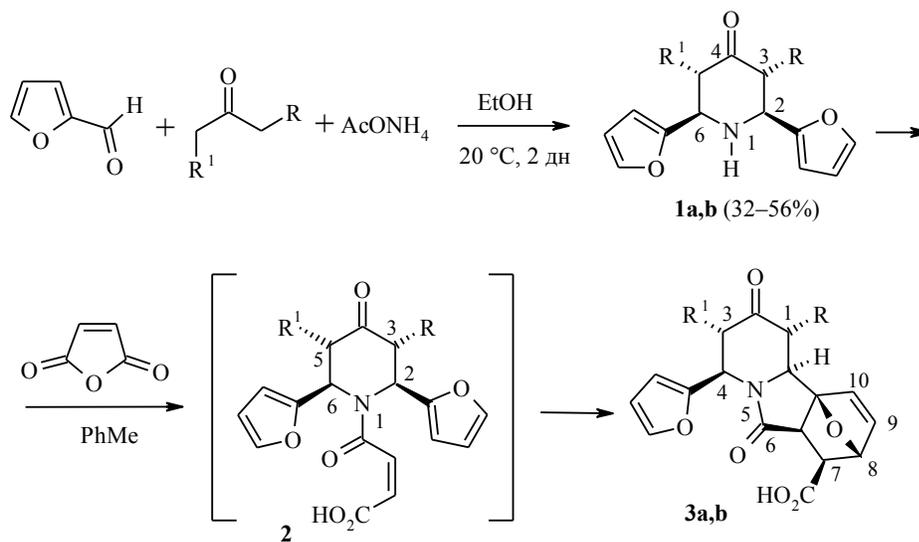


ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ПЕРВЫЙ СИНТЕЗ 8,10а-ЭПОКСИПИРИДО[2,1-*a*]ИЗОИНДОЛО-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: 2,6-дифурилпиперидон-4, пиридо[2,1-*a*]изоиндол, фурфу-риламин, [4+2]-внутримолекулярное циклоприсоединение, реакция Дильса–Аль-дера.

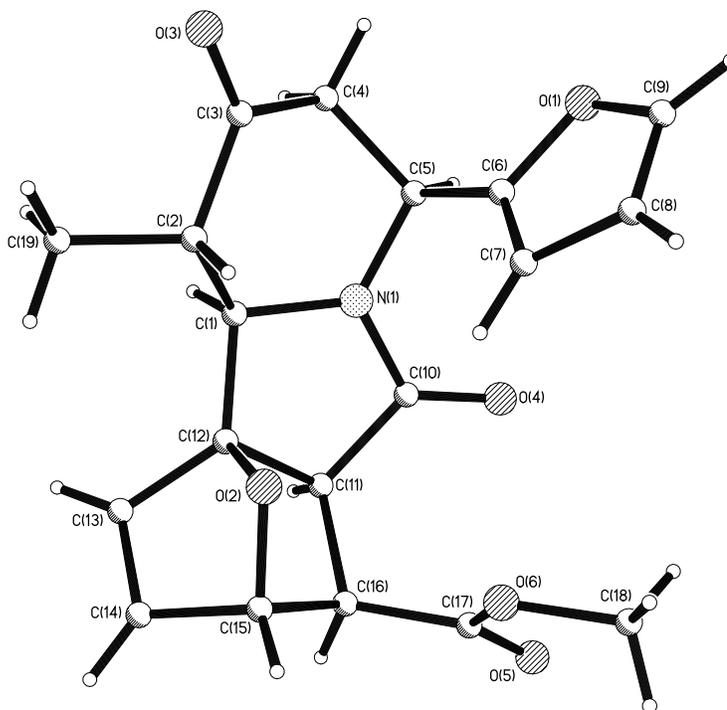
Изучая циклоприсоединение производных непредельных кислот к гете-роциклам, содержащим фурфуриламиновый фрагмент [1], мы обратились к взаимодействию 2,6-дифурилпиперидонов-4 **1** с малеиновым ангидридом [2].



3 a R = R¹ = Me (86%); **b** R¹ = H, R = Me (76%)

Установлено, что реакция малеинового ангидрида и пиперидонов **1** начинается уже при комнатной температуре, а максимальные выходы аддуктов циклоприсоединения **3** достигаются при непродолжительном кипячении раствора в толуоле. По аналогии с нашими предыдущими работами [1, 3], первоначально ацилируется атом азота с последующим внутримолекулярным [4+2]-циклоприсоединением в малеинамидах **2**.

Как показано на большом числе примеров [4], термическая внутри-молекулярная реакция Дильса–Альдера в *N*-алкенилзамещенных фур-фуриламилах всегда протекает стереоспецифично, приводя к продуктам



Пространственное строение метилового эфира кислоты **3b**

экзо-присоединения **3**. В случае несимметрично замещенного пиперидона **1b**, неожиданно для нас, оказалась высока и региоселективность процесса. При этом в промежуточном малеинамиде **2b** непрелельный фрагмент взаимодействует с фурановым ядром в положении 2 пиперидинового цикла с образованием одного региоизомера **3b**.

Для однозначного определения направления циклоприсоединения кислоты **3b** была этерифицирована метанолом и пространственное строение метилового эфира ($1R^*,4R^*,6aR^*,7S^*,8R^*,10aS^*,10bR^*$)-1-метил-2,6-диоксо-4-(фурил-2)-1,3,4,6,6a,7,8,10b-октагидро-2H-8,10a-эпоксипиперидо[2,1-a]-изоиндоло-7-карбоновой кислоты доказано методом РСА.

Реактивы фирмы «Acros Organics» использовались без дополнительной очистки. ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WH-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 при 30 °С, внутренний стандарт – остаточные сигналы протонов растворителя (2.49 м. д. DMSO-d_6). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Advance 600 (100 МГц), стандарт – центральный сигнал мультиплета DMSO-d_6 (39.96 м. д.). Отнесения в спектрах сделаны на основе двумерных корреляционных экспериментов HMQC и COSY-45. Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) записаны на масс-спектрометре HP MS 5988 с прямым вводом образца в ионный источник.

8,10a-Эпоксипиперидо[2,1-a]изоиндоло-7-карбоновые кислоты 3 (Общая методика). Кипятят 4 ч смесь 1.5 ммоль пиперидона **1** и 1.5 ммоль малеинового ангидрида в 15 мл толуола. Оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, сушат на воздухе. Получают аддукты Дильса–Альдера **3** в виде белых порошков. Избранные характеристики аддукта **3a**. Т. пл. 237–238 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1677 (N–C=O), 1730 и 1713 (O–C=O).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, д, $J = 6.9$, 1- CH_3); 1.31 (3H, д, $J = 7.7$, 3- CH_3); 2.63 (1H, д, к, $J = 6.9$, $J = 12.2$, H-1); 2.95 (1H, д, к, $J = 7.7$, $J = 2.3$, H-3); 2.57 (1H, д, $J = 9.2$, H-6a); 2.99 (1H, д, $J = 9.2$, H-7); 4.58 (1H, д, $J = 12.2$, H-10b); 4.93 (1H, уш. д, $J = 2.3$, H-4); 5.12 (1H, д, $J = 1.7$, H-8); 6.46 (1H, д, $J = 5.7$, $J = 1.7$, H-9); 6.59 (1H, д, $J = 5.7$, H-10); 6.44 (1H, д, $J = 0.8$, $J = 3.2$, H- β Fur); 6.28 (1H, д, $J = 1.8$, $J = 3.2$, H- β Fur); 7.50 (1H, д, $J = 1.8$, $J = 0.8$, H- α Fur). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 210.9, 173.6, 171.2, 153.2, 142.8, 136.8, 135.7, 110.8, 108.0, 90.7, 81.5, 57.0, 52.5, 51.1, 46.9, 45.3, 43.9, 17.1, 10.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 357 [M] $^+$ (13), 258 (14), 243 (9), 242 (60), 221 (11), 203 (20), 177 (14), 176 (100), 175 (16), 174 (14), 162 (11), 148 (8), 135 (16), 122 (24), 108 (41), 107 (16), 99 (9), 94 (10), 80 (10), 79 (27), 77 (14). Найдено, %: C 63.65; H 5.41; N 3.83. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 63.86; H 5.36; N 3.92.

Аддукт 3b. Т. пл. 219 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (N–C=O), 1711 и 1737 (O–C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, д, $J = 6.9$, 1- CH_3); 2.49 (1H, д, к, $J = 6.9$, $J = 11.7$, H-1); 2.56 (1H, д, $J = 9.3$, H-6a); 2.76 (1H, д,

д, $J = 6.1$, $J = 16.6$, H-3A); 2.97 (1H, д, $J = 9.3$, H-7); 3.28 (1H, д, д, $J = 1.9$, $J = 16.6$, H-3B); 4.62 (1H, уш. д. д, $J = 1.9$, $J = 6.1$, H-4); 5.11 (1H, д, $J = 1.7$, H-8); 5.18 (1H, д, $J = 11.7$, H-10b); 6.46 (1H, д, д, $J = 5.7$, $J = 1.7$, H-9); 6.60 (1H, д, $J = 5.7$, H-10); 6.34 (1H, д, д, $J = 1.0$, $J = 3.4$, H-β Fur); 6.27 (1H, д, д, $J = 1.8$, $J = 3.4$, H-β Fur); 7.50 (1H, д, д, $J = 1.8$, $J = 1.0$, H-α Fur). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 $[M]^+$ (24), 244 (26), 235 (9), 228 (62), 207 (7), 189 (17), 176 (24), 162 (100), 148 (7), 135 (39), 122 (45), 108 (80), 99 (27), 94 (88), 79 (37), 65 (56), 55 (19), 45 (11), 39 (40). Найдено, %: С 63.96; Н 4.85; N 4.19. $C_{18}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: С 62.97; Н 4.97; N 4.08.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 07-03-00083.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. V. Varlamov, E. V. Boltukhina, F. I. Zubkov, E. V. Nikitina, K. F. Turchin, *J. Heterocyclic Chem.*, **43**, 1479 (2006).
2. С. З. Вацадзе, Ю. В. Крайнова, М. А. Ковалкина, Н. В. Зык, *ХТС*, 1370 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1185 (2000)].
3. F. I. Zubkov, E. V. Boltukhina, K. F. Turchin, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **61**, 4099 (2005).
4. Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *ХТС*, 1123 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comps.*, **42**, 971 (2006)].

**Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, Е. В. Никитина, Р. С. Борисов,
И. К. Айриян, К. Ф. Турчин,^а А. В. Варламов**

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

Поступило 17.04.2008

^а*Центр по химии лекарственных средств,
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815, Россия
e-mail: turchin@drug.org.ru*