

УДК 547.836.3 : 547.75

## УСПЕХИ ХИМИИ АЗАИНДОЛОВ

*Л. Н. Яхонтов, А. А. Прокопов*

Рассмотрены результаты исследований в области химии азаиндолов за последние десять лет. Обсуждены достижения в разработке новых методов синтеза и изучении химических и физико-химических особенностей поведения азаиндольных систем, включающих конденсированные  $\pi$ -электроноизбыточный и  $\pi$ -электрононедостаточный циклы. Суммированы исследования характера биологической активности различных производных изомерных азаиндолов.

Библиография — 267 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	814
II. Методы синтеза азаиндольных структур . . . . .	815
III. Физико-химические исследования азаиндолов . . . . .	827
IV. Синтетические исследования на основе азаиндолов . . . . .	832
V. О биологических свойствах производных азаиндолов . . . . .	840

## I. ВВЕДЕНИЕ

Благодаря интенсивным исследованиям советских и зарубежных ученых, в течение десяти лет, прошедших со времени опубликования двух предыдущих обзоров по химии азаиндолов<sup>1, 2</sup>, в этой области получены новые существенные результаты. Значительно расширились методические возможности синтеза азаиндольных структур, причем изучение особенностей построения азаиндолов по сравнению с индолами выявило новые химические превращения (расщепление связи N—N в гидразонах с одновременным алкилированием по азоту<sup>3–5</sup> и др.), выходящие за рамки рассматриваемой проблемы.

Азаиндолы оказались удобными моделями для исследования взаимного влияния в конденсированных системах N-гетероароматических циклов с противоположно направленным смещением  $\pi$ -электронной плотности внутри каждого цикла — проблемы, представляющей общий интерес для химии гетероциклических соединений и теоретической органической химии.

Исследования по таутомерии окси-, amino- и ациламиноазаиндолов<sup>6</sup> послужили отправной точкой для изучения ряда общих вопросов таутомерных равновесий N-гетероароматических соединений<sup>7–10</sup>, а рассмотрение процессов протонирования азаиндолов показало, что эти соединения являются хорошими моделями для углубленного изучения механизма протолитических равновесий<sup>11–13</sup>.

Значительно расширились и углубились исследования по взаимоотношениям триптофана, гетероауксина и других биологически важных индольных соединений с их 7-азааналогами в биохимических процессах. Обнаружение высокой активности новых антибиотиков — туберцидина, тойокамицина, сангивамицина, являющихся N-гликозилированными производными диазаиндолов<sup>14</sup>, стимулировало появление работ по синтезу и изучению действия N-гликозилированных азаиндолов в качестве антиметаболитов нуклеинового обмена<sup>15, 16</sup>.

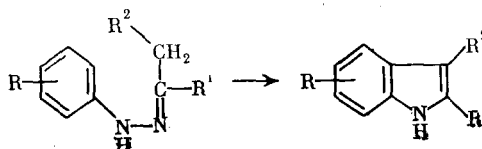
Перечисленные выше причины, а также выявленное в последние годы психотропное и сердечно-сосудистое действие разнообразных синтетических производных азаиндолов, вызвали широкое развитие синтетических исследований в этом ряду соединений. Интенсивно развивались химические и биохимические работы в области порфобилиногенов — производных азаиндолов, связанных с порфиринами, протопорфиринами и их аналогами<sup>17-19</sup>.

В рамках одной статьи трудно охватить весь широкий круг связанных с азаиндолами проблем, поэтому мы сочли возможным не касаться в настоящем обзоре работ по конденсированным системам азаиндолов (исключение составляет небольшой раздел по построению новых конденсированных гетероциклических систем на основе производных 7-азаиндола), а также исследований полностью или частично гидрированных азаиндолов (за исключением азаиндолинов и систем, в которых ароматичность нарушается за счет таутомерии). Работы по химии и биологии азаиндолов, опубликованные до 1967 г. и обсужденные в обзорах<sup>1, 2</sup>, приводятся в исключительных случаях, когда это необходимо для общей характеристики состояния проблемы.

## II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЗАИНДОЛЬНЫХ СТРУКТУР

### 1. Синтезы на основе пиридилгидразинов

Попытки применения в ряду азаиндолов реакции Фишера, на которой основан один из главных методов синтеза производных индола<sup>20</sup>, в обычных условиях кислотного катализа дали мало положительных результатов.



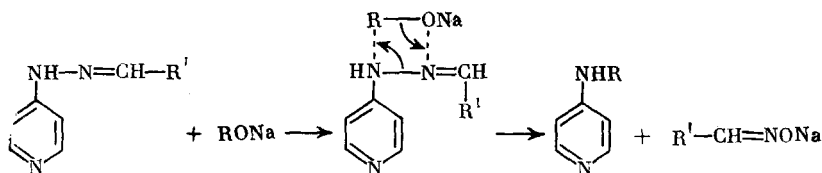
Производные азаиндолов выделялись с низкими выходами либо не получались вообще, что связано с относительной инертностью пиридинового ядра к электрофильным атакам по углеродным атомам и с легкостью таких атак по пиридиновому атому азота<sup>21</sup>. Модификация условий проведения реакции — переход к «некаталитической» термической циклизации — несколько расширила возможности метода<sup>22</sup>. Так, пиридил-4-гидразоны изомасляного альдегида и метилэтилкетона при кипячении в диэтиленгликоле были превращены в 2,3-диметил-5-азаиндол, а пиридил-4-гидразоны пропионового и 2-метилмасляного альдегидов — в 3-метил- и 2-этил-3-метил-5-азаиндолы<sup>23-25</sup>.

Из 4-метил-2-пиридилгидразонов пропионового альдегида, фенилацетальдегида, ацетофенона, дезоксибензоина были получены 1,2-диалкил(или диарил)-4-метил-7-азаиндолы<sup>26</sup>, а из пиридил-3-гидразонов пропионового альдегида, метилэтилкетона, ацетофенона и некоторых других — аналогичные производные 4-азаиндола<sup>25</sup>. На основе 2-окси-6-метилпиридил-4-гидразина синтезированы 4-замещенные 5-азаиндолы<sup>27</sup>.

Не прекращались исследования и по оптимизации условий «нормальной» реакции Фишера применительно к синтезу азаиндолов. Было установлено<sup>28-35</sup>, что выходы «нормальных» продуктов индолизации пиридил-2- и 4-гидразинов по реакции Фишера колеблются в широких пределах, в зависимости от природы исходного гидразина и характера за-

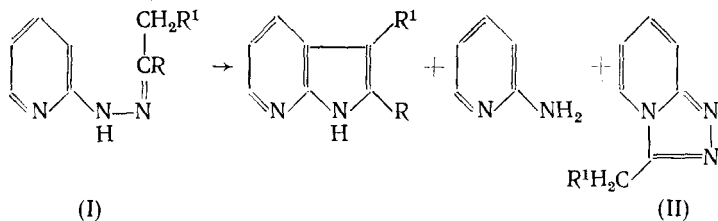
местителей в гидразиновой части, от строения карбонильного компонента и от применяемого катализатора. Введение электронодонорных заместителей в пиридиновое ядро облегчает «нормальную» циклизацию по Фишеру; электроноакцепторные группы, напротив, затрудняют этот процесс и способствуют «аномальному» течению реакции с образованием аминопиридинов или продуктов циклизации по пиридиновому атому азота.

Реакцию Фишера оказалось возможным проводить в присутствии не только кислых, но и щелочных катализаторов<sup>34, 35</sup>. В ходе этих исследований обнаружен новый тип разрыва связи N—N в изомерных пиридил-2-, 3- и 4-гидразонах под действием алкоголятов щелочных металлов, в результате которого образуются моноалкиламинопиридины и *син*-оксимы карбонильных компонентов гидразонов<sup>4, 35</sup>:

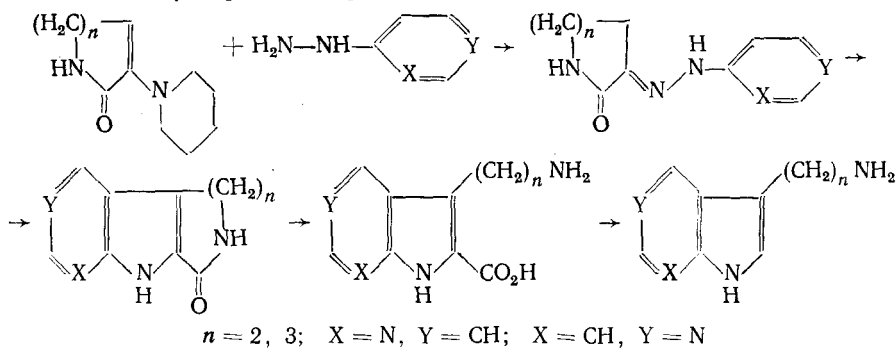


Использование в качестве карбонильного компонента ароматических альдегидов в случаях, когда «нормальное» течение реакции Фишера становится невозможным, позволило разработать новый препаративный метод синтеза N-моноалкиламинопиридинов<sup>4, 36</sup>.

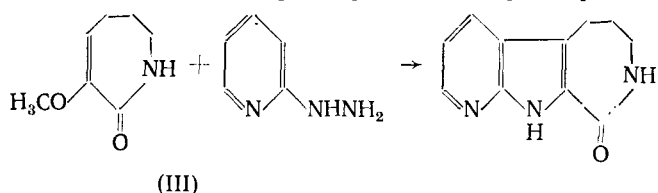
Азаиндолные структуры образуются и при циклизации по Фишеру в условиях высокотемпературного гетерогенного катализа<sup>37, 38</sup>. Из пиридил-2-гидразонов ацетальдегида, ацетона и метилэтилкетона (I) по этому методу в присутствии окиси алюминия были получены 7-азаиндол, его 2-метил- и 2,3-диметилпроизводные. Реакция сопровождалась образованием 2-аминопиридина и продукта циклизации по пиридиновому азоту — 3-метил-*s*-триазоло [4,3-*a*] пиридина (II):



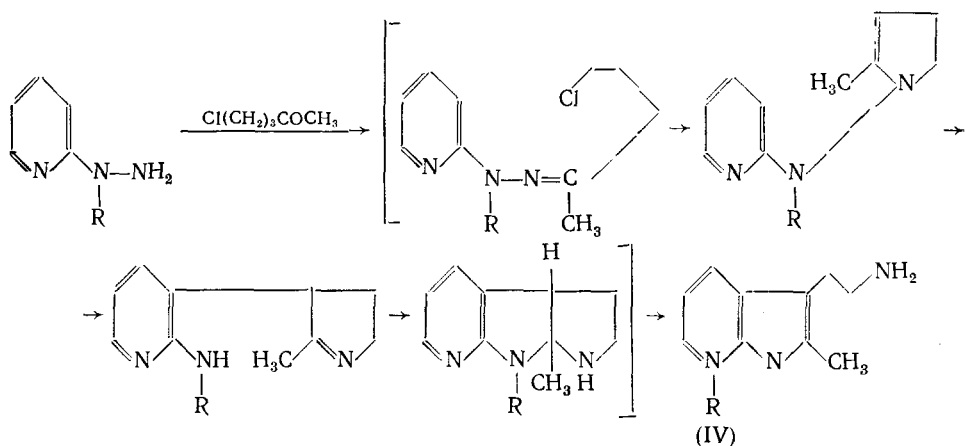
Описан синтез 5- и 7-азатриптаминов, 5- и 7-азагоматриптаминов на основе  $\alpha$ - или  $\gamma$ -пиридилгидразинов и  $\alpha$ -енаминов лактамов<sup>39</sup> по схеме:



Использование в реакции Фишера пиридилгидразина и 3-метокси-2-оксо-2H,1,5,6,7-тетрагидроазепина (III) позволило получить новую систему 1-оксо-9-аза-1H,2,3,4,5-тетрагидроазепино [3,4-b] индола <sup>40</sup>.



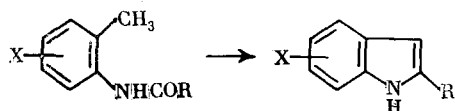
Синтез 2-метил(IV) R=H и 1,2-диметил-7-азатриптиаминов (IV), R=CH<sub>3</sub>, осуществлен в <sup>41, 42</sup> по реакции пиридил-2-гидразина с γ-хлорпропилметилкетонем:



## 2. Синтезы на основе *о*-нитро- или *о*-ациламинопиколинов и их производных

К этой группе методов прежде всего относятся широко используемые в химии индола реакции Маделунга и Рейсберта.

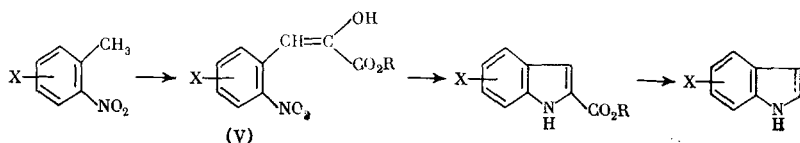
Синтез по Маделунгу, заключающийся в циклизации *о*-ациламинометилароматических соединений, до последнего десятилетия при получении азаиндольных соединений имел наибольшее значение.



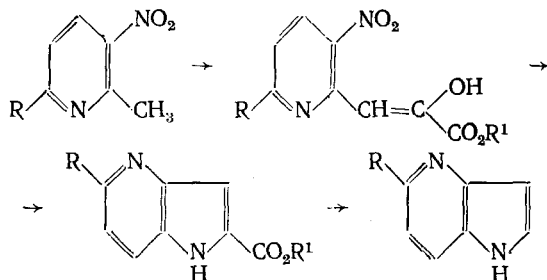
С помощью этой реакции синтезированы незамещенные 4-, 5- и 7-азаиндолы, некоторые их алкилпроизводные <sup>1</sup>. Однако за последние 10 лет метод Маделунга не получил особого развития в синтезах азаиндолов из-за недостаточно высоких выходов и ограниченности характера заместителей, которые могут быть введены в азаиндольную систему. Из выполненных в этой области работ нужно отметить подтверждение <sup>26</sup> преимущества натриевого производного *N*-метиланилида перед этилатом натрия как катализатора в синтезе 2-метил-, 2-фенил-, 2-пиридил-7-азаиндолов, что хорошо согласуется с предположением <sup>43</sup> о роли амидинов как интермедиатов в реакции Маделунга. Циклизацией *о*-бензамидопи-

колинов в условиях щелочного катализа с невысокими выходами получены 2-фенил-4-, 5-, 6- и 7-азаиндолы <sup>44</sup>.

Метод Рейссерта, состоящий в конденсации *o*-нитрометилароматических соединений с диэтилоксалатом, дальнейшей восстановительной циклизации промежуточных соединений (V) с последующим омылением эфиров индол-2-карбоновых кислот и декарбоксилированием, в ряду азаиндолов использовался весьма ограниченно <sup>2</sup>.



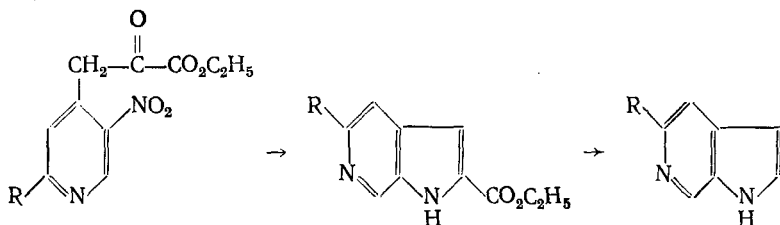
Только начиная с 1968 г., метод Рейссерта стали успешно применять <sup>45-48</sup> в препаративных синтезах 4-азаиндола и его 5-алкоксизамещенных.



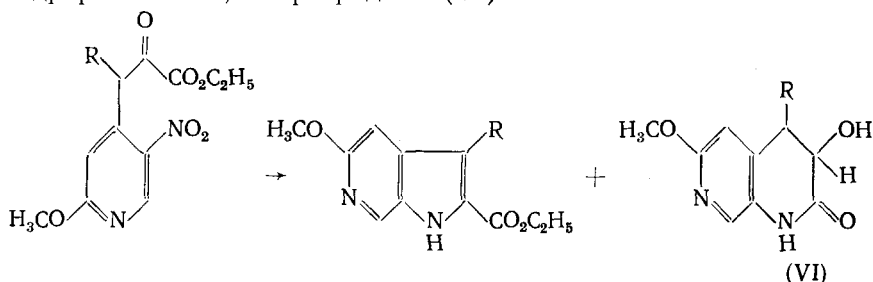
Наибольшие затруднения в этом синтезе вызвало декарбоксилирование 4-азаиндол-2-карбоновых кислот, для которого первоначально <sup>46</sup> не могли найти удовлетворительных условий.

Позже <sup>45, 47, 48</sup> был разработан удобный метод прямого удаления карбоксильной группы путем кипячения кислот в дифениле в присутствии медной бронзы.

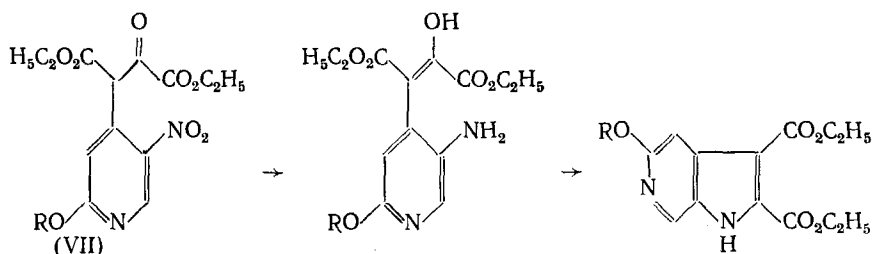
Широкое распространение получил метод Рейссерта и для синтеза производных 6-азаиндола <sup>17, 18, 46, 49, 50</sup>.



Наличие заместителей по  $\alpha$ -метиленовой группе боковой цепи осложняет процесс: наряду с производными 6-азаиндола образуются частично гидрированные 1,7-нафтиридины (VI) <sup>51</sup>.

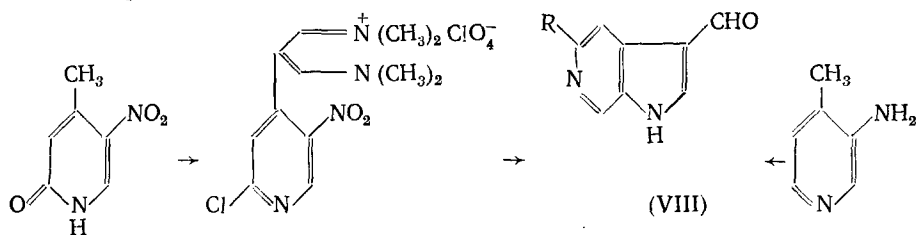


Восстановление диэтиловых эфиров (VII) ведет преимущественно к производным 3-аминопиридина, которые в присутствии хлорокси фосфора превращаются в 2,3-диэтоксикарбонил-6-азаиндолы<sup>51</sup>.



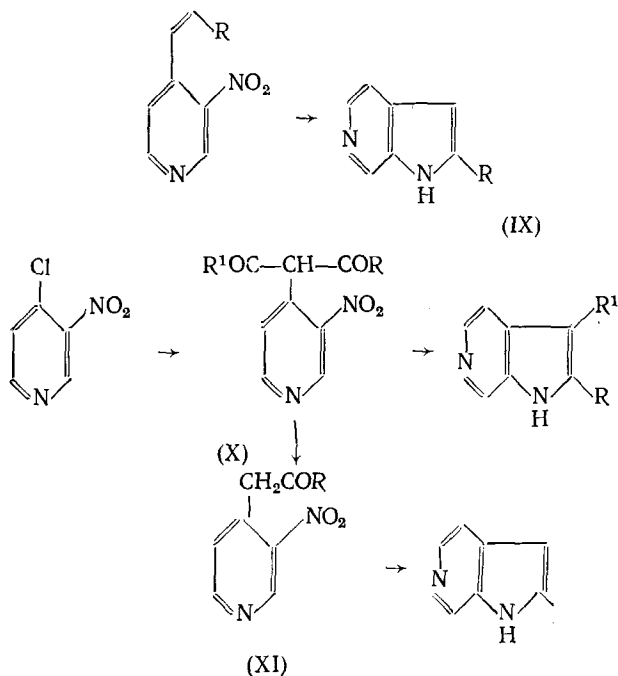
Из продуктов конденсации замещенного 2-хлор-3-нитропиридина с малоновым<sup>52</sup> или циануксусным<sup>53, 54</sup> эфирами синтезированы 4-азаоксиндол и его производные.

Синтез 3-формил-6-азаиндола (VIIIa) <sup>55</sup> и его 5-бензилоксипроизводного (VIIIб) <sup>19</sup> осуществлен с невысокими выходами в условиях реакции Вильсмейера.



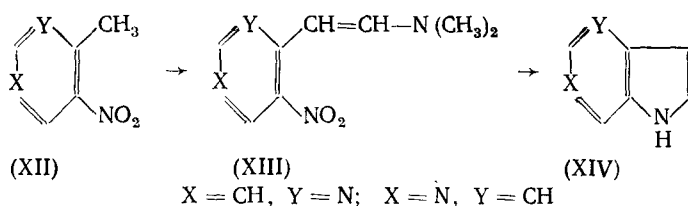
a)  $R = H$ ;    б)  $R = OCH_2C_6H_5$

2-Замещенные 6-азаиндолы (IX), R — алкил, гетарил, синтезированы с выходами 12—22% путем восстановительной циклизации с триэтилфосфитом замещенных 3-нитро-4-винилпиридинов <sup>44</sup>.



Разнообразные 2- и 2,3-замещенные 6-азаиндолы синтезированы путем взаимодействия 3-нитро-4-хлорпиридина с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями (малоновый, ацетоуксусный, бензоилуксусный эфиры и др.) или с циануксусным эфиром и дальнейшей восстановительной циклизации полученных соединений (X) или продуктов их превращений (XI) <sup>52, 56-58</sup>.

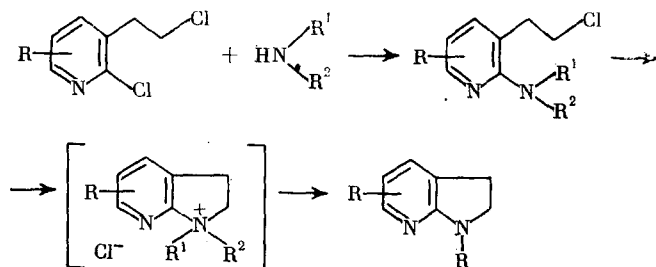
Плодотворным оказалось использование в синтезе изомерных 4- и 6-азаиндолов конденсации *o*-нитропиколинов (XII) с ацеталем ДМФА и последующей восстановительной циклизации нитроенаминов (XIII) <sup>59, 60</sup>. Выходы азаиндолов (XIV) (на легкодоступные *o*-нитропиколины) по этому методу приближаются к количественным.



Использование в качестве исходного соединения 3-бром-5-нитро- $\gamma$ -пиколлина позволило получить 4-бром-6-азаиндол <sup>61</sup>, а введение в реакцию вместо *o*-нитропиколинов (3-нитропиридил-4)ацетона или этилового эфира (3-нитропиридил-4)уксусной кислоты привело к 3-замещенным-6-азаиндолам <sup>62</sup>.

### 3. Синтезы из галогензамещенных 3-( $\beta$ -хлорэтил)пиридинов через соответствующие азаиндолины

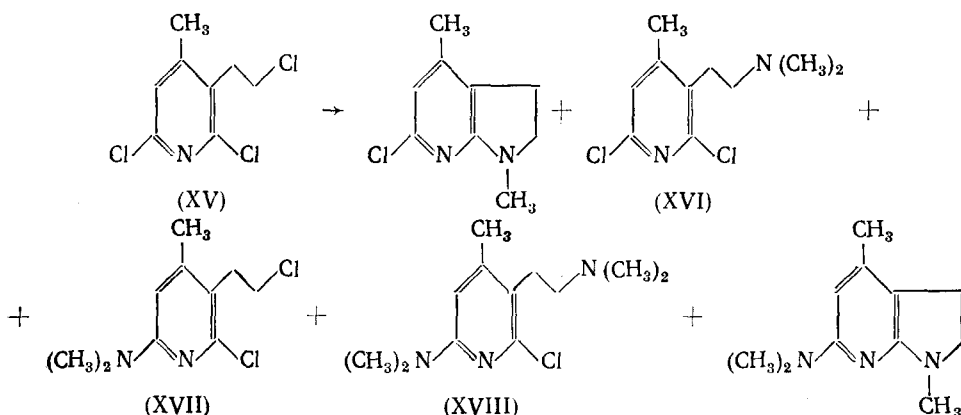
Ранее <sup>4</sup> был разработан общий метод синтеза разнообразных производных 5- и 7-азаиндолов на основе реакции 3-( $\beta$ -хлорэтил)пиридинов, содержащих атомы галогена в положениях 2 или 4, с аммиаком и с первичными или вторичными аминами.



Последние десять лет изучение этого метода продолжалось на примере реакции 2,6-дихлор-3-( $\beta$ -хлорэтил)-4-метилпиридина (трихлорколлина) (XV) с несимметричными вторичными аминами <sup>63</sup>. При этом установлено, что легкость отщепления заместителя у пирролинового азота промежуточной четвертичной азаиндолиновой соли возрастает в ряду арил < алкил < бензил, а для алкильных заместителей — в ряду гексил < этил < метил <sup>64</sup>.

Подробное изучение побочных реакций, протекающих при взаимодействии (XV) с диметиламином <sup>65</sup>, установило возможность управления процессом путем изменения соотношения реагентов, температуры и времени реакции, полярности среды, каталитического воздействия солей

металлов. Показано, что побочные процессы, приводящие к моноциклическим продуктам (XVI)—(XVIII), можно подавлять за счет увеличения полярности среды.

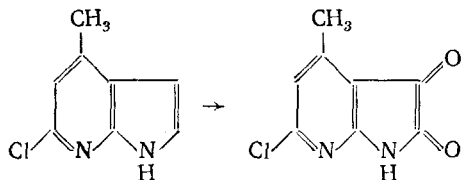


Со стерически затрудненными первичными аминами типа β-фенилизопропиламина, как с N-замещенными анилинами, трихлорколлидин (XV) образует не 6-амино-, а 6-хлор-7-азаиндолины<sup>66</sup>. При переходе к трет-бутиламину нуклеофильная атака по α,α'-положениям пиридинового ядра оказывается стерически невозможной, и основным направлением реакции становится дегидрогалогенирование (XV) до 2,6-дихлор-3-винил-4-метилпиридина.

В аналогичных процессах из 4,6-дихлор-3-(β-хлорэтил)-пиридина получены 5-азаиндолины<sup>47, 67</sup>, а из 4-хлор (5-хлорэтил)пиримидинов — производные 5,7-диазаиндолов<sup>68</sup>.

Дегидрирование азаиндолинов, т. е. переход к ароматическим азаиндольным системам, успешно осуществляется с хлоранилом, дихлордицианхиноном и каталитически в присутствии палладия<sup>47, 63, 66, 69–71</sup>. В процессе дегидрирования происходит N-дебензилирование<sup>63</sup> и даже C-дезалкоксилирование<sup>69</sup>.

Опубликованы работы по полярографическому дегидрированию азаиндолинов и изучению механизма этого процесса<sup>72–77</sup>. Показано, что азаиндолины с потенциалом окисления  $E_{1/2} < 1,1$  В способны дегидрироваться хлоранилом, с  $E_{1/2}$  до 1,2 В — дихлордицианхиноном, с потенциалом до 1,4 В — активированной двуокисью марганца<sup>78</sup>. С хромовым ангидридом азаиндолы окисляются в азаизатины<sup>79</sup>.

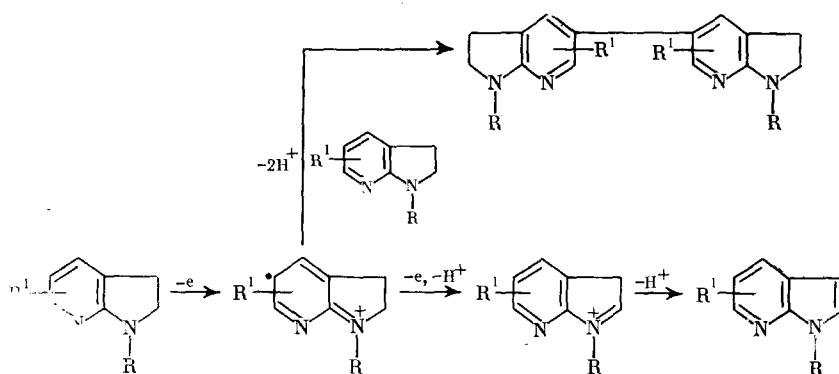


Переход от 7-азаиндолинов к индолинам, лишенным электроноакцепторного пиридинового азота, облегчает процесс дегидрирования<sup>72–74</sup>, а переход к 5-азаиндолинам и 5,7-диазаиндолинам — последовательно затрудняет его<sup>75</sup>.

Предложен механизм полярографического окисления 7-азаиндолинов через образование промежуточных радикалов семихиноидного типа

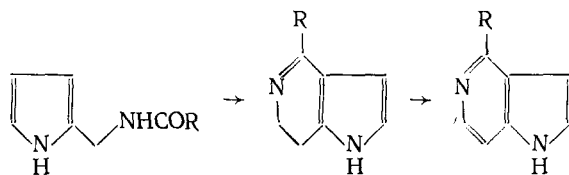


и дальнейшую ароматизацию в 7-азаиндолы или димеризацию в соответствующие 5,5-бис-7-азаиндолины, которые выделены препаративно<sup>76</sup>.

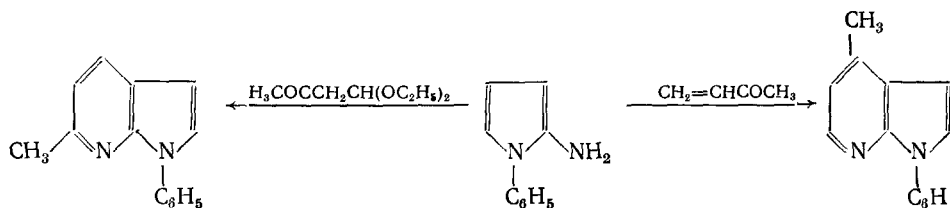


#### 4. Синтезы на основе производных пиррола

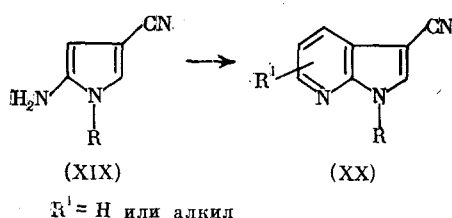
До 1968 г. имелись лишь единичные публикации о синтезах азаиндольных систем на основе производных пиррола, касавшиеся<sup>1</sup> получения 5-азаиндолов из ацилированных 2-(β-аминоэтил)пирролов по реакции Бишлера — Напиральского



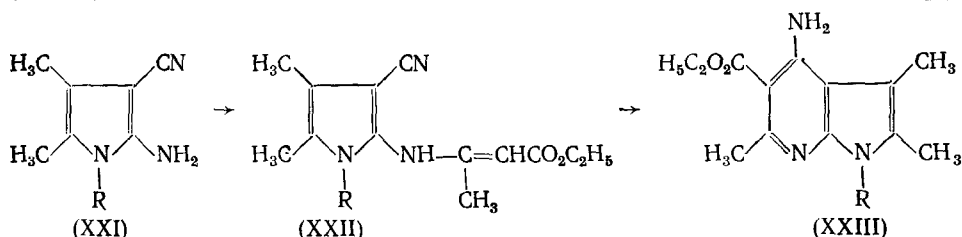
В 1973 г. было сообщено<sup>80</sup> о синтезе (с выходом 18—23%) 4-метил- и 6-метил-1-фенил-7-азаиндолов путем взаимодействия 1-фенил-2-аминопиррола с метилвинилкетонам и ацеталем ацетоуксусного альдегида в присутствии хлоридов цинка и железа.



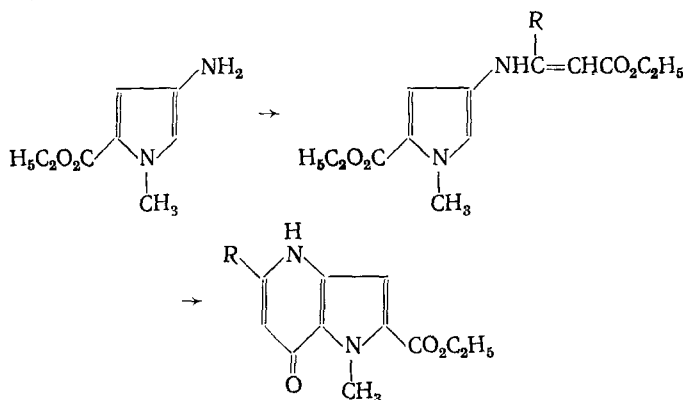
Применение в качестве исходных веществ цианаминопирролов и расширение круга используемых дикарбонильных соединений позволили получить разнообразные производные 7-азаиндола<sup>81, 82</sup>. Так, 1-алкил(или арил)-2-амино-4-цианпирролы (XIX) при циклоконденсации с 1,3-дикарбонильными соединениями и их ацеталами дают незамещенные или алкилзамещенные по пиридиновому ядру 1-алкил(или арил)-3-циан-7-азаиндолы (XX)<sup>81</sup>.



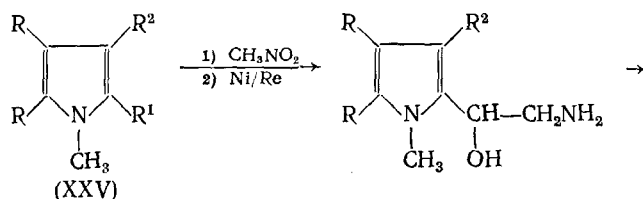
При взаимодействии 1,4,5-тризамещенных 3-циан-2-аминопирролов (XXI) ( $R$  — арил, циклогексил) с ацетоуксусным эфиром получены пропениламинопирролы (XXII), которые восстановительной циклизацией превращены в бифункциональные полизамещенные 7-азаиндолы (XXIII) <sup>82</sup>.



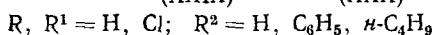
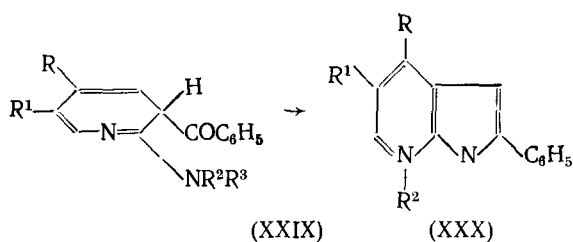
Имеется сообщение <sup>83</sup> об успешном использовании 2-этоксикарбонильного производного изомерного 4-аминопиррола в синтезах замещенных 4-азаиндолов. Реакция с  $\beta$ -диоксо соединениями в этом случае протекает также через пропениламинопирролы, циклизация которых позволяет получить 1-метил-2-этоксикарбонил-4-азаиндолы с заместителями в пиридиновом ядре.



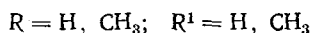
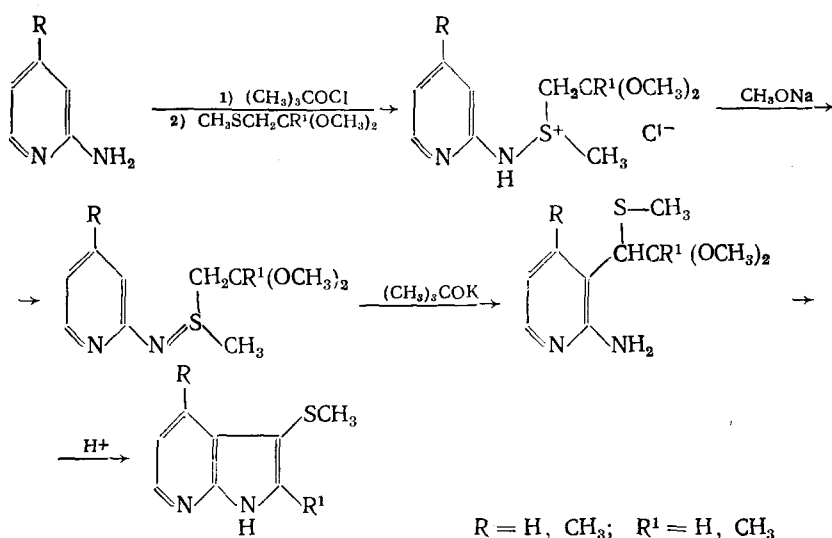
Представляется интересным способ получения 1-метил(или бензил)-4-хлор-5-азаиндола (XXIV,  $R = \text{H}$ ), и его 2,3-дихлорпроизводного (XXI,  $R = \text{Cl}$ ) на основе N-метил(или бензил)-2-формил-3-этоксикарбонилпиррола и его 4,5-дихлорзамещенного (XXV,  $R = \text{Cl}$ ,  $R^1 = \text{CHO}$ ,  $R^2 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) <sup>84, 85</sup> по схеме:



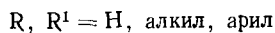
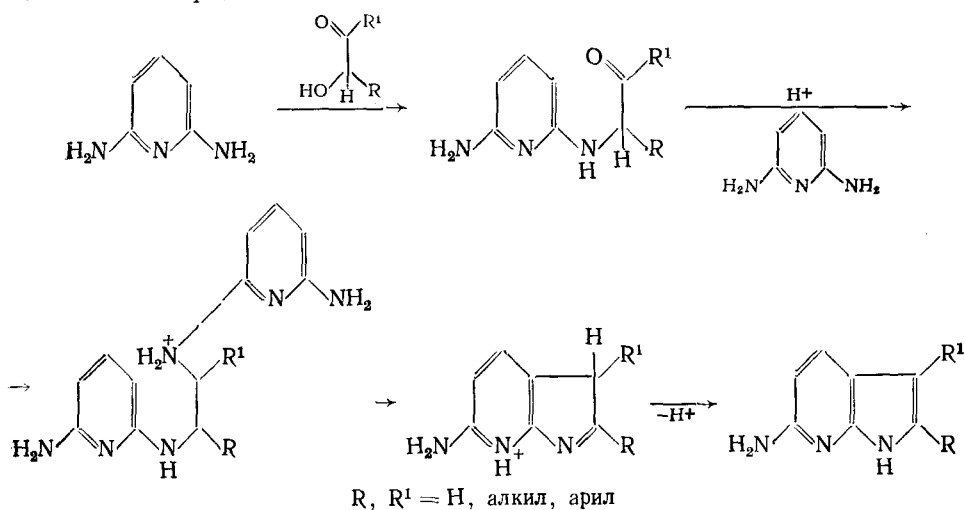




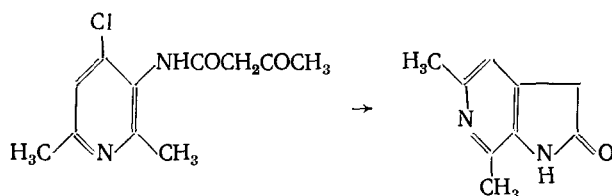
Имеются сообщения<sup>94, 95</sup> о синтезе 3-метилтио-7-азаиндолов на основе 2-аминопиридинов по схеме:



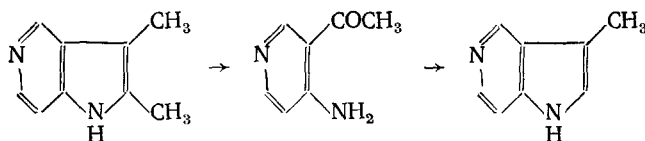
Успешным оказалось и применение<sup>96</sup> для синтеза 7-азаиндолов реакции Бишлера, заключающейся во взаимодействии  $\alpha$ -оксикетонов с 2,6-диаминопиридином.



Путем циклизации с амидом калия в жидком аммиаке 3-ацетоацетиламино-4-хлор-2,6-диметилпиридина получен 5,7-диметил-6-азаоксин-

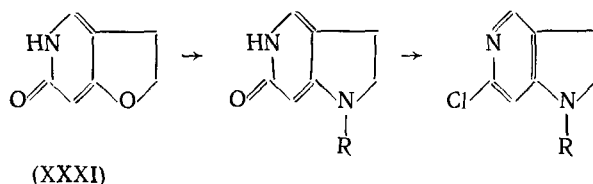
дол<sup>97</sup>.

Своеобразный метод, основанный на обработке 2,3-дизамещенных 5-азаиндолов или 6,7,8,9-тетрагидро-γ-карболинов перекисью водорода в уксусной кислоте, предложен<sup>98</sup> для получения 3-замещенных 5-азаиндолов. Процесс протекает с раскрытием пиррольного кольца и дальнейшей циклизацией образующих *o*-аминопиридилкетонов или *o*-аминопиридин-карбоновых кислот с метилидом диметилсульфония.

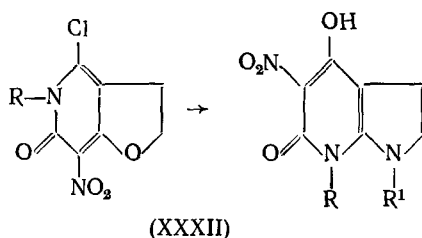


Аналогичное замыкание пиррольного цикла, по мнению авторов<sup>98</sup>, возможно и для 7-азаиндолов. Однако выходы на обеих стадиях процесса низкие, что лишает метод практической ценности.

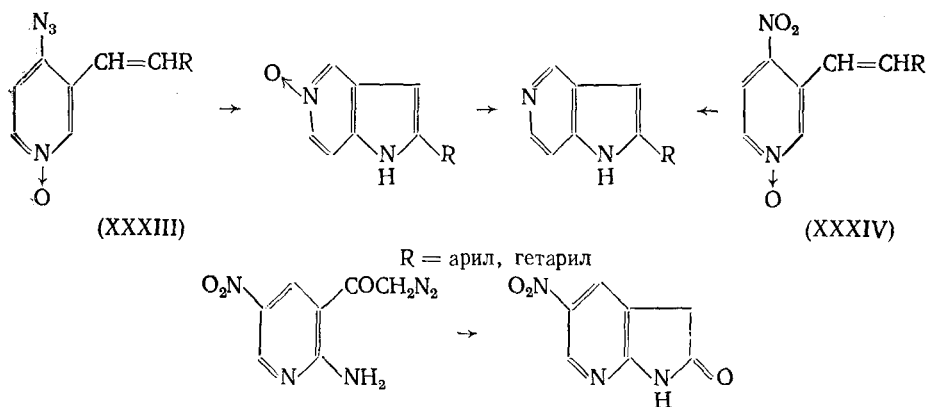
Удовлетворительные результаты получены при синтезе 1-фенил- и 1-бензил-5-азаиндолинов<sup>47, 70, 99, 100</sup> путем взаимодействия 6-оксо-2,3-дигидро-5-азабензофурана (XXXI) с первичными аминами.



Взаимодействие 4-хлор-6-оксо-7-нитро-2,3-дигидро-5-азабензофуранов (XXXII) с первичными и вторичными аминами протекает с замещением атомов хлора на остатки аминов и перереклизацией соединений в производные 7-азаиндолинов<sup>101</sup>.

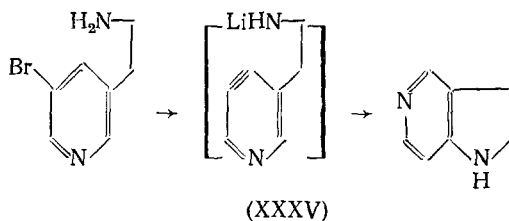


Описан<sup>44</sup> синтез азаиндолов на основе термического расщепления 1-оксида 4-азида-3-стирилпиридина (XXXIII) с последующим N-дезоксидированием образующегося 5-оксида 2-фенил-5-азаиндола, а также синтез 5-нитро-7-азаоксиндола путем термического разложения 2-амино-3-диазоацетил-5-нитропиридина<sup>102</sup>.



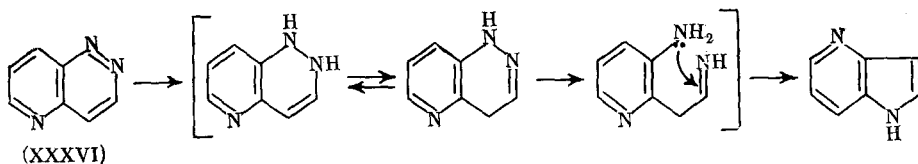
2-Замещенные 5-азаиндолы получены <sup>44</sup> путем восстановления N-окисей 4-нитро-3-стирилпиридинов (XXXIV).

Реакция 3-(2-аминоэтил)-5-бромпиридина с диэтиламидом лития приводит через гетарин (XXXV) к 5-азаиндолину <sup>103</sup> с выходом 56%.



Отметим, что указанная реакция является первым примером внутримолекулярного присоединения основания в ряду гетаринов.

Оригинальный синтез незамещенного 4-азаиндола осуществлен на основе восстановления 5-азаиннолина (XXXVI) <sup>104</sup> по схеме:



### III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЗАИНДОЛОВ

#### 1. Константы ионизации, электронное строение азаиндолов и их протонированных форм.

##### Изучение оснований азаиндолов и их катионов спектральными методами

Свойства азаиндолов, как отмечалось ранее <sup>1,2</sup>, определяются участием в их конденсированной бициклической системе двух N-гетероароматических циклов с противоположным смещением  $\pi$ -электронной плотности внутри каждого цикла:  $\pi$ -электрононедостаточного — пиридина и  $\pi$ -электроноизбыточного — пиррола. За последнее десятилетие был выполнен ряд теоретических и экспериментальных работ по исследованию взаимодействия  $\pi$ -электронных систем такого типа. Изучение констант ионизации большой группы производных 4- и 5-азаиндолов с привлечением корреляционных методов позволило обобщить закономерности

передачи влияния заместителей и вычислить трансмиссионные факторы изомерных 4-, 5-, 7-азаиндолов и 5-, 7-азаиндолинов<sup>105</sup>.

Для оценки способности изомерных азаиндолов к реакциям электрофильного замещения изучена кинетика дейтерообмена у 4-, 5- и 7-азаиндолов<sup>106</sup>. Определены<sup>107</sup> пенетрационные интегралы для изомерных азаиндолов и индола по методу Паризера—Парра, причем вычисленные энергии для  $\pi$ — $\pi^*$ -перехода показали хорошую сходимость с экспериментальными данными.

Рассчитаны молекулы изомерных азаиндолов и индола по методам Хюккеля и Паризера—Парра—Попла, рассмотрен характер взаимного влияния пяти- и шестичленных циклов в рамках  $\pi$ -электронного приближения, рассчитаны энергии низших возбужденных состояний по методу ограниченного взаимодействия конфигураций<sup>108, 109</sup>. Полученные результаты свидетельствуют об относительно большом  $\pi$ -электронном заряде на С(3) для всех азаиндолов и для индола. Распределение  $\pi$ -электронной плотности в группе атомов С(1)—С(2)—С(3) мало меняется при переходе от молекулы к молекуле, т. е. поворот пиридинового кольца мало сказывается на электронной структуре 5-членного цикла.  $\pi$ -Электронные заряды в 6-членном цикле как бы поворачиваются при изменении положения пиридинового атома азота, не претерпевая при этом существенных искажений<sup>109</sup>.

Расчет молекул катионов изомерных азаиндолов свидетельствует об относительно высоком заряде на атоме С(3), что позволяет протонированным формам азаиндолов вступать в реакции по электрофильному механизму. Экранирование положительного заряда катиона за счет сольватации способно облегчить такую возможность<sup>110</sup>. Найдено, что сродство к электрону возрастает в ряду индол < 5- < 6- < 7- < 4-азаиндолы; потенциалы ионизации увеличиваются в ряду индол < 5- < 7- < 6- < 4-азаиндолы<sup>109</sup>.

В то же время экспериментально полученные значения основности азаиндолов не коррелируют ни с величиной заряда на атоме азота шестичленного цикла, ни с аналогичной величиной для протонированных молекул. Расхождение экспериментальных данных с теоретическими авторы<sup>110</sup> связывают с особенностями строения  $\sigma$ -скелета азаиндолов, за счет которых на основность азаиндолов может влиять относительно положительно заряженный атом азота пиррольного цикла.

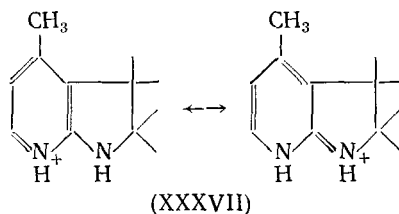
В<sup>111, 112</sup> предприняты попытки экспериментально оценить электронное распределение в 7-азаиндольной системе. Оценка производилась с учетом измеренных химических сдвигов (с коррекцией на экранирующее влияние кольца), магнитной анизотропии соседних атомов и электрического поля свободной электронной пары диполя гетероатома. Однако и в этом случае получено не очень хорошее совпадение экспериментальных и расчетных данных. В частности, положительный заряд углеродных атомов колец оказался больше рассчитанного, в связи с чем эксперимент выявил избыточный отрицательный заряд на гетероатомах и мостиковых углеродных атомах. Авторы<sup>111, 112</sup> не исключают, что получение противоречивых данных связано с недостаточным учетом взаимного влияния пяти- и шестичленных циклов в конденсированных азаиндольных системах.

Метод ПМР был привлечен для изучения протонирования 5-азаиндолов и 5-азаиндолинов в средах с различной диэлектрической постоянной<sup>11-13</sup>. Показано, что строение монокатионов 5-азаиндола, 5-азаиндолина и их 1-замещенных производных указывает на значительный вклад хиноидных структур с переносом положительного заряда на атом азота пиррольного или пирролинового фрагмента.

На основании зависимости химических сдвигов сигналов протонов 1-замещенных 5-азаиндолов и 5-азаиндолинов от концентрации трифторуксусной кислоты в хлористом метиле, ацетонитриле и дейтероацетоне в <sup>11,12</sup> предложен механизм протонирования, заключающийся в том, что перенос протона от донора к акцептору в малополярных средах происходит через образование водородно-связанного молекулярного комплекса основания с кислотой, за которым следует переход к ионной паре и диссоциированным ионам.

На модели системы амин — кислота, аминным компонентом которой явился 4-метил-7-азаиндолин, определено <sup>113</sup> относительное положение равновесия реакций переноса протона по водородной связи и диссоциации Н-комплексов с образованием сольватированных ионов в зависимости от концентрации кислот. В системе амин — трифторуксусная кислота вблизи эквимолярного соотношения реагентов протолитическое равновесие полностью смещено в сторону Н-комплексов типа ионной пары. При взаимодействии с уксусной кислотой в тех же условиях наблюдается равновесие молекулярный комплекс  $\rightleftharpoons$  ионная пара. Определены энтальпия и энтропия реакции переноса протона.

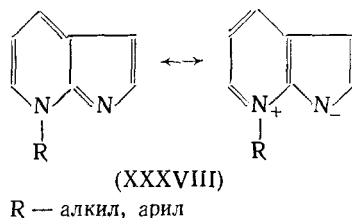
В нейтральной молекуле наибольшую чувствительность к эффектам среды и к образованию водородных связей проявляет протон в  $\alpha$ -положении к атому азота пиридинового кольца Н(6). При переходе от нейтральной молекулы к катиону изменения параметров спектра ПМР, в частности, смещение сигнала Н(6) в сильное поле, отвечают присоединению протона к пиридиновому азоту с образованием сопряженного иона амидиниевого типа (XXXVII) <sup>113</sup>.



Подробное изучение <sup>114</sup> спектров ПМР 5-азаиндола, его 1- и 3-метилпроизводных показало, что имеет место взаимодействие протонов в положениях 3 и 7, тогда как взаимодействия Н(1)—Н(3)—Н(2)—Н(6), Н(4)—Н(6) не были обнаружены ни в одном спектре.

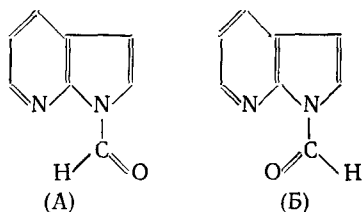
В результате масс-спектрального исследования 7-азаиндола и большого ряда его производных установлено <sup>115</sup>, что при фрагментации под действием электронного удара общими интермедиатами для многих соединений являются нафтиридины и пиридо[2,3-d]пиримидины.

С помощью абсорбционной спектроскопии в <sup>116</sup> установили строение и оценили вклад каждой из резонансных структур ангидросолей ряда (XXXVIII), меняющийся в зависимости от характера растворителя.





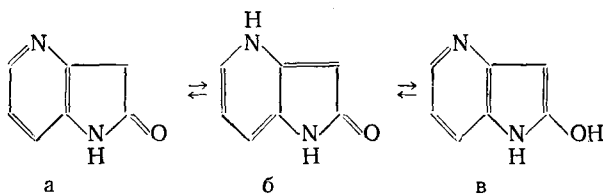
Для группы N-ацилиндолов методом ПМР изучено <sup>117</sup> вращение ацильных групп вокруг связи N—C; показано, что, в отличие от других N-ацилпроизводных, 1-формил-7-азаиндол существует преимущественно в форме А:



В работе <sup>118</sup> методом ТСХ исследована хроматографическая подвижность производных азаиндолов.

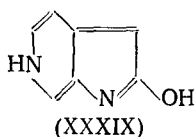
## 2. Вопросы таутомерии азаиндольных систем

Работы последних лет, касающиеся таутомерных превращений в ряду изомерных азаиндолов, рассматривают в основном проблемы лактам-лактимной таутомерии оксипроизводных. Установлено <sup>52, 54</sup>, что 4-азаоксиндол в кристаллическом состоянии существует в лактамной форме (а); в протонных растворителях методом УФ-спектроскопии удалось обнаружить все три таутомерные формы (а, б, в) <sup>54</sup>.



Изменение растворителя или введение в молекулу заместителей существенно влияет на положение таутомерного равновесия.

6-Азаоксиндол в диметилсульфоксиде и в кристаллическом состоянии существует в виде смеси соизмеримых количеств таутомерных лактамной и лактимной форм <sup>52, 56, 119</sup>, хотя не исключается возможность присутствия и формы (XXXIX).



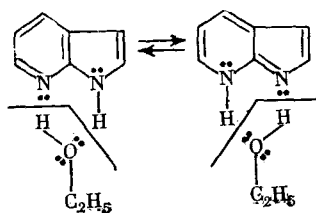
3-Этоксикарбонил-6-азаоксиндол в кристаллическом состоянии проявляется в виде смеси двух таутомерных форм, причем равновесие сильно сдвинуто в сторону лактама, в отличие от 3-этоксикарбонил-4-азаоксиндола, для которого в кристаллическом состоянии характерна лактимная форма <sup>52, 56</sup>.

Лактам-лактимная таутомерия 7-азаиндольных и 7-азаиндолиновых систем, содержащих оксо-группу в α-положении к пиридиновому атому азота, достаточно полно изучена ранее <sup>1</sup>. При этом было отмечено, что, в отличие от других аналогичных N-гетероароматических систем, полного смещения равновесия в сторону лактамов у 6-окси-7-азаиндолинов и 6-окси-7-азаиндолов не наблюдается. Это связано с индукционным влиянием атома азота пиррольного кольца на склонную к таутомерии α-окси-N-гетероароматическую систему. Переход от 7-азасоединений к

аналогичным 5-азапроизводным резко ослабляет индукционное влияние атома азота пятичленного цикла; это, в частности, определяет смещение лактам-лактимного таутомерного равновесия 6-окси-5-азаиндолинов<sup>120</sup> и 4-окси-5-азаиндолов<sup>84</sup> практически полностью в сторону лактамных форм. Лактамная таутомерная форма преобладает и у производных 1-метил-2-этоксикарбонил-7-окси-4-азаиндола, содержащих в положении 5 метильную или фенильную группы<sup>83</sup>.

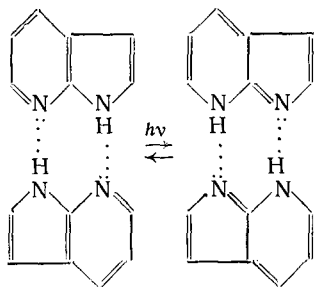
При изучении температурной зависимости и термодинамических характеристик лактам-лактимного таутомерного равновесия 1-замещенных 4-метил-6-окси-7-азаиндолов установлено<sup>121</sup>, что превращение лактима в лактам в большинстве изученных растворителей является процессом экзотермическим. При переходе к менее полярным растворителям экзотермичность падает, и в диоксане, где имеется значительное преобладание лактимной формы, процесс становится эндотермическим. Повышение температуры в более полярных растворителях способствует уменьшению содержания лактамных форм; в менее полярных растворителях наблюдается обратная картина.

При рассмотрении оптических, абсорбционных и люминесцентных спектров 7-азаиндола в этаноле обнаружена бипротонная фототаутомерия<sup>122</sup>. Влияние туннельного эффекта и перемещения возбужденного протона не могут объяснить изменений в люминесценции, но указывают, что возбужденное состояние молекулы является причиной легкой двусторонней миграции двух объединенных протонов.



Раствор 7-азаиндола в апротонных растворителях имеет два максимума флуоресценции, относительная интенсивность которых зависит от концентрации раствора, температуры, pH, длины волны и интенсивности облучения. Второй максимум, по-видимому, обусловлен таутомерной формой, образующейся в результате быстрого интрамолекулярного перемещения протонного дубля в возбужденном состоянии и представляющей собой дважды водородно-связанный димер<sup>122-128</sup>.

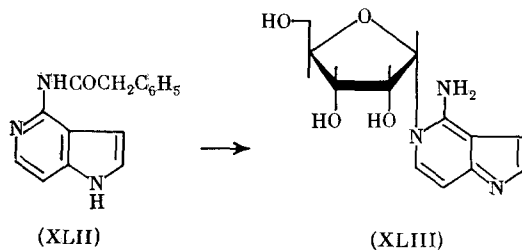
Исследование расщепления димера 7-азаиндола в 3-метилпентане путем изучения флуоресценции при 77 и 4,2 К позволило определить<sup>127</sup> барьер потенциальной энергии для межмолекулярной двойной прототропной реакции. Определено значение скорости дейтерообмена в возбужденной молекуле 7-азаиндола и скорости перемещения протона в возбужденной недеитерированной молекуле 7-азаиндола<sup>127</sup>.





1-Гликозидные производные 5-азаиндола получены гликозилированием хлорртутной соли 5-азаиндола ацетилованными бромсахарами<sup>141</sup>.

Прямое гликозилирование 4-бензамидо-5-азаиндола (XLII) 2,3,3-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом проходит по азоту пиридинового ядра, а дальнейшее дебензоилирование позволяет получить 5-β-*D*-рибофуранозил-4-амино-5-азаиндол (XLIII)<sup>87, 142</sup>.



## 2. Реакции электрофильного замещения в ряду изомерных азаиндолов и азаиндолинов

Влияние π-электроно-недостаточного пиридинового кольца определяет некоторые особенности в поведении азаиндольных молекул в условиях электрофильного замещения по сравнению с индолами<sup>1, 2</sup>. Исследованные ранее для 7-азаиндолов реакции Манниха, Вильсмейера, цианметилирования, галогенирования, нитрования в последнее десятилетие были распространены на 4-, 5- и 6-азаиндолы<sup>26, 62, 71, 133, 134, 143–148</sup>, где проявились те же закономерности, что и в ряду 7-азаиндолов. Интересно отметить, что 7-азаграмин был использован в качестве модели ингибитора окисления полимеров<sup>149</sup>. Новые литературные данные<sup>145</sup> опровергли сделанные ранее выводы<sup>1, 2, 150</sup> о неспособности 5-азаиндола к реакциям электрофильного замещения.

Количественное исследование сравнительной реакционной способности в процессах электрофильного замещения изомерных азаиндолов проведено на примере катализируемого кислотами дейтерообмена в положении 3<sup>106</sup>.

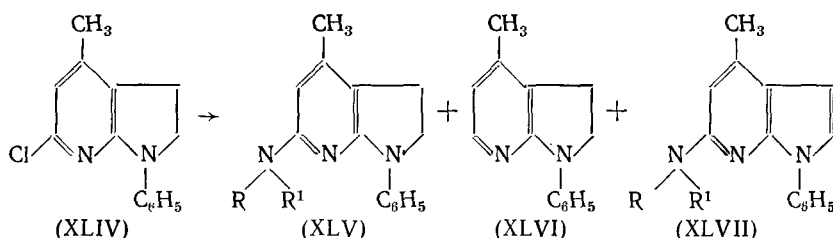
Реакции электрофильного замещения в ряду азаиндолинов изучали на примере 6-хлор-7-азаиндолинов<sup>151, 152</sup>, которые, в отличие от 7-азаиндолинов, не содержащих галогена в α-положении к пиридиновому азоту, легко бромруются, хлорируются и нитруются с образованием 5-замещенных 6-хлор-7-азаиндолинов. При отсутствии N-ацильной защиты в результате нитрования наряду с 5-нитро- получается также и 1-нитро-изомер.

## 3. Реакции нуклеофильного замещения в ряду изомерных азаиндолов и азаиндолинов

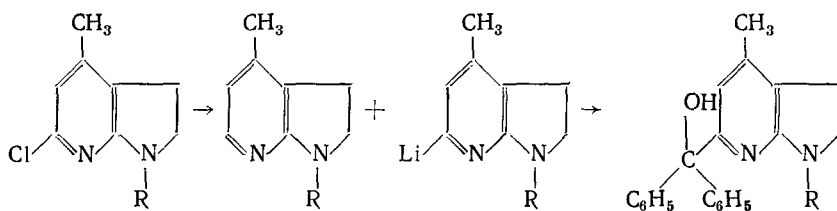
Реакции нуклеофильного замещения в азаиндольных и азаиндолиновых соединениях затруднены<sup>1, 2</sup>. Так, 4-метил-7-азаиндолин и его 1-фенилпроизводное не аминируются в условиях реакции Чичибабина<sup>153</sup>. В 1-фенил-5-азаиндоле под действием амида натрия пиррольный цикл раскрывается, и образуется 3-винил-4-фениламинопиридин. Не удалось аминировать по Чичибабину и 4-азаиндол<sup>153</sup>. Полученные результаты можно объяснить увеличенной по сравнению с пиридином электронной плотностью в пиридиновом ядре азаиндолов.

Замещение атома хлора в положении 6 на водород у производных 7-азаиндолина<sup>63, 66, 71</sup>, 5-азаиндолина<sup>67, 70</sup>, а также атома хлора в положении 4 у 5-азаиндола<sup>87</sup> проходит гладко в присутствии палладиевого катализатора. Нуклеофильное замещение хлора на алкоксигруппы<sup>87</sup> с алкоголями щелочных металлов требует жестких условий. Еще более жесткие условия необходимы для замещения атомов хлора в пиридиновой части молекулы 5- и 7-азаиндолов такими нуклеофильными агентами, как первичные или вторичные амины<sup>84, 85, 87, 154—158</sup>. Кинетическое изучение нуклеофильного замещения хлора в 1-метил-4-хлор-5-азаиндоле на остаток пиперидина выявило автокаталитический эффект<sup>156</sup>.

При реакции первичных и вторичных аминов с 1-фенил-4-метил-6-хлор-7-азаиндолином (XLIV), проходящей в жестких условиях, наряду с нормальным процессом нуклеофильного замещения наблюдается восстановление не вошедшего еще в реакцию соединения (XLIV) образующимся N-замещенным 1-фенил-4-метил-6-амино-7-азаиндолином (XLV) до 1-фенил-4-метил-7-азаиндолина (XLVI) с одновременным окислением (XLV) до N-замещенного 1-фенил-4-метил-6-амино-7-азаиндола (XLVII)<sup>154, 155</sup>.



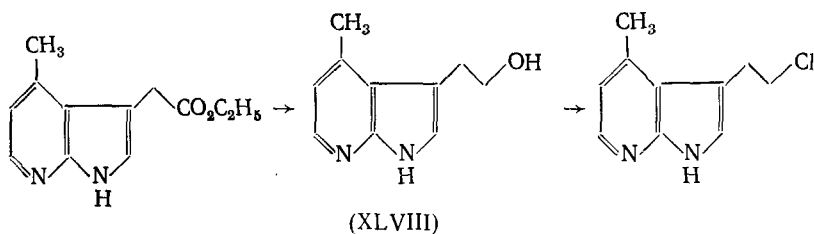
При взаимодействии 6-хлор-7-азаиндолинов с литийнафталином при  $-35 \div -40^\circ$  в тетрагидрофуране с последующей обработкой бензофеноном получены замещенные (7-азаиндолин-6-ил)дифенилкарбинолы наряду с 6-незамещенными 7-азаиндолинами<sup>159</sup>.



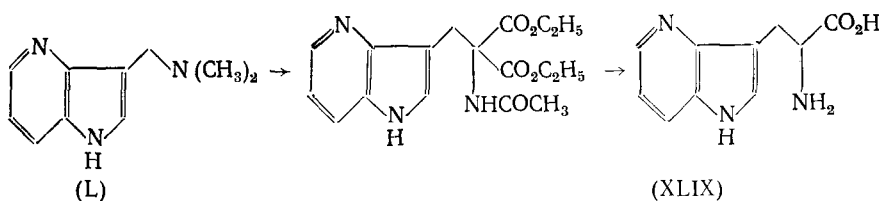
#### 4. Превращения азаиндольных соединений, связанные с реакциями в углеродной боковой цепи

Особенности распределения электронной плотности в азаиндольных системах не мешают осуществлению ряда классических превращений по их боковым цепям. Так, 1-фенил-3-формил-7-азаиндол восстановлен до спирта, гидроксильная группа которого легко ацетируется, а также замещается на хлор; последний в свою очередь может быть замещен на различные ацилоксигруппы<sup>146</sup>.

Восстановлением этилового эфира 4-метил-7-азаиндолил-3-уксусной кислоты синтезирован спирт (XLVIII), гидроксильная группа которого также легко замещается на хлор; полученное соединение достаточно легко ацетируется по пиррольному азоту<sup>160</sup>.



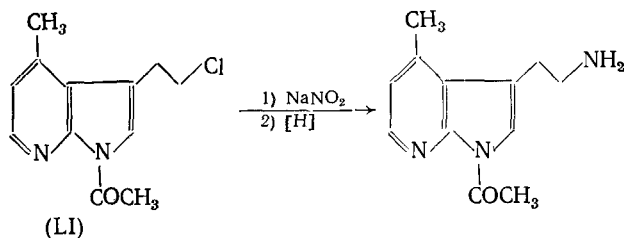
В последнее десятилетие значительный интерес проявлен к азаиндолам, содержащим азот в боковой цепи<sup>39, 41, 42, 144, 147</sup>. 4-Азатриптами́н получен восстановлением амида 4-азаиндолил-3-уксусной кислоты, а 4-азатриптофан (XLIX)<sup>161</sup> — взаимодействием 4-азаграмина (L) с ацетаминомалоновым эфиром с последующим омылением и частичным декарбоксилированием



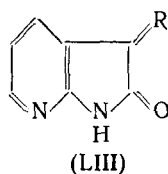
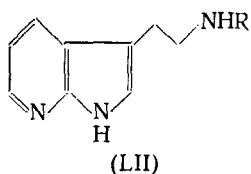
Дальнейшее развитие<sup>71, 143, 147, 162</sup> получил метод синтеза 3-аминоалкил-7-азаиндолов<sup>1, 2</sup>, заключающийся в конденсации 3-формил-7-азаиндолов с нитроалканами и последующем восстановлении интермедиатов. Этим методом, в частности, синтезированы 7-азатриптами́ны, замещенные по пиррольному атому азота алифатическими или жирноароматическими остатками<sup>71</sup>; 3-аминометильные производные 7-азаиндола получены восстановлением оксимонов соответствующих 3-альдегидов<sup>143, 147</sup>.

Показано, что оксим 6-хлор-4-метил-3-формил-7-азаиндола в кристаллическом состоянии представлен смесью *син*- и *анти*-изомеров<sup>163</sup>, тогда как кристаллический оксим 3-формилиндола существует в виде *анти*-изомера.

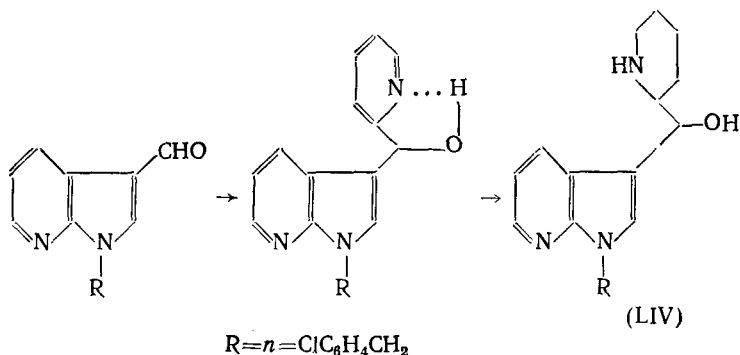
Изучен синтез 1-ацетил-4-метил-7-азатриптами́на из 1-ацетил-4-метил-3-(β-хлорэтил)-7-азаиндола (LI), основанный на замещении атома хлора в боковой цепи на нитрогруппу с последующим восстановлением<sup>160</sup>. При взаимодействии (LI) с аммиаком, *бис*-(диметоксисилил)амидом калия, фталимидом калия (с последующим снятием фталимидной защиты) происходит отщепление N-ацетильной группы).



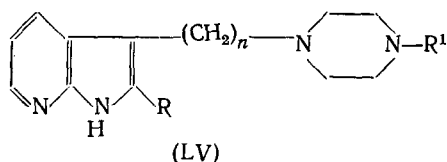
На основе 7-азатриптами́на синтезированы его замещенные по аминогруппе производные (LII)<sup>164</sup>. Взаимодействием 7-азаоксиндола с нитрокетонами получены оксимы (LIII),  $R = CCH_3CH=NOH$ ,  $C_6H_5CH=NOH$ , восстановленные до 2-(7-азаоксиндолил-3)пропиламинов (LIII),  $R = CCH_3CH_2NH_2$ <sup>164</sup>.



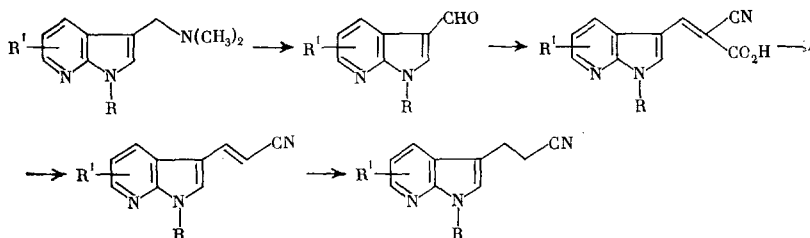
1-(*n*-Хлорбензил)-7-азаиндолил-3- $\alpha$ -пиперидилкарбинол (LIV) синтезирован в <sup>133, 134</sup> путем взаимодействия 3-формил-7-азаиндола с 2-пиридилитием и селективного восстановления образующегося продукта до смеси диастереоизомеров.



Большая группа соединений типа (LV), R = H, CH<sub>3</sub>;  $n = 1-3$ ; R<sup>1</sup>-алкил, арил, гетарил, синтезирована из 7-азаиндолил-3-алкилкарбоновых кислот через соответствующие пиперазиды с восстановлением амидной группы алюмогидридом лития <sup>148, 165</sup>.

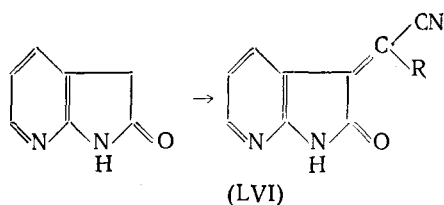


3-Цианэтильные производные 7-азаиндолов получены на основе 7-азаграминов, которые в условиях реакции Даффа (с уротропином в водном растворе уксусной кислоты) превращались в 3-формил-7-азаиндолы и далее подвергались конденсации с циануксусной кислотой. Последующее декарбоксилирование вещества и каталитическое восстановление двойной связи приводит к целевым продуктам <sup>131</sup>.

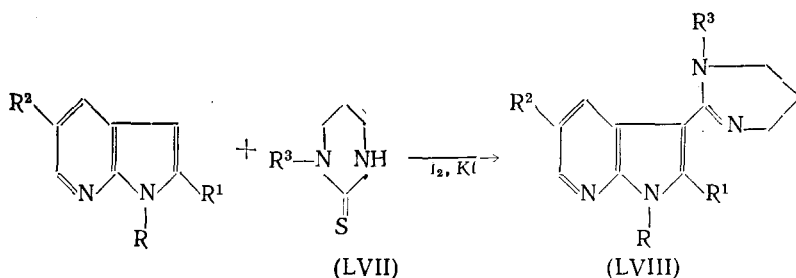


На основе 3-цианэтил-7-азаиндолов синтезированы 3-[ $\beta$ -(2-имидазолил-2)этил]-7-азаиндолы <sup>131</sup>.

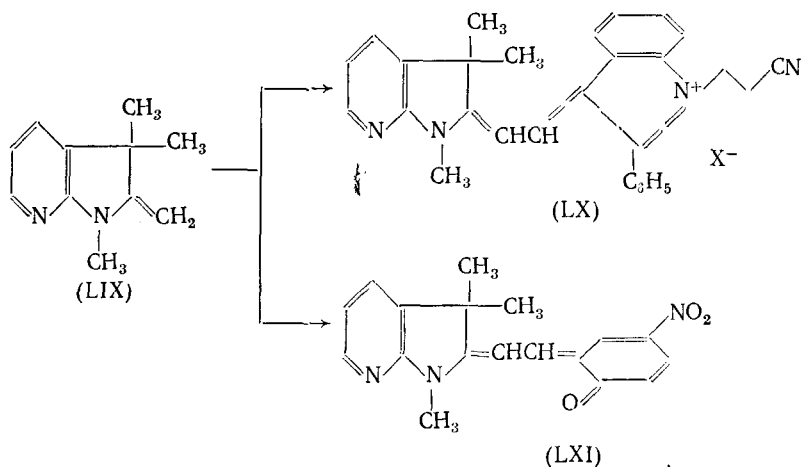
7-Азаоксиндол, реагируя с соединениями типа RCOCN, R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, превращается в ацетонитрилы (LVI) <sup>164</sup>.



При конденсации 7-азаиндолов с тетрагидропиримидинтионом (LVII) в присутствии иода получены соединения (LVIII), содержащие в положении 3 7-азаиндолов остатки тетрагидропиримидинов <sup>166, 167</sup>.



Взаимодействие 2,3-дигидро-1,3,3-триметил-2-метилден-7-азаиндола (LIX) с 1-(2-цианэтил)-2-фенил-3-формилиндолом приводит к цианину (LX,  $X = n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$  или  $\text{ClO}_4^-$ ) <sup>168</sup>, а реакция (LIX) с нитросалициловым альдегидом дает возможность получить (LXI) <sup>169</sup>.

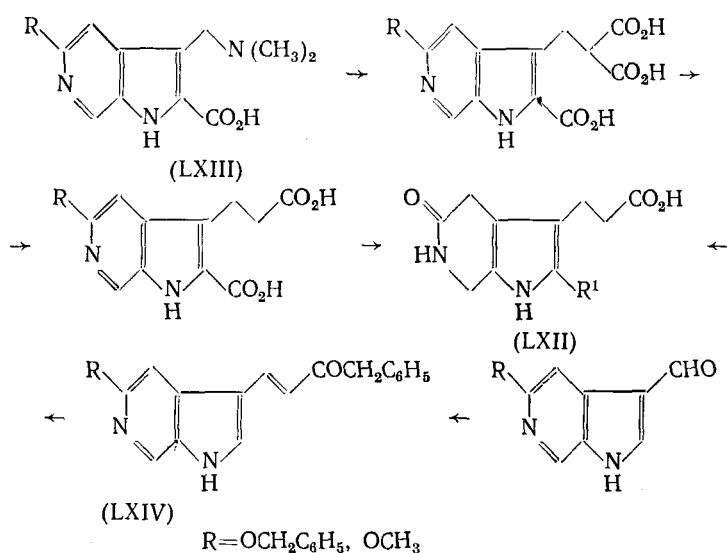


Соединения такого типа представляют практический интерес — в качестве фотосенсибилизаторов в цветной фотографии <sup>168-173</sup>.

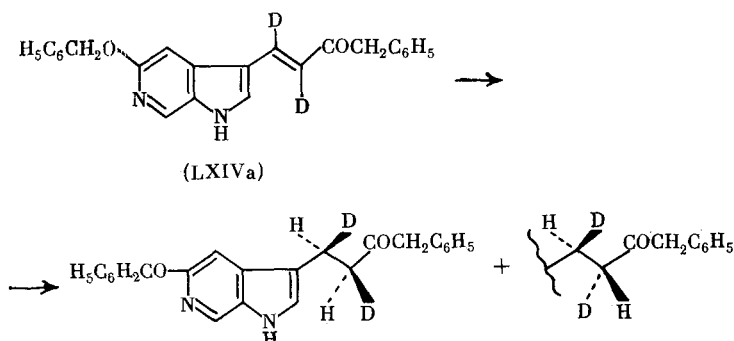
Ряд соединений синтезирован на основе 3-формил-6-азаиндола <sup>169</sup>, в частности его оксим, а также 3-циан-, 3-метил-, 3-аминометил-, 3-диметиламинометильные 6-азаиндолы.

Осуществлен синтез лактамов порфибилиноген-2-карбоновых кислот (LXII),  $R^1 = \text{CO}_2\text{H}$ , через основания Манниха (LXIII) <sup>17, 18</sup>, введенные в малоновый синтез и далее подвергнутые известным превращениям по схеме:



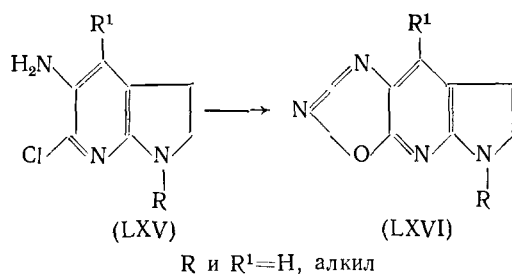


Дейтерированный продукт (LXIV a) при восстановлении над палладиевым катализатором образует рацемат<sup>19</sup>. Разделение оптических антиподов и использование их в дальнейшем синтезе позволило получать оптически активные лактамы порфобилиногенов.

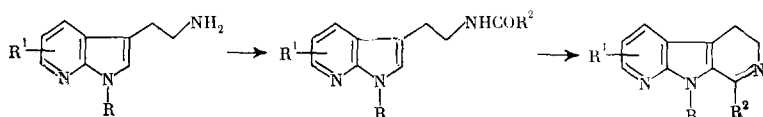


## 5. Построение конденсированных гетероциклических систем на основе производных 7-азаиндола

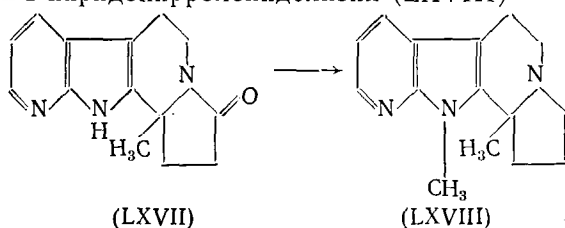
Производные 7-азаиндола в последние годы успешно использовались для построения новых, более сложных конденсированных систем. Так, путем диазотирования 5-амино-6-хлор-7-азаиндолина (LXV) осуществлено замыкание 1,2,3-оксадиазольного цикла с образованием системы 1,2,3-оксадиазоло[4,5-g]7-азаиндолина (LXVI)<sup>151, 174, 175</sup>.



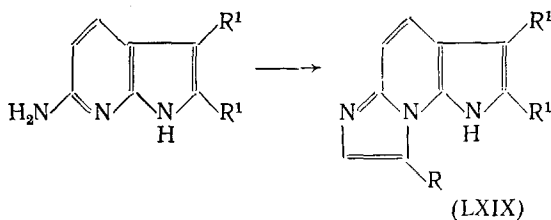
Применение в случае 7-азатриптаминов реакций Бишлера — Напиральского и Пикте — Шпенглера позволило осуществить синтез производных новой трициклической системы 12-аза- $\beta$ -карболина <sup>176</sup>.



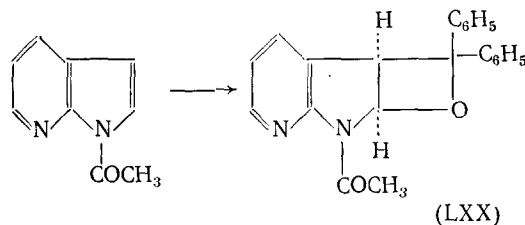
При циклизации 7-азатриптамина с левулиновой кислотой получен лактам (LXVII), который восстановлением и последующим метилированием превращен в пиридопирролоиндолизин (LXVIII) <sup>177, 178</sup>.



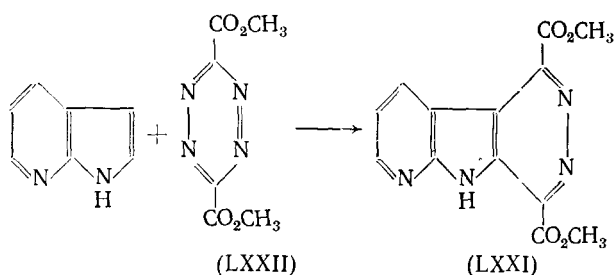
Производные 1H-имидазо[1,2-a]пиридо 3,2-е пиррола (LXIX) получены конденсацией 6-амино-7-азаиндолов с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями <sup>179</sup>.



В отличие от фуранов и 2,3-диметилтиофенов, которые с бензофеноном при облучении образуют конденсированные оксетаны, незамещенный 7-азаиндол, пиррол и имидазол в этих условиях с бензофеноном не реагируют <sup>180</sup>. Авторы <sup>180</sup> объяснили это гасящим действием на возбужденный кетон свободной электронной пары пиррольного атома азота. Действительно, при облучении смеси 1-ацетил-7-азаиндола и бензофенона наблюдается циклоприсоединение по двойной связи 7-азаиндола и образование оксетано-7-азаиндолина (LXX) с выходом 4%.



Конденсированные пиридазиноазаиндолы (LXXI) получены в результате циклоприсоединения (по типу реакции Дильса — Альдера) тетрамина (LXXII) к незамещенному 7-азаиндолу, выступающему в качестве диенофила с последующим элиминированием молекулы азота <sup>181</sup>.



## V. О БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗАИНДОЛОВ

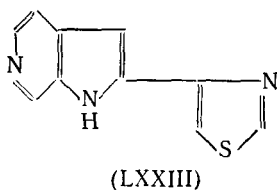
Круг исследований биологической активности производных азаиндолов за последние годы существенно расширился, хотя по-прежнему основные сведения касаются 7-азаиндолов.

В патентной литературе сообщается о высокой и различной по характеру биологической активности разнообразных производных азаиндолов. Установлено <sup>182</sup>, что 2,3-диметил-5-азаиндол и его 1-глюкопиранозид в опытах *in vivo* подавляют рост клеток опухоли саркомы-37 на 60—67%, обладая при этом малой токсичностью. 1-фенил-4-метил-7-азатриптофан в опытах на морских ежах проявил цитотоксическую активность <sup>183</sup>.

Значительный психотропный и сердечно-сосудистый эффект показали (7-азаиндолил-3)алкиллиперазины <sup>148, 165</sup>. Антидепрессивные свойства обнаружены у ряда производных азаиндолов и их аналогов <sup>132, 184, 185</sup>; наиболее активным оказался 7-метил-7-азаиндол <sup>132</sup>, блокирующий в опытах на мышах некоторые эффекты резерпина. Триптаминоподобные свойства найдены у 1-фенил-3-аминометил-4-метил-7-азаиндола <sup>147, 186</sup>; 1-фенил-4-метил-3-оксиметил-7-азаиндол у разных видов животных при введении внутрь и парентерально вызывает состояние, напоминающее наркоз <sup>146</sup>.

Ряд производных 7-азаиндола, особенно 7-азаиндолил-3-ацетоксим, характеризуются гипотензивным действием <sup>166, 167, 187, 188</sup>. Имеются также сообщения о сосудосуживающей активности имидазолинилалкил-7-азаиндолов <sup>131</sup>, о противовоспалительном действии 4-аминофенил-5-азаиндолов <sup>86, 157</sup>, гонадотропном эффекте 7-азатриптофана <sup>189</sup>, антисеротониновом действии 1-фенил-4-метил-7-азатриптамина <sup>190, 191</sup> и др.

Химиотерапевтические исследования на лабораторных животных выявили активность 4-, 5-, 6- и 7-азааналогов тиабендазола, например (LXXIII), а также 2-фенил-5- и 6-азаиндолов против трихостронгилов <sup>44</sup>.



Показано, что 7-азатриптофан не проявляет существенного ингибирующего действия на развитие *Heterodera trifolii* <sup>192</sup>, а 7-азаиндол в значительной мере подавляет образование галлов *Meloidogyne javanica* <sup>193</sup> и ингибирует стимулирующее действие индолил-2-карбоновой кислоты на размножение *Aphelenchoides ritzema-bozi* <sup>194</sup>.

Один из диастереоизомеров (1-*n*-хлорбензил-7-азаиндолил-3)пиперидил-2-карбинола оказался эффективным антималярийным средством<sup>133, 134</sup>. При изучении противогрибкового действия каменноугольной смолы в качестве активных компонентов выделены 2-изопропил- и 2-изобутил-7-азаиндолы<sup>195</sup>. 7-Азаиндол и его конденсированные системы обнаружены в табачном дыме и табаке<sup>196</sup>. Антимикробные свойства 2-алкил- и 2-алкенил-7-азаиндолов явились причиной включения этих соединений в состав кожных косметических средств<sup>197</sup>.

Большое количество исследований посвящено участию 7-азааналогов триптофана и его метаболитов в биохимических процессах клетки<sup>198–216</sup>. Появились сообщения о бактериологическом синтезе<sup>217–219</sup> L-7-азатриптофана целым рядом штаммов бактерий и грибов из 7-азаиндола. Подтверждено<sup>220</sup> сходство биологического действия 7-азаиндолил-3-уксусной кислоты и индолил-3-уксусной кислоты (гетероауксина). Выполнен ряд исследований, касающихся взаимоотношений 7-азатриптофана с растительными объектами<sup>221–225</sup>.

За время подготовки настоящего обзора к печати в литературе появились новые сведения о синтезах изомерных азаиндолов: замещенные 4-азаиндолы были получены на основе изооксазолилпиррола<sup>226</sup> и енами-нонитрилов<sup>227</sup>, производные 5-азаиндола (типа 3,7-дидезааксантина) — из эфиров 2,3-пирролдикарбоновых кислот<sup>228</sup>, 2,3-дизамещенные 6-азаиндолы синтезированы восстановлением (3-нитропиридил-4)дикарбонильных соединений<sup>229</sup>. Появился цикл работ<sup>230–236</sup>, проливающих свет на зарегистрированное при азаиндолизации «аномальное» течение реакции Фишера, связанное с гомолитическим разрывом связи N—N в гидразонах.

Физико-химические исследования, выполненные в ряду азаиндолов, касались изучения спектральных характеристик этого класса веществ<sup>237–239</sup>, фототаутомерии 7-азаиндола и его производных<sup>240–242</sup>, кинетики дейтерообмена<sup>243</sup> и реакции нитрования изомерных азаиндолов<sup>244</sup> и др.<sup>245</sup>. Сделан расчет  $\pi$ - и  $\sigma$ -электронной плотности на углеродных атомах изомерных азаиндолов, на основании чего оценена их способность к реакциям электрофильного замещения<sup>246</sup>.

Появились новые данные о поведении азаиндолов в условиях электрофильных<sup>247, 248</sup> и нуклеофильных<sup>249, 250</sup> атак, продолжены работы по получению N-гликозилированных азаиндолов<sup>251</sup>, получен 7-азаиндольный кобальтсодержащий комплекс<sup>252</sup>; ряд соединений, содержащих азаиндольные фрагменты, представил интерес для фотографии<sup>253–257</sup>.

Продолжается публикация работ по биохимической и химиотерапевтической активности производных азаиндолов<sup>228, 258–265</sup>. Некоторые производные 7-азаиндолы показали противоязвенное действие<sup>266</sup>, ингибировали секрецию желудочного сока, рост злокачественных новообразований<sup>267</sup>.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Н. Яхонтов, Успехи химии, 37, 1258 (1968).
2. R. E. Willette, Adv. Heterocycl. Chem., 9, 27 (1968).
3. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1972, 1576.
4. L. N. Yakhontov, M. F. Marshalkin, Tetrahedron Letters, 1973, 2807.
5. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Успехи химии, 42, 1593 (1973).
6. L. N. Yakhontov, D. M. Krasnokutskaya, E. M. Peresleni, Yu. N. Sheinker, M. V. Rubtsov, Tetrahedron, 22, 3233 (1966).
7. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, ДАН СССР, 172, 118 (1967).
8. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, Там же, 176, 613 (1967).

9. Е. М. Переслени, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Ю. Н. Шейнкер, Там же, 177, 592 (1967).
10. Е. М. Переслени, М. Я. Урицкая, В. А. Логинова, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов, Там же, 183, 1102 (1968).
11. Г. Г. Дворянцева, Т. Н. Ульянова, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1973, 767.
12. G. G. Dvoryantseva, T. N. Ul'anova, N. P. Kostyuchenko, Yu. N. Sheinker, E. I. Lapan, L. N. Yakhontov, Tetrahedron Letters, 1972, 2857.
13. Г. Г. Дворянцева, Т. Н. Ульянова, Ю. Н. Шейнкер, Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1976, 1072.
14. R. Suchadolsnik, Nucleoside Antibiotics, Wiley, N. Y., 1970, p. 300.
15. М. Н. Преображенская, Т. Д. Миникер, В. С. Мартынов, Л. Н. Яхонтов, Н. П. Костюченко, Д. М. Краснокутская, Ж. орг. химии, 10, 745 (1974).
16. М. Н. Преображенская, Т. Д. Миникер, В. С. Мартынов, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Там же, 10, 2449 (1974).
17. A. R. Battersby, D. A. Evans, K. H. Gibson, E. McDonald, L. Nixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, 1546.
18. A. Ian Scott, C. A. Townsend, K. Okada, M. Kajiwara, J. Am. Chem. Soc., 96, 8054 (1974).
19. A. R. Battersby, E. McDonald, H. K. W. Wurziger, K. J. James, Chem. Commun., 1975, 493.
20. Б. Робинсон, Успехи химии, 40, 1434 (1971).
21. Гетероциклические соединения, т. 1, ред. Р. Эльдерфилд, ИЛ, М., 1953, стр. 318.
22. A. H. Kelly, J. Parrick, Canad. J. Chem., 43, 296 (1965).
23. P. A. Crooks, B. Robinson, Chem. Ind., 1967, 547.
24. P. A. Crooks, B. Robinson, Canad. J. Chem., 47, 2061 (1969).
25. A. H. Kelly, J. Parrick, J. Chem. Soc., C1970, 303.
26. R. Herbert, D. G. Wibberley, Там же, C1969, 1505.
27. E. Bisagni, C. Ducrocq, A. Cuvier, Tetrahedron, 32, 1383 (1976).
28. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1972, 652.
29. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, Там же, 1972, 1638.
30. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, Б. В. Розынов, М. В. Рубцов, ДАН СССР, 178, 127 (1968).
31. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, Ж. орг. химии, 4, 1675 (1968).
32. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, Химия гетероцикл. соед., 1969, 1121.
33. Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, М. В. Рубцов, Там же, 1970, 186.
34. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, О. С. Анисимова, Там же, 1972, 508.
35. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1972, 1576.
36. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, Е. В. Пронина, Там же, 1972, 351.
37. Л. Н. Яхонтов, Н. Н. Суворов, В. Я. Кантеров, Н. Я. Подхалюзина, Е. В. Пронина, Н. Е. Старостенко, В. Н. Шилькова, Там же, 1972, 656.
38. Л. Н. Яхонтов, Н. Н. Суворов, В. Я. Кантеров, Н. Я. Подхалюзина, Н. Е. Старостенко, В. Н. Шилькова, Там же, 1972, 1146.
39. Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков, Е. В. Пронина, В. Г. Смирнова, ДАН СССР, 212, 389 (1973).
40. Р. Г. Глушков, Л. Н. Яхонтов, Е. В. Пронина, О. Ю. Магидсон, Химия гетероцикл. соед., 1969, 564.
41. И. И. Грандберг, Н. Г. Ярышев, Там же, 1972, 1070.
42. И. И. Грандберг, Н. Г. Ярышев, Там же, 1972, 1202.
43. R. R. Lorenz, B. F. Tullar, C. F. Koelsch, S. Archer, J. Org. Chem., 30, 2531 (1965).
44. M. H. Fisher, G. J. Schwartzkopf, D. R. Hoff, J. Med. Chem., 15, 1168 (1972).
45. Л. Н. Яхонтов, В. А. Азимов, Авт. свид. СССР № 253068 (1968); Бюлл. изобр., 1969, № 30, 30.
46. B. Frydman, S. J. Reil, J. Boned, H. Rapoport, J. Org. Chem., 33, 3762 (1968).
47. L. N. Yakhontov, V. A. Azimov, E. I. Lapan, Tetrahedron Letters, 1969, 1909.
48. Л. Н. Яхонтов, В. А. Азимов, ДАН СССР, 192, 583 (1970).
49. Е. М. Переслени, М. Я. Урицкая, В. А. Азимов, В. А. Логинова, Т. Ф. Власова, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1974, 389.
50. M. N. Fisher, A. R. Matzuk, J. Heterocycl. Chem., 6, 775 (1969).
51. B. Frydman, G. Buldain, J. C. Repetto, J. Org. Chem., 38, 1824 (1973).
52. B. A. J. Clark, M. M. S. El-Bakoush, J. Parrick, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, 1531.
53. R. W. Daisley, J. R. Hanbali, Synthetic Commun., 5, 53 (1975).
54. N. Finch, M. M. Robinson, M. P. Valerio, J. Org. Chem., 37, 51 (1972).
55. B. A. J. Clark, J. Parrick, P. J. West, A. H. Kelly, J. Chem. Soc., C1970, 498.
56. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, А. А. Прокопов, В. А. Логинова, Т. Ф. Власова, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1428.
57. А. А. Прокопов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1977, 1531.

58. А. А. Прокопов, Л. Ф. Линберг, Т. Ф. Власова, Ю. Н. Шейнкер, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1978, 492.
59. А. А. Прокопов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1977, 1135.
60. В. А. Азимов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1977, 1425.
61. А. А. Прокопов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1979, 86.
62. А. А. Прокопов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1978, 496.
63. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, М. В. Рубцов, Химия гетероцикл. соед., сб. 1 «Азотсодержащие гетероциклы», «Зинатне», Рига, 1967, стр. 455.
64. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, Т. Д. Первачева, Химия гетероц. соед., 1970, 1546.
65. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, Т. Д. Первачева, Там же, 1970, 1122.
66. Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1974, 650.
67. Л. Н. Яхонтов, Е. И. Лапан, М. В. Рубцов, Там же, 1969, 550.
68. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, Н. И. Корецкая, К. А. Чхиквадзе, О. Ю. Магидсон, М. В. Рубцов, Там же, 1969, 145.
69. Е. И. Лапан, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1972, 859.
70. Л. Н. Яхонтов, Е. И. Лапан, Там же, 1970, 27.
71. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, Там же, 1969, 1111.
72. Ю. И. Вайнштейн, И. Н. Палант, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Тр. ВНИИхим. реактивов и особо чистых хим. веществ, 30, 329 (1967).
73. Ю. И. Вайнштейн, И. Н. Палант, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Химия гетероцикл. соед., 1969, 1106.
74. И. Н. Палант, Ю. И. Вайнштейн, Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. М. Гольдин, Тр. ВНИИхим. реактивов и особо чистых хим. веществ, 35, 68 (1973).
75. И. Н. Палант, Ю. И. Вайнштейн, Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1973, 773.
76. И. Н. Палант, Д. М. Краснокутская, К. Ф. Турчин, О. С. Анисимова, Ю. И. Вайнштейн, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1975, 1277.
77. И. Н. Палант, Ю. И. Вайнштейн, Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Новости электрохимии гетероциклических соединений. Тезисы докл. VIII Всес. совещ. по электрохимии органических соединений, Рига, 1973, стр. 42.
78. В. А. Азимов, Д. М. Краснокутская, И. Н. Палант, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1979, 375.
79. Л. В. Эктова, Т. Д. Миникер, И. В. Ярцева, М. Н. Преображенская, Там же, 1977, 1083.
80. П. И. Абраменко, ЖВХО им. Менделеева, 18, 715 (1973).
81. A. Brodrick, D. G. Wibberley, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, 1910.
82. W. Zimmermann, K. Eger, H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 309, 597 (1976).
83. A. Z. Britten, W. G. Griffiths, Chem. Ind., 1973, 278.
84. Франц. пат. 2063918 (1971); С. А., 76, 126961 (1972).
85. E. Bisagni, J. Bourzat, J. Andre-Louisfert, Tetrahedron, 26, 2087 (1970).
86. Франц. пат. 2174746 (1973); С. А., 80, 82933 (1974).
87. C. Ducrocq, E. Bisagni, J. M. Lhoste, J. Mispelter, J. Defaye, Tetrahedron, 32, 773 (1976).
88. F. Floy, A. Deryckere, Helv. Chim. Acta, 53, 645 (1970).
89. S. W. Schneller, R. S. Hostmane, J. Heterocycl. Chem., 14, 1291 (1977).
90. В. Г. Граник, Н. Б. Марченко, Т. Ф. Власова, Р. Г. Глушков, Химия гетероцикл. соед., 1976, 1509.
91. В. Г. Граник, А. Б. Григорьев, М. К. Полиевктов, Там же, 1977, 1523.
92. В. А. Азимов, В. Г. Граник, Р. Г. Глушков, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1978, 355.
93. M. Ogata, H. Matsumoto, H. Kano, Tetrahedron, 25, 5217 (1969).
94. Пат. США 3901899 (1975); С. А., 83, 193079 (1975).
95. P. G. Gassma, Chin Ten Huang, J. Am. Chem. Soc., 95, 4453 (1973).
96. K. C. C. Bancroft, T. J. Ward, K. Brown, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, 1852.
97. T. Kato, T. Niitsuma, J. Pharm. Soc. Japan, 92, 1024 (1972); РЖХим, 1973, 7Ж312.
98. B. A. J. Clark, J. Parrick, Tetrahedron, 30, 475 (1974).
99. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, Е. И. Лапан, М. В. Рубцов, Химия гетероцикл. соед., 1968, 18.
100. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, В. А. Логинова, М. В. Рубцов, Там же, 1968, 456.
101. М. Я. Урицкая, В. А. Логинова, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1973, 1311.
102. A. La Manna, G. P. Bettinetti, V. Ghislandi, P. P. Righetti, Boll. chim. farm., 112, 22 (1973); РЖХим, 1973, 20186.
103. T. Kauffmann, H. Fisher, Chem. Ber., 106, 220 (1973).
104. В. Г. Карцев, П. Б. Терентьев, А. Н. Кост, М. Ф. Будыка, Химия гетероцикл. соед., 1975, 1431.
105. Л. Н. Яхонтов, М. А. Портнов, В. А. Азимов, Е. И. Лапан, Ж. орг. химии, 5, 956 (1969).
106. A. El-Anani, S. Clementi, A. R. Katrizky, L. Yakhontov, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1973, 1072.

107. G. Favini, A. Gamba, J. Chim. Phys., 64, 1443 (1967).
108. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, А. В. Туткевич, Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, 354.
109. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, Теор. эксп. химия, 3, 793 (1967).
110. Д. А. Бочвар, А. А. Багатурьянц, Там же, 5, 749 (1969).
111. P. J. Black, R. D. Brown, M. L. Heffernan, Austral. J. Chem., 20, 1305 (1967).
112. P. J. Black, R. D. Brown, M. L. Heffernan, Там же, 20, 1325 (1967).
113. Г. Г. Дворянцева, Т. Н. Ульянова, Ю. Н. Шейнкер, Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1976, 76.
114. P. G. Riley, B. Robinson, Canad. J. Chem., 47, 3257 (1969).
115. R. Herbert, D. G. Wiberley, J. Chem. Soc., B1970, 459.
116. J. P. Saxena, Indian J. Chem., 5, 73 (1967).
117. J. Elguero, C. Marzin, M. E. Peek, Org. Magn. Reson., 7, 445 (1975).
118. M. J. Toneby, J. Chromatogr., 97, 47 (1974); С. А., 82, 13354 (1975).
119. Л. Н. Яхонтов, М. Я. Урицкая, В. А. Логинова, Авт. свид. СССР № 461099 (1973); Бюлл. изобр., 1975, № 7, 54.
120. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, ДАН СССР, 176, 613 (1967).
121. Ю. Н. Шейнкер, Е. М. Переслени, И. С. Резникова, Н. П. Зосимова, Там же, 192, 1295 (1970).
122. C. A. Taylor, M. A. El-Bayoumi, M. Kasha, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., 63, 253 (1969).
123. V. I. Pechenaya, V. I. Danilov, Chem. Phys. Letters, 11, 539 (1971).
124. K. C. Ingham, M. Abu-Elgheit, M. A. El-Bayoumi, J. Am. Chem. Soc., 93, 5023 (1971).
125. K. C. Ingham, M. A. El-Bayoumi, Там же, 96, 1674 (1974).
126. R. F. Hoptmann, J. Phys. Chem., 78, 2341 (1974).
127. M. A. El-Bayoumi, P. Avouris, W. R. Ware, J. Chem. Phys., 62, 2499 (1975).
128. M. A. El-Bayoumi, J. Phys. Chem., 80, 2259 (1976).
129. L. Znojek, Acta Pol. Pharm., 24, 121 (1967); С. А., 68, 114458 (1968).
130. Пат. США 3960876 (1976); С. А., 85, 177390 (1976).
131. Англ. пат. 1141949 (1969); С. А., 70, 68338 (1969).
132. Пат. США 3777246 (1968); С. А., 68, 117131 (1968).
133. A. J. Verbiscar, U. S. Clearinghouse Fed. Sci. Tech. Inform., AD 1969, AD-697814; С. А., 72, 90338 (1970).
134. A. J. Verbiscar, J. Med. Chem., 15, 149 (1972).
135. Заявка ФРГ 2306001 (1973); С. А., 79, 126518 (1973).
136. B. A. J. Clark, J. Parrick, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1974, 2270.
137. R. J. Kline, L. F. Sytsma, D. R. Shackle, Inorg. Nucl. Chem., Letters, 7, 311 (1971).
138. R. W. Brookes, R. L. Martin, Austral. J. Chem., 28, 1363 (1975); С. А., 83, 70794 (1975).
139. R. W. Brookes, R. L. Martin, Inorg. Chem., 14, 528 (1975); С. А., 82, 118498 (1975).
140. C. Chavis, F. Dumont, G. Gosselin, J. L. Imbach, Carbohydr. Res., 46, 43 (1976).
141. А. Стеценко, И. П. Купчевская, Укр. хим. ж., 38, 503 (1972).
142. A. Ducruix, C. Riche, C. Pascard, Tetrahedron Letters, 1976, 51.
143. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Химия гетероцикл. соед., сб. 1 «Азотсодержащие гетероциклы», «Зинатне», Рига, 1967, стр. 450.
144. Л. Н. Яхонтов, В. А. Азимов, Химия гетероцикл. соед., 1970, 32.
145. Л. Н. Яхонтов, Е. И. Лалан, Там же, 1972, 1528.
146. М. Я. Урицкая, В. В. Васильева, С. С. Либерман, Л. Н. Яхонтов, Хим.-фарм. ж., 1973, № 11, 8.
147. Л. Н. Яхонтов, С. С. Либерман, Д. М. Краснокутская, М. Я. Урицкая, В. А. Азимов, М. С. Соколова, Л. Н. Герчиков, Там же, 1974, № 11, 5.
148. Пат. США 3362956 (1968); С. А., 69, 10467 (1969).
149. M. Schulz, H. Wegwart, K. Both, Plaste Kant., 21, 430 (1974); С. А., 81, 170340 (1974).
150. S. Okuda, M. Robison, J. Org. Chem., 24, 1008 (1959).
151. Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, в сб. Химия и фармакология индольных соединений, «Штиинца», Кишинев, 1975, стр. 64.
152. Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероцикл. соед., 1977, 380.
153. А. Ф. Пожарский, В. В. Кузьменко, В. А. Азимов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1973, 1232.
154. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, А. Н. Акалаев, ДАН СССР, 192, 118 (1970).
155. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, А. Н. Акалаев, И. Н. Палант, Ю. И. Вайнштейн, Химия гетероцикл. соед., 1971, 789.
156. J. D. Bourzat, E. Bisaghi, J. Heterocycl. Chem., 10, 511 (1973).

157. E. Bisagni, J. D. Bourzat, C. Labrid, P. Delort, A. Le-Ridant, *Chim. Therapic*, 8, 559 (1973); С. А., 81, 9617 (1974).
158. J. P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruet, J. D. Bourzat, J. Andre-Louisfert, E. Bisagni, Там же, 6, 427 (1971); С. А., 76, 126924 (1972).
159. Д. М. Краснокутская, А. С. Морковник, Б. А. Тертов, Л. Н. Яхонтов, *Химия гетероцикл. соед.*, 1977, 1527.
160. М. Я. Урицкая, В. А. Логинова, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1973, 1370.
161. В. А. Азимов, М. Я. Урицкая, Л. Н. Яхонтов, *Хим.-фарм. ж.*, 1968, № 11, 16.
162. B. Carnmalm, A. Mistorny, S. B. Ross, N. E. Stjernstrom, *Acta Pharm. Suec.*, 11, 196 (1974); С. А., 81, 37512 (1974).
163. Н. П. Костюченко, К. Г. Журнова, М. Н. Преображенская, Ю. Н. Шейнкер, Н. Н. Суворов, *Ж. орг. химии*, 8, 2422 (1972).
164. A. LaManna, C. Caramella, U. Conte, V. Ghislandi, G. P. Bettinetti, *Boll. Chim. Farm.*, 112, 12 (1973).
165. Пат. США 3511841 (1970); С. А., 73, 25523 (1970).
166. Южно-Афр. пат. 02787 (1975); С. А., 85, 21487 (1976).
167. Заявка ФРГ 2427207 (1975); С. А., 82, 156360 (1975).
168. Пат. США 3687675 (1972); С. А., 78, 73667 (1973).
169. Пат. США 3923524 (1975); С. А., 85, 64803 (1976).
170. Заявка ФРГ 2047383 (1971); С. А., 76, 20044 (1972).
171. Заявка ФРГ 2242761 (1973); С. А., 79, 47868 (1973).
172. Заявка ФРГ 2264552 (1974); С. А., 81, 19229 (1974).
173. Заявка ФРГ 2363216 (1974); С. А., 81, 113650 (1974).
174. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Авт. свид. СССР, № 453403; Бюлл. изобр., 1974, № 46, 55.
175. Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, *Химия гетероцикл. соед.*, 1977, 380.
176. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Там же, 1970, 1550.
177. Заявка ФРГ 2321520 (1973); С. А., 80, 47964 (1974).
178. Пат. США 3911130 (1975); С. А., 84, 59426 (1976).
179. K. C. C. Bancroft, T. J. Ward, K. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1977, 468.
180. T. Nacano, M. Santana, J. Heterocycl. Chem., 13, 585 (1976).
181. G. Seitz, Th. Kaempchen, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 309, 679 (1977); С. А., 86, 29734 (1977).
182. Л. Г. Бранцевич, Н. С. Мирошниченко, А. В. Стеценко, А. Т. Слабоспитская, В. В. Чекачова, *Микробиол. ж. (Киев)*, 37, 635 (1975).
183. G. A. Vuznikov, L. Rakic, T. M. Турпаев, L. N. Markova, *Exp. Cell Res.*, 86, 317 (1974).
184. М. Д. Машковский, А. И. Полежаева, Н. И. Андреева, Т. К. Трубицына, Б. А. Медведев, Л. Ф. Рощина, *Хим.-фарм. ж.*, 1978, № 2, 38.
185. М. Ф. Маршалкин, А. И. Полежаева, М. Д. Машковский, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1973, № 11, 11.
186. Л. Н. Яхонтов, С. С. Либерман, Д. М. Краснокутская, М. Я. Урицкая, В. А. Азимов, М. С. Соколова, Л. Н. Герчиков, Там же, 1974, № 11, 5.
187. M. R. Bell, J. O. Hoppe, H. E. Lape, D. Wood, A. Arnold, W. H. Selberis, *Experientia*, 23, 298 (1967).
188. H. E. Lape, J. O. Hoppe, M. R. Bell, D. Wood, W. H. Selberis, A. Arnold, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 171, 394 (1968); С. А., 68, 85975 (1968).
189. H. S. Pitkow, R. H. Davis, A. Frank, Ph. Ward, H. G. Hill, *Libr. compend.*, 3, 601 (1975); С. А., 84, 54802 (1976).
190. Г. А. Бузников, Л. Ракич, Т. М. Турпаев, *Ж. эвол. биохим. физиол.*, 8, 478 (1972).
191. Г. А. Бузников, Б. Н. Манухин, Л. Ракич, Т. М. Турпаев, А. А. Ароян, П. Р. Акопян, Н. Ф. Кучерова, Т. Р. Овсепян, Л. Н. Яхонтов, Там же, 12, 31 (1976).
192. B. Y. Endo, G. W. Schaeffer, *Phytopathology*, 57, 576 (1967).
193. J. Kochba, R. M. Samish, *J. Amer. Soc. Hort. Sci.*, 97, 178 (1972); С. А., 77, 84299 (1972).
194. J. M. Webster, *Nematologica*, 13, 256 (1967); С. А., 67, 63168 (1967).
195. K. Tsuji, *Yakugaku Zasshi*, 96, 479 (1976); С. А., 85, 99075 (1976).
196. I. Schmeltz, D. Hoffmann, *Chem. Rev.*, 77, 295 (1977).
197. Яп. пат. 75129751 (1975); С. А., 84, 79606 (1976).
198. R. D. Masteller, Ch. Yanofsky, *J. Bacteriol.*, 105, 268 (1971).
199. G. J. Mitchison, M. Wilcox, *Nature, New Biol.*, 246, 229 (1973).
200. M. Rabinovitz, A. Finkelman, R. L. Reagan, T. R. Breitman, *J. Bacteriol.*, 99, 336 (1969).
201. J. C. Kuhn, M. J. Pabst, R. L. Somerville, Там же, 112, 93 (1972); С. А., 78, 53213 (1973).
202. W. F. Prouty, A. L. Goldberg, *Nature, New Biol.*, 240, 147 (1972); С. А., 78, 69039 (1973).
203. S. Schlesinger, *J. Biol. Chem.*, 243, 3877 (1968); С. А., 69, 24801 (1969).



204. B. S. Sharma, R. U. Haque, J. Gen. Microbiol., 77, 221 (1973); C. A., 79, 122232 (1973).
205. T. Leboeuf-Trudeau, J. De Repentigny, R. M. Frenette, S. Sonea, Canad. J. Microbiol., 15, 1, (1969); C. A., 70, 55042 (1969).
206. S. Lariviere, M. Legars, L. G. Mathieu, Canad. J. Comp. Med., 33, 98 (1969); C. A., 71, 120744 (1969).
207. J. Janecek, J. Spizek, Folia Microbiol., 14, 529 (1969); C. A., 72, 75898 (1970).
208. L. G. Mathieu, D. Legault-Hetu, Rev. Canad. Biol., 32, 11 (1973); C. A., 79, 13948 (1973).
209. S. Barlati, O. Ciferri, J. Bacteriol., 101, 166 (1970).
210. J. Majerfeld, S. Barlati, O. Ciferri, Там же, 101, 350 (1970).
211. H. Rosenfeld, Ph. Feigelson, Там же, 97, 697 (1969).
212. H. Rosenfeld, Ph. Feigelson, Там же, 97, 705 (1969).
213. J. Ismande, Genetics, 75, 1 (1973); C. A., 80, 66942 (1974).
214. P. T. Sullivan, M. V. Kester, S. J. Norton, Biochim. Biophys. Acta, 293, 343 (1973).
215. P. Laban, P. Morelis, C. R. Hebd, Seances Acad. Sci., Ser. D, 281, 671 (1975); C. A., 84, 13035 (1976).
216. Яп. пат. 7348686 (1973); C. A., 79, 103645 (1973).
217. Яп. пат. 7391282 (1973); C. A., 80, 131685 (1974).
218. M. Wilcox, Anal. Biochem., 59, 436 (1974).
219. H. Y. T. Yang, N. H. Neff, Mol. Pharmacol., 12, 69 (1976); C. A., 84, 117641 (1976).
220. P. E. Pilet, Compt. rend. D273, 2253 (1971); C. A., 76, 95687 (1972).
221. J. M. Widholm, Biochim. Biophys. Acta, 261, 52 (1972); C. A., 76, 136330 (1972).
222. J. M. Widholm, Там же, 261, 44 (1972); C. A., 77, 1271 (1972).
223. J. M. Widholm, Там же, 279, 48 (1972); C. A., 77, 110714 (1972).
224. E. C. Cocking, J. B. Power, P. K. Evans, F. Safwat, E. M. Frearson, C. Hayward, S. F. Berry, D. George, Plant Sci. Letters, 3, 341 (1974); C. A., 82, 28689 (1975).
225. B. Sproessler, F. Lingens, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 351, 967 (1970); C. A., 73, 94863 (1970).
226. E. Alello, G. Dattolo, G. Cirrincione, S. Plescia, G. Daidone, J. Heterocyclic Chem., 15, 537 (1978); C. A., 90, 22849 (1979).
227. T. Murata, T. Sugawara, K. Ukawa, Chem. Pharm. Bull., 26, 3080 (1978).
228. S. W. Schneller, R. S. Hosmane, L. B. MacCartney, D. A. Hessinger, J. Med. Chem., 21, 990 (1978); C. A., 89, 122950 (1978).
229. А. А. Прокопов, Л. Н. Яхонтов, Авт. свид. СССР 687075 (1977); Бюлл. изобр., 1979, № 35, 107.
230. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, ЖОрХ, 14, 1729 (1978).
231. М. Ф. Маршалкин, В. А. Азимов, Л. Ф. Линберг, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероц. соед., 1978, 1120.
232. Ю. П. Китаев, Т. В. Тропольская, Там же, 1978, 1011.
233. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1978, 1487.
234. М. Ф. Маршалкин, В. А. Азимов, Л. Н. Яхонтов, ЖОрХ, 15, 442 (1979).
235. М. Ф. Маршалкин, В. А. Азимов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 15, 1781 (1979).
236. М. Ф. Маршалкин, В. А. Азимов, А. С. Гаспарянц, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероц. соед., 1979, 1279.
237. P. Staeglich, M. Zander, Z. Naturforsch., 31A, 1391 (1976); C. A., 86, 88587 (1977).
238. B. A. J. Clark, J. Parrick, Org. Mass Spectrom., 12, 421 (1977); C. A., 88, 88627 (1978).
239. G. Moller, A. M. Nishimura, J. Phys. Chem., 81, 147 (1977); C. A., 86, 66972 (1977).
240. P. Avouris, Li L. Yang, M. A. El-Bayoumi, Photochem. Photobiol., 24, 211 (1976); C. A., 86, 43001 (1977).
241. В. И. Данилов, Л. Г. Ильченко, В. И. Печеная, ДАН УССР, сер. А, 1978, 253.
242. M. A. El-Bayoumi, Report 1977, COO-2039-33, From Energy Res. Abstr., 1978, 3(8). Abstr. No. 19319; C. A., 89, 67804 (1978).
243. S. Clementi, S. Lepri, G. B. Sebastiani, S. Gronowitz, Ch. Westerlund, A.-B. Hörnfeldt, J. Chem. Soc. II, 1978, 861.
244. В. А. Азимов, А. А. Прокопов, И. С. Животовская, М. К. Полиевктов, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероц. соед., 1979, 1489.
245. H. Nakamura, J. I. Pisano, J. Chromatogr., 152, 167 (1978); C. A., 89, 24787 (1978).
246. M. Ciureanu, Rev. Roum. Chim., 21, 1007 (1976).
247. М. Я. Урицкая, О. С. Анисимова, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероц. соед. 1979, 80.
248. А. А. Прокопов, Л. Н. Яхонтов, Там же, 1979, 847.
249. S. W. Schneller, R. S. Hosmane, J. Org. Chem., 43, 4487 (1978).
250. S. W. Schneller, R. S. Hosmane, J. Heterocyclic Chem., 15, 325 (1978).
251. M. N. Preobrazhenskaya, T. D. Miniker, Nucleic Acid Chem., 1978, 749; C. A., 90, 23526 (1979).
252. F. A. Cotton, D. G. Lay, M. Millar, Inorg. Chem., 17, 186 (1978); C. A., 88, 43890 (1978).
253. Пат. США 3984248 (1976); C. A., 86, 18376 (1977).

254. Пат. США 3988154 (1976); C. A., 86, 180677 (1977).  
255. Пат. США 3988156 (1976); C. A., 86, 180678 (1977).  
256. Пат. США 4028113 (1977); C. A., 87, 54536 (1977).  
257. Пат. Канады 1023188 (1977); C. A., 89, 14803 (1978).  
258. H. Bothe, G. Eisebrenner, Biochem. Physiol. Pflanz., 171, 323 (1977); C. A., 87, 640 (1977).  
259. J. Kochba, P. Spiegel-Roy, Z. Pflanzenphysiol., 81, 283 (1977); C. A., 86, 101853 (1977).  
260. J. Kuhn, Antimicrob. Agents Chemother., 12, 322 (1977); C. A., 87, 148484 (1977).  
261. D. N. Wheatley, M. S. Inglis, Exp. Cell Res., 107, 191 (1977); C. A., 87, 112423 (1977).  
262. H. Kende, M. Fukuyama-Dilworth, R. Dezacks, Plant Growth Subst., Proc. VIII Int. Conf., 1973, p. 675; C. A., 87, 130594 (1977).  
263. T. Kosuge, K. Tsuji, K. Wakabayashi, T. Okamoto, K. Shudo, Y. Iitaka, A. Itai, T. Sugimura, T. Kawachi et al., Chem. Pharm. Bull., 26, 611 (1978); C. A., 89, 18107 (1978).  
264. J. Williamson, T. J. Scott-Finnigan, Antimicrob. Agents Chemother., 13, 735 (1978); C. A., 89, 85214 (1978).  
265. R. J. Payley, W. W. Fredricks, O. H. Smith, J. Bacteriol., 136, 219 (1978); C. A., 89, 211692 (1978).  
266. D. E. Beattie, R. Crossley, A. C. W. Curran, O. C. Hill, A. E. Lawrence, J. Med. Chem., 20, 718 (1977); C. A., 86, 165065 (1977).  
267. Пат. США 4029667 (1977); C. A., 87, 102305 (1977).

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе, Москва

---