

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»

Институт физики высоких технологий

Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология

Кафедра Биотехнологии и органической химии

КУРСОВОЙ ПРОЕКТ

по учебно-исследовательской работе студента

**СИНТЕЗ ДИАЗОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА**

Выполнил студент гр. 4Д31

Воткина Д.Е.

Проверил ассистент каф. БИОХ

Касанова А.Ж.

21 Декабря 2016

Томск – 2016 г.

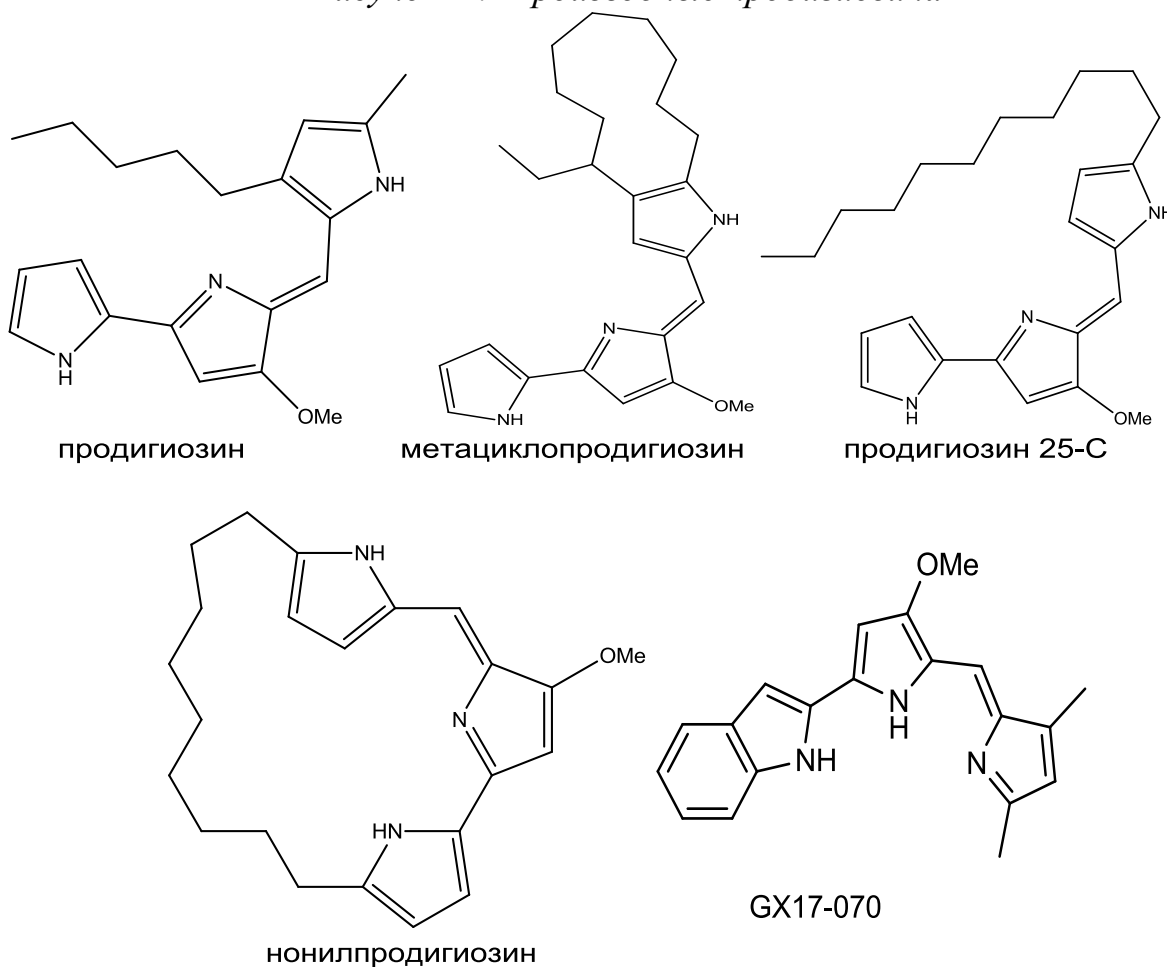
Содержание

Введение.....	3
1. Обзор литературы.....	6
1.1. Синтез индолов.....	6
1.2. Химические свойства индолов со свободным положением 3.....	8
1.3. Синтез 3-нитрозоиндолов.....	8
1.4. Синтез 3-аминоиндолов.....	9
1.5. Получение солей диазония.....	10
1.6. Тозилатные соли диазония.....	12
2. Описание исследовательской работы.....	14
3. Экспериментальная часть.....	18
4. Заключение.....	21
5. Список литературы.....	22
6. Приложение.....	25

ВВЕДЕНИЕ

Алкалоидные соединения пиррола группы продигиозина образуют особую главу в химии природных продуктов. Ярко-красный пигмент продигиозин, синтезируемый энтеробактериями *Serratia marcescens*, представляет собой линейный трипиррол. Благодаря стремительному развитию науки и спектроскопии, в последние годы стало ясно, что “продигиозин” имеет ряд близких по структуре веществ, содержащих трипиррольные ядра (пиррол, 3-метоксипиррол, 2-метил-3-амилпиррол) с различными алкильными заместителями. Эти заместители часто формируют среднее кольцо или макроцикл, как показано на рисунке 1 [1].

Рисунок 1. Производные продигиозина



Как и многие вторичные метаболиты бактерий, продигиозин приобретает практическое значение в промышленности и медицине. В промышленности продигиозин рекомендуется в качестве красителя для полимеров, поскольку он обладает рядом преимуществ по сравнению с применяемыми в настоящее время органическими и неорганическими пигментами (например, устойчив к воздействию света). Разработан способ использования продигиозина для маркирования нефтепродуктов [2]. Продигиозин и продигиозинподобные пигменты, синтезируемые некоторыми видами микроорганизмов, рассматриваются как новое семейство противоопухолевых лекарственных препаратов [3]. Показано, что продигиозин действует, как иммунодепрессант, селективно блокируя пролиферацию Т-клеток киллеров [4], избирательно индуцирует апоптоз различных типов злокачественных клеток [5], ингибирует образование метастаз, обладает антиинвазивными свойствами [6].

Актуальность. В связи с большой практической значимостью продигиозина возникает необходимость в наработке больших количеств пигмента и снижении его стоимости. Высокая стоимость пигмента тормозит, в частности, использование его в качестве маркера нефтепродуктов. Кроме того, неизученным остается вопрос о мутагенности, генетической токсичности продигиозина. Для изучения этих свойств необходимы высокоочищенные препараты продигиозина.

Существует несколько способов получения продигиозина и его производных синтетическим путем, однако с большим количеством стадий и достаточно низкими общими выходами 0,3%.

В настоящее время актуальна проблема синтеза составляющих молекулы продигиозина – бипирролов и индол-пирролов. Конечной целью нашего исследования является разработка методики получения индол-пиррола и его производных через соли диазония.

В соответствии с актуальностью данной темы была поставлена цель получить соответствующую соль диазония и выделить ее.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Проведение литературного обзора.
2. Поиск методик получения необходимых исходных субстратов.
3. Синтез 2-фенилиндола.
4. Получение 3-амино-2-фенилиндола.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синтез индолов

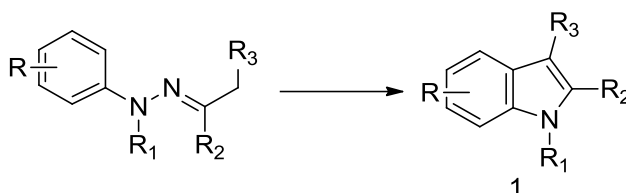
Исследования в области индольных соединений были и остаются актуальными в химии гетероциклов. Причиной данного интереса является участие производных индола в метаболических процессах живых систем в качестве биологически активных соединений. Первое получение индола датируется 1866 годом [7]. Именно с этого времени химия индола начинает развитие в исследованиях многих ученых.

Анализ литературных данных показывает, что основными подходами к синтезу индолов с незамещенным положением 3 и их производных служат классические реакции Фишера и Бишлера.

Синтез замещенных индолов, предложенный Фишером, был впервые описан в 1883 году [8].

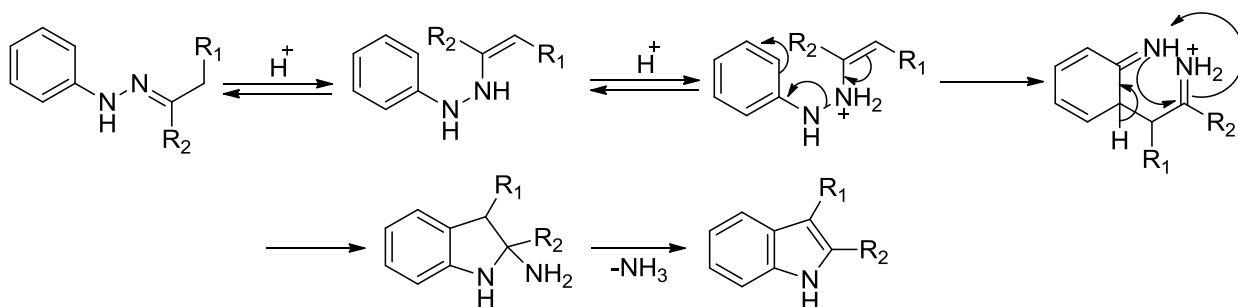
Реакция состоит в циклизации арилгидразонов при нагревании, обычно в присутствии кислотных катализаторов, с образованием производных индола **1** (схема 1.1.1) [9, 10]

Схема 1.1.1

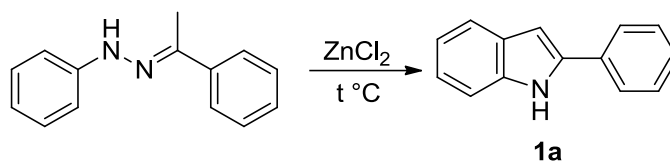


Общепринятый механизм реакции Фишера в общем виде может быть представлен схемой 1.1.2

Схема 1.1.2

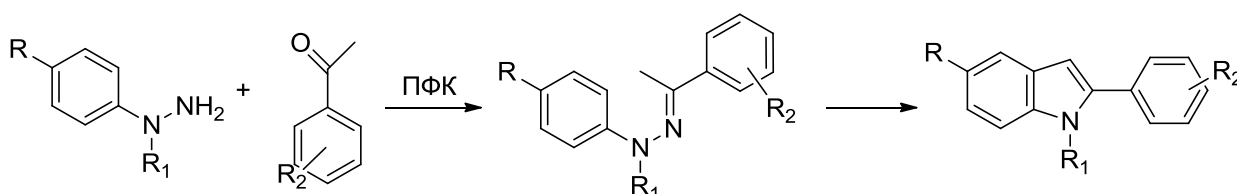


Также индолизация происходит при сплавлении фенилгидразона ацетофенона с $ZnCl_2$, что приводит к образованию 2-фенилиндола [11].



Удобным циклизующим агентом в синтезах α -замещенных индолов оказалась полифосфорная кислота (ПФК) [12]. Реакцию в ПФК (схема 1.1.3) обычно проводят в одну стадию, без выделения промежуточных арилгидразонов циклизацию которых осуществляют сразу после их образования из смеси арилгидразинов и ацетофенонов.

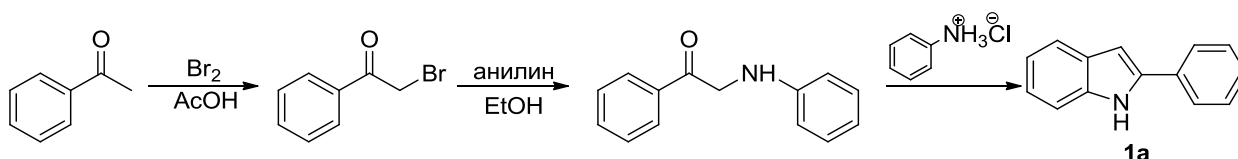
Схема 1.1.3



Другим наиболее используемым способом получения индолов, с незамещенным положением 3 и их производных, является реакция Бишлера – Мелуэ.

При нагревании фенацилбромида с избытком анилина образуется с хорошим выходом 2-фенилиндол. Если в реакцию вводить меньшее количество анилина, то можно выделить фенациланилин, который при нагревании с анилином в присутствии галогеноводородной соли анилина дает 2-фенилиндол (схема 1.1.4) [13].

Схема 1.1.4



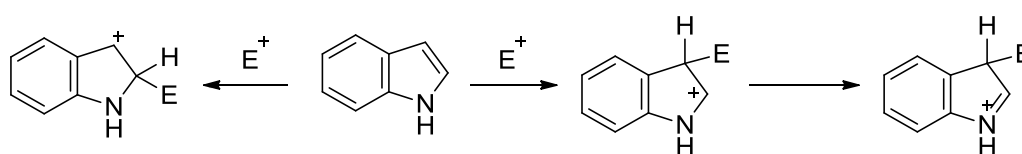
Buchmann G., Lindow R. в качестве циклизующего агента предложили 65 % раствор HBr , проводя реакцию в кипящем анилине [14].

Только спустя 11 лет А. Бишлер предположил, что на самом деле в результате этого превращения образуется 3-фенилиндол. Однако и Бишлер ошибся, поскольку дальнейшие исследования показали, что в действительности продуктом реакции является 2-фенилиндол. Тем не менее, метод синтеза замещенных индолов из ароматических аминов и 2-галогенкетонов получил название реакции Бишлера-Мелау.

1.2 Химические свойства индолов со свободным положением 3

Индол представляет собой π -избыточный гетероцикл, для которого характерны прежде всего реакции электрофильного замещения (схема 1.2.1). Молекула индола в зависимости от условий может вступать в реакцию электрофильного замещения в виде нейтральной, а также положительно или отрицательно заряженной частицы. Этим обусловлены ориентация вступления заместителя, выбор реагента и условий проведения реакций, а также направление побочных конкурирующих процессов. Неравномерное распределение электронной плотности в нейтральной молекуле индола приводит к тому, что самым нуклеофильным положением является С(3), куда направляются практически все реакции электрофильного замещения.

Схема 1.2.1



Если во втором положении индольной молекулы находится донорный заместитель, такие соединения вполне устойчивы к действию кислот и электрофильное замещение протекает в обычных условиях, хорошо известных для ароматических соединений.

1.3 Синтез 3-нитрозоиндолов

Одной из реакций электрофильного замещения индолов является реакция нитрозирования. Сам индол нитрозировать в обычных условиях не

удается из-за его чрезвычайной чувствительности к кислотным агентам. Наличие 2-алкильной (арильной) групп стабилизирует образующийся при протонировании катион, что позволяет успешно нитрозировать такие соединения.

Если алкил- или арилиндолы имеют свободное положение у атома углерода C(3) и предварительного протонирования не происходит, то замещение идет по этому свободному положению.

Один из основных способов получения нитрозопродукта **2** был предложен Biswas N., который заключался в использовании раствора нитрита натрия и растворенного в уксусной кислоте 2-фенилиндола с термодинамическим контролем (схема 1.3.1), поскольку есть вероятность таутомерного перехода, показанного на схеме 1.3.2. [15]

Схема 1.3.1

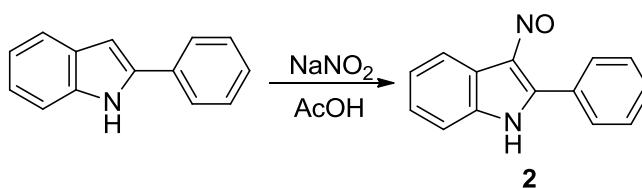
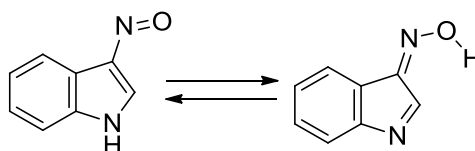


Схема 1.3.2



1.4 Синтез 3-аминоиндолов

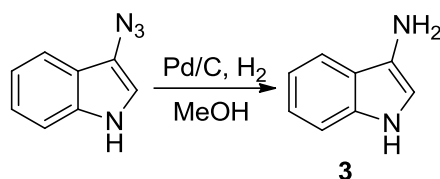
В литературе представлено достаточно много примеров синтеза аминоиндолов с аминогруппой в бензольном кольце в 4 и 6 положениях [16].

Biswas N., Kutty S. предложили синтез 3-аминоиндола из соответствующего нитрозопродукта путем его восстановления с помощью Pd/C и гидразина, выход составил 69%. [15]

Другой способ получения 3-аминоиндолов был предложен Prasad P., Kalshetti R., которые разработали метод получения 3-аминоиндола **3** через 3-

азидиндол [17]. Данную реакцию проводят в атмосфере водорода с использованием в качестве катализатора Pd/C (схема 1.4.1).

Схема 1.4.1

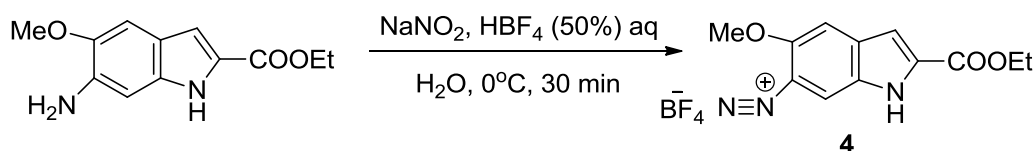


1.5 Получение солей диазония производных индола

В литературе приведено небольшое количество способов синтеза солей диазония с различными противоионами в 2,3,4,5,6 положениях производных индола.

Так, Mani Ramanathan и Yu-Hao Wang разработали синтез фторбората 6-диазоний 5-метокси-2-этилкарбонил -1H-индола из соответствующего амина (схема 1.5.1). Диазотирование проводили при растворении амина в тетрафторборной кислоте при 0°C, а в качестве диазотирующего агента использовали нитрит натрия [18]. Стоит отметить, что реакцию диазотирования 4-аминоиндола проводят в таких же условиях.[19]

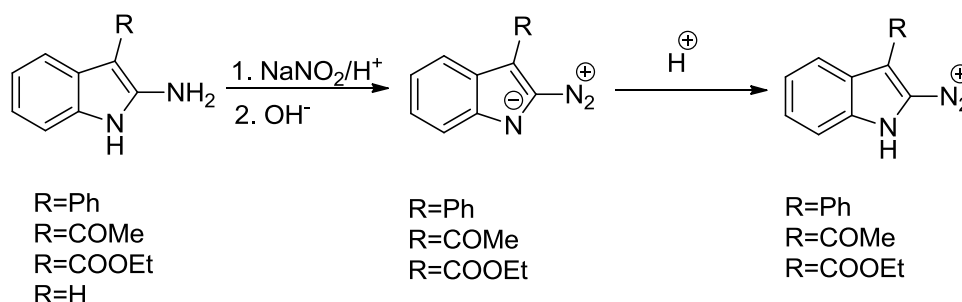
Схема 1.5.1



Gregory Danoun в своих работах получал фторборат и 5-диазонийиндола при растворении 5-аминоиндола в абсолютном этаноле и последующим добавлением тетрафторборной кислоты. В качестве диазотирующего агента выступал трет-бутилнитрит, и реакцию проводили при комнатной температуре, выход составил 46% [20].

Paola Barraja, Patrizia Diana, Antonino Lauria et. al. в ходе своих исследований получили 3-замещенный 2-диазонийиндол при диазотировании соответствующего амина нитритом натрия в уксусной кислоте. Схема синтеза представлена на схеме 1.5.2.

Схема 1.5.2

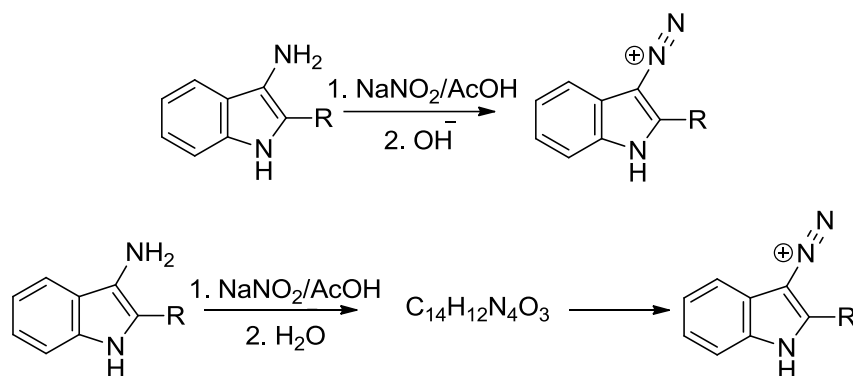


Необходимо заметить, что отсутствие заместителя в 3 положении не позволяет получить 2-дiazонийиндол [21].

На данный момент известен только один способ получения соли диазония из соответствующего 3-аминоиндола с находящимися во втором положении алкильными (арильными) группами (схема 1.5.3).

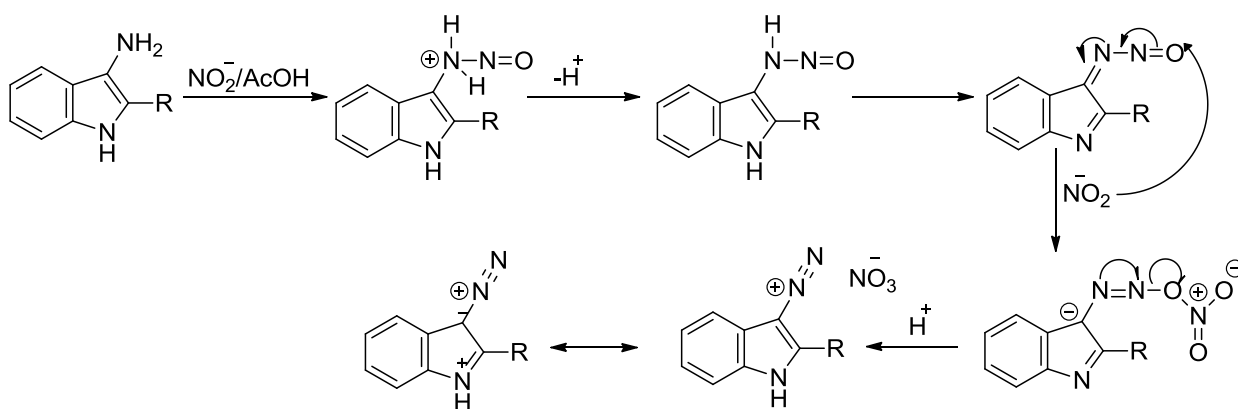
Методы получения 3-дiazоиндолов были впервые опубликованы в первом десятилетии прошлого века. Реакцию diaзотирования проводили путем добавления к соответствующим 3-аминоиндолам в уксусной кислоте нитрита натрия при низких температурах. Однако выход был достаточно низкий 0,3%

В 1938 году при попытке оптимизировать выход 3-diazo-2-фенилиндола путем diaзотирования соответствующего 3-аминоиндола, Саруано сразу же после добавления нитрита, прерывал реакцию добавлением холодной воды с последующим высаживанием диэтиловым эфиром. Медленное испарение эфирного раствора позволило выделить кристаллическое соединение, имеющего брутто-формулу C₁₄H₁₂N₄O₃, что соответствует «присоединению» N₂O₃ к амининдолу. Полученное соединение оказалось абсолютно стабильным, однако при добавлении уксусной кислоты вещество разлагается до 3-diazo-2-фенилиндола.



Сариано заявил, что новое вещество является промежуточным соединением между начальным аминоиндолом и конечным диазопродуктом. Но никакой структуры полученного соединения им предложено не было.

Спустя полвека Parrino В., Spano V. установили структуру промежуточного соединения и изучили реакцию диазотирования с «прерыванием» (схема 1.5.4). [22]



1.6 Тозилатные соли диазония

Синтезы на основе солей диазония имеют несравненные успехи, однако принципиальный недостаток этих соединений – взрывоопасность и нестабильность большинства этих солей. Этот факт заставляет, как правило, проводить реакции солей диазония в тех же средах, в которых они получаются, а эти условия подходят далеко не для всех потенциально важных химических

превращений. Отсюда следует очевидная важность для органического синтеза получение стабильных солей диазония, которые бы могли храниться в обычных условиях, не обладать взрывоопасными свойствами, легко выделяться и в то же время быть достаточно реакционноспособными. Этим требованиям, отчасти, отвечают классические арилдиазоний тетрафторбораты и гексафторфосфаты [23], а также полученные сравнительно недавно арилдиазоний о-бензолдисульфимиды [24]. Известна еще одна группа солей диазония, которые могли бы играть роль стабильных, «диазониевых» соединений. К ним относятся ароматические диазониевые соли с арилсульфонатными анионами.

Было обнаружено, что ароматические амины легко диазотируются нитритом натрия в присутствии *p*-TsOH в уксусной кислоте при 20 °С.

Важным преимуществом полученных арилдиазоний тозилатов является их хорошая растворимость в воде, спиртах, уксусной кислоте, диметилсульфоксиде и в ацетонитриле. Полученные соли обладают достаточно высокой реакционной способностью, несмотря на высокую термическую стабильность и устойчивость при хранении. [25]

2 СИНТЕЗ ДИАЗОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

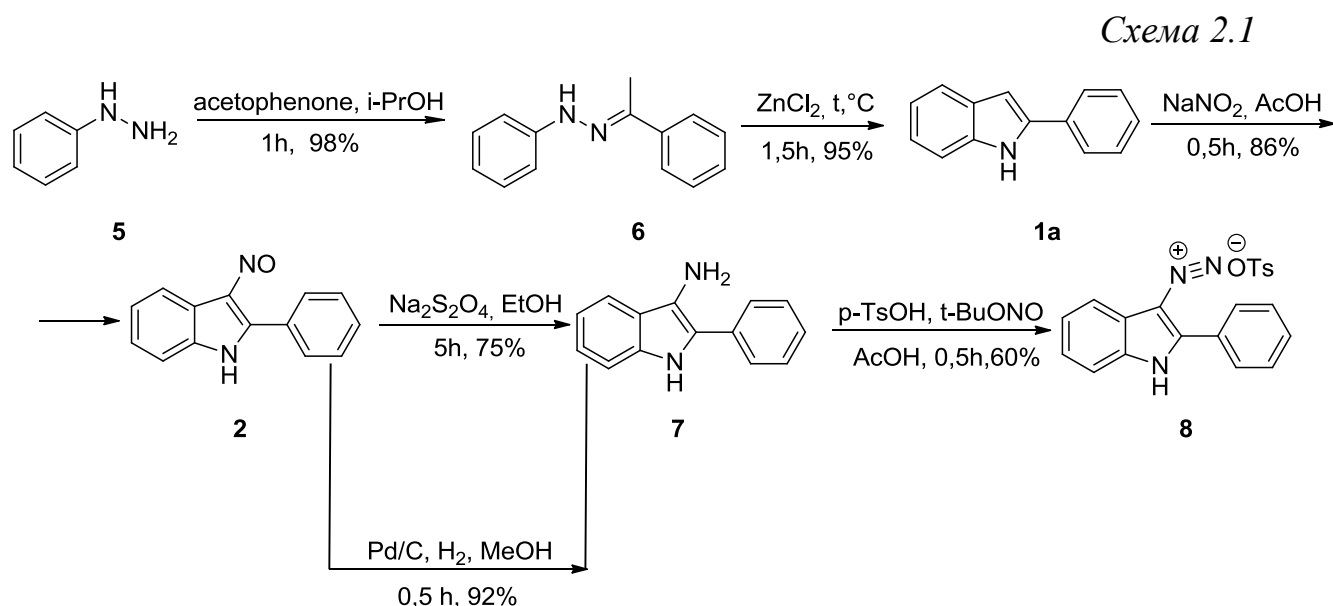
Одной из составляющих молекул продигиозина является индол-пиррол (2,2'-индол-пиррол, 3,2'-индол-пиррол, 2,3'-индол-пиррол, 3,3'-индол-пиррол).

Особый научный интерес представляет собой получение соответствующих 2 и 3-аминоиндолов и дальнейшее их диазотирование, с целью получения стабильных и реакционноспособных солей диазония, с такими противоионами как тозилат, трифлат, метилсульфонат. Так как известно, что данные противоионы позволяют получить соли диазония более стабильные, чем в случае классических противоионов [25].

Согласно проведенному литературному обзору, способы получения 3-диазоиндолов, соответствующих 3-аминоиндолов и их физико-химические свойства плохо изучены.

Однако для нас особый интерес представляют 3-аминоиндолы, поскольку они являются субстратом для получения солей диазония.

Для получения 3-диазо-2-фенилиндола **8** нами был предложен следующий синтез (схема 2.1):

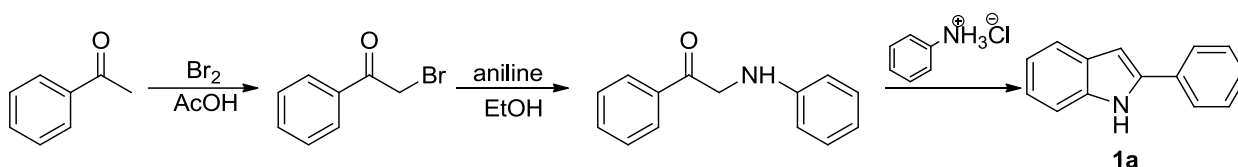


Первой задачей для нас было найти оптимальную методику получения 2-фенилиндола с высокими выходами. Согласно литературному обзору,

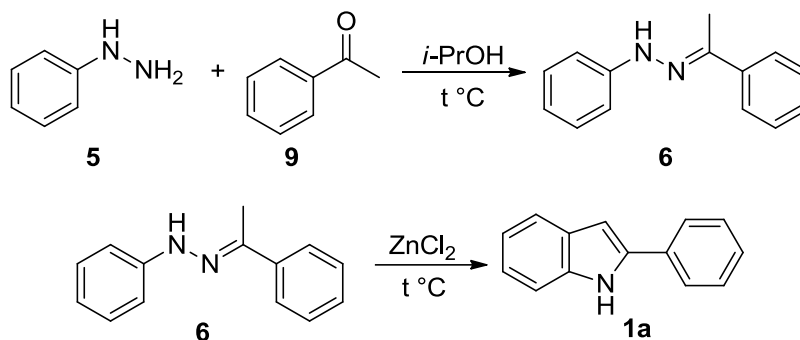
существует два основных способа получения 2-фенилиндола – синтез Фишера и синтез Бишлера.

Осуществление синтеза Бишлера (схема 2.2) показалось проблематичным из-за сложности выделения промежуточных соединений, а также общий выход не превысил 4%.

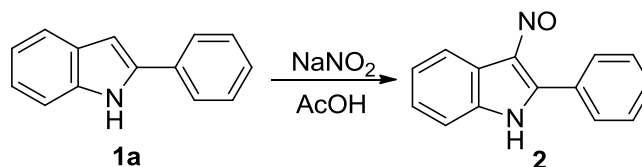
Схема 2.2



Синтез Фишера с образованием промежуточного вещества фенилгидразона ацетофенона оказался наиболее подходящим из-за меньшего количества стадий и более высокого выхода - 86%. [26,11]



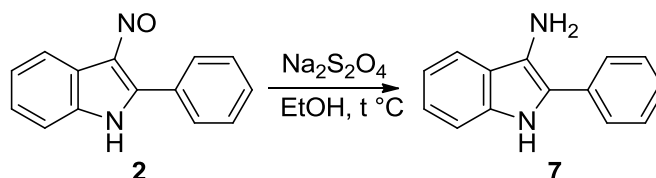
Для получения 3-нитрозо-2-фенилиндола был использован нитрит натрия, который в качестве нитрозирующего агента вступал в реакцию электрофильного замещения.



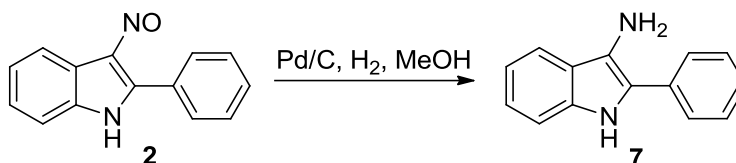
Особое внимание уделялось поддержанию температуры, поскольку возникала возможность таутомерного перехода. Контроль реакции осуществлялся при помощи ТСХ (элюент гексан:этилацетат в соотношении

7:3). Исчезновение пятна исходного продукта 2-фенилиндола наблюдалось спустя 50 минут после начала реакции. [27]

Следующей стадией синтеза было получение 3-амино-2-фенилиндола. Синтез амина был осуществлен двумя способами: восстановление дитионитом натрия и в атмосфере водорода с Pd/C.



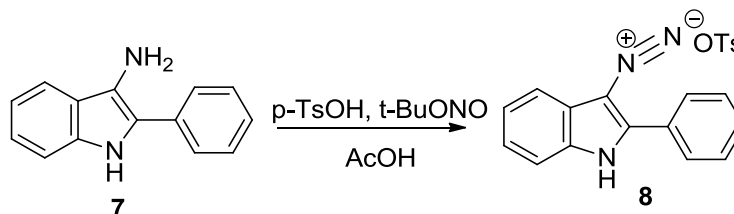
Реакция восстановления дитионитом натрия проходит в щелочной среде. По окончании реакции согласно результатам ТСХ (элюент гексан:этилацетат в соотношении 7:3) было два компонента в реакционной массе: исходный субстрат 3-нитрозо-2-фенилиндол и целевой продукт 3-амино-2-фенилиндол. Для доказательства того, что имеется целевой продукт, была проведена качественная реакция на амины с реактивом Эрлиха. Проба дала положительный результат – ярко-оранжевое окрашивание. [27]



Также восстановление нитрозопродукта осуществлялось при пропускании водорода, генерируемого аппаратом Киппа, через раствор метилового спирта, 3-нитрозо-2-фенилиндола и Pd/C. Согласно ТСХ (элюент гексан:этилацетат в соотношении 7:3) через 30 минут после начала реакции было только одно пятно целевого продукта. Для детектирования амина провели качественную реакцию с реактивом Эрлиха, проба оказалась положительной – ярко-оранжевое окрашивание. Выделение проводили путем фильтрования реакционной массы через слой силикагеля с целью отделения Pd/C и дальнейшего выпаривания карбинола. Выход по данной реакции составил 95%, что значительно выше, чем в случае с дитионитом натрия.

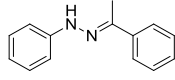
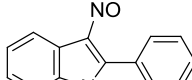
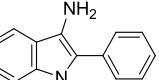
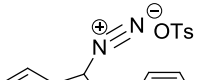
Также стоит отметить, что время протекания реакции в данном случае значительно меньше и в результате реакции происходит полная конверсия.

Последний этап данной работы является получение 3-дiazоний-2-фенилиндол тозилата.



Реакцию проводили в присутствии пара-толуолсульфокислоты в уксусной кислоте, при охлаждении реакционной массы до 5⁰С, а в роли диазотирующего агента выступал трет-бутилнитрит. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ (элюент гексан:этилацетат в соотношении 7:3) – исчезновение исходного субстрата. О получении соли свидетельствует положительный результат пробы на β-нафтол (красно-коричневое окрашивание). А о полной конверсии исходного амина можно судить об отсутствии пятна на ТСХ и отрицательной реакции на реактив Эрлиха. Затем тозилатную соль диазония высаживали диэтиловым эфиром, в результате чего образовалось темно-изумрудное масло. Далее смесь диэтилового эфира и уксусной кислоты декантировали, а оставшееся масло сушили под вакуумом. Необходимы дополнительные исследования для получения более чистого продукта.[28]

Таблица 2.1 Результаты исследования

				
белое кристаллическое вещество	светло-желтое кристаллическое вещество	светло-коричневое кристаллическое вещество	Светло-желтое кристаллическое вещество	Темно-изумрудное масло

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Список использованного оборудования. Хромато-масс-спектры регистрировали на газовом хроматографе «ГХ Agilent 7890А с масс-селективным детектором Agilent 5975С», газ-носитель – гелий. Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометрах BrukerAC-300, внутренний стандарт - ТМС, растворитель указан в тексте. Температура плавления определялась на приборах Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов вели методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТсХ-П-А-УФ и Silufol UV-254.

Получение фенилгидразона ацетофенона. Растворяют соответствующий альдегид (1,16 мл; 10 ммоль) в изопропиловом спирте (1,5 мл; 15 ммоль) при кипячении. Медленно добавляют по каплям фенилгидразин (0,98 мл; 10 ммоль) при постоянном перемешивании. Кипятят в течение 30 минут, затем охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают, промывая небольшим количеством спирта, выход 94,5%. [26]

$T_{\text{пл(лит)}} = 110-112^\circ\text{C}$

$T_{\text{пл(эксп)}} = 109^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz) δ : 2.25 (3H, s, CH_3); 7.23 (1H, m, H-7); 7.26-7.404 (7H, m, H-3, H-3', H-4, H-5, H-5', H-6, H-6'); 7.784 (2H, dd, $J=7.5$ Hz, H-2, H-2').

Получение 2-фенилиндола. Свежеприготовленный гидразон (1,985 г; 9,45 ммоль) добавляют к сухому хлориду цинка (10 г; 7,3 ммоль) и нагревают до 180°C в течение одного часа под вакуумом. Затем выливают воду, экстрагируют этилацетатом, отгоняют растворитель на ротаторном испарителе, выход 91%. [11]

$T_{\text{пл(лит)}} = 190-192^\circ\text{C}$

$T_{\text{пл(эксп)}} = 191,4^\circ\text{C}$

^1H NMR (DMSO, 300 MHz) δ : 6.896 (1H, m, H-9); 7.003 (1H, m, H-2); 7.081 (1H, m, H-3); 7.321 (1H, m, H-4); 7.38-7.54 (3H, m, H-7, H-7', H-8); 7.858 (2H, m, H-6, H-6').

Получение 3-нитрозо-2-фенилиндола. К охлажденному до 18°C раствору 2-фенилиндола (1,66 г; 8,6 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл; 0,3 моль) прикапывают раствор нитрита натрия (0,593 г; 8,6 ммоль) при температуре 20°C. Перемешивают 30 минут при комнатной температуре. Затем реакционную массу выливают на лед, перемешивают 10 минут, фильтруют и перекристаллизовывают в метаноле, выход 86%. [27]

$$T_{\text{пл(лит)}} = 263-265^\circ\text{C}$$

$$T_{\text{пл(эксп)}} = 263,6^\circ\text{C}$$

Получение 3-амино-2-фенилиндола. К раствору 3-нитрозо-2-фенилиндола (1,65 г; 7,4 ммоль) в этаноле (20 мл; 0,34 моль) добавляют 2N раствор гидроксида натрия (10 мл), затем присыпают соответствующее количество дитионита натрия (2,5 г; 14,8 ммоль). Реакционную массу кипятят в течение 5 часов, выпавший осадок отфильтровывают и промывают небольшим количеством воды. Выход составил 62% [27]

$$T_{\text{пл(лит)}} = 184-186^\circ\text{C}$$

$$T_{\text{пл(эксп)}} = 186-188^\circ\text{C}$$

Получение 3-амино-2-фенилиндола. К 3-нитрозо-2-фенилиндола (1 ммоль) и Pd/C (40,5 мг) приливают карбинол (5 мл) и начинают пропускать водород. Реакция идет 30 минут при постоянном перемешивании и комнатной температуре. Реакционную массу фильтруют от Pd/C и отгоняют растворитель. Выход 95%.

$$T_{\text{пл(эксп)}} = 185,9^\circ\text{C}$$

Получение 3-диазо-2фениландола тозилата. К раствору уксусной кислоты (4 мл) при постоянном перемешивании добавляют пара-толуолсульфокислоту (0,107 г; 0,564 ммоль). После ее полного растворения добавляют трет-бутилнитрит (84 мкл; 0,7 ммоль), а затем амин. Реакцию проводят при охлаждении 0-5°C в течение 30 минут. Далее в реакционную массу добавить диэтилового эфира для высаживания осадка. Полученный осадок отфильтровывают и сушат под вакуумом.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанной работы были получены следующие результаты:

1. Проведен литературный обзор по данной тематике, обозначена актуальность исследований;
2. Разработана стратегия синтеза тозилата 3-дiazоний-2-фенилиндола, включающая следующие стадии:
 - 1) Циклизация исходного фенилгидразона ацетофенона;
 - 2) Реакция нитрозирования 2-фенилиндола с последующим восстановлением до амина
 - 3) Диазотирование 3-амино-2-фенилиндола под действием системы p -TsOH/AcOH/ t -BuONO.

В дальнейшем планируется оптимизация методики получения тозилатной соли diaзония с последующим ее использованием в качестве субстрата для реакции C-H активации с производными пиррола.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fürstner A. Chemistry and biology of roseophilin and the prodigiosin alkaloids: a survey of the last 2500 years // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Т. 42. – №. 31. – С. 3582-3603.
2. Гарейшина А. З. и др. Композиция, включающая нефтепродукт и маркер, способ и раствор для маркирования нефтепродукта, способ идентификации нефтепродукта и способ получения маркера // Патент на изобретение RU. – Т. 2218381. – С. C10L.
3. Montaner B. et al. Prodigiosin from the supernatant of *Serratia marcescens* induces apoptosis in haematopoietic cancer cell lines // *British journal of pharmacology*. – 2000. – Т. 131. – №. 3. – С. 585-593.
4. Han S. B. et al. T-cell specific immunosuppression by prodigiosin isolated from *Serratia marcescens* // *International journal of immunopharmacology*. – 1998. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-13.
5. Montaner B., Perez-Tomas R. Prodigiosin-induced apoptosis in human colon cancer cells // *Life sciences*. – 2001. – Т. 68. – №. 17. – С. 2025-2036.
6. Pérez-Tomás R. et al. The prodigiosins, proapoptotic drugs with anticancer properties // *Biochemical pharmacology*. – 2003. – Т. 66. – №. 8. – С. 1447-1452.
7. Гетероциклические соединения: учебное пособие / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. Н. К. Кочеткова, И. Ф. Луценко, Г. Я. Кондратьевой, - М.: Иностранная литература, - 1954. – Т. 3. – 359 С.
8. Robinson, B. *The Fischer Indole Synthesis* / B. Robinson // Wiley, New York. – 1982. – 923 pp.
9. Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles* / R. J. Sundberg // New York: Acad. Press. – 1970. – 143 С.
10. Гетероциклические соединения: учебное пособие / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. О. А. Реутова, – М.: Иностранная литература, - 1955. -Т. 4. – 479 С.

11. Boido, C. C., Boido, V., Novelli, F., & Sparatore, F. (1998). Formation of basic compounds during the indole cyclization of ketone phenylhydrazones. *Journal of heterocyclic chemistry*, 35(4), 853-858.
12. Kissman H. M., Farnsworth D. W., Witkop B. Fischer indole syntheses with polyphosphoric acid // *Journal of the American Chemical Society*. – 1952. – Т. 74. – №. 15. – С. 3948-3949.
13. Raju P. A. G. et al. Synthesis and biological activity of some new indole derivatives containing pyrazole moiety // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2013. – Т. 5. – №. 10. – С. 21-27.
14. Mentzer C., Molho D., Berguer Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1950.
15. Biswas N. N. et al. Indole-based novel small molecules for the modulation of bacterial signalling pathways // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2015. – Т. 13. – №. 3. – С. 925-937.
16. Ямашкин, С. А. Нитроиндолы, аминоиндолы, пирролохинолины / С. А. Ямашкин // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*. В 3-х т. Т. 3. «Химия синтетических индольных систем» ; под ред. В. Г. Карцева, 2004. – С. 472 – 498.
17. Prasad P. K. et al. I₂-mediated regioselective C-3 azidation of indoles // *Organic & biomolecular chemistry*. – 2016. – Т. 14. – №. 11. – С. 3027-3030.
18. Ramanathan M., Wang Y. H., Liu S. T. One-Pot Reactions for Synthesis of 2, 5-Substituted Tetrazoles from Aryldiazonium Salts and Amidines // *Organic letters*. – 2015. – Т. 17. – №. 23. – С. 5886-5889.
19. Somei M. et al. The chemistry of indoles. XXIV. Syntheses of 3-indoleacetic acid and 3-indoleacetonitrile having a halogeno group and a carbon functional group at the 4-position // *Chemical and pharmaceutical bulletin*. – 1985. – Т. 33. – №. 9. – С. 3696-3708
20. Danoun G. et al. Sandmeyer trifluoromethylation of arenediazonium tetrafluoroborates // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Т. 52. – №. 31. – С. 7972-7975.

21. Barraja P. et al. 2-Diazo-2H-indoles // *Helvetica Chimica Acta*. – 2001. – Т. 84. – №. 8. – С. 2212-2219.
22. Parrino B. et al. 'Interrupted' diazotization of 3-aminoindoles and 3-aminopyrroles // *Tetrahedron*. – 2014. – Т. 70. – №. 40. – С. 7318-7321.
23. Zollinger H., Patai S. *The Chemistry of amino, nitroso, nitro and related groups*. P. 1. – N.Y.: Ed. Wiley & Sons, 1996. – 636 p.
24. Barbero M., Crisma M., Degani I., Fochi R., Perracino P. New Dry Arenediazonium Salts, Stabilized to an Exceptionally High Degree by the Anion of o-Benzenedisulfonimide // *Synthesis*. – 1998. – № 8. – P. 1171–1175.
25. Трусова М. Е. и др. Новый подход к синтезу стабильных арилдiazоний тозилатов, их структура и применение в органическом синтезе // *Известия Томского политехнического университета*. – 2008. – Т. 312. – №. 3.
26. La Regina G. et al. Open vessel and cooling while heating microwave-assisted synthesis of pyridinyl N-aryl hydrazones // *ACS combinatorial science*. – 2010. – Т. 13. – №. 1. – С. 2-6.
27. Jagtap, P., Szabo, C., Salzman, A. L., Roy, A., & Williams, W. (2007). U.S. Patent No. 7,268,143. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
28. Filimonov V. D. et al. Unusually stable, versatile, and pure arenediazonium tosylates: their preparation, structures, and synthetic applicability // *Organic letters*. – 2008. – Т. 10. – №. 18. – С. 3961-3964.

