилгидразон ацетона > 2-метилфенилгидразон метилизопропилкетона > 3-метилфенилгидразон ацетона > 3-метилфенилгидразон метилизопропилкетона > фенилгидразон метилэтилкетона<sup>164</sup>. Можно считать, что «аномальная» реакция происходит предпочтительнее в случае арилгидразонов ацетона, по сравнению с соответствующими метилизопропил- и метилэтилкетонами, а наличие метильных заместителей во втором и тем более в третьем положениях фенильного ядра гидразинного компонента способствует индолизации<sup>164</sup>. К сожалению, не было выделено никаких определенных продуктов из реакции 1- и 2-нафтилгидразинов ацетона.

Хлорид кадмия в сочетании с сульфаниловой кислотой тоже исследовался<sup>164</sup> как катализатор в этих реакциях. Было найдено, что за исключением фенилгидразона метилизопропилкетона, продукты индолизации по Фишеру образуются предпочтительнее «аномальным» продуктам. Интересно, что был выделен нестабильный комплекс хлорида кадмия с фенилгидразоном ацетона, по-видимому, являющийся промежуточным соединением в вышеописанных реакциях<sup>165</sup>. Как катализатор такого типа

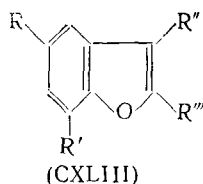
исследовался цианид меди (I) <sup>164</sup>, хотя изучение его каталитического действия было ограничено взаимодействием с фенилгидразонами ацетона и метилэтилкетона, — крайними случаями преимущественного образования «аномального» продукта и продукта индолизации по Фишеру, соответственно. Хотя из последней реакции были выделены небольшие количества 2,3-диметилиндола, никаких других продуктов реакции охарактеризовать не удалось и необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Более современные исследования <sup>165</sup> по разложению различных арилгидразонов кетонов с использованием названных выше катализаторов указывают на образование ожидаемых индолов наряду с ароматическими и алифатическими аминами, кетиминами, анилами кетонов и ароматическими углеводородами; аналогичная каталитическая обработка фенилгидразона ацетона дает <sup>167</sup> смесь, содержащую 3,5-диметил-1-фенилпирозол, 2-метилиндол и неизменившиеся исходные вещества.

## VII. РАСПРОСТРАНЕНИЕ СИНТЕЗА ИНДОЛОВ ПО РЕАКЦИИ ФИШЕРА

### 1. Катализируемая кислотами циклизация О-арилоксимов в бензофураны

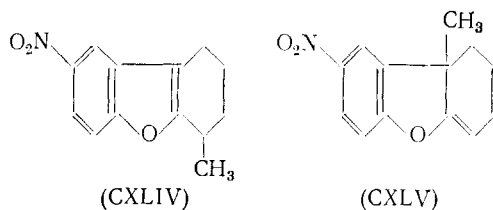
Обработка О-фенилоксимов ацетона, ацетофенона и циклогексанона, (полученных при кипячении эквимольных количеств кетонов с О-фенилгидроксиламином) эфиром трехфтористого бора в уксусной кислоте при 100° дает с хорошим выходом соответственно 2-метилбензофуран (CXLIH,  $R=R'=R''=H$ ,  $R'''=CH_3$ ); 2-фенилбензофуран (CXLIH,  $R=R'=R''=H$ ;  $R'''=C_6H_5$ ) и 1,2,3,4-тетрагидродибензофуран [CXLIH,  $R=R'=H$ ;  $R''+R'''=(CH_2)_4$ ] <sup>168</sup>.



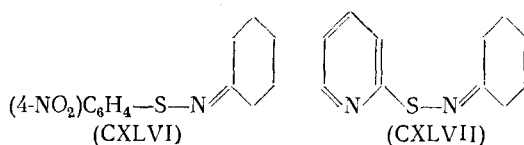
Подобная циклизация О-(2- и 4-нитрофенил)оксимов ацетона, метилэтилкетона в циклогексанона (полученных при реакции натриевых солей кетоксимов с 2- и 4-галонитробензолами) раствором хлористого водорода в этиловом спирте дает с хорошими выходами соответствующие нитробензофураны [CXLIH,  $R=H$ ;  $R'=NO_2$  и  $R=NO_2$ ,  $R'=H$ ;  $R''=H$ ;  $R'''=CH_3$ ;  $R''=R'''=CH_3$  и  $R''+R'''=(CH_2)_4$ ] <sup>169, 170</sup>. Нитрогруппа в оксимах может быть заменена другими электроноакцепторными группами (например, трифторметильной) без каких-либо нежелательных воздействий на последующую циклизацию <sup>170</sup>. Аналогично, но со значительно меньшим выходом, происходит реакция с О-(2,4-динитрофенил)оксимом ацетона с образованием 2-метил-5,7-динитробензофурана (CXLIH)  $R=R'=R''=NO_2$ ,  $R'''=H$ ;  $R'''=CH_3$ ) <sup>170</sup>. Этот результат, несмотря на присутствие двух электроноакцепторных нитрогрупп, не является очень неожиданным, после того, как некоторые 2,4-динитрофенилгидразоны кетонов были успешно превращены в соответствующие 5,7-динитроиндолы <sup>171</sup>.

Аналогичная циклизация О-4-нитрофенилоксима метилэтилкетона дает 2,3-диметил-5-нитробензофуран (CXLIH,  $R=NO_2$ ;  $R'=H$ ;  $R''=R'''=CH_3$ ) и 2- (в оригинале неправильно напечатано 3- <sup>170</sup>) этил-5-нитробензофуран (CXLIH,  $R=NO_2$ ;  $R'=R''=H$ ;  $R'''=C_2H_5$ ) в отношении 3 : 1, хотя присутствие последнего продукта было зафиксировано только при исследовании спектров ПМР всей реакционной смеси <sup>170</sup>. Однако циклизация О-(4-нитрофенил)оксима 2-метилциклогексанона дает почти коли-

чественный выход 1,2,3,4-тетрагидро-1-метил-6-нитробензофурана (CXLIV) и совсем не было обнаружено<sup>169</sup> возможного изомерного продукта (CXLV) см. 172:

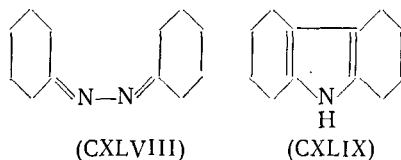


Попытки распространить<sup>169</sup> этот синтез на получение бензотиофенов циклизацией арилсульфенамидов кетонов оказались неудачными. Было найдено, что в кислых условиях сульфенамид (CXLVI) дает 4-нитрофенилдисульфид и 2-(4-нитрофенилтио)циклогексанон, а сульфенамид (CXLVII) дает 1-метил-3-(2-пиридилтио)-4-пиперидон. Механизм этих реакций исследуется<sup>169</sup>:



## 2. Пирольный синтез Пиллоти

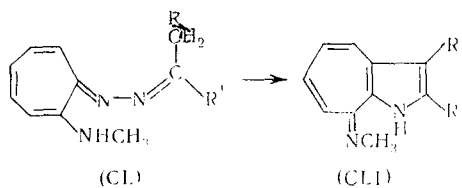
Циклизация азина циклогексанона (CXLVIII), катализируемая хлористым водородом, дает продукт, которому было приписано строение (CXLIX)<sup>173</sup>. Однако другие исследователи<sup>174-176</sup> пришли к заключению, что этим продуктом является один из изомеров (CXLIX), отличающийся положениями двойных связей:



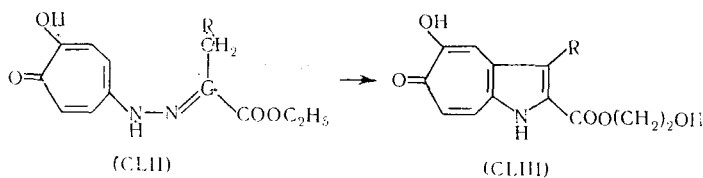
В настоящее время структура (CXLIX)<sup>177</sup> подтверждена на основании исследования УФ-, ИК- и ПМР-спектров этого соединения.

## 3. Синтезы производных циклогепта[b]пиррола

8-Метилимино-1,8-дегидроциклогепта[b]пироллы [CLI, R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'=H; R=CH<sub>3</sub>; R'=CH<sub>3</sub>; R+R'=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> и (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>] были получены<sup>178</sup> из соответствующих азинов [CL, R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'=H; R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>3</sub>; R+R'=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> и (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>] с использованием полифосфорной кислоты в качестве катализатора. Аналогичные попытки циклизации смешанных азинов ацетальдегида и ацетона и 2-метиламинопропона (CL, R=R'=H и R=H, R'=CH<sub>3</sub> соответственно) оказались безуспешными<sup>178</sup>, однако циклизацию можно распространить для прямого синтеза аналогов триптамина, содержащих циклогепта[b]пиррольную систему<sup>178</sup>.



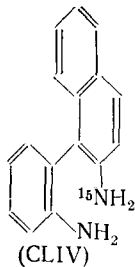
В то время как описанные выше циклизации являются реакциями Пиллоти (см. предыдущий раздел), 5-оксициклогепта[*b*]пиррол-(1H)-оны-6 [CLIII, R=H, CH<sub>3</sub><sup>179</sup>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>109</sup>; 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>109</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-1,2-(CO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>180</sup>] были получены индолизацией соответствующих 2-окси-5-трополонилгидразонов [CLII, R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-1,2-(CO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>] концентрированной серной кислотой в моноэтиленгликоле (реакция сопровождается переэтерификацией), однако попытки<sup>170</sup> индолизации (CLII, R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CN и CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) как с помощью этого катализатора, так и полифосфорной кислотой оказались неудачными, в то время как индолизация хлоргидрата 2-трополонилгидразона 1-метил(пиперидона)-4, катализируемая полифосфорной кислотой, дает<sup>181</sup> 2,3,4,5-тетрагидро-2-метилциклогепта[4, 5]пирроло-[3,2-с]пирдин-(1H)-он-6.



2-Трополонилгидразон 1,2,3,4'-тетрагидро-1-оксохинолизиний бромида также<sup>181</sup> циклизуется при применении этанольного раствора бромистого водорода в качестве катализатора.

#### 4. Использование фенолов в качестве карбонильной компоненты арилгидразонов (синтез карбазолов по реакции Бухерера)

Опубликован обзор<sup>182</sup>, в котором обсуждаются работы по выделению промежуточных продуктов реакции 1- и 2-нафтолов и 1- и 2-нафтиламинов с фенилгидразином и бисульфитом натрия, конечным продуктом которых являются соответственно 1,2- и 3,4-бензкарбазолы, и подчеркивается уже отмеченное ранее родство механизмов этой реакции и индольного синтеза Фишера. Изучение реакции 2-нафтола с <sup>15</sup>N-2-фенилгидразином в присутствии сернистого ангидрида при 100° показало, что почти весь <sup>15</sup>N элиминировался в виде аммиака и получается 3,4-бензкарбазол, практически не содержащий <sup>15</sup>N. Если бы 1-(1-аминофенил)-2-[<sup>15</sup>N]-нафтиламин (CLIV), выделенный как промежуточный продукт, элиминировал бы исключительно меченый атом <sup>15</sup>N при взаимодействии с сернистым ангидридом и дал бы только не содержащий <sup>15</sup>N 3,4-бензкарбазол, это подтвердило бы<sup>183</sup>, что этот продукт является промежуточным в образовании 3,4'-бензкарбазола, не содержащего изотоп <sup>15</sup>N в основной реакции, которая должна была бы таким образом в последней стадии идти по механизму, аналогичному индолизации по Фишеру:



Однако 6% 3,4-бензкарбазола, полученного из основной реакции, содержали меченый атом <sup>15</sup>N. Поэтому можно предположить, что он мог

получиться в результате *o*-семидинной перегруппировки обычного промежуточного *N'*-(2-нафтил)фенилгидразина, одновременно с индолизацией Фишера, хотя образование как меченного, так и немеченного 3,4-бензкарбазола можно было бы формально объяснить и с точки зрения индолизации по Фишеру<sup>183</sup>.

### VIII. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ ИНДОЛИЗАЦИИ ПО ФИШЕРУ

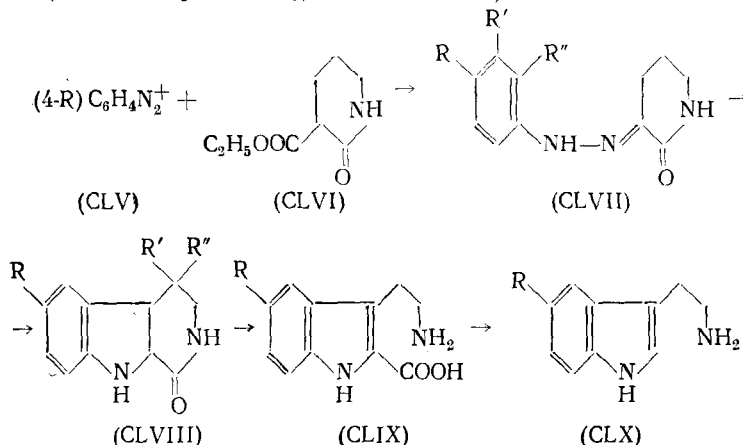
В этом обзоре не было сделано попытки свести в таблицы все известные примеры индольных синтезов Фишера. Однако отдельные примеры, приведенные ниже, в совокупности с многочисленными примерами, приводившимися в предыдущих разделах этого обзора и в предыдущем обзоре<sup>1</sup>, иллюстрируют широту охвата, многосторонность и синтетическую универсальность реакции индольного синтеза.

#### 1. Синтезы триптамина

##### а. Из 3-арилгидразонов пиперидиндиона-2,3

Был разработан весьма элегантный путь к триптамину<sup>184</sup> с образованием труднодоступных индолов в качестве промежуточных продуктов. 3-Арилгидразоны пиперидиндиона-2,3 (CLVII,  $R'=R''=H$ ;  $R=H$ ,  $OCH_3$  и  $OCH_2C_6H_5$ ) получены по реакции Яппа — Клингемана (см. раздел IV, 1), обработкой соответствующих диазониевых солей (CLV,  $R=H$ ,  $OCH_3$  и  $OCH_2C_6H_5$ ) 3-карбэтоксипиперидиноном-2 (CLVIII) индолизуют в соответствующие 1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-оксо- $\beta$ -карболины (CVLIX,  $R'=R''=H$ ;  $R=H$ ,  $OCH_3$  и  $OCH_2C_6H_5$ ).

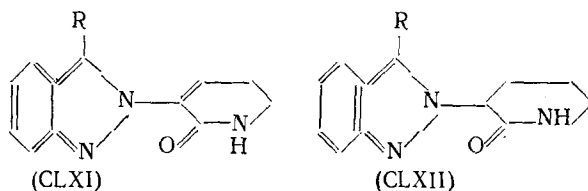
Щелочной гидролиз амидной группы в соединениях последнего типа дает аминокислоты (CLVIII,  $R=H$ ,  $OCH_3$  и  $OCH_2C_6H_5$  соответственно), которые в результате декарбоксилирования при обработке кислотой приводят к триптамину (CLX,  $R=H$  и  $OCH_3$  соответственно). Если  $R=OCH_2C_6H_5$ , такое декарбоксилирование не может осуществляться<sup>184</sup>; кроме того щелочной гидролиз не дает результатов<sup>185</sup> в случае соединения (CLIX,  $R=OCH_3$  и  $SCH_3$ ;  $R'=R''=CH_3$ ).



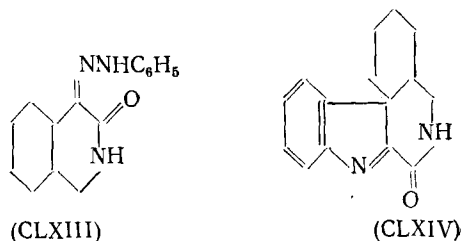
В случае галоидзамещенных превращения  $CLIX \rightarrow CLVIII \rightarrow CLX$  могут осуществляться в одну стадию при продолжительном кипячении CLIX в смеси соляной и уксусной кислот<sup>185</sup>.

Многосторонность этого синтетического пути подтверждает ряд исследователей<sup>110, 155, 186-194</sup>, которые применили его для синтеза различных замещенных в бензольном ядре и алкилированных в боковую цепь триптамина. Соответствующие триптамыны, замещенные в бензольном

ядре, были получены этим способом исходя из 4-бензилмеркапто-<sup>182</sup>, 3, 4, 5-триметокси-<sup>155</sup>, 4-фтор-<sup>185, 187, 193</sup>, 4-хлор-<sup>185, 193</sup>, 4-бром-<sup>185, 193</sup>, 3, 4-добензилокси-<sup>193</sup>, 4-метил-<sup>187</sup>, 4-этокси-<sup>187</sup>, 2-<sup>187</sup> и 4-метилмеркапто-<sup>187, 188</sup>, 4-бензилмеркапто-<sup>188</sup>, 3- и 4-ацетил-<sup>109</sup>; 3- и 4-бензоил-<sup>110</sup>, 4-пропионил-<sup>110</sup>, 4-изоникотиноил-<sup>110</sup>, 4-(4-хлорбензоил)-<sup>110</sup> и 3-ацетил-6-хлор-<sup>191</sup> фенилдиазониевых солей. В случае 3-ацетил и 3-бензоилфенилдиазониевых солей, промежуточные гидразоны (CLVII,  $R=R'$ ;  $R''=COCH_3$  и  $COC_6H_5$  соответственно) подвергаются индолизации в обоих возможных направлениях и дают в конечном счете 4- и 6-ацетил- и 4- и 6-бензоилтриптамины <sup>110</sup>. В случае же 2-ацетил- и 2-бензоилфенилдиазониевых солей, промежуточные гидразоны (CLVII,  $R=R''=H$ ;  $R'=COCH_3$  и  $COC_6H_5$  соответственно) в условиях индолизации циклизуются исключительно в индоилтетрагидропиридоны (CLXI,  $R=CH_3$  и  $C_6H_5$  соответственно) <sup>110</sup>. Даже соответствующие 1-оксиэтильные и 1-оксибензильные аналоги (CLVII,  $R=R'=H$ ,  $R''=CHONCH_3$  и  $CHONC_6H_5$ ) в условиях индолизации претерпевают подобную циклизацию и дают исключительно (CLXII,  $R=CH_3$  и  $C_6H_5$  соответственно) <sup>110</sup>:



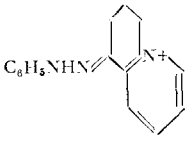
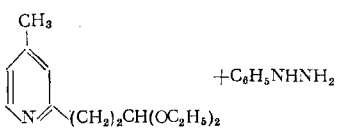
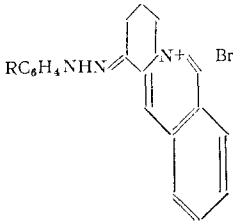
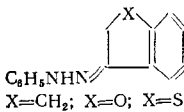
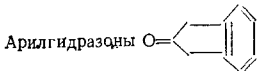
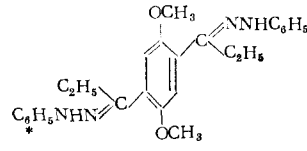
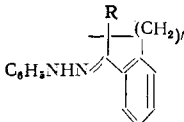
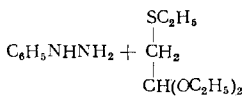
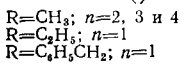
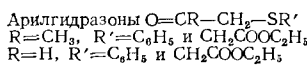
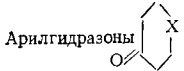
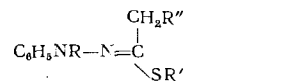
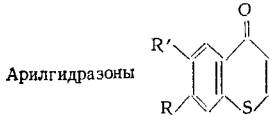
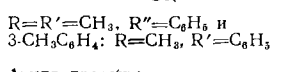
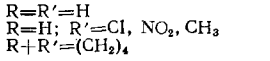
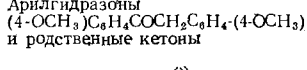
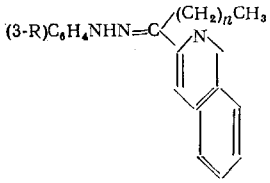
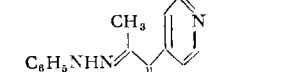
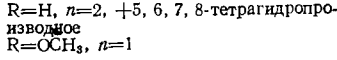
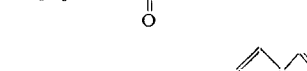
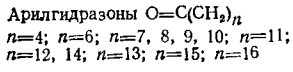
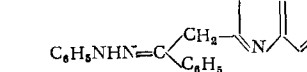
Так же успешно происходит индолизация различных 3-арилгидразонов 6-<sup>188, 192-194</sup> и 5-метил-<sup>185, 186, 188</sup>, 5, 6-диметил-<sup>188, 190</sup> и 5,5-диметилпиперидиндионов-2,3-<sup>185, 188</sup>, приводящая в конечном счете к соответствующим  $\alpha$ - и  $\beta$ -метил- и  $\alpha$ ,  $\alpha$ - и  $\beta$ ,  $\beta$ -диметилтриптамину. Однако 3-фенилгидразон 4-метилпиперидиндиона-2, 3 не циклизуется в соответствующий индоленин; попытки <sup>195</sup> провести такую реакцию дали лишь геометрический изомер фенилгидразона. Это, по-видимому, не является общим ограничением для индолизации 3-фенилгидразонов 4-алкилпиперидиндионов-2, 3, поскольку 4-фенилгидразон декагидроизохинолиндионов-3, 4 (CLXIII) в условиях индолизации дает продукт, который, как оказалось, имеет структуру (CLXIV) <sup>196</sup>. Однако попытки щелочного гидролиза этого продукта не дали ожидаемой аминокислоты, а привели к изомерному продукту неизвестного строения <sup>196</sup>:



#### 6. Из арилгидразинов и диэтилацеталей 4-амино- (и замещенных amino) масляного альдегида

Первоначально синтез триптаминов <sup>197</sup>, проводили таким образом, что смесь диэтилацетала 4-аминобутаналь и фенилгидразина, без выделения промежуточного фенилгидразона, подвергалась индолизации с использованием в качестве катализатора хлористого цинка при 180°. Подобная технология была использована при последующем <sup>198, 199</sup> проведении ана-

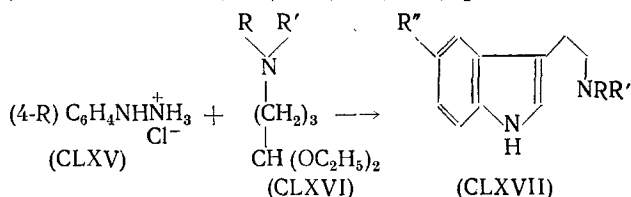
ТАБЛИЦА

Арилгидразоны	Ссылки на литературу	Арилгидразоны	Ссылки на литературу
$(4-R)C_6H_4NHN=CR'(CH_2)_nR''$ $R=R'=H; R''=N=1,2-(CO)_2C_6H_4 \quad n=2$ $R=C_6H_5CH_2O; R'=COOC_2H_5 \quad n=3$ $R''=N=1,2-(CO)_2C_6H_4; \quad n=3$ $R=CH_3CO; R'=COOC_2H_5;$ $R''=N(CH_3)_2 \quad n=2 \text{ и } 3$ $R=H; R'=COOC_2H_5; R''=N(CH_3)_2;$ $n=2$ $R=R'=H; R''=C(COOC_2H_5)_2NCOCH_3;$ $n=2$	204 205 206 207 208		229
	209		105
	158, 165 52, 158, 159, 210 111	$R=H \text{ и } 3\text{- и } 4\text{-}OCH_3 \text{ и } 3, 4\text{-}(OCH_3)_2$	
	158		230
	211 211 212—214		231
	211 211 212—214		232
	215, 216 217 55, 218 129 129		233
	219—222 222 223		107
	219—222 222 223		75
	234		68
	106		235
	26, 165 224—226 226, 227 226—228 59, 226, 227 227 59, 227 227		236

\* Литература по диндолизации бис-фенилгидразонов дана в<sup>148</sup>.



логичных реакций; исследовано<sup>200</sup> также использование жсилола как инертного растворителя в таких реакциях. Позже<sup>201, 202</sup> было показано, что замена хлористого цинка уксусной кислотой или смесью соляной и уксусной кислот дает более чистые продукты реакции и увеличивает выходы. Используя эти модифицированные катализаторы, удалось показать, что диэтилацеталь 4-аминобутанала (CLXVI,  $R=R'=H$ <sup>202</sup> и его N-ацетильное производное (CLXVI,  $R=H$ ,  $R'=COCH_3$ )<sup>203</sup>, а также различные диацетали 4-алкиламинобутанала [CLXVI,  $R=R'=CH_3$ ;  $R=R'=C_2H_5$ ;  $R=R'=CH(CH_3)_2$ ;  $R=CH_3$ ;  $R'=CH_2C_6H_5$ ;  $R+R'=(CH_2)_4$ ;  $R+R'=(CH_2)_5$ ;  $R+R'=(CH_2)_2O(CH_2)_2$ <sup>201</sup> могут реагировать с хлоргидратами 4-метокси- и 4-бензилоксифенилгидразинов (CLXV,  $R=OCH_3$  и  $OCH_2C_6H_5$  соответственно), давая соответствующие триптамины [CLXVII,  $R''=OCH_3$  и  $OCH_2C_6H_5$ ;  $R=R'=H$ ;  $R=H$ ,  $R'=COCH_3$ ;  $R=R'=CH_3$ ;  $R=R'=C_2H_5$ ;  $R=R'=CH(CH_3)_2$ ;  $R=CH_3$ ,  $R'=CH_2C_6H_5$ ;  $R+R'=(CH_2)_4$ ;  $R+R'=(CH_2)_5$ ;  $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ ].



Тем не менее в таких условиях модифицированного катализа не было выделено никаких индольных продуктов<sup>202</sup> в результате реакции хлоргидрата 3-бензилоксифенилгидразина и диэтилацетала 4-аминобутанала.

## 2. Другие примеры

Отдельные примеры арилгидразонов, которые были введены в индоллизацию по Фишеру, приведены в таблице.

### ЛИТЕРАТУРА

1. B. Robinson, Chem. Rev., **63**, 373 (1963).
2. D. P. Ainsworth, H. Ruschitzky, J. Chem. Soc., C, **1967**, 315.
3. F. C. Pennington, M. Jellinek, R. Thurn, J. Org. Chem., **24**, 565 (1959).
4. F. C. Pennington, L. J. Martin, R. E. Reid, T. W. Lapp, там же, **24**, 2030 (1959).
5. F. C. Pennington, G. L. Tritle, S. D. Boyd, W. Bowersox, O. Aniline, там же, **30**, 2801 (1965).
6. R. O'Connor, там же, **26**, 4375, 5208 (1961).
7. A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., **1965**, 2788.
8. H. C. Yao, P. Resnick, J. Org. Chem., **30**, 2832 (1965).
9. G. J. Karabatsos and R. A. Taller, J. Am. Chem. Soc., **85**, 3624 (1963).
10. G. J. Karabatsos, F. M. Vane, R. A. Taller, N. Hsi, там же, **86**, 3351 (1964).
11. A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, Chem. Ind., **1964**, 1575.
12. A. J. Bellamy, R. D. Guthrie, G. J. F. Chittenden, J. Chem. Soc., C **1966**, 1989.
13. I. Bhatnagar, M. V. George, J. Org. Chem., **32**, 2252 (1967).
14. H. R. Snyder and C. W. Smith, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2452 (1943).
15. A. J. Bellamy and R. D. Guthrie, J. Chem. Soc., **1965**, 3528.
16. Ю. П. Китаев, Т. В. Троенпольская, Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 454.
17. D. Desaty, D. Keglević, Croat. chem. acta, **36**, 103 (1964).
18. K. H. Pausacker, C. I. Schubert, J. Chem. Soc., **1950**, 1814.
19. H. H. Stroh, G. Westphal, Chem. Ber., **96**, 184 (1963).
20. Л. А. Аксанова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОХ, **34**, 1609 (1964).
21. H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jap., **40**, 425 (1967).
22. H. Yamamoto, J. Org. Chem., **32**, 3693 (1967).
23. A. R. Frasca, An. Asoc. Quim. Argentina, **50**, 1 (1962).

24. R. B. Carlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1077 (1952).
25. J. McLean, S. McLean, R. I. Reed, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2519.
26. A. H. Kelly, D. H. McLeod, J. Parrick, *Canad. J. Chem.*, **43**, 296 (1965).
27. E. N. Marvell, J. L. Stephenson, J. Ong, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1267 (1965).
28. S. J. Rhoads, *Molecular Rearrangements*, P. de Mayo, Ed., Interscience Publishers, N. Y., 1963, т. I, гл. II, стр. 655.
29. R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2511, 4389 (1965).
30. K. Fukui, H. Fujimoto, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 251.
31. H. Plieninger, *Chem. Ber.*, **83**, 273 (1950).
32. H. Plieninger, I. Nogradi, там же, **88**, 1964 (1955).
33. R. J. Owellen, J. A. Fitzgerald, B. M. Fitzgerald, D. A. Welsh, D. M. Walker, P. L. Southwick, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 1741.
34. P. L. Southwick, R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **25**, 1133 (1960).
35. P. L. Southwick, B. McGrew, R. R. Engel, G. E. Milliman, R. J. Owellen, там же, **28**, 3058 (1963).
36. C. S. Barnes, K. H. Pausacker, W. E. Badcock, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 730.
37. S. Borghero, O. Finsterle, *Gazz. Chim. Ital.*, **85**, 651 (1955).
38. Л. Г. Юдин, С. А. Поправко, А. Н. Кост, *ЖОХ*, **32**, 3586 (1962).
39. L. S. Besford, J. M. Bruce, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4037.
40. H. R. Snyder, E. P. Merica, C. G. Force, E. G. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4622 (1958).
41. R. B. Carlin, A. J. Magistro, G. J. Mains, там же, **86**, 5300 (1964).
42. R. B. Carlin and M. S. Moores, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4107 (1962).
43. R. B. Carlin and J. W. Harrison, *J. Org. Chem.*, **30**, 563 (1965).
44. B. Heath-Brown, P. Philpott, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7185.
45. R. B. Carlin, W. O. Henley, D. P. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5712 (1957).
46. F. P. Robinson, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **42**, 1940 (1964).
47. R. B. Carlin, Carnegie-Mellon University, Pittsburgh, Pa. (частное сообщение), 1962.
48. R. K. Brown, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada (частное сообщение), 1967.
49. Y. Kanaoka, Y. Ban, O. Yonemitsu, K. Irie, K. Miyashita, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **14**, 934 (1966).
50. Y. Kanaoka, Y. Ban, O. Yonemitsu, K. Irie, K. Miyashita, *Chem. Ind.* **1965**, 473.
51. N. B. Chapman, K. Clarke, H. Hughes, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1424.
52. J. W. Cornforth, G. K. Hughes, F. Lions, R. H. Harradence, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, **71**, 486 (1938); *C. A.*, **33**, 588 (1939).
53. W. E. Noland, C. Reich, *J. Org. Chem.*, **32**, 828 (1967).
54. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, *ХГС*, **1967**, 687.
55. T. E. Young, C. J. Ohnmacht, C. R. Hamel, *J. Org. Chem.*, **32**, 3622 (1967).
56. B. Loev, K. M. Snader, *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 403 (1967).
57. F. J. Stevens, H. C. F. Su, *J. Org. Chem.*, **27**, 500 (1962).
58. D. P. Ainsworth, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc.*, **C**, **1967**, 1003.
59. N. P. Bui-Hoi, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2882.
60. S. P. Hiremath, S. Siddappa, *J. Indian. Chem. Soc.*, **41**, 357 (1964).
61. S. M. Parmerter, A. G. Cook, W. B. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4621 (1958).
62. E. H. P. Young, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3495.
63. J. T. Fitzpatrick, R. D. Hiser, *J. Org. Chem.*, **22**, 1703 (1957).
64. M. Ahmed, M. Sc. Thesis, University of Manchester, Manchester England, 1965.
65. P. A. Crooks, B. Robinson, *Chem. Ind. (London)*, **1967**, 547.
66. C. Doree, J. A. Gardner, *J. Chem. Soc.*, **93**, 1625 (1908).
67. C. Doree, V. A. Petrov, там же, **1935**, 1391.
68. М. Намана, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 363 (1967).
69. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, *ДАИ*, **1969**, 361 (1966).
70. B. Eisterl, M. Regitz, *Ann. Chem.*, **666**, 97 (1963).
71. H. C. Yao, P. Resnick, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3514 (1962).
72. B. Eisterl, M. Regitz, *Chem. Ber.*, **96**, 2290, 2304, 3120 (1963).
73. H. C. Yao, *J. Org. Chem.*, **29**, 2959 (1964).
74. В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, А. Н. Гринёв, *ЖОрХ*, **1**, 879 (1965).
75. A. Jackson, J. A. Joule, *Chem. Commun.*, **1967**, 459.
76. J. A. Joule, University of Manchester, Manchester, England (частное сообщение), 1967.
77. R. E. Lyle, L. Skarlos, *Chem. Commun.*, **1966**, 644.
78. N. P. Bui-Hoi, P. Jacquignon, O. Périn-Roussel, *Bull. Soc. Chim. France*, **32**, 2849 (1965).
79. B. Robinson, *Canad. J. Chem.*, **42**, 2900 (1964).

80. E. Yoneda, T. Miyamae, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 8 (1967).
81. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, Цю Юй-чжу, *ЖОХ*, **34**, 3444 (1964).
82. Y. Ban, T. Oishi, Y. Kishio, I. Iijima, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 531 (1967).
83. H. J. Teuber, D. Cornelius, *Chem. Ber.*, **98**, 2111 (1965).
84. Чэнь Чан-бай, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **30**, 2085 (1960).
85. V. Georgian, *Chem. Ind. (London)*, **1957**, 1124.
86. S. Yamada, T. Kunieda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 449 (1967).
87. G. R. Clemo, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 617.
88. S. R. Johns, J. A. Lamberton, J. L. Occolowitz, *Chem. Commun.*, **1966**, 421.
89. Y. Ban, Y. Sato, I. Inoue, M. Nagai, T. Oishi, M. Terashima, O. Yonemitsu, Y. Kanoaka, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 2261.
90. Y. Ban, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **13**, 1073 (1965).
91. F. Sparatore, *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 755 (1958).
92. G. Stork, J. E. Dolfini, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2872 (1963).
93. J. Harley-Mason, E. H. Pavri, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2504.
94. B. Robinson, *там же*, **1963**, 3097.
95. H. J. Teuber, D. Cornelius, U. Wolcke, *Ann. Chem.*, **696**, 116 (1966).
96. E. W. Warnhoff, B. NaNonggai, *J. Org. Chem.*, **27**, 1186 (1962).
97. C. Djerassi, T. Nakano, *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 1385.
98. C. Dorée, *J. Chem. Soc.*, **95**, 653 (1909).
99. H. Antaki, V. Petrov, *там же*, **1951**, 901.
100. P. A. Hart, *Steroid Reactions. An Outline for Organic Chemists*, C. Djerassi, Ed., Holden-Day Inc., San Francisco, Calif., **1963**, стр. 182.
101. M. G. Lester, V. Petrov, O. Stephenson, *Tetrahedron*, **21**, 1781 (1965).
102. W. Rossner, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **249**, 267 (1937).
103. G. Taccioni and S. Pietra, *Ann. chim. (Roma)*, **55**, 1223 (1965).
104. Л. Н. Какурина, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ЖОХ*, **34**, 2805 (1964), *ЖОрХ*, **1**, 1108 (1965).
105. R. C. Elderfield, J. M. Lagowski, O. L. McCurdy, S. L. Wythe, *J. Org. Chem.*, **23**, 435 (1958).
106. R. C. Elderfield, S. L. Wythe, *там же*, **19**, 693 (1954).
107. J. Symoszkovicz, E. M. Glenn, R. V. Heinzelman, J. B. Hester, G. A. Yongdale, *J. Med. Chem.*, **9**, 527 (1966).
108. J. B. McKay, R. M. Parkhurst, R. M. Silverstein, W. A. Skinner, *Canad. J. Chem.*, **41**, 2585 (1963).
109. Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 1431 (1963).
110. M. von Strandamann, M. P. Cohen, J. Shavel, мл., *J. Med. Chem.*, **6**, 719 (1963).
111. L. H. Werner, D. C. Schroder, S. Ricca, мл., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1675 (1957).
112. J. R. Piper, F. J. Stevens, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 95 (1966).
113. F. J. Stevens, Auburn University, Auburn, Ala. (частное сообщение), 1962.
114. S. Okuda, M. M. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 740 (1959).
115. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, Авт. свид. СССР 176900 (1965); *Бюлл. изобр. и товарных знаков*, [24], 22 (1965).
116. G. Taccioni, S. Pietra, *Ann. Chim. (Roma)*, **55**, 810 (1965).
117. A. H. Kelly, J. Parrick, *Canad. J. Chem.*, **44**, 2455 (1966).
118. J. Parrik, Brunel College, London (частное сообщение), 1967.
119. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, O. Rossel, J. P. Hoeffinger, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1924.
120. O. Roussel, N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5452.
121. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, I. P. Hoeffinger, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4754.
122. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, A. Croisy, A. Ricci, *J. Chem. Soc., C*, **1968**, 45.
123. N. P. Buu-Hoi, M. Mangane, P. Jacquignon, *там же*, **1967**, 662.
124. N. P. Buu-Hoi, A. Martani, A. Croisy, P. Jacquignon, F. Périn, *там же*, **1966**, 1787.
125. N. P. Buu-Hoi, A. Martani, A. Ricci, M. Dufour, P. Jacquignon, G. Saint-Ruf, *там же*, **1966**, 1790.
126. N. P. Buu-Hoi, F. Perin, P. Jacquignon, *Bull. Soc. Chim. France*, **33**, 584 (1966).
127. N. P. Buu-Hoi, G. Saint-Ruf, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2642.
128. N. P. Buu-Hoi, G. Saint-Ruf, *там же*, **1965**, 5464.
129. M. J. Gallagher, F. G. Mann, *там же*, **1963**, 4855.
130. M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 472 (1960).

131. M. Nakazaki, K. Yamamoto, K. Yamagami, там же, **33**, 466 (1960).
132. F. J. Evans, G. G. Lyle, J. Watkins, R. E. Lyle, J. Org. Chem., **27**, 1553 (1962).
133. F. J. Evans, R. E. Lyle, Chem. Ind. (London), **1963**, 986.
134. N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon, Bull. Soc. Chim. France, **34**, 1104 (1967).
135. M. Nakazaki, S. Isoe, K. Tanno, Nippon Kagaku Zasshi, **76**, 1262 (1955); C. A., **51**, 17878 (1957).
136. S. David, P. Régent, Bull. Soc. Chim. France, **31**, 101 (1964).
137. H. J. Teuber, D. Cornelius, E. Worbs, Tetrahedron Letters, **1964**, 331.
138. S. Kuroda, J. Pharm. Soc. Japan, **493**, 131 (1923); C. A., **17**, 3031 (1923).
139. F. Spartore, Gazz. Chim. Ital., **92**, 596 (1962).
140. D. Beck, K. Schenker, F. Stuber, R. Zürcher, Tetrahedron Letters, **1965**, 2285.
141. K. Brunner, Monatsh. Chem., **16**, 849 (1895); **17**, 253 (1896).
142. H. Fritz, P. Pfaender, Chem. Ber., **98**, 989 (1965).
143. A. R. Jackson, A. E. Smith, Tetrahedron, **21**, 989 (1965).
144. M. Ahmed, B. Robinson, J. Chem. Soc., C, **1967**, 411.
145. E. B. Dennler, A. R. Frasca, Tetrahedron, **22**, 3131 (1966).
146. A. R. Frasca, Tetrahedron Letters, **1962**, 1115.
147. E. B. Dennler, A. B. Frasca, Canad. J. Chem., **45**, 697 (1967).
148. E. B. Dennler, Doctoral Thesis, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, 1965.
149. A. R. Frasca, An. Asoc. Quim. Argentina, **50**, 162 (1962).
150. B. Robinson, Tetrahedron Letters, **1967**, 5085.
151. P. B. Moore, Nature, **163**, 918 (1949).
152. R. A. Soutter, M. Tomlinson, J. Chem. Soc., **1961**, 4256.
153. A. H. Altiparmakian, R. S. W. Braithwaite, там же, C, **1967**, 1973.
154. R. S. W. Braithwaite, G. K. Robinson, там же, **1962**, 3671.
155. A. Allais, Франц. пат. 1186258; C. A., **56**, 23562 (1961).
156. В. И. Шведов, Л. Б. Алтухова, Е. К. Комиссарова, А. Н. Гринёв, ХГС, **1965**, 365.
157. D. P. Chakraborty, K. C. Das, B. K. Chowdhury, Chem. Ind. (London), **1966**, 1684.
158. D. A. Kinsley, S. G. P. Plant, J. Chem. Soc., **1956**, 4814.
159. D. C. Schroeder, P. O. Corcoran, C. A. Holden, M. C. Mulligan, J. Org. Chem., **27**, 586 (1962).
160. И. И. Грандберг, Дня Вэй-пы, А. Н. Кост, ЖОХ **31**, 941 (1961).
161. T. D. Binns, R. Brett, J. Chem. Soc., C, **1966**, 341.
162. B. Robinson, University of Manchester, Manchester, England (неопубликованные данные).
163. C. O'Brien, Chem. Rev., **64**, 81 (1964).
164. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, А. Е. Арбузов, ЖОХ, **34**, 1835 (1964).
165. G. Kempter, M. Schwalba, W. Stoss, K. Walter, J. Prakt. Chem., **18**, 39 (1962).
166. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, А. Е. Арбузов, ЖОРХ, **2**, 341 (1966).
167. Ю. П. Китаев, Т. В. Троепольская, А. Е. Арбузов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 946.
168. T. Sheradsky, Tetrahedron Letters, **1966**, 5225.
169. D. Kaminsky, J. Shavel, мл., R. I. Meltzer, там же, **1967**, 859.
170. A. Mooradian, Там же, **1967**, 407.
171. D. S. Deorha and S. S. Joshi, J. Org. Chem., **26**, 3527 (1961).
172. K. H. Pausacker, J. Chem. Soc., **1950**, 621.
173. W. H. Perkin, мл., S. G. P. Plant, там же, **125**, 1503 (1924).
174. J. von Braun, O. Bayer, Chem. Ber. **58**, 387 (1925).
175. J. von Braun, R. Ritter, там же, **55**, 3792 (1922).
176. J. von Braun, L. Schörnig там же, **58**, 2156 (1925).
177. B. Robinson, Tetrahedron, **20**, 515 (1964).
178. Y. Sato and G. Sunagawa, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **15**, 634, (1967).
179. Y. Sato, G. Sunagawa, Yakugaku Zasshi, **82**, 414 (1962); C. A., **58**, 6773 (1963).
180. Y. Sato, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 1440 (1963).
181. G. Sunagawa, Y. Sato, Yakugaku Zasshi, **82**, 408 (1962); C. A., **58**, 6773 (1963).
182. H. Seeboth, Angew. Chem., **79**, 307 (1967).
183. P. F. Holt, C. J. McNae, J. Chem. Soc., **1964**, 1759.
184. R. A. Abramovitch, D. Shapiro, там же, **1956**, 4589.
185. J. I. DeGraw, W. A. Skinner, Canad. J. Chem., **45**, 63 (1967).
186. R. A. Abramovitch, J. M. Muchowski, там же, **38**, 554 (1960).
187. E. Adlerová, I. Ernest, V. Hnevsova, J. O. Jilek, L. Novak, J. Pomykáček, M. Rasjner, J. Sova, Z. J. Vejdělek, M. Protiva, Collect. Czech. Chem. Commun., **25**, 784 (1960).
188. J. K. Horner, J. I. DeGraw, W. A. Skinner, Canad. J. Chem., **44**, 307 (1966).

189. J. K. Horner, W. A. Skinner, там же, **42**, 2904 (1964).
190. А. В. Мхитарян, А. А. Когодосская, А. Г. Терзиян, Г. Т. Татевосян, Изв. АН Арм. ССР, хим. науки, **15**, 379 (1962).
191. M. von Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel, мл., J. Med. Chem., **8**, 200 (1965).
192. Н. Н. Суворов, М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова, ЖОХ, **32**, 1567 (1962).
193. Н. Н. Суворов, М. Н. Преображенская, Н. В. Уварова, там же, **33**, 3738 (1963).
194. А. Г. Терзиян, Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Суказян, Г. Т. Татевосян, Изв. АН Арм. ССР, хим. науки, **14**, 261 (1961); *Experientia*, **17**, 493 (1961).
195. R. A. Abramovitch, *Canad. J. Chem.*, **36**, 354 (1958).
196. R. A. Abramovitch, J. M. Muchowski, там же, **38**, 557 (1960).
197. A. I. Ewins, *J. Chem. Soc.*, **99**, 270 (1911).
198. T. Hoshino, T. Kobayashi, Y. Kotake, *Ann. Chem.*, **516**, 81 (1935).
199. E. Späth, E. Lederer, *Chem. Ber.*, **63B**, 120 (1930).
200. G. Bernini, *Ann. Chim. (Rome)*, **43**, 559 (1953).
201. D. Desaty, D. Keglević, *Croat. chem. acta*, **36**, 103 (1964).
202. D. Keglević, N. Stojanac, D. Desaty, там же, **33**, 83 (1961).
203. D. Desaty, O. Hadžija, S. Iskrić, D. Keglević, S. Kveder, *Biochim. biophys. acta*, **62**, 179 (1962).
204. В. П. Мамаев, В. Ф. Седова, Изв. СО АН СССР, **1961**, 142.
205. L. Bretherick, K. Gaimster, W. R. Wragg, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2919.
206. M. von Strandtmann, C. Puchalski, J. Shavel, мл., *J. Med. Chem.*, **7**, 141 (1964).
207. B. Hegedus, *Helv. chim. acta*, **29**, 1499 (1946).
208. S. Grudzinski and A. Kotelko, *Acta polon. pharm.*, **12**, 201 (1955).
209. G. C. Morrison, R. O. Waite, A. N. Caro, J. Shavel, мл., *J. Org. Chem.*, **32**, 3691 (1967).
210. S. R. Cawley, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1214.
211. M. Nakazaki, M. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **35**, 1380 (1962).
212. H. Leuchs, C. D. Philpot, P. Sauder, A. Helder, K. Köhler, *Ann. Chem.*, **461**, 27 (1928).
213. H. Leuchs, K. Winzer, *Chem. Ber.*, **58**, 1520 (1925).
214. H. Leuchs, J. Wutke, E. Giesler, там же, **46**, 2200 (1913).
215. N. P. Buu-Hoi, O. Roussel, P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 708.
216. R. G. W. Spickett, *J. Med. Chem.*, **9**, 436 (1966).
217. Н. М. Шаркова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОХ, **32**, 3640 (1962).
218. Н. Ф. Кучерова, М. И. Петрученко, В. А. Загоревский, ЖОХ, **32**, 3645 (1962); ссылка<sup>1</sup> оттуда.
219. Л. А. Аксанова, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, ЖОХ, **33**, 220 (1963).
220. A. K. Kiang and F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1909.
221. Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Н. Н. Шаркова, В. А. Загоревский, ЖОХ, **33**, 3662 (1963).
222. T. E. Young, P. H. Scott, *J. Org. Chem.*, **30**, 3613 (1965).
223. T. E. Young, P. H. Scott, там же, **31**, 343 (1966).
224. W. H. Perkin, мл., S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, **1923**, 3242.
225. S. G. P. Plant, там же, **1929**, 2493.
226. L. M. Rice, E. Hertz, M. E. Freed, *J. Med. Chem.*, **7**, 313 (1964).
227. E. B. Dennler, A. R. Frasca, *An. Asoc. Quim. Argentina*, **54**, 3 (1966).
228. P. Jacquignon, N. P. Buu-Hoi, M. Dufour, *Bull. soc. chim. France*, **1966**, 2765.
229. K. B. Prasad, G. A. Swan, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2024.
230. W. E. Noland, F. J. Baude, *J. Org. Chem.*, **31**, 3321 (1966).
231. R. V. Jardine, R. K. Brown, *Canad. J. Chem.*, **43**, 1293 (1965).
232. T. Wieland, K. Rühl, *Chem. Ber.*, **96**, 260 (1963).
233. H. Wuyls, A. Lacourt, *Bull. Classe Sci. Acad. Roy. Belg.*, **21**, 736 (1935); *C. A.*, **29**, 7952 (1935).
234. P. L. Julian, W. J. Karpel, A. Magnani, E. W. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 180 (1948).
235. K. Ishizumi, T. Shiori, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **15**, 863 (1967).
236. Т. Д. Петрова, В. П. Мамаев, Г. Г. Якобсон, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 1633.