

УДК 547.324.3

## ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНДОЛЬНЫЙ ОСТАТОК

*Г. И. Жунгелю и Г. Н. Дорофченко*

В обзоре освещены последние достижения в области синтеза гетероциклических соединений, содержащих индольный заместитель, среди которых найдено немало физиологически активных веществ. Настоящая статья является первой попыткой обобщения и систематизации обширного литературного материала.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1627
II. Пиридиновые производные индола . . . . .	1627
III. Пиперидиновые производные индола . . . . .	1635
IV. Пиразиновые и пиперазиновые производные индола . . . . .	1641
V. Индолилазепины и диазепины . . . . .	1643
VI. Индолилпирролидины . . . . .	1644
VII. Индолилимидазолы . . . . .	1646
VIII. Индолилоксазолы и изоксазолы . . . . .	1648
IX. Индолилпиразолы, пиразолины и хиноксалины . . . . .	1650
X. Индолилтетразолы . . . . .	1651
XI. Прочие производные индолилгетероциклов . . . . .	1652

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Ярко выраженная физиологическая активность многочисленных производных индола, таких как резерпин, серотонин, триптамин, триптофан, лизергиновая кислота и др., способствовала тому, что химия индола на протяжение вот уже нескольких десятилетий вызывает неослабленный интерес химиков и фармакологов. Наибольший интерес представляют соединения, в которых индольное ядро конденсировано с гетероциклическими соединениями (многочисленные производные карболинов, эзерина и др.). Однако за последнее время значительно повысился интерес к гетероциклическим соединениям, содержащим остаток индолилла. Сюда следует отнести многочисленные индолилпиридины и пиперидины, индолилпирролидины и индолилпиперазины и др. Среди них найдено немало физиологически активных веществ. Такие соединения были выделены и из природных объектов, как например, антибиотики индолмичин и пимпринин.

В этом направлении накоплен обширный материал, который, однако, разрознен и до настоящего времени не был систематизирован. В связи с этим, мы попытались восполнить этот пробел, учитывая, что подобный обзор может оказаться полезным в выборе направления для дальнейших исследований по получению новых фармакологически активных производных индола.

## II. ПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

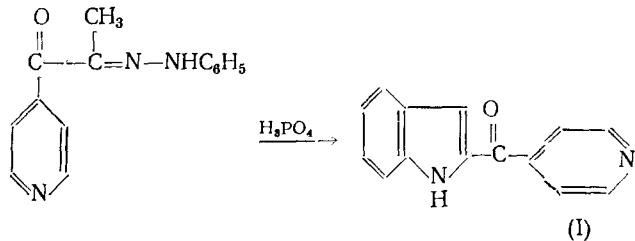
Среди индолилгетероциклов наиболее важная роль принадлежит, пожалуй, пиридиновым и пиперидиновым производным индола. Такой повышенный интерес обусловлен отчасти тем, что среди этих соединений

обнаружено много ценных для фармакологии препаратов, а также их пригодностью в качестве исходных соединений для исследований по синтезу и получению ряда индолильных алкалоидов.

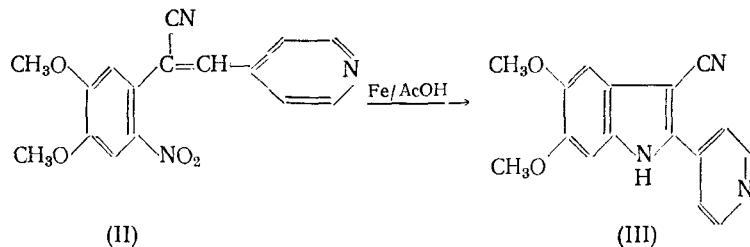
## 1. Индолилпиридины

Для получения индолилпиридинов широко применяют индольный синтез Фишера. Например, циклизация фенилгидразона 2-ацетилпиридина в присутствии полифосфорной кислоты приводит к 2-(пиридилил-2)-индолу<sup>1,2</sup>. Этим же путем синтезированы 2-(пиридилил-3) индол<sup>1-4</sup>, 2-(пиридилил-4) индол<sup>1,3</sup> и 2-(5-этилпиридилил-2) индол<sup>1</sup>. Некоторые из этих соединений обладают диуретической активностью, другие могут применяться для понижения содержания альдостерона, или для лечения сердечно-сосудистых заболеваний<sup>5</sup>. Кроме того, изучены некоторые химические превращения полученных индолилпиридинов, как, например, их превращение в основания Манниха и цианэтилирование<sup>1</sup>.

По реакции Фишера синтезирован также 2-изоникотиноилиндол (I)<sup>6</sup>:

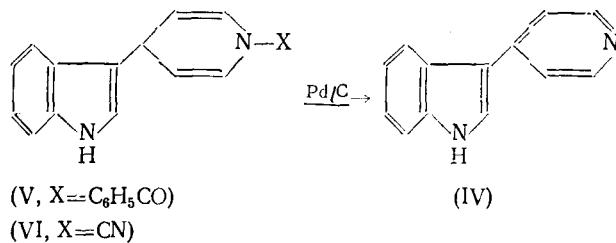


Восстановление стирильного производного (II) железом в уксусной кислоте представляет собой весьма удобный путь синтеза 2-(пиридин-4-yl)-5,6-диметокси-3-индолкарбонитрила (III),



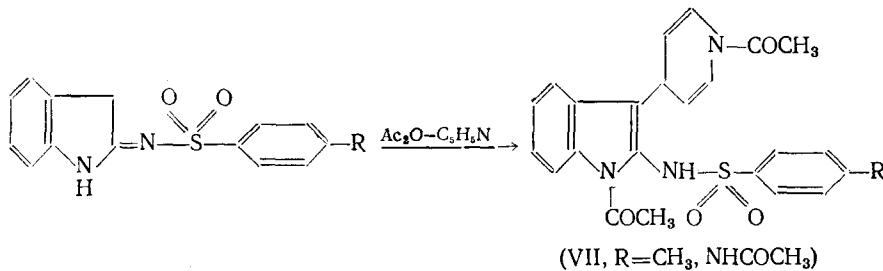
а также его тиофенового и фурильного аналогов<sup>7</sup>.

3-(Пиридин-4)-индол (IV) образуется в результате дебензоилирования и одновременного дегидрирования N-бензоилпроизводного (V) кислородом воздуха<sup>8,9</sup>. В больших количествах это соединение можно получать кипячением V в дифениловом эфире в присутствии палладированного угля и одного эквивалента дibenзиламина<sup>10</sup>:



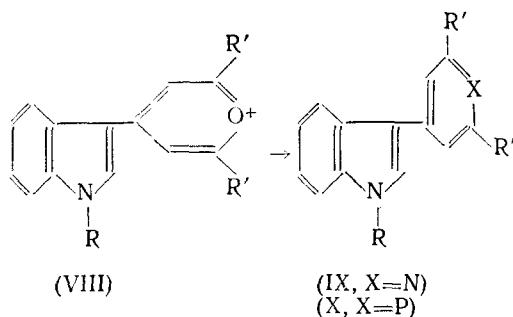
Соединение (V) легко образуется из индола, пиридина и хлористого бензоила<sup>8</sup>. Продукты аналогичного строения образуют хинолин, изохинолин, фенантролин и скатол<sup>9</sup>.

Другим примером подобной реакции является образование дигидро-пиридинов типа (VII) из индола и тозилазида или N-ацетилсульфанилазида<sup>11</sup>:



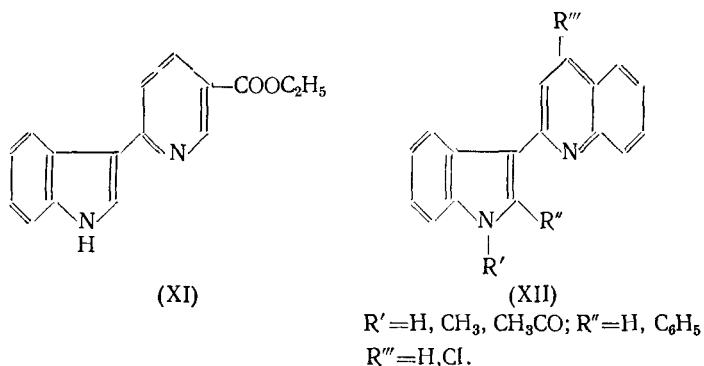
Бензоильное производное (V) вступает в реакцию с бензальдегидом, образуя дифенилтетрагидроиндолокарбазол<sup>12</sup>, а его аналог (VI) при обработке 2% NaOH в водном спирте разлагается до индола<sup>13</sup>.

Весьма удобным способом получения 4-(индолил-3)-пиридинов, содержащих различные заместители в пиридиновом кольце, может служить предложенная Дорофеенко и сотр.<sup>14</sup> реакция аммиака с солями индолилпирилия (VIII), получаемых взаимодействием 3-индолил-1,5-дикетонов с трифенилметилперхлоратом. Обработка VIII триметилолфосфином в пиридине приводит к фосфорным аналогам (IX) — производным индолилфосфабензола (X)<sup>15</sup>:

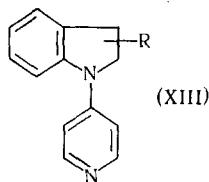


Это превращение может представить определенный интерес, так как соли (VIII) легко и с высоким выходом образуются также при обработке N-замещенного индола двумя молями соли 2,6-диарилпирилия в диметилформамиде (ДМФ)<sup>16</sup>.

Удобными исходными соединениями при получении пиридиновых производных индола зарекомендовали себя такие активированные формы пиридинов, как N-окиси. Из индола и N-окиси этилового эфира никотиновой кислоты в присутствии хлористого бензоила образуется 2-(индолил-3)-5-карбэтоксилипидин (XI)<sup>17</sup>, а из N-окисей хинолинов — ряд 2-(индолил-3)хинолиновых производных типа (XII)<sup>17</sup>. Эти превращения широко изучены на примере взаимодействия индола, 2-фенилиндола и 1-метил-2-фенилиндола с N-ацилоксипроизводными хинолиния, изохинолиния и лепидиния<sup>18</sup>:

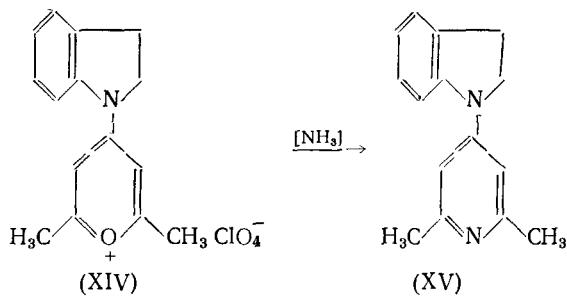


Описан ряд пиридиновых производных индолина. Например, N-(пиридинил-4)индолины типа (XIII) легко получить путем сплавления хлоргидратов 2,3-дигидроиндолов с хлоргидратом хлористого N-(пиридинил-4)пиридиния<sup>19,20</sup>:



N-(5-Нитропиридинил-2)индолины, рекомендуемые в качестве стабилизаторов для полимеров, можно синтезировать взаимодействием 2-хлор-5-нитропиридинина с индолинами при 80—110°<sup>21</sup>.

1-(2,6-Диметилпиридинил-4)индолин (XV) образуется с высоким выходом при обработке ацетатом или карбонатом аммония перхлората 2,6-диметил-4-(индолинил-1)пирилия (XIV)<sup>22</sup>, получающегося из индолина и перхлората 2,6-диметил-4-метоксирилия:

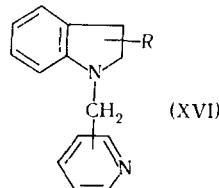


Недавно описан синтез индолинов, содержащих изохинолиновый остаток, взаимодействием хлористого бензоилизохинолиния с N-замещенными индолинами<sup>23</sup>. По такой же реакции 1-ацилпиридиниевые соли превращаются в 5-пиридилииндолины<sup>24</sup>, а соли 1-ацилхинолиния образуют 5-(хинолил-2)индолины<sup>25</sup>.

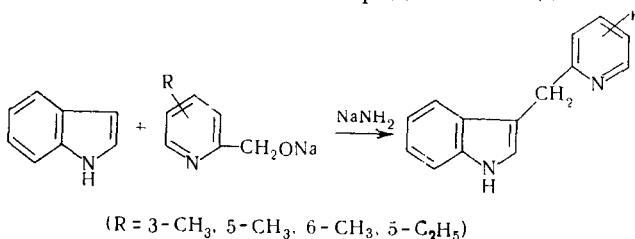
Многие из пиридиновых производных индолинов подавляют двигательную способность животных, стимулированную фенотионом, угнетают ориентировочный рефлекс и резко удлиняют продолжительность нем-буталового наркоза у мышей, при умеренной атисеротониновой активности<sup>19</sup>.

## 2. Индолилметилпиридины

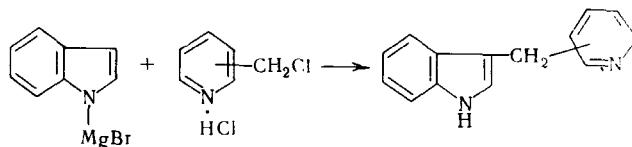
Пиридилилметилиндолины (XVI) получают взаимодействием хлорметилпиридинов с индолинами<sup>19</sup>:



Известны и другие пути синтеза. Один из них состоит во взаимодействии натриевых солей 2-оксиметилпиридинов с индолом<sup>26</sup>:



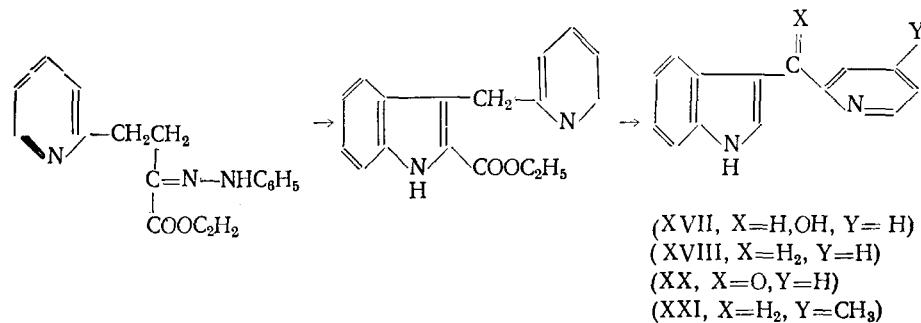
Другой путь включает взаимодействие индолилмагнийбромида с солянокислыми хлорметилпиридинами<sup>27</sup>:



Некоторые 2-скатилпиридины (и их иодиды) проявляют антихолин-эргическое и антигистаминное действие<sup>28</sup>.

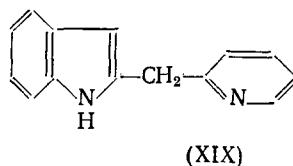
Взаимодействие индол-3-альдегида с 2-пиридилиллитием приводит к образованию (индолил-3)-(пиридилил-2)карбинола (XVII)<sup>29</sup>. Это же соединение образуется при взаимодействии индолилмагнийгалогенидов с 2-формилпиридином при  $-25^{\circ}$ , наряду с небольшим количеством диндолилпиридилилметана<sup>30</sup>. Соответствующие карбинолы образуют 4-формилпиридин и 3-формилизохинолин<sup>30</sup>.

2-Скатилпиридин легко получать по реакции Фишера<sup>31</sup>:



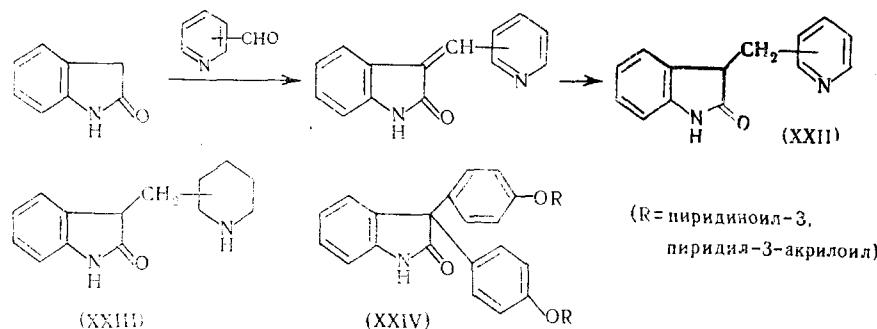
Показано также<sup>31</sup>, что 2-скатилпиридин (XVIII) в присутствии AlCl<sub>3</sub> перегруппировывается в 2-(индолил-2-метил)пиридин (XIX), а при

окислении селенистым ангидридом превращается в 3-пиридоиндол (XX).



Гидрирование иодметилата и иодфенилэтилата 2-скатил-4-метилпиридина (XXI), получаемого по Фишеру из фенилгидразона (4-метилпиридил-2)пропионового альдегида, приводит к тетрагидропиридину, который под действием фосфорной кислоты циклизуется в индоло-(2,3-*f*)-морфан<sup>32</sup>. Эти соединения обладают обезболивающей, отхаркивающей и противовоспалительной активностью.

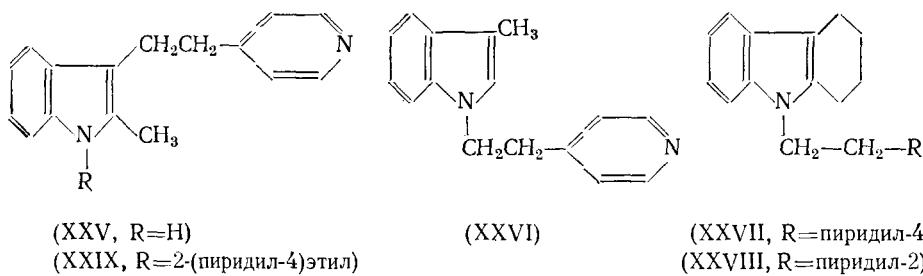
Оксиндолы, содержащие пиридилиметильные остатки (XXII), образуются при конденсации оксиндола с формилипиридинами и гидрировании продуктов в этилацетате при 20° в присутствии палладия на угле<sup>33</sup>. Дальнейшее гидрирование в этилацетате при 75° или в уксусной кислоте дает пиперидиновые производные (XXIII). Последние проявляют сильный холинergicкий эффект<sup>33</sup>.



У пиридиновых производных оксиндола типа (XXIV) была обнаружена слабительная активность<sup>34</sup>.

### 3. Индолилэтилпиридины

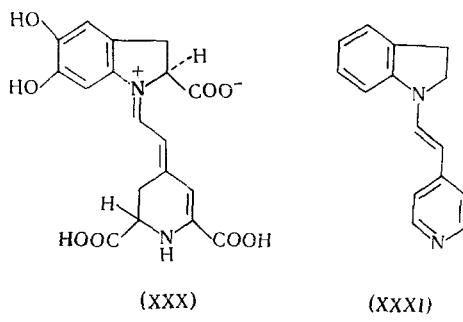
Широкое применение индола для получения пиридиновых производных нашла реакция пиридилиэтилирования<sup>35</sup>: в кислой среде она приводит к производным 3-пиридилиэтилиндола, а в щелочной среде протекает по индольному атому азота<sup>36</sup>. 4-Винилпиридин с 2-метилиндолом в кипящей уксусной кислоте образует 2-метил-3-(пириди-4-этил)индол (XXV) с выходом 54%, а 1-этилиндол дает в тех же условиях 1-этил-3-пиридилиэтилиндол<sup>37</sup>. Скатол в присутствии этилата натрия образует с 4-винилпиридином 1-пиридилиэтил-3-метилиндол (XXVI) с выходом 38%<sup>37</sup>. Этот же продукт, но с незначительным выходом, получается при длительном кипячении реагентов в уксусной кислоте<sup>37</sup>. В индольном ряду такая же зависимость может быть отмечена и в случае реакции Михаэля, когда, например, акрилонитрил с 2-фенилиндолом дает 1-цианэтил-2-фенилиндол при щелочном катализе и 2-фенил-3-цианэтилиндол — при кислотном<sup>38</sup>:



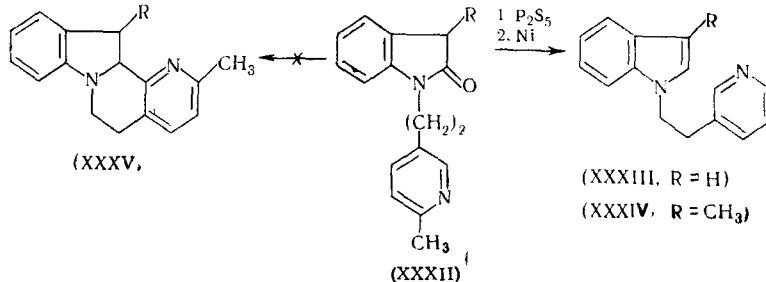
Обнаружено, что 3-(пиридил-4-этил)индол сильно подавляет стимулирование двигательной активности фенамином<sup>37</sup>. 1-Пиридилэтил-2, 3-тетраметилениндолы (XXVII и XXVIII) и их соли стимулируют деятельность центральной нервной системы<sup>39</sup>.

Кост и сотр.<sup>40</sup> предложили использовать для пиридилирования более высококипящий спирт и получили большое число пиридилильных производных индола при проведении реакции в гексиловом спирте.

Пиридилирование индолинов в уксусной кислоте приводит к N-пиридилилинидиндолинам<sup>19, 41</sup>. Аналоги этих продуктов обнаружены в природных объектах, как, например, бетанидин (XXX)<sup>42</sup>. Более простой аналог (XXXI) получен конденсацией N-формилиндолина с  $\nu$ -николином<sup>43</sup>. Осуществлен полный синтез производных необетанидина и необетенамина<sup>44</sup>:

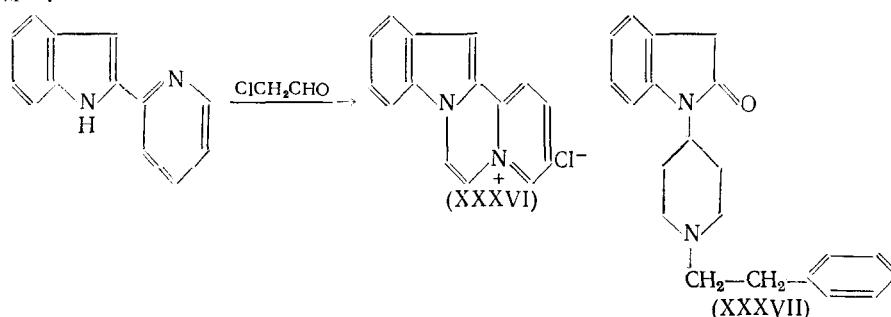


1-(Пиридил-3)этильное производное (XXXIII) может быть получено через соответствующее оксиндольное производное (XXXII, R=H)<sup>45</sup>.



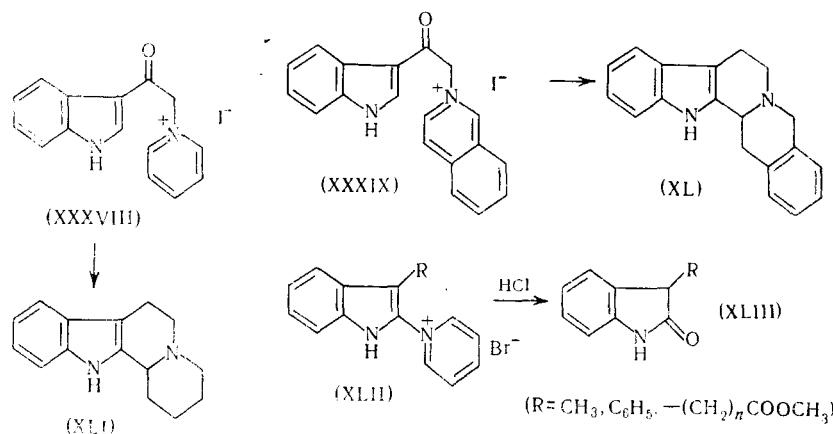
По такой же схеме синтезировано и соединение (XXXIV)<sup>46</sup>. Изучены некоторые превращения XXXIII и XXXIV: бромирование, нитрование, реакция Манниха, формилирование<sup>41</sup>. Соединение (XXXII) не удалось зациклизовать в производное эбурнамина (XXXV)<sup>47</sup>. Его тетрациклический аналог (XXXVI) можно синтезировать несколько другим пу-

тем<sup>48</sup>:



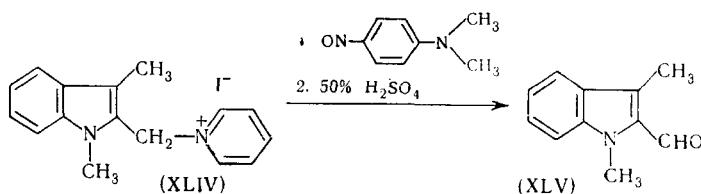
При биологических испытаниях было выявлено, что ряд *бис*-пиридилилэтилпроизводных индола типа (XXIX), а также их пиперидиновые аналоги, проявляют антиконвульсивное действие<sup>49</sup>. Иодметилат соединения (XXXII, R=CH<sub>3</sub>) обладает очень сильным куареподобным действием при разведении порядка 1:10 000, причем это действие весьма специфично, так как оно исчезает в отсутствие метильной группы при C<sub>3</sub> индольного ядра<sup>45</sup>. У оксиндольных производных типа (XXXVII) и их солей с нетоксичными кислотами обнаружена обезболивающая активность и способность поглощать УФ-облучение, что делает их ценными для защиты от солнечных лучей<sup>50</sup>.

К разделу пиридилилэтилиндолевых соединений следует, вероятно, отнести и некоторые соли индацилпиридиния (XXXVIII), образующиеся при взаимодействии индолилмагнийгалогенидов с хлористым иодацетилом и дальнейшей конденсации с пиридином<sup>51</sup>. С лучшими выходами их получают в одну стадию из 3-ацетилиндола, иода и пиридинового основания (или хинолинового и изохинолинового) по реакции Кинга<sup>52, 53</sup>. Эти соединения представляют интерес в качестве исходных веществ для синтеза ряда индолевых алкалоидов. В частности, восстановление солей (XXXIX) литийалюминийгидридом и последующая циклизация,— самый простой путь образования системы иохимбина (XL)<sup>53</sup>. Восстановление можно вести также и боргидридом натрия<sup>54</sup>. Этим путем, например, синтезировано соединение (XL)<sup>55</sup>:



Ряд солей N-индолилпиридиния (XLII) получены бромированием индолов в присутствии пиридиновых оснований и превращены затем в производные оксиндола<sup>56-58</sup> (XLIII). Соль (XLIV), образующаяся при об-

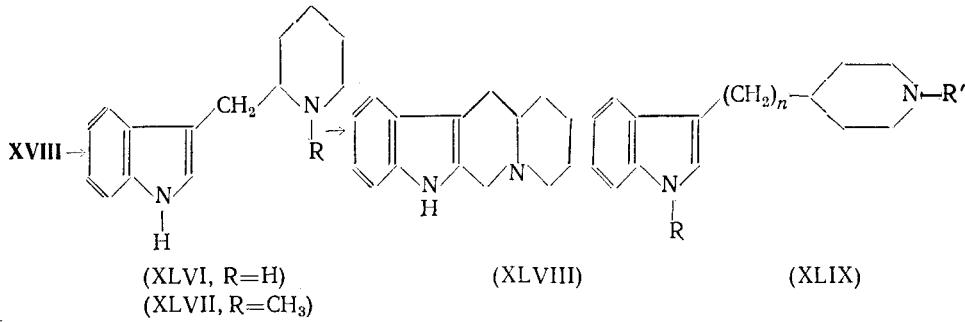
работке 1,2,3- trimетилиндола иодом в пиридине, превращается в дальнейшем в 1,3-диметил-2-формилиндол (XLV) <sup>59</sup>:



### III. ПИПЕРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

Основным способом получения индолилпиперидинов является восстановление соответствующих пиридинов.

При гидрировании пиридина (XVIII) на палладиевом катализаторе в смеси спирт — уксусная кислота образуется 2-скатилпиперидин (XLVI),

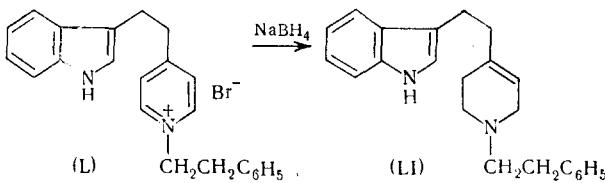


который метилируется до (XLVII), а при обработке формалином и муравьиной кислотой превращается в индологексагидрохинолизин (XLVIII) <sup>29</sup>. 1-Метил-2-скатилпиперидин (XLVII) можно получать также конденсацией изатина с  $\alpha$ -пиколином и восстановлением образующегося диоксиндола натрием в бутаноле при последующем N-метилировании <sup>60</sup>.

Гидрирование (индолил-3)-(пиридили-4)карбина на катализаторе Адамса приводит к 4-скатилпиперидину (XLIX, R, R'=H, n=1), который может быть прометилирован хлоралем <sup>61</sup> до N-метилпроизводного (XLIX, n=1, R=H, R'=CH<sub>3</sub>) <sup>30</sup>.

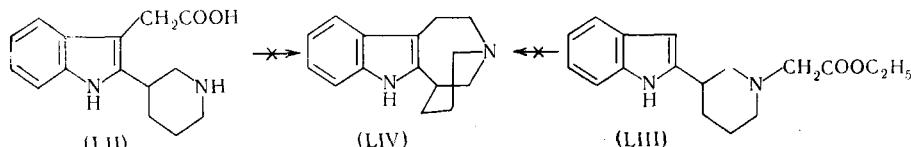
Каталитическое гидрирование пиридилиэтилндолов на платиновом катализаторе в ледяной уксусной кислоте или в водно-спиртовом растворе HCl приводит к образованию соответствующих пиперидинов (XLIX, n=2, R=H, CH<sub>3</sub>; R'=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> и др.). При испытаниях на мышах у этих соединений была обнаружена анальгетическая активность, сравнимая с таковой у морфина <sup>63</sup>. Причем примерно одинаковая активность наблюдается у соединений, содержащих при пиперидиновом азоте фенилэтильный, бензильный и фенацильный остатки; отрицательно сказывается на активности замещение индольного азота <sup>63</sup>.

При восстановлении солей типа (L) боргидридом натрия образуются пиперидеины (LI) <sup>63</sup>:

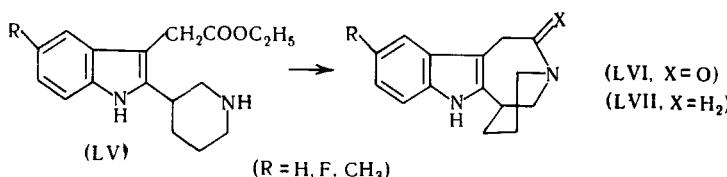


Имеется много других примеров восстановления пиридиниевых солей боргидридом натрия. Например, это превращение было использовано при получении 2-(пиперидил-3)-индолил-3-уксусной кислоты (LII)<sup>62</sup>. Вообще же восстановление солей 3-замещенного пиридиния боргидридом натрия в 1,3-дизамещенные 1,2,5,6-тетрагидропиридины хорошо известно<sup>64</sup>.

Были предприняты многочисленные попытки циклизовать аминокислоту (LII), а также пиперидиновое производное (LIII) в ибогаминовую структуру (LIV), однако они окончились неудачей<sup>62</sup>:

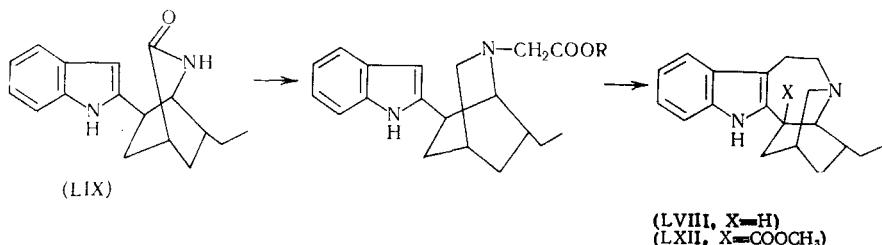


Поиск путей синтеза систем, близких к молекуле ибогамина, является весьма важной в практическом отношении задачей, так как этот алкалоид из *Tabernanthe iboga* (*Arcosupasae*) хорошо известен своей психотомиметической активностью. Упомянутую выше задачу удалось решить недавно весьма изящным путем<sup>65</sup>:

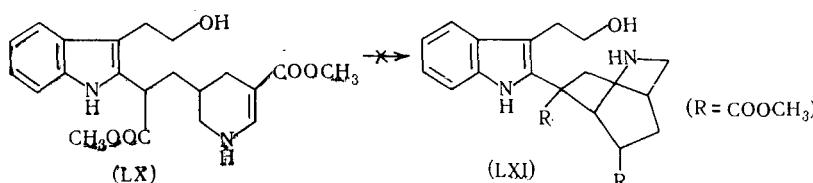


Пиперидины (LV) превращали в кетоны (LVI) при пониженном давлении и температуре 165—170°, а сами кетоны восстанавливались далее в (LVII) литийалюминийгидридом в моноглиме.

Эпиибогамин (LVIII) получается из пиперидона (LIX):

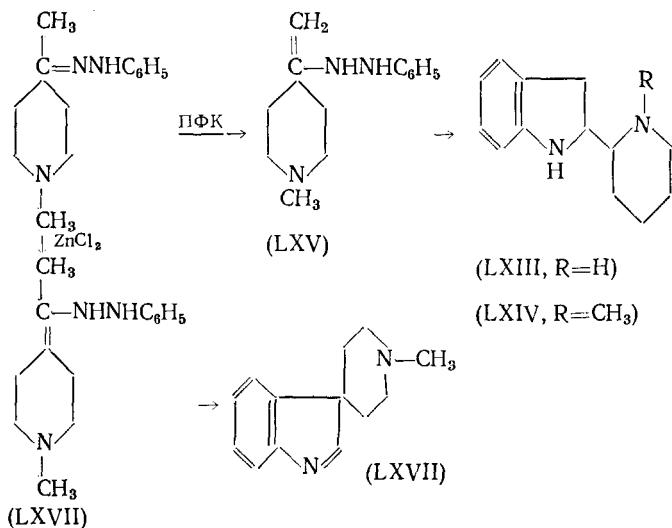


Венкерт с сотр.<sup>67</sup> не смогли провести циклизацию тетрагидроникотинового производного (LX) в хинукидиновое соединение (LXI), от которого они намеревались перейти к коронаридину (LXII):

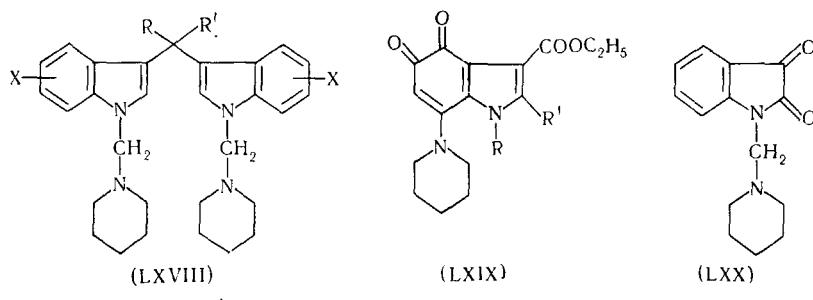


Пиперидин (LXIII) получали как восстановлению соответствующего пиридинового производного<sup>62, 68</sup>, так и по реакции Шмидта, исходя из 2-(индолил-2)-цикlopентанона<sup>69</sup>. Его N-метильное производное (LXIV)

образуется по реакции Фишера при обработке фенилгидразона 1-метил-4-ацетилпиперидина ПФК, вероятно, через промежуточное соединение (LXV). Интересно, что при использовании в этой реакции хлористого цинка циклизация завершается образованием 3Н-индола (LXVII), вероятно, через промежуточный продукт (LXVI)<sup>70</sup>:



Для получения пиперидиновых производных индола использована реакция Манниха:

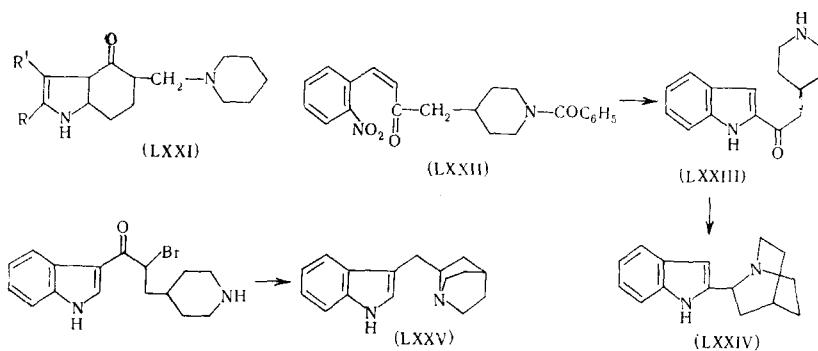


(X = NO<sub>2</sub>, галоид; R, R' = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)

Синтезированные этим путем соединения типа (LXVIII), а также их морфиновые аналоги, действуют на центральную нервную систему<sup>71</sup>.

Испытание antimикробных свойств индолхинонов (LXIX) показало, что они не проявляют значительной активности<sup>72</sup>. Высокая противовирусная активность была найдена у пиперидиновых производных изатина типа (LXX)<sup>73</sup>, а основания Манниха (LXXI), полученные из 6,7-дигидро-индол-4(5Н)-онов, оказались эффективными депрессантами центральной нервной системы<sup>74</sup>.

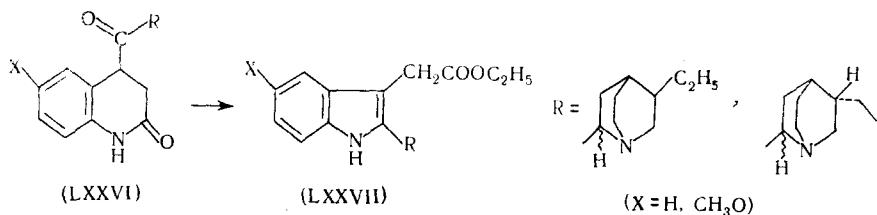
Производное о-нитростирола (LXXII) при нагревании с триэтилфосфитом и последующем дебензоилировании дает 2-(пиперидил-4)-ацетил-индол (LXXIII), восстановление которого боргидридом натрия и последующее кипячение в декалине приводят к хинукилидину (LXXIV)<sup>75</sup>:



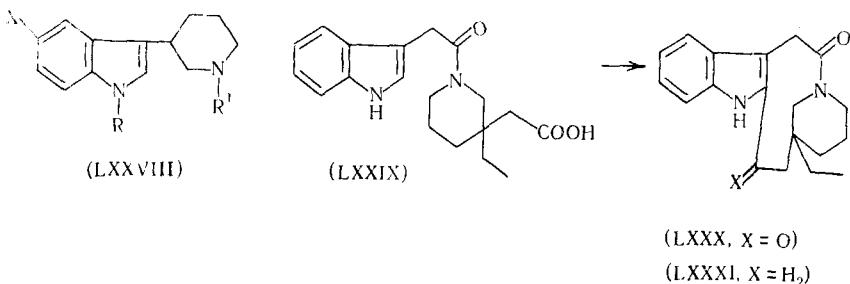
Аналогичным путем, через стадию образования 3-индолилпиперидинового производного, можно выйти к скатилхинуклидину (LXXV) <sup>76</sup>.

Смесь эпимеров хинуклидиновых производных (LXXVII) образуется при нагревании 2-кетогексагидроцинхонинонов (LXXVI) с хлористым водородом в спиртовом растворе <sup>77, 78</sup>.

Ряд 3-(индолил-3)пиперидинов (LXXVIII) получен нагреванием солей  $\alpha$ -индолилглутаровой кислоты с соответствующим амином без растворителя и восстановлением образующихся при этом пиперидинионов лигтийалюминийгидридом <sup>79</sup>. 3-(1-Метилиндолил-3)пиперидин (LXXVIII, R=CH<sub>3</sub>, R'=H, X=H) и его N-метилпроизводное (LXXVIII, X=H, R, R'=CH<sub>3</sub>) проявляют длительное седативное действие, причем второе соединение обладает и некоторым анальгетическим действием <sup>79</sup>.



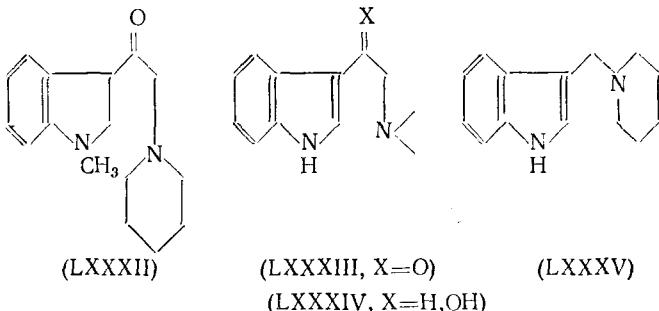
Описан синтез алкалоида кебрахамина (LXXXI) циклизацией ацилпиперидина (LXXIX) в ПФК с последующим восстановлением дикетона (LXXX) <sup>80</sup>:



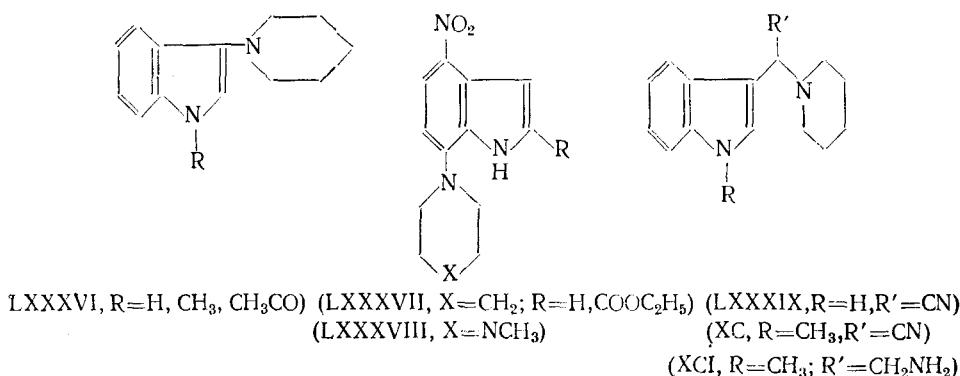
1-( $\gamma$ -Индолил-3-пропил)пиперидин удобно синтезировать исходя из индолил-3-пропионовой кислоты и пиперидина <sup>81</sup>.

Длительное кипячение 1-метил-3-хлорацетилиндола с пиперидином в спирте приводит к 1-метил-3-(N-пиперидилацетил)индолу (LXXXII) <sup>82</sup>.

При восстановлении аминокетонов типа (LXXXIII) литийалюминий-гидридом или гидрировании над никелем образуются аминоспирты (LXXXIV)<sup>83</sup>— индолльные аналоги адреналина:



При наличии в молекуле этих спиртов вторичной аминогруппы, они повышают артериальное давление, тогда как присутствие третичной аминогруппы в этих соединениях (пиперидиновый, морфолиновый и другие остатки) приводит к снижению артериального давления и уменьшает тонус периферических сосудов<sup>83</sup>:

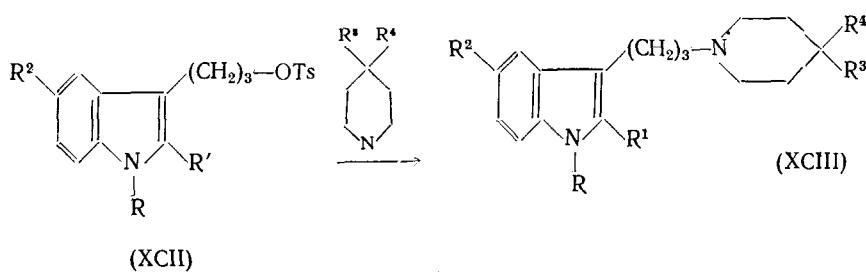


Пиперидин можно N-алкилировать грамином<sup>84</sup>, N-ацетилиндоксилом<sup>85</sup>, а также 4-нитро-7-хлорпроизводными индола<sup>86</sup> с образованием, соответственно, пиперидиновых производных (LXXXV, LXXXVI и LXXXVII).

При взаимодействии литиевого производного пиперидина с 5-бром-индолом с выходом 59% образуется смесь 4-(пиперидил-1)индола (60%) и 5-(пиперидил-1)индола (40%). Эти же вещества можно выделить и в результате взаимодействия 4- и 5-аминоиндола с 1,5-дibромпентаном<sup>87</sup>.

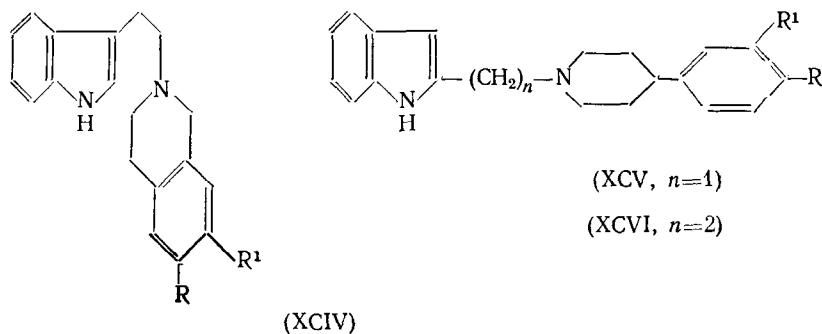
Было изучено восстановление нитрила (LXXXIX) и его N-метилпроизводного (ХС), полученных по реакции Штрекера, литийалюминийгидридом <sup>88</sup>. Оказалось, что восстановление протекает несколько своеобразно: нитрил (LXXXIX) превращается в N-скатилпиперидин, а (ХС) образует триптаминовое производное (ХСI) <sup>88</sup>.

Ярко выраженная седативная, анальгетическая, спазмолитическая, противовоспалительная и гипохолестеремическая активность была обнаружена у ряда пиперидиновых производных типа (ХСIII), образующихся при взаимодействии тозилата 1-(индолил-3)-пропанола-3 (ХСII) с 4,4-дизамещенными пиперидинами в спирте в присутствии  $K_2CO_3$ <sup>89-91</sup>:



(R, R<sup>1</sup>=H, Alk, Ar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>=H, Alk, AlkO, AlkS, галоид, CN и др.  
R<sup>4</sup>=Ar, N(Alk)<sub>2</sub> или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>-алкилен, гетерил)

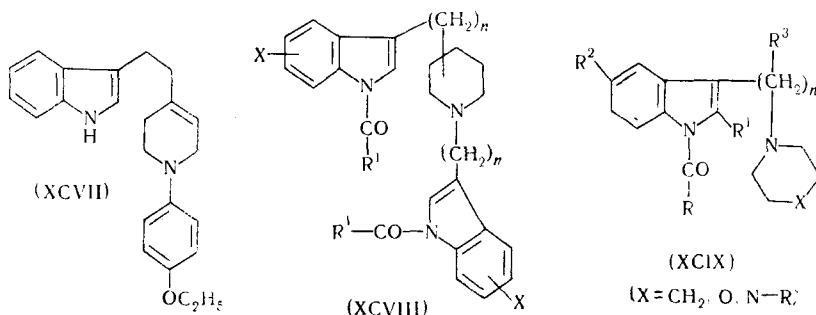
С целью изучения зависимости физиологического действия от строения резерпина синтезирован ряд 2-(β-индолил-3)-этил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (XCI):<sup>92</sup>



(R, R<sup>1</sup>=OH, CH<sub>3</sub>O, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COO, —OCH<sub>2</sub>O—) (R, R<sup>1</sup>=H, Cl, —OCH<sub>2</sub>O—)

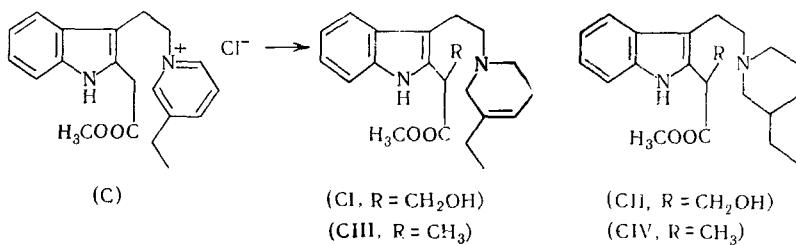
Изомеры пиперидинов (XCI), содержащие N-пиперидилалкильную группу в положении 2 индолинового кольца (XCI), образуются при кипячении изотриптамина с этиловым эфиром β-арил-δ-бромвалериановой кислоты в ксиоле в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и последующем восстановлении выделяемых при этом пириданов<sup>93</sup>. Эти соединения, а также их соли, оказались эффективными анальгетиками и релаксантами мышц<sup>93</sup>. Монометиленовое производное (XCV) может быть получено взаимодействием (индолил-2)метиламина с ангидридом 3-арилзамещенной глутаровой кислоты в бензоле, циклизацией продукта в пиперидинион-2,5 в уксусном ангидриде и его восстановлением<sup>93</sup>.

У тетрагидропроизводного (XCVII) была обнаружена анальгетическая активность, а также сосудорасширяющее действие<sup>94</sup>, а у пиперидинов (XCVIII) — успокаивающее, гипотензивное, депрессантное, антикоагулятивное и анальгетическое действие<sup>95-97</sup>:



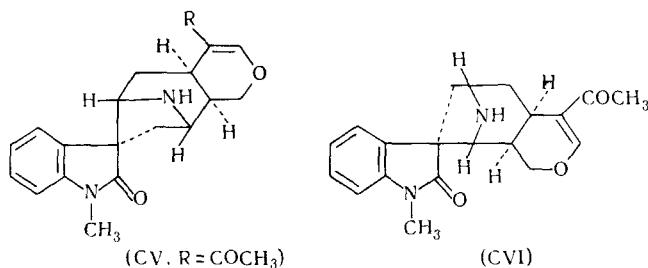
Антивоспалительную, антипиретическую, анальгетическую, антидепрессантную и психостимулирующую активность проявляют индолилпептидины (ХСIX), а также их пирролидиновые, морфолиновые и пиперазиновые аналоги<sup>98</sup>. Запатентовано большое число N-[пиперидил-1-алкил]-N-[индолил-3,2,1)-алкил]аминов, которые проявляют гипотенсивное, анальгетическое, психомоторное, депрессантное, противовоспалительное, бактериостатическое, адренолитическое, антигельминтное и противогрибковое действие<sup>99</sup>.

Строение выделенного из *Rhazya orientalis* алкалоида 16,17-дигидро-секодин-17-ола (C1) было доказано синтезом исходя из пиридиниевого производного (C) <sup>100</sup>:



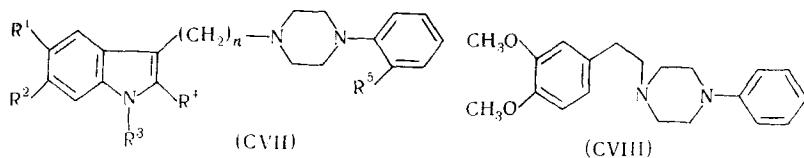
Из этого же растения был выделен тетрагидросекодин-17-ол (СII), а в *Rhazya stricta* идентифицированы дигидросекодин (СIII) и тетрагидросекодин (СIV)<sup>101</sup>.

Из *Alstonia muelleriana* выделены алкалоиды альстонерин (CV) и «алкалоид С» (CVI)<sup>102</sup>:



#### IV. ПИРАЗИНОВЫЕ И ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

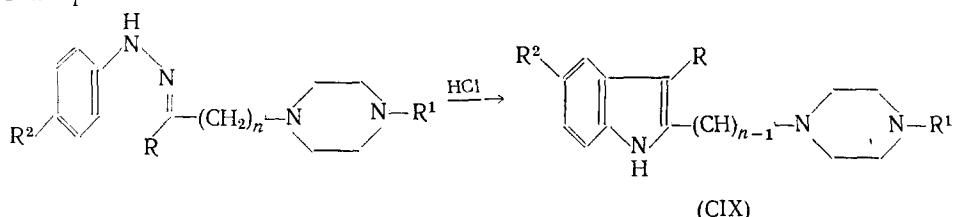
Пиперазиновым производным индола уделяют в последнее время довольно большое внимание, главным образом после того, как в 1962 г. появилось сообщение о том, что при конденсации индолилалкановых кислот с 4-арилпиперазинами с последующим восстановлением образующихся N-арилпиперазидов получаются 1-(индолил-3-алкил)-4-арилпиперазины (VII) — эффективные депрессанты ЦНС<sup>103</sup>. Наибольшую активность среди них показали соединения, в которых метиленовый мостик состоит из двух или трех метиленовых групп. Вероятно, эта активность обусловлена наличием индольной части молекулы, потому что фенильный аналог этого соединения (VIII) неактивен<sup>103</sup>.



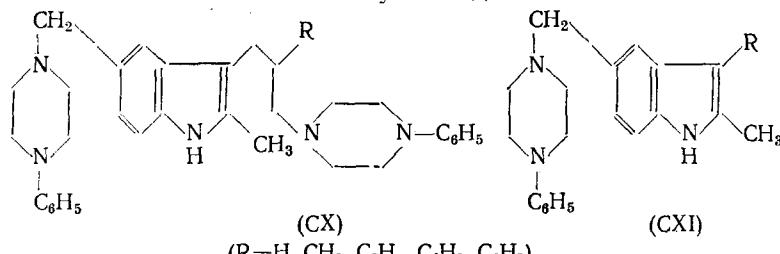
( $R^1, R^2, R^3, R^4 = H, CH_3, OCH_3$ ,  $R^5 = H, CH_3$ )

Среди индолилалкилпiperазинов найдены также препараты седативного, антиприретического действия и релаксанты мышц<sup>104, 105</sup>, а также соединения с адренолитической, гипотенсивной, жаропонижающей и успокаивающей активностью<sup>106, 108</sup>.

Ряд индолил-2-алкилпiperазинов (CIX) синтезировали по реакции Фишера<sup>106, 107</sup>:

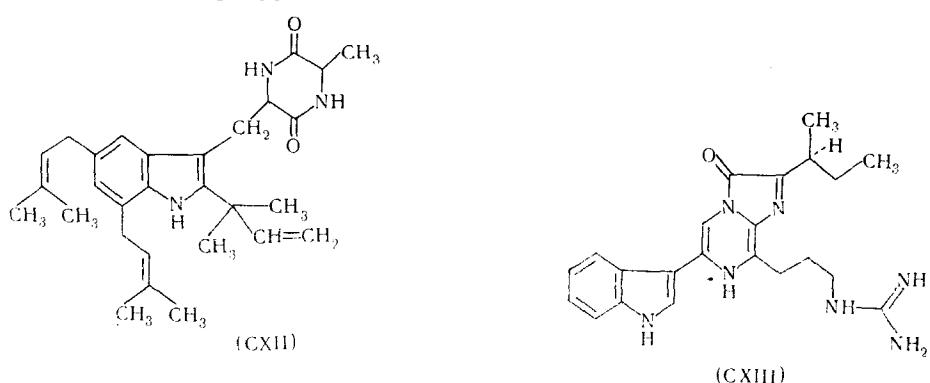


Получен ряд соединений типа (СХ и СХI), содержащих пиперазиновые остатки в положении 5 молекулы индола<sup>109, 110</sup>:



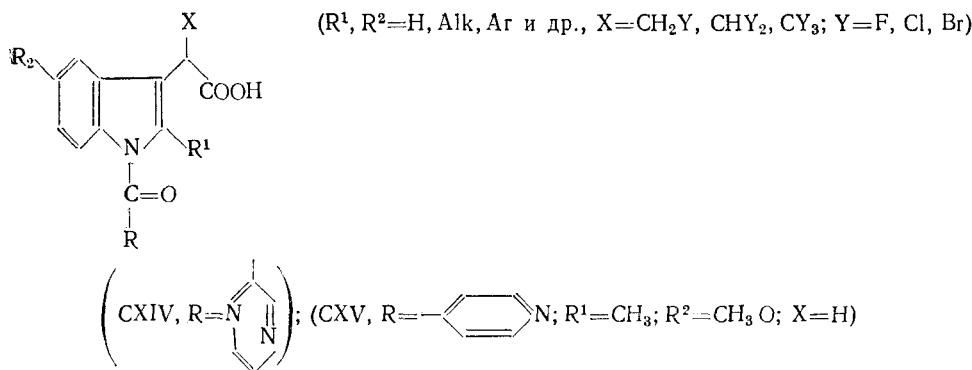
N-Скатилпиперазин образуется из индолил-3-карбинола и пиперазина<sup>111</sup>. Алкилирование пиперазина грамином в водной среде приводит к N,N-дискатилпиперазину<sup>84</sup>. Взаимодействие 4-нитро-6-хлориндола и его 2-карбэтоксипроизводного с 4-метилпиперазином завершается образованием соответствующего 6-(4-метилпиперазинил-1)индола (LXXXVIII)<sup>86</sup>.

Пиперазиновые производные индола были найдены в природных объектах. Эхинулин (СХII)<sup>112, 113</sup> можно рассматривать как пиперазиндион, в котором остаток триптофана имеет конфигурацию *D*-аминокислоты, а аланин — *L*-конфигурацию<sup>114</sup>:



Другое природное пиразиновое производное индола — это люциферин (CXIII)<sup>115-118</sup>, ничтожное количество которого (5 мг) достаточно для того, чтобы при его свете можно было читать газету в течение 30 минут. Недавно осуществлен его синтез<sup>117</sup>.

Запатентован ряд  $\alpha$ -галоидметилиндолилуксусных кислот, содержащих при атоме азота остаток пиразинкарбоновой кислоты (CXIV)<sup>119</sup>. Эти кислоты, а также их эфиры, амиды и соли обладают противовоспалительным и жаропонижающим действием, а также могут быть использованы для предотвращения и подавления образования тканевой грануломы или для лечения артритов и дерматологических заболеваний<sup>119</sup>:

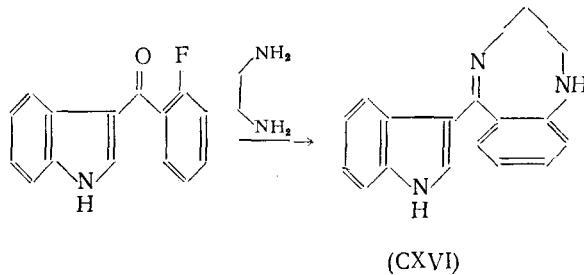


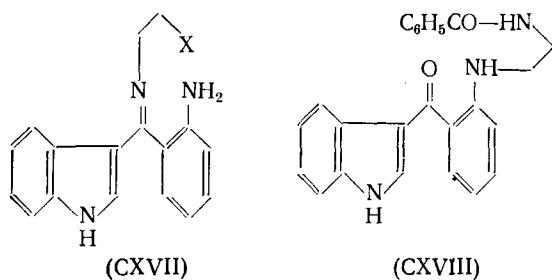
Известно большое число аналогов (CXIV), содержащих остатки ароматических и гетероциклических кислот, также проявляющих значительную противовоспалительную активность<sup>120-127</sup>. Из многих соединений этого типа на практике хорошо зарекомендовал себя индометацин, содержащий *p*-хлорбензоильный заместитель в 1-положении. Известно, что N-изоникотиноилпроизводное (CXV) проявляет высокую противовоспалительную активность при более низкой токсичности по сравнению с индометацином<sup>129, 130</sup>.

Ряд аналогов, полученных на основе индолил-3-карбоновой кислоты, также обладают противовоспалительной активностью<sup>128</sup>.

## V. ИНДОЛИЛАЗЕПИНЫ И ДИАЗЕПИНЫ

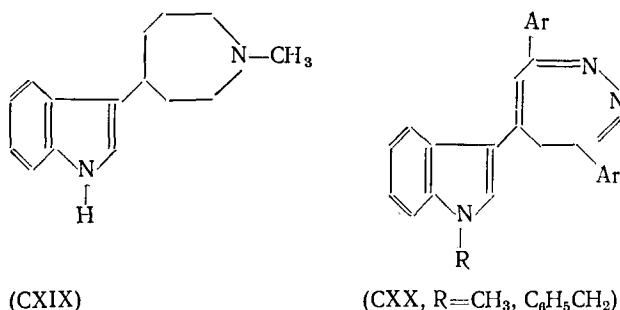
5-(Индолил-3)-2,3-дигидро-1Н-1,4-бенздиазепины типа (CXVI), образующиеся при обработке 3-(*o*-галоидбензоил)индола этилендиамином в пиридине, или при циклизации иминов (CXVII) или имидов (CXVIII)<sup>131</sup>, обладают антидепрессантной активностью<sup>132, 133</sup>:





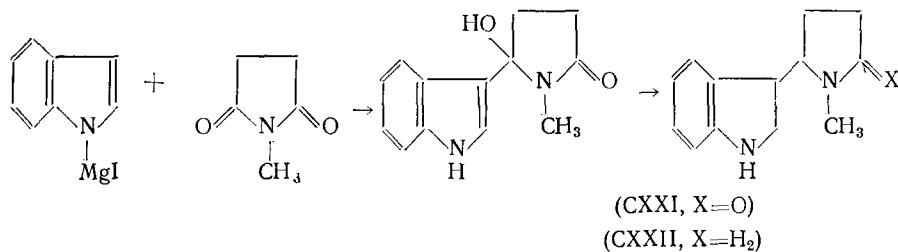
У ряда 4-индолилгексагидроазепинов типа (СХІХ) была обнаружена противовирусная и антибактериальная активность<sup>134</sup>.

Простым и удобным способом получения 1,2-диазепиновых производных индола (CXX) оказалось взаимодействие солей индолилпирилия (VIII) с гидразингидратом<sup>135</sup>:



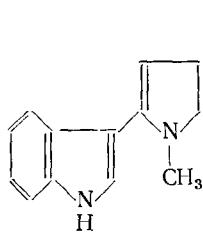
## VI. индолилпирролидины

Эффективным транквилизатором оказался 1-метил-2-(индолил-3)пирролидон-5 (CXXI), образующийся при взаимодействии индолилмагний-иодида с N-метилпирролидиндионом-2,5<sup>136</sup>. Опубликовано также сообщение о том, что получающееся при его восстановлении соединение (CXXII) ингибитирует активность псевдохолинэстеразы<sup>137</sup>:

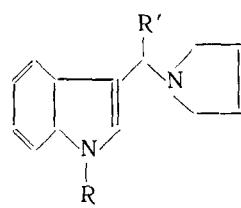


Н-Скатилпирролидин может быть получен как по реакции Манниха<sup>138</sup>, так и алкилированием пирролидина грамином<sup>84</sup>.

Интересно отметить, что 3-(1-Р-пирролинил-2)индолы типа (СХХIII), которые рекомендуются в качестве полуупродуктов для синтеза пирролидинолов, обладают противовоспалительной активностью, а также способностью снижать аппетит<sup>139</sup>:



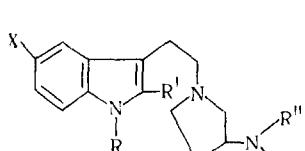
(CXXIII)



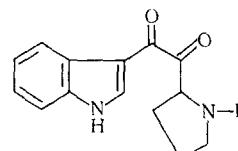
(CXXIV)

При восстановлении нитрилов (CXXIV,  $R=H$ ,  $R'=CN$ ) и (CXXIV,  $R=CH_3$ ,  $R'=CN$ ) литийалюминийгидридом последнее соединение образует  $\alpha$ -пирролидилтриптамин (CXXIV,  $R=CH_3$ ,  $R=CH_2$ ,  $NH_2$ ), тогда как первое превращается в N-скатилпирролидин с отщеплением нитрильной группы<sup>88</sup>.

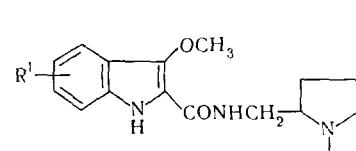
У 3-аминозамещенных N-( $\beta$ -индолилэтил)пирролидинов (CXXV) обнаружена способность заметно уменьшать дрожь и мышечную жесткость при паркинсонизме<sup>140</sup>, а у пиррольного производного (CXXVI) найдено депрессивное и противосудорожное действие<sup>141</sup>. Пирролидиновые производные (CXXVII) характеризуются наличием противорвотного действия, а также способностью усиливать действие барбитуратов и являются антагонистами морфина<sup>142</sup>:



(CXXV)

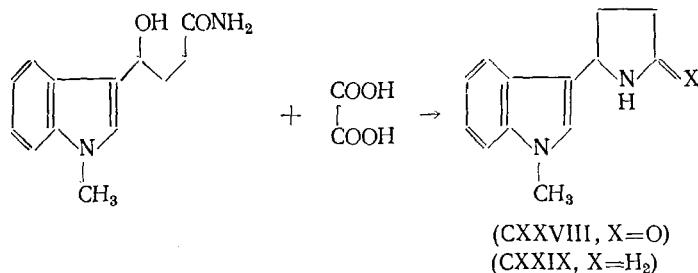


(CXXVI)



(CXXVII)

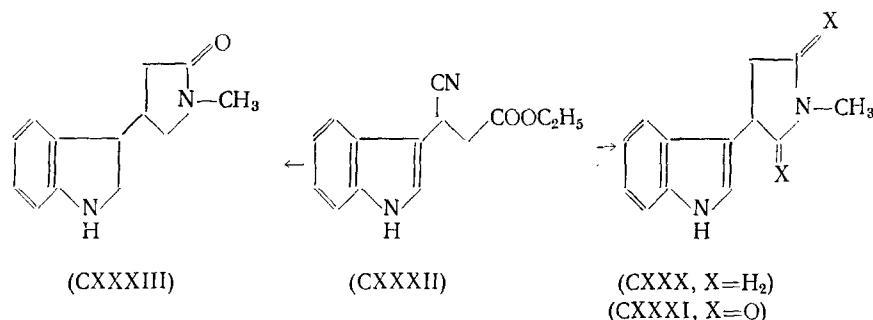
Недавно выдан патент на получение 5-(индолил-3)пирролидонов-2 типа (CXXVIII), которые проявляют противовирусную и седативную активность при испытаниях на птицах и животных. При их восстановлении получены соответствующие индолилпирролидины (CXXIX), применяющиеся при лечении неврозов<sup>143</sup>:



Для синтеза производных 3-(пирролидинил-2)индола, обладающих противовоспалительной, анафилактической активностью, и способностью подавлять аппетит, предлагается также использовать 3-(4-нитробутирил)индолы<sup>144</sup>. 2-(Индолил-3)пирролидин получают гидрированием 3-( $\beta$ -цианопропионил)индола<sup>145</sup>.

Синтез 1-метил-3-(индолил-3)пирролидина (CXXX) осуществлен путем взаимодействия индолилиянтарной кислоты<sup>146</sup> с 1,3-диметилмочеви-

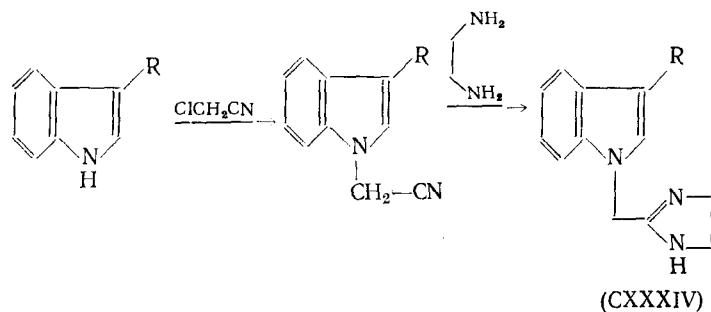
ной при 185—190° с дальнейшим восстановлением образующегося индолисукциниимида (СXXXI)<sup>146</sup>:



Гидрирование нитрила (CXXXII) на никелевом катализаторе при 80° (100 атм) приводит к 4-(индолил-3)пирролидону-2 (CXXXIII) с выходом 50%<sup>147</sup>.

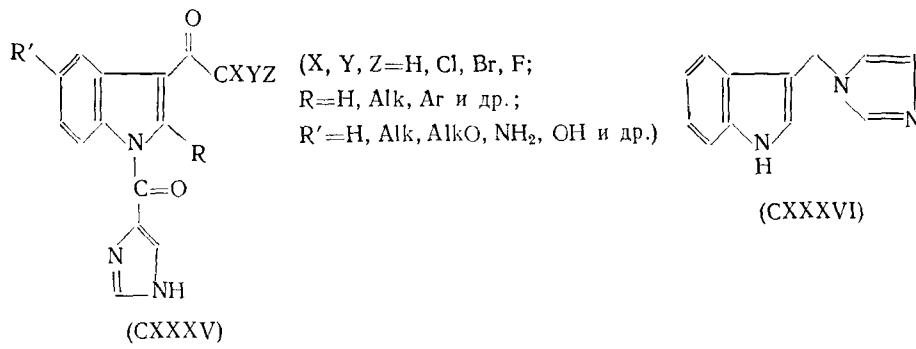
## VII. ИНДОЛИЛИМИДАЗОЛЫ

Некоторые 3-алкил-1-(имидазолинил-2-метил)индолы (CXXXIV) обладают сосудосуживающим действием<sup>148</sup>:

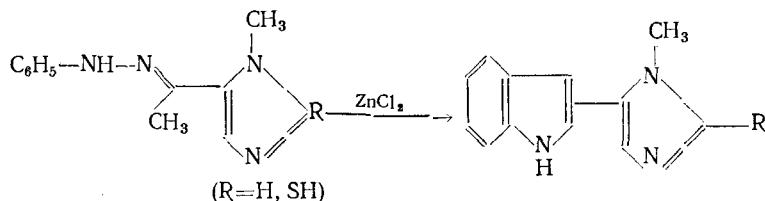


Запатентован ряд производных индола (СXXXV), содержащих остаток имидазолкарбоновой кислоты (а также пиримидин-, оксазол-, тиазол-, изоксазол-, изотиазол-, пиразол- и др. карбоновых кислот), которые могут служить промежуточными продуктами при синтезе различных производных индолилуксусных кислот<sup>149, 150</sup>.

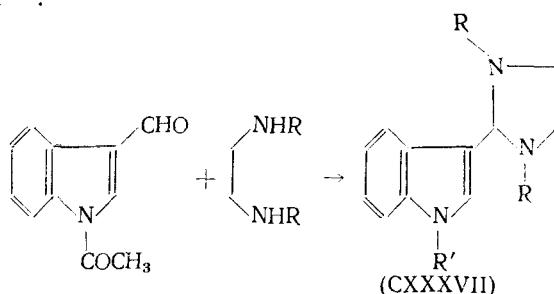
1-Скатилимидазол (CXXVI) и его 2-метилпроизводное образуются при алкилировании имидазола грамином<sup>152</sup>. Этим же путем получены 1-скатилиндиндол, 1-скатилбензимидазол и 1-скатилпиразол<sup>153</sup>.



Производные индола, содержащие имидазольный остаток в положении 2 индола, можно получать по реакции Фишера, исходя из 5-ацетил-имидазолов<sup>151</sup>:

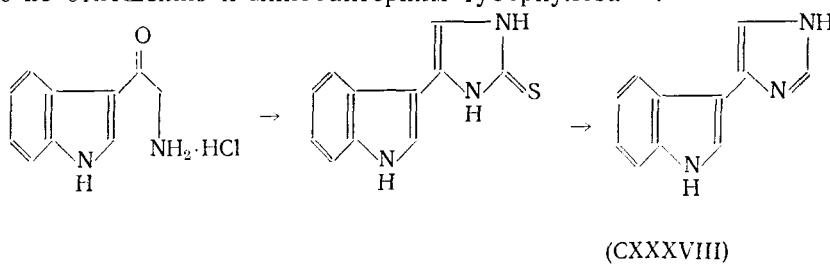


Суворов с сотр. получали 1,3-дизамещенные 2-(индолил-3)имида-  
золины (CXXXVII) из 1-ацетилиндол-3-альдегида и N-замещенных  
этилендиамина<sup>154</sup>:

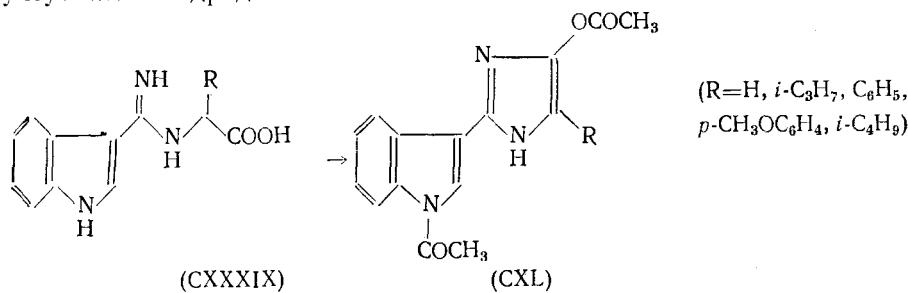


(R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R' = H, COCH<sub>3</sub>)

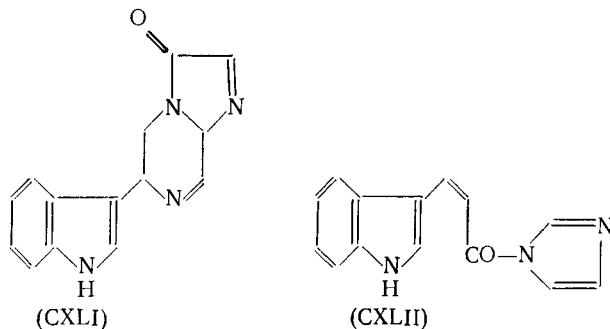
Они же получали 4-(индолил-3)имидазол (CXXXVIII) взаимодействием 3-хлорацетилиндола с формамидом, или обработкой 3-аминоацетилиндола роданистым калием в расплаве с последующим обессерированием образующегося 2-меркапто-4-индолилимидазола<sup>155</sup>. Имидазольное производное (CXXXVIII) проявляет слабое бактериостатическое действие по отношению к микобактериям туберкулеза<sup>155</sup>.



Н-Ацетильные производные ряда 2-(индолил-3)имидазола (CXL) образуются при кипячении индолил-3-карбамидиновых кислот (CXXXIX) с уксусным ангидрилом<sup>156</sup>:

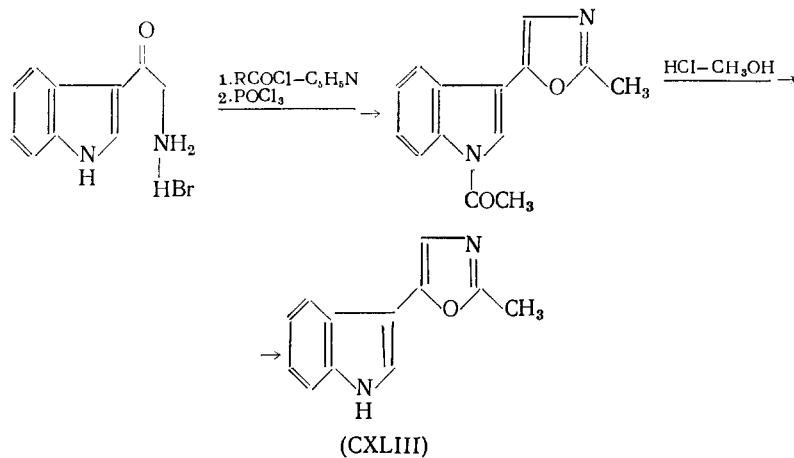


Из 2-амино-5-(индолил-3)пиразина и метилглиоксала получен имидазо-(1,2-а)пиразинон (CXL) <sup>158</sup>. Описан также синтез 1-(β-индолил-3)-акрилоилимидазола (CXLII) <sup>157</sup>:

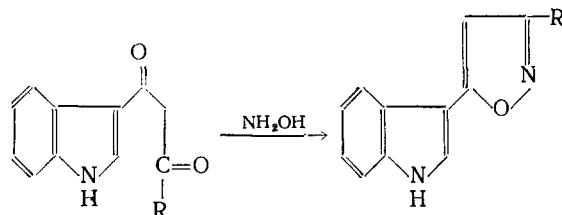


## VIII. ИНДОЛИЛОКСАЗОЛЫ И ИЗОЛКСАЗОЛЫ

Соединения этого типа были выделены из природных объектов. Из *Streptomyces pimprina* получен антибиотик пимпринин, идентифицированный как 2-метил-5-(индолил-3)оксазол (CXLIII)<sup>159</sup>. Строение пимпринина было впоследствии подтверждено синтезом<sup>160</sup>:

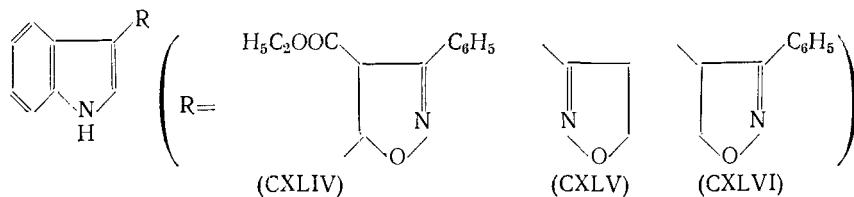


О получении индолилизоксазолов из  $\beta$ -дикетонов индольного ряда ранее было сообщено в работе Санны<sup>161</sup>:

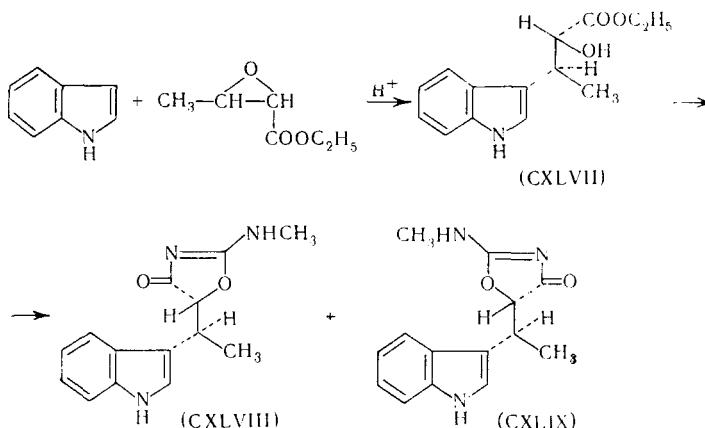


Известно также, что взаимодействие этилового эфира индолилакриловой кислоты и окиси бензонитрила приводит к образованию изоксазолина (CXLIV), а из индолил-3-винилкетона и гидроксиламина можно получить изоксазолин (CXLV) и соединение (CXLVI) при реакции с

окисью бензонитрила<sup>162</sup>. Изоксазольные производные не удалось получить по реакции бензаль-3-ацетилиндола с гидроксиламином и окисью бензонитрила<sup>162</sup>:

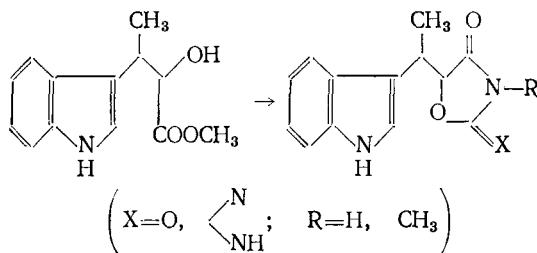


Известно, что штамм BA-3972 *Streptomyces albus* подавляет некоторые штаммы стафилококков, устойчивых против обычных коммерчески доступных антибиотиков<sup>163</sup>. Действующее начало, названное антибиотиком индолмицином, было вскоре выделено<sup>164</sup>, установлено его строение (CXLVIII) и осуществлен синтез по схеме<sup>165</sup>:

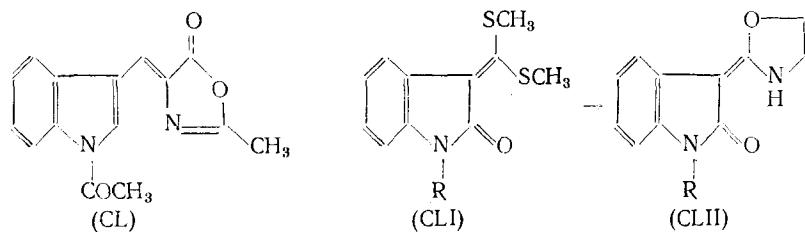


Этиловый эфир  $\alpha$ -индолмиценовой кислоты (CXLVII), который может быть также синтезирован взаимодействием индолмагнийгалогенидов с этиловым эфиром *транс*-2,3-эпоксимасляной кислоты, конденсируют с NN-диметилгуанидином. Помимо самого индолмицина при этом образуется и некоторое количество изоиндолмицина (CXLIX), что обусловлено известной легкостью эпимеризации индолмицина в щелочных условиях<sup>165</sup>.

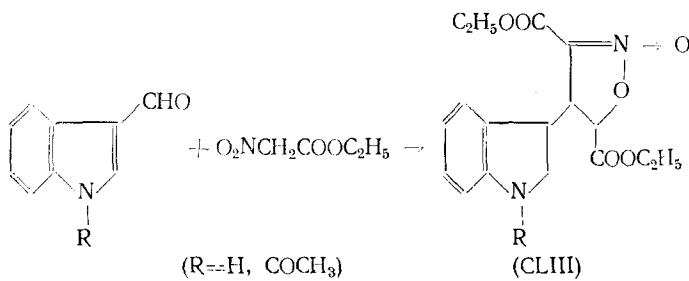
Суровов, Преображенская и сотр. при стереонаправленном синтезе индолмицина также исходили из метиловых эфиров индолмициновых кислот<sup>166, 167</sup>, изомеры которых им удалось разделить кристаллизацией. На последнем этапе была получена смесь примерно равных количеств индолмицина и изоиндолмицина с общим выходом 40%. При введении в эту реакцию N-метилтиомочевины, мочевины и метилизоцианата получены структурные аналоги индолмицина<sup>168</sup>:



Описано взаимодействие индол-3-альдегида с ацетилглицином с образованием азлактона (CL)<sup>169</sup>. 3-(2-Оксазолидинилиден)оксиндольы (CLII) легко получаются при кипячении 3-бисметилтиометиленоксиндолов (CLI) с этианоламином в спирте<sup>170</sup>.

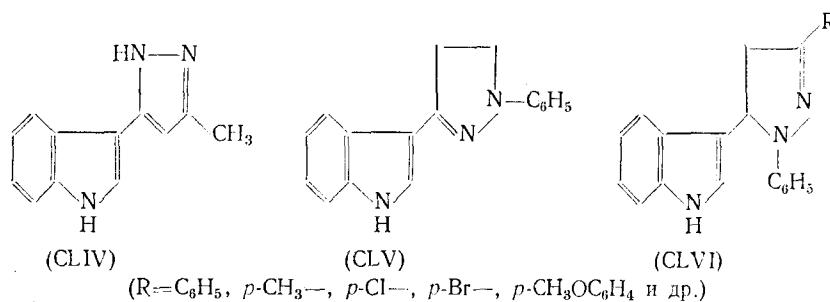


Недавно, при обработке индол-3-альдегида и его N-ацетилпроизводного эфиром нитроуксусной кислоты были получены N-окисизоксазолинов (CLI) <sup>171</sup>:



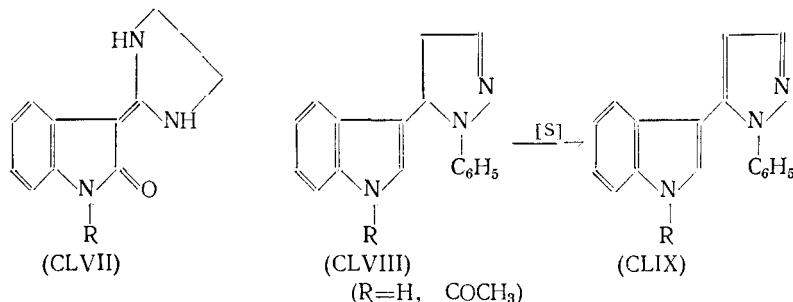
## IX. ИНДОЛИЛПИРАЗОЛЫ, ПИРАЗОЛИНЫ И ХИНОКСАЛИНЫ

Известные в настоящее время индолилпиразольные производные сравнительно немногочисленны, хотя, казалось бы, в ряду этих соединений могли оказаться интересные в фармакологическом отношении препараты, так как пиразолы вообще представляют большой интерес в качестве биологически активных веществ<sup>172</sup>. Некоторые соединения этого типа получены взаимодействием  $\beta$ -дикетонов индольного ряда с производными гидразина<sup>161</sup>. Так, в результате взаимодействия 3-ацетоацетил-индола с гидразингидратом выделен пиразол (CLIV)<sup>173</sup>. Из индолил-3-винилкетона и фенилгидразина образуется пиразолин (CLV)<sup>162</sup>, а из скатилиденкетонов и фенилгидразина был получен ряд  $\Delta^2$ -пиразолинов (CLVI)<sup>174</sup>:

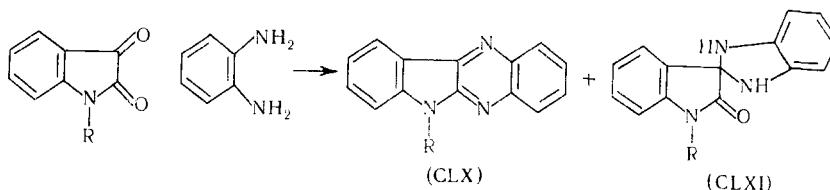


При кипячении 3-бисметилтиометиленоксиндолов (CLI) с этилендиамином образуются 3-пиразолидинилиденоксиндолы (CLVII) <sup>170</sup>.

Суворов и сотр.<sup>175</sup> недавно показали, что  $\beta$ -индолилакриловый альдегид и его N-ацетилпроизводное при длительном кипячении с фенилгидразином (или с гидразином) в уксусной кислоте превращаются в 5-индолилпиразолины (CLVIII), которые могут быть далее дегидрированы в соответствующие 5-(индолил-3)пиразолы (CLIX):



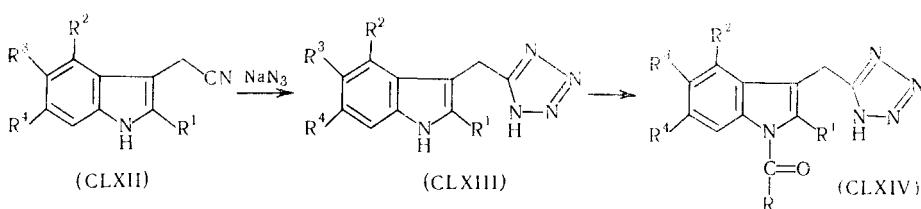
Изатин при взаимодействии с *o*-фенилендиамином в уксусной кислоте превращается в 6Н-индоло(2,3-*b*)хиноксалин (CLX, R=H)<sup>176</sup>. При проведении этой реакции в спирте помимо хиноксалина образуется также и спиртное производное (CLXI, R=H)<sup>177, 178</sup>. Аналоги его получены и при взаимодействии изатина с 4,5-диамино-1,3-диметилурацилом<sup>174</sup>, 4,5-диаминопиримидином<sup>178</sup>, 1,2-диаминонафталином<sup>177</sup> и 9,10-диаминофенантреном<sup>178</sup>:



Интересно, что 2,3-диаминонафталин с изатином образует только хиноксалин<sup>177</sup>, а с метилизатином — спиртное производное<sup>178</sup>, которое, однако, при перекристаллизации из уксусной кислоты изомеризуется в соответствующий хиноксалин<sup>178</sup>.

## X. ИНДОЛИЛТЕРАЗОЛЫ

Как известно, 1-(*p*-хлорбензоил)-2-метил-5-метоксииндолил-3-уксусная кислота («индометацин») является сильнодействующим противовоспалительным препаратом<sup>179</sup>. С целью изыскания более эффективных препаратов подобного действия получен ряд соединений, содержащих вместо карбоксильной группы тетразольный остаток, исходя из нитрилов (CLXII)<sup>180</sup>, или из тетразолов (CLXIII), ацилированием последних в диметилформамиде (ДМФ) в присутствии гидрида натрия<sup>180-183</sup>:



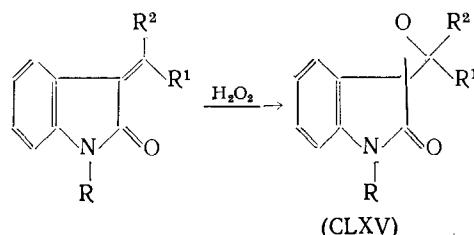
Из всех полученных препаратов наиболее активным оказалось соединение (CLXIV,  $R = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $R^1, R^2, R^3$  и  $R^4 = \text{H}$ )<sup>180</sup>. Однако оно заметно уступает по эффективности «индометацину». Кроме того, следует отметить, что у этого соединения обнаружено также антисеротониновое и противогистаминное действие<sup>184</sup>.

Тетразольный аналог индолил-3-уксусной кислоты в слабой степени стимулирует удлинение клеток *Avena*<sup>185</sup>.

## XI. ПРОЧИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОИЛГЕТЕРОЦИКЛОВ

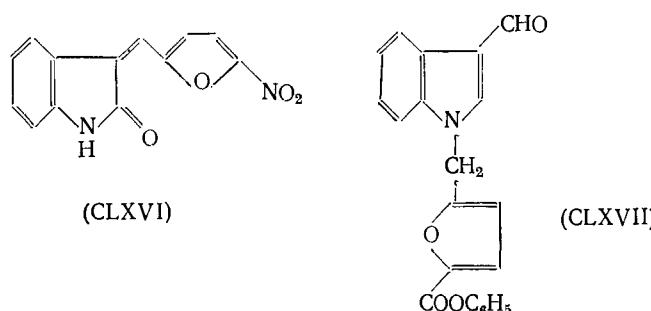
## 1. Производные кислородсодержащих гетероциклов

Определенный интерес представляет ряд оксиранов, полученных на основе оксиндола. При обработке продуктов конденсации оксиндола с кетонами 30%  $H_2O_2$  в присутствии щелочи в метаноле с высокими выходами образуются 2-кетоиндолин-3,1'-эпоксиды (CLXV) <sup>186, 187</sup>. Среди этих соединений обнаружены препараты, обладающие седативной, диуретической и антиконвульсивной активностью. 3-Циклопентил-2-кетоиндолин-3,1'-эпоксид проявляет контрацептивное действие <sup>186</sup>.

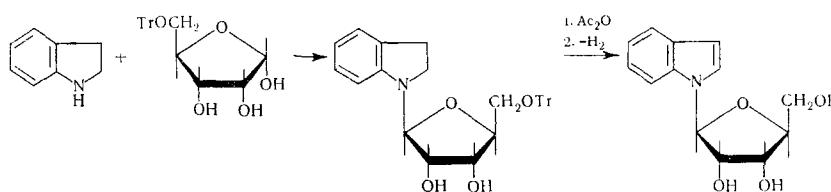


(R=H, CH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, низшие алкилы, арилы, аралкилы, пиридинил)

Из других кислородсодержащих гетероциклов, имеющих индолильный остаток, можно отметить 3-(5-нитрофуруралиден)оксиндол (CLXVI), который оказывает антибактериальное действие<sup>188</sup>. Описано также соединение, содержащее фурановое кольцо при атоме азота индольной молекулы (CLXVII).<sup>189</sup>

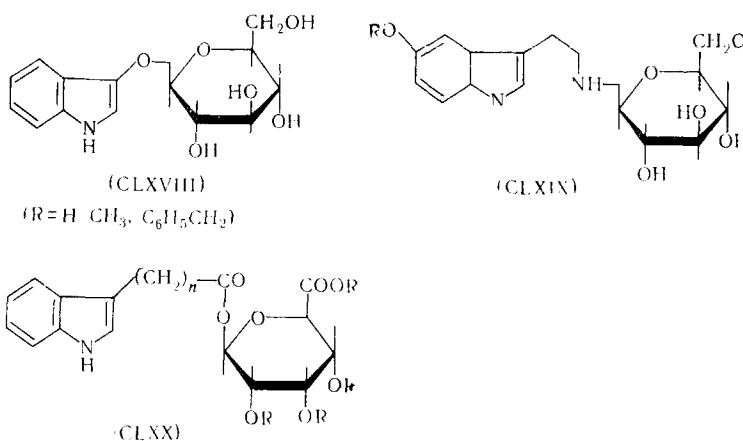


N-Гликозилиндолы могут быть получены исходя из индолина по следующей схеме<sup>190</sup>:



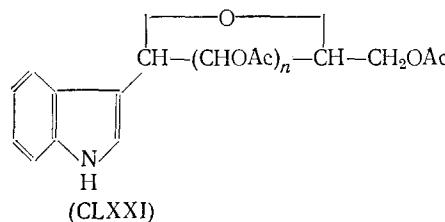
Ряд индолил- $\beta$ -D-гликопиранозидов (CLXVIII) нашел применение в качестве агентов для гистохимической локализации отдельных  $\beta$ -гликозидаз в тканях млекопитающих<sup>191, 192</sup>.

Описан синтез N-глюкозидов серотонина, 5-метокситриптамина и мелатонина (CLIX) кратковременным кипячением соответствующих производных индола с D-глюкозой в метаноле<sup>193</sup>:



Глюкурониды индолил-3-алифатических кислот (CLXX) обладают высокой противовоспалительной активностью при низкой токсичности<sup>194</sup>.

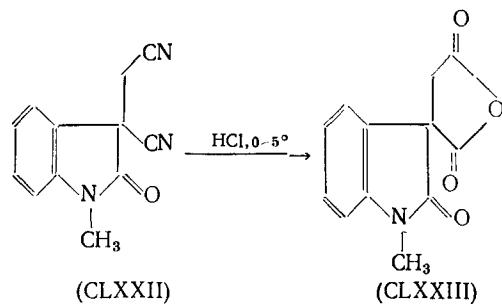
Взаимодействием индолилмагнийбромида с некоторыми ацетогалогенозами получены  $\beta$ -индолилтетраактилглюкоза,  $\beta$ -индолилтетраактилгалактоза и  $\beta$ -индолилтриактилксилоза,— неописанные ранее С-гликозиды индольного ряда типа (CLXXI)<sup>195</sup>:



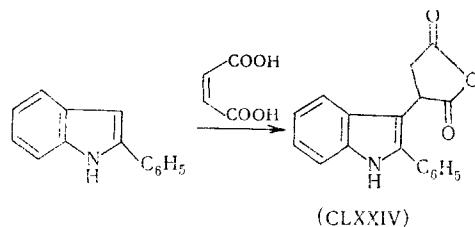
Недавно опубликовано сообщение о применении масс-спектрометрии для исследования ацетилированных производных глюкопиранозиламина, содержащих индольный остаток<sup>196</sup>.

Некоторые дополнительные сведения относительно получения ряда углеводных производных индола можно найти в опубликованном недавно обзоре<sup>197</sup>.

Спирооксиндолил (3,3') сукцинангидрид (CLXXIII) образуется с выходом 79,5% при кислотном гидролизе оксиндольного производного (CLXXII) в смеси диоксан — метанол<sup>198</sup>:

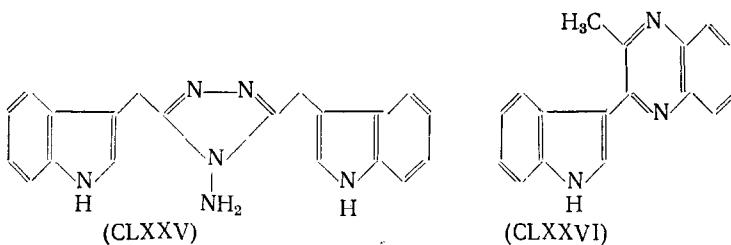


Взаимодействие 2-фенилиндола с малеиновой кислотой при кратковременном нагревании до 140° приводит к образованию 3-(2-фенилиндил-3)-сукцинангидрида (CLXXIV)<sup>199</sup>:



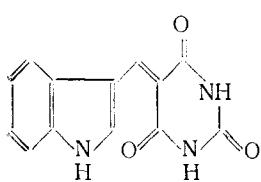
## 2. Производные азотистых и серусодержащих гетероциклов

Длительное кипячение (18 часов) индолил-3-ацетонитрила с безводным гидразином приводит к образованию 4-амино-3,5-дискатил-симм.-триазола (CLXXV)<sup>200</sup>. Продуктом реакции 1-(индолил-3)-пропандиона-1,2 и *o*-фенилендиамина в спирте является, как и следовало ожидать, 2-(индолил-3)-3-метилхиноксалин (CLXXVI)<sup>201</sup>:

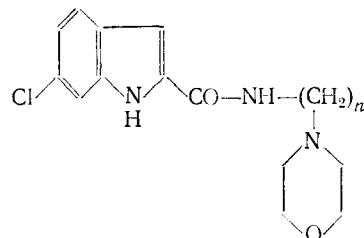


5-Скатилиденбарбитуровую кислоту (CLXXVII) получают с выходом 84% конденсацией индол-3-альдегида с барбитуровой кислотой<sup>202</sup>. Попытки восстановить продукт этой реакции в 5-скатиллпроизводное формиатом триэтиламмония не увенчались успехом<sup>203</sup>.

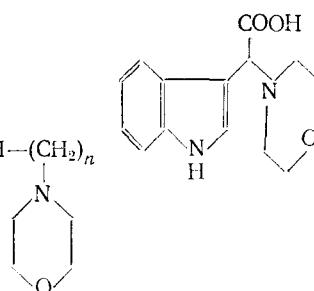
У морфолиламидов типа (CLXXVIII) обнаружена антидепрессантная активность<sup>204</sup>. Морфолиновое производное (CLXXIX) образуется по реакции Манниха из индола, глиоксиловой кислоты и морфолина<sup>205</sup>:



(CLXXVII)

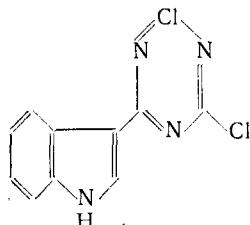


(CLXXVIII)

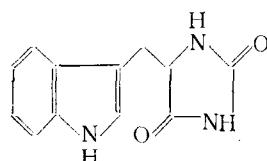


(CLXXIX)

При взаимодействии индола с хлористым цианурилом образуется производное (CLXXX) <sup>206</sup>, а циклизация фенилгидразона  $\beta$ -(5-гидантоил)пропионового альдегида спиртовым раствором хлористого водорода приводит к 5-скатилгидантоину (CLXXXI) <sup>207</sup>:

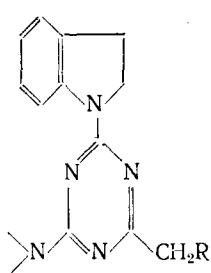
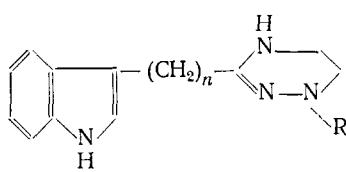


(CLXXX)



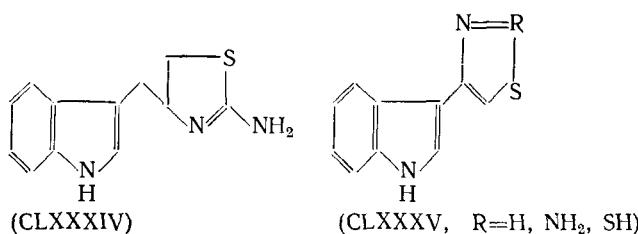
(CLXXXI)

Седативная, противовоспалительная и анальгетическая активность обнаружены у ряда 2-амино-4-(индолинил-1)-S-триазинов (CLXXXII) <sup>208</sup>, а индолилалкилтриазин-производные (CLXXXIII) и их соли проявляют антидепрессантное действие <sup>209</sup>:

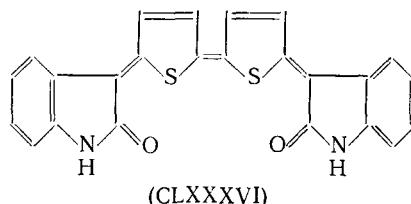
(CLXXXII, R=H, CH<sub>3</sub>)

(CLXXXIII, n=1, 2, 3; R=H, алкил)

В поисках радиозащитных средств японские химики описали недавно синтез 2-амино-4-скатилтиазолина (CLXXXIV) из  $\alpha$ -хлорметилтриптамина и тиомочевины <sup>210</sup>. Известно также, что взаимодействие 3-хлорацетилиндола с тиоформамидом, тиомочевиной и дитиокарбаматом аммония приводит к соответствующим производным 4-(индолил-3)-тиазола (CLXXXV) <sup>211</sup>:



К соединениям этого типа можно отнести индофениновый пигмент, образующийся при взаимодействии изатина с тиофеном; для него недавно окончательно доказано строение (CLXXXVI):<sup>212</sup>



## ЛИТЕРАТУРА

1. G. Buchmann, H. Rehörg, H. Wegwart, *Pharmazie*, **23**, 557 (1968).
  2. S. Sugasawa, M. Terashima, V. Kanakawa, *Chem. pharm. Bull.*, **4**, 16 (1956).
  3. J. Shukgindr., *J. Ind. Chem. Soc.*, **47**, 123 (1970).
  4. A. P. Gray, W. L. Archer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3554 (1957).
  5. Ам. пат. 3468894 (1969); РЖХим., **1970**, 21Н349П.
  6. A. Jackson, J. A. Joule, *Chem. commun.*, **1967**, 459.
  7. Ам. пат. 3454586 (1969); РЖХим., **1970**, 18Н231П.
  8. H. v. Dobeneck, H. Deubel, F. Heichele, *Angew. chem.*, **71**, 310 (1959).
  9. H. v. Dobeneck, W. Goitzsche, *Ber.*, **95**, 1484 (1962).
  10. D. Beck, K. Schenker, *Helv. chim. acta*, **51**, 260 (1968).
  11. A. S. Bailey, M. C. Chum, J. J. Wedgwood, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 5953.
  12. H. v. Dobeneck, I. Maas, *Ber.*, **87**, 455 (1954).
  13. J. C. Powers, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 655.
  14. Г. Н. Дорофеенко, Г. А. Корольченко, С. В. Кривун, ХГС, **1965**, 817.
  15. Г. И. Жунгисту, Ф. Н. Чухрий, А. И. Толмачев, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **15**, 590 (1970).
  16. С. В. Кривун, *ДАН*, **180**, 615 (1968).
  17. M. Nambata, I. Kumadaki, *Chem. pharm. bull.*, **15**, 363 (1967).
  18. M. Colonna, P. Bruni, A. M. Guerri, *Gazz. chim. ital.*, **96**, 1410 (1966).
  19. А. К. Шейнкман и др. *Хим.-фарм. ж.*, **1968**, № 9, 29.
  20. А. К. Шейнкман и др., Авт. свид. СССР 237899 (1969); РЖХим., **1970**, 3Н254П.
  21. И. А. Светилова, Ю. М. Ютилов, Авт. свид. 237896 (1969); РЖХим., **1970**, 3Н255П.
  22. Г. И. Жунгисту, Б. П. Суханюк, Д. Д. Бубуруз, Г. Н. Дорофеенко, ХГС, **1970**, 1437.
  23. А. К. Шейнкман, А. К. Токарев, ХГС, **1969**, 955.
  24. А. Н. Кост, А. К. Шейнкман, Н. Ф. Казаринова, Там же, **1966**, 722.
  25. А. К. Шейнкман, А. Н. Кост, Р. Д. Бондарчук, Там же, **1967**, 183.
  26. E. Röder, *Arch. Pharm. und Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, **301**, 476 (1968).
  27. J. de Graw, J. Kennedy, W. Skinneg, J. Heter. Chem., **3**, 67 (1966).
  28. E. Mitschler, E. Röder, *Arch. pharm. Berl.*, **301**, 554 (1968).
  29. H. Bader, W. Oroshnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5686 (1957).
  30. H. Bader, W. Oroshnik, Там же, **81**, 163 (1959).
  31. G. R. Clemo, J. C. Seaton, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2582.
  32. Ам. пат. 3264310 (1966); РЖХим., **1968**, 14Н459П.
  33. G. N. Walker, *J. Org. Chem.*, **27**, 2966 (1962).
  34. Франц. пат. 5818М (1968); РЖХим., **1969**, 20Н390П.
  35. А. А. Артамонов, Б. А. Розенберг, А. К. Шейнкман, *Реакции и методы исслед. орг. соед.*, *«Химия»*, М., 1964, сб. 14, стр. 173.
  36. A. P. Gray, W. L. Archer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3554 (1957).

37. A. P. Gray, H. Kraus, D. E. Heitmeier, *J. Org. Chem.*, **25**, 1939 (1960).
38. R. C. Вічме, H. C. Lindwall, *Там же*, **10**, 256 (1945).
39. Ам. пат. 3154556 (1964); РЖХим., 1967, 3Н326П.
40. Л. П. Махно, А. К. Шейнкман, А. Н. Кост, *Авт. свид. СССР* 186484 (1966); *Бюлл. изобр.*, № 19 (1966).
41. Е. В. Виноградова, А. Н. Кост, В. Н. Митропольская, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **33**, 1556 (1963).
42. H. Wyler, A. S. Dreiding, *Helv. chim. acta*, **44**, 2491 (1961).
43. Y. Omote, Kung-Tu Kuo, N. Fukada, M. Matsuo, N. Sygiyama, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 234 (1967).
44. B. Badgett, J. Parikh, A. S. Dreiding, *Helv. chim. acta*, **53**, 433 (1970).
45. Е. В. Виноградова, В. Н. Митропольская, А. Н. Кост, А. П. Терентьев, *ДАН*, **144**, 1046 (1962).
46. Е. В. Виноградова, Х. Даут, А. Н. Кост, А. П. Терентьев, *ЖОХ*, **32**, 1550 (1962).
47. M. F. Bartlett, W. J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5941 (1960).
48. R. Bentley, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, (C), 1970, 791.
49. Ам. пат. 3462441 (1965); РЖХим., 1970, 19Н390П.
50. Ам. пат. 3325499 (1967); РЖХим., **1969**, 14Н396.
51. G. Sanna, *Gazz. chim. ital.*, **59**, 838 (1929).
52. F. Kröhnke, *Angew. Chem.*, **65**, 605 (1953).
53. D. R. Liljegren, K. T. Potts, *J. Org. Chem.*, **27**, 377 (1962).
54. E. M. Fry, J. A. Beisler, *Там же*, **35**, 2809 (1970).
55. E. Winterfeldt, *Ber.*, **97**, 2463 (1964).
56. T. Kobayashi, N. Inokuchi, *Tetrahedron*, **20**, 2055 (1964).
57. T. Hino, M. Nakagawa, T. Wakatsuki, K. Ogawa, S. Yamada, *Там же*, **23**, 1441 (1967).
58. T. Hino, M. Nakagawa, S. Akaboshi, *Chem. pharm. bull.*, **15**, 1800 (1967).
59. E. Lippmann и др., *Ztschr. Chem.*, **5**, 186 (1965).
60. A. M. Akkerman, H. Veldstra, *Rec. traw. chim.*, **73**, 629 (1954).
61. F. F. Blicke, Chi-Yung Lu, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3933 (1952).
62. J. W. Huffman, *J. Org. Chem.*, **27**, 503 (1962).
63. A. P. Gray, H. Kraus, *Там же*, **26**, 3368 (1961).
64. K. Schenker, *Angew. Chem.*, **72**, 638 (1960).
65. Do Khac Manh Duc, M. Fetizon, *Bull. soc. chim. France*, **1969**, 4154.
66. P. Rosenmund, W. H. Haase, J. Bauer, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 4121.
67. E. Wenkert, K. G. Dave, I. Dainis, G. D. Reynolds, *Austr. J. chem.*, **23**, 73 (1970).
68. L. J. Dolby, G. W. Cribble, *Tetrahedron*, **24**, 6377 (1968).
69. P. Rosenmund, D. Sauér, W. Trommer, *Ber.*, **103**, 496 (1970).
70. R. E. Ivle, L. Skarlos, *Chem. commun.*, **1966**, 644.
71. S. Földéak, J. Czombos, B. Matkovics, J. Borstass, *Acta phys. et chim. Szeged*, **11**, 115 (1965); РЖХим., 1966, 10Ж273.
72. А. В. Лукьянов, Э. А. Рудзит, В. А. Алешина, В. Б. Воронин, Т. П. Радкевич, Д. А. Кулакова, Л. И. Лисица, Ю. С. Цизин, *Хим.-фарм. ж.*, **1970**, № 7, 16.
73. R. S. Varma, W. L. Nobles, *J. heter. chem.*, **10**, 510 (1967).
74. A. A. Sugerman, J. Heggmann, *Clin. pharm. ther.*, **8**, 261 (1967).
75. R. J. Sundberg, *J. Org. Chem.*, **33**, 487 (1968).
76. J. I. de Graw, J. G. Kennedy, *J. heter. chem.*, **3**, 90 (1966).
77. E. Ochiai, H. Kataoka, T. Doto, M. Takahashi, *Chem. pharm. bull.*, **10**, 76 (1962).
78. Y. K. Sawada, H. Matsumura, *Tetrahedron*, **26**, 2919, 2923, 2931 (1970).
79. M. Julia, J. Bagot, O. Siffert, *Bull. soc. chim. France*, **1964**, 1939.
80. F. E. Ziegler, J. A. Klock, Ph. A. Zoretic, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2342 (1969).
81. Синтезы гетероциклических соединений, Изд. АН АрмССР, 1959, вып. 4, 42.
82. Англ. пат. 1073521 (1967); РЖХим., 1968, 17Н397П.
83. М. Н. Преображенская, Л. М. Орлова, З. Г. Старостина, С. С. Либерман, Г. П. Сухинина, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. ж.*, **1970**, № 10, 5.
84. A. Kamali и др., *Pakistan J. Scient. Ind. Res.*, **9**, 323 (1966).
85. D. Raileanu, V. Daniel, E. Moșanu, C. D. Nenitescu, *Rev. Roum. Chim.*, **12**, 1367 (1967).
86. D. P. Ainsworth, H. Suschitsky, *J. Chem. Soc.*, (C), **1967**, 1003.
87. M. Julia, J. Huang, J. Igolen, C. r., **265** C, 110 (1967).
88. P. Rajagopalan, B. G. Advani, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 2197.
89. Японск. пат. 2708 (1967); РЖХим., 1969, 10Н369П.
90. Японск. пат. 11456 (1968); РЖХим., 1969, 9Н343П.
91. Японск. пат. 18901 (1968); РЖХим., 1969, 17Н378П.
92. Онда, Каваниси, Сасамото, Якугаку дзасси, **76**, 409 (1956); РЖХим., **1957**, 63528.

93. Англ. пат. 1063019 (1967); РЖХим., 1968, 8Н482П.
94. Ам. пат. 3287461 (1966); РЖХим., 1968, 19Н393П.
95. Англ. пат. 1126245 (1966); С. А., 70, 115007 (1969).
96. Ам. пат. 3462440 (1969); РЖХим., 1970, 20Н352П.
97. J. L. Archibald, Th. Baum, S. J. Childress, J. Med. Chem., 13, 138 (1970).
98. Гол. пат. 6508553 (1966); С. А., 65, 691 (1966).
99. Ам. пат. 3461120 (1969); РЖХим., 1970, 17Н391.
100. A. R. Battersby, A. K. Bhatnagar, Chem. commun., 1970, 193.
101. G. A. Cordell, G. F. Smith, G. N. Smith, Там же, 1970, 189.
102. J. M. Cook, P. W. Le Quesne, R. C. Elderfield, Chem. commun., 1969, 1306.
103. S. Archegi и др., J. Am. Chem. Soc., 84, 1306 (1962).
104. Англ. пат. 944443 (1963); С. А., 60, 9293 (1964).
105. Ам. пат. 3188313 (1965); РЖХим., 1967, 16Н429П.
106. Ам. пат. 3328407 (1967); РЖХим., 1969, 10Н369П.
107. Ам. пат. 3472855 (1967); С. А., 72, 31839 (1970).
108. Франц. пат. 1551082 (1968); С. А., 72, 43733 (1970).
109. Ж. Г. Акопян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Арм. хим. ж., 21, 787 (1968).
110. З. В. Есаян, А. Г. Терзян, Г. Т. Татевосян, Там же, 22, 830 (1969).
111. C. Ranti, G. Orlando, Ann. chim. Rome, 43, 308 (1953).
112. C. Cardani и др., Tetrahedron Letters, 1959, 1.
113. A. Quilico и др., Gazz. chim. ital., 86, 211 (1965).
114. R. Nakashima, G. P. Slater, Tetrahedron Letters, 1967, 4433.
115. Y. Kishi, T. Goto, Y. Hirata, Там же, 1966, 3437.
116. Y. Kishi и др., Там же, 1966, 3437.
117. Y. Kishi, T. Goto, Там же, 1966, 3445.
118. T. Goto, H. Fakatsu, Там же, 1969, 4299.
119. Ам. пат. 3388127 (1968); РЖХим., 1970, 4Н34П.
120. Франц. пат. 1544381 (1968); С. А., 71, 124232, 1970 (1969).
121. Ам. пат. 3462450 (1969); РЖХим., 1970, 18Н402П.
122. Гол. пат. 6517257 (1966); С. А., 66, 10844 (1967).
123. Японск. пат. 6821424 (1968); С. А., 70, 68148 (1969).
124. Гол. пат. 6517260 (1966); С. А., 66, 2473 (1967).
125. Гол. пат. 6404781 (1964); С. А., 62, 16198 (1965).
126. Гол. пат. 6405591 (1964); С. А., 62, 16198 (1965).
127. Ам. пат. 3201414 (1965); РЖХим., 1967, 13Н435П.
128. Ам. пат. 3194811 (1965); С. А., 63, 13216 (1965).
129. Японск. пат. 498 (1970); РЖХим., 1970, 22Н430П.
130. Японск. пат. 30274 (1969); РЖХим., 1970, 22Н431П.
131. Англ. пат. 1180812 (1970); РЖХим., 1970, 21Н345П.
132. Ам. пат. 3391159 (1968); РЖХим., 1969, 18Н371П.
133. Англ. пат. 1180811-3 (1967); J. Appl. Chem., 1970, № 6, 1 499.
134. Ам. пат. 3347866 (1967); РЖХим., 1969, 7Н391П.
135. Г. И. Жунгиету, И. В. Шанцевой, Д. Д. Бубуруз, ХГС, 1971, 281.
136. Ам. пат. 3291807 (1966); РЖХим., 1968, 19Н392П.
137. Ам. пат. 3214438 (1965); РЖХим., 1967, 13Н434.
138. F. Haglid, O. Wellings, Acta chem. Scand., 17, 1728 (1963).
139. Ам. пат. 3470204 (1969); РЖХим., 1970, 21Н352П.
140. Гол. пат. 6614910 (1967); С. А., 68, 87153 (1968).
141. Ам. пат. 3459770 (1969); РЖХим., 1970, 20Н350П.
142. Франц. пат. 5723M (1968); РЖХим., 1969, 22Н379П.
143. Гол. пат. 6505983 (1965); С. А., 64, 12646 (1966).
144. Ам. пат. 3470205 (1969); РЖХим., 1970, 21Н357П.
145. I. G. Reggol, W. F. Mipog, M. E. Bierwagen, S. A. Ridlow, M. N. Pindell, J. med. chem., 9, 136 (1966).
146. I. G. Reggol, W. F. Mipog, J. Org. Chem., 24, 1165 (1959).
147. Г. Л. Папаян, Арм. хим. ж., 23, 200 (1970).
148. Ам. пат. 3404156 (1968); РЖХим., 1970, 5Н494П.
149. Ам. пат. 3399198 (1968); РЖХим., 1970, 4Н263П.
150. Ам. пат. 3275644 (1966); РЖХим., 1968, 9Н251П.
151. A. Jordaan, R. R. Arndt, J. heter. chem., 5, 723 (1968).
152. G. Decodts, M. Wakselman, C. r., 266C, 1168 (1968).
153. F. Andreani, R. Andrisano, C. Della Casa, M. Tramontini, J. Chem. Soc., (C), 1970, 1157.
154. Ю. И. Смушкевич, Н. Н. Марьяновская, Н. Н. Суворов, Тр. Моск. хим. технолог. ин-та им. Д. И. Менделеева, 1969, вып. 61, 154.
155. Н. Н. Суворов, Ю. И. Смушкевич, Н. Н. Марьяновская, А. В. Сулима, Хим.-фарм. ж., 1970, № 2, 10.
156. Н. А. Коган, И. М. Нурова, И. Х. Фельдман, Там же, 1969, № 2, 12.
157. M. Caplow, W. P. Jencks, Biochemistry, 1, 883 (1962).

158. S. Inoue, S. Sugiura, H. Kakoi, T. Goto, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1609.  
 159. D. S. Bhatte, R. K. Hulyalkar, S. K. Meopop, *Experientia*, **16**, 504 (1960).  
 160. B. S. Ioshi, W. I. Taylor, *Tetrahedron*, **19**, 1437 (1963).  
 161. G. Sanna, *Gazz. chim. ital.*, **52**, 170 (1922).  
 162. F. Piozzi, C. Fuganti, *Ann. chim. (Rome)*, **57**, 486 (1967).  
 163. W. S. Marsh, A. L. Garretson, E. M. Wessel, *Antibiot. Chemotherapy*, **10**, 316 (1960).  
 164. K. V. Rao, *Там же*, **10**, 3121 (1960).  
 165. M. Shach v. Wittenau, H. Els, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3425 (1963).  
 166. М. Н. Преображенская и др., *ДАН* **172**, 870 (1967).  
 167. М. Н. Преображенская и др., *Tetrahedron*, **24**, 6131 (1968).  
 168. М. Н. Преображенская, Автореф. докт. диссерт., Ин-т химии прир. соед., АН СССР, М., 1969, стр. 5.  
 169. N. F. Show и др., *J. Org. Chem.*, **23**, 1171 (1958).  
 170. Г. Кобаяси, С. Фурукава, И. Мацуда, *Якугаку дзасси*, **86**, 1152 (1966); *РЖХим.*, **1967**, 21Ж290.  
 171. Л. Х. Виноград, Н. Н. Суворов, *ХГС*, **1970**, 1505.  
 172. R. E. Orth, *J. pharm. sci.*, **57**, 537 (1968).  
 173. J. Bergman, *Acta chem. Scand.*, **22**, 1063 (1968).  
 174. С. В. Цукерман, В. М. Никитченко, А. И. Бугай, В. Ф. Лаврушин, *ХГС*, **1969**, 268.  
 175. В. П. Горбунов, К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов, *ХГС*, **1970**, 1508.  
 176. N. P. Вии-Нои, G. Saint-Ruf, *Bull. soc. chim. France*, **1960**, 1920.  
 177. G. Henscke, W. Lemke, *Ber.*, **91**, 101 (1958).  
 178. F. D. Rorpp, *J. heter. chem.*, **6**, 125 (1969).  
 179. T. Y. Shene и др., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 488 (1963).  
 180. P. F. Juby, T. W. Huidyma, *J. med. chem.*, **12**, 396 (1969).  
 181. Гол. пат. 6609235 (1967); С. А., **67**, 82215 (1967).  
 182. W. G. Finnegain, R. A. Непгу, R. Lofquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3908 (1958).  
 183. П. Ф. Джуби, Пат. СССР 228623; *Бюлл. изобр.*, 1968, № 31.  
 184. J. Fleming и др., *Arch. intern. pharm. therap.*, **178**, 423 (1969).  
 185. Ф. Р. Бенсон, Гетероциклические соединения, под ред. Р. Эльдерфильд, «Мир», М., 1969, т. 8, стр. 81.  
 186. Англ. пат. 1100205 (1968); *РЖХим.*, **1969**, 5Н316.  
 187. Швейц. пат. 441316 (1968); *РЖХим.*, **1969**, 14Н394П.  
 188. R. Hodges и др., *Canad. J. Chem.*, **46**, 2189 (1968).  
 189. A. L. Миджояни и др., Авт. свид. СССР 245130 (1969); *РЖХим.*, **1970**, 10Н385П.  
 190. М. Н. Преображенская и др., *Tetrahedron*, **23**, 4654 (1967).  
 191. J. R. Hoggwitz и др., *J. med. Chem.*, **7**, 574 (1964).  
 192. J. R. Hoggwitz и др., *J. Org. Chem.*, **33**, 3174 (1968).  
 193. М. М. Вигдорчик, Р. П. Оладько, Н. П. Костюченко, Н. Н. Суворов, *ДАН*, **193**, 337 (1970).  
 194. Англ. пат. 1187903 (1968); *J. Appl. chem.*, **20**, ii 135 (1970).  
 195. Ю. А. Жданов, Г. Н. Дорофеенко, Н. В. Иванченко, Изв. вузов, Химия и хим. технол., **3**, 680 (1960).  
 196. A. A. Magpín, A. M. Stephen, *Tetrahedron*, **26**, 4019 (1970).  
 197. L. B. Townsend, G. R. Revankar, *Chem. Revs.*, **70**, 413 (1970).  
 198. H. Schäfer, *Arch. Pharm. Berlin*, **303**, 183 (1970).  
 199. W. E. Noland, Ch. F. Hammer, *J. Org. Chem.*, **25**, 1536 (1960).  
 200. R. C. Taborsky, *J. med. chem.*, **10**, 980 (1967).  
 201. D. E. Ames, G. Hall, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2647.  
 202. R. B. van Order, H. G. Lindwall, *J. Org. Chem.*, **10**, 128 (1945).  
 203. M. Sekiya, Ch. Yanaihara, J. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 752 (1969).  
 204. Ам. пат. 3465080 (1969); *РЖХим.*, **1970**, 21Н356П.  
 205. E. Biekert, T. Fink, *Ber.*, **97**, 363 (1964).  
 206. M. K. Coenep, *App.*, **633**, 78 (1959).  
 207. Ам. пат. 3419551 (1968); приоритет Японии 1963 г.; *РЖХим.*, **1970**, 12Н659П.  
 208. Ам. пат. 2937173 (1960); С. А., **54**, 19727 (1960).  
 209. Ам. пат. 3471488 (1969); *РЖХим.*, **1970**, 22Н429П.  
 210. Нипо Тонги и др., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 384 (1970).  
 211. Ю. И. Смушкевич, Ц. М. Бабуева, Н. Н. Суворов, *ХГС*, **1969**, 91.  
 212. J. A. Ballantine, R. G. Fenwick, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 2264.