

УДК 547.759.4

УСПЕХИ ХИМИИ ИЗОИНДОЛА

Бабицев Ф. С., Ковтуненко В. А., Тылтин А. К.

Рассмотрены данные по синтезу, физическим и химическим свойствам изоиндолов, опубликованные в 1968—1978 гг. Обсуждены вопросы ароматичности *o*-хиноидных гетероциклов (изобензофурана, изотионафена и изоиндола).

Библиография — 214 ссылок.

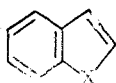
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2073
II. Методы синтеза изоиндолов	2074
III. Физические свойства	2083
IV. Химические свойства	2090
V. Ароматичность <i>o</i> -хиноидных гетероциклов	2097

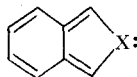
I. ВВЕДЕНИЕ

Аннелирование бензола и ароматических пятичленных гетероциклов, содержащих один гетероатом (пиррол, фуран, тиофен), приводит к двум классам бициклических соединений, изоэлектронных нафталину. Если аннелирование происходит по грани *b* — образуются так называемые нормальные, или, как их принято называть в последнее время в химической литературе, Кекуле-изомеры типа (I): индол ($X=NH$), бензофуран ($X=O$) и тионафен ($X=S$). При аннелировании по грани *c* пятичленного кольца образуются изомерные *o*-хиноидные гетероциклы типа (II): изоиндол (III), изобензофуран ($X=O$) и изотионафен ($X=S$). Эти два класса гетероциклов имеют принципиальные различия в электронной структуре и свойствах.

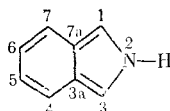
Гетероциклы типа (I) известны более 100 лет и представляют собой хорошо изученные стабильные соединения. Их изомеры типа (II) удалось получить лишь сравнительно недавно после многочисленных безуспешных попыток; они оказались чрезвычайно реакционноспособными веществами. Среди этих соединений особо интересен изоиндол.



(I)



(II)



(III)

Со времени опубликования первого обзора [1] по химии изоиндола прошло более 10 лет. За это время получено родоначальное соединение (III), разработаны новые способы синтеза изоиндолов, подробно изучены их химические свойства, найдены направления практического использования производных изоиндола. Некоторые новые данные по отдельным аспектам химии изоиндола приведены в обзорных статьях [2, 3]; однако в монографиях по химии бензопирролов [4—7] сведения

об изоиндолах не выходят за пределы информации, имеющейся в обзоре [1].

В данную статью вошли все работы по химии изоиндола, прореферированные в Chemical Abstracts за последние 10 лет. В ней не рассматриваются конденсированные изоиндолы, тетрагидроизоиндолы, изоиндолины, а также соединения типа (IV) ($X=RC$); последним посвящен обзор [8].

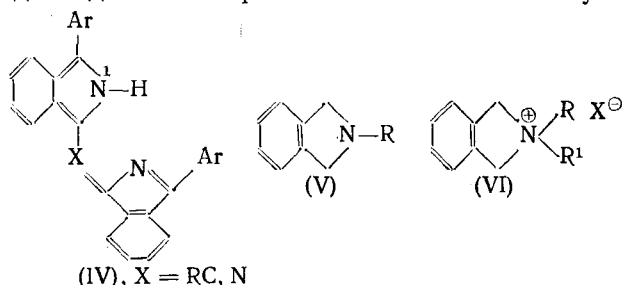
II. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ИЗОИНДОЛОВ

1. Синтез изоиндолов из изоиндолинов

Возможны два пути перехода от изоиндолинов (V) к изоиндолам: а) метод элиминирования, б) метод окисления. Ввиду отсутствия хорошо разработанных методик одностадийного мягкого окисления (V) метод элиминирования является предпочтительным.

а) Метод элиминирования

Метод Виттига, заключающийся в обработке четвертичных аммониевых солей (VI) ($R=R^1=Alk$) сильными основаниями, в настоящее время не имеет широкого распространения. Описано лишь получение 2-метилизондола действием фениллития на соответствующую соль [9].

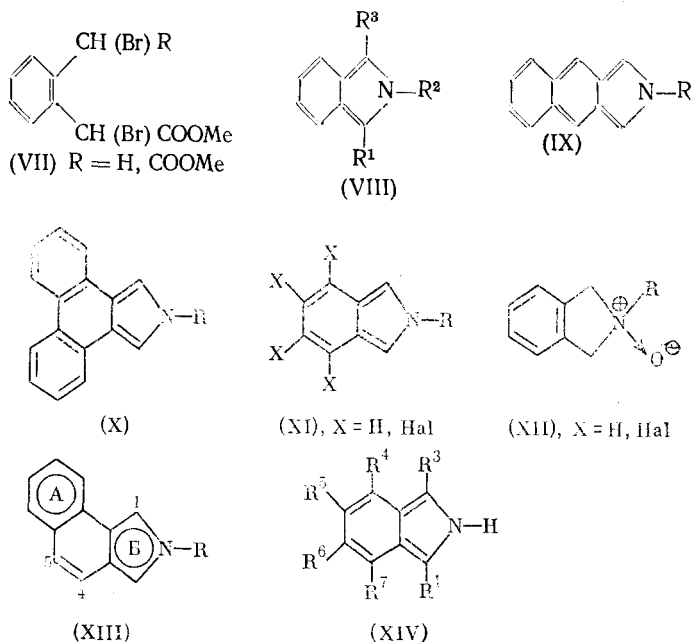


Недавно предложен [10] метод синтеза 2-замещенных изоиндолов из гидразиниевых солей (VI) ($R^1=NHR^2$), при действии избытка щелочи или основания; из соли (VI) ($R=CH_2CH=CH_2$, $R^1=NHCOOBu$) в этих условиях образуется соединение (V) ($R=BuOOCNCH_2CH=CH_2$), а не 2-аллилизондол. Исходные соли (VI) ($R^1=NHR^2$) не обязательно выделять в индивидуальном состоянии из реакционной среды при получении их из 1,2-бис(бромметил) бензолов и гидразинов [10]. Этим методом синтезирован большой ряд 1,2,3-триалкилизондолов [14].

Показано, что изоиндолы образуются в одну стадию из эфиров (VII) ($R=H$) [12, 13], ($R=COOMe$) [11, 12] и соответствующих гидразинов с последующим элиминированием аммиака из промежуточно образующейся соли типа (VI). При этом оказалось возможным ввести в реакцию с дибромидами (VII) гидразингидрат и получить изоиндолы (VIII) ($R^2=H$). Взаимодействие (VII) с фенилгидразином протекает более сложно, но и в этом случае возможно выделение изоиндолов (VIII) ($R^2=Ph$) [13]. Этим же способом на основе 2,3-бис(бромметил)нафталина и 9,10-бис(бромметил)фенантрена синтезированы изоиндолы (IX) и (X) с $R=Me$ [15].

Изоиндолы (XI) ($R=алкил$, $X=Br$) получены с хорошим выходом путем ацетоллиза оксидов (XII) при действии смеси уксусного ангидрида с триэтиламино [16]. Несколько иная методика использована в [17] для синтеза изоиндолов (XI) ($X=H$). О механизме ацетоллиза аминоксидов см. [18]. Пиролиз аминоксидов (XII) также используют для

получения изоиндолов [19, 20].



С хорошими выходами бензоконденсированные изоиндолы (X) ($R=H$) [22] и (XIII) ($R=H$) [23] получены обработкой замещенных 2-тозилизиндолинов сильными основаниями. В работах [24—26, 177] показано, что для синтеза изоиндолов (XIV) можно успешно использовать 2-метансульфонилизоиндолины, которые обрабатывают избытком *трет*-бутилата калия [21—25, 28] в ДМСО, либо нафталиннатрия [22] в диметоксизтане.

Родоначальный изоиндол (III) впервые получен Боннетом с сотр. [20, 27] в 1972 г. при пиролизе изоиндолина (V) ($R=OCOOMe$). Термическое разложение этого же изоиндолина в растворителе также дает изоиндол, что доказано образованием аддукта с *N*-фенилмалеинимидом [20]. О получении изоиндола из 2-оксиизоиндолина при его обработке уксусным ангидридом свидетельствует факт выделения того же аддукта [20].

б) Метод окисления

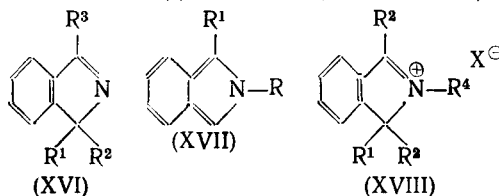
Метод прямого одностадийного окисления *N*-замещенных изоиндолинов (V) для получения соответствующих изоиндолов начал развиваться лишь в последнее время. Самоокисление 2-бутилизоиндолина, как показано в работе [17], зависит от природы растворителя и относится к свободно-радикальным процессам. 1,3-Дикарбометоксиизоиндол и *N*-алкилзамещенные получены окислением кислородом воздуха соответствующих изоиндолинов при обычной температуре. 1,3-Дизамещенные изоиндолины, имеющие *цис*-конфигурацию, окисляются в изоиндолы значительно легче, чем их *транс*-изомеры [21].

2-Арилзамещенные изоиндолины вполне стабильны на воздухе при обычной и повышенной температуре, и для получения из них изоиндолов необходимо применять иные окислители [21]. Так, окисление соединений (V) ($R=Ar$) в соответствующие изоиндолы можно осуществить с помощью хлоранила в высококипящих растворителях. При

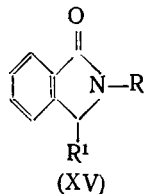
этом предполагается гетеролитический механизм реакции, инициируемый гидридным переносом [29]. Ароматизация изоиндолинов с помощью хлоранила использовалась при получении ряда изоиндолов (VIII) и проходила с различными выходами (23—80%) [13]. О применении 2,3-дихлор-5,6-дигидро-1,4-бензохинона при получении 4- и 5-азаизоиндолов из соответствующих азаизоиндолинов см. [30].

2. Синтезы изоиндолов через фталимидины

Фталимидины (XV) — структурно близкие к изоиндолам соединения. Судя по спектрам ПМР [31], у них отсутствует тенденция к переходу в одну из возможных таутомерных лактимных форм (XVI) ($R^3=OH$) или XVII ($R^1=OH$). Но, как показано Виттигом (см. [1]), они могут быть успешно превращены в изоиндолы либо при действии литийорганических соединений, либо восстановлением. Изоиндолы (VIII) с хорошим выходом образуются при обработке фталимидинов эфирным раствором метиллития [14, 32]. В качестве исходных веществ в реакцию с метиллитием вводили замещенные по 2-, 3- и 6-положению



фталимидины. Наряду с метиллитием в этой реакции могут быть использованы этил-, бутил- или виниллитий [14]



Ранее Виттиг получил 2-метил- и 2-фенилизоиндолы обработкой соответствующих фталимидинов LiAlH_4 в эфире и дальнейшим пиролизом промежуточно образующегося алкоголя лития. В случае 2-бензилфталимидина соответствующий изоиндол получить не удалось. Замена LiAlH_4 на натрий-бис(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид (НБМАГ) [33] дает с 60%-ным выходом 2-бензилизоиндол. Кроме того, найдено, что этот же изоиндол можно получить из N-бензилфталимида при его обработке НБМАГ, тогда как использование LiAlH_4 дает лишь изоиндолин (V) ($R=\text{CH}_2\text{Ph}$) [33].

Недавно разработан новый способ получения производных изоиндола путем использования реагента Вильсмайера [34, 35]. При обработке фталимидинов (XV) ($R^1=H$) двойным количеством ДМФА и POCl_3 образуется соль (XVIII) ($R^1+R^2=\text{CHNMe}_2$, $R^3=\text{Cl}$), которая при нагревании со щелочью превращается в изоиндол (VIII) ($R^1=\text{Cl}$; $R^3=\text{CHO}$). Обработка солей (XVIII) ($R^1+R^2=\text{CHNMe}_2$; $R^3=\text{Cl}$; Br ; $R^4=H$) основаниями дает изоиндолины (XVI) ($R^1+R^2=\text{CHNMe}_2$; $R^3=\text{Cl}$, Br), который в свою очередь также может быть превращен в изоиндол типа (XIV) [34]. Если изменить соотношение субстрат—реагент до эквивалентного, то продуктом реакции будет трис(1-оксоизоиндолино)метан. Об использовании реагентов Вильсмайера для получения азаизоиндолов см. [36, 171].

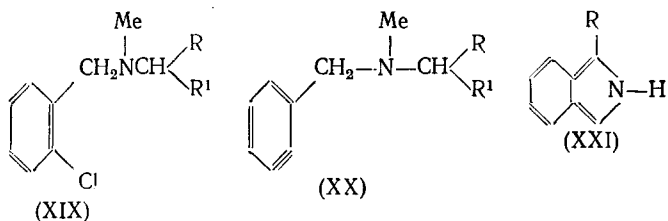
При обработке фталимидинов (XV) ($R=H$) циклиммониевыми солями (которые образуются при смешении пиридина, хинолина или изохинолина с бензоилхлоридом) получены [37] изоиндолы (VIII), содержащие в 1 и 3 положениях остатки этих гетероциклов. Подобным образом может происходить ароматизация фталимидинов (XV), где $R^1=CH_2Ar$, $R=H$ [37]. Реакция циклиммониевых солей с фталимидинами — один из примеров реакции гетерилирования, о механизме которой см. [38].

Стабилизация лактимной формы (XVI) ($R^3=OH$), (XVII) ($R^1=OH$) может происходить при их О-алкилировании. Это превращение известно давно, но интерес к 1-алкоксиизоиндоленинам в последнее время вырос в связи с использованием их в синтезе различных азотсодержащих производных изоиндола [39—42]. О-Алкилирование фталимидинов происходит при обычной температуре путем смешивания растворов фталимидина и фтороборатов триалкилоксония в инертных растворителях. Образующиеся соли (XVIII) ($R^3=OR$) при их обработке сильными основаниями дают 1-алкоксиизоиндолы [39—42]. Реакция реагентов Меервейна с 2-метил- и 2-этилфталимидинами происходит также гладко; при этом образуются уже соли, которые при действии оснований дают изоиндолы (XVII) ($R^1=OAlk$) [43].

Об образовании азапроизводных изоиндола (XVII) ($R^1=OAlk$) см. [171].

3. Синтезы изоиндолов через *о*-дизамещенные бензолы

Процессы гетероциклизации с участием дегидробензола известны [44]. Но если в молекулах с потенциальной ариновой функцией (например, атом хлора в ароматическом ядре) имеется боковая цепь, проявляющая нуклеофильные свойства (как в молекулах *о*-хлорбензиламинов (XIX)), то на промежуточной стадии генерирования арина (XX) возможна внутримолекулярная циклизация. Одним из примеров такой гетероциклизации является элегантный синтез 2-метилизоиндола из амина (XIX) ($R=H$, $R^1=CN$) и амида калия в жидком аммиаке (89%) [44, 45]. Этим путем получены с очень низкими выходами также изоиндолы (XVII) ($R=Me$, $R^1=COOR^2$, $CONH_2$, $COPh$). Механизм превращения (XIX) → (XVII) еще не совсем ясен [46].



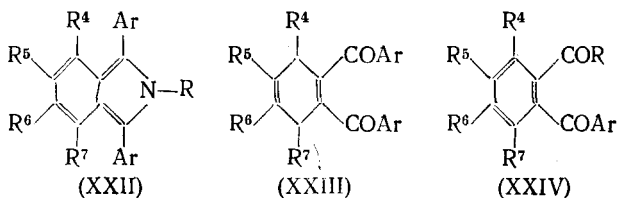
В работах [47, 48] предложен весьма простой метод получения аминоизоиндола (XXI) ($R=NH_2$) из динитрила фталевой кислоты путем восстановления $LiAlH_4$. Этот же изоиндол можно получить каталитическим гидрированием *о*-азидометилбензонитрила [56].

Бабичев и Тылтин [49, 55] нашли, что *о*-хлорметилбензонитрил, реагируя при нагревании с аминами, образует в одну стадию не производные бензиламина, как утверждалось ранее [50], и не 2-замещенные фталимидины, как это описано в патентах [51, 183], а производные аминоизоиндола (XVII) ($R^1=NH_2$). Ряд подобных соединений получен также в работах [52—54, 57] в результате взаимодействия

o-хлор(бром)метилбензонитрилов с различными первичными аминами. Соответствующие бис-соединения получены на основе *m*- и *p*-фенилендиаминов [55].

Фталонитрил и его замещенные образуют с магниорганическими соединениями красно-фиолетовые вещества строения (IV) ($X=N$); промежуточными продуктами этого превращения являются изоиндолы (XVI) ($R^1+R^2=NH$) [58].

1,3-Дифенилизонидолы (XXII) могут быть получены при конденсации *o*-диацилбензолов (XXIII) с первичными аминами либо с ацетатом аммония [59, 60].



Этот метод (см. [1]), разработанный Эмметом, получил дальнейшее развитие в работах [61—66]. Этот процесс можно рассматривать как модифицированную реакцию Лейкарта; в применении к (XXIV) он приводит (с низким выходом) к изоиндолам [1, 67]. С целью повышения выхода предложено [63] использовать спиртовой раствор метиламина и добавлять в реакционную смесь боргидрид натрия. Ряд биологически активных изоиндолов получен из бензофенонов (XXIV) ($R=COOEt$, $CONR_2^1$) [65, 66] при действии формиата диэтиламиноэтиламмония.

Мазкава с сотр. изучали реакцию *o*-ацилбензофенонов с аммиаком [61, 62] и первичными аминами [64, 117]. Если взаимодействие (XXIV) ($R=Ar$) с формиатом аммония ведет, как показано выше, к изоиндолам, то в случае (XXIV) ($R=Me$, Et) в этих условиях образуются с низким выходом продукты самоконденсации изоиндолов — стабильные темно-синие пигменты (IV) ($X=RC$). При реакции (XXIV) ($R=Me$) с первичными алкиламинами в зависимости от условий можно получить три типа соединений [64, 117].

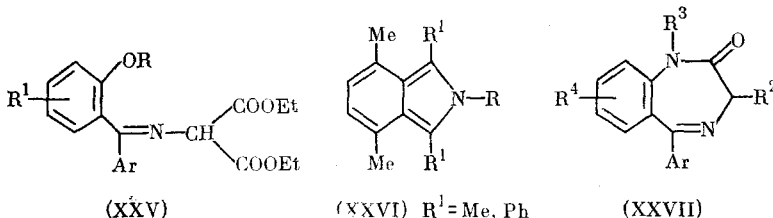
Из работы [68] следует, что ни один из продуктов взаимодействия *o*-фталевого альдегида с аммиаком и аминами не является изоиндолом. В то же время смесь *o*-фталевого альдегида и β -меркаптоэтанола — известный и широко используемый в биохимии реагент для спектрофлуориметрического определения аминокислот и протеинов [69]. Симонс [70] предположил, что флуоресцирующие продукты реакции данного реагента с *N*-концевыми группами аминокислот и белков являются изоиндолами (XVII) ($R^1=SAIk$). Для проверки этого предположения проведена конденсация *o*-фталевого альдегида с *n*-пропиламином в присутствии этилмеркаптана, β -меркаптоэтанола [70], *трет*-бутилмеркаптана [71], тиофенола [72] и других тиолов. Лишь в случае *трет*-бутилмеркаптана и этандитиола выделены изоиндолы в чистом виде. В работе [72] исследовано образование изоиндолов (XVII) ($R^1=SAIk$) в спиртовых растворах с помощью УФ- и ЯМР-спектроскопии. Продукты конденсации обладают сильной флуоресценцией, что в общем подтверждает высказанную выше гипотезу.

В работе [73] показано, что при конденсации *o*-ацетилфенилуксусной кислоты с гидроксиламином с высоким выходом образуется изоиндол (XIV) ($R^1=Me$, $R^2=COOH$). Оригинальный способ получения изоиндолов описан в патенте [74]. Соединения (XXV) при нагревании с большим избытком имидазола (либо алкилимидазолов) образуют изо-

индолы (XIV) ($R^1 = \text{Ar}$, $R^3 = \text{COOEt}$) с выходом 16—60%; в отсутствии имидазолов превращение не имеет места.

1,2,5-Триметил-3,4-диформилпиррол при конденсации с 1,2-дициано- или 1,2-дибензоилэтанами образует 1,2,3-триметил-5,6-дициано(дибензоил)изоиндолы [75]. На основе этого же пиррола получены также производные 5-аза- и 5,6-диазаизоиндолы [75].

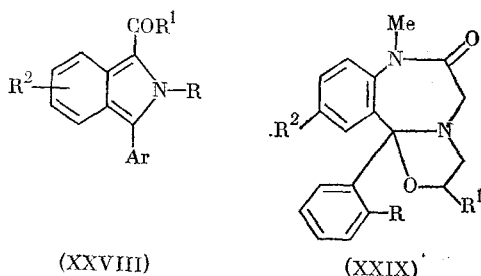
4. Конденсация 1,4-дикетонов с аминами или с пирролами



Если оба α -положения пиррольного кольца заняты, как, например, у 2,5-диметилпиррола, то при конденсации с 1,4-дикетонами образуются производные изоиндола (XXVI) [1]. Кипячение в уксусной кислоте смеси 1-R, 2,5-дифенил- [19] либо -диметилпиррола [19, 28, 76] и гександиона приводит к соответствующим изоиндолам (XXVI). Изоиндол (XXVI) ($R = \text{Me}$) получен в одну стадию из метиламина и гексан-2,5-диона [19, 76]. Показано [28], что при кипячении раствора 2,5-диметилпиррола в водном растворе уксусной кислоты в результате самоконденсации образуется с 82%-ным выходом изоиндол (XXVI) ($R = \text{H}$). Этот факт интересен тем, что ранее [1] в сходных условиях наблюдали восстановительную самоконденсацию 2,5-диметилпиррола с образованием смеси *цис*- и *транс*-1,3,4,7-тетраметилизоиндолинов.

5. Изоиндолы как продукты изомеризации [1, 4] бензодиазепинов

Перегруппировка [1, 4] бензодиазепинов в изоиндолы, обнаруженная в работе [1], была использована для получения нескольких рядов биологически активных изоиндолов [65, 66, 77]. Так, [1, 4] бензодиазепиноны (XXVII) при обработке NaH в ДМФА с хорошим выходом дают амиды (XXVIIIa) ($R = \text{H}$) [65, 66, 77]. Перегруппировка указанного типа происходит также и с тиааналогами соединений (XXVII); при этом образуются с высоким выходом тиаамиды [77].



а) $R^1 = \text{NHMe}$; б) $R^1 = \text{OR}^3$

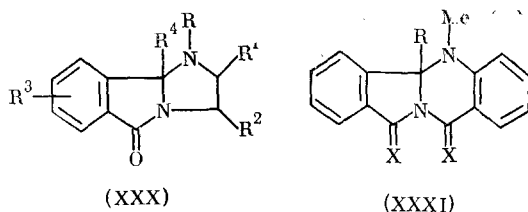
Если изомеризацию осуществлять в присутствии эфиров угольной кислоты, то, как показано в [65, 66], вместо амидов образуются эфи-

ры (XXIIб). В патенте [65] описана методика одностадийного превращения (XXVII) \rightarrow (XXVIIIб) ($R^3 = CH_2CH_2NEt_2$).

Подобно [1, 4] бензодиазепин-2-ионам, в изоиндолы могут быть превращены эфиры (XXVII) ($R^2 = COOR$); при этом образуются изоиндолы (XXVIIIб) ($R = H$). Интересное различие в поведении конденсированных бензодиазепинонов (XXIX) в условиях изомеризации в изоиндолы найдено в [78]. Обнаружено, что соединение (XXIX) ($R = Cl$) изомеризуется в соответствующий изоиндол, тогда как (XXIX) ($R = H$) дает иные продукты.

6. Восстановление конденсированных изоиндолов с помощью $LiAlH_4$

Согласно [80], обработка имидазоизоиндолов (XXX) $LiAlH_4$ в диэтиловом эфире дает 2,5-бензодиазоцины. Однако в работах [81—85, 178] показано, что при использовании избытка $LiAlH_4$ и продолжительном кипячении реакционной смеси образуются наряду с соответствующими диазоцинами 2-(N-алкиламиноэтил)изоиндолы. В идентичных условиях пиримидоизоиндолы восстанавливаются под действием $LiAlH_4$, в 2-(аминопропил)изоиндолы [81, 83, 84] (с высокими выходами), а 1-метил-1,3,4,10b-тетрагидро-2H-пиримидо[2,1-a]изоиндол-6-он — в изоиндол (XVII) ($R = (CH_2)_3NHMe$) [86]. Восстановление бензоаналога (XXX) ($R = R^3 = H$) избытком $LiAlH_4$ с последующей обработкой спиртом дает изоиндол (XVII) ($R = 2'-C_6H_4NH_2$) [83].



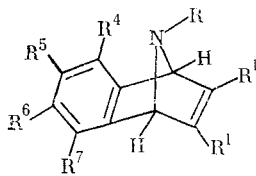
Сходная в общих чертах картина наблюдается при восстановлении соединений типа (XXXI) ($X = O$) с помощью $LiAlH_4$. Продуктом восстановления является соединение (XXXI) ($X = H_2$), которое при хроматографировании изомеризуется в изоиндол (XVII) ($R = 2'-CH_2C_6H_4NHMe$) [83, 87].

7. Получение изоиндолов при помощи ретро-реакции Дильса — Альдера

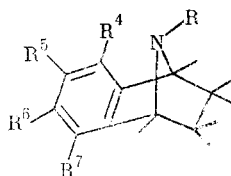
Изучение ретро-реакций Дильса — Альдера, учитывая их сходство с масс-спектральными, термическими и фотохимическими процессами, внесло много нового в химию простых изоиндолов и изобензофуранов и дало весьма полезные результаты [88]. Первые результаты по термическому разложению производных 7-азабензорборнадиена (XXXII) получены еще в 1963 г. Виттигом [89], выделившим при термоллизе гидробромида (XXXII) ($R = R^{4-7} = H$) α -нафтиламин. В 1966 г. Карпино [90] получил сходные результаты.

Первые указания на возможность получения изоиндолов из соединений (XXXII) имеются в работе [91]. В дальнейшем было найдено, что в масс-спектрах 7-азанорборненов (XXXIII) потеря этилена является главным способом фрагментации молекулярного иона (XXXIII) ($R = Me$, $R^{4-7} = F$), а при термоллизе указанного соединения уже при 120° был выделен изоиндол (XI) ($R = Me$, $X = F$) с количественным выходом [88]. Сущность ретро-реакции Дильса — Альдера заключается в

термолизе продуктов (XXXII) и (XXXIII), полученных первоначально по реакции Дильса—Альдера. Описан пример прямого превращения соединения (XXXII) ($R=R^{4-7}=H$) в изоиндол с элиминированием ацетилена [92, 187].



(XXXII)

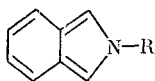


(XXXIII)

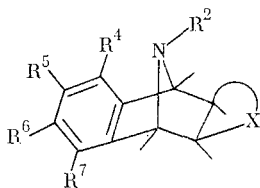
Термолиз производных (XXXIII) ведет к потере молекулы этилена и образованию соответствующего изоиндола. Получаемые по ретро-реакции Дильса—Альдера изоиндолы отличаются высокой степенью чистоты. Этим способом получены изоиндол (XXIV) [93], (XI) ($R=H, Me, CH_2Ph, X=F$) [94, 95], бензо(f)изоиндол [95, 176].

Интересный вариант ретро-реакции Дильса—Альдера предложен в работе [96], где показано, что производные (XXXII) легко вступают в реакцию [2+4] циклоприсоединения с 3,6-дипиридил-симм-тетразином, образуя 1:1 аддукты (XXXV) ($X=C(\alpha-Py)=N-N=C(\alpha-Py)$), которые при термолизе дают смесь изоиндола и 3,6-ди- α -пиридилпиридина. Этот прием использован Андерсоном [97] для получения изоиндолов, но при этом подвергается пиролизу аддукт (XXXV) ($X=-NPh-N=C(Ph)-$).

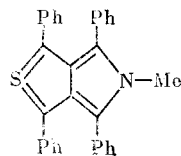
Синтез изоиндола (III) путем высоковакуумного пиролиза (XXXIII) ($R=COOBu$) описан в работе [98]. Из соответствующих производных (XXXIII) этим способом получены 1-метил- и 1,3-диметилизоиндолы. На примере ретро-реакции Дильса—Альдера для 7-азабензонорборнена (XXXIII) и 7-азанафто[2, 3]норборнена установлено, что пиролиз обоих соединений при 125°C ведет исключительно к дезаминированию (т. е. приводит к нафталину и антрацену соответственно); относительный выход изоиндола при повышении температуры пиролиза увеличивается и достигает максимального значения при 700–800° [99].



(XXXIV)



(XXXV)



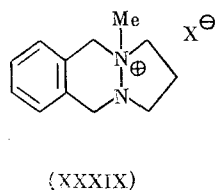
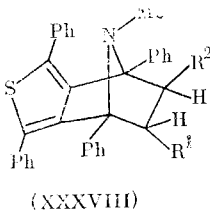
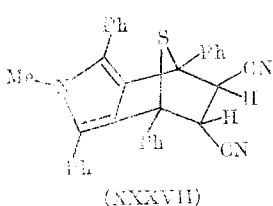
(XXXVI)

Аддукты 1:1 реакций Дильса—Альдера с конденсированными тиофенами (XXXVI) в условиях ретро-реакции Дильса—Альдера способны образовывать изоиндолы [100, 101]. Так, при кипячении смеси эквивалентных количеств (XXXVI) и фумаронитрила в ксилоле за 12 ч образуется с выходом 53% изоиндол (XXII). ($R^{4,7}=Ph, R=Me, R^{5,6}=CN$). Фумаронитрил и (XXXVI) при кипячении в толуоле в течение 12 ч с выходом 67% образует соединение (XXXVII), а в бензоле за 1 ч с выходом 63% — (XXXVIII). При этом как (XXXVII), так и (XXXVIII) при кипячении в ксилоле способны с высоким выходом превращаться в упомянутый выше изоиндол. Аддукт (XXXVII) можно

превратить в изоиндол также при перемешивании его раствора в метаноле с метилатом натрия. Подобные превращения имеют место при реакции тиенопиррола XXXVI с акрилонитрилом и этилакрилатом [100, 101].

8. Получение изоиндолов путем высоковакуумного пиролиза гетероциклических соединений

Высоковакуумный пиролиз — один из современных способов получения новых гетероциклических систем [102] — использовался также и для получения изоиндолов. Так, показано [103], что производные изоиндола могут быть получены в результате вакуумного флеш-пиролиза фенилзамещенных 1,2,4-триазолов. Возможный механизм образования изоиндолов при термоллизе триазолов включает 1,5-сигматропный сдвиг N-фенильной группы и образование неароматического интермедиата, элиминирование молекулярного азота и циклизацию иминокарбена (или 1,3-бирадикала) в 1,3-дифенилизиндол [103].



Вакуумный пиролиз N-(2-оксиизохинолил-3)уретана при 600° дает с количественным выходом 1-цианоизоиндол [104, 105, 179]. В патентах [105, 179] упоминается, что этим способом могут быть получены и замещенные в бензольном ядре 1-цианоизоиндолы. Необходимым условием при этом является стабильность заместителя в условиях пиролиза; наиболее подходящими заместителями оказались атомы F, Cl и группы Me, CN [179].

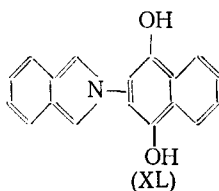
9. Образование изоиндолов при изомеризации гетероциклических соединений

Известен пример перегруппировки 1-(4'-хлорфенил)-2,5-бензодиазодина в производные 2-(аминоэтил)изоиндола под влиянием сильных оснований [82, 85]. Изомеризация сопровождается дегидрохлорированием исходного соединения и, если отсутствует атом хлора в *п*-положении фенильного кольца, которое находится в 1-положении бензодиазодина, то продуктом является 2-(β-аминоэтил)-1-фенилизиндол [82].

Изучение реакций производных изохинолина с нуклеофильными агентами дало интересные результаты для химии изоиндола [106, 107]. Так, найдено, что при аминировании 3-амино-4-бромизохинолина амидом калия в жидком аммиаке образуется смесь из 1-цианоизоиндола и 3-аминоизохинолина [106]. Конденсированная гидразиниевая соль (XXXIX) при обработке *трет*-бутилатом калия дает 2-(3-метиламинопропил)изоиндол [86].

10. Другие методы получения изоиндолов

При облучении бензольного раствора N-(2-нафтохинон)изоиндолина ртутной лампой происходит внутримолекулярная реакция окисления — восстановления с образованием изоиндола (XL) [108]



Наряду с другими продуктами при реакции циклоприсоединения дитрет-бутилтиокетена к метилимину бензофенона образуется и изоиндол (XVII) ($R=CHPh_2$, $R^1=Ph$) [109].

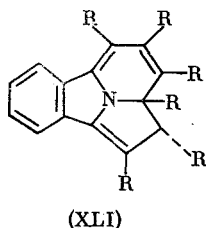
Окисление N-аминофталимида дает фталимидонитрен, а реакция последнего с производными изобензофурана, как показано в работе [110], — это путь, ведущий с высоким выходом к 2-фталимидонизоиндолу.

Двухэлектронное полярографическое восстановление 1,2-дигидрофгалазинов в кислой среде дает сначала изоиндол, а затем изоиндолин [111].

III. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

1. Порядки и длины связей

В литературе отсутствуют данные по рентгеноструктурному анализу производных изоиндола. Известны геометрические параметры соединения (XLI), элементом структуры которого является изоиндолиновый фрагмент [112].



Методами ССП МО [113—115, 15] и *ab initio* [116] рассчитаны порядки и длины связей изоиндола, 1-фенил- [114] и 2-фенилизондолов, 1,3-дифенилизондола [114], бензо(f)изоиндола [15, 114], бензо(e)изоиндола [114, 115], дибензо(e, g)изоиндола [14, 114]. В работе [115] отмечается, что данные расчетов длин связей бензо(e)изоиндола (XIII) ($R=H$) указывают на значительную локализацию связей между циклическими системами (А) и (Б) (см. стр. 2075).

2. Распределение π -электронной плотности и дипольные моменты

В работах [15, 115, 116, 118—120] приведены результаты расчета распределения π -электронной плотности в молекуле изоиндола и рассчитанные дипольные моменты (табл. 1). Анализ этих данных однозначно указывает на порядок изменения π -электронной плотности у изоиндола (III): $q_1^\pi > q_{3a}^\pi > q_5^\pi > q_4^\pi$. Согласно указанному порядку изменения π -электронной плотности, сделаны отнесения в спектре ЯМР¹H 2H-изоиндола для соответствующих протонов [27]. Расчеты показывают, что в 1-фенилизондоле, как и в бензо(e)изоиндоле (XIII) ($R=H$), эффективные π -заряды на атомах углерода пиррольного кольца большие, чем на остальных атомах углерода [114]. Для соединения (XIII) имеет место следующая последовательность в распределении π -электронной плотности: $q_3^\pi > q_1^\pi \gg q_5^\pi$.

ТАБЛИЦА 1

Распределение электронной плотности в изоиндоле (III)

π q_1	π q_2	π q_{3a}	π q_4	π q_5	μ , Д	Методы расчета	Ссылки
1,14	1,59	1,05	1,00	1,02	2,66	SCF CI P—P—P	[118]
1,1553	1,5380	1,0468	1,0107	1,0182	—	SCF P—P	[115]
1,108	1,626	1,049	1,010	1,020	—	SCF P—P—P	[15]
1,0909*	1,6615	1,0424	1,0069	1,0136	2,29	SCF P—P—P	*
1,1275			1,0115	1,0251		SCF P—P—P	[119]
1,0589	1,8066	1,0308	0,9983	1,0087	—	SCF Pople	[114]
1,1261	1,5525	1,0725	1,0017	1,0236	2,94	<i>ab initio</i> (GTO)	[116]
1,1336**	1,5243	1,0729	1,0027	1,0258	3,43	<i>ab initio</i> (GTO)	[116]
1,1043	1,6305	1,0586	1,0040	1,0177	2,20	<i>ab initio</i> (STO—3G)	[120]

* 2-Фенилизондол. Расчет осуществлен В. И. Мийкиным.

** 2-Метилизондол.

Данные по распределению π -электронной плотности позволяют на основе концепции π -избыточности гетероциклов попытаться подойти к ее количественной оценке в ряду *o*-хиноидных гетероциклов (II) и их изомеров (I). Согласно [121], мерой π -избыточности можно считать средний отрицательный заряд, приходящийся на каждый атом углерода гетероциклической системы. Так, по результатам вычислений [114], средние эффективные π -заряды на всех углеродных атомах пиррола, изоиндола, индола и карбазола соответственно равны: $-0,040$, $-0,024$, $-0,015$ и $-0,008$, а на атомах углерода пиррольного цикла названных соединений эти заряды составляют: $-0,040$, $-0,044$, $-0,024$ и $-0,013$ соответственно. Приведенные результаты указывают на большую π -избыточность изоиндола по сравнению с индолом.

К этому выводу можно прийти, сопоставляя распределение π -электронных плотностей указанных соединений, полученных из расчетов по методам ССП МО [115, 118] и *ab initio* [120]. Сравнение эффективных π -зарядов на атомах углерода пиррольного цикла перечисленных выше бензопирролов и родоначального соединения указывают на большую π -избыточность изоиндола (III) даже по сравнению с пирролом. Подобным образом результаты расчета [114] позволяют сделать вывод о большей π -избыточности изобензофурана (II) ($X=O$) по сравнению с бензофураном (I) ($X=O$); результаты вычислений распределения π -электронной плотности для (II) ($X=NH$, S, O) [116] при их рассмотрении с позиций средних эффективных π -зарядов на углеродном атоме указывают на сравнительно большую π -избыточность изоиндола (III) по сравнению с остальными *o*-хиноидными гетероциклами.

3. Индексы реакционной способности изоиндолов

На основе рассчитанных плотностей зарядов в рамках приближения изолированной молекулы [115] сделаны качественные выводы о направлении электрофильной и нуклеофильной атак, а также реакций присоединения. Положение 1(3) в ряду *o*-хиноидных гетероциклов (II) является наиболее вероятным для электрофильной атаки, а положение 4(7) наиболее благоприятно для нуклеофильной атаки. На основании анализа порядков связей *o*-хиноидных гетероциклов (II) был сделан вывод, что наиболее реакционноспособной в реакциях присоединения должна быть связь C(4)—C(5) (или C(6)—C(7)) [115]. Вычисление индексов свободной валентности указанных соединений позволило оп-

ределить преимущественное направление атаки в случае свободно-радикальных реакций; для всех *о*-хиноидных гетероциклов это атомы С(1)—С(3). У бензо(е)изоиндола, согласно [115], электрофильная атака направлена на атом С(4), а нуклеофильная и радикальная — на С(3). Следует отметить, что эти выводы работы [115] не согласуются с результатами и вычислений электронной плотности молекулы (XIII), выполненными в [114].

4. Спектры ЯМР изоиндолов

Первый расчет химических сдвигов изоиндола(III) проведен в работе [122]. Авторы с помощью модифицированного метода VESCF рассчитали делокализационный вклад (вклад кольцевых токов) в диамагнитную анизотропию $\Delta\chi$ гетероароматических молекул.

Гетероцикл	— $10^6 \Delta\chi$
Индолин	39,39 — 39,58
Изоиндол	43,76 — 44,94
Индол	45,12 — 45,83
Изобензофуран	40,68 — 41,78

Расчет химических сдвигов протонов изоиндола [122] привел к следующему ряду: $\delta_{4,7-H} > \delta_{1,3-H} > \delta_{5,6-H}$. Позднее такая последовательность была установлена экспериментально [20, 27, 93]. В последнее время делаются попытки связать данные по кольцевым токам со степенью ароматичности самой циклической молекулы. Так, Корради с сотр. [119] рассчитал вклады кольцевых токов в константы экранирования. Результаты расчетов свидетельствуют в пользу представлений об ограниченной степени ароматичности рассмотренных соединений. Переход от пятичленных гетероциклов к их бензопроизводным ведет к увеличению эффектов кольцевого тока по отношению к составляющим токам бициклов. При этом аннелирование бензольного кольца по грани *b* пятичленного гетероцикла (структуры Кекуле(I)), как показывают расчеты [119], ведет к большей делокализации электронов, чем аннелирование по грани *c* (*о*-хиноидные гетероциклы(II) [119]).

Анализ спектров ЯМР¹H замещенных изоиндолов показывает, что при поглощении резонансной энергии протонами имеет место следующая последовательность: $\delta_{4,7-H} > \delta_{1,3-H} > \delta_{5,6-H}$, хотя она может нарушаться в некоторых случаях для $\delta_{1,3-H}$ в зависимости от характера замещения в системе. Для химических сдвигов протонов метильных групп производных 2H-изоиндола подобную закономерность проследить труднее; однако, по крайней мере, во многих случаях, имеется соотношение $\delta_{1,3-Me} > \delta_{4,7-Me}$.

Спектр ЯМР¹H родоначального изоиндола(III) получен совсем недавно [20, 27, 93]. В работах [15, 116, 123, 125] проводится анализ четырехспиновой системы спектра AA'BB', отвечающей спин-спиновому взаимодействию протонов в изоиндоле, с помощью программ LAOCN3 [123—125], LAOCOONII [15], LAMS [116] и NMRIT [125], причем на первом этапе вычислений по программе LAMS шел расчет четырехспиновой системы AA'BB' (протоны в положениях 4, 5, 6, 7), а затем шестиспиновой системы спектра AA'BB'XX' (т. е. дополнительно H в положениях 1, 3). С целью выявления точных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) изоиндолов данные расчета сравнивались с экспериментальными. Данные о КССВ изоиндолов сведены в табл. 2. Для 4,5,6,7-тетрафторизоиндола в [97] снят спектр ЯМР¹⁹F.

ТАБЛИЦА 2

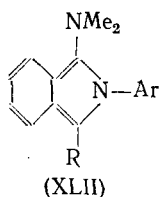
Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) ($J_{\text{H-N}}$, Гц) изоиндолов

Изоиндол	$J_{4,5}=J_{6-7}$	J_{5-6}	$J_{4-6}=J_{5-7}$	J_{4-7}	Ссылки
(III)	8,49	6,29	0,89	0,98	[123, 124]
(XXXIV) ($R=\text{Me}$)	8,60	6,28	0,86	0,98	[15]
То же	8,690	6,456	0,899	0,790*	[116]
(VIII) ($R^1=R^3=\text{Ph}$, $R^2=\text{Me}$)	8,63	6,35	0,98	1,02	[15, 125]

* Кроме того, приведены значения трансаннулярных констант $J_{1-4}=-0,457$; $J_{1-6}=-0,070$; $J_{1-7}=-0,081$; $J_{1-5}=0,070$.

В работах [116, 188] приводятся данные о спектре ЯМР¹³C для 2-метилизоиндола. Обращает на себя внимание близость резонансного поглощения энергии различными атомами углерода. Наиболее характерной чертой спектра 2-метилизоиндола является общий высокопольный сдвиг поглощения углеродными атомами карбоциклического кольца (~ 6 м. д.); еще больший сдвиг наблюдается для атомов C(1), C(3) изоиндола, особенно по сравнению с соответствующими атомами углерода пиррола C(2) или индола C(2).

Спектроскопия ПМР с применением метода сдвигающих реагентов ($\text{Eu}(\text{ДПМ})_3$) [126] позволила установить строение предпочтительного конформера у ацильных производных изоиндола (XLII) ($R=\text{COR}^1$, $R^1=\text{H}$, Me). В обоих случаях фенильный заместитель в положении 2 выведен из плоскости бицикла, а карбонильная группа расположена в пространстве таким образом, что влияет на резонансное поглощение протона H(4) за счет несвязанного взаимодействия. Сигнал протона H(4) сдвинут в слабое поле, причем более сильный сдвиг (~ 1 м. д.) имеет место в случае формильного производного [126].






В работе [184] методом ПМР показано, что даже при очень низких температурах свободное вращение диметиламиногруппы изоиндола (XLII) ($R=\text{H}$) не затруднено.

5. Фотоэлектронные спектры

Корректным методом оценки энергии верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) может служить первый потенциал ионизации (ПИ) молекулы, информацию о котором дает изучение фотоэлектронных спектров. Фотоэлектронные спектры изоиндола и других *о*-хиноидных гетероциклов получены в 1976 г. тремя группами исследователей [15, 116, 127]. Во всех случаях в качестве источника излучения использовалась гелиевая лампа. Рассмотрение экспериментальных и расчетных франк-кондоновских (вертикальных) величин ПИ [114, 124] показывает, что не все методы расчета дают удовлетворительные результаты.

ТАБЛИЦА 3

Величины первых потенциалов ионизации (ПИ, эВ) *o*-хиноидных гетероциклов, их позиционных изомеров и моноциклов

Х			
>N-CH_3	7,95 [127]	7,87 [127]	7,2 [116]
-S-	8,86 [129]	8,17 [121]	7,7 [116]
-O-	8,89 [129]	8,29 [121]	8,0 [116]

Метод структурных представлений для теоретического описания электронных спектров, основы которого заложены Симпсоном [130], был с успехом применен для предсказания ПИ в работах Кенига [127, 131, 185]. В работе [127] этот метод использован для расчета ПИ 2-метилизоиндола.

Рассмотрение данных табл. 3 позволяет утверждать, что:

1) переход по ряду пиррол — индол — изоиндол ведет к последовательному уменьшению ПИ, т. е. увеличение размера ароматической системы приводит к увеличению энергии ВЗМО;

2) азотсодержащие гетероциклы (I), (II) и (LVII) по π -донорным свойствам превосходят кислородные и сернистые аналоги;

3) переход от бензо[*b*]- к бензо[*c*]-производным моноциклов (LVII) ведет к уменьшению ПИ (увеличению энергии ВЗМО), т. е. гетероциклы с *o*-хиноидной структурой обладают большей π -донорной способностью, чем их позиционные изомеры.

Как факт, подтверждающий наличие π -донорной способности, можно расценивать способность изоиндолов к образованию комплексов с переносом заряда (КПЗ) при взаимодействии с электроноакцепторами. Описан стабильный комплекс 2-метилизоиндола с тринитробензолом [14]. Подобные комплексы ранее получены для пиррола, индола и других гетероароматических соединений.

6. Электронные спектры

Приведенные выше данные фотоэлектронных спектров указывают, что *o*-хиноидные гетероциклы требуют меньшей энергии возбуждения по сравнению со своими структурными изомерами. Эти выводы подтверждаются и при сравнении электронных спектров индолов и изоиндолов. Если у индолов длинноволновый максимум поглощения сдвинут в более коротковолновую область по сравнению с таковым у нафталина, то у изоиндола, напротив, он находится в области более длинных волн. Анализ УФ-спектров изоиндолов позволяет сделать некоторые обобщения. Для 2Н- и 2-алкилизиндолов характерны три области поглощения в УФ-части спектра:

а) полоса А (230 ± 5 нм), интенсивность $\lg \epsilon$ 4,2—4,5 (один максимум),

2) полоса В (260—290 нм) интенсивность $\lg \epsilon$ 3,1—3,3 (от одного до трех максимумов),

3) полоса В (320—350 нм) интенсивность $\lg \epsilon$ 3,6—3,7; при этом растворы изоиндолов в *n*-гексане проявляют поглощение в области В в виде нескольких близлежащих максимумов, что связано с электронно-колебательными взаимодействиями.

Для 2-арилизоиндолов наблюдается батохромное смещение полос *A*, *B* и *B* по сравнению с 2-алкилзамещенными производными. При этом интенсивность полос в области *A* и *B* не изменяется, и несколько возрастает интенсивность полосы *B*. Введение фенильных заместителей в положения 1,3-изоиндола приводит к батохромному сдвигу поглощения в области *B*, сопровождающемуся незначительным гиперхромным эффектом полос *B* и *B* по сравнению с родоначальным изоиндолом и 2-алкилизиндолами.

Спектр поглощения бензоконденсированных изоиндолов определяется типом аннелирования бензольного кольца. Так, бензо[*e*]- и дибензо[*e*, *g*]изоиндолы [15] поглощают в той же области УФ-спектра, что и родоначальный изоиндол, тогда как у бензо(*f*)изоиндола максимум длинноволнового поглощения сдвинут в видимую область [15]. Кроме того, у бензоизоиндолов значительно возрастает интенсивность полосы *B*.

Для изоиндола и его бензоконденсированных производных осуществлены расчеты энергий синглет-синглетных переходов полуэмпирическими методами в π -электронном приближении [15, 113, 115, 118, 134]. Наиболее близкие к экспериментальным расчетные данные получены в работах [15, 115]. Для переходов в S_1 - и S_2 -состояния изоиндолов (XXXIV) ($R=Me$) и (IX) ($R=Me$) на основе расчетов [15] предсказаны, а затем и экспериментально проверены направления поляризации поглощаемого света. Проверка показала, что переходы $S_0 \rightarrow S_2$ для них поляризованы вдоль большой оси молекулы, тогда как переход $S_0 \rightarrow S_1$, который согласно расчетам должен быть поляризован вдоль короткой оси молекулы, на самом деле проявляет смешанную поляризацию, вызванную избыточной колебательной энергией, которую молекула получает при возбуждении [15].

В работе [118] осуществлен феноменологический подход к анализу электронных спектров изоиндолов на основе модели аниона индена, как общей возмущенной системы. Длинноволновой полосе поглощения изоиндолов отвечает интенсивная флуоресценция. Показано [15], что у 2-метилизоиндола 8% энергии возбуждения излучается в виде фосфоресценции со временем жизни 0,4 с, а его первый триплетный уровень лежит ниже по сравнению с нафталином для которого, согласно [129], $E_T=21\,266\text{ см}^{-1}$.

В работе [135] исследовался механизм электрохемилюминесценции двух арилзамещенных изоиндолов. Авторы пришли к выводу, что за возбуждение электрохемилюминесценции ответственен кооперативный эффект.

7. Инфракрасные спектры изоиндолов

Систематических исследований ИК-спектров производных изоиндола с целью выявления и отнесения характеристических полос поглощения не проводилось. В рамках изучения таутомерии и ассоциации циклических амидинов были изучены их ИК-спектры, и в том числе и спектры 1-аминоизоиндола [48]. Для 1-аминоизоиндола теоретически возможны три таутомерные структуры, но по данным исследования его ИК-спектров в твердом состоянии и в растворе он существует в основном в виде формы (XVI) ($R^1=R^2=H$, $R^3=NH_2$).

8. Масс-спектры изоиндолов

Можно отметить общую характерную особенность всех известных данных по масс-спектрам изоиндолов — самым интенсивным пиком в спектре является пик молекулярного иона M^+ . В большинстве работ

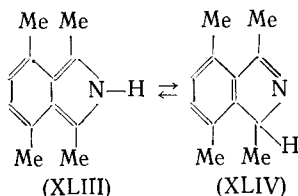
по изоиндолу данные по масс-спектрам ограничиваются значениями M^+ . Полный набор данных по масс-спектрам имеется для следующих изоиндолов: (III) [20, 27], 2-метилизоиндола [44], (IX) [15], (X) [15], 2-бутилизоиндола [20], 2-этил-1,3,4,7-тетраметилизоиндола [76]. Лишь в единственной работе [136] подробно анализируется фрагментация 1,3-дифенилизиндола и 1,3-дифенилизобензофурана.

9. Таутомерия изоиндолов

Одной из наиболее характерных особенностей изоиндола (III) является способность к быстрым таутомерным превращениям в соответствующие 1Н-изоиндолы (изоиндоленины) (IIIa). В связи с тем, что *о*-хиноидная (III) и изоиндолениновая (IIIa) структуры незначительно различаются по термодинамической стабильности, что не позволяет выделять таутомерные формы в индивидуальном состоянии, равновесие (III) \leftrightarrow (IIIa) изучали методами УФ-, ИК- и, главным образом, ЯМР-спектроскопии.

Уже первые работы [20, 27, 94] по изучению спектров ЯМР изоиндола (III) при низких температурах (-40°C) показали, что это соединение представляет собой смесь таутомеров (III) и (IIIa), с преобладанием в равновесии *о*-хиноидной структуры. Однако позже [123] было найдено, что при растворении смеси (III) и (IIIa) в растворителях различной полярности наблюдается увеличение содержания (III) в растворе со временем, причем накопление (III) подчиняется кинетическому уравнению первого порядка ($T_{1/2} = 16$ мин). С помощью метода ПМР установлено увеличение содержания *о*-хиноидной структуры (III) при -40° в исходных смесях в растворителях различной полярности. При этом во всех случаях сигналы в ЯМР-спектре, соответствующие изоиндолениновой структуре (IIIa), за определенный промежуток времени исчезают совсем, т. е. независимо от полярности среды процесс останавливается лишь тогда, когда изоиндолениновая форма (IIIa) полностью (или практически полностью) превращается в термодинамически более выгодную *о*-хиноидную структуру (III).

1-Метил-, 1,3-диметил- и 1,3,4,7-тетраметилизоиндолы, как и родоначальный изоиндол (III), находятся в растворах в равновесии со своими изоиндолениновыми таутомерами, причем положение равновесия существенным образом зависит от природы используемого растворителя [98]. Изучение дейтерообмена, выполненное для 1-фенилизиндола, однозначно подтвердило более ранние наблюдения о существовании равновесия изоиндола со своим изоиндолениновым таутомером [98, 123].



С помощью ИК-, УФ- и ПМР-спектров показано, что изоиндол (XLIII) в растворе, а также в твердом состоянии находится в смеси со своим таутомером (XLIV), причем преобладает в смеси последний [28]. Найдено, что на состояние таутомерного равновесия большое влияние оказывает способность растворителей образовывать межмолекулярные водородные связи с (XLIII).

Положение равновесия изоиндол — изоиндоленин зависит от двух эффектов [137] — электронного и стерического. Электронодонорные группировки в положениях 1 и 3 бицикла стабилизируют изоиндоленин-новый таутомер. Так, например, количество изоиндоленинового таутомера в дейтерохлороформе для (XXI) ($R=Ph$) составляет 9%, (XXI) ($R=4'MeOC_6H_4$) составляет 31% и (XXI) ($R=OEt$) — 100%. Электроноакцепторные группировки, напротив, увеличивают содержание в таутомерной смеси *o*-хиноидной структуры в дейтерохлороформе. 1,3-Дифенил-5-метилизоиндол [60], 1-цианизоиндол [104], 1-карбометоксиизоиндол [13] и 1,3-дикарбометоксиизоиндол [11] имеют *o*-хиноидную структуру (100%). Стерическое же влияние проявляется в соединениях (XLIII), в котором имеется два пери-взаимодействия метильных групп в положениях 1,7 и 3,4, оказывающие дестабилизирующее влияние. В таутомерной форме (XLIV) одно из этих взаимодействий устранено, что, безусловно, связано с незначительным выигрышем в энергии [137].

Тип аннелирования бензольных колец к молекуле изоиндола существенным образом влияет на положение таутомерного равновесия. В согласии с квантовохимическими расчетами [1] изоиндолы (X) ($R=H$) [22] и (XIII) ($R=H$) [23] существуют исключительно в *o*-хиноидной форме, тогда как бензо[*f*]изоиндол (IX) ($R=H$) находится предпочтительно в соответствующей таутомерной изоиндолениновой форме (IXa); однако образование аддукта с *N*-фенилмаленимидом подтверждает наличие некоторого количества таутомера с изоиндольной структурой (IX) [176]. Атомы галогена (фтора [94, 95, 97], хлора [25], брома [24]) в ядре изоиндола подавляют образование изоиндоленинового таутомера и сообщают системе в целом относительную стабильность по сравнению с родоначальным соединением. Ни в одном из галогенизоиндолов не обнаружено присутствия изоиндоленинового таутомера. Выше мы упоминали о неудачных попытках выделения обеих таутомерных форм изоиндолов. Однако в случае соединения (XXVI) ($R=H$) каждую из таутомерных форм удалось получить в индивидуальном состоянии. При обработке раствора метиламида (XXVIII) ($R=H$) в ДМФА карбонатом натрия образуется изоиндоленин (XVI) ($R^1=CONHMe$, $R^2=H$, $R^3=Ph$). Это соединение при действии кислоты превращается в таутомер с изоиндольной структурой [77].

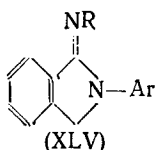
IV. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

1. Алкилирование изоиндолов

Алкилирование незамещенных у атома азота изоиндолов может протекать двояко: либо по атому N(2) с образованием 2-*R*-изоиндолов, либо по атому C(7) (или C(3)) пирольной части бицикла. Так, метилирование диазометаном 1,3-дикарбометоксиизоиндола в эфире с хорошим выходом дает *N*-метильное производное [21]. Алкилирование фенацилбромидом аминокислоты также идет по циклическому атому азота N(2) с образованием соли (XVIII) ($R^3=NH_2$, $R^4=CH_2COPh$) [138].

Интересные результаты получены в работах [49, 139] при алкилировании циклических амидинов общей формулы (XLV) ($R=H$) диметилсульфатом (ДМС). Взаимодействие (XLV) с ДМС дает соответствующий метилметосульфат изоиндоленинов (XLV) ($R=Me$). Основания (XLV) ($R=Me$) с ДМС образуют соли, которые под действием оснований превращаются в изоиндолы (XLII) ($R=H$) [139]. Аналогичным образом получены 1,3- и 1,4-бис(1-диметиламиноизоиндол-2-ил)-

бензолы из соответствующих циклических амидинов [55].



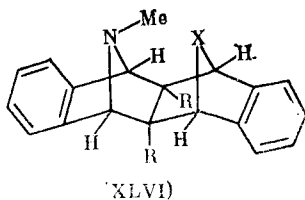
Алкилирование 1-алкоксиизоиндоленинов [43, 56] триалкилоксоний-фтороборатами проходит по атому азота N(2) с образованием солей (XVIII) ($R^3 = OAlk$), из которых при действии оснований можно получить изоиндолы (XVII) ($R^1 = OAlk$). Подавляющее количество примеров алкилирования незамещенных у атома N(2) изоиндолов предполагает предварительное генерирование анионов изоиндолов с помощью гидридов [65, 66, 94, 28, 140, 141], алколюлятов [77, 78] либо гидроокисей [58] щелочных металлов в подходящих растворителях. Так, в патентах [65, 66] описано алкилирование по циклическому атому азота эфиров (XXVIIIb) ($R = H$) и амидов (XXVIIIa) ($R = H$).

Алкилирование аниона 3-(4'-хлорфенил)-1-этоксиизоиндолия алкилгалогенидами [42, 141] либо эфирами бромуксусной кислоты [140, 180—182] проходит по атому углерода C(3) с образованием рацемических изоиндоленинов типа (XVI) ($R^3 = OEt$). Анион изоиндола (XLIII) при алкилировании бромистым бензилом дает 1-бензил-1,3,4,7-тетраметил-1H-изоиндоленин [28]. Анионы метиламидов (XXVIIIa) ($R = H$) алкилируются этиленбромгидрином [78], нодистым метилом [77] по циклическому атому азота N(2), но в последнем случае выделен также продукт C-алкилирования. Более сложные соединения, содержащие ядро изоиндола (IV), алкилируются диалкилсульфатами в присутствии оснований по атому N(1) [58].

2. Реакции Дильса — Альдера

а) Присоединение диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАК)

Изоиндолы чрезвычайно легко присоединяют ДМАК, образуя продукты с различным соотношением изоиндола и ДМАК [2]. Так, Виттиг показал (см. [1]), что 2-метилизоиндол образует с ДМАК аддукт (XLVI) состава 2:1. Однако большинство изоиндолов дают аддукты состава 1:1 (XXXII) ($R^1 = COOMe$), т. е. замещенные 7-азабензонорборнадиены [92, 187].



Реакция изоиндолов с ДМАК экзотермична. Повышение температуры реакционной среды в присутствии избытка ДМАК может повлечь за собой дезаминирование 7-азабензонорборнадиена и образование соответствующего нафталина, как это наблюдалось в работе [108, 142]. Некоторые 2H-изоиндолы при реакции с ДМАК образуют 1:2-аддукты строения (XXXII) ($R = MeOOCCH=CHCOOMe$, $R^1 = COOMe$). Это относится, в частности, к тетрахлор(бром)-изоиндолам. Изоиндол (XLIII)

реагирует с ДМАК при комнатной температуре, образуя аддукт состава 1:1 типа (XXXII), который при кипячении в бензоле с ДМАК перегруппировывается в 1:2-аддукт типа (XLVII). N-Этил и N-н-бутилизоиндолы с ДМАК при 0° дают соответствующие соединения (XLVII), о механизме образования которых см. [137]. Этиловый эфир пропиоловой кислоты не дает аддуктов с изоиндолами [19].

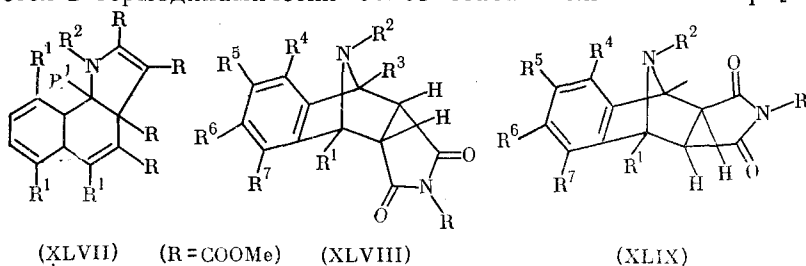
б) Присоединение дегидробензолов к изоиндолам

Изоиндолы легко присоединяют дегидробензол, образуя производные 7-азадибензонорборнадиенов. Как впервые показано Виттигом (см. [1]), N-метил- и N-фенилизоиндолы с дегидробензолом образуют аддукты (XXXII) ($R^1 + R^1 = (CH=CH)_2$), которые с избытком дегидробензола могут давать производные антрацена [1]. Дегидробензол, генерированный различными способами, в реакции с 2-метил-1,3-дифенилизоиндолом образует аддукт указанного выше типа [143]. 2,4,7-Триметил-1,3-дифенилизоиндол с дегидробензолом дает соответствующие производные 7-азадибензонорборнадиена [144].

Новый способ генерирования дегидробензола из хлорбензола и литиевого производного тетраметилпиперидина был опробован на примере получения 7-метилазадибензонорборнадиена из 2-метилизоиндола [145]. Большая группа (свыше 40 соединений) замещенных 7-азадибензонорборнадиенов была получена из замещенных изоиндолов и дегидробензолов (15 типов), дегидронафталинов и гетероаринов (8 типов) [14]. Ряд новых аддуктов изоиндолов с дегидробензолом и дегидронафталином использован в реакции окислительного дезаминирования с целью получения новых труднодоступных производных антрацена и бензантрацена [146]. Авторы работы [144] весьма необычный результат реакции 2-бензил-1,3,4,7-тетраметилизоиндола с дегидробензолом объясняют дезаминированием производного 7-азадибензонорборнадиена, образованием соответствующего антрацена и последующим циклоприсоединением дегидробензола в положения 9,10 последнего [144].

в) Присоединение к изоиндолам производных малеиновой кислоты

Образование аддукта с N-фенилмалеинимидом — обычный способ идентификации изоиндола [93, 103]. Присоединение N-фенилмалеинимида к изоиндолам теоретически может привести к двум продуктам — *эндо*- (XLVIII) и *экзо*- (XLIX). Одним из наиболее корректных способов определения конфигурации аддуктов является метод ПМР, так как картины сигналов протонов в положениях 1, 4, 5, 6 у них существенно различны [20, 96]. Из изоиндола и N-фенилмалеинимида получается смесь соединений (XLVIII) и (XLIX), с преобладанием *экзо*-аддукта. Если эту смесь нагревать в ксилоле, то *эндо*-аддукт трансформируется в термодинамически более стабильный *экзо*-изомер [20, 27].



Бензо [e]-, [f]- и дбензо[e, g]изоиндолы также образуют аддукты с N-фенилмалеинимидом [22, 23, 96], хотя по спектральным данным

бензо [f]изоиндол имеет изоиндолениновую структуру [95]. Геометрия аддукта изоиндола (X) ($R=H$) с N-фенилмалеинимидом не позволяет отнести его к определенному типу, так как он диссоциирует в концентрированных растворах и ПМР-спектр регистрирует смесь исходных веществ [22].

4,5,6,7-Тетрафтор- [94] и тетрахлор-[25]изоиндолы образуют с N-фенилмалеинимидом соответствующие *экзо*-аддукты, а у тетрабромизоиндола π -система настолько дезактивирована, что его аддукт с малеиновым ангидридом не образуется [24]. В работе [97] показано, что обработка тетрафторизоиндола N-фенилмалеинимидом дает смесь *экзо*- и *эндо*-аддуктов, которая была разделена с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Это, пожалуй, единственный пример, когда были выделены в индивидуальном состоянии и *экзо*- и *эндо*-аддукты.

Изоиндол (XLIII) и малеиновый ангидрид дают аддукт, имеющий в твердом виде строение (XLVIII) либо (XLIX); однако в растворах этот аддукт диссоциирует на исходные вещества, которые реагируют снова, уже с образованием аддуктов типа Михаэля [137]. В работе [25] описан циклический 1:1-аддукт изоиндола (XI) ($X=Cl$) с 4-фенил-1, 2, 4-триазалин-3,5-дионом. 2R-Изоиндолы также легко дают аддукты с диенофилами, как и 2H-производные.

N-Метилмалеинимид с 2-карбэтоксиизоиндолом и 2-метил-4,5,6,7-тетрафторизоиндолом образует, по данным ПМР-спектров, смесь *экзо*- и *эндо*-аддуктов [96]. Такие же по составу смеси дает N-фенилмалеинимид с изоиндолом (XI) ($R=Me$, $X=F$) [88]. Получить аддукты изоиндолов (XI) ($X=Br$, $R=Me$) с N-фенилмалеинимидом не удалось [16]. 2-Ацетилизоиндол *in statu nascendi* с малым выходом дает *экзо*-аддукт с N-фенилмалеинимидом [20]. Изоиндол (XI) ($X=F$, $R=CH_2Ph$) с N-фенилмалеинимидом при 0° образует аддукт (XLVIII). Ряд *эндо*-аддуктов получен из изоиндола (XL) с N-метил- и N-фенилмалеинимидами, а также с 1,4-бензохиноном [108].

Изоиндол (XLII) с малеинимидом и N-фенилмалеинимидом легко и с высокими выходами образует аддукты, которые мы на основании приведенных в работе данных ПМР-спектров относим к *эндо*-ряду [147]. 1-Алкокси-2-метилизоиндолы с производными малеинимида образуют *экзо*-аддукты состава 1:2; сначала, вероятно, идет электрофильное присоединение по свободному положению C(3) изоиндола, а затем — обычное присоединение по атомам углерода C(1) и C(3) [43]. Присоединение 1,4-эпокси-1,4-дигидронафталина к 2-метилизоиндолу дает изомерные *экзо-экзо*-(XLVI) ($X=O$) и *экзо-эндо*-аддукты, которые в работе [9] были разделены хроматографически.

3. Изоиндолы в условиях атаки электрофилом

а) Реакции электрофильного присоединения в ряду изоиндола.

Протонирование изоиндолов — простейший пример реакции электрофильного присоединения — ввиду их симметричного строения проходит по одному из атомов углерода C(1) или C(3). В работе [148] спектрофотометрическим методом определены величины констант ионизации для двух изоиндолов (XXII) ($R=R^3=Me$) и (XXII) ($R=Ph$, $R^4=Me$). Большая основность производных изоиндола по сравнению с основностью соответствующих N-Me, Ph-индолов объясняется увеличением резонансной стабилизации последних. Практически отсутствуют данные по протонированию несимметрично замещенных изоиндолов (VIII). Изоиндолы (XLII) ($R=H$) [139] и (XVII) ($R^1=OAlk$) при протониро-

вании образуют катионы строения (XVIII) ($R^3 = NMe_2$, OAlk) соответственно. Это подтверждается данными ПМР-спектров.

Сопоставление данных УФ-спектров тетра- и пентазамещенных изоиндолов формулы (XXII) в нейтральной и кислой средах позволило выявить интересные особенности [60]. Оказалось, что метильная группа в положении 4 изоиндола способствует образованию катиона. Переход одного из атомов C(1) (или C(3)) из тригональной гибридизации в тетраэдрическую позволяет выйти одному из фенильных заместителей из плоскости, в которой находится метильная группа у атома C(4) (или C(7)). При этом уменьшается стерическое напряжение, что благоприятствует увеличению доли изоиндолениновой формы катиона [60].

Примеры реакций электрофильного присоединения к изоиндолам имеются в работах [25, 55, 70, 77, 139]. Показано, что ДМАК в реакции с изоиндолами типа (XVII) ($R^1 = SAlk$) в результате электрофильного присоединения образует продукт (VIII) ($R^1 = SAlk$, $R^3 = MeOOC \equiv CHCOOMe$) [70]. Аналогичный тип присоединения наблюдали авторы [25] при реакции эфиров азодикарбоновой кислоты с тетрахлоризоиндолом. Изоиндолы (XLII) ($R = H$) легко присоединяются к фенилизо(тио)цианатам, образуя с высокими выходами соответствующие 3-замещенные [55, 139]. Реакция 1-фенил-2-метил-изоиндола с метилизоцианатом ведет к метиламиду 2-метил-3-фенилизоиндол-1-карбоновой кислоты [77].

б) Реакции электрофильного замещения в ряду изоиндола

В работе [149] определены скорости простейшей реакции электрофильного замещения — дейтерообмена — в ряду бициклических 10-π-электронных соединений. Оказалось, что 2-метилизоиндол на четыре порядка более реакционноспособен в этой реакции, чем 1-метииндол.

Информация о реакциях электрофильного замещения в ряду изоиндола скудна. Так, действие уксусного ангидрида либо хлористого бензола на изоиндолы (XLII) ведет к ацильным производным в результате реакции электрофильного замещения [139]. Интересные соединения получены по механизму электрофильного замещения из 1,2-дизамещенных изоиндолов и триметилсилилового эфира 6-изоцианатопеницилановой кислоты [150]. 2-Бензил-1-карбометоксиизоиндол не вступает в реакции электрофильного замещения (реакция Манниха и ацетилирование) [13].

4. Изоиндолы в условиях атаки нуклеофилом

Нуклеофильное замещение в ряду изоиндола изучалось в основном в ряду 1-алкоксиизоиндолов, имеющих строение изоиндоленинов и структурно подобных иминоэфирам карбоновых кислот. С этой точки зрения все приведенные ниже превращения легко понятны и объяснимы. Так, при реакции 1-этоксиизоиндола с первичными ароматическими и гетероциклическими аминами проходит замещение этокси-группы на ариламино-группу [151]. Таким образом было получено свыше 40 соединений. Бензиламин [152] и его замещенные [151—152], так же как и 2-(β-ди-алкиламино)этиламин [152], с солями 1-этоксиизоиндола дают те же продукты, как и с основаниями, причем с большими выходами [56]. 1-Этоксиизоиндол с гидразином образует 1-гидрозиноизоиндол [56, 152], тогда как 1-этокси-3-арилизоиндол образует с высоким выходом аминокфалазины [42]. Фенилгидразин и гидроксиламин также способны замещать алкоксигруппу в положениях 1,3-бицикла [56]. 1-Этокси-

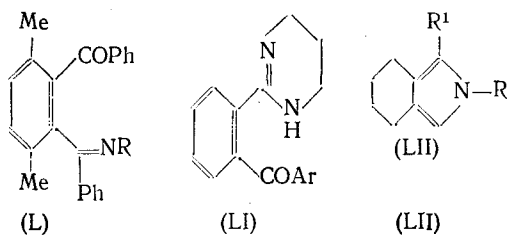
изоиндолы при кипячении с тетрафторборатом азиридина в толуоле образуют производные имидазо(2,1-а)изоиндола в результате нуклеофильного замещения этокси-группы и одновременной циклизации [40, 41].

5. Гетероциклизации на основе производных изоиндола

1-Амино-2-фенацилизиндол и его гидробромид при нагревании превращаются в 2-фенил-5Н-имидазо(2,1-а)изоиндол [138]. При нагревании в ацетоне 2-аминоэтилизиндолы циклизуются в пиразинойизоиндолы [82, 85]. 1-Аминоизоиндол при конденсации с α -ацетил- γ -бутиролактоном в кислоте образует смесь изомерных конденсированных пиримидиноизоиндолов [153]. При перемешивании раствора 3-фенилизиндол-1-карбоксамиды в уксусном ангидриде в присутствии эфира трифтористого бора выделен оранжевый продукт, относящийся к производным имидазо [5,1-а] изоиндола [77]. 1-Гидразиноизоиндол при длительном кипячении с ортоэфирами в изопропиловом спирте образует с умеренными выходами триазолоизоиндолы [154]. Тетразолоизоиндол образуется из 1-гидразиноизоиндола и азотистой кислоты при низкой температуре и с хорошим выходом [155].

6. Окисление изоиндолов

Изоиндолы чрезвычайно чувствительные к действию кислорода воздуха. Незамещенные у атома N(2) изоиндолы при мягком окислении могут давать два типа продуктов: соединения, содержащие два остатка соответствующего фталимида, как это наблюдается при окислении 1-карбометоксиизоиндола [13], и третичные спирты типа (XVI) ($R^1 = OH$), причем промежуточными продуктами при образовании третичных спиртов является гидропероксид типа (XVI) ($R^1 = OOH$) [156]. В результате окисления изоиндолов получают разнообразные продукты, строение которых зависит от применяемых реагентов и условий реакции. Перманганат в щелочной среде с 1-цианизоиндолом [105], 1,3,4,7-тетраметилизоиндолом [28], либо перекись водорода в уксусной кислоте [157] (спирте [77]) с изоиндолами (IV) ($X=HC$) и (XXVI) ($R=H$) дают производные фталевой кислоты. Действие хромового ангидрида в кислой среде на изоиндол (IV) ($X=HC$) ведет к о-бензоилбензойной кислоте [157], а азотистая кислота превращает соединение (XXII) ($R^4=R^7=Me$) в 3,6-диметил-1,2-дibenзоилбензол [156].



Самоокисление 1,2,3,4,7-пентаметилизоиндола дает соответствующий фталимид [76]. Бензофеноны (L) получают самоокислением изоиндолов (XXII) ($R^4=R^7=Me$, $R^3=R^6=H$). В случае же изоиндола (XXII) с $R=Ph$ самоокисление достигается при дополнительном облучении УФ-светом и образующийся первоначально имин (L) в условиях опыта превращается далее в производное фенантридина [156]. В отсутствие кислорода приведенные выше изоиндолы вполне стабильны как при нагревании, так и при облучении. Окисление кислородом изоиндолов (XVII) ($R^1=COOMe$) дает соответствующие фталимидины (XV) [13]. Облуче-

ние раствора изоиндола (XXVIIIa) ($R=Me$) при доступе воздуха ведет к смеси, состоящей из фталимидина (XV) ($R^1=Ph$) и его 3-оксипроизводного [77]. Продолжительное окисление растворов 2-(γ -аминопропил)изоиндолов кислородом, а иногда $K_2Cr_2O_7$, $KClO_3$, H_2O_2 , ведет не к бензофенонам (LI), как считали ранее [166], а к пиримидоизоиндолам. В ряде патентов [158, 165] описано свыше 40 соединений этого ряда.

7. Восстановление изоиндолов

Каталитическое гидрирование изоиндолов на 10% Pd/C в этаноле [13] либо в уксусной кислоте [84] при давлении 3—5 атм дает продукты присоединения водорода в пиррольной части молекулы. Так, 2-фенил-1-карбометокси-[13] и 2- γ -аминопропил-1-арилизоиндолы [84] в этих условиях образуют рацемические смеси изоиндолинов. В этих же условиях изоиндол (VIII) ($R^1=R^3=COOMe$, $R^2=Ph$) образует три продукта — *мезо*- и *d,l*-формы соответствующих изоиндолинов [13]. Каталитическая гидрогенизация изоиндолов (XXVIII) ($R^2=5-H$, $5-Cl$) в присутствии хлорида палладия дает один и тот же изоиндолин [77]. 2-Винилизоиндолы [79] при каталитическом гидрировании легко присоединяют водород только по двойной связи. Использование никеля Ренея в качестве катализатора гидрирования 2-(γ -метиламинопропил)изоиндола дает сходные результаты с каталитическим гидрированием на Pd/C, т. е. присоединение водорода по пиррольной части молекулы [86].

Конечный результат гидрирования, вероятно, в значительной степени зависит от характера заместителей в пиррольной части бицикла. Так, гидрирование изоиндолов (XVII) ($R^1=COOMe$) дает продукты присоединения по карбоциклу с образованием соединений (LII), в противоположность упомянутому выше 2-фенил-1-карбометоксиизоиндолу. Аналогичный результат получен в работе [167] при гидрировании (катализатор Pd/ $BaSO_4$) изоиндола (VIII) ($R^1=CHO$, $R^2=CH_2CH_2Ph$, $R^3=Cl$) — как продукт гидрирования выделен пиррол (L2) ($R^1=CH_2OH$, $R=CH_2CH_2Ph$).

Во всех известных случаях восстановления изоиндолов цинковой пылью в уксусной кислоте получены соответствующие изоиндолины. Этот метод восстановления использовался в случае 4,5,6,7-тетрафторизоиндола [94, 95], бензо[е]изоиндола [23], дибензо[е, g]изоиндола [22] и 1,2-диметил-3-фенилизиндола [32]. Интересно отметить, что в последнем случае была разделена образующаяся в результате реакции смесь диастереоизомеров. Аналогично при восстановлении изоиндола (XLIII) цинковой пылью в уксусной кислоте получены и разделены *транс*- и *цис*-изомерные изоиндолины. Каталитическая гидрогенизация (XLIII) с PtO_2 в спирте дает подобные по составу смеси изоиндолинов [28].

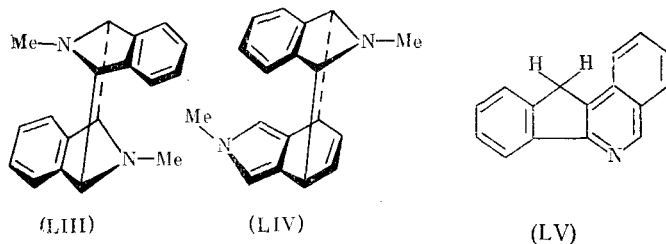
8. Другие реакции изоиндолов

Для производных изоиндола известны реакции, проходящие с участием функциональной группы и не затрагивающие ядро молекулы. Так, нитрил изоиндол-1-карбоновой кислоты гладко превращается в ее амид при действии 10%-ной щелочи [104]. Практически количественно снимается фталильная защита у изоиндола (VIII) ($R^1=R^3=Ph$, $R^2=NCOC_6H_4CO$) при действии гидразина [110]. Изоиндол (XXVI) ($R=CH_2CH_2OH$) ацетируется в различных условиях с образованием преимущественно диацетильных производных — продуктов реакции по атому кислорода спиртовой группы и атому азота N-метилкарбомойльной группы [78, 79]. Изоиндолы (VIII) ($R^1=CHO$, $R^3=Cl$) при гидри-

ровании в метиловом спирте с добавкой метилата натрия и с катализатором Pd/BaSO_4 сохраняют изоиндольную структуру, но теряют атомы хлора, образуя 1-формил-2R-изоиндолы с 80%-ным выходом [167]. Подобным образом происходит дегидрохлорирование изоиндола (XXVIIa) ($\text{R}^2 = \text{Cl}$) [77]. 5,6-Дибензоил-1,2,3-триметилизоиндол при кипячении в течение 2 ч с избытками гидразина в этаноле образует производные 6,7-диазабензо[f]изоиндола [75].

Ряд окрашенных продуктов (IV) ($\text{X} = \text{RC}$) образуется при конденсации 1-фенилизоиндола с альдегидами в пиридине с очень низкими выходами [62, 169]. При нагревании изоиндола (XLIII) с ацетатами металлов (меди, никеля, марганца и др.) образуются соответствующие окрашенные октаметилтетрабензопорфирины. Подобные соединения Mo и Co выделены в виде комплексов, у которых центральный атом металла дополнительно координирует иные лиганды (например, пиридин и т. д.) [137, 169].

Изоиндол (XXVIIIa) в условиях реакции Вильсмайера образует 5-хлоро-1-диметиламинометил-3-фенил-1H-изоиндол, т. е. происходит элиминирование карбоксильной группы и формилирование по атому C(1) [77].



Фотолиз раствора изоиндола (XXXIV) ($\text{R} = \text{Me}$) ведет с выходом 60% к $[\pi 4_s + \pi 4_s]$ фотодимеру (LIII). Наряду с соединением (LIII) с выходом 7% выделен изомерный димер (LIV). При облучении обоих димеров УФ-светом с $\lambda = 254$ нм наблюдается их диссоциация и образование исходного изоиндола. При пиролизе изоиндол (XXXIV) ($\text{R} = \text{Me}$) превращается в конденсированный изохинолин (LV). [170].

9. Практически полезные свойства изоиндолов

В патентах имеются указания о возможности практического применения производных изоиндола, в частности в медицине. Так, сообщалось о антигипертоническом [152], противовоспалительном [152], противозачаточном [138], аноректическом [65, 66] действиях, успокаивающем [87] и стимулирующем [81, 84] влиянии на центральную нервную систему различных производных изоиндола.

Ряд препаратов испытан в электролюминесцентных системах [67] и в качестве сельскохозяйственных фунгицидов [85].

V. АРОМАТИЧНОСТЬ o-ХИНОИДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Данные о физических и химических свойствах изоиндола, рассмотренные выше, указывают на ряд характерных особенностей, присущих этой системе и другим o-хиноидным гетероциклам вида (II). При обсуждении различий в свойствах индола и изоиндола необходимо обратить внимание на различия в степени их ароматичности.

ТАБЛИЦА 4

Энергии резонанса индола (I) ($X = NH$) и *о*-хиноидных гетероциклов (II)

Гетероцикл	В величинах β [172]	В величинах β [173]	В ккал/моль [114]
(II) ($X = NH$)	0,29	0,32	11,6
(II) ($X = S$)	0,25	0,29	9,3
(II) ($X = O$)	0,02	0,11	2,4
(I) ($X = NH$)	0,47	0,38	23,8
(XLIV) ($X = NH$)	—	—	8,4

Общим для индола и изоиндола является наличие 10- π -электронной оболочки и тождественность электронной конфигурации атомов. Единственное различие, определяющее весь комплекс физико-химических свойств систем (I) и (II), это различие в положении гетероатома в 10- π -электронной оболочке и обусловленная этим разница в ее возмущении в обоих случаях.

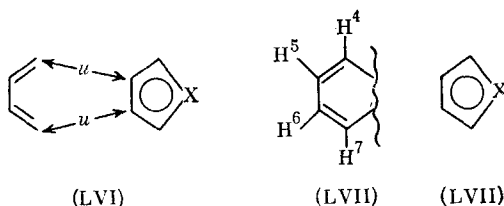
Производные изоиндола по сравнению с соответствующими соединениями ряда индола обладают более высокой реакционной способностью; собственно изоиндол представляет собой крайне неустойчивое, легко полимеризующееся соединение, т. е. его химическое поведение не свидетельствует о его ароматичности. Тем не менее по данным произведенных различными методами квантовохимических расчетов [132, 133, 114, 172, 173], изоиндол обладает существенной резонансной энергией, хотя и меньшей, чем у индола (см. табл. 4).

Наличие резонансной стабилизации у изоиндола косвенно подтверждается самопроизвольным и необратимым превращением изоиндолениновой формы в изоиндолную [123].

Следовательно, необходимо объяснить наличие двух взаимоисключающих фактов — почему изоиндол столь реакционноспособен, если в то же время он ароматичен в обычном смысле этого слова.

Укажем на несколько работ [15, 116, 123, 124, 175], авторы которых констатировали существование указанного выше противоречия и пытались его разрешить. По-видимому, наиболее обоснованной гипотезой, способной примирить высокую реакционную способность *о*-хиноидных гетероциклов с их ароматичностью, является выдвинутое Борнштейном с сотр. [124] предположение, согласно которому *о*-хиноидные гетероциклы (II) состоят из смежных, но в сущности невзаимодействующих π -электронных систем и имеют поэтому широкий интервал ароматичности, обусловленный наличием пятичленных гетероциклических колец, и реакционную способность, сообщаемую бициклу (II) примыкающей бутадиеновой частью.

Как структурный эквивалент указанной выше гипотезы предложено [124] изображать *о*-хиноидные гетероциклы с помощью формул вида (LVI). Впервые данные структурные представления использованы в работе [127] для расчета потенциала ионизации 2-метилизоиндола. Эти представления подтверждаются в первую очередь данными по константам спин-спинового взаимодействия для изоиндола и других *о*-хиноидных гетероциклов [15, 115, 123—125]. Согласно данным работы [125], константы спин-спинового взаимодействия винильных протонов $H(4)$ - $H(7)$, полученные для различных *о*-хиноидных систем (LVII), точнее, отношение $J_{отн} = J_{H(5)-H(6)} / J_{H(4)-H(7)}$, может служить характеристикой степени делокализации электронов в указанных бутадиеновых фрагментах.



Анализ данных табл. 5 показывает, что если действительно с помощью $J_{отн}$ можно оценить степень делокализации электронов, то это значит, что электронное распределение в карбоциклической части *о*-хиноидных гетероциклов не чувствительно к возмущениям в пятичленных кольцах. Следовательно, постоянство $J_{отн}$ для систем со столь широко варьируемой устойчивостью (от крайне неустойчивого изобензофурана до сравнительно изотионафтена) может быть понято лишь на основе структурных представлений (LVI).

Далее в рассуждениях мы будем полагаться на вычисленные Дьюаром резонансные энергии структур (I), (II) и (LVII). Согласно Дьюару [128], резонансная энергия бутадиена равна нулю. Следовательно, разница между вычисленными дьюаровскими резонансными энергиями изоиндола и пиррола позволяет оценить стабилизацию (энергию аннелирования) как результат взаимодействия в соединении (LVII) двух систем бутадиена и пятичленного гетероцикла по грани *c*. Аналогичным образом можно определить энергию аннелирования бутадиена и пятичленного гетероцикла, которая соответствует взаимодействию по грани *b*.

Анализ экспериментальных данных показывает, что в противоположность гетероциклам со структурами Кекуле, у которых энергия аннелирования $\sim 15,4\text{--}18,8$ ккал/моль (*о*-хиноидные гетероциклы имеют весьма незначительную энергию аннелирования $0,8\text{--}3$ ккал/моль), аннелирование по грани *c* второго кольца соединения (LVII) ведет лишь к очень малой стабилизации всей системы в целом.

Подтверждение структурным представлениям (LVI) можно получить, сопоставляя порядки связей у индола и изоиндола. В карбоциклической части изоиндола они имеют по существу такие же порядки, как у ациклических полиенов, тогда как порядки связей в пятичленном цикле близкие к тем, которые найдены для моноциклов (LVII).

Если приведенные выше соображения справедливы, то необходимо с указанных позиций объяснить весь комплекс свойств *о*-хиноидных гетероциклов, и изоиндола в частности. Это можно сделать в рамках метода возмущенных молекулярных орбиталей (метод ВМО) [128], который рассматривает *о*-хиноидные гетероциклы как объединение остатков бутадиена и моноциклической π -системы по грани *c* (LVI).

На рисунке показано полученная в результате такого рассмотрения диаграмма взаимодействия МО бутадиена и пиррола, приводящего к образованию π -электронной системы изоиндола, при учете возмущений первого и второго порядка.

При объединении остатков бутадиена и моноциклической π -электронной системы пиррола наблюдается два типа взаимодействия:

1) взаимодействие между совпадающими по энергии ВЗМО бутадиена и пиррола, которое ведет к уменьшению разности энергии ВЗМО и НСМО, т. е. обуславливает малое значение первого потенциала ионизации и длинноволновый максимум поглощения; этот тип взаимодействия не ведет к выигрышу в энергии (т. е. к стабилизации соединения).

ТАБЛИЦА 5

Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) для ряда производных *o*-хиноидных гетероциклов

КССВ, Гц	(II) (X = NH) [123—124]	(XXXIV) (R = Me) [15]	(VIII) (R ¹ =R ³ = =Ph, R ² =Me) [125]	(II) (X = O) [116]	(II) (X = S) [116]	(II) (X = Se) [12.]
$J_{\text{H}(5) - \text{H}(6)}$	6,29	6,28	6,39	6,22	6,35	6,79
$J_{\text{H}(4) - \text{H}(5)}$	8,49	8,60	8,63	8,52	8,64	9,16
$J_{\text{отн}}$	0,74	0,73	0,74	0,70	0,72	0,74

В связи с тем, что ВЗМО является антисимметричной в плоскости симметрии $\sigma_v(y)$ и энергия рассматриваемого взаимодействия не зависит от природы гетероатома, все *o*-хиноидные гетероциклы проявляют сходную реакционную способность;

2) взаимодействие с незаполненными МО ведет к незначительному понижению низшей занятой (симметричной) МО как бутадиена, так и мо-

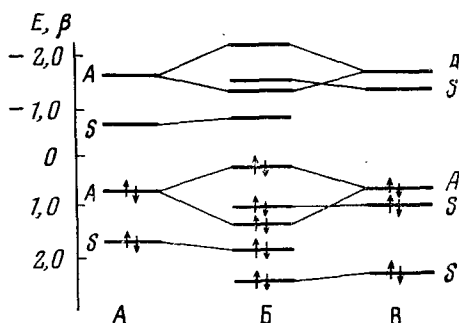
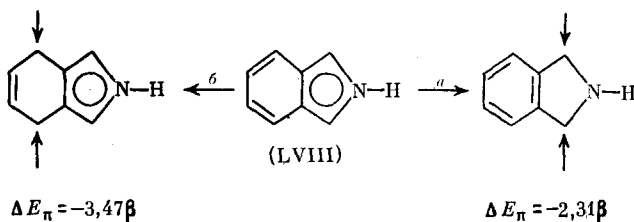


Диаграмма взаимодействия орбиталей при образовании π -системы из индола (Б) путем объединения бутадиена (А) и пиррола (В)

ноцикла; это взаимодействие зависит от природы гетероатома и является ответственным за величину энергии аннелирования. Иными словами, природа «ароматичности» *o*-хиноидных гетероциклов (II) (X=NH, O, S) та же, что и у соответствующих им моноциклов.

Рассмотренные выше структурные представления должны также объяснить исключительно высокую реакционную способность *o*-хиноидных гетероциклов (II) и в первую очередь их склонность вступать в реакции Дильса—Альдера. Согласно структурным представлениям (LVIII), возможны два случая протекания реакций циклоприсоединения: по пиррольному кольцу и по карбоциклической части молекулы. Энергия активации π -электронов (ΔE_π) молекулы или, иными словами, реакционная способность молекулы определяется в основном разностью между энергией π -электронов в переходном состоянии и энергией π -электронов реагентов [128]. Образование переходных состояний для указанных выше случаев показано ниже графически (стрелками показаны направления циклоприсоединения) вместе с вычисленными энергиями активации π -электронов; предполагается полное отсутствие взаимодействия между бутадиеновой и пиррольной π -системами.



Оба приведенных значения ΔE_{π} существенно меньше, чем у самого пиррола, и указывают на значительное увеличение реакционной способности изоиндола.

Особо следует отметить тот факт, что рассчитанная энергия активации по направлению *a* меньше той, которая необходима для атаки по изолированному бутадиеновому фрагменту (направление *b*). Энергия активации в реакциях Дильса — Альдера на примере *o*-хиноидных гетероциклов может рассматриваться, как состоящая из двух вкладов: 1) эндотермического, обусловленного разрушением π -системы пятичленного кольца и 2) экзотермического, обусловленного образованием бензольного кольца при циклоприсоединении. Соотношение этих двух вкладов определяется высотой барьера активации и с учетом приведенных выше рассуждений ясно, что большая резонансная стабилизация «родоначального» пятичленного гетероцикла влечет за собой соответственно уменьшение реакционной способности *o*-хиноидного гетероцикла. Так, изобензофуран, производный от «слабо ароматического» фурана, намного более реакционноспособен, чем изотионафен или изоиндол, которые являются производными от более ароматических моноциклов.

За время подготовки рукописи к печати появился ряд работ по химии изоиндола. Так, были получены 2-трет-бутил-[208, 213], 2-метилбензо[*f*]-[192, 195], 4,7- и 5,6-диметил-, 4,5,6,7-тетраметил-[202] замещенные 2-метил-[201], 1-метил-[209], -1-азидо-[203], 2-метил-5-аза-[210], 2-арил-[211], 2-(4'-пентенил)-[212] изоиндолы. Произведены расчеты [190, 193, 200]; зарегистрирован спектр ЯМР ^{14}N 2-метилизиндола [189, 196]; зафиксирован в спектре ЭПР радикал-катион из 1,3,4,7-тетраметил-2-(4'-толил)изоиндола [194]. В ряду изоиндола исследовались аддукты реакции Дильса — Альдера [195, 201—2, 209, 212, 214, 192], электрофильные реакции [213], алкилирование [197, 204, 207]. Изучена конденсация 1-аминоизоиндола в β -дикетонами [206]. Обнаружено аноректическое действие замещенных изоиндолов [197, 204, 207]. Предложены спектрофлуориметрические методики определения низких концентраций аминокислот и белков при помощи их модификации в производные 1-тиоизоиндолов [191, 198, 199, 205].

ЛИТЕРАТУРА

1. White J. D., Mann M. E. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1969, v. 10, p. 113.
2. Cricka L. J., Vernon J. M. *Ibid.*, 1974, v. 16, p. 87.
3. Cook L. J., Katritzky A. R. *Ibid.*, 1974, v. 17, p. 255.
4. Remers W. A. *Properties and Reactions of Indoles, Isoindoles and Their Hydrogenated Derivatives*, *Chem. Heterocycl. Compounds*, v. 25 (part 1). New York — London: John Wiley, 1972, p. 1—226.
5. Jones R. A. *Nitrogen Heterocyclic Molecules*. 1. Pyrroles, Indoles, Isoindoles, Indolizines, and Cyclazines. *MTP. Rev. Sci.*, Ser. 1, 1973, v. 4, p. 29.
6. Livingstone R. *Isoindoles and Isoindolines*. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds. Heterocyclic Compounds*, v. 4A, Amsterdam: Elsevier Ed., 1973, p. 470.
7. Glover E. E. *Pyrroles, Indoles, Isoindoles Indolizines and Cyclazines*. *Int. Rev. Sci., Org. Chem.*, Ser. 2, 1975, v. 4, p. 21.
8. Sviridovskii I. K. *Dokl. Bolg. Akad. Nauk*, 1974, v. 27, p. 655.
9. Wittig G., Reuther W. *Ann.*, 1972, B. 761, S. 20.
10. Zeeh B., König K.-H. *Synthesis*, 1972, p. 45.
11. Cignarella G., Savelli F., Cerri R., Sanna P. *J. Heterocycl. Chem.*, 1974, v. 11, p. 1049.
12. Cignarella G., Savelli F., Sanna P. *Synthesis*, 1975, p. 252.
13. Cignarella G., Cerri R., Grella G., Sanna P. *Gazz. chim. ital.*, 1976, v. 106, p. 65.
14. Пат. ФРГ 2521519 (1975); *C. A.*, 1976, v. 84, 59189.
15. Rettig W., Wirz J. *Helv. Chim. Acta*, 1976, v. 59, p. 1054.
16. Kreher R., Herd K. J. *Z. Naturforsch.*, 1974, B. 29, S. 683.
17. Kochi J. K., Singleton E. A. *Tetrahedron*, 1968, v. 24, p. 4649.
18. Von Volz H., Ruchti L. *Ann.*, 1972, B. 763, S. 184.
19. Cricka L. J., Vernon J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1972, p. 904.

20. Bonnett R., Brown R. C. F., Smith R. G. *Ibid.*, 1973, p. 1432.
21. Cignarella G., Gallo G. *Gazz. chim. ital.*, 1969, v. 99, p. 1115.
22. Shields J. E., Bornstein J. J. *Am. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, p. 5192.
23. Bornstein J., McGowan D. A., Di Salvo A. L., Shields J. E., Kopecky J. J. *Chem. Soc.*, 1971, D, p. 1504.
24. Kreher R., Herd K. J. *Angew. Chem.*, 1974, B. 86, S. 782.
25. Kreher R., Herd K. J. *Tetrahedron Letters*, 1976, p. 1661.
26. Kreher R., Use G. Z. *Naturforsch.*, 1976, b, B. 31, S. 1635.
27. Bonnett R., Brown R. C. F. *Chem. Commun.*, 1972, p. 393.
28. Bender C., Bonnett R. J. *Chem. Soc.*, 1968, C, p. 3036.
29. Cignarella G., Saba A. *Ann. Chim. (Rome)*, 1970, v. 60, p. 765.
30. Armarego W. L. F., Milloy B. A., Sharma S. C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1972, p. 2485.
31. Cetner W., Skulski L. *Inst. Nucl. Phys. (Cracow), Rep.*, 1973, № 918/PL (pt. 2), p. 246.
32. Freter K. R., Hess F. K., Sygusch J., Brisse F. *Canad. J. Chem.*, 1971, v. 49, p. 3305.
33. Germaise A. J. *Heterocycl. Chem.*, 1970, v. 7, p. 413.
34. von Dobeneck H., Reinhard H., Deubel H., Wolkenstein D. *Chem. Ber.*, 1969, B. 102, S. 1357.
35. Messerschmitt T., von Specht H., von Dobeneck H. *Ann.*, 1971, B. 751, S. 50.
36. Hansen B., von Dobeneck H. *Chem. Ber.*, 1972, B. 105, S. 3630.
37. von Dobeneck H., Wolkenstein D., Deubel H., Reinhard H. *Ibid.*, 1969, B. 102, S. 3500.
38. Шейнман А. К., Суминов С. И., Кост А. Н. *Успехи химии*, 1973, т. 42, с. 1415.
39. Kreher R., Hennige H. *Tetrahedron Letters*, 1969, p. 4695.
40. Пат. ФРГ 1930488 (1970); C. A., 1970, v. 72, 121532.
41. Пат. ФРГ 1950842 (1970); C. A., 1970, v. 73, 14685.
42. Eberle M., Houlihan W. J. *Tetrahedron Letters*, 1970, p. 3167.
43. Kreher M., Hennige H. *Ibid.*, 1973, p. 1911.
44. Jaques B., Wallace R. G. *Tetrahedron* 1977, v. 33, p. 581.
45. Jaques B., Wallace R. G. *Chem. Commun.*, 1972, p. 397.
46. Ahmed J., Cheesemen G. W. H., Jaques B., Wallace R. G. *Tetrahedron*, 1977, v. 33, p. 2255.
47. Sieveking H. U., Lüttke W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1969, v. 8, p. 457.
48. Sieveking H. U., Lüttke W. *Ann.*, 1977, S. 189.
49. Бабичев Ф. С., Тылтин А. К. *Укр. хим. ж.*, 1970, т. 36, с. 62.
50. Hinton I. G., Mann F. G. J. *Chem. Soc.*, 1959, p. 599.
51. Пат. США 3317558 (1967); C. A., 1968, v. 68, № 59327.
52. Phipps L. M. 1970; *Diss. Abstr. Int.*, 1971, B, v. 32, p. 4498.
53. Grochowski E., Boleslawska T. *Bull. Acad. Pol. Sci. Chim.*, 1972, v. 20, p. 411.
54. Яп. пат. 12 852 (1978); C. A., 1978, v. 88, 190590.
55. Бабичев Ф. С., Тылтин А. К., Шевчук Л. И. *Укр. хим. ж.*, 1971, т. 37, с. 916.
56. Kreher R., Hennige H. Z. *Naturforsch.*, 1973, B. B. 28, S. 801.
57. Яп. пат. 71064 (1978); C. A., 1978, v. 89, 163397.
58. Brederick H., Vollmann H.-J. *Chem. Ber.*, 1972, B. 105, S. 2271.
59. Mann M. E., White J. D. J. *Chem. Soc.*, 1969, D, p. 420.
60. White J. D., Mann M. E., Kirschenbaum H. D., Mitra A. J. *J. Org. Chem.*, 1971, v. 36, p. 1048.
61. Maekawa E., Suzuki Y., Sugiyama S. *Chem. Ber.*, 1968, B. 101, S. 847.
62. Maekawa E., Nanya S., Kato T. *Asahi Garasu Kogyo Gijutsu Shoreikai Kenkyu Hokoku*, 1971, v. 18, p. 307; C. A., 1972, v. 76, 128778.
63. Haddadin M. J., Chelhot N. C. *Tetrahedron Letters* 1973, p. 5185.
64. Nanya S., Maekawa E. *Nippon Kagaku Kaishi*, 1974, p. 1953.
65. Пат. ФРГ 2553595 (1976); C. A., 1977, v. 86, 29623.
66. Пат. ФРГ 2723186 (1977); C. A., 1978, v. 88, 62294.
67. Пат. США 3403296 (1967); C. A., 1968, v. 69, 100999.
68. Do Minh T., Johnson A. L., Jones J. E., Semise P. P. J. *J. Org. Chem.*, 1977, v. 42, p. 4217.
69. Benson J. R., Hare P. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975, v. 72, p. 619.
70. Simons S. S., Jr., Johnson D. F. J. *Am. Chem. Soc.*, 1976, v. 98, p. 7098.
71. Simons S. S., Jr., Johnson D. F. *Chem. Commun.*, 1977, p. 374.
72. Simons S. S., Jr., Johnson D. F. J. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, p. 2886.
73. Kotake H., Kinoshita H., Miyashita S. *Chem. Letters* 1972, p. 445.
74. Пат. ФРГ 2733886 (1978); C. A., 1978, v. 88, 152424.
75. Kreher R., Vogt G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1970, v. 9, p. 955.
76. Vernon J. M., Kricka L. J. J. *Chem. Soc.*, 1971, C, p. 2667.
77. Fryer R. I., Earley J. V., Sternbach L. H. J. *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, p. 649.
78. Terada A., Yabe Y., Miyadera T., Tachikawa R. *Chem. Pharm. Bull.*, 1973, v. 21, p. 742.
79. Terada A., Yabe Y., Miyadera T., Tachikawa R. *Ibid.*, 1973, v. 21, p. 1404.

80. Sulkowski T. S., Wille M. A., Mascitti A., Dielboth J. L. J. Org. Chem., 1967, v. 32, p. 2180.
81. Пат. США 3379733 (1968); C. A. 1968, v. 69, 51955.
82. Winn M., Zaugg H. E. J. Org. Chem., 1969, v. 34, p. 249.
83. Aeberli P., Houlihan W. J. Ibid., 1969, v. 34, p. 1720.
84. Франц. пат. 1580180 (1969); C. A., 1970, v. 73, 3795.
85. Пат. США 3597422; C. A., 1971, v. 75, 110337.
86. Nakamura A., Kamiya S. Chem. Pharm. Bull., 1974, v. 22, p. 2142.
87. Пат. США 3428650 (1969); C. A. 1969, v. 70, 77785.
88. Heaney H., Ley S. V., Price A. P., Sharma R. P. Tetrahedron Letters, 1972, p. 3067.
89. Wittig G., Reichel B. Chem. Ber., 1963, B. 96, S. 2851.
90. Carpino L. A., Barr D. E. J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 764.
91. Coe P. L., Uff A. J. Tetrahedron 1971, v. 27, p. 4065.
92. Ahmed M., Vernon J. M. Chem. Commun., 1976, p. 462.
93. Bornstein J., Remy D. E., Shields J. E. Ibid., 1972, p. 1149.
94. Bornstein J., Remy D. E., Shields J. E. Tetrahedron Letters 1974, p. 4247.
95. Remy D. E. Diss. Abstr. Int. B., 1977, v. 38, p. 697.
96. Priestley G. M., Warrenner R. N. Tetrahedron Letters 1972, p. 4295.
97. Anderson P. S., Christy M. E., Engelhardt E. L., Lundell G. F., Ponticello G. S. J. Heterocycl. Chem., 1977, v. 14, p. 213.
98. Chacko E. Diss. Abstr. Int. B., 1977, v. 37, p. 4460.
99. Merritt C., Jr., DiPietro C., Hand C. W., Cornell J. H., Remy D. E. J. Chromatogr., 1975, № 112, p. 301.
100. Potts K. T., McKeough D. J. Am. Chem. Soc., 1973, v. 95, p. 2749.
101. Potts K. T., McKeough D. Ibid., 1974, v. 96, p. 4268.
102. De Mayo P. Endeavour, 1972, v. 31, p. 135.
103. Gilchrist T. L., Rees C. W., Thomas C. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, p. 12.
104. Brown R. C. F., Smith R. J. Austral. J. Chem., 1972, v. 25, p. 607.
105. Англ. пат. 1302729 (1973); C. A., 1973, v. 78, 111118.
106. Sanders G. M., van Dijk M., den Hertog H. J. Tetrahedron Letters, 1972, p. 4717.
107. Sanders G. M., van Dijk M., den Hertog H. J. Rec. trav. chim., 1974, v. 93, p. 298.
108. Maruyama K., Kozuka T., Otsuki T., Naruta Y. Chem. Letters, 1977, p. 1125.
109. Schaumann E. Chem. Ber., 1976, B. 109, S. 906.
110. Jones D. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, p. 2728.
111. Lund H., Jensen E. T. Acta Chem. Scand., 1970, v. 24, p. 1867.
112. Lindner H. J., von Gross B. Z. Naturforsch., 1973, b, B. 28, S. 545.
113. Raimondi M., Favini G. Gazz. chim. ital., 1968, v. 98, p. 433.
114. Dewar M. J. S., Harget A. J., Trinajstić N., Worley S. D. Tetrahedron, 1970, v. 26, p. 4505.
115. Klasinc L., Pop E., Trinajstić N., Knop J. V. Ibid., 1972, v. 28, p. 3465.
116. Palmer M. H., Kennedy S. M. F. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1976, p. 81.
117. Nanya S., Maekawa E. Nippon Kagaku Kaishi, 1977, p. 1747.
118. Evleth E. M. Theor. Chim. Acta, 1970, v. 16, p. 22.
119. Corradi E., Lazzeretti P., Taddei F. Mol. Phys., 1973, v. 26, p. 41.
120. Koller J., Azman A., Trinajstić N. Z. Naturforsch., 1974, a, B. 29, S. 624.
121. Пожарский А. Ф. Химия гетероцикл. соед., 1977, с. 723.
122. Black P. J., Brown R. D., Heffernan M. L. Austral. J. Chem., 1967, v. 20, p. 1305.
123. Chacko E., Bornstein J., Sardella D. J. Tetrahedron Letters 1977, p. 1095.
124. Chacko E., Bornstein J., Sardella D. J. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 8248.
125. Crews P., Kinter R. R., Padgett H. C. J. Org. Chem., 1973, v. 38, p. 4391.
126. Корнилов М. Ю., Бабицев Ф. С., Замковой В. И., Кост А. Н. Применение конформационного анализа в синтезе новых органических веществ, Одесса: Изд. ОГУ, 1975, с. 29.
127. Dolby L. J., Hanson G., Koenig T. J. Org. Chem., 1976, v. 41, p. 3537.
128. Дьюар М. Теория молекулярных орбиталей в органической химии. М.; Мир, 1972.
129. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.; Мир, 1976, с. 264.
130. Simpson W. T. J. Am. Chem. Soc., 1953, v. 75, p. 597.
131. Koenig T., Longmaid H. J. Org. Chem., 1974, v. 39, p. 560.
132. Srivastava A. K., Krishna B. Ind. Pure Appl. Phys., 1973, v. 11, p. 354; C. A., 1974, v. 80, 52540.
133. Krishna B., Srivastava A. K., Swaroop V., Sharma S. C. Proc. Natl. Acad. Sci. India, 1974, sec. A, v. 44, pt 3, p. 242; C. A. 1975, v. 83, 163433.
134. Carles P., Julg A. J. Chim. Phys. Physicochim. Biol., 1968, v. 65, p. 2030; C. A., 1969, v. 70, 90931.
135. Zweig A., Hoffman A. K., Maricle D. L., Maurer A. H. J. Am. Chem. Soc., 1968, v. 90, p. 261.
136. Denhez J.-P., Ricard M., Corval M. Org. Mass. Spectrom., 1976, v. 11, p. 258.
137. Bender C., Bonnett R., Smith R. G. J. Chem. Soc., 1970, C, p. 1251.

138. Пат. ФРГ 2551868 (1976); С. А., 1976, v. 85, 192731.
139. Бабицев Ф. С., Тылтин А. К. Укр. хим. ж., 1971, т. 37, с. 453.
140. Пат. ФРГ 2305454 (1974); С. А., 1974, v. 81, 151992.
141. Eberle M. K., Brzechffa L., Houlihan W. J. J. Org. Chem., 1977, v. 42, p. 894.
142. Vernon J. M., Kricka L. J. J. Chem. Soc., 1971, D, p. 942.
143. Harrison R., Heaney H., Lees P. Tetrahedron, 1968, v. 24, p. 4589.
144. Kricka L. J., Vernon J. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973, p. 766.
145. Shepard K. L. Tetrahedron Letters, 1975, p. 3371.
146. Gribble G. N., Allen R. W., Anderson P. S., Christy M. E., Colton C. D. Tetrahedron Letters, 1976, p. 3673.
147. Корнилов М. Ю., Тылтин А. К., Бабицев Ф. С. Ж. орг. химии, 1973, т. 9, с. 2184.
148. Carmody M. P., Cook M. J., Dassanayake N. L., Katritzky A. R., Linda P., Tack R. D. Tetrahedron, 1976, v. 32, p. 1767.
149. Engewad W., Muehlstaedt M., Weiss C. Ibid., 1971, v. 27, p. 4171.
150. Пат. США 3736318 (1973); С. А., 1974, v. 80, 82956.
151. Пат. ФРГ 2430354 (1976); С. А., 1976, v. 84, 164602.
152. Пат. ФРГ 2140099 (1972); С. А., 1972, v. 76, 140565.
153. Willenbrock H. J., Wamhoff H., Korte F. Ann., 1973, S. 103.
154. Бабицев Ф. С., Романов Н. Н., Шмайлова В. П. Укр. хим. ж., 1976, т. 42, с. 1159.
155. Бабицев Ф. С., Романов Н. Н., Шмайлова В. П. Там же, 1976, т. 42, с. 1213.
156. Ahmed M., Kricka L. J., Vernon J. M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1975, p. 71.
157. Brown G. M. Austral. J. Chem., 1968, v. 21, p. 483.
158. Пат. США 3763178 (1973); С. А., 1974, v. 80, 3547.
159. Пат. США 3867394 (1975); С. А., 1975, v. 83, 43321.
160. Пат. США 3867401 (1975); С. А., 1975, v. 83, 79271.
161. Пат. США 3885037 (1975); С. А., С. А., 1975, v. 83, 193362.
162. Пат. США 3898226 (1975); С. А., 1976, v. 84, 4990.
163. Пат. США 3898231 (1975); С. А., 1975, v. 83, 193371.
164. Пат. США 3900494 (1975); С. А., 1976, v. 84, 4993.
165. Пат. США 3935218 (1976); С. А., 1976, v. 84, 180263.
166. Франц. пат. 7457 М (1968); С. А., 1972, v. 76, 3893.
167. von Dobeneck H., Messerschmitt T. Ann., 1971, B. 751, S. 32.
168. Nanya S., Osawa H., Obata K., Maekawa E. Nippon Kagaku Zasshi, 1970, v. 91, p. 181.
169. Bender C. O., Bonnett R., Smith R. G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1972, p. 771.
170. Rettig W., Wirz J. Helv. Chim. Acta, 1978, B. 61, S. 444.
171. Hansen B., von Dobeneck H. Chem. Ber., 1972, B. 105, S. 3622.
172. Hess B. A., Jr., Schaad L. J., Holyoke C. W., Jr. Tetrahedron 1972, v. 28, p. 3657.
173. Gutman I., Milun M., Trinajstic N. J. Am. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 1692.
174. Dewar M. J. S., Trinajstic N. Ibid., 1970, v. 92, p. 1453.
175. Кост А. Н., Будылин В. А. ЖВХО им. Д. И. Менделеева 1977, т. 22, с. 315.
176. Remy D. E., Bissett F. H. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 4469.
177. Kreher R., Herd K.-J. Angew. Chem., 1978, B. 90, S. 65.
178. Англ. пат. 1229653 (1971); С. А., 1971, v. 75, № 63609.
179. Австрал. пат. 448341 (1974); С. А., 1974, v. 81, 63482.
180. Франц. пат. 2215955 (1974); С. А., 1976, v. 84, 43831.
181. Голландск. пат. 730140 (1974); С. А., 1975, v. 82, 170667.
182. Яп. пат. 102665 (1974); С. А., 1976, v. 85, 5491.
183. Яп. пат. 68771 (1978); С. А., 1978, v. 89, 197332.
184. Клайнпетер Э., Корнилов М. Ю., Тылтин А. К. Укр. хим. ж., 1978, т. 44, с. 740.
185. Wielessek R., Koenig T. Tetrahedron Letters, 1974, p. 2429.
186. Koenig T., Hoobler J. A., Klopfenstein C. E., Hedden G., Sunderman F., Russell B. R. J. Am. Chem. Soc., 1974, v. 96, p. 4573.
187. Vernon J. M., Ahmed M., Kricka L. J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1978, p. 837.
188. Begtrup M., Claramunt R. M., Elguero J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1978, p. 99.
189. Stefaniak L. Bull. Akad. Pol. Sci., Ser. Chim., 1978, v. 26, p. 291.
190. Sharma S. C. Indian J. Phys., 1978, v. 52, B, p. 13.
191. Simons S. S., Jr., Johnson D. F. Anal. Biochem. 1978, v. 90, p. 702.
192. Haddadin M. J., Agha B. J., Tarbi R. F. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 494.
193. Bahuguma G. P., Krishna B. Indian J. Chem., 1978, v. 16, A, p. 895.
194. Kolar S., Kubacek P. Chem. Listy 1978, v. 72, p. 1294.
195. Bornstein J., Hunt S. E., Mineck J. D., Remy D. E. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 805.
196. Stefaniak L. Org. Magn. Reson., 1978, v. 11, p. 385.
197. Пат. Швейцарии 605749 (1979); С. А., 1979, v. 90, 151985.
198. Chang B. C., Huang L. Biochim. Biophys. Acta, 1979, v. 556, p. 52.
199. Chen R. F., Scott C., Trepman E. Biochim. Biophys. Acta, 1979, v. 576, p. 440.
200. Fabian J. Z. Phys. Chem. (Leipzig), 1979, B. 260, S. 81.
201. Anderson P. S., Christy M. E., Colton C. D., Halczenko W., Ponticello G. S., Shepard K. L. J. Org. Chem., 1979, v. 44, p. 1519.

202. *Kreher R., Herd K.-J.* Heterocycles, 1978, v. 11, p. 409.
203. *Claramunt R. M., Elguero J., Fruchier A., Nye M. J.* Afinidad, 1977, v. 34, № 350, p. 545.
204. Пат. Швейцарии 610304 (1979); С. А., 1979, v. 91, 20321.
205. *Hill D. W., Walters F. H., Wilson T. D., Stuart J. D.* Anal. Chem., 1979, v. 51, p. 1338.
206. *Тылтин А. К., Ковтуненко В. А., Бабицев Ф. С.* Химия гетероц. соед., 1979, с. 990.
207. Пат. Швейцарии 612670 (1979); С. А., 1979, v. 91, 193175.
208. *Kreher R., Use G.* Tetrahedron Letters, 1978, p. 4671.
209. *Chacko E., Bornstein J., Sardella D. J.* Tetrahedron, 1979, v. 35, p. 1055.
210. *Ahmed J., Cheeseman G. W. H., Jaques B.* Ibid., 1979, v. 35, p. 1145.
211. *Watanabe Y., Shim S. C., Uchida H., Mitsudo T., Takegami Y.* Ibid., 1979, v. 35, p. 1433.
212. *Ciganek E. J.* Org. Chem., 1980, v. 45, p. 1512.
213. *Kreher R., Use G.* Angew. Chem., 1980, B. 92, S. 309.
214. *Sasaki T., Manabe T., Nishida S.* J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 476.

Киевский госуниверситет
им. Т. Г. Шевченко