

А. В. Варламов, Е. В. Болтухина, Ф. И. Зубков, Н. В. Сидоренко,
А. И. Чернышев, Д. Г. Грудинин

ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ
7-КАРБОКСИ-2-R-ИЗОИНДОЛОНОВ-1

На основе реакции [4+2]-циклоприсоединения вторичных фурфуриламинов к малеиновому ангидриду разработан препаративный метод синтеза 7-карбокси-2-R-изоиндолонов-1.

Ключевые слова: изоиндолоны, фурфуриламины, внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера.

Изоиндолоны, или фталимидины, могут быть получены из фталевого ангидрида [1] и различных производных фталевой кислоты [2, 3] окислением 2-R-1-метоксикарбонилизоиндолов [4].

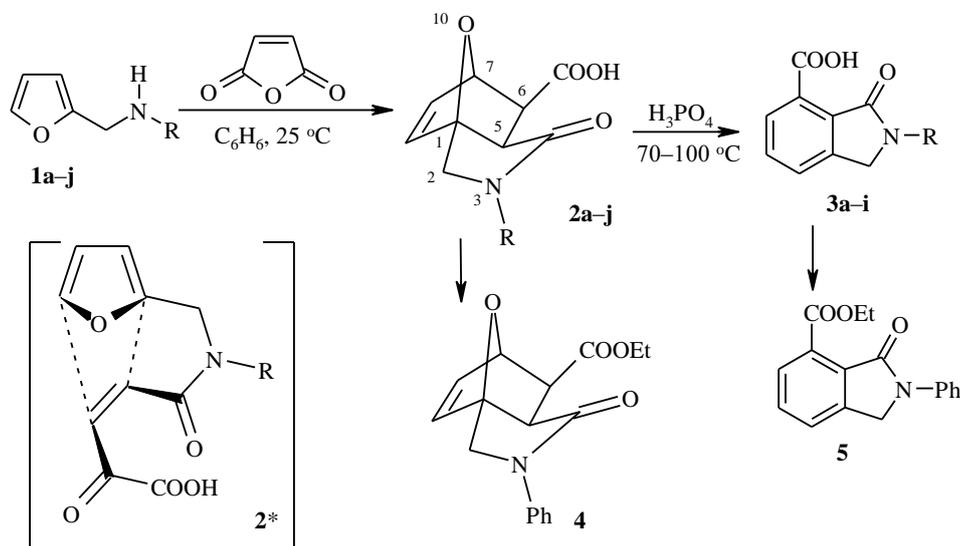
В синтетическом плане интересны функционально замещенные изоиндолоны, на основе которых могут быть получены различные конденсированные гетероциклические системы, содержащие изоиндольный фрагмент. Большие перспективы в этом направлении открывает разрабатываемый в последнее время метод синтеза изоиндолонов-1, базирующийся на трансформации азотсодержащих трициклических соединений – 2,3,7,7a-тетрагидро-3a,6-эпокси-2-R-изоиндолонов-1, которые с высоким выходом получают путем внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения из N-фурфурил-N-алкил(арил)акриламидов [5–12]. Указанные эпоксиизоиндолоны могут быть получены также четырехкомпонентной конденсацией фурфуурола и бензиламина или фурфуриламина и бензальдегида с производными малеиновой и фумаровой кислот [13].

В плане развития и изучения границ применимости последнего метода мы предлагаем двухстадийный препаративный метод синтеза 7-карбокси-2R-изоиндолонов-1 **2**, который базируется на реакции [4+2]-циклоприсоединения малеинового ангидрида к N-замещенным фурфуриламином **1a–j**.

Исходные фурфуриламины **1a–j** были получены восстановлением соответствующих оснований Шиффа боргидридом натрия в этаноле. Циклоприсоединение малеинового ангидрида к аминам **1a–j** проводили при 25 °С в бензоле. Реакция протекает стереоселективно и в большинстве случаев с высоким выходом (табл. 1). Образование карбоксизамещенных эпоксиизоиндолонов **2a–j** идет через первоначальное образование N-фурфуриламида малеиновой кислоты **2***, который далее через *экзо*-переходное состояние превращается в эпоксипроизводное **2**.

Существенно, что N-ацетил-N-фенилфурфуриламин не вступает в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с малеиновым ангидридом даже при продолжительном кипячении в ксилоле, что является косвенным доказательством описанного пути реакции. Интересно отметить и важную роль заместителя R при атоме азота фурфуриламинов **1**. Так, при взаимо-

действии фурфуриламина с малеиновым ангидридом с количественным выходом образуется *Z*-4-[(2-фурилметил)амино]-4-оксобут-2-еновая кислота, которая не претерпевает внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера и не вступает в реакцию с избытком малеинового ангидрида даже при нагревании до 150 °С.



a R = Ph; **b** R = Bn; **c** R = C₆H₄Cl-*m*; **d** R = C₆H₄NO₂-*p*; **e** R = C₆H₄NO₂-*m*;
f R = тетрагидрофурил; **g** R = циклогексил; **h** R = метоксиэтил; **i** R = циклопропил;
j R = фурфурил

Несмотря на имеющиеся данные об успешно протекающем [4+2]-циклоприсоединении малеинового ангидрида к фурфуриловым спиртам [14, 15], нам не удалось осуществить взаимодействие малеинового ангидрида со вторичными фурфуриламинами, содержащими в радикале R реакционноспособные функциональные группы –OH, –NR₂. При попытке циклоприсоединения к *N*-(β-гидроксиэтил)-, *N*-(α-пиридил)- и *N*-(γ-пиридил)-фурфуриламином происходит быстрая полимеризация реакционных смесей.

Для превращения эпоксипроизводных **2a–j** в 7-карбоксифталимидины **3a–i** использовали соляную и серную кислоты различных концентраций, 85% H₃PO₄, а также эфират трехфтористого бора в кипящем диоксане. Наибольшие выходы соединений **3** получены при использовании BF₃ · Et₂O, однако с препаративной точки зрения наиболее целесообразно использовать 85% H₃PO₄ в интервале температур 70–100 °С. Несмотря на то, что выход целевых продуктов при этом понижается на 10–15%, существенно упрощается процедура синтеза и выделения целевых изоиндолонов **3**.

Не удалось подобрать условия для ароматизации *N*-фурфурилзамещенного эпоксида **2j**. При этерификации кислот **2a** и **3a** получены соответствующие моноэфиры **4** и **5**.

В масс-спектрах соединений **2** и **3** (табл. 1, 2) наблюдаются пики молекулярных ионов низкой интенсивности, соответствующие их брутто-

формулам. Легко протекающее элиминирование молекулы CO₂ и ретро-диеновый распад (в случае аддуктов **2**) являются причиной недостаточной надежности этого метода для доказательства строения синтезированных веществ.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **2a–j, 3a–i, 4 и 5**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N		
2a	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄	<u>66.43</u>	<u>4.79</u>	<u>5.18</u>	184–185.5*	86
		66.42	4.79	5.17		
2b	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄	<u>67.35</u>	<u>5.27</u>	<u>4.93</u>	164	90
		67.37	5.26	4.91		
2c	C ₁₅ H ₁₂ NO ₄ Cl	<u>58.90</u>	<u>3.95</u>	<u>4.59</u>	179–181*	89
		58.92	3.93	4.58		
2d	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆	<u>56.99</u>	<u>7.82</u>	<u>8.84</u>	202–204	74
		56.96	7.80	8.86		
2e	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆	<u>56.95</u>	<u>7.84</u>	<u>8.90</u>	205–207	80
		56.96	7.80	8.86		
2f	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	<u>60.23</u>	<u>6.08</u>	<u>5.03</u>	134–136	37
		60.21	6.09	5.01		
2g	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	<u>64.97</u>	<u>6.84</u>	<u>5.04</u>	191–192	90
		64.98	6.86	5.05		
2h	C ₁₂ H ₁₅ NO ₅	<u>56.73</u>	<u>5.87</u>	<u>5.27</u>	127–128.5	92
		56.92	5.93	5.53		
2i	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	<u>61.29</u>	<u>5.53</u>	<u>5.93</u>	168–171.5	35
		61.28	5.53	5.96		
2j	C ₁₅ H ₁₃ NO ₅	<u>65.44</u>	<u>4.72</u>	<u>5.05</u>	146–148	95
		65.45	4.73	5.09		
3a	C ₁₅ H ₁₁ NO ₃	<u>71.13</u>	<u>4.37</u>	<u>5.52</u>	227–230	46
		71.15	4.35	5.53		
3b	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	<u>71.94</u>	<u>4.85</u>	<u>5.26</u>	177–178.5*	33
		71.91	4.87	5.24		
3c	C ₁₅ H ₁₀ NO ₃ Cl	<u>62.62</u>	<u>3.49</u>	<u>4.89</u>	229.5–230*	48
		62.60	3.48	4.87		
3d	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	<u>60.41</u>	<u>3.35</u>	<u>9.36</u>	297 (с разл.)**	30
		60.40	3.35	9.39		
3e	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	<u>60.38</u>	<u>3.36</u>	<u>9.38</u>	239–240**	52
		60.40	3.35	9.39		
3f	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	<u>64.34</u>	<u>5.78</u>	<u>5.33</u>	130–132*	56
		64.36	5.75	5.36		
3g	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	<u>69.50</u>	<u>6.56</u>	<u>5.40</u>	245–246*	37
		69.49	6.56	5.40		
3h	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	<u>61.55</u>	<u>5.51</u>	<u>5.81</u>	168.5–170.5	30
		61.28	5.53	5.92		
3i	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	<u>66.34</u>	<u>5.04</u>	<u>6.48</u>	213–213.5	22
		66.36	5.07	6.45		
4	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	<u>68.22</u>	<u>5.60</u>	<u>4.70</u>	133–134***	75
		68.23	5.69	4.68		
5	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	<u>72.59</u>	<u>5.56</u>	<u>4.95</u>	106–107* ⁴	86
		72.60	5.34	4.98		

* Перекристаллизация из смеси *i*-PrOH–DMФА; ** ДМСО; *** этилацетата;

⁴ из смеси гексан–этилацетат.

Спектральные характеристики соединений 2а–5

Соединение	Молекулярная масса		ИК, ν , cm^{-1}		
	Найдено $[\text{M}]^+$	Вычислено	ν_{NCO}	ν_{COO}	ν_{OH}
2a	271	271	1669	1729	2460
2b	285	285	1659	1729	2485
2c	305, 307	305, 307	1680	1730	–
2d	316	316	1680	1705	2480
2e	316	316	1675	1728	2400
2f	279	279	1680	1720	2500
2g	277	277	1660	1730	2480
2h	253	253	1625	1715	2400
2i	235	235	1630	1710	2460
2j	275	275	1660	1725	2460
3a	253	253	1610	1714	2460
3b	267	267	1600 1583	1713	2300
3c	287, 289	287, 289	1610 1589	1710	2370
3d	298	298	1690	1705	2400
3e	298	298	1615	1711	2410
3f	261	261	1610	1705	2380
3g	259	259	1600	1700	2380
3h	235	235	1615	1720	2300
3i	217	217	1610	1715	2280
4	299	299	1690	1725	–
5	281	281	1640	1715	–

В ИК спектрах карбоновых кислот **2a–j** и **3a–i** (см. табл. 2) имеются характеристические полосы валентных колебаний амидной и карбоксильной групп в области 1610–1690 и 1705–1730 cm^{-1} , соответственно, а также широкая полоса ассоциированного гидроксила в области 2280–2485 cm^{-1} . В ИК спектрах эфиров **4** и **5** полоса сложноэфирной группы проявляется при 1715–1725 cm^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H соединений **2a–j** (табл. 3) содержат три характеристических сигнала взаимодействующих протонов 7-Н, 8-Н и 9-Н с химическими сдвигами 4.96–5.35, 6.40–6.51 и 6.46–6.66 м. д., соответственно, и КССВ $^3J_{78} = 1.3\text{--}1.8$ и $^3J_{89} = 5.5\text{--}5.9$ Гц. Отсутствие КССВ $^3J_{67\text{-экзо}}$ в бициклооксагептеновом фрагменте молекулы однозначно указывает на *эндо*-расположение протонов 5-Н, 6-Н ($J_{56} = 9.0\text{--}9.3$ Гц) и *экзо*-расположение карбоксильного и амидного заместителей. Протоны группы 2- CH_2 в соединениях **2a–j** химически неэквивалентны и наблюдаются в спектре в виде АВ-системы. Напротив, в спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–e, g–i** сигналы протонов 3- CH_2 эквивалентны и наблюдаются в виде синглета при 4.63–5.25 м. д. Лишь в случае магнитно-анизотропного тетрагидрофурурильного заместителя R эти протоны становятся неэквивалентными и проявляются в виде АВ-системы (табл. 4).

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^1H N-R-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-карбоновых кислот 2a–j и этилового эфира N-фенил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-карбоновой кислоты 4 (ТМС)

Со- еди- не- ние	Химический сдвиг, δ , м. д.*									КССВ (J, Гц)				
	COOH	2A-Н д	2B-Н д	5-Н д	6-Н д	7-Н	8-Н	9-Н	другие	2A, 2B	5,6	7,8	8,9	другие
2a	12.15 уш. с	4.55 д	4.06 д	3.07 д	2.60 д	5.05 д	6.49 д. д	6.64 д	7.66 (2H, д); 7.38 (2H, т); 7.14 (1H, т)	11.7	9.1	1.8	5.9	$J_{om} = J_{mp} = 7.3$
2b	–	3.89 д	3.44 д	2.84 д	2.51 д	4.98 д	6.40 д. д	6.54 д	7.33–7.21 (2H, м); 4.42 (1H, д); 4.34 (1H, л)	11.7	9.2	1.5	5.7	$J_{AB} = 15.3$ (CH ₂ Ph)
2c	–	4.52 д	4.06 д	3.07 д	2.59 д	5.02 уш. с	6.47 уш. д	6.62 д	7.88 (1H, уш. с); 7.49 (1H, д); 7.40 (1H, т); 7.17 (1H, д)	11.5	9.2	1.3	5.6	$J_{5'6'} = J_{4'5'} = 8.0$
2d	–	4.58 д	4.18 д	3.15 д	2.67 д	5.03 д	6.48 д. д	6.62 д	8.22 (2H, AA'); 7.91 (2H, BB')	11.6	9.1	1.7	5.7	$J_{AB} \sim 9.2$
2e	12.25 уш. с	4.64 д	4.19 д	3.14 д	2.65 д	5.07 д	6.51 д. д	6.66 д	8.76 (1H, т); 7.96 (2H, д. д); 7.69 (1H, т)	11.6	9.2	1.5	5.5	$J_{5'6'} = J_{4'5'} = 8.2$ $J_{2'4'} = J_{2'6'} = 2.1$ $J_{AB} = 14.0$
2f	9.41 уш. с	4.23 д	3.92 д	2.89 д	2.80 д	5.26 с	6.45 д	6.50 д	4.07(1H, д. д); 3.95–3.65 (3H, м); 3.16 (1H, д. д); 2.10–1.75 (2H, м); 1.70–1.50 (2H, м)	12.5	9.2	0	5.8	$J_{A2'} = J_{B2'} = 7.0$ (CH ₂ CHO)
2g	–	3.84 д	3.82 д	2.86 с		5.32 с	6.48 с		3.85 (1H, м); 1.90–1.60 (10H, м)	11.5	–	–	–	–
2h	–	4.05 д	3.62 д	2.74 д	2.46 д	4.96 д	6.42 д. д	6.57 д	3.60–3.40 (3H, м); 3.26 (3H, с); 3.17 (1H, м)	11.6	9.2	1.8	5.8	–
2i	–	3.91 д	3.46 д	3.20 д	2.79 д	4.97 д	6.41 д. д	6.53 д	2.67 (1H, м); 0.66 (4H, м)	11.5	9.2	1.3	5.6	$J_{1'2A'} = J_{1'3A'} \sim 5.6$
2j	–	3.96 д	3.78 д	2.80 д	2.50 д	5.35 д	6.50 д. д	6.46 д	7.38 (1H, д. д); 6.34 (1H, д. д); 6.30 (1H, д. д); 4.78 (1H, д); 4.30 (л)	12.2	9.0	1.5	5.8	$J_{AB} = 15.6$; $J_{BB'} = 3.4$ $J_{a\beta'} = 0.8$; $J_{a\beta} = 1.8$ (CH ₂ фурил)
4	–	4.42 д	4.19 д	2.98 д	2.79 д	5.19 уш. с	6.48 уш. д	6.58 д	7.58 (2H, д); 7.35 (2H, т); 7.14 (1H, т); 4.27 (м, CH ₂ CH ₃); 1.32 (т, CH ₂ CH ₃)	11.4	8.9	~1.0	5.5	$J_{om} = J_{mp} = 7.6$ $J_{CH_2CH_3} = 7.0$

* Растворитель: ДМСО-d₆ (соединения 2a–i) и CDCl₃ (соединения 2j и 4).

Таблица 4

Спектры ЯМР ^1H растворов 2-R-7-карбоксиизондолин-1-онов 3a–i и 2-фенил-7-этоксикарбонилизондолин-1-она 5 (ТМС)

Со- еди- не- ние	Химический сдвиг, δ , м. д.*							КССВ (J , Гц)				
	COOH	3A-H	3B-H	4-H	5-H	6-H	другие	3A,3B	4,5	4,6	5,6	другие
3a	15.53 с	5.04 с		7.85–7.70 м		8.49 д. д	7.76 (1H, д); 7.50 (2H, т); 7.34 (2H, т)	–		2.6	6.3	$J_{om} = J_{mp} = 7.5$
3b	–	4.81 с		7.80–7.76 м		8.08 уш. д	7.39–7.26 (5H, м); 4.57 (2H, с)	–	–	–	–	–
3c	–	5.18 с		7.88 уш. д	7.82 т	7.97 уш. д	8.02 (1H, т); 7.80 (1H, д. д); 7.51 (1H, т); 7.33 (1H, д. д)	–	7.2	0	7.2	$J_{5'6'} = J_{5'4'} = 7.9$; $J_{2'6'} = J_{2'4'} = 1.3$
3d	–	5.09 с		7.70–7.60 м			8.27 (2H) и 8.12 (2H, AA'BB')	–	–	–	–	$J_{AB} \sim 9.1$
3e	–	5.25 с		7.91 д	7.85 т	7.99 д	8.83 (1H, уш. с); 8.23 (1H, д. д); 8.09 (1H, д. д); 7.78 (1H, т)	–	7.3	0	7.3	$J_{5'6'} = J_{5'4'} = 8.2$; $J_{4'6'} = 1.3$
3f	15.74 уш. с	4.83 д	4.64 д	7.65 д	7.69 т	8.38 д	4.16 (1H, д. кв); 3.97 (1H, д. д); 3.87 (1H, т); 3.77 (1H, д. д); 3.55 (1H, д. д); 2.10 (1H, д. д); 1.93 (2H, п); 1.63 (1H, д. д. д)	18.5	7.2	0	7.2	–
3g	15.94 уш. с	4.69 с		7.88 д	7.79 т	8.16 д	4.08 (1H, м); 1.93–1.18 (10H, м)	–	7.4	0	7.4	–
3h	–	4.76 с		7.91 д. д	7.81 т	8.16 д. д	3.82 (2H, т); 3.64 (2H, т); 3.29 (3H, с)	–	7.6	1.4	7.6	–
3i	–	4.63 с		7.86 уш. д	7.79 т	8.15 уш. д	3.16–3.03 (1H, м); 1.00–0.85 (4H, м)	–	7.3	0	7.3	–
5	–	4.83 с			7.60 уш. с		7.83 (2H, д); 7.40 (2H, т); 7.16 (1H, т); 4.50 (м, CH_2CH_3); 1.43 (т, CH_2CH_3)	–	–	–	–	$J_{om} = J_{mp} = 7.6$; $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3} = 7.2$

* Растворитель: DMCO-d_6 (соединения **3b–i**) и CDCl_3 (соединения **3a** и **5**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в таблетках КВт. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре HP MS 5988 с прямым вводом образца в источник ионов. Ионизирующее напряжение 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H получены в растворах CDCl_3 , DMCO-d_6 при 20 °С на приборах Bruker WP-200 (200 МГц) или Bruker WH-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода).

3-R-4-Оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-карбоновые кислоты (2a–j). Смесь 0.1 моль малеинового ангидрида и 0.1 моль N-R-фурфуриламина **1a–j** в 100 мл бензола перемешивают 2–3 сут при 25 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают бензолом и сушат при 90 °С до постоянной массы. Соединения **2a–j** получают в виде белых мелкокристаллических порошков. Спектральные данные и физико-химические характеристики трициклов **2a–j** приведены в табл. 1–3.

2-R-7-Карбоксиизоиндолин-1-оны (3a–i). Эпоксизоиндолиноны **2a–i** (0.01 моль) нагревают 1 ч при 70–100 °С в 40 мл 85% H_3PO_4 . Реакционную массу охлаждают и выливают в воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–ДМФА. Спектральные данные и физико-химические характеристики изоиндолонов **3a–i** приведены в табл. 1–3.

Этиловый эфир 3-фенил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-карбоновой кислоты (4), 2-фенил-7-этоксикарбонилизоиндолин-1-он (5). К суспензии 0.01 моль соединения **2a** (**3a**) в 50 мл этанола добавляют 1 мл конц. HCl, кипятят 10–12 ч (контроль ТСХ). Реакционную массу выливают в воду, экстрагируют эфиром (3 × 50 мл), сушат MgSO_4 . Остаток после отгонки эфира перекристаллизовывают из этилацетата. Получают эфиры **4** и **5** в виде белых кристаллов (табл. 1–4).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 01-03-32844).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. T. Minh, J. E. Johnson, *J. Org. Chem.*, **42**, 4217 (1977).
2. J. D. White, M. E. Mann, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **10**, 113 (1969).
3. R. Bonnett, S. A. North, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **29**, 341 (1981).
4. R. Fryor, J. V. Early, L. U. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **34**, 649 (1969).
5. M. S. Bailey, B. J. Brisdon, D. W. Brown, K. M. Stark, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3037 (1983).
6. D. D. Sternbach, D. H. Rossane, K. D. Onan, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 591 (1985).
7. M. E. Gung, J. Gervay, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2429 (1988).
8. S. C. Hirst, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 382 (1991).
9. M. Suzuki, T. Okada, T. Taguchi, Y. Hanzawa, Y. Iitaka, *J. Fluorine Chemistry*, **57**, 239 (1992).
10. D. Prajapati, D. R. Borthakur, J. S. Sandhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1197 (1993).
11. K. H. Doetz, D. Boettcher, M. Jendro, *Inorg. Chim. Acta*, **222**, 291 (1994).
12. J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.*, **67**, 823 (1995).
13. K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1851 (1999).
14. A. Pelter, B. Singaram, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1383 (1983).
15. A. Pelter, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 245 (1982).

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

Поступило в редакцию 25.12.2001