

УДК 547.759.4

І. Левков, канд. хім. наук,
Т. Єгорова, канд. хім. наук, tve2008@ukr.net,
З. Войтенко, д-р хім. наук,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1-АМІНО-2-ОКСИАЛКІЛІЗОІНДОЛУ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З *N*-ФЕНІЛМАЛЕЇНІМІДОМ

Вперше синтезовано похідні 1-аміно-2-оксиалкілізоіндоли: 2-(2-гідроксиетил)-ізоіндоліум бромід, 2-(3-метоксипропіл)-ізоіндоліум бромід та (2-метоксиметил)-ізоіндоліум хлорид. На їх прикладі досліджено реакційну здатність 1-аміно-2-алкілізоіндолів, основною таутомерною формою для яких є іміноформа. Доведено, що у реакціях 1-аміно-2-алкілізоіндолів з малеїнімідами утворюються похідні 4-аміно-бензо[*f*]ізоіндоли. Показано, що 1-аміно-2-алкілізоіндоли реагують з малеїнімідами подібно до 1-аміно-2-арилізоіндолів, а не до незаміщеного 1-аміноізоіндолу. Будову всіх описаних сполук встановлено за допомогою даних спектроскопії ¹H ЯМР.

Ключові слова: похідні 1-аміно-2-оксиалкілізоіндоли, похідні 4-аміно-бензо[*f*]ізоіндоли, малеїніміди.

Вступ. Однією з найхарактерніших реакцій простих ізоіндолів є реакція Дільса – Альдера [1, 2]. Нашою науковою групою було показано, що реакція [4+2]-цикло-

приєднання характерна також і для конденсованих ізоіндолів, які здатні утворювати у ході реакції три нових типи перегрупованих аддуктів (рис. 1) [3–5].

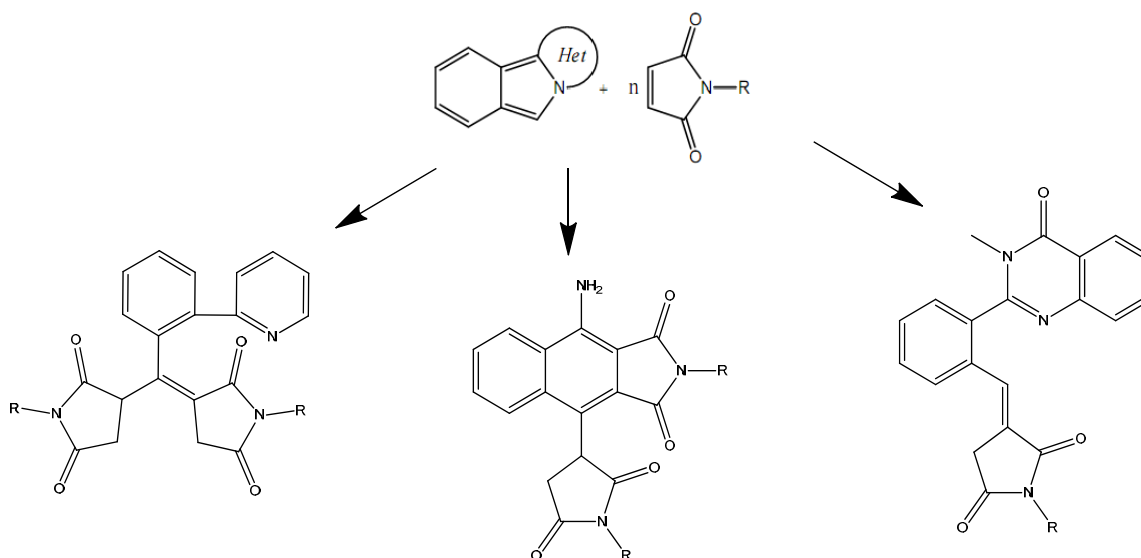


Рис 1. Перегруповані аддукти першого, другого та третього типу відповідно

До недавнього часу вважалося, що в реакцію Дільса-Альдера вступають лише ізоіндоли, що існують у ізоіндолній таутомерній формі, а ізоіндоли, що існують у ізоіндоленіновій таутомерній формі і не містять *o*-хіноїдної структури не повинні вступати в реакцію [4+2]-циклоприєднання. Але нещодавно нами було проілюстровано дію принципу Куртіна – Гамета на реакційну здатність незаміщеного 1-аміноізоіндолу [6] та його аналогу – 1-етоксиізоіндолу [7]. Для 1-аміноізоіндолу отримані *бис*-аддукти Міхаеля, з яких за допомогою ацетилацетону можна одержати перегруповані аддукти *другого* типу [6, 8, 9]. У випадку 1-етоксиізоіндолу залежно від замісника при атомі азоту в малеїніміді можуть бути отримані *моно*- чи *бис*-аддукти Міхаеля, або їх суміш [7]. У випадку 1-аміно-2-арилізоіндолів внаслідок перегруповання утворюється суміш *бис*-аддуктів Міхаеля та перегрупованих аддуктів *другого*

типу у співвідношенні 1:1, у подальшому, варіюючи умови реакції, вдалось виділити виключно перегруповані аддукти *другого* типу [10]. У випадку 1,2-диарилізоіндолів з фіксованим ізоіндольним фрагментом при взаємодії з малеїнімідами реакція йде за класичною схемою і перегруповання не відбувається, а утворюються, в залежності від умов реакції, або аддукти Дільса – Альдера, або аддукти Міхаеля [11].

Метою даної роботи було введення алкільних замісників у друге положення 1-аміноізоіндолу та дослідження їх впливу на перебіг реакції з малеїнімідами. Як зазначалося вище, похідні ізоіндолу мають особливий вид таутомерії – ізоіндольно-ізоіндоленінову таутомерію [12]. У випадку наявності замісника в другому положенні 1-аміноізоіндол втрачає можливість перебувати в ізоіндоленіновій таутомерній формі, але основною формою залишається не ізоіндольна, а іміноформа (рис. 2).

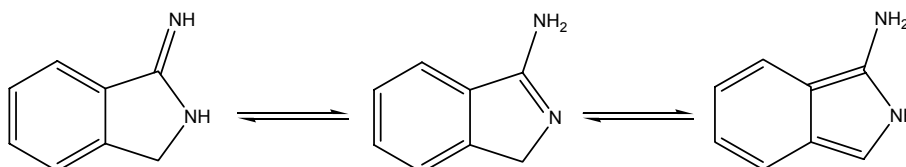


Рис 2. Ізоіндольно-ізоіндоленінова таутомерія: іміноформа, ізоіндоленінова форма та ізоіндольна форма відповідно

Теоретично поведінка 1-аміно-2-алкілізоіндолу у реакціях з малеїнімідами може бути подібна як до незаміщеного 1-аміноізоіндолу, так і до 1-аміно-2-арилізоіндолу тощо. Експериментальна перевірка цього проводилась у даній роботі на прикладі взаємодії похідних 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолу з *N*-фенілмалеїнімідом.

Результати та їх обговорення. На першому етапі роботи нами було синтезовано похідні 1-аміно-

2-оксиалкілізоіндолу. Сполуку **4** отримували за реакцією Делепіна з наступною циклізацією. У випадку сполук **6** та **8** реакцію проводили на масляній бані при змішуванні (2-бромометил)бензонітрилу **1** з відповідним аміном. Будова синтезованих продуктів підтверджена даними спектроскопії ^1H ЯМР. Схема синтезу представлена на рис. 3.

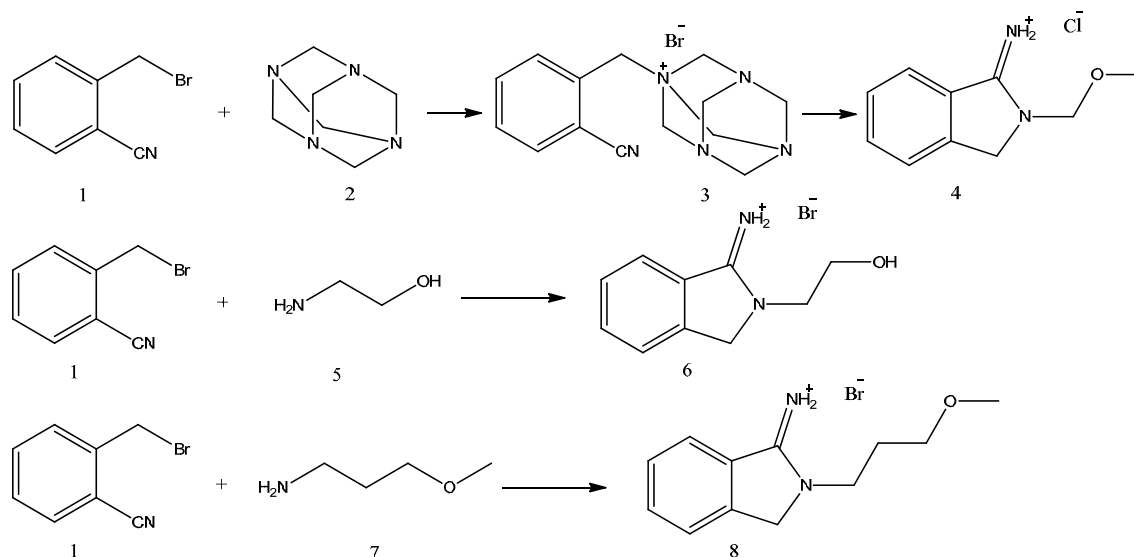


Рис. 3. Схема синтезу солей похідних 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолу

На другому етапі роботи нами була досліджена взаємодія 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолу з *N*-фенілмалеїнімідом. Встановлено, що на перебіг реакції впливає природа розчинника. Так, проведення реакції у метанолі призводить до осмолення та утворення суміші важкоідентифікованих продуктів. При використанні в якості розчинника хлористого метилу вдалось отримати

перегрупований аддукт *другого* типу в індивідуальному стані з виходом приблизно 45 %. Будова доведена даними спектроскопії ^1H ЯМР. Так, для аддукту *другого* типу характерними є сигнали сукцинімідних протонів на ділянці 2,8-3,4 ($J = 7,2, 17,6$ Hz; $J = 9,2, 17,6$ Hz) та 5,2-5,4 (7,2, 9,2 Hz) м.ч.

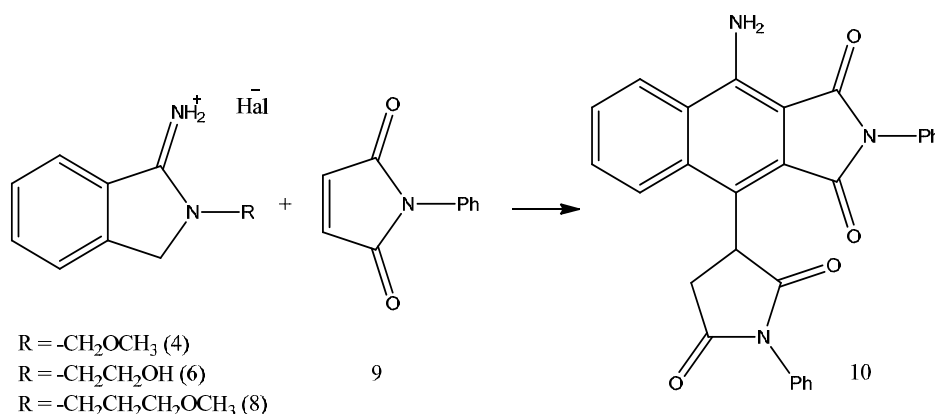


Рис. 4. Схема взаємодії солей похідних 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолу **6** та **8** з *N*-фенілмалеїнімідом **9**

Експериментальна частина. Контроль проходження реакцій та чистоти продуктів здійснювався методом ТШХ на пластині Silufol UV-254, елюент – CHCl_3 –MeOH, 9:1. Спектри ^1H ЯМР одержаних продуктів виміряні на приладі Varian Mercury 400 (робоча частота 400 МГц).

1-(2-Ціанобензил)-1,3,5,7-тетраазаадамантаніум бромід **3.** В круглодонній колбі на 500 мл розчиняють 0,35 моль уротропіну **2** в 250 мл хлороформу та при інтенсивному перемішуванні додають 0,3 моля (2-бромометил)бензонітрилу **1**. Суміш кип'ячать 1 годину. Після охолодження осад відфільтровують та промивають хлороформом і сушать на повітрі. Вихід 98 %. ^1H

ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.ч.: 4,45 (с, 2H), 4,52–4,60 (м, 6H), 5,37 (с, 6H), 7,74 (т, 1H), 7,85 (т, 1H), 7,96 (д, 1H), 8,01 (д, 1H).

(2-Метоксиметил)-ізоіндоліум хлорид **4.** В круглодонній колбі на 50 мл розчиняють 1,8 ммоль солі **3** в 30 мл метанолу та додають 2 мл концентрованої HCl. Розчин кип'ячать 2 години та упарюють. Утворений осад відфільтровують та промивають холодним ізопропіловим спиртом і сушать на повітрі. Вихід 95 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м.ч.: 3,41 (с, 3H), 4,95 (с, 2H), 5,39 (с, 2H), 7,60 (т, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,56 (д, 1H), 10,58 (с, 1H), 10,89 (с, 1H).

2-(2-Гідроксиетил)-ізоіндолюм бромід **6**. В колбу на 10 мл додають 1 ммоль (2-бромометил)бензонітрилу **1** та 2 мл моноетаноламіну **5**. Суміш гріють 2 години на масляній бані при температурі 120°C. Після охолодження осад відфільтровують та промивають холодним ізопропіловим спиртом і сушать на повітрі. Вихід 45%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 3,77 (т, 2H), 3,92 (т, 2H), 5,00 (с, 2H), 7,59 (т, 1H), 7,74 (м, 2H), 8,28 (д, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,90 (с, 1H).

2-(3-Метоксипропіл)-ізоіндолюм бромід **8**. В колбу на 10 мл додають 1 ммоль (2-бромометил)бензонітрилу **1** та 2 мл 3-метоксипропіламіну **7**. Суміш гріють 2 години на масляній бані при температурі 120°C. Після охолодження осад відфільтровують та промивають холодним ізопропіловим спиртом і сушать на повітрі. Вихід 40%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м.ч.: 2,00 (квін, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,47 (т, 2H), 3,91 (т, 2H), 4,94 (с, 2H), 7,59 (т, 1H), 7,74 (м, 2H), 8,32 (д, 1H), 9,45 (с, 1H), 10,00 (с, 1H).

Загальна методика взаємодії солей похідних 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолю 4,6 та 8 з N-фенілмалеїнімідом 9. В колбу на 25 мл додають 1 ммоль солі відповідного 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолю, 1 ммоль N-фенілмалеїніміду та наливають 5 мл хлористого метилу. Суміш доводять до кипіння та прикапують 1 мл триетиламіну. Суміш кип'ятять впродовж 5 годин. Після охолодження розчин упарюють та додають 2 мл ізопропілового спирту. Осад відфільтровують та промивають ізопропіловим спиртом і сушать на повітрі. Вихід 45%. Спектральні дані отриманого продукту ідентичні літературним [8].

Висновки. Вперше синтезовано похідні 1-аміно-2-оксиалкілізоіндолю: (2-метоксиметил)-ізоіндолюм хлорид, 2-(2-гідроксиетил)-ізоіндолюм бромід та 2-(3-метоксипропіл)-ізоіндолюм бромід. На їх прикладі досліджено реакційну здатність 1-аміно-2-алкілізоіндолю,

основною таутомерною формою для яких є іміноформа. Доведено, що у реакціях 1-аміно-2-алкілізоіндолю з малеїнімідами утворюються похідні 4-аміно-бензо[*f*]ізоіндолю. Показано, що 1-аміно-2-алкілізоіндоли реагують з малеїнімідами подібно до 1-аміно-2-арилізоіндолю, а не до незаміщеного 1-аміноізоіндолю. Будову всіх описаних сполук встановлено за допомогою даних спектроскопії ¹H ЯМР.

Список використаних джерел

1. Бабичев Ф.С., Ковтуненко В.А. Химия изоиндола. К.: Наукова думка, 1983, 280 с.
2. Babichev F.S., Kovtunenکو V.A. Chemistry of isoindole. Kiev, Naukova dumka, 1983, 280 p. (in Russian)
3. Kovtunenکو V.A., Voitenko Z.V. Russ. Chem. Rev., 1994, 63, 997–1018.
4. Voitenko Z.V., Samoilenko V.P., Kovtunenکو V.A., Gurkevich V.Yu., Tyltin A.K., Shcherbakov M.V., Shishkin O.V. Chem. Heterocycl. Comp., 1999, 35, 600–607.
5. Voitenko Z.V., Pokholenko O.A., Ilkun O.T., Mazières M.R., Wolf J.G. Comptes Rendus Chimie, 2006, 9, 1482–1487.
6. Voitenko Z.V., Pokholenko O.A., Chkarov O.O., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Dall'ava A., Vedrenne M., Sanches M. Eur. J. Org. Chem., 2001, 7, 1401–1405.
7. Levkov I.V., Turov O.V., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Voitenko Z.V. Tetrahedron, 2010, 2, 508–512.
8. Levkov I.V., Cassel S., Voitenko Z.V., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Shishkina S.V., Lattes A., Rico-Lattes I. Heterocycles, 2012, 7, 1671–1681.
9. Levkov I.V., Voitenko Z.V., Zaporozhets O.A., Linnik R.P., Shishkin O.V., Shishkina S.V. J. Chem. Res., 2011, 4, 209–213.
10. Крикун С., Коршунова О., Єгорова Т., Левков І., Войтенко З. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія, 2015, 1 (51), 68–71.
11. Krykun S., Korshunova O., Yegorova T., Levkov I., Voitenko Z. Visnyk Kyivs'koho natsional'noho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Khimiia, 2015, 1 (51), 68–71 (in Ukrainian).
12. Крикун С., Єгорова Т., Левков І., Войтенко З. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія, 2013, 1 (49), 58–61.
13. Krykun S., Yegorova T., Levkov I., Voitenko Z. Visnyk Kyivs'koho natsional'noho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Khimiia, 2013, 1 (49), 58–61 (in Ukrainian).
14. Voitenko Z.V., Sypchenko V.V., Levkov I.V., Potikha L.M., Kovtunenکو V.A., Shishkin O.V., Shishkina S.V. J. Chem. Res., 2011, 11, 615–618.
15. Veber D.F., Lwowski W. J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 646–647.

Надійшла до редколегії 23.01.17

І. Левков, канд. хім. наук,
Т. Єгорова, канд. хім. наук, tve2008@ukr.net,
З. Войтенко, д-р хім. наук,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АМИНО-2-ОКСИАЛКИЛИЗОИНДОЛА И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С N-ФЕНИЛМАЛЕИНИМИДОМ

*Впервые синтезированы производные 1-амино-2-оксиалкилизиндола: 2-(2-гидроксиэтил)-изоиндолиум бромид, 2-(3-метоксипропил)-изоиндолиум бромид и (2-метоксиметил)-изоиндолиум хлорид. На их примере исследовано реакционную способность 1-амино-2-алкилизиндолов, основной таутомерной формой для которых является иминоформа. Доказано, что в реакциях 1-амино-2-алкилизиндолов с малеинимидами образуются производные 4-амино-бензо[*f*]изоиндола. Показано, что 1-амино-2-алкилизиндолы реагируют с малеинимидами подобно 1-амино-2-ариллизиндолам, а не незамещенному 1-аминоизоиндолу. Строение всех описанных соединений установлено с помощью данных спектроскопии ¹H ЯМР.*

Ключевые слова: производные 1-амино-2-оксиалкилизиндола, производные 4-амино-бензо[*f*]изоиндола, малеинимиды.

I. Levkov, PhD,
T. Yegorova, PhD, tve2008@ukr.net,
Z. Voitenko, Dr. Sci.,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

SYNTHESIS OF 1-AMINO-2-OXOALKYLISOINDOLE DERIVATIVES AND THEIR REACTION WITH N-PHENYLMALAIMIDE

*We have synthesized new derivatives of 1-amino-2-oxoalkylisoindole. 2-(2-Hydroxyethyl)-isoindolium bromide and 2-(3-methoxypropyl)-isoindolium bromide were synthesized with the ordinary reaction of (2-bromomethyl)-benzonitrile with correspondent oxoalkylamines with the following cyclization. (2-Methoxymethyl)-isoindolium chloride was obtained with the Delepine reaction from the salt formed with (2-bromomethyl)-benzonitrile and urotropine. With the help of obtained compounds, we have investigated the reactivity of 1-amino-2-alkylisoindoles in the cycloaddition reactions with N-phenylmaleimide. The main tautomeric form of 1-amino-2-alkylisoindoles is iminoform. However, the presence of the isoindole tautomeric form in equilibrium grants the possibility of 1-amino-2-alkylisoindoles undergoes Diels-Alder reactions extends the Curtin-Hammett principle. We have investigated that 1-amino-2-oxoalkylisoindole reacts with N-phenylmaleimide in the ratio 1:2 respectively. The main product in this reaction is 4-amino-benzo[*f*]isoindole, which is the result of the complex rearrangement including Michael reaction and Diels-Alder [4+2]-cycloaddition. We have shown that 1-amino-2-alkylisoindoles react with maleimides like 1-amino-2-arylisoindoles instead of 1-unsubstituted aminoisoindole, which reacts with maleimides with the formation of bis-Michael adduct, or 1,2-diarylisindole, which exists only in isoindole form, so reacts with maleimides in classic way with the formation of Diels-Alder adduct or Michael adduct depending on reaction conditions and doesn't undergo any rearrangements. We have established that the reaction of 1-amino-2-oxoalkylisoindole affects the nature of the solvent. Thus, the reaction in methanol leads to oxidation and degradation forming a mixture of unidentified products. When used as a solvent dichloromethane adduct of the rearrangement of the second type retrieved in pure state. The structure of all compounds described with ¹H NMR spectroscopy.*

Keywords: 1-amino-2-oxoalkylisoindole derivatives, 4-amino-benzo[*f*]isoindole derivatives, maleimides.