

Пиридо- и пиримидоизоиндолы: методы синтеза и свойства

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

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Химический факультет
01033 Киев, ул. Владимирская, 64, Украина, факс +38(044)235–1273

Обобщены опубликованные за последние 20 лет данные по синтезу, структуре и химическим свойствам производных пиридо- и пиримидоизоиндолов, в которых азиновое кольцо аннелировано к пиррольному. Обсуждены строение π -электронной системы и высокая реакционная способность азиноизоиндолов. Особое внимание уделено ароматическим пиридо- и пиримидоизоиндолам.

Библиография — 86 ссылок.

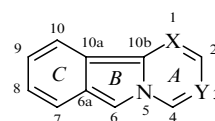
Оглавление

I. Введение	833
II. Методы синтеза пиридо- и пиримидоизоиндолов	833
III. Электронное строение и спектральные исследования ароматических азиноизоиндолов	841
IV. Химические свойства	842
V. Биологическая активность	846

I. Введение

Гетероциклическая система изоиндола привлекает внимание как химиков-синтетиков, так и теоретиков. Главная отличительная особенность производных изоиндола — сочетание высокой реакционной способности со значительным ароматическим характером.^{1–3} Было предложено несколько квантово-химических подходов к оценке ароматичности и описанию 10π -электронной системы изоиндольного кольца. Оказалось, что наиболее адекватно строение и свойства таких *орто*-хиноидных гетероароматических соединений отражает концепция, основанная на расчете валентных активностей фрагментов,^{4,5} которая для производных изоиндола подтвердилась экспериментальными методами рентгеноструктурного анализа⁴ и масс-спектрометрии.⁶

Данный обзор посвящен способам получения и химическим свойствам трех типов конденсированных по пиррольному кольцу изоиндольных систем, содержащих узловой атом азота, — производных пиридо[2,1-*a*]- (1)[†], пирими-до[2,1-*a*]- (2) и пиримидо[6,1-*a*]изоиндолов (3).



- 1: X = Y = CH;
2: X = N, Y = CH;
3: X = CH, Y = N

Аннелирование дополнительного акцепторного азинового кольца к электронодонорному изоиндольному существенно влияет на строение и реакционную способность данных трициклических соединений, что позволяет предположить их новые химические свойства. К настоящему времени исследования конденсированных по грани *a* изоиндольных систем немногочисленны. Имеется ряд публикаций, рассматривающих оригинальные подходы к синтезу таких производных, их биологическую активность и другие полезные свойства. В обзоре², посвященном синтезу и свойствам простых изоиндолов, описаны лишь некоторые примеры получения конденсированных изоиндольных систем. Таким образом, единственным литературным источником, обобщающим работы по химии азиноизоиндолов, остается небольшая глава монографии¹, вышедшей в 1983 г., в то время как конденсированным триазоло- и тетраолоизоиндолам посвящен недавно опубликованный обзор⁷. Настоящая работа наряду с данными по методам получения и свойствам пиридо- и пиримидоизоиндолов, появившимися в течение последних 20 лет, включает отдельные более ранние исследования, для того чтобы как можно более полно представить и систематизировать литературный материал по этой тематике.

II. Методы синтеза пиридо- и пиримидоизоиндолов

Оригинальность химии азиноизоиндолов хорошо иллюстрируется рядом синтетических методов, разработанных для их

А.А.Похоленко. Младший научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета КНУ.

Телефон: +38(044)239–3493, e-mail: palek@mail.univ.kiev.ua

З.В.Войтенко. Кандидат химических наук, доцент той же кафедры.

Телефон: +38(044)239–3493, e-mail: z_voitenko@mail.univ.kiev.ua

В.А.Ковтуненко. Доктор химических наук, профессор той же

кафедры. Телефон: +38(044)239–3493,

e-mail: vkovtunenکو@mail.univ.kiev.ua

Область научных интересов авторов: химия изоиндолов, перегруппировки, реакции циклоприсоединения, цианиновые красители, стереохимия.

Дата поступления 1 марта 2004 г.

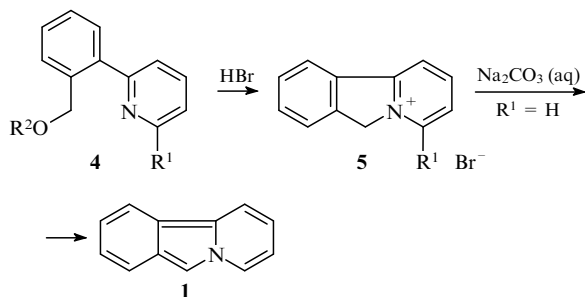
[†] Такие системы можно рассматривать и как производные бензо[*a*]индолизинов, однако для удобства обобщения литературных данных мы будем брать за основу изоиндольный фрагмент.

получения. Как правило, в качестве исходных использовали соединения, содержащие бензольное кольцо (С), к которому «достраивали» гетероциклическую систему — либо пиррольное кольцо (В), либо азиновое (А), либо оба этих кольца одновременно. Данные по реакциям аннелирования бензольного ядра к индолизиновым производным (или их азааналогам) с выходом к азиноиндолам в литературе последних двух десятилетий не встречались, хотя такие синтезы были описаны ранее.¹

1. Синтез производных пиридо[2,1-а]изоиндолов

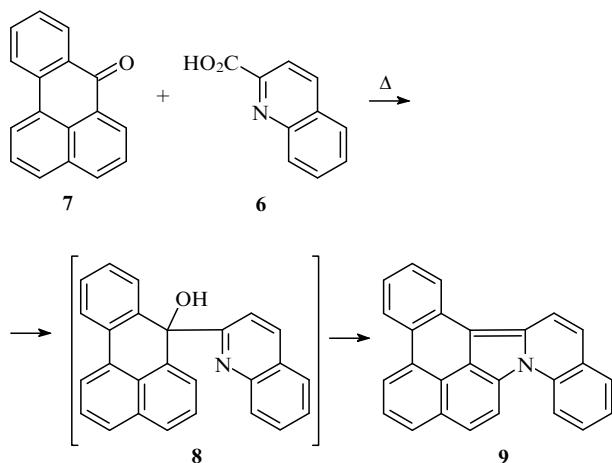
а. Замыкание пиррольного кольца с образованием связи N(5)–C(6)

Замыкание пиррольного кольца с образованием связи N(5)–C(6) является одним из общих подходов к синтезу ароматических изоиндольных систем. Описано всего несколько примеров получения пиридо[2,1-а]изоиндолов этим методом. Так, внутримолекулярное алкилирование пиридинового атома азота основано на генерировании 2-(*o*-галогенметиларил)пиридинов и известно только для пиридо[2,1-а]изоиндола⁸ и его метильного производного.⁹ Пиридины **4** при действии HBr с хорошими выходами образуют бромид пиридо[2,1-а]изоиндолия **5**. Дегидробромирование соли **5a** (R¹ = H) под действием водного раствора карбоната натрия позволяет получить основание **1**, которое неустойчиво на воздухе, но может быть использовано в дальнейших превращениях.



R¹, R² = H, Me.

Авторами работы¹⁰ синтезирована гептациклическая гетероароматическая система с узловым атомом азота, включающая пиридо[2,1-а]изоиндольный фрагмент. При термическом декарбоксилировании хинольдиновой кислоты (**6**) в присутствии *мезо*-бензантрона (**7**) промежуточный 2-(7-гидрокси-7-бензантринил)хинолин (**8**) отщепляет молекулу воды и превращается в соединение **9**.

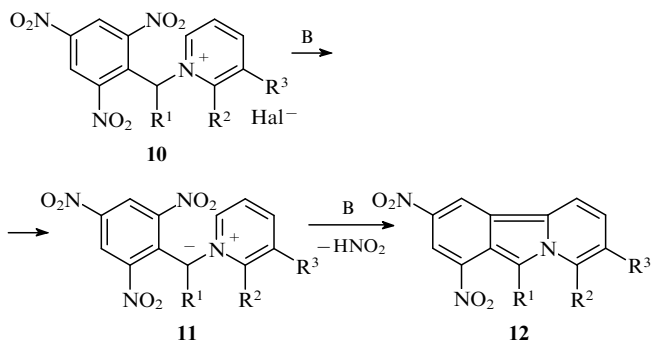


В данном случае вначале происходит образование связи C(10a)–C(10b), а затем — связи N(5)–C(6), что приводит к замыканию пиррольного цикла и получению пиридо[2,1-а]изоиндольного фрагмента.

б. Замыкание пиррольного кольца с образованием связи C(10a)–C(10b)

Наиболее распространенные методы синтеза пиридоизоиндольной системы основаны на применении в качестве исходных соединений легкодоступных N-замещенных пиридиновых производных. Возможны два основных типа механизма реакций циклизации: первый включает образование ионного интермедиата, второй — радикального. В отдельную группу можно выделить реакции с использованием металлоорганических промежуточных соединений.

Циклизация илидов пиридиния по Крёнке. Эта циклизация, открытая Крёнке,¹¹ характерна для илидов, генерируемых из пиридиниевых солей **10**. На ее основе был разработан общий способ образования изоиндольного фрагмента азотистых гетероциклов, который подробно рассмотрен в монографии¹. Илид пиридиния **11** при обработке основанием (например, избытком пиперидина в ДМСО) превращается в пиридоизоиндол **12**.

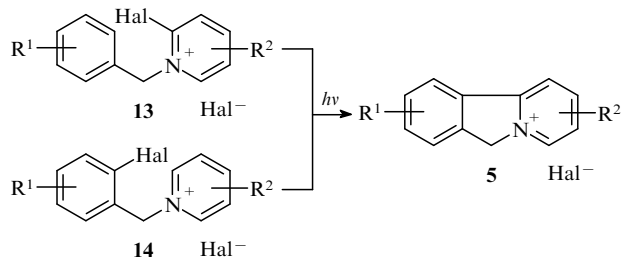


R¹ = H, ArCO; R², R³ = H, Alk; B — основание.

7,9-Динитропиридо[2,1-а]изоиндол **12a** (R¹, R², R³ = H) этим способом получают с выходом 97% (кратковременное нагревание в водном метаноле с 2 экв. NaOH).

Циклизация радикалов, генерированных из арилгалогенидов. Ниже рассмотрены два пути генерирования свободных радикалов — фотохимический и под действием инициатора.

Внутримолекулярная фотоциклизация позволяет получать пиридоизоиндолы, содержащие галогены и алкильные заместители как в бензольном, так и в пиридиновом кольцах. Пиридо[2,1-а]изоиндолиевая соль **5a** впервые была синтезирована циклизацией изомерных пиридиниевых солей **13** (R¹ = R² = H) и **14** (R¹ = R² = H) под действием ультрафиолетового облучения их водных растворов.¹²



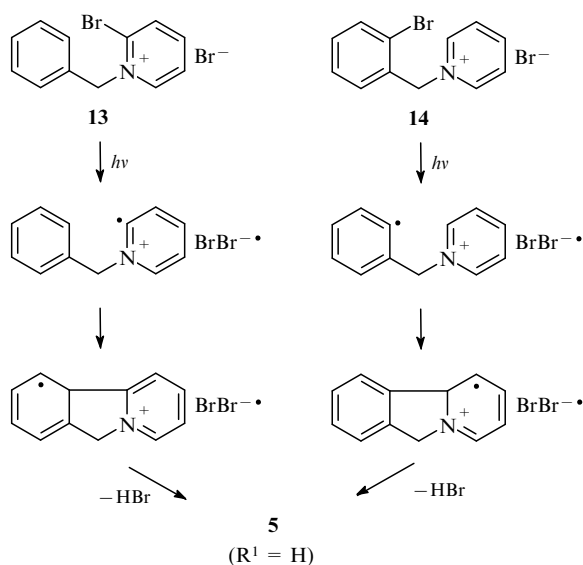
Hal = Cl, Br; R¹, R² = H, Me, Cl, Br.

Впоследствии данная методика была распространена на замещенные пиридиниевые соли.^{13,14} Наилучшие выходы продуктов наблюдались при облучении субстрата монохроматическим излучением на длине волны поглощения исход-

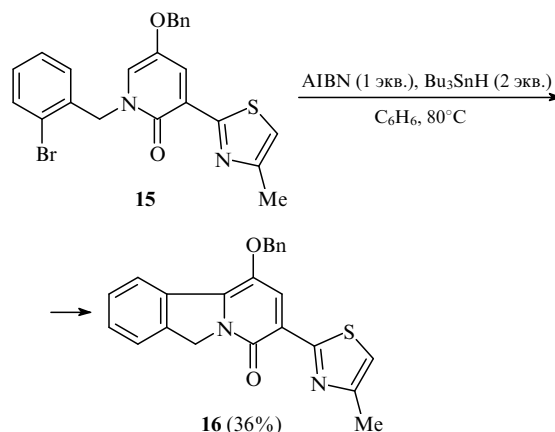
ной соли (~ 260 – 280 нм).¹⁴ Оказалось, что *N*-бензил-2-галогенпиридиновые соли **13** более активны, чем их изомеры **14**. Изучено влияние заместителей (в бензольном и в пиридиновом циклах) на скорость реакций и выходы продуктов. Фототщизация не происходит, если в бензольном кольце исходной соли присутствует нитрогруппа¹² или в качестве растворителя используются спирты — метанол или этанол.¹⁴

Авторы работы¹⁵ исследовали интермедиаты и продукты лазерного флэш-фотолиза (лазерный импульс 266 нм) изомеров **13** и **14** и предложили следующий механизм реакции: первоначальное фотогомолитическое расщепление связи C–Nal, за которым следуют радикальное арилирование и выброс протона (схема 1).

Схема 1

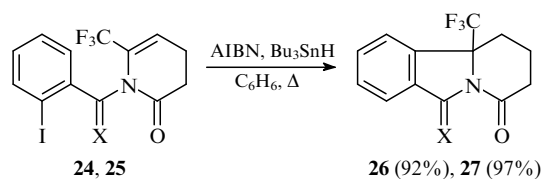


В работе¹⁶ представлен метод получения пиридоизоиндолов радикальной циклизацией соответствующих производных *N*-(*o*-бромбензил)пиридонов в присутствии инициатора. Так, при действии азобисизобутиронитрила (AIBN) и Bu_3SnH на арилбромид **15** (бензол, 80°C) генерируется арильный радикал, который внутримолекулярно присоединяется по положению 6 пиридинового цикла. Сохранение двойной связи в соединении **16** авторы объясняют самопроизвольным окислением промежуточного радикального продукта присоединения. Реакция имеет нецепной характер, поэтому инициатор берут в эквимолярном количестве.



Аналогично образуются гидрированные пиридо[2,1-*a*]-изоиндолы из производных тетрагидро- и дигидропиридонов, имеющих в положениях 5 и 6 двойную связь. Так, из *N*-(*o*-галогенбензил)пиридинов **17** в условиях радикального иницирования получают соединения **18**, а из производных **19** (при $\text{R} = \text{H}$) — изомеры **20** и **21** (общий выход — 34–52%).¹⁷ В качестве побочных в этих реакциях образуются продукты восстановительного дебромирования (соединения **22** и **23**) (схема 2).

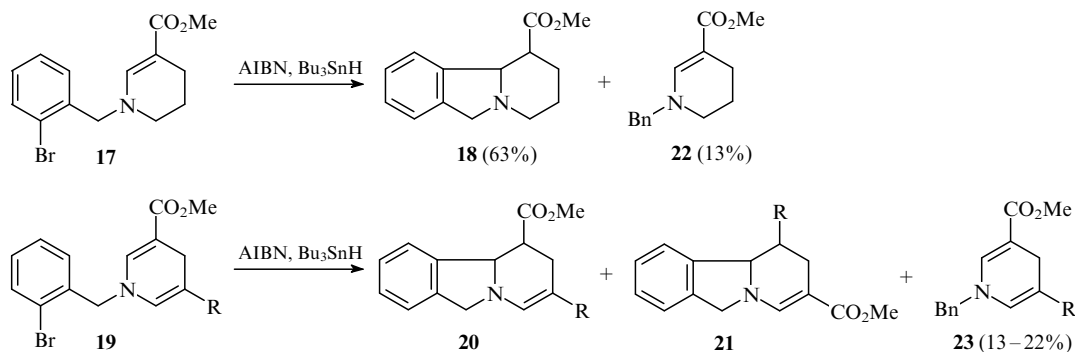
N-(*o*-Иодбензил и *o*-иодбензоил)-3,4-дигидропиридо-2-оны (**24** и **25** соответственно) также циклизуются под действием системы Bu_3SnH –AIBN.¹⁸ В данном случае требуются каталитические количества инициатора, продолжительность реакции увеличивается до 8–10 ч, а соответствующие продукты **26** и **27** образуются с высокими выходами.



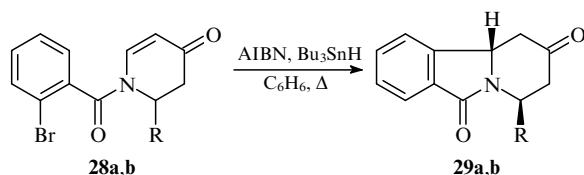
$\text{X} = 2\text{H}$ (**24**, **26**); O (**25**, **27**).

Радикальная циклизация 2-замещенных 2,3-дигидропиридо-4-онов **28**, содержащих при атоме азота *o*-бромбензильную группу, протекает с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью. Образующиеся пиридоизоиндолоны **29** выделены в виде *транс*-изомеров с псевдоаксальным расположением заместителя R. Стереохимия производного **29a** подтверждена данными РСА.¹⁹

Схема 2

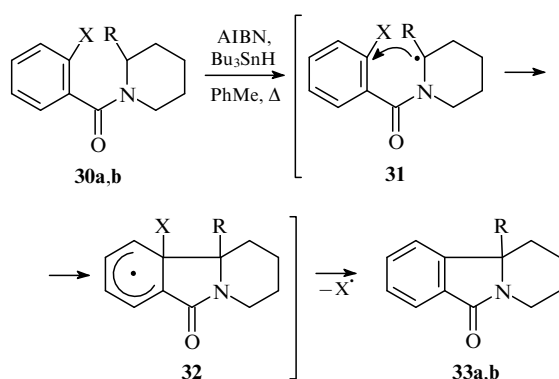


$\text{R} = \text{H}, \text{CO}_2\text{Me}$.



R = Ph (**a**, 91%), Me (**b**, 86%).

В отличие от предыдущих примеров, *N*-бензоилпиперидины **30** не имеют двойной связи, к которой мог бы присоединиться фенильный радикал. Однако в этих субстратах не исключена возможность отщепления атома водорода из α -положения к атому азота с последующей атакой бензольного кольца. Такие продукты были выделены из реакционной смеси при радикальной циклизации соединений **30** под действием системы Bu_3SnH –AIBN.²⁰ Авторы предположили последовательное образование двух радикальных интермедиатов — **31** и **32**, приводящее к пиридоизоиндолным производным **33**.

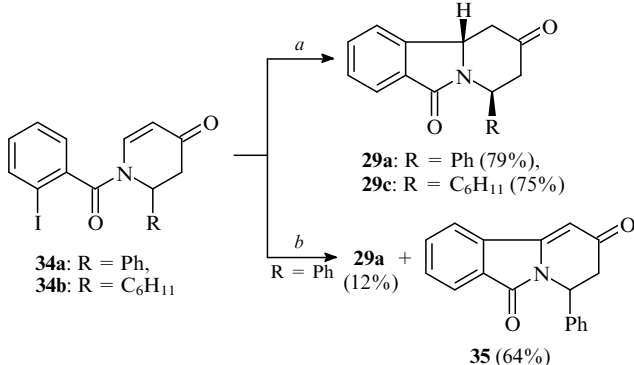


X = H, R = All (**a**, 10%); X = I, R = $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$ (**b**, 18%).

Этим методом был синтезирован ряд пиридо[1,2-*a*]изоиндолов, содержащих в пиридиновом кольце различные функциональные заместители.²¹

Внутримолекулярная циклизация металлоорганических интермедиатов. Самый известный тип такой циклизации — внутримолекулярная реакция Хека. В данном процессе ключевой стадией является циклизация арилпалладиевых интермедиатов по двойным связям тетрагидропиридинового кольца. В работе¹⁶ отмечается неудачная попытка циклизации замещенного арилбромида **15** в условиях реакции Хека. При использовании системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ – PPh_3 – K_2CO_3 – Et_4NCl авторы наблюдали только восстановление и разложение субстрата.

Однако этот метод внутримолекулярной циклизации под действием арилпалладиевых реагентов был успешно применен для *N*-ацилтетрагидропиридонов **34** (см.^{22, 23}).

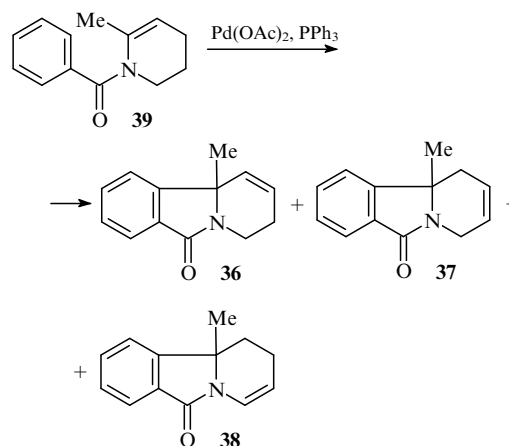


a) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, HCO_2H , Et_3N , DMF, 80°C;

b) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Bu_4NBr , NaOAc , молекулярные сита 4 Å, DMF, 80°C.

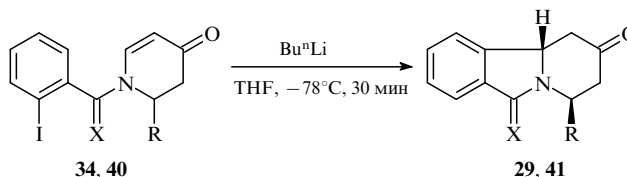
В присутствии муравьиной кислоты (условия *a*) реакция протекает регио- и стереоселективно — образуется только *trans*-диастереомер **29**, как и в случае радикальной циклизации этого субстрата.¹⁹ При отсутствии источника протона (условия *b*) основным продуктом является дегидрированное производное **35**. Карбонильная группа амидной связи является ключевой в данной реакции — в ее отсутствие происходит только дегалогенирование субстрата.²²

Конкурентное образование трех изомерных тетрагидропиридо[2,1-*a*]изоиндолонов **36**–**38** наблюдается при внутримолекулярной циклизации *N*-(*o*-иодбензоил)-2-метилтетрагидропиридина **39** через арилпалладиевые комплексы. Однако варьирование условий реакции позволяет изменить соотношение продуктов и даже сделать процесс региоспецифичным.^{24, 25}



Условия	T, °C	Время	Выход, %	Селективность, %			Ссылка
				36	37	38	
MeCN	—	—	—	39	34	27	24
K_2CO_3 , Et_4NCl , DMF	30	2 ч	72	68	32	—	25
TIOAc, MeCN	80	4 сут	65	100	—	—	24

Аналогично реакции Хека идет циклизация 2-замещенных *N*-(2-литийбензоил- и 2-литийбензил)тетрагидропиридо-4-онов, образующихся при действии бутиллития на замещенные пиридоны **34** и **40** соответственно. После быстрого обмена галогена на литий происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение.²⁶ Эта реакция характеризуется высокой степенью стереоселективности (соединения **29** и **41** выделены в виде *trans*-изомеров) и находит достаточно широкое синтетическое применение.

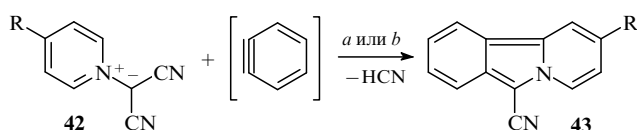


X = O (**29**, **34**); 2 H (**40**, **41**).

Соединение	X	R	Выход, %
29	O	Ph	91
	O	C_6H_{11}	86
	O	$\text{CH}_2=\text{CH}$	89
	O	$\text{CH}\equiv\text{C}$	88
	O	$\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{C}$	86
41	2 H	H	50

в. Замыкание пиррольного кольца с одновременным образованием связей C(5)–C(6) и C(10a)–C(10b)

Примером такого метода построения азиноизоиндолной системы могут служить процессы гетероциклизации с участием дегидробензола. 1,3-Диполярное присоединение 4-замещенных пиридинийдицианметилдов **42** к дегидробензолу приводит к 2-R-6-цианопиридо[2,1-*a*]изоиндолам **43** с умеренными выходами.^{27–30} Дегидробензол может быть генерирован двумя путями: пиролизом дифенилиодоний-2-карбоксилата (условия *a*) или взаимодействием антраиловой кислоты с изоамилнитритом (условия *b*). Образующиеся производные **43** сами могут быть использованы как 1,3-диполярные реагенты (см. раздел IV.1.в). Аналогично из пиразинийдицианметилда получают 6-цианопиразино[2,1-*a*]изоиндол, тогда как дицианметилд пиримидиния в этих условиях соответствующих гетероциклов не образует.



R = H, Me, Ph, C^oPh, COMe, CO₂Me;
a) 190–200°C; *b*) хлороформ–ацетон, Δ.

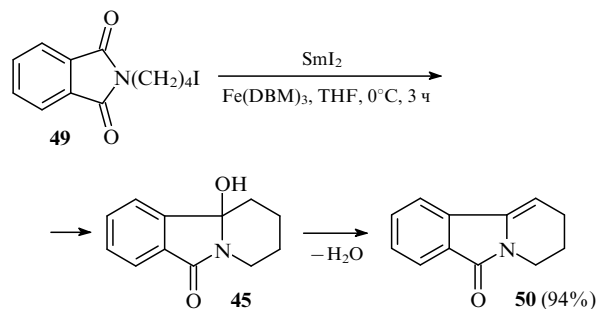
г. Замыкание пиридинового кольца с образованием связей C(1)–C(10b)

Эта методология синтеза пиридо[2,1-*a*]изоиндолной структуры основана на применении в качестве исходных веществ N-замещенных фталимидов — изоиндолиндионов и их аналогов. Возможны два механизма гетероциклизации в зависимости от типа образующегося интермедиата.

Радикальная циклизация. В литературе имеется несколько примеров таких циклизаций, приводящих к насыщенным аналогам пиридоизоиндолов. Так, при облучении фталимидного производного **44** происходит фотохимическое триплет-сенситизированное декарбоксилирование. Промежуточный бирадикал, полученный путем переноса электрона (SET-механизм) от аниона карбоксильной группы к одной из карбонильных групп фталимида, отщепляет CO₂ и циклизуется с образованием соединения **45**.^{31,32} Облучение N-[(триметилсилил)бутил]фталимида **46** в ацетонитриле приводит к смеси продуктов, поскольку в этих условиях параллельно реализуются два механизма: внутримолекулярный отрыв атома водорода карбонильной группой фталимида с образованием бирадикала **47** и его последующими превраще-

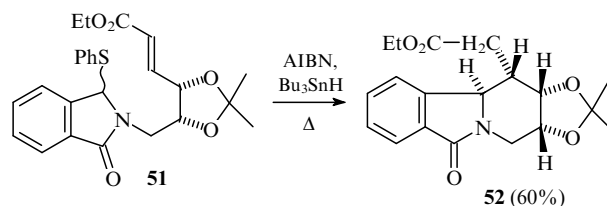
ниями, а также отщепление триметилсилильной группы с одноэлектронным переносом, в результате которого образуется бирадикал **48**. При проведении реакции в смеси ацетонитрил–вода (35% воды) второй механизм преобладает, и продукт **45** становится единственным (выход 94%) (схема 3).³³

Циклизация имида **49** под действием SmI₂ (радикальное восстановление) с последующей самопроизвольной дегидратацией приводит к соединению **50**.³⁴



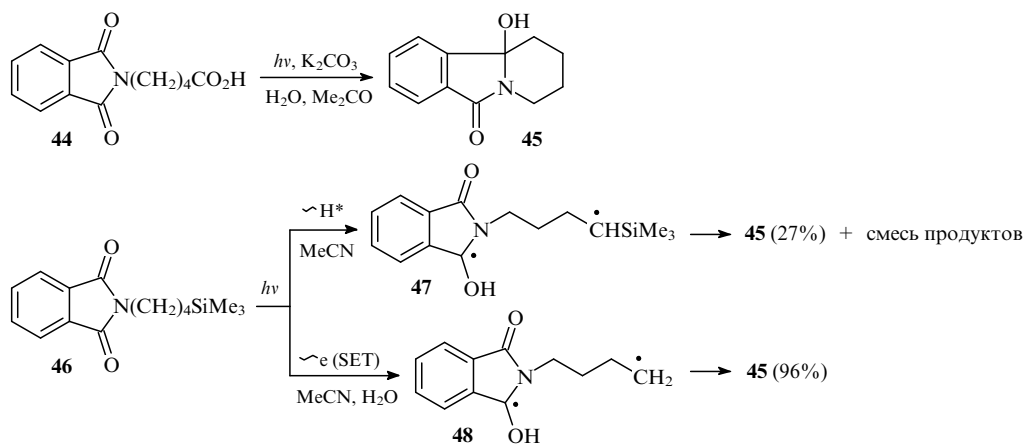
DBM — дибензоилметан.

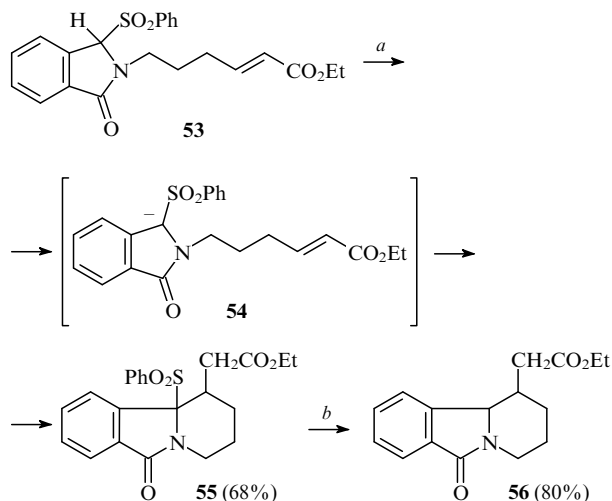
Шестичленная *экзо*-циклизация α-аминоацильного радикала, генерированного отщеплением фенилтиольной группы фталимида **51**, приводит к функциональнозамещенному насыщенному аналогу пиридо[2,1-*a*]изоиндола **52**.³⁵



Циклизация с участием анионных интермедиатов. Среди других реакций образования пиридоизоиндолной системы этот метод иллюстрируется самым большим количеством примеров. Замещенные фталимидины **53** (близкие по структуре к упомянутому выше производным **51**) под действием оснований образуют α-аминоацил-α-сульфоарильный анион **54**, в котором происходит внутримолекулярное присоединение (по типу реакции Михаэля) по двойной связи α,β-ненасыщенного сложноэфирного заместителя.³⁶ Трициклический сульфен **55** при обработке никелем Ренея восстанавливается в частично насыщенный изоиндолон **56**.

Схема 3



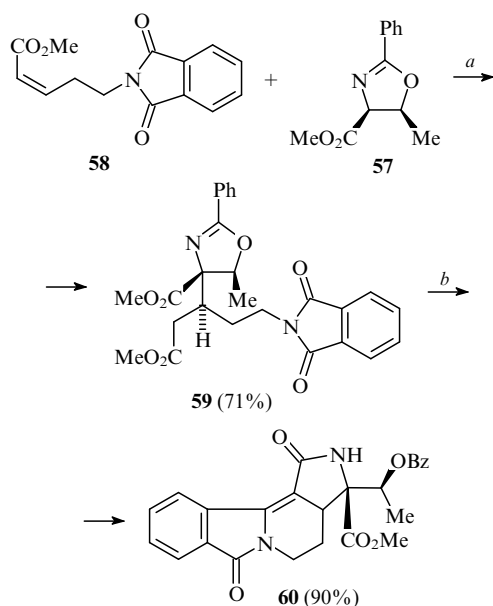


a) NaH, DMSO, THF, 20°C, 20 мин;

b) Ni/Re, EtOH, ультразвук, 5 мин.

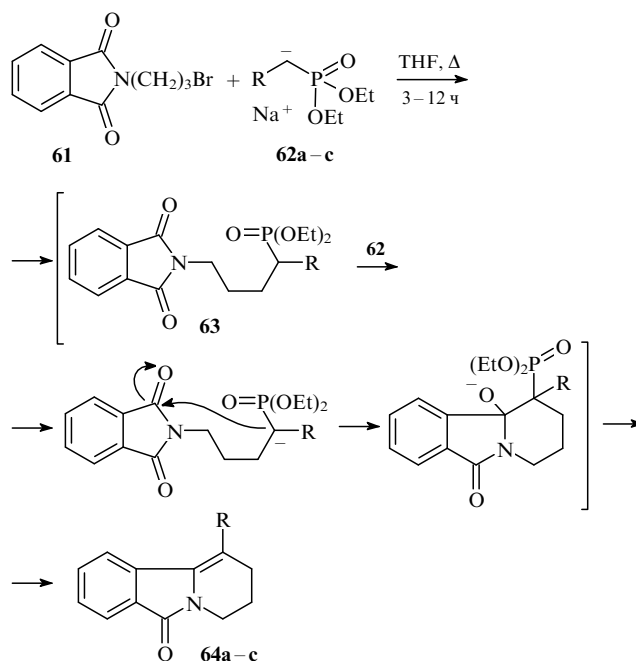
Образование азотсодержащей тетрациклической системы, включающей фрагмент пиридоизоиндола, наблюдали³⁷ при рециклизации продуктов присоединения по Михаэлю литиевого производного оксазолина **57** к α,β -непредельным эфирам.

Аддукт эфира (*Z*)- ω -фталимидопент-2-еновой кислоты **58** и аниона оксазолина — соединение **59** — в кислых условиях превращается в тетрацикл **60** с высоким выходом.³⁷



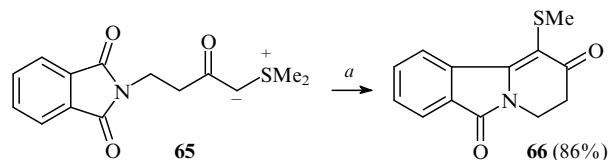
a) LDA, DME, -78°C; *b*) CF₃CO₂H, Na₂SO₄, H₂O, THF.

При исследовании реакций алкилирования *N*-(3-бромпропил)фталимида **61** под действием избытка анионов **62** было найдено, что в образующемся промежуточно фосфонате **63** замыкается пиридиновое кольцо по реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса. При этом получают производные пиридоизоиндола **64**.³⁸



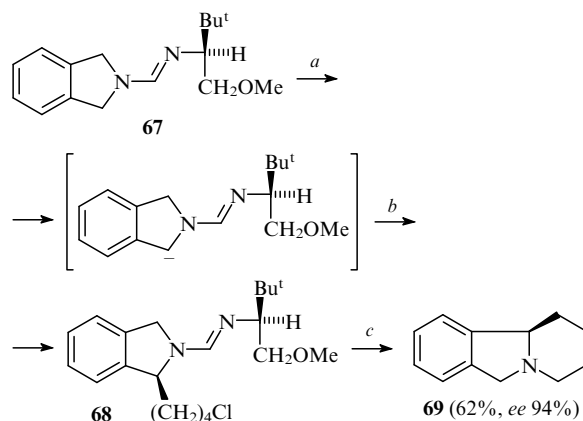
R = P(O)(OEt)₂ (**a**, 78%), CO₂Et (**b**, 92%), CN (**c**, 95%).

Замыкание связи C(1)—C(10b) пиридоизоиндольной системы наблюдали также при внутримолекулярной циклизации кетостабилизированных илидов серы с фталимидным заместителем.^{39–41} Пример такой реакции — циклизация илида **65**, полученного в четыре стадии из β -аланина, в присутствии эквимолярного количества бензойной кислоты, которая с высоким выходом привела к замещенному пиридоизоиндолдиону **66**.⁴⁰



a) PhCO₂H, PhMe, Δ .

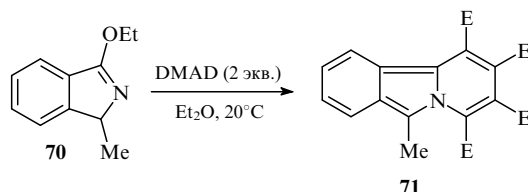
Асимметрическим моно-С-алкилированием хирального амида **67** 1,4-дихлорбутаном получено соединение **68**, которое легко претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием оптически активного гидрированного пиридоизоиндола **69** после гидразиолиза.⁴²



a) BuⁿLi, THF, -78°C; *b*) Cl(CH₂)₄Cl, THF, -100°C, 30 мин;

c) N₂H₄, 20°C, 5–10 мин.

Пиридоизоиндолы были также синтезированы из замещенного изоиндола, при этом пиридиновый цикл «достраивается» с помощью реакции присоединения. Так, 1-метил-3-этокси-1*H*-изоиндол **70** реагирует при комнатной температуре с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАК, DMAD) в мольном соотношении 1:2, образуя 1,2,3,4-тетраметоксикарбонил-6-метилпиридо[2,1-*a*]изоиндол **71**.⁴³

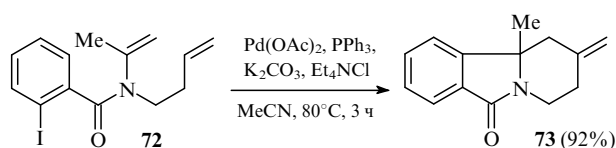


E = CO₂Me.

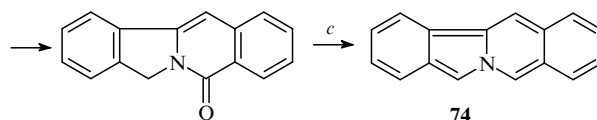
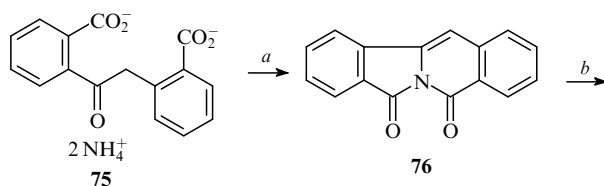
Таким образом, данный способ позволяет синтезировать как насыщенные, так и ароматические пиридоизоиндолные производные.

д. Одновременное замыкание двух колец

В этом разделе приведены примеры нескольких различных подходов к образованию пиридоизоиндолной системы. Так, в арилиодиде **72** в условиях реакции Хека происходит так называемая «тандемная» реакция и одновременное замыкание обоих гетероциклических колец — пиррольного и пиридинового.⁴⁴ Можно предположить механизм этой двойной циклизации, где комплекс палладия играет роль катализатора. При обработке исходного иодида ацетатом палладия в присутствии трифенилфосфина (2 экв.) образуется арилпалладиевый интермедиат, в котором атом палладия мигрирует от арильного атома углерода к алкильному. Такой алкилпалладиевый комплекс не содержит атома водорода в β-положении к атому палладия, который можно было бы элиминировать, поэтому он реагирует со второй двойной связью, присутствующей в молекуле. При этом происходит перенос атома палладия на другой алкильный атом углерода, последующее его отщепление в виде исходного палладиевого комплекса и образование гидрированного пиридоизоиндола **73**.

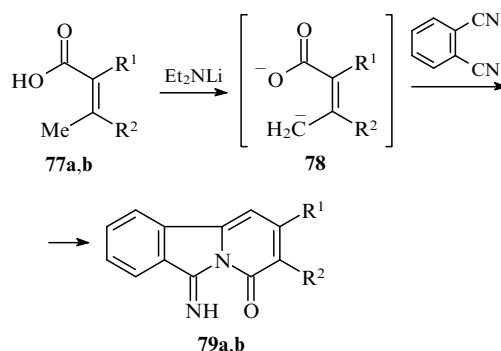


В работе⁴⁵ описан синтез изоиндоло[2,1-*b*]изохинолина **74**, при котором также происходит одновременное образование двух гетероциклических колец. Нагревание сухой диаммонийной соли 2,2'-дикарбоксидезоксибензоина **75** приводит к его циклизации в 5,7-дигидроизоиндоло[2,1-*b*]изохинолин-5,7-дион **76**, восстанавливающийся в две стадии до гетероароматической системы **74**.



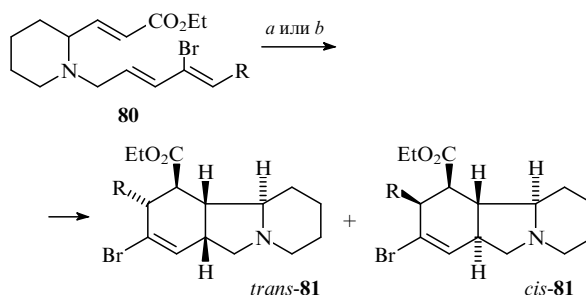
a) Ph₂NH, 240°C; b) Zn, HCl, AcOH; c) LiAlH₄, Et₂O, Δ, 3 ч.

При действии диэтиламида лития на 2- или 3-метилкритоновую кислоту **77** образуются дианионы **78**, реакции которых с *o*-фталодинитрилом приводят к 6-иминопиридо[2,1-*a*]изоиндолам **79**.⁴⁶ Выход продукта такого превращения зависит от используемой неперделной кислоты.



R¹ = Me, R² = H (*E*) (**a**, 9%); R¹ = H, R² = Me (**b**, 39%).

Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера в субстратах **80** также приводит к частично насыщенным пиридоизоиндолам. Исходная молекула содержит пиперидиновый цикл, а достраиваются пиррольный и алифатический. Декагидропиридо[2,1-*a*]изоиндолная структура образуется с количественным выходом в виде смеси двух диастереомерных пар **81** (*cis*- и *trans*-изомеров с преобладанием последнего). Реакция протекает количественно как при нагревании, так и при действии катализатора — TiCl₄.^{47, 48}



R = Me, Prⁱ;

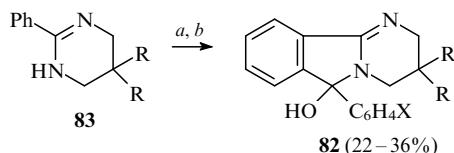
a) PhMe, Ar, 100–150°C, 16.5 ч; b) TiCl₄, CH₂Cl₂, 20°C, 1 сут.

2. Синтез пиримидо[2,1-*a*]изоиндолных производных

Системам, содержащим конденсированные изоиндолное и пиримидиновое кольца, уделялось меньшее (по сравнению с пиридо[2,1-*a*]изоиндолами) внимание исследователей. Однако за последнее время был осуществлен синтез производных пиримидо[2,1-*a*]изоиндола с использованием как новых реакций, так и традиционных подходов.

а. Замыкание пиррольного кольца

Авторы работы⁴⁹ синтезировали ряд 6-арилзамещенных 2,3,4,6-тетрагидропиримидо[2,1-*a*]изоиндол-6-олов **82**. Образующиеся при действии бутиллития на 2-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиримидины **83** *N*,*o*-дипитиевые производные обрабатывали метиловыми эфирами галогензамещенных бензойных кислот. Соединения **82** представляют собой структурные аналоги препарата мазиндол (см. раздел V).



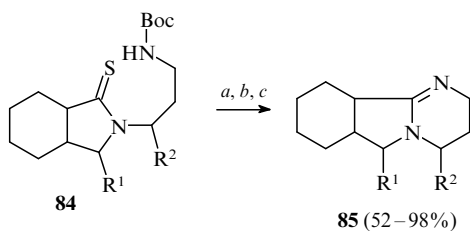
X = Cl, F; R = H, Me;

a) BuⁿLi, THF, 50°C, 3 ч; b) XC₆H₄CO₂Me, THF, 50°C, 6 ч.

Этот метод образования изоиндольной структуры использовался для получения не только аннелированных пиридиновых производных, но и имидазольных, и диазепиновых аналогов.⁴⁹

б. Замыкание пиридинового кольца

Циклизацией тиолактамов **84** в амидины по известной методике⁵⁰ недавно был получен ряд производных **85**, содержащих гидрированную пиридино[2,1-*a*]изоиндольную систему, замещенную в положениях 4 или 6 гидроксильными группами.^{51, 52} Реакция включает несколько стадий: S-метилирование исходного тиолактама метилиодидом с образованием метилтиоиммуниевой соли, деблокирование концевой аминогруппы действием трифторуксусной кислоты и конечную самопроизвольную циклизацию в амидин **85** после депротонирования промежуточной соли амина основанием.



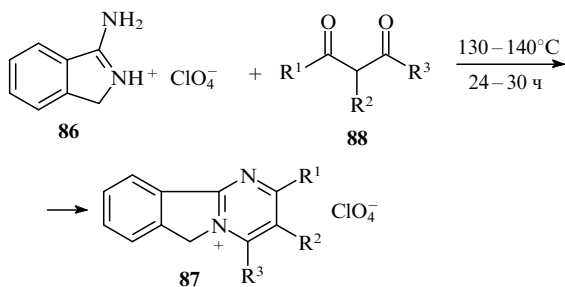
R¹ = R² = CH₂OH; R² = H; R¹ = (CH₂)₂OH, CH₂CH(Ph)OH;

a) MeI, 20°C, 17 ч; b) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 0°C;

c) Et₃N или NaOH (тв.), CH₂Cl₂, 0°C, 2 ч.

При введении в реакцию хиральных исходных тиолактамов образуются энантиомерно чистые гидроксиамидины **85**, которые показали хорошие результаты при использовании в качестве катализаторов асимметрического присоединения нуклеофилов к α,β-непредельным кетонам.

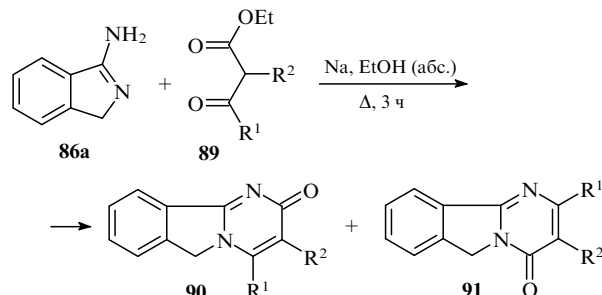
Циклизация на основе 1-аминоизоиндола. Пиридино-вый цикл также можно достраивать к изоиндольным производным, используя в качестве исходных содержащие N=C=N-фрагмент соединения — 1-аминоизоиндол или его соли. Первоначально эту методологию применили для перхлората 1-аминоизоиндола **86**. Замещенные в пиридино-вом кольце соли пиридино[2,1-*a*]изоиндола **87** получали конденсацией с β-дикетонами **88**.^{53, 54}



R¹, R², R³ = H, Me, Et.

Аналогично взаимодействует с β-кетозэфирами **89** основание 1-аминоизоиндола, при этом образуются как 2-оксо-

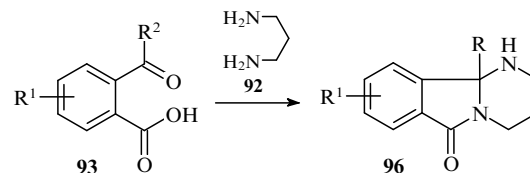
(**90**), так и 4-оксоизомеры (**91**).^{55, 56} Детальное исследование реакции позволило найти условия выделения каждого из изомеров. Было показано, что повышение температуры приводит к увеличению выхода 4-оксопроизводных.



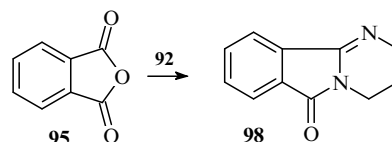
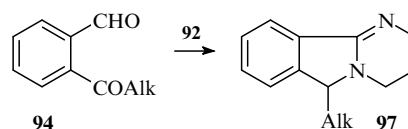
R¹–R² = (CH₂)_n; n = 3, 4.

в. Одновременное замыкание пиррольного и пиридинового колец

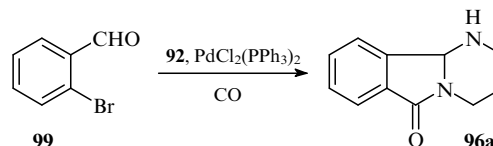
Конденсация *o*-ацилбензойных кислот (и аналогичных соединений) с 1,3-диаминопроизводными, при которой происходит одновременное замыкание пиррольного и пиридинового колец, является наиболее очевидным синтетическим подходом к пиридино[2,1-*a*]изоиндольной системе и достаточно подробно рассмотрена в монографии¹. Приведем наиболее характерные примеры такого подхода: 1,3-диаминопропан **92** взаимодействует с *o*-ацилбензойными кислотами **93**, *o*-ацилбензальдегидами **94**, фталевым ангидридом **95** (но не с хлорангидридом или эфиром фталевой кислоты⁵⁷) с образованием гексагидропиридино[2,1-*a*]изоиндол-6-онов **96** или тетрагидропроизводных **97** и **98** соответственно. Реакция обычно протекает при кипячении смеси реагирующих веществ в толуоле или ксилоле с азеотропной отгонкой воды, в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты (для **93**) (выходы более 60%).



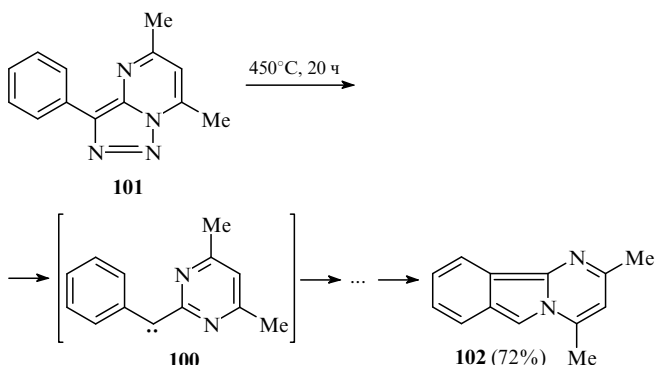
R¹ = H, Alk; R² = Alk, Ar.



Карбонилирование 2-бромбензальдегида **99** под действием палладиевого катализатора в присутствии 1,3-диаминопропана **92** также приводит к гексагидропиридино[2,1-*a*]изоиндол-6-онам.⁵⁸

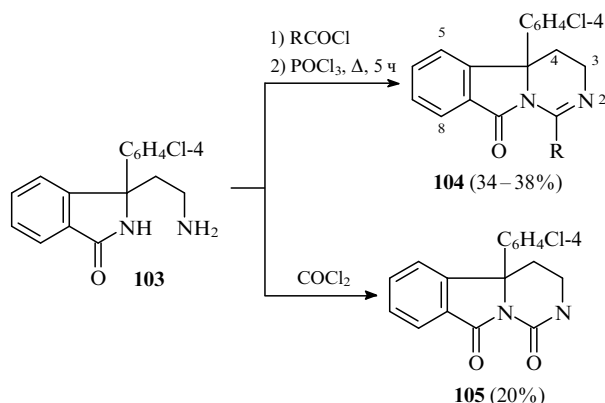


К этому же типу реакций можно отнести и гетероциклизацию карбена **100**, образующегося при газофазном термолитическом разложении фенилтриазоло[1,5-*a*]пиримидина **101**. Основным продуктом этой реакции является пиримидо[2,1-*a*]изоиндол **102**.^{59, 60}



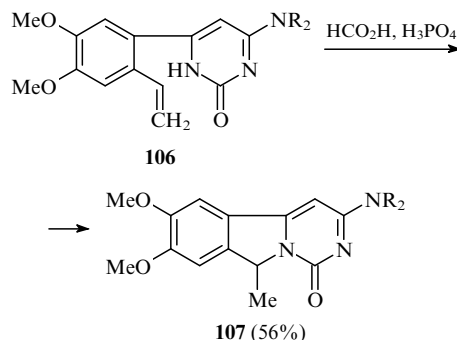
3. Синтез пиримидо[6,1-*a*]изоиндольных производных

Ароматическая система пиримидо[6,1-*a*]изоиндола до сих пор не синтезирована, в литературе к настоящему времени описано лишь несколько отдельных примеров получения частично насыщенных производных этого гетероцикла. Так, циклизация диаминов, полученных ацилированием амина **103**, приводит к замыканию азинового кольца пиримидо[6,1-*a*]изоиндольной структуры **104**. При нагревании с фосгеном этот амин образует соединение **105**. Циклическое строение продуктов **104** и **105** подтверждается сдвигом в спектрах ЯМР ¹H сигнала аксиального протона при атоме C(4) в более сильное поле по сравнению с нециклической структурой.⁶¹



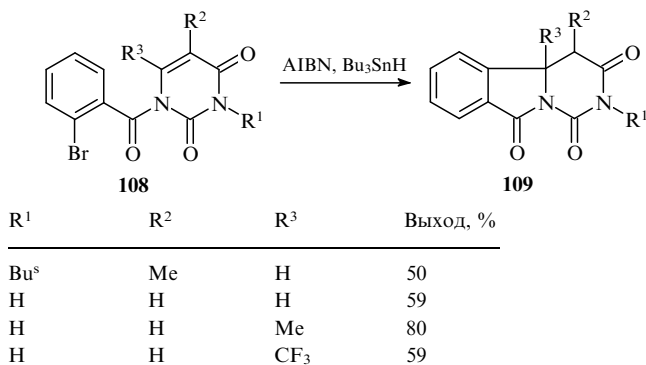
R = H, Me, 4-ClC₆H₄, CH₂Ph.

При действии муравьиной и ортофосфорной кислот на пиримидон **106** происходит замыкание пиррольного кольца, и получают производные пиримидо[6,1-*a*]изоиндола **107**.⁶² Хотя механизм процесса детально не исследовался, можно с высокой долей вероятности предположить, что в кислой среде первоначально образуется арилметильный карбокатион, который может атаковать либо атом углерода, либо атом азота енаминового фрагмента. Направление этой реакции определяется наличием *N*-метилпиперазиновой группы в пиримидиновом цикле, которая обладает электронодонорными свойствами и наиболее активирует атом азота в положении 1.



NR₂ = *N*-метилпиперазин-1-ил.

При действии Bu₃SnH или (Me₃Si)₃SiH на 1-(*o*-бромбензоил)пиримидиновые производные **108** в присутствии каталитических количеств AIBN с хорошими выходами получен ряд трициклических пиримидо[6,1-*a*]изоиндолтрионов **109**.⁶³ Этот способ синтеза аналогичен рассмотренному выше процессу радикальной гетероциклизации с образованием связи C(10a)–C(10b) и замыканием пиррольного кольца гидрированных пиридо[2,1-*a*]изоиндолтрионов (см. раздел II.1.6).

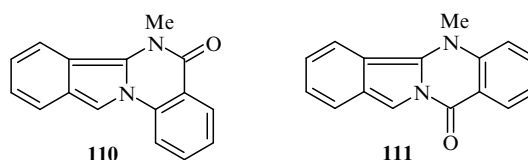


Таким образом, в зависимости от структуры искомого азиноизоиндола можно выбрать тот или другой метод его получения.

III. Электронное строение и спектральные исследования ароматических азиноизоиндолов

Квантово-химические расчеты ароматических азиноизоиндолов **1–3** показывают, что эти соединения можно рассматривать как 14π-электронные ароматические системы со значительным межъядерным сопряжением и локализацией двойных связей в обоих шестичленных кольцах (азиневом и бензольном). Наибольший отрицательный π-заряд систем **1–3** сосредоточен в положении 6 пиррольного кольца, превышая таковой на атомах азота.⁵ Эти особенности электронного строения приводят к изменению химических свойств азиноизоиндольных соединений по сравнению с самим изоиндолом.

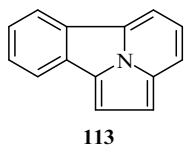
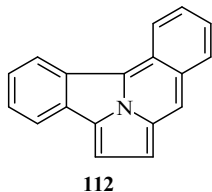
Интересно рассмотреть случай аннелирования к изоиндолу хиназолонового фрагмента по той же грани *a*. Полученные при этом соответствующие изомерные 18π-электронные изоиндолохиназоны **110** и **111** можно представить в виде двух слабозаимодействующих π-фрагментов, один из которых — 10π-электронный фрагмент изоиндола.



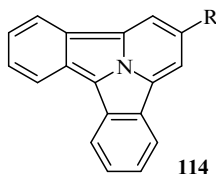
Следовательно, их химическое поведение должно напоминать таковое для 1,2-дизамещенных неконденсированных изоиндолов.⁵ Это подтверждает способность изоиндолохинозолонов вступать в реакции [4+2]-циклоприсоединения с образованием аддуктов состава 1:1.

Известно, что простые изоиндолы вступают в реакцию Дильса–Альдера по пиррольному кольцу как диены.^{1,2} Авторами работы⁶⁴ была предпринята попытка на основе квантово-химических расчетов прогнозировать поведение различных конденсированных изоиндолов в этой реакции и в конкурентной реакции присоединения по Михаэлю в α -положение пиррольного кольца. В соответствии с результатами расчетов можно предположить в целом высокую диеновую активность исследуемых соединений, причем присоединение диенофилов ко всем рассматриваемым азиоизоиндолам, как и в случае изоиндола, наиболее вероятно по пиррольному диеновому фрагменту (в положения 6 и 10b). Если исходить из статических индексов реакционной способности, то активность азиоизоиндолов уменьшается в ряду **110** = **111** > **1** > **3** > **2** как для синхронного, так и для несинхронного процессов циклоприсоединения.

Специальных исследований по спектральным свойствам азиоизоиндолов в целом не проводилось, однако структура всех полученных производных была подтверждена спектрами ЯМР ¹H и (в некоторых случаях) ¹³C. В работе²⁹ приведены сравнительные данные спектров ЯМР для шести 2-R-6-цианопиридо[2,1-a]изоиндолов **43**. Для бензо[1,2]пирролизино[3,4,5-ab]изохинолинов (**112**)⁶⁵ и индолизино[3,4,5-ab]изоиндолов (**113**)⁶⁶ проводили детальные отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C на основе экспериментов COSY, HMQC, HMBC и ядерного эффекта Оверхаузера.



Матсумото и соавт.⁶⁷ при комнатной температуре наблюдали спектры ЭПР катион-радикалов бензо[а]изоиндоло[1,2,3-cd]индолизина (1,2,3,4-дibenзоцикло[2,2,3]азина) **114** (R = H), полученных при его окислении AgClO₄ в хлористом метиле. Установлено, что несмотря на большую резонансную стабилизацию бензольных колец, изученные соединения (элементом структуры которых является пиридоизоиндолный фрагмент) относятся к типу 18 π -электронной сопряженной системы.



R = H, D, Me, Ph, PhCO.

Авторами исследований^{68,69} были рассмотрены окислительно-восстановительные потенциалы производных соединения **114**. Показано, что при наличии электроакцепторного заместителя в таких гетероароматических системах потенциал окисления увеличивается по сравнению с потенциалом незамещенного соединения **114** (R = H), а электронодонорные и фенильные группы, наоборот, уменьшают его.

Масс-спектральное поведение некоторых производных конденсированных изоиндолов описано в работе⁶. Исследование распада молекулярных ионов пиридо[2,1-a]- и пири-

мидо[2,1-a]изоиндолов указывает на ароматичность этих соединений. Были изучены специфические пути их фрагментации под действием электронного удара.

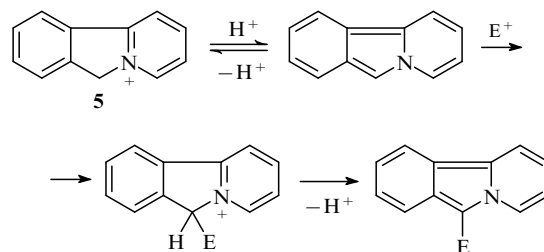
IV. Химические свойства

1. Реакции пиридо[2,1-a]изоиндолов

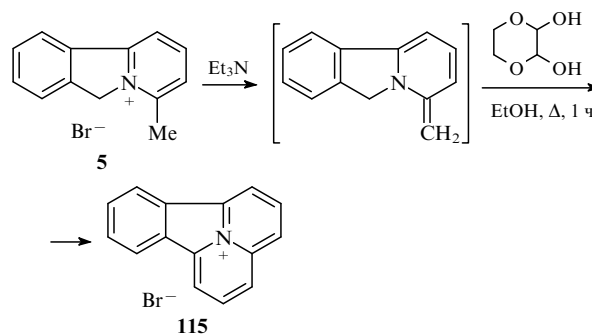
Ароматические пиридо[2,1-a]изоиндолы, как и сам изоиндол, отличаются высокой реакционной способностью. Наиболее характерными для ароматических пиридоизоиндолов реакциями являются взаимодействие с электрофилами и присоединение непредельных соединений.

а. Взаимодействие с электрофилами

Сами ароматические пиридо[2,1-a]изоиндолы — малоустойчивые соединения, поэтому в реакциях с электрофильными агентами обычно используют стабильную 6H-протонированную форму — соли пиридоизоиндолия типа **5**. Атака электрофила происходит по наиболее электроноизбыточному положению 6 пиррольного кольца. Примеры таких реакций (ацилирование, арилирование, диазотирование и др.) приведены в монографии¹.



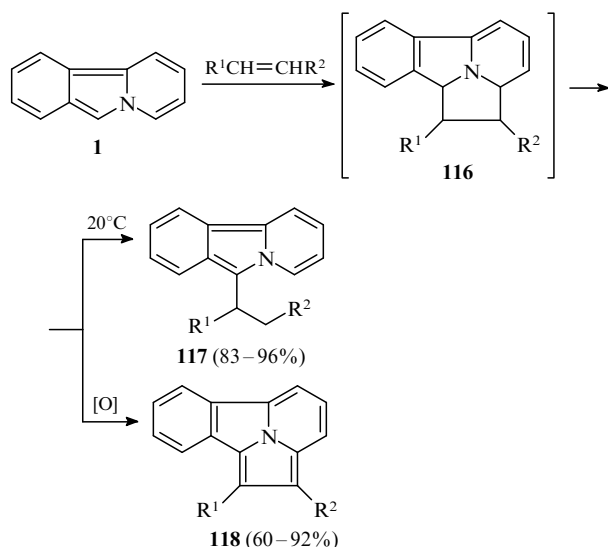
К аналогичному типу реакций можно отнести взаимодействие 4-метилзамещенной соли пиридоизоиндолия **5** (R² = 4-Me) с синтоном глиоксаля — 2,3-дигидрокси-1,4-диоксаном — в спирте в присутствии триэтиламина (мольное соотношение реагентов = 1:1:1), которое приводит к продукту **115** — результату двойной конденсации: по боковой метильной группе и по положению 6 пиридоизоиндола.⁹ Вероятно, первоначальное депротонирование происходит по более СН-кислотной метильной группе.



б. Присоединение электронодефицитных олефинов

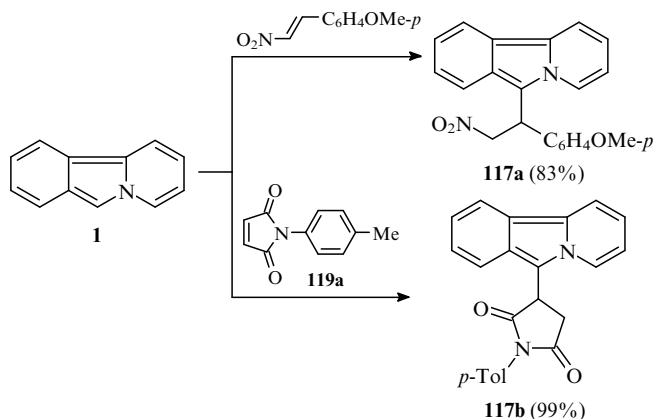
В реакционных смесях пиридо[2,1-a]изоиндола **1** с соединениями, содержащими активированную двойную связь, — эфирами малеиновой, фумаровой и акриловой кислот и акрилонитрилом — при 0°C было зафиксировано образование циклических аддуктов **116** (методом спектроскопии ЯМР ¹H).⁸ Анализ спектров показал, что диенофил присоединяется по положениям 4 и 6 субстрата согласно реакции [3+2](8 π +2 π)-циклоприсоединения. Такие циклоаддукты

чрезвычайно лабильны и при комнатной температуре постепенно превращаются в продукты присоединения по Михаэлю по положению 6 — соединения **117**. Окисление циклоаддуктов **116** хлоранисом приводит к производным индолизино[3,4,5-*ab*]изоиндола **118**.



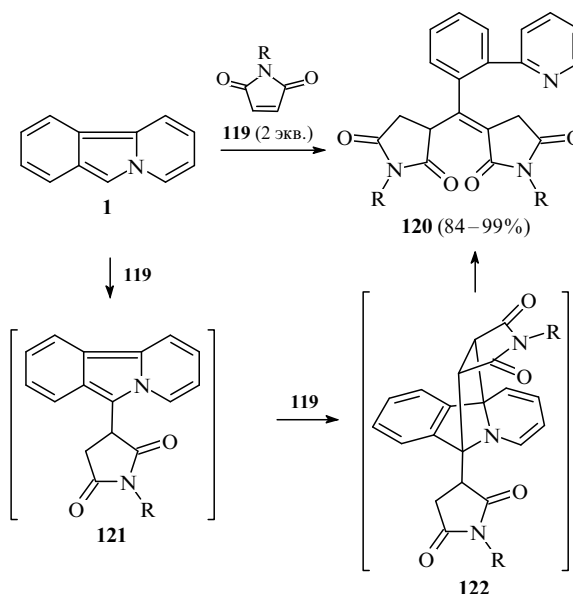
$R^1 = H; R^2 = CN, CO_2Me; R^1 = R^2 = CO_2Me$.

Неожиданно реакция пиридо[2,1-*a*]изоиндола **1** с (*E*)-1-(4-метоксифенил)-2-нитроэтиленом и *N*-(*n*-толил)малеинимидом (**119a**) при 0°C привела сразу к образованию соответствующих продуктов присоединения по Михаэлю **117**. Таким образом, по данным авторов работы⁸, продукты циклоприсоединения являются кинетическими.



Недавно было показано, что при взаимодействии пиридо[2,1-*a*]изоиндола **1** с малеинимидами (2 экв.) в условиях термодинамического контроля (кипение в пропан-2-оле) образовывались аддукты состава 1 : 2 — соединения **120**. Их строение было изучено спектральными методами и РСА и указывало на протекание необычной реакции. Авторы предложили для нее следующий механизм: на первой стадии образуется продукт **121** (аналогичный соединению **117b**) присоединения по Михаэлю по положению 6 одной молекулы олефина, затем вторая молекула малеинида присоединяется по Дильсу–Альдеру по положениям 6 и 10b. В интермедиате **122** 7-азанорборненовая система имеет значительные стерические напряжения, поскольку к ней аннелированы сразу три кольца. Это приводит к перегруппировке связей, сопровождающейся раскрытием двух колец, ароматизацией пиридиновой части и образованием экзоцикличес-

кой двойной связи.^{70, 71} Такая перегруппировка не была известна ни для простых изоиндольных систем, ни для конденсированных.

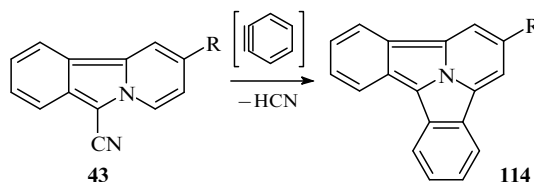


$R = H, Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4, Bn, \text{нафтил}$.

Продукты превращения **120** являются интересными в стереохимическом плане: в твердом состоянии они имеют «скрученную» двойную связь (угол скручивания 7–10°), а в растворах представляют собой смеси атроподиастереомеров (вследствие наличия асимметрического атома углерода и затрудненного вращения вокруг связи C–C между экзоциклической двойной связью и 2-(α -пиридил)фениленовым фрагментом).⁷⁰ Это явление подробно изучено методом спектроскопии ЯМР 1H , а возможность атропоизмерии в соединениях такого типа подтверждена данными квантово-химических расчетов.⁷²

в. Реакции с активированными алкинами

Такие реакции уже упоминались в разделе, посвященном получению пиридо[2,1-*a*]изоиндолов. Так, синтез 2-замещенных 6-цианопиридо[2,1-*a*]изоиндолов 1,3-диполярным присоединением дегидробензола к 4-замещенным пиридиныдицианметилидам **42** сопровождается побочной реакцией образования бензо[*a*]изоиндола[1,2,3-*cd*]индолизина **114**. Хотя выходы последних не превышали 4%, а в случае $R = CO_2Me$, Ac соответствующих соединений не выделяли, очевидно, что получающийся 6-цианопиридо[2,1-*a*]изоиндол **43** далее конденсировался с дегидробензолом с элиминированием HCN.^{29, 30}

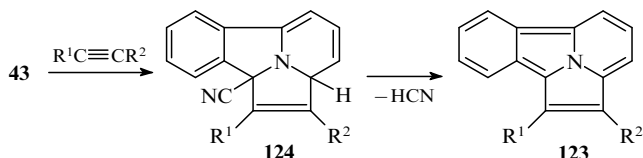


$R = H, Me, Ph, PhCO, CO_2Me, MeCO$.

Интересно, что изменение способа генерирования дегидробензола (вместо пиролиза дифенилиодоний-2-карбоксилата использовали реакцию антралиновой кислоты с изоамилнитритом) и снижение температуры реакции повысило выход (до 17%) соответствующего бензоильного производного бензо[*a*]изоиндола[1,2,3-*cd*]индолизина **114** ($R =$

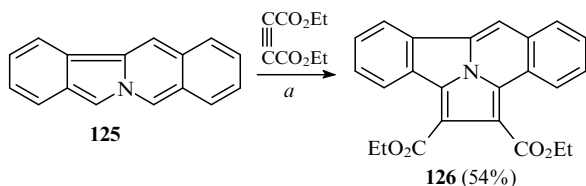
PhCO), существенно не изменив выходы продуктов с другими заместителями.³⁰ Если же в реакцию с дегидробензолом (генерированным пиролизом дифенилиодоний-2-карбоксилата) вводить выделенные в индивидуальном виде соединения **43**, то выходы продуктов **114** составляют 18–39%.

6-Цианопиридо[2,1-*a*]изоиндолы **43** в качестве 1,3-диполярных реагентов могут также присоединять по положениям 4 и 6 алкины, активированные хотя бы одной электроноакцепторной группой.^{27, 29, 73, 74} В зависимости от природы алкина и условий реакции образуются соединения **123** (иногда — в смеси с их предшественниками **124**), а при использовании несимметричных алкинов могут быть получены региоизомеры **123** в различных соотношениях.⁷⁴



$R^1, R^2 = \text{H, COMe, COPh, CO}_2\text{Me, CO}_2\text{Bu}^t, \text{Ph, SiMe}_3.$

В литературе имеется достаточно много примеров реакции конденсированных пиридоизоиндолов с метиловым и этиловым эфирами ацетилендикарбоновой кислоты. В работе⁴³ показано, что изохинолино[3,2-*a*]изоиндол **125** реагирует с диэтилацетилендикарбоксилатом с образованием бензоиндолизино[3,4,5-*ab*]изоиндола **126**.

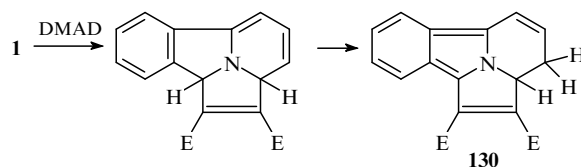


α) 10%-ный Pd/C, гидрохинон, PhMe, Δ , 14 ч.

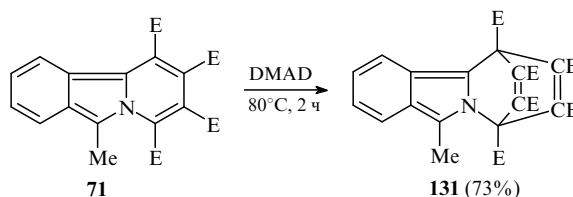
Сведения о взаимодействии 6-цианоизоиндола[1,2-*ab*]изохинолина **127** с диацетилендиметилкарбоксилатом противоречивы. Так, в присутствии уксусной кислоты образуется продукт, аналогичный тетрациклу **123** (выход 26%),⁷⁵ а в ее отсутствие при повышенной температуре — аддукты состава 1:2 (см.^{73, 75}). Данные о структуре последних неоднозначны. Авторы исследования⁷³ считают их продуктами [5+2]-циклоприсоединения с последующей перегруппиров-

кой в пирролы **128** (аналогично 3-цианоиндолизину реагируют с ДМАК с образованием пирролов), а авторы работы⁷⁵ получали аддукты [3+2]-циклоприсоединения с последующим [1,5]-гидридным сдвигом — соединения **129** (описана и аналогичная реакция 3-цианоиндолизина с ДМАК⁷³) (схема 4).

Сам пиридо[2,1-*a*]изоиндол **1** реагирует с ДМАК по положениям 4 и 6 с последующим гидридным сдвигом.⁸ При таком структурном превращении нарушается ароматичность бензольного кольца в пользу хиноидной структуры изоиндола **130** с цепочкой из сопряженных двойных связей.



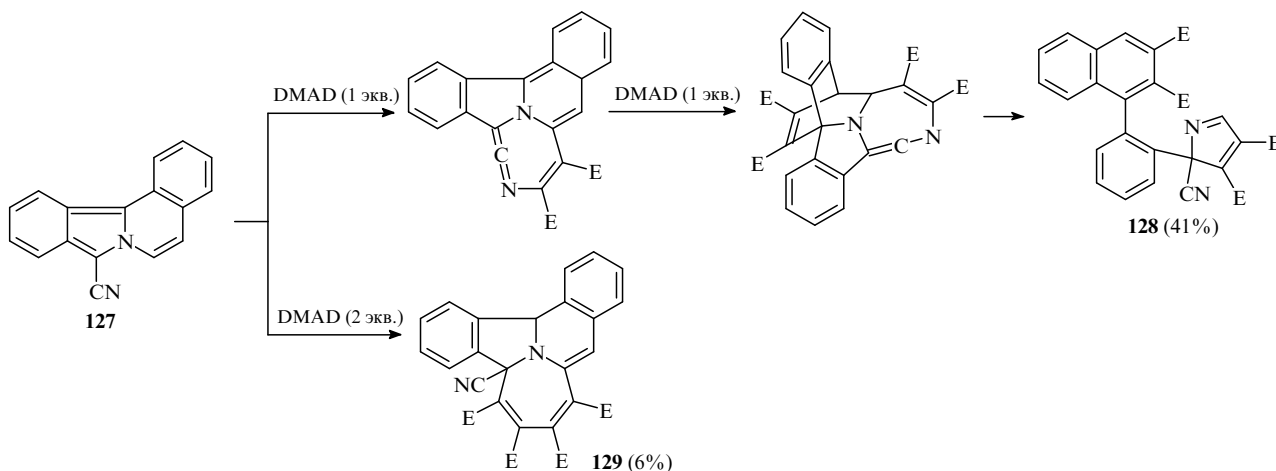
В отличие от описанных выше примеров, 1,2,3,4-тетраметоксикарбонил-6-метилпиридо[2,1-*a*]изоиндол **71** (получение см. выше) реагирует с ДМАК по положениям 1 и 4 (см.⁴³) как диен с образованием аддукта **131**. Следует отметить, что этот результат был весьма неожиданным, поскольку его нельзя было предсказать ни на основе общих теоретических представлений о реакции Дильса–Альдера (ибо изоиндольный фрагмент более донорный, чем пиридиновый, а геометрически для тройной связи более характерно синхронное присоединение к диеновой системе пятичленного пиррольного кольца), ни при использовании расчетов индексов реакционной способности таких производных.⁶⁴



2. Химические свойства пиридо[2,1-*a*]изоиндолов

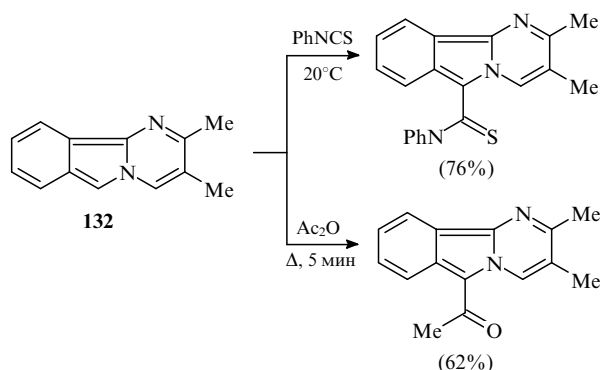
Эти системы еще мало изучены, тем не менее в литературе встречаются реакции, в которых в качестве субстратов выступают пиридино[2,1-*a*]изоиндолы или их конденсированные производные.

Схема 4

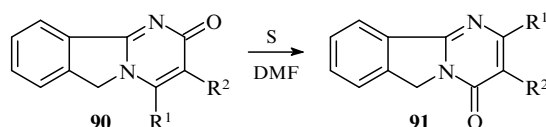


а. Реакции с электрофилами

Для 2,4-диметилпиримидо[2,1-*a*]изоиндола **132** описано электрофильное замещение по положению 6 при действии фенилизотиоцианата или уксусного ангидрида.⁵⁴



В 1985 г. была обнаружена⁷⁶ перегруппировка пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-2-онов (**90**) в 4-изомеры (**91**) и исследованы их свойства, в том числе реакции с электрофильными агентами. Перегруппировка происходит при нагревании соединений **90** с серой в ДМФА. Аналогичную реакцию наблюдали и при нагревании с селеном, однако она проходила менее эффективно. Механизм этой перегруппировки пока не установлен.⁷⁷



R² = H; R¹ = Me, Ph; R¹–R² = (CH₂)_n; n = 3, 4.

Можно предположить, что сера первоначально электрофильно атакует положение 6 изоиндола. Образующийся

полутиаминаль рециклизуется (через тиаальдегид) в интермедиат, дающий изомер **91** после экструзии серы.

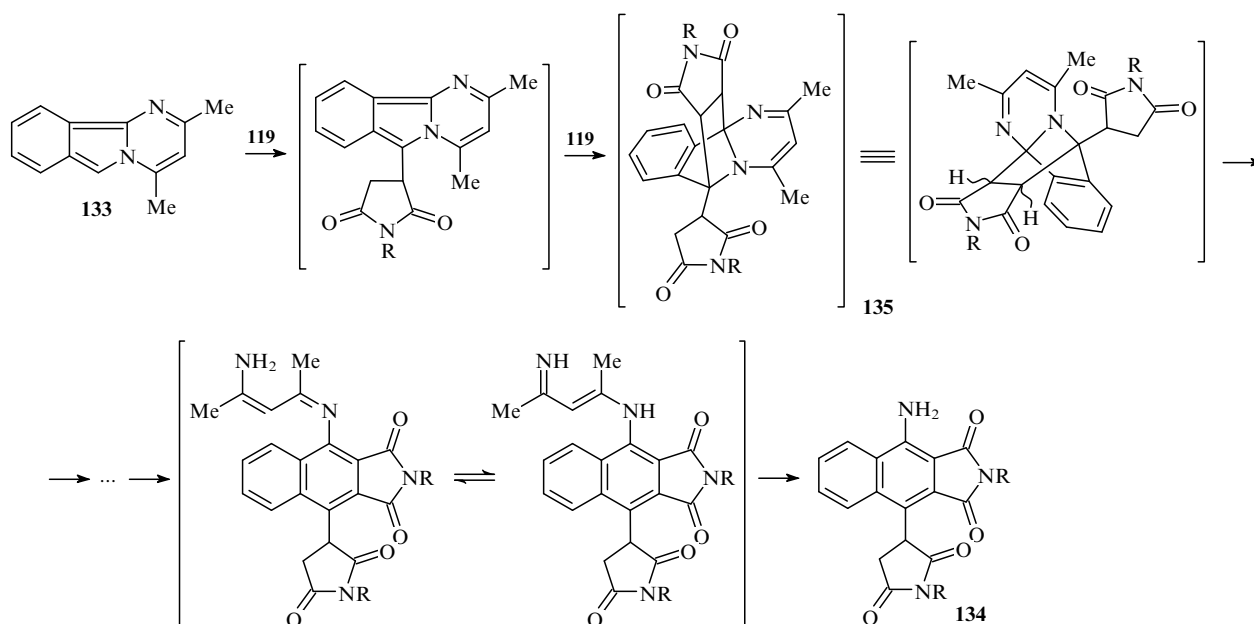
Из реакций с электрофилами изучено протонирование и метилирование обоих изомеров. По данным ИК-спектроскопии при образовании гидробромидов соединений **90** и **91** первые протонируются по атому кислорода, а вторые — по атому азота в положении 1. При реакции с диметилсульфатом или метил-*n*-толуолсульфонатом пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-оны **91** метилируются по атому азота в положении 1. В случае метилирования 2-изомеров строение продукта зависит от температуры реакции: при температуре до 100°C метилирование протекает по атому кислорода, при 130°C — по атому азота в положении 1 (см.⁷⁸). Пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-2-оны **90** отличаются от 4-изомеров меньшей хроматографической подвижностью, пониженной частотой валентного колебания C=O группы в ИК-спектрах. Пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-оны **91** характеризуются bathochromным сдвигом в УФ-спектрах.⁷⁹ Были установлены и другие физико-химические критерии различия указанных изомеров.^{79, 80}

б. Реакции с активированными непредельными соединениями

Недавно было обнаружено, что реакция 2,4-диметилпиримидо[2,1-*a*]изоиндола **133** с маленимидами **119** приводит к смеси различных продуктов, из которой были выделены производные бензо[*f*]изоиндолов **134** (схема 5).^{81, 82} Выходы последних зависели от условий проведения реакции и от природы заместителя в имидном фрагменте. Для объяснения образования указанных продуктов авторами был предложен механизм, ключевой стадией которого являлась экструзия мостикового атома азота в промежуточных аддуктах Михаэля–Дильса–Альдера **135** (см. схему 5).

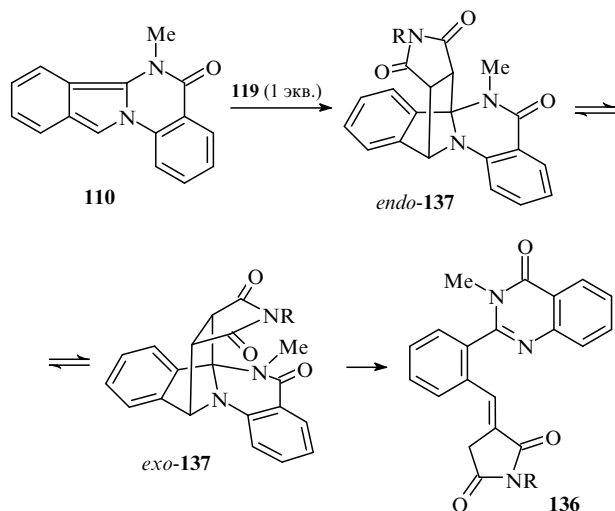
Интересные результаты показали исследование реакции изоиндоло[2,1-*a*]хинозолин-5-онов **110**, формально содержащих пиримидо[2,1-*a*]изоиндольный фрагмент, с производными маленимидов. При эквимолярном соотношении реагентов с высокими выходами образуются перегруппиро-

Схема 5



R = H, 4-MeC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 1-нафтил.

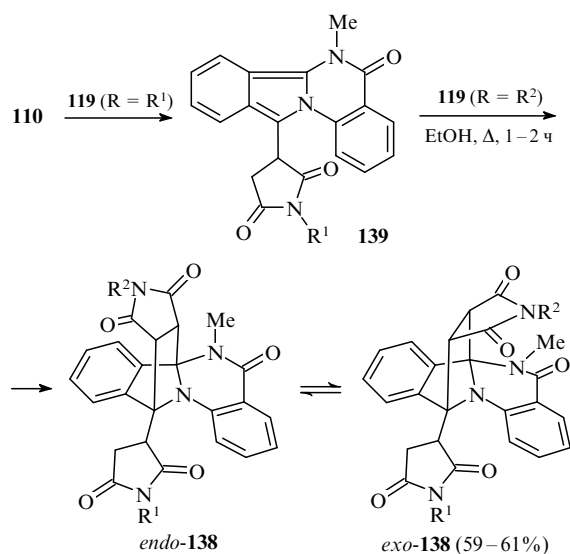
ванные аддукты **136**. Реакция протекает при нагревании или непродолжительном кипячении смеси реагентов в различных растворителях (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , EtOH , Pr^iOH , PhMe). Для установления механизма этого превращения в условиях кинетического контроля были выделены в чистом виде интермедиаты **137** — *эндо*-аддукты Дильса – Альдера. С помощью спектроскопии ЯМР ^1H доказано, что интермедиат **137** преобразуется в конечный продукт **136** через *экзо*-изомер.^{83–85}



$\text{R} = \text{H}, \text{Bn}, \text{Ar}$.

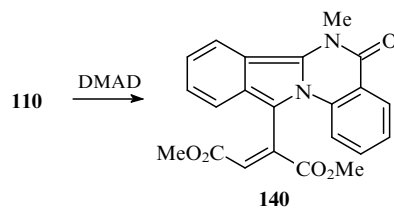
При использовании 2 экв. малеинимида в аналогичных условиях реакция идет иначе: первичной является атака Михаэля в α -положение пиррольного кольца, а образовавшийся аддукт Михаэля вступает в последующее присоединение по Дильсу – Альдеру с образованием стабильных трициклических 7-азанорборненов **138**. Строение продуктов **136** и **138** подтверждено данными РСА. Эта перегруппировка также неизвестна в ряду простых изоиндолов (в том числе конденсированных), а соединения **138** являются первыми стабильными представителями трициклических 7-азанорборненовых соединений.

Производные **139** (аддукты соединения **110** с малеинимидом), содержащие сукцинимидный фрагмент в качестве заместителя, также вступают в дальнейшую реакцию с малеинимидами. Образующиеся аддукты **138** могут содержать разные заместители в имидном фрагменте.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Bn}, \text{Ar}$.

Взаимодействие 6-метил-5,6-дигидроизоиндоло[2,1-*a*]-хиназолин-5-она **110** с ДМАК приводит к аддукту Михаэля **140**.

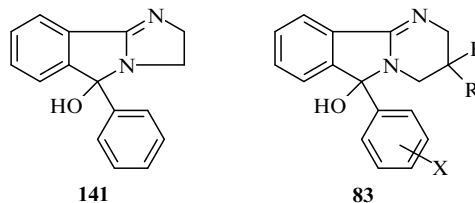


Исследования химических свойств различных азино-изоиндольных соединений продолжаются.

V. Биологическая активность

Различные производные изоиндола к настоящему времени уже нашли применение во многих областях жизнедеятельности человека, в частности при создании полимерных материалов с практически ценными свойствами в промышленности или в качестве биологических маркеров и аналитических реагентов в химии и медицине. Среди соединений с изоиндольной структурой обнаружено большое количество биологически активных веществ с широким спектром действия. Производные трициклических изоиндолов (в том числе азиноизоиндолы) проявляют противовирусную, противовоспалительную, анальгетическую и другие типы физиологической активности.¹

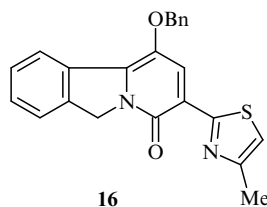
В последние годы широко исследовали различные аналоги мазиндола **141** — психотропного препарата, недавно внедренного в медицинскую практику. Среди них был обнаружен ряд частично ненасыщенных азиноизоиндолов **83**, которые продемонстрировали высокую активность в биологических тестах на нейронах.⁴⁹



$\text{R} = \text{H}; \text{X} = \text{H}, 2\text{-F}, 3\text{-F}, 4\text{-F}, 3\text{-Cl}, 4\text{-Cl}; \text{R} = \text{Me}, \text{X} = 4\text{-Cl}$.

Соединения **83** ингибируют обратный захват дофамина более эффективно, чем кокаин и мазиндол, и на несколько порядков более селективно, чем серотонин.

В рамках поиска трициклических неседативных анксиолитиков пиридинового ряда синтезировали соединение **16** — аналог известных агонистов ГАМК_A-рецептора.²¹ Оказалось, что это вещество эффективно как для лечения, так и для профилактики заболеваний ЦНС.



Из недавно найденных новых биологических свойств пиримидиноизоиндолов можно отметить бактерицидную активность конденсированного производного **140**.⁸⁶

Другие примеры практического применения производных изоиндола можно найти в монографии¹ и в обзорных работах^{2,7}.

* * *

В заключение следует отметить, что несмотря на достаточно большое количество опубликованных примеров образования пиридоизоиндольной системы, доля синтезов непосредственно ароматических пиридо[2,1-*a*]изоиндолов чрезвычайно мала. Основным приемом получения ароматических производных пиридо[2,1-*a*]изоиндола до сих пор остается депротонирование соответствующих 6*H*-солей. Еще менее исследованы пиримидо[2,1-*a*]изоиндол и его производные, а ароматические пиримидо[6,1-*a*]изоиндольные системы до настоящего времени неизвестны.

Таким образом, рассмотренные азиоизоиндолы являются малоисследованными объектами, хотя расчетные данные и недавние работы по изучению реакций с диенофилами демонстрируют большой синтетический потенциал этих систем. Особенно следует отметить возможность перехода к различным классам органических соединений, образующимся в результате недавно обнаруженных перегруппировок. Известные взаимодействия азиоизоиндолов с маленимидами указывают на их высокую реакционную способность в реакциях присоединения по положению 6 пиррольного фрагмента.

Систематические синтетические, спектральные (в том числе рентгеноструктурные) и биологические исследования производных пиридо- и пиримидоизоиндолов и продуктов их разнообразных превращений в настоящее время представляют перспективную область химии гетероциклических соединений.

Литература

1. Ф.С.Бабичев, В.А.Ковтуненко. *Химия изоиндола*. Наукова думка, Киев, 1983
2. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко. *Успехи химии*, **63**, 1064 (1994)
3. Ф.С.Бабичев, В.А.Ковтуненко, А.К.Тылтин. *Успехи химии*, **50**, 2073 (1981)
4. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, В.Л.Шептун, А.К.Тылтин, А.И.Чернега, Ю.Т.Стручков, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1497 (1984)
5. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, В.Л.Шептун, Л.И.Савранский, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **51**, 976 (1985)
6. П.Б.Терентьев, В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, Т.Т.Кучеренко, В.В.Ищенко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 923 (1991)
7. З.В.Войтенко, Т.В.Егорова, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1171 (2002)
8. S.Kajigaeshi, S.Mori, S.Fujisaki, S.Kanemasa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3547 (1985)
9. M.Fourmigue, K.Boubekeur, P.Batail, K.Bechgaard. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 588 (1989)
10. W.Bradley, H.E.Nursten. *J. Chem. Soc.*, 4027 (1955)
11. W.Augstein, F.Kröhnke. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **697**, 158 (1966)
12. A.Fozard, C.K.Bradsher. *Tetrahedron Lett.*, **7**, 3341 (1966)
13. A.Fozard, C.K.Bradsher. *J. Org. Chem.*, **32**, 2966 (1967)
14. Y.-T.Park, C.-H.Joo, C.-D.Choi, K.-S.Park. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1083 (1991)
15. Y.-T.Park, N.W.Song, Y.-H.Kim, C.-G.Hwang, S.K.Kim, D.Kim. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11399 (1996)
16. A.Nadin, T.Harrison. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4073 (1999)
17. A.L.J.Beckwith, S.W.Westwood. *Tetrahedron*, **45**, 5269 (1989)
18. T.Okano, T.Sakaida, S.Eguchi. *J. Org. Chem.*, **61**, 8826 (1996)
19. A.L.J.Beckwith, S.P.Joseph, R.T.A.Mayadunne. *J. Org. Chem.*, **58**, 4198 (1993)
20. M.Ikeda, Y.Kugo, T.Sato. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1819 (1996)
21. WO PCT 98/50384; *Chem. Abstr.*, **130**, 13918 (1999)
22. D.L.Comins, S.P.Joseph, Y.-m.Zhang. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 793 (1996)
23. S.Berteina, A.D.Mesmaeker. *Synlett*, 1227 (1998)
24. R.Grigg, V.Sridharan, P.Stevenson, T.Worakun. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1697 (1986)
25. R.Grigg, V.Loganathan, V.Santhakumar, V.Sridharan, A.Teasdale. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 687 (1991)
26. D.L.Comins, Y.-m.Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12248 (1996)
27. K.Matsumoto, T.Uchida, T.Sugi, Y.Yagi. *Chem. Lett.*, 869 (1982)
28. K.Matsumoto, T.Uchida, T.Sugi, T.Kobayashi. *Heterocycles*, **20**, 1525 (1983)
29. K.Matsumoto, T.Uchida, K.Aoyama, M.Nishikawa, T.Kuroda, T.Okamoto. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1793 (1988)
30. K.Matsumoto, H.Katsura, T.Uchida, K.Aoyama, T.Machiguchi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2599 (1996)
31. M.Oelgemoller, A.G.Griesbeck, W.Kramer, F.Nerowski. *J. Inf. Rec.*, **24**, 87 (1998)
32. A.G.Griesbeck, A.Henz, W.Kramer, J.Lex, F.Nerowski, M.Oelgemoller. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 912 (1997)
33. U.C.Yoon, S.W.Oh, S.M.Lee, S.J.Cho, J.Gamlin, P.S.Mariano. *J. Org. Chem.*, **64**, 4411 (1999)
34. D.-C.Ha, C.-S.Yun, E.Yu. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2577 (1996)
35. R.Clauss, R.Hunter. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 71 (1997)
36. F.A.Luzzio, D.-A.P.Zacherl. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2285 (1998)
37. S.Jaroach, R.T.Matsuoka, L.E.Overman. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1273 (1999)
38. J.-P.Gourves, H.Couthon, G.Sturtz. *Eur. J. Org. Chem.*, 3489 (1999)
39. Ф.З.Галин, С.Н.Лакеев, Г.А.Толстиков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1693 (1989)
40. Ф.З.Галин, С.Н.Лакеев, Г.А.Толстиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 165 (1996)
41. Л.М.Халилов, В.С.Султанова, С.Н.Лакеев, Ф.З.Галин, Л.Ф.Чертанова, Г.А.Толстиков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2298 (1991)
42. A.I.Meyers, B.Santiago. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5877 (1995)
43. H.Hennige, R.Kreher, J.Uhrig. *Synthesis*, 842 (1982)
44. B.Burns, R.Grigg, V.Sridharan, P.Stevenson, S.Sukirthalingam, T.Worakun. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1135 (1989)
45. J.C.Godfrey. *J. Org. Chem.*, 581 (1959)
46. E.M.Brun, S.Gil, R.Mestres, M.Parra. *Synlett*, 1088 (1999)
47. A.Tsirk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Helv. Chim. Acta*, **80**, 1483 (1997)
48. A.Tsirk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Tetrahedron*, **54**, 9529 (1998)
49. W.J.Houlihan, J.W.Boja, V.A.Parrino, T.A.Kopajtic, M.J.Kuhar. *J. Med. Chem.*, **39**, 4935 (1996)
50. B.Yde, N.M.Yousif, U.Pedersen, I.Thomsen, S.-O.Lawesson. *Tetrahedron*, **40**, 2047 (1984)
51. M.Ostendorf, S.van der Neut, F.P.J.T.Rutjes, H.Hiemstra. *Eur. J. Org. Chem.*, 105 (2000)
52. M.Ostendorf, J.Dijkink, F.P.J.T.Rutjes, H.Hiemstra. *Eur. J. Org. Chem.*, 115 (2000)
53. А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 990 (1979)
54. Ф.С.Бабичев, А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко, З.В.Левицкая. *Укр. хим. журн.*, **47**, 627 (1981)
55. Ф.С.Бабичев, А.К.Тылтин, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров. *Укр. хим. журн.*, **48**, 641 (1982)
56. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Тылтин, А.В.Туров, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1368 (1985)
57. С.Н.Gaozza, H.Grinberg, S.Lamdan. *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 883 (1972)
58. C.S.Cho, L.H.Jiang, S.C.Shim. *Synth. Commun.*, **28**, 849 (1998)
59. C.Mayor, C.Wentrup. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7467 (1975)
60. C.Wentrup. *Chimia*, **31**, 258 (1977)
61. M.K.Eberle, L.Brzechffa. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 445 (1988)
62. B.Lal, R.M.Gidwani. *Tetrahedron*, **49**, 255 (1993)
63. W.Zhang, G.Pugh. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7591 (1999)
64. В.А.Ковтуненко, З.В.Войтенко, Л.И.Савранский, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 216 (1988)
65. L.W.Castle, Y.Tominaga, R.N.Castle. *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1209 (1994)

66. L.W.Castle, Y.Tominaga, R.N.Castle. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1033 (1995)
67. K.Matsumoto, J.Yamauchi, T.Uchida. *Heterocycles*, **23**, 2773 (1985)
68. J.Yamauchi, T.Uchida, K.Matsumoto. *Heterocycles*, **31**, 1785 (1990)
69. K.Matsumoto, H.Katsura, J.Yamauchi, T.Uchida, K.Aoyama, T.Machiguchi. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **133**, 891 (1996)
70. Z.V.Voitenko, O.A.Pocholenko, O.O.Chkarov, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina, A.Dall'Ava, M.Vedrenne, M.Sanchez, J.-G.Wolf. *Eur. J. Org. Chem.*, **7**, 1401 (2001)
71. З.В.Войтенко, А.А.Похоленко, О.О.Шкаров, В.А.Ковтуненко, Ф.С.Баби́чев. *Химия гетероцикл. соединений*, **416**, 211 (2002)
72. Z.V.Voitenko, O.I.Ostrowskaia. In *Proceedings International Conference «5th World Congress of Theoretically Oriented Chemists»*. London, 1999. P. 561
73. K.Matsumoto, T.Uchida, T.Kato, M.Toda, K.Aoyama, H.Konishi. *Heterocycles*, **31**, 593 (1990)
74. Y.Tominaga, Y.Shiroshita, H.Gotou, Y.Matsuda. *Heterocycles*, **24**, 3071 (1986)
75. Y.Tominaga, Y.Shiroshita, Y.Matsuda, A.Hosomi. *Heterocycles*, **26**, 2073 (1987)
76. Ф.С.Баби́чев, В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Ты́лтин, Т.А.Юдина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1691 (1985)
77. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Ты́лтин, Ф.С.Баби́чев. *Докл. АН СССР*, **299**, 373 (1988)
78. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Ты́лтин, А.В.Туров, Ф.С.Баби́чев. *Докл. АН УССР. Сер. Б.*, (11), 41 (1987)
79. В.А.Ковтуненко, В.В.Ищенко, А.К.Ты́лтин, Ф.С.Баби́чев. *Докл. АН СССР*, **294**, 375 (1987)
80. В.В.Ищенко, В.А.Ковтуненко, А.К.Ты́лтин, В.В.Трачевский, В.Вшечка, Ф.С.Баби́чев. *Укр. хим. журн.*, **56**, 517 (1990)
81. В.О.Ковтуненко, О.А.Похоленко, З.В.Войтенко, Р.В.Карбовська, А.К.Ты́лтин. *Вестн. Киевского ун-та. Сер. химия*, (39–40), 90 (2003)
82. Z.V.Voitenko, O.A.Pokholenko, R.V.Karbovs'ka, O.T.Il'kun, V.O.Kovtunencko, J.G.Wolf. In *Book of Abstracts of the 12-eme Journee Chimie Grand Sud-Ouest*. Montpellier (France), 2002. P. 3-03
83. З.В.Войтенко, В.П.Самойленко, В.А.Ковтуненко, В.Ю.Гуркевич, А.К.Ты́лтин, М.В.Щербаков, О.В.Шишкин. *Химия гетероцикл. соединений*, 669 (1999)
84. З.В.Войтенко, В.П.Самойленко. *Химия гетероцикл. соединений*, 218 (2002)
85. V.P.Samoylenko, Z.V.Voitenko, B.Donnadieu, J.-J.Bonnet. *Tetrahedron*, **58**, 6103 (2002)
86. В.П.Самойленко, П.М.Луазо, З.В.Войтенко. В кн. *Всеукраинская научно-практическая конференция «Современные технологии органического синтеза и медицинской химии»*. Харьков, 2003. С. 68

PYRIDO- AND PYRIMIDOISOINDOLES: METHODS OF SYNTHESIS AND PROPERTIES

A.A.Pokholenko, Z.V.Voitenko, V.A.Kovtunencko

*Department of Chemistry, Kyiv National Taras Shevchenko University
64, Ul. Vladimirskaia, 01033 Kyiv, Ukraine, Fax +38 (044)235–1273*

The data on the synthesis, structures, and chemical properties of pyrido- and pyrimidoisoindoles with azine ring annelated to a pyrrole ring, published over the last 20 years, are generalised. The structure of the π -electron system and the high reactivity of azinoisoindoles are discussed. The attention is focused on aromatic pyrido- and pyrimidoisoindoles.

Bibliography — 86 references.

Received 1st March 2004