

УДК 547.751

## ИНДОЛИЗИНЫ

*Н. С. Простаков, О. Б. Бактибаев*

Рассмотрены методы получения и свойства индолизинов — двухъядерных конденсированных гетероциклических соединений с общим атомом азота. Библиография — 201 ссылка.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1649
II. Синтез индолизинов . . . . .	1549
III. Свойства индолизинов . . . . .	1673

## I. ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области индолизинов, которые довольно интенсивно проводятся в последние годы, связаны с разработкой методов синтеза и изучением этой конденсированной системы пиридина и пиррола с общим атомом азота, а также с поисками в ряду производных индолизина физиологически активных веществ.

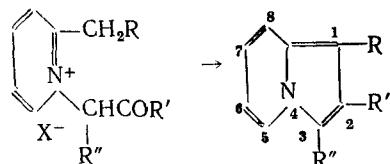
В настоящее время химия индолизинов представляет собой достаточно разработанный раздел химии гетероциклических соединений, основоположниками которого были Шольц и Чичибабин. Шольц первый получил из  $\alpha$ -николина и уксусного ангидрида 1,3-диацетилиндолизин, а из него — индолизин (пирроколин) <sup>1-4</sup>. Чичибабин объяснил химизм этой реакции <sup>5, 6</sup>. Им же был разработан один из общих и наиболее удобных методов синтеза индолизинов из солей  $N$ - $\beta$ -оксоалкил-2-метилпиридиния <sup>7, 8</sup>.

Химии индолизинов посвящен обзор Борровса и Холланда <sup>9</sup> и глава в монографии Мосби <sup>10</sup>. В настоящей статье приведены обобщенные данные по отдельным разделам химии индолизинов с рассмотрением работ последнего времени, в которых представлены новые сведения как по методам синтеза, так и по свойствам индолизинов.

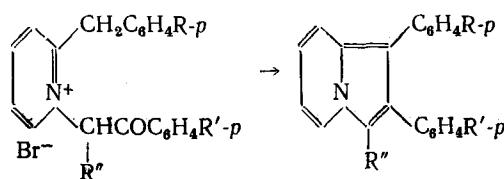
## II. СИНТЕЗ ИНДОЛИЗИНОВ

*Получение индолизинов из солей  $N$ - $\beta$ -оксоалкил-2-алкилпиридиния (метод Чичибабина).*

Замыкание пятичленного цикла индолизиновой системы происходит при обработке в водном, спиртовом или ацетоновом растворе бикарбонатом натрия и некоторыми другими основаниями солей, образующихся из  $\alpha$ -николина (замещенного по метильной группе  $\alpha$ -николина) и  $\alpha$ -гологенкетонов:



Таким путем Чичибабин получил 2-метил-, 2-фенил-, 2,5-диметил- и 2-метил-1-фенилиндолизины<sup>7, 8</sup>. Эту реакцию проводили как с выделением, так и без выделения соответствующих солей пиридиния. При использовании  $\alpha$ -бромкетонов замещенные индолизины образуются с высоким выходом; в случае арилзамещенных — до 90%<sup>7, 8, 11-15</sup>. По этому методу получена серия индолизинов, у которых во втором положении находится замещенный фенильный или нафтильный радикал (заместители — алкилы, галогены, нитро-, амино-, гидрокси-, алкокси-, алкилтио-, фенилтио-группы и другие)<sup>16-26</sup>, а также следующие радикалы: *p*-арилфенил<sup>27</sup>, *p*-циклогексилфенил<sup>28</sup>, тиенил-2<sup>29</sup>, 5-арилтиенил-2<sup>30</sup>, *m*-(2,5-диметилпиррол)фенил<sup>31</sup>, 9-этоксикарбазолил-3<sup>32</sup>, дифенизофурил-2<sup>33</sup>, феноксатиинил-3<sup>34</sup>. Тем же путем из  $\alpha$ -пиколина и 4,4-бис( $\omega$ -бромацетил) бифенила получен 4,4-ди(индолизил-2)бифенил<sup>35</sup>. Из  $\alpha$ -этилпиридинина получены индолизины с метильной группой в первом положении<sup>36, 37</sup>. Для синтеза 1,2-диарил- и 1,2,3-триарилиндилозинов использованы  $\alpha$ -бензилпиридины с заместителями в бензольном ядре<sup>38, 39</sup>.



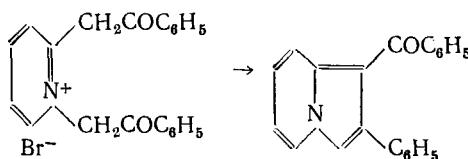
При получении индолизинов такого типа были выделены продукты кватернизации<sup>12, 14</sup>. Не удалось выделить четвертичную соль, образующуюся из  $\alpha$ -галогенокетонов и 2-*p*-хлорбензилпиридинина, так как спонтанно происходит ее циклизация до соответствующего замещенного индолизина<sup>38, 40</sup>.

Ограничены работы по синтезу с помощью этого метода индолизинов с заместителями в шестичленном цикле, что объясняется сравнительно малой доступностью замещенных  $\alpha$ -пиколинов. 2,5-диметилиндилозин получен Чичибабиным из  $\alpha, \alpha'$ -лутидина и бромацетона<sup>7</sup>. 2,6-диметил-7-фенил- и 6-метил-2,7-дифенилиндолизины<sup>41</sup> получены из 2,5-диметил-4-фенилпиридина<sup>42</sup>. С очень низким выходом из бромистого N-фенацил-2,6-диметил-4-бензилоксипиридиния получен 5-метил-2-фенил-7-бензилоксийндилозин<sup>43</sup>. В синтезе 2-метил-8-карбэтоксийндилозина (выход 30%) были использованы этиловый эфир 2-метилникотиновой кислоты и бромацетон; описано превращение полученного эфира в 2-метилиндилозин-8-карбоновую кислоту<sup>44</sup>.

Из  $\alpha'$ -замещенных  $\alpha$ -пиколинов индолизины образуются с меньшим выходом, чем из  $\alpha$ -пиколина, что объясняют стерическими факторами, обусловленными заместителем при C<sub>6</sub> пиридинового цикла<sup>36</sup>. Аналогичное влияние на выход индолизинов установлено в случае стерически экранированного карбонила в галогенкетонах<sup>14, 15, 25</sup>. Оуществить синтез соответствующих индолизинов из  $\alpha$ -пиколина и  $\omega$ -бром-2,6-диметил-4-*трет.*-бутилацетофенона, а также  $\omega$ -бром-2,4-диметил-6-метоксиацетофенона не удалось<sup>25</sup>.

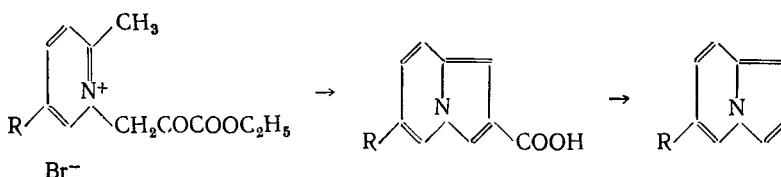
Винилзамещенные индолизины — 2,3-диметил-6-винил- и 2-метил-6-винилпроизводные — получены из 2-метил-5-винилпиридинина и метил- $\alpha$ -бромэтилкетона и бромацетона соответственно. Второй из этих индолизинов устойчив к полимеризации и к окислению на воздухе<sup>45, 46</sup>. Выделить 2-метил-5-венилиндолизин не удалось, так как он полимеризуется в процессе реакции<sup>47</sup>.

По методу Чичибабина был осуществлен синтез многих функционально замещенных индолизинов. Получить 1-ацетилзамещенный индолизин из 2-ацетонилпиридина и бромацетофенона не удалось, так как не образуется соответствующая четвертичная соль<sup>48</sup>. Однако циклизация 1-фенацил-2-фенацилпиридиния происходит, причем исключительно в сторону образования 2-фенил-1-бензоилиндолизина<sup>49, 50</sup>:

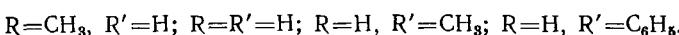
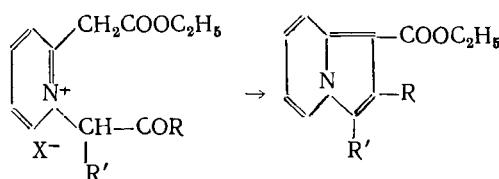


При циклизации 1-(*o*-ацетиламинофенацил)-2-ацетонилпиридиния с выходом более 40% получен 2-(*o*-ацетиламинофенил)-1-ацетилиндолизин<sup>51</sup>. Замещенные по шестичленному циклу 2-метил-6-карбэтокси(карбамоил, циан)- и 2-метил-7-ацетиламинометил(циан) индолизины получены при циклизации соответствующим образом замещенных в пиридиновом цикле бромидов 1-ацетонил-2-метилпиридиния<sup>52</sup>.

Разработано несколько вариантов синтеза индолизинкарбоновых кислот с карбоксильными группами в пятичленном цикле. При циклизации четвертичной соли, полученной из  $\alpha$ -николина и этилового эфира бромпировиноградной кислоты, с выходом 30% образуется индолизин-2-карбоновая кислота<sup>14, 53</sup>. Из 2-метил-5-этилпиридины таким же путем получена 6-этилиндолизин-2-карбоновая кислота<sup>54</sup>. Декарбоксилированием этих кислот приготовлены индолизин<sup>55, 56</sup> и 6-этилиндолизин<sup>53</sup>.



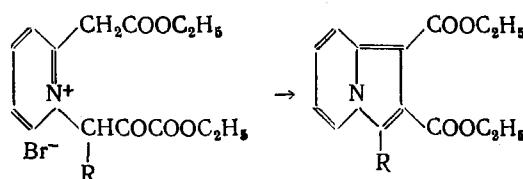
Циклизация четвертичных солей, полученных из 2-карбэтоксиметилпиридина и  $\alpha$ -галогенозамещенных альдегидов и кетонов, приводит к индолизин-1-карбоновым кислотам<sup>57, 58</sup>. Для синтеза 2-метил-индолизин-1-карбоновой кислоты использовано указанное пиридиновое основание и хлорацетон<sup>59</sup>. В аналогичной реакции конденсации применялись соли, полученные из того же пиридинового основания с альдегидами бромуксусной,  $\alpha$ -бромпропионовой и бромфенилуксусной кислот. В этих случаях соответствующие индолизин-1-карбоновые кислоты образуются со сравнительно низким выходом<sup>49, 57</sup>.



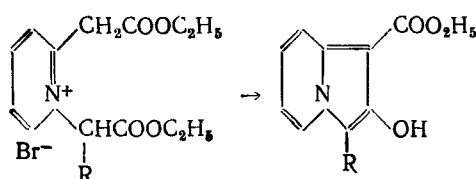
Описан синтез из бромистого 1-(*o*-ацетиламинофенацил)-2-карбометоксиметилпиридиния метилового эфира 2-(*o*-ацетиламинофенил)индолизин-1-карбоновой кислоты<sup>60</sup>. Осуществлена циклизация бромистого

1-ацетонил-2- $\beta$ -карбэтоксиэтилпиридиния и его аналога с метокси-группой в четвертом положении; в результате получены 2-метил-1-карбэтоксиметил- и 2-метил-7-метокси-1-карбэтоксиметилиндолизины. Из 2- $\beta$ -карбэтоксипропилпиридина и бромацетона в ацетоне получен 2-метил-1- $\alpha$ -карбэтоксиэтилиндолизин, который был последовательно проацетилирован (бензоилирован) по C(3), а затем гидролизован до 2-метил-1- $\alpha$ -карбоксиэтил-3-ацетил (бензоил) индолизина<sup>61</sup>. В результате циклизации бромистого 1-фенацил-2- $\beta$ -карбамоилэтилпиридиния образуется 1-карбамоилметил-2-фенилиндолизин<sup>43</sup>.

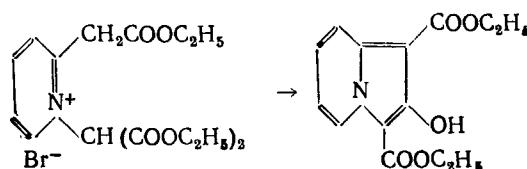
Диэтиловый эфир индолизин-1,2-дикарбоновой кислоты образуется с выходом 95% при циклизации по Чичибабину пиридиниевой соли, полученной из 2-карбэтоксиметилпиридина и бромпировиноградной кислоты<sup>49</sup>. В аналогичной конденсации применялся и 2-карбометоксиметилпиридин<sup>58</sup>. Получены эфиры индолизин-1,2-дикарбоновых кислот и с заместителями в третьем положении<sup>57</sup>:



Примерами синтезов оксикислот ряда индолизина являются реакции циклизации четвертичных солей, которые образуются из 2-карбэтоксиметилпиридина и эфиров  $\alpha$ -бромпропионовой и бромфенилуксусной кислот. Таким путем получены этиловые эфиры 3-метил(фенил)-2-оксииндолизин-1-карбоновых кислот<sup>48</sup>.

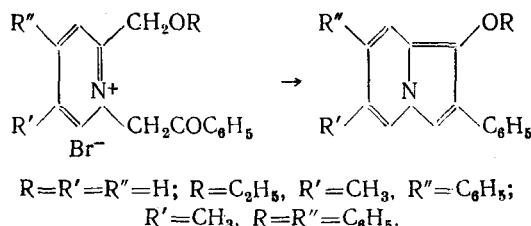


Из бромистого 1,2-ди(карбэтоксиметил)пиридиния при проведении реакции циклизации в эфире образуется этиловый эфир 2-оксииндолизин-1-карбоновой кислоты. Если эту реакцию проводить без растворителя, то в результате вторичных превращений образуются этиловые эфиры 2-окси-3-карбэтоксиметилиндолизин- и 2-окси-3-(1-карбэтоксииндолизил-2)индолизин-1-карбоновой кислоты<sup>49</sup>. Из 2-карбэтоксиметилпиридина и броммалонового эфира получен диэтиловый эфир 2-оксииндолизин-1-карбоновых кислот<sup>49</sup>.



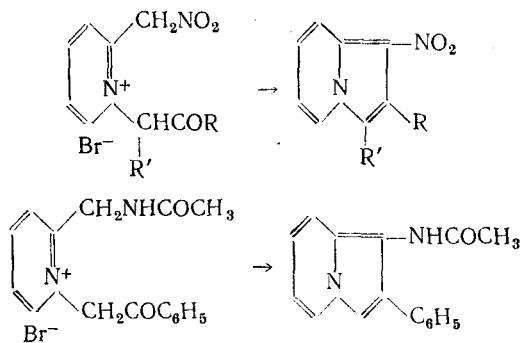
Индолизины с циан-группой в первом положении получены при циклизации четвертичных солей 2-цианметилпиридина с  $\alpha$ -бромкетонами<sup>49, 62</sup>. Исходя из бромистого 1-( $\alpha$ -цианацетонил)-2-карбэтоксиметилпиридиния синтезирован этиловый эфир 2-метил-3-цианиндолизин-1-карбоновой кислоты<sup>63</sup>.

При обработке бикарбонатом натрия бромидов 1-фенацил-2-оксиметил- или -2-ацетоксиметилпиридиния образуется 2-фенил-1-оксииндолизин — неустойчивое, быстро темнеющее на воздухе соединение<sup>62</sup>. При циклизации бромистого 1-ацетонил(фенацил)-5-метил-4-фенил-2-этоксими- метил(феноксиметил)пиридиния получены соответствующие замещенные индолизины с этокси- и фенокси-группой в первом положении<sup>41</sup>.



Описан пример синтеза по методу Чичибабина индолизина с метильной группой в пятичленном цикле. При циклизации бромистого 1-ацетонил-2-(β-оксиэтил)пиридиния в сульфолане с высоким выходом получен 2-метил-1-оксиметилиндолизин<sup>52</sup>. Но при циклизации 1-фенацил-2-(β-оксипропил)пиридиния вместо ожидаемого оксиалкилзамещенного индолизина образуется 2-фенилиндолизин. Высказано предположение, что в процессе реакции происходит отщепление оксиэтильной группы в результате ретроальдольной конденсации<sup>48</sup>.

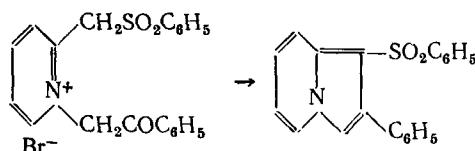
При циклизации соли α-пиколина ω-хлоризонитрозоацетофенона образуется 2-фенил-3-нитрозоиндолизин<sup>64</sup>. При циклизации четвертичных солей, полученных из 2-нитрометилпиридины (гидрат) и бромуксусного альдегида, бромфенилуксусного альдегида, бромацетона, бромацетофенона 1-нитрозамещенные индолизины образуются с выходом до 50%<sup>63</sup>. Таким же путем из бромистого 1-фенацил-2-ацетиламинометилпиридиния приготовлен 2-фенил-1-ацетиламиноиндолизин<sup>63</sup>.



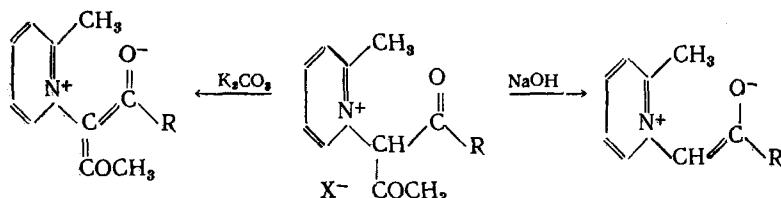
При обработке 1-[1-изонитрозо-2-(фурил-2)-2-оксоэтил]-2-пиколиний хлорида 30%-ным раствором едкого натра, с выходом 87% получен 3-нитрозо-2-(фурил-2)индолизин<sup>65</sup>.

Осуществлен синтез ряда замещенных по аминогруппе 1-аминометил-, 1-β-аминоэтил- и 1-γ-аминопропил-2-фенилиндолизинов [заместители по аминогруппе: CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]. Циклизации подвергались четвертичные соли, полученные из бромацетофенона и соответствующих пиридинов с замещенными по аминогруппе ω-аминоалкильными радикалами в α-положении. Индолизины такого типа с алкилированной аминогруппой получены путем восстановления литийалюмогидридом алкилкарбамоильной группы после замыкания цикла<sup>50, 66</sup>.

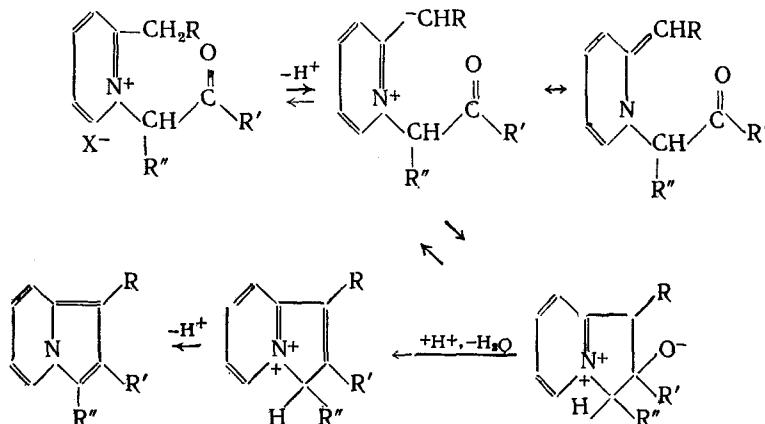
Серусодержащий индолизин, (2-фенилиндолизил-1)-фенилсульфон, синтезирован из 2-пиколилфенилсульфона и бромацетофенона<sup>64, 67</sup>:



Вопрос о механизме реакции образования индолизинов по методу Чичибабина полностью пока не выяснен. Подробно он обсуждался в работе<sup>49</sup>. Одной из первоначальных предпосылок для заключений о механизме этой реакции послужили затруднения, встретившиеся при получении некоторых индолизинов по методу Чичибабина. Не удалось осуществить циклизацию солей, полученных из  $\alpha$ -пиколина и  $\alpha$ -хлорацетилацетона, а также из этилового эфира  $\alpha$ -бромбензоилацетона, и эти с трудом образующиеся соли превращаются в «енол-бетаины». При этом, в зависимости от характера соли и применяемых щелочных агентов, или происходит отщепление ацильной (эфирной) группы («кислотное расщепление»), или енол-бетайн сохраняется<sup>68-72</sup>.



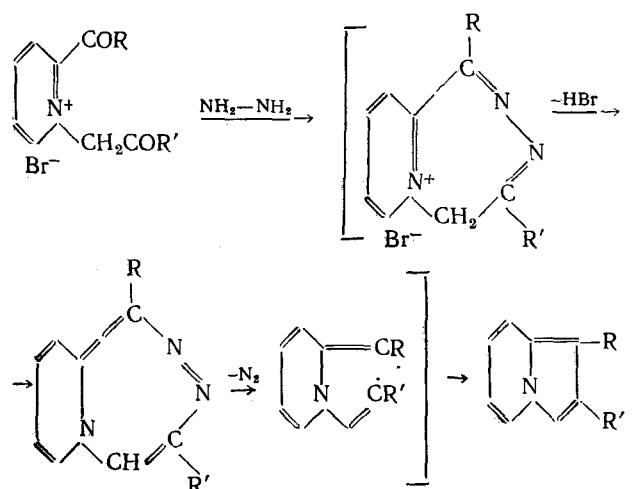
Полагают, что достаточно устойчивые енол-бетаины не способны к циклизации и что образование индолизинов происходит через стадию конденсации 1,3-илида, получающегося из соли пиридinium при обработке ее основанием<sup>49</sup>.



Образование илида облегчается, если заместитель при метильной группе (у атома углерода в положении 2) обладает электроноакцепторными свойствами; этому же способствует и применение бикарбоната натрия. Циклизация илида протекает внутримолекулярно по реакции

альдольного типа; в результате последующего отщепления воды от образующегося при этом бетаина, а затем необратимого дегидрирования 3Н-индолизиний-катиона образуется замещенный индолизин. Высказано и иное предположение о переходе от илида к циклическому бетаину: циклизации подвергается метин, получающийся из илида<sup>44</sup>.

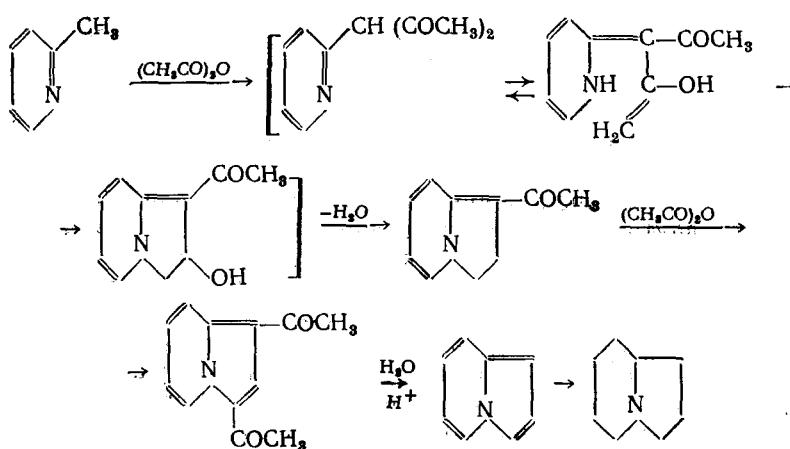
До сих пор метод Чичибабина является одним из основных способов синтеза различных индолизинов. По иному методу из солей 1-( $\beta$ -оксоалкил)-2-ацилпиридиния получены 1,2-дизамещенные индолизины, описанные в работе<sup>73</sup>. Их синтез осуществлен из бромидов 1-ацетонил(фенацил)-2-ацетил(бензоил)пиридиния и гидразингидрата. Предложена следующая схема протекающих при этом превращений:



По этому способу синтезированы 1,2-дизамещенные индолизины с метильным (фенильным) радикалом в первом положении и с метильным (арильным) радикалом — во втором.

*Получение индолизинов из  $\alpha$ -пиколина (замещенного по метильной группе  $\alpha$ -пиколина) и уксусного (пропионового) ангидрида (метод Шольца).*

Химизм процесса образования 1,3-диацетилиндолизина из  $\alpha$ -пиколина и уксусного ангидрида, а также строение этого индолизина были объяснены Чичибабиным<sup>1-7, 74</sup>.



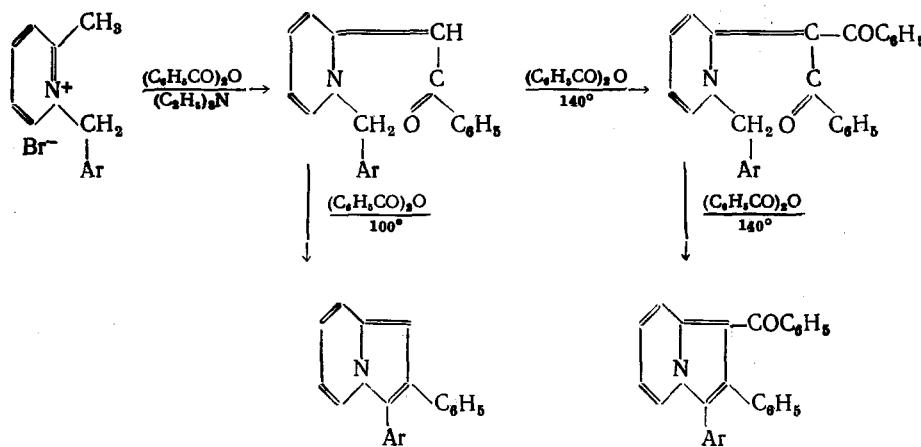
$\alpha$ -Пиколин ацетилируется до 2-диацетилметилпиридина, при циклизации таутомерной формы которого образуется 1-ацетил-2-окси-2,3-дигидроиндолизин. Дальнейшая дегидратация приводит к 1-ацетилиндолизину; последний ацетилируется до 1,3-диацетилиндолизина. Деацетилирование происходит при кислотном гидролизе. Индолизин путем каталического гидрирования был превращен в октагидроиндолизин — 8-котициен<sup>55</sup>.

По методу Шольца из соответствующих замещенных  $\alpha$ -пиколинов получены 5-метил- и 5-фенил-1,3-диацетилиндолизины<sup>3, 75</sup>. В этой реакции кроме уксусного ангидрида может быть использован только пропионовый ангидрид<sup>4, 76</sup>. Строение образующегося при этом 3-метил-1-пропионилиндолизина доказано путем ацилирования его до 3-метилиндолизина<sup>11</sup>.

Описан синтез по этому методу 1-*p*-хлорфенил-3-ацетилиндолизина из 2-*p*-хлорфенилметилпиридина<sup>77</sup>. При нагревании с уксусным ангидридом этоксиметил- $\alpha$ -пиколилкетона получен 1-ацетил-3-этоксииндолизин<sup>78</sup>.

#### Получение индолизинов из солей 1-бензил-2-алкилпиридиния.

При обработке солей 1-бензил-2-метилпиридиния ангидридами уксусной, пропионовой или бензойной кислот в присутствии оснований (например, триэтиламин), происходит замыкание пятичленного цикла по положениям C(2) — C(3) связи, в результате чего образуются замещенные индолизины. Если реакцию проводить при 100°, то получаются 2,3-дизамещенные индолизины, а при 140° — также и 1,2,3-тризамещенные индолизины:



Пиридиниевая соль бензоилируется по  $\alpha$ -метильной группе с одновременным отщеплением бромистого водорода. При этом образуется замещенный по фенильному кольцу бензильной группы 1-бензил-2-бензоилметилен-1,2-дигидропиридин. Его циклизация при 100°, протекающая по типу внутримолекулярной альдольной конденсации, приводит к образованию 2-фенил-3-арилиндолизина. Если реакция проводится при 140°, то метиновое производное бензоилируется до 1-бензил-2-дibenzoилметилен-1,2-дигидропиридина, при циклизации которого образуется 2-фенил-3-арил-1-бензоилиндолизин. Так как непосредственное бензоилирование 2-фенил-3-арилиндолизина может быть осуществлено только при 200°, то полагают реальным образование в качестве промежуточного продукта при рассматриваемых превращениях дibenzoильного метинового производного<sup>50, 63, 67, 79, 80</sup>. В ряде случаев монозамещенные мети-

новые производные были выделены, и было изучено превращение их в индолизины. Метины получаются при одновременном ацилировании и дегидрогалогенировании бромидов 1-бензил-2-метилпиридиния<sup>72, 81, 82</sup>.

1-Бензил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридин был приготовлен двумя путями; при бензоилировании по Шоттен — Бауману бромида 1-бензил- $\alpha$ -пиколиния<sup>81, 83, 84</sup>, а также кватернизацией 2-фенацилпиридина<sup>50, 81</sup>. 2-Бензоилметилен- и 2-ацетилметилен-1-бензил-1,2-дигидропиридины при обработке уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина с выходом до 90% превращаются соответственно в 2,3-дифенил-1-ацетил- и 2-метил-3-фенил-1-ацетилиндолизины<sup>50, 87</sup>. Триэтиламин в этой реакции может быть с успехом заменен ацетатом натрия<sup>85</sup>. При использовании в первом случае пропионового ангидрида получен аналогичный индолизин с пропионильным радикалом в положении 1.

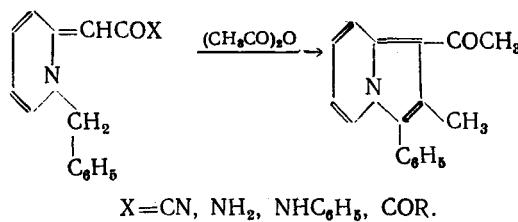
Метиновые производные циклизуются при нагревании их в формамиде<sup>79</sup>. Таким путем из 1-бензил-5-метил-4-фенил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридина был получен 6-метил-2,3,7-трифенилиндолизин; его циклизация в присутствии уксусного ангидрида приводит к 1-ацетилзамещенному аналогу этого индолизина<sup>82</sup>.

Без выделения метиновых производных из бромидов 1-*p*-нитро(*p*-хлор)бензил-2-метилпиридиния и ангидридов уксусной, а также бензойной кислот, при 140° получены соответствующие индолизины с *p*-нитро(*p*-хлор)фенильными радикалами в положении 3, в каждом случае как ацилированные, так и неацетилированные по первому положению<sup>78, 80</sup>. Изучалось влияние на выход индолизинов характера заместителя, находящегося в *p*-положении N-бензильного радикала и влияющего на активность N-метиленовой группы. Установлена следующая последовательность влияния заместителей на повышение выхода индолизинов: *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>>*p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

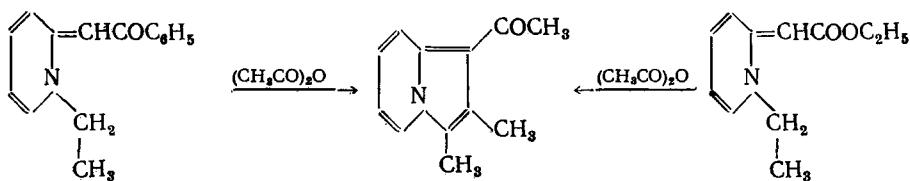
Из 1-этил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридина, после 12 часов нагревания с уксусным ангидридом, 2,3-диметил-1-ацетилиндолизин получен с выходом 9%. Из 1-метил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридида и бензойного ангидрида получить индолизин не удалось. В этом случае был выделен 1-метил-2-дibenзоилметилен-1,2-дигидропиридин, который был получен также непосредственным бензоилированием 1-метил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридида<sup>80</sup>.

1,2,3-Трифенилиндолизин<sup>38</sup> синтезирован этим методом из бромида 1,2-дibenзилпиридиния и ангидрида бензойной кислоты, а в случае применения ангидрида уксусной кислоты был выделен 2-метил-1,3-дифенилиндолизин<sup>79</sup>.

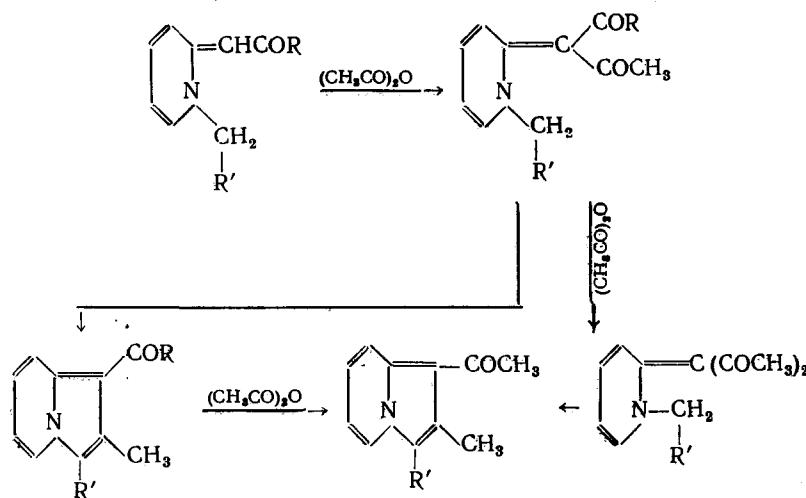
Из 1-бензил-2-цианкарбонил (карбамоил, фенилкарбамоил, ацилкарбонил)метилен-1,2-дигидропиридинов и уксусного ангидрида образуется 2-метил-3-фенил-1-ацетилиндолизин<sup>50</sup>:



Аналогично из 1-этил-2-бензоил (карбэтокси)метилен-1,2-дигидропиридина получен 2,3-диметил-1-ацетилиндолизин.



Предполагается, что первой стадией реакции является С-ацетилирование кето-енамина до диацилметина, который может превращаться в индолизин двумя путями:



Сначала диацильное производное подвергается переацилированию, а затем циклизуется. Второй путь — циклизация диацильного метинового производного по ацетильной группе, а затем переацилирование по первому положению. Эта возможность менее вероятна в связи с тем, что 1-карбэтокси- и 1-цианиндолизины устойчивы по отношению к уксусному ангидриду, и замены этоксикарбонильной и циан-группы на ацетильную у них не происходит<sup>50</sup>.

Некоторым подтверждением того, что в процессе реакции образования индолизинов из диацилметинов происходит переацилирование, могут служить следующие результаты по синтезу индолизинов из 1-бензил-2-карбэтоксиметилен-1,2-дигидропиридина<sup>50, 86</sup>. При обработке этого метина уксусным ангидридом были получены 3-фенил-1-ацетил-2-ацетоксииндолизин, 2-метил-3-фенил-1-ацетилиндолизин и 2-метил-3-фенил-1-карбэтоксииндолизин в соотношении примерно 14 : 8 : 1. Если же эту реакцию проводить в уксусной кислоте, то соотношение количества этих индолизинов резко изменяется и составляет 4 : 20 : 1. Таким образом, в процессе реакции происходит отщепление карбэтоксигруппы (*транс*-переацилирование), чему способствует увеличение кислотности среды<sup>86</sup>.

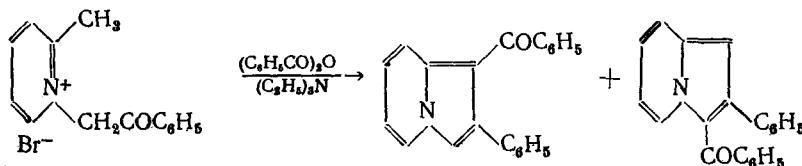
Описано два способа циклизации хлорида 1-(*p*-нитробензил)- $\alpha$ -николиния до 3-*p*-нитрофенилиндолизина. Этот индолизин с небольшим выходом образуется при нагревании указанной николиниевой соли с *сим*-триазином в смеси пиридина и пиперидина; предполагается, что промежуточным соединением при этом является хлорид 1-(*p*-нитробензил)-2- $\beta$ -аминовинилпиридина. Второй способ — нагревание той же николиниевой соли в смеси пиридина и пиперидина с триэтилортоторматом; предполагается, что в этом случае промежуточным веществом

является хлорид 1-( $\alpha$ -*p*-нитрофенил- $\beta$ -этоксивинил)-2-метилпиридиния. По второму способу 3-*p*-нитрофенилиндолизин получен с выходом 67%<sup>87</sup>.

*Синтез индолизинов из солей 1-(β-оксоалкил)-2-алкилпиридиния и ангидридов кислот*

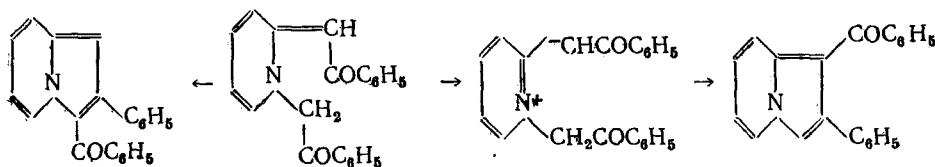
Этот метод как бы объединяет два способа синтеза индолизинов: получение индолизинов обработкой солей 1-(β-оксоалкил)-2-алкилпиридиния основаниями и действием на соли 1-бензил-2-алкилпиридиния ангидридами кислот, также в присутствии оснований.

По одному из этих методов соль 1-β-оксоалкилпиридиния обрабатывают ангидридом кислоты в присутствии триэтиламина. Таким путем из бромистого 1-фенацил-2-метилпиридиния, бензойного ангидрида и триэтиламина при 140° с удовлетворительным выходом получают смесь 2-фенил-1-бензоилиндолизина и 2-фенил-3-бензоилиндолизина в соотношении 1 : 2<sup>44, 79, 80</sup>. Эти же индолизины и в том же соотношении получены при обработке соли исходного пиридиния бензойным ангидридом в присутствии бензоата натрия<sup>44</sup>.



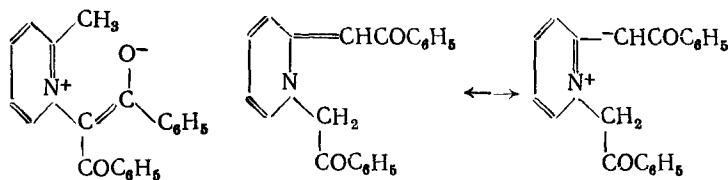
Из бромистого 1-ацетонил-2-метилпиридиния, уксусного ангидрида и ацетата натрия получены 2-метил-3-ацетилиндолизин (58%) и 2-метил-1,3-диацетилиндолизин (27%)<sup>44</sup>. Таким же путем осуществлен синтез аналогов этих индолизинов с заместителями в шестичленном цикле.

При нагревании 2-карбетоксиметилпиридина с  $\alpha$ -бромпропионовым альдегидом в уксусном ангидриде с выходом 47% получен 3-метил-1-карбетоксииндолизин<sup>88</sup>. По-видимому, существенными результатами, которые могут быть использованы для решения вопросов о механизме реакции образования индолизинов из солей 1-β-оксоалкил-2-алкилпиридиния и ангидридов кислот, являются следующие синтезы упомянутых выше 2-фенил-1-бензоил- и 2-фенил-3-бензоилиндолизинов, а также 2-фенилиндолизина. Образование двух первых индолизинов (в соотношении 1 : 5) было установлено, когда уксусным ангидридом обрабатывали 1-фенацил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридин. Высказано предположение, что 2-фенил-3-бензоилиндолизин образуется непосредственно из метинового производного (замыкание цикла по положениям 2—3), а 2-фенил-1-бензоилиндолизин — из промежуточно образующегося илида (замыкание цикла по положениям 1—2)<sup>49, 50</sup>.



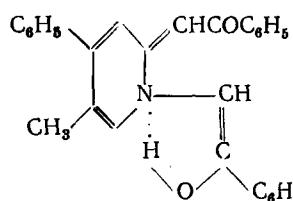
Продукту, образующемуся при бензоилировании бромистого 1-фенацил-2-метилпиридиния приписывали различное строение: енол-бетаина<sup>21, 80</sup>, а также 1-фенацил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридинина и его

мезоформы в виде анион-бетамина (илида) <sup>50</sup>.



Синтез енол-бетамина был осуществлен из  $\alpha$ -пиколина и дибензоилметилбромида. Установлено, что бромистоводородная кислота расщепляет его до бензойной кислоты и бромида 1-фенацил-2-метилпиридиния.

5-Метил-4-фенил-1-фенацил-2-фенацилиден-1,2-дигидропиридину на основании спектральных характеристик приписана структура енола с внутримолекулярной водородной связью:



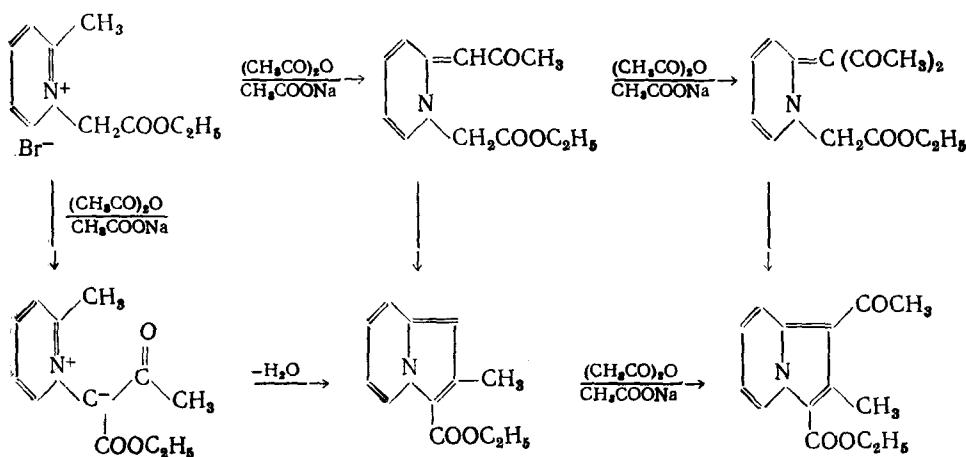
При нагревании этого метинового производного с уксусным ангидрилом получены 6-метил-2,7-дифенил-3-бензоил-, 6-метил-2,7-дифенил-1-бензоил- и 6-метил-2,7-дифенил-1-ацетил-3-бензоилиндолизины. Второй из этих индолизинов образуется при циклизации метинового производного в присутствии формамида <sup>51</sup>. Из устойчивого 2-метилпиридинийдибензоилметида при кратковременном нагревании с уксусным ангидрилом получены 2-фенил-3-бензоил- и 2-фенил-1-бензоилиндолизины <sup>79, 80</sup>.

На основании анализа характера замещения индолизинов, которые образуются при обработке солей 1-( $\beta$ -оксоалкил)-2-алкилпиридиния ангидридами кислот в присутствии триэтиламина или натриевой соли этой кислоты, Даинисом <sup>44</sup> высказано предположение, что первой стадией реакции является превращение соли пиридиния в илиды. Таблица <sup>44</sup> иллюстрирует примеры этой реакции.

Способ получения индолизинов из солей 1-( $\beta$ -оксоалкил)-2-алкилпиридиния с помощью уксусного ангидрида и ацетата натрия (а также пропионового ангидрида — пропионата натрия) использован в синтезах индолизинкарбоновых кислот. Из бромида 1-карбэтоксиметил-2-метилпиридиния по этому способу с хорошим выходом получена смесь этилового эфира 2-метилиндолизин-3-карбоновой кислоты (преобладает) и этилового эфира 2-метил-1-ацетилиндолизин-3-карбоновой кислоты (также из 1-цианметил-2-метилпиридиния получены 3-цианзамещенные аналоги этих индолизинов). Карбэтоксигруппа в этих индолизинах легко удаляется при кислотном гидролизе <sup>85</sup>.

Предложено следующее объяснение реакции образования замещенных индолизинов по этому методу, которое иллюстрируется примером синтеза указанных выше индолизинов (см. стр. 1661).

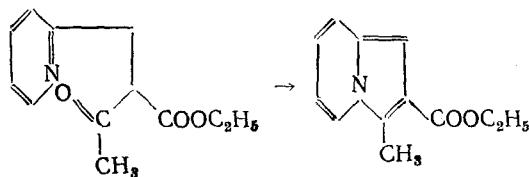
Учитывая то, что в полученной смеси индолизинов в значительной степени преобладает 2-метил-3-карбэтоксииндолизин, а при непосредственном ацетилировании этого индолизина уксусным ангидрилом в присутствии ацетата натрия 2-метил-1-ацетил-3-карбэтоксииндолизин образуется с небольшим выходом (12%, оставшееся — исходный индолизин). Предполагают, что лимитирующей в кинетическом отношении является стадия образования диацилметина <sup>85</sup>. С таким выводом согласу-



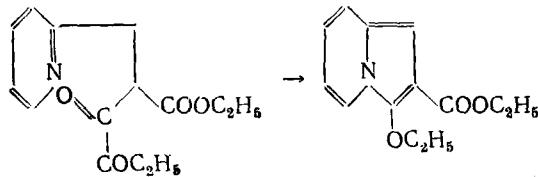
ются количественные данные по синтезу индолизинов из солей 1-карбометоксиметилдиметилзамещенного пиридина. Если метильные группы в пиридиновом цикле находятся в положениях 2,4- и 2,5-, то образуется смесь неацилированного и ацилированного по С(1) индолизинов; когда же метильные группы находятся в положении 2,3-, то образуется только 2,8-диметил-3-ацетилиндолизин (выход 70%). Это объясняется тем, что метильная группа при С(3) пиридинового цикла создает стерические препятствия для ацилирования промежуточно образующегося ацилметина до диацилметина.

#### Циклизация 2-( $\gamma$ -оксоалкил)пиридинов

Исходные замещенные пиридины такого типа получают из 2-бромометилпиридина и натропроизводных ацетоуксусного и малонового эфиров, а также ацетилацетона<sup>90</sup>. Циклизация осуществляется при кратковременном нагревании 2-( $\gamma$ -оксоалкил)пиридинов с уксусным ангидрилом<sup>63</sup>. При конденсации 2-( $\beta,\beta$ -диацетилэтил)пиридина образуется 3-метил-2-ацетилиндолизин. В реакцию циклизации такого типа вступает более активная карбонильная группа, что было показано на примере превращения 2-( $\beta$ -ацетил- $\beta$ -карбетоксиэтил)пиридина в этиловый эфир 3-метилиндолизин-2-карбоновой кислоты.

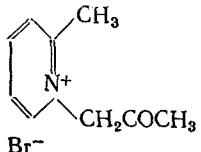
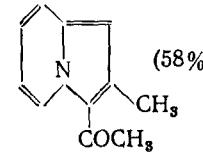
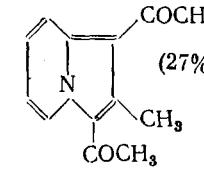
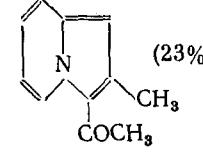
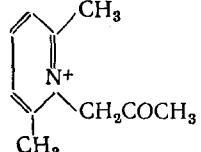
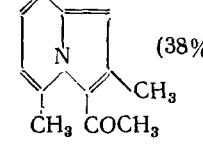
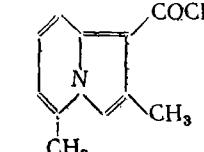
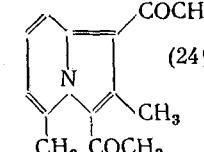
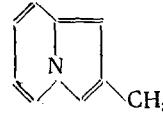


Как и следовало ожидать, учитывая сказанное, циклизация 2-[ $\beta,\beta$ -ди(карбетокси)этил]пиридина до этилового эфира 3-этоксииндолизин-2-карбоновой кислоты протекает труднее и в сравнимых условиях с меньшим выходом.

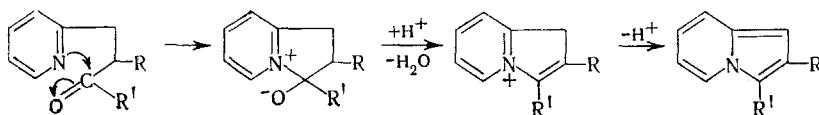


Предполагают, что реакция циклизации начинается с нуклеофильной атаки атомом азота карбонильной группы боковой цепи, что приводит

## Индолизины, полученные из бромидов 1-ацетонил-2-метил (2,6-диметил) пиридиния

Исходное соединение	Метод	Выделенные индолизины		
 $\text{CH}_3$ $\text{N}^+$ $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ $\text{Br}^-$	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ $+ \text{CH}_3\text{COONa}$	 (58%)	-	 (27%)
	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ $+ (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	 (23%)	-	-
 $\text{CH}_3$ $\text{N}^+$ $\text{CH}_2\text{COCH}_3$ $\text{Br}^-$	$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ $+ \text{CH}_3\text{COONa}$	 (38%)	 (8%)	 (23%)
		-	-	 (24%)

к замыканию цикла и образованию бетаина. При протонировании последнего и последующей дегидратации образуется индолизиний-катион, который путем кислотно-катализитического дегидрирования превращается в замещенный индолизин.

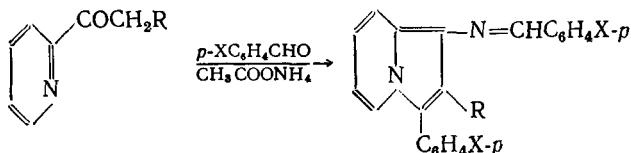


По-видимому, аналогично происходит образование индолизина (выход 50%) из 3-(пиридил-2)пропанола-1 при нагревании его в присутствии палладия (на угле), так как промежуточным продуктом должен быть 3-(пиридил-2)пропаналь. Из 3-(6-метилпиридил-2)-2-фенилпропана тем же путем получен 5-метил-2-фенилиндолизин<sup>75</sup>. Предполагают, что так же образуется 3-(пиридил-2)индолизин из 1,1-диацетокси-1,3-ди(пиридил-2)пропана при нагревании его в вакууме<sup>91</sup>. Пиролиз 2( $\alpha$ , $\gamma$ -диацетоксипропил)пиридина приводит к образованию индолизина<sup>92</sup>. Аналогично при пиролизе 6-метил-2-( $\beta$ , $\gamma$ -диацетоксипропил)пиридина получен с низким выходом 5-метилиндолизин. Этот же индолизин образуется с выходом 30% при пиролизе (450°) 6-метил-2-( $\alpha$ -ацетоксипропенил)пиридина<sup>75</sup>.

При обработке N-окись 2-( $\gamma$ -оксипропил)пиридина уксусным ангидридом образуется N-окись 2-( $\alpha$ -ацетил- $\gamma$ -ацетоксипропил)пиридина, которая при 480° циклизуется в индолизин с отщеплением двух молекул уксусной кислоты<sup>92</sup>. 2-( $\beta$ -Окси- $\gamma$ -хлорпропил)пиридин, образующийся с небольшим выходом при частичном восстановлении 2-( $\beta$ -окси- $\gamma$ -трихлорпропил)пиридина цинком в разбавленной серной кислоте, при обработке концентрированным едким натром с низким выходом превращается в индолизин<sup>93</sup>. При взаимодействии 2-пиридиллития с эпихлоргидрином образуется хлорид 2-окси-3Н-индолизиния, из которого при обработке едким натром был получен индолизин<sup>94</sup>.

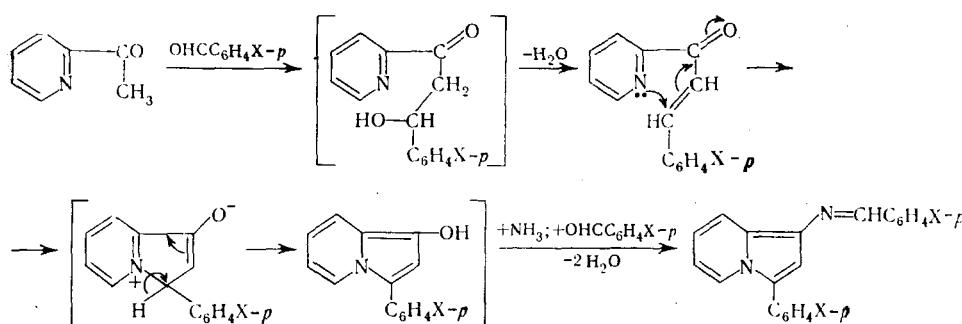
### Циклизация 2-циннамилпиридинов

При нагревании 2-ацетил(пропионил, бензоил)пиридинов с ароматическими альдегидами в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония (соотношение ацилпиридин-альдегид 1 : 2) с выходом до 50% образуются азаметины — производные 1-аминоиндолизинов<sup>95–97</sup>.

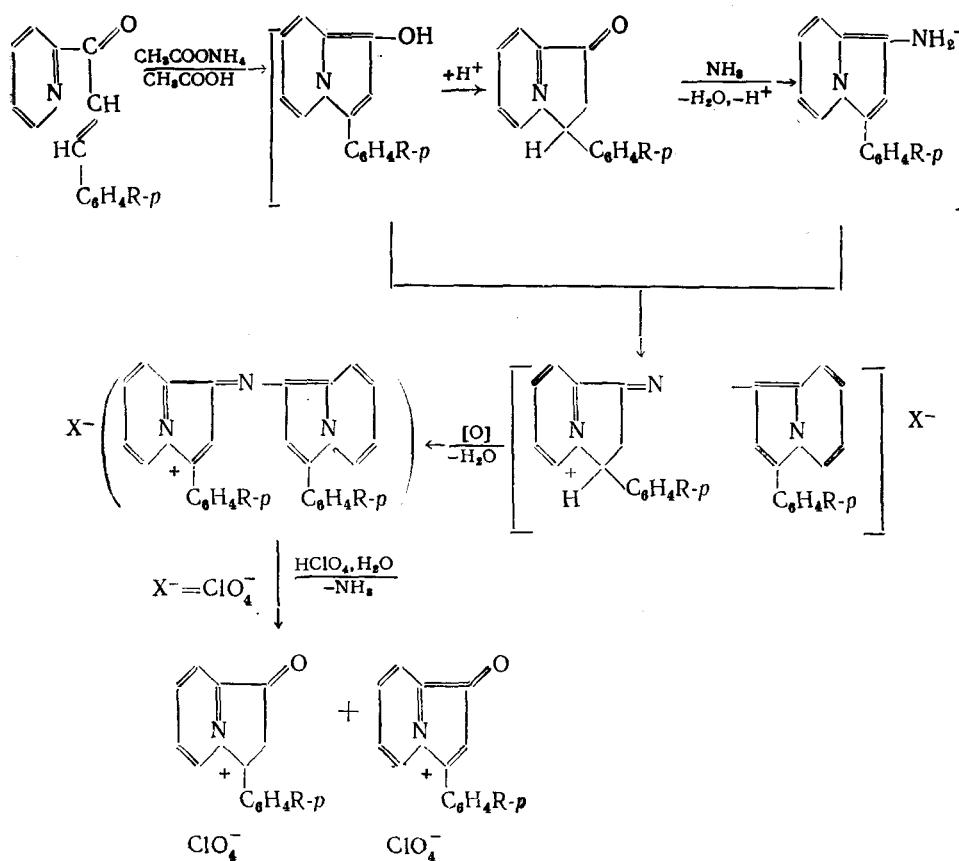


Первой стадией этой реакции является альдольная конденсация 2-ацилпиридина с ароматическим альдегидом, в результате которой образуется 2-циннамилпиридин. Внутримолекулярная конденсация его приводит к образованию 3-арил-1-оксииндолизина. При взаимодействии последнего с амиаком окси-группа заменяется на амино-группу, затем 3-арил-1-аминоиндолизин конденсируется с ароматическим альдеги-

ДОМ 97–101.



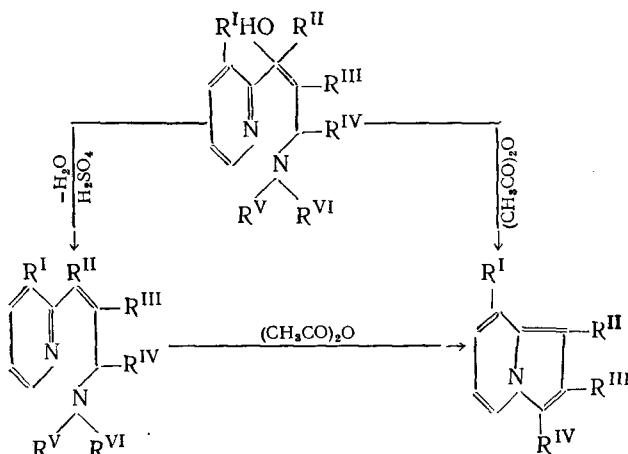
Если 2-циннамилпиридины и ацетат аммония нагревать в ледяной уксусной кислоте в присутствии воздуха, то образуются тоже азацианины, но с двумя индолизиновыми циклами, которые выделяются в виде солей. Предполагают, что 1-окси-3-арилиндолизин, соль которого имеет строение 3-арил-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-индолизиния, и образующийся из него 1-амино-3-арил-индолизин конденсируются. Промежуточный дигидроазометин окисляется далее кислородом воздуха до азаметина.



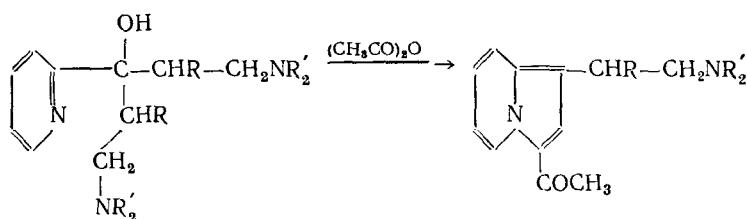
При нагревании перхлората такого азометина ( $\bar{X}=\text{ClO}_4^-$ ) с 70%-ной хлорной кислотой происходит его расщепление, в результате чего образуются перхлораты 3-арил-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-индолизиния и 3-арил-1-оксо-1Н-индолизиния<sup>102</sup>.

*Дезаминирование и циклизация 2-( $\alpha$ -окси- $\gamma$ -диалкиламино-алкил)пиридинов*

Аминоспирты, образующиеся из 2-литийпиридинов и  $\beta$ -диалкиламинооктеноидов<sup>103</sup>, при кипячении с уксусным ангидридом превращаются с выходом до 60% в замещенные индолизины. Те же индолизины и в тех же условиях образуются из продуктов дегидратации 2-( $\alpha$ -окси- $\gamma$ -диалкиламиноалкил)пиридинов. Когда  $R^{\text{IV}}=H$  (см. схему реакции), то получают индолизины, ацетилированные по третьему положению<sup>77, 104-106</sup>.



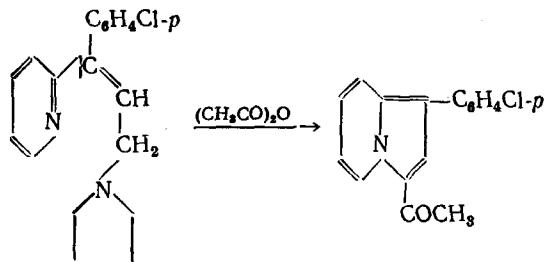
Этим способом из 1-*p*-хлорфенил-1-(пиридилил-2)-3-(пирролидинил-1)пропанола-1 получен 1-*p*-хлорфенил-3-ацетилиндолизин, наряду с рядом побочных продуктов. Использование в этих превращениях диаминокарбинолов (симметричных и несимметричных) позволило осуществить синтез аминоалкилзамещенных индолизинов<sup>106</sup>.



Из несимметрично замещенных карбинолов такого типа — 2-метил(этил)-3-(пиридилил-2)-1,5-ди(диметиламино)-пентанолов-3 — были получены 2-метил(этил)-3-ацетил-1- $\beta$ -диметиламиноэтилиндолизины, строение которых установлено с помощью УФ-спектров. Образование изомерных им, незамещенных по второму положению, индолизинов обнаружить не удалось.

Предполагается, что алкениламины, которые образуются при дегидратации указанных аминокарбинолов, не являются промежуточными продуктами при превращениях аминокарбинолов в индолизины, хотя они и превращаются в замещенные индолизины в тех же условиях. Так,

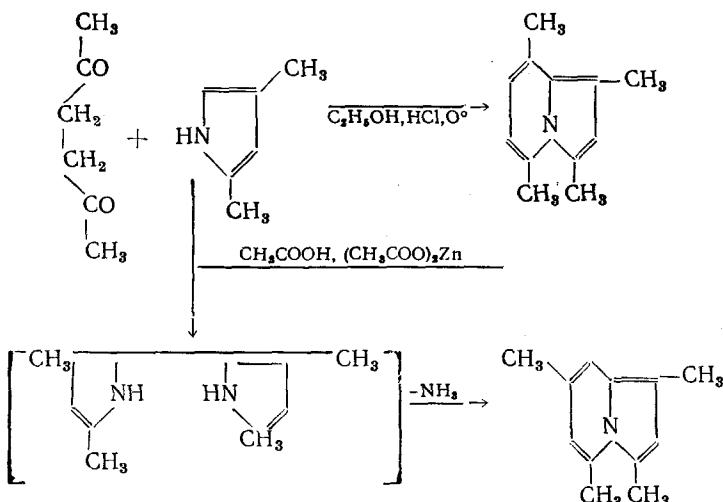
указанный выше 1-*p*-хлорфенил-3-ацетилиндолизин был получен из *цикло*-1-*p*-хлорфенил-1-(пиридинил-2)-3-(пирролидинил-1)пропена-1.



В аналогичных условиях (кипение в течение 30 минут) циклизации *транс*-изомера не происходит; для его циклизации требуются более жесткие условия, выход замещенного индолизина низкий. При осуществлении этих превращений в качестве побочного продукта образуется значительное количество 1-*p*-хлорфенил-1-(пиридинил-2)-3-ацетоксипропена-1.

#### *Превращение алкилзамещенных пирролов в индолизины*

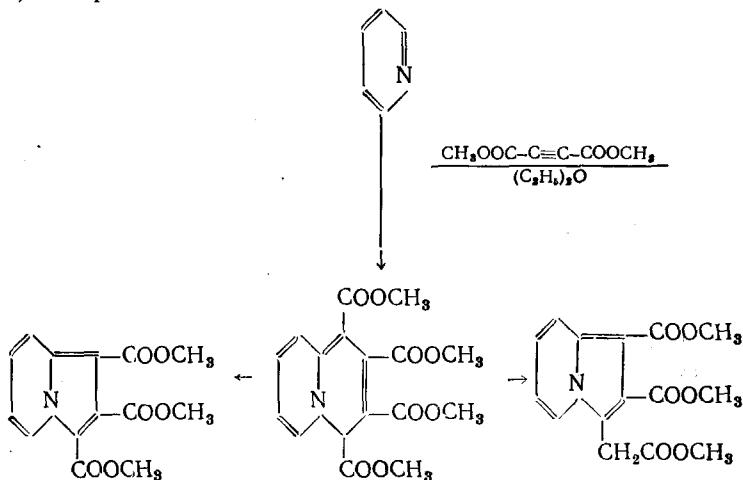
При нагревании 2,4-диметилпиррола с ацетонилацетоном в уксусной кислоте в присутствии ацетата цинка образуются 1,3,5,7- и 1,3,5,8-тетраметилиндолизины<sup>107, 108</sup>. Позже было установлено, что второй индолизин образуется из 2,4-диметилпиррола и ацетонилацетона в спиртовом растворе при 0° в присутствии хлористого водорода. Предполагают, что реакция образования 1,3,5,7-тетраметилиндолизина протекает через стадию пирролинилпиррола<sup>109</sup>.



Аналогично, из 3,4-диэтилпиррола в присутствии ацетата цинка с выходом 24 % получен 1,2,6,7-тетраэтилиндолизин, а при конденсации этого же замещенного пиррола с ацетонилацетоном был выделен 5,8-диметил-1,2-диэтилиндолизин. Осуществлено также превращение 3,4-диметилпиррола в 1,2,6,7-тетраметилиндолизин<sup>110</sup>. При взаимодействии пиррола с гексан-2,5-дионом в уксусной кислоте, содержащей ацетат цинка, образуется смесь различных продуктов конденсации, в которой содержится более 10% 5,8-диметилиндолизина, а также замещенные индол, карбазол и другие вещества<sup>111</sup>.

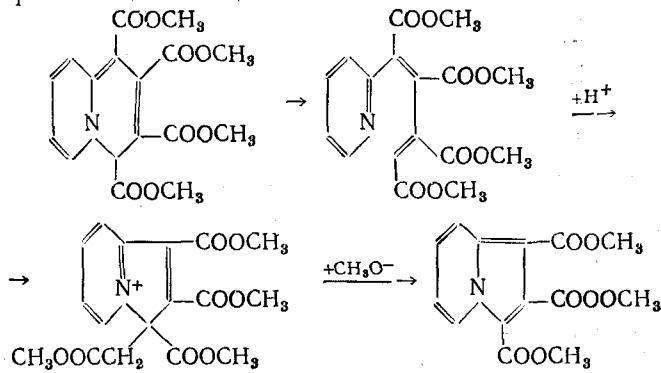
*Превращение 1,2,3,4-тетра(карбометокси)-4Н-хинолизина  
в эфиры индолизин-1,2,3-трикарбоновой кислоты*

Одним из веществ, образующихся при взаимодействии (в эфирном растворе) пиридина с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты является тетраметиловый эфир 4Н-хинолизин-1,2,3,4-тетракарбоновой кислоты (желтый «стабильный продукт»), которому ранееписывали строение 1,2,3,4-тетра(карбометокси)-9aН-хинолизина. При обработке этого тетраэфира бромом с последующим гидролизом или при окислении его разбавленной азотной кислотой, а также хромовой кислотой, при облучении ртутной лампой (450  $\mu$ ) образуется триметиловый эфир индолизин-1,2,3-трикарбоновой кислоты (при облучении выход составляет только 5%). При нагревании этого дигидрохинолизина с фенолом или с муравьиной кислотой образуется также 1,2-ди(карбометокси)-3-карбометоксиметилиндолизин<sup>53, 55, 56, 112-119</sup>.

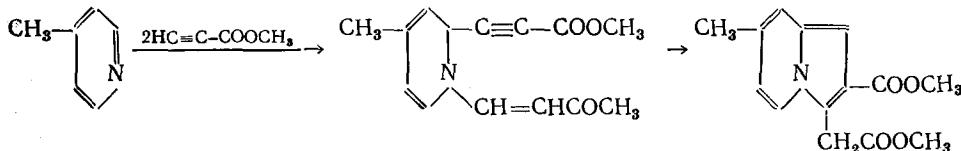


В реакцию с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты были введены:  $\alpha$ -пиридин<sup>120</sup>,  $\beta$ -пиридин<sup>115, 121</sup>, нитрил изоникотиновой кислоты<sup>122</sup> и стильбазол<sup>118, 123</sup>; при этом были получены три(карбометокси)индолизины с соответствующими заместителями в шестичленном цикле.

Высказано предположение о том, что при облучении растворенного в метаноле (опыт проводится в токе азота) тетраметилового эфира 4Н-хинолизин-1,2,3,4-тетракарбоновой кислоты происходит раскрытие 4Н-цикла с образованием замещенного  $\alpha$ -пиридилилбутадиена, который далее подвергается циклизации<sup>119</sup>.



Были изучены вещества, которые образуются при взаимодействии 2-, 3-, и 4-метил-, а также 3,5-диметилпиридинов с метиловым эфиром пропиоловой кислоты<sup>124-126</sup>. Установлено (главным образом, спектральными методами), что при этом образуются соединения двух типов — замещенные цикло[3,2,2]азины и индолизины. Зафиксировано образование из  $\gamma$ -пиколина и эфира пропиоловой кислоты 7-метил-2-карбометокси-3-карбометоксиметилиндолизина.



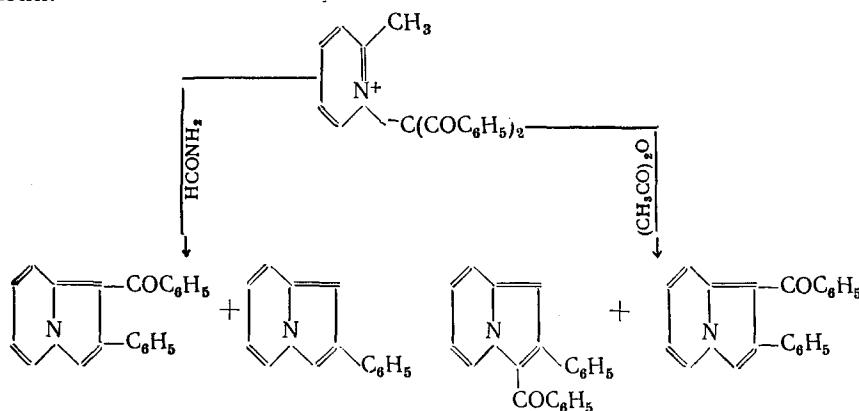
Предполагают, что в качестве промежуточного соединения образуется 4-метил-1-( $\beta$ -карбометоксивинил)-2-(карбометоксиэтинил)-1,2-дигидропиридин. Этот метод был распространен на синтез бензоиндолизиновых систем<sup>127</sup>.

При взаимодействии 2-фенилэтинилпиридины с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в ацетонитриле образуется тетраметиловый эфир окси-бис-(1-фенилметилениндолизин-2,3-дикарбоновой кислоты), из которого при обработке бромом в хлороформе с количественным выходом был получен диметиловый эфир 1-броминдолизин-2,3-дикарбоновой кислоты<sup>128</sup>.

#### Получение индолизинов из илидов

Переход от илидов к индолизинам осуществляется или путем циклизации самих илидов, или путем взаимодействия илидов с ацетиленовыми соединениями, т. е. по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

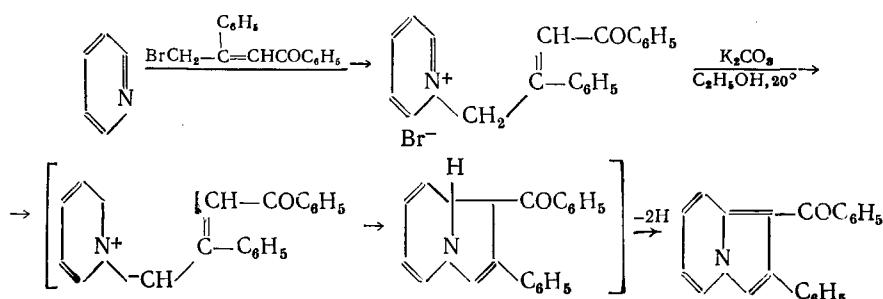
Из устойчивого 2-метилпиридинийдибензоилметилида при кратковременном нагревании его с уксусным ангидридом образуется смесь 2-фенил-1-бензоил- и 2-фенил-3-бензоилиндолизинов, в соотношении 1 : 2, а также небольшое количество 2-фенилиндолизина<sup>44, 79, 80</sup>. При кипячении того же илида в формамиде основным продуктом реакции оказался 2-фенил-1-бензоилиндолизин, но когда кипячение проводилось очень короткое время (около 1 мин), то количественно получался 2-фенилиндолизин.



С количественным выходом получены 1-метил-2-фенил-3-бензоилиндолизин и 1,2-дифенил-3-бензоилиндолизин при кипячении в уксусном

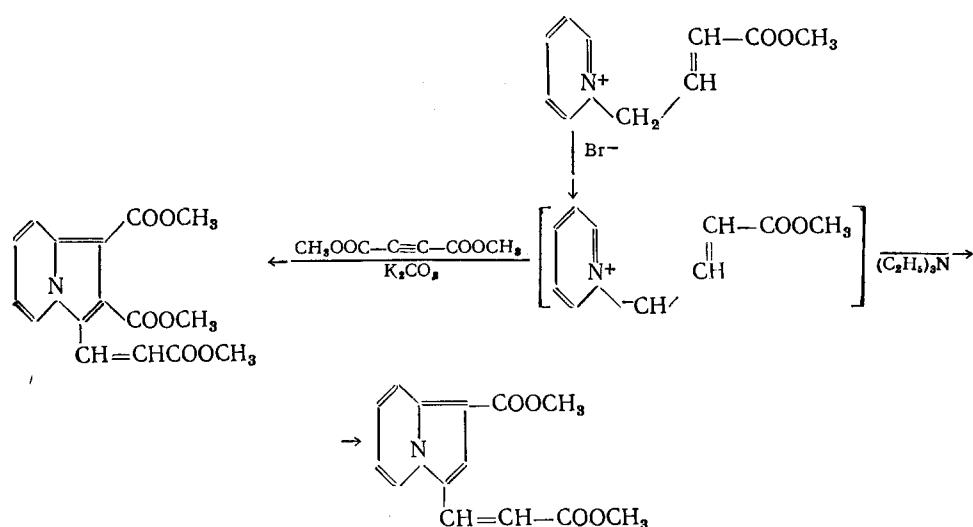
ангидриде соответственно 2-этил- и 2-бензилпиридинийдибензоилметилидов. Второй из этих илидов количественно превращается в 1,2-дифенил-3-бензоилиндолизин, если его нагреть до температуры плавления (170—172°), или до 200° в течение одной минуты в формамиде<sup>44</sup>.

Описан синтез нескольких замещенных индолизинов, в котором для образования пиридиниевых солей был использован 4-бром-1,3-дифенил-2-бутил-1-он. На схеме показан синтез 2-фенил-1-бензоилиндолизина<sup>129</sup>:

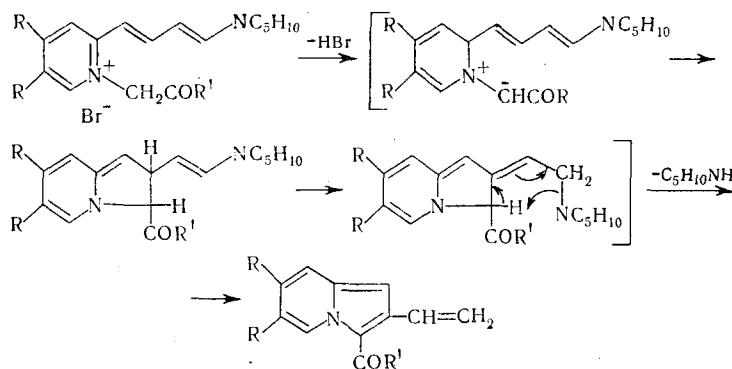


Образующийся в условиях основного катализа илид циклизуется с образованием дигидроиндолизина, который в процессе реакции ароматизуется с отщеплением водорода.

По-видимому, иначе протекает реакция образования замещенного индолизина из аналогичной пиридиниевой соли — бромида 1-γ-карбометоксиаллилпиридина — при нагревании ее с триэтиламином. Вместо ожидаемого эфира индолизин-1-карбоновой кислоты был получен с выходом 20% 1-карбометокси-3-β-карбометоксивинилиндолизин, который при гидрировании в присутствии палладия на угле был превращен в 1-карбометокси-3-β-карбометоксиэтилиндолизин. Предполагается, что реакция протекает через стадию γ-карбометоксиаллила. Косвенным подтверждением этого является образование 1,2-ди(карбометокси)-3-β-карбометоксивинилиндолизина из той же пиридиниевой соли и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в диметилформамиде<sup>88</sup>.

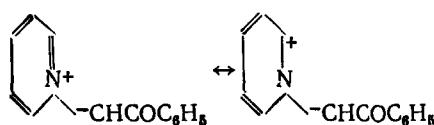


При взаимодействии бромида 2,3-дизамещенного хинолизиния (заместители —  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$  или  $\text{H}$ ) с пиперидином или морфолином образуются сопряженные тетраметины — 4,5-дизамещенные-2-[4-пиперидино(морфолино)-1,3-бутадиенил]пиридины. Их соли с бромацетоном или с бромацетофеноном подвергаются внутримолекулярной циклизации при пропускании их хлороформенного раствора через колонку с окисью алюминия третьей степени активности. В результате образуются 6,7-дизамещенные-2-винил-3-ацетил(или бензоил)индолизины<sup>130</sup>. На схеме показан возможный механизм этой реакции:

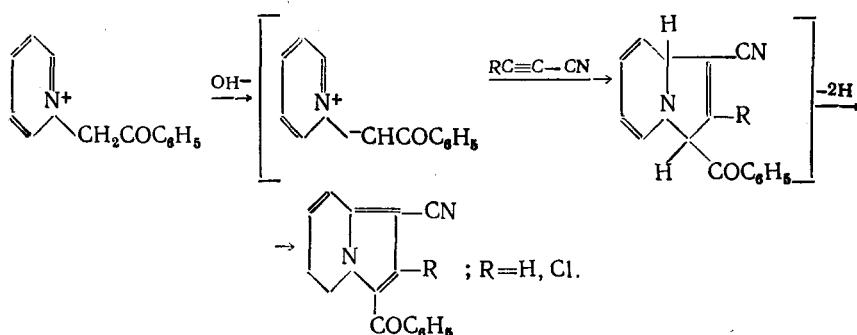


В работе<sup>130</sup> рассматривается аналогичный приведенному выше механизм образования этих индолизинов. Первый из них образуется при отщеплении от промежуточного дигидроиндолизина  $N$ -винилпиридина, а второй — путем ацетилирования дигидроиндолизина по первому положению и отщепления от него пиперидина. В следующей публикации, связанный с изучением превращений соли 4,5-дизамещенного-2-(4-пиперидино-1,3-бутадиенил)пиперидина и этилового эфира бромуксусной кислоты в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина, сообщается о двух 6,7-дизамещенных индолизинах — 2-метил-1- $\beta$ -формилвинил- и 2-метил-3-карбэтокси-1- $\beta$ -формилвинилиндолизинах<sup>131</sup>.

Пиридинийфенацилилайд<sup>71, 132</sup> в растворе ацетонитрила экзотермически реагирует с цианацетиленом, а также с хлорцианацетиленом (соотношение реагентов — илайд: замещенный ацетилен — 1 : 2); при этом с выходом от 5 до 25% образуются замещенные индолизины с циан-группой при C(1) и бензоильной при C(3)<sup>133—135</sup>. Образование индолизинов из илидов и замещенных ацетиленов протекает по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, что обусловлено присутствием стабилизированной мезомерной формы 1,3-цвиттериона илида<sup>136</sup>.



Для указанных выше реакций предложено следующее объяснение образования индолизиновой системы:

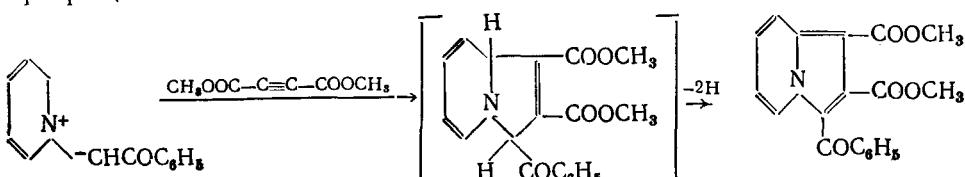


Промежуточным соединением при этих превращениях является неустойчивый дигидроиндолизин, который дегидрируется до конечного продукта. Акцептором водорода при ароматизации дигидроиндолизина в этом случае служит замещенный ацетилен, который вводится в реакцию в молярном избытке. Экспериментально подтверждено образование побочных веществ при осуществлении этих реакций — акрилонитрила и транс-β-хлоракрилонитрила. Аналогичным путем из бромистого 1-фенацил-3-метилпиридина и цианацетиlena получен с 10%-ным выходом нитрил 8-метил-3-бензоилиндолизин-1-карбоновой кислоты.

Через стадию образования илида из бромистого 1-фенацилпиридина и акрилонитрила получен 1-циан-3-бензоил-1,2,3,8a-тетрагидроиндолизин, который в присутствии палладия (на угле) при комнатной температуре дегидрируется до аналогично замещенного 2,3-дигидроиндолизина. Если реакцию илида с акрилонитрилом проводить при повышенной температуре или же продолжительное время, то сразу образуется 1-циан-3-бензоилиндолизин, который был получен и при дегидрировании соответствующего 2,3-дигидроиндолизина<sup>137</sup>.

Достаточно подробно изучена реакция взаимодействия пиридиний-фенацилиида с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. При проведении этой реакции в присутствии 5% палладия (на угле) с 18% выходом образуется диметиловый эфир 3-бензоилиндолизин-1,2-дикарбоновой кислоты, строение которого доказано превращением его при кислотном гидролизе и последующем декарбоксилировании в индолизин-2-карбоновую кислоту<sup>138</sup>. В работе<sup>139</sup> показано, что применение в этой реакции дегидрирующего катализатора не обязательно. Тот же индолизин был получен с выходом 32%, когда реакцию проводили в диметилформамиде в присутствии гидрида натрия.

Промежуточным соединением при реакции пиридинийфенацилиида с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты также является соответствующий дегидроиндолизин, который путем 1,4-эlimинирования превращается в замещенный индолизин.



Подобный механизм предложен для объяснения реакции взаимодействия пиридина с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, в результате которой образуются 1,2,3-три(карбометокси)индолизин и 1,2-ди(карбометокси)-3-(карбометоксиоксиметил)индолизин<sup>140</sup>.

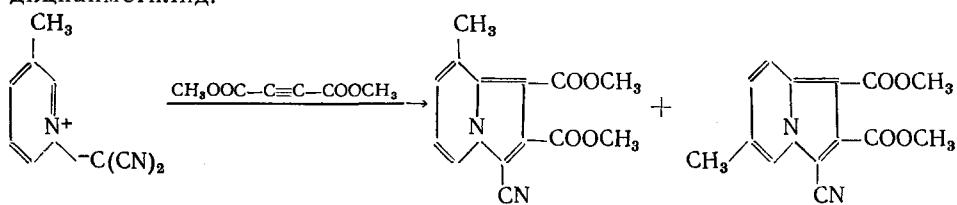
Как и следовало ожидать, в случае 3-замещенных пиридинийфенацилиндов образуются изомерные по положению заместителя в шести-

ченном цикле индолизины. Из 3-метил(циан)пиридинийфенацилилидов таким путем получены 8-метил(циан)- и 6-метил(циан)-1,2-ди(карбометокси)-3-бензоилиндолизины. Изомерные индолизины получены и из 3,4-диметилпиридинийфенацилилида. Но из 4-карбометоксифенацилилида, как и следовало ожидать, получен 1,2,7-три-карбометокси)-3-бензоилиндолизин<sup>135</sup>. В реакцию с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты вводили также илиды, полученные из четвертичных солей пиридина и бромацетона, эфиров бромуксусной кислоты, бромацетонитрила. Полученные при этом индолизины содержат в третьем положении индолизиновой системы радикал, который связан с метиновым углеродом илида. Из N-метил(этил, аллил, бензил)пиридиниевых солей описываемым способом индолизины не образуются.

Когда реакцию пиридинийфенацилида с диметиловым эфиrom ацетилендикарбоновой кислоты проводят в присутствии иода, то образуется 1,2,3-трибензоилиндолизин. Такое направление реакции, с учетом указанного выше ее механизма, объясняют тем, что в процессе реакции образуется дibenзоилацетилен, хотя экспериментально доказать это не удалось<sup>139</sup>. Из пиридинийдibenзоилметиляда и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты образуется только 1,2-ди(карбометокси)-3-бензоилиндолизин. С аналогичным элиминированием карбетокси-группы протекает реакция образования 1,2-ди(карбометокси)-3-карбетокси-индолизина из соответствующего бис-(карбетокси)метиляда<sup>139</sup>.

Из пиридина и тетрацианэтилена образуется пиридинидицианметилид, при взаимодействии которого с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (при комнатной температуре) с выходом 48% образуется диметиловый эфир 3-цианиндолизин-1,2-дикарбоновой кислоты.<sup>144</sup>

Для выяснения ориентации 1,3-диполярной циклизации, которая проходит при взаимодействии метилидов с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, был использован также 3-метилпиридинийдицианметилиц.



Установлено, что 8- и 6-замещенные индолизины при этой реакции образуются в соотношении 3 : 1<sup>135, 142</sup>.

## *Образование индолизинов из гетероциклических соединений при их катализитических превращениях*

При пропускании фурана с аммиаком над окисью алюминия при 350—400° образуются пиррол и следы индола, карбазола и индолизина<sup>143—145</sup>. Последний находится в продуктах пиролитического разложения пиридина. Осуществить ароматизацию октагидроиндолизина в присутствии палладия (на угле) или с помощью селена не удалось<sup>146</sup>.

## *Получение замещенного индолизина из $\alpha$ -николина и серы*

В результате продолжительного кипячения  $\alpha$ -николина с серой образуется вещество состава  $C_{38}H_{24}N_6S_2$ , которое при восстановлении иодистоводородной кислотой в присутствии фосфора превращается в 1,2-ди(пиридин-2)-индолизин, а при нитровании — в 3-нитро-1,2-ди(пиридин-2)-индолизин<sup>147</sup>.

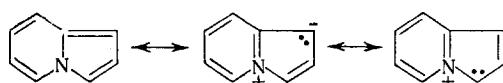
### III. СВОЙСТВА ИНДОЛИЗИНОВ

В работах<sup>9, 10</sup> достаточно полно описаны физические и химические свойства индолизина и его производных. В данной статье рассматриваются преимущественно исследования по изучению свойств индолизинов, которые проводились в последние годы.

Характерной химической особенностью индолизинов являются реакции электрофильного замещения. Нуклеофильное замещение — аминирование индолизина амидом натрия — осуществить не удалось<sup>9</sup>.

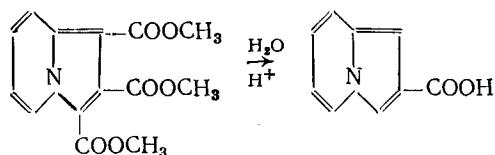
#### Электрофильное замещение

Индолизин более активен, чем бензол, по отношению к электрофильным реагентам, что обусловлено делокализацией неподеленной электронной пары атома азота. Из оценки распределения плотности  $\pi$ -электронов и порядка связей в молекуле индолизина, проведенной методом молекулярных орбиталей<sup>148</sup>, а также из расчета фронтальной электронной плотности в молекуле индолизина по отношению к электрофильному замещению<sup>149</sup> следует, что основные его мезоформы представлены структурами с максимальной электронной плотностью в третьем, а затем в первом положениях<sup>9</sup>.



Поэтому электрофильное замещение в индолизиновой системе должно происходить прежде всего по третьему, а затем по первому положению; при наличии заместителей у них замещение происходит по второму положению. При электрофильной атаке индолизина замещение происходит только в пятичленном цикле<sup>150</sup>. Осуществить замещение в пиридиновом цикле индолизина не удается.

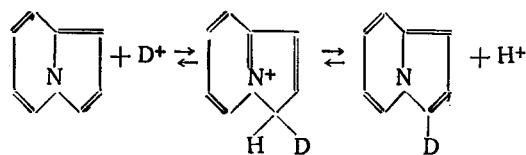
О повышенной электронной плотности в третьем и первом положениях индолизинового цикла свидетельствует ступенчатое декарбоксилирование индолизин-1,2,3-трикарбоновой кислоты. При гидролизе (нагревание с разбавленной соляной кислотой) ее trimетилового эфира происходит декарбоксилирование в положениях 1 и 3. Образующаяся при этом индолизин-2-карбоновая кислота была декарбоксилирована путем пиролиза ее кальциевой соли<sup>53, 56</sup>.



Из расчетов по методу МОЛКАО<sup>151</sup> следует, что по отношению к электрофильному замещению первое и третье положения почти одинаковы, даже с незначительным предпочтением к такому замещению по первому положению. Однако из рассмотрения резонансных структур более предпочтительной является электрофильная атака по третьему положению.

Расчетные данные нашли подтверждение при изучении реакции дейтерирования. Предполагают<sup>152</sup>, что при дейтерировании индолизина

промежуточной стадией является образование катиона, идентичного с  $\pi$ -комплексом.



Скорость дейтерирования самого индолизина по третьему положению в пять раз больше скорости дейтерирования по первому положению. В случае 2-метилиндолизина сохраняется то же соотношение скоростей дейтерирования по третьему и первому положению. В работе<sup>153</sup> определена с помощью электрофильного водородного обмена активность положений индолизиновой системы, которую сравнивали с расчетными данными. Распределение плотности  $\pi$ -электронов согласуется с экспериментально найденной активностью положений индолизиновой системы, убывающей в ряду  $3 > 1 \gg 2 > 5 \approx 7 > 6 > 8$ . Противоречия, которые остаются дискуссионными, встретились при сопоставлении этих данных с расчетной энергией локализации электронов.

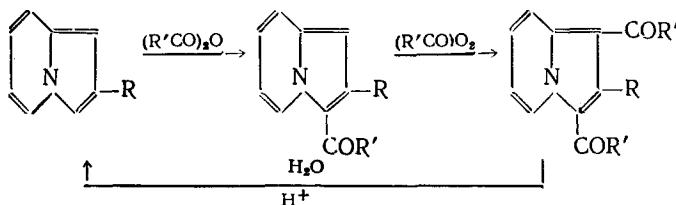
Аналогичные выводы о различной активности положений индолизинового цикла по отношению к электрофильной атаке сделаны на основании определения с помощью ПМР степени протонирования положений С(1) и С(3) перхлоратов ряда метилзамещенных индолизинов в трифтормуксусной и соляной кислотах. В случае индолизинов, не имеющих при С(3) метильной группы, протонирование почти полностью идет по третьему положению<sup>154</sup>. 100% 3Н-катаиона зарегистрировано в случае протонирования 3,5-диметил-, 1,2,3- trimетил- и 1,3-диметил-2-фенилиндолизинов. В случае 2,3-диметилиндолизина 3Н-катаион составил 41%, а 1Н-катаион — 59%<sup>155</sup>.

### *Ацилирование индолизинов и превращения ацилзамещенных индолизинов*

Индолизины при нагревании с ангидридами кислот в присутствии натриевых солей этих кислот легко ацилируются до 3-ацилзамещенных индолизинов<sup>3–6, 14, 15, 44, 74, 156, 157</sup>. Нагреваниеmonoацильных производных с ангидридом при более высокой температуре приводит к 1,3-диацилзамещенным индолизинам. При ацетилировании нитрила 2-метил(фенил)-индолизин-1-карбоновой кислоты также образуется 3-ацетильное производное<sup>5, 14</sup>. 2-Метил-3-карбаллоксийиндолизины весьма устойчивы к ацетилированию; выход их 1-ацетилпроизводных при ацетилировании уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия чуть выше 10%<sup>85</sup>.

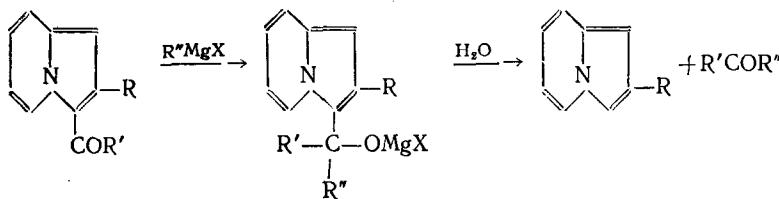
Некоторые особенности наблюдаются при взаимодействии индолизинов с галогенангидридами кислот. 2-Метилиндолизин с трудом ацитируется хлористым ацетилом (по Фриделю — Крафтсу) в сероуглероде до 2-метил-1,3-диацетилиндолизина. Легче происходит ацилирование в присутствии хлористого алюминия 2-метил-3-ацетилиндолизина<sup>158</sup> и особенно 2-фенилиндолизина (наблюдается частичное ацилирование фенильного радикала)<sup>14</sup>. В отсутствие катализатора 2-фенилиндолизин с хлористым (бромистым) ацетилом не реагирует, но бензоилируется хлористым бензоилом в третье положение, а затем в более жестких условиях — в первое<sup>38, 44, 69, 79, 157, 159–161</sup>. Сам индолизин без катализатора с

хлористым бензоилом не реагирует<sup>4</sup>.

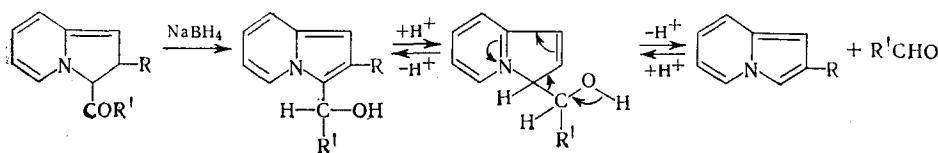


При взаимодействии эфиров ароилуксусных кислот с индолизином, а также с 2-метилиндолизином (140°) образуются 3-(β-арил-β-оксопропионил)индолизины<sup>162</sup>. Описаны замещенные индолизины, которые получены обработкой индолизина хлористым оксалилом в бензole при различном их соотношении. С выходом 80% получен 3-карбоксикарбонилиндолизин, а также ди(индолизин-3)глиоксаль (выход 15%)<sup>151</sup>. Из 2-метилиндолизина и хлоругольного эфира приготовлен 2-метил-3-карбетоксийндолизин<sup>85</sup>.

Ацильные группы, находящиеся в пиррольном цикле индолизина, легко удаляются путем кислотного гидролиза<sup>1, 3, 5, 14, 50, 76, 105, 106, 134</sup>. Диацильные производные гидролизуются труднее, чем моноацильные. Ацилиндолизины с нитро-<sup>74, 156</sup> или нитрозо-группой<sup>64</sup> в пятичленном цикле таким способом не гидролизуются. Отщепление ацильной группы от 3-ацилзамещенных индолизинов происходит при взаимодействии их с магнийорганическими соединениями. В продуктах реакции присутствуют исходный и деацелированный индолизин, а также кетон<sup>48, 163</sup>.



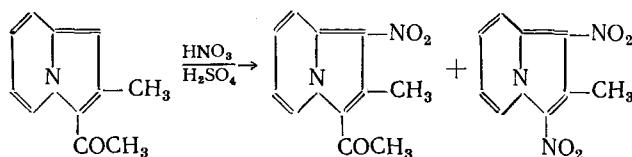
При обработке D<sub>2</sub>O в спирте продуктов реакции, которые образуются при взаимодействии 2-метил-3-ацетилиндолизина с натрийборгидридом, был получен 2-метилиндолизин, дейтерированый по третьему положению более чем на 75%. Следовательно, промежуточно образующиеся карбинолы легко протонируются по положению 3. Эти экспериментальные данные использованы для объяснения механизма отщепления ацильной группы от C(3) индолизинов при обработке их натрийборгидридом<sup>164</sup>.



Удаление ацильной группы с помощью натрийборгидрида, как это показано на многих примерах, происходит избирательно. Отщепление в этих условиях ацильной группы от C(1) не наблюдается<sup>164</sup>.

При нитровании ацилзамещенных индолизинов происходит частичная замена ацильной группы на нитрогруппу. Так, при нитровании в присутствии серной кислоты 2-метил-3-ацетилиндолизина образуется

смесь 2-метил-3-ацетил-1-нитроиндолизина (59%) и 2-метил-1,3-динитроиндолизина<sup>156</sup>:



В результате нитрования 2-метил-1-карбоксиметил-3-карбэтоксиииндолизина получен 2-метил-1-нитро-3-карбэтоксииндолизин с выходом более 30%<sup>85</sup>. При обработке иодом 2-фенил-3-ацетилиндолизина также происходит частичная замена ацетильной группы на иод; в продуктах реакции содержатся 2-фенил-3-ацетил-1-иодиндолизин и 2-фенил-1,3-диiodиндолизин<sup>48</sup>. По реакции Шмидта из 2-метил-3-ацилининдолизинов образуются 2-метил-3-ациламиноиндолизины<sup>157</sup>. По этому методу из 2-метил-3-арил-1-ацетилиндолизинов получено несколько 2-метил-3-арил-1-ацетиламиноиндолизинов<sup>97</sup>.

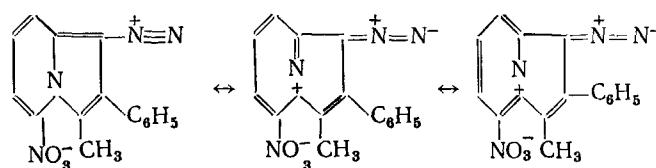
1- и 3-ацилзамещенные индолизины восстанавливаются литийалюмогидридом до 1- и 3-алкилзамещенных индолизинов<sup>67, 78, 82, 157, 165, 166</sup>. При восстановлении литийалюмогидридом 3-карбометоксииндолизина образуется 3-оксиметилиндолизин<sup>52</sup>, а из 2-метил-3-карбометоксииндолизина с выходом более 70% получен 2,3-диметилиндолизин<sup>164</sup>.

По-разному ведут себя 1- и 3-ацилининдолизины в реакции с гидроксиламином и фенилгидразином. Соответствующие производные по карбонильной группе в обычных условиях образуются только из 1-ацилининдолизинов. У 1,3-диацилининдолизинов в эти реакции вступает только ацильный карбонил, находящийся в первом положении<sup>1, 3-5, 14, 165</sup>. При конденсации (в присутствии щелочи) 1,3-диацетилзамещенных индолизинов с ароматическими альдегидами образуются моно- и дициннамилиндолизины<sup>1, 3, 14, 15</sup>.

#### *Нитрозирование индолизинов и превращения нитрозозамещенных индолизинов*

Непосредственное нитрозирование индолизинов со свободным третьим положением приводит к 3-нитрозозамещенным индолизинам. Если третье положение занято, то образуются 1-нитрозопроизводные<sup>14-16, 25, 27-29, 64, 79, 167-169</sup>. При нитрозировании нитритом натрия в концентрированной соляной кислоте с добавкой ледяной уксусной кислоты или ацетона из 1-метил-2-фенил-, 5-метил-2-фенил-1-ацетил-, 3-метил-2-фенил- и 2-фенил-3-ацетилиндолизинов получены, в случае первых двух индолизинов, 3-нитро-, а в случае двух последних — 1-нитрозопроизводные.

При осторожном окислении азотной кислотой в уксусной, а также надуксусной кислотах нитрозозамещенные индолизины превращаются в нитроиндолизины<sup>64, 156</sup>. При обработке 1-нитрозозамещенных индолизинов на холоде окисью азота с высоким выходом образуются устойчивые в твердом состоянии и в растворах диазониевые соли. Этим путем из 3-метил-2-фенил-1-нитрозоиндолизина получен нитрат 3-метил-2-фенил-индолизил-1-диазония. При сочетании его с β-нафтолом было выделено соответствующее азосоединение<sup>168, 170</sup>.



3-Нитрозоиндолизины не реагируют с окисью азота даже при продолжительном воздействии, что пока не нашло объяснения<sup>168</sup>. Амино-индолизины на воздухе неустойчивы, поэтому они не могут быть использованы для диазотирования<sup>50, 63</sup>. Азоцианиновые красители образуются при конденсации нитрозоиндолизинов с гетероциклическими соединениями, у которых имеется активная метиленовая группа. Некоторые из таких азоцианинов применяются при изготовлении фотографических эмульсий<sup>171</sup>.

### Формирование индолизинов

По методу Вильсмеера с применением метил- и диметилформамида индолизины формилируются по третьему и первому положению<sup>157, 165, 166</sup>. Из 2-метилиндолизина получен 2-метил-3-формилиндолизин, который был восстановлен по Кижнеру — Вольфу до 2,3-диметилиндолизина<sup>165</sup>. При нагревании формильного производного с соляной кислотой формильная группа отщепляется. Из 2-метилиндолизина по Реймеру — Тиманну получен 2-метил-1,3-дiformилиндолизин, который был восстановлен до 1,2,3-триметилиндолизина<sup>165</sup>.

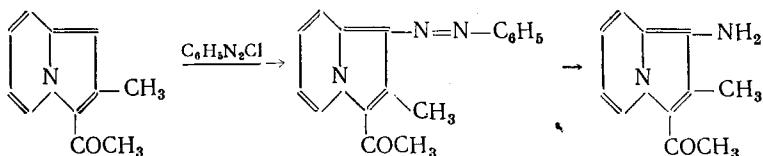
При формилировании индолизина в присутствии гидросульфида натрия получен 3-тиоформилиндолизин<sup>172</sup>.

### Нитрование индолизинов

Для подавления окислительных процессов нитрование замещенных индолизинов проводят в серной кислоте при пониженной температуре или в азотной кислоте при повышенной температуре, но в течение короткого времени. При нитровании образуется смесь изомеров. Из 2-метилиндолизина при нитровании его в присутствии серной кислоты получено 62% 2-метил-1-нитроиндолизина и 1,5% 2-метил-3-нитроиндолизина<sup>156</sup>. 2-Метил-1,3-динитроиндолизин значительно легче образуется при нитровании 2-метил-3-нитроиндолизина, чем 2-метил-1-нитроиндолизина.

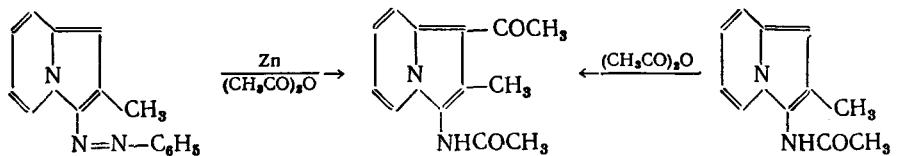
### Индолизины в реакциях азосочетания

Азосочетание индолизина и 2-замещенных индолизинов происходит по третьему положению. Если третье положение занято, то азосочетание происходит по первому положению<sup>4, 68—71, 157, 167</sup>. При сочетании хлористого фенилдиазония с 2-метил-3-ацетилиндолизином получен 2-метил-3-ацетил-1-фенилазоиндолизин, при каталитическом восстановлении которого образуется неустойчивый на воздухе 2-метил-3-ацетил-1-аминоиндолизин<sup>167</sup>.

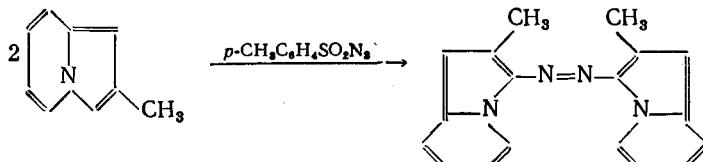


При восстановлении 2-метил-3-фенилазоиндолизина цинком в уксусном ангидриде выделен устойчивый к кислотному и щелочному гидролизу 2-метил-1-ацетил-3-ацетиламиноиндолизин, который образуется

при ацетилировании 2-метил-3-ацетиламиноиндолизина<sup>120</sup>:



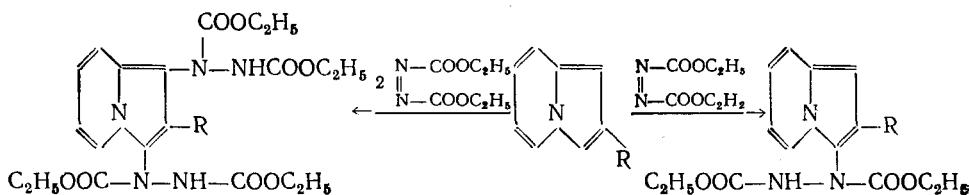
При взаимодействии 2-метилиндолизина с тозилазидом в бензоле образуется азо(2-метил-3-индолизин)<sup>173</sup>.



Аналогичные азосоединения, но с сочетанием по положению 1 индолизинового цикла, получены из 2,5-диметил- и 3-метил-2-фенилиндолизинов. 2-Фенилиндолизин с тозилазидом не реагирует даже при нагревании<sup>174</sup>. В работе<sup>175</sup> подтверждено, что 3,3'-азо-бис-индолизины образуются из 2-метилиндолизина, а также из 1,2-диметилиндолизина, как при действии тозилазида, так и при действии пикрилазида в этил-ацетате. В тех же условиях из 2,3-диметилиндолизина образуется 1,1'-азобис(2,3-диметилиндолизин). Особенно легко происходит эта конденсация в случае 2-метил- и 1,2-диметилиндолизинов. Прочные красители для полиамидного и полиэфирного волокна с оттенками от желтого до фиолетового найдены в ряду 2,3-дизамещенных по индолизиновому циклу 3-(1-индолизилазо)-2-фенилиндолов и 2-замещенных 3-(3-индолизилазо)-2-фенилиндолов<sup>176</sup>.

#### Конденсация индолизинов с некоторыми диенофилами и с азодикарбоновым эфиrom

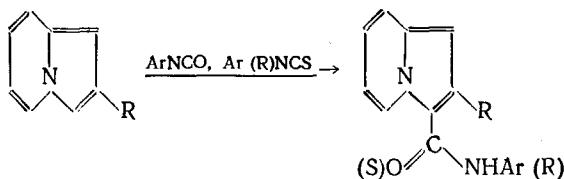
Описаны аддукты, которые образуют индолизины с малеиновым ангидрилом<sup>123, 177</sup> и с хиноном<sup>4</sup>. По реакции типа енового синтеза 2-фенил(метил)индолизин реагирует при комнатной температуре в бензоле с диэтиловым эфиrom азодикарбоновой кислоты с образованиемmonoаддукта — диэтилового эфира [2-фенил(метил)индолизил-3] гидро-зодикарбоновой кислоты, а при кипячении — диаддукта<sup>178</sup>.



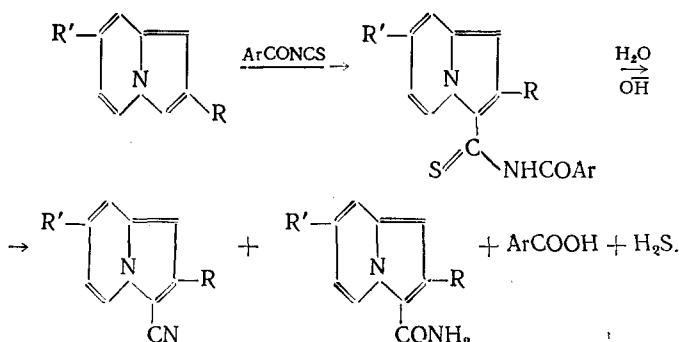
Аналогичные продукты присоединения получены из 1-метил-2-фенил-, 3-метил-2-фенил- и 2,3-диметилиндолизинов. Как правило, 3-аддукты образуются более легко и с более высокими выходами, чем 1-аддукты.

К подобному типу реакций можно отнести реакции карбамоилирования и тиокарбамоилирования индолизинов. При кипячении в толуоле эквимолекулярных количеств 2-метилиндолизина и фенилизоцианата,

который образуется при разложении в этих условиях бензоилазида, получают фенилзамещенный амид индолизин-3-карбоновой кислоты<sup>179</sup>. Аналогично, в третье положение 2-метил- и 2,7-диметилиндолизина вводится тиокарбамоильная группа при взаимодействии этих индолизинов с изотиоцианатами<sup>180</sup>.

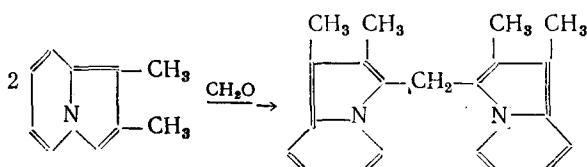


Из 2-метил-, 2-арил-, 2,7-диметил-, 7-метил-2-арилиндолизинов и ароилизоцианатов получены N-ароилзамещенные тиоамиды соответствующих индолизин-3-карбоновых кислот<sup>181, 182</sup>, при кипячении которых в спиртово-щелочном растворе образуются нитрилы индолизин-3-карбоновых кислот и их амиды (до 15%)<sup>183</sup>.



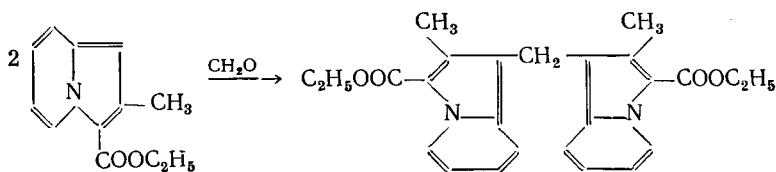
### Алкилирование индолизинов

Введение в третье и первое положения индолизинов алкильных групп, которые могут содержать функциональные заместители, осуществлялось несколькими путями. При конденсации 3-бензоилиндолизина с диазоуксусным эфиром была получена (3-бензоилиндолизил-1)уксусная кислота<sup>184</sup>. Конденсация индолизинов со свободным первым или третьим положением с формальдегидом, а также с другими альдегидами, приводит к диндолизилметанам<sup>1, 3, 4, 93, 105, 157, 165</sup>. Из 1,2-диметилиндолизина и 40% формалина в спиртовом растворе был получен ди(1,2-диметилиндолизил-3) метан с выходом более 90%<sup>185</sup>.

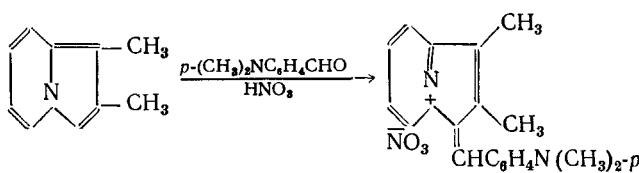


Из 2,3-диметилиндолизина получен аналогичный продукт конденсации по первому положению индолизиновых циклов<sup>165</sup>. При конденсации с формальдегидом 2-метил-3-карбэтоксииндолизина ди(2-метил-

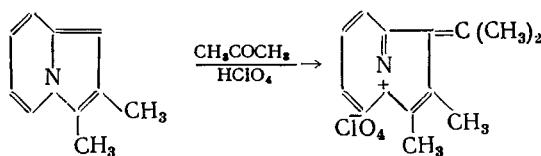
3-карбэтоксииндолизил-1) метан получен с выходом 75%<sup>85</sup>:



В результате конденсации 1,2- и 2,3-диметилиндолизинов с *p*-диметиламинобензальдегидом в спиртовом растворе в присутствии азотной кислоты получены соответственно нитраты 1,2-диметил-3-*p*-диметиламинобензилидениндолизина и 2,3-диметил-1-*p*-диметиламинобензилидениндолизина<sup>87</sup>.



Аналогичный краситель получен при конденсации с *p*-диметиламино-бензальдегидом иодгидрата 2-метилиндолизина<sup>86</sup>. Метиновые производные индолизинов синтезированы и конденсацией их с ароматическими кетонами, содержащими в одном из фенильных циклов *p*-диметиламинную группу<sup>87</sup>, а также с кетонами жирного ряда. При конденсации 2,3-диметилиндолизина с ацетоном в присутствии хлорной кислоты был выделен перхлорат 2,3-диметил-1-изопропилидениндолизина<sup>165</sup>.

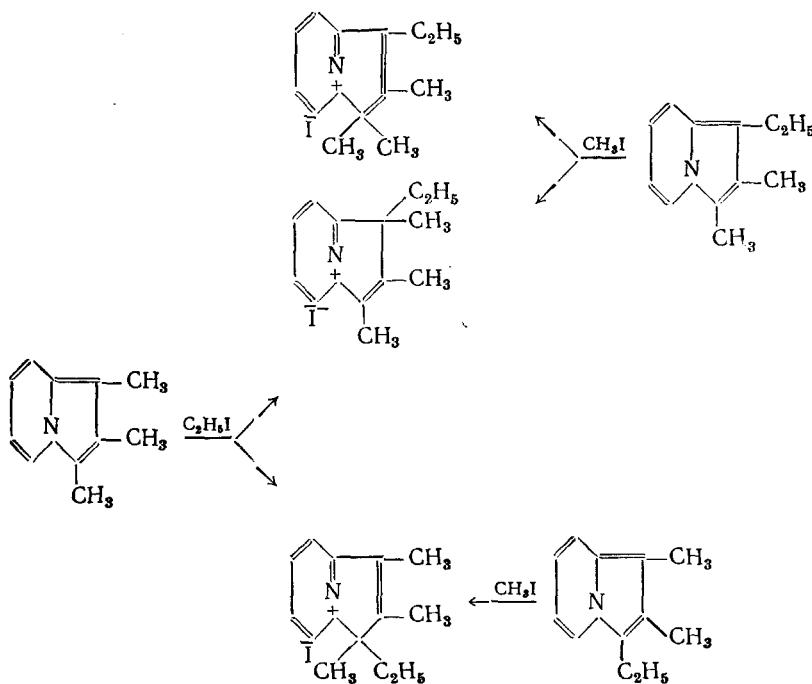


В виде перхлоратов или борфторидов выделены продукты конденсации 1-метил-2-арилиндолизинов с *p*-диметиламино-бензальдегидом, а также с ди(*p*-диметиламинофенил)кетоном<sup>186</sup>.

При конденсации в присутствии хлорокиси фосфора 5-метил-2-фенил-индолизина с N,N-диметилацетамидом образуется смесь 1- и 3- $\alpha$ -диметиламиноэтилidenиндолизинов, которые были выделены в виде перхлоратов. После обработки смеси этих перхлоратов едким натром получены 5-метил-2-фенил-1-ацетилиндолизин и енамин — 5-метил-2-фенил-3- $\alpha$ -диметиламиновинилиндолизин. Если в индолизиновом цикле при C(5) нет заместителя, который является причиной стерических затруднений, то конденсация с N,N-диметилацетамидом идет почти целиком в сторону образования 3- $\alpha$ -диметиламиноэтиледенового производного<sup>187</sup>.

Изучалось взаимодействие алкилзамещенных по пятичленному циклу индолизинов с некоторыми алкилиодидами<sup>10, 86</sup>. В случае 1,2,3-триалкилзамещенного индолизина происходит присоединение галоидного алкила с образованием соли индолизиния, причем алкильная группа вступает как в третье, так и в первое положение. В случае 2,3-диалкилзамещенного индолизина алкильная группа вступает в третье и первое положение.

жения.



2-Фенил-3-фенацилиндолизин получен из 2-фенилиндолизина и семикарбазона бромацетофенона в присутствии триэтиламина<sup>188</sup>. При взаимодействии 2-метилиндолизина с этиловым эфиrom иодуксусной кислоты в присутствии хлористого алюминия образуется смесь 2-метил-3-карбэтоксиметилиндолизина, 2-метил-1,3-ди(карбэтоксиметил)индолизина и исходного индолизина. Отрицательные результаты получены при попытке ввести в 2-метилиндолизин карбэтоксиметильную группу с помощью эфира бромуксусной кислоты и диазоуксусного эфира<sup>181</sup>.

Осуществлено аминометилирование 2,3-диметилиндолизина по Маннику. При действии диметиламина был получен 2,3-диметил-1-диметиламинометилиндолизин<sup>185</sup>. Ряд аналогичных замещенных по аминогруппе 1,2-дифенил-3-аминометилиндолизинов описан в работе<sup>189</sup>. Из 3-алкил-2-фенилиндолизинов получены 1-аминометильные производные с диметил- и диэтил-аминогруппами, а также с N-пирролидинильным радикалом<sup>190, 191</sup>. Для фармакологического изучения из 2-фенилиндолизина синтезирован ряд замещенных по аминогруппе 2-фенил-1,3-бис(диалкиламинометил)индолизинов<sup>192</sup>. Синтез незамещенных аминометилиндолизинов затруднен. При восстановлении литийалюмогидридом амида индолизин-2-карбоновой кислоты (который был получен при нагревании метилового эфира этой кислоты с аммиаком в метаноле при  $155^\circ$ ) выделено неустойчивое вещество, которому на основании данных ИК- и ЯМР-спектров приписана структура 2-аминометилиндолизина<sup>52</sup>. 1-Аминометилиндолизин также очень неустойчив; он был охарактеризован в виде N-ацетильного производного<sup>50</sup>. С низким выходом при восстановлении литийалюмогидридом N,N-диметиламино-(2-фенилиндолизин-3)-оксалила получен 2-фенил-3-(2'-диметиламино-1'-оксиэтил)индолизин<sup>43</sup>. При восстановлении литийалюмогидридом нитрила 2-метилиндолизин-7-карбоновой кислоты удалось выделить 2-метил-7-аминометилиндолизин<sup>52</sup>.

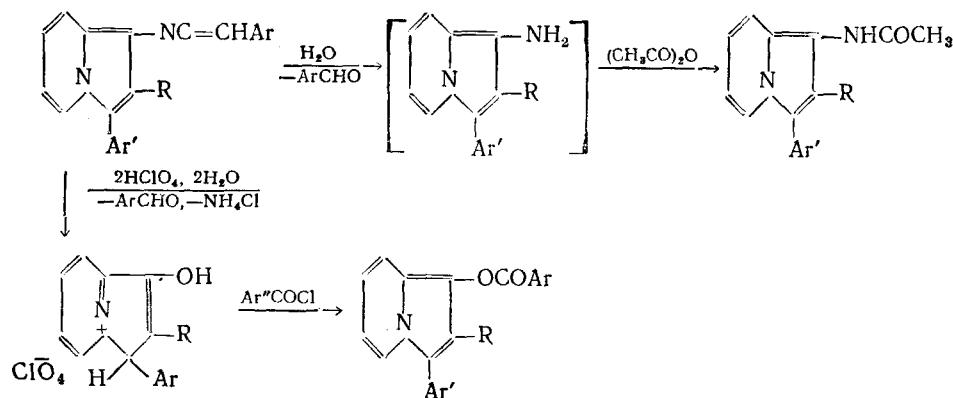
2-Оксиметил-, 3-оксиметил- и 2-метил-6-оксиметилиндолизины с достаточно хорошим выходом получены при восстановлении литий-алюмогидридом эфиров соответствующих индолизинкарбоновых кислот<sup>52</sup>. Но при восстановлении этилового эфира 2-метилиндолизин-1-карбоновой кислоты  $\text{LiAlH}_4$  в тетрагидрофуране был выделен только один продукт — 1,2-диметилиндолизин<sup>52</sup>.

Метильная группа, находящаяся в пятом положении индолизинового цикла, аналогична метильной группе  $\alpha$ -пиколина. При обработке 5-метилиндолизина и 5-метил-2-фенилиндолизина бутиллитием, а затем карбонильными соединениями образуются соответствующие 5- $\beta$ -окси-алкильные производные<sup>193</sup>. Из 5-метил-2-фенилиндолизина после обработки его бутиллитием, а затем диметилбензамилом получен 2-фенил-5-фенацилиндолизин. Аналогично с использованием диметилформамида синтезирован 2-фенил-5-формилметилиндолизин. Такие же превращения осуществлены и с 5-метилиндолизином<sup>194</sup>.

### Амино- и оксизамещенные индолизины

1-Аминоиндолизины, которые образуются при восстановлении 1-нитрозо- и 1-нитроиндолизинов, выделить не удалось, так как на воздухе они неустойчивы<sup>113, 167</sup>. Гидрохлорид 2-фенил-1-аминоиндолизина, полученный при восстановлении 2-фенил-1-нитроиндолизина водородом в присутствии палладия (на угле) неустойчив, как и само основание<sup>63</sup>. Различными путями получены 2-метил-1-ацетил-3-ацетиламиноиндолизин<sup>157</sup>, 2,3-диметил- и 2,3-дифенил-1-ацетил (пропионил, бензоил)-аминоиндолизины<sup>67</sup>, а также 2-фенил-1-ацетиламиноиндолизин. Последний устойчив по отношению к щелочи, но при кислотном гидролизе легко превращается в 2-фенил-1-оксииндолизин<sup>50, 63</sup>. Из 2,3-дифенил-1-бензоиламиноиндолизина при гидролизе в присутствии соляной кислоты получен неустойчивый гидрохлорид 2,3-дифенил-1-оксииндолизина<sup>50</sup>. Описано превращение 2-фенил-1-аминоиндолизина в 2-фенил-1-ацетиламиноиндолизин и кислый гидролиз обоих индолизинов до неустойчивого 2-фенил-1-оксииндолизина<sup>63</sup>.

1-АЗОМЕТИНЫ, образующиеся при взаимодействии 2-ацилпиридинов с ароматическими альдегидами в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония, гидролизуются в присутствии уксусного ангидрида с образованием 1-ацетиламиноиндолизинов. При продолжительном нагревании таких 1-азометинов с 70%-ной хлорной кислотой выделяется перхлорат 1-оксииндолизиния, который бензоилируется по Шоттен — Бауману до бензоильного производного по гидроксильной группе<sup>97, 102</sup>.

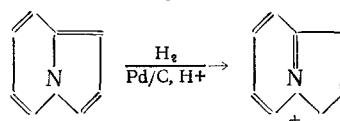


Этим путем получены *p*-нитробензоаты 3-фенил(*p*-хлорфенил, *p*-аниил)-1-оксииндолизинов и 2-метил-3-фенил(*p*-хлорфенил, *p*-аниил)-1-оксииндолизинов.

### Восстановление и окисление индолизинов

Цинком в кислоте<sup>1</sup>, а также при гидрировании в обычных условиях в присутствии палладия на угле индолизин<sup>9</sup>, а также замещенные индолизины<sup>66</sup> не восстанавливаются. Алкилзамещенные индолизины в присутствии никеля Ренея или катализатора Адамса гидрируются при комнатной температуре до 5,6,7,8-тетрагидропроизводных, а при нагревании — до октагидроЭндолизинов<sup>9, 11, 14, 15, 25, 54–56, 66, 92, 109, 114, 195, 196</sup>. При гидрировании 6-этилииндолизина в ледяной уксусной кислоте над окисью платины (20° С, 7 atm) с выходом 80% получен 6-этилоктагидроЭндолизин<sup>54</sup>. Гидрирование 2-метил(фенил)-3-ацетилиндолизинов на катализаторе Адамса при комнатной температуре останавливается также на стадии 5,6,7,8-тетрагидропроизводного<sup>15, 196</sup>. 2-Фенил-1-(ω-аминоалкил)-индолизины на палладиевом катализаторе не гидрируются, а на никеле Ренея восстановление идет также по шестичленному циклу до тетрагидропроизводных<sup>66</sup>.

Однако индолизин в растворе 2*N* бромистоводородной кислоты в присутствии палладия на угле гидрируются по пятичленному циклу; при этом образуется бромид 1,2-дигидро-3Н-индолизиния с выходом 85%.



Предполагается, что в кислом растворе существует мезомерная форма индолизина с пиридиновым циклом, в сопряжении с которым находится двойная связь пятичлененного кольца; она и подвергается гидрированию<sup>197</sup>.

Алкилиндолизины легко окисляются даже кислородом воздуха<sup>1, 9</sup>. Электрофильные заместители в пятичленном цикле стабилизируют индолизины по отношению к окислителям; индолизин-1,2,3-трикарбоновая кислота не окисляется ни азотной, ни хромовой кислотами<sup>48, 55, 56</sup>. Конечным продуктом окисления индолизинов надуксусной кислотой или перекисью водорода в уксусной кислоте является N-окись николиновой кислоты или ее гомологов<sup>55</sup>.

### Физиологические свойства индолизинов

Исследования, которые проводятся в ряду индолизинов, кроме синтетического и теоретического обследования этой гетероциклической системы, в значительной степени связывают с изучением их физиологических свойств. Гидрированная индолизиновая система содержится в молекулах стрихнина, секуринина, вератровых алкалоидов: цевина, гермина, протоверина. Индолизины имеют некоторое сходство с серотонином.

Сообщается, что некоторые алкилзамещенные индолизины по физиологическому действию аналогичны конвульсионным ядам; они вызывают паралич мускульной и дыхательной деятельности<sup>198</sup>. Депрессорное действие на центральную нервную систему оказывают основания Манниха, которые получены из 1,2-дифенилиндолизина, формальдегида и эфедрина, а также дезоксианалога последнего<sup>199</sup>. Влияние на центральную

нервную систему оказывают также 1,2-дифенил-3-диалкиламинометил-индолизины<sup>192, 200</sup> и 2-фенил-1-аминоалкилиндолизины<sup>96, 190, 191</sup>. 2-Фур-илиндолизины обладают противомикробным действием<sup>169</sup>. Анальгезирующее действие оказывает индолизил-1-уксусная кислота. 1- $\alpha$ -карбоксиэтил-3-ацетил(бензоил)индолизины запатентованы как болеутоляющие и противовоспалительные средства<sup>61</sup>.

3-Бензоилиндолизил-1-уксусная кислота (структурный аналог гетероауксина) проявляет ауксиноподобную активность<sup>184</sup>. Антиметаболитом триптофана является  $\beta$ -(индолизил-1)аланин<sup>201</sup>. 2-Метил-7-метокси-1-карбоксиметил-3-*p*-хлорбензоилиндолизин и 2-метил-6-метокси-3-карбоксиметил-1-*p*-хлорбензоилиндолизин обладают противовоспалительным действием, но уступают по активности индометацину (2-метил-5-метокси-1-*p*-хлорбензоилиндол), хотя менее токсичны, чем последний<sup>161</sup>. Установлено, что 2-арилиндолизины не обладают канцерогенным действием<sup>28</sup>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. M. Scholtz, Ber., 45, 734 (1912).
2. M. Scholtz, Ber., 45, 1718 (1912).
3. M. Scholtz, Arch. Pharm., 251, 266 (1913).
4. M. Scholtz, W. Fraude, Ber., 46, 1069 (1913).
5. A. E. Chichibabin, F. N. Stepanow, Ber., 62, 1068 (1929).
6. A. E. Чичибабин, Ф. Н. Степанов, ЖРХО, 61, 1635 (1929).
7. A. E. Чичибабин, ЖРХО, 59, 477 (1927).
8. A. E. Chichibabin, Ber., 60, 1607 (1927).
9. E. T. Burrows, D. O. Holland, Chem. Rev., 42, 611 (1948).
10. W. L. Mosby, Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms, Part 1, Interscience, N. Y., 1961, p. 239.
11. E. Ochiai, K. Tsuda, Ber., 67, 1011 (1934).
12. L. C. King, J. Am. Chem. Soc., 66, 894 (1944).
13. L. C. King, M. McWhirter, J. Am. Chem. Soc., 68, 717 (1946).
14. E. T. Burrows, D. O. Holland, J. Kenyon, J. Chem. Soc., 1946, 1069.
15. E. T. Burrows, D. O. Holland, J. Kenyon, J. Chem. Soc., 1946, 1083.
16. N. P. Buiu-Hoï, N. Hoan, P. Jacquignon, Rec. trav. chim., 68, 781 (1949).
17. N. P. Buiu-Hoï, N. Khôï, Compt. rend., 230, 967 (1950).
18. N. P. Buiu-Hoï, N. D. Xuong, J. Chem. Soc., 1953, 386.
19. N. P. Buiu-Hoï, N. Hoan, D. Lavit, J. Chem. Soc., 1953, 485.
20. N. P. Buiu-Hoï, N. Le Bitan, J. Leroux Pierre, J. Org. Chem., 18, 582 (1953).
21. N. P. Buiu-Hoï, N. D. Xuong, K. Van Thang, Rec. trav. chim., 72, 774 (1953).
22. N. P. Buiu-Hoï, N. D. Xuong, D. Lavit, J. Org. Chem., 18, 910 (1953).
23. Vo Thiti-Tuc, N. Hoan, Compt. rend., 237, 1016 (1953).
24. N. P. Buiu-Hoï, N. D. Xuong, D. Lavit, J. Chem. Soc., 1954, 1034.
25. N. P. Buiu-Hoï, P. Jacquignon, N. D. Xuong, D. Lavit, J. Org. Chem., 19, 1370 (1954).
26. N. P. Buiu-Hoï, D. Lavit, N. D. Xuong, J. Org. Chem., 19, 1617 (1954).
27. N. P. Buiu-Hoï, N. Hoan, R. Royer, Bull. Chim. France, 1950, 489.
28. N. P. Buiu-Hoï, L. C. Binh, T. B. Loe, N. D. Xuong, P. Jacquignon, J. Chem. Soc., 1957, 3126.
29. N. P. Buiu-Hoï, N. Hoan, Rec. trav. chim., 68, 441 (1949).
30. N. P. Buiu-Hoï, N. Hoan, Rec. trav. chim., 69, 1455 (1950).
31. N. P. Buiu-Hoï, N. H. Khoi, Bull. soc. chim. France, 1950, 753.
32. N. P. Buiu-Hoï, R. Royer, J. Org. Chem., 15, 123 (1950).
33. N. P. Buiu-Hoï, G. Saint-Ruf, T. B. Loe, N. D. Xuong, J. Chem. Soc., 1957, 2593.
34. E. Lescot, N. P. Buiu-Hoï, N. D. Xuong, Там же, 1956, 2408.
35. N. P. Buiu-Hoï, M. Delcey, P. Jacquignon, F. Perin, J. Heterocycl. Chem., 5, 259 (1968).
36. D. O. Holland, J. H. C. Nayler, J. Chem. Soc., 1955, 1657.
37. Ф. Н. Степанов, Н. А. Алданова, сб. Химия, технология и применение производных пиридина и хинолина, Рига, 1960, стр. 203.
38. V. S. Venturella, J. Pharm. Sci., 52, 868 (1963).
39. V. S. Venturella, Там же, 53, 1166 (1964).
40. K. B. Moser, R. K. Bradsher, J. Am. Chem. Soc., 81, 2547 (1959).
41. H. С. Простаков, О. Б. Бактибаев, ХГС, 1971, 1395.
42. H. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, ЖОХ, 32, 76 (1962).
43. D. E. Ames, T. F. Grey, W. A. Jones, J. Chem. Soc., 1959, 620.

44. I. Dainis, Austral. J. Chem., 25, 1003 (1972).
45. Ф. Н. Степанов, Г. Ю. Турчинович, ЖОХ, 32, 2659 (1962).
46. Ф. Н. Степанов, Г. Ю. Турчинович, Укр. хим. ж., 30, 7 (1964).
47. Г. Ю. Степанова, Вестн. Киевск. политехн. ин-та, сер. хим., 1970, № 7, 107.
48. E. T. Borrows, D. O. Holland, J. Chem. Soc., 1947, 670.
49. D. R. Bragg, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., 1963, 3277.
50. T. Melton, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., (C) 1967, 983.
51. C. K. Bradsher, W. S. Burnham, M. F. Zinn, J. Heterocycl. Chem., 7, 779 (1970).
52. G. Jones, J. Stanyer, J. Chem. Soc., (C) 1969, 901.
53. E. T. Borrows, D. O. Holland, J. Chem. Soc., 1947, 672.
54. G. R. Clemo, B. W. Fox, R. Raper, J. Chem. Soc., 1953, 4173.
55. O. Diels, K. Alder, T. Kashimoto, W. Friederichen, W. Eckhardt, H. Klare, Ann., 498, 16 (1932).
56. O. Diels, K. Alder, W. Friederichsen, H. Klare, H. Winkler, H. Schrum, Ann., 505, 103 (1933).
57. D. R. Bragg, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., 1962, 2627.
58. T. Kappe, Monatsch. Chem., 98, 1858 (1967).
59. Н. Ф. Степанов, Н. И. Гринева, ЖОХ, 32, 1532 (1962).
60. G. Niederlmann, F. Kröhnke, Ann., 688, 196 (1965).
61. Герм. пат. 2046904 (1971); C. A., 75, 48933 (1971).
62. K. Ogata, J. Pharm. Soc. Japan, 89, 1020 (1969).
63. J. Hurst, T. Melton, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., (C) 1965, 2948.
64. E. T. Borrows, D. O. Holland, J. Kenyon, J. Chem. Soc., 1946, 1075.
65. H. О. Салдабол, С. А. Гиллер, Л. Н. Алексеева, И. В. Дипан, ХФЖ, 6, 16 (1972).
66. L. A. Walter, P. Margolis, J. Med. Chem., 10, 498 (1967).
67. T. Melton, J. Taylor, D. G. Wibberley, Chem. Comm., 1965, 151.
68. F. Kröhnke, Ber., 66, 604 (1933).
69. F. Kröhnke, Ber., 66, 1386 (1933).
70. F. Kröhnke, K. Fasold, Ber., 67, 656 (1934).
71. F. Kröhnke, Ber., 68, 1177 (1935).
72. F. Kröhnke, H. Timmler, Ber., 69, 614 (1936).
73. F. Kröhnke, W. Weis, Ann., 679, 136 (1964).
74. M. Scholtz, Ber., 45, 1718 (1912).
75. V. Boekelheide, R. J. Windgassem, J. Chem. Soc., 81, 1456 (1959).
76. A. E. Chichibabin, E. N. Stepanov, Ber., 63, 470 (1930).
77. D. W. Adamson, P. A. Barrett, J. W. Billinghurst, T. S. G. Jones, J. Chem. Soc., 1957, 2315.
78. N. J. Leonard, K. Canrow, R. W. Fulmer, J. Org. Chem., 22, 1445 (1957).
79. F. W. Kröck, F. Kröhnke, Ber., 102, 659 (1969).
80. F. W. Kröck, F. Kröhnke, Ber., 102, 669 (1969).
81. B. R. Baker, F. J. McEvoy, J. Org. Chem., 20, 118 (1955).
82. H. С. Простаков, О. Б. Бактибаев, ХГС, 1972, 1220.
83. F. Kröhnke, K. Ellegast, E. Bertram, Ann., 600, 204 (1956).
84. F. Kröhnke, K. Ellegast, E. Bertram, Ann., 600, 209 (1956).
85. I. Dainis, Austral. J. Chem., 25, 1025 (1972).
86. I. Dainis, Austral. J. Chem., 25, 1549 (1972).
87. A. Kreutzberger, D. Abel, Arch. Pharm., 302, 701 (1969).
88. Y. Tamura, Y. Sumida, M. Ikeda, Chem. and Pharm. Bull. Japan, 20, 1058 (1972).
89. H. С. Простаков, О. Б. Бактибаев, ХГС, 1974, 788.
90. J. Hurst, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., 1962, 1119.
91. J. Michalshi, K. Wajaczynski, H. Zajac, Bull. Acad. polon. Sci., ser. sci. chim., 8, 557 (1960).
92. V. Boekelheide, W. Feely, J. Org. Chem., 22, 589 (1957).
93. K. Brand, K. Reuter, Ber., 72, 1668 (1939).
94. W. Flitsch, E. Gerstman, Ber., 102, 1309 (1969).
95. A. Pinner, Ber., 34, 4234 (1901).
96. F. Kröhnke, W. Zecher, Angew. Chem., 74, 811 (1962).
97. F. W. Kröck, Ber. F. Kröhnke, 104, 1629 (1971).
98. C. Engler, A. Engler, Ber., 35, 4061 (1902).
99. H. Gilman, L. F. Cason, J. Am. Chem. Soc., 72, 3469 (1950).
100. C. S. Marvei, L. E. Clemon, G. P. Scott, J. Org. Chem., 20, 1785 (1955).
101. A. C. Annigeri, S. Siddappa, Indian J. Chem. Soc., 1963, 484.
102. F. W. Kröck, F. Kröhnke, Ber., 104, 1645 (1971).
103. D. W. Adamson, J. W. Billinghurst, J. Chem. Soc., 1950, 1039.
104. Англ. пат. 765874; C. A., 51, 14829 (1957).
105. P. A. Barrett, J. Chem. Soc., 1958, 325.
106. P. A. Barrett, K. A. Chambers, J. Chem. Soc., 1958, 338.
107. G. Plancher, Ber., 35, 2606 (1902).

108. G. Plancher, R. Ciusa, *Alti reale accad. Lincei.* [5], 15, II, 453 (1906); *Zbl.*, II, 1847 (1906).
109. J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, 1951, 3239.
110. R. Bonnett, I. A. D. Gale, G. F. Stephenson, *J. Chem. Soc.*, 1965, 1518.
111. L. K. Dalton, T. Teitei, *Austr. J. Chem.*, 21, 2053 (1968).
112. O. Diels, K. Alder, W. Friedrichen, E. Brodersen, H. Koch, *Ann.*, 510, 87 (1934).
113. O. Diels, R. Meyer, *Ann.*, 513, 129 (1934).
114. O. Diels, H. Schrum, *Ann.*, 530, 68 (1937).
115. R. H. Wiley, L. H. Knabeschuh, *J. Org. Chem.*, 18, 836 (1953).
116. R. M. Acheson, G. A. Taylor, *J. Chem. Soc.*, 1960, 1691.
117. R. M. Acheson, G. A. Taylor, *J. Chem. Soc.*, 1960, 4600.
118. R. M. Acheson, R. S. Feinberg, *J. Chem. Soc., (C)* 1968, 351.
119. R. M. Acheson, J. K. Stubbs, *J. Chem. Soc., (C)* 1969, 2316.
120. O. Diels, H. Pistor, *Ann.*, 530, 87 (1937).
121. V. Baliah, V. Gopalakrishnan, *J. Indian Chem. Soc.*, 31, 250 (1954).
122. R. M. Acheson, D. A. Robinson, *J. Chem. Soc., (C)* 1968, 1629.
123. O. Diels, F. Möller, *Ann.*, 516, 45 (1935).
124. A. Crabtree, A. W. Johnson, J. C. Tebby, *J. Chem. Soc.*, 1961, 3497.
125. R. M. Acheson, D. A. Robinson, *J. Chem. Soc., (C)* 1968, 1633.
126. R. M. Acheson, D. A. Robinson, *Chem. Commun.*, 1967, 175.
127. R. M. Acheson, M. S. Verlander, *J. Chem. Soc., (C)* 1969, 2311.
128. R. M. Acheson, J. N. Bridson, *J. Chem. Soc., (C)* 1969, 1143.
129. Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron*, 28, 21 (1972).
130. D. Möller, F. Kröhnke, *Ann.*, 744, 65 (1971).
131. F. Kröhnke, *Tetrahedron Letters*, 1972, 2607.
132. F. Kröhnke, W. Zecher, *Ber.*, 95, 1128 (1962).
133. V. Boekelheide, N. A. Fedoruk, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3830 (1968).
134. T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto, *J. Chem. Soc., (C)* 1970, 481.
135. T. Sasaki, *Chem. Ind. (Jap.)*, 23, 504 (1972).
136. R. Huisgen, R. Grahsey, E. Steingruber, *Tetrahedron Letters*, 1963, 1441.
137. J. Fröhlich, F. Kröhnke, *Ber.*, 104, 1621 (1971).
138. V. Boekelheide, K. Fahrenholz, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 458 (1961).
139. C. A. Henrick, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Austr. J. Chem.*, 20, 2467 (1967).
140. R. M. Acheson, O. A. Plunkett, *J. Chem. Soc.*, 1962, 3758.
141. W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3651 (1965).
142. T. Sasaki, K. Kanematsu, Y. Yukimoto, S. Ochiai, *J. Org. Chem.*, 36, 813 (1971).
143. J. K. Jurjew, *Ber.*, 69, 1002 (1936).
144. Ю. К. Юрьев, В. А. Тропова, Н. А. Львова, З. Я. Букишан, *ЖОХ*, 11, 1128 (1941).
145. C. L. Willson, *J. Chem. Soc.*, 1945, 63.
146. V. Prelog, K. Balenovic, *Ber.*, 74, 1508 (1941).
147. B. Emmert, M. Grall, *Ber.*, 86, 205 (1953).
148. N. C. Longuet-Higgins, C. A. Coulson, *Trans. Faraday Soc.*, 43, 87 (1947).
149. F. Fukui, T. Yonezawa, Ch. Nagata, H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, 22, 1433 (1954).
150. А. Кацацкий, Дж. Логовская, Химия гетероциклических соединений, ИЛ, М., 1963, стр. 166.
151. A. Galbraith, T. Small, R. A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 452 (1961).
152. W. Engewald, M. Mühlstädt, C. Weiss, *Tetrahedron*, 27, 4174 (1971).
153. W. Engewald, M. Mühlstädt, C. Weiss, *Tetrahedron*, 27, 851 (1971).
154. W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc., (B)* 1966, 191.
155. M. Fraser, S. Mckenzie, D. H. Reid, *J. Chem. Soc., (B)* 1966, 44.
156. E. T. Borrows, D. O. Holland, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 1946, 1077.
157. D. O. Holland, J. H. C. Naylor, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1504.
158. E. Ochiai, *J. Pharm. Soc. Japan*, 60, 164 (1940).
159. V. S. Venturella, *J. Pharm. sci.*, 53, 107 (1964).
160. G. H. Alt, A. J. Spezziale, *J. Org. Chem.*, 29, 798 (1964).
161. C. Casagrande, A. Invernizzi, R. Ferrini, G. Miragoli, *Il Farmaco (Ital.)*, 26, 1059 (1971).
162. Ф. Н. Степанов, Н. И. Гринева, *ЖОХ*, 32, 1529 (1962).
163. H. Kondo, Sh. Osawa, *J. Pharm. Soc. Japan*, 56, 73 (1936).
164. I. Dainis, *Austral. J. Chem.*, 25, 2013 (1972).
165. E. D. Rossiter, J. E. Saxton, *J. Chem. Soc.*, 1953, 3654.
166. D. O. Holland, J. H. C. Naylor, *Chem. and Ind.*, 1954, 224.
167. H. Kondo, T. Nishizawa, *J. Pharm. Soc. Japan*, 56, 1 (1936).
168. J. M. Tedder, K. H. Todd, W. K. Gibson, *J. Chem. Soc., (C)* 1969, 1274.
169. Н. О. Салдабол, Л. Н. Алексеева, Б. А. Бризга, Л. В. Круэметра, С. А. Гиллер, *ХФЖ*, 4, 20 (1970).
170. J. M. Tedder, K. H. Todd, *Chem. Commun.*, 1967, 424.
171. F. G. Holliman, H. A. Schickerling, *J. Chem. Soc.*, 1951, 914.

172. S. McKenzie, D. H. Reid, J. Chem. Soc., (C) 1970, 145.
173. A. S. Bailey, M. C. Churn, J. J. Wedgwood, Tetrahedron Letters, 1968, 5993.
174. M. Colonna, J. Greci, G. Padovano, Att. Accad. Sci. Inst. Bologna, Cl. Sci. Fis. Rend, 7 (2), 84 (1970).
175. A. S. Bailey, B. R. Brown, M. C. Churn, J. Chem. Soc., (C) 1971, 1590.
176. L. Pentimalli, L. Greci, G. Milani, Ann. Chim. (Rome), 61 (4), 254 (1971).
177. O. Diels, K. Alder, W. Lubbert, Ann., 490, 271 (1931).
178. M. Colonna, P. Bruni, A. Monti, Gazz. Chim. Ital., 94, 5, 509 (1964).
179. J. Mirek, Roczn. Chem., 40, 61 (1966).
180. J. Mirek, Roczn. Chem., 41, 307 (1967).
181. J. Mirek, J. Mazurek, Roczn. Chem., 42, 79 (1968).
182. J. Mirek, B. Kawazek, Z. Hojka, Zeszyty naukowe uniwersytetu Jagiellonskiego, N 210, 95 (1969).
183. J. Mirek, J. Mazurek, Roczn. Chem., 44, 2035 (1970).
184. M. Carbellini, S. Ottolino, P. Tafaro, Ann., 58, 1206 (1968).
185. M. Fraser, M. Melera, D. H. Reid, J. Chem. Soc., (B) 1966, 483.
186. E. A. Кочеткова, Сб. научн. трудов Владимирского политехн. института, 1968, № 7, 146.
187. W. K. Gibson, D. Lever, J. Chem. Soc., (C) 1966, 324.
188. V. Sprio, S. Plescia, Ann. Chim. (Rome), 61, 655 (1971).
189. N. H. Choulis, W. B. Harrell, J. Pharm. Sci., 60, 486 (1971).
190. W. B. Harrell, R. F. Doerge, Там же, 56, 225 (1967).
191. W. B. Harrell, R. F. Doerge, Там же, 56, 1200 (1967).
192. W. B. Harrell, R. F. Doerge, Там же, 57, 1989 (1968).
193. R. J. Windgassen, W. H. Saunders, V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc., 81, 1459 (1959).
194. V. Boekelheide, R. J. Windgassen, Там же, 80, 2020 (1958).
195. G. R. Clemo, G. R. Ramage, J. Chem. Soc., 1932, 2969.
196. E. Ochiai, E. Kobayashi, J. Pharm. Soc. Japan, 56, 376 (1936).
197. O. G. Lowe, L. C. King, J. Org. Chem., 24, 1200 (1959).
198. T. Hirosawa, Japan J. Med. Sci. IV, Pharmacol., 11, N 2/3; Proc. Japan. Pharmacol. Soc., 12, 218 (1938).
199. W. B. Harrell, J. Pharm. Sci., 59, 275 (1970).
200. W. B. Harrell, S. W. Kuang, C. O. Dell, J. Pharm. Sci., 59, 721 (1970).
201. J. A. Carbon, S. Brehm, J. Org. Chem., 26, 3376 (1961).

Университет дружбы народов  
им. П. Лумумбы  
кафедра органической химии, Москва