

# Химия изоиндола

В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко

Киевский университет им.Тараса Шевченко, Химический факультет  
252601 Киев, ул. Владимирская, 64, Украина, факс (044) 225 – 1273

Рассмотрены данные по синтезу, физическим и химическим свойствам изоиндолов, которые опубликованы в 1981–1992 гг. Обсуждены вопросы ароматичности и реакционной способности изоиндольной системы. Библиография – 169 ссылок.

## Оглавление

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| I. Введение                             | 1064 |
| II. Методы синтеза изоиндолов           | 1064 |
| III. Теоретические и физические аспекты | 1074 |
| IV. Химические свойства                 | 1076 |
| V. Применение изоиндолов                | 1084 |

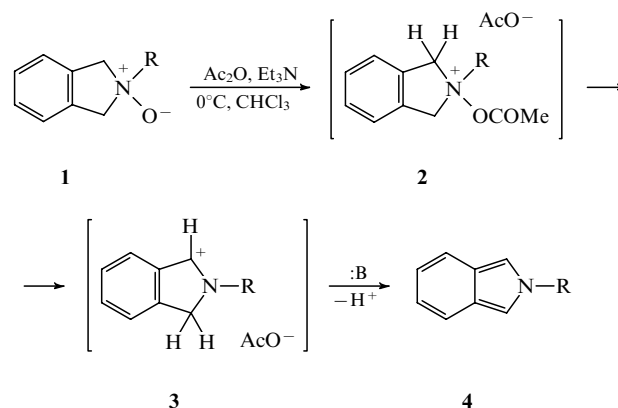
## I. Введение

В последнее десятилетие опубликовано несколько обзоров<sup>1,2</sup> и монография<sup>3</sup> по химии изоиндола. Однако интерес к данной системе не ослабевает. Получены новые изоиндолы, часть из которых выделена в индивидуальном виде, а часть — охарактеризована в виде аддуктов Дильса–Альдера. Найдены новые методы получения изоиндольных систем. Проведены расчеты электронного строения с использованием ранее не применявшихся методик, высказана новая концепция ароматичности этой системы, осуществлен рентгеноструктурный анализ изоиндолов, исследованы новые реакции. Появились данные о биологической активности изоиндольных систем.

## II. Методы синтеза изоиндолов

### 1. Реакции элиминирования с участием *N*-оксидов изоиндолинов

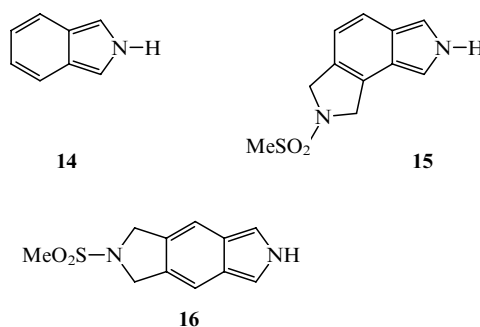
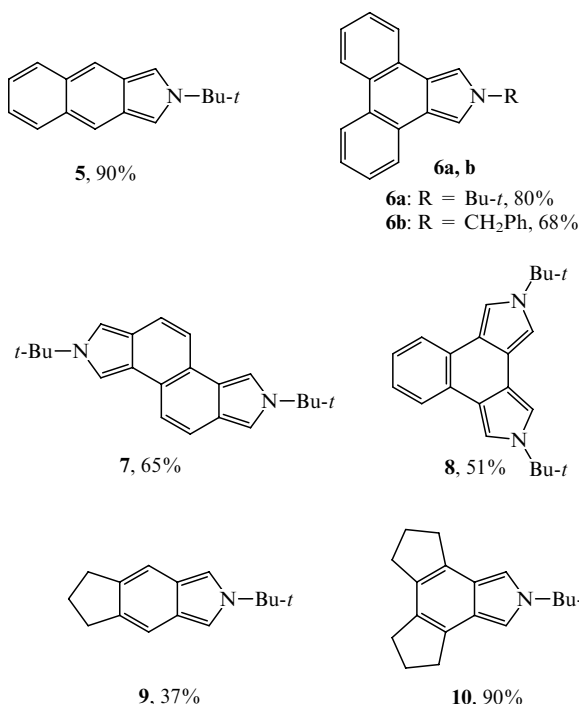
Этот метод, разработанный немецкими авторами,<sup>4</sup> демонстрирует свои возможности на многочисленных примерах и привлекает высокими выходами 2-*R*-изоиндолов. Он заключается в обработке соответствующего *N*-оксида изоиндолина при пониженной температуре уксусным ангидридом и триэтиламин в хлороформе и может контролироваться с помощью спектров ПМР. Предполагается, что первоначально происходит *O*-ацетилирование оксида **1**, затем инду-



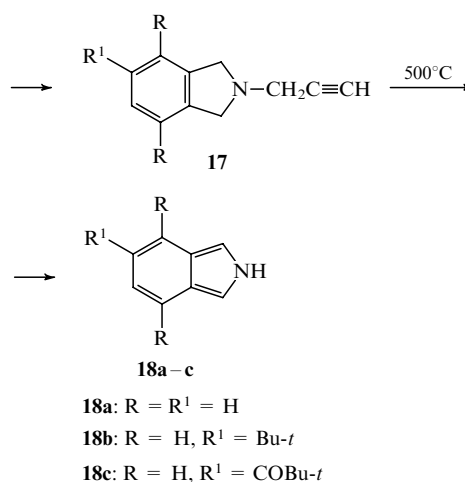
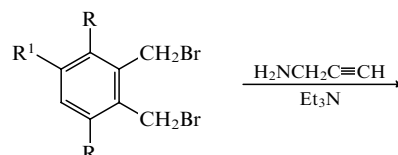
цируемое основанием региоспецифическое 1,2-элиминирование элементов уксусной кислоты от интермедиата **2** и, наконец, депротонирование промежуточной 2-*R*-1H-изоиндолиевой соли **3** с образованием 2-*R*-изоиндолов **4**. По мнению авторов<sup>4</sup> превращение напоминает реакцию Полонковского. Имеющиеся соединения указывают на возможность широкого варьирования заместителя во втором положении системы: это может быть алкил (10 соединений)<sup>5</sup>, арил<sup>4</sup>, аралкил<sup>6</sup> или очень часто используемая *трет*-бутильная группа.<sup>5–12</sup> Во всех известных примерах у получаемых этим путем изоиндолов положения 1 и 3 системы свободны, а в бензольной части бицикла могут находиться метильные группы<sup>12</sup>, нитрогруппы<sup>7</sup>, атомы хлора<sup>12</sup> или аннелированные циклы. Изоиндолы **5–10** описаны в работах<sup>6, 8–10</sup>.

В.А.Ковтуненко. Доктор химических наук, профессор химического факультета Киевского университета. Телефон: (044) 221 – 0393. Область научных интересов: химия изоиндола, изохинолина.

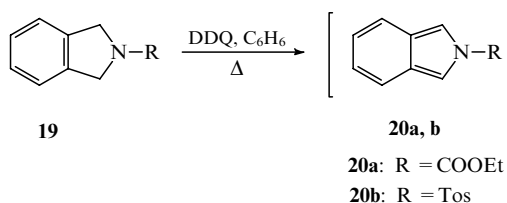
З.В.Войтенко. Кандидат химических наук, доцент того же факультета. Область научных интересов: реакции циклоприсоединения.



Метод элиминирования при высокой температуре в вакууме пропина от *N*-пропаргилизоиндолинов **17** может служить общим подходом к синтезу 2H-изоиндолов **18**.<sup>15, 18</sup> Выходы продуктов достаточно высоки. Необходимые при этом изоиндолины получают из *o*-ксилилендибромидов и пропаргиламина.

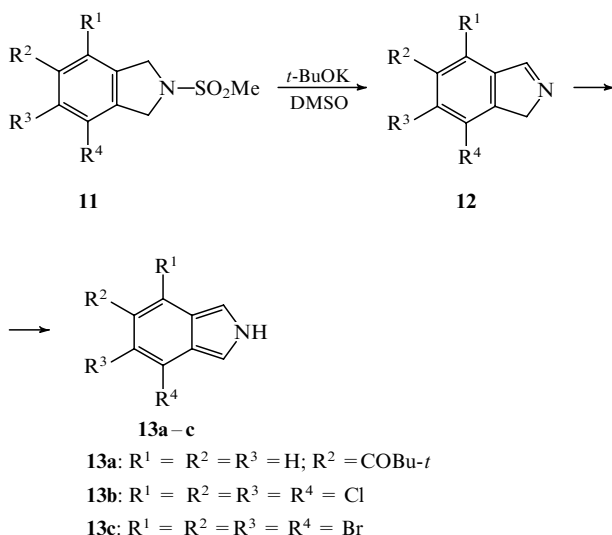


Авторами работы<sup>19</sup> показано, что 2-*R*-изоиндолы можно получать путем дегидрирования в бензоле или диглиме *N*-(EtOOC)-изоиндолинов **19** с помощью хлоранила или 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинона (DDQ). Изоиндолы **20** не выделяли из реакционной смеси, а превращали в аддукты Дильса – Альдера с производными малеинида.



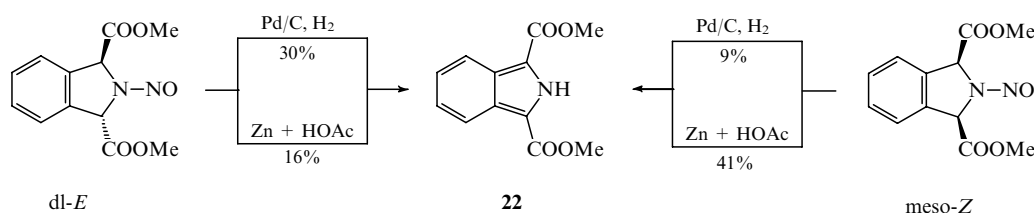
## 2. Элиминирование с участием 2-*R*-изоиндолинов

Ранее описанный способ получения 2H-изоиндолов, путем 1,2-элиминирования метилсульфината из *N*-метилсульфинилизоиндолинов **11** под действием *tert*-бутилата калия в ДМСО (60–65°C) или эфире получил дальнейшее развитие в работах<sup>13–17</sup>. Необходимые изоиндолины **11** могут быть синтезированы из соответствующих 1,2-бис(бромметил)-бензолов и метансульфонамида.<sup>16</sup> Предполагается, что первоначально образуется 1H-изоиндол **12**, который в результате таутомерного превращения изомеризуется в 2H-изоиндол **13**. Изоиндол **13a** описан в работе<sup>14</sup> (выход 94%), а **13b, c** — в работе<sup>17</sup>.

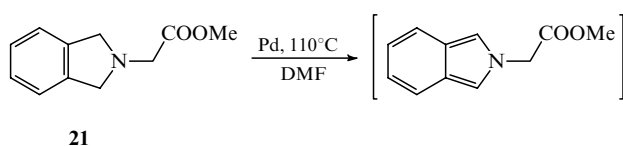


По аналогичной методике<sup>13</sup> выделены изомерные соединения **15**, **16**, а также родоначальный изоиндол **14**. Последний получают в виде 0.05 молярного раствора в эфире.<sup>15, 16</sup> Авторы<sup>15</sup> считают, что именно этот способ является наилучшим для получения растворов изоиндола **14**.

Схема 1



Дегидрирование метилового эфира изоиндолин-2-илуксусной кислоты **21** происходит в ДМФА над палладиевой чернью при 110°C и приводит к соответствующему изоиндолу, который охарактеризован также через аддукт Дильса – Альдера.<sup>20</sup>



Восстановление стереоизомерных форм *N*-нитроизоиндолинов (*E* и *Z*) приводит к 1,3-дикарбометокси-2Н-изоиндолу (**22**) с низкими выходами<sup>21</sup> (схема 1).

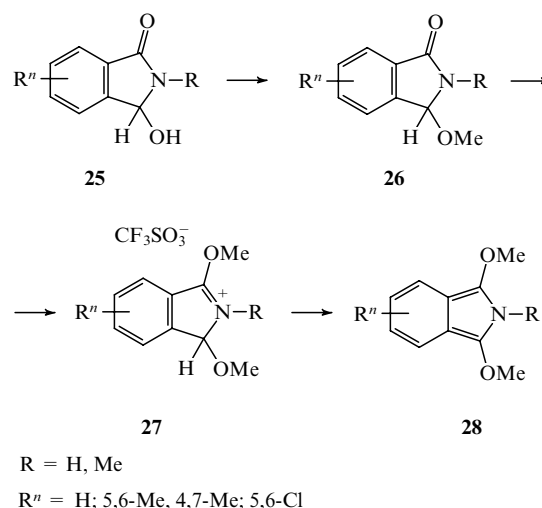
### 3. Изоиндолы из фталимидов

Впервые в работе<sup>22</sup> показано, что дианион *N*-метилфталимида имеет *o*-хиноидное электронное строение **23**. Восстановление *N*-метилфталимида, растворенного в ТГФ, с помощью металлического лития (2.1 эквивалента) в жидком аммиаке приводит к темно-красному раствору дианиона, строение которого доказывается химическими превращениями. Электрохимическое восстановление *N*-метил- и *N*-фенилфталимидов в безводном ацетонитриле при использовании ртутного катода в присутствии хлорида тетраэтил-аммония и избытка триметилсилилхлорида приводит через дианион **23** к соответствующим изоиндолам **24a,b**. При использовании эквивалентных количеств триметилсилилхлорида образуются иные продукты.<sup>23,24</sup> Как развитие этого метода следует рассматривать попытки получения из соответствующих фталимидов изоиндолов **24c,d**. В близких условиях электрохимическое восстановительное силилирование *N*-алкоксифталимидов ведет к 2-алкокси-1,3-бис(три-метилсилилокси)изоиндолам.<sup>25</sup> Все изоиндолы **24a–d** идентифицировались через соответствующие аддукты Дильса – Альдера. В работе<sup>26</sup> исследовалось восстановление при комнатной

ботке ультразвуком. Авторы считают, что интермедиатами в этой реакции также являются силилированные изоиндолы **24a,b**.

Оригинальный способ получения 1,3-диметокси-2-*R*-изоиндолов предложен в работе<sup>27</sup> и заключается в восстановлении фталимидов с помощью магния до 3-гидроксифталимида **25**, который превращают в 3-метоксифталимидин **26**. *O*-Алкилирование последнего CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>OMe дает трифторметансульфонат 1,3-диметокси-2-*R*-1Н-изоиндолия **27**, депротонирование которого с помощью диизопропиламида лития ведет к малоустойчивым 1,3-диметокси-2-*R*-изоиндолам **28**, идентифицированным через аддукты Дильса – Альдера.

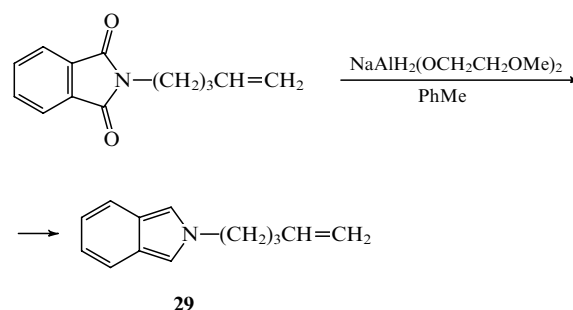
Метод химического восстановления фталимида исполь-

**24a–d**

R = Me (a), Ph (b), OMe (c), OCH<sub>2</sub>Ph (d)

температуре *N*-метил- и *N*-фенилфталимидов порошком цинка в 2,6-лутидине в присутствии ТГФ и избытка триметилсилилхлорида. Реакционная смесь подвергалась обра-

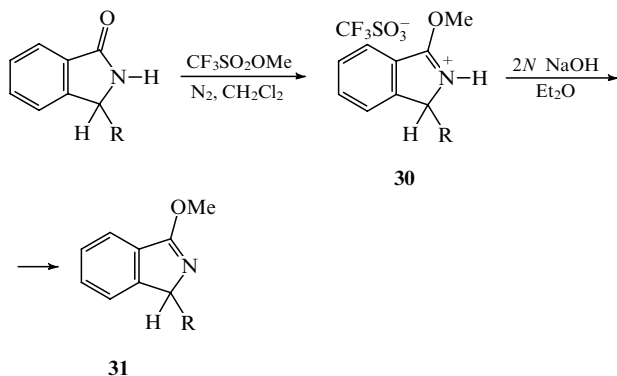
зовался при получении изоиндола **29**. Целевой продукт выделяли с умеренным выходом из его смеси с изоиндолином и фталимидином.<sup>28</sup>

**29**

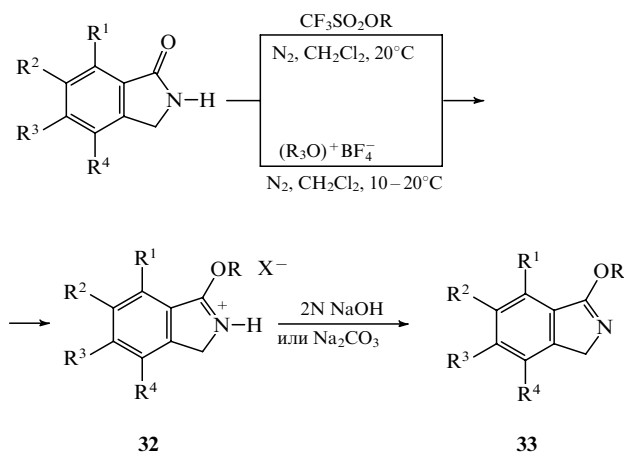
### 4. Изоиндолы из фталимидинов

В анализируемый период продолжалось исследование алкилирования различных фталимидинов с помощью реактива Меервейна или метилтрифторметансульфоната.<sup>29–32</sup> Так, серия 1-*R*-3-метокси-1Н-изоиндолов **31** была получена алки-

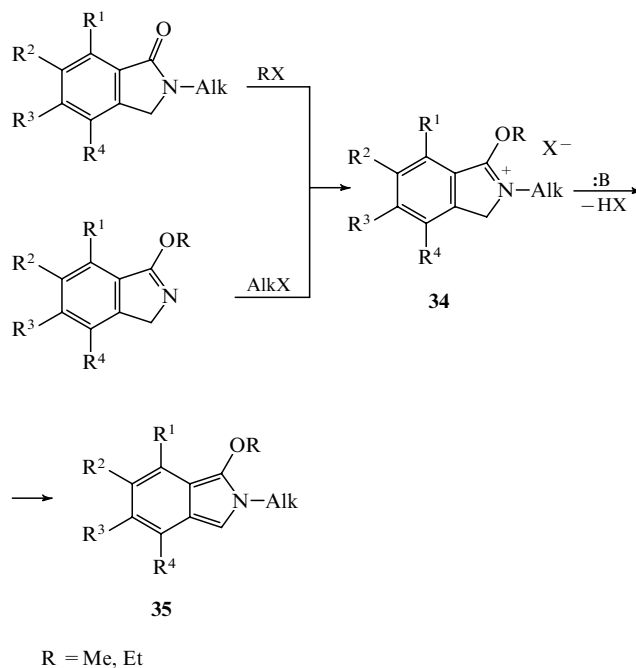
лированием 1-*R*-3-оксо-1,2-дигидроизоиндолов.<sup>29,33</sup> На первой стадии в результате региоселективного *O*-алкилирования образуются трифлаты 1-*R*-3-метокси-1Н-изоиндолия **30** (выходы в % при различных *R*: Me — 91, Ph, 4-MePh, 4-ClPh — 72–89; 4-MeOPh — 50), которые на второй стадии обрабатывают основанием в присутствии эфира. Такой способ позволяет сразу же экстрагировать депротонированный продукт в органическую фазу и выделять 1-*R*-3-метокси-1Н-изоиндолы **31** с выходами 74–93%.<sup>29</sup>



Аналогичными приемами был получен ряд 3-алкокси-1Н-изоиндолов **33** (13 соединений), содержащих в бензольной части бицикла заместители разной электронной природы.<sup>30</sup>



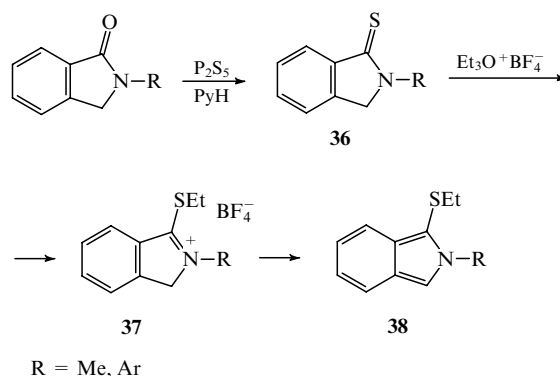
В работе<sup>34</sup> описано получение из 5,6-диметоксифталиимида соответствующего 3-этоксид-1Н-изоиндола с выходом 81%. Алкилирование проводили тетрафторборатом триэтилоксония. Изучение спектральных характеристик соединений типа **31** и **33** показало, что они существуют исключительно в изоиндолининовой форме и не проявляют тенденций к переходу в изоиндолную форму.<sup>29,30</sup> Если изоиндолинины **31** и **33** подвергнуть алкилированию с помощью метилтрифторметансульфоната, то образуются четвертичные соли **34** — продукты региоселективного *N*-алкилирования, которые после обработки основаниями (2*N* NaOH или диизопропиламидом лития) депротонируются, превращаясь в 1-алкокси-2-метилизоиндолы **35**.<sup>31,32</sup> Соли **34** можно получить и прямым *O*-алкилированием *N*-метилфталиимидов с помощью тех же алкилирующих агентов, хотя если бициклическая система дезактивирована заместителями в бензольной части, то такое алкилирование не идет. Это наблюдалось при попытках алкилирования метилтрифторметансульфонатом *N*-метил-4,5,6,7-тетрахлорфталиимида.<sup>31</sup>



Алкоксиизоиндолы **35** — неустойчивые соединения. Они идентифицировались через аддукты Дильса–Альдера, однако некоторые из них изучались и методом ПМР.

Оказалось, что стабильность соединений в растворе зависит от типа алкильного заместителя при N(2). Если это метильная группа, то спектр ПМР, зарегистрированный после кратковременной сушки органического слоя, фиксирует смесь, состоящую из изоиндола и соответствующего ему изоиндолинона (например, при *R* = Me их отношение 1 : 1.25, при *R* = Et — 1 : 1.5). Для 1-метокси-2-*трем*-бутил-2Н-изоиндола это отношение более выгодное (8 : 1).<sup>32</sup>

1-Этилтио-2-*R*-изоиндолы получают из соответствующих фталиимидов путем последовательного перевода их сначала в тиофталиимиды **36**, затем региоселективным *S*-алкилированием последних в тетрафторбораты 3-этилтио-2-*R*-1Н-изоиндолия **37**, и завершает цепочку депротонирование указанных солей с образованием изоиндолов **38**.<sup>35</sup>



Изоиндолы **38** получают в результате вакуумной возгонки хорошо растертой смеси соли **37** с избытком твердой щелочи. Для некоторых из них зарегистрированы спектры ПМР, а идентифицировать их можно по аддуктам Дильса–Альдера.<sup>35</sup>

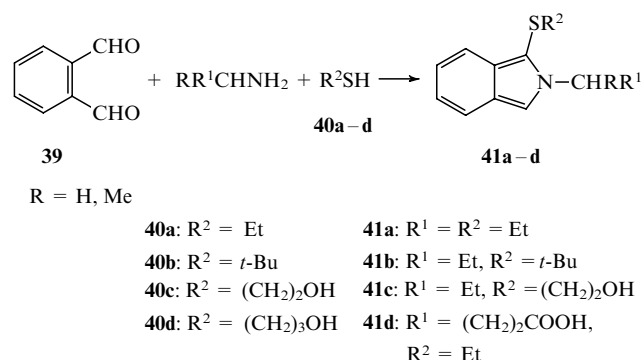
Восстановление фталиимидов литийалюминийгидридом в качестве метода получения изоиндолов **4** предложено довольно давно Виттигом с соавт. (цит. по<sup>3</sup>). Однако, по данным работы<sup>36</sup>, для ряда *N*-замещенных фталиимидов основным продуктом реакции оказывается соответствующий изоиндолин, а образование следовых количеств изоин-

долов можно зафиксировать лишь хроматографически. Хорошим способом получения 2-*R*-изоиндолов из фталимидинов является восстановление последних с помощью бис-(2-метоксиэтокси)литийалюминийгидрида в бензоле либо толуоле. Побочным продуктом реакции, как правило, является соответствующий изоиндолин (его выходы колеблются от 5 до 10%). Получить чистый изоиндол удается, используя лучшую растворимость изоиндолинов в холодном эфире. При этом выходы изоиндолов **4** составляют 70–80%.<sup>36</sup>

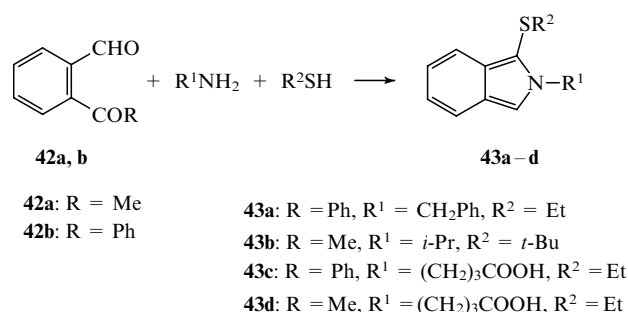
### 5. *o*-Фталевый диальдегид в синтезе изоиндолов

В 80-е годы продолжалось<sup>37–44</sup> изучение метода флуоресцентного определения концевых аминогрупп в аминокислотах, белках, первичных аминах и т.п. путем их превращения в 1-алкилтио-2-*R*-изоиндолы **41**. Обзор<sup>45</sup> охватывает более 50 источников, в которых исследовалось это превращение. Показано, что *o*-фталевый диальдегид (ОФД) (**39**) с пропиламином в присутствии этилмеркаптана или меркаптоэтанола (МЭ) образует изоиндолы **41a,b**, которые исследовались спектроскопически и идентифицировались через аддукты с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты.<sup>39</sup> Флуоресцирующие продукты, получаемые по этой реакции, изучались в работе<sup>41</sup> методом остановленной струи. Установлено, что в условиях избытка первоначально образованного аддукта ОФДМЭ его взаимодействие с первичными аминами описывается кинетикой псевдопервого порядка со скоростями, согласующимися с константой скорости второго порядка. Показано, что скорость реакции аддукта ОФДМЭ с различными аминокислотами при соблюдении отношения ОФД:МЭ:аминокислота равному 1:1.24:1, следует кинетике второго порядка. Определено, что скорость реакции аддукта ОФДМЭ с аланином максимальна при pH 10.5–11.0, а больший избыток меркаптоэтанола ведет к замедлению реакции. Понижение скорости наблюдалось также при замене меркаптоэтанола на дитиотреитол или пропилмеркаптан.<sup>37</sup> В работе<sup>38</sup> предлагается усовершенствованный метод подготовки смеси аминокислот для последующего разделения с помощью ВЭЖХ, заключающийся в переводе последних в изоиндолы типа **41** в результате обработки ОФД и МЭ. Описана<sup>46</sup> идентификация получаемых из аминокислот изоиндолов типа **41** после ВЭЖХ с помощью электрохимического детектора, работающего в режиме окисления. Методом хромато-масс-спектрометрии изучались продукты, образующиеся из смеси алкиламинов с ОФД в процессе послеколоночной (ВЭЖХ) дериватизации. Авторы работы<sup>40</sup> показали, что если дериватизацию проводить в присутствии этилмеркаптана (**40a**), определяемыми продуктами являются изоиндолы типа **41**. В реакции с ОФД исследовалось шесть β-аминотиолов (типа L-цистеина). Показано, что флуоресцирующие продукты образуются в этих случаях без привнесения тиолов извне. На основе исследования этих продуктов и модельных изоиндолов типа **41** на комплексе ВЭЖХ (обращенная фаза) – хромато-масс-спектрометр с последующим флуоресцентным детектированием предполагается, что ответственными за флуоресценцию и в этом случае являются изоиндолы типа **41**.<sup>47</sup> Сравнение трех методов определения следовых количеств алифатических аминов с помощью ВЭЖХ и применения флуоресцентного детектирования показало, что метод дериватизации через соответствующие изоиндолы **41** оказался самым малочувствительным.<sup>43</sup> С целью усовершенствования флуоресцентного детектирования первичных аминов после ВЭЖХ изучались факторы, влияющие на устойчивость изоиндолов **41**.<sup>41, 48–50</sup> Было установлено, что их устойчивость повышается как при использовании 3-меркапто-1-пропанола **40d** вместо меркаптоэтанола **40c**,<sup>41</sup> так и при замене R = H в структуре **41** на R = Me.<sup>41, 48</sup> Оказалось, что на устойчивость изоиндолов **41** влияет и строение аминосоветствующей. Выявлено,<sup>51</sup> что аминосоветствующие с про-

странственноэкранированной аминогруппой (L-триптофан, L-ДОФА и др.) оказывают заметный стабилизирующий эффект на флуоресцентные показатели изоиндольного производного. И, поэтому, предлагается использовать L-триптофан в качестве стандарта при флуориметрическом определении различных тиолов.<sup>51</sup> Опыты показали, что избыток ОФД в реакционной смеси катализирует разрушение изоиндола,<sup>41, 48</sup> а избыток этилмеркаптана оказывает стабилизирующее действие.<sup>48</sup> При этом, по данным авторов работы<sup>48</sup>, этилмеркаптан образует более устойчивые изоиндольные производные, чем β-меркаптоэтанол: минимально в пять раз улучшается стабильность, оцениваемая временем падения уровня флуоресценции на 10%. Авторы работы<sup>49</sup> считают, что из всех дестабилизирующих факторов (строение тиола, природа растворителя, влияние pH и др.) присутствие в реакционной смеси избытка ОФД — самое опасное. Они показали, что при отсутствии избытка ОФД изоиндолы типа **41** вполне стабильны. А результаты, представленные в работе<sup>50</sup>, ясно подтверждают, что дестабилизация изоиндолов **41** и связанное с этим падение уровня флуоресценции является прямым следствием электрофильной атаки избытка ОФД по свободному положению C(3) системы изоиндола **41**. Более того, в ряде примеров продукты взаимодействия изоиндолов **41** с ОФД выделены и идентифицированы.<sup>50</sup> В работе<sup>52</sup> специально исследовали факторы, вызывающие тушение флуоресценции изоиндолов типа **41**, получаемых из биогенных аминов.

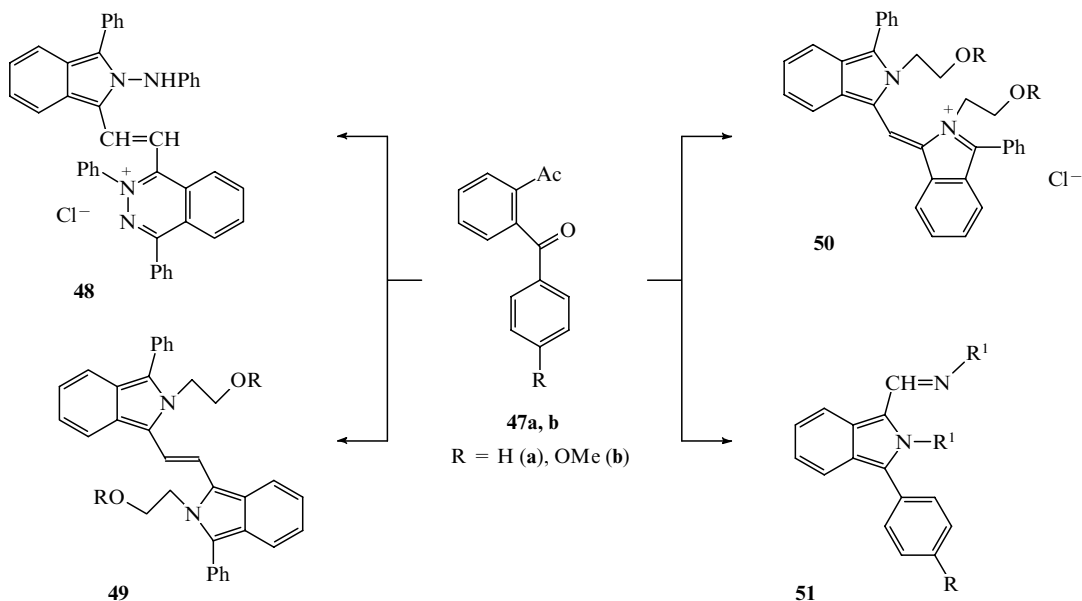


Отдельные рассмотренные выше недостатки флуоресцентного метода анализа послужили мотивом для поиска новых реагентов среди производных *o*-ацилбензальдегидов.<sup>44</sup> Были рассмотрены кетоны **42a,b**, сравнивали устойчивость и свойства полученных из них изоиндолов **43** и соответствующих **41**.

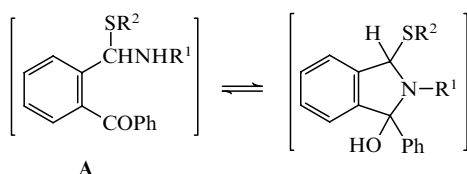


В близких условиях получения выход изоиндола **43a** (42%) выше, чем изоиндола **43b** (32%). В идентичных условиях эксперимента (кинетика псевдопервого порядка) оказалось, что скорость образования **43c** существенно ниже, чем скорость образования **41d** и **43d**. Авторы объясняют этот факт, с одной стороны, стерическими препятствиями, создаваемыми фенильной группой в интермедиате **A** при внутримоле-

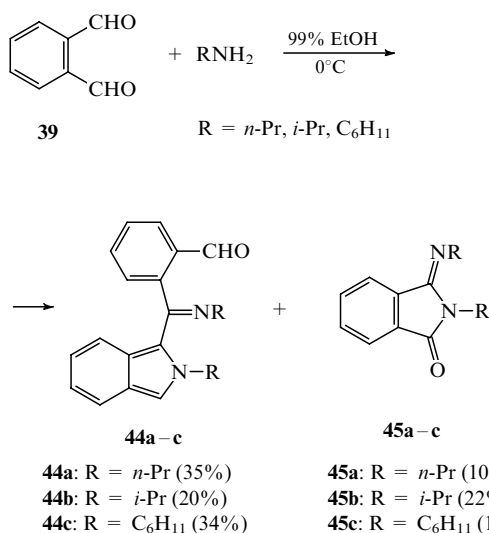
Схема 2



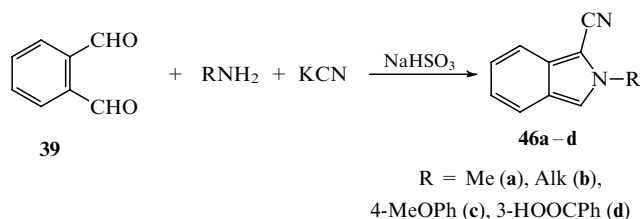
кулярной атаке атомом азота карбонильной группы, а с другой стороны — резонансной стабилизацией реагента **42b**.<sup>44</sup>



Опровергая прежние утверждения,<sup>1</sup> что из ОФД и аммиака (или первичных аминов) изоиндолы не образуются, японские авторы<sup>53</sup> нашли условия их выделения. Для проведения реакции они предложили использовать в качестве растворителя 99%-ный спирт, а сам процесс вести при нулевой температуре. Изоиндолы **44** выделяют наряду с имидами **45** методом колоночной хроматографии. Замечено, что в присутствии третичного бутилового спирта выход изоиндолов **44** несколько лучше. *трет*-Бутиламин не реагирует с ОФД, авторы объясняют это пространственным препятствием, создаваемым объемистой *трет*-бутильной группой. Применение анилина дает главным образом 1-фенилимино-2-фенилизондолин (79%) и только 2% соответствующего имина **45** ( $\text{R} = \text{Ph}$ )<sup>53</sup>.



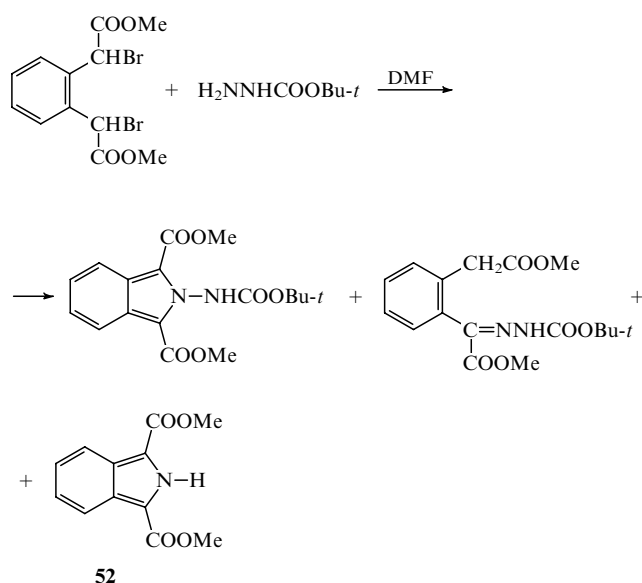
Химики фирмы Монсанто нашли удобный и эффективный способ получения 1-циано-2-метил-2Н-изоиндола (выход **46a** — 92%), заключающийся во взаимодействии ОФД с солянокислым метиламином и цианидом в метаноле. Мольные отношения реагентов — ОФД :  $(\text{MeNH}_2 + \text{HCl})$  :  $\text{KCN} = 1 : 2.2 : 2$ .<sup>54</sup>



Показано, что ОФД в условиях реакции Штреккера с первичными аминами в присутствии бисульфита натрия образует 1-циано-2-*R*-изоиндолы **46** с очень хорошими выходами в случае алкиламинов (**46b**, 59–86%) и плохим — для *n*-анилина (**46c**, 33%). Мольные отношения реагентов ОФД :  $\text{RNH}_2$  :  $\text{KCN}$  :  $\text{NaHSO}_3 = 1 : 1.3 : 2.2 : 2.1$ .<sup>55</sup> Из *m*-аминобензойной кислоты, ОФД и цианида калия в одну стадию получена *m*-(1-цианоизоиндол-2-ил)бензойная кислота **46d**.<sup>56</sup> Более 25 лет японские авторы изучают реакции *o*-ацилбензофенона **47a** с производными аммиака. За последние 10–15 лет было установлено строение голубого пигмента **48** (он образуется из diketона **47a** и фенилгидразина в присутствии соляной кислоты<sup>57</sup>); красных пигментов **49**, образующихся из **47a** и β-аминоэтанола либо его метилового эфира в уксусной кислоте,<sup>58</sup> и темноголубых пигментов **50**, полученных из тех же веществ, но в присутствии соляной кислоты.<sup>58</sup> В работах<sup>57, 59</sup> показано, что diketоны **47a,b** реагируют с первичными аминами в отсутствие кислот с образованием 1,2-диарил-3-(арилиминометил)изоиндолов **51** (схема 2).

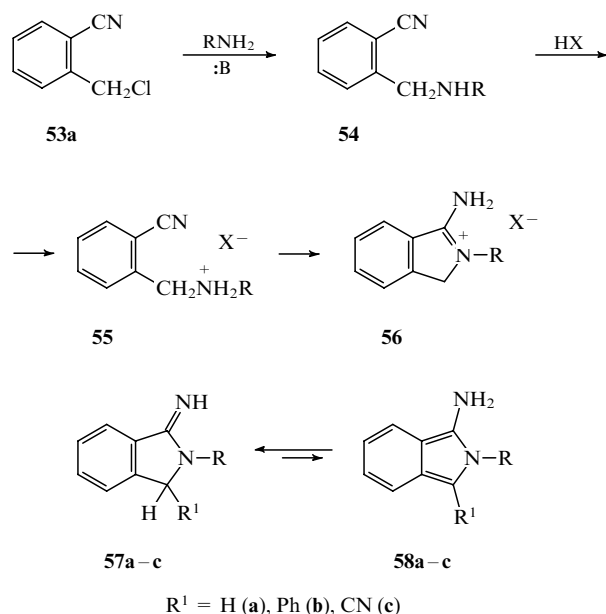
## 6. Изоиндолы из орто-дизамещенных бензолов

Исследовано взаимодействие диметил-α,α'-дибром-*o*-фенилендиацетата с *трет*-бутилкарбазатом<sup>21</sup> и показано, что в ДМФА образуется смесь, состоящая из трех соединений, в том числе диметилового эфира 2Н-изоиндол-1,3-дикарбоновой кислоты **52**, известного ранее. Выход изоиндола **52** при использовании рацемического дибромиды составляет всего 7%, а из *мезо*-формы еще ниже (5%).<sup>21</sup>



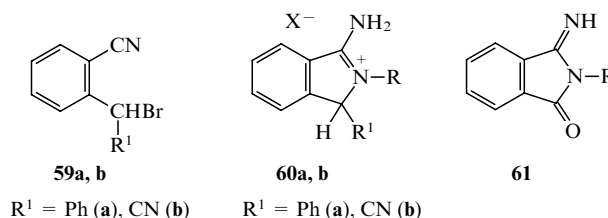
Взаимодействие *o*-хлор(бром)метилбензонитрила **53** с первичными аминами при нагревании в спирте приводит в одну стадию и с высоким выходом к солям 3-амино-2-*R*-1Н-изоиндолия **56**.<sup>60,61</sup> В эту реакцию при нагревании в ДМФА вступают и производные гидразина (гидразиды карбоновых кислот  $R = \text{NHCOR}^1$ ,<sup>62,63</sup>  $\alpha$ -метил- $\alpha$ -бензоилгидразин  $R = \text{N(Me)COPh}$ <sup>64</sup> и *т*реть-бутилкарбазат  $R = \text{NHCOOBu-}t$ <sup>65</sup>), образуя соответствующие соли **56**.

Если взаимодействие **53а** с аминами вести в присутствии оснований, то можно выделить вполне устойчивые при хранении бензиламины **54**, не склонные к циклизации. Напротив, соответствующие им простые соли **55**, которые получают при действии минеральных кислот на холоду, легко циклизуются в соли аминоизоиндолия **56** как в растворе, так и в твердой фазе. Исследование гетероциклизации **55** в соли аминоизоиндолия **56** методом ПМР в растворе  $\text{DMSO-}d_6$  показало, что данный процесс является реакцией второго порядка.<sup>66</sup> Депротонирование солей **56** происходит при их обработке щелочью или триэтиламинем и ведет при любых заместителях к 1-имино-2-*R*-изоиндолилам **57а**, а не аминоизоиндолам **58а**.<sup>67</sup>

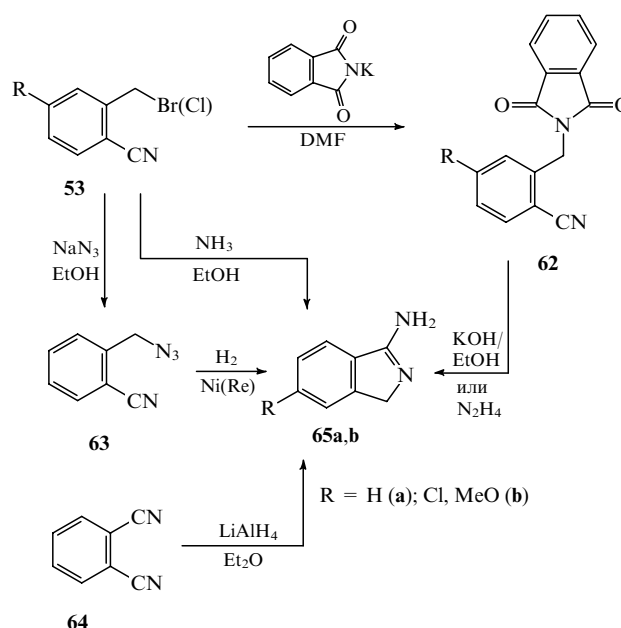


$\alpha$ -Бром-*o*-бензил- (**59а**) и  $\alpha$ -бром-*o*-цианметилбензонитрил (**59b**) реагируют с первичными аминами, подобно хлориду **53а**.<sup>60,68</sup>

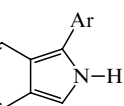
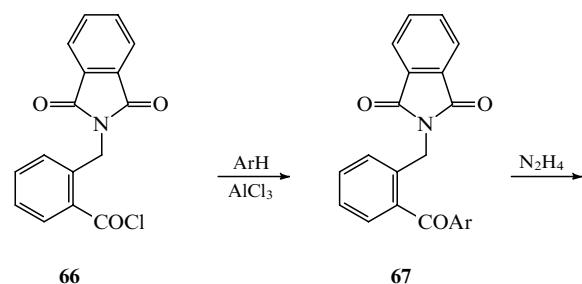
В одну стадию и с высоким выходом получают соли **60а,б**. А вот депротонируются они по-разному. Если соль **60а** образует соответствующий устойчивый имин типа **57b**,<sup>67</sup> то соли **60b** — нестабильные на воздухе 1-амино-2-*R*-3-циано-2Н-изоиндолы **58с**,<sup>68</sup> которые легко окисляются, теряют  $\text{HCN}$  и превращаются в соответствующие иминофталимиды **61**.



*o*-Хлорметилбензонитрил и его производные **53** могут различными путями трансформироваться в 3-амино-1Н-изоиндолы **65а,б**. Обзор методов получения последних приведен в работе<sup>69</sup>. Восстановление динитрила **64** литийалюминийгидридом оказалось не лучшим способом получения **65а** и, авторы, используя соответствующие фталимидометильные производные **62**, получили аминоизоиндолы **65а,б** с выходами 38 и 51% соответственно. Аминоизоиндол **65а** с выходом 23% был синтезирован восстановлением *o*-азидометилбензонитрила **63**. Наиболее удобный способ синтеза соединения состоит в прямом аминировании нитрила **53** спиртовым раствором аммиака.<sup>70</sup>



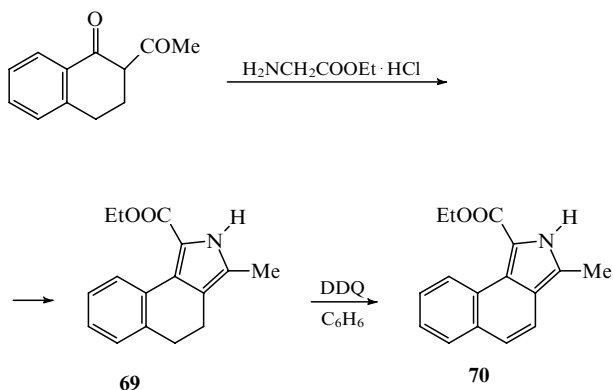
Известный ранее способ Вебера и Львовски был применен для получения трех 1-арил-2Н-изоиндолов **68а-с**.<sup>71</sup> Выходы изоиндолов не приведены, хотя показано, что ацилирование толуола и *n*-ксилола с помощью хлорангидрида **66** идет с низким выходом (31 и 33% соответственно).



68a-c

Ar = Ph (a), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 2,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c)

2-Ацетил-1-тетралон в кипящем ДМФА взаимодействует с гидрохлоридом этилового эфира глицина с образованием производного дигидробензо[е]изоиндола **69** (43%), которое можно за два часа с помощью DDQ в бензоле дегидрировать с низким выходом (12%) до бензо[е]изоиндола **70**.<sup>72</sup>



69

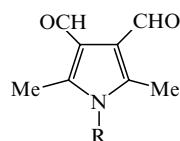
70

## 7. Синтез изоиндолов из пирролов

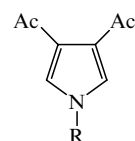
Превращение 2,5-диметилпирролов в 1,3,4,7-тетраметил-изоиндолы известно давно,<sup>1</sup> но то, что последние могут образовываться в водной среде при высокой температуре показано недавно в работе<sup>73</sup>. Начатые не так давно исследования превращений 3,4-диформилпирролов **71** были продолжены и дали интересные результаты для химии изоиндола<sup>1</sup> (схема 3).

Так, конденсация **71** с γ-дикарбонильными соединениями приводит с высокими выходами к 2Н-изоиндолам **72–74**,<sup>74,75</sup> тогда как аналогичные конденсации с безводным гидразином или производными глицина — к 5,6-диаза- (**76**) или 5-аза-2Н-изоиндолам **75**.<sup>76</sup>

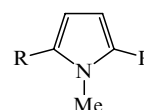
В работах<sup>76,77</sup> показано, что в аналогичные реакции успешно вступают 2,5-диметил-3,4-диформилпирролы **78a,b**, а также 3,4-диацетилпроизводные **79a,b**.



78a, b



79a, b



80a, b

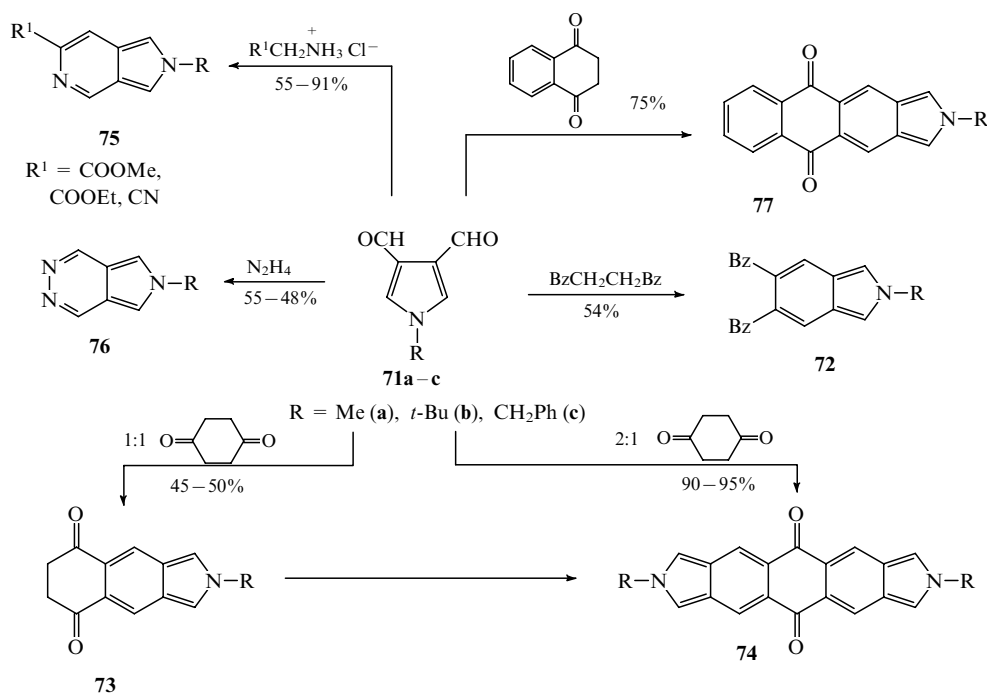
R = H (a), Me (b)

R = H (a), Me (b)

R = H (a), Me (b)

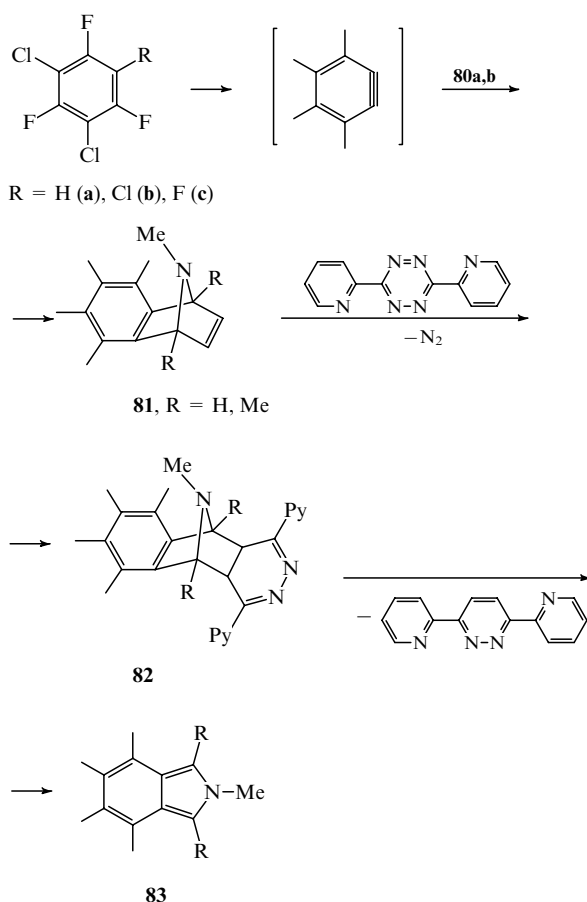
К изоиндольной системе от пирролов можно перейти и посредством ретро-реакции Дильса–Альдера.<sup>78</sup> Замещенные дегидробензолы вступают во взаимодействие с пирролами **80a,b** и образуют производные 7-метил- и 1,4,7-триметил-7-азабензонорборнадиев **81**. Последние, как диенофилы, вступают с 3,6-ди-α-пиридилтетразином в реакцию [2+4]-присоединения, которая приводит после выделения азота к аннелированным по связи C(5)–C(6) 7-азабензонорборнана дигидропиридазином **82**. Эти сложные полициклические соединения легко разлагаются на 3,6-дипиридил-пиридазин и 2-метил- или 1,2,3-триметил-2Н-изоиндолы **83**, которые содержат в бензольной части молекулы заместители, присутствующие в исходных дегидробензолах (выходы 75–89%).

Схема 3



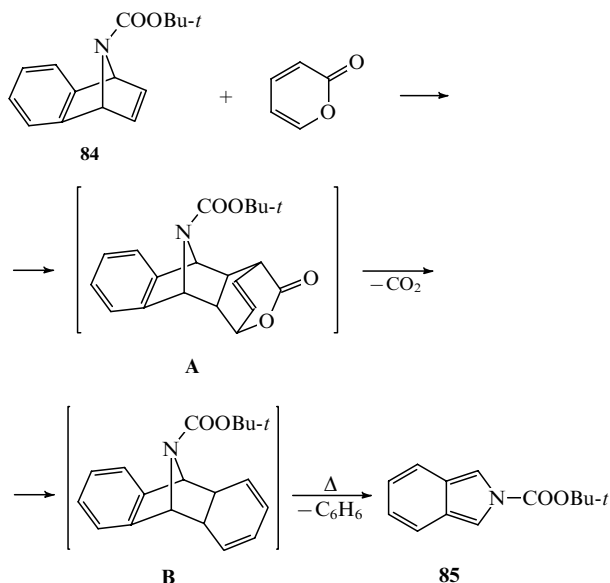


Этот процесс используется в синтезе различных гетероциклов и носит название реакции Карбони–Линдсея.



Описана<sup>78</sup> и усовершенствованная процедура получения изоиндолов путем кипячения смеси дипиридилтетразина с производными 7-азабензорборнадина **81** в хлороформе. Конец реакции определяют по прекращению выделения азота, что занимает от 3–4 ч (при R = H) до 24 ч (при R = Me).

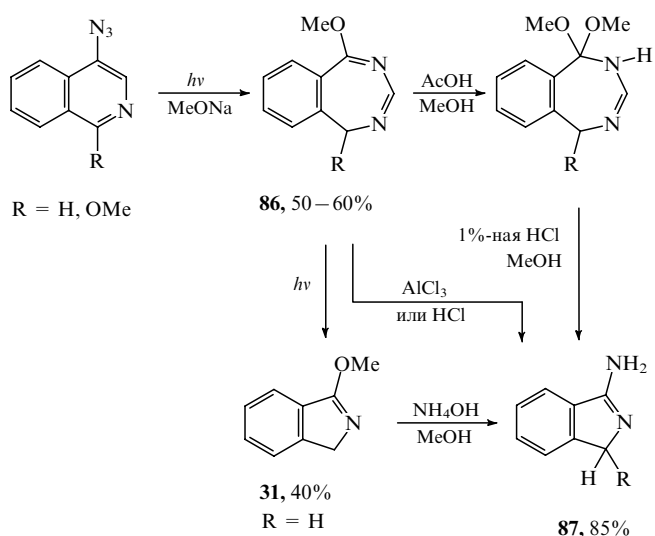
7-Азабензорборнадин **84**, полученный из соответствующего пиррола и дегидробензола при взаимодействии с 2-пироном образует аддукт **A**, который при нагревании,



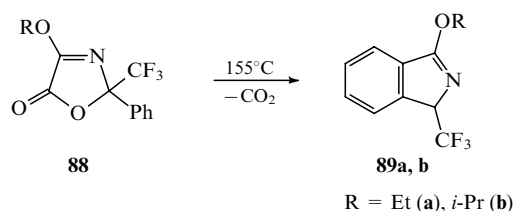
теряя молекулу углекислого газа, превращается в соединение **B**. Далее в результате ретро-реакции Дильса–Альдера с отщеплением бензола образуется изоиндол **85**.<sup>79</sup>

## 8. Прочие методы

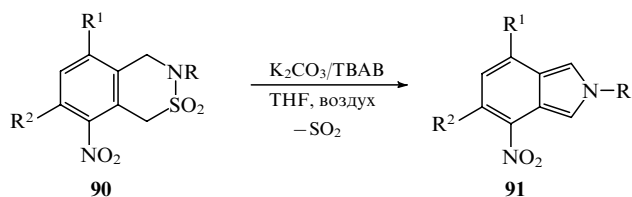
Перегруппировка 2,4-бензодиазепинов типа **86**, получаемых фотоизомеризацией 4-азидоизохинолинов, в изоиндолы использовалась для синтеза 3-амино-1-R-изоиндолов **87** и 3-метокси-1H-изоиндола **31** (R = H).<sup>80</sup> Обработка 1-R-5,5-диметокси-1H,4H-бензодиазепинов 1%-ным раствором соляной кислоты в метаноле приводит к 3-R-1-аминоизоиндолинам **87** с выходом 85%. Облучение в течение 6 ч раствора 1-метокси-5H-[2,4]-бензодиазепина **86** в хлористом метиле дает 1-метоксиизоиндолин **31** (R = H), а действие HCl или AlCl<sub>3</sub> — аминопроизводное **87**.<sup>80</sup> В дальнейшем авторами был расширен круг изучаемых 4-азидоизохинолинов и исследованы подобные превращения для бензодиазепинов **86** с R = Me, Ph, Cl.<sup>81</sup>



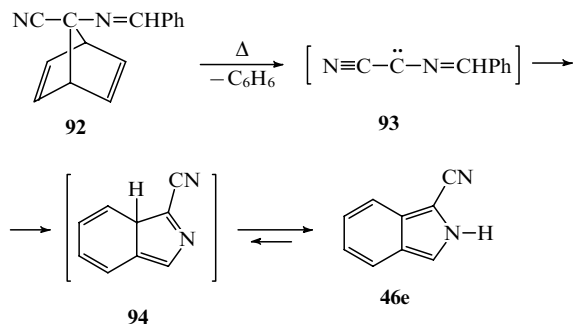
Термическим декарбосилированием оксазол-[2H]-она **88** получены рацемические 1-этокси-3-(трифторметил)-1H-изоиндолы **89a,b**.<sup>82</sup> Подчеркивается, что реакция возможна лишь в отсутствие диплярфилов (например, трифторацетона), иначе происходит диплярное циклоприсоединение последнего (1,2-диполь) к промежуточно образующимся в результате декарбосилирования алкоксизамещенным нитрилидами (1,3-диполь), ведущее к дигидрооксазолам.<sup>82</sup>



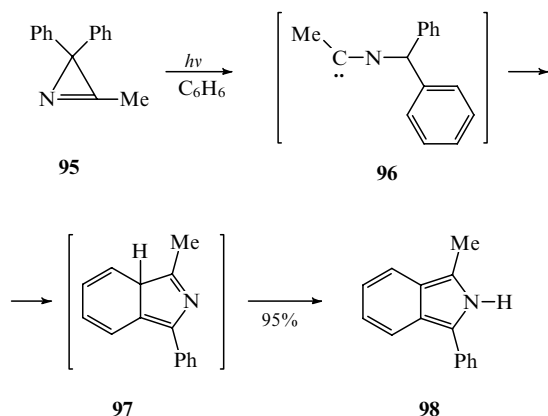
Окисление воздухом ряда нитробензотиадиазиндиоксидов **90** в присутствии поташа и катализатора межфазного переноса (ТВАВ) приводит к соответствующим изоиндолам **91** после экстракции диоксида серы. В случае алкильных заместителей при атоме азота выходы **91** составляют 53–74% и лишь для *N*-фенильного производного он резко падает (39%). Если R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, а R = Me, то в условиях реакции образуется 2,3-диметил-3-гидрокси-4-нитроизоиндол-1-он.<sup>83</sup>

R = Me, Ph, PhCH<sub>2</sub>R<sup>1</sup> = H, FR<sup>2</sup> = H, Cl

Оригинальный подход к синтезу 1-циан-2Н-изоиндола **46e** базируется на использовании в качестве исходного соединения норборнадиена **92**.<sup>84</sup> Последний при нагревании в вакууме генерирует карбен **93**, который претерпевает внутримолекулярную 1,5-электроциклизацию, образуя интермедиат **94**. Последующий 1,3-сигматропный сдвиг атома водорода от углерода к атому азота в интермедиате **94** приводит к изоиндолу **46e**. Из реакционной смеси изоиндол **46e** выделяют с выходом 41% с помощью препаративной ТСХ и последующей возгонки в вакууме.<sup>84</sup>

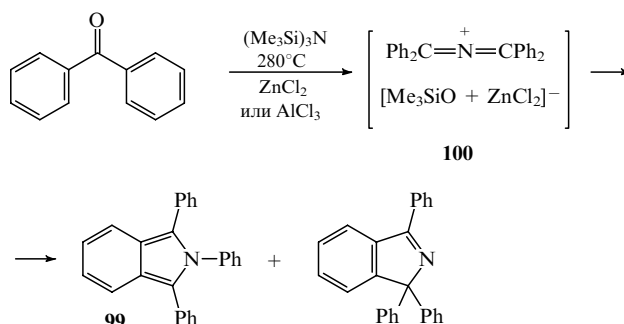


Во многом сходный с предыдущей работой процесс внутримолекулярной гетероциклизации наблюдается при образовании 2Н-изоиндола **98** из азирина **95**. В работе<sup>85</sup> сообщается, что фотохимическая перегруппировка 3-метил-2,2-дифенилазирина **95** в нитриллид **96** и циклизация последнего приводит к соответствующему изоиндолу **98**. Эта реакция классифицируется авторами, как 1,5-электроциклическая, сопровождающаяся последующим 1,3-сигматропным сдвигом протона в интермедиате **97**.

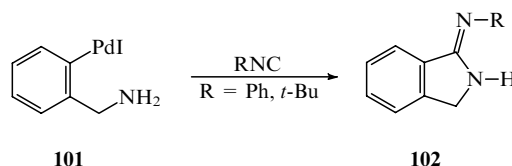


Показано, что циклоконденсация бензофенона с трис(триметилсилил)амином при 280°C в присутствии ZnCl<sub>2</sub> и AlCl<sub>3</sub> ведет к смеси изоиндола **99** и 1,1,3-трифенил-1Н-изоиндола. Выход изоиндола **99** в случае использования хлористого цинка — 11%, а в случае хлористого алюминия — 15%. Авторы полагают, что интермедиатом при образовании

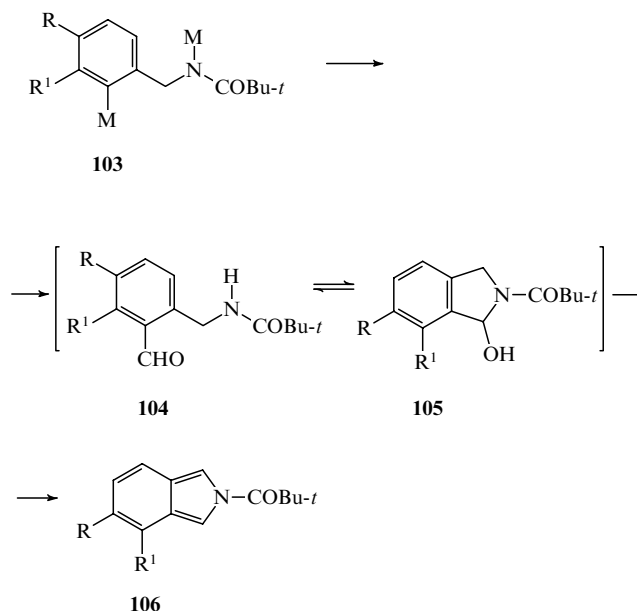
указанной смеси изоиндолов является азааллиевый ион **100**.<sup>86</sup>



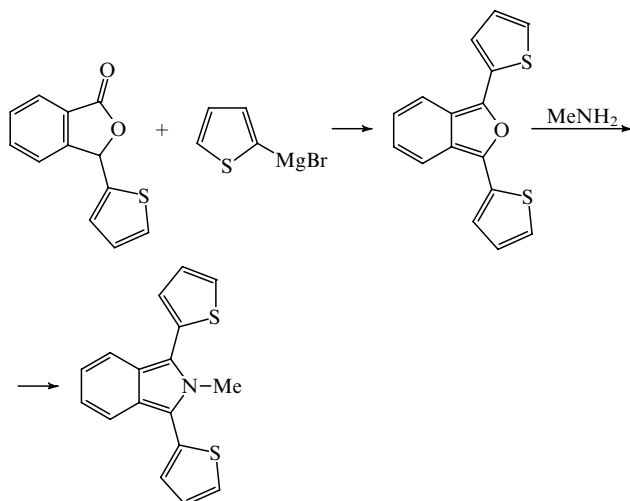
Описан метод синтеза изоиндолиниминов **102**, основанный на внедрении изоцианидов по связи металл–углерод в комплексе двухвалентного палладия **101**. Обработку комплекса **101** изоцианидом проводят в хлористом метиле, затем заменяют растворитель на толуол и кипятят реакционную смесь в течение 3 ч. Имины **102** выделяют после подщелачивания.<sup>87</sup>



Металлирование амидов **103** с последующей обработкой ДМФА приводит к альдегидам **104**, которые можно рассматривать как открытую форму циклического соединения **105**. Существование подобного рода кольчато-цепной таутомерии доказано методом ЯМР. Переход от изоиндолинов **105** в изоиндолы **106** при кипячении в ксилоле доказан выделением аддуктов последнего с *N*-фенилмалеинимидом.<sup>88</sup>

R, R<sup>1</sup> = H, Cl, OMe, -OCH<sub>2</sub>O-  
M = H, Li

Взаимодействием 3-(2-тиенил)фталида с 2-тиенилмагни-бромидом можно получить 1,3-ди-(2-тиенил)изобензофуран, который после окислительного раскрытия фуранового цикла и обработки метиламином трансформируется в 2-метил-1,3-ди(2-тиенил)изоиндол.<sup>89</sup>



### III. Теоретические и физические аспекты

#### 1. Теоретические аспекты

В обзоре<sup>1</sup> и монографии<sup>3</sup> обсуждался феномен изоиндола: присущие ему ароматичность и высокая реакционная способность; рассматривались концепции электронного строения, с помощью которых пытаются объяснить наличие этих двух иногда взаимоисключающих друг друга свойств. В теоретических работах, появившихся за последнее время, использовались расчеты как полуэмпирические (в приближении Хюккеля,<sup>90, 91</sup> PPP,<sup>90, 92</sup> CNDO<sup>93</sup>) так и неэмпирические<sup>94</sup> (метод канонических МО); определялись энергии резонанса,<sup>90, 92, 95, 96</sup> различные индексы ароматичности,<sup>92, 95, 97, 98</sup> теплоты образования,<sup>91</sup> геометрия молекул INDO,<sup>99</sup> MNDO.<sup>94</sup>

Нужно отметить, что за прошедший период наметилась тенденция к введению новых индексов ароматичности и к проведению корреляций между новыми и уже существующими индексами. Фабианом<sup>90</sup> предложена оценка ароматичности гетероциклов и изоиндола, в частности, по разности  $\pi$ -электронных энергий данного гетероцикла и соответствующего *изо*- $\pi$ -электронного [9]-аннулированного иона. Новая версия итерационной процедуры метода MOX (так называемая  $\chi$ -техника) была применена для расчета энергий ВЗМО и энталпий образования серии гетероциклов. Согласно этому подходу, для изоиндола энергия ВЗМО составляет 7.26 эВ, а для индола и пиррола — 7.71 и 8.08 эВ соответственно. Полученные результаты показали хорошее согласие с ранее известными расчетами Дьюара и экспериментальными фактами.<sup>91</sup> На основе расчетов большого числа моноциклических и полициклических гетероциклов, включая бензопирролы (индол и изоиндол), методом PPP в приближении варьируемого  $\beta$  Крушевский<sup>92</sup> сформулировал правило, согласно которому аннелирование к гетероциклу дополнительного ароматического цикла дает тем более стабильное соединение, чем больше  $\pi$ -электронный порядок связи, по которой происходит процесс. И одним из примеров, подтверждающих это правило, служит известное различие свойств индола и изоиндола. Анализ величин энергетических зазоров методом ВЗМО–НВМО большого числа циклических сопряженных молекул (в том числе и бензопирролов) навел авторов<sup>98</sup> на мысль ввести понятие абсолютной и относительной «твердости», которая, по их мнению, наилучшим образом отражает все три аспекта ароматичности: высокую стабильность, низкую реакционную способность и существование кольцевых токов. «Твердость» изоиндола (0.482  $\beta$ ), хотя и существенно ниже, чем таковая у индола (0.716  $\beta$ ), все же достаточна, чтобы сделать вывод об его

ароматичности. Расчет топологических энергий резонанса для бензопирролов и сравнение их с аналогичным значением для бензола дали возможность авторам работы<sup>95</sup> определить их степень ароматичности. Оказалось, что индол обладает 83% от ароматичности бензола, изоиндол — 71%, 2Н-бензо[*l*]изоиндол — всего 63%. Берд<sup>97</sup> на основе расчетов, базирующихся на экспериментальных данных по геометрии гетероциклических систем, ввел свой индекс ароматичности, согласно которому, например, ароматичность 2-бензилоиндола (72) чуть выше ароматичности бензимидазола (71) и индола (70). Новые расчеты структурных индексов ароматичности Берда, Джалга<sup>100</sup> и Пожарского<sup>100</sup> для изоиндола были представлены в работе<sup>101</sup>. Они проведены на основе геометрии, полученной по программе AM1; получен следующий порядок изменения: для индола 66.5 (Берд), 1.311 (Джалг), 0.23 (Пожарский) и для изоиндола 68.9, 1.378, 0.22 соответственно. Важно отметить, что, как и результаты предыдущих расчетов, основанных на анализе канонических МО, выводы относительно ароматичности изоиндола не подвергались сомнению и в последние годы. Но свойства симметрии канонических МО уже заведомо определяют их существенную делокализацию, которая и затрудняет сопоставление характеристик отдельных химических связей, структурных фрагментов для разных молекул (в том числе и изомеров по положению гетероатома типа индол—изоиндол), порождая различные структурные представления для отражения специфики их свойств.<sup>3</sup> Указанные недостатки в значительной мере устраняются при рассмотрении локализованных МО, позволяющих оценивать меру взаимодействия тождественных фрагментов с остальной частью сложной молекулы, и, тем самым, служить проверкой классического структурного представления. Именно такой подход был реализован в приложении к паре изомеров индол—изоиндол,<sup>93</sup> а затем распространен на пары бензофуран—изобензофуран и тионафтен—бензо[*c*]тиофен.<sup>102</sup> Подтверждая выводы об ароматичности изоиндола, авторы считают, что  $\pi$ -электронная система изоиндола более целостна, чем у индола. При этом для последнего они предлагают рассматривать электронную систему, состоящую из трех в достаточной степени локализованных  $\pi$ -подсистем: бензольного кольца, двойной связи C(2)—C(3) и атома азота с парой электронов.<sup>93</sup> Катрицким с соавт.<sup>101</sup> собрана и проведена корреляция характеристик ароматичности, базирующихся на геометрических, энергетических и магнитных данных ряда бензоконденсированных пятичленных гетероциклов и, в том числе, аннелированных пирролов.

Для подавляющего большинства исследованных структур<sup>103–106</sup> существует хорошая корреляция между различными характеристиками, используемыми для оценки ароматичности, но и здесь проявила себя уникальность изоиндола (данные<sup>107</sup> — 10 характеристик — практически выпадают из этих корреляций). В сравнительном квантовохимическом исследовании поляризуемости ( $\alpha$ ) и гиперполяризуемости ( $\beta$ ) ряда «позиционных» изомеров (в том числе индолизина, индола и изоиндола) авторы<sup>103</sup> замечают, что структурные различия существенно меньше влияют на  $\alpha$  (109, 107 и 109 а.е. соответственно), чем на  $\beta$  (2.93, –2.89 и –5.93 а.е. соответственно). Авторы<sup>99</sup> методом INDO (с полной оптимизацией геометрии) провели теоретическое исследование заселенностей конформаций для еще неизвестного 2-амино-2Н-изоиндола и показали, что наиболее выгодным является расположение свободной электронной пары атома азота аминогруппы перпендикулярно плоскости бицикла. Развивая количественные подходы к теории резонанса, авторы<sup>96</sup> вычисляли энергию резонанса различных таутомерных форм с целью предсказания преимущественного таутомера и тенденции сдвига таутомерного равновесия в серии родственных структур. В круг их интересов попал и 1-амино-2Н-изоиндол, существующий в форме 3-амино-1Н-таутомера,<sup>1</sup> что было подтверждено теоретическими выводами.

## 2. Спектральные данные

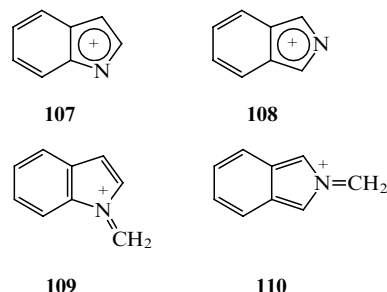
В обзорах<sup>1,2</sup> и монографии<sup>3</sup> подробно описаны спектроскопические данные (ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , ИК, УФ) для различных изоиндолов. Истекший период характеризуется накоплением количественной информации по спектрам изоиндолов. Поэтому мы приводим лишь ссылки на работы, где имеются достаточно обширные сведения о спектральных характеристиках новых изоиндолов: ЯМР  $^1\text{H}$ ,<sup>5, 35, 36, 39, 61, 72, 84, 85</sup> ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,<sup>99, 104</sup> ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,<sup>4, 5</sup> ИК,<sup>5, 35, 36, 39, 61, 69, 85, 105</sup> УФ.<sup>35, 36, 39, 61, 85</sup>

Что касается работ по интерпретации электронных спектров, то они обобщены в предыдущих обзорах.<sup>1,2</sup> В работе<sup>94</sup> с помощью неэмпирического и полуэмпирического методов исследуется электронное строение фталоцианинов, не содержащих центрального атома металла, с анализом составляющих этой системы: бензола, пиррола и изоиндола. Электронные спектры диметинцианинов и мероцианинов на основе 1-диметиламино-2-фенилизоиндола обсуждаются в работе<sup>106</sup>. Отмечается, что для мероцианинов характерна положительная сольватохромия.

## 3. Масс-спектры изоиндолов

В последние годы сделана попытка ликвидировать пробелы в масс-спектрометрическом изучении изоиндолов. В работе<sup>107</sup> проведен анализ распада под влиянием электронного удара ряда изоиндолов, в том числе и конденсированных по грани *a*. Как следует из этих данных, молекулярный ион 2-метилизоиндола имеет наибольшую интенсивность в спектре, причем пики других ионов, образующихся при фрагментации, не превышают 50% от интенсивности  $\text{M}^+$ . Общий вид спектров — обычный для ароматических соединений и подтверждает выдвинутую в работе<sup>93</sup> концепцию электронного строения изоиндола. Значительное  $\pi$ -связывание через атом азота в 2-метилизоиндоле доказывается тем, что при введении фенильного заместителя в положение 2 (т.е. для 2-фенилизоиндола) интенсивность  $\text{M}^+$  понижается до 93% ввиду конкурентного сопряжения свободной электронной пары атома азота с бензольным ядром. В 2-(*n*-анизил)изоиндоле подобного рода конкуренция сказывается в меньшей степени, что предопределяется положительным мезомерным эффектом метоксигруппы. Подтверждением концепции электронного строения изоиндола<sup>93</sup> может служить и сравнение масс-спектрометрического распада 1-метилиндола<sup>107</sup> с изомерным 2-метилизоиндолом. Стабильность иона **107** ниже, чем стабильность иона **108**, что указывает на большее межъядерное сопряжение в системе изоиндола (значения  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+/\text{M}^+$ ). Интенсивность же пика  $[\text{M}-\text{H}]^+$  значительно выше в *N*-метилиндоле по сравнению с *N*-метилизоиндолом, так как речь идет о системах иного рода: **109** и **110**, в пределах которых  $\pi$ -связывание через атом азота исключается. В этом случае ион **110** теряет преимущества изоиндола как

целостной 10 $\pi$ -электронной системы и фактически представляет собой незамкнутый полиен, а ион **109** остается ароматическим, ввиду ароматичности бензольного кольца, что в большей степени определяет устойчивость индольной системы в целом.<sup>93</sup> В работе<sup>107</sup> также приведены пути фрагментации различных изоиндолов, например для *N*-метилизоиндола.

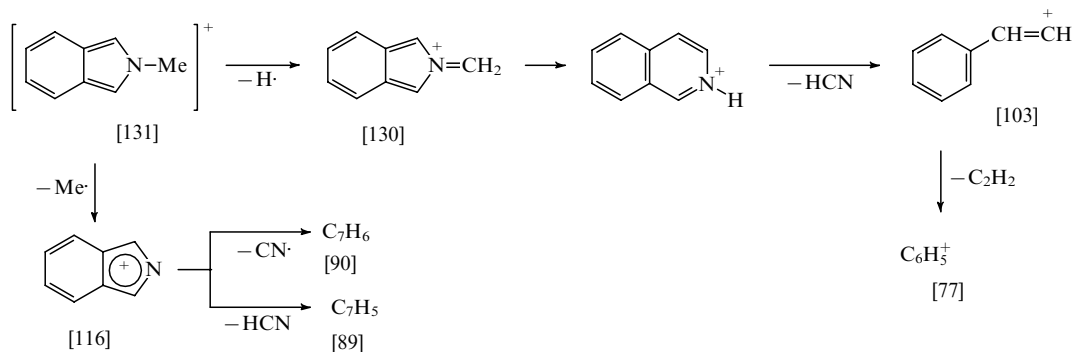


Масс-спектры новых 2-*R*-изоиндолов (*R* = *t*-Bu, *t*-BuCH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>, адамантил) использовали и в целях их идентификации (схема 4).<sup>5</sup>

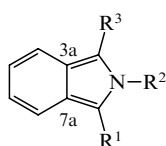
## 4. Данные рентгеноструктурного анализа

Появилось уже достаточно много работ по рентгеноструктурному анализу изоиндолов, позволяющих объективно судить об их геометрии.<sup>39, 54, 93, 105, 108–110</sup> Эти данные приведены в таблице, и все они подтверждают вывод об ароматичности изоиндола как 10 $\pi$ -электронной системы. Молекулы плоские. Для 2-метилизоиндола, например, отклонение атомов от среднеквадратичной плоскости, проведенной через атомы бициклической системы, не превышает 0.015(4) Å.<sup>108</sup> Приведенные в таблице данные показывают близость длин связей в бензольном фрагменте изоиндольных структур и нафталина (для последнего C(3a)–C(7a) 1.410; C(3a)–C(4) 1.425; C(4)–C(5) 1.361; C(5)–C(6) 1.421 Å), что является аргументом в пользу делокализации электронной плотности.<sup>108, 109</sup> Длины связей C(3a)–C(4) и C(7)–C(7a) близки к таковым у классических ароматических соединений и существенно отличаются от значений, характерных для простой связи. Это означает, что представлять электронное строение изоиндола как две независимые части (сочетание бутадиена и пиррола) нельзя. Между двумя этими частями существует сопряжение. Длины связей C–N в пиррольном фрагменте первых четырех структур (см. таблицу) несколько меньше, чем в самом пирроле (1.383 Å). В то же время длины связей C(3)–C(3a) в изоиндолах немного больше, чем у пиррола (1.371 Å). Это, вероятно, свидетельствует о большей делокализации  $\pi$ -электронной плотности в пиррольной части бицикла по сравнению с родоначальным гетероциклом.

Схема 4



Данные рентгеноструктурного анализа для производных изоиндола



| 2H-Изоиндол    |                             |                  | Длина связи, Å |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Ссылки |
|----------------|-----------------------------|------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>              | R <sup>3</sup>   | 1–2            | 2–3   | 1–7a  | 3–3a  | 3a–7a | 7a–7  | 3a–4  | 6–7   | 4–5   | 6–5   |        |
| H              | Me                          | H                | 1.362          | 1.360 | 1.380 | 1.382 | 1.429 | 1.420 | 1.432 | 1.347 | 1.357 | 1.416 | 93,108 |
| CN             | Me                          | H                | 1.374          | 1.348 | 1.407 | 1.395 | 1.426 | 1.412 | 1.405 | 1.355 | 1.369 | 1.422 | 54     |
| H              | PhCH <sub>2</sub>           | H                | 1.362          | —     | 1.384 | —     | 1.429 | 1.416 | —     | 1.357 | —     | 1.415 | 109    |
| H              | <i>t</i> -BuCH <sub>2</sub> | H                | 1.360          | —     | —     | —     | 1.431 | 1.412 | —     | 1.358 | —     | 1.406 | 110    |
| Et             | Pr                          | MeOOCCH=C(COOMe) | 1.381          | —     | 1.394 | —     | 1.431 | 1.417 | —     | 1.359 | —     | 1.426 | 39     |
| CHO            | H                           | Ph               | 1.376          | 1.348 | 1.412 | 1.428 | 1.420 | 1.414 | 1.414 | 1.365 | 1.367 | 1.409 | 105    |

**Примечание.** Длины связей N–Me 1.468,<sup>93,108</sup> 1.460;<sup>54</sup> C–CN 1.405;<sup>54</sup> N–CH<sub>2</sub> 1.458.<sup>110</sup>

Рентгеноструктурный анализ производных изоиндола, в том числе 2-метилизоиндола, подтверждает концепцию их электронного строения, выведенную на основе анализа локализованных МО.<sup>93</sup>

#### IV. Химические свойства

Изоиндол и его производные отличаются высокой реакционной способностью. Об этом свидетельствуют экспериментальные данные<sup>111</sup> по константам скоростей катализируемого кислотами детритирования серии гетероциклов (в том числе и *N*-метилизоиндола). Например, в ряду индолизин (положение 3), *N*-метилизоиндол (положение 1) и индол (положение 3) факторы парциальной скорости обмена относятся как 1798.9 и 11992.7 к 1. Авторы вычислили значения  $\sigma^+$  для указанных гетероциклов (–1.94, –2.04 и –1.57 соответственно) и нашли, что изоиндол является одним из наиболее реакционноспособных среди известных гетероциклических систем.<sup>111</sup> В работе<sup>112</sup> предложен механизм таутомерии 1,3,4,7-тетраметил-2H-изоиндола, с учетом эффекта растворителя на основе его изучения спектрофотометрическим методом.

#### 1. Реакция Дильса – Альдера

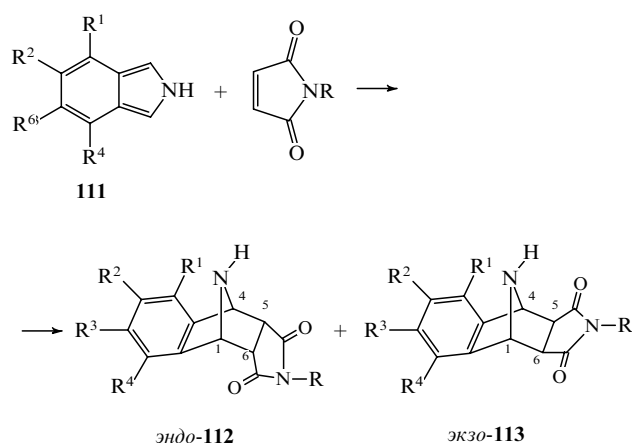
Одно из самых характерных свойств изоиндола и его производных — это способность легко вступать в реакцию [2+4]-циклоприсоединения. Более того, обычный способ идентификации неустойчивых изоиндолов состоит в переводе их в аддукты Дильса – Альдера с производными малеинимида.<sup>1–3</sup> Укажем в этой связи на обзор<sup>113</sup> квантовохимических методов, применяемых для предсказания стереоспецифичности реакции Дильса – Альдера.

##### а. Взаимодействие изоиндолов с производными малеинимида

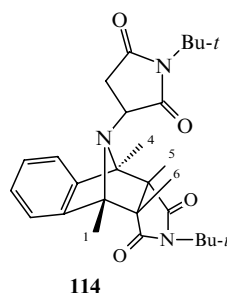
В рассматриваемый период появилось много работ, в которых упоминаются аддукты изоиндолов с производными малеинимида, и уже известны некоторые обобщения,<sup>114,115</sup> облегчающие идентификацию образующихся изомеров.

**НН-Изоиндолы.** Незамещенные у атома азота изоиндолы **111** легко и с высокими выходами (в среднем 80%) образуют смеси *эндо*-**112** и *экзо*-аддуктов **113** состава 1:1, в которых преобладает *эндо*-изомер.<sup>13,14,16,18</sup> Иногда удается разделить эти смеси с помощью хроматографии,<sup>16</sup> но обычно их после кратковременного нагревания в растворителях (напри-

мер в ксилоле) гладко превращают в соответствующие *экзо*-изомеры **113**.<sup>14,16</sup> Изомеризация **112**→**113** происходит также при участии растворителя и в значительно более мягких условиях: при комнатной температуре в ДМСО за 30 мин (спектр ПМР раствора аддукта **112** фиксирует полное превращение в **113**).<sup>16</sup>



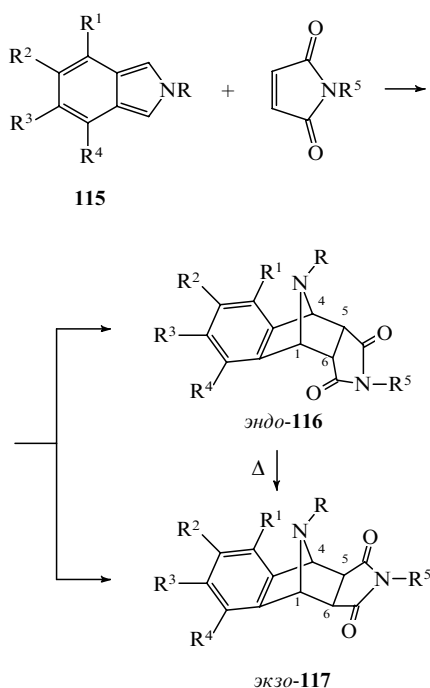
При взаимодействии изоиндола **14** с *N*-*tert*-бутилмалеинимидом наблюдали образование аддукта состава 1:2, которому на основании спектральных характеристик приписано строение **114**.<sup>16</sup>



**2-R-Изоиндолы.** Замещенные у атома азота изоиндолы **115** легко образуют аддукты состава 1:1,<sup>6–8,19,20,79,116–118</sup> При этом в кинетически контролируемых условиях проведения реакции<sup>116</sup> получают исключительно *эндо*-изомеры **116**,<sup>7,8,19,79,88,116–118</sup> а при термодинамическом контроле —

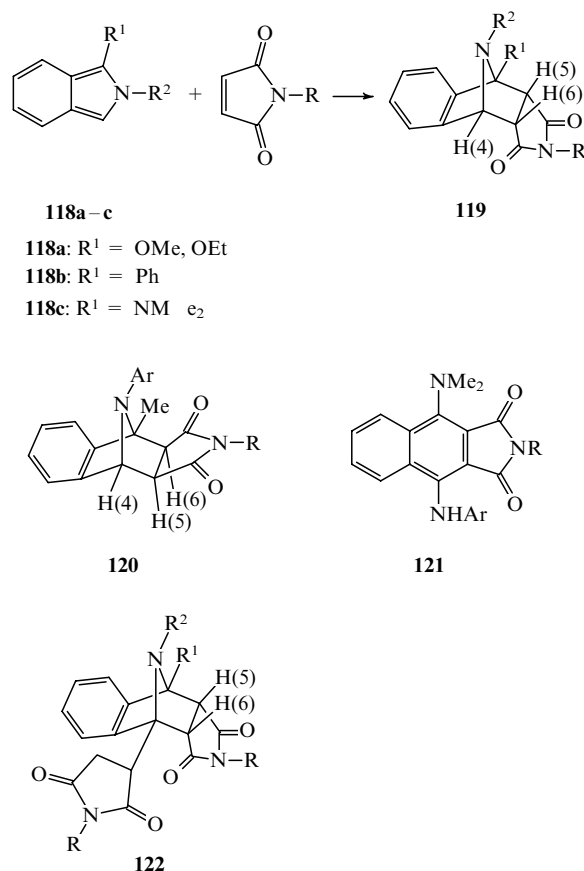
экзо-изомеры **117**.<sup>19, 116–118</sup> Диеновая активность изоиндолов **115** определяется характером заместителей в бензольной части бицикла; отмечается понижение диеновой активности у 2-*трет*-бутил-5-нитроизоиндола<sup>7</sup> и 2-R-4,5,6,7-тетрахлоризоиндола,<sup>118</sup> а у 2-R-дibenzo[*e,g*]изоиндола<sup>6</sup> она вообще не проявляется при взаимодействии с производными малеинимида. Показано,<sup>118</sup> что присоединение по Дильсу–Альдеру к 2-R-4,5,6,7-тетрахлоризоиндолу можно инициировать добавлением катализатора — кислоты Льюиса (AlCl<sub>3</sub>). Конфигурационная стабильность *эндо*-изомеров в значительной мере зависит от природы заместителя у атома азота 7-азабензонорборненовой системы **116**.

Если это алкильная группа, то изомеризация **116**→**117** происходит относительно легко (например, при кипячении в спирте или ксилоле).<sup>19, 116–118</sup> В случае арильного заместителя попытки изомеризовать *эндо*- в *экзо*-изомер оказались безуспешными.<sup>119</sup> Примечателен пример *эндо*-аддукта изоиндола **20b**:<sup>19</sup> при кипячении в ксилоле или диглиме изомеризация не наблюдалась, и лишь 19 часовое нагревание в карбитоле позволило осуществить изомеризацию с 8%-ным выходом. Аддукты **116** из изоиндолов **106** нельзя подвергнуть изомеризации в соответствующие *экзо*-соединения **117**, хотя если провести предварительный гидролиз *N*-ацильной группы, то изомеризация в *экзо*-аддукт **113** происходит чрезвычайно легко.<sup>88</sup> Ряд неустойчивых изоиндолов **115** был охарактеризован через аддукты **116**.<sup>19, 88, 117</sup> Нестабильный метиловый эфир изоиндол-2-илуксусной кислоты был идентифицирован через аддукт с *N*-фенилмалеинимидом, *экзо*-строение которому было приписано без доказательств.<sup>20</sup> Как показано в работе,<sup>116</sup> спектр ПМР аддуктов **116** и **117** в случае R = Me более сложен, чем можно было предвидеть: он демонстрирует наличие *син*- и *анти*-изомерии метильной группы при N(7). Последняя исчезает при добавлении в исследуемый раствор лантаноидного сдвигающего реагента Eu(fod)<sub>3</sub>. Кроме того, наблюдается константа  $J \approx 2$  Гц, относящаяся к спин-спиновому взаимодействию протонов через четыре  $\sigma$ -связи, находящиеся в *W*-конформации. Все особенности циклоприсоединения малеинимидов к изоиндолам **115** характерны для их 5-азааналога (2-метил-6-карбэтокси-2H-пирроло[3,4-*c*]пи-ридина)<sup>120</sup> и 2-метил-6,7-диазабенз[*f*]-изоиндола (7-метил-1,4-дифенил-7H-пирроло[3,4-*g*]-фталазина).<sup>74</sup>



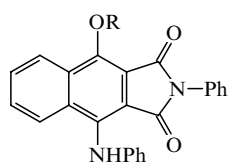
**1,2-Ди- и 1,2,3-тризамещенные изоиндолы.** Идентификация *экзо*- и *эндо*-изомерных аддуктов Дильса–Альдера из несимметрично замещенных в пиррольной части изоиндолов **118** по картине спин-спинового взаимодействия протонов H(4), H(5) и H(6) в спектрах ПМР усложняется, что ведет к возможности ошибочного отнесения конфигурации изомеров.<sup>35, 114, 121</sup>

Как правило, из изоиндолов типа **118** при взаимодействии с малеинимидами в условиях кинетического контроля образуются<sup>31, 32, 35, 114, 122</sup> аддукты состава 1 : 1 с *эндо*-конфигурацией **119**. Большинство исследованных изоиндолов **118** не выдерживают условий термодинамически контролируемого циклоприсоединения. Известен лишь один пример образования *экзо*-аддукта из таких изоиндолов, когда из 2-метил-1-фенилизоиндола была получена серия соединений со структурой **120**.<sup>122</sup> Причем соответствующие *эндо*-аддукты конфигурационно стабильны и не претерпевают изомеризацию в *экзо*-изомеры **120**. Неожиданно реагируют с малеинимидами изоиндолы **118c**, образуя в мягких условиях производные дигидронафталина **121**.<sup>114, 123</sup> Изоиндолы **118a,b** с малеинимидами дают аддукты **122** состава 1 : 2, образование которых интерпретируется<sup>31, 32, 124</sup> как первоначальное присоединение одной молекулы малеинимида по Михаэлю, с последующим присоединением к образовавшемуся 1,2,3-тризамещенному изоиндолу второй молекулы диенофила, но уже по Дильсу–Альдеру. Установление *эндо*-конфигурации аддуктов типа **122** представляет достаточно сложную задачу и производилось либо с помощью рентгеноструктурного анализа,<sup>32</sup> либо по косвенным данным ПМР-спектров.<sup>31, 32, 124</sup>

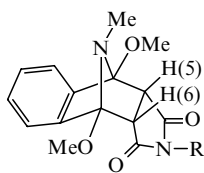


Такую же задачу решали при установлении конфигурации аддуктов неустойчивых 1,2,3-тризамещенных изоиндолов **24** и **28** с малеинимидами. При взаимодействии раствора **24b** с фенилмалеинимидом при комнатной температуре получили смесь двух производных нафталина **123a** (10%) и **123b** (54%).<sup>23</sup> А изоиндолы типа **28** с малеинимидами, как пока-

зано в работе<sup>27</sup>, с низкими выходами (не более 25%) образуют *эндо*-аддукты типа **124**.

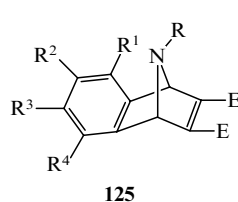
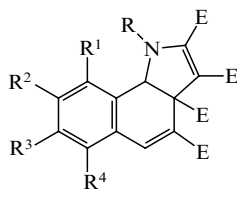
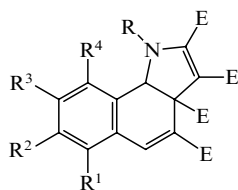
**123a–b**

R = H (a), SiMe<sub>3</sub> (b)

**124**

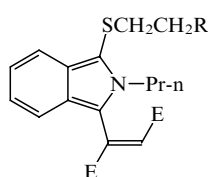
### б. Взаимодействие изоиндолов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты

Присоединяя диметилловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (DMAC), изоиндолы типа **115** легко и с высоким выходом образуют на первом этапе аддукты **125** состава 1 : 1, которые затем (в присутствии избытка DMAC) могут быть превращены в аддукты **126** (**127**) состава 1 : 2. Склонность к образованию **127**, по-видимому, определяется объемом заместителя R. Так, например, 2-*трет*-бутилдибенз[*e,g*]изоиндол **6a** аддукта типа **126** не образует вовсе, тогда как для его бензильного аналога **6b** в сходных условиях такой ход реакции является основным (выход **126** составляет 68%), а 7-азабензонорборнадиеновое производное **125** образуется лишь побочно (выход 23%).<sup>6</sup>

**125****126****127**

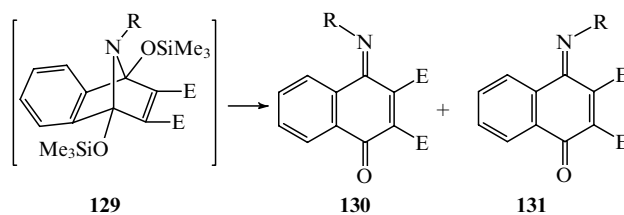
E = COOMe

Продукты типа **125** дают 2-*трет*-бутил-5-нитроизоиндол,<sup>7</sup> 2-*трет*-бутилбензо[*f*]изоиндол<sup>8</sup>, изоиндолы **74**, **75**<sup>120</sup> и **77**.<sup>35</sup> Разделяемая смесь сложных трехмерных молекул с *син*- и *анти*-конфигурациями образуется по терминальным пиррольным кольцам изоиндола **74** при его взаимодействии с DMAC.<sup>35</sup> Изомерные соединения **126** и **127** выделены при обработке избытком DMAC соответствующего аддукта типа **125** из 2-метил-5-азаизоиндола.<sup>120</sup>

**128a, b**

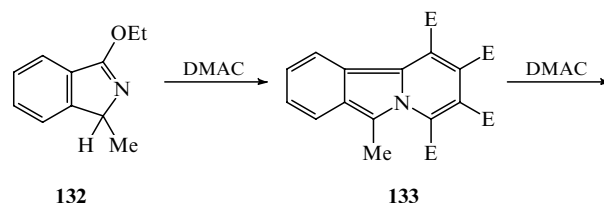
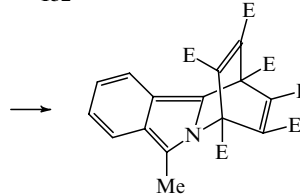
**128a:** R = H, 51%

**128b:** R = OH, 33%

**129****130****131**

E = COOMe

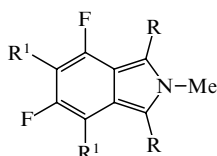
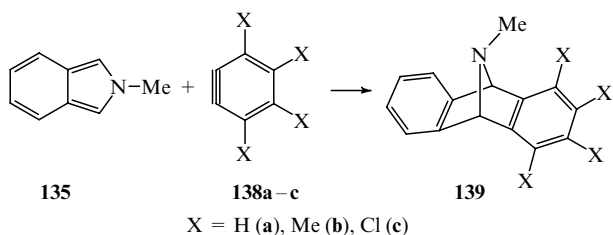
Производное 2H-6,7-диазабензо[*f*]изоиндола (7-метил-1,4-дифенил-7H-пирроло[3,4-*g*]фталазин) реагирует аналогично, образуя сначала аддукт типа **125**, а затем — **126**.<sup>74</sup> Интересно взаимодействуют с DMAC изоиндолы **40a,b**, которые образуют продукты присоединения **128a,b**, сохраняя 10π-электронную систему.<sup>39</sup> Изоиндолы **24b,c**, взаимодействуя с DMAC, образуют *син*- и *анти*-изомерные имины **130** и **131** через промежуточные аддукты типа **129**.<sup>25, 26</sup> Изоиндол **132** с DMAC сначала образует аддукт 1 : 2 (**133**), а при наличии избытка реагента — аддукт 1 : 3 (**134**).<sup>29</sup> Изоиндол **24a** в противоположность **24b,c** с DMAC дает с 53%-ным выходом диметилловый эфир (2-метил-3-триметилсилилокси-1,3-дигидроизоиндол-1-он-3-ил)фумаровой кислоты.<sup>26</sup>

**132****133****134**

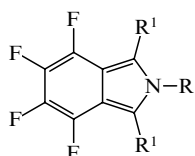
E = COOMe

### в. Присоединение дегидробензолов

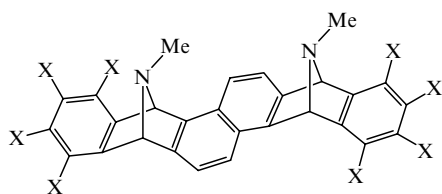
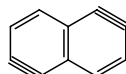
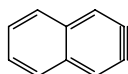
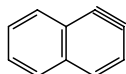
В последнее время исследование присоединения дегидробензолов и дегидронафталинов к изоиндолам приобрело особый смысл в виду обнаружения эффективных реагентов для дезаминирования образующихся в результате этой реакции производных 7-азабензонорборнадиена.<sup>125</sup> Такое дезаминирование служит удобным способом получения труднодоступных ангулярно и линейно аннелированных полициклических углеводородов, содержащих различные заместители.<sup>78, 126–128</sup> Изоиндолы **6a,b** и **135** легко и с высоким выходом реагируют с аринами **138b,c** соответственно, образуя продукты присоединения состава 1 : 1 (см. 6, 125–128). В свою очередь, изоиндолы **7** и **8** дают такие же аддукты, но состава 1 : 2, причем иминные мостики в этих структурах находятся по отношению друг к другу в *анти*-конфигурации.<sup>10</sup> Изоиндолы **137a,b**, взаимодействуя с аринами **138**, образуют аддукты состава 1 : 1, но во всех случаях 7-метил-7-азадибензонорборнадиены получаются с существенно меньшими выходами, чем *N*-бензильные производные.<sup>129</sup> Сложные полициклические системы образуются при взаимодействии с изоиндолами **135, 136a–c** и **137a,b** нафтинов **140, 141** и 1,5-, 2,6-нафтодинов (**142**). Последние два нафтодина образуют с изоиндолами **135** и **137a** с умеренными выходами аддукты **143a,b** и **144** состава 2 : 1 с *анти*-конфигурацией иминных мостиков.<sup>127, 128</sup>



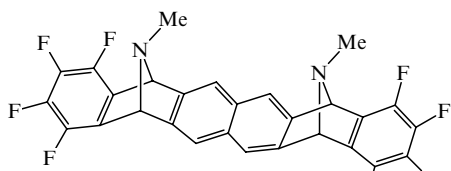
**136a:**  $R = H, R^1 = Cl$   
**136b:**  $R = Me, R^1 = Cl$   
**136c:**  $R = H, R^1 = H$



**137a:**  $R = Me, R^1 = H$   
**137b:**  $R = Bn, R^1 = H$   
**137c:**  $R = Me, R^1 = Me$

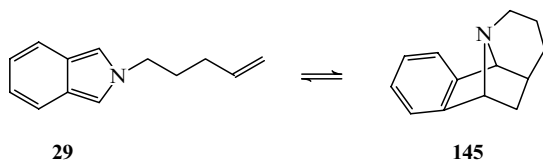


$X = H \text{ (a)}, F \text{ (b)}$



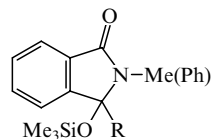
#### г. Присоединение других непредельных соединений

Описано внутримолекулярное присоединение двойной связи к диеновой изоиндольной системе:<sup>28</sup> *N*-(4-пентенил)изоиндол **29** при нагревании в течение 8 ч (150°C) частично образует аддукт **145**. Судя по данным спектра ПМР, соотношение открытой и циклической форм, которое можно достичь при этой температуре, равно 1 : 1, тогда как после нагревания до 200°C равновесие смещается в сторону открытой формы **29**. А при медленном фракционировании неочищенного изоиндола **29** при пониженном давлении с выходом 80% удается получить чистый аддукт **145**.



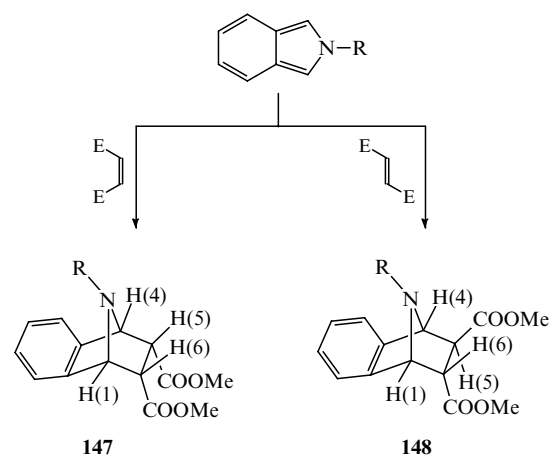
Интересно, что подобная циклизация не наблюдается для *N*-(5-гексенил)изоиндола.<sup>28</sup> 1,3-Ди(триметилсилиокси)замещенные изоиндолы **24a,b** взаимодействуют с метилакрилатом,<sup>26</sup> метилвинилкетон<sup>26</sup> 1,2-дibenзоилэтиленом<sup>23</sup> и

диметилмалеинатом,<sup>26</sup> образуя исключительно лактамы **146a-e**. В случае применения дибензоилэтилена изоиндол **24a** дает с 27%-ным выходом **146b** и следы **146a**, а изоиндол **24b** — наоборот, 51% **146a** и следы **146b**.<sup>23</sup>



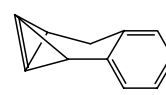
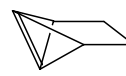
**146a:**  $R = C(Bz)CH=C(Ph)OSiMe_3$   
**146b:**  $R = CH(Bz)CH_2Bz$   
**146c:**  $R = CH_2CH_2COOMe$   
**146d:**  $R = CH(COOMe)CH_2COOMe$   
**146e:**  $R = CH_2CH_2Ac$

*N*-Метил- и *N*-арилизоиндолы легко присоединяют диметил-овые эфиры малеиновой и фумаровой кислот, образуя диастереоизомерные аддукты Дильса–Альдера **147** и **148**. В работе<sup>130</sup> отмечается высокая конфигурационная стабильность *эндо*-аддуктов **147**.



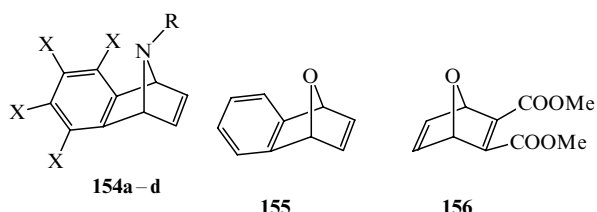
$E = COOMe$

В серии работ немецких авторов<sup>131-135</sup> описан синтез структур, получаемых из 2-метил-,<sup>132</sup> 1,2-диметил-<sup>131, 132</sup> и 1,2,3-триметил-2Н-изоиндолов<sup>131-135</sup> и алкенов **149–153**. Причем в случае алкенов **151–153** теоретически можно ожидать появления стереоизомеров, хотя реально они идентифицированы лишь в случае аддуктов из **151**<sup>135</sup> и **153**.<sup>131, 134</sup>



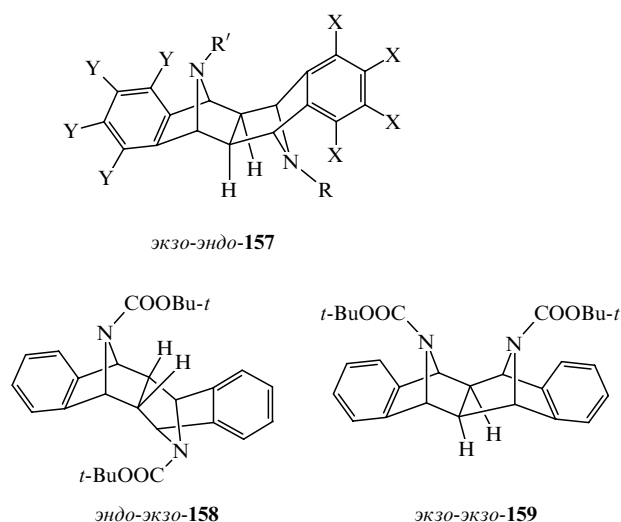
Длительное кипячение *N*-бензил-4,5,6,7-тетрафторизоиндола и изоиндолов **135**, **137a** с 7-*R*-7-азабензонорборнадие-нами **154a-d** в атмосфере азота дает с выходами от 6 до 61% аддукты 1:1 присоединения **157** с *экзо-эндо*-сочленением циклических систем.<sup>134</sup> В работе<sup>79</sup> при помощи реакции циклоприсоединения к изоиндолу **85** синтезированы не менее красивые структуры.



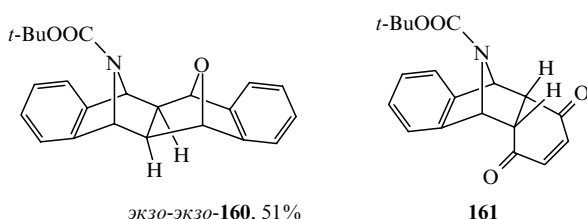


- 154a:** X = F, R = Me  
**154b:** X = F, R = Bn  
**154c:** X = Cl, R = Me  
**154d:** X = H, R = COOMe

Например, показано, что присоединение замещенного 7-азабензонорборнадиена дает смесь диастереомерных аддуктов **158** и **159** с соотношением 2.3:1 (см.<sup>79</sup>). В то же время присоединение алкена **155** проходит с преимущественным образованием *экзо-экзо*-аддукта **160**. Также исключительно *экзо-экзо*-диастереомер с выходом 74% образуется при взаимодействии с алкеном **156**.



При взаимодействии 1,4-бензохинона с изоиндолом **85** получается с выходом 62% *эндо*-аддукт **161** (1:1).<sup>79</sup>



## 2. Электрофильная атака изоиндолов

### а. Протонирование

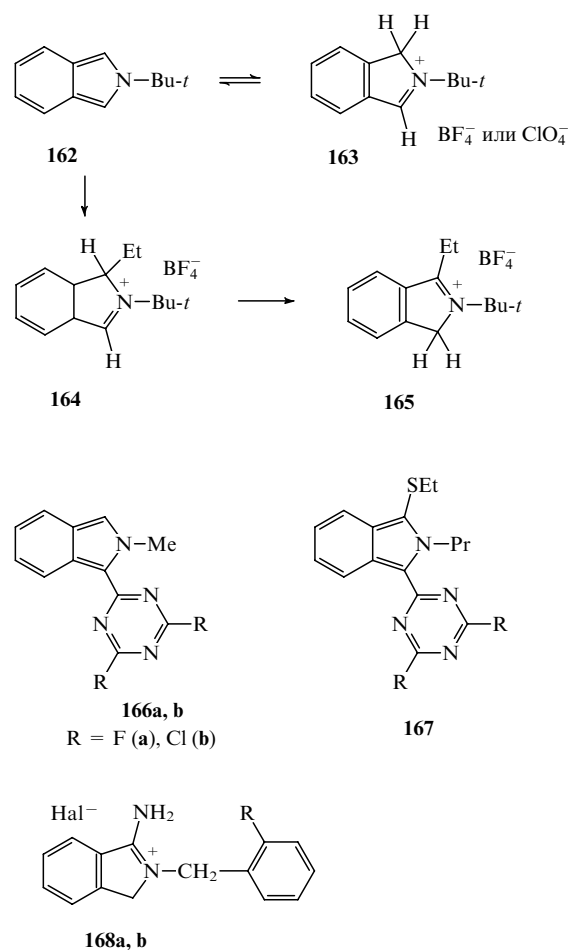
Сведения об основности изоиндолов весьма ограничены. Исследование основности<sup>36</sup> 2-R-изоиндолов **4** путем потенциометрического титрования в среде нитрометана показало, что *N*-арилизоиндолы на 5–6 порядков слабее как основания, чем *N*-метилизоиндол ( $\Delta pK_a^\dagger$  последнего 1.2). (Для сравнения: в нитрометане  $\Delta pK_a$  пиридина + 5.69, пиперидина — 0.6).

$\dagger \Delta pK_a$  — разность величин  $pK_a$  стандарта (дифенилгуанидина) и данного вещества

Для ряда *N*-(4-R-фенил)изоиндолов (R = H, Me, OMe, Br) значения  $\Delta pK_a$  линейно зависят от констант Гаммета ( $\sigma_p$ ).<sup>136</sup> Потеря протона солями изоиндолия **33**, **36**, **56**, **163** и присоединение его к изоиндолам — обратимые процессы, которые четко фиксируются на спектрах УФ и ПМР. Так, протонирование изоиндолов влечет за собой потерю длинноволнового поглощения (полоса С, см.<sup>1</sup>) в электронном спектре и увеличение интенсивности полосы В. В ряде случаев с высоким выходом удается получить в кристаллическом состоянии соли изоиндолия из изоиндолов: например, для изоиндолов **5**,<sup>8</sup> **162**,<sup>11, 137</sup> 2-*трет*-бутил-5-нитроизоиндола,<sup>7</sup> 1-алкилтио-2-арил-3-трифторацетилизиндола.<sup>138</sup>

### б. Алкилирование

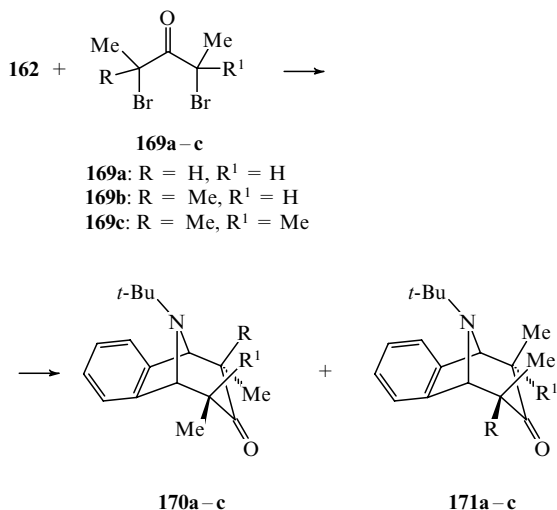
Алкилирование неспособных к таутомерным превращениям 2-R-изоиндолов происходит по атому углерода С(1), образуя через соединения **163–165** изоиндолы типа **166–168**. Так, обработка 2-метилизоиндола **135** 4,6-дифтор-2-хлор-<sup>139</sup> или 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазидами<sup>140</sup> с умеренными выходами дает С(1)-алкилированные изоиндолы **166a,b**. Те же реагенты с изоиндолом **40a** образуют тризамещенные изоиндолы **167**.<sup>141</sup>



Алкилирование изоиндола **162** реактивом Меервейна с высоким выходом ведет первоначально к соли **164**, которая изомеризуется в более устойчивый катион **165**.<sup>11, 137</sup> Показано, что при алкилировании **162** с помощью иодистого метила в хлористом метиле образуются с выходом 19% соли типа **165**.<sup>11</sup>

Как восстановительное алкилирование, вероятно, можно рассматривать взаимодействие изоиндола **162** с 2,4-дибром-3-пентанолами **169a–c** в системе MeCN — Cu — NaI (способ А)

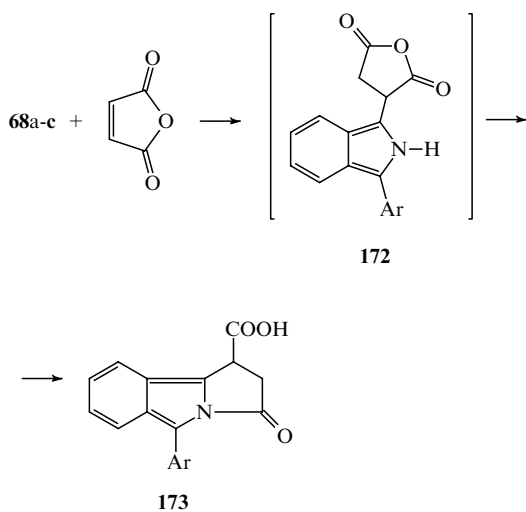
или диоксан – Zn – CuCl – ультразвук (способ В).<sup>142</sup> При этом с выходами 50–60% образуются диастереоизомерные структуры **170** и **171**, напоминающие тропанон (**170a** : **171a** = 2.4 : 1; **170b** : **171b** = 2.2 : 1). Использование кетонов **169a,b** предполагает применение способа А, а **169c** — метода В.<sup>142</sup> В работах<sup>143, 144</sup> показано, что алкилирование аминоизоиндола **65a** бензилхлоридами проходит исключительно по эндоциклическому атому азота с образованием солей аминоизоиндоля типа **158a,b**. Аналогично протекает алкилирование **65a**  $\alpha$ -галогенкетонами.<sup>143</sup>



#### в. Другие реакции электрофильного присоединения

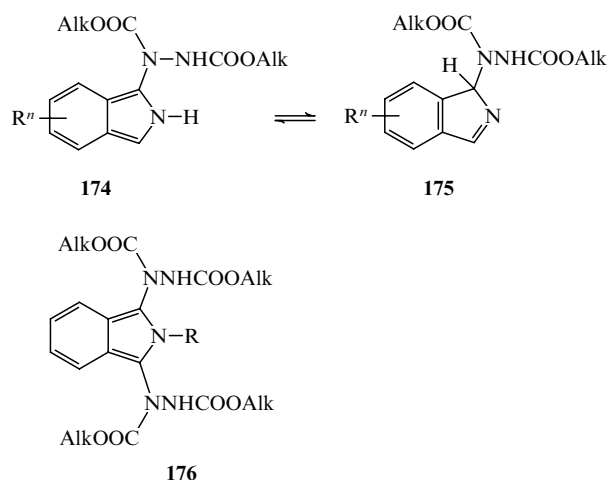
Малеиновый ангидрид реагирует в эфире с незамещенными по атому азота изоиндолами **68a–c**.

Первоначально образующийся по типу реакции Михаэля промежуточный интермедиат **172** претерпевает рециклизацию с образованием производных пирроло[2,1-*a*]изоиндолов **173**.<sup>71</sup> Близкий к описанному выше процесс происходит при взаимодействии изоиндолов **4** (R = Et), **5** и **162** с эфирами азодикарбоновой кислоты.<sup>7, 8, 145</sup> Реакция Дильса–Альдера здесь не наблюдается, а происходит присоединение по Михаэлю с сохранением изоиндольной структуры.

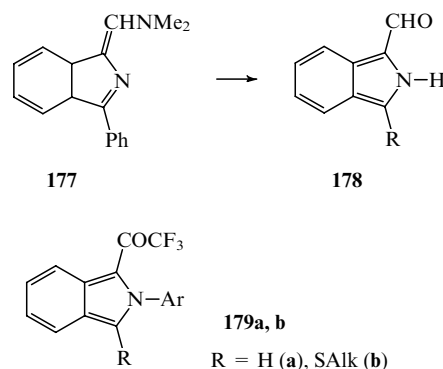


Присоединившийся остаток диэфира гидразин-1,2-дикарбоновой кислоты активирует изоиндольную структуру **174**, и, как правило, реакция идет дальше, что приводит исключительно к аддукту **176** состава 2 : 1. Аддукты состава 1 : 1 были выделены лишь для 2-*трет*-бутил-5-нитроизоиндола, электронная система которого несколько дезактивирована при-

сутствием нитрогруппы.<sup>7</sup> В случае же изоиндолов **4** (R = Et, *t*-Bu) и **5** образуются исключительно соединения типа **176**.<sup>8, 145</sup> Интересные результаты получены при изучении взаимодействия эфиров азодикарбоновой кислоты с NH-изоиндолами **13** (R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H и R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me),<sup>145</sup> **15** и **16**.<sup>13</sup> В первых трех случаях образуются с выходами 70, 59 и 45% соответственно исключительно аддукты 1 : 1 (**174**), демонстрирующие прототропию (например, в растворителях различной полярности наблюдается различное содержание изоиндольной **174** и изоиндолининовой **175** структур). В то же время изоиндол **16** в этих условиях с 38%-ным выходом дает аддукт 2 : 1, который находится преимущественно в изоиндолининовой форме.<sup>13</sup> Появление изоиндолининового таутомера объясняется внутримолекулярной водородной связью между атомом азота в цикле и NH-группой бокового гидразинового остатка.

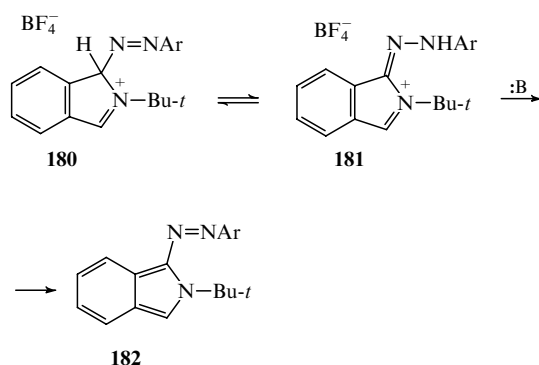


Электрофильное замещение в ряду изоиндола представлено опытами по формилированию<sup>105</sup> и трифторацетилированию.<sup>138</sup> Попытки введения изоиндола **68a** в реакцию Манниха, нитрозирования и нитрования оказались безуспешными.<sup>19</sup> 1-Фенилизоиндол **68a** реагирует с реагентом Вильсмейера и с 68%-ным выходом образует 1-(*N,N*-диметиламинометилиден)-3-фенилизоиндолинин **177**, который при щелочном гидролизе с выходом 48% дает 1-формил-3-фенилизоиндол **178**.<sup>105</sup> *N*-Толилизиндола и 1-алкилтио-2-арилизоиндола **37** в пиридине взаимодействуют с трифторуксусным ангидридом, образуя трифторацетилпроизводные **179a,b**.<sup>138</sup>



Изоиндола легко вступают в реакцию азосочетания в водно-спиртовом<sup>19</sup> или ацетоновом<sup>6, 9, 10, 137</sup> растворах исключительно по пиррольной части бицикла. Причем в последнем случае можно наблюдать образование солеобразных промежуточных продуктов присоединения типа **180** и **181**, которые

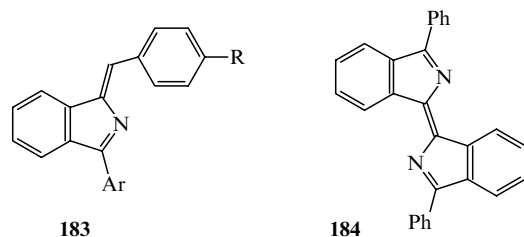
после обработки основаниями превращаются в азокрасители типа **182**.



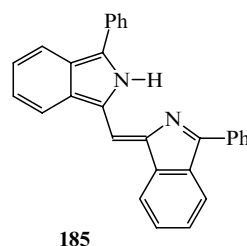
Особо широко эта реакция исследовалась на примере изоиндола **162**, с которым проводилось сочетание шести солей арилдиазония.<sup>11, 137</sup> С изоиндолами **6a, b**,<sup>6</sup> **8**,<sup>10</sup> **9** и **10**<sup>9</sup> проводилось сочетание лишь тетрафторбората *n*-нитрофенилдиазония, и были получены как азокрасители типа **182**, так и промежуточные соли. Выходы азокрасителей при отсутствии пространственных затруднений в исходных изоиндолах, как правило, близки к количественным. Интересное превращение наблюдали с изоиндолом **182** (Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) при обработке тетрафторборатом *n*-нитрофенилдиазония: с выходом 39% была получена соль **180** (Ar = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), т.е. происходило вытеснение фенилазогруппы с атомом хлора и замена ее на *n*-нитрофенилазогруппу.<sup>11</sup> В работе<sup>19</sup> описано сочетание по классической методике незамещенного у атома азота изоиндола **68a** с хлоридом *n*-толилдиазония: соответствующий азокраситель выделен с выходом 63% и имеет  $\lambda_{\text{max}} = 467$  нм.

### 3. Конденсации с альдегидами и их производными

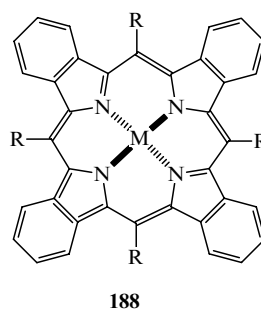
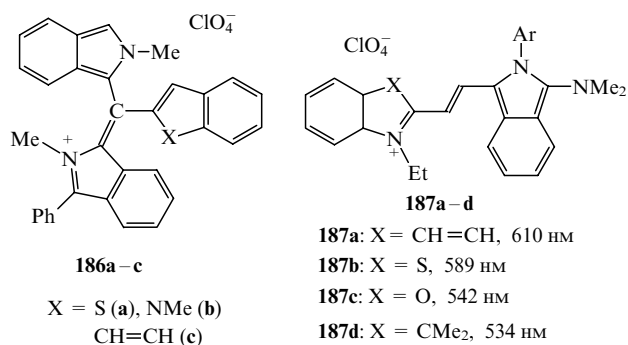
При взаимодействии изоиндолов **68b, c** с бензальдегидом и анисовым альдегидом в присутствии щелочи с выходами 13–30% получены изоиндолины типа **183**.<sup>71</sup> В этих условиях изоиндол **68a** дает лишь небольшие количества димера **184** желтого цвета,<sup>66</sup> который можно также получить с выходом 53% при обработке изоиндола **68a** азотистой кислотой<sup>19</sup> или простым кипячением в бензоле.<sup>71</sup> Последняя операция в приложении к изоиндолам **68b, c** позволяет выделить соответствующие димеры с выходами, не превышающими 15%. В реакции Манниха с изоиндолом **68a** образуется димер **184** с выходом 25%, наряду с голубым пигментом **185** (20%).<sup>19</sup> Этот же голубой пигмент выделяют в результате конденсации **68a** с параформом в щелочной среде (выход 15%) или с выходами 63 и 44% при конденсации в кислой среде **68a** с изоиндолом **178** или изоиндолином **177** соответственно.<sup>19</sup>



Конденсация бензальдегида и ряда гетероциклических альдегидов с 2-метил-1-фенилизиндолом привела к серии окрашенных перхлоратов бис-(2-метил-1-фенилизиндол-3-ил)(тет)арилметанов **186**, которые детально исследовались теоретически и спектрально.<sup>146</sup> В работе<sup>106</sup> описаны методы



синтеза и изучена устойчивость диметинцианиновых и мероцианиновых красителей **187**, полученных из 1-диметиламино-2-арилизоиндолов. Для мероцианинов такого типа характерна положительная сольватохромия. Родоначальный изоиндол **14** и его 4,5,6,7-тетрафтораналог вступают в конденсацию с формальдегидом и бензальдегидом с образованием тетрабензопорфиринов **188**.<sup>147</sup> Оказалось, что важнейшим фактором образования таких систем является участие иона металла, так как в отсутствие последнего выходы **188** существенно ниже. Тип комплексообразователя также сильно влияет на выход: наилучшим является ион цинка. Замена последнего на ионы никеля или меди дает лишь следы соответствующего производного порфирина. Попытки ввести в эту реакцию пространственно затрудненный 2,4,6-триметилбензальдегид описаны в работе<sup>148</sup>. Более позднее исследование<sup>149</sup> подвергает сомнению чистоту выделенного цинкового комплекса *мезо*-тетрафенилтетрабензопорфирина **188**.

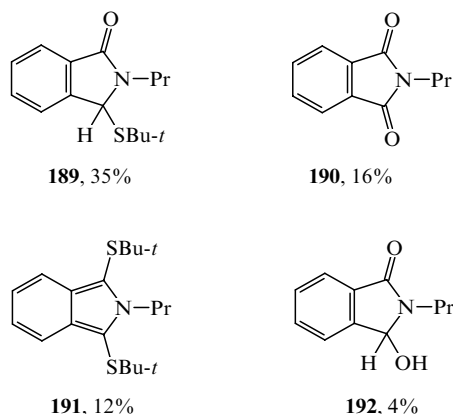


### 4. Другие реакции изоиндолов

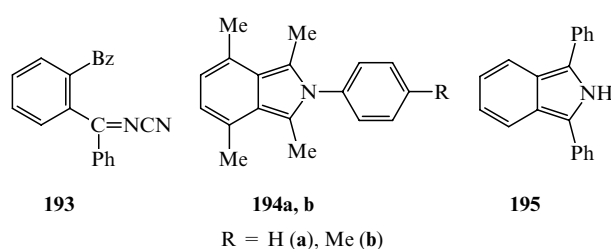
#### а. Окисление

Автоокисление изоиндола **40с**, как модельного соединения для целой серии флуоресцирующих изоиндолов, изучено в работе<sup>42</sup>. Установлено, что выдерживание раствора **40с** в водном ацетонитриле на воздухе за 24 ч приводит к смеси четырех соединений **189–192**.

Чистый нитрозилцианид, генерированный из его аддукта с антраценом, реагирует с 1,3-диенами, образуя новые циклоаддукты. Однако при взаимодействии с 1,3-дифенил-2-метилизоиндолом происходит разрыв связи C–N в послед-



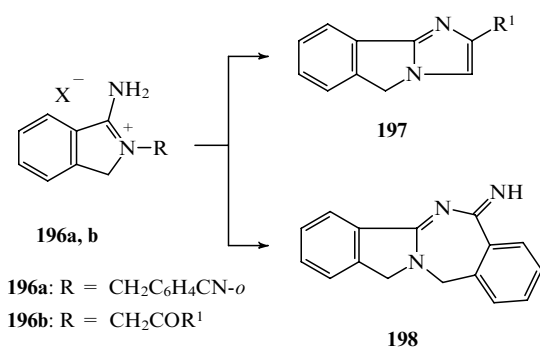
нем и с выходом 66% получается имин **193**.<sup>150</sup> С целью изучения возможности образования изоиндолных радикалов исследовано<sup>151</sup> электрохимическое окисление в безводном ацетонитриле изоиндолов **194a,b**. Показано, что природа заместителя при атоме азота N(2) практически не влияет на потенциал окисления, которое проходит в две стадии, причем на первой из них образуются относительно стабильные катион-радикалы. В плане исследования хемилюминесцентных реакций с флуоресцирующими органическими соединениями проводилось окисление изоиндола **195** с помощью 4,5-дихлорфталойлпероксида в диметилфталате.<sup>152</sup>



## 6. Гетероциклизация

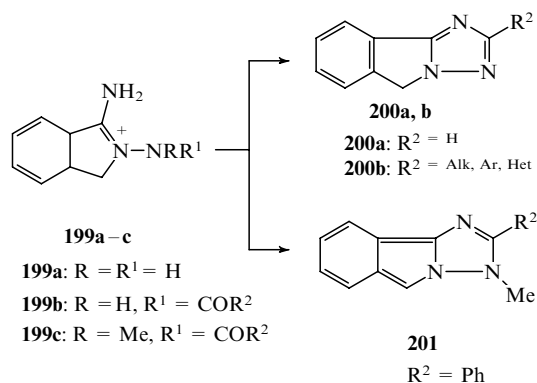
Кипячение четвертичной соли **196b** в водном растворе бромистоводородной кислоты ведет с высоким выходом к производным 5Н-имидазо[2,1-а]изоиндола **197**.<sup>153, 154</sup>

Еще более высокие выходы **197** наблюдаются при кипячении водных растворов солей типа **196b**.<sup>155</sup> С другой стороны, длительное нагревание четвертичной соли **196a** в присутствии этилата натрия ведет к достройке к изоиндолному фрагменту остатка диазепина и образованию производного 5-имино-5,13-дигидро-11Н-изоиндоло[2,1-а][2,4]бензодиазепина **198**.<sup>144</sup>

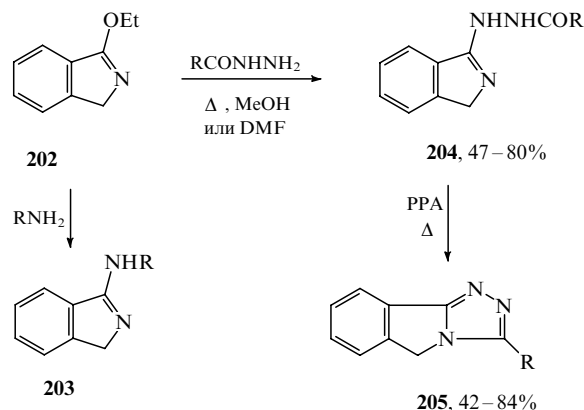


Производные 5Н-1,2,4-триазоло[5,1-а]изоиндола **200a** образуются с выходом 32% при кипячении соли **199a** с избытком ортомуравьиного эфира.<sup>65</sup> Кипячение солей **199b** с хлорокси-

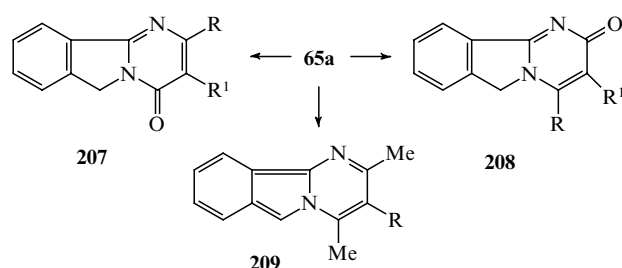
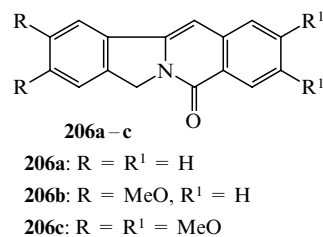
дом фосфора дает возможность получить триазолоизоиндолы **200b**, R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (17%) и R = Ph (97%).<sup>57, 58, 156</sup> 3-Метил-2-фенил-3Н-1,2,4-триазолоизоиндол (**201**) в виде перхлората был синтезирован при циклизации изоиндолиевой соли **199c**.<sup>64</sup>



1-Этоксиизоиндол **202** в процессе нуклеофильного замещения этоксигруппы относительно легко образует с первичными аминами производные aminoisoindola **203**,<sup>69</sup> а с гидразидами карбоновых кислот — соединения типа **204**.<sup>156</sup> Последние в полифосфорной кислоте (ППА) с хорошими выходами циклизуются в производные 5Н-1,2,4-триазоло[3,4-а]изоиндола (**205**).<sup>156</sup>



Гомофталевые ангидриды при нагревании с этоксиизоиндолом **202** и его 5,6-диметоксипроизводным в хлорбензоле с хорошими выходами (75%) образуют изоиндоло[2,1-*b*]изохинолин-5(7Н)-оны **206a-c**.<sup>34</sup>



В работе<sup>157</sup> показано, что конденсация аминокизоиндола **65a** с ацетоуксусным и бензоилуксусным эфирами приводит к производным 6Н-пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-она **207**. Дальнейшие эксперименты также подтвердили возможность выделения из реакционной смеси не только 6Н-пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-онов **207**, но и изомеров **208**.<sup>158, 159</sup> В работах<sup>160–162</sup> были сформулированы критерии отличия изомерных систем **207** и **208** и проанализированы условия их целенаправленного образования. Описана также, конденсация перхлората **65a** с ацетилацетоном и метилацетилацетоном, приводящая с высоким выходом к пиримидо[2,1-*a*]изоиндолам **209**.<sup>163</sup>

## V. Применение изоиндолов

Одно из наиболее важных применений производных изоиндолов состоит в их использовании как флуоресцентных меток. С помощью изоиндолов можно метить концевые аминокислоты в различных биологических объектах. Аминокислоты включают в систему 1-алкилтио-2Н-изоиндола, обрабатывая их *o*-фталевым диальдегидом и алкантиолами. Этому вопросу посвящена обширная литература, которая недавно обобщена в обзоре<sup>45</sup>. Сравнительно новым направлением использования изоиндольных флуоресцентных меток является фиксация с помощью таких соединений как **166** и **167** гидроксильных групп стероидов (17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -эстрадиолов, кортизона, эстрогена и др.). Чувствительность метода — порядка 3 пмоль в образце объемом 10 мкл (см.<sup>139, 140</sup>). Показано, что использование изоиндольных меток из **167** на порядок более эффективно, чем из **166**.<sup>141</sup> Другими авторами для фиксации тех же объектов предлагается ацилазид, полученный из производного изоиндола **46d**.<sup>56</sup> Флуоресцирующие изоиндолы, ковалентно связанные со спектрином, были применены для изучения взаимодействия последнего с фосфолипидами эритроцитов свиней.<sup>164</sup> 5-Фтор-2-(1Н-имидазол-2-ил)-2Н-изоиндол, наряду с другими производными гуанидина, исследовали с целью лечения и профилактики инсулин-независимой полноты.<sup>165</sup> Производные соединений **200**<sup>153, 166</sup> и **197**<sup>154</sup> показали высокую контрацептивную активность, а препарат **203** с R = 3,4-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OMe)<sub>2</sub> — локального анестетика, более чем в два раза выше по сравнению с прокаинамом.<sup>69</sup> Предложено использовать 1Н-изоиндолы как лиганды в пентакарбонилхромовых комплексах.<sup>167</sup> Исследовалась электропроводность полимерных пленок, полученных из изоиндолов и их производных.<sup>168</sup> Изоиндолы также предлагались как стабилизаторы и добавки, влияющие на яркость слоя луженых стальных электроплат.<sup>169</sup>

## Литература

1. Ф.С.Бабичев, В.А.Ковтуненко, А.К.Тылтин. *Успехи химии*, **50**, 2073 (1981)
2. R.Bonnett, S.A.North. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **29**, 341 (1981)
3. Ф.С.Бабичев, В.А.Ковтуненко. *Химия изоиндола*. Наукова думка, Киев, 1983
4. R.P.Kreher, U.Feldhoff, J.Seubert, D.Schmitt. *Chem.-Ztg.*, **111**, 155 (1987)
5. R.P.Kreher, J.Seubert, D.Schmitt, G.Use, N.Kohl. *Chem.-Ztg.*, **112**, 85 (1988)
6. R.P.Kreher, T.Hildebrand. *Chem. Ber.*, **121**, 81 (1988)
7. G.Use, R.Kreher. *Chem.-Ztg.*, **106**, 143 (1982)
8. R.Kreher, G.Use. *Heterocycles*, **19**, 637 (1982)
9. R.P.Kreher, N.Kohl. *Chem.-Ztg.*, **110**, 299 (1986)
10. R.P.Kreher, T.Hildebrand. *Angew. Chem.*, **99**, 1325 (1987)
11. R.P.Kreher, G.Use. *Angew. Chem.*, **122**, 337 (1989)
12. R.P.Kreher, G.Sewarte-Ross, G.Vogt. *Chem. Ber.*, **123**, 1719 (1990)
13. R.Kreher, K.-J.Herd. *Chem.-Ztg.*, **106**, 305 (1982)
14. R.Kreher, N.Kohl, G.Use. *Angew. Chem.*, **94**, 634 (1982)
15. R.P.Kreher, J.Seubert, N.Kohl. *Chem.-Ztg.*, **111**, 349 (1987)
16. R.P.Kreher, G.Use. *Chem. Ber.*, **121**, 927 (1988)
17. R.P.Kreher, K.J.Herd. *Chem. Ber.*, **121**, 1827 (1988)
18. R.P.Kreher, N.Kohl. *Angew. Chem.*, **96**, 507 (1984)
19. R.Bonnett, S.A.North, R.F.Newton, D.I.Scopes. *Tetrahedron*, **39**, 1401 (1983)
20. R.Grigg, F.Heaney. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 198 (1989)
21. P.Sanna, F.Savelli, G.Cignarella. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 475 (1981)
22. G.A.Flynn. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 862 (1980)
23. T.Troll, G.W.Ollmann. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3497 (1981)
24. T.Troll, G.W.Ollmann. *Electrochim. Acta*, **29**, 467 (1984)
25. T.Troll, K.Schmid, I.Rasch. *Z. Naturforsch., B, Chem. Sci.*, **42**, 1027 (1987)
26. T.Inokuchi, H.Yamashita, T.Date, S.Torii. *Synth. Commun.*, **19**, 267 (1989)
27. R.P.Kreher, M.R.Konrad. *Chem.-Ztg.*, **110**, 363 (1986)
28. E.Ciganek. *J. Org. Chem.*, **45**, 1512 (1980)
29. H.Hennige, R.Kreher, J.Uhrig. *Synthesis*, 842 (1982)
30. H.Hennige, R.P.Kreher, M.Konrad, F.Jelitto. *Chem. Ber.*, **121**, 243 (1988)
31. R.P.Kreher, M.R.Konrad. *Chem.-Ztg.*, **112**, 335 (1988)
32. R.P.Kreher, H.Hennige, F.Jelitto, J.Preut. *Z. Naturforsch., B, Chem. Sci.*, **44**, 1132 (1989)
33. R.P.Kreher, U.Hennige, M.Konrad, J.Uhrig, A.Clemens. *Z. Naturforsch., B, Chem. Sci.*, **46**, 809 (1991)
34. V.Ognyanov, M.Khaimova, N.Mollov. *Monatsh. Chem.*, **113**, 993 (1982)
35. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Добренко, З.В.Войтенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1200 (1984)
36. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, М.Ю.Корнилов, А.К.Тылтин, А.В.Туров, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1629 (1987)
37. E.Trepman, R.Chen. *Arch. Biochem. Biophys.*, **204**, 524 (1980)
38. G.Liebezeit, R.Dawson. *J. High Resolut., Chromatogr. Commun.*, **4**, 354 (1981)
39. S.S.Simons, H.L.Ammon, R.Doherty, D.F.Johnson. *J. Org. Chem.*, **46**, 4739 (1981)
40. R.C.Simpson, J.E.Spriggle, H.Veening. *J. Chromatogr.*, **261**, 407 (1983)
41. J.F.Stobaugh, A.J.Repta, L.A.Sternson, K.W.Garren. *Anal. Chem.*, **135**, 495 (1983)
42. J.F.Stobaugh, A.J.Repta, L.A.Sternson. *J. Org. Chem.*, **49**, 4306 (1984)
43. G.Mellbin, B.E.F.Smith. *J. Chromatogr.*, **312**, 203 (1984)
44. L.A.Sternson, J.F.Stobaugh, A.J.Repta. *Anal. Biochem.*, **144**, 233 (1985)
45. M.C.Garcia Alvarez-Coque, H.M.J.Medina, C.R.M.Villanueva, F.C.Mongay. *Anal. Biochem.*, **178**, 1 (1989)
46. L.A.Allison, G.S.Mayer, R.E.Shoup. *Anal. Chem.*, **56**, 1089 (1984)
47. P.A.Metz, J.Gehas, J.E.Spriggle, H.Veening. *J. Chromatogr.*, **330**, 307 (1985)
48. J.F.Stobaugh, A.J.Repta, L.A.Sternson. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **4**, 341 (1986)
49. W.A.Jacobs, M.W.Leburg, T.J.Madai. *Anal. Biochem.*, **156**, 334 (1986)
50. T.J.Madai, W.A.Jacobs. *J. Org. Chem.*, **52**, 3464 (1987)
51. H.Nakamura, A.Matsumoto, Z.Tamura. *Anal. Lett.*, **15**, 1393 (1982)
52. A.Sidorowicz, K.Michalak, M.Bobrowska, W.Strek. In *Proc. Sci. Symp. Inorg. Biochem. Mol. Biophys.*, Wydawn. Univ. Wrocławskiego: Wrocław, Poland. 1985. P.224. *Chem. Abstr.*, **104**, 17257c (1986)
53. S.Nanya, T.Tange, T.Maekawa. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 449 (1985)
54. J.J.D'Amico, B.R.Stults, P.G.Ruminski, K.V.Wood. *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1283 (1983)
55. K.Takahashi, K.Suenobu, K.Ogura, H.Iida. *Chem. Lett.*, 1487 (1985)
56. K.Gamoh, H.Sawamoto, J.Iida. *Anal. Chim. Acta*, **228**, 307 (1990)
57. S.Nanya, H.Toyama, E.Maekawa. *Nippon Kagaku Kaishi*, 706 (1982)
58. S.Nanya, Y.Suzuki, E.Maekawa. *Nagoya Kogyo Daigaku Gakuho* 1982 (Pub.1983), **34**, 157; *Chem. Abstr.*, **102**, 26346s (1985)
59. S.Nanya, T.Fujii, Y.Butsugan. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1407 (1990)

60. В.А.Ковтуненко, О.Т.Фальковская, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **50**, 530 (1984)
61. В.А.Ковтуненко, О.Т.Фальковская, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Вестн. КГУ, Химия*, (26), 21 (1985)
62. А.с.771105 СССР; *Chem. Abstr.*, **94**, 156976z (1981)
63. Ф.С.Бабичев, Ю.Л.Брикс, Н.Н.Романов. *Укр. хим. журн.*, **47**, 735 (1981)
64. Ф.С.Бабичев, Ю.Л.Брикс, Н.Н.Романов. *Укр. хим. журн.*, **47**, 291 (1981)
65. Ф.С.Бабичев, Ю.Л.Брикс, Н.Н.Романов. *Укр. хим. журн.*, **51**, 94 (1985)
66. В.А.Ковтуненко. Дис.д-ра хим. наук, Киевский государственный университет, Киев, 1988
67. В.А.Ковтуненко, О.Т.Фальковская, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **50**, 1198 (1984)
68. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, В.М.Кисель, О.О.Сергеева. *Укр. хим. журн.*, (в печати)
69. H.J.May, R.Kretzschmar, W.Neumann, J.Gries. *Arzneim.-Forsch.*, **30**, 1487 (1980)
70. А.с.1166476 СССР; *Бюл. изобрет.*, **46**, 68 (1983)
71. G.E.M.Moussa, M.N.Basyouni, M.E.Shabah M.E., A.F.El-Kafrawy, N.K.Al Alaasar. *Rev. Roum. Chim.*, **27**, 549 (1982)
72. S.Mataka, K.Takahashi, Y.Tsuda, M.Tashiro. *Synthesis*, 157 (1982)
73. A.R.Katritzky, F.J.Luxem, R.Murugan, J.V.Greenhill, M.Siskin. *Energy Fuels*, **6**, 450 (1992)
74. J.Duflos, G.Queguiner. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 49 (1984)
75. R.P.Kreher, J.Pfister. *Angew. Chem.*, **96**, 906 (1984)
76. R.P.Kreher, J.Pfister. *Chem-Ztg.*, **108**, 275 (1984)
77. F.Acar, S.S.Badesha, W.Flitsch, R.Gpzogul, S.Inel, R.A.Jones, C.Ogretir, D.C.Rustidge. *Chim. Acta Turc.*, **9**, 225 (1981)
78. G.W.Gribble, C.S.Le Houllier, M.P.Sibi, R.W.Allen. *J. Org. Chem.*, **50**, 1611 (1985)
79. T.Sasaki, T.Manabe, S.Nishida. *J. Org. Chem.*, **45**, 476 (1980)
80. H.Sawanishi, T.Tsuchiya. *Heterocycles*, **22**, 2725 (1984)
81. H.Sawanishi, H.Sashida, T.Tsuchiya. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4564 (1985)
82. N.Bozhkova, H.Heimgarther. *Helv. Chim. Acta*, **72**, 825 (1989)
83. K.Wojciechowski. *Liebigs Ann. Chem.*, 831 (1991)
84. R.W.Hoffmann, W.Barth. *Chem. Ber.*, **118**, 634 (1985)
85. A.Padwa, R.J.Rosenthal, W.Dent, P.Filho, N.J.Turro, D.A.Hrovat, J.R.Gould. *J. Org. Chem.*, **49**, 3174 (1984)
86. K.Ruehlmann, H.Schilling, H.Frey, H.Paul. *J. Organomet. Chem.*, **290**, 277 (1985)
87. R.D.O'Sullivan, A.W.Parkins. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1165 (1984)
88. G.Simig. *Synlett.*, 425 (1990)
89. P.Baeuerle, G.Goetz, P.Emerle, H.Port. *Adv. Mater.*, **4**, 564 (1992)
90. A.Mehlhorn, J.Fabian. *Croat. Chem. Acta*, **54**, 427 (1981)
91. V.P.Tewari, A.K.Srivastava. *Indian J. Chem., Sect. A*, **26**, 449 (1987)
92. J.Kruszewski. *Pure Appl. Chem.*, **52**, 1525, (1980)
93. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, В.Л.Шептун, А.К.Тылтин, А.И.Чернега, Ю.Т.Стручков, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1497 (1984)
94. E.Orti, J.L.Bredas. *J. Chem. Phys.*, **89**, 1009 (1988)
95. A.Juric, A.Sabljić, N.Trinajstić. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 273 (1984)
96. Yang Pipeng, Duan Wengui. *Yougi Huaxue*, **11**, 620 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 173452r (1992)
97. C.W.Bird. *Tetrahedron*, **43**, 4725 (1987)
98. Zhongxiang Zhou, R.G.Parr. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7371, (1989)
99. M.de la Concepcion Foces-Foces, Cano F.Hernandez, R.M.Claramunt, D.Sanz, J.Catalan, F.Fabero, A.Fruchier, J.Elguero. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 237 (1990)
100. А.Ф.Пожарский. *Теоретические основы химии гетероциклов*. Химия, Москва, 1985
101. A.R.Katritzky, V.Feygelman, G.Masumarra, P.Barczynski, M.Szafran. *J. Prakt. Chem.*, **332**, 870 (1990)
102. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, В.Л.Шептун, Л.И.Савранский, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **51**, 293 (1985)
103. J.Waite, M.G.Papadopoulos. *J. Phys. Chem.*, **94**, 1775 (1990)
104. L.Stefaniak, J.D.Roberts, M.Witanowski, G.A.Webb. *Org. Magn. Reson.*, **22**, 215 (1984)
105. R.Bonnett, M.B.Hursthouse, S.A.North, J.Trotter. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 833 (1984)
106. В.А.Ковтуненко, А.К.Тылтин, А.В.Туров, Ф.С.Бабичев. *Журн. орг. химии*, **25**, 1080 (1989)
107. П.Б.Терентьев, В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, Т.Т.Кучеренко, В.И.Ищенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 923 (1991)
108. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, А.Н.Чернега, А.А.Еспенбетов, М.Ю.Антипин, А.К.Тылтин, Ю.Т.Стручков, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **50**, 988 (1984)
109. R.Bonnett, M.B.Hursthouse, S.F.North, J.Trotter. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 29 (1985)
110. H.Preut, N.Kohl, R.P.Kreher. *Acta Crystallogr. Sect. C, Cryst. Struct. Commun.*, **44**, 1321 (1988)
111. A.P.Laws, R.Taylor. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 591 (1987)
112. V.Capon, B.Ying. *Chin. J. Chem.*, **10**, 171 (1992)
113. Ф.С.Бабичев, В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, А.К.Тылтин. *Успехи химии*, **57**, 713 (1988)
114. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, Т.Т.Кучеренко, А.В.Туров, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 190 (1990)
115. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, Т.Т.Кучеренко. *Укр. хим. журн.*, **58**, 790 (1992)
116. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, А.К.Тылтин, А.В.Туров, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **49**, 1287 (1983)
117. R.P.Kreher, J.Seubert, D.Schmitt, G.Use, N.Kohl, T.Muleta. *Chem. Ber.*, **123**, 381 (1990)
118. R.P.Kreher, G.Sewarte-Ross, G.Vogt. *Chem. Ber.*, **125**, 183 (1992)
119. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, А.К.Тылтин, З.В.Войтенко, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **54**, 186 (1988)
120. J.Duflos, G.Queguiner. *J. Org. Chem.*, **46**, 1195 (1981)
121. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, А.К.Тылтин, М.Ю.Корнилов, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **54**, 1186 (1988)
122. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, З.В.Войтенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **55**, 64 (1989)
123. В.А.Ковтуненко, А.В.Туров, Т.Т.Кучеренко, А.К.Тылтин, З.В.Войтенко, М.Ю.Корнилов, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **57**, 71 (1991)
124. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, А.В.Туров, З.В.Войтенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **58**, 588 (1992)
125. J.W.Gribble, R.W.Allen, C.S.Le Houllier, J.T.Eaton, H.J.Easton, R.I.Slayton, M.P.Sibi. *J. Org. Chem.*, **46**, 1025 (1981)
126. C.S.Le Houllier, G.W.Gribble. *J. Org. Chem.*, **48**, 1682 (1983)
127. C.S.Le Houllier, G.W.Gribble. *J. Org. Chem.*, **48**, 2364 (1983)
128. G.W.Gribble, R.B.Perni, K.D.Onan. *J. Org. Chem.*, **50**, 2934 (1985)
129. J.W.Davies, M.L.Durrant, M.P.Walker, D.Bekacemi, J.R.Malpass. *Tetrahedron*, **48**, 861 (1992)
130. В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, А.К.Тылтин, А.В.Туров, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **56**, 955 (1990)
131. G.Szeimies. *Chimia*, **35**, 243 (1981)
132. H.G.Zoch, A.D.Schlueter, G.Szeimies. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3835 (1981)
133. O.Baumgaertel, J.Harnisch, G.Szeimes, M.van Meerssche, G.Germain, J.-P.Declercq. *Chem. Ber.*, **116**, 2205 (1983)
134. A.D.Schlueter, H.Harnisch, J.Harnisch, U.Szeimies-Seebach, G.Szeimies. *Chem. Ber.*, **118**, 3513 (1985)
135. J.Kennedoff, K.Polborn, G.Szeimies. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6117 (1990)
136. G.W.Gribble, C.S.Le Houllier. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 903 (1981)
137. R.Kreher, G.Use. *Angew. Chem.*, **92**, 309 (1980)
138. R.P.Kreher, H.Feldhoff, F.Jellito. *Z. Naturforsch., B, Chem. Sci.*, **43**, 1332 (1988)
139. H.Fugino, S.Goya. *Yakugaku Zasshi*, **109**, 195 (1989)
140. H.Fugino, S.Goya. *Yakugaku Zasshi*, **108**, 665 (1988)
141. H.Fugino, S.Goya. *Anal. Sci.*, **5**, 105 (1989)
142. A.M.El-Khawaga, H.Hoffmann, R.Martin. *Synlett.*, 519 (1990)
143. Ф.С.Бабичев, А.М.Демченко, А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко. *Укр. хим. журн.*, **50**, 623 (1984)
144. А.К.Тылтин, Н.А.Лысик, А.М.Демченко, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 705 (1985)
145. R.Kreher, D.Schmitt, K.-J.Herd. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3471 (1980)
146. R.Naef. *Dyes Pigm.*, **6**, 233 (1985)
147. D.E.Remy. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1451 (1983)
148. J.W.Cullen, D.E.Remy. *Report 1988, Natick-TR-881: Order NAD-A 198784; Chem. Abstr.*, **111**, 108038t (1989)

149. K.Ichimura, M.Sakuragi, H.Morii, M.Yasuike, M.Fukui, O.Ohno. *Inorg. Chim. Acta*, **176**, 31 (1990)
150. P.Horsewood, G.W.Kirby, R.P.Sharma, J.G.Sweeny. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1802 (1981)
151. P.Kubacek. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 1669 (1980)
152. R.Gundermann, M.Steinfatt, P.Witt, C.Paetz, K.L.Poeppel. *J. Chem. Res. (S)*, 195 (1980)
153. Пат. 2943286 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **93**, 186360r (1980)
154. E.Toja, A.Omodei-Sale, D.Favara, C.Cattaneo, L.Gallico, G.Galliani. *Arzneim.-Forsch.*, **33**, 1222 (1983)
155. В.А.Ковтуненко, А.М.Демченко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабищев. *Укр. хим. журн.*, **51**, 644 (1985)
156. Н.Н.Романов, В.П.Шмайлова, Ф.С.Бабищев. *Укр. хим. журн.*, **45**, 860 (1979)
157. Ф.С.Бабищев, А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1693 (1980)
158. Ф.С.Бабищев, А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров. *Укр. хим. журн.*, **48**, 641 (1982)
159. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Тылтин, А.В.Туров, Ф.С.Бабищев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1368 (1985)
160. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабищев. *Докл. АН СССР*, **294**, 375 (1987)
161. В.В.Ищенко, В.А.Ковтуненко, А.К.Тылтин, В.В.Трачевский, В.Вшечка, Ф.С.Бабищев. *Укр. хим. журн.*, **56**, 517 (1990)
162. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабищев. *Укр. хим. журн.*, **57**, 172 (1991)
163. Ф.С.Бабищев, А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко, З.В.Левицкая. *Укр. хим. журн.*, **47**, 627 (1981)
164. K.Michalak, M.Bobrowska, A.F.Sikorski. *Gen. Physiol. Biophys.*, **9**, 615 (1990)
165. PCT Int.Appl. WO 93 03,714 (1993); *Chem. Abstr.*, **118**, 261003s (1993)
166. L.J.Lerner. *J. Reprod. Fertil., Suppl.*, **39**, 251 (1989); *Chem. Abstr.*, **112**, 91810j (1990)
167. U.Feldhoff, F.-W.Grevelds, R.P.Kreher, K.Angermund, C.Krueger. *Chem. Ber.*, **119**, 1919 (1986)
168. Y.S.Lee, H.S.W.Hu, O.K.Kim. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **190**, 9 (1990)
169. Пат.63395 Япония; *Chem. Abstr.*, **103**, 95050y (1985)

## CHEMISTRY OF ISOINDOLES

**V.A.Kovtunenکو, Z.V.Voitenكو**

*Taras Shevchenكو Kiev University,*

*64, Ul. Vladimirkaya, 254017 Kiev, Ukraine, Fax: +7(044)225-1273*

New literature data on synthesis, structure and properties of the isoindoles are collected, systematised and summarised. The questions of aromaticity and reactivity of isoindoles are discussed.

Bibliography — 169 references.

*Received 28th July 1993*