

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.

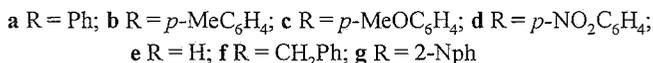
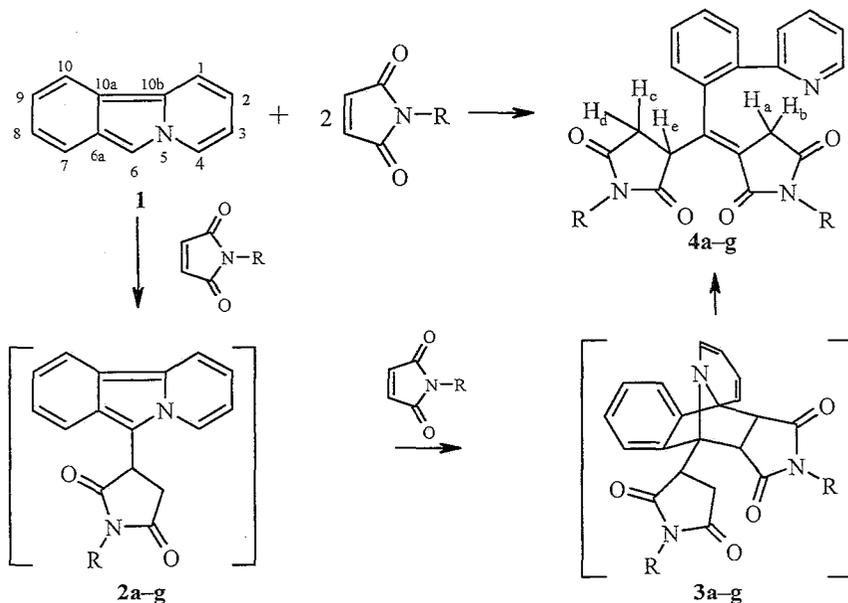
Пиридо[2,1-*a*]изоиндол (**1**) представляет собой 14π-электронную гетероароматическую систему, способную вступать в реакцию циклоприсоединения [2]. Расчеты электронного строения соединения **1** показывают, что для него наиболее вероятны реакции Михаэля и Дильса–Альдера по положениям 6 и 6, 10b соответственно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



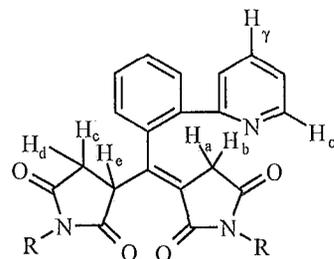
ИК спектры соединений **4a-g** содержат полосы валентных колебаний C=O групп и скелетных колебаний ароматических связей C=C. В однотипных и не противоречащих предполагаемому строению УФ спектрах этих веществ имеется полоса поглощения ароматических сопряженных хромофоров, но отсутствует изоиндолное длинноволновое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

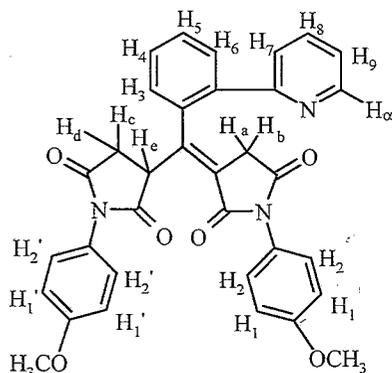
Характеристики синтезированных соединений

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_e)	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)
$\text{H}_1 + \text{H}_1'$	6.953 (д, 8.97)	6.945 (д, 9.18)
$\text{H}_2 + \text{H}_2'$	7.198 (д, 8.98); 7.224 (д, 8.98)	7.163 (д, 9.02)
$\text{H}_3; \text{H}_4; \text{H}_5; \text{H}_6;$ $\text{H}_7; \text{H}_8; \text{H}_9$	7.41–7.72 (м)	7.41–7.72 (м)
H_α -пиридиновый	7.825 (т д, 7.66; 1.8)	7.81 (т д, 7.66; 1.8)
	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

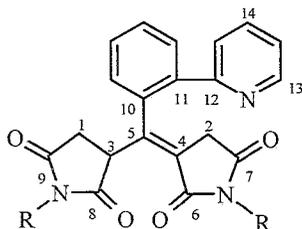
таутомерия (см. схему 2). При этом енольная форма присутствует в соединениях **4a,c,d,f** в количестве 30–38%; для соединений **4b,e,g** точное соотношение таутомерных форм установить не удалось.

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.

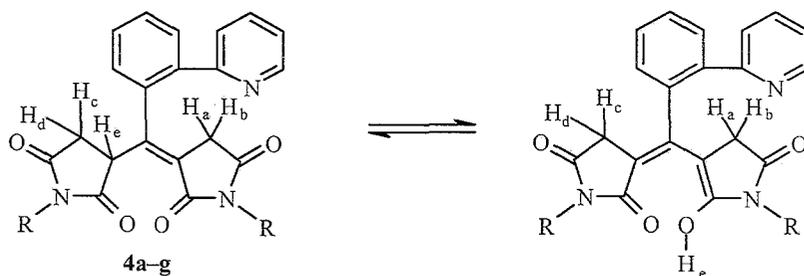
Енолизация подтверждается и тем, что в спектре ЯМР ^{13}C соединения **4c**, в CDCl_3 с добавлением D_2O при выдерживании в течение 1 сут полностью исчезают сигналы потерявшего протон атома C_3 (табл. 4).

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 пиридина (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