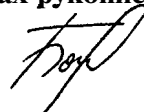


РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи



БОЛТУХИНА ЕКАТЕРИНА ВИКТОРОВНА

Синтез тетрагидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолинов и
тетрагидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов на основе *N*-
арил(бензил)-3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Москва

2005

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор Варламов Алексей Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор Зык Николай Васильевич
доктор химических наук, профессор Дорохов Владимир Алексеевич

Ведущая организация:

Кубанский государственный университет

Защита диссертации состоится 17 мая 2005 г. в 15 ч. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.203.11 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан 13 апреля 2005 г.

Учёный секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук, доцент:



Курилкин В. В.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Разработка малостадийных методов синтеза новых или малоизученных гетероциклических соединений на основе легкодоступных синтонов является актуальной задачей органической химии. Исследования в этой области делают доступными для изучения их свойств широкий круг гетероциклических соединений, обогащают методологическую базу органического синтеза, позволяют получить новые знания о реакционной способности и стереохимии органических соединений. **Тетрагидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолины** и **тетрагидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепины** являются малоизученными соединениями, а карбоновые кислоты этого ряда в литературе вовсе не описаны. Методы синтеза **изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов** и **изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов** немногочисленны. Они многостадийны, и в ряде случаев базируются на труднодоступном исходном сырье. Выход целевых соединений, как правило, невелик, и в силу этого наши знания о такого рода гетероциклах ограничены. Между тем, имеющиеся данные о биологической активности соединений на основе указанных гетероциклических систем свидетельствуют о необходимости их детального изучения.

На кафедре органической химии РУДН ведутся систематические исследования, связанные с использованием легкодоступных гомоаллиламинов в качестве синтонов для построения различных гетероциклов. Были синтезированы и изучены спироанелированные и замещённые тетрагидрохинолины, **бенз-2-азепины**, 1,2,3-оксатиазиндиоксиды, азетидины, эпоксиизохинолины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что α -фурилзамещённые гомоаллиламины – **4-(фурил-2)-4-*N*-арил(бензил)аминобут-1-ены** и **4-(фурил-2)-4-*N*-арил(бензил)амино-2-метилбут-1-ены** могут служить исходными соединениями для получения **тетрагидрооксоизоиндоло[2,1-*a*]хинолинов** и **тетрагидрооксоизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов**, а также карбоновых кислот этого ряда.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Российского университета дружбы народов, проводимой по тематическому плану Министерства науки и образования Российской Федерации (тема 021401-1-175, номер гос. регистрации 01.02.00 105248) и грантам РФФИ 01-03-32844 и 04-03-32433.

Цель работы:

- 1) осуществить синтез 4-(фурил-2)-4-арил(бензил)амино-2-метилбут-1-енов и их незамещённых по положению 2 аналогов;
- 2) изучить закономерности их [4+2] циклоприсоединения с малеиновым ангидридом, акрилоилхлоридом и галоидными аллилами в металлил(аллил)замещённые эпоксиизоиндолы и соответствующие карбоновые кислоты;
- 3) внутримолекулярной циклизацией последних осуществить синтез и изучить некоторые химические превращения тетрагидрооксоизоиндоло[2,1-a]хинолинов и [2,1-*b*]бенз-2-азепинов и соответствующих карбоновых кислот.

Научная новизна. Разработан оригинальный метод синтеза 2-металлил(аллил)-3-арил(бензил)-3-аза-4-оксо-10-окса трицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов и соответствующих 6-карбоновых кислот, основанный на реакции [4+2] циклоприсоединения малеинового ангидрида, акрилоилхлорида и аллилгалогенидов к фурилсодержащим гомоаллиламинам (4-(фурил-2)-4-*N*-арил(бензил)бут-1-енам). Показано, что циклоприсоединение протекает через *экзо*-переходное состояние, а образующиеся 2-металлил(аллил)замещённые трициклодецины и соответствующие 6-карбоновые кислоты представляют собой смеси геометрических изомеров по расположению металлильного(аллильного) фрагмента и кислородного мостика. Реакционная способность гомоаллиламинов в реакции циклоприсоединения зависит от положения заместителей в радикале при атоме азота, электронных и стерических эффектов этих заместителей.

¹ В руководстве работы принимал участие к \ n , доцент Зубков Ф И

Осуществлена электрофильная внутримолекулярная циклизация *N*-арил- и *iV*-бензилзамещённых **3-аза-4-оксо-10-оксатрициклодец-8-енов** и соответствующих 6-карбоновых кислот в **изоиндоло[2,1-*a*]хинолины**, **изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепины** и соответствующие им карбоновые кислоты. Показано, что 2-металлилзамещённые аддукты циклизуются легче аллильных аналогов. В мягких условиях 2-металлилзамещённые аддукты, содержащие *N*-алкиларильные заместители, образуют новую гетероциклическую систему октагидро-6b,9-эпокси-11-оксоизоиндоло[2,1-*a*]хинолина. Установлено, что циклизация 2-аллилзамещённых аддуктов протекает стереоселективно с преимущественным образованием изомеров с псевдо-экваториальным расположением метильной группы в хинолиновом или бензазепиновом фрагментах. Циклизация *N*-*m*-*R*-арилзамещённых трициклокарбоновых кислот протекает региоселективно с образованием смесей 2-*R*- и 4-*R*-замещённых изоиндолохинолинкарбоновых кислот, а циклизация *N*-*a*-нафтилзамещённых эпоксиизоиндолокарбоновых кислот - региоспецифично - только по β -положению α -нафтильного радикала. Впервые изучена реакционная способность **тетрагидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинкарбоновых** кислот: нитрование, восстановление, этерификация, амидирование, окисление. Найдено, что при действии хлористого тионила образование хлорангирида сопровождается окислением тетрагидробензазепинового фрагмента до дигидробензазепинового. Показано, что метиловый эфир 6b,9;7,8-диэпокси-11-оксоизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-10-карбоновой кислоты под действием эфирата трёхфтористого бора в уксусном ангидриде претерпевает скелетную перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием новой гетероциклической системы.

Практическая значимость работы. Разработаны оригинальные малостадийные методы синтеза эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолокарбоновых кислот, октагидрооксоэпокси- и **тетрагидрооксоизоиндоло[2,1-*a*]хинолинкарбоновых** кислот, а также **тетрагидрооксоизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинкарбоновых** кислот и их производных. Полученные соединения могут представлять интерес в

качестве биологически активных соединений и синтонов для построения полициклических молекул аналогичных природным.

Апробация. Результаты работы докладывались на XXXVII, XXXVIII и XL научных конференциях факультета физико-математических и естественных наук РУДН (Москва, 2001, 2002, 2004 г.); 9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Tatranska Lomnica, Slovak Republic, 2002); XIII Российской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2003 г.); Международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ.

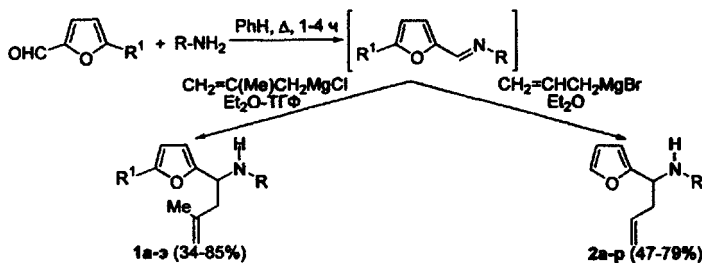
Структура и объём работы. Диссертация объёмом 219 страниц, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов работы, экспериментальной части и выводов. Содержит 29 таблиц. Библиография включает 153 наименования.

Основное содержание работы

1. Синтез исходных гомоаллиламинов

Фурилзамещённые гомоаллиламины 1, 2 с N-арильными и N-бензильными заместителями получены действием металил- или аллилмагнийгалогенидов на основания Шиффа, синтезированные из фурфурола или 5-метилфурфурола и замещённых анилинов, α-нафтиламина и бензиламинов. Основания Шиффа в индивидуальном виде не выделялись, а сразу вводились в реакцию с реактивами Гриньяра.

Гомоаллиламины 1a-э, 2a-р получены с выходом от 34 до 85%. Соединения 1x и 2p, имеющие два хиральных центра, образуются в виде смесей диастереомеров в соотношении 1:1.1 с R*,R* и R*,S* конфигурацией.



1a-y R¹=H, R= а Ph; б о-Me-C₆H₄; в n-Me-C₆H₄; г о-Et-C₆H₄; д о-MeO-C₆H₄; е n-MeO-C₆H₄; ё о-Bn-C₆H₄; ж о,л-(Me)₂-C₆H₃; з n-i-Pr-C₆H₄; и n-Cl-C₆H₄; й n-Br-C₆H₄; к n-F-C₆H₄; л о-Cl-C₆H₄; м о-Br-C₆H₄; н о-F-C₆H₄; о n-I-C₆H₄; п о-I-, n-Me-C₆H₃; р m-Me-C₆H₄; с m-MeO-C₆H₄; т m-Cl-C₆H₄; у α-Naphthyl; 1ф R¹=Me, R=Вn; 1х-э R¹=H, R= х CH(Me)Ph; ц Bn; ч n-Me-C₆H₄CH₂; ш n-MeO-C₆H₄CH₂; щ о-Cl-C₆H₄CH₂; ы m,n-(OCH₂O)-C₆H₃CH₂; э n-F-C₆H₄CH₂; 2a-p R= а Ph; б о-Me-C₆H₄; в о-MeO-C₆H₄; г n-MeO-C₆H₄; д о,м-(Me)₂-C₆H₃; е n-Cl-C₆H₄; ё n-Br-C₆H₄; ж n-F-C₆H₄; з о-Cl-C₆H₄; и о-Br-C₆H₄; й о-F-C₆H₄; к n-I-C₆H₄; л m-Me-C₆H₄; м m-MeO-C₆H₄; н m-Cl-C₆H₄; о α-Naphthyl; п Bn; р CH(Me)Ph

2. Взаимодействие 4-фурил-4-аминобутенов-1 с малеиновым ангидридом, акрилоилхлоридом и аллилгалогенидами. Синтез 3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

Исследовано [4+2] циклоприсоединение гомоаллиламинов 1, 2 с малеиновым ангидридом, акрилоилхлоридом и аллилгалогенидами с целью изучения влияния заместителей в аллильном и N-арильном(бензильном) фрагментах на протекание реакции.

2.1. Циклоприсоединение 4-фурил-4-аминобутенов-1 с малеиновым ангидридом

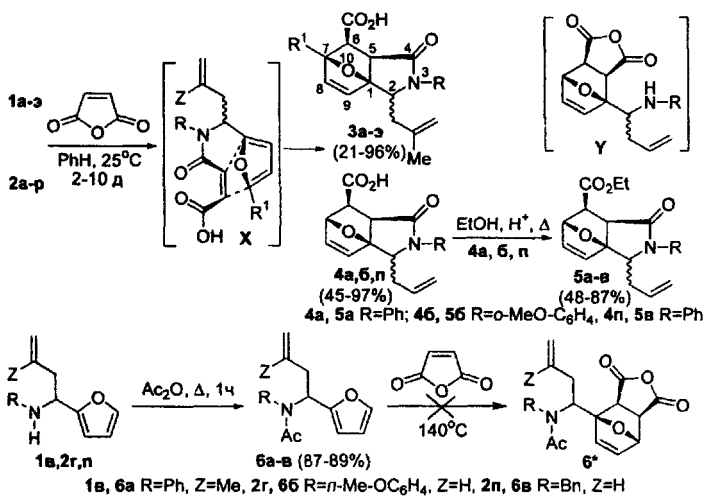
Реакцию гомоаллиламинов 1,2 с малеиновым ангидридом проводили в бензоле при 20°С. Продукты 3,4 представляют собой белые порошки.

Некоторые исследователи допускают возможность циклоприсоединения малеинового ангидрида к фурфуриламинам с образованием в качестве конечного продукта внутреннего ангидрида Y.

Образование моноэфиров 5а-в при этерификации аддуктов 4а,б,п является химическим доказательством того, что ангидрид типа Y в результате реакции не образуется.

По-видимому, образование трициклов 3, 4 протекает как N-ацилирование атома азота алиламинов 1, 2 малеиновым ангидридом и последующее внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение образующегося малеинамида X. Такая последовательность стадий подтверждается тем, что обработка iV-ацетилбутенаминов 6а-в малеиновым ангидридом не приводит к образованию продуктов циклоприсоединения 6* даже в кипящем о-ксилоле.

Схема 2



Циклоприсоединение протекает стереоспецифично с образованием экзо-аддуктов: металил(аллил)замещённых оксоэпоксиизоиндолакарбонных кислот 3а-э и 4а-р, стереохимия которых установлена с помощью ¹H ЯМР. Надо отметить, что при кипячении в о-ксилоле экзо-аддукты 3 и 4 не претерпевают термическую экзо-эндо-изомеризацию, описанную для соединений подобного типа. Экзо-3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ены 3а-э и 4а-р образуются в виде смесей геометрических изомеров по взаимному расположению кислородного мостика и алкенильного

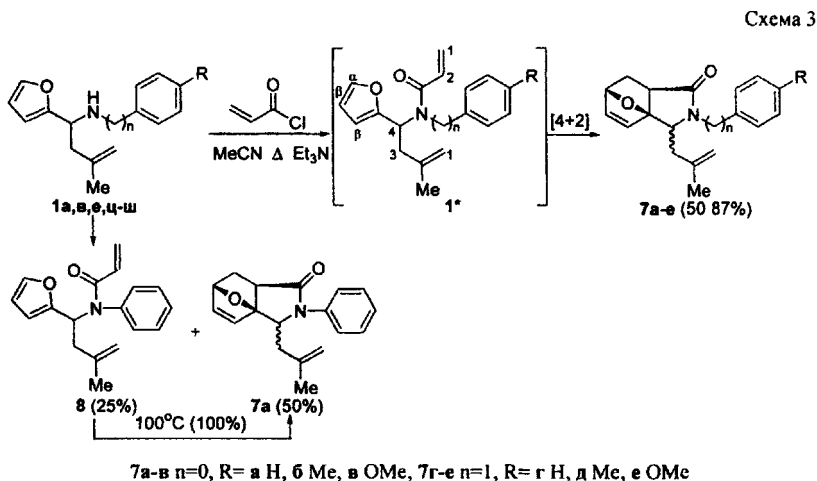
заместителя при С-2, соотношение которых колебалось от 1.1:1 до 10:1. В случае N-о-галогенарилзамещённых кислот **3л,м,п** и **4з,и** с помощью ¹H ЯМР зафиксировано образование третьего изомера, что, по-видимому, связано с затруднением вращения объёмного о-галогенарильного заместителя вокруг связи С-N в одном из изомеров. Циклоприсоединение гомоаллиламинов **1x** и **2p** с двумя хиральными центрами в молекуле приводит к образованию четырёх изомеров (двух диастереомерных пар). Трициклодец-8-ен-6-карбоновая кислота **4г** была разделена дробной перекристаллизацией на индивидуальные изомеры, стереохимия которых установлена измерением ЯЭО в спектрах ЯМР. Следует отметить, что гомоаллиламины с о-R-фенильным радикалом при атоме азота менее активны в реакции циклоприсоединения, чем их *n*- и *m*-замещённые аналоги.

2.2. Взаимодействие 4-фурил-4-аминобутенов-1 с акрилоилхлоридом

Возможность циклоприсоединения акрилоилхлорида к фурилсодержащим гомоаллиламинам была показана ранее на кафедре органической химии РУДН на примере 1-аллил-1-(N-фуруриламино)циклогексана. В настоящей работе изучено взаимодействие N-арил- и N¹-бензилзамещённых 4-(фурил-2)-аминобутенов-1 **1a,в,е,п-ш** с акрилоилхлоридом. Реакцию проводили в кипящих толуоле или ацетонитриле в присутствии триэтиламина. Ацетонитрил оказался наиболее подходящим растворителем для процесса циклоприсоединения.

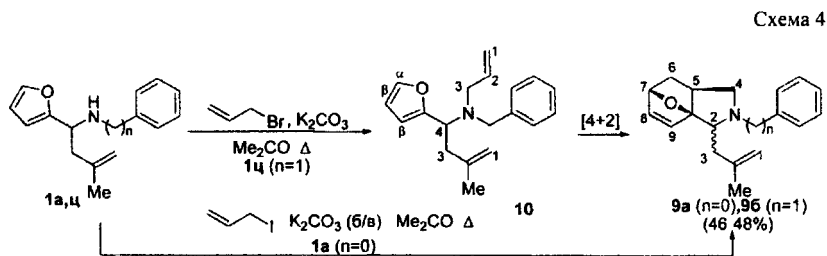
N-Арил- и N-бензилзамещённые 3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло [5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ены **7a-e** были получены с выходом 50-87%. Циклоприсоединение протекает через образование N-акрилоиламидов **1***, что было доказано на примере гомоаллиламина **1a**. Так, из реакционной смеси хроматографически были выделены эпоксиизоиндолон **7a** и N-акрилоилпроизводное **8** в соотношении 2:1. При нагревании последнего при 100°C без растворителя образуется трицикл **7a** с количественным выходом. При циклоприсоединении акрилоилхлорида образуются экзо-аддукты,

представляющие собой смесь геометрических изомеров по расположению кислородного мостика и металильного радикала. Практически все изомеры были выделены в индивидуальном виде, их стереохимия установлена измерением ЯЭО в спектрах ЯМР и сравнением со значениями, полученными для трициклической кислоты 4г



2.3. Циклоприсоединение 4-фурил-4-аминобутенов-1 с аллилгалогенидами

При изучении алкилирования гомоаллиламинов 1а и 1ц аллилгалогенидами в ацетоне в присутствии безводного поташа было установлено, что продукты аллилирования в результате [4+2] циклоприсоединения превращаются в эпоксиизоиндолы 9а,б



количественно превращается в эпоксиизоиндол 9а. В случае N-

бензилзамещённого амина 1ц в кипящем ацетоне образуется смесь эпоксиизоиндола 96 и соответствующего N-аллилпроизводного 10 (соотношение 2.6:1). При стоянии реакционной смеси доля продукта циклизации увеличивается (96:10=8:1). Нагревание полученной смеси при 100°C приводит к увеличению доли продукта алкилирования 10 (96:10=5:1), что свидетельствует об обратимости циклоприсоединения.

Таким образом, в результате изучения закономерностей реакции [4+2] циклоприсоединения нами впервые разработаны препаративные методы синтеза **3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-карбоновых кислот**, **3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов** и показана возможность синтеза **3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов**.

3. Синтез тетрагидроизоиндоло[2,1-а]хинолинов, тетрагидроизоиндоло[2,1-б]бенз-2-азепинов и соответствующих карбоновых кислот

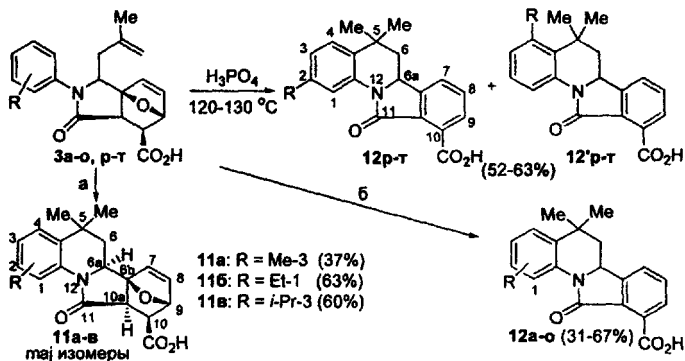
Внутримолекулярная электрофильная циклизация аллильного фрагмента на о-положение ароматического ядра широко используется в органической химии для аннелирования циклического фрагмента. Наличие в соединениях 3 и 4 алкенильного и N-арильного(бензильного) радикалов позволяет использовать их в качестве синтонов для построения неописанных в литературе изоиндолохинолин- и изоиндолобензазепинкарбоновых кислот.

3.1. Тетрагидроизоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновые кислоты

Для внутримолекулярной циклизации аллил- и металилзамещённых N-арилэпоксиизоиндолокарбоновых кислот были использованы 94% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CHCl}_3$, 85% H_3PO_4 , $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3/\text{диоксан}$, смесь концентрированных $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ (3:1 по объёму). Наилучшими циклизующими агентами оказались 85% H_3PO_4 и смесь концентрированных $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ (в широком температурном интервале).

Соединения **3в,г,з**, содержащие алкильные заместители в N-арильном радикале, претерпевают внутримолекулярную электрофильную циклизацию под действием фосфорной кислоты уже при 10-15°C превращаясь в эпоксиизоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновые кислоты **11а-в**, являющиеся представителями новой гетероциклической системы. Нагревание алкил- и алкоксиарилзамещённых трициклов **3а-з** с 85% H_3PO_4 при 75-80°C приводит помимо циклизации к ароматизации оксабициклопептенового фрагмента с образованием целевых изоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновых кислот **12а-з**.

Схема 5



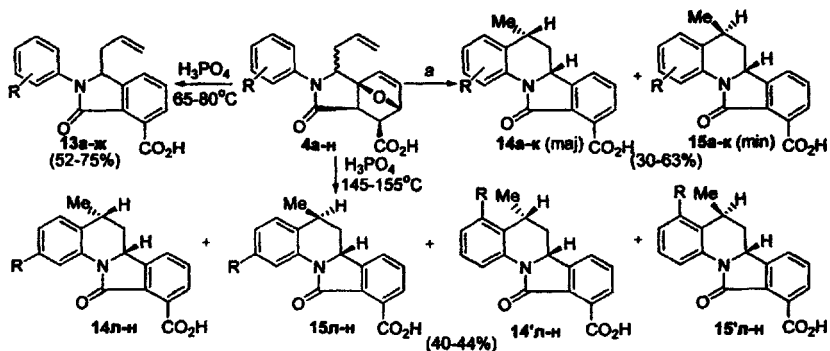
а) H_3PO_4 , 10-15°C, 1.5 ч; б) H_3PO_4 , 70-85°C, 45 мин (R=Alkyl, OAlkyl); H_3PO_4 , 110-140°C, 2 ч (R=I); $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ (3:1), 125-140°C, 1-2 ч (R=Hal). **12а-о** R = а H; **б** Me-1; **в** Me-3; **г** Et-1; **д** MeO-1; **е** MeO-3; **ж** Bn-1; **з** (Me)₂-1,3; **и** *i*-Pr-3; **к** Cl-3; **л** Br-3; **м** F-3; **н** Cl-1; **о** Br-1; **п** F-1; **о** I-3; (**12+12'**)**р-т** R = **р** Me; **с** MeO; **т** Cl

Циклизация N-галоидарилзамещённых аддуктов **3и-н** в соответствующие изоиндолохинолинкарбоновые кислоты **12и-н** протекает под действием смеси концентрированных $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ (3:1 по объёму) при 125-140°C. Эпоксиизоиндолокарбоновые кислоты, содержащие *M*-R-арильный радикал при атоме азота, при циклизации образуют смеси 2-R- и 4-R-замещённых изоиндолохинолинкарбоновых кислот **12р-т** и **12'р-т**, соотношение которых зависит от природы заместителей.

В случае аллилзамещённых аддуктов под действием 85% H_3PO_4 при 65-80° происходит лишь ароматизация оксабициклопептенового фрагмента с

образованием изоиндолонов **13а-ж**. Было установлено, что во всех случаях металилзамещённые аддукты За-у циклизуются легче соответствующих аллильных производных **4а-о**.

Схема 6



а) $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ (3:1), 100-120°C, 1 ч (R=Alkyl, OAlkyl); 145-155°C, 1 ч (R=Hal); H_3PO_4 , 155°C, 2 ч (R=I). **13а-ж** R= а H; б *n*-MeO; в *n*-Cl; г *n*-F; д *n*-I; е *m*-Me; ё *m*-MeO; ж *m*-Cl; (**14+15**)а-к R= а H; б Me-I; в MeO-1; г MeO-3; д (Me)₂-1,2; е Cl-3; ё Br-3; ж F-3; з Cl-1; и Br-1; й F-1; к I-3; (**14+14'+15+15'**)л-н R= л Me; м MeO; н Cl

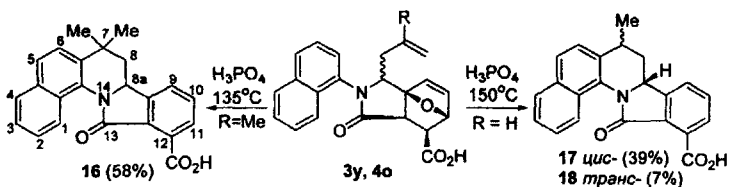
Циклизация 2-аллилзамещённых кислот **4а-й** с л- и о-замещённым арильным радикалом при атоме азота протекает региоспецифично по свободному о-положению арила. Наилучшим циклизующим агентом явилась смесь концентрированных $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ (3:1 по объёму) в интервале температур 100-120°C для ал кил- и алкоксиарилзамещённых трициклов и 145-155°C для галоидарилзамещённых. 5-Монометилзамещённые изоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновые кислоты образуются в виде смесей двух геометрических изомеров **14а-й** и **15а-й** по расположению Me-5 и H-6а. Соотношение изомеров колеблется от 1.6:1 до 12:1, однако во всех случаях изомеры **14а-й** с псевдо-экваториальной Me-5 группой преобладают. Циклизация 2-аллилзамещённых 3-м-R-фенилэпоксиизоиндолокарбоновых кислот протекает, как и в случае их 2-металилзамещённых аналогов, по обоим о-положениям арильного радикала, в результате чего образуются смеси **2-R-** и **4-R-замещённых изоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновых** кислот. Каждая из этих кислот образуется в виде смеси двух геометрических

изомеров по взаимному расположению **Me-5** и **H-6a** **14л-н** и **15л-н**, **14'л-н** и **15л-н**. В этих смесях изомеры **14л-н** и **14'л-н** с псевдо-экваториальной Me-5 группой преобладают.

Циклизацию йодзамещённых аддуктов **3o** и **4к** осуществляли длительным нагреванием в фосфорной кислоте в интервале температур 110-155°C, так как в присутствии серной кислоты происходило восстановление, сопровождавшееся выделением свободного йода. Подобрать условия для циклизации о-йодзамещённого аддукта **3п** не удалось.

Циклизация **N-α-нафтилзамещённых** кислот **3y** и **4o** протекает региоспецифично по **β-положению N-α-нафтильного** радикала. **Бензо[*h*]изоиндоло[2,1-*a*]тетрагидрохинолинкарбоновая** кислота **16**, полученная из металилзамещённого аддукта **3y**, является единственным продуктом, а кислота, полученная циклизацией аллильного аналога **4o**, представляет собой смесь двух геометрических изомеров **17** и **18** (6:1).

Схема 7



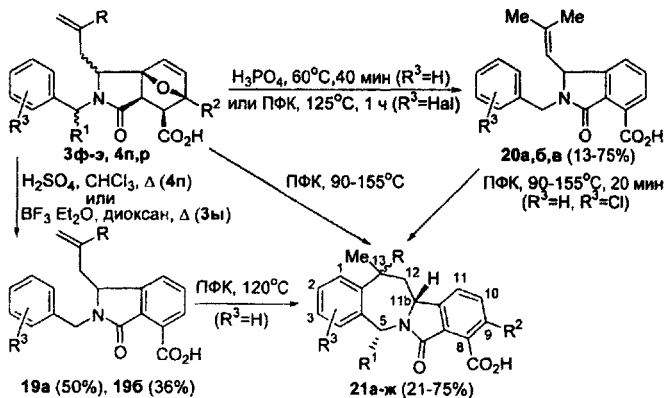
3.2. Тетрагидроизоиндоло[2,1-*B*]бенз-2-азепинкарбоновые кислоты

Циклизацию **N-бензилзамещённых** эпоксиизоиндолокарбоновых кислот **3ф-щ**, **4п,р** в неизвестные ранее **изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин-8-карбоновые** кислоты **21** осуществляли в ПФК при 90-155°C. Это обусловлено тем, что *iV*-бензилзамещённые кислоты **3ф-щ** и **4п,р** подвергаются сильному осмолению в условиях, применявшихся для синтеза изоиндолохинолинкарбоновых кислот **12**, **14**, **15**, **16-18**. В более мягких условиях (**H₂SO₄/CHCl₃**, **Et₂O·BF₃/диоксан**) происходит лишь ароматизация оксабициклопептенового фрагмента с образованием соответствующих **N-бензилзамещённых** изоиндолонов **19**.

2-Металлилзамещённые трициклы **Зф-щ** более активны в реакции циклизации, чем их аллилзамещённые аналоги **4п,р**. *N*-Хлорбензилзамещённый аддукт **Зщ** циклизуется труднее всего.

Изоиндолобензазепинкарбоновые кислоты **21а-ж** получены с выходом 30-75%. Циклизация начинается с ароматизации оксабициклопентенового фрагмента, что было показано экспериментально. Из **Зц** в H_3PO_4 при 60°C образуется смесь изобутирилзамещённой *N*-бензилоиндолакарбоновой кислоты **20а** и продукта её циклизации **21в**, а из галоидбензилзамещённых **Зщ,э** в ПФК при 125°C образуются только изобутирилзамещённые *N*-бензилоиндола карбоновые кислоты **20б,в**. Соединения **20а,б** в ПФК при 155°C циклируются в соответствующие изоиндолобензазепинкарбоновые кислоты **21в,е**. Получить изоиндолобензазепинкарбоновую кислоту из фторбензилзамещённого аддукта **Зэ** не удалось. В случае диоксиметиленбензилзамещённого аддукта **Зы** был получен лишь продукт ароматизации **19б** кипячением в среде $Et_2O \cdot BF_3$ /диоксан.

Схема 8



19а $R=R^3=H$; **19б** $R=Me, R^3=m, n-(OCH_2O)$; **20а** $R^3=H$; **20б** $R^3=o-Cl$; **20в** $R^3=m-F$; **21а** $R=R^2=Me, R^1=R^3=H$; **21б** $R=R^1=Me, R^2=R^3=H$; **21в-е** $R=Me, R^1=R^2=H, R^3=v H$; **г** $Me-2$; **д** $MeO-2$; **е** $Cl-4$; **21ж, з** $R=R^2=R^3=H, R^1=\xi H$; **ж** Me

При циклизации металлилзамещённых аддуктов **Зф-щ** образуется только один изомер с псевдо-аксиальной ориентацией $H-11b$, а при циклизации аллилзамещённых **4п,р** - смеси изомеров с псевдо-аксиальной и

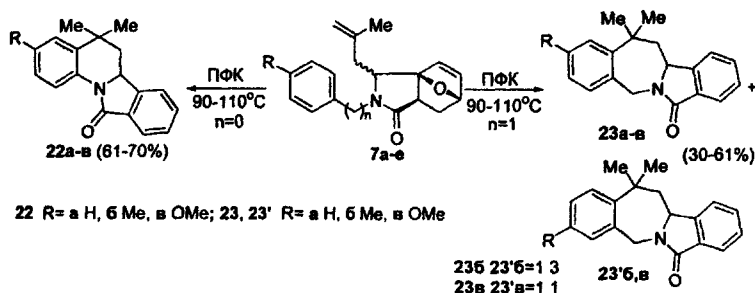
псевдо-экваториальной Me-5 группой. Последние в смесях преобладают. Кислота **21ж** ($R^1=Me$), содержащая три (C-5, C-11b, C-13) хиральных центра, образуется, согласно данным 1H ЯМР, в виде смеси четырёх геометрических изомеров (двух диастереомерных пар).

3.3. Тетрагидроизоиндоло[2,1-а]хинолины и тетрагидроизоиндоло[2,1-в]бенз-2-азепины

Синтез такого рода полициклических структур был впервые осуществлён нами циклизацией N-арил(бензил)оксоэпоксиизоиндолов **7а-е** в присутствии ПФК.

Циклизация N-арилзамещённых аддуктов **7а-в** и N-бензилзамещённого **7г** протекает гладко при 90-110°C, давая соответствующие изоиндолохинолины **22а-в** и изоиндолобензазепин **23а** (61-70%). При циклизации N-п-R-бензилзамещённых аддуктов **7д,е** образуются смеси двух продуктов, содержащих, согласно данным 1H ЯМР, бензазепиновый фрагмент. В случае **7д** дробной перекристаллизацией был выделен в индивидуальном виде неожиданный продукт **23'б**.

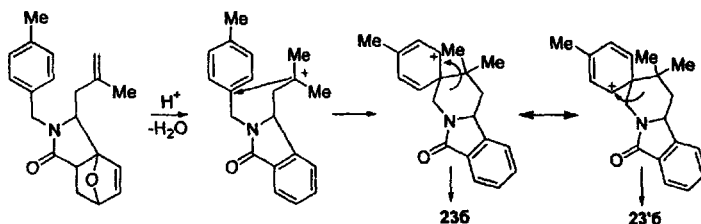
Схема 9



Анализ данных по ЯЭО индивидуального соединения **23'б** и его смеси со вторым продуктом **23б** показал, что они являются региоизомерами по положению метильной группы в ароматическом ядре. Образование региоизомера **23'б** можно объяснить протеканием мисс-атаки катиона, образующегося при протонировании металлильного фрагмента, на

ароматический атом углерода, связанный с метиленовой группой, и последующего 1,2-сдвига. Аналогичный процесс протекает и в случае *N*-*p*-метоксibenзилзамещённого аддукта 7e.

Схема 10

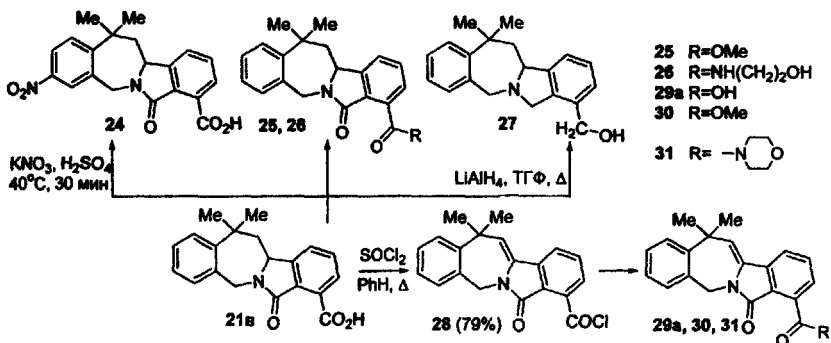


4. Изучение реакционной способности 13,13-диметил-7-оксотетрагидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепина и -бенз-2-азепин-8-карбоновой кислоты

Разработав эффективный подход к синтезу изоиндолохинолинов, изоиндолобенз-2-азепинов и соответствующих карбоновых кислот, мы обратились к функционализации полученных соединений с целью повышения их растворимости и получения соединений для биоскрининга. Реакционная способность **изоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепинов** практически не изучена, описано лишь ацилирование **оксоизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепина** **AcCl/AlCl₃** в кипящем дихлорэтано. Соответствующие карбоновые кислоты в литературе не описаны вовсе.

В качестве модельных соединений для изучения реакционной способности были выбраны наиболее легкодоступные кислота **21в** и изоиндолобензазепин **23а**. Нитрование **21в** (**KNO₃/H₂SO₄**) приводит к образованию 3-нитропроизводного **24** (73%), этерификация - к сложному эфиру **25** (60%), кипячение в избытке моноэтаноламина - к амиду **26** (71%). При действии избытка **LiAlH₄** на **21в** происходит восстановление амидного фрагмента и карбоксильной группы с образованием спирта **27** (46%). Не удалось осуществить ацилирование **21в** **AcCl**, **Ac₂O/AlCl₃** или хлорацетилхлоридом в условиях реакции Фриделя-Крафтса.

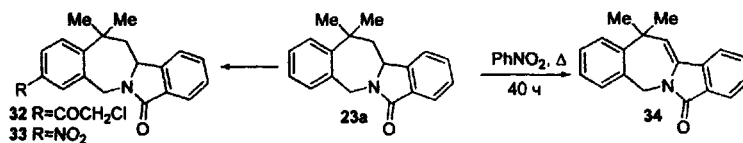
Схема 11



При кипячении **21в** с десятикратным мольным избытком тионилхлорида в бензоле помимо образования хлорангидрида происходит окисление тетрагидробензазепинового фрагмента до дигидробензазепинового. Хлорангидрид **28** действием $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, метилата натрия и кипячением в морфолине был превращен в кислоту **29а** (70%), её эфир **30** (30%) и морфолинамид **31** (50%) соответственно. Кислота **29а** также получена кипячением кислоты **21в** в нитробензоле (64%). Аналогичное окисление происходит в случае кислоты **21б**. Её дигидропроизводное **29б** образуется с выходом 74%.

В отличие от кислоты **21в** тетрагидроизоиндолобенз-2-азепин **23а** легко ацилируется хлорацетилхлоридом в присутствии AlCl_3 в дихлорэтано с образованием 3-хлорацетилпроизводного **32** (70%). Соединение **23а** аналогично кислоте **21в** нитруется нитрующей смесью с образованием 3-нитропроизводного **33** (73%) и окисляется нитробензолом до дигидроизоиндолобенз-2-азепина **34** (42%).

Схема 12

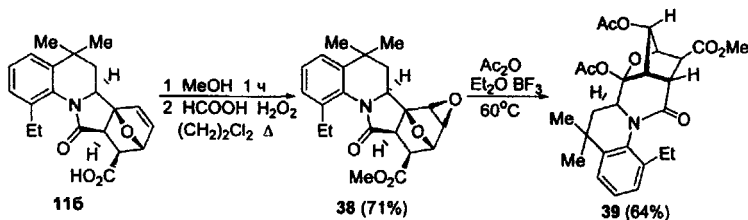


Сравнение реакционной способности изоиндообенз-2-азепинкарбоновой кислоты **21в** и её гомолога изоиндолохинолинкарбоновой кислоты **12а** показало, что последняя медленнее нитруется нитрующей смесью (при этом образуется 3-нитропроизводное **35**) и окисляется нитробензолом (образуя дигидропроизводное **36**), а при действии хлористого тионила превращается в смесь хлорангидридов тетрагидрохинолинкарбоновой кислоты **12а** и соответствующей дигидрохинолинкарбоновой кислоты в соотношении 2 : 1

5. Некоторые превращения 6Б,9-эпоксизоиндоло[2,1-а]хинолинов

Впервые на примере соединения **116** нами изучены некоторые превращения новой гетероциклической системы - эпоксиизоиндоло[2,1-а]хинолинкарбоновой кислоты

Схема 13



Метилвый эфир **37**, полученный этерификацией кислоты **116** (88%), был окислен в 7,8,6b,9-диэпоксиизоиндоло[2,1-а]хинолин **38**. Эпоксирирование осуществляли надмуравьиной кислотой, генерируемой *in situ* из муравьиной кислоты и перекиси водорода. Перегруппировку Вагнера-Меервейна диэпоксида **38** осуществляли действием эфирата трехфтористого бора в уксусном ангидриде при 60°C. При этом образуется только один ожидаемый продукт расширения пятичленного цикла - представитель новой гетероциклической системы 2-метоксикарбонил-15,17-бис(ацетокси)-7-этил-12,12-диметил-4-оксо-18-окса-5-азапентацикло[13.2.1.0^{3,16}.0^{5,14}.0^{6,11}]октадека-6(11),7,9-триен **39**. Его строение установлено с помощью РСА (рис. 1). Механизм образования соединения **39** приведён на схеме 14 и в общих

чертах не отличается от общепринятого для перегруппировки Вагнера-Месервейна.

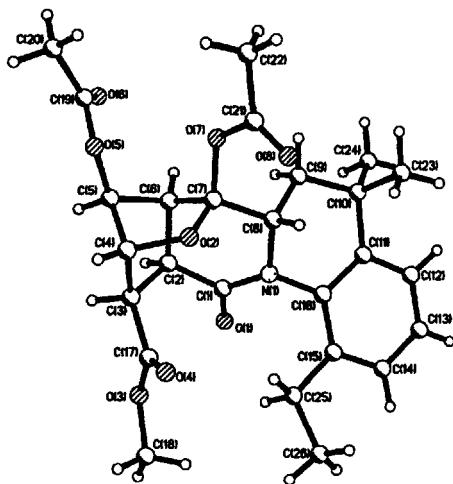
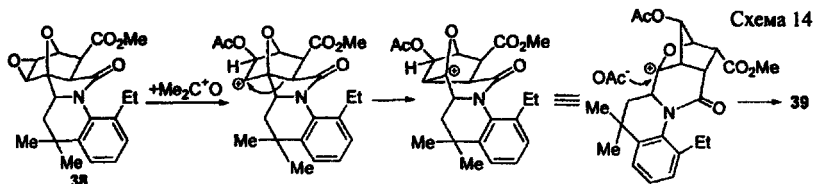


Рис. 1 Молекулярное строение соединения 39

Выводы

1. Впервые осуществлён синтез и изучены некоторые химические превращения **тетрагидрооксоиндола[2,1-*a*]хинолин** и **-[2,1-*b*]бенз-2-азепинкарбоновых кислот**.
2. Осуществлён синтез фурилзамещённых гомоаллиламинов - 4-фурил-4-*N*-арил(бензил)аминобут-1-енов и изучены закономерности их [4+2] циклоприсоединения с малеиновым ангидридом, акрилоилхлоридом и галоидными аллилами в 2-металлил(аллил)замещённые 3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ены и соответствующие 6-карбоновые кислоты.
3. Показано, что циклоприсоединение малеинового ангидрида, акрилоилхлорида и галоидных аллилов к фурилзамещённым *N*-арил- и *N*-

бензиламинобутенам протекает стереоспецифично с образованием экзо-аддуктов, которые представляют собой смеси геометрических изомеров по расположению аллильного(металлильного) радикала и кислородного мостика. Гомоаллиламины с о-заместителями в ароматическом фрагменте менее активны, чем их п-замещённые аналоги.

4. Изучена внутримолекулярная циклизация металлил- и аллилзамещённых 3-арил-3-аза-4-оксо-10-окса трициклодец-8-ен-6-карбоновых кислот в оксоизоиндолотетрагидрохиолинкарбоновые кислоты. Подобраны циклизующие агенты, изучены регио- и стереоселективность процесса циклизации. Установлено, что металлилзамещённые производные циклизуются легче, чем их аллилзамещённые аналоги. Циклизация последних протекает стереоселективно с образованием смеси геометрических изомеров, в которой изомер с транс-расположением Me-5 и H-6а преобладает. Циклизация N-п-R- и N-о-R-арилзамещённых производных протекает региоспецифично, а м-R-арилзамещённых региоселективно по обоим о-положениям арильного радикала с образованием смеси 2-R- и 4-R-замещённых изоиндоло[2,1-а]хиолин-10-карбоновых кислот. Показано, что циклизация N-α-нафтилзамещённых эпоксиизоиндолокарбоновых кислот протекает региоспецифично по β-положению N-α-нафтильного радикала.

5. Осуществлена внутримолекулярная циклизация металлилзамещённых 3-бензил-3-аза-4-оксо-10-окса трициклодец-8-ен-6-карбоновых кислот действием ПФК в 13,13-диметилтетрагидроизоиндоло[2,1-б]бенз-2-азепин-8-карбоновые кислоты. Показано, что циклизация N-α-метилбензилзамещённой трициклокарбонной кислоты протекает стереоселективно с преимущественным образованием изомера, имеющего псевдо-экваториальное расположение Me-5 группы. Показано, что наличие галогена в бензильном радикале резко замедляет реакцию. Установлено, что внутримолекулярная циклизация аллилзамещённых N-бензилтрициклокарбонных кислот протекает стереоселективно с образованием смесей изомерных 13-метилюизоиндоло[2,1-б]бенз-2-азепин-8-

карбоновых кислот, в которых изомер с псевдо-экваториальной Me-13 группой преобладает.

6. Впервые изучена реакционная способность 13,13-диметил-7-оксо-тетрагидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин-8-карбоновой кислоты: нитрование, восстановление, этерификация, амидирование, окисление нитробензолом. Показано, что при действии хлористого тионила происходит окисление бензазепинового кольца, в результате чего образуется хлорангидрид 13,13-диметил-7-оксодигидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепин-8-карбоновой кислоты.

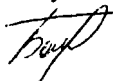
7. Циклизацией *N*-арил- и *N*-бензил-3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов в ПФК получены тетрагидроизоиндоло[2,1-*a*]хинолины и тетрагидроизоиндоло[2,1-*b*]бенз-2-азепины и изучены их химические свойства.

8. Синтезирован ряд представителей новой гетероциклической системы 6 β ,9-эпоксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолина. Установлено, что действие эфирата триблхлористого бора в уксусном ангидриде на 6 β ,9;7,8-диэпокси-9-метоксикарбонилизоиндоло[2,1-*a*]хинолин приводит к скелетной перегруппировке Вагнера-Меервейна с образованием единственного продукта - представителя новой гетероциклической системы 2-метоксикарбонил-15,17-бис(ацетокси)-7-этил-12,12-диметил-4-оксо-18-окса-5-азапентацикло[13.2.1.0^{3,16}.0^{5,14}.0^{6,11}]октадека-6(11),7,9-триена.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. F.I. Zubkov, E.V. Boltukhina, K.F. Turchin, R.S. Borisov, A.V. Varlamov. New Synthetic Approach to Substituted Isoindolo[2,1 *a*]quinoline Carboxylic Acids *via* Intramolecular Diels-Alder Reaction of 4-(iV-Furyl-2)-4-arylamino-butenes-1 with Maleic Anhydride. *Tetrahedron*, 2005, 61, 16, 4099-4113.
2. E.V. Boltukhina, F.I. Zubkov, E.V. Nikitina, A.V. Varlamov. Novel Approach to Isoindolo[2,1-*tf*]quinolines. Synthesis of 1- and 3-Halogeno-Substituted 5,6,6a, 11 -Tetrahydro-11 -oxoisoindolo[2,1 -*a*]quinoline-10-carboxylic Acids. *Synthesis*, 2005,

3. Зубков Ф.И., Болтухина Е.В., Никитина Е.В., Варламов А.В. Изучение региоселективности внутримолекулярной циклизации N-(m-R-фенил)- и N-(α -нафтил)-2-аллил(металлил)-6-карбокситетрагидро-3-аза-10-оксатрицикло [5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2004**, 12, 2703-2714.
4. F.I. Zubkov, E.V. Boltukhina, K.F. Turchin, A.V. Varlamov. An Efficient Approach to Isoindolo[2,1-b][2]benzazepines via Intramolecular [4+2] Cycloaddition of Maleic Anhydride to 4-a-Furyl-4-N-benzylaminobut-1-enes. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 38, 8455-8463.
5. A.V. Varlamov, F.I. Zubkov, E.V. Boltukhina, N.V. Sidorenko, R.S. Borisov. A General Strategy for the Synthesis of Oxoisoindolo[2,1-a]quinoline Derivatives: the First Efficient Synthesis of 5,6,6a,11-Tetrahydro-11-oxoisoindolo[2,1-a]quinoline-10-carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 18, 3641-3643.
6. Зубков Ф.И., Болтухина Е.В., Крапивко А.П., Варламов А.В. Новый препаративный метод синтеза изоиндоло[2,1-b]бенз-2-азепин-8-карбоновых кислот. *Химия гетероцикл. соединений*, 2003, 11, 1738-1740.
7. Болтухина Е.В. Новый метод синтеза 4-оксо-3-аза-3-арил-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов и их использование в синтезе частично гидрированных изоиндоло[2,1- α]хинолинов. Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений». Самара, СамГТУ, **2004**. Тезисы докладов, 72.
8. Болтухина Е.В., Никитина Е.В. Реакция гомоаллиламинов (4-(N-фурил-2)аминобутенов-1) с малеиновым ангидридом - новый метод синтеза изоиндоло[2,1- α]хинолинов. XIII Российская студенческая научная конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, УрГУ, 2003. Тезисы докладов, 364.
9. A.V. Varlamov, F.I. Zubkov, N.V. Sidorenko, E.V. Boltukhina. A New Synthetic Route to Substituted and Condensed Isoindolinone Carbonic Acids. 9th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Tatranska Lomnica, Slovak Republic, 2002. Book of abstracts, 216.



Болтухина Екатерина Викторовна (Россия)

Синтез тетрагидроизоиндоло[2,1-а]хинолинов и тетрагидроизоиндоло[2,1-б]бенз-2-азепинов на основе N-арил(бензил)-3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов

Осуществлён синтез и изучена реакционная способность в реакциях [4+2] циклоприсоединения N-арил(бензил)замещённых 2-метил-(4-фурил-2)аминобутенов-1 и их 2-незамещённых аналогов. Изучена стереохимия образующихся **2-металлил(аллил)-3-аза-4-оксо-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов** и их поведение в кислой среде. Разработан новый удобный метод синтеза изоиндоло[2,1-α]хинолинов, изоиндоло[2,1-β]бенз-2-азепинов и соответствующих карбоновых кислот и изучены границы его применения. Изучены химические превращения некоторых синтезированных тетрациклов. Показано, что при взаимодействии 6b,9;7,8-диэпокси-9-метоксикарбонил-изоиндоло[2,1-α]хинолина с эфиром трёхфтористого бора в уксусном ангидриде происходит скелетная перегруппировка Вагнера-Меервейна с образованием новой гетероциклической системы.

Ekaterina V. Boltukhina (Russia)

Synthesis of Tetrahydroisoindolo[2,1-a]quinolines and Tetrahydroisoindolo[2,1-b][2]benzazepines Using N-Aryl(benzyl)-3-aza-4-oxo-10-oxatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-enes as Starting Materials

A series of N-aryl(benzyl)substituted 2-methyl-(4-furyl-2)aminobut-1-enes and their 2-unsubstituted analogues was synthesized and their [4+2] cycloaddition reactions were studied. The stereochemistry of the obtained 2-methyl(allyl)-3-**aza-4-oxo-10-oxatricyclo[5.2.1.0^{1,5}]dec-8-enes** and their transformations in acidic medium were determined. A novel and efficient synthesis of isoindolo[2,1-α]quinolines and isoindolo[2,1-β][2]benzazepines was worked out and its scope and limitations were established. Several chemical transformations of the obtained tetracycles were studied. It was shown that 6b,9;7,8-diepoxy-9-methoxycarbonylisoindolo[2,1-α]quinoline undergoes Wagner-Meerwein rearrangement under the action of borontrifluoride etherate in acetic anhydride medium to form a new heterocyclic system.

Подписано в печать 5. 04. 05 Формат 60x84/16.
Тираж 100 экз. Усл. печ. л. 1,5. Заказ 283.

Типография Издательства РУДН
117923, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

02.00

22 APR 2005