

З. В. Войтенко, В. П. Самойленко

ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ В КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ИЗОИНДОЛАХ3*. СИНТЕЗ НОВЫХ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ
7-АЗАБЕНОНОРБОРНЕНОВОЙ СИСТЕМЫ

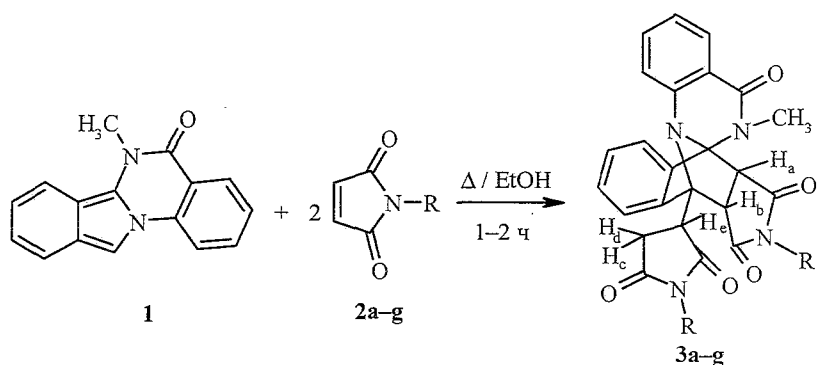
Исследована реакция 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она с производными малеинимида при соотношении реагентов 1:2. Показано, что продуктами реакции являются трициклические производные 7-азабензонорборненовой системы, а именно 11-(2,5-диоксо-1-*R*-тетрагидро-1*H*-3-пирролил)-2-метил-20-*R*-2,10,20-триазагексацикло[9.6.5.0^{1,10}.0^{4,9}.0^{12,17}.0^{18,22}]-докоза-4(9),5,7,12(17),13,15-гексаен-3,19,21-трионы. Высказано предположение о вероятном механизме реакции.

Ключевые слова: 7-азабензонорборнены, конденсированные изоиндолы, циклоприсоединение.

Продолжая систематическое изучение реакции 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она (1) с производными малеинимида (2*a-g*) [2], мы перешли к исследованию их взаимодействия при соотношении реагентов 1:2. Из литературных источников известно, что в некоторых случаях при взаимодействии 1,2-дизамещенных изоиндолов с производными малеинимида возможно образование аддуктов состава 1:2 [3]. Их образование интерпретируется как первоначальное присоединение одной молекулы малеинимида по Михаэлю с последующим циклоприсоединением к образовавшемуся 1,2,3-тризамещенному изоиндолу второй молекулы диенофила, но уже по Дильсу-Альдеру. Однако, раньше в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие пиридо[2,1-*a*]изоиндола (14π-электронная система) с производными малеинимида при соотношении реагентов 1:2 приводит к нетрадиционно перегруппированным аддуктам — 3-{2,5-диоксо-1-*R*-тетрагидро-1*H*-3-пирролилиден[2-(2-пиридил)-фенил]метил}-1-*R*-2,5-пирролидиндионам [1]. По аналогии была проведена реакция изоиндола 1 с производными малеинимида. При нагревании или кипячении реагентов в различных растворителях (CHCl₃, C₂H₅OH, *i*-C₃H₇OH, диоксан, C₆H₅CH₃) были неожиданно получены 11-(2,5-диоксо-1-*R*-тетрагидро-1*H*-3-пирролил)-2-метил-20-*R*-2,10,20-триазагексацикло[9.6.5.0^{1,10}.0^{4,9}.0^{12,17}.0^{18,22}]-докоза-4(9),5,7,12(17),13,15-гексаен-3,19,21-трионы общей формулы (3).

Чистота продуктов показана методом ТСХ. Строение соединений 3*a-g* установлено на основании результатов элементного анализа и спектральных данных.

* Сообщение 2 см. [1]



2, 3, a R = H; b R = CH₂Ph; c R = Ph; d R = 2-Npht; e R = C₆H₄CH₂-p;
f R = 2,5-диметилфенил; g R = C₆H₄NO₂-p

Элементный анализ на N подтверждает, что полученные продукты являются аддуктами состава 1:2 (табл. 1). Для аддукта **3a** был получен масс-спектр, соответствующий аддукту 1:2, что однозначно доказывает количественный состав полученных соединений.

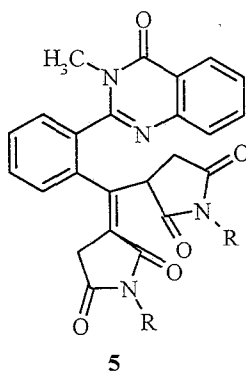
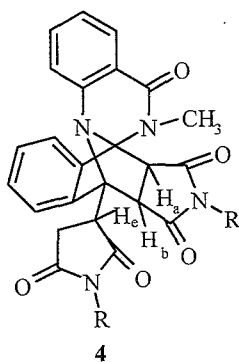
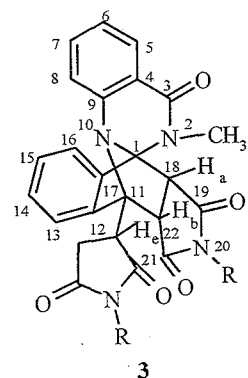
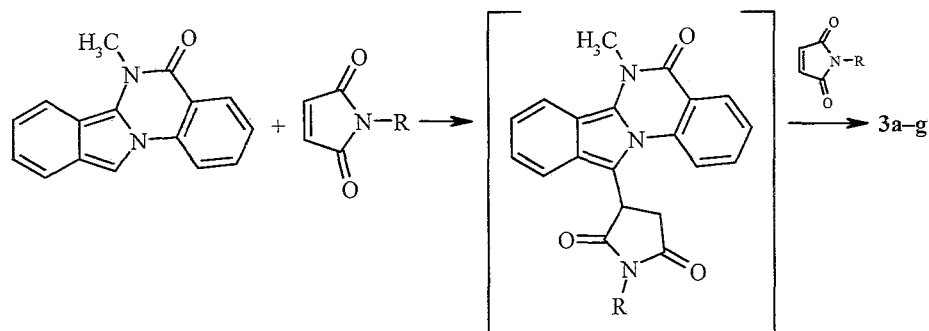
В ИК спектрах этих продуктов имеются полосы валентных колебаний групп C=O и скелетных колебаний ароматических связей C=C (табл. 1). УФ спектры соединений **3b**, **d**, **g** не противоречат предполагаемому строению, так как имеется полоса поглощения, характерная для ароматических сопряженных хромофоров, и отсутствует изоиндольное длинноволновое поглощение. Предлагаемому строению соответствуют и сигналы в спектрах ЯМР ¹H. Так, спектры ЯМР ¹H соединений **3a-g** позволили идентифицировать все алифатические и некоторые ароматические протоны, например, сигнал ароматического протона 5-H наблюдается в области 7.75–8.38 м. д. и находится в более слабом поле, чем другие протоны, на 0.2–0.5 м. д. Такое большое значение химического сдвига для 5-H можно объяснить дезэкранирующим влиянием карбонильной группы хиназолонового фрагмента. Фрагмент Михаэля (2,5-диоксо-1-R-тетрагидро-1H-3-пирролил) в структурах **3a-g** дает три дублета дублетов, что и ожидалось на основании теоретических рассуждений. Геминальная КССВ (17–18 Гц) в этом фрагменте совпадает с типичной КССВ для подобных группировок [1]. Два мостиковых протона H_a и H_b проявляются в спектрах ЯМР ¹H в виде двух дублетов с КССВ 7.5–7.8 Гц. Такое значение характерно для мостиковых протонов 7-азабензонорборненовой системы и совпадает с рассчитанным по формуле Карплуса. Дополнительным доказательством строения полученных веществ является спектр COSY, снятый для соединения **3b** (рис.). Из него хорошо видно взаимодействие мостиковых протонов H_a и H_b друг с другом, а также протонов фрагмента Михаэля H_c, H_d и H_e соответственно.

Однако, основываясь только на спектрах ЯМР ¹H нельзя исключить возможность образования экзо-аддуктов Дильса–Альдера (**4**), а также нетрадиционных перегруппированных аддуктов общей формулы (**5**), как описано для реакции в случае пиридо[2,1-*a*]изоиндола с производными малеинимида при соотношении реагентов 1:2 [1].

Характеристики синтезированных соединений 3а–г

Соединение	R	Брутто-формула	<u>Найдено N, %</u> Вычислено N, %	Т. пл., °С	R_f	ИК спектр, $\nu_{C=O}$, cm^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	Выход, %
3а	H	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₅	<u>12.86</u> 12.66	205–207	0.20	1775, 1705, 1640, 1605		59
3б	CH ₂ Ph	C ₃₈ H ₃₀ N ₄ O ₅	<u>9.21</u> 9.00	170–172	0.75	1775, 1700, 1650, 1600	312.0 (3.24)	66
3с	Ph	C ₃₆ H ₂₆ N ₄ O ₅	<u>9.22</u> 9.42	160–162	0.72	1780, 1710, 1650, 1590		60
3d*	2-Npht	C ₄₄ H ₃₀ N ₄ O ₅	<u>8.21</u> 8.06	168–169	0.73	1775, 1705, 1650, 1600	222.6 (4.42), 271.1 (3.45), 281.2 (3.48), 292.0 (3.38)	78
3е	C ₆ H ₄ CH ₃ - <i>p</i>	C ₃₈ H ₃₀ N ₄ O ₅	<u>9.07</u> 9.00	164–166	0.76	1775, 1700, 1650, 1600		74
3f	2,5-Диметилфенил	C ₄₀ H ₃₄ N ₄ O ₅	<u>8.88</u> 8.61	214–216	0.75	1775, 1700, 1640, 1595		69
3г	C ₆ H ₄ NO ₂ - <i>p</i>	C ₃₆ H ₂₄ N ₆ O ₉	<u>12.58</u> 12.28	204–206	0.70	1780, 1715, 1655, 1600	309.7 (3.34)	61

* УФ спектр записан в этаноле.



Для выбора между структурами **3**, **4** или **5** были изучены данные спектров ЯМР ^{13}C . Применение методики, которая позволяет разделить сигналы атомов углерода группы CH_2 и четвертичных атомов углерода от сигналов метильных и метиновых групп (табл. 3), однозначно исключает образование соединений со структурой **5** в описываемой реакции. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных соединений имеются три сигнала алифатических групп CH , один сигнал группы CH_3 , один сигнал алифатической группы CH_2 , что соответствует структуре **3** или **4**, а не структуре **5**. Наличие двух сигналов четвертичных алифатических атомов углерода окончательно отвергает структуру **5**; так как в ней отсутствуют четвертичные алифатические атомы углерода.

Образование именно *эндо*-аддукта Дильса–Альдера **3**, а не *экзо*-аддукта Дильса–Альдера **4** косвенно подтверждается значительной разницей (0.5–0.7 м. д.) в химических сдвигах мостиковых протонов H_a и H_b . В случае *эндо*-аддукта протоны H_a и H_b должны находиться в неэквивалентном окружении из-за дезэкранирующего влияния хиназолонового фрагмента на близко расположенный протон H_a . В случае *экзо*-аддукта протоны H_a и H_b находятся в приблизительно одинаковом окружении и разница в их химических сдвигах должна быть небольшой.

Протекание реакции может быть объяснено следующим образом. Мы предполагаем, что реакция начинается с присоединения одной молекулы малеинимида по Михаэлю, а образовавшийся интермедиат присоединяет вторую молекулу малеинимида с образованием *эндо*-аддукта Дильса–Альдера.

Спектры ЯМР ^1H соединений 3a–г

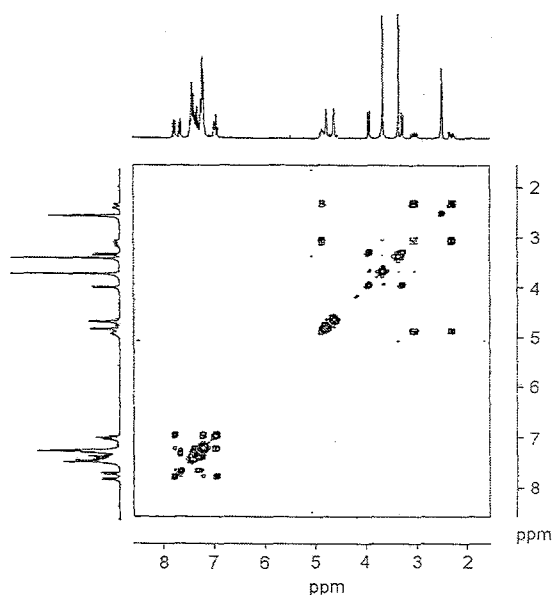
Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.										КССВ (J), Гц				
	N-H ₃ 3H, c	H _a 1H, д	H _b 1H, д	H _c 1H, д. д	H _d 1H, д. д	H _e 1H, д. д	H _{аром}			Другие протоны	3J H _a ,H _b	3J H _c ,H _e : 3J H _d ,H _e	2J H _c ,H _d	3J 15-H, 16-H	3J 5-H, 6-H
							5-H 1H, д	16-H 1H, д	6-, 7-, 8-, 13-, 14-, 15-H, R						
3a	3.61	3.77	3.16	3.06	2.58	4.72	7.75	7.64	6.93 (1H, т, $^3J=7.5$); 7.00 (1H, д, $^3J=8.5$); 7.10–7.50 (4H, м)	11.52 (1H, c, NH); 11.84 (1H, c, NH)	7.5	6.9; 10.1	18.1	7.3	7.3
3b	3.67	3.94	3.28	3.06	2.31	4.86	7.77	7.66	6.94 (1H, т, $^3J=7.5$); 6.97 (1H, д, $^3J=8.3$); 7.10–7.50 (14H, м)	4.59 (1H, д, $^2J=15.2$, CH ₂ ^a Ph); 4.66 (1H, д, CH ₂ ^a Ph); 4.74 (1H, д, $^2J=$ 15.1, CH ₂ ^b Ph); 4.81 (1H, д, H ₂ ^b Ph);	7.6	6.6; 9.7	17.9	7.2	7.6
3c*	4.17	4.44	4.12	3.89	3.55	5.36	8.38	8.15	6.97 (1H, т, $^3J=7.5$); 7.13 (1H, т, $^3J=8.3$); 7.20–7.65 (12H, м); 7.88 (2H, д, $^3J=7.1$)	—	7.7	6.7; 10.0	18.7	7.4	7.6

3d	3.69	4.18	3.63	3.47	2.80	5.43	7.94	7.86	7.00–7.80 (16H, м); 8.00–8.20 (4H, м)	—	7.5	7.0; 10.6	17.6	7.6	7.7
3e	3.66	4.03	3.37	3.39	2.77	5.00	7.79	7.72	6.97 (1H, т, $^3J = 8.5$); 7.08 (1H, д, $^3J = 8.9$); 7.11 (2H, д, $^3J = 8.3$); 7.19–7.47 (10H, м.)	2.34 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$); 2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$)	7.7	7.5; 10.5	17.5	7.3	7.8
3f	3.66	4.00	3.47	3.38	2.72	5.13	7.79	7.70	6.81–7.46 (12H, м)	2.23 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$); 2.25 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$); 2.27 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$); 2.31 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_{\text{аром}}$)	7.6	7.1; 9.4	16.8	7.3	7.9
3g	3.69	4.16	3.46	3.51	2.91	5.10	7.80	7.75	6.99 (1H, т, $^3J = 7.4$); 7.03 (1H, д, $^3J = 7.5$); 7.20–7.74 (10H, м); 8.37 (2H, д, $^3J = 9.0$); 8.46 (2H, д, $^3J = 8.9$)	—	7.8	7.0; 10.0	18.3	8.0	7.9

* Спектр записан в пиридине- d_5 .

Данные спектров ЯМР ^{13}C синтезированных соединений 3a, b, g

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.								
	N-CH ₃	CH ₂ _{пиррол}	CH _{пиррол}	CH _{мост}	C _{алиф}	CH _{аром}	C _{аром}	C=O	Другие атомы C (NCH ₂)
3a	32.34	34.97	43.75	49.56; 50.02	73.13; 85.63	115.94; 120.65; 121.70; 122.32; 127.56; 128.02; 128.49; 133.48	119.14; 143.25; 143.99; 145.33	160.98; 174.40; 176.34; 176.55; 177.73	—
3b	32.43	33.35	42.35	48.43; 48.87	73.19; 85.95	115.87; 120.87; 121.85; 122.28; 127.32; 127.44; 127.53; 127.60; 127.79; 128.10; 128.24; 128.34; 128.53; 133.43	119.11; 135.24; 135.98; 143.09; 143.69; 145.11	161.00; 172.88; 174.80; 174.88; 176.30	41.75; 41.93
3g	32.54	33.93	42.81	48.73; 49.42	73.47; 86.34	115.87; 121.29; 122.12; 122.25; 124.35; 124.48; 127.78; 127.97; 128.13; 128.39; 128.70; 133.62	119.41; 136.89; 137.86; 143.07; 143.85; 144.90; 146.79; 147.12	161.10; 171.82; 173.53; 174.32; 175.02	—



Спектр ^1H ЯМР COSY аддукта **3b**

Образование таких продуктов в результате присоединения производных малеинимида к системе 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она является неожиданным, поскольку ранее было высказано предположение, что промежуточный аддукт Дильса–Альдера является напряженной трициклической системой и должен быстро перегруппировываться в нетрадиционный аддукт перегруппировки [1]. Однако, как видно, для системы 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она такие трехмерные структуры вполне устойчивы.

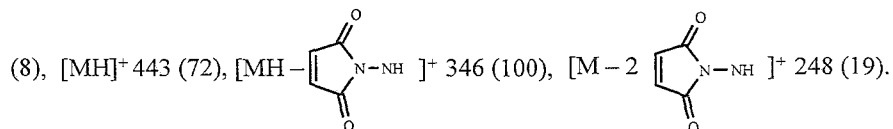
Таким образом, нами показано, что при нагревании и соотношении реагентов 1:2 в случае 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она образуются производные 7-азабензорборненовой системы, отличные от описанных продуктов такой же реакции для пиридо[2,1-*a*]изоиндола. Следует отметить, что синтез подобной новой гетероциклической системы является первым примером выделения стабильных представителей трициклических 7-азабензорборненов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker CPX-250 (250 МГц) в DMSO-d_6 относительно ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C соединений **3a**, **b**, **g** зарегистрированы в DMSO-d_6 на приборе Bruker-250 (62.9 МГц). ИК спектры записаны на спектрометре Pye Unicam SP3-300 в таблетках КВг. УФ спектры измерены на приборе Perkin-Elmer Lambda-19 для растворов в 1,4-диоксане. Температуры плавления определены на приборе Voetius (ГДР). Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Nermag R 10. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 10:1. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1–3.

Общая методика получения соединений 3а–г. Смесь 6 ммоль соответствующего малеинимида **2** и 3 ммоль 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-она нагревают с обратным холодильником в 15–30 мл EtOH на протяжении 1–2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок продукта **3** отфильтровывают, перекристаллизовывают из диоксана и получают вещество белого цвета.

Масс-спектр соединения **3а** (электроспрей, 5 мкл/мин, CH₃CN), *m/z* (*I*, %): [2МН]⁺ 885



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. З. В. Войтенко, А. А. Похолоенко, О. О. Шкаров, В. А. Ковтуненко, Ф. С. Бабичев, *ХТС*, 211 (2002).
2. З. В. Войтенко, В. П. Самойленко, В. А. Ковтуненко, В. Ю. Гуркевич, А. К. Тылтин, М. В. Щербаков, О. В. Шишкин, *ХТС*, 669 (1999).
3. В. А. Ковтуненко, З. В. Войтенко, *Успехи химии*, **64**, 1064 (1995).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев, 01033
e-mail: olya@serv.biph.kiev.ua

Поступило в редакцию 14.11.2000