

Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов

МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ  
[1,2]ИЗОИНДОЛОКОНДЕНСИРОВАННЫХ БЕНЗАЗЕПИНОВ,  
БЕНАЗОЦИНОВ, ХИНОЛИНОВ И ИЗОХИНОЛИНОВ

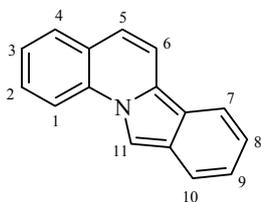
2.\* ИЗОИНДОЛОХИНОЛИНЫ, ИЗОИНДОЛОИЗОХИНОЛИНЫ

(ОБЗОР)

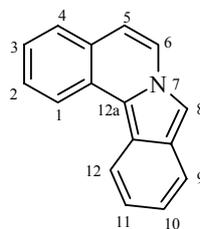
Обобщены данные за 1966–2004 гг. о методах построения тетрациклических систем, в которых изоиндольный цикл конденсирован по стороне [1,2] с хинолиновым и изохинолиновым фрагментами. Рассмотрены подходы и условия синтеза изоиндолохинолинов и изоиндолоизохинолинов. Приведены примеры синтеза физиологически активных природных алкалоидов, обладающих строением упомянутых конденсированных изоиндолов.

**Ключевые слова:** алкалоиды, изоиндолоизохинолины, изоиндолохинолины, методы синтеза.

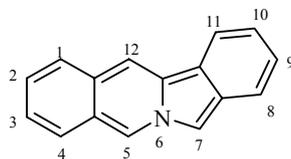
Теоретически при сочленении изоиндольного и хинолинового (изохинолинового) циклов возможно образование трех конденсированных гетероциклических систем.



Изоиндоло[2,1-*a*]хинолин



Изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин



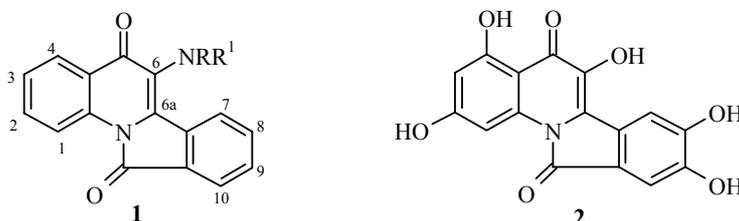
Изоиндоло[2,1-*b*]изохинолин

\* Часть 1 см. [70].

Все упомянутые тетрациклы кроме последнего в достаточной мере изучены, поскольку производные изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов и изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов обладают широким спектром биологической активности, а изоиндоло[1,2-*a*]изохинолиновый скелет является каркасом более десяти природных алкалоидов (см. раздел 2.1).

## 1. СИНТЕЗ ИЗОИНДОЛО[2,1-*a*]ХИНОЛИНОВ

Разработка методов синтеза различных изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов представляет интерес с точки зрения как фармакологии (противогипоксические препараты **1** [1], ингибиторы топоизомеразы **2** [2]), так и синтеза на их основе других гетероциклических структур, представляющих практический интерес.



R, R<sup>1</sup> = Me, Et, Bn, Het

Построение этих тетрациклических систем возможно двумя путями: аннелирование хинолинового фрагмента к изоиндольному ядру или наоборот изоиндольного к хинолиновому. Первый подход более распространен благодаря большей доступности изоиндолов.

### 1.1. Синтез изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов из замещенных изоиндолов

Внутримолекулярная реакция Фриделя–Крафтса 2-арил-2,3-дигидро-3-оксо-1Н-изоиндоло-1-ацетилхлоридов **6** приводит к изоиндоло[2,1-*a*]хинолинам и их азааналогам **7** [1, 3]. Исходными для синтеза ацетилхлоридов **6a–f** являются N-арилфталимиды **3a–f**, которые превращают в целевые хлорангидриды **6** последовательным восстановлением боргидридом натрия, действием реактива Виттига и тионилхлорида [1]. Для синтеза азапроизводных **6g–j** в качестве исходных соединений используют пиколин- и изоникотинанилиды **3g–j**, взаимодействием которых с бутиллитием и ДМФА получают промежуточные 2-арил-2,3-дигидро-3-гидроксиазаизоиндол-1-оны **4g–j** [3].

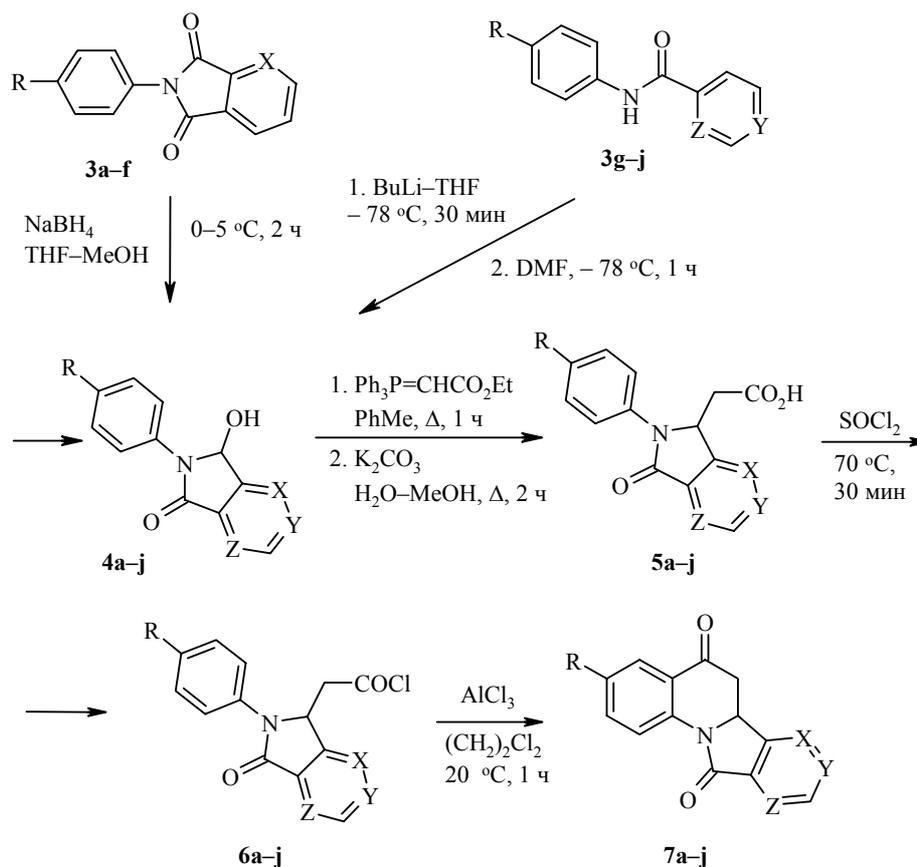


Таблица 1

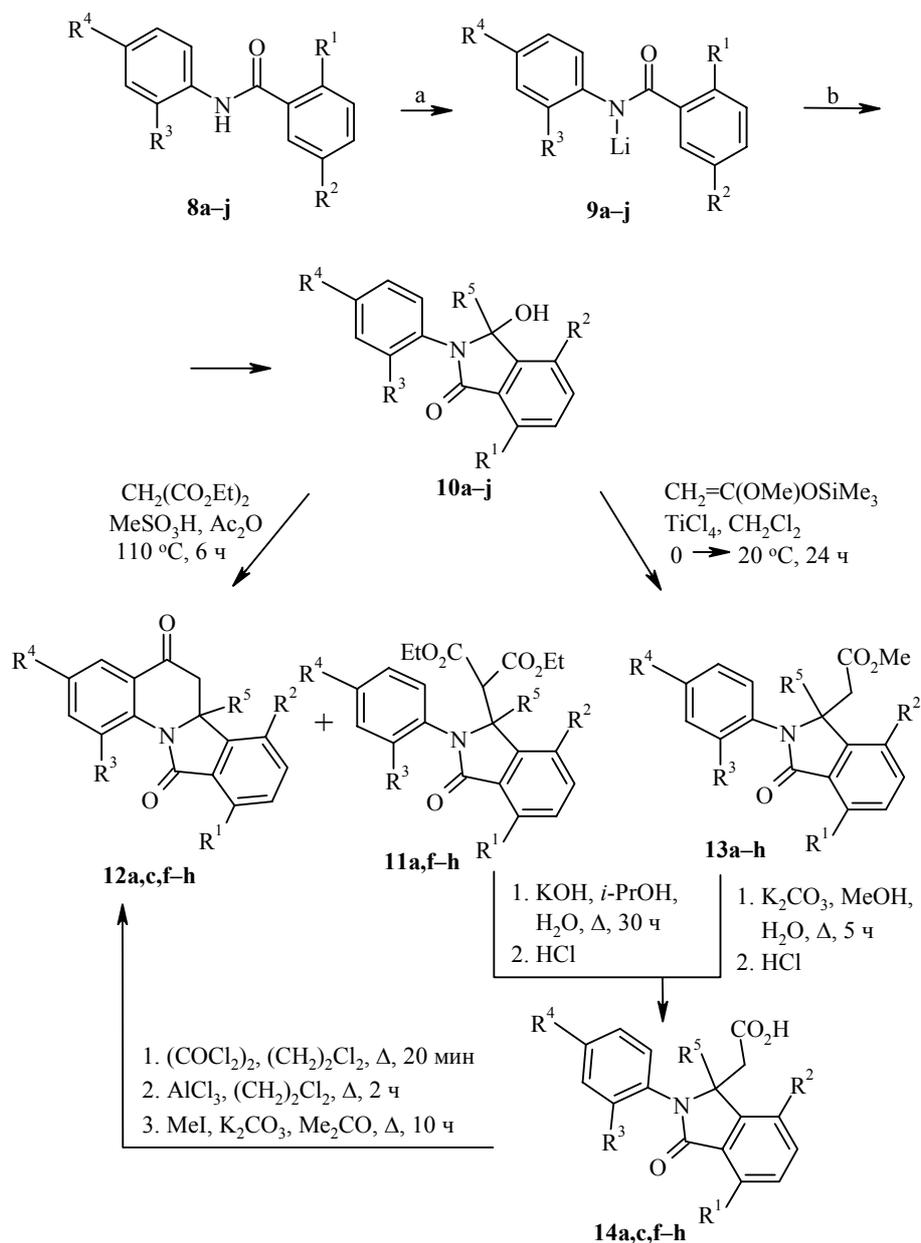
Выходы соединений 4–7

Соединения 3–7	Заместители				Выход, %			
	R	X	Y	Z	4	5	6*	7
a	H	C	C	C	90	71	87	95
b	F	C	C	C	86	75	97	97
c	Cl	C	C	C	94	70	99	96
d	Me	C	C	C	79	81	96	91
e	OMe	C	C	C	95	72	82	99
f	H	N	C	C	–	78		35
g	H	C	C	N	58	74		48
h	OMe	C	C	N	51	87		40
i	H	C	N	C	70	95		46
j	OMe	C	N	C	86	86		45

\* Соединения **6f–j** в индивидуальном виде не выделялись.

Изоиндоло[2,1-*a*]хинолины могут быть получены в одну стадию из 2-арил-3-гидроксиизоиндол-1-онов **10** [4]. Исходные изоиндолы **10** синтезируют литированием бензанилидов **8** бутиллитием в ТГФ с последующим взаимодействием образующихся солей **9** с карбонильными соединениями. Гидроксиизоиндолины **10a,f–h** ( $R^5 \neq \text{H}$ ) в  $\text{Ac}_2\text{O}$  в присутствии

метансульфокислоты реагируют с диэтилмалонатом с образованием смеси изоиндол-1-он-3-малонатов **11** и дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-5,11-дионов **12**. Сдвинуть реакцию в сторону преимущественного образования дионов **12** за счет увеличения времени реакции не удалось. В случае изоиндолонов **10i,j** ( $R^5 = 4$ -нитрофенил или 4-пиридил) (табл. 2) реакция не идет. По-видимому, это объясняется снижением стабильности промежуточных N-ацилиминиевых катионов за счет сильного электроноакцепторного эффекта заместителей  $R^5$ .



a)  $\text{BuLi}$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 мин или  $0^\circ\text{C}$ , 6 мин; b)  $\text{R}^5\text{X}$ , ТГФ,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 мин  $\rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 1 ч

Выходы соединений 11–14\*

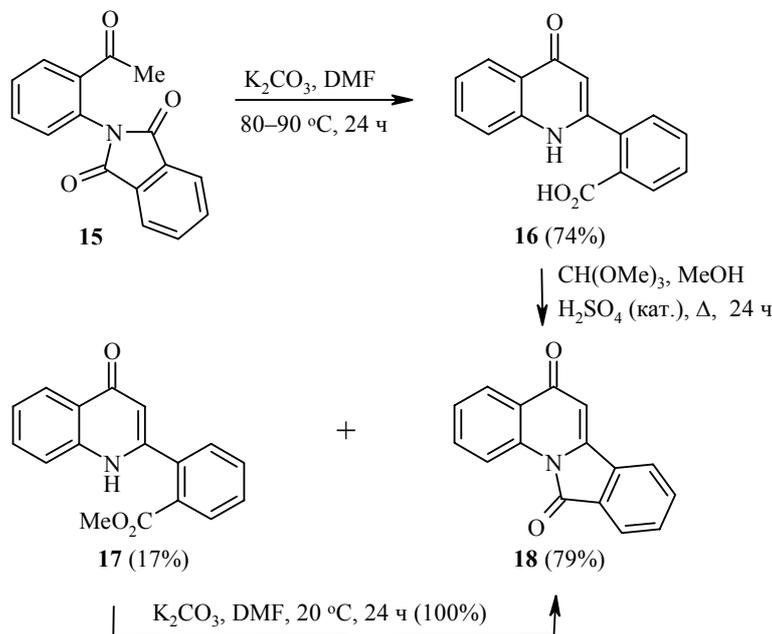
11–14	R <sup>5</sup>	R <sup>5</sup> X	Выход, %				
			11+12 из 10	12 из 14	13	14 из 11	14 из 13
<b>a</b>	Ph	PhCO <sub>2</sub> Me	59+21	53	85	98	98
<b>b</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me	–	–	66	–	–
<b>c</b>	H	ДМФА	Осмо- ление	42	60	–	97
<b>d</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me	–	–	60	–	–
<b>e</b>	H	ДМФА	Осмо- ление	–	80	–	–
<b>f</b>	Ph	PhCOMe	52+28	94	85	97	97
<b>g</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me	49+26	88	60	94	94
<b>h</b>	Ph	PhCO <sub>2</sub> Me	56+26	57	80	77	90
<b>i</b>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> Me	0	–	–	–	–
<b>j</b>	4-Py	4-PyCONMe <sub>2</sub>	0	–	–	–	–

\* **a–d** R<sup>1</sup> = H, **e–j** R<sup>1</sup> = OMe; **a, b, e–j** R<sup>2</sup> = H, **c, d** R<sup>2</sup> = OMe; **a, c–j** R<sup>3</sup> = H, **b** R<sup>3</sup> = Me; **a, h** R<sup>4</sup> = OMe, **b–g, i, j** R = H.

Изоиндолоны **10c,e** (R<sup>5</sup> = H) при взаимодействии с диэтилмалонатом дают смеси неидентифицируемых соединений. Это явилось причиной поиска других путей синтеза изоиндолохинолинов **12**. Взаимодействие соединений **10** с 1-метокси-1-триметилсилиоксиэтаном в присутствии TiCl<sub>4</sub> приводит к образованию 3-карбоксиметилфталимидов **13** с высоким выходом.

Декарбоксилирование малонатов **11** или щелочной гидролиз фталимидов **13** приводит к образованию 3-карбоксиметилфталимидов **14** с количественным выходом. Обработка кислот **14** оксалилхлоридом и последующая электрофильная циклизация под действием хлорида алюминия дают изоиндоло[2,1-*a*]хинолины **12**. Циклизация сопровождается частичным деметилированием, однако алкилирование реакционной смеси метилиодидом на последнем этапе приводит к образованию полностью метилированных производных **12**.

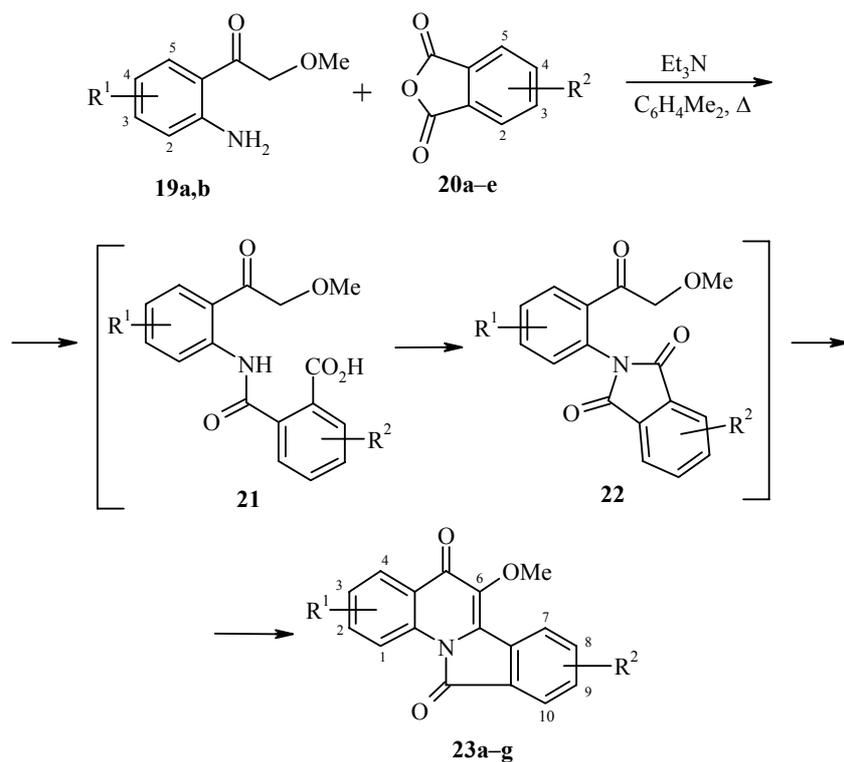
В 1997 г. [5] был предложен подход к синтезу изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов, основанный на циклизации *o*-амидоацетофенонов **15** в щелочной среде. При взаимодействии хинолонкарбоновой кислоты **16** с ортоэфиром образуется смесь хинолона **17** и изоиндоло[2,1-*a*]хинолина **18**. Эфир **17** при обработке карбонатом калия в ДМФА количественно превращается в целевое соединение **18**.



Исходный кетонимид **15** получен взаимодействием *o*-бромацетофенона с фталимидом (99%).

Позднее [2, 6, 7] для оптимизации выхода целевых изоиндоло[2,1-*a*]-хинолинов были предприняты попытки модифицировать условия циклизации различных *N*-(2-ацетиларил)фталимидов. Так, изоиндоло[2,1-*a*]-хинолины **23a–g** образуются при кипячении замещенных 2-аминоацетофенонов **19a,b** и замещенных фталевых ангидридов **20a–e** в ксилоле в присутствии основания [2]. Исходные метоксиацетиланилины **19** получают региоспецифичным ацилированием соответствующих ароматических аминов метоксиацетонитрилом (катализатор –  $\text{BCl}_3$ ).

В случае фталевых ангидридов, не содержащих сильных электронодонорных групп, образование изоиндолохинолинов **23** происходит с хорошими или удовлетворительными выходами. В случае хинолина **23f** [ $\text{R}^1 = 2,4\text{-(OMe)}_2$ ,  $\text{R}^2 = 8,9\text{-(OMe)}_2$ ] был выделен интермедиат – фталимид **22**, что, по-видимому, обусловлено низкой реакционной способностью его карбонильных групп. Этот имид был превращен в соответствующий изоиндолохинолин **23f** нагреванием в бомбе Парра при 200 °C. Выделение промежуточного имида **22** указывает на то, что хинолиновое ядро образуется на последней стадии циклизации. Выход соединения **23g** существенно ниже, чем с **23a**, что связано с сильным электрооакцепторным влиянием атомов фтора. В случае 3-*t*-Bu-замещенного фталевых ангидрида **20c** образуется смесь двух региоизомеров **23c** и **23d** в примерно равном соотношении.

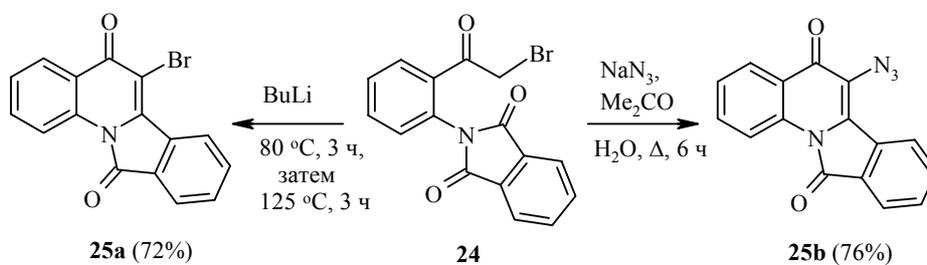


Т а б л и ц а 3

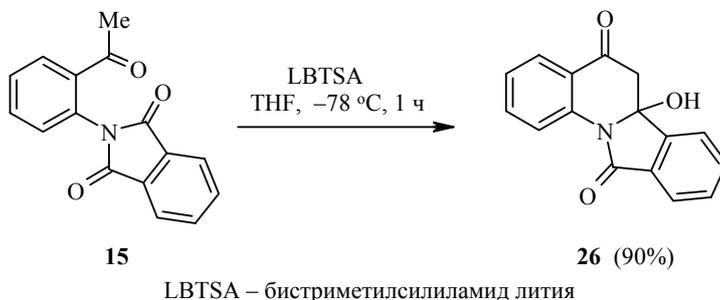
## Выходы соединений 23

Исходные	Продукт реакции	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход 23, %
<b>19a + 20a</b>	<b>23a</b>	2,4-(OMe) <sub>2</sub>	H	59
<b>19a + 20b</b>	<b>23b</b>	2,4-(OMe) <sub>2</sub>	8,9-Cl <sub>2</sub>	74
<b>19a + 20c</b>	<b>23c/23d</b>	2,4-(OMe) <sub>2</sub>	9- <i>t</i> -Bu/8- <i>t</i> -Bu	21/16
<b>19a + 20d</b>	<b>23e</b>	2,4-(OMe) <sub>2</sub>	8,9-Me <sub>2</sub>	35
<b>19a + 20e</b>	<b>23f</b>	2,4-(OMe) <sub>2</sub>	8,9-(OMe) <sub>2</sub>	65
<b>19b + 20a</b>	<b>23g</b>	2,4-F <sub>2</sub>	H	35

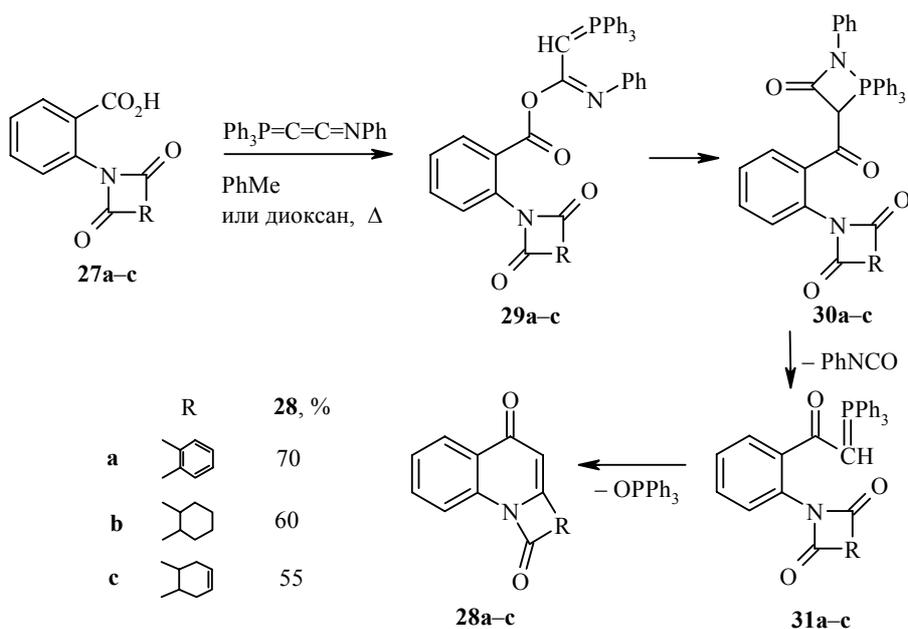
В 1997 г. было осуществлено превращение *o*-фталимидобромацетофенона **24** в соответствующие изоиндоло[2,1-*a*]хинолины **25a,b** действием BuLi или NaN<sub>3</sub> [6].



Лучше всего внутримолекулярная циклизация *o*-фталимидацетофена **15** идет в присутствии бистриметилсилиламида лития и приводит к образованию целевого изоиндоло[2,1-*a*]хинолина **26** с выходом, близким к количественному [7].



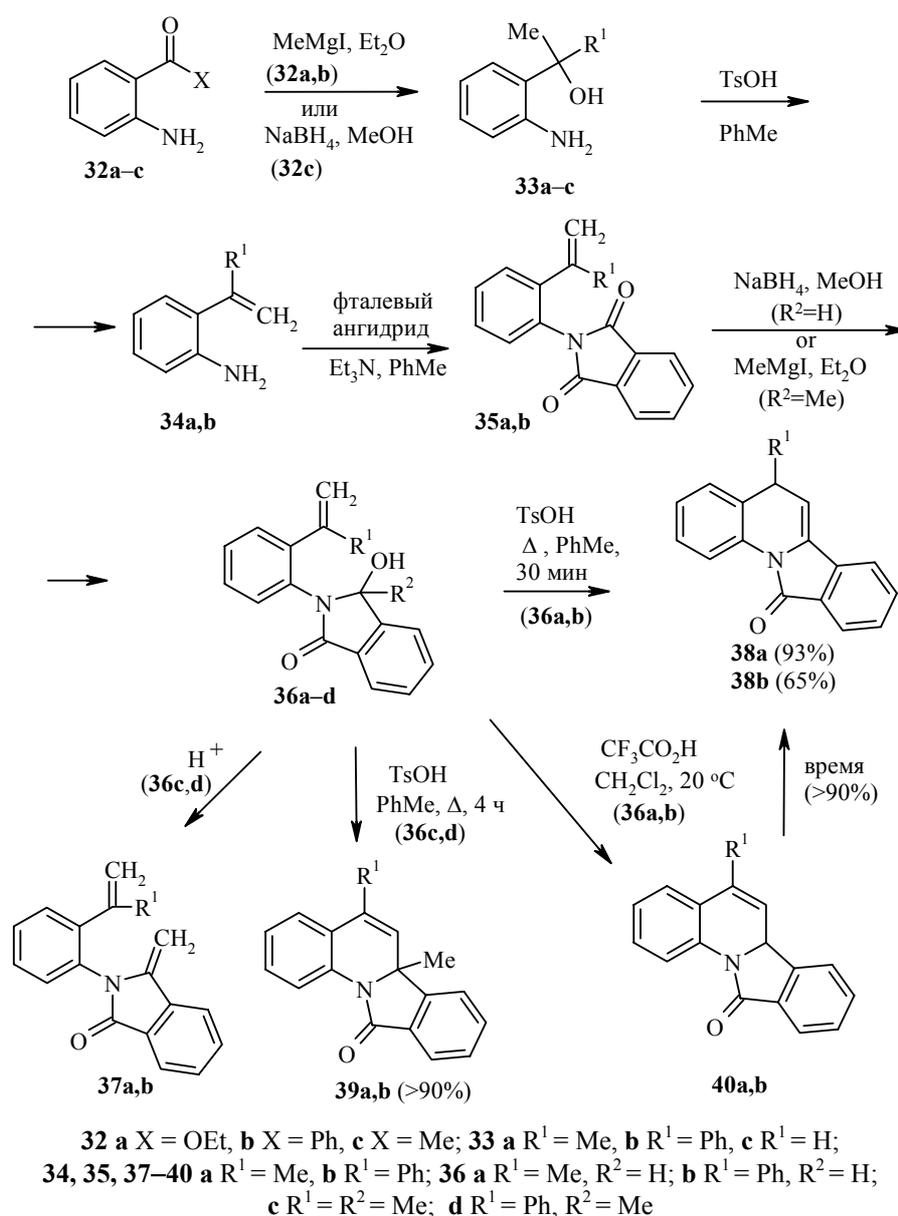
Взаимодействие 2-имидобензойных кислот **27a–c** с *N*-фенил(трифенилфосфораниден)этенимином приводит к образованию соответствующих изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов **28** [8]. Предполагаемый механизм этого превращения включает присоединение карбоксильной группы соединения **27** по связи C=C илида с образованием *O*-ацилимидата **29** и отщепление фенилизоцианата, приводящее к ацилфосфору **31**, который затем циклизуется по реакции Виттига в изоиндолохинолин **28**.



Исходные имиды **27** были синтезированы из антралиновой кислоты и соответствующих ангидридов.

Ключевой стадией нового метода синтеза изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов из *o*-ацетилзамещенных анилинов [9, 10] является образование *N*-ацелиминиевого иона из изоиндольного фрагмента молекулы. Согласно этому подходу *o*-замещенные анилины **32** действием метилмагнийиодида или боргидрида натрия превращаются в спирты **33** с количественным

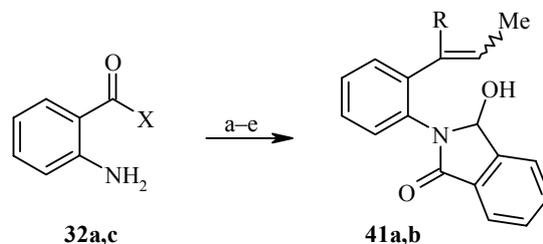
выходом. Дегидратация спиртов **33a,b** в присутствии TsOH в толуоле приводит к аминотирамам **34a,b**, ацилирование которых фталевым ангхидридом дает фталимиды **35a,b**. При попытках дегидратации соединения **33c** происходит полное осомление реакционной смеси. Реакция N-арилфталимидов **35a,b** с боргидридом натрия или реактивом Гриньяра приводит к образованию гидросилактамов **36a,b** ( $R^2 = H$ ) или **36c,d** ( $R^2 = Me$ ), соответственно, которые обладают высокой склонностью к дегидратации, и уже в процессе обработки реакционной массы наблюдается их частичное превращение в енамиды **37a,b** ( $36+37 >95\%$ ). Гидросилактаммы **36** при кипячении в толуоле в присутствии TsOH циклизуются в изоиндоло[2,1-*a*]хинолины **38a,b** или **39a,b** соответственно.



Циклизация алкенов **36a,b** под действием трифторуксусной кислоты в

дихлорметане при 20 °С приводит к изоиндолохинолинам **40a,b**, которые с течением времени количественно изомеризируются в соответствующие енамиды **38a,b**.

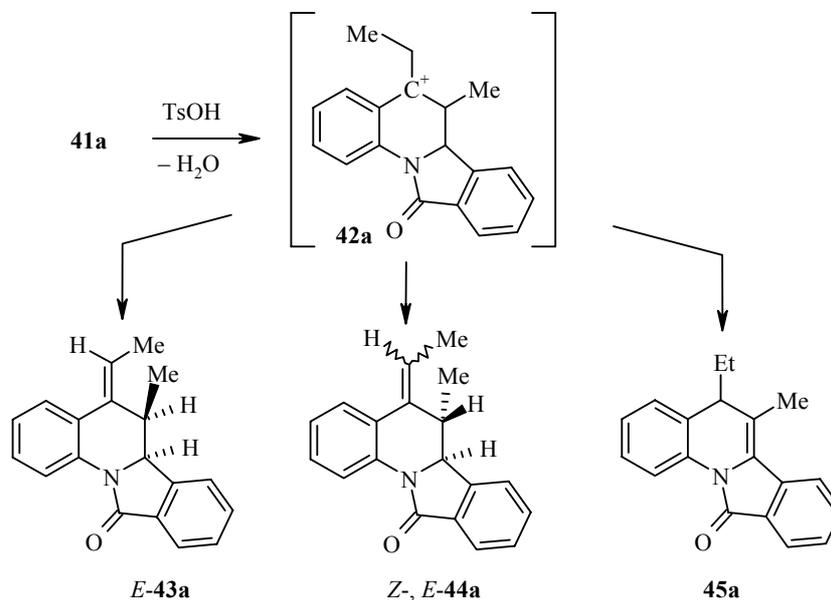
Замена метилмагнийиодида на этилмагнийиодид приводит к образованию гидросилактамов **41a,b**, аналогов аминостиролов **36**, в виде смесей *Z*- и *E*-изомеров [10].



**a** R = Et (88%), **b** R = Me (86%)

a) EtMgI, Et<sub>2</sub>O, 20 °С, 24 ч; b) PhMe, H<sup>+</sup>, Δ, 45 мин; c) фталевый ангидрид, NEt<sub>3</sub>, PhMe, Δ, 48 ч; d) ПФК, PhMe, Δ, 48 ч; e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 10 °С

Под действием каталитических количеств TsOH гидросилактам **41a** за 40 мин превращается в смесь изоиндолохинолинов **44a** (*Z*-,*E*-) и **43a** (*E*-) в соотношении 14:14:72 с суммарным выходом 90%. При этом обнаружены

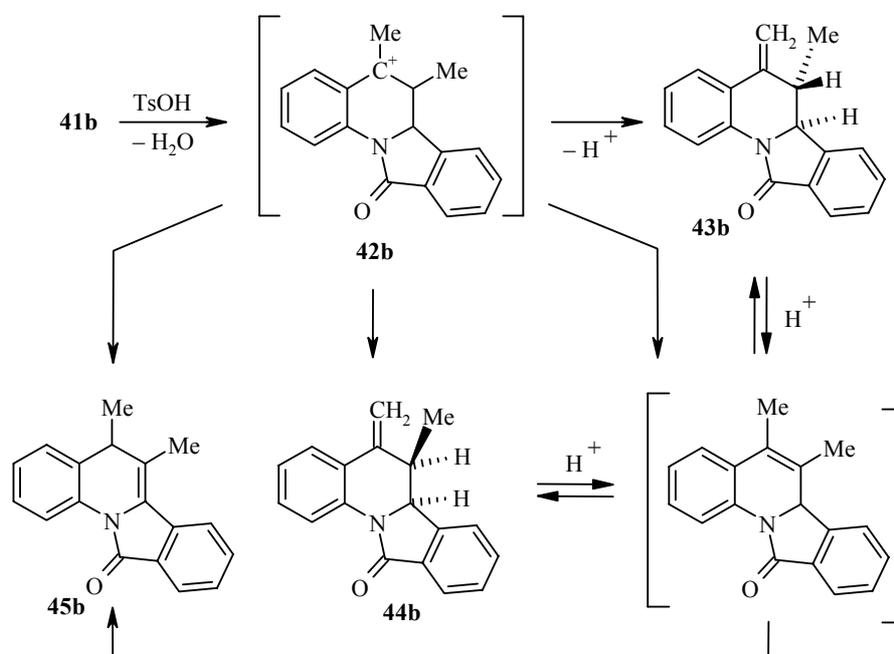


следовые количества соединения **45a**. При увеличении продолжитель-

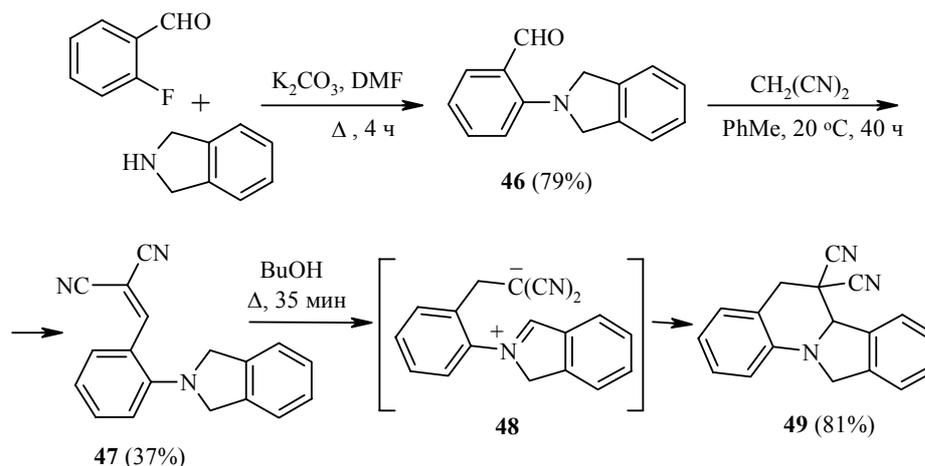
ности реакции содержание изомера **45a** возрастает: через 10 дн – **45a** (21%), *E*-**43a** (57%), *E*-**44a** (11%), *Z*-**44a** (11%); через 25 дн – **45a** (42%), *E*-**43a** (48%), *E*-**44a** (5%), *Z*-**44a** (5%).

При проведении циклизации в присутствии 1 экв. TsOH образуется смесь **45a**, *E*-**43a**, *E*-**44a** и *Z*-**44a** состава 22:68:5:5. При этом наблюдается смолообразование, которое усиливается с увеличением времени реакции.

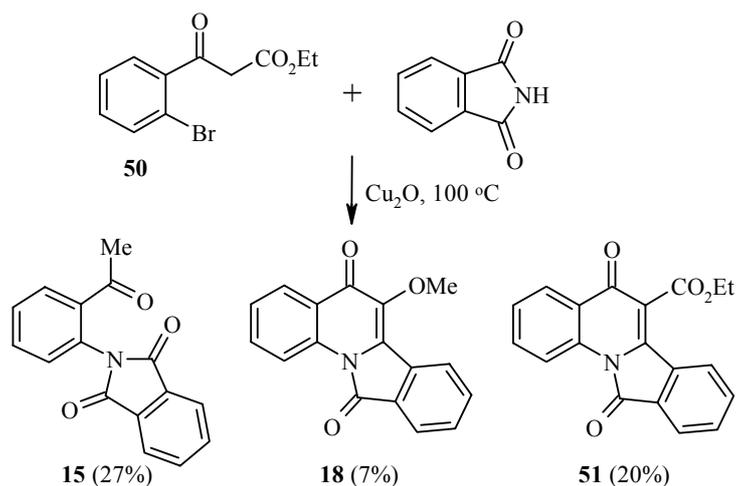
В присутствии каталитических количеств TsOH из *N*-(*o*-бутенилфенил)гидроксилактама **41b** образуется карбокатион **42b**, депротонирование которого приводит к образованию трех изоиндолохинолинов: **43b** (33%), **44b** (33%) и **45b** (34%). Через 3 ч процентное соотношение продуктов реакции изменяется до 27:27:46, соответственно, через 1 сут в реакционной смеси остается только изоиндолохинолин **45b**, который был выделен с выходом 48%. При использовании 1 экв. TsOH через 30 мин образуется только изоиндолохинолин **45b** с выходом 75%.



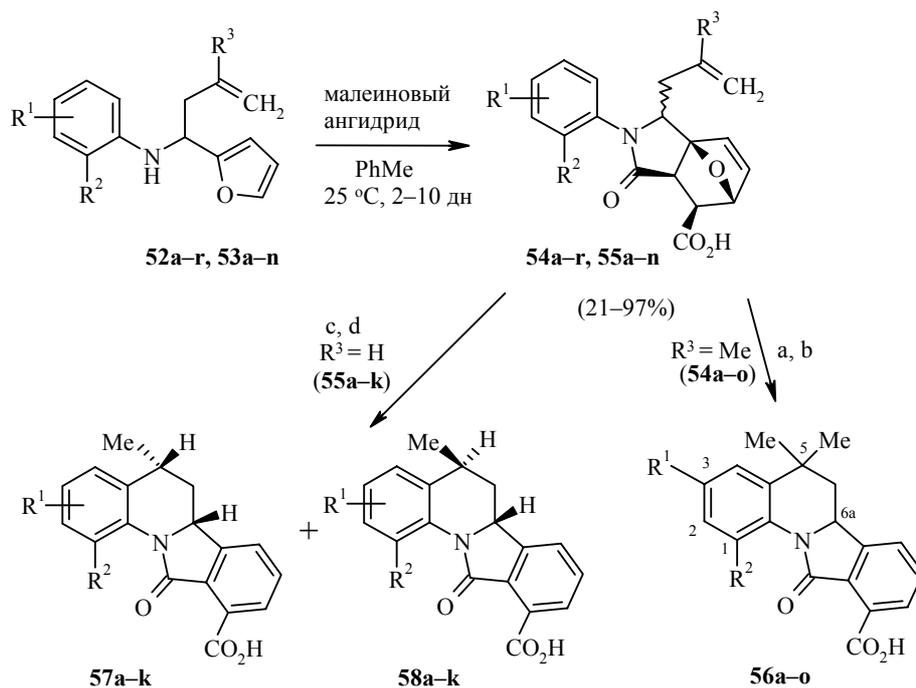
Кипячение динитрила **47** в бутаноле приводит к образованию изоиндоло[2,1-*a*]хинолина **49**. Исходный изоиндол **47** получают конденсацией альдегида **46** с малонитрилом в толуоле. По-видимому, циклизация бензилиденпроизводного **47** протекает через [1,5]-сдвиг водорода и образование диполярного интермедиата **48** с последующим присоединением карбаниона по иминиевому фрагменту [11].



При взаимодействии этилбромбензоилацетата **50** с фталимидом в присутствии оксида меди(I) образуется смесь 2-ацетилфенилфталимида **15** и 6-замещенных изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов **18** и **51** [5]. Реакция протекает и в отсутствие катализатора, однако выход при этом существенно ниже.



Недавно предложен [12–15] одностадийный метод синтеза изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов кислотно-катализируемой внутримолекулярной электрофильной циклизацией 2-алкенилзамещенных трициклодец-8-енов **54**, **55**. Исходные трициклодецины получают взаимодействием фурилзамещенных гомоаллиламинов **52**, **53** с малеиновым ангидридом. Циклизация *N*-*n*-арил- и *N*-*o*-арилзамещенных трициклов **54a–o**, **55a–k** под действием серной и/или фосфорной кислот протекает региоспецифично по свободному *орто*-положению фенильного ядра с образованием изоиндолохинолинкарбоновых кислот **56–58** [12–14]. В случае 2-металлилзамещенных аддуктов **54a–o** образующиеся тетрациклы **56a–o** представляют собой индивидуальные вещества, а в случае 2-аллилзамещенных **55a–k** – смеси геометрических изомеров *цис*-**57a–k** и *транс*-**58a–k** по расположению группы 5-Ме и протона Н-6а с преобладанием первого изомера.



а)  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 75–85 °С, 45 мин ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2 = \text{Alk}$  или  $\text{OAlk}$ ); б)  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$  (3:1), 125–140 °С, 1–2 ч ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2 = \text{Hal}$ ); в)  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$  (3:1), 100–120 °С ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2 = \text{Alk}$  или  $\text{OAlk}$ ); д)  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$  (3:1), 145–155 °С ( $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2 = \text{Hal}$ )

Т а б л и ц а 4

Выходы соединений 56–58

56	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o
$\text{R}^1$	H	H	Me	H	H	MeO	H	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Br	F	H	H	H
$\text{R}^2$	H	Me	H	Et	MeO	H	Bn	Me	H	H	H	H	Cl	Br	F
Выход 56, %	68	31	50	45	34	72	32	61	67	41	51	62	50	31	40

57+58	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
$\text{R}^1$	H	H	H	MeO-3	Me-2	Cl-3	Br-3	F-3	H	H	H
$\text{R}^2$	H	Me	MeO	H	Me	H	H	H	Cl	Br	F
57/58	4/1	4.5/1	3.5/1	12/1	6/1	3.5/1	3/1	3.6/1	4.2/1	1.6/1	8/1
Выход 57+58, %	52	49	32	31	55	41	63	54	44	40	30

Внутримолекулярное алкилирование *N*-*m*-арилзамещенных трициклов **54p-r**, **55l-n** протекает по обоим свободным *орто*-положениям фенильного радикала с образованием смесей региоизомеров [15]. В случае циклизации аллилзамещенных аддуктов **55l-n** каждый региоизомер существует в виде смеси диастереомеров с псевдоэкваториальной (**57+57'l-n**) и псевдоаксиальной (**58+58'l-n**) группой 5-Me.

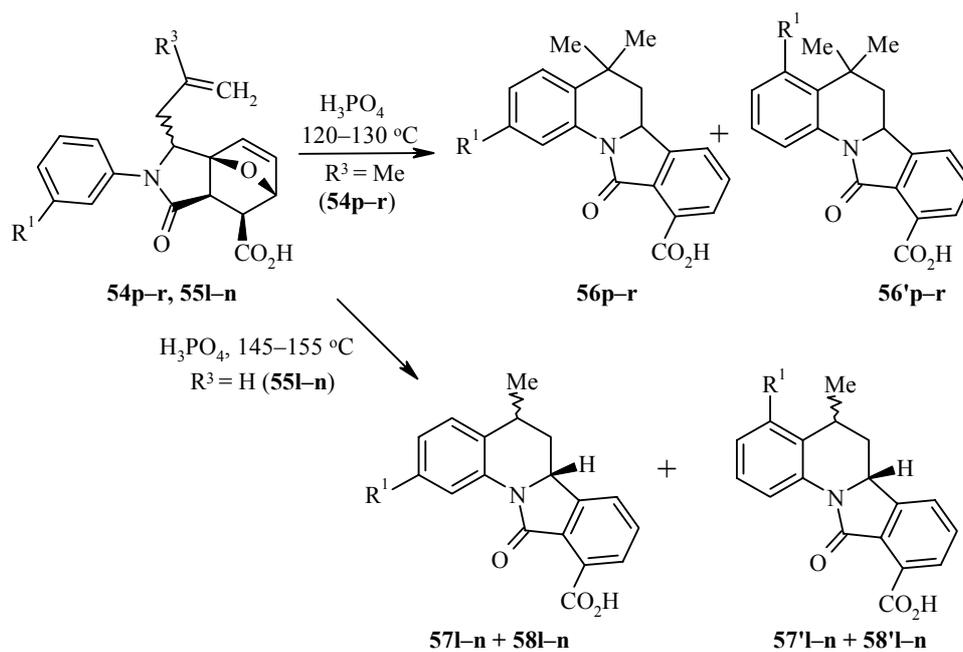


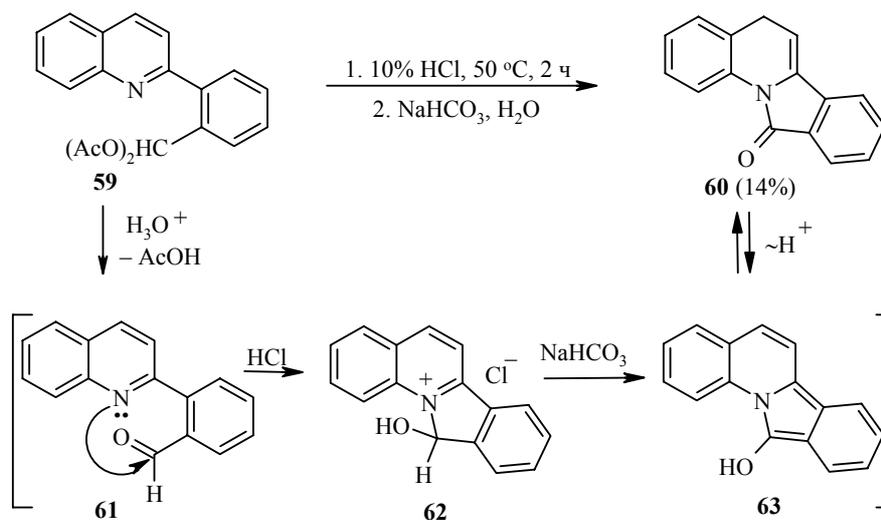
Таблица 5

Выходы и соотношения изомеров 56–58

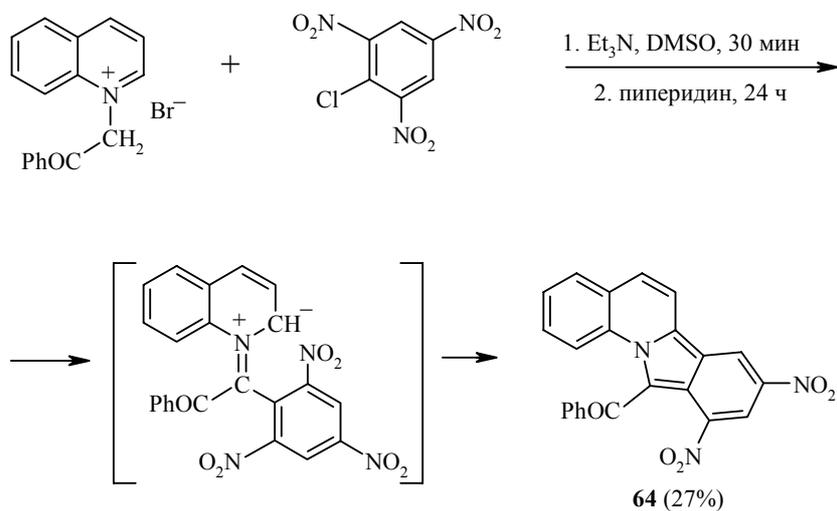
Соединение <b>56, 56'</b>	R <sup>1</sup>	<b>56 : 56'</b>	Выход, %
p	Me	2 : 1	52
q	MeO	4.5 : 1	57
r	Cl	1 : 1.6	63
Соединение <b>57, 57', 58, 58'</b>	R <sup>1</sup>	<b>57 : 58 : 57' : 58'</b>	Суммарный выход, %
l	Me	35 : 11 : 5 : 1	41
m	MeO	18 : 7 : 2.5 : 1	40
n	Cl	1.3 : 1 : 1 : 0	44

## 1.2. Синтез изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов из замещенных хинолинов

При обработке *o*-( $\alpha$ -хинолил)бензальдиацетата **59** разбавленной соляной кислотой образуется [16] 5Н-изоиндоло[2,1-*a*]хинолин-11-он (**60**). Превращение включает нуклеофильное присоединение атома азота по альдегидной группе хинолина **61**. Последующая обработка основанием вызывает прототропную изомеризацию в стабильный изоиндолохинолин **60**.

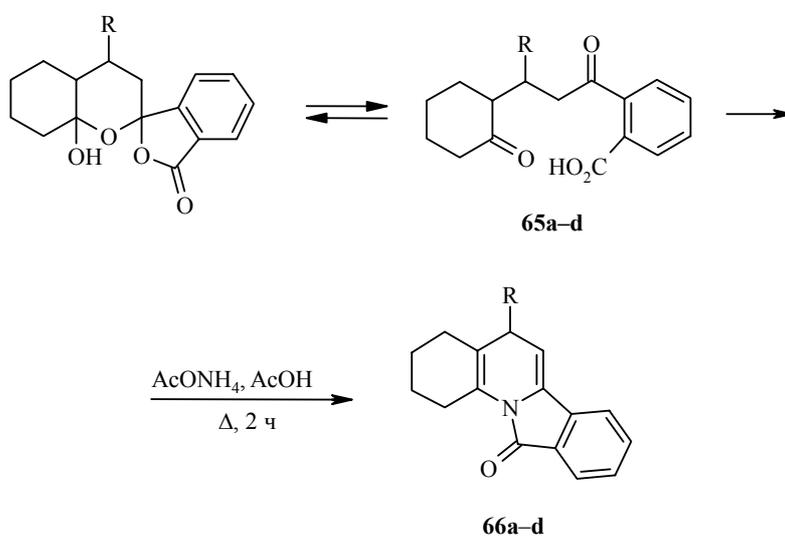


Циклоиммониевые соли, содержащие активную N-метиленовую группу, реагируют с пикрилхлоридом с образованием бенз[а]индолизинов и их аннелированных аналогов. Так, при взаимодействии N-фенацилхинолинийбромида с пикрилхлоридом в основной среде образуется 11-бензоил-8,10-динитроизоиндоло[2,1-а]хинолин **64** [17].



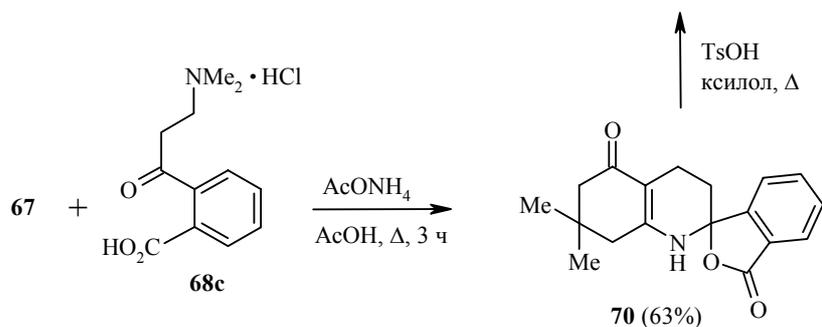
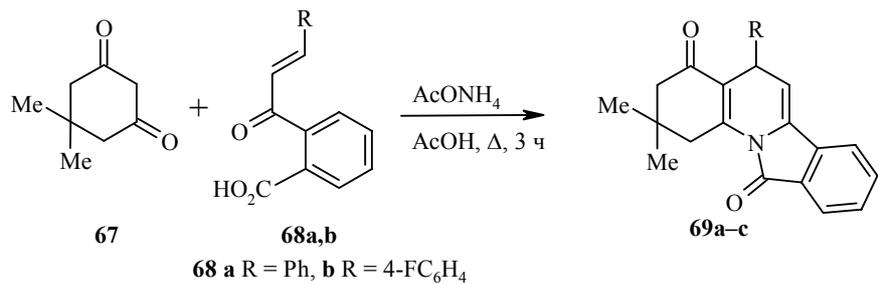
### 1.3. Синтез изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов из дикетонов

Коллективом российских ученых [18–20] предложены оригинальные методы синтеза изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов, основанные на превращениях  $\alpha$ -арилзамещенных 1,5-дикетонов. Так, при взаимодействии замещенных дикетонов **65** с ацетатом аммония в уксусной кислоте ("улучшенный синтез пиридинов по Чичибабину") образуются гидрированные изоиндоло[2,1-*a*]хинолины **66a–d** [18]. Реакция протекает через внутримолекулярное ацилирование первоначально образующихся 2-*o*-карбоксифенил-1,4-дигидропиридинов.



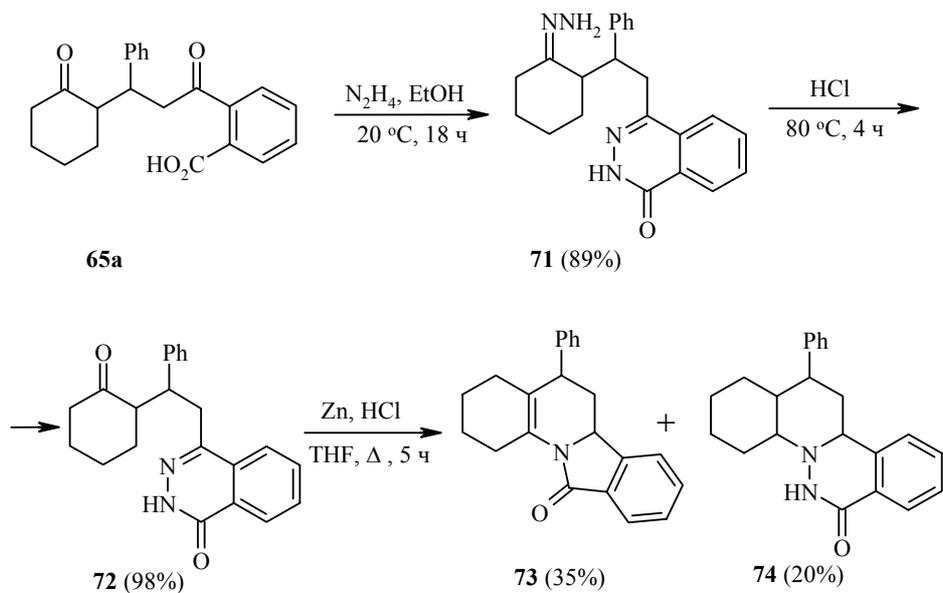
**66 a** R = Ph (65%); **b** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (52%);  
**c** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (48%); **d** R = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (70%)

Позднее тем же авторским коллективом был разработан одностадийный метод синтеза изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов, где в качестве исходных были использованы 2-(3-арилакрилоил)бензойные кислоты **68a,b** или *o*-(3-диметиламинопропионил)бензойная кислота (**68c**) [19]. Взаимодействие кислот **68a,b** с димедоном **67** приводит к образованию целевых изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов **69a,b**. Гидрохлорид основания Манниха **68c** в тех же условиях превращается в октагидрохинолин-2-спиродигидробензофуран **70**, обработка которого TsOH вызывает рециклизацию в кетон **69c**.



**69 a R = Ph (54%), b R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45%), c R = H (43%)**

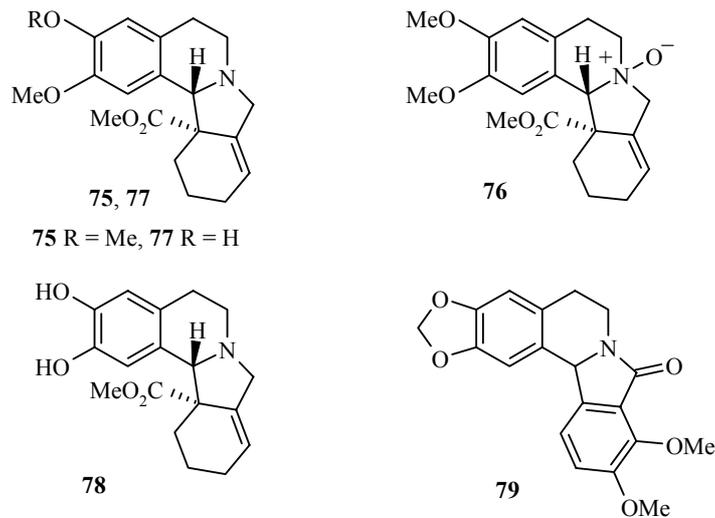
Кислый гидролиз гидразона **71** дает кетофалазон **72**, при восстановлении которого цинковой пылью образуется смесь изоиндоло[2,1-*a*]хинолина **73** и 7,8-диаза-*D*-гомостероида **74** [20].



## 2. ИЗОИНДОЛОИЗОХИНОЛИНЫ

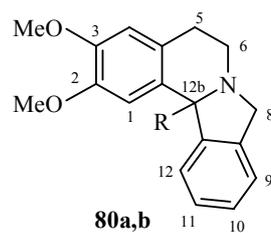
### 2.1. Синтез изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов

Представители этого класса соединений широко распространены в природе. Так, из растения *Cocculus Hirsutus*, произрастающего в Пакистане, был выделен целый ряд алкалоидов: жамтинин **75** [21, 22], N-оксид жамтина (**76**) [23], хирсутин **77** [24], хейдерин **78** [25]. В кустарнике *Berberis darwinii* Hook, растущего в Чили, найден алкалоид нуевамин **79** [26, 27].



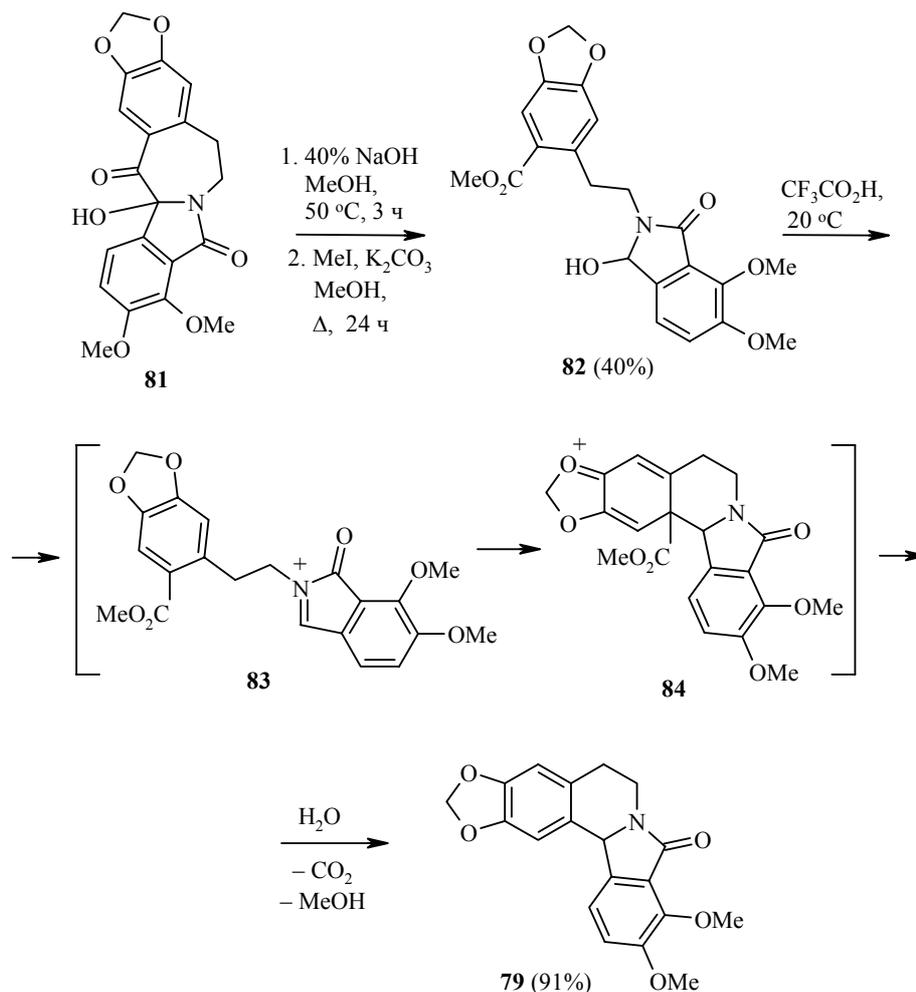
**75** R = Me, **77** R = H

Интерес к синтезу аналогов упомянутых алкалоидов связан еще и с тем, что изоиндолоизохинолины **80** являются стимуляторами ЦНС и проявляют противовоспалительную активность [28–30].



**80 a** R = Ph, **b** R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*

Предполагаемый путь биосинтеза нуевамина был смоделирован *in vitro* американскими учеными [31]. Они осуществили сужение цикла чилени-на **81**, выделенного из растений семейства барбарисовых, в нуевамин **79**.



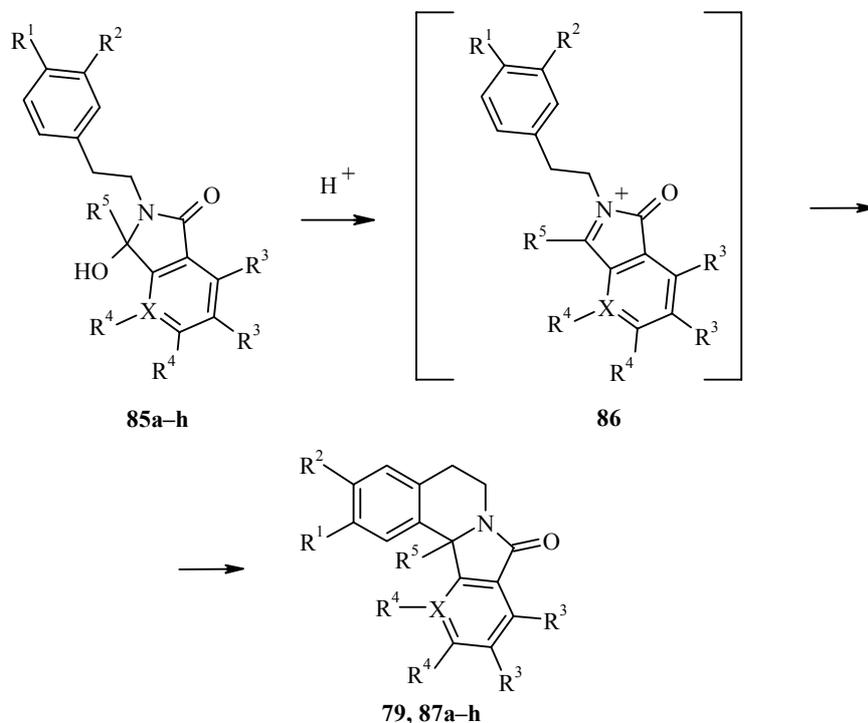
Процесс включает расщепление азепинового фрагмента чиленина под действием основания с образованием фталимида **82** и последующую рециклизацию в кислой среде с образованием нуевамина **79**.

Можно выделить два основных подхода к синтезу изоиндоло[1,2-*a*]-изохинолинов: использование в качестве исходных соединений производных изоиндола или производных изохинолина.

### 2.1.1. Синтез изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов из производных изоиндола

Внутримолекулярное алкилирование, протекающее через кислотно-катализируемую циклизацию  $\alpha$ -гидроксилактамов – удобный подход к построению конденсированных гетероциклов [28, 32–35]. Так, лактамы **85a–h** в кислых условиях превращаются в соответствующие изоиндоло-изохинолины **87a–f**, **79** [28, 32–34] и их азааналоги **87g,h** [35]. Реакция протекает через образование N-ацилиминиевого катиона **86**. Исходные

гидроксилактамы **85** синтезированы восстановлением соответствующих лактамов или конденсацией первичных аминов с соответствующими 3-галогензамещенными фталевыми ангидридами [28, 32–35].



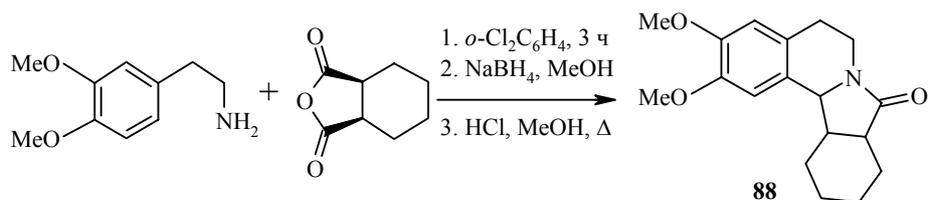
Т а б л и ц а 6

Условия образования и выходы соединений **79, 87**

Продукт реакции*	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Условия	Выход, %
<b>79</b>		OCH <sub>2</sub> O	OMe	H	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C	100
<b>87a</b>	H	H	H	H	Ph	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 20 °C, 2 ч	65
<b>87b</b>	OMe	OMe	H	H	Ph	POCl <sub>3</sub> , 50 °C, 2 ч	91
						HCl, MeOH, Δ, 3 ч	Не указан
<b>87c</b>	H	H	H	H	H	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 20 °C, 2 ч	84
<b>87d</b>	OMe	OMe	H	H	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C	100
<b>87e</b>	OMe	OMe	OMe	H	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C	100
<b>87f</b>		OCH <sub>2</sub> O	H	OMe	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C	100
<b>87g</b>	H	H	H	H	H	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, Δ, 3 ч	93
<b>87h</b>	H	H	H	H	Ph	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H, Δ, 3 ч	72

\* **79, 87a-f** X = C, **87g,h** X = N

По описанной для синтеза соединений **87** методике [29, 30] может быть получен октагидроизоиндоло[1,2-*a*]изохинолин **88**. В этом случае для синтеза исходного гидроксилактама используют ангидрид циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты.



Внутримолекулярную циклизацию 3-метокси(бензотриазолил)замещенных 2-арилизоиндолонов-1 **89** можно осуществить действием кислот Льюиса [36–38].

Хиральные производные **89d,e** образуют соединения **90d,e** в виде смесей диастереомеров. Исходные бензотриазолилзамещенные изоиндолы **89a–e** получают конденсацией 2-арилэтиламина, бензотриазола и 2-карбоксивензальдегида (толуол, Δ, азеотропная отгонка воды, 24 ч) [38].

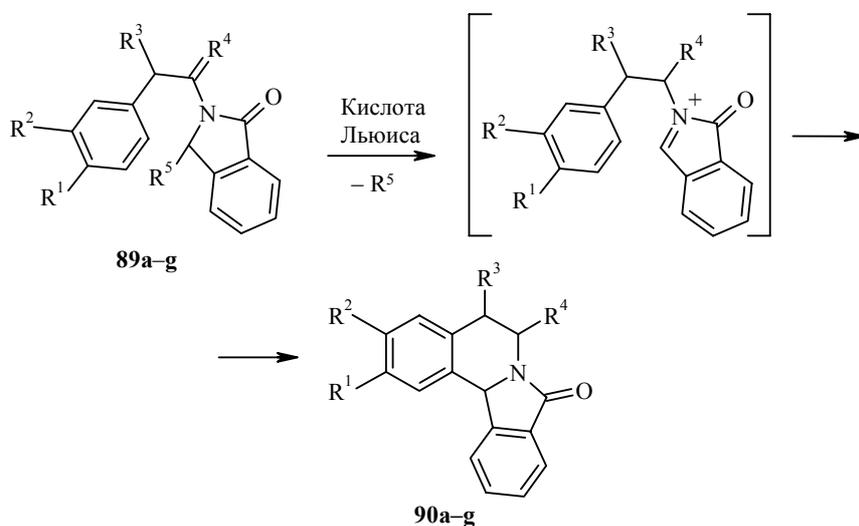


Таблица 7

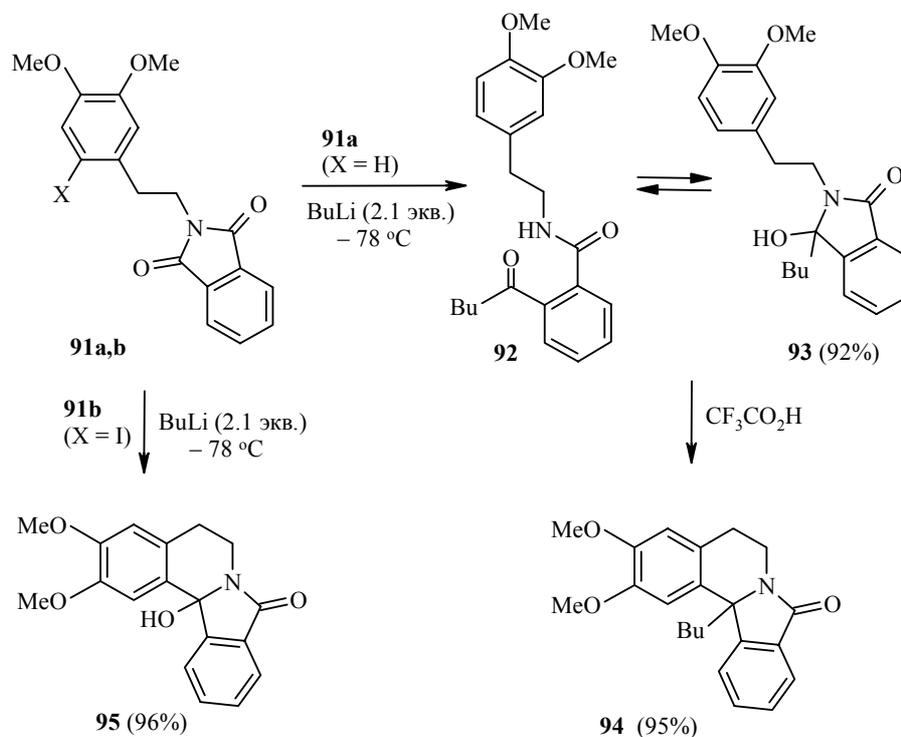
Условия получения и выходы соединений **90\***

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Условия	Выход, %
<b>90a</b>	H	H	H	H	TiCl <sub>4</sub> , PhMe, Δ, 24 ч	50
<b>90b</b>	OMe	H	H	H	TiCl <sub>4</sub> , PhMe, Δ, 24 ч	65
<b>90c</b>	OMe	OMe	H	H	TiCl <sub>4</sub> , PhMe, Δ, 24 ч	75
<b>90d</b>	H	H	(S)-CH <sub>2</sub> OH	H	TiCl <sub>4</sub> , PhMe, Δ, 24 ч	60
<b>90e</b>	H	H	(S)-OH	(R)-Me	TiCl <sub>4</sub> , PhMe, Δ, 24 ч	65
<b>90f</b>	H	H	H	H	TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78→20 °C, 24 ч	100
<b>90g</b>	OMe	OMe	H	H	TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78→20 °C, 24 ч	100
					Sc(OTf) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 20 °C, 3 ч	54
					Cu(OTf) <sub>2</sub>	56

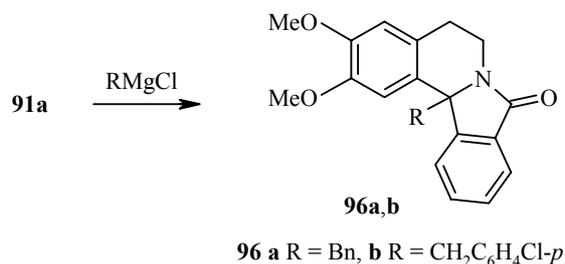
\* **89a–e** R<sup>5</sup> = бензотриазол, **89f,g** R<sup>5</sup> = OMe.

Изоиндолоизохинолины могут быть получены взаимодействием

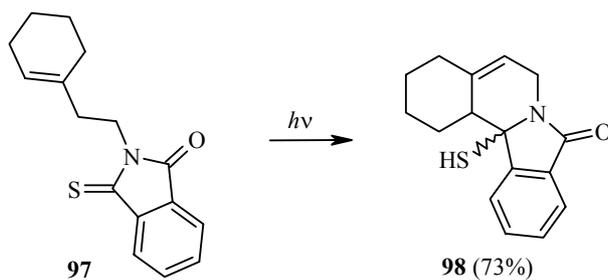
N-арилфталимидов с бутиллитием [39, 40]. Так, обработка фталимида **91a** бутиллитием в ТГФ приводит к кетону **92**, существующему в таутомерном равновесии с циклической формой **93**. Под действием  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  амидоспирт **93** превращается в изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин **94**. Из 2-иодзамещенного фталимида **91b** аналогично в одну стадию получают изоиндолоизохинолин **95**.



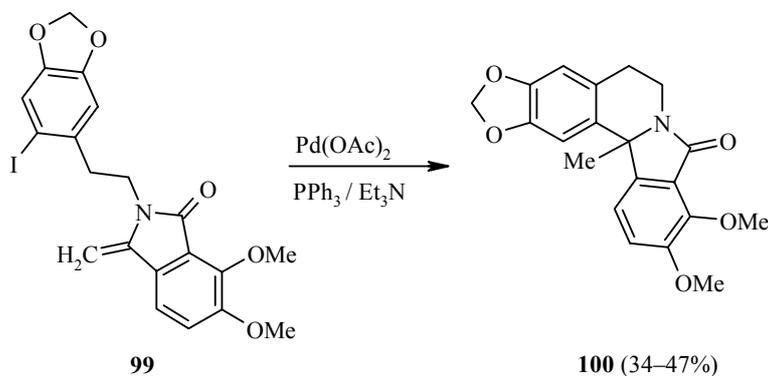
Вместо бутиллития можно применять и реактивы Гриньяра [28]. Фталимид **91a** реагирует с бензилмагнийхлоридом или *n*-хлорбензилмагнийхлоридом, с умеренным выходом образуя 12*b*-R-изоиндоло[1,2-*a*]изохинолины **96a,b**.



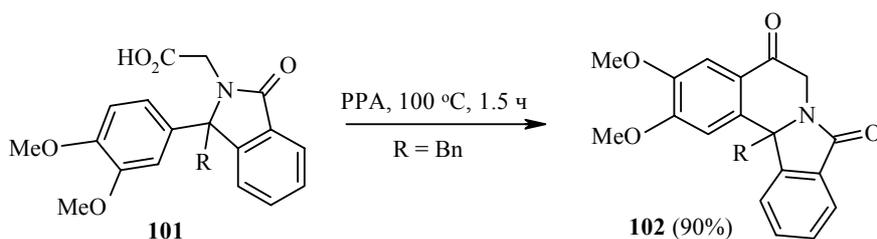
Фотохимическая циклизация тиооксофталимида **97** приводит к образованию смеси диастереомеров 12*b*-меркаптозамещенных изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов **98** в соотношении 1:1 [41].



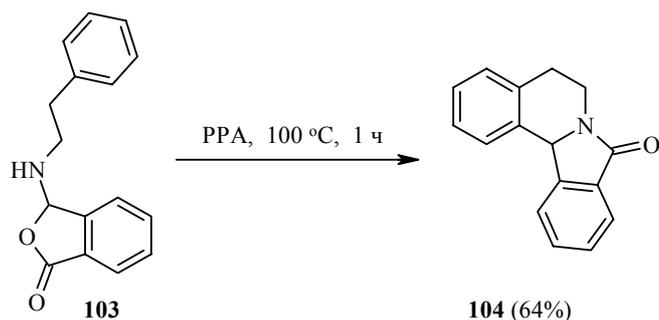
В условиях реакции Хека 2-[(*o*-иод)- $\alpha$ -фенэтил]-3-метиленфталимидин **99** с удовлетворительным выходом превращается в изоиндолоизохинолин **100** [42].



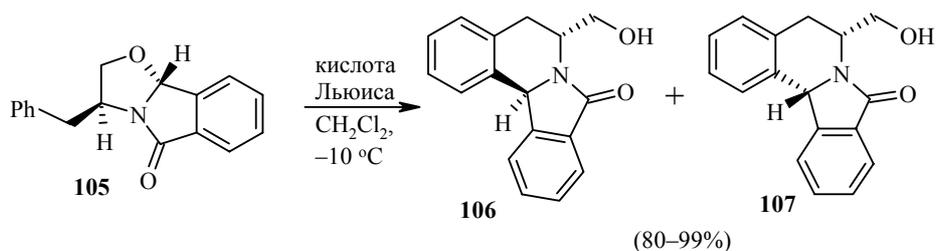
Под действием ПФК 3-бензил-3-(3,4-диметоксифенил)фталимидин-2-уксусная кислота **101** региоспецифично превращается в соответствующий 12*b*-бензилизоиндоло[1,2-*a*]изохинолин **102** [43]. Исходный фталимидин **101** синтезирован из 3-бензилиденфталимидин-2-уксусной кислоты и вератрола в присутствии  $\text{HClO}_4$ .



ПФК вызывает внутримолекулярную циклизацию 3-( $\beta$ -фенилэтиламино)фталида **103** в 5,6-дигидроизоиндоло[1,2-*a*]изохинолин **104** [44]. Исходный ангидрид **103** получают реакцией  $\beta$ -фенэтиламина с *o*-формилбензойной кислотой (толуол,  $\Delta$ , 1 ч).

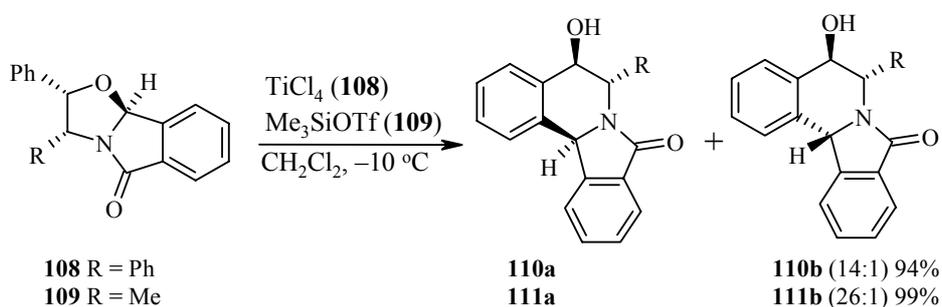


Оптически активные изоиндоло[1,2-*a*]изохинолины **106**, **107** могут быть получены из трициклического оксазолидина **105** [45], который под действием кислоты Льюиса генерирует N-ацилиминиевый катион, циклизующийся на ароматическое ядро. В зависимости от используемого катализатора наблюдается 2–6-кратное преобладание стереоизомера **106**. Триметилсилилтрифлат оказался наилучшим катализатором с точки зрения диастереоселективности: соотношение спиртов **106** и **107** составило  $\geq 49:1$ .



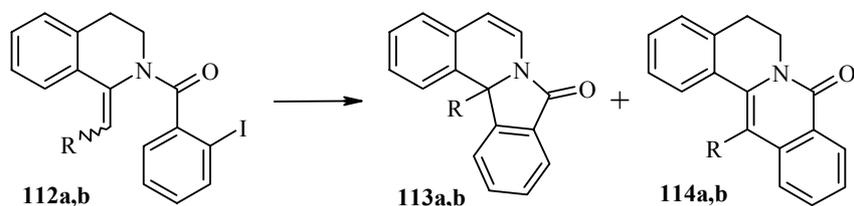
Кислота Льюиса = SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, Me<sub>3</sub>SiOTf, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Описанный метод использовали для рециклизации трициклических лактамов **108**, **109**.



### 2.1.2. Синтез изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов из замещенных изохинолинов

Внутримолекулярная реакция Хека *o*-иодбензамидов **112** под действием ацетата палладия(II) приводит к образованию смеси продуктов 5-экзо-триг- (**113**) и 6-экзо-триг-циклизации (**114**) [46–48]. Соотношение продуктов реакции можно изменять, варьируя ее условия.



**112 a** R = Me, **b** R = H; **113 a** R = –CH=CH<sub>2</sub>, **b** R = Me; **114 a** R = Me, **b** R = H

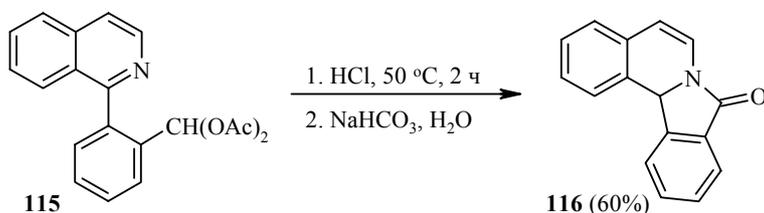
Т а б л и ц а 8

Условия получения, выходы и соотношения соединений **113**, **114**

Исходное	Условия реакции	<b>113/114</b>	Выход, %
<b>112a</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05 экв.), PPh <sub>3</sub> (0.1 экв.), ДМФА, 100 °С, 2 ч	6.7/1	84
	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 экв.), PPh <sub>3</sub> (0.2 экв.), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 экв.), ДМФА, 100 °С, 1 ч	3.9/1	80
	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1 экв.), PPh <sub>3</sub> (0.2 экв.), Et <sub>4</sub> NCl (1 экв.), MeCN, 80 °С, 1 ч	10/1	91
	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.12 экв.), PPh <sub>3</sub> (0.25 экв.), Et <sub>4</sub> NCl (1 экв.), MeCN, 30–50 °С, 168 ч	13/1	83
<b>112b</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.05 экв.), PPh <sub>3</sub> (0.1 экв.), HCO <sub>2</sub> Na (1 экв.), ДМФА, 80 °С, 24 ч	2/1	74

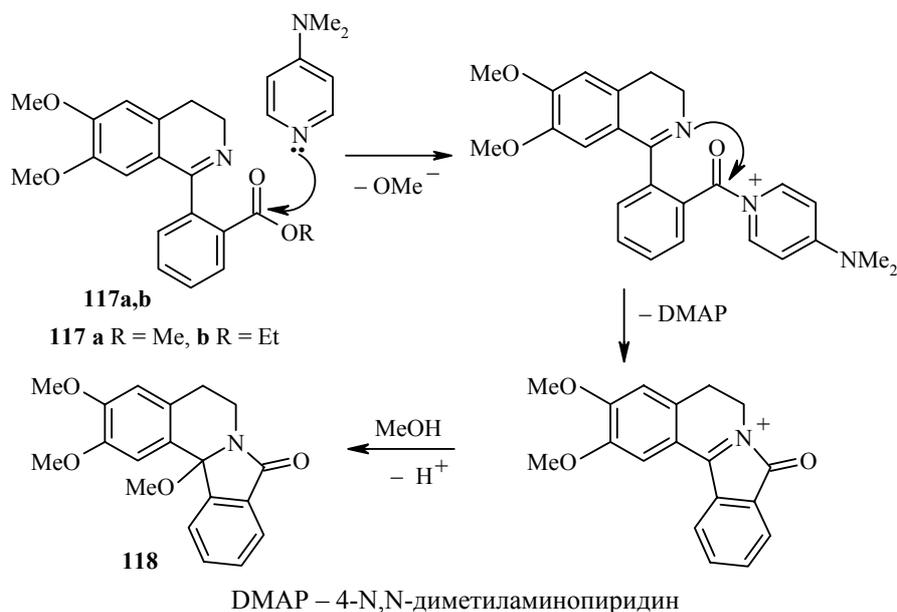
Исходные енамиды **112a,b** получают ацилированием 1-алкенилиден-3,4-дигидроизохинолина *o*-иодбензоилхлоридом.

При обработке *o*-(1-изохинолил)бензальдиацетата **115** разбавленной соляной кислотой образуется изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин-12*b*H-8-он **116** [16].

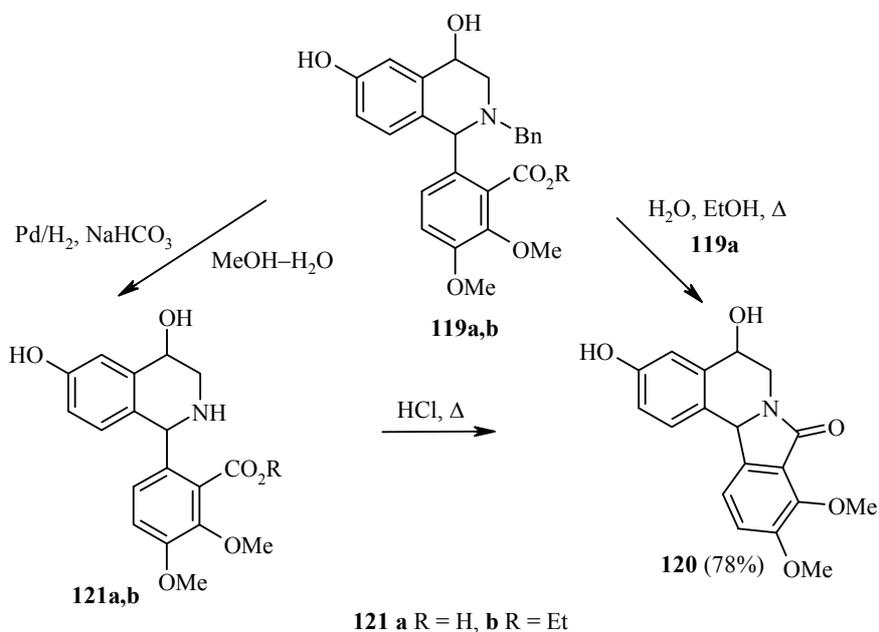


Замещенные 1-арил-3,4-дигидроизохинолины **117** при взаимодействии с 4-*N,N*-диметиламинопиридином в метанольном растворе превращаются

в ациламинол **118** [49].

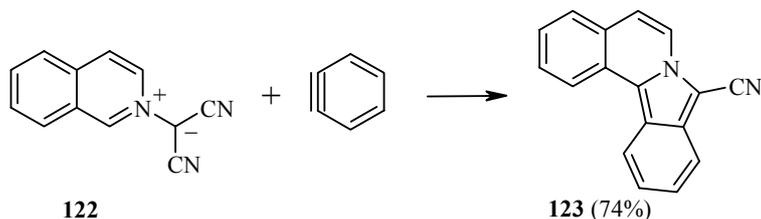


При нагревании водно-спиртового раствора 6-(4,6-диокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил-1)-2,3-диметоксибензойной кислоты **119a** вместо ожидаемого продукта дебензилирования образуется изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин **120** [50]. Незамещенные по атому азота изохинолины **121a,b**, полученные из N-бензильных производных **119a,b** каталитическим гидрированием, превращаются в соответствующие изоиндолоизохинолины **120** при нагревании с соляной кислотой.

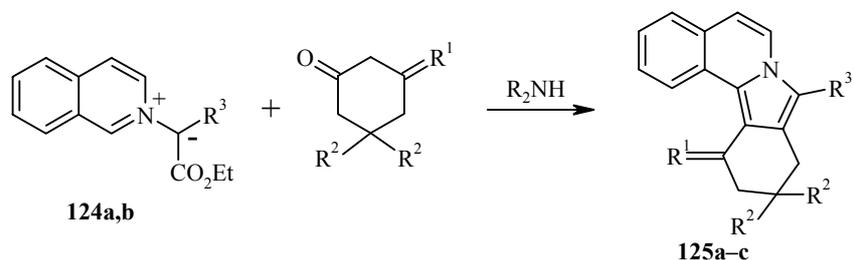


8-Цианоизоиндоло[1,2-*a*]изохинолин **123** образуется при взаимодействии дистицианометилилида изохинолина **122** (полученного из изохино-

лина и эпокситетрацианоэтилена) с дегидробензолом [51].

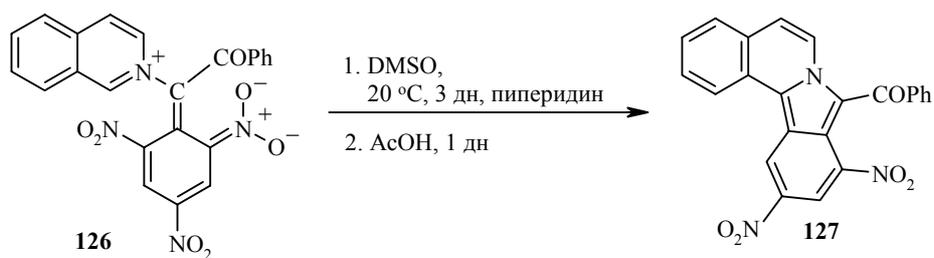


Циклоприсоединение илидов изохинолиния **124a,b** к циклогексанону или димедону в присутствии вторичных аминов позволяет получать частично гидрированные изоиндолоизохинолины **125a–c** [52, 53].

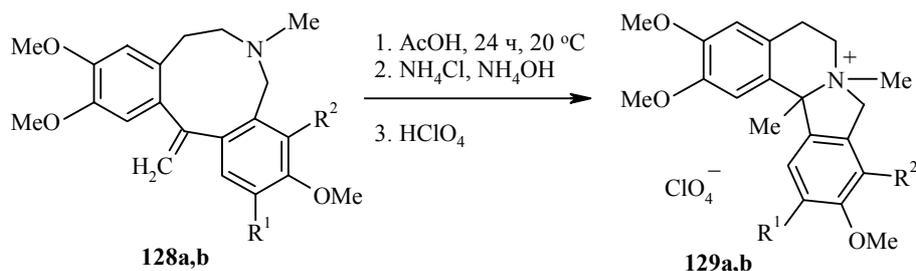


**124 a**  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$ , **b**  $\text{R}^3 = \text{CN}$ ; **125 a**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$ ;  
**b**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CN}$ ; **c**  $\text{R}^1 = \text{O}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$

Бетаин **126** под действием основания превращается в динитроизоиндолоизохинолин **127** [54].



Девятичленные непредельные амины **128** под действием уксусной кислоты претерпевают внутримолекулярное трансаннулярное присоединение аминогруппы к экзоциклическому метиленовому фрагменту с образованием 12*b*-метилизиндоло[1,2-*a*]изохинолинов **129** [55], выделенных в виде перхлоратов.



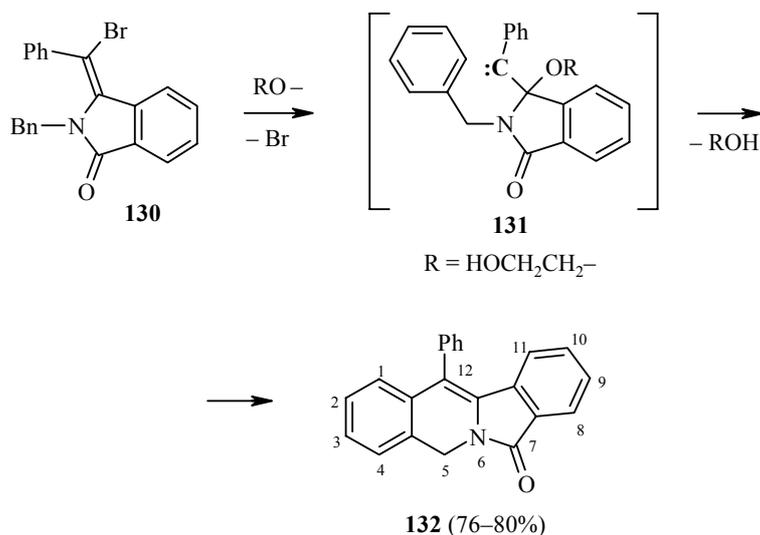
**128 a** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OMe; **129 a** (76%), **b** (83%)

## 2.2. Синтез изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов

Как и для описанного выше класса соединений, для синтеза изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов могут быть использованы как производные изоиндола, так и производные изохинолина. Кроме того, разработан ряд специфических способов построения этой гетероциклической системы, отраженных в разделе 2.2.3.

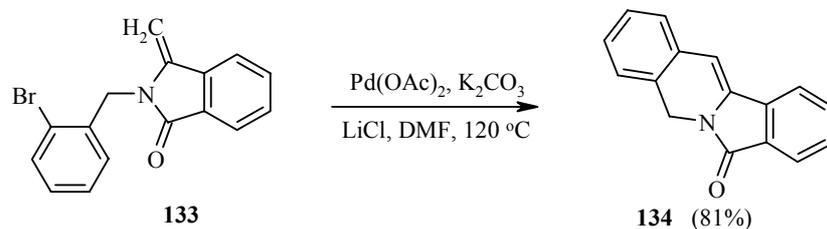
### 2.2.1. Синтез изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов из производных изоиндола

Изоиндоло[2,1-*b*]изохинолины получают внутримолекулярной циклизацией различных енамидов изоиндольного ряда [42, 56, 57]. Так, 2-бензил-3-( $\alpha$ -бромбензилиден)фталимидин **130** при кипячении в этиленгликоле в присутствии основания или при фотолизе превращается в 12-фенил-изоиндоло[2,1-*b*]изохинолин **132** [56, 57].

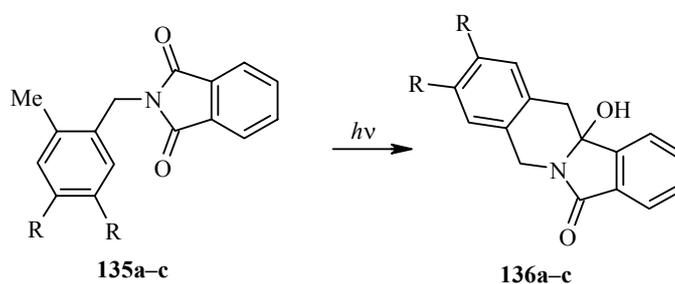


Реакция Хека 3-метилфталимида **133**, полученного взаимодействием

ствием 2-ацетилбензойной кислоты с 2-бромбензиламином (толуол,  $\Delta$ , 85%), приводит к изоиндолоизохинолину **134** [42].



Фотоциклизация 2-(*o*-метилбензил)фталимидов **135** в соответствующие 11*b*-гидроксиизоиндоло[2,1-*b*]изохинолины **136** протекает с конверсией 48–80% и низким выходом [58].

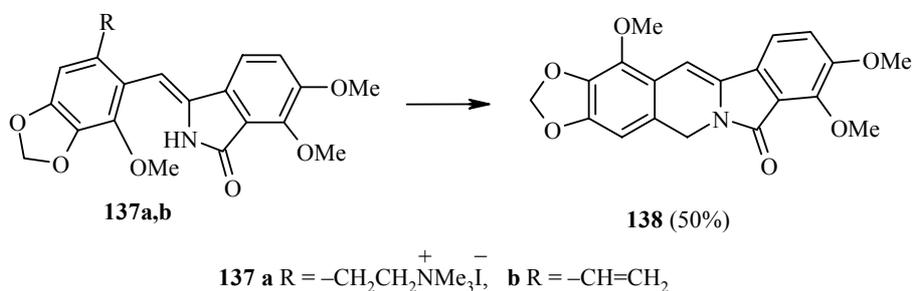


Т а б л и ц а 9

Условия получения и выходы соединений **136**

Исходное соединение	R	Условия (ртутная лампа)	Выход <b>136</b> , %	Возврат <b>135</b> , %
<b>135a</b>	H	MeCN, 7 ч, 20 °C, 1 кВт	18	52
<b>135b</b>	OMe	Me <sub>2</sub> CO, 50 мин, 20 °C, 500 Вт	52	28
<b>135c</b>	OCH <sub>2</sub> O	Me <sub>2</sub> CO, 1–5 ч, 20 °C, 500 Вт	25	20

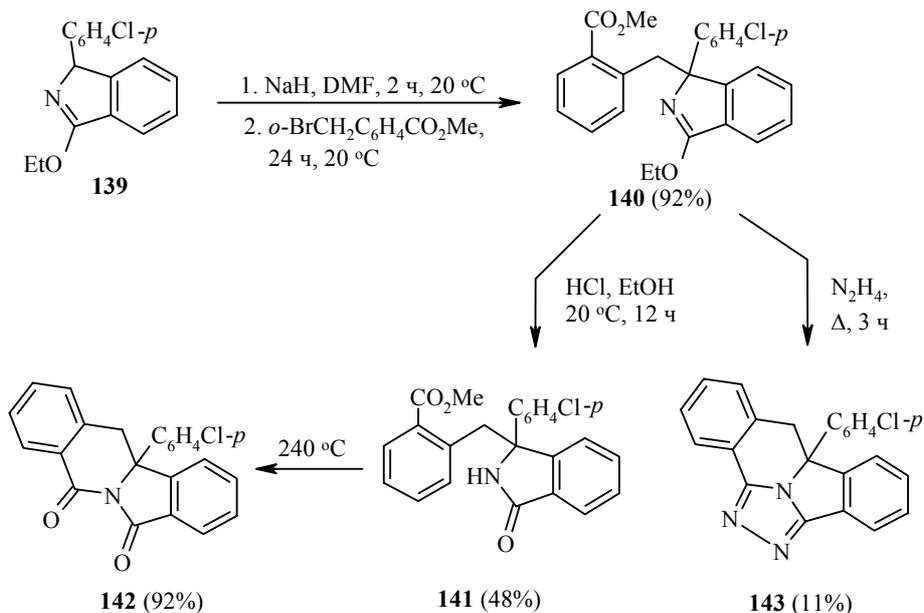
Полиметоксизамещенный тетрацикл **138** образуется из метилиодида нарцеинимида **137a** под действием водного раствора оксида серебра [59] или из винильного аналога **137b** кипячением в водно-спиртовом растворе [60].



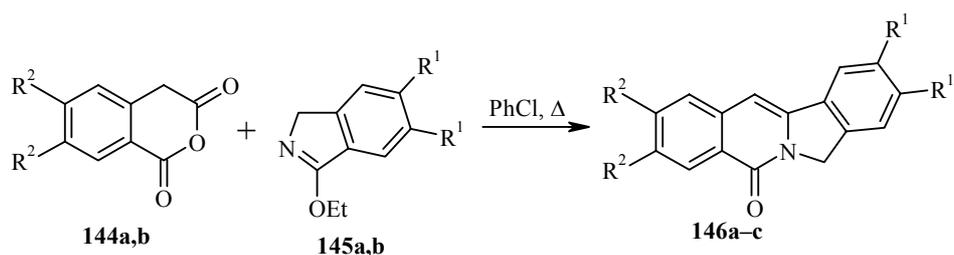
Соединение **138** проявляет кокцидиостатическую активность [59] (кок-

пидии: внутриклеточные паразиты, вызывающие кокцидоз – инвазионную болезнь человека и животных, паразитируют главным образом в эпителии пищеварительной системы).

Для синтеза изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов можно использовать эфиры лактимов [61, 62]. Так, взаимодействие карбаниона, генерируемого из 1-(*n*-хлорфенил)-3-этокси-1Н-изоиндола **139** с эфиром *o*-бромметилбензойной кислоты приводит к бензилпроизводному **140**, кислотный гидролиз и пиролиз которого дают изоиндоло[2,1-*b*]изохинолин **142**. Обработка ими-ноэфира **140** гидразином вызывает последовательность превращений, заканчивающуюся образованием триазола **143** [61].



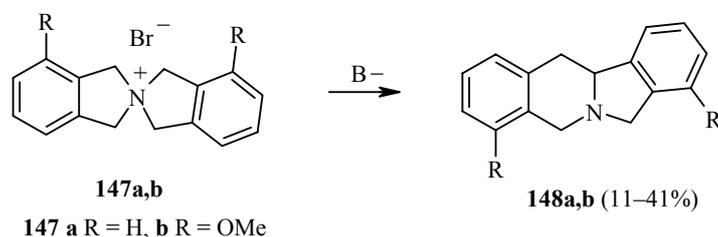
Умеренный выход изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов **146** наблюдается при обработке гомофталевых ангидридов **144** эфирами лактимов **145** [62].



**144 a**  $\text{R}^2 = \text{H}$ , **b**  $\text{R}^2 = \text{OMe}$ ; **145 a**  $\text{R}^1 = \text{H}$ , **b**  $\text{R}^1 = \text{OMe}$ ; **146 a**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  (75%),  
**b**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OMe}$  (75%), **c**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$  (74%)

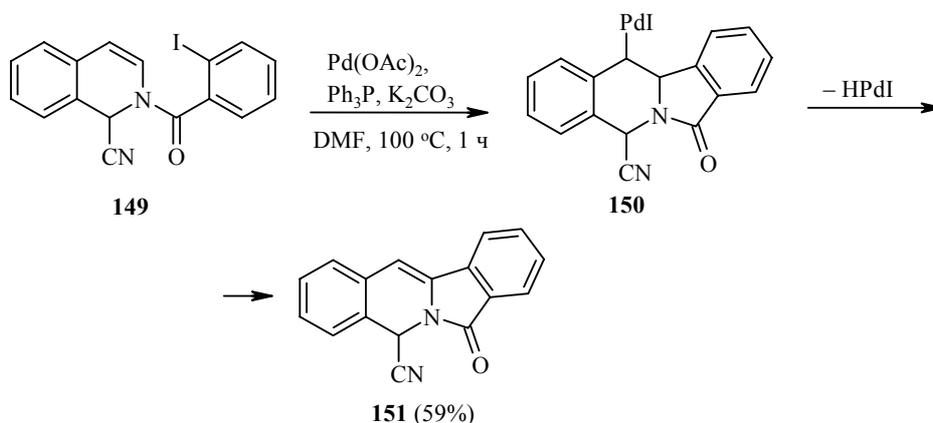
Перегруппировка Стивенса четвертичных спироиндановых солей **147** под действием гидрида натрия, фениллития или гидроксида натрия при-  
1152

водит к образованию изоиндолоизохинолинов **148** с низким выходом [63]. Присутствие акцепторных заместителей в исходном соединении ( $R = NO_2$ ) полностью ингибирует реакцию.

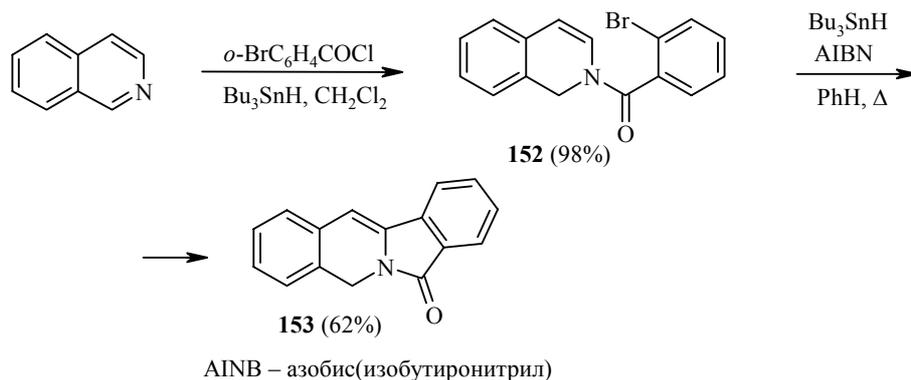


### 2.2.2. Синтез изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов из производных изохинолина

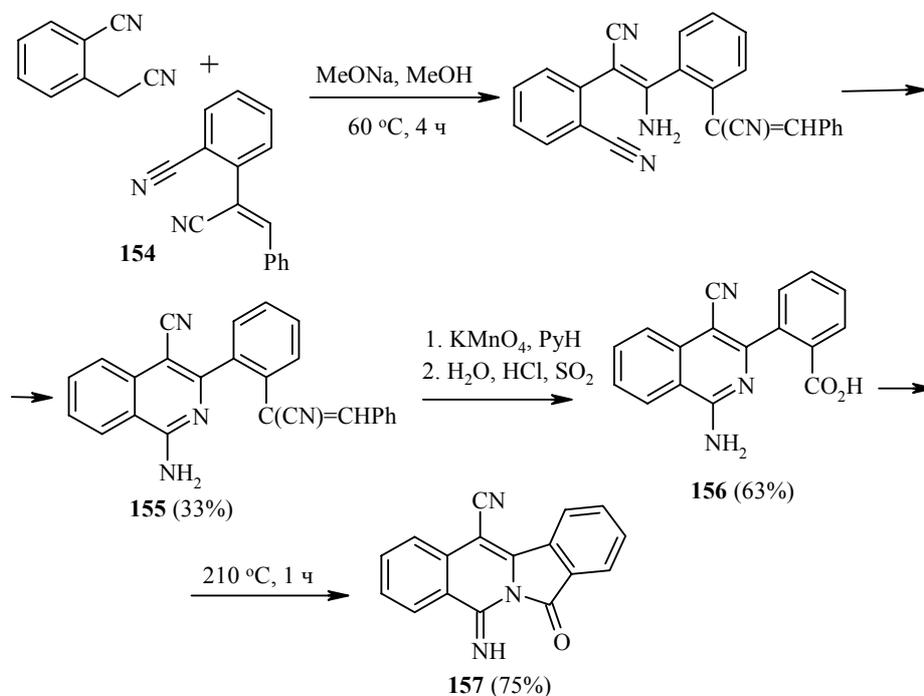
Изоиндоло[2,1-*b*]изохинолин **151** образуется в результате 5-экзо-триг-циклизации 1-циано-2-(*o*-иодбензоил)-1,2-дигидроизохинолина (**149**), протекающей в присутствии ацетата палладия через интермедиат **150** [46].



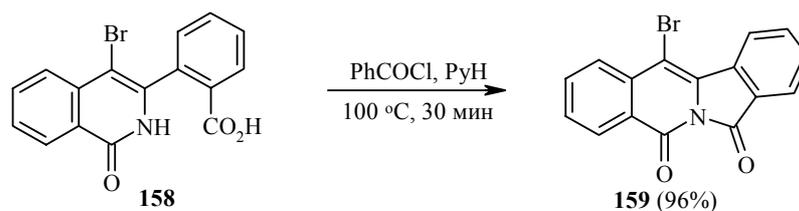
Восстановительное ацилирование изохинолина *o*-бромбензоилхлоридом в присутствии трибутилстаннана служит удобным методом синтеза 1,2-дигидроизохинолина **152**, который затем подвергается радикальной циклизации в гидрированный изоиндолоизохинолин **153** [64]. Процесс может быть осуществлен в одну синтетическую стадию, добавлением к промежуточному изохинолину **152** азобис(изобутиронитрила) и толуола.



Окисление 1-аминоизохинолина **155**, полученного конденсацией *o*-циано-бензилцианида и  $\alpha,o$ -дигианостильбена **154** в присутствии метилата натрия, и последующая циклизация образующейся кислоты **156** позволяют перейти к полифункциональному изоиндоло[2,1-*b*]изохинолину **157** [65].

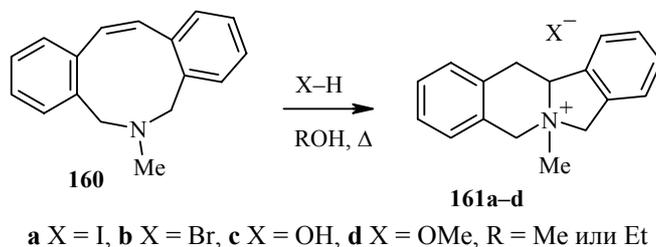


Аналогично внутримолекулярная циклизация 4-бром-3-(*o*-карбокси-фенил)изохинолина **158** при нагревании с бензоилхлоридом в пиридине приводит к дикетопроизводному **159** [66].

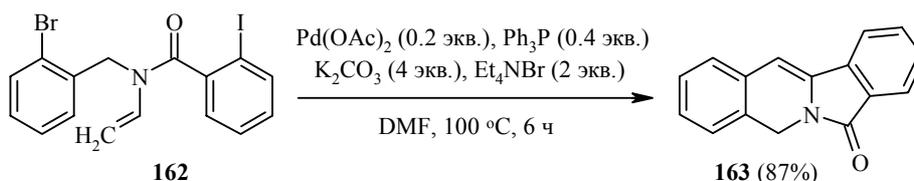


### 2.2.3. Другие методы синтеза изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов

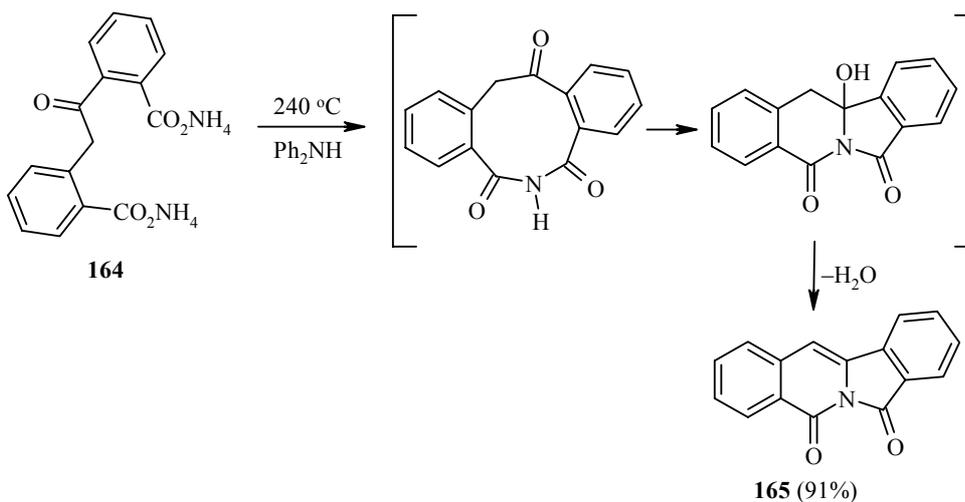
Из специфических методов синтеза изоиндоло[2,1-*b*]изохинолинов следует отметить трансаннулярную циклизацию девятичленного енамина **160** в четвертичные изоиндоло[2,1-*b*]изохинолиниевые соли **161** [67].



Непредельный амид **162**, полученный взаимодействием *o*-бромбензил-амина с уксусным альдегидом и *o*-иодбензоилхлоридом, превращается в изоиндоло[2,1-*b*]изохинолин **163** в условиях последовательной реакции Хека [68].



Нагревание диаммонийной соли 2,2'-дикарбосидезоксибензоина **164** в дифениламіне приводит к изоиндоло[2,1-*b*]изохинолину **165** [69].



Анализируя данные, объединенные в обеих частях настоящего обзора,

можно сделать вывод, что наиболее изученными тетрациклами, содержащими аннелированный [1,2]изоиндольный фрагмент, являются изоиндоло[1,2-*b*]бенз-3-азепины. Достаточно большой интерес был проявлен химиками и к изоиндоло[1,2-*a*]изохинолинам. В литературе практически отсутствует информация о химических превращениях и синтезе изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов и изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов, интересных с точки зрения потенциальной физиологической активности.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 04-03-32433).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Ishihara, Y. Kiyota, G. Goto, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3024 (1990).
2. Z. Sui, J. Altom, V. N. Nguyen, J. Fernandez, J. I. Bernstein, J. J. Hiliard, J. F. Barrett, B. L. Podlogar, K. A. Ohemeng, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 735 (1998).
3. J. Epszajn, R. Grzelak, A. Jóźwiak, *Synthesis*, 1212 (1996).
4. J. Epszajn, A. Jóźwiak, P. Koluda, I. Sadokierska, I. D. Wilkowska, *Tetrahedron*, **56**, 4837 (2000).
5. G. Kim, G. Keum, *Heterocycles*, **45**, 1979 (1997).
6. H. Z. Alkhathlan, K. A. Al-Farhan, *Heterocycles*, **48**, 641 (1998).
7. Z. Hameršak, M. Litvić, D. Šepac, A. Lesac, Z. Raza, V. Šunjić, *Synthesis*, 2174 (2002).
8. P. Kumar, C. U. Dinesh, B. Pandey, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 9229 (1994).
9. P. Pigeon, B. Decroix, *Synth. Commun.*, **28**, 2507 (1998).
10. P. Pigeon, M. Othman, P. Netchitaïlo, B. Decroix, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 691 (1999).
11. W. H. N. Nijhuis, G. R. B. Leus, R. J. M. Egberink, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **108**, 172 (1989).
12. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchin, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **61**, 4099 (2005).
13. A. V. Varlamov, F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, N. V. Sidorenko, R. S. Borisov, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3641 (2003).
14. E. V. Boltukhina, F. I. Zubkov, E. V. Nikitina, A. V. Varlamov, *Synthesis*, 1859 (2005).
15. Ф. И. Зубков, Е. В. Болтухина, Е. В. Никитина, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2703 (2004).
16. Y. Abe, A. Ohsawa, H. Igeta, *Heterocycles*, **19**, 49 (1982).
17. D.-B. Reuschling, F. Kröhnke, *Chem. Ber.*, **104**, 2103 (1971).
18. Л. Н. Дончак, М. А. Загоруйко, В. А. Каминский, *ЖОрХ*, **31**, 1872 (1995).
19. М. А. Загоруйко, Л. Н. Дончак, В. А. Каминский, *ЖОрХ*, **35**, 146 (1999).
20. Л. Н. Дончак, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХТС*, 1271 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 1031 (1986)].
21. V. U. Ahmad, S. Iqbal, *Phytochemistry*, **33**, 735 (1993).
22. S. Durrani, T. Rasheed, *Fitoterapia*, 172 (1995).
23. V. U. Ahmad, Atta-ur-Rahman, T. Rasheed, Habib-ur-Rehman, *Heterocycles*, **26**, 1251 (1987).
24. T. Rasheed, M. N. I. Khan, S. S. A. Zhadi, *J. Nat. Prod.*, **54**, 582 (1991).
25. V. U. Ahmad, S. Iqbal, *Nat. Prod. Lett.*, **2**, 105 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 265790 (1994).
26. E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 599 (1984).
27. G. Manikumar, M. Shamma, *Heterocycles*, **14**, 827 (1980).
28. W. J. Houlihan, R. E. Manning, Pat US 3644370; *Chem. Abstr.*, **77**, 34368 (1972).
29. W. J. Houlihan, R. E. Manning, Pat US 3644369; *Chem. Abstr.*, **77**, 34376 (1972).
30. W. J. Houlihan, R. E. Manning, Pat US 3686207; *Chem. Abstr.*, **77**, 152006 (1972).
31. J. L. Moniot, D. M. Hindenlang, M. Shamma, *J. Org. Chem.*, **44**, 4347 (1979).
32. M. Winn, H. E. Zaugg, *J. Org. Chem.*, **33**, 3779 (1968).
33. R. Alonso, L. Castedo, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2925 (1985).
34. G. J. Hitchings, M. Helliwell, J. M. Vernon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 83 (1990).
35. G. J. Hitchings, J. M. Vernon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1757 (1990).
36. H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett*, 47 (1995).

37. M. T. El Gihani, H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett*, 871 (1996).
38. A. R. Katritzky, S. Mehta, H.-Y. He, *J. Org. Chem.*, **66**, 148 (2001).
39. M. I. Collado, N. Sotomayor, M.-J. Villa, E. Lete, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6193 (1996).
40. M. I. Collado, I. Manteca, N. Sotomayor, M.-J. Villa, E. Lete, *J. Org. Chem.*, **62**, 2080, (1997).
41. A. Padwa, M. N. Jacquez, A. Schmidt, *Org. Lett.*, **3**, 1781 (2001).
42. G. Kim, J. H. Kim, W.-J. Kim, Y. A. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8207 (2003).
43. P. L. Barili, V. Scartoni, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1199 (1985).
44. G. N. Walker, R. J. Kempton, *J. Org. Chem.*, **36**, 1413 (1971).
45. S. M. Allin, C. J. Northfield, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4905 (1998).
46. R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron*, **46**, 4003 (1990).
47. B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4329 (1988).
48. R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1697 (1986).
49. H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2751 (1994).
50. Т. В. Алпагова, В. Г. Яшунский, *ХТС*, 1084 (1981). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **17**, 804 (1981)].
51. Y. Tominaga, Y. Shiroshita, Y. Matsuda, A. Hosomi, *Heterocycles*, **26**, 2073 (1987).
52. T. Kato, T. Chiba, T. Sasaki, *Yakugaku Zasshi* (Japan), **99**, 1051 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 163827 (1980).
53. N. S. Basketter, A. O. Plunkett, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 188 (1973).
54. W. Augstein, F. Krönke, *Liebigs Ann. Chem.*, **697**, 158 (1966).
55. M. Sainsbury, D. W. Brown, S. F. Dyke, G. Hardy, *Tetrahedron*, **25**, 1881 (1969).
56. A. Marsili, V. Scartoni, *Gazz. Chim. Ital.*, **104**, 165 (1974).
57. A. Marsili, V. Scartoni, *Tetrahedron Lett.*, 2511 (1968).
58. M. Machida, M. Nakamura, K. Oda, H. Takechi, K. Ohno, H. Nakai, Y. Sato, Y. Kanaoka, *Heterocycles*, **26**, 2683 (1987).
59. Z. Koblicova, V. Suchan, J. Trojanek, Pat. Czech. 167097; *Chem. Abstr.*, **87**, 168002 (1977).
60. V. Suchan, Z. Koblicova, J. Trojanek, Pat. Czech. 167096; *Chem. Abstr.*, **87**, 168003 (1977).
61. M. K. Eberle, L. Brzechffa, W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.*, **42**, 894 (1977).
62. V. I. Ognyanov, M. A. Haimova, N. M. Mollov, *Monatsh. Chem.*, **113**, 993 (1982).
63. J. H. Brewster, R. S. Jones Jr., *J. Org. Chem.*, **34**, 354 (1969).
64. R. Yamaguchi, T. Hamasaki, K. Utimoto, *Chem. Lett.*, 913 (1988).
65. I. F. Barnard, J. A. Elvidge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1813 (1983).
66. S. Wawzonek, J. K. Stowell, R. E. Karl, *J. Org. Chem.*, **31**, 1004 (1966).
67. D. J. Brickwood, A. M. Hassan, W. D. Ollis, J. S. Stephanatou, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1393 (1978).
68. A. García, D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, D. Domínguez, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1903 (2001).
69. J. C. Godfrey, *J. Org. Chem.*, **24**, 581 (1959).
70. Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *ХТС*, 963 (2006).

Российский университет дружбы народов,  
Москва 117198  
e-mail: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Поступило 29.08.2005