

УДК 547.324.3

ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНДОЛЬНЫЙ ОСТАТОК

Г. И. Жунзиету и Г. Н. Дорофеев

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. Индолиллоксазолы и изоксазолы	1648
IX. Индолилпиразолы, пиразолины и хипоксалины	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 протяжении вот уже нескольких десятилетий вызывает неослабный 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 индола. Сюда следует отнести многочисленные индолилпиридины и пиперидины, индолилпирролидины и индолилпиперазины и др. Среди них найдено немало физиологически активных веществ. Такие соединения были выделены из природных объектов, как например, антибиотики индолмицин 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

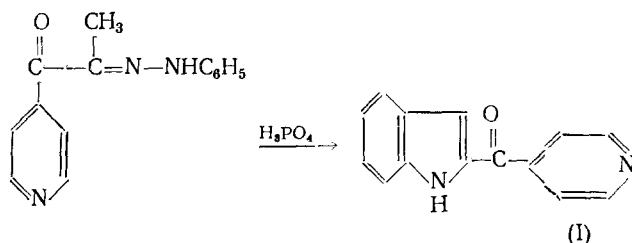
Среди индолилгетероциклов наиболее важная роль принадлежит, пожалуй, пиридиновым и пиперидиновым производным индола. Такой повышенный интерес обусловлен отчасти тем, что среди этих соединений

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

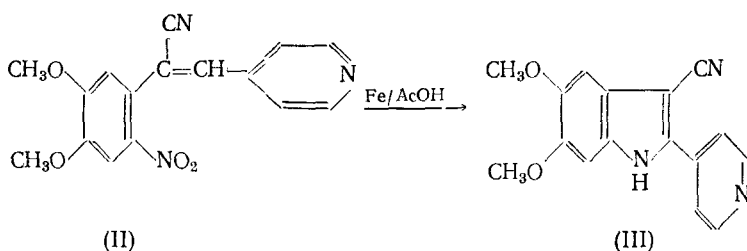
1. Индолилпиридины

Для получения индолилпиридинов широко применяют индольный синтез Фишера. Например, циклизация фенилгидразона 2-ацетилпиридина в присутствии полифосфорной кислоты приводит к 2-(пиридил-2)-индолу^{1,2}. Этим же путем синтезированы 2-(пиридил-3) индол¹⁻⁴, 2-(пиридил-4) индол^{1,3} и 2-(5-этилпиридил-2) индол¹. Некоторые из этих соединений обладают диуретической активностью, другие могут применяться для понижения содержания альдостерона, или для лечения сердечно-сосудистых заболеваний⁵. Кроме того, изучены некоторые химические превращения полученных индолилпиридинов, как, например, их превращение в основания Манниха и цианэтилирование¹.

По реакции Фишера синтезирован также и 2-изоникотиноилиндол (I)⁶:

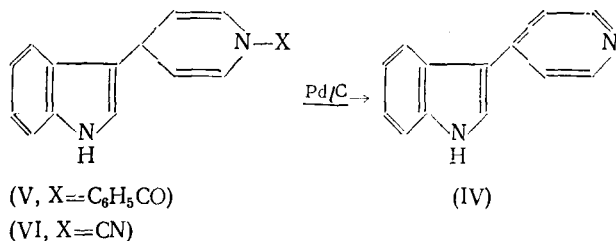


Восстановление стирильного производного (II) железом в уксусной кислоте представляет собой весьма удобный путь синтеза 2-(пиридил-4)-5,6-диметокси-3-индолкарбонитрила (III),



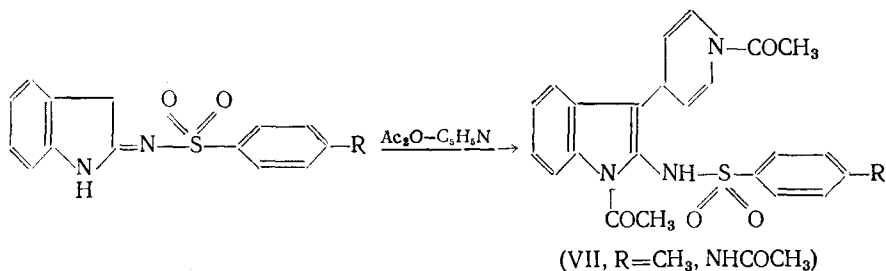
а также его тиофенового и фурильного аналогов⁷.

3-(Пиридил-4)индол (IV) образуется в результате дебензоилирования и одновременного дегидрирования N-бензоилпроизводного (V) кислородом воздуха^{8,9}. В больших количествах это соединение можно получать кипячением V в дифениловом эфире в присутствии палладированного угля и одного эквивалента дибензиламина¹⁰:



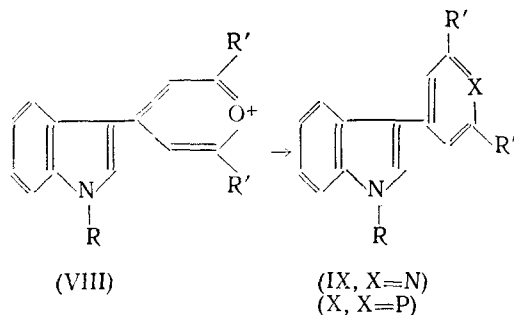
Соединение (V) легко образуется из индола, пиридина и хлористого бензоила⁸. Продукты аналогичного строения образуют хинолин, изохинолин, фенантролин и скатол⁹.

Другим примером подобной реакции является образование дигидропиридинов типа (VII) из индола и тозилазида или N-ацетилсульфанилизида¹¹:



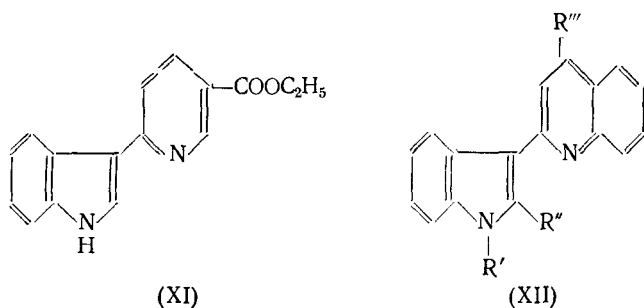
Бензоильное производное (V) вступает в реакцию с бензальдегидом, образуя дифенилтетрагидроиндолокарбазол¹², а его аналог (VI) при обработке 2% NaOH в водном спирте разлагается до индола¹³.

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



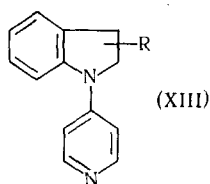
Это превращение может представить определенный интерес, так как соли (VIII) легко и с высоким выходом образуются также при обработке N-замещенного индола двумя молями соли 2,6-диарилпирилия в диметилформамиде (ДМФ)¹⁶.

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-карбэтоксипиридин (XI)¹⁷, а из N-окисей хинолинов — ряд 2-(индолил-3)хинолиновых производных типа (XII)¹⁷. Эти превращения широко изучены на примере взаимодействия индола, 2-фенилиндола и 1-метил-2-фенилиндола с N-ацилоксипроизводными хинолиния, изохинолиния и лепидиния¹⁸:



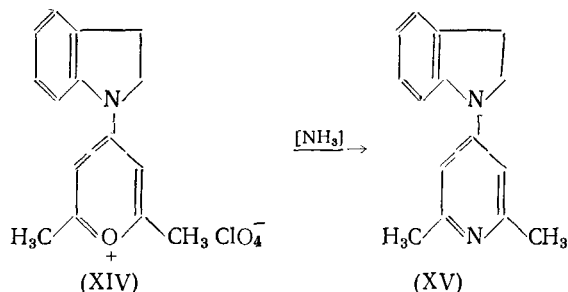
$R' = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CO}; R'' = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5;$
 $R''' = \text{H}, \text{Cl}.$

Описан ряд пиридиновых производных индолина. Например, N-(пиридил-4)индолины типа (XIII) легко получить путем сплавления хлоргидратов 2,3-дигидроиндолов с хлоргидратом хлористого N-(пиридил-4)пиридиния^{19,20}:



N-(5-Нитропиридил-2)индолины, рекомендуемые в качестве стабилизаторов для полимеров, можно синтезировать взаимодействием 2-хлор-5-нитропиридина с индолинами при 80—110°²¹.

1-(2,6-Диметилпиридил-4)индолин (XV) образуется с высоким выходом при обработке ацетатом или карбонатом аммония перхлората 2,6-диметил-4-(индолинил-1)пирилия (XIV)²², получающегося из индолина и перхлората 2,6-диметил-4-метоксипирилия:

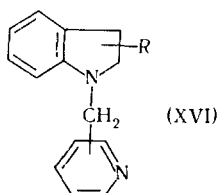


Недавно описан синтез индолинов, содержащих изохинолиновый остаток, взаимодействием хлористого бензоилизохинолина с N-замещенными индолинами²³. По такой же реакции 1-ацилпиридиниевые соли превращаются в 5-пиридилиндолины²⁴, а соли 1-ацилхинолиния образуют 5-(хинолил-2)индолины²⁵.

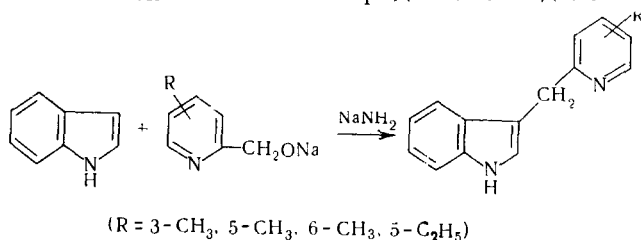
Многие из пиридиновых производных индолинов подавляют двигательную способность животных, стимулированную фенамином, угнетают ориентировочный рефлекс и резко удлиняют продолжительность нембуталового наркоза у мышей, при умеренной атисеротониновой активности¹⁹.

2. Индолилметилпиридины

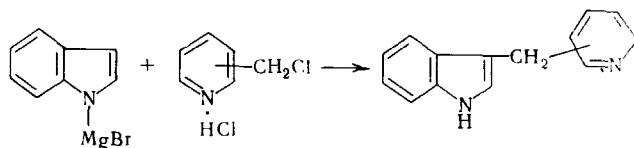
Пиридилметилиндолины (XVI) получают взаимодействием хлорметилпиридинов с индолинами¹⁹:



Известны и другие пути синтеза. Один из них состоит во взаимодействии натриевых солей 2-оксиметилпиридинов с индолом²⁶:



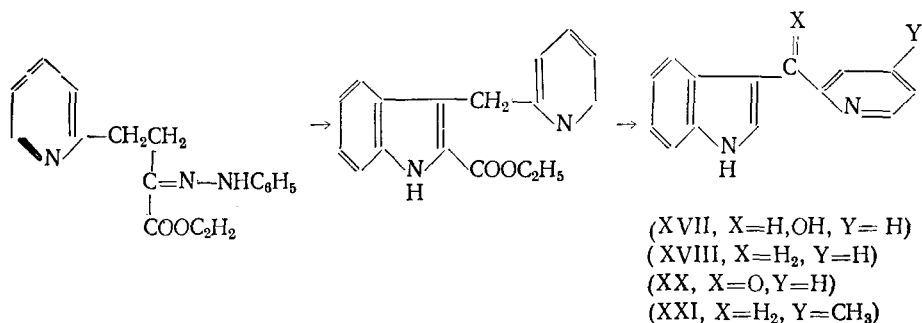
Другой путь включает взаимодействие индолилмагниибромида с солянокислыми хлорметилпиридинами²⁷:



Некоторые 2-скатилпиридины (и их иодиды) проявляют антихолинэргическое и антигистаминное действие²⁸.

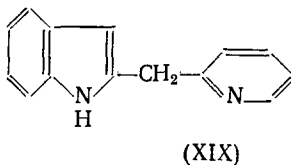
Взаимодействие индол-3-альдегида с 2-пиридиллитием приводит к образованию (индолил-3)-(пиридил-2)карбинола (XVII)²⁹. Это же соединение образуется при взаимодействии индолилмагниигалогенидов с 2-формилпиридином при -25°, наряду с небольшим количеством дииндолилпиридилметана³⁰. Соответствующие карбинолы образуют 4-формилпиридин и 3-формилизохинолин³⁰.

2-Скатилпиридин легко получать по реакции Фишера³¹:



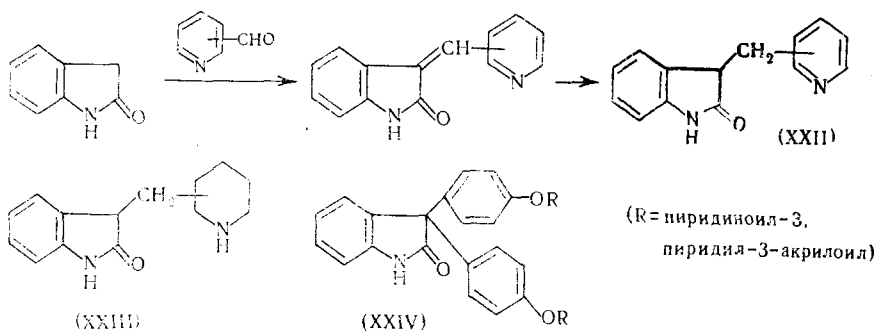
Показано также³¹, что 2-скатилпиридин (XVIII) в присутствии AlCl₃ перегруппировывается в 2-(индолил-2-метил)пиридин (XIX), а при

окислении селенистым ангидридом превращается в 3-пиридоининдол (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)-морфан³². Эти соединения обладают обезболивающей, отхаркивающей и противовоспалительной активностью.

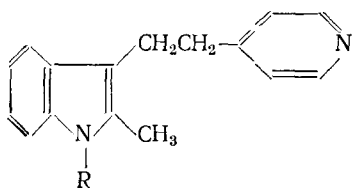
Оксиндолы, содержащие пиридилметильные остатки (XXII), образуются при конденсации оксиндола с формилпиридинами и гидрировании продуктов в этилацетате при 20° в присутствии палладия на угле³³. Дальнейшее гидрирование в этилацетате при 75° или в уксусной кислоте дает пиперидиновые производные (XXIII). Последние проявляют сильный холинэргический эффект³³.



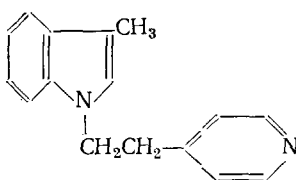
У пиридиновых производных оксиндола типа (XXIV) была обнаружена слабительная активность³⁴.

3. Индолилэтилпиридины

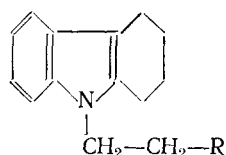
Широкое применение индола для получения пиридиновых производных нашла реакция пиридилэтилирования³⁵: в кислой среде она приводит к производным 3-пиридилэтилindoла, а в щелочной среде протекает по индольному атому азота³⁶. 4-Винилпиридин с 2-метилиндолом в кипящей уксусной кислоте образует 2-метил-3-(пиридил-4-этил)индол (XXV) с выходом 54%, а 1-этилindoл дает в тех же условиях 1-этил-3-пиридилэтилindoл³⁷. Скатол в присутствии этилата натрия образует с 4-винилпиридином 1-пиридилэтил-3-метилиндол (XXVI) с выходом 38%³⁷. Этот же продукт, но с незначительным выходом, получается при длительном кипячении реагентов в уксусной кислоте³⁷. 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-цианэтилindoл — при кислотном³⁸.



(XXV, R=H)
(XXIX, R=2-(пиридил-4)этил)



(XXVI)

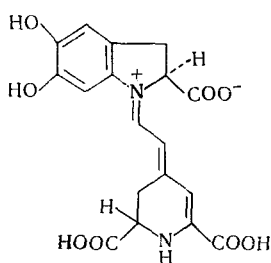


(XXVII, R=пиридил-4)
(XXVIII, R=пиридил-2)

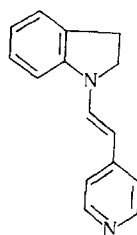
Обнаружено, что 3-(пиридил-4-этил)индол сильно подавляет стимулирование двигательной активности фенамином³⁷. 1-Пиридилэтил-2,3-тетраметилениндолы (XXVII и XXVIII) и их соли стимулируют деятельность центральной нервной системы³⁹.

Кост и сотр.⁴⁰ предложили использовать для пиридилэтирования более высококипящий спирт и получили большое число пиридилэтильных производных индола при проведении реакции в гексиловом спирте.

Пиридилэтирование индолинов в уксусной кислоте приводит к N-пиридилэтилиндиолинам^{19, 41}. Аналоги этих продуктов обнаружены в природных объектах, как, например, бетанидин (XXX)⁴². Более простой аналог (XXXI) получен конденсацией N-формилиндиолина с γ-пиколином⁴³. Осуществлен полный синтез производных необетанидина и необетенамина⁴⁴:

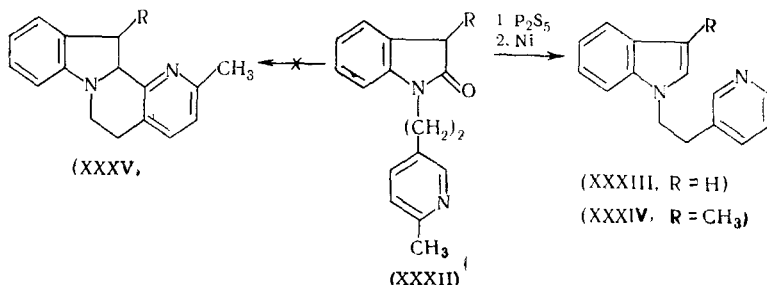


(XXX)

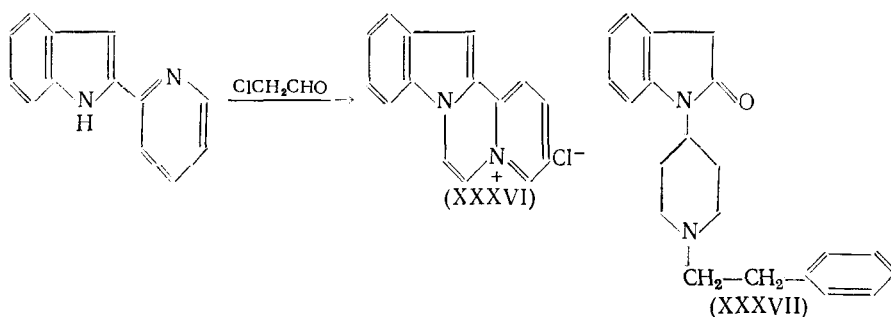


(XXXI)

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

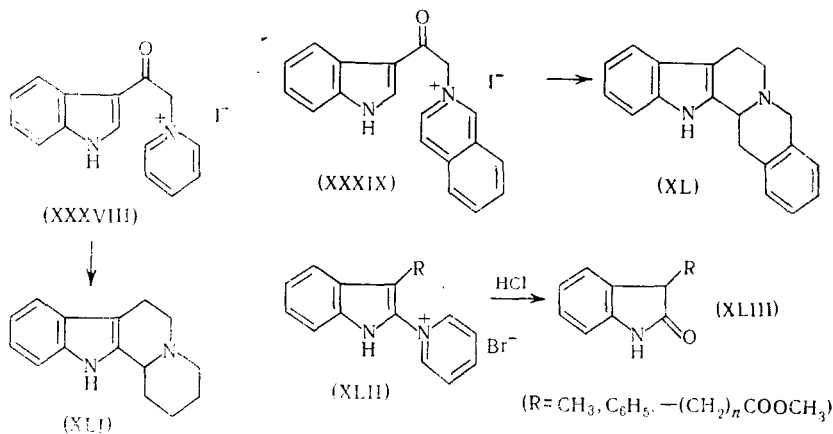


По такой же схеме синтезировано и соединение (XXXIV)⁴⁶. Изучены некоторые превращения XXXIII и XXXIV: бромирование, нитрование, реакция Манниха, формилирование⁴¹. Соединение (XXXII) не удалось зациклизовать в производное эбурнамина (XXXV)⁴⁷. Его тетрациклический аналог (XXXVI) можно синтезировать несколько другим пу-

тем⁴⁸:

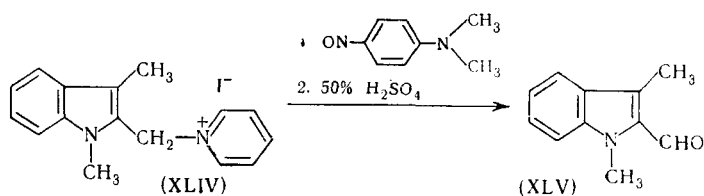
При биологических испытаниях было выявлено, что ряд бис-пиридил-этилэтилпроизводных индола типа (XXIX), а также их пиперидиновые аналоги, проявляют антиконвульсивное действие⁴⁹. Иодметилат соединения (XXXII, $\text{R}=\text{CH}_3$) обладает очень сильным курареподобным действием при разведениях порядка 1:10 000, причем это действие весьма специфично, так как оно исчезает в отсутствие метильной группы при C_3 индольного ядра⁴⁵. 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 лучей⁵⁰.

К разделу пиридилэтилиндольных соединений следует, вероятно, отнести и некоторые соли индацилпиридиния (XXXVIII), образующиеся при взаимодействии индолилмагнийгалогенидов с хлористым нодацетилем и дальнейшей конденсации с пиридином⁵¹. С лучшими выходами их получают в одну стадию из 3-ацетилиндола, иода и пиридинового основания (или хинолинового и изохинолинового) по реакции Кинга^{52, 53}. Эти соединения представляют интерес в качестве исходных веществ для синтеза ряда индольных алкалоидов. В частности, восстановление солей (XXXIX) литийалюминийгидридом и последующая циклизация, — самый простой путь образования системы иохимбина (XL)⁵³. Восстановление можно вести также и боргидридом натрия⁵⁴. Этим путем, например, синтезировано соединение (XLI)⁵⁵:



Ряд солей N-индолилпиридиния (XLII) получены бромированием индолов в присутствии пиридиновых оснований и превращены затем в производные оксиндола⁵⁶⁻⁵⁸ (XLIII). Соль (XLIV), образующаяся при об-

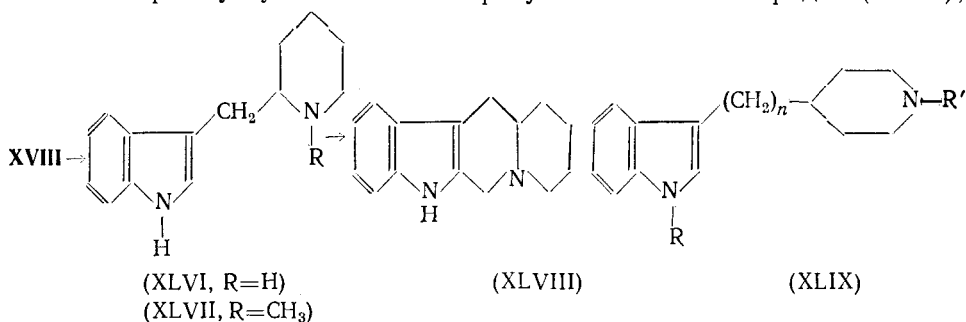
работке 1,2,3-триметилиндола иодом в пиридине, превращается в дальнейшем в 1,3-диметил-2-формилиндол (XLV) ⁵⁹:



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),

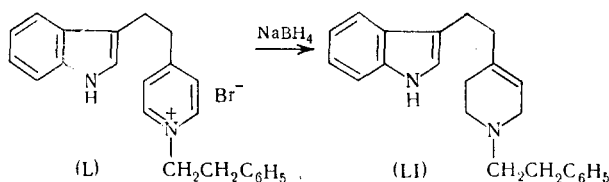


который метилируется до (XLVII), а при обработке формалином и муравьиной кислотой превращается в индологексагидрохинолизин (XLVIII) ²⁹. 1-Метил-2-скатилпиперидин (XLVII) можно получать также конденсацией изатина с α -пиколином и восстановлением образующегося диоксиндола натрием в бутаноле при последующем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

Гидрирование (индолил-3)-(пиридил-4)карбинола на катализаторе Адамса приводит к 4-скатилпиперидину (XLIX, R, R'=H, n=1), который может быть прометилован хлоралем ⁶¹ до N-метилпроизводного (XLIX, n=1, R=H, R'=CH₃) ³⁰.

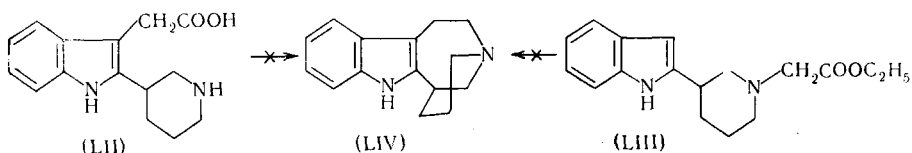
Каталитическое гидрирование пиридилэтилиндолов на платиновом катализаторе в ледяной уксусной кислоте или в водно-спиртовом растворе HCl приводит к образованию соответствующих пиперидинов (XLIX, n=2, R=H, CH₃; R'=H, CH₃, C₆H₅CH₂ и др.). При испытаниях на мышах у этих соединений была обнаружена анальгетическая активность, сравнимая с таковой у морфина ⁶³. Причем примерно одинаковая активность наблюдается у соединений, содержащих при пиперидиновом азоте фенилэтильный, бензильный и фенацильный остатки; отрицательно сказывается на активности замещение индольного азота ⁶³.

При восстановлении солей типа (L) боргидридом натрия образуются пиперидины (LI) ⁶³:

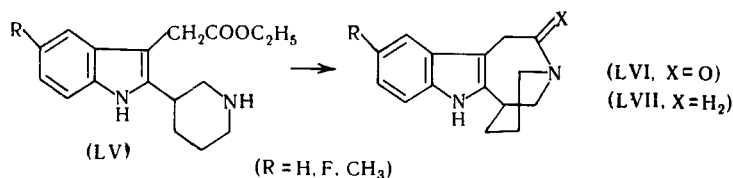


Имеется много других примеров восстановления пиридиниевых солей боргидридом натрия. Например, это превращение было использовано при получении 2-(пиперидил-3)-индолил-3-уксусной кислоты (LII) ⁶². Вообще же восстановление солей 3-замещенного пиридиния боргидридом натрия в 1,3-дизамещенные 1,2,5,6-тетрагидропиридины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

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

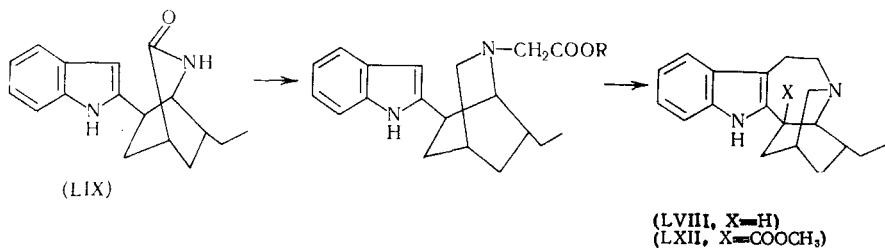


Поиск путей синтеза систем, близких к молекуле ибогамина, является весьма важной в практическом отношении задачей, так как этот алкалоид из *Tabernanthe iboga* (*Apocynaceae*) хорошо известен своей психотомиметической активностью. Упомянутую выше задачу удалось решить недавно весьма изящным путем ⁶⁵:

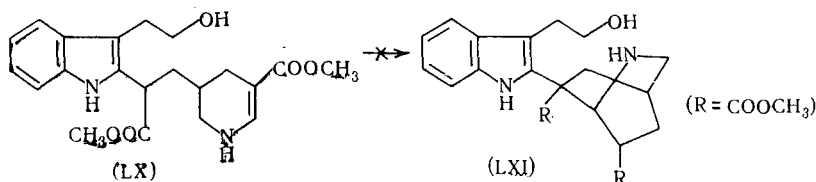


Пиперидины (LV) превращали в кетоны (LVI) при пониженном давлении и температуре 165—170°, а сами кетоны восстанавливались далее в LVII литийалюминийгидридом в моноглиме.

Эпиибогамин (LVIII) получается из пиперидона (LIX) ⁶⁶:

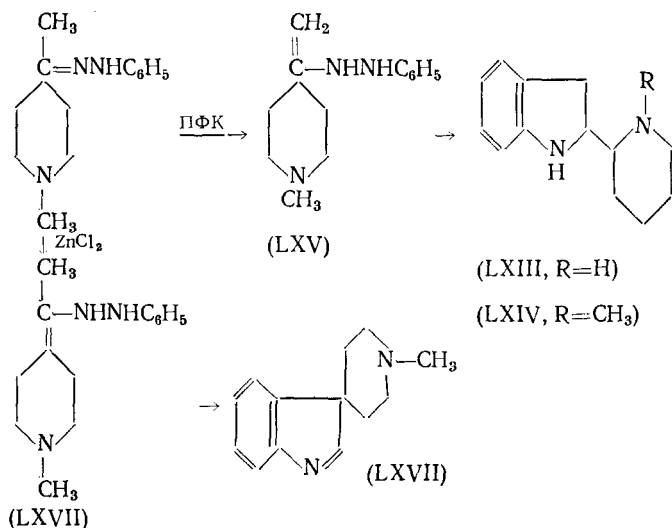


Венкерт с сотр. ⁶⁷ не смогли провести циклизацию тетрагидроникотинового производного (LX) в хинуклидиновое соединение (LXI), от которого они намеревались перейти к коронарину (LXII):

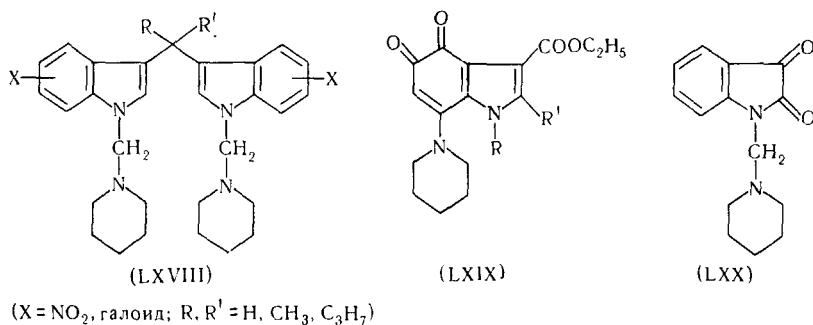


Пиперидин (LXIII) получали как восстановлением соответствующего пиридинового производного ^{62, 68}, так и по реакции Шмидта, исходя из 2-(индолил-2)циклопентанона ⁶⁹. Его N-метильное производное (LXIV)

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 3H-индола (LXVII), вероятно, через промежуточный продукт (LXVI) ⁷⁰:



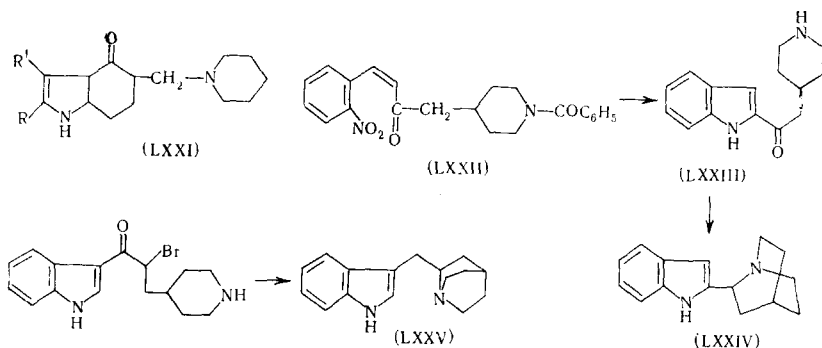
Для получения пиперидиновых производных индола использована реакция Манниха:



Синтезированные этим путем соединения типа (LXVIII), а также их морфолиновые аналоги, действуют на центральную нервную систему ⁷¹.

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

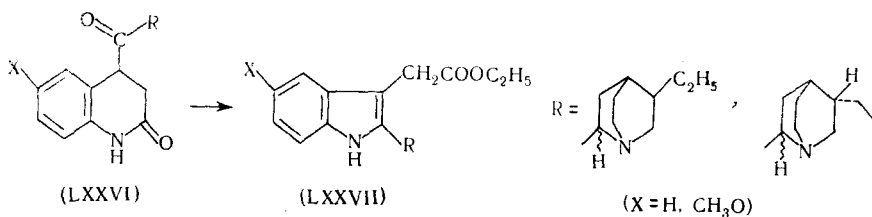
Производное о-нитростирола (LXXII) при нагревании с триэтилфосфитом и последующем дебензоилировании дает 2-(пиперидил-4)ацетил-индол (LXXIII), восстановление которого боргидридом натрия и последующее кипячение в декалине приводят к хинуклидину (LXXIV) ⁷⁵:



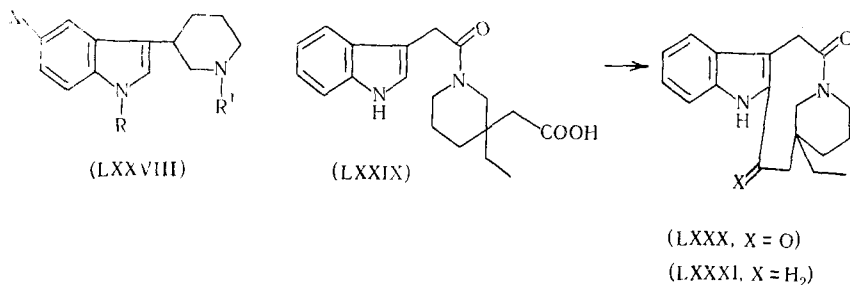
Аналогичным путем, через стадию образования 3-индолилпиперидинового производного, можно выйти к скатилхинуклидину (**LXXV**)⁷⁶.

Смесь эпимеров хинуклидиновых производных (**LXXVII**) образуется при нагревании 2-кетогексагидроинхинонов (**LXXVI**) с хлористым водородом в спиртовом растворе^{77, 78}.

Ряд 3-(индолил-3)пиперидинов (**LXXVIII**) получен нагреванием солей α -индолилглутаровой кислоты с соответствующим амином без растворителя и восстановлением образующихся при этом пиперидиндионов литийалюминийгидридом⁷⁹. 3-(1-Метилиндолил-3)пиперидин (**LXXVIII**, $R=CH_3$, R' , $X=H$) и его N-метилпроизводное (**LXXVIII**, $X=H$, R , $R'=CH_3$) проявляют длительное седативное действие, причем второе соединение обладает и некоторым анальгетическим действием⁷⁹.



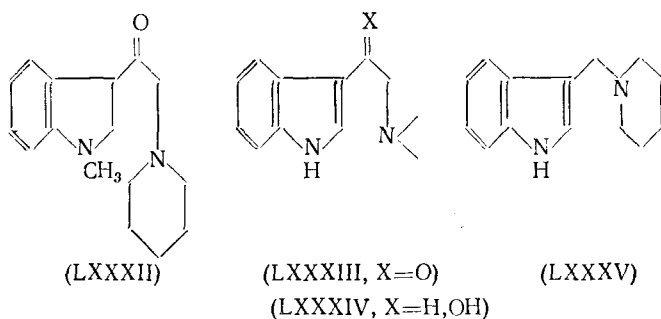
Описан синтез алкалоида кебрамина (**LXXXI**) циклизацией ацилпиперидина (**LXXIX**) в ПФК с последующим восстановлением дикетона (**LXXX**)⁸⁰:



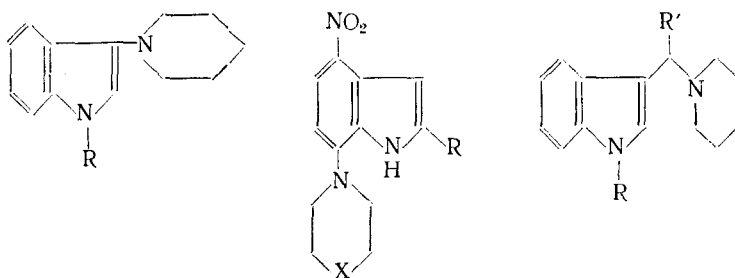
1-(γ -Индолил-3-пропил)пиперидин удобно синтезировать исходя из индолил-3-пропионовой кислоты и пиперидина⁸¹.

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

При восстановлении аминокетонов типа (LXXXIII) литийалюминийгидридом или гидрировании над никелем образуются аминоспирты (LXXXIV) ⁸³— индольные 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 ⁸³:



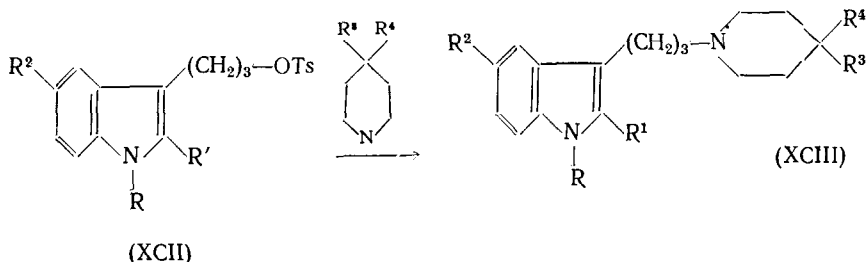
LXXXVI, R=H, CH₃, CH₃CO) (LXXXVII, X=CH₂; R=H, COOC₂H₅) (LXXXIX, R=H, R'=CN)
(LXXXVIII, X=NCH₃) (XC, R=CH₃, R'=CN)
(XCI, R=CH₃; R'=CH₂NH₂)

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

При взаимодействии литиевого производного пиперидина с 5-броминдолом 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-дибромпентаном ⁸⁷.

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

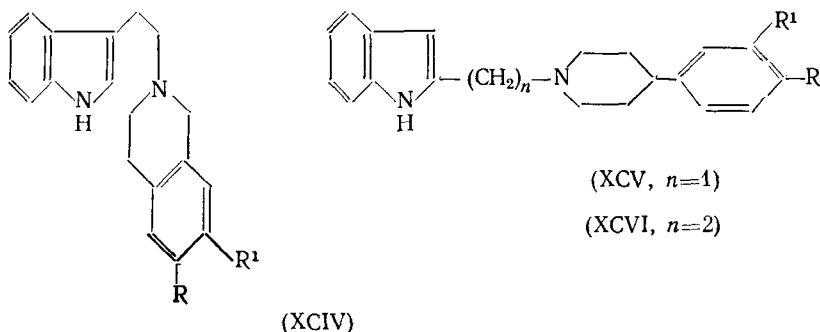
Ярко выраженная седативная, анальгетическая, спазмолитическая, противовоспалительная и гипохолестеремическая активность была обнаружена у ряда пиперидиновых производных типа (XCIII), образующихся при взаимодействии тозилата 1-(индолил-3)-пропанола-3 (XCII) с 4,4-замещенными пиперидинами в спирте в присутствии K₂CO₃ ⁸⁹⁻⁹¹:



(R, R¹=H, Alk, Ar, R², R³=H, Alk, AlkO, AlkS, галогид, CN и др.

R⁴=Ar, N(Alk)₂ или R³ и R⁴-алкилен, гетерил)

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

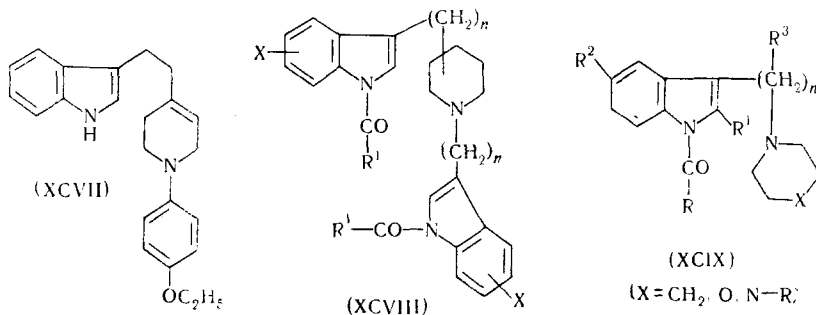


(R, R¹=OH, CH₃O, C₆H₅COO, —OCH₂O—)

(R, R¹=H, Cl, —OCH₂O—)

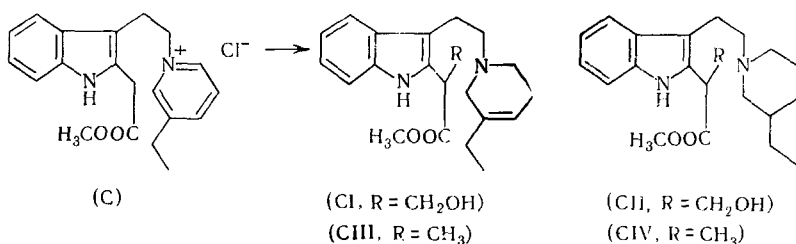
Изомеры пиперидинов (XCIII), содержащие N-пиперидилалкильную группу в положении 2 индольного кольца (XCI), образуются при кипячении изотриптамина с этиловым эфиром β-арил-δ-бромвалериановой кислоты в ксилоле в присутствии K₂CO₃ и последующем восстановлении выделяемых при этом пиридонов⁹³. Эти соединения, а также их соли, оказались эффективными анальгетиками и релаксантами мышц⁹³. Монометиленовое производное (XCV) может быть получено взаимодействием (индолил-2)метиламина с ангидридом 3-арилзамещенной глутаровой кислоты в бензоле, циклизацией продукта в пиперидиндион-2,5 в уксусном ангидриде и его восстановлением⁹³.

У тетрагидропроизводного (XCVII) была обнаружена анальгетическая активность, а также сосудорасширяющее действие⁹⁴, а у пиперидинов (XCVIII) — успокаивающее, гипотензивное, депрессантное, антикоагулянтное и анальгетическое действие^{95–97}:



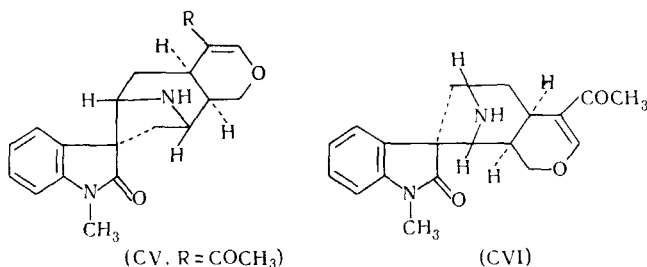
Антивоспалительную, антипиретическую, анальгетическую, антидепрессантную и психостимулирующую активность проявляют индолилпиперидины (XCIX), а также их пирролидиновые, морфолиновые и пиперазиновые аналоги⁹⁸. Запатентовано большое число N-[пиперидил-1-алкил]-N-[(индолил-3,2,1)-алкил]аминов, которые проявляют гипотензивное, анальгетическое, психомоторное, депрессантное, противовоспалительное, бактериостатическое, адренолитическое, антигельминтное и противогрибковое действие⁹⁹.

Строение выделенного из *Rhazya orientalis* алкалоида 16,17-дигидросекодин-17-ола (CI) было доказано синтезом исходя из пиридиниевого производного (C)¹⁰⁰:



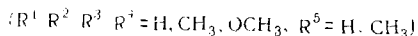
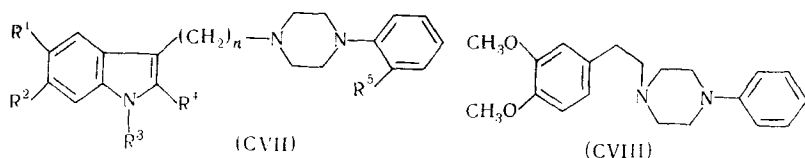
Из этого же растения был выделен тетрагидросекодин-17-ол (CII), а в *Rhazya stricta* идентифицированы дигидросекодин (CIII) и тетрагидросекодин (CIV)¹⁰¹.

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



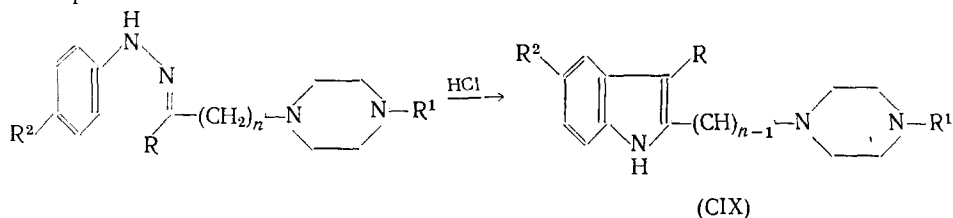
IV. ПИРАЗИНОВЫЕ И ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

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 получают 1-(индолил-3-алкил)-4-арилпиперазины (CVII)—эффективные депрессанты ЦНС¹⁰³. 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 (CVIII) неактивен¹⁰³.

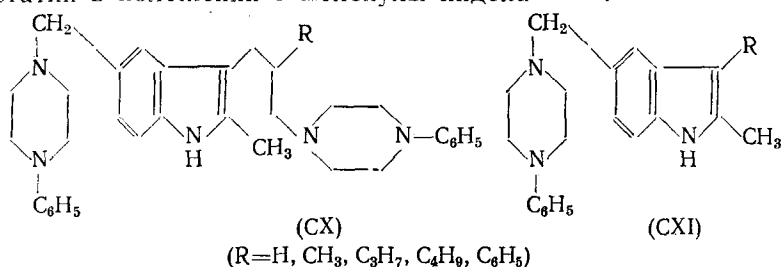


Среди индолилалкилпиперазинов найдены также препараты седативного, антипиретического действия и релаксанты мышц^{104, 105}, а также соединения с адренолитической, гипотензивной, жаропонижающей и успокаивающей активностью^{106, 108}.

Ряд индолил-2-алкилпиперазинов (CIX) синтезировали по реакции Фишера^{106, 107}:

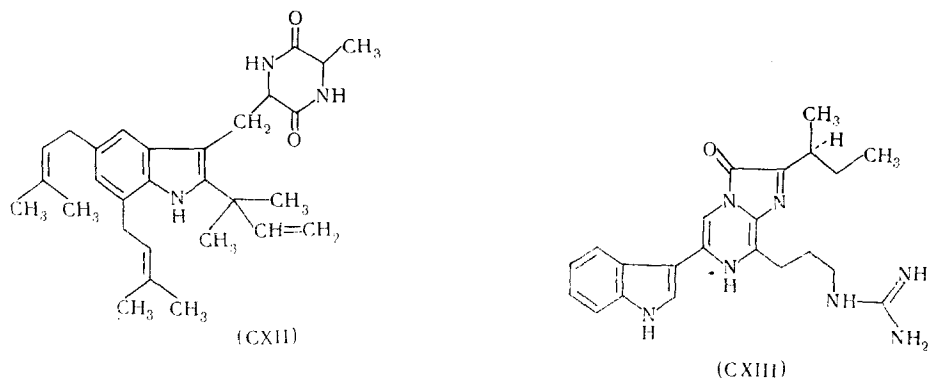


Получен ряд соединений типа (CX и CXI), содержащих пиперазиновые остатки в положении 5 молекулы индола^{109, 110}:



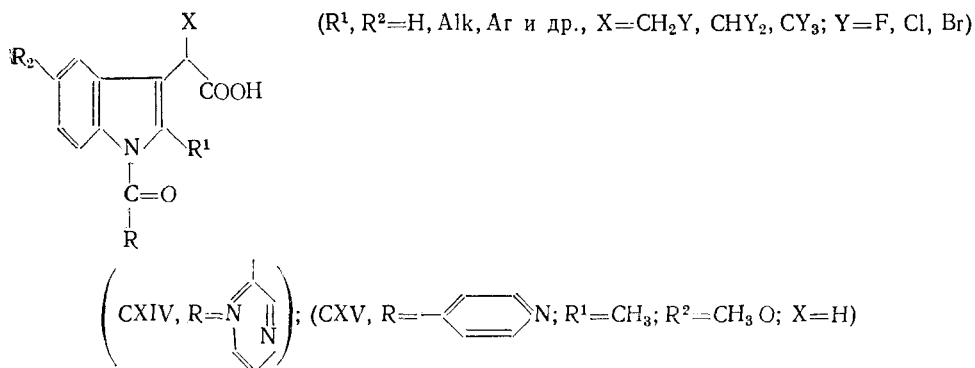
N-Скатилпиперазин образуется из индолил-3-карбинола и пиперазина¹¹¹. Алкилирование пиперазина грамином в водной среде приводит к N,N-дискатилпиперазину⁸⁴. Взаимодействие 4-нитро-6-хлориндола и его 2-карбэтоксипроизводного с 4-метилпиперазином завершается образованием соответствующего 6-(4-метилпиперазинил-1)индола (LXXXVIII)⁸⁶.

Пиперазиновые производные индола были найдены в природных объектах. Эхинулин (CXII)^{112, 113} можно рассматривать как пиперазиндион, в котором остаток триптофана имеет конфигурацию D-аминокислоты, а аланин — L-конфигурацию¹¹⁴:



Другое природное пиразиновое производное индола — это люциферин (CXIII)^{115–118}, ничтожное количество которого (5 мг) достаточно для того, чтобы при его свете можно было читать газету в течение 30 минут. Недавно осуществлен его синтез¹¹⁷.

Запатентован ряд α -галоидметилиндолилуксусных кислот, содержащих при атоме азота остаток пиразинкарбоновой кислоты (CXIV)¹¹⁹. 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 заболеваний¹¹⁹.

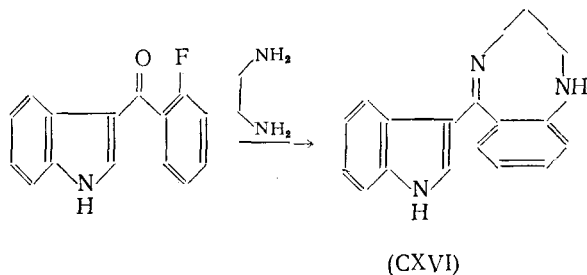


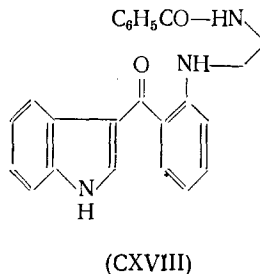
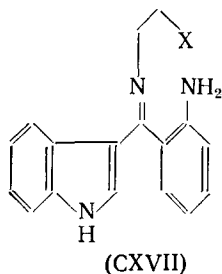
Известно большое число аналогов (CXIV), содержащих остатки ароматических и гетероциклических кислот, также проявляющих значительную противовоспалительную активность^{120–127}. Из многих соединений этого типа на практике хорошо зарекомендовал себя индометацин, содержащий *p*-хлорбензоильный заместитель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

Ряд аналогов, полученных на основе индолил-3-карбоновой кислоты, также обладают противовоспалительной активностью¹²⁸.

V. ИНДОЛИЛАЗЕПИНЫ И ДИАЗЕПИНЫ

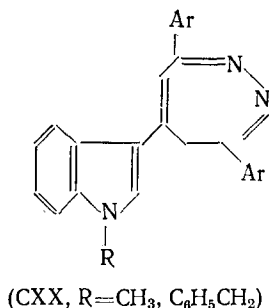
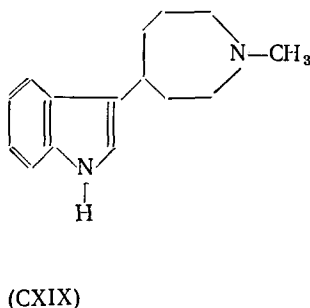
5-(Индолил-3)-2,3-дигидро-1H-1,4-бенздиазепины типа (CXVI), образующиеся при обработке 3-(*o*-галоидбензоил)индола этилендиамином в пиридине, или при циклизации иминов (CXVII) или имидов (CXVIII)¹³¹, обладают антидепрессантной активностью^{132, 133}.





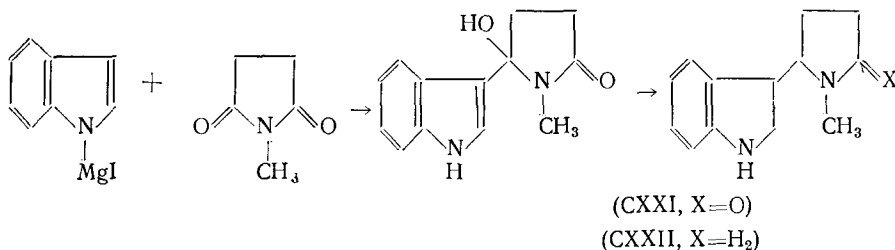
У ряда 4-индолилгексагидроазепинов типа (CXIX) была обнаружена противовирусная и антибактериальная активность¹³⁴.

Простым и удобным способом получения 1,2-дiazепиновых производных индола (CXX) оказалось взаимодействие солей индолилпиррилия (VIII) с гидразингидратом¹³⁵:



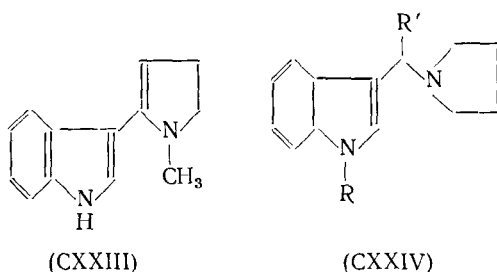
VI. ИНДОЛИЛПИРРОЛИДИНЫ

Эффективным транквилизатором оказался 1-метил-2-(индолил-3)пирролидон-5 (CXXI), образующийся при взаимодействии индолилмагний-иодида с N-метилпирролидиндион-2,5¹³⁶. Опубликовано также сообщение о том, что получающееся при его восстановлении соединение (CXXII) ингибирует активность псевдохолинэстеразы¹³⁷:



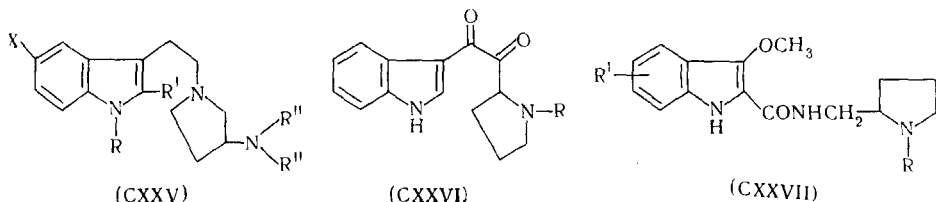
N-Скати́лпирролидин может быть получен как по реакции Манни-ха¹³⁸, так и алкилированием пирролидина грамином⁸⁴.

Интересно отметить, что 3-(1-R-пирролинил-2)индолы типа (CXXIII), которые рекомендуются в качестве полупродуктов для синтеза пирролидинолов, обладают противовоспалительной активностью, а также способностью снижать аппетит¹³⁹:

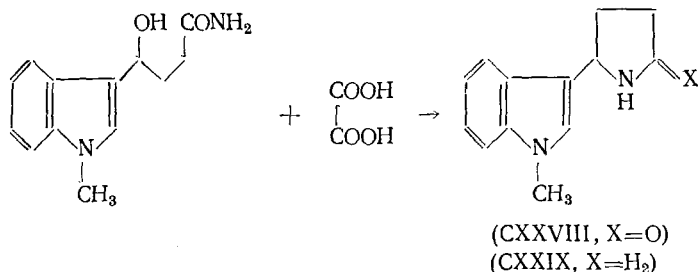


При восстановлении нитрилов (CXXIV, R=H, R'=CN) и (CXXIV, R=CH₃, R'=CN) литийалюминийгидридом последнее соединение образует α-пирролидилтриптамин (CXXIV, R=CH₃, R=CH₂, NH₂), тогда как первое превращается в N-скатилпирролидин с отщеплением нитрильной группы⁸⁸.

У 3-аминозамещенных N-(β-индолилэтил)пирролидинов (СХХV) обнаружена способность заметно уменьшать дрожь и мышечную жесткость при паркинсонизме¹⁴⁰, а у пиррольного производного (СХХVI) найдено депрессивное и противосудорожное действие¹⁴¹. Пирролидиновые производные (СХХVII) характеризуются наличием противорвотного действия, а также способностью усиливать действие барбитуратов и являться антагонистами морфина¹⁴²:



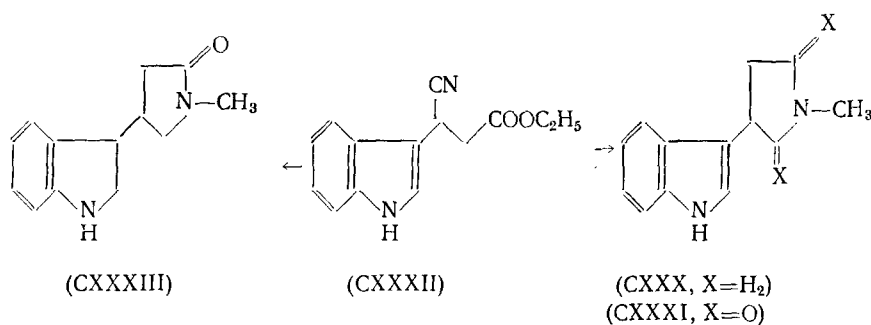
Недавно выдан патент на получение 5-(индолил-3)пирролидонов-2 типа (СХХVIII), которые проявляют противовирусную и седативную активность при испытаниях на птицах и животных. При их восстановлении получены соответствующие индолилпирролидины (СХХIX), применяющиеся при лечении неврозов¹⁴³:



Для синтеза производных 3-(пирролидинил-2)индола, обладающих противовоспалительной, анафилактической активностью, и способностью подавлять аппетит, предлагается также использовать 3-(4-нитробутирил)индолы¹⁴⁴. 2-(Индолил-3)пирролидин получают гидрированием 3-(β-цианпропионил)индола¹⁴⁵.

Синтез 1-метил-3-(индолил-3)пирролидина (СХХХ) осуществлен путем взаимодействия индолиянтарной кислоты¹⁴⁶ с 1,3-диметилмочеви-

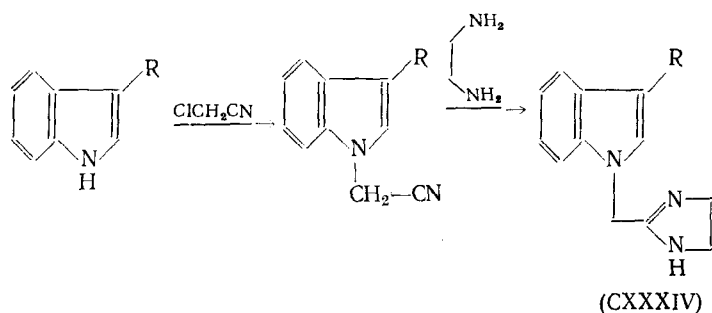
ной при 185—190° с дальнейшим восстановлением образующегося индолилсукцинимиды (CXXXI) ¹⁴⁶:



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

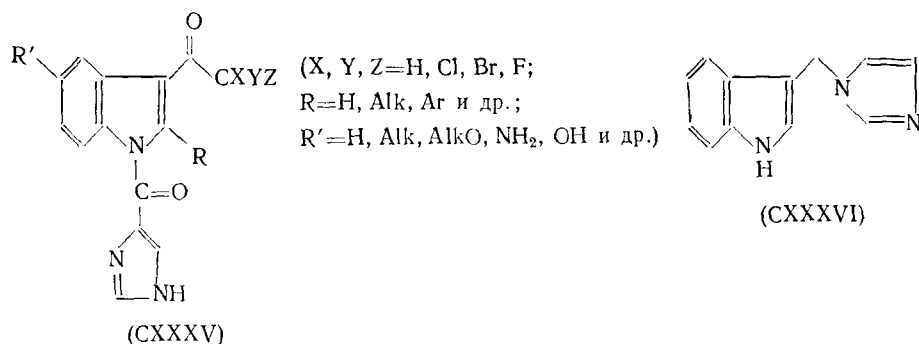
VII. ИНДОЛИЛИМИДАЗОЛЫ

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

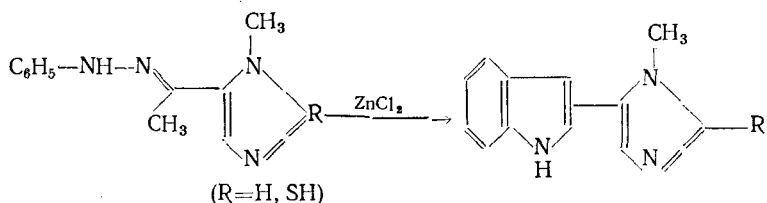


Запатентован ряд производных индола (CXXXV), содержащих остаток имидазолкарбоновой кислоты (а также пиримидин-, оксазол-, тиазол-, изоксазол-, изотиазол-, пиразол- и др. карбоновых кислот), которые могут служить промежуточными продуктами при синтезе различных производных индолилуксусных кислот ^{149,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

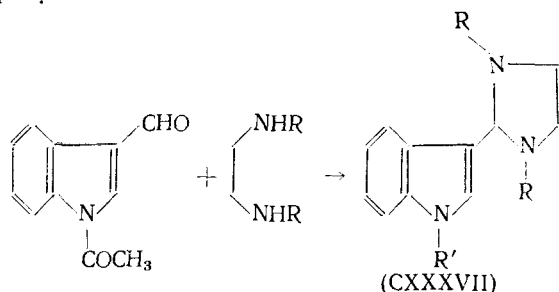
1-Скатилимидазол (CXXXVI) и его 2-метилпроизводное образуются при алкилировании имидазола грамином ¹⁵². Этим же путем получены 1-скатилиндазол, 1-скатилбензимидазол и 1-скатилпиразол ¹⁵³:



Производные индола, содержащие имидазольный остаток в положении 2 индола, можно получать по реакции Фишера, исходя из 5-ацетил-имидазолов¹⁵¹:

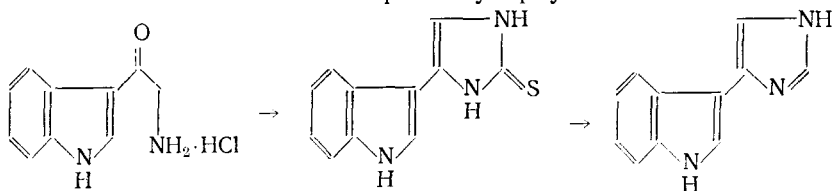


Суворов с сотр. получали 1,3-дизамещенные 2-(индолил-3)имидазолины (CXXXVII) из 1-ацетилиндол-3-альдегида и N-замещенных этилендиамина¹⁵⁴:



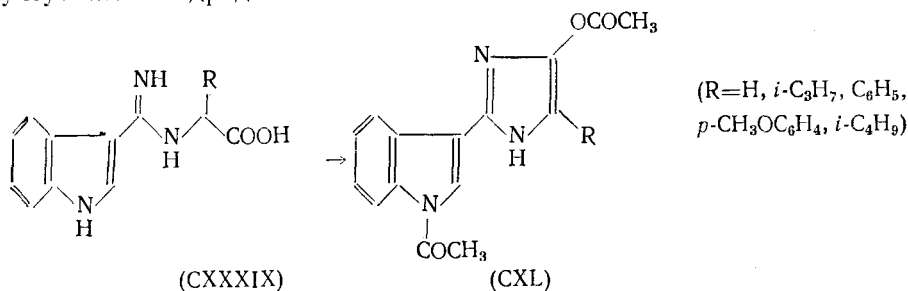
(R=C₆H₅, *p*-CH₃OC₆H₄, C₆H₅CH₂, *p*-BrC₆H₄; R'=H, COCH₃)

Они же получали 4-(индолил-3)имидазол (CXXXVIII) взаимодействием 3-хлорацетилиндола с формамидом, или обработкой 3-аминоацетилиндола роданистым калием в расплаве с последующим обессериванием образующегося 2-мерkapто-4-индолилимидазола¹⁵⁵. Имидазольное производное (CXXXVIII) проявляет слабое бактериостатическое действие по отношению к микобактериям туберкулеза¹⁵⁵:

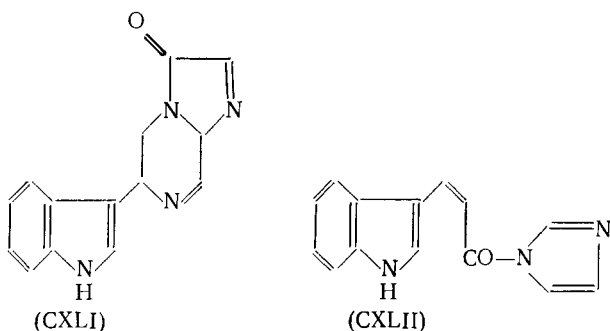


(CXXXVIII)

N-Ацетильные производные ряда 2-(индолил-3)имидазола (CXL) образуются при кипячении индолил-3-карбамидиновых кислот (CXXXIX) с уксусным ангидридом¹⁵⁶:

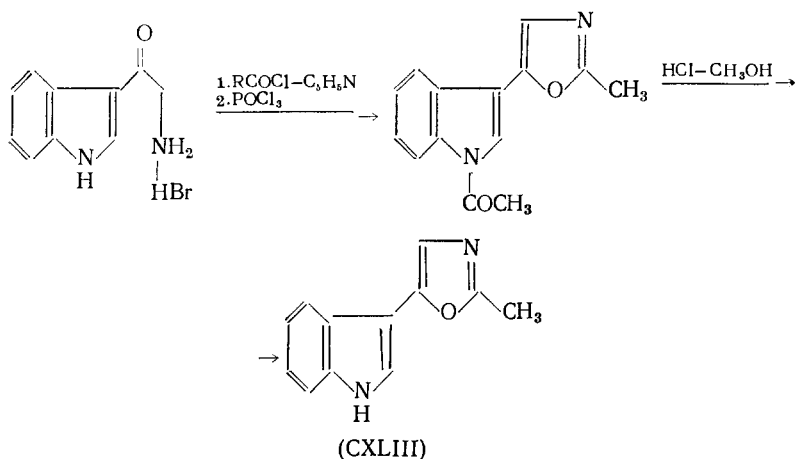


Из 2-амино-5-(индолил-3)пиазина и метилглиоксаля получен имидазо-(1,2-а)пиазинон (CXLI)¹⁵⁸. Описан также синтез 1-(β-индолил-3)-акрилоилимидазола (CXLII)¹⁵⁷:

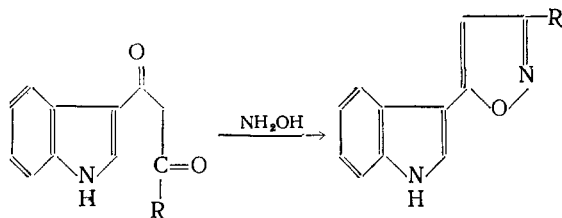


VIII. ИНДОЛИЛОКСАЗОЛЫ И ИЗОКСАЗОЛЫ

Соединения этого типа были выделены из природных объектов. Из *Streptomyces pimprina* получен антибиотик пимпринин, идентифицированный как 2-метил-5-(индолил-3)оксазол (CXLIH)¹⁵⁹. Строение пимпринина было впоследствии подтверждено синтезом¹⁶⁰:

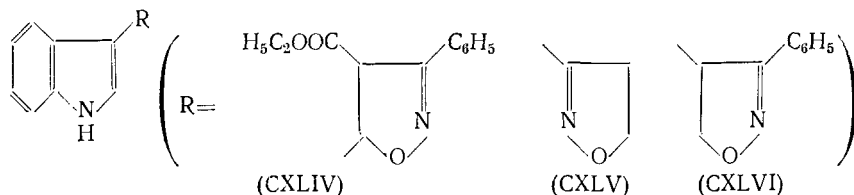


О получении индолилизоксазолов из β-дикетонов индольного ряда ранее было сообщено в работе Санни¹⁶¹:

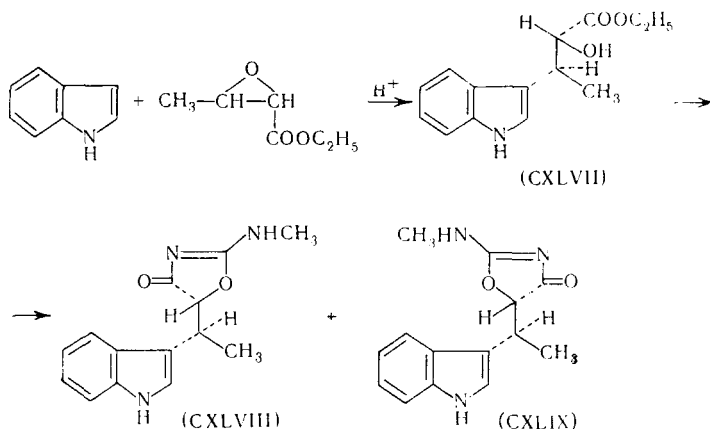


Известно также, что взаимодействие этилового эфира индолилакриловой кислоты и окиси бензонитрила приводит к образованию изоксазолина (CXIV), а из индолил-3-винилкетона и гидроксиламина можно получить изоксазолин (CXV) и соединение (CXVI) при реакции с

окисью бензонитрила¹⁶². Изоксазольные производные не удалось получить по реакции бензаль-3-ацетилиндола с гидроксиламином и окисью бензонитрила¹⁶²:

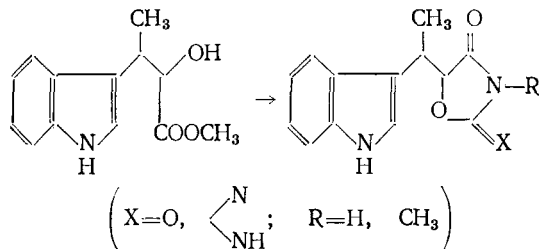


Известно, что штамм BA-3972 *Streptomyces albus* подавляет некоторые штаммы стафилококков, устойчивых против обычных коммерчески доступных антибиотиков¹⁶³. Действующее начало, названное антибиотиком индолмицином, было вскоре выделено¹⁶⁴, установлено его строение (CXLVIII) и осуществлен синтез по схеме¹⁶⁵:

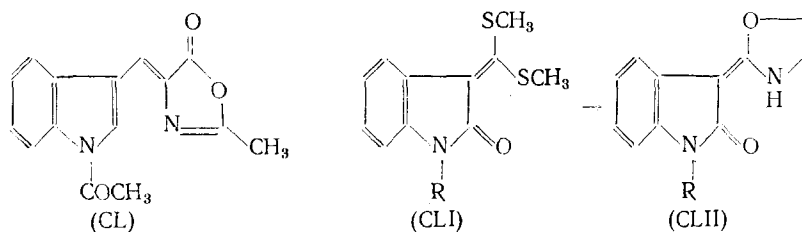


Этиловый эфир α -индолмиценовой кислоты (CXLVII), который может быть также синтезирован взаимодействием индолмагнийгалогенидов с этиловым эфиром *транс*-2,3-эпоксимасляной кислоты, конденсируют с NN-диметилгуанидином. Помимо самого индолмицина при этом образуется и некоторое количество изоиндолмицина (CXLIX), что обусловлено известной легкостью эпимеризации индолмицина в щелочных условиях¹⁶⁵.

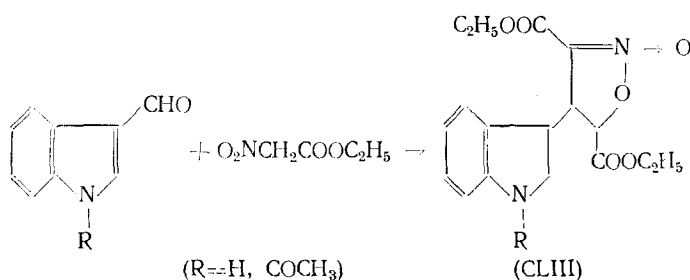
Суворов, Преображенская и сотр. при стереонаправленном синтезе индолмицина также исходили из метиловых эфиров индолмициновых кислот^{166, 167}, изомеры которых им удалось разделить кристаллизацией. На последнем этапе была получена смесь примерно равных количеств индолмицина и изоиндолмицина с общим выходом 40%. При введении в эту реакцию N-метилтиомочевины, мочевины и метилизоцианата получены структурные аналоги индолмицина¹⁶⁸:



Описано взаимодействие индол-3-альдегида с ацетилглицином с образованием азлактона (CL) ¹⁶⁹. 3-(2-Оксазолидинилиден)оксиндолы (CLII) легко получают при кипячении 3-бисметилтиометиленоксиндолов (CLI) с этаноламином в спирте ¹⁷⁰:

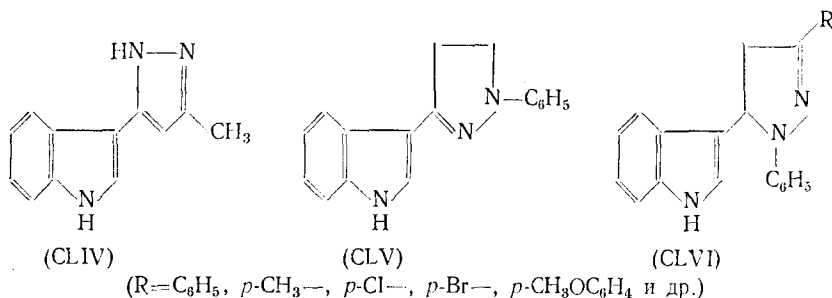


Недавно, при обработке индол-3-альдегида и его N-ацетилпроизводного эфиром нитроуксусной кислоты были получены N-оксизоксазолинов (CLIII) ¹⁷¹:



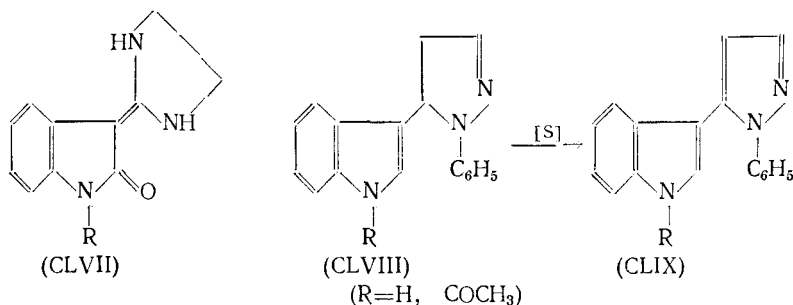
IX. ИНДОЛИЛПИРАЗОЛЫ, ПИРАЗОЛИНЫ И ХИНОКСАЛИНЫ

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 ¹⁷². Некоторые соединения этого типа получены взаимодействием β-дикетон индольного ряда с производными гидразина ¹⁶¹. Так, в результате взаимодействия 3-ацетоацетил-индола с гидразингидратом выделен пиразол (CLIV) ¹⁷³. Из индолил-3-винилкетона и фенилгидразина образуется пиразолин (CLV) ¹⁶², а из скатилиденкетон и фенилгидразина был получен ряд Δ²-пиразолинов (CLVI) ¹⁷⁴:

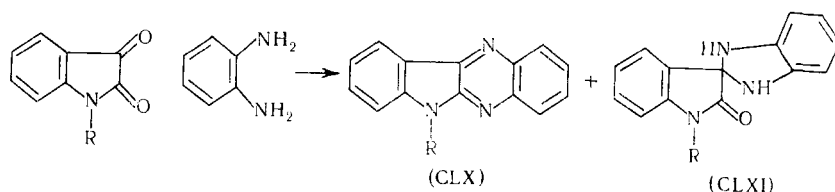


При кипячении 3-бисметилтиометиленоксиндолов (CLI) с этилен-диамином образуются 3-пиразолидинилиденоксиндолы (CLVII) ¹⁷⁰.

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



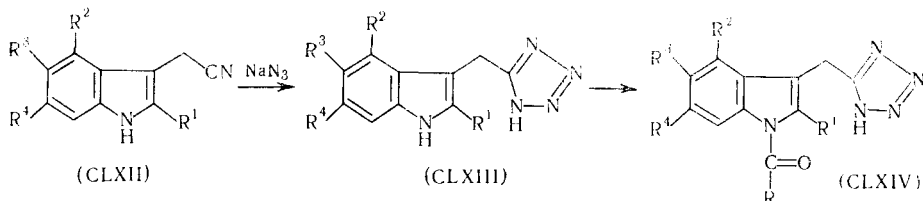
Изатин при взаимодействии с *o*-фенилендиамином в уксусной кислоте превращается в 6Н-индоло(2,3-б)хиноксалин (CLX, R=H)¹⁷⁶. При проведении этой реакции в спирте помимо хиноксалина образуется также и спиртопроизводное (CLXI, R=H)^{177, 178}. Аналоги его получены и при взаимодействии изатина с 4,5-диамино-1,3-диметилурацилом¹⁷⁴, 4,5-диаминопиримидином¹⁷⁸, 1,2-диаминонафталином¹⁷⁷ и 9,10-диаминофенантроном¹⁷⁸:



Интересно, что 2,3-диаминонафталин с изатином образует только хиноксалин¹⁷⁷, а с метилизатином — спиропроизводное¹⁷⁸, которое, однако, при перекристаллизации из уксусной кислоты изомеризуется в соответствующий хиноксалин¹⁷⁸.

Х. ИНДОЛИЛТЕТРАЗОЛЫ

Как известно, 1-(*p*-хлорбензоил)-2-метил-5-метоксииндолил-3-уксусная кислота («индометацин») является сильнодействующим противовоспалительным препаратом¹⁷⁹. С целью изыскания более эффективных препаратов подобного действия получен ряд соединений, содержащих вместо карбоксильной группы тетразольный остаток, исходя из нитрилов (CLXII)¹⁸⁰, или из тетразолов (CLXIII), ацилированием последних в диметилформамиде (ДМФ) в присутствии гидроксида натрия¹⁸⁰⁻¹⁸³:



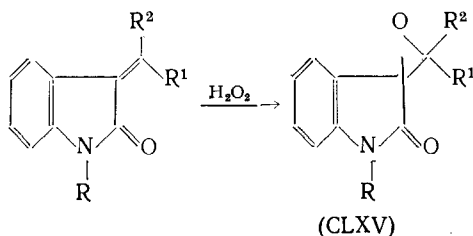
Из всех полученных препаратов наиболее активным оказалось соединение (CLXIV, $R=p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, R^1 , R^2 , R^3 и $R^4=H$)¹⁸⁰. Однако оно заметно уступает по эффективности «индометацину». Кроме того, следует отметить, что у этого соединения обнаружено также антисеротониновое и противогистаминное действие¹⁸⁴.

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

XI. ПРОЧИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИЛГЕТЕРОЦИКЛОВ

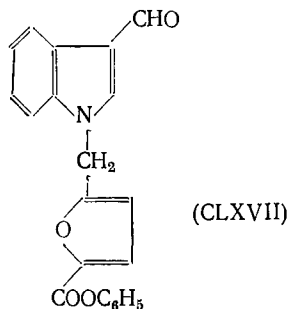
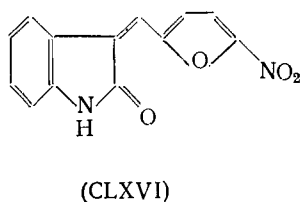
1. Производные кислородсодержащих гетероциклов

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)^{186, 187}. Среди этих соединений обнаружены препараты, обладающие седативной, диуретической и антиконвульсивной активностью. 3-Циклопентил-2-кетоиндолин-3,1'-эпоксид проявляет контрацептивное действие¹⁸⁶:

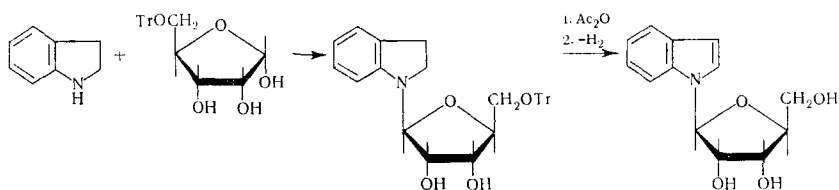


($R=H$, CH_3 , R^1 , $R^2=(CH_2)_n$, низшие алкилы, арилы, алкилы, пиридил)

Из других кислородсодержащих гетероциклов, имеющих индолильный остаток, можно отметить 3-(5-нитрофурфуралиден)оксиндол (CLXVI), который оказывает антибактериальное действие¹⁸⁸. Описано также соединение, содержащее фурановое кольцо при атоме азота индольной молекулы (CLXVII)¹⁸⁹:

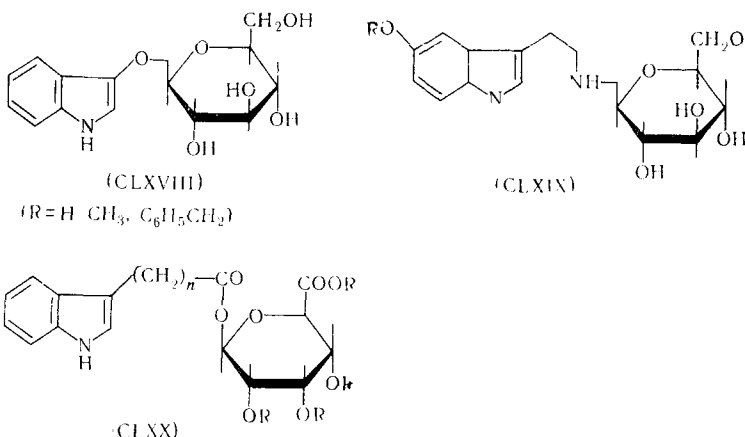


N-Гликозилиндолы могут быть получены исходя из индолина по следующей схеме¹⁹⁰:



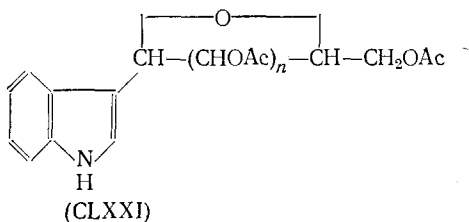
Ряд индолил- β -*D*-гликопиранозидов (CLXVIII) нашел применение в качестве агентов для гистохимической локализации отдельных β -гликозидаз в тканях млекопитающих^{191, 192}.

Описан синтез *N*-гликозидов серотонина, 5-метокситриптамина и мелатонина (CLIX) кратковременным кипячением соответствующих производных индола с *D*-глюкозой в метаноле¹⁹³:



Глюкурониды индолил-3-алифатических кислот (CLXX) обладают высокой противовоспалительной активностью при низкой токсичности¹⁹⁴.

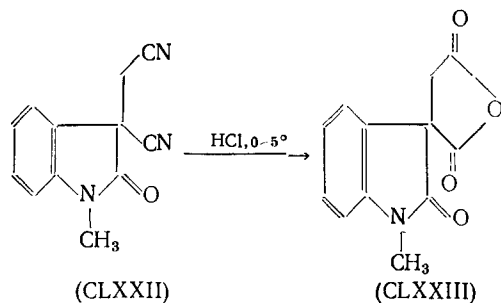
Взаимодействием индолилмагнийбромида с некоторыми ацетогалогеннозами получены β -индолилтетраацетилглюкоза, β -индолилтетраацетилгалактоза и β -индолилтриацетилсилоза,—неописанные ранее С-гликозиды индольного ряда типа (CLXXI)¹⁹⁵:



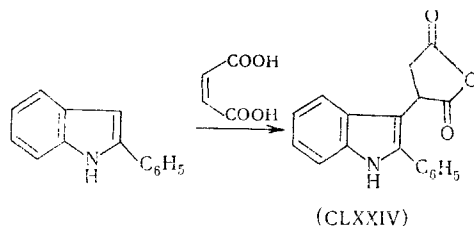
Недавно опубликовано сообщение о применении масс-спектрометрии для исследования ацетилированных производных гликопиранозиламина, содержащих индольный остаток¹⁹⁶.

Некоторые дополнительные сведения относительно получения ряда углеводных производных индола можно найти в опубликованном недавно обзоре¹⁹⁷.

Спирооксиндолил (3,3') сукцинангидрид (CLXXIII) образуется с выходом 79,5% при кислотном гидролизе оксиндольного производного (CLXXII) в смеси диоксан — метанол¹⁹⁸:

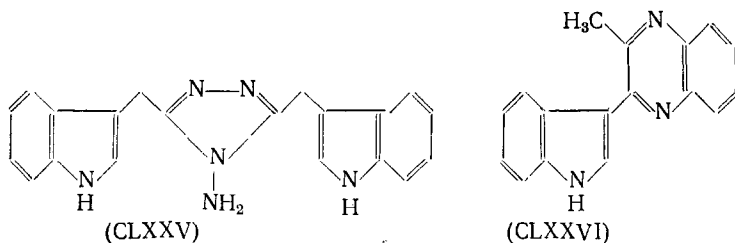


Взаимодействие 2-фенилиндола с малеиновой кислотой при кратковременном нагревании до 140° приводит к образованию 3-(2-фенилиндол-3-сукцинангидрида (CLXXIV)¹⁹⁹:



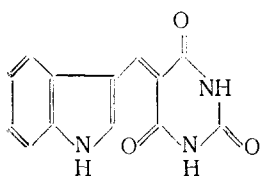
2. Производные азотистых и серусодержащих гетероциклов

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

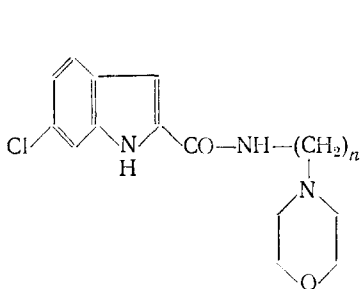


5-Скатилиденбарбитуровую кислоту (CLXXVII) получают с выходом 84% конденсацией индол-3-альдегида с барбитуровой кислотой²⁰². Попытки восстановить продукт этой реакции в 5-скатилпроизводное формиадом триэтиламмония не увенчались успехом²⁰³.

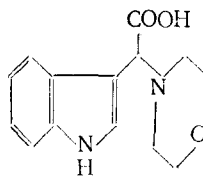
У морфолиламидов типа (CLXXVIII) обнаружена антидепрессантная активность²⁰⁴. Морфолиновое производное (CLXXIX) образуется по реакции Манниха из индола, глиоксиловой кислоты и морфолина²⁰⁵:



(CLXXVII)

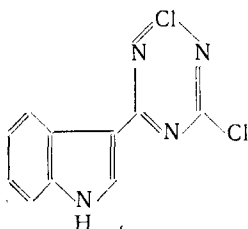


(CLXXVIII)

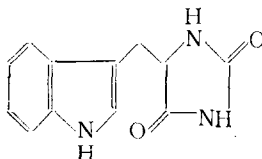


(CLXXIX)

При взаимодействии индола с хлористым цианурилом образуется производное (CLXXX) ²⁰⁶, а циклизация фенилгидразона β-(5-гидантоил)пропионового альдегида спиртовым раствором хлористого водорода приводит к 5-скатилгидантоину (CLXXXI) ²⁰⁷:

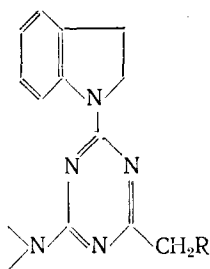
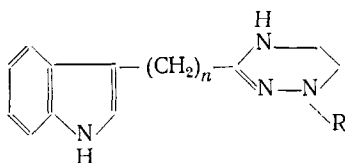


(CLXXX)



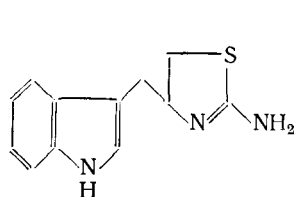
(CLXXXI)

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

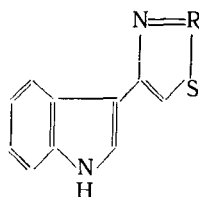
(CLXXXII, R=H, CH₃)

(CLXXXIII, n=1, 2, 3; R=H, алкил)

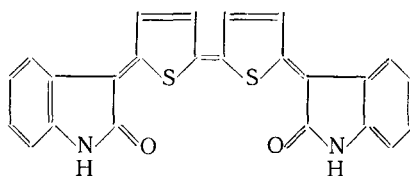
В поисках радиозащитных средств японские химики описали недавно синтез 2-амино-4-скатилтиазолина (CLXXXIV) из α-хлорметилтриптамина и тиомочевины ²¹⁰. Известно также, что взаимодействие 3-хлорацетилиндола с тиоформамидом, тиомочевинной и дитиокарбаматом аммония приводит к соответствующим производным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



(CLXXXIV)

(CLXXXV, R=H, NH₂, SH)

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



(CLXXXVI)

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Buchmann, H. Rehor, H. Wegwart, *Pharmazie*, **23**, 557 (1968).
2. S. Sugasawa, M. Terashima, V. Kanaoka, *Chem. pharm. Bull.*, **4**, 16 (1956).
3. J. Shukrii др., *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. Goltzsche, *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. Дорофеевко, Г. А. Корольченко, С. В. Кривун, ХГС, **1965**, 817.
15. Г. И. Жунгиету, Ф. Н. Чухрий, А. И. Толмачев, ЖВХО им. Д. И. Менделеева, **15**, 590 (1970).
16. С. В. Кривун, ДАН, **180**, 615 (1968).
17. М. Намапа, I. Kumadaki, *Chem. pharm. bull.*, **15**, 363 (1967).
18. M. Colonna, P. Bruni, A. M. Guerra, *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. Жунгиету, Б. П. Суханюк, Д. Д. Бубуруз, Г. Н. Дорофеевко, 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. Skinner, *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. Blume, 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. trav. 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. Sauer, W. Trommer, *Ber.*, **103**, 496 (1970).
70. R. E. Ivle, L. Skarlos, *Chem. commun.*, **1966**, 644.
71. S. Földeak, 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. Herrmann, *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. Sawa, 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 гетероцикл. соед., 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 др. *Pakistan J. Scient. Ind. Res.*, **9**, 323 (1966).
85. D. Raileanu, V. Daniel, E. Moşanu, C. D. Nenitzescu, *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. Archer 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, i 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. 5723М (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. Perrow, W. F. Minor, M. E. Bierwagen, S. A. Ridlom, M. N. Pindell, J. med. chem., 9, 136 (1966).
146. I. G. Perrow, W. F. Minor, 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. Смускевич, 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. Смускевич, 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. Bhate, R. K. Hulyalkar, S. K. Menon, *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. Wesel, *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. Vuic-Hoi, G. Saint-Ruf, *Bull. soc. chim. France*, **1960**, 1920.
177. G. Henscke, W. Lemke, *Ber.*, **91**, 101 (1958).
178. F. D. Popp, *J. heter. chem.*, **6**, 125 (1969).
179. T. Y. Shen и др., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 488 (1963).
180. P. F. Juby, T. W. Hudyma, *J. med. chem.*, **12**, 396 (1969).
181. Гол. пат. 6609235 (1967); С. А., **67**, 82215 (1967).
182. W. G. Finnegan, R. A. Henry, 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. А. Л. Миндоян и др., Авт. свид. СССР 245130 (1969); РЖХим., **1970**, 10Н385П.
190. М. Н. Преображенская и др., *Tetrahedron*, **23**, 4654 (1967).
191. J. P. Horwitz и др., *J. med. Chem.*, **7**, 574 (1964).
192. J. P. Horwitz 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. Дорофеев, Н. В. Иванченко, Изв. вузов, Химия и хим. технол., **3**, 680 (1960).
196. A. A. Magpin, A. M. Stephen, *Tetrahedron*, **26**, 4019 (1970).
197. L. B. Townsend, G. R. Revankar, *Chem. Revs.*, **70**, 413 (1970).
198. H. Schafer, *Arch. Pharm. Berlin*, **303**, 183 (1970).
199. W. E. Noland, Ch. F. Hammer, *J. Org. Chem.*, **25**, 1536 (1960).
200. R. C. Tabor, *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. Funk, *Ber.*, **97**, 363 (1964).
206. M. K. Coenen, *Ann.*, **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. Hino Tohru 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.

Институт химии АН Молдавской ССР
и НИИ физической и органической химии
при Ростовском-на-Дону гос. университете