

УДК 547.836.3 : 547.75

УСПЕХИ ХИМИИ АЗАИНДОЛОВ

Л. Н. Яхонтов, А. А. Прокопов

Рассмотрены результаты исследований в области химии азаниндолов за последние десять лет. Обсуждены достижения в разработке новых методов синтеза и изучении химических и физико-химических особенностей поведения азаниндольных систем, включающих конденсированные π-электроноизбыточный и π-электроненедостаточный циклы. Суммированы исследования характера биологической активности различных производных изомерных азаниндолов.

Библиография — 267 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

I. ВВЕДЕНИЕ

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

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

Исследования по таутомерии окси-, амино- и ациламиноазаниндолов⁶ послужили отправной точкой для изучения ряда общих вопросов таутомерных равновесий N-гетероароматических соединений^{7–10}, а рассмотрение процессов протонирования азаниндолов показало, что эти соединения являются хорошими моделями для углубленного изучения механизма протолитических равновесий^{11–13}.

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 диазаниндолов¹⁴, стимулировало появление работ по синтезу и изучению действия N-гликозилированных азаниндолов в качестве антиметаболитов нуклеинового обмена^{15, 16}.

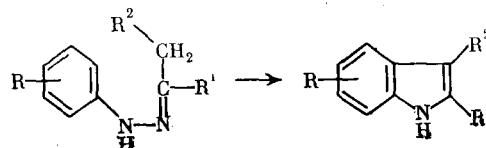
Перечисленные выше причины, а также выявленное в последние годы психотропное и сердечно-сосудистое действие разнообразных синтетических производных азаниндов, вызвали широкое развитие синтетических исследований в этом ряду соединений. Интенсивно развивались химические и биохимические работы в области порфобилиногенов — производных азаниндов, связанных с порфиринаами, протопорфиринаами и их аналогами¹⁷⁻¹⁹.

В рамках одной статьи трудно охватить весь широкий круг связанных с азаниндолами проблем, поэтому мы сочли возможным не касаться в настоящем обзоре работ по конденсированным системам азаниндов (исключение составляет небольшой раздел по построению новых конденсированных гетероциклических систем на основе производных 7-азаниндола), а также исследований полностью или частично гидрированных азаниндов (за исключением азаниндолинов и систем, в которых ароматичность нарушается за счет тautомерии). Работы по химии и биологии азаниндов, опубликованные до 1967 г. и обсуждены в обозроках^{1, 2}, приводятся в исключительных случаях, когда это необходимо для общей характеристики состояния проблемы.

II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЗАИНДОЛЬНЫХ СТРУКТУР

1. Синтезы на основе пиридилилгидразинов

Попытки применения в ряду азаниндов реакции Фишера, на которой основан один из главных методов синтеза производных индола²⁰, в обычных условиях кислотного катализа дали мало положительных результатов.



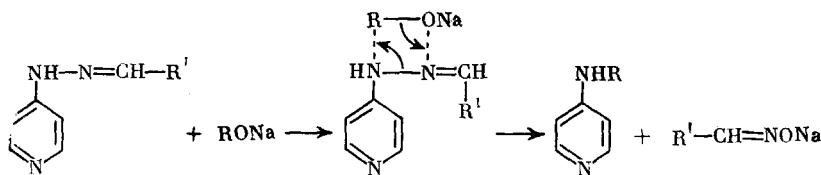
Производные азаниндов выделялись с низкими выходами либо не получались вообще, что связано с относительной инертностью пиридинового ядра к электрофильным атакам по углеродным атомам и с легкостью таких атак по пиридиновому атому азота²¹. Модификация условий проведения реакции — переход к «некатализитической» термической циклизации — несколько расширила возможности метода²². Так, пиридилил-4-гидразоны изомасляного альдегида и метилэтилкетона при кипячении в диэтиленгликоле были превращены в 2,3-диметил-5-азаниндол, а пиридилил-4-гидразоны пропионового и 2-метилмасляного альдегидов — в 3-метил- и 2-этил-3-метил-5-азаниндолы²³⁻²⁵.

Из 4-метил-2-пиридилилгидразонов пропионового альдегида, фенилацетальдегида, ацетофенона, дезоксибензоина были получены 1,2-диалкил(или диарил)-4-метил-7-азаниндолы²⁶, а из пиридилил-3-гидразонов пропионового альдегида, метилэтилкетона, ацетофенона и некоторых других — аналогичные производные 4-азаниндола²⁵. На основе 2-окси-6-метилпиридилил-4-гидразина синтезированы 4-замещенные 5-азаниндолы²⁷.

Не прекращались исследования и по оптимизации условий «нормальной» реакции Фишера применительно к синтезу азаниндов. Было установлено²⁸⁻³⁵, что выходы «нормальных» продуктов индолизаций пиридилил-2- и 4-гидразинов по реакции Фишера колеблются в широких пределах, в зависимости от природы исходного гидразина и характера за-

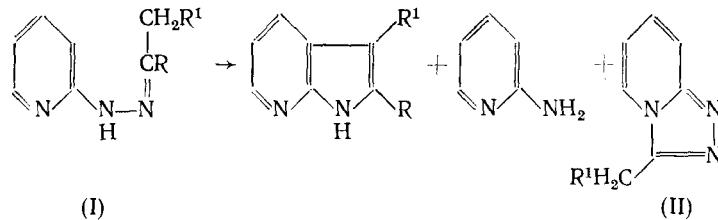
местителей в гидразиновой части, от строения карбонильного компонента и от применяемого катализатора. Введение электронодонорных заместителей в пиридиновое ядро облегчает «нормальную» циклизацию по Фишеру; электроноакцепторные группы, напротив, затрудняют этот процесс и способствуют «аномальному» течению 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^{34, 35}. В ходе этих исследований обнаружен новый тип разрыва связи N—N в изомерных пиридинил-2-, 3- и 4-гидразонах под действием алкоголятов щелочных металлов, в результате которого образуются моноалкиламинопиридины и син-оксимы карбонильных компонентов гидразонов^{4, 35}:

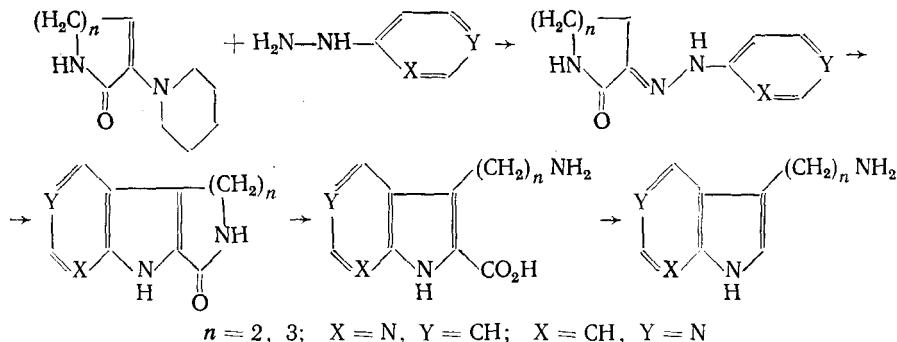


Использование в качестве карбонильного компонента ароматических альдегидов в случаях, когда «нормальное» течение реакции Фишера становится невозможным, позволило разработать новый препаративный метод синтеза N-моноалкиламинопиридинов^{4, 36}.

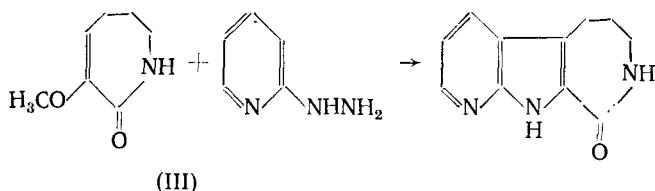
Азаиндолевые структуры образуются и при циклизации по Фишеру в условиях высокотемпературного гетерогенного катализа^{37, 38}. Из пиридинил-2-гидразонов ацетальдегида, ацетона и метилэтилкетона (I) по этому методу в присутствии окиси алюминия были получены 7-азаиндол, его 2-метил- и 2,3-диметилпроизводные. Реакция сопровождалась образованием 2-аминопиридина и продукта циклизации по пиридиновому азоту — 3-метил-5-триазоло[4,3-*a*]пиридина (II):



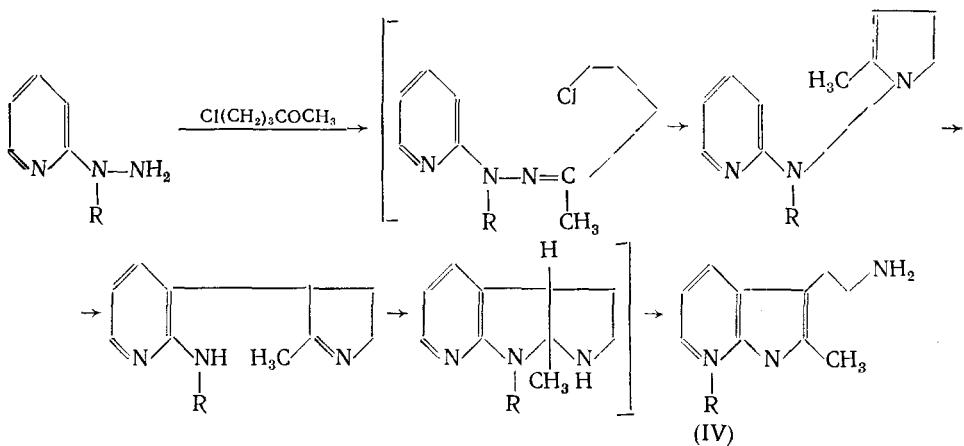
Описан синтез 5- и 7-азатриптаминов, 5- и 7-азагомотриптаминов на основе α - или γ -пиридинилгидразинов и α -енаминов лактамов³⁹ по схеме:



Использование в реакции Фишера пиридилигидразина и 3-метокси-2-оксо-2Н,1,5,6,7-тетрагидроазепина (III) позволило получить новую систему 1-оксо-9-аза-1Н,2,3,4,5-тетрагидроазепино [3,4-*b*] индола⁴⁰.



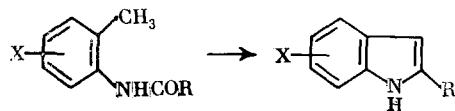
Синтез 2-метил (IV), R=H и 1,2-диметил-7-азатриптаминов (IV), R=CH₃, осуществлен в^{41, 42} по реакции пиридили-2-гидразина с γ -хлорпропилметилкетоном:



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

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

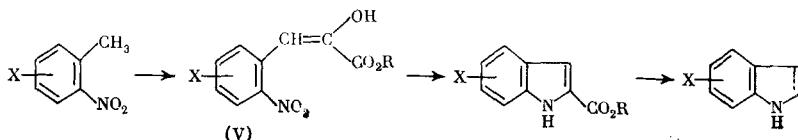
Синтез по Маделунгу, заключающийся в циклизации *o*-ациламино-метилароматических соединений, до последнего десятилетия при получении азанинольных соединений имел наибольшее значение.



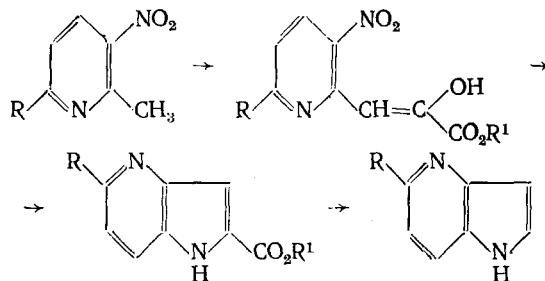
С помощью этой реакции синтезированы незамещенные 4-, 5- и 7-азаниндолы, некоторые их алкилпроизводные¹. Однако за последние 10 лет метод Маделунга не получил особого развития в синтезах азаниндов из-за недостаточно высоких выходов и ограниченности характера заместителей, которые могут быть введены в азанинольную систему. Из выполненных в этой области работ нужно отметить подтверждение²⁶ преимущества натриевого производного N-метиланилида перед этилатом натрия как катализатора в синтезе 2-метил-, 2-фенил-, 2-пиридили-7-азаниндов, что хорошо согласуется с предположением⁴³ о роли амидинов как интермедиатов в реакции Маделунга. Циклизацией *o*-бензамидопи-

колинов в условиях щелочного катализа с невысокими выходами получены 2-фенил-4-, 5-, 6- и 7-азаиндолы⁴⁴.

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 ограниченно².



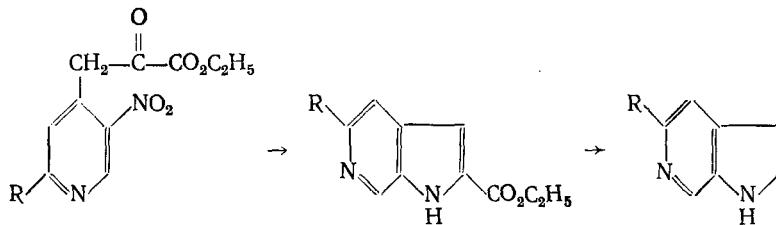
Только начиная с 1968 г., метод Рейссерта стали успешно применять⁴⁵⁻⁴⁸ в препаративных синтезах 4-азаиндола и его 5-алкоксизамещенных.



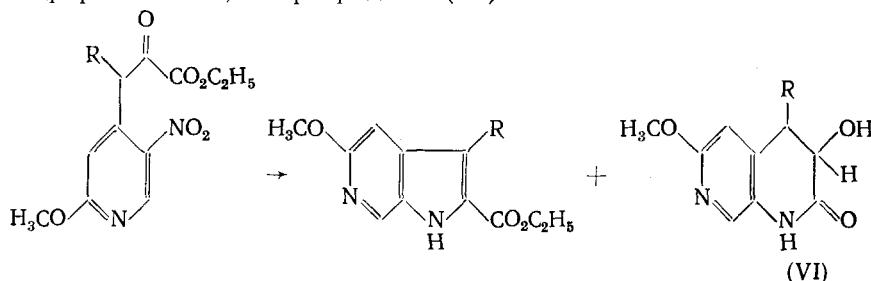
Наибольшие затруднения в этом синтезе вызвало декарбоксилирование 4-азаиндол-2-карбоновых кислот, для которого первоначально⁴⁶ не могли найти удовлетворительных условий.

Позже^{45, 47, 48} был разработан удобный метод прямого удаления карбоксильной группы путем кипячения кислот в дифениле в присутствии медной бронзы.

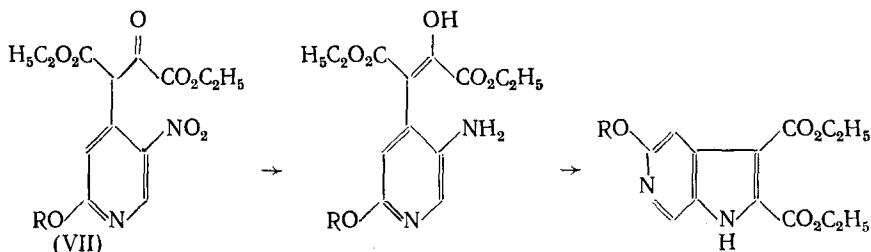
Широкое распространение получил метод Рейссерта и для синтеза производных 6-азаиндола^{17, 18, 46, 49, 50}.



Наличие заместителей по α -метиленовой группе боковой цепи осложняет процесс: наряду с производными 6-азаиндола образуются частично гидрированные 1,7-нафтиридины (VI)⁵¹.

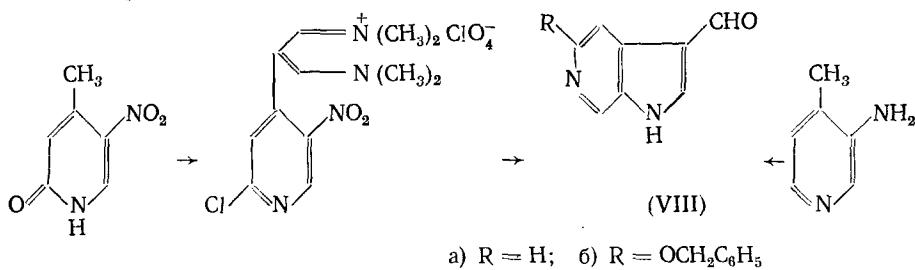


Восстановление диэтиловых эфиров (VII) ведет преимущественно к производным 3-аминопиридина, которые в присутствии хлорокиси фосфора превращаются в 2,3-диэтоксикарбонил-6-азаниндолы⁵¹.

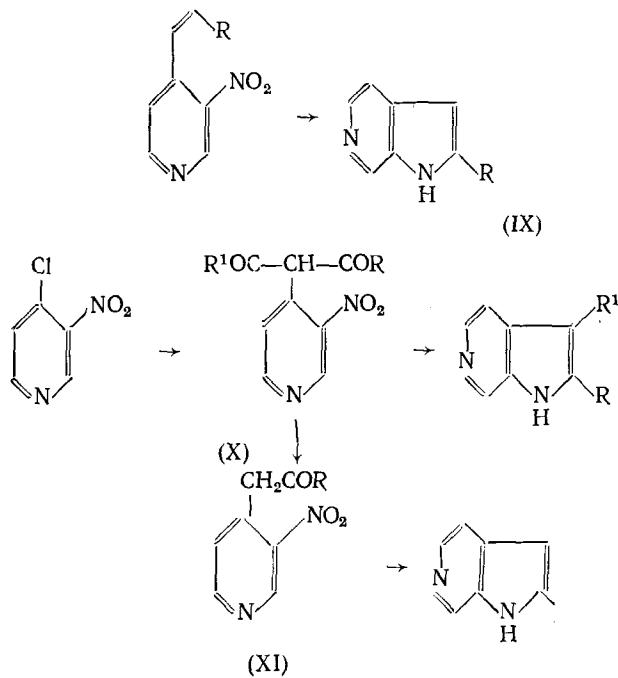


Из продуктов конденсации замещенного 2-хлор-3-нитропиридина с малоновым⁵² или циануксусным^{53, 54} эфирами синтезированы 4-азаоксиндол и его производные.

Синтез 3-формил-6-азаниндola (VIIIa)⁵⁵ и его 5-бензилоксипроизводного (VIIIb)¹⁹ осуществлен с невысокими выходами в условиях реакции Вильсмейера.

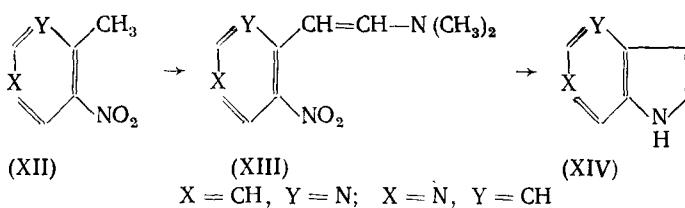


2-Замещенные 6-азаниндолы (IX), R — алкил, гетарил, синтезированы с выходами 12—22% путем восстановительной циклизации с триэтилфосфитом замещенных 3-нитро-4-винилпиридинов⁴⁴.



Разнообразные 2- и 2,3-замещенные 6-азаиндолы синтезированы путем взаимодействия 3-нитро-4-хлорпиридина с β -дикарбонильными соединениями (малоновый, ацетоуксусный, бензоилуксусный эфиры и др.) или с циануксусным эфиром и дальнейшей восстановительной циклизации полученных соединений (X) или продуктов их превращений (XI)^{52, 56-58}.

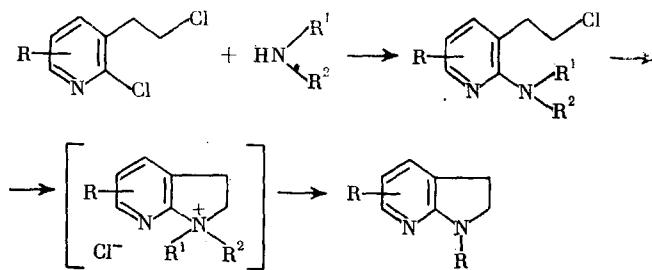
Плодотворным оказалось использование в синтезе изомерных 4- и 6-азаиндолов конденсации *o*-нитропиколинов (XII) с ацеталем ДМФА и последующей восстановительной циклизации нитроенаминов (XIII)^{59, 60}. Выходы азаиндолов (XIV) (на легкодоступные *o*-нитропиколины) по этому методу приближаются к количественным.



Использование в качестве исходного соединения 3-бром-5-нитро- γ -пицолина позволило получить 4-бром-6-азаиндол⁶¹, а введение в реакцию вместо *o*-нитропиколинов (3-нитропириди-4) ацетона или этилового эфира (3-нитропириди-4) уксусной кислоты привело к 3-замещенным-6-азаиндолам⁶².

3. Синтезы из галогензамещенных 3-(β -хлорэтил)пиридинов через соответствующие азаиндолины

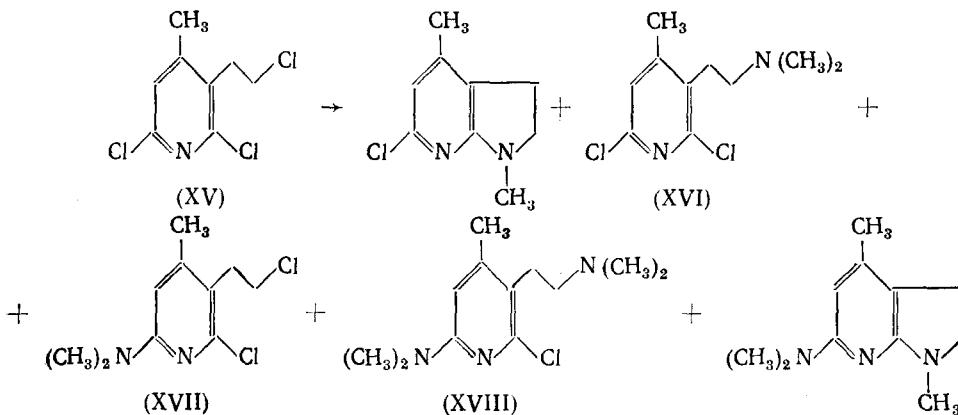
Ранее¹ был разработан общий метод синтеза разнообразных производных 5- и 7-азаиндолов на основе реакции 3-(β -хлорэтил)пиридинов, содержащих атомы галогена в положениях 2 или 4, с аммиаком и с первичными или вторичными аминами.



Последние десять лет изучение этого метода продолжалось на примере реакции 2,6-дихлор-3-(β -хлорэтил)-4-метилпиридины (трихлорколлидина) (XV) с несимметричными вторичными аминами⁶³. При этом установлено, что легкость отщепления заместителя у пирролинового азота промежуточной четвертичной азаиндолиниевой соли возрастает в ряду арил < алкил < бензил, а для алкильных заместителей — в ряду гексил < этил < метил⁶⁴.

Подробное изучение побочных реакций, протекающих при взаимодействии (XV) с диметиламином⁶⁵, установило возможность управления процессом путем изменения соотношения реагентов, температуры и времени реакции, полярности среды, катализического воздействия солей

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

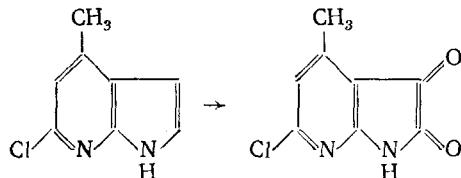


Со стерически затрудненными первичными аминами типа β -фенилизопропиламина, как с N-замещенными анилинами, трихлорколлидин (XV) образует не 6-амино-, а 6-хлор-7-азазинолины⁶⁶. При переходе к трет-бутиламину нуклеофильная атака по α, α' -положениям пиридинового ядра оказывается стерически невозможной, и основным направлением реакции становится дегидрогалогенирование (XV) до 2,6-дихлор-3-винил-4-метилпиридины.

В аналогичных процессах из 4,6-дихлор-3-(β -хлорэтил)-пиридина получены 5-азазинолины^{47, 67}, а из 4-хлор(5-хлорэтил)пиrimидинов — производные 5,7-диазазинолов⁶⁸.

Дегидрирование азазинолов, т. е. переход к ароматическим азазинольным системам, успешно осуществляется с хлоранилом, дихлордицианхиноном и каталитически в присутствии палладия^{47, 63, 66, 69–71}. В процессе дегидрирования происходит N-дебензилирование⁶³ и даже С-дезалкилирование⁶⁹.

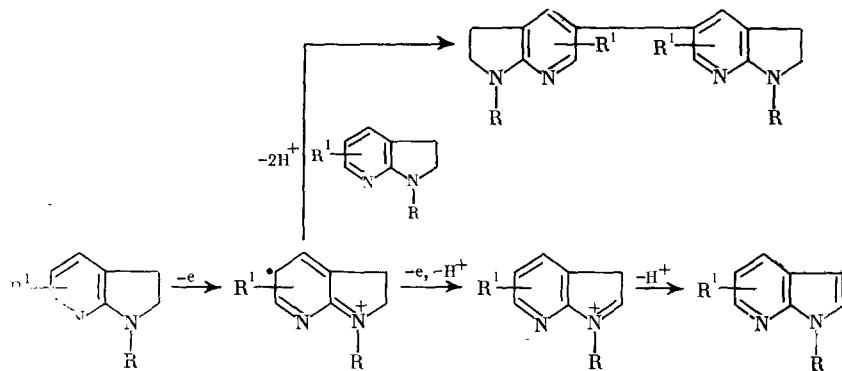
Опубликованы работы по полярографическому дегидрированию азазинолов и изучению механизма этого процесса^{72–77}. Показано, что азазинолины с потенциалом окисления $E_{1/2} < 1,1 \text{ V}$ способны дегидрироваться хлоранилом, с $E_{1/2}$ до $1,2 \text{ V}$ — дихлордицианхиноном, с потенциалом до $1,4 \text{ V}$ — активированной двуокисью марганца⁷⁸. С хромовым ангидридом азазинолы окисляются в азазинаты⁷⁹.



Переход от 7-азазинолов к индолинам, лишенным электроноакцепторного пиридинового азота, облегчает процесс дегидрирования^{72–74}, а переход к 5-азазинолинам и 5,7-диазазинолинам — последовательно затрудняет его⁷⁵.

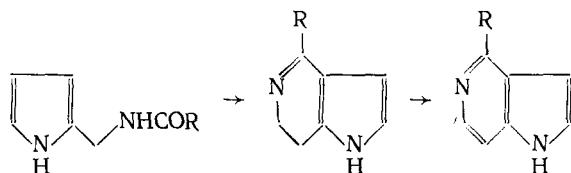
Предложен механизм полярографического окисления 7-азазинолов через образование промежуточных радикалов семихиноидного типа

и дальнейшую ароматизацию в 7-азаиндолы или димеризацию в соответствующие 5,5-бис-7-азаиндолины, которые выделены препартивно⁷⁶.

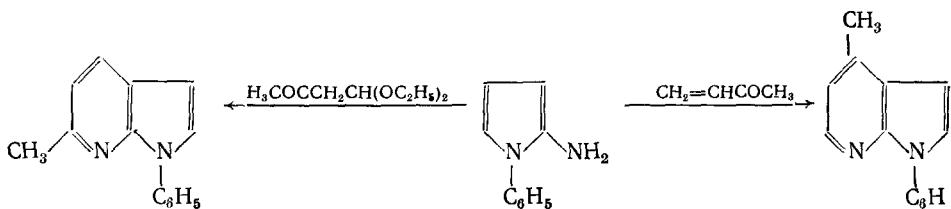


4. Синтезы на основе производных пиррола

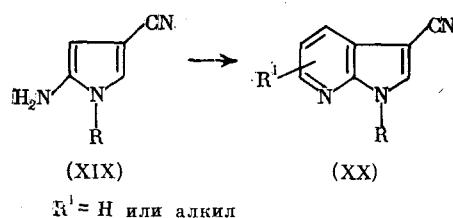
До 1968 г. имелись лишь единичные публикации о синтезах азапиррольных систем на основе производных пиррола, касавшиеся¹ получения 5-азапирролов из ацилированных 2-(β-аминоэтил)пирролов по реакции Бишлера — Напильтского



В 1973 г. было сообщено⁸⁰ о синтезе (с выходом 18—23%) 4-метил- и 6-метил-1-фенил-7-азапирролов путем взаимодействия 1-фенил-2-аминоцианопиррола с метилюнилкетоном и ацеталем ацетоуксусного альдегида в присутствии хлоридов цинка и железа.

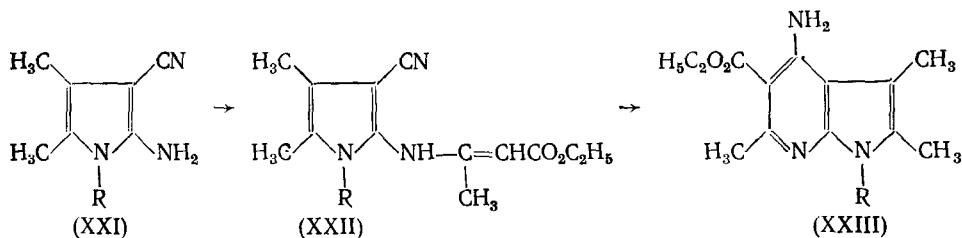


Применение в качестве исходных веществ цианаминопирролов и расширение круга используемых дикарбонильных соединений позволили получить разнообразные производные 7-азапиррола^{81, 82}. Так, 1-алкил(или арил)-2-амино-4-цианопирролы (XIX) при циклоконденсации с 1,3-дикарбонильными соединениями и их ацеталями дают незамещенные или алкилизамещенные по пиридиновому ядру 1-алкил(или арил)-3-циан-7-азапирролы (XX)⁸¹.

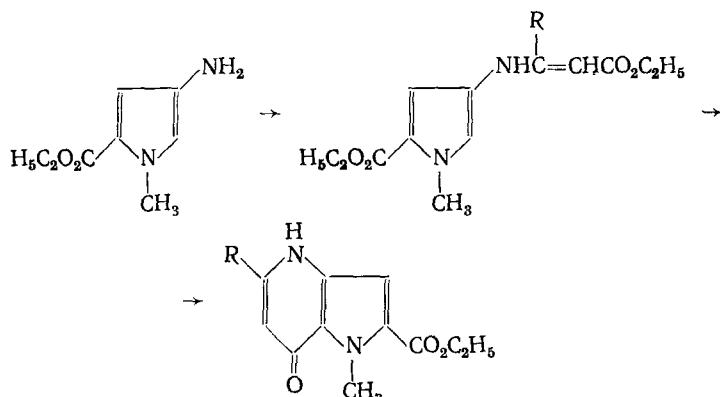


$R^1 = H$ или алкил

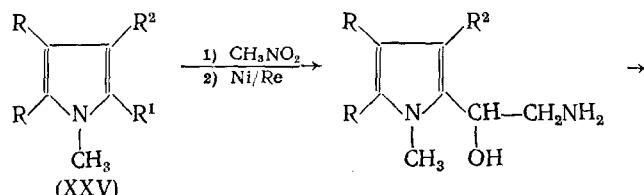
При взаимодействии 1,4,5-тризамещенных 3-циан-2-аминопирролов (XXI) (*R*—арил, циклогексил) с ацетоуксусным эфиром получены пропениламинопирролы (XXII), которые восстановительной циклизацией превращены в бифункциональные полизамещенные 7-азаиндолы (XXIII).⁸²

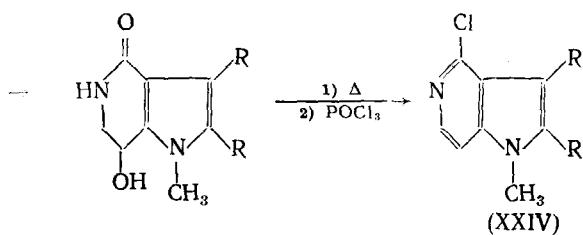


Имеется сообщение⁸³ об успешном использовании 2-этоксикарбонильного производного изомерного 4-аминопиррола в синтезах замещенных 4-азаиндолов. Реакция с β -диоксосоединениями в этом случае протекает также через пропениламинопирроллы, циклизация которых позволяет получить 1-метил-2-этоксикарбонил-4-азаиндолы с заместителями в пиридиновом ядре.



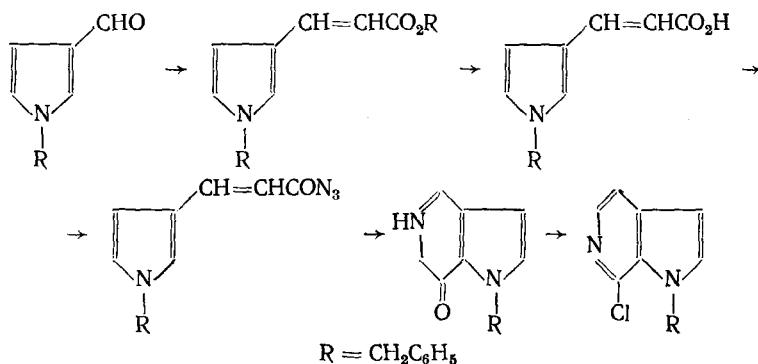
Представляется интересным способ получения 1-метил(или бензил)-4-хлор-5-азаиндола (XXIV, R=H), и его 2,3-дихлорпроизводного (XXI, R=Cl) на основе N-метил(или бензил)-2-формил-3-этоксикарбонилпиррола и его 4,5-дихлорзамещенного (XXV, R=Cl, R¹=CHO, R²=CO₂C₂H₅)^{84, 85} по схеме:





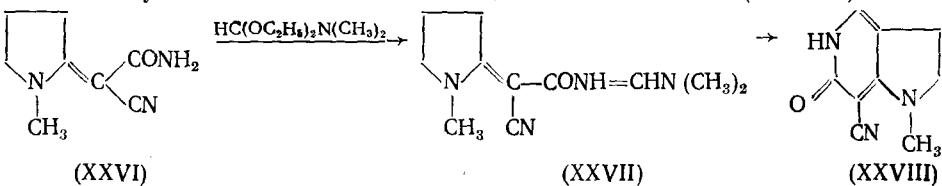
Вещество (XXIV, $R=H$) получено также в^{86, 87} взаимодействием N-метил-2-формилпиррола (XXV), $R=R^2=H$, $R^1=\text{CHO}$, с малоновой кислотой и циклизацией образующегося производного замещенной акриловой кислоты (XXV), $R=R^2=H$, $R^1=\text{CHCHCO}_2\text{H}$, с дальнейшей обработкой хлорокисью фосфора⁸⁸.

По аналогичной схеме⁸⁷ из 1-бензилпиррол-3-альдегида через 1-бензилпирролил-3-акриловую кислоту синтезирован 1-бензил-7-хлор-6-азаиндол:



Синтез 4,6-диокси-5-азаиндола (3,7-дидезазаксантина) осуществлен недавно путем щелочной циклизации 3-этоксикарбонилпирролил-2-ацетамида⁸⁹.

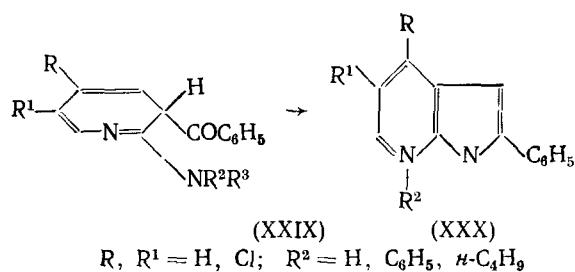
При реакции 1-метил-2-(2'-циан-2'-карбамидометилен)пирролидона (XXVI) с ацеталем ДМФА конденсация протекает по амидной NH_2 -группе, и образующийся замещенный ацилформамидин (XXVII) легко циклизуется в 1-метил-6-окси-7-циан-5-азаиндолин (XXVIII)^{90, 91}.



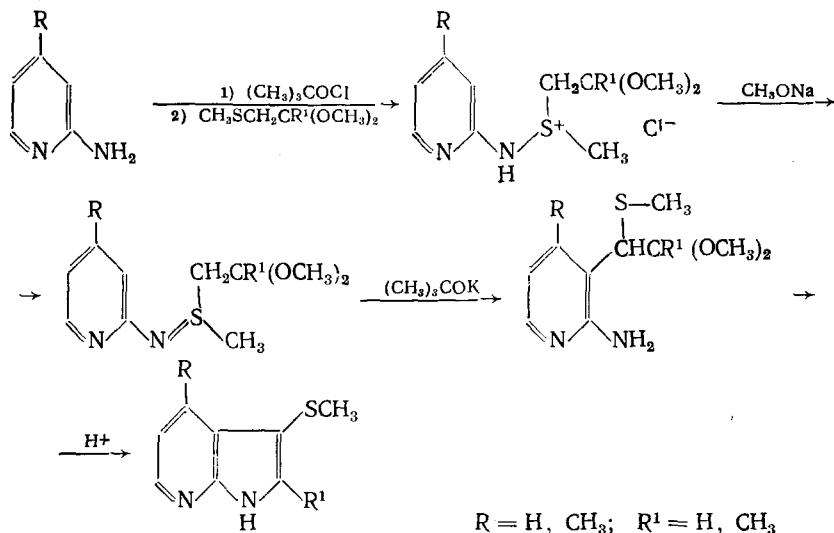
Аналогичный синтез на основе N-бензилпроизводного пирролидона позволил получить 1-бензил-6-окси-7-циан-5-азаиндолин, при кипячении которого с бромистоводородной кислотой одновременно отщепляются циан- и бензильная группы, и с высоким выходом образуется 6-окси-5-азаиндолин⁹².

5. Другие синтезы

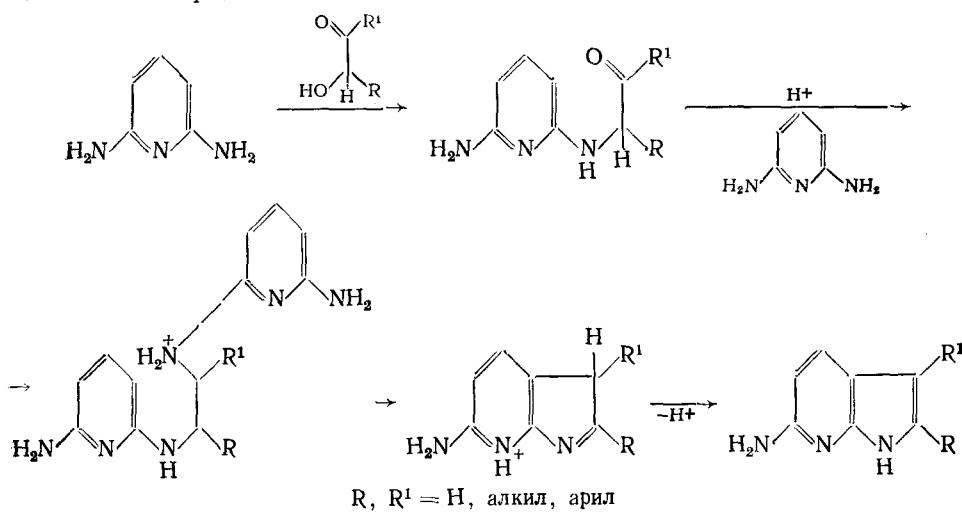
В литературе описаны некоторые синтезы азаиндолов способами, имеющими частный характер. Примером может служить термическая перегруппировка 2-амино-3-ацил-3Н-азепинов (XXIX) в 7-азаиндолы (XXX)⁹³.



Имеются сообщения^{94, 95} о синтезе 3-метилтио-7-азаиндолов на основе 2-аминопиридинов по схеме:

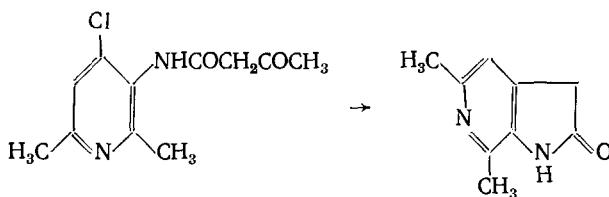


Успешным оказалось и применение⁹⁶ для синтеза 7-азаиндолов реакции Бишлера, заключающейся во взаимодействии α -оксикетонов с 2,6-диаминопиридином.

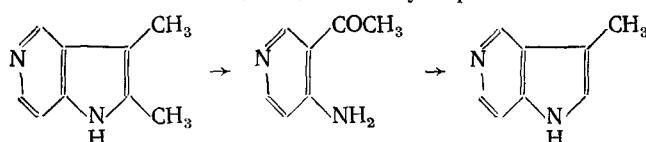


Путем циклизации с амидом калия в жидким аммиаке 3-ацетоацетиламино-4-хлор-2,6-диметилпиридина получен 5,7-диметил-6-азаоксин-

дол⁹⁷.

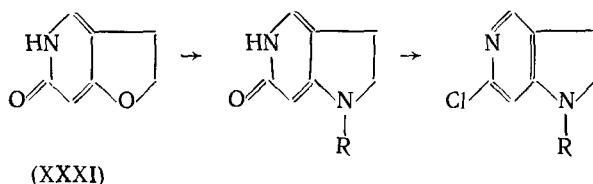


Своеобразный метод, основанный на обработке 2,3-дизамещенных 5-азаиндолов или 6,7,8,9-тетрагидро-γ-карболинов перекисью водорода в уксусной кислоте, предложен⁹⁸ для получения 3-замещенных 5-азаиндолов. Процесс протекает с раскрытием пиррольного кольца и дальнейшей циклизацией образующих о-аминопиридилилкетонов или о-аминопиридинкарбоновых кислот с метилидом диметилсульфона.



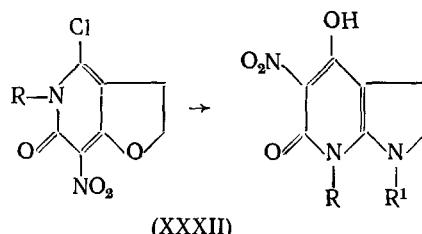
Аналогичное замыкание пиррольного цикла, по мнению авторов⁹⁸, возможно и для 7-азаиндолов. Однако выходы на обеих стадиях процесса низкие, что лишает метод практической ценности.

Удовлетворительные результаты получены при синтезе 1-фенил- и 1-бензил-5-азаиндолов^{47, 70, 99, 100} путем взаимодействия 6-оксо-2,3-дигидро-5-азабензофурана (XXXI) с первичными аминами.



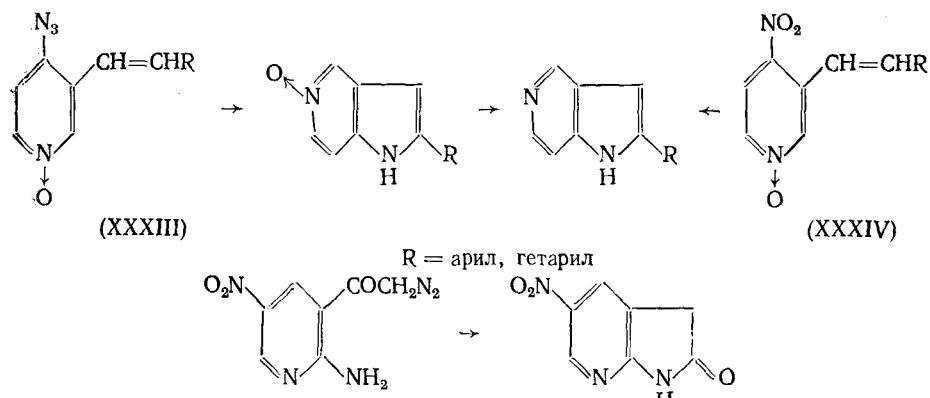
(XXXI)

Взаимодействие 4-хлор-6-оксо-7-нитро-2,3-дигидро-5-азабензофuranов (XXXII) с первичными и вторичными аминами протекает с замещением атомов хлора на остатки аминов и перециклизацией соединений в производные 7-азаиндолов¹⁰¹.



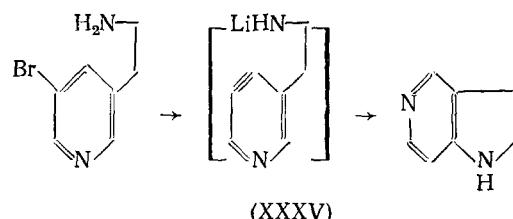
(XXXII)

Описан⁴⁴ синтез азаиндолов на основе термического расщепления 1-оксида 4-азидо-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-дизаоацетил-5-нитропиридинина¹⁰².



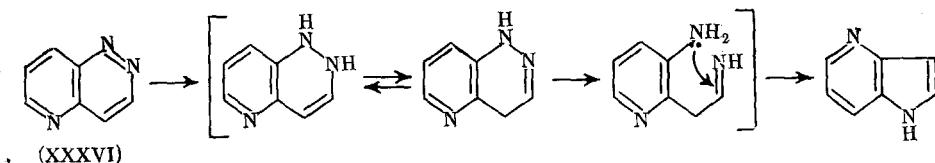
2-Замещенные 5-азаниндолы получены⁴⁴ путем восстановления N-окисей 4-нитро-3-стирилпиридинов (XXXIV).

Реакция 3-(2-аминоэтил)-5-бромпиридина с диэтиламидом лития приводит через гетарин (XXXV) к 5-азаниндолину¹⁰³ с выходом 56%.



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

Оригинальный синтез незамещенного 4-азаниндола осуществлен на основе восстановления 5-азациннолина (XXXVI)¹⁰⁴ по схеме:



III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЗАИНДОЛОВ

1. Константы ионизации, электронное строение азаниндолов и их протонированных форм.

Изучение оснований азаниндолов и их катионов спектральными методами

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

передачи влияния заместителей и вычислить трансмиссионные факторы изомерных 4-, 5-, 7-азаиндолов и 5-, 7-азаиндолинов¹⁰⁵.

Для оценки способности изомерных азаиндолов к реакциям электрофильного замещения изучена кинетика дейтерообмена у 4-, 5- и 7-азаиндолов¹⁰⁶. Определены¹⁰⁷ 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 π -электронного приближения, рассчитаны энергии низших возбужденных состояний по методу ограниченного взаимодействия конфигураций^{108, 109}. Полученные результаты свидетельствуют об относительно большом π -электронном заряде на С(3) для всех азаиндолов и для индола. Распределение π -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. π -Электронные заряды в 6-членном цикле как бы поворачиваются при изменении положения пиридинового атома азота, не претерпевая при этом существенных искажений¹⁰⁹.

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 возможность¹¹⁰. Найдено, что сродство к электрону возрастает в ряду индол < 5- < 6- < 7- < 4-азаиндолы; потенциалы ионизации увеличиваются в ряду индол < 5- < 7- < 6- < 4-азаиндолы¹⁰⁹.

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 авторы¹¹⁰ связывают с особенностями строения σ -скелета азаиндолов, за счет которых на основность азаиндолов может влиять относительно положительно заряженный атом азота пиррольного цикла.

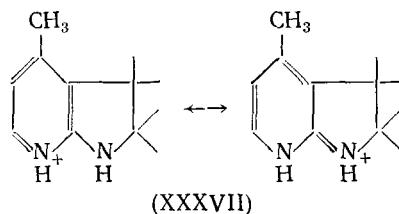
В^{111, 112} предприняты попытки экспериментально оценить электронное распределение в 7-азаиндольной системе. Оценка производилась с учетом измеренных химических сдвигов (с коррекцией на экранирующее влияние кольца), магнитной анизотропии соседних атомов и электрического поля свободной электронной пары 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^{111, 112} не исключают, что получение противоречивых данных связано с недостаточным учетом взаимного влияния пяти- и шестичленного циклов в конденсированных азаиндольных системах.

Метод ПМР был привлечен для изучения протонирования 5-азаиндолов и 5-азаиндолинов в средах с различной диэлектрической постоянной^{11—13}. 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 пиридинового фрагмента.

На основании зависимости химических сдвигов сигналов протонов 1-замещенных 5-азазинолов и 5-азазинолинов от концентрации трифторуксусной кислоты в хлористом метилене, ацетонитриле и дейтероакетоне в^{11, 12} 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 диссоцированным ионам.

На модели системы амин — кислота, аминным компонентом которой явился 4-метил-7-азазинолин, определено¹¹³ относительное положение равновесия реакций переноса протона по водородной связи и диссоциации H-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 H-комплексов типа ионной пары. При взаимодействии с уксусной кислотой в тех же условиях наблюдается равновесие молекулярный комплекс—ионная пара. Определены энталпия и энтропия реакции переноса протона.

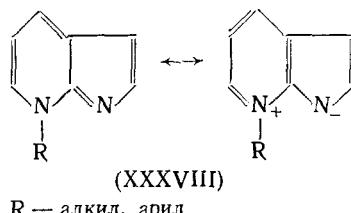
В нейтральной молекуле наибольшую чувствительность к эффектам среды и к образованию водородных связей проявляет протон в α -положении к атому азота пиридинового кольца H(6). При переходе от нейтральной молекулы к катиону изменения параметров спектра ПМР, в частности, смещение сигнала H(6) в сильное поле,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



Подобное изучение¹¹⁴ спектров ПМР 5-азазинола, его 1- и 3-метилпроизводных показало, что имеет место взаимодействие протонов в положениях 3 и 7, тогда как взаимодействия H(1)—H(3)—H(2)—H(6), H(4)—H(6) не были обнаружены ни в одном спектре.

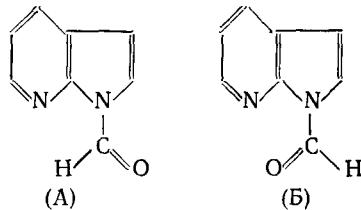
В результате масс-спектрального исследования 7-азазинола и большого ряда его производных установлено¹¹⁵, что при фрагментации под действием электронного удара общими интермедиатами для многих соединений являются нафтиридины и пиридо[2,3-d]пиrimидины.

С помощью абсорбционной спектроскопии в¹¹⁶ установили строение и оценили вклад каждой из резонансных структур ангидросолей ряда (XXXVIII), меняющейся в зависимости от характера растворителя.



R — алкил, арил

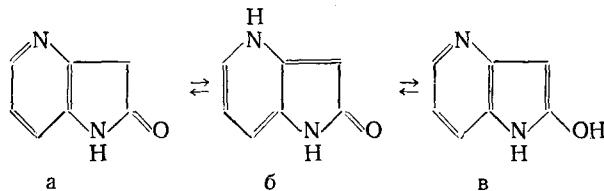
Для группы N-ацилиндолов методом ПМР изучено¹¹⁷ вращение ацильных групп вокруг связи N—C; показано, что, в отличие от других N-ацилпроизводных, 1-формил-7-азаиндол существует преимущественно в форме А:



В работе¹¹⁸ методом ТСХ исследована хроматографическая подвижность производных азаиндолов.

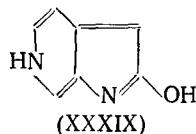
2. Вопросы таутомерии азаиндольных систем

Работы последних лет, касающиеся таутомерных превращений в ряду изомерных азаиндолов, рассматривают в основном проблемы лактам-лактимной таутомерии оксипроизводных. Установлено^{52, 54}, 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)⁵⁴.



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^{52, 56, 119}, хотя не исключается возможность присутствия и формы (XXXIX).



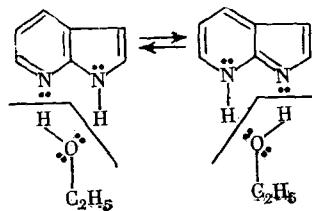
3-Этоксикарбонил-6-азаоксиндол в кристаллическом состоянии проявляется в виде смеси двух таутомерных форм, причем равновесие сильно сдвинуто в сторону лактама, в отличие от 3-этоксикарбонил-4-азаоксиндола, для которого в кристаллическом состоянии характерна лактимная форма^{52, 56}.

Лактам-лактимная таутомерия 7-азаиндольных и 7-азаиндоловых систем, содержащих оксо-группу в α -положении к пиридиновому атому азота, достаточно полно изучена ранее¹. При этом было отмечено, что, в отличие от других аналогичных N-гетероароматических систем, полного смещения равновесия в сторону лактамов у 6-окси-7-азаиндолов 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 тautомерного равновесия 6-окси-5-азаниндолов¹²⁰ и 4-окси-5-азаниндолов⁸⁴ практически полностью в сторону лактамных форм. Лактамная тautомерная форма преобладает и у производных 1-метил-2-этоксикарбонил-7-окси-4-азаниндола, содержащих в положении 5 метильную или фенильную группу⁸³.

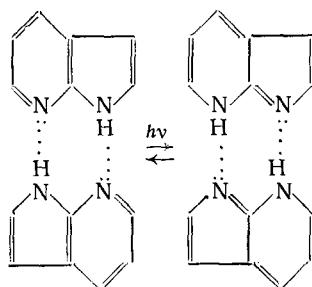
При изучении температурной зависимости и термодинамических характеристик лактам-лактимного тautомерного равновесия 1-замещенных 4-метил-6-окси-7-азаниндолов установлено¹²¹, что превращение лактамина в лактам в большинстве изученных растворителей является процессом экзотермическим. При переходе к менее 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-азаниндола в этаноле обнаружена бипротонная фототautомерия¹²². 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-азаниндола в аprotонных растворителях имеет два максимума флуоресценции, относительная интенсивность которых зависит от концентрации раствора, температуры, pH, длины волн и интенсивности облучения. Второй максимум, по-видимому, обусловлен тautомерной формой, образующейся в результате быстрого интрамолекулрного перемещения протонного дубля в возбужденном состоянии и представляющей собой дважды водородно-связанный димер¹²²⁻¹²⁸.

Исследование расщепления димера 7-азаниндола в 3-метилпентане путем изучения флуоресценции при 77 и 4,2 К позволило определить¹²⁷ барьер потенциальной энергии для межмолекулярной двойной прототропной реакции. Определено значение скорости дейтерообмена в возбужденной молекуле 7-азаниндола и скорости перемещения протона в возбужденной недейтерированной молекуле 7-азаниндола¹²⁷.



IV. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ОСНОВЕ АЗАИНДОЛОВ

Особенности химического поведения конденсированных пирролопиридинов (азаиндолов), связанные с характером распределения в их молекулах электронной плотности, были достаточно подробно рассмотрены в обзорах^{1,2}. Дальнейшие исследования не изменили принципиальных представлений о химических свойствах соединений этого класса, но существенно расширили синтетические возможности в ряду производных азаиндолов, открыли новые пути построения конденсированных гетероциклических систем на основе производных 7-азаиндола.

1. Реакции азаиндолов по атомам азота

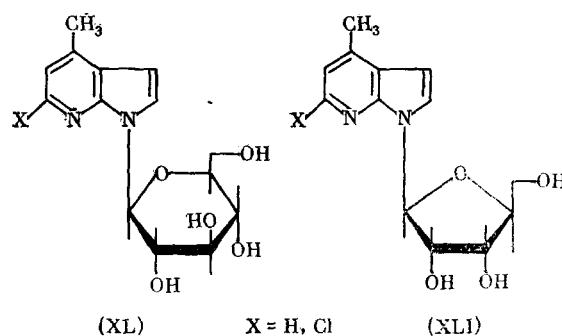
Одной из наиболее распространенных реакций изомерных азаиндолов является алкилирование по пиррольному азоту^{24, 114, 129–131}. Этот процесс достаточно легко идет в присутствии сильных оснований (амид натрия, гидрид натрия и др.), переводящих азаиндольные соединения в соответствующие анионы¹. В отсутствие сильных оснований реакция обычно протекает неоднозначно и приводит к смеси продуктов алкилирования по пиррольному и пиридиновому атомам азота^{132–135}. В отдельных случаях при алкилировании производных 7-азаиндола в присутствии щелочи имеет место расширение пиррольного кольца с образованием производных 1,8-нафтиридина²⁶.

С этилмагнийодидом 7-азаиндол образует соединение Гриньяра, которое при обработке хлористым ацетилом превращается в 1-ацетильное, а с этилхлорформиатом — в 1-этоксикарбонильное производное²⁸.

При окислении *m*-хлорнадбензойной кислотой 5- и 7-азаиндолы превращаются в N-окиси^{52, 136}, которые, подобно N-окисям других шестичленных N-гетероароматических соединений, способны к перегруппировкам под действием уксусного ангидрида, хлорокиси фосфора и других аналогичных реагентов.

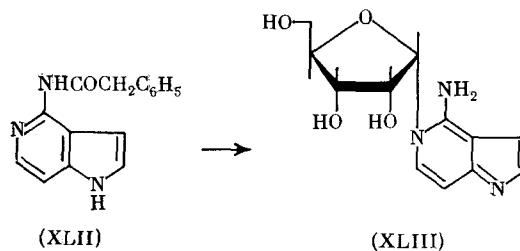
Синтезированы некоторые замещенные по пиррольному азоту ртуть-производные 7-азаиндола¹³⁷, а также комплексы 7-азаиндола с кобальтом¹³⁸ и медью¹³⁹, обладающие антиферромагнитными свойствами, интересными в практическом отношении.

Синтез N-гликозилированных азаиндолов сплавлением 7-азаиндола с 1,2,3,5-тетра-O-ацетил- β -D-рибофuranозой не дал положительных результатов¹⁴⁰. Более удачным оказалось использование индолин-индольного метода^{15, 16}, заключающегося в гликозилировании 7-азаиндолиновых производных остатками D-глюкозы или 5-O-тритон-D-рибофuranозы с дальнейшим дегидрированием до 1- β -D-глюкопиранозилил (XL)- и 1- β -D-рибофuranозилил (XLI)-7-азаиндолов.



1-Гликозидные производные 5-азанидола получены гликозилированием хлоррутной соли 5-азанидола ацетилированными бромсахарами¹⁴¹.

Прямое гликозилирование 4-бензамидо-5-азанидола (XLII) 2,3,3-три-O-бензоил-D-рибофuranозилбромидом проходит по азоту пиридинового ядра, а дальнейшее дебензоилирование позволяет получить 5-β-D-рибофuranозил-4-амино-5-азанидол (XLIII)^{87, 142}.



2. Реакции электрофильного замещения в ряду изомерных азаниндолов и азаниндоловинов

Влияние π-электроно-недостаточного пиридинового кольца определяет некоторые особенности в поведении азаниндольных молекул в условиях электрофильного замещения по сравнению с индолами^{1, 2}. Исследованные ранее для 7-азанидолов реакции Манниха, Вильсмейера, цианметилирования, галогенирования, нитрования в последнее десятилетие были распространены на 4-, 5- и 6-азанидолы^{26, 62, 71, 133, 134, 143–148}, где проявились те же закономерности, что и в ряду 7-азанидолов. Интересно отметить, что 7-азаграмин был использован в качестве модели ингибитора окисления полимеров¹⁴⁹. Новые литературные данные¹⁴⁵ опровергли сделанные ранее выводы^{1, 2, 150} о неспособности 5-азанидола к реакциям электрофильного замещения.

Количественное исследование сравнительной реакционной способности в процессах электрофильного замещения изомерных азаниндолов проведено на примере катализируемого кислотами дейтерообмена в положении 3¹⁰⁶.

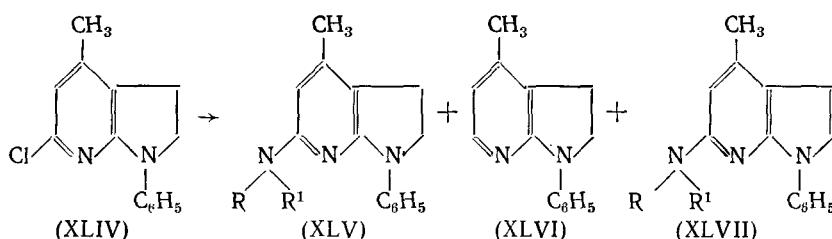
Реакции электрофильного замещения в ряду азаниндоловинов изучали на примере 6-хлор-7-азаниндоловинов^{151, 152}, которые, в отличие от 7-азаниндоловинов, не содержащих галогена в α-положении к пиридиновому азоту, легко бромируются, хлорируются и нитруются с образованием 5-замещенных 6-хлор-7-азаниндоловинов. При отсутствии N-ацильной защиты в результате нитрования наряду с 5-нитро- получается также и 1-нитроизомер.

3. Реакции нуклеофильного замещения в ряду изомерных азаниндолов и азаниндоловинов

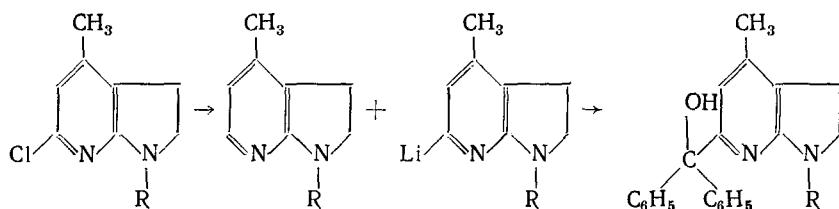
Реакции нуклеофильного замещения в азаниндольных и азаниндоловиновых соединениях затруднены^{1, 2}. Так, 4-метил-7-азаниндolin и его 1-фенилпроизводное не аминируются в условиях реакции Чичибабина¹⁵³. В 1-фенил-5-азанидоле под действием амида натрия пиррольный цикл раскрывается, и образуется 3-винил-4-фениламинопиридин. Не удалось аминировать по Чичибабину и 4-азанидол¹⁵³. Полученные результаты можно объяснить увеличенной по сравнению с пиридином электронной плотностью в пиридиновом ядре азаниндолов.

Замещение атома хлора в положении 6 на водород у производных 7-азаиндолина^{63, 66, 71}, 5-азаиндолина^{67, 70}, а также атома хлора в положении 4 у 5-азаиндола⁸⁷ проходит гладко в присутствии палладиевого катализатора. Нуклеофильное замещение хлора на алкоксигруппы⁸⁷ с алкоголятами 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^{84, 85, 87, 154–158}. Кинетическое изучение нуклеофильного замещения хлора в 1-метил-4-хлор-5-азаиндоле на остаток пиперидина выявило автокатализический эффект¹⁵⁶.

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)^{154, 155}.



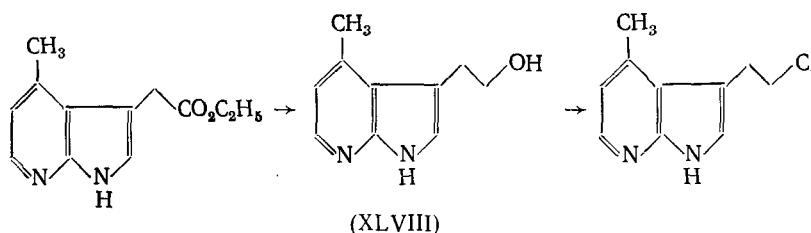
При взаимодействии 6-хлор-7-азаиндолинов с литийнафталином при $-35 \div -40^\circ$ в тетрагидрофуране с последующей обработкой бензофеноном получены замещенные (7-азаиндолинил-6)дифенилкарбинолы наряду с 6-незамещенными 7-азаиндолинами¹⁵⁹.



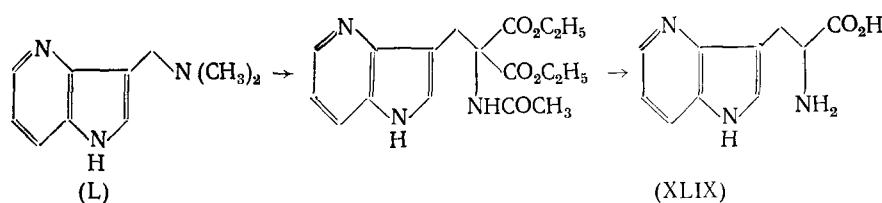
4. Превращения азаиндольных соединений, связанные с реакциями в углеродной боковой цепи

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 ацетилируется, а также замещается на хлор; последний в свою очередь может быть замещен на различные ацилоксигруппы¹⁴⁶.

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 ацетилируется по пиррольному азоту¹⁶⁰.



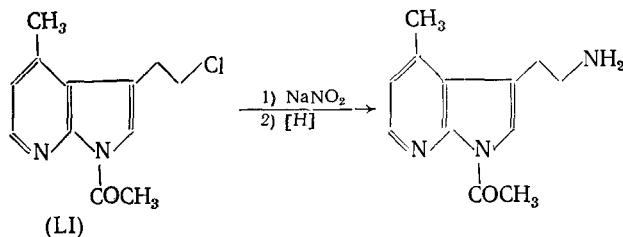
В последнее десятилетие значительный интерес проявлен к азаниндолам, содержащим азот в боковой цепи^{39, 41, 42, 144, 147}. 4-Азатриптамин получен восстановлением амида 4-азаниндолил-3-уксусной кислоты, а 4-азатриптофан (XLIX)¹⁴¹ — взаимодействием 4-азаграмина (L) с ацетаминоналоновым эфиром с последующим омылением и частичным декарбоксилированием.



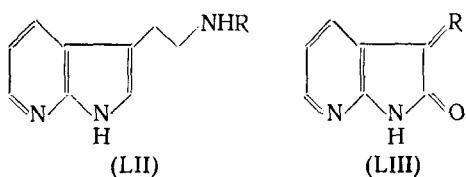
Дальнейшее развитие^{71, 143, 147, 162} получило метод синтеза 3-аминоалкил-7-азаиндолов^{1, 2}, заключающийся в конденсации 3-формил-7-азаиндолов с нитроалканами и последующем восстановлении интермедиатов. Этим методом, в частности, синтезированы 7-азатриптамины, замещенные по пиррольному атому азота алифатическими или жирноароматическими остатками⁷¹; 3-аминометильные производные 7-азаиндола получены восстановлением оксимов соответствующих 3-альдегидов^{143, 147}.

Показано, что оксим 6-хлор-4-метил-3-формил-7-азаиндола в кристаллическом состоянии представлен смесью *син-* и *анти*-изомеров¹⁶³, тогда как кристаллический оксим 3-формилиндола существует в виде *анти*-изомера.

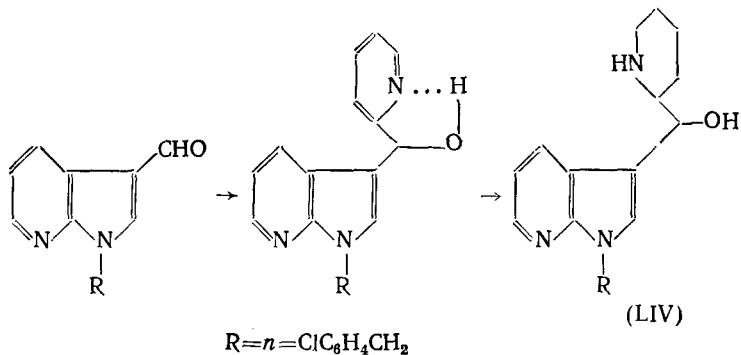
Изучен синтез 1-ацетил-4-метил-7-азатриптамина из 1-ацетил-4-метил-3-(β -хлорэтил)-7-азаиндола (LI), основанный на замещении атома хлора в боковой цепи на нитрогруппу с последующим восстановлением¹⁶⁰. При взаимодействии (LI) с аммиаком, бис(диметоксисилил)амидом калия, фталимидом калия (с последующим снятием фталимидной защиты) происходит отщепление N-ацетильной группы).



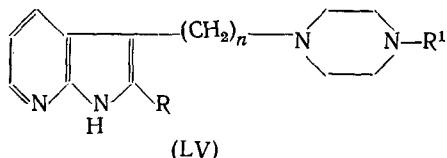
На основе 7-азатриптиамина синтезированы его замещенные по аминогруппе производные (LII)¹⁶⁴. Взаимодействием 7-азаоксингола с нитрозокетонами получены оксимы (LIII), R=CCH₃CH=NOH, CC₆H₅CH=NOH, восстановленные до 2-(7-азаоксингидил-3)пропиламинов (LIII), R=CCH₃CH₂NH₂¹⁶⁴.



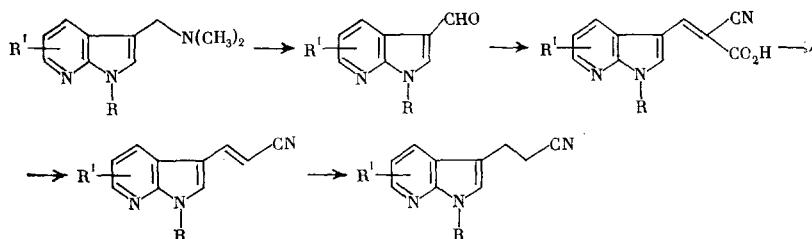
1-(*n*-Хлорбензил)-7-азаиндолил-3- α -пиперидилкарбинол (LIV) синтезирован в 133 , 134 путем взаимодействия 3-формил-7-азаиндола с 2-пиридиниллитием и селективного восстановления образующегося продукта до смеси диастереоизомеров.



Большая группа соединений типа (LV), R=H, CH₃; n=1-3; R'-алкил, арил, гетарил, синтезирована из 7-азаиндолил-3-алкилкарбоновых кислот через соответствующие пиперазиды с восстановлением амидной группы алюмогидридом лития ^{148, 155}.

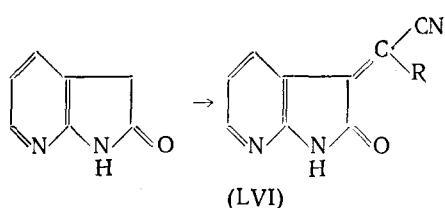


3-Цианэтильные производные 7-азаиндололов получены на основе 7-азаграминов, которые в условиях реакции Даффа (с уротропином в водном растворе уксусной кислоты) превращались в 3-формил-7-азаиндолы и далее подвергались конденсации с циануксусной кислотой. Последующее декарбоксилирование вещества и каталитическое восстановление двойной связи приводят к целевым продуктам¹³¹.

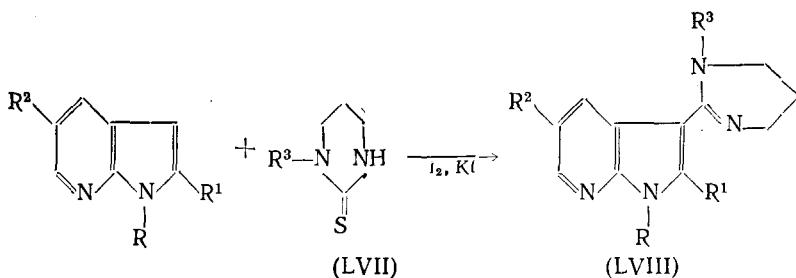


На основе 3-цианэтил-7-азаиндололов синтезированы 3-[β -(2-имидазолинил-2)-этил]-7-азаиндолы¹³¹.

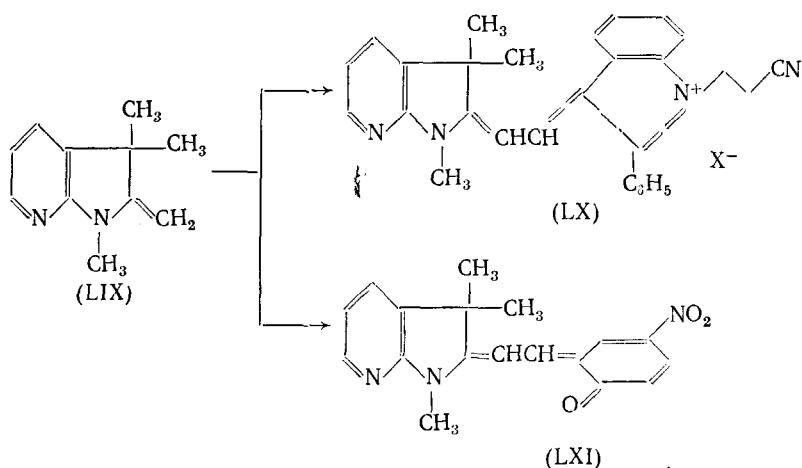
7-Азоксингидрол, реагируя с соединениями типа RCOCl , $\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_6H_5 , превращается в ацетонитрилы (LVI).¹⁶⁴



При конденсации 7-азаиндолов с тетрагидропиrimидинтионом (LVII) в присутствии иода получены соединения (LVIII), содержащие в положении 3 7-азаиндолов остатки тетрагидропиrimидинов^{166, 167}.



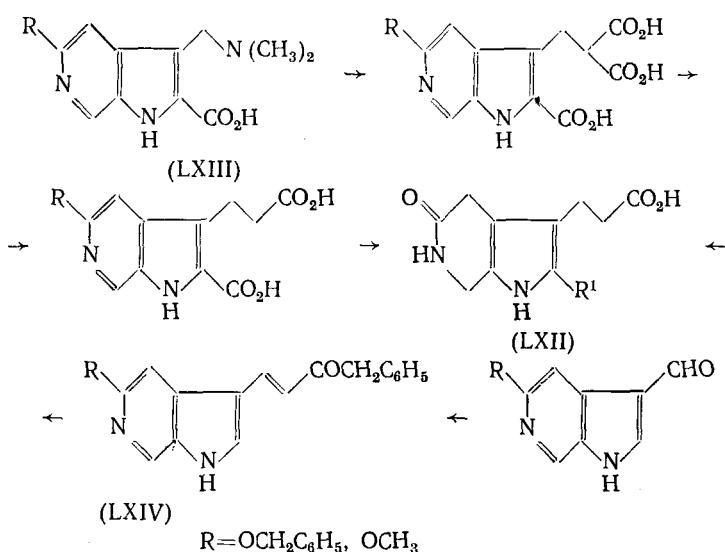
Взаимодействие 2,3-дигидро-1,3,3-триметил-2-метилен-7-азаиндола (LIX) с 1-(2-цианэтил)-2-фенил-3-формилиндолом приводит к цианину (LX, $X=n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$ или ClO_4^-)¹⁶⁸, а реакция (LIX) с нитросалициловым альдегидом дает возможность получить (LXI)¹⁶⁹.



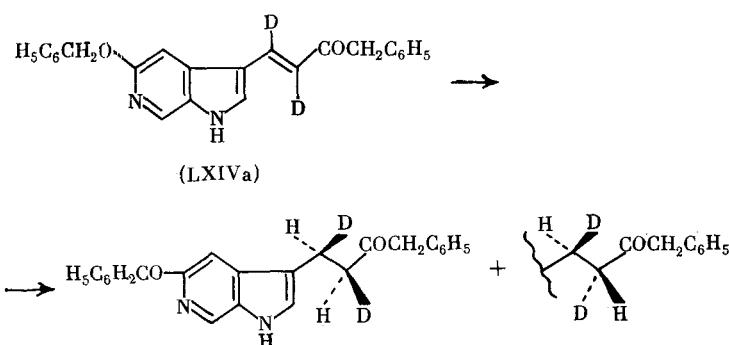
Соединения такого типа представляют практический интерес — в качестве фотосенсибилизаторов в цветной фотографии^{168—173}.

Ряд соединений синтезирован на основе 3-формил-6-азаиндола¹⁶⁹, в частности его оксим, а также 3-циан-, 3-метил-, 3-аминометил-, 3-диметиламинометильные 6-азаиндолы.

Осуществлен синтез лактамов порфобилиноген-2-карбоновых кислот (LXII), $R^1=CO_2H$, через основания Манниха (LXIII)^{17, 18}, введенные в малоновый синтез и далее подвергнутые известным превращениям по схеме:

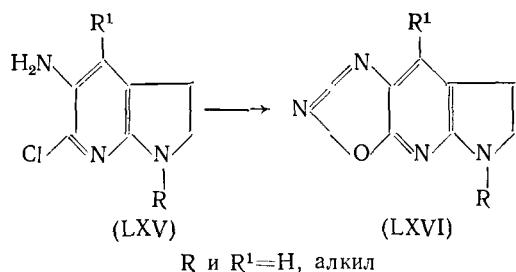


Дейтерированный продукт (LXIV a) при восстановлении над палладиевым катализатором образует рацемат¹⁹. Разделение оптических антиподов и использование их в дальнейшем синтезе позволило получать оптически активные лактамы порфобилиногенов.

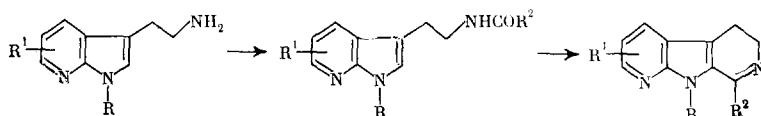


5. Построение конденсированных гетероциклических систем на основе производных 7-азаиндола

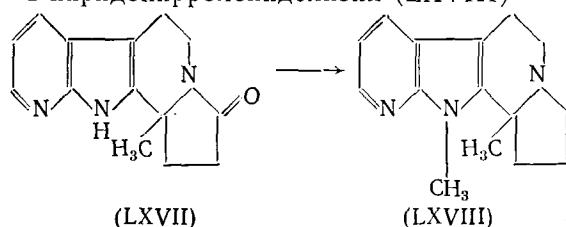
Производные 7-азаиндола в последние годы успешно использовались для построения новых, более сложных конденсированных систем. Так, путем диазотирования 5-амино-6-хлор-7-азаиндолина (LXV) осуществлено замыкание 1,2,3-оксадиазольного цикла с образованием системы 1,2,3-оксадиазоло[4,5-g]7-азаиндолина (LXVI).^{151,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



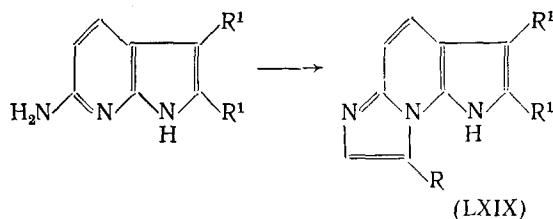
Применение в случае 7-азатриптаминов реакций Бишлера — Напиральского и Пикте — Шпенглера позволило осуществить синтез производных новой трициклической системы 12-аза- β -карболина¹⁷⁸.



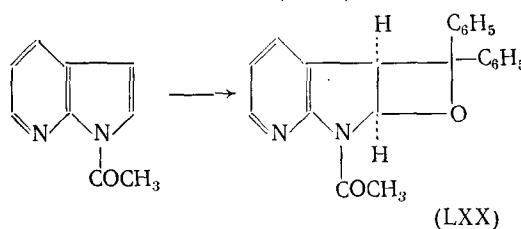
При циклизации 7-азатриптамина с левулиновой кислотой получен лактам (LXVII), который восстановлением и последующим метилированием превращен в пиридопирролоиндолизин (LXVIII)^{177, 178}.



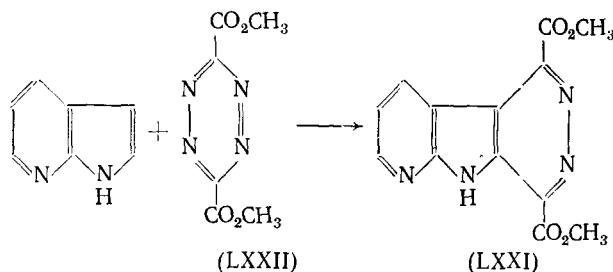
Производные 1Н-имидаzo[1,2-*a*]пиридо 3,2-е пиррола (LXIX) получены конденсацией 6-амино-7-азаниндолов с α -галогенкарбонильными соединениями¹⁷⁹.



В отличие от фуранов и 2,3-диметилтиофенов, которые с бензофеноном при облучении образуют конденсированные оксетаны, незамещенный 7-азаниндол, пиррол и имидазол в этих условиях с бензофеноном не реагируют¹⁸⁰. Авторы¹⁸⁰ объяснили это гасящим действием на возбужденный кетон свободной электронной пары пиррольного атома азота. Действительно, при облучении смеси 1-ацетил-7-азаниндола и бензофенона наблюдается циклоприсоединение по двойной связи 7-азаниндола и образование оксетано-7-азаниндолина (LXX) с выходом 4%.



Конденсированные пиридазиноазаниндолы (LXXI) получены в результате циклоприсоединения (по типу реакции Дильтса — Альдера) тетразина (LXXII) к незамещенному 7-азаниндолу, выступающему в качестве диенофила с последующим элиминированием молекулы азота¹⁸¹.



V. О БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗАИНДОЛОВ

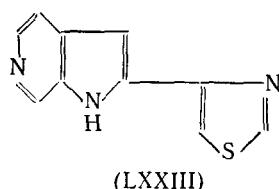
Круг исследований биологической активности производных азаиндололов за последние годы существенно расширился, хотя по-прежнему основные сведения касаются 7-азаиндололов.

В патентной литературе сообщается о высокой и различной по характеру биологической активности разнообразных производных азанидолов. Установлено¹⁸², что 2,3-диметил-5-азанидол 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 активность¹⁸³.

Значительный психотропный и сердечно-сосудистый эффект показали (7-азаиндолил-3) алкилпиперазины^{148, 165}. Антидепрессивные свойства обнаружены у ряда производных азаиндолов и их аналогов^{132, 184, 185}; наиболее активным оказался 7-метил-7-азаиндол¹³², блокирующий в опытах на мышах некоторые эффекты резерпина. Триптаминоподобные свойства найдены у 1-фенил-3-аминометил-4-метил-7-азаиндола^{147, 186}; 1-фенил-4-метил-3-оксиметил-7-азаиндол у разных видов животных при введении внутрь и парентерально вызывает состояние, напоминающее наркоз¹⁴⁶.

Ряд производных 7-азаиндола, особенно 7-азаиндолил-3-ацетоксими, характеризуются гипотензивным действием^{166, 167, 187, 188}. Имеются также сообщения о сосудосуживающей активности имидазолинилалкил-7-азаиндолов¹³¹, о противовоспалительном действии 4-аминофенил-5-азаиндолов^{86, 157}, гонадотропном эффекте 7-азатриптофана¹⁸⁹, антисеротониковом действии 1-фенил-4-метил-7-азатриптамина^{190, 191} и др.

Химиотерапевтические исследования на лабораторных животных выявили активность 4-, 5-, 6- и 7-азааналогов тиабендазола, например (LXXXIII), а также 2-фенил-5- и 6-азаиндололов против трихостронгилидов⁴⁴.



Показано, что 7-азатриптофан не проявляет существенного ингиби-
рующего действия на развитие *Heterodera trifolii*¹⁹², а 7-азаиндол в зна-
чительной мере подавляет образование галлов *Meloidogyne javanica*¹⁹³
и ингибирует стимулирующее действие индолил-2-карбоновой кислоты
на размножение *Aphelenchoides ritzemabozii*¹⁹⁴.

Один из диастереоизомеров (*1-n*-хлорбензил-7-азанидолил-3) пиперидил-2-карбинола оказался эффективным антималярийным средством^{133, 134}. При изучении противогрибкового действия каменноугольной смолы в качестве активных компонентов выделены 2-изопропил- и 2-изобутил-7-азанидолы¹³⁵. 7-Азанидол и его конденсированные системы обнаружены в табачном дыме и табаке¹³⁶. Антимикробные свойства 2-алкил- и 2-алкенил-7-азанидолов явились причиной включения этих соединений в состав кожных косметических средств¹³⁷.

Большое количество исследований посвящено участию 7-азааналогов триптофана и его метаболитов в биохимических процессах клетки^{138–216}. Появились сообщения о бактериологическом синтезе^{217–219} L-7-азатриптофана целым рядом штаммов бактерий и грибов из 7-азанидола. Подтверждено²²⁰ сходство биологического действия 7-азанидолил-3-уксусной кислоты и индолил-3-уксусной кислоты (гетероауксина). Выполнен ряд исследований, касающихся взаимоотношений 7-азатриптофана с растительными объектами^{221–225}.

За время подготовки настоящего обзора к печати в литературе появились новые сведения о синтезах изомерных азанидолов: замещенные 4-азанидолы были получены на основе изооксазолилпиррола²²⁶ и енаминонитрилов²²⁷, производные 5-азанидола (типа 3,7-дидезазаксантина) — из эфиров 2,3-пирролдикарбоновых кислот²²⁸, 2,3-дизамещенные 6-азанидолы синтезированы восстановлением (3-нитропиридилил-4)дикарбонильных соединений²²⁹. Появился цикл работ^{230–236}, проливающих свет на зарегистрированное при азанидолизации «аномальное» течение реакции Фишера, связанное с гомолитическим разрывом связи N—N в гидразонах.

Физико-химические исследования, выполненные в ряду азанидолов, касались изучения спектральных характеристик этого класса веществ^{237–239}, фототаутомерии 7-азанидола и его производных^{240–242}, кинетики дейтерообмена²⁴³ и реакции нитрования изомерных азанидов²⁴⁴ и др.²⁴⁵. Сделан расчет π- и σ-электронной плотности на углеродных атомах изомерных азанидолов, на основании чего оценена их способность к реакциям электрофильного замещения²⁴⁶.

Появились новые данные о поведении азанидолов в условиях электрофильных^{247, 248} и нуклеофильных^{249, 250} атак, продолжены работы по получению N-гликозилированных азанидолов²⁵¹, получен 7-азанидолльный кобальтсодержащий комплекс²⁵²; ряд соединений, содержащих азанидолные фрагменты, представил интерес для фотографии^{253–257}.

Продолжается публикация работ по биохимической и химиотерапевтической активности производных азанидолов^{228, 258–265}. Некоторые производные 7-азанидолы показали противовозненное действие²⁶⁶, ингибировали секрецию желудочного сока, рост злокачественных новообразований²⁶⁷.

ЛИТЕРАТУРА

- Л. Н. Яхонтов, Успехи химии, 37, 1258 (1968).
- R. E. Willette, Adv. Heterocycl. Chem., 9, 27 (1968).
- М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероциклических соединений, 1972, 1576.
- L. N. Yakhontov, M. F. Marshalkin, Tetrahedron Letters, 1973, 2807.
- М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Успехи химии, 42, 1593 (1973).
- L. N. Yakhontov, D. M. Krasnokutskaya, E. M. Peresleni, Yu. N. Sheinker, M. V. Rubtsov, Tetrahedron, 22, 3233 (1966).
- Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, Е. М. Переслени, Ю. Н. Шейнкер, М. В. Рубцов, ДАН СССР, 172, 118 (1967).
- 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 гетероциклических соединений, 1973, 767.
12. Г. Г. Дворянцева, Т. Н. Ульянова, Ю. Н. Шейнкер, Е. И. Лапан, Л. Н. Яхонтов, Tetrahedron Letters, 1972, 2857.
13. Г. Г. Дворянцева, Т. Н. Ульянова, Ю. Н. Шейнкер, Д. М. Краснокутская, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероциклических соединений, 1976, 1072.
14. R. Suchadolnik, Nucleoside Antibiotics, Wiley, N. Y., 1970, p. 300.
15. М. Н. Преображенская, Т. Д. Миникер, В. С. Мартынов, Л. Н. Яхонтов, Н. П. Констанченко, 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. Commununs, 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. Civier, Tetrahedron, 32, 1383 (1976).
28. М. Ф. Маршалкин, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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. Шкилькова, Там же, 1972, 656.
38. Л. Н. Яхонтов, Н. Н. Суворов, В. Я. Кантеров, Н. Я. Подхалюзина, Н. Е. Старостенко, В. Н. Шкилькова, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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 Communns, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, сб. 1 «Азотсодержащие гетероциклы», «Зиннатне», Рига, 1967, стр. 455.
64. Л. Н. Яхонтов, М. С. Соколова, Т. Д. Первачева, Химия гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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 Всесоюзного совещания по электрохимии органических соединений, Рига, 1973, стр. 42.
78. В. А. Азимов, Д. М. Краснокутская, И. Н. Палант, Л. Н. Яхонтов, Химия гетероциклических соединений, 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. Hosmane, J. Heterocycl. Chem., 14, 1291 (1977).
90. В. Г. Граник, Н. Б. Марченко, Т. Ф. Власова, Р. Г. Глушков, Химия гетероциклических соединений, 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. Kanoh, 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 гетероциклических соединений, 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 гетероциклических соединений, 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. Katritzky, 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. Witberley, 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. Tonney, 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. Резчикова, 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-Elgeit, 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. Hopmann, 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. Sysma, 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. В. Стеценко, И. П. Купчевская, Укр. хим. ж., 38, 503 (1972).
142. A. Duscruij, C. Riche, C. Pascard, Tetrahedron Letters, 1976, 51.
143. Л. Н. Яхонтов, Д. М. Краснокутская, М. В. Рубцов, Химия гетероцикл. соед., сб. 1 «Азотсодержащие гетероцикли», «Зиннатне», Рига, 1967, стр. 450.
144. Л. Н. Яхонтов, В. А. Азимов, Химия гетероцикл. соед., 1970, 32.
145. Л. Н. Яхонтов, Е. И. Лапан, 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 индолевых 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. Theraphie, 8, 559 (1973); С. А., 81, 9617 (1974).
158. J. P. Marquet, L. Montagnier, J. Gruest, 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 гетероциклических соединений, 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. Misiornyi, S. B. Ross, N. E. Stjernstrom, Acta Pharm. Suec., 11, 196 (1974); С. А., 81, 37512 (1974).
163. Н. П. Костюченко, К. Г. Жирнова, 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 гетероциклических соединений, 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. 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. Чекмачева, Микробиол. ж. (Киев), 37, 635 (1975).
183. G. A. Buznikov, L. Rakic, T. M. Turpaev, 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. Роццина, 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. Ароэн, П. Р. Акопян, Н. Ф. Кучерова, Т. Р. Овсепян, Л. Н. Яхонтов, Там же, 12, 31 (1976).
192. В. 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. Schmelz, 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. Saifwat, 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. Uka*, 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. Троепольская*, 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. *Б. 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. Hörfeldt*, 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. J. 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); С. А., 86, 180677 (1977).
255. Пат. США 3988156 (1976); С. А., 86, 180678 (1977).
256. Пат. США 4028113 (1977); С. А., 87, 54536 (1977).
257. Пат. Канады 1023188 (1977); С. А., 89, 14803 (1978).
258. *H. Bothe, G. Eisbrenner*, Biochem. Physiol. Pflanz., 171, 323 (1977); С. А., 87, 640 (1977).
259. *J. Kochba, P. Spiegel-Roy*, Z. Pflanzenphysiol., 81, 283 (1977); С. А., 86, 101853 (1977).
260. *J. Kuhn*, Antimicrob. Agents Chemother., 12, 322 (1977); С. А., 87, 148484 (1977).
261. *D. N. Wheatley, M. S. Inglis*, Exp. Cell Res., 107, 191 (1977); С. А., 87, 112423 (1977).
262. *H. Kende, M. Fukuyama-Dilworth, R. Dezacks*, Plant Growth Subst., Proc. VIII Int. Conf., 1973, p. 675; С. А., 87, 130594 (1977).
263. *T. Kosuge, K. Tsuji, K. Wakabayashi, T. Okamoto, K. Shudo, Y. Itaka, A. Itai, T. Sugimura, T. Kawachi* et al., Chem. Pharm. Bull., 26, 611 (1978); С. А., 89, 18107 (1978).
264. *J. Williamson, T. J. Scott-Finnigan*, Antimicrob. Agents Chemother., 13, 735 (1978); С. А., 89, 85214 (1978).
265. *R. J. Payley, W. W. Fredricks, O. H. Smith*, J. Bacteriol., 136, 219 (1978); С. А., 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); С. А., 86, 165065 (1977).
267. Пат. США 4029667 (1977); С. А., 87, 102305 (1977).

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