

З. В. Войтенко, Т. В. Егорова, В. А. Ковтуненко

ТРИАЗОЛО- И ТЕТРАЗОЛОИЗОИНДОЛЫ

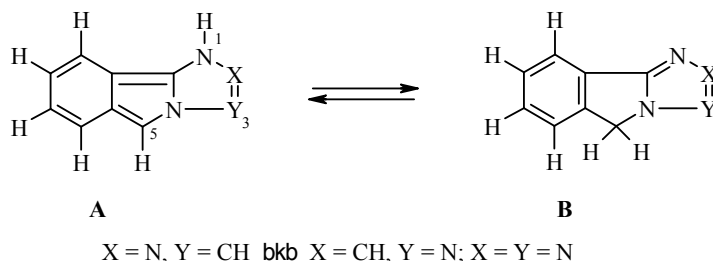
(ОБЗОР)

Суммированы сведения о методах синтеза и химических свойствах производных триазоло- и тетразолоизоиндолов. Приведены данные квантово-химических расчетов некоторых структур. Показаны возможности практического применения рассмотренных соединений.

Ключевые слова: тетразолоизоиндолы, триазолоизоиндолы, цианиновые красители, биологическая активность, методы синтеза, химические свойства, электронное строение.

Химия изоиндолов примерно в три раза "моложе" химии индолов [1], но, несмотря на это, простейшие изоиндолы изучены в настоящее время достаточно широко [2, 3]. Напротив, исследование конденсированных изоиндолов проводится не систематически: имеется множество статей, посвященных синтезу их производных, и патентов, в которых описаны их практически важные свойства, но до сих пор эти сведения не обобщены, за исключением достаточно кратких и давних (1961 г.) обзорных работ по некоторым системам [4]. В настоящем обзоре рассмотрены данные о методах синтеза, химических превращениях, а также биологической активности и других практически важных свойствах производных триазоло- и тетразолоизоиндолов, опубликованные до сентября 2001 г.

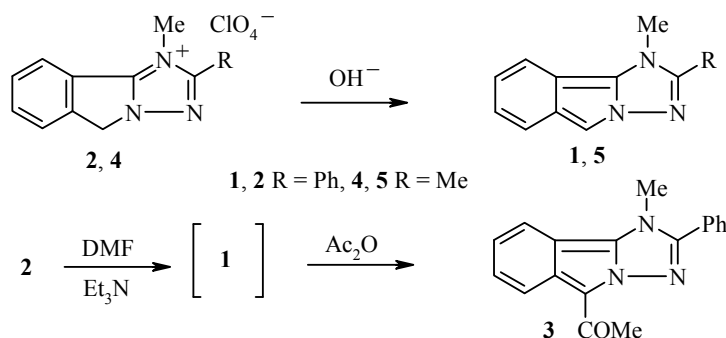
Поскольку относящиеся к указанным группам соединения с ароматической системой фрагмента изоиндола (например, типа **A**) крайне нестабильны, в литературе описаны, главным образом, их значительно более устойчивые 5-Н таутомеры (например, типа **B**).



1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

1.1. 1,2,4-Триазоло[5,1-*a*]изоиндолы

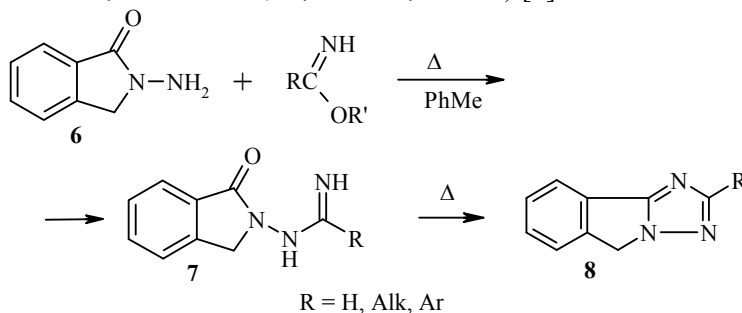
Первый представитель системы триазолоизоиндола типа **A** – неустойчивый 1-метил-2-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изоиндол **1** – был получен действием 10% водного раствора гидроксида натрия на соль **2** (получение соли см. разд. 3.2) [5, 6]. На ароматические свойства соединения **1** указывают особенности его спектра ЯМР ^1H , а также его способность вступать в реакции электрофильного замещения. Например, при действии уксусного ангидрида на триазолоизоиндол **1** по положению 5 образуется ацетильное производное **3** [5, 6], что соответствует расчетам [7].



Из соли **4** действием гидроксида калия было получено еще более неустойчивое диметилпроизводное **5**, окисляющееся на воздухе в течение 5 мин [7]. Его УФ спектр хорошо согласуется с расчетным [7]. Недавно* удалось зарегистрировать спектр ЯМР ^1H этого вещества в дейтероацетоне, δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (3H, с, C-CH₃); 3.95 (3H, с, N-CH₃); 6.68 (1H, т. д., $^3J = 7.5$ и $^4J = 1.5$, 8-H); 6.90 (1H, т. д., $^3J = 7.5$ и $^4J = 1.5$, 7-H); 7.30 (1H, с, 5-H); 7.45 (1H, д., $^3J = 7.5$, 9-H); 7.75 (1H, д., $^3J = 7.5$, 6-H).

Среди известных методов получения производных 1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изоиндола типа **B** можно выделить два, имеющие общий характер.

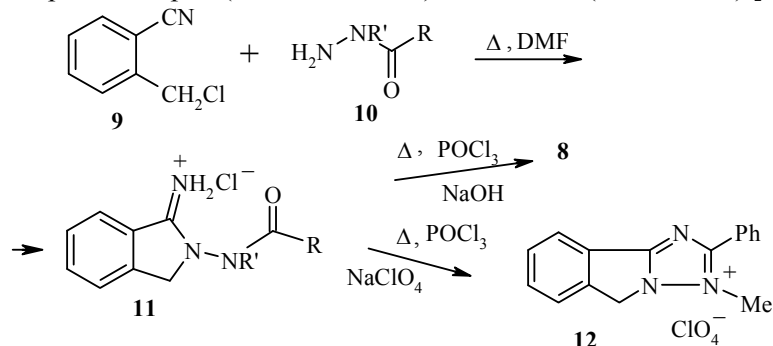
Первый основан на том, что взаимодействие *N*-аминофталимида **6** с иминоэфиром в условиях образования амидинов приводит к соединениям **7**, которые при нагревании циклизируются в 2R-5H-1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изоиндолы **8**. Этим методом были синтезированы 25 соединений типа **8** (выходы от 39%, R = 2-MeC₆H₄, до 77%, R = Ph) [8].



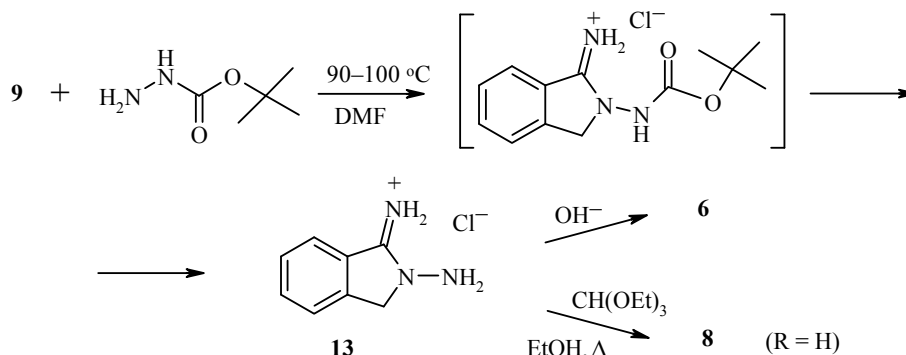
* Неопубликованные данные авторов обзора.

Второй метод заключается в образовании из *o*-хлорметилбензонитрила

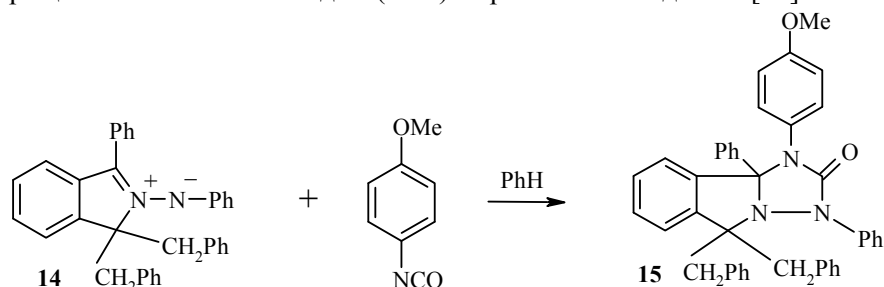
9 и гидразидов карбоновых кислот **10** ($R' = H$) солей **11**, циклизация которых при нагревании в $POCl_3$ и последующей обработке 5% водным раствором гидроксида натрия ($R' = H$) приводит к продуктам **8** (выходы от 17%, $R = C_5H_{11}$, до 98%, $R = C_6H_5$) [9, 10], а в случае последующей обработки перхлоратом натрия ($R = Ph, R' = Me$) – к соли **12** (выход 67%) [6].



Соединение **8** с $R = H$ указанным путем синтезировать не удалось из-за легкости самоконденсации исходного формилгидразина, но оно было получено с выходом 32% взаимодействием нитрила **9** с *tert*-бутоксикарбонилгидразином и последующей обработкой образовавшейся соли **13** ортомуравьиным эфиром. Щелочной гидролиз соли **13** привел к *N*-аминофталмидину **6** [11, 12].

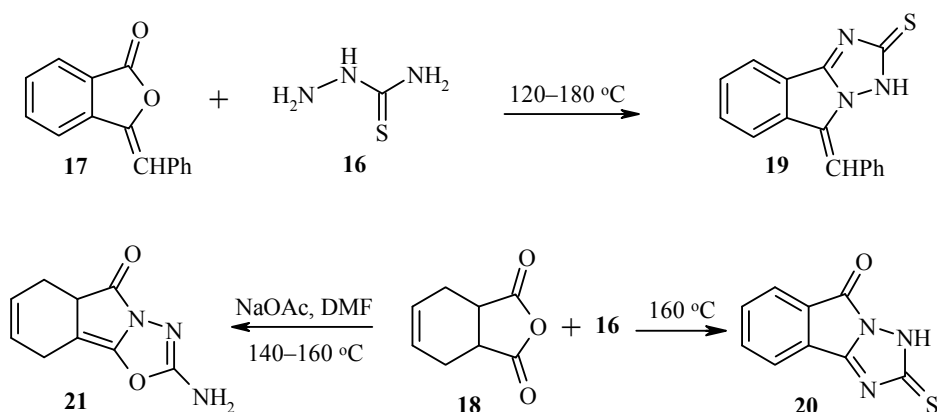


Полученный облучением 1,1-дибензил-2,4-дифенил-1,2-дигидрофталазина (кварцевая лампа, бензол–диэтиламин, 1:1) стабильный азометинин **14** при осторожном нагревании до 60–70 °C вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с *m*-метоксифенилизотиоанатом, превращаясь с высоким выходом (94%) в триазолоизоиндол **15** [13].



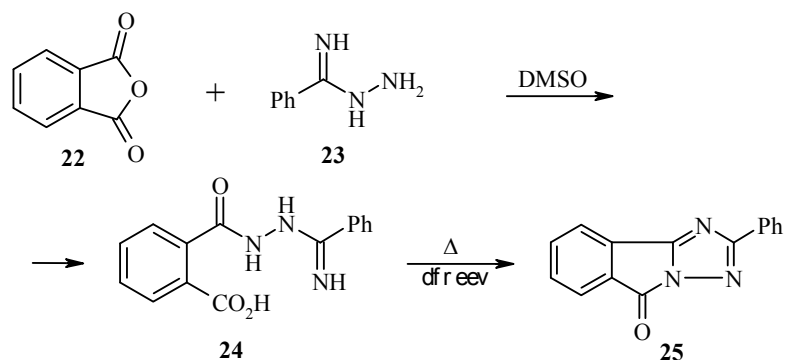
Взаимодействием тиосемикарбазида **16** с бензилиденфталидом **17** или

ангидридом тетрагидрофталевой кислоты **18** были получены производные **19** (выход 69%), **20** (49%) или **21** (58%).

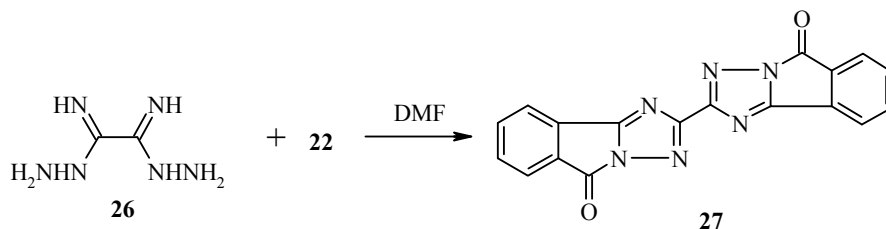


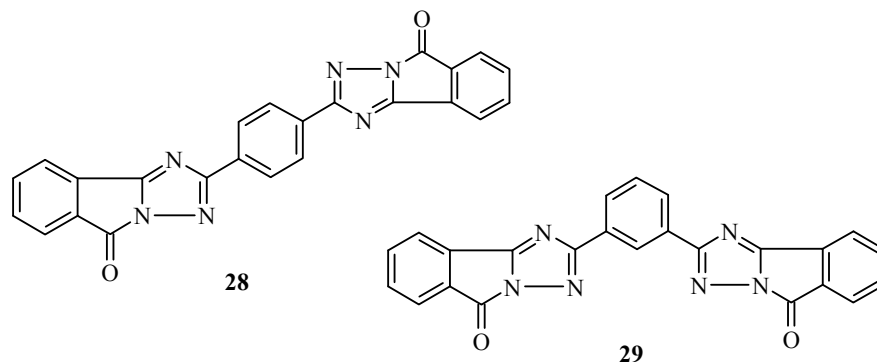
Следует отметить образование разных продуктов (**20** или **21**) в зависимости от условий реакции в случае ангидрида тетрагидрофталевой кислоты (см. схему) [14].

При конденсации эквимольных количеств фталевого ангидрида **22** с амидразоном бензойной кислоты **23** образуется продукт ацилирования **24** [15], нагревание которого в вакууме приводит к 2-фенил-5Н-1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изоиндол-5-ону **25** (выход 53%) [15, 16].

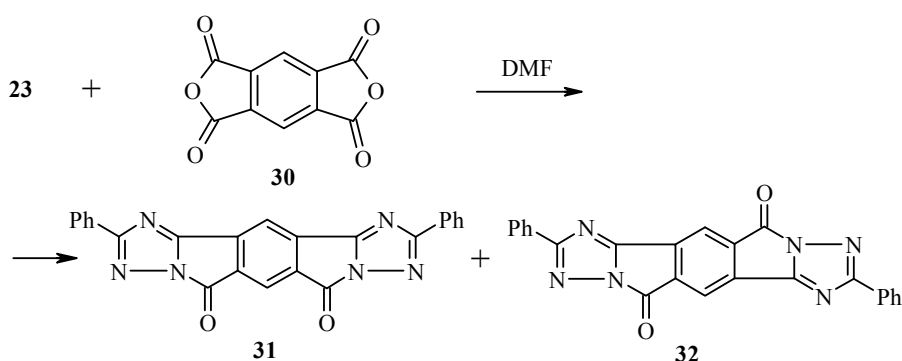


С бисамидразоном щавелевой кислоты **26** реакция протекает аналогично и образуется битриазолоизоиндолдион **27** (выход 50%), а из бисамидразонов терефталевой и изофталевой кислот – *n*- и *m*-фениленбистриазолоизоиндолоны **28** (выход 54%) и **29** (выход 52%) [17].



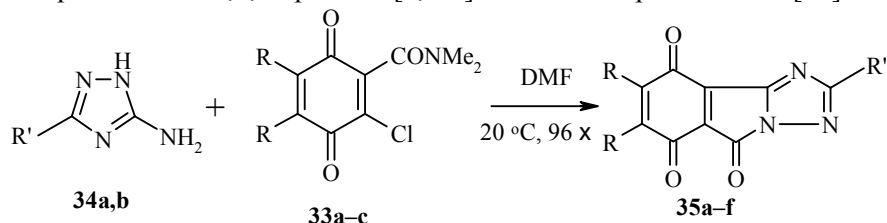


Из amidразона бензойной кислоты **23** и диангирида пирромеллитовой кислоты **30** получена смесь *цис*- и *транс*-изомерных продуктов **31** и **32**, соответственно, [15, 18].



Реакции диангидридов типа **30** с бисамидразонами приводят к высокомолекулярным соединениям с, так называемой, лестничной структурой. В поликонденсацию вводили, с одной стороны, бисамидразоны терефталевой, изофталевой [17, 19, 20], щавелевой [19, 20] и пиридин-2,6-дикарбоновой [21] кислот, а с другой – ангидриды пирромеллитовой [19–21], 3,3',4,4'-дифенилоксид-, 3,3',4,4'-бензофенон- и 3,3',4,4'-дифенилсульфонтетракарбоновой [19, 21] кислот.

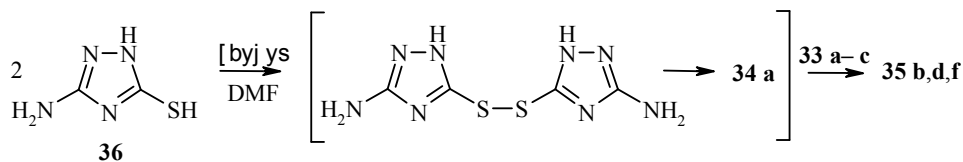
Взаимодействием производных бензо- и нафтохинона **33a–c** (полученных из соответствующих 1,2-дихлорзамещенных и ДМФА) с amino- и диаминопроизводными 1,2,4-триазола **34a,b** в ДМФА с выходами 62–74% получены производные 1,2,4-триазоло[5,1-*a*]изоиндолинтриона **35a–f** [22].



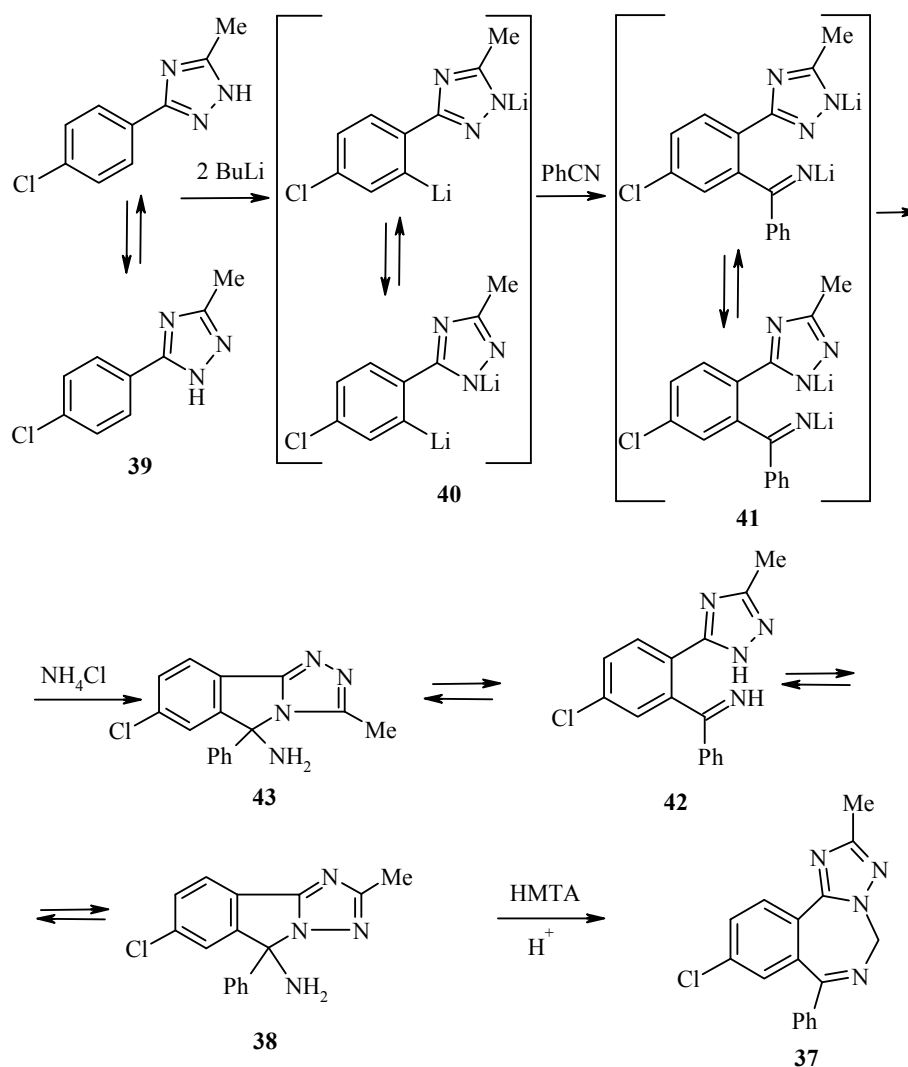
33 a R = Cl, **b** R = CN, **c** R+R = CH=CHCH=CH; **34 a** R' = H, **b** R' = NH₂;

35 a, b R = Cl, **c, d** R = CN, **e, f** R+R = CH=CHCH=CH; **a, c, e** R' = H **b, d, f** R' = NH₂

Взаимодействием **33a-c** и аминотриазолопроизводного **36** синтезированы соединения **35b,d,f** (выходы 64–74%) [22]. По мнению авторов работы [22], промежуточный дисульфид в условиях реакции превращается в аминотриазол **34a**. Строение продуктов **35a-f** подтверждено данными ИК и масс-спектров, а также ЯМР ^1H [22].



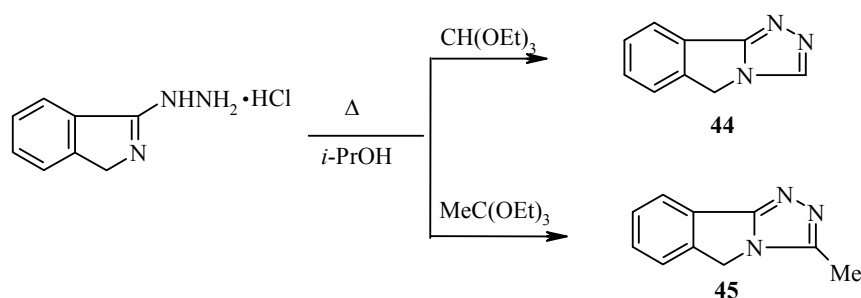
В качестве исходного соединения для синтеза триазолобенздиазепина **37** – изомера психофармакологического препарата алпрозолама – был использован триазолоизоиндол **38**, полученный по схеме 1 [23–25]



Превращение **39** → **38** происходит с выходом 50% на холоду и в инертной атмосфере [25]. Следует отметить, что действие такого сильного основания, как бутиллитий, не затрагивает атом хлора в *para*-положении фенильного кольца арилтриазолов **40** и **41**. Строение продукта **38** строго не установлено. Основными доводами в пользу такой структуры являются доказанное данными спектров ЯМР ¹H наличие в растворе открытой формы **42** и правило для ряда конденсированных 1,2,4-триазолов, согласно которому [5,1-*a*]изомер (т. е. соединение **38**) термодинамически более устойчив, чем [3,4-*a*]изомер (т. е. соединение **43**). Триазолоизоиндол **38** превращается в соединение **37** под действием гексаметилен-тетрамина (НМТА) в присутствии сильной кислоты, что может рассматриваться как вариант внутримолекулярной реакции Манниха [25].

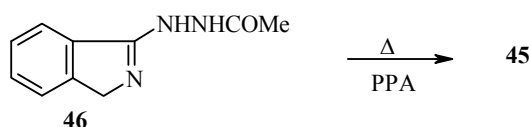
1.2. 1,2,4-Триазоло[3,4-*a*]изоиндолы

Сведений о синтезе соединений ряда 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изоиндола очень мало. Известные примеры основаны на использовании производных 1-гидразоиндоленина. Так, конденсацией хлоргидрата последнего с триэтиловыми эфирами ортомуравьиной и ортоуксусной кислот получены простейший представитель рассматриваемой группы **44** (выход 48%) и его 3-метилзамещенное **45** (выход 46%) соответственно [26].



При замене ортоэфиров на ангидриды, хлорангидриды или эфиры карбоновых кислот, а также при использовании 1-гидразиноиндоленина производные триазолоизоиндола получить не удалось [26].

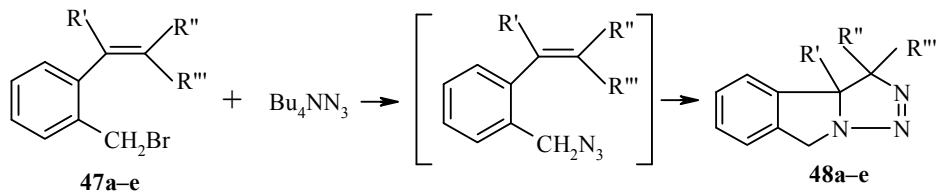
При нагревании ацетилпроизводного **46** с полифосфорной кислотой из продуктов реакции было выделено с выходом 42% соединение **45** [27].



1.3. *виц*-Триазолоизоиндолы

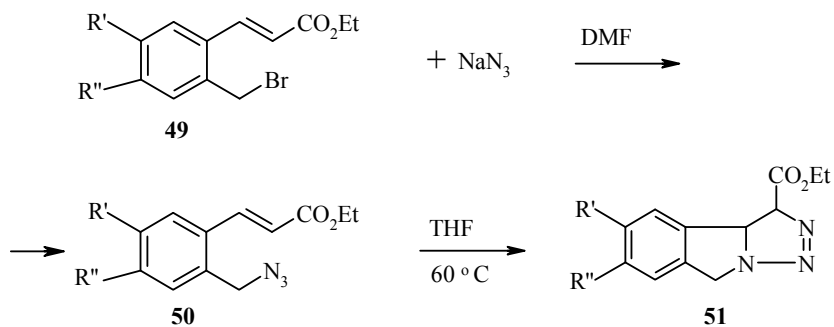
Примеры синтеза *виц*-триазолоизоиндола и его замещенных в литературе отсутствуют. Описаны лишь пути синтеза некоторых частично гидрированных производных. Например, для синтеза соединений ряда

виц-дигидротриазолоизоиндола используется внутримолекулярное дипольное циклоприсоединение. Так, взаимодействие бромидов **47a–e** с тетрабутиламмонийазидом приводит к образованию триазолоизоиндолов **48a–e**. При этом в индивидуальном состоянии с выходами порядка 78% были выделены только соединения **48a,d,e** [28].



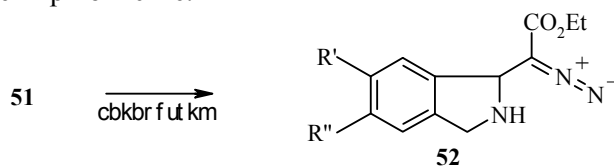
47, 48 a–c R' = H, **d, e** R' = Me; **a** R'' = COOMe, **b–e** R'' = CN; **a, b, d** R''' = COOMe, **c, e** R''' = CN

Взаимодействием бромидов **49** с азидом натрия через промежуточные азиды **50** с выходами 8–20% были получены дигидротриазолоизоиндолы **51**, причем соединения **50** были также выделены и охарактеризованы [29].

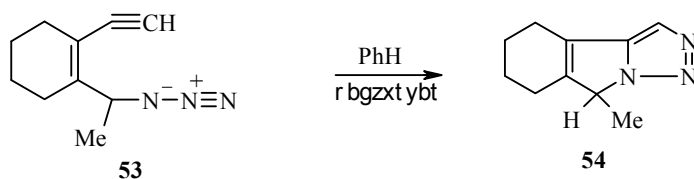


49–51 a–c R' = H, **d** R' = OCH₂O, **a** R'' = H, **b** R'' = OMe, **c** R'' = Cl, **d** R'' = OCH₂O

Строение очищенных хроматографией на силикагеле продуктов **51** подтверждено данными ИК и масс-спектров, а также ЯМР ¹H. Невысокий выход этих соединений объясняется изомеризацией в соединения типа **52**, происходящей при очистке.

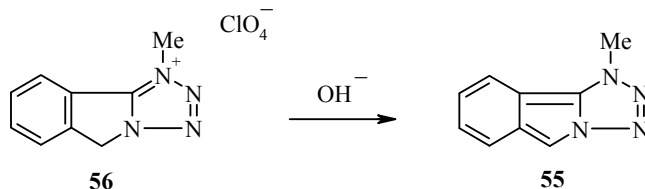


При кипячении бензольного раствора азиды **53** было получено тетрагидропроизводное триазолоизоиндола **54** (выход 90%) [30–31]. В работе [31] это соединение было выделено в чистом виде с помощью хроматографии на силикагеле (выход 92%). Его состав и строение подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР ¹H спектрами.



1.4. Тетразолоизоиндолы

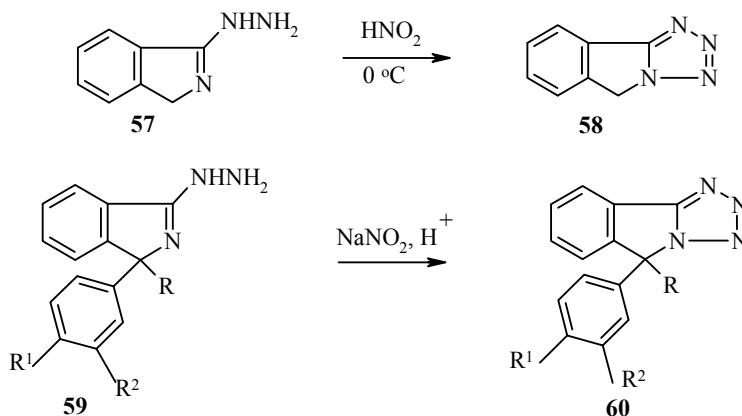
Подобно 1,2,4-триазолоизоиндолу типа **A** (см. раздел 1.1) его аналог с циклом тетразола **55** получен действием 5% водного раствора гидроксида натрия на соль **56** (получение соли см. раздел 3.2).



Соединение **55** при обработке кислотой превращается в исходную соль, а при хранении на воздухе быстро разлагается [32]. Его ароматические свойства подтверждаются данными спектра ЯМР ^1H и способностью вступать в реакции электрофильного замещения (см. раздел 3.1).

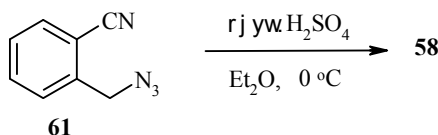
Обычный способ достройки к системе изоиндола тетразольного цикла с целью получения производных тетразолоизоиндола типа **B** заключается в обработке азотистой кислотой соответствующего гидразиоиндоленина.

Так, из 1-гидразиоиндоленина **57** был получен 5H-тетразоло[5,1-*a*]изоиндол **58** (выход 70%) [33], а из его 3,3-дизамещенных **59** – соответствующие дизамещенные 5H-тетразолоизоиндолы **60** [34–36].

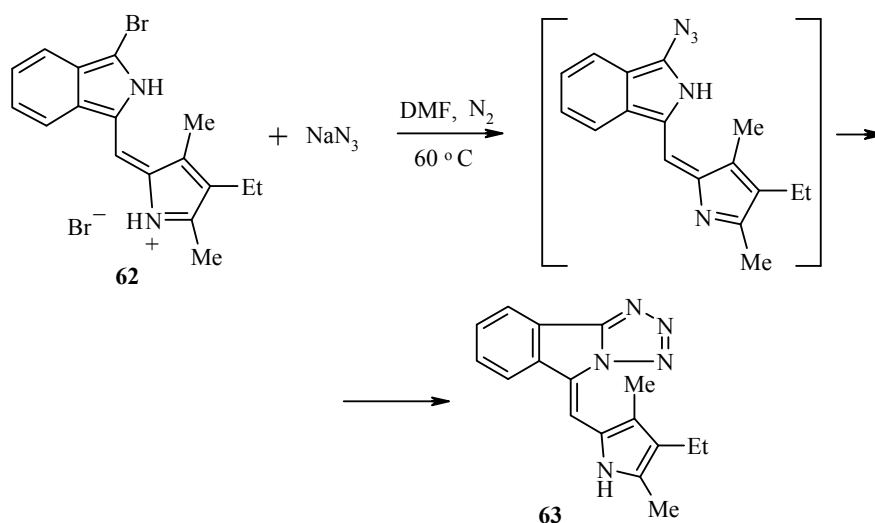


R = Me, *i*-Pr, CH₂Ph, CH₂=CHCH₂, CH₂C≡CH; R¹ = Cl, MeO; R² = H, Cl, MeO,

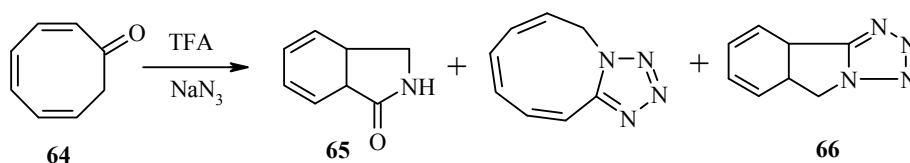
o-Азидометилбензонитрил **61** при обработке концентрированной серной кислотой на холоду почти полностью превращается в 5H-тетразолоизоиндол **58**. При недостаточном охлаждении происходит бурное разложение азидо [32].



Реакцией в атмосфере азота гидробромида 1-бром-7,9-диметил-8-этилбензопиррометена **62** с азидом натрия в ДМФА был получен 7,9-диметил-8-этилтетразоло[1,5-*i*]бензопиррометен **63** с выходом 47%. Его состав и строение подтверждены данными РСА, элементного анализа, ИК, УФ и масс-спектров, а также ЯМР ^1H [37].

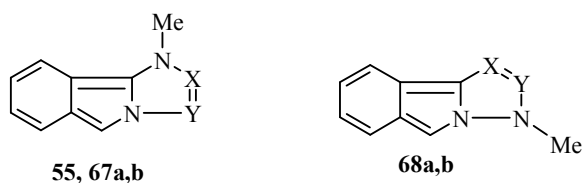


В результате реакции Шмидта с участием кетона **64** в конц. HCl или H₂SO₄ образуется только 3а,7а-дигидрофталимидин **65**, а в CF₃COOH – три продукта, в том числе 5а,9а-дигидро-5Н-тетразоло[5,1-а]изоиндол **66** (выход 6.5%) [38].



2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Методами ППП и ППДП/2 рассчитано электронное строение N-метилзамещенных триазоло- и тетразолоизоиндолов **67a,b**, **55** и **68a,b** соответственно [7].



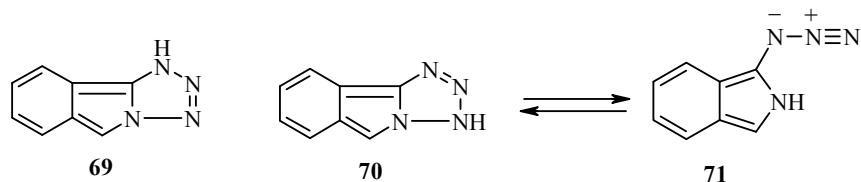
55 X = Y = N; **67 a** X = N, Y = CH, **b** X = CH, Y = N; **68 a** X = N, Y = CH, **b** X = Y = N

На основании анализа канонических и локализованных МО сделан вывод, что рассматриваемые соединения в первом приближении можно считать 1,2-дизамещенными изоиндолами, т. е. 10π-электронными системами, а не 14π-электронными, как следовало бы ожидать на основании структурных формул. Этим они существенно отличаются от азиноизоиндолов [39], которые являются 14π-электронными системами. Установлено, что большее межъядерное сопряжение в трициклической системе способствует большей устойчивости. Возможно, именно поэтому азолоизоиндолы намного менее устойчивые системы, чем азиноизоиндолы. Степень сопряжения в азолоизоиндолах через атомы азота пиррольного типа зависит от их положения. Сравнение значений π-энергий и общих электронных энергий изомерных структур соединений

55, **67**, **68** показывает, что наиболее устойчивыми должны быть соединения **67b** и **55**. Судя по значениям энергий ВЗМО, рассчитанных методом ППП, согласно теореме Купманса можно предположить увеличение потенциалов ионизации в ряду: **68a** < **67b** < **67a** < **55** < **68b**. В этом же порядке исследуемые соединения можно расположить по степени устойчивости к окислению. Для триазолоизоиндолов при сравнении энергий ВЗМО, рассчитанных методом ППП/2 ряд получается иной: **67a** < **67b** = **68a** < **55** < **68b**. Согласно значениям зарядов на атомах, в триазоло- и тетразолаизоиндолах наиболее вероятными местами электрофильной атаки являются α -положение пиррольного кольца, а затем атом азота пиридинового типа соседнего азольного кольца. Сравнение зарядов на атомах бензольного и три- или тетразольного колец показывает, что последние должны быть более реакционноспособными и по отношению к нуклеофильным реагентам. В первом синглетном возбужденном состоянии всех исследуемых структур происходит выравнивание связей и усиление межъядерного сопряжения [7].

На основании расчетных данных по электронному строению соединений **67a,b**, **55** и **68a,b** высказана гипотеза о возможности их участия в реакции Дильса–Альдера и дана оценка их сравнительной активности в этом процессе. По совокупности характеристик можно предположить в целом высокую диеновую активность указанных три- и тетразолаизоиндолов, близкую к родоначальному изоиндолу. Наиболее активными в диеновом синтезе должны быть соединения **67b**, **55**, а наименее активным – соединение **68b** [40] (см. также разд. 3.4).

Полученные расчетные данные хорошо согласуются с известными химическими свойствами и УФ спектрами производных триазоло- и тетразолаизоиндолов [5–7, 32, 41–42].



Для 1Н- и 3Н-тетразоло[5,1-*a*]изоиндолов **69** и **70** соответственно, а также возможной открытой формы **71** в предполагаемой азидотетразольной таутомерии **69–71** методом МОХ с дополнением топологических параметров по программе REGMUL и простым методом МОХ (в скобках) были рассчитаны энергии π -систем, равные 24.60 (21.42) β , 21.70 (20.60) β , 20.46 (20.42) β соответственно. На основании сравнения значений этих энергий сделано предположение о возможности азидотетразольной таутомерии [43]. Ее существование в ряду тетразолаизоиндола экспериментально подтверждено на примере соединения **63** [37].

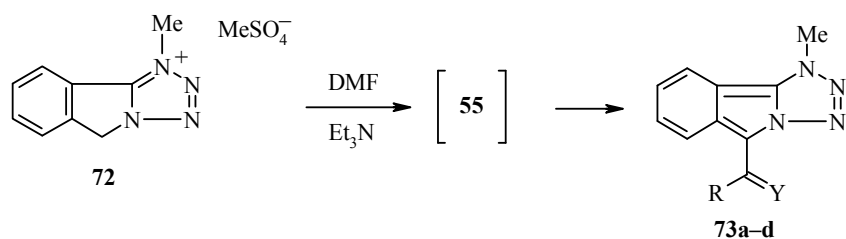
3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

3.1. С-Ацилирование

Как уже отмечалось выше (см. разд. 1.1 и 1.4), изоиндолы типа **A** с ароматической системой фрагмента изоиндола способны вступать в реакции электрофильного замещения. Это было показано на примере

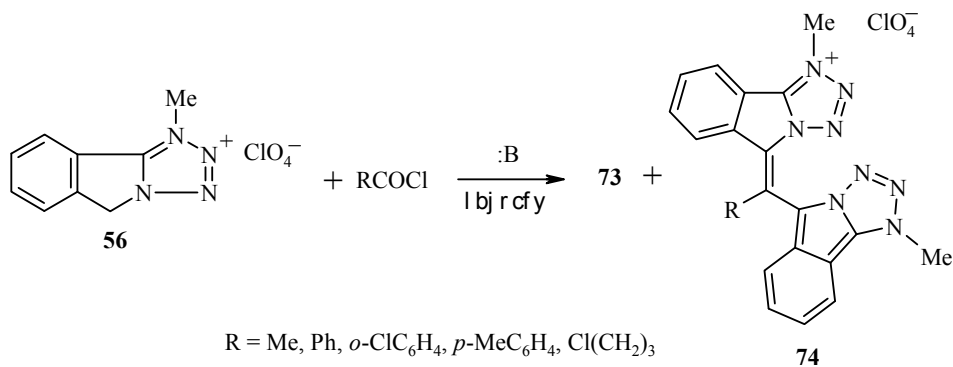
превращения триазолоизоиндола **1** в 5-ацетильное производное **3** при обработке уксусным ангидридом (см. разд. 1.1).

Тетразолоизоиндол **55**, получаемый без выделения из соли **72** (получение соли см. разд. 3.2) с уксусным и бензойным ангидридами образует производные **73a,b** (выходы 88 и 72% соответственно), а с изоцианатами и изотиоцианатами – продукты присоединения **73c,d** (выходы 80 и 66% соответственно). В отличие от исходного соединения **55**, все вещества типа **73** вполне стабильны при хранении [44].



a-c Y = O, **a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = NHC₆H₄Me-*p*; **d** Y = S, R = NHPh

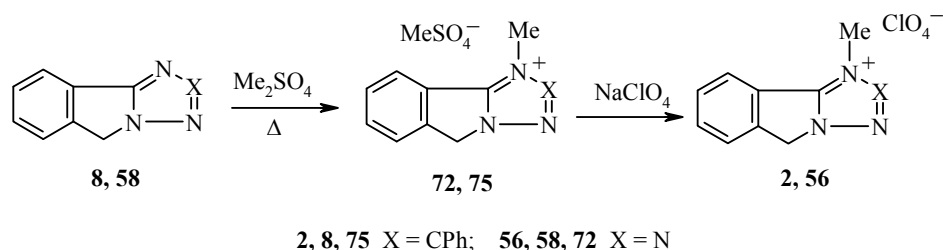
Недавно было обнаружено, что при ацилировании соли **56** хлорангидридами карбоновых кислот помимо ожидаемых ацильных производных типа **73** (Y = O) с выходами порядка 40% образуются также цианиновые красители общей формулы **74** [45, 46]. Таким образом, был предложен новый метод синтеза цианиновых красителей ряда тетразолоизоиндола, позволяющий варьировать R в широких пределах.



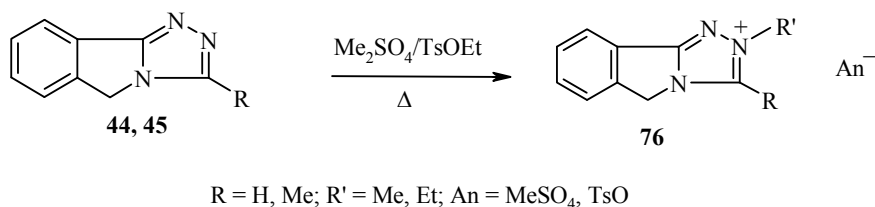
3.2. N-Алкилирование

Результаты алкилирования триазолоизоиндолов **8** (R = Ph) [5, 6], **44** и **45** [26], а также тетразолоизоиндола **58** [32] свидетельствуют о том, что эта реакция происходит по определенному положению три- или тетразольного цикла, которое зависит от строения исходного азола. Так, соединения **8** и **58** метилируются по положению 1 с образованием солей **75** (выход 96%) и

72 (выход 80%) соответственно. Строение соли **75** доказано сравнением полученного из нее перхлората **2** с изомерным перхлоратом **12** (синтез см. разд. 1.2) [6]. Строение метилсульфата **72** и полученного из него перхлората **56** было установлено с помощью химических превращений: при восстановлении соли **72** цинковой пылью в разбавленной соляной кислоте была получена хлористоводородная соль 1-метилиминоизоиндолина в виде комплекса с хлористым цинком, обработкой водного раствора этого комплекса сульфидом натрия с последующей экстракцией хлороформом и действием на экстракт хлорной кислоты был получен перхлорат 1-метилиминоизоиндолина, щелочной гидролиз которого привел к фталимидину и метиламину [32].



Кватернизация соединений **44** и **45** с помощью диметилсульфата или этилтозилата происходит по атому азота в положении 2 с образованием продуктов **76**, что подтверждается квантово-механическими расчетами [26].

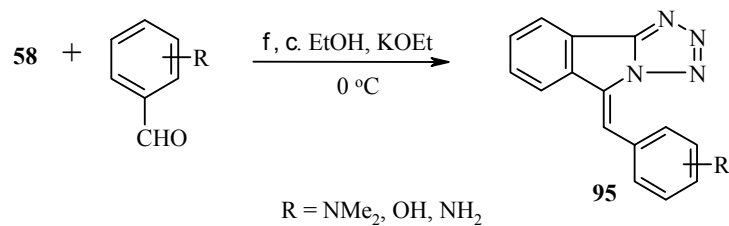


3.3. Реакции по активной метиленовой группе

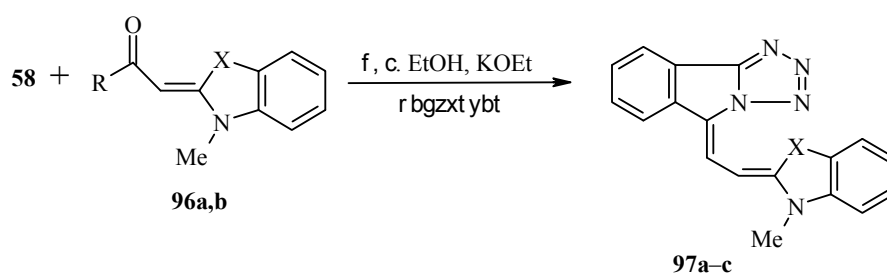
Соли **2** и **12**, а также свободное основание **8** (R = Ph) способны вступать в качестве метиленового компонента в реакцию с карбонильными соединениями, приводящую к образованию красителей **77–85** [6, 41] (см. табл. 1 [6]).

Показано, что 2-метилтетразол **55** и его соли также активны в указанной реакции [41, 42, 44]. На основе этих соединений синтезированы красители **86–94** (табл. 2 [42]).

Тетразолоизоиндол **58** аналогично соединению **8** (R = Ph) может вступать в конденсацию с карбонильными соединениями, например с альдегидами, в результате чего получен ряд продуктов **95** с выходами 60–95% [44].



Аналогично конденсацию можно проводить с N-алкил-2-формилметиленипроизводными азотистых гетероциклов **96a** или с их N-алкил-2-ацетанилидовинильными производными **96b** и получить окрашенные вещества **97a** (выход 98%), **97b** (62%), **97c** (70%) [44].



96 X = CMe₂, S, CH=CH; **a** R = H, **b** R = NHPh; **97 a** X = CMe₂, **b** X = S, **c** X = CH=CH

В отличие от соединений **2**, **12**, **56**, четвертичные соли типа **76** в подобные конденсации не вступают. Напротив, перхлорат 5H-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изоиндола **98** реагирует с 1-метил-2-формилметилени-1,2-дигидрохинолином в присутствии уксусного ангидрида с образованием красителя **99**.

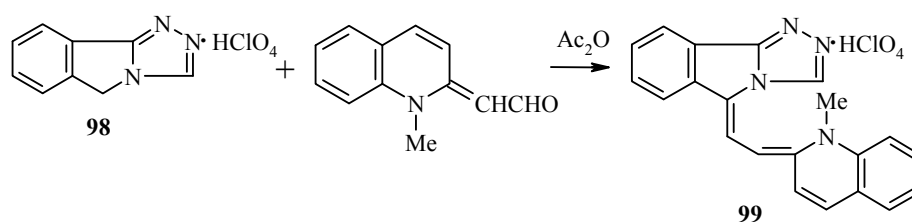
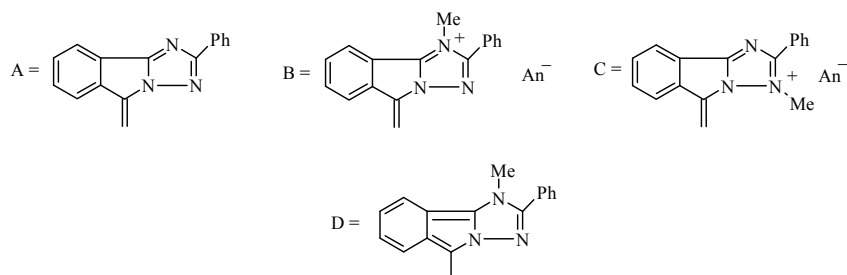


Таблица 1

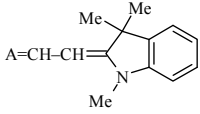
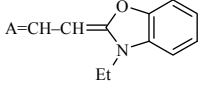
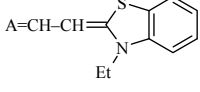
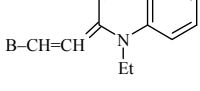
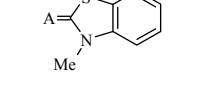
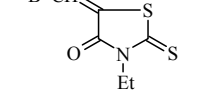
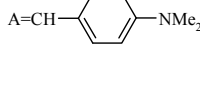
Физические характеристики красителей ряда триазолоиндола

Соединение	Общая формула	R*	An ⁻	УФ спектр, λ _{max} , нм (ε · 10 ⁻⁴), в метаноле	Выход, %
77a		A	–		
77b		B	ClO ₄ ⁻		
77c		C	ClO ₄ ⁻		
78a		A	–	465 (4.10)	60
78c		C	ClO ₄ ⁻	528 (6.25)	56
79a		A	–	484 (5.60)	96
79b		B	ClO ₄ ⁻	526 (8.00)	37
79c		C	ClO ₄ ⁻	534 (7.13)	80
80a		B	I ⁻	512 (10.00)	68
80b		C	ClO ₄ ⁻	517 (10.13)	85
81a		A	–	510 (6.90)	76
81b		B	I ⁻	550 (7.38)	53
81c		C	ClO ₄ ⁻	552 (11.25)	51
82		B	I ⁻	603 (6.38)	57
83		D		544 (4.94)	81
84	B=CH-R	D	ClO ₄ ⁻	568 (3.88)	69
85	B=CH-CH=CH-R	D	ClO ₄ ⁻	672	56

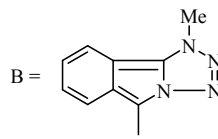
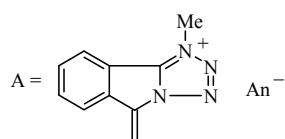
*



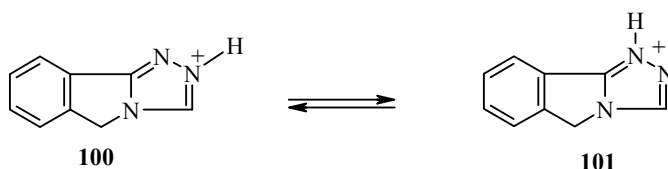
Физические характеристики красителей ряда тетразолоизоиндола

Соединение	Общая формула*	An ⁻	УФ спектр, λ _{max} , нм (ε · 10 ⁻⁴) (растворитель не указан)	Выход, %
86	A=CH-B	ClO ₄	557 (7/2)	85
87	A=CH-CH=CH-B	ClO ₄	651 (7.7)	91
88		ClO ₄	539 (16.2)	92
89		I	516 (3.5)	85
90		ClO ₄	555 (7.4)	69
91		-	580 (8.9)	85
92		ClO ₄	448 (2.2)	70
93		-	539 (5.1)	54
94		ClO ₄	521 (3.8)	89

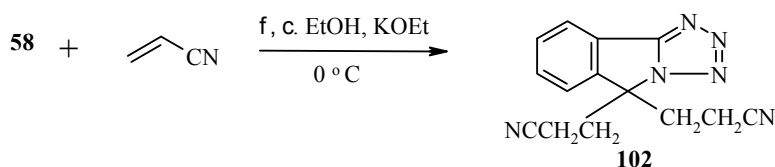
*



Это различие в поведении четвертичных и простых солей объясняется способностью к перемещению протона при конденсации от атома азота в положении 2 к атому азота в положении 1. Из структур **100** и **101** только у последней метиленовая группа в положении 5 сопряжена с положительно заряженным атомом азота и активна в цианиновых конденсациях. Понятно, что в четвертичных солях типа **76** аналогичное перемещение заместителя R' невозможно [26].

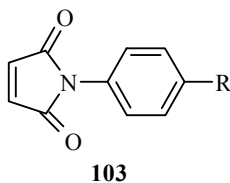


Кроме рассмотренных выше реакций с участием групп CH₂ и C=O, описано также цианэтилирование соединения **58** акрилонитрилом, происходящее в щелочной среде и приводящее к дизамещенному продукту **102** с выходом 73% [44].

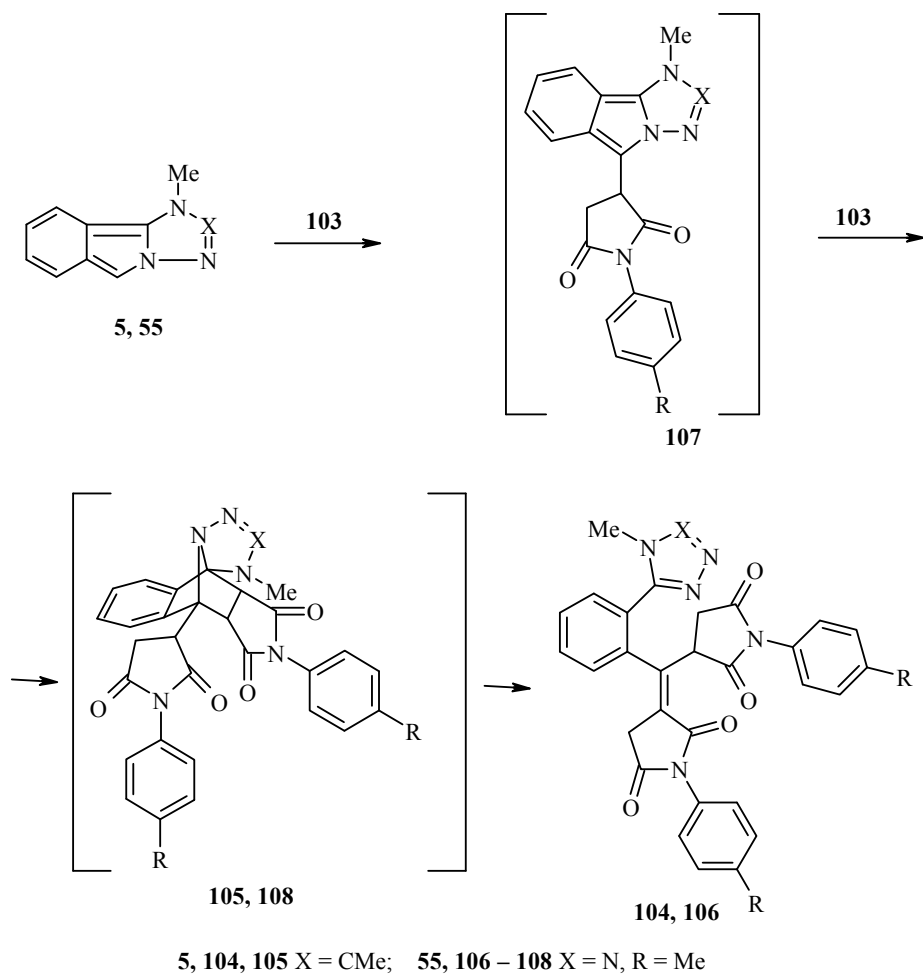


3.4. Реакции циклоприсоединения

Циклоприсоединение с участием конденсированных изоиндолов, имеющих узловой атом азота, в отличие от простых изоиндолов [3], изучено недостаточно. Но на основании анализа статических индексов реакционной способности от триазоло- и тетразолаизоиндолов можно ожидать в целом высокой диеновой активности в реакции Дильса–Альдера, близкой к родонаначальному изоиндолу (см. разд. 2).



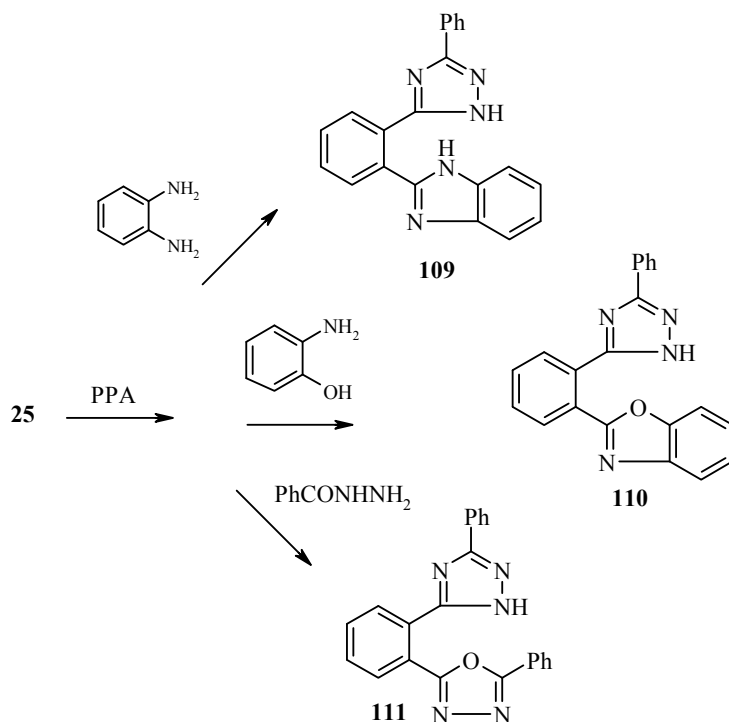
В ряду триазолоизоиндолов циклоприсоединение исследовали на примере взаимодействия соединения **5** с *n*-анизилмалеинимидом **103** (R = OMe) [47]. Согласно данным элементного анализа и масс-спектрометрии, получен аддукт состава 1 : 2 предполагаемого строения **104** (R = OMe). Анализ спектров ЯМР ¹H неочищенных продуктов указывает на образование аддукта Дильса–Альдера **105** (R = OMe), который, по видимому, перегруппировывается в соединение **104** (R = OMe).



В ряду тетразолоизоиндолов циклоприсоединение исследовали на примере взаимодействия соединения **55** или его перхлората **56** с малеинимидами **103** ($R = \text{Me}, \text{NO}_2$) [48]. Реакция проводилась при различной температуре (от -10 до 110 °C), но во всех случаях протекала неоднозначно, с образованием смеси продуктов, охарактеризовать каждый из них (без выделения) удалось только с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием УФ детектора. На основании этих данных высказано предположение об образовании продукта **106** через промежуточные соединения **107** и **108**.

3.5. Другие реакции

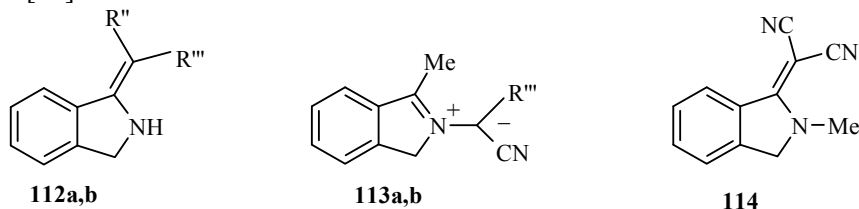
Соединения **25**, **28** и **29** неустойчивы к действию нуклеофильных агентов. Например, при взаимодействии соединения **25** с *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом или бензгидразидом в полифосфорной кислоте оно превращается в соединения **109** (87%), **110** (85%) и **111** (75%) [16].



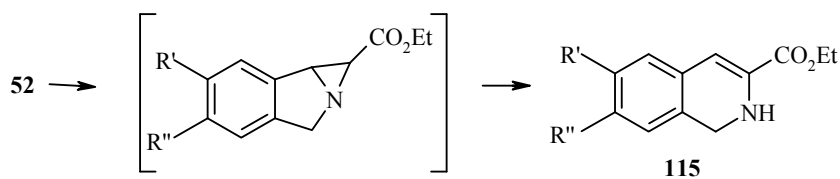
При действии *o*-фенилендиаминa на бистриазолоизоиндолоны **28** и **29** в полифосфорной кислоте (~210 °С) происходит раскрытие пирролонового цикла с образованием соединения **109** [17].

Изучена термическая устойчивость соединений **25**, **27–29** в вакууме (10^{-3} – $0.13 \cdot 10^{-2}$ Па) и в парах воды. Выделение при деструкции CO_2 , количество которого значительно возрастает в присутствии воды и с повышением температуры, свидетельствует о гетеролитическом расщеплении *сим*-триазольного цикла, а выделение CO при 400–450 °С – об их гомолитическом распаде [49, 50].

виц-Триазолоизоиндолы **48b,c** неустойчивы, при повышении температуры легко теряют молекулу азота, превращаясь в изоиндолиниденпроизводные **112a,b** (**a** $\text{R}'' = \text{CN}$, $\text{R}''' = \text{COOMe}$, **b** $\text{R}'' = \text{R}''' = \text{CN}$). Из соединений **48d,e** в дейтерохлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты образуются соответствующие метилиды 1-метилизиндолина **113a,b** (**a** $\text{R}''' = \text{COOMe}$, **b** $\text{R}''' = \text{CN}$). Термическое разложение триазола **48e** приводит к продукту **114** – гомологу изоиндолиниден-1-малондинитрила **112b** [28].



Как уже указывалось выше, соединения типа **51** изомеризуются на силикагеле в эфиры **52**. Последние в бензольном растворе в присутствии ацетата родия в темноте при комнатной температуре превращаются в 3-(этоксикарбонил)-1,2-дигидроизохинолины **115** [29].



Впервые были синтезированы комплексы цианиновых красителей ряда тетраолоизоиндола **86** и **87** (табл. 2) с гексацианоферратом(III) и тетрацианоникелатом(II) калия [51, 52]. Следует отметить, что в литературе комплексы цианиновых красителей с металлами практически не описаны, а комплексы цианиновых красителей ряда изоиндола до настоящего времени не изучались.

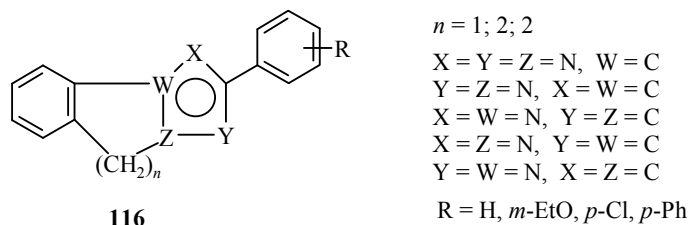
4. ПРИМЕНЕНИЕ

Интерес к триазоло- и тетраолоизоиндолам обусловлен не только своеобразием их свойств, но и возможностью практического использования их производных.

4.1. Биологическая активность

Для 25 2-замещенных 5Н-1,2,4-триазолоизоиндолов **8**, описанных в разделе 1.2, было изучено контрацептивное действие. Наибольшую активность проявили 2-арилзамещенные ($R = \text{Ph}$, $m\text{-EtOC}_6\text{H}_4$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $p\text{-PhC}_6\text{H}_4$) [53–55].

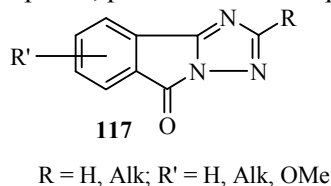
Соединения типа **8** наряду с другими составили новый класс негормональных препаратов, общей формулы **116**:



Для них изучена зависимость структура–активность, описан контрацептивный профиль, исследовано отношение фармакокинетика–активность, обсуждены первичные продукты метаболизма [56, 57].

Соединение **8** ($R = m\text{-EtOC}_6\text{H}_4$) предложено использовать также для лечения заболеваний кожи [58].

Установлено, что триазолы типа **117** ингибируют воспалительные процессы и/или являются иммуномодуляторами. Они предложены как средства для лечения псориаза, ревматического артрита [59].



Тетразолы **60a–e** в опытах на мышах в дозе 200 мг/кг живого веса оказывают депрессивное действие на ЦНС, а соединение **60a** в дозе 40–100 мг/кг – антиконвульсивный эффект [36].

4.2 Цианиновые красители

Цианиновые красители, включающие фрагменты триазоло- и тетразолаизоиндолов (см. разд. 3.1, 3.3) исследованы недостаточно: для них не приведены спектры ЯМР, не изучены спектры флуоресценции. Однако такого рода структуры рассматриваются как перспективные с точки зрения практического использования [60].

4.3. Полимеры

Термостойчивые "лестничные" полимеры, содержащие ядро 1,2,4-триазолоизоиндола (см. разд. 1) находят применение в современном самолетостроении и при создании космической техники [1]. Как указывалось выше, к такого рода полимерам приводит сочетание диангидридов типа **30** и бисамидразонов. В результате первоначальной низкотемпературной конденсации образуются высокомолекулярные пленкообразующие поли(*o*-карбокситриазолоизоиндола)амидразоны. Твердофазной циклодегидратацией этих полимеров получены политриазолоизоиндолы, не растворимые в органических и кислотных растворителях, не размягчающиеся при 400 °С и претерпевающие деструкцию лишь при 450 °С [19–21, 61]. Исследована термодинамика синтеза этих полимеров [62]. Изучены электрические, фотополупроводниковые и парамагнитные свойства политриазолоизоиндолов [63], а также их постепенное разрушение под действием внешних факторов [64].

В последнее время большой интерес вызывает химическая модификация натуральных полимеров путем введения новых функциональных групп, что позволяет создавать специфические сорбенты для выведения металлов из организма, полимерные носители для биологически активных препаратов, а также может использоваться в хроматографическом анализе. Изучалась химическая модификация целлюлозы производными тетразолаизоиндола типа **73** (Y = O; R = Me, Ph, *p*-MeC₆H₄) [65].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, *Химия изоиндола*, Наукова думка, Киев, 1983.
2. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, *Успехи химии*, **50**, 2073 (1981).
3. V. A. Kovtunencko, Z. V. Voitenko, *Russ. Chem. Rev.*, **63**, 997 (1994).
4. W. L. Mosby, *Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms*, Intersci. Publ., Inc., New York; Intersci. Publ. LTD, London, 1961, Pt. 1–2 (A series of monographs A. Weissberger, *The chemistry of heterocyclic compounds*).
5. М. М. Романов, Ю. Л. Брикс, Ф. С. Бабічев, *Вісн. Київського ун-ту, Хімія*, вип. 18, 40 (1977).
6. Ф. С. Бабичев, Ю. Л. Брикс, Н. Н. Романов, *Укр. хим. журн.*, **47**, 291 (1981).
7. В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко, В. Л. Шептун, Л. И. Савранский, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 340 (1989).

8. Gruppo Lepetit S. p. A. Ger. Offen. 2424670; *Chem. Abstr.*, **83**, 206286 (1975).
9. Ф. С. Бабичев, Ю. Л. Брикс, Н. Н. Романов, А. с. СССР 771105; *Б. И.*, № 38, 90 (1980).
10. Ф. С. Бабичев, Ю. Л. Брикс, Н. Н. Романов, *Укр. хім. журн.*, **47**, 735 (1981).
11. Ф. С. Бабичев, Ю. Л. Брикс, Н. Н. Романов, А. с. СССР 919313; *Б. И.*, № 46, 227 (1983).
12. Ф. С. Бабичев, Ю. Л. Брикс, Н. Н. Романов, *Укр. хім. журн.*, **51**, 94 (1985).
13. B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3670 (1969).
14. A. M. Mehta, S. R. Pednekar, M. S. Mayadeo, K. D. Deodhar, *Indian J. Chem.*, **26B**, 1130 (1987).
15. В. В. Коршак, А. Л. Русанов, С. Н. Леонтьева, Т. К. Джашиашвили, *Изв. АН ГССР. Сер. хім.*, 103 (1976).
16. В. В. Коршак, А. Л. Русанов, С. Н. Леонтьева, Т. К. Джашиашвили, *Изв. АН ГССР. Сер. хім.*, 376 (1976).
17. В. В. Коршак, А. Л. Русанов, С. Н. Леонтьева, Т. К. Джашиашвили, *ХГС*, 1569 (1974).
18. В. В. Коршак, А. Л. Русанов, *Изв. АН СССР. Сер. хім.*, 2661 (1968).
19. В. В. Коршак, А. Л. Русанов, С. Н. Леонтьева, Т. К. Джашиашвили, *Сообщ. АН ГССР*, **72**, 357 (1973).
20. H. Kersten, G. Meyer, *Makromol. Chem.*, **138**, 265 (1970).
21. А. Л. Русанов, С. Н. Леонтьева, Т. К. Джашиашвили, В. В. Коршак, *Высокомолекуляр. соед. Сер. А*, **17**, 228 (1975).
22. A. A. Hassan, N. K. Mohamed, A. A. Aly, A. F. E. Mourad, *Pharmazie*, **52**, 23 (1997).
23. P. C. Wade, B. R. Vogt, T. P. Kissick, US Pat. 4076823; *Chem. Abstr.*, **88**, 190920 (1978).
24. P. C. Wade, T. P. Kissick, US Pat. 4093728; *Chem. Abstr.*, **89**, 163599 (1978).
25. P. C. Wade, T. P. Kissick, B. R. Vogt, B. Toeplitz, *J. Org. Chem.*, **44**, 84 (1979).
26. Ф. С. Бабичев, Н. Н. Романов, В. П. Шмайлова, *Укр. хім. журн.*, **42**, 1159 (1976).
27. Н. Н. Романов, В. П. Шмайлова, Ф. С. Бабичев, *Укр. хім. журн.*, **45**, 860 (1979).
28. P. Kolsaker, P. O. Ellingsen, G. Woeien, *Acta Chem. Scand.*, **B32**, 683 (1978).
29. J. M. Liu, J. J. Young, Y. J. Li, Ch. K. Sha, *J. Org. Chem.*, **51**, 1120 (1986).
30. M. Bertrand, J. P. Dulcere, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.*, 1783 (1977).
31. J. P. Dulcere, M. Tawil, M. Santelli, *J. Org. Chem.*, **55**, 571 (1990).
32. Ф. С. Бабичев, Н. Н. Романов, *Укр. хім. журн.*, **39**, 49 (1973).
33. Ф. С. Бабичев, Н. Н. Романов, В. П. Шмайлова, *Укр. хім. журн.*, **42**, 1213 (1976).
34. M. K. Eberle, L. Brzechffa, W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.*, **42**, 894 (1977).
35. M. K. Eberle, W. J. Houlihan, *Tetrahedron Lett.*, 3167 (1970).
36. W. J. Houlihan, M. K. Eberle, US Pat. 3642814; *Chem. Abstr.*, **76**, 140839 (1972).
37. R. Bonnett, K. Okolo, *J. Porphirins Phthalocyanines*, **3**, 530 (1999).
38. A. H. Khuthier, J. C. Robertson, *J. Org. Chem.*, **35**, 3760 (1970).
39. В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко, Л. И. Савранский, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Укр. хім. журн.*, **51**, 976 (1985).
40. В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко, Л. И. Савранский, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 216 (1988).
41. G. G. Dyadyusha, M. L. Dekhtyar, Yu. L. Briks, N. N. Romanov, *Dyes and Pigments*, **17**, 29 (1991).
42. Ф. С. Бабичев, Н. Н. Романов, *Укр. хім. журн.*, **41**, 719 (1975).
43. R. M. Claramunt, J. Elguero, A. Fruchier, *Afinidad*, **34**, № 350, 545 (1977).
44. Ф. С. Бабичев, М. М. Романов, *Вісн. Київського ун-ту, Хімія*, вип. 18, 36 (1977).
45. А. І. Кисіль, Т. В. Єгорова, З. В. Войтенко, в кн. *XIX Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей, Вид-во Національного ун-ту "Львівська політехніка"*, Львів, 2001, 196.
46. А. І. Кисіль, Т. В. Єгорова, З. В. Войтенко, в кн. *Друга всеукраїнська конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії"*, Київ, 2001, 67.
47. Т. В. Єгорова, З. В. Войтенко, в кн. *Міжнародна конференція "Хімія азотовмісних гетероциклів" (ХАГ-2000). Тези доповідей*, Харків, 2000, 89.
48. Т. В. Єгорова, З. В. Войтенко, Р. В. Карбовська, В. А. Кищенко, В. К. Семенович, в кн. *XIX Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей*, Вид-во Національного ун-ту "Львівська політехніка", Львів, 2001, 196.
49. В. В. Коршак, С. А. Павлова, П. Н. Грибкова, Л. А. Микадзе, А. Л. Русанов, *Изв. АН ГССР. Сер. хім.*, 313 (1976).
50. В. В. Коршак, С. А. Павлова, П. Н. Грибкова, Л. А. Микадзе, А. Л. Русанов, Л. Х. Плиева, Т. В. Лекає, *Изв. АН СССР. Сер. хім.*, 1381 (1977).

51. Т. В. Егорова, З. В. Войтенко, И. В. Затовский, Ж. Ж. Вольф, в кн. *XX Международная Чугаевская конференция по координационной химии* (Тезисы докладов), Изд-во Рост. ун-та, Ростов-на-Дону, 2001, 220.
52. Т. В. Егорова, З. В. Войтенко, И. В. Затовский, Ж. Ж. Вольф, в кн. *XV Українська конференція з неорганічної хімії за міжнародною участю*: Тези доповідей, Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", Київ, 2001, 135.
53. G. Galliani, L. J. Lerner, *Amer. J. Vet. Res.*, **37**, 263 (1976).
54. L. J. Lerner, G. Galliani, P. Carminati, M. C. Moska, *Nature*, **256**, 130 (1975).
55. L. J. Lerner, in *Recent Adv. Primatol. (Congr. Intern. Primatol. Soc., 6 th.)*, **4**, 155 (1976, publ. 1978); *Chem. Abstr.*, **91**, 102681 (1979).
56. G. Galliani, T. Cristina, U. Guzzi, A. Omodei-Sale, A. Assandri, *J. Pharm. Dyn.*, **5**, 55 (1982).
57. A. Assandri, A. Omodei-Sale, G. Galliani, *Rev. Drug. Metab. Drug. Interact.*, **4**, 237 (1982).
58. C. Rossi, PCT Int. Appl. WO 98/55118 10.12.98; *Chem. Abstr.*, **130**, 57206 (1999).
59. S. Albrechtsten, J. Hansten, E. Langvad, E. Eriksoo, K. Johansson, K. E. Lundvall, PCT Int. Appl. WO 94/17068, *Chem. Abstr.*, **121**, 205364 (1994).
60. А. А. Ищенко, *Строение и спектрально – люминесцентные свойства полиметиновых красителей*, Наукова думка, Киев, 1994.
61. V. V. Korshak, A. L. Rusanov, S. N. Leont'eva, T. K. Dzhashiashvili, *Macromolecules*, **8**, 582 (1975).
62. Н. В. Карякин, В. Н. Сапожников, А. Л. Русанов, В. В. Коршак, С. Н. Леонтьева, М. Г. Гвердцители, Д. С. Тугуши, *Изв. АН ГССР. Сер. хим.*, 271 (1989).
63. В. С. Воишев, А. Л. Русанов, С. Н. Леонтьева, О. В. Колнинов, О. В. Воишева, Б. И. Михантьев, *Высокомолекулярное соединение. Сер. В*, **17**, 870 (1975).
64. А. Н. Мачюлис, А. Л. Липскис, А. Л. Русанов, *Тр. АН ЛитССР. Сер. Б*, № 4, 99 (1976).
65. С. В. Рябов, З. В. Войтенко, С. М. Кобилінський, С. В. Лапгій, Т. В. Егорова, А. І. Кисіль, в кн. *XIX Українська конференція з органічної хімії*. Тези доповідей, Вид-во Національного ун-ту "Львівська політехніка", Львів, 2001, 378.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка, Київ 01033,
Україна
e-mail: zvoitenko@hotmail.com,
e-mail: zvoitenko@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцію 10.10.2000
Після доработки 30.01.2002