

З. В. Войтенко, А. А. Похоленко, О. О. Шкаров, В. А. Ковтуненко,

Ф. С. Бабичев

ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ В КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ИЗОИНДОЛАХ

2*. МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ФЕНИЛПИРИДИНА

Исследована реакция пиридо[2,1-*a*]изоиндола с производными малеинимида. Найдена новая перегруппировка, продуктами которой являются 2-[2'-(1-*R*-2,5-диоксопирролидинден)-2'-(1-*R*-2,5-диоксопирролидин)метил]фенилпиридины. Предложен вероятный механизм перегруппировки. На основании спектров ЯМР ¹H доказано существование атропоизомерии для полученных соединений.

Ключевые слова: пиридо[2,1-*a*]изоиндол, 2-фенилпиридины, циклоприсоединение.

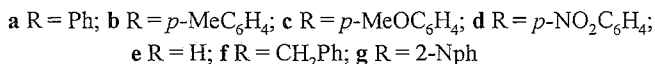
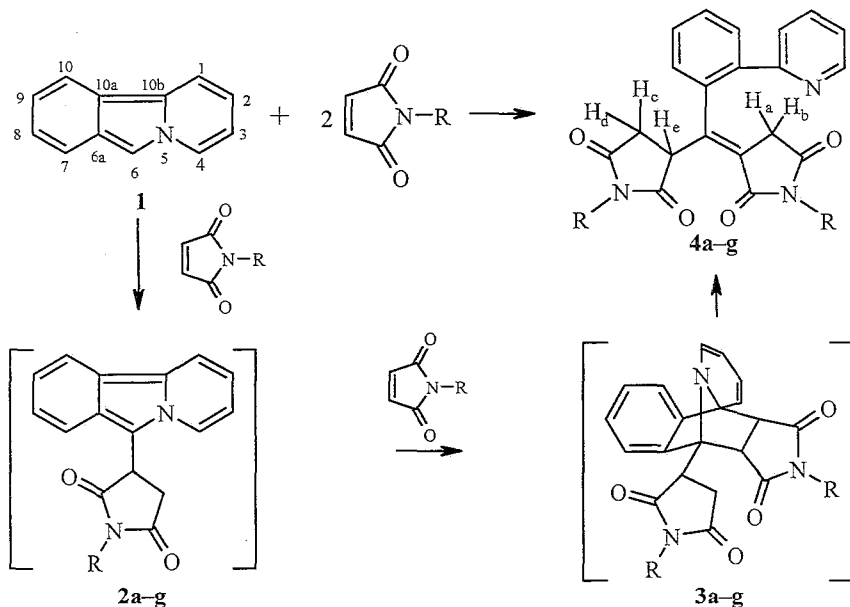
Пиридо[2,1-*a*]изоиндол (**1**) представляет собой 14π-электронную гетероароматическую систему, способную вступать в реакцию циклоприсоединения [2]. Расчеты электронного строения соединения **1** показывают, что для него наиболее вероятны реакции Михаэля и Дильса–Альдера по положениям 6 и 6, 10b соответственно [3].

В известных примерах изучения реакции циклоприсоединения пиридо[2,1-*a*]изоиндолов с диенофилами, содержащими как двойную, так и тройную связь [4, 5], описано присоединение по положениям 1, 4 или 4, 6, а также образование аддуктов Михаэля по положению 6, т. е. литературные данные весьма противоречивы. Известен также единственный пример взаимодействия соединения **1** с *n*-толилмалеинимидом с образованием аддукта Михаэля — 6-[1-(*n*-толил)сукцинимидил]пиридо[2,1-*a*]изоиндола (**2b**) [5].

Наши попытки воспроизвести реакцию соединения **1** с *n*-толилмалеинимидом и подобными диенофилами в описанных условиях [5] привели к смесям веществ, в которых, по данным спектров ЯМР ¹H, возможно присутствие 20–30% аддуктов типа **2**. Основными же продуктами реакции являются вещества типа **4**, которые легко получить в чистом виде при термодинамическом контроле реакции, используя двукратный избыток диенофилов (схема 1).

Строение соединений **4a–g** было установлено на основании результатов элементного анализа и спектральных данных (табл. 1, 2), а в случае соединения **4a** — также с помощью РСА [6].

* Сообщение 1 см. [1].



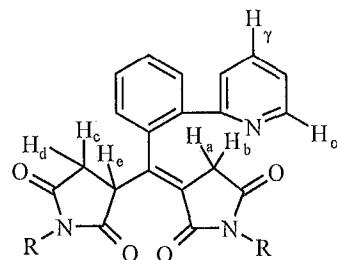
ИК спектры соединений **4a-g** содержат полосы валентных колебаний C=O групп и скелетных колебаний ароматических связей C=C. В однотипных и не противоречащих предполагаемому строению УФ спектрах этих веществ имеется полоса поглощения ароматических сопряженных хромофоров, но отсутствует изоиндолное длинноволновое поглощение [7], характерное для аддуктов типа **2**. Спектры ЯМР ^{13}C и ^1H подтверждают строение полученных соединений (табл. 2-4).

Мы предлагаем следующий механизм реакции: на первой стадии одна молекула малеинимида присоединяется по Михаэлю в положение 6 пиридо[2,1-*a*]изоиндола, затем к образовавшемуся изоиндолу **2** присоединяется вторая молекула диенофила по Дильсу-Альдеру в положения 6, 10b и, наконец, аддукт **3** перегруппировывается в соединение **4** (схема 1) с разрывом двух мостиковых связей (C-C и C-N) в напряженном цикле, что энергетически выгодно, ибо сопровождается ароматизацией пиридинового кольца и образованием экзоциклической двойной связи.

Продукты обнаруженной новой перегруппировки **4a-g** напоминают описанные нами ранее соединения, образующиеся в реакции 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она с производными малеинимида [1]. Однако различие в протекании этих процессов состоит в том, что лишь для соединения **1** характерно присоединение по Михаэлю на первой стадии реакции. Это приводит к "перегруженности" объемными заместителями экзоциклической двойной связи, образующейся в результате перегруппировки.

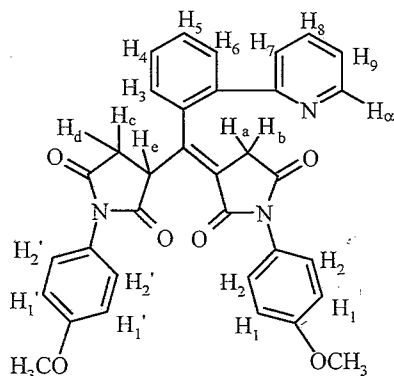
Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С | R _f | ИК спектр, ν, см ⁻¹ | | УФ спектр, λ _{max} , нм (lg ε) | Выход, % |
|------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------|----------------|--------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| | | С | Н | Н | | | С=О | С=C | | |
| 4a | C ₃₂ H ₂₃ N ₃ O ₄ | <u>74.23, 74.40</u> 74.84 | <u>4.70, 5.07</u> 4.51 | <u>7.91, 8.08</u> 8.18 | 213–215 | 0.69 | 1707 с 1765 ср | 1650 ср | 312 (2.5522); 296 (2.6905); 264 (3.3815); 256 (3.3734); 247 (3.3023); 237 (3.4272); 231 (3.5064); 222 (3.5734); 221 (3.5734) | 94 |
| 4b | C ₃₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ | <u>74.98, 75.16</u> 75.40 | <u>5.29, 5.42</u> 5.03 | <u>7.87, 7.44</u> 7.76 | 212–214 | 0.69 | 1705 с 1768 ср | 1658 ср | 269 (4.2846); 252 (4.2936); 250 (4.2956); 243 (4.3081); 222 (4.5200) | 97 |
| 4c | C ₃₄ H ₂₇ N ₃ O ₆ | <u>71.28, 71.10</u> 71.19 | <u>5.12, 4.98</u> 4.74 | <u>7.60, 7.42</u> 7.33 | 195–197 | 0.70 | 1705 с 1765 ср | 1650 ср | 271 (3.9080); 266 (3.9107); 242 (4.1391); 230 (4.2857) | 99 |
| 4d | C ₃₂ H ₂₁ N ₅ O ₈ | <u>64.01, 63.87</u> 63.68 | <u>3.87, 3.94</u> 3.51 | <u>11.33, 11.42</u> 11.60 | 182–185 | 0.69 | 1708 с 1770 ср | 1645 сл | 287 (3.6548); 276 (3.6851); 251 (3.5602); 247 (3.5254); 234 (3.5765); 225 (3.6637); 224 (3.6681) | 96 |
| 4e | C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₄ | <u>66.70, 66.63</u> 66.48 | <u>4.42, 4.56</u> 4.18 | <u>11.40, 11.72</u> 11.63 | 204–205 | 0.52 | 1705 с 1765 ср | 1650 ср | 273 (3.8389); 250 (3.9473); 246 (3.9654); 230 (4.0771); 228 (4.0790); 223 (4.0897) | 80 |
| 4f | C ₃₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ | <u>75.48, 75.55</u> 75.40 | <u>5.27, 5.20</u> 5.03 | <u>9.40, 9.47</u> 7.76 | 66–67 | 0.74 | 1700 с 1760 ср | 1655 сл | 264 (4.1080); 250 (4.1580); 248 (4.1607); 247 (4.1607); 231 (4.2088); 221 (4.2276) | 84 |
| 4g | C ₄₀ H ₂₇ N ₃ O ₄ | <u>78.92, 79.05</u> 78.29 | <u>4.55, 4.62</u> 4.43 | <u>8.62, 8.79</u> 6.85 | 121–122 | 0.71 | 1710 с 1765 ср | 1655 сл | 293 (4.3499); 281 (4.4066); 272 (4.3845); 253 (4.2782); 249 (4.2825); 242 (4.3021); 224 (4.9729) | 90 |

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений*

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д. | | | | | | |
|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | H_α пиридина, 1H, д | H_γ пиридина, 1H, м | $\text{H}_{\text{аром}}$ | H_ϵ (1H) | | $\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_c, \text{H}_d$ (4H, м) | Другие сигналы |
| | | | | енольная форма (уш. сигнал) | кетотформа (м) | | |
| 4a | 8.59 | 7.86 | 7.15–7.75 (16H) | 5.98 | 4.26 | 2.85–3.25 | |
| 4b | 8.58 | 7.78 | 7.08–7.32, 7.47–7.67 (14H) | ~ 6 | 4.24 | 2.70–3.24 | 2.37 (6H, с, $2\text{H}_3\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$) |
| 4c | 8.58 | 7.81 | 6.92–6.99, 7.10–7.30, 7.48–7.64 (14H) | ~ 6 | 4.24 | 2.69–3.16 | 3.82 (6H, с, $2\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{аром}}$) |
| 4d | 8.46 | 8.16 | 7.17–7.22, 7.35–7.63, 7.68–7.77 (14H) | ~ 5.8 | 4.20 | 2.64–3.08 | |
| 4e | 8.57 | 7.87 | 7.03–7.71 (6H) | ~ 5.5 | 4.01 | 2.77–3.06 | 10.98 (1H, с, NH), 11.26 (1H, с, NH) |
| 4f | 8.42 | 7.71 | 7.08–7.56 (16H) | ~ 5.95 | 4.13 | 2.58–2.96 | 4.51–4.73 (4H, м, $2\text{NCH}_2\text{Ph}$) |
| 4g | 8.76 | 8.10 | 7.24–8.03 (24H) | ~ 6.2 | 4.40 | 2.70–3.10 | |

* По данным анализа интегральных интенсивностей сигналов H_ϵ для соединений **4a, b, d, f** – содержание енольной формы (см. схему 2) 30–38%.

Спектр ЯМР ^1H соединения 4с

| Протон | δ , м. д. (J , Гц) | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| | Атропоизомер А | Атропоизомер В |
| H _a | 2.73 (д, 21.9) | 2.785 (д, 21.7) |
| H _b | 3.06 (д, 21.9) | 3.01 (д, 21.7) |
| H _c (цис- к H _c) | 2.95 (д д, 6.4; 18.8) | 3.14 (д, 8.9) |
| H _d | 3.16 (д д, 9.2; 18.8) | 3.14 (д, 8.9) |
| H _e * | 4.17–4.29 (м) | 3.8–3.92 (м) |
| OCH ₃ | 3.818 (с) | 3.818 (с) |
| H ₁ + H _{1'} | 6.953 (д, 8.97) | 6.945 (д, 9.18) |
| H ₂ + H _{2'} | 7.198 (д, 8.98); 7.224 (д, 8.98) | 7.163 (д, 9.02) |
| H ₃ ; H ₄ ; H ₅ ; H ₆ ; H ₇ ; H ₈ ; H ₉ | 7.41–7.72 (м) | 7.41–7.72 (м) |
| H _{alpha} -пиридиновый | 7.825 (т д, 7.66; 1.8) | 7.81 (т д, 7.66; 1.8) |
| H _{alpha} -пиридиновый | 8.593 (д д, 4.8; 0.8) | 8.583 (д д, 4.77; 0.9) |

* Интенсивность сигнала с учетом уширенного сигнала при 6 м. д.

Следует отметить некоторые особенности спектров ЯМР ^1H продуктов перегруппировки. В спектре соединения 4f протоны бензильной группы диастереотопны и проявляются в виде наложения АВ систем в области 2.69–3.16 м. д. (табл. 2). Судя по спектрам, соединениям этого типа свойственна атропоизомерия. Похожие случаи атропоизомерии у соединений с "перегруженной" двойной связью описаны ранее в литературе [8] и подтверждены нашими расчетами [9]. В спектре ЯМР ^1H соединения 4с (табл. 3), присутствует удвоенное количество сигналов диастереотопных протонов H_a и H_b, H_c и H_d. Так, в наиболее сильном поле картина АВ систем для протонов H_a и H_b повторяется: имеются по два дублета для каждого атропоизомера. Протоны H_c и H_d проявляются в виде двух дублетов одного из атропоизомеров, а во втором атропоизомере эти протоны, по-видимому, почти эквивалентны и расщепляются только на H_e (см. табл. 3). Интегральная интенсивность сигнала H_e понижена относительно суммы интенсивностей сигналов других алифатических протонов, а в области 6 м. д. имеется широкий сигнал, точно дополняющий его интенсивность до полной. На основании этого мы предположили, что для 2-фенилпиридинов 4а–г характерна не только атропоизомерия, но и

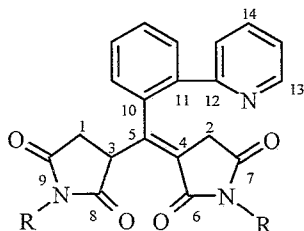
таутомерия (см. схему 2). При этом енольная форма присутствует в соединениях **4a,c,d,f** в количестве 30–38%; для соединений **4b,e,g** точное соотношение таутомерных форм установить не удалось.

Для проверки факта существования енольной формы были исследованы спектры ЯМР ^1H этих веществ в CDCl_3 в присутствии D_2O . В спектрах, снятых сразу же по приготовлении растворов, нет видимых изменений. Только после выдерживания растворов в течение 6 ч сигналы H_α полностью исчезают, что связано с медленно протекающей енолизацией.

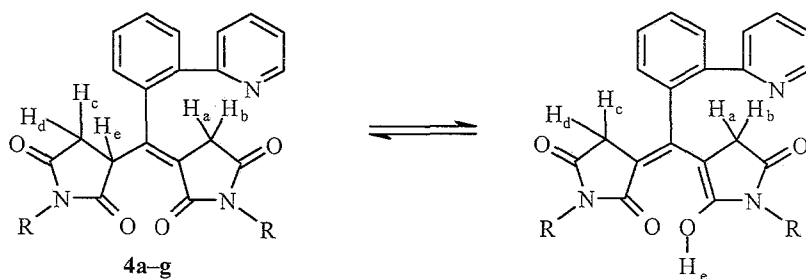
Енолизация подтверждается и тем, что в спектре ЯМР ^{13}C соединения **4c**, в CDCl_3 с добавлением D_2O при выдерживании в течение 1 сут полностью исчезают сигналы потерявшего протон атома C_3 (табл. 4).

Таблица 4

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **4a–c** и **4f**



| Атомы С | δ, м. д. | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 4a | 4b | 4c | 4f |
| $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ сукцинимиды (C_1, C_2) | 34.84, 35.08, 35.18, 37.59 | 34.82, 35.07, 35.17, 37.62 | 35.02, 35.12, 37.59 | 34.22, 34.92, 34.99, 37.18 |
| $\underline{\text{C}}\text{H}_\alpha$ (C_3) | 44.26, 48.11 | 44.19, 48.13 | 44.31, 48.06 | 43.44 |
| C_4 | 124.70 | 124.80 | 125.22 | 124.61 |
| C_5 | 150.52 | 150.33 | 150.32 | 148.64 |
| $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ($\text{C}_6, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9$) | 157.33, 157.79, 157.84, 167.82, 172.28, 172.45, 175.23, 175.78 | 157.36, 157.82, 167.91, 169.00, 172.48, 172.65, 175.87, 176.01 | 157.82, 168.03, 169.00, 172.79, 172.63, 176.18 | 157.34, 157.72, 168.25, 169.18, 172.98, 173.16, 176.20, 176.48, |
| C_{10} | 137.72 | 137.76 | 137.73 | 137.07 |
| C_{11} | 138.53 | 138.71 | 139.00 | 138.31 |
| C_2 пиридин (C_{12}) | 148.89 | 148.55 | 148.91 | 147.78 |
| C_4 и C_6 пиридин (C_{14} и C_{13}) | 149.04 149.04 | 148.91 149.067 | 149.06 149.06 | 148.64 149.02 |
| Все остальные аром. атомы С, включая заместитель R | 122.08, 122.35, 122.63, 122.74, 122.84, 126.34, 126.53, 127.09, 127.56, 128.57, 128.96, 129.00, 129.11, 129.16, 129.56, 129.72, 130.15, 131.58, 132.62 | 122.38, 122.73, 122.84, 126.13, 126.32, 126.35, 126.91, 127.60, 128.90, 129.07, 129.52, 129.58, 129.65, 129.69, 129.82, 130.00, 130.17 | 114.28, 114.33, 114.50, 122.37, 122.72, 122.84, 124.20, 124.29, 124.74, 127.57, 127.75, 128.31, 128.91, 129.52, 129.71, 130.17 | 122.36, 122.52, 122.71, 127.13, 127.57, 127.71, 127.86, 127.92, 128.21, 128.47, 128.61, 128.81, 128.91, 129.00, 129.23, 129.35, 129.54, 129.61, 129.85 |
| Другие атомы С | | 21.27 $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}_{\text{арил}}$ | 55.50 $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{O-C}_{\text{арил}}$ | 41.20, 41.79, 42.17, 42.76 $\text{N-C}_\text{H}_2\text{Ph}$ |



Перенос протона H_e при переходе от кетонной формы к енольной может рассматриваться как обычная енолизация, либо как 1,5-сигматропный сдвиг, что указывает на существование не одной, а двух енольных форм, т. е. двойная связь поочередно возникает в обоих сукцинимидных кольцах. Однако такое утверждение требует дополнительных доказательств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C сняты на приборе Bruker AC-250 (62.986 МГц в $CDCl_3$). Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Bruker WP-100 (100 МГц) (табл. 2), а для соединения **4c** – на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) (табл. 3) в $CDCl_3$ (относительно ТМС). УФ спектры записаны на приборе Spereord UV-vis в изопропанол. ИК спектры сняты на приборе Ray Ulicam SP3-300 в таблетках КВг. Т. пл. определены в приборе Тиле. Чистоту продуктов контролировали с помощью ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ-изопропанол, 10:1).

Пиридо[2,1-*a*]изоиндол **1** получен по методике [10].

Общая методика получения аддуктов (4a-g). Смесь 2 ммоль соединения **1** и 4 ммоль соответствующего маленимида кипятят в 30–50 мл изопропанола. Состав реакционной смеси контролируют с помощью ТСХ. После исчезновения из смеси диенофила раствор охлаждают. Выпавший в осадок аддукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола (для соединений **4a-e**) или хлороформа (для соединений **4f, g**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

3. В. Войтенко, В. П. Самойленко, В. А. Ковтуненко, В. Ю. Гуркевич, А. К. Тылтин, В. М. Щербаков, О. В. Шишкин, *ХГС*, 669 (1999).
- В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко, В. Л. Шептун, Л. И. Савранский, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **51**, 976 (1985).
- В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко, Л. И. Савранский, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 216 (1988).
- H. Hennige, R. Kreher, J. Uhrig, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 842 (1982).
- S. Kajigaeshi, S. Mori, S. Fujisaki, S. Kamenasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3547 (1985).
- З. В. Войтенко, О. О. Шкаров, О. О. Тараненко, Ф. С. Бабичев, в кн. *Азотосодержащие гетероциклы*. Тез. Укр. конф., Харьков, 1997, 56.
- В. А. Ковтуненко, Ф. С. Бабичев, *Химия изоиндола*, Наукова думка, Киев, 1983.
- В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва, 1988.
- З. В. Войтенко, О. И. Островская, в кн. Тез. XVIII Укр. конф. органич. химии, Днепропетровск, 1988, 228.
- A. Fozard, C. Bradsher, *J. Org. Chem.*, **32**, 2966 (1967).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: zvoitenko@mail.univ.kiev.ua
e-mail: zvoitenko@hotmail.com.

Поступило в редакцию 23.12.99