

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

ФАКУЛЬТЕТ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Утверждаю
зав. кафедрой органической химии

_____ Л.Г. Воскресенский

«__» _____ 2023 г.

КУРСОВАЯ РАБОТА

"Взаимодействие 3-(2-фурил)аллиламинов с дихлормалеиновым ангидридом"

04.03.01 - "Химия"

Студентки Меньшиковой Дарьи Игоревны
группы НХМбд-02-20

Руководитель доцент кафедры органической химии, к.х.н.

Зубков Фёдор Иванович
ученая степень, ученое звание Ф.И.О.

Работа защищена с оценкой _____ дата _____

Руководитель _____ (подпись)

МОСКВА, 2023 год

Содержание

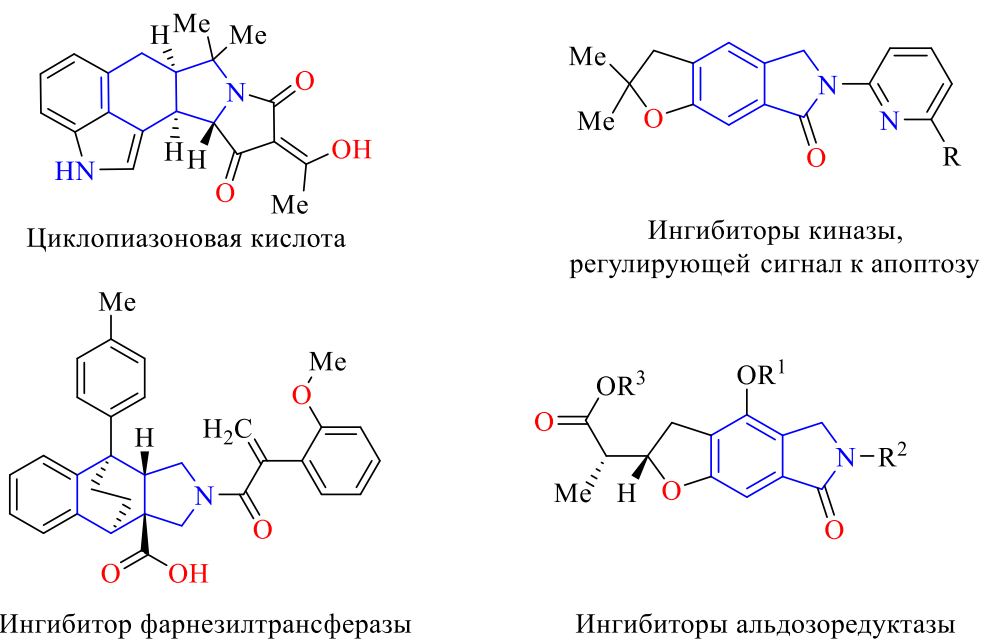
| | |
|----------------------------------|----|
| Введение | 3 |
| Литературный обзор | 4 |
| Обсуждение результатов | 10 |
| Экспериментальная часть | 14 |
| Выводы | 20 |
| Список использованной литературы | 21 |

Введение

Изоиндол является важным с фармацевтической точки зрения структурным каркасом многих биологически активных соединений (рис. 1). Как было многократно доказано в ранее проведённых исследованиях на кафедре органической химии ФФМиЕН РУДН, изоиндольный цикл можно получить, вводя в реакцию 3-(арил)акролеины и малеиновый ангидрид. Варьируя производные малеинового ангидрида, можно получать изоиндольный цикл различной насыщенности.

В данной работе будет исследована реакция 3-фурилаллиламинов и дихлормалеинового ангидрида при низких температурах. Ожидается, что в каскаде превращений, включающем внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера, будет образован скаффолд фуро[2,3-*f*]изоиндола.

Рисунок 1



Литературный обзор

Реакция Дильса-Альдера в синтезе конденсированных изоиндолов

Изоиндол – один из наиболее распространенных гетероциклов в биоактивных соединениях. Ввиду этого, соединения, содержащие изоиндольное ядро, представляют большой фармацевтический интерес. Реакцию Дильса-Альдера – один из распространенных методов формирования циклогексана – можно применить для получения изоиндольного каркаса: для этого реакция должна быть внутримолекулярной, а диен и диенофил разделены фрагментом, включающим аминогруппу. Реакция отличается простотой выполнения и позволяет получить множество соединений, представляющих фармацевтический интерес, из доступных реагентов.

Реакция Дильса-Альдера часто выступает промежуточной стадией синтеза в каскаде превращений. Обычно циклоприсоединению предшествует ацилирование или алкилирование амина, однако бывают и более сложные варианты. Например, амиды с необходимыми фрагментами можно получить реакцией Уги [1]. Природу изонитрила и амина в данном случае можно варьировать. Для обеспечения наличия диеновой компоненты используются 3-(арил)акролеины; диенофильная компонента формируется из пропиоловой кислоты и ее производных. Продукты реакции Уги при кипячении претерпевают внутримолекулярную реакцию [4+2] циклоприсоединения. Перенос протона в образующемся аддукте **2** обеспечивает формирование ароматического пятичленного цикла и, соответственно, выигрыш в энергии. Реакция протекает таким образом, что к моменту полной конверсии амида **1** в растворе присутствуют изоиндолы **3** и **4** в разном соотношении. Введение окислителя позволяет выделять ароматичный изоиндол **4** с выходами 45-87%.

Имидазольный цикл ведёт себя в подобных циклизациях непредсказуемо [2]. В случае, когда диенофильный фрагмент представлен тройной связью, выход реакции невысокий, при этом образуются два продукта – дигидроизоиндол **6** и ароматичный изоиндол **7** (схема 2). Наличие амидной связи (соединение **11**) при кратной связи облегчает протекание реакции.

Схема 1

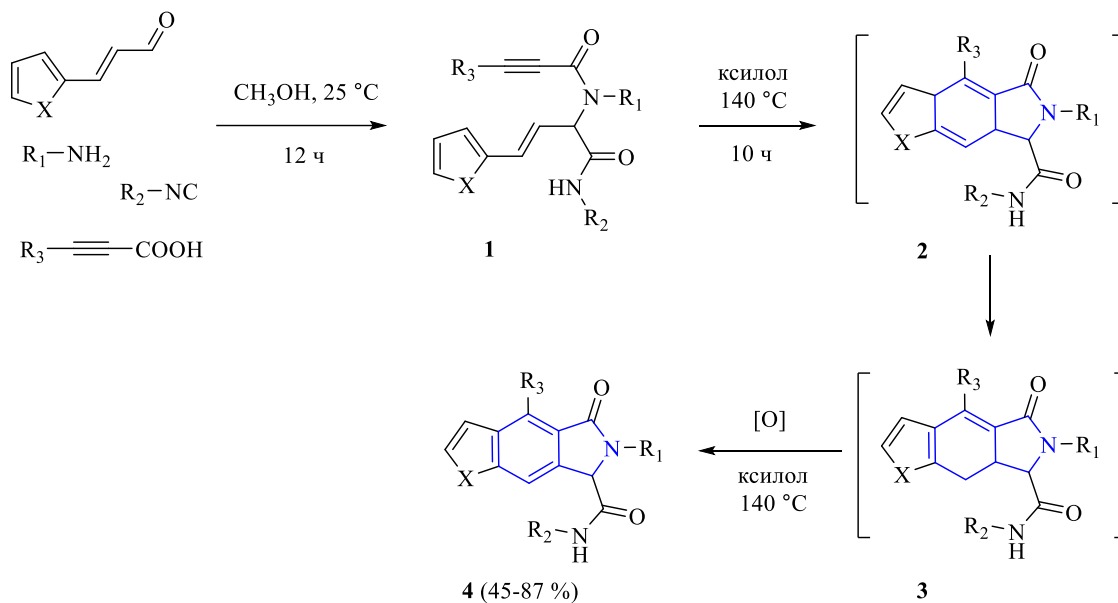
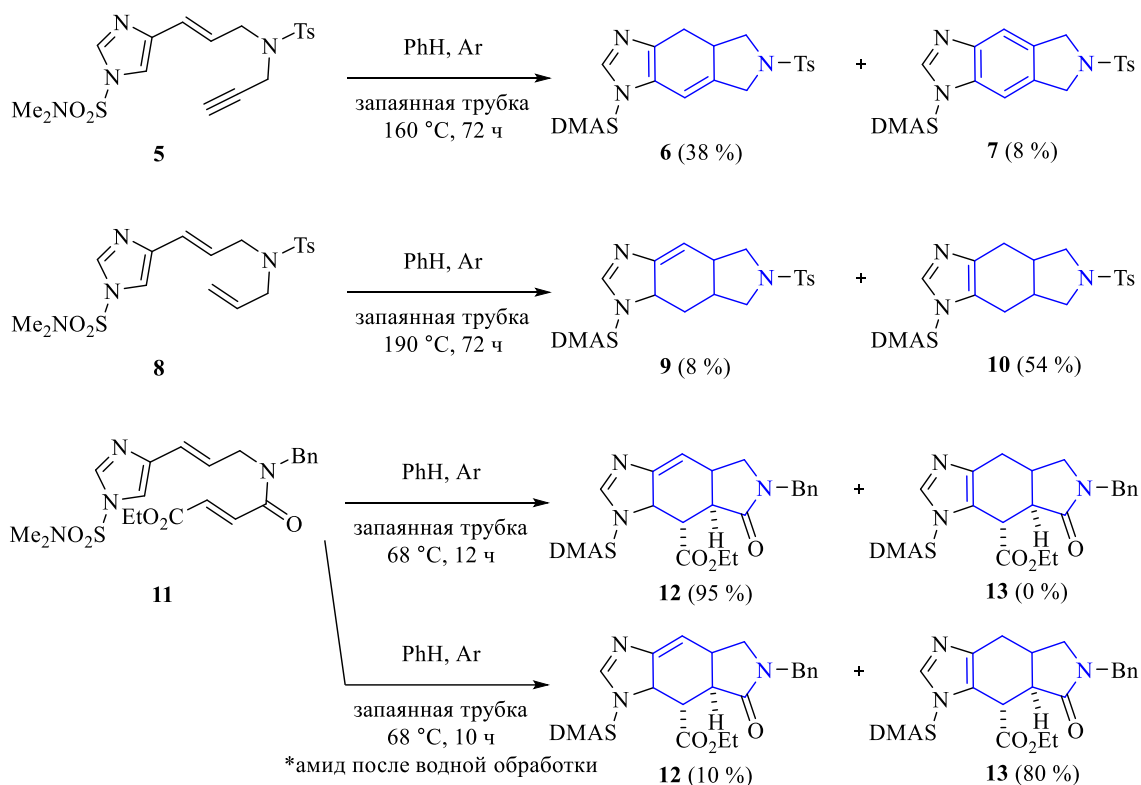


Таблица 1

| | X | R ₁ | R ₂ | R ₃ | [O] | Выход 4, % |
|----|-----|---|------------------------------------|----------------|------------------|------------|
| 1 | O | 2-C ₆ H ₄ -Cl | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 86 |
| 2 | O | 4-C ₆ H ₄ -OMe | <i>t</i> -Bu | Me | DDQ | 53 |
| 3 | O | 4-C ₆ H ₄ -Me | <i>c</i> -Hex | Ph | DDQ | 82 |
| 4 | O | 4-C ₆ H ₄ -Me | <i>t</i> -Bu | Me | DDQ | 46 |
| 5 | O | 4-C ₆ H ₄ -Cl | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 87 |
| 6 | O | 4-C ₆ H ₄ -CF ₃ | <i>c</i> -Hex | Ph | DDQ | 62 |
| 7 | O | Bn | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 73 |
| 8 | O | CH ₂ -4-C ₆ H ₄ -OMe | <i>t</i> -Bu | Ph | C/O ₂ | 50 |
| 9 | O | Bn | <i>t</i> -Bu | H | DDQ | 56 |
| 10 | O | 4-C ₆ H ₄ -Me | 2-C ₆ H ₄ -I | Ph | DDQ | 45 |
| 11 | O | 4-C ₆ H ₄ -Cl | <i>t</i> -Bu | H | C/O ₂ | 66 |
| 12 | S | 4-C ₆ H ₄ -Cl | <i>t</i> -Bu | H | DDQ | 51 |
| 13 | S | 4-C ₆ H ₄ -OMe | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 55 |
| 14 | NMe | Ph | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 81 |
| 15 | NMe | 4-C ₆ H ₄ -Cl | <i>t</i> -Bu | H | DDQ | 72 |
| 16 | NMe | 4-C ₆ H ₄ -Cl | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 61 |
| 17 | NMe | 4-C ₆ H ₄ -OMe | <i>t</i> -Bu | Ph | DDQ | 75 |
| 18 | NMe | 4-C ₆ H ₄ -Me | <i>c</i> -Hex | Ph | DDQ | 80 |
| 19 | NMe | 4-C ₆ H ₄ -Me | <i>c</i> -Hex | Me | DDQ | 45 |
| 20 | NMe | 4-C ₆ H ₄ -Me | 2-C ₆ H ₄ -I | Ph | DDQ | 51 |
| 21 | NMe | Bn | <i>t</i> -Bu | Ph | C/O ₂ | 52 |
| 22 | NMe | CH ₂ -4-C ₆ H ₄ -Me | <i>c</i> -Hex | H | C/O ₂ | 62 |

Схема 2



Отсутствие активирующих акцепторных групп можно компенсировать введением катализатора [3]. В ряде испытаний лучше всего себя показал йодид меди (I) (схема 3, таблица 2, строка 1).

Схема 3

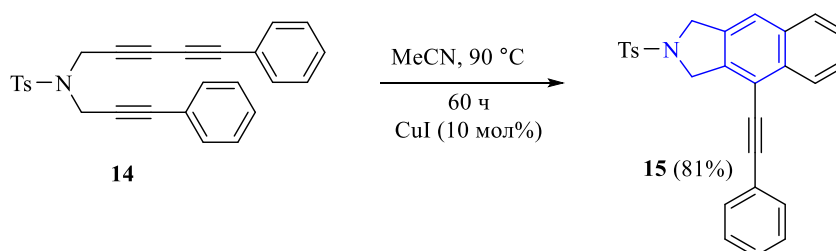
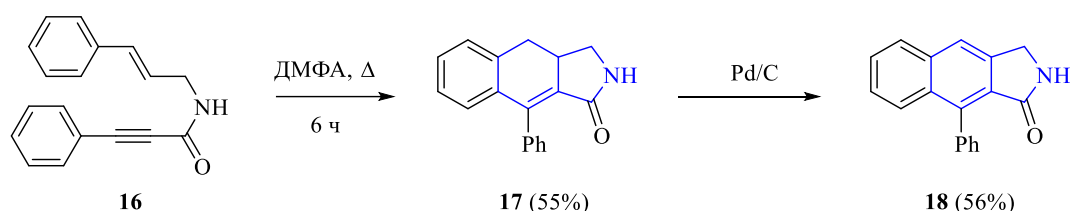


Таблица 2

| | Катализатор (мол%) | Растворитель | Время, ч | T, °C | Выход 4, % |
|---|---------------------------|--------------|----------|-------|------------|
| 1 | CuI (10) | MeCN | 60 | 90 | 81 |
| 2 | CuI (15) | MeCN | 60 | 90 | 81 |
| 3 | CuI (10) | PhMe | 60 | 90 | 56 |
| 4 | CuI (10) | DMF | 60 | 90 | 34 |
| 5 | CuI (10) | THF | 60 | 90 | 75 |
| 6 | PdCl ₂ (10) | MeCN | 60 | 90 | следы |
| 7 | Pd(OAc) ₂ (10) | MeCN | 60 | 90 | 35 |
| 8 | AgNO ₃ | MeCN | 60 | 90 | 72 |

Получать ароматичный шестичленный цикл конденсированного изоиндольного скелета, то есть проводить дегидрирование, можно не только с помощью окислителей [1], но с использованием палладиевой черни [4] (схема 4). В то же время ароматический бензо[*f*]изоиндолон **18** можно получить из амида **16** кипячением в ксилоле в течение 5 часов.

Схема 4



Также в качестве окислителя можно использовать нитробензол [5]. При этом реакцию активируют микроволновым излучением (схема 5). Увеличение концентрации окислителя логично находится в прямой зависимости с количеством ароматического продукта **21** в смеси.

Схема 5

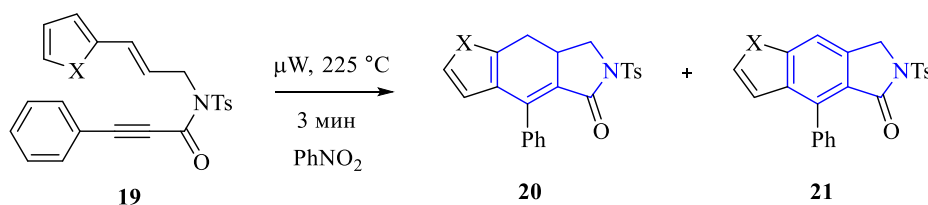


Таблица 3

| | X | % PhNO ₂ | 20:21 | Выход, % |
|---|-----------------|---------------------|-------|----------|
| 1 | O | 10 | 50:50 | 94 |
| 2 | O | 20 | 17:83 | 94 |
| 3 | O | 50 | 3:97 | 74 |
| 4 | O | 100 | 0:100 | 90 |
| 5 | CH ₂ | 50 | 12:88 | 99 |

Влияние на ход реакции проявляется и со стороны заместителей при диеновой системе [6]. В реакции циннамиламинов с H, Hal и OMe в качестве заместителей наблюдалось [2+2] циклоприсоединение с образованием конденсированных с циклобутаном пирролидинов **26** с выходом 39–51%. Наличие заместителей второго рода в пара-положении обеспечивало протекание [4+2] циклоприсоединение с образованием изоиндола **24**. По всей видимости цвиттер-ионный интермедиат типа

25 в их случае дестабилизирован резонансным и индуктивным эффектом, что способствует протеканию реакции Дильса-Альдера.

Схема 6

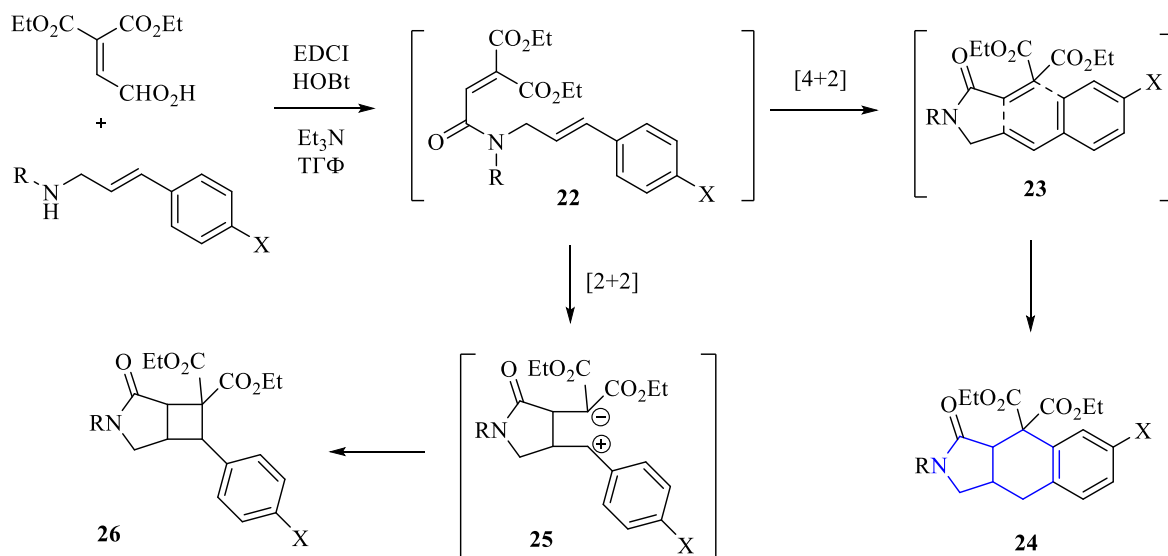


Таблица 4

| | R | X | Выход 24 , % | Выход 26 , % |
|----|----|--------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | Bn | H | 43 | - |
| 2 | Bn | F | 39 | - |
| 3 | Pr | F | 51 | - |
| 4 | Bn | Cl | 40 | - |
| 5 | Bn | Br | 40 | - |
| 6 | Bn | OMe | 48 | - |
| 7 | Bn | NO ₂ | - | 68 |
| 8 | Bn | CN | - | 75 |
| 9 | Bn | CO ₂ Me | следы | 71 |
| 10 | Bn | CO ₂ Et | следы | 57 |
| 11 | Bn | CF ₃ | 6 | 51 |

Реакции [4+2] циклоприсоединения, в которых ароматизация циклогексанового цикла не предполагается, обычно идет регио- и стереоспецифично с образованием пары энантиомеров [7] (схема 7).

Схема 7

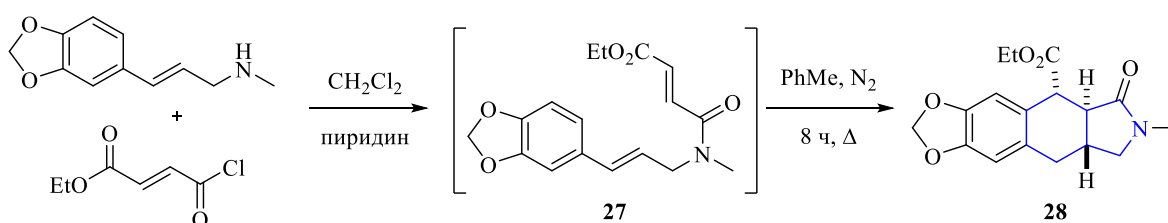
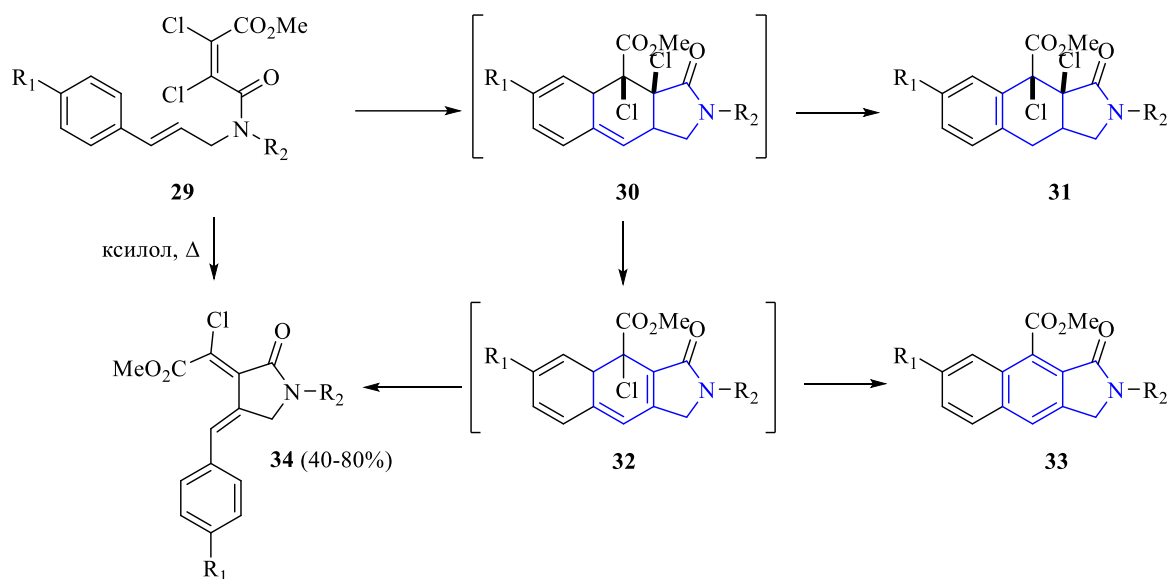


Схема 8



Наличие атомов галогена при двойной связи диенофильного фрагмента делает возможным протекание дегидрогалогенирования и образования новых кратных связей в молекуле [8]. Таким образом формируются методы синтеза новых соединений без увеличения количества стадий. Кипячение амидов **29** в ксилоле приводит главным образом к раскрытию цикла с образованием соединений **34** через интермедиаты **30** и **32** (схема 8). В транс-лактаме **30** атомы хлора и водорода располагаются антиперипланарно, что облегчает дегидрохлорирование и образование тетраена **32**. Продукты **31** и **33** были выделены в качестве минорных.

Обсуждение результатов

Настоящая работа посвящена исследованию реакции 3-фурилаллиламинов и дихлормалеинового ангидрида. Ожидается, что в каскаде превращений, включающем внутримолекулярную реакцию Дильса-Альдера, будет образован скаффолд фуро[2,3-*f*]изоиндола.

На первой стадии работы был синтезирован ряд вторичных аминов. Сначала взаимодействием эквимольных количеств фурилакroleина с замещёнными анилинами получали азометины **1a-e**. Реакции проводились при перемешивании в ДХМ в присутствии порошка безводного сульфата магния (схема 1) для удаления выделяющейся воды. Далее образующиеся имины без очистки запускали в реакцию восстановления боргидридом натрия в метаноле и выделяли методом колоночной хроматографии. Амины **2a-e** представляли собой жёлтые подвижные масла и были получены с выходами 69-82% (таблица 1).

Схема 1

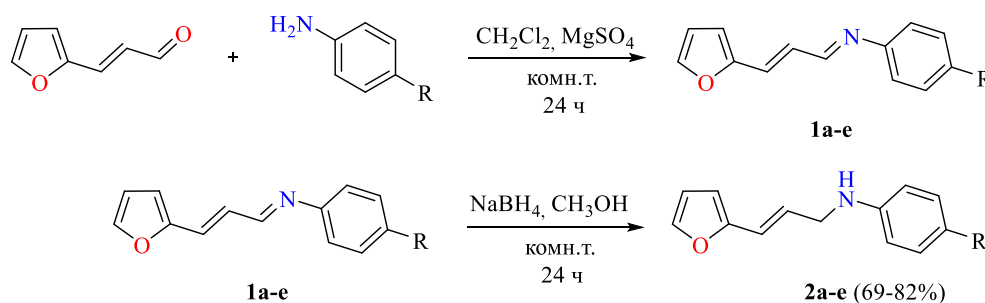


Таблица 1

| Амин 2 | R | Выход 2, % |
|----------|-----|------------|
| a | H | 69 |
| b | Me | 74 |
| c | OMe | 82 |
| d | Et | 71 |
| e | Cl | 72 |

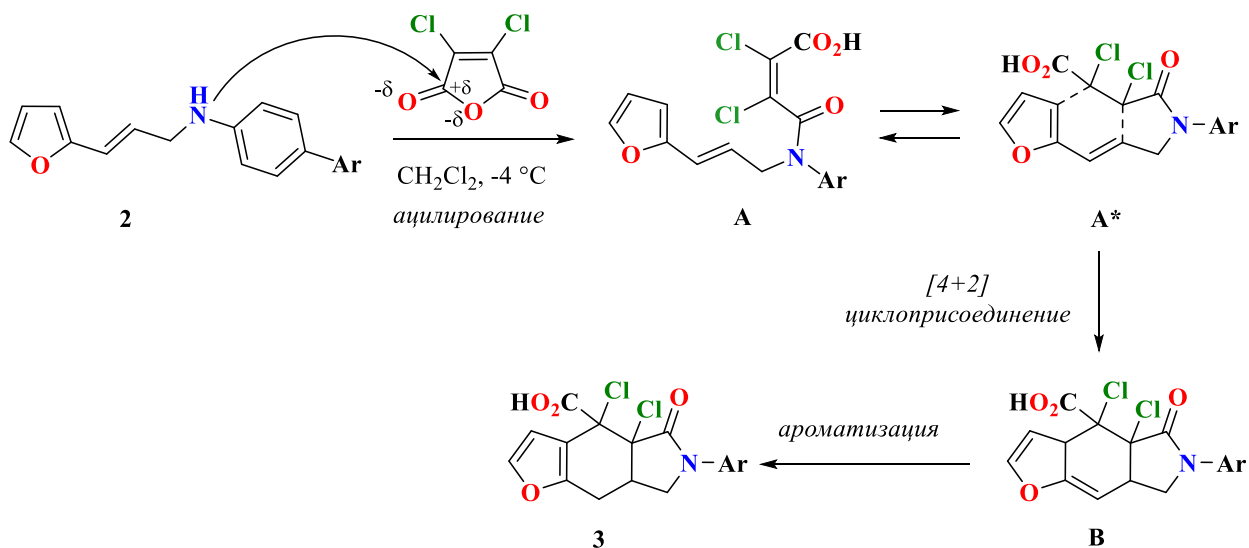
В ИК-спектрах аминов **2a-e** наблюдается характеристичная полоса поглощения при 3390-3409 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям вторичной аминогруппы. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C присутствуют все сигналы от соответствующих атомов молекул. Наиболее характеристичными являются

мультиплетности (уширенный дублет и дублет триплетов) и химические сдвиги протонов олефинового фрагмента, резонирующие в области 6.2-6.4 м.д с КССВ J 16.8 Гц, что доказывает *транс*-конфигурацию заместителей вокруг кратной связи.

Далее мы приступили к исследованию взаимодействия полученных аминов с дихлормалеиновым ангидридом. Мы начали исследование с низкого температурного режима: полученные амины растворили в ДХМ, охладили до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавили дихлормалеиновый ангидрид и оставили при температуре $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через семь дней из раствора выпал осадок, который отфильтровали и просушили.

На первой стадии реакции происходит атака неподеленной электронной парой атома азота на частично положительно заряженный атом углерода в дихлормалеиновом ангидриде (схема 2). В результате образуется амид **A**, в котором можно выделить диеновый и диенофильный фрагменты. При сближении эти фрагменты образуют шестичленное переходное состояние, в котором по согласованному механизму протекает внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение.

Схема 2



Ожидалось, что при проведении реакции в условиях низкого температурного режима (минус четыре градуса) будет выделен дихлорсодержащий аддукт типа **B**. Данное ожидание базировалось на результатах аналогичной реакции на других системах, в которых удалось выделить аддукты с неароматичным фурановым циклом. Однако анализ спектров ЯМР показал отсутствие сигналов в области двойных связей и наличие пяти ядер протонов в сильном поле, что позволило

приписать полученным порошкам структуру **3** (схема 3). Отметим, что для предотвращения возможной в растворе реакции ароматизации образцы сдавались сухими и были растворены в дейтерированном ДМСО перед съёмкой. Белые кристаллы фуро[2,3-*f*]изоиндолы **3a-e** были выделены с выходом 62-88% (таблица 2).

Схема 3

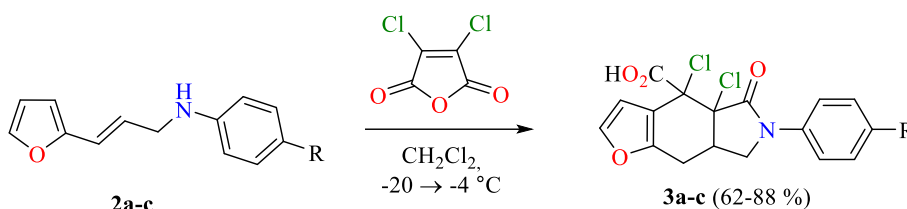


Таблица 2

| Продукт 3 | R | Выход 3 , % |
|------------------|-----|--------------------|
| a | H | 88 |
| b | Me | 62 |
| c | OMe | 64 |

Также в спектре ПМР были отмечены примеси вещества **4**. Набор сигналов данного вещества был аналогичен набору соединения **3**, но с небольшим сдвигом.

Для удаления примеси образцы были перекристаллизованы из этилацетата. Однако эта процедура привела к превращению соединения **3** в соединение **4**, что позволило его охарактеризовать.

Спектры ЯМР ^{13}C соединения **4** отличаются отсутствием сигнала карбоксильной группы и сдвигом сигнала углеродного амида в область сильного поля. Ввиду этого, было предположено, что при перекристаллизации веществ **3** в растворе протекает процесс декарбоксилирования.

При этом сигнала протона в 4-ом положении также не было. С учетом того, что данный протон находится в антиперипланарном, то есть выгодном для реакции элиминирования, положении с атомом хлора в положении 4а, мы предположили, что кроме декарбоксилирования протекает также процесс дегидрохлорирования.

Суммируя эти выводы, соединению **4** была предписана формула 4-хлоризоиндолона (схема 4). Продукты **4a-c** были выделены в виде белых порошков с выходами 80-93 %.

Схема 4

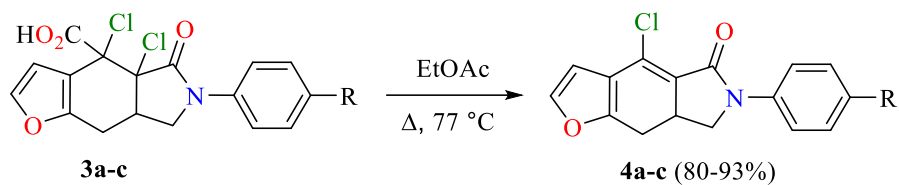


Таблица 3

| Продукт 4 | R | Выход 4, % |
|-----------|-----|------------|
| a | H | 85 |
| b | Me | 80 |
| c | OMe | 93 |

Отметим, что амины **2d** и **2e** также были запущены в реакцию с дихлормалеиновым ангидридом. Выделенным кристаллам была присвоена структура типа **4** (схема 5). По-видимому, декарбоксилирование и дегидрохлорирование успели произойти ввиду увеличенного времени нахождения кристаллов в растворе (12 дней).

Схема 5

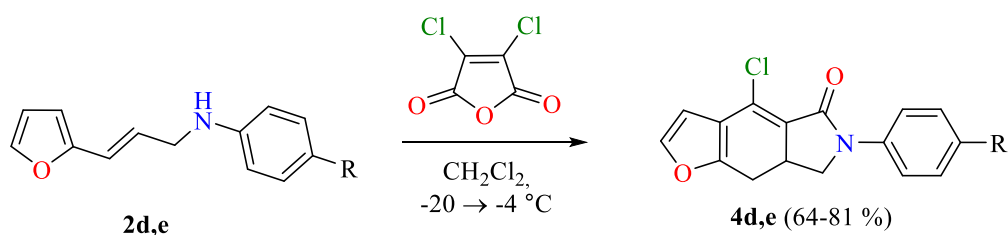


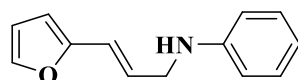
Таблица 4

| Продукт 4 | R | Выход 4, % |
|-----------|----|------------|
| d | Et | 64 |
| e | Cl | 81 |

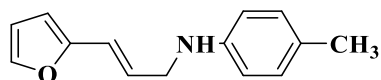
Экспериментальная часть

Общая методика синтеза аминов 2а-е

Порошкообразный безводный MgSO_4 0.74 г (6.1 ммоль, 1.5 экв.) добавляли к раствору фурилакroleина 0.50 г (4.1 ммоль, 1 экв.) и соответствующего амина (4.1 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (20 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Через 12 часов MgSO_4 отфильтровывали через тонкий слой SiO_2 , промывали дихлорметаном и удаляли растворитель под давлением с получением темно-оранжевого масла. Масло разбавляли MeOH (20 мл), затем небольшими порциями добавили NaBH_4 (0.23 г, 6.15 ммоль, 1.5 экв.). Раствор интенсивно перемешивали в течение суток при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в H_2O (80 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединённые органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , который отфильтровывали, фильтрат упаривали. Полученное масло очищали с помощью флеш-хроматографии системой EtOAc /гексан 1:6.

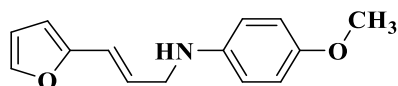


***N*-(2*E*)-3-(Фуран-2-ил)проп-2-ен-1-иланилин (2а)**: желтое масло; выход 69% (0.56 г, 2.83 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ = 7.31 (уш. д, J = 1.5 Гц, 1 H, H-5-фуран), 7.18-7.16 (м, 2 H, H-3,5-Ph), 6.71 (дт, J = 1.0, 7.6 Гц, 1 H, H-4-Ph), 6.62 (дд, J = 1.0, 7.6 Гц, 2 H, H-2,6-Ph), 6.43 (дт, J = 1.5, 15.9 Гц, 1 H, H-3-CH=CH), 6.34 (дд, J = 1.5, 3.0 Гц, 1 H, H-4-фуран), 6.24 (дт, J = 5.6, 15.9 Гц, 1 H, H-2-CH=CH), 6.18 (уш. д, J = 3.0 Гц, 1 H, H-3-фуран), 3.89 (дд, J = 2.0, 5.6 Гц, 2 H, NCH_2), 3.81 (уш. с, 1 H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3 , 41 °C): δ = 152.7, 148.1, 142.0, 129.4 (2C), 125.9, 119.8, 117.7, 113.1 (2C), 111.4, 107.7, 45.9 м.д. ИК (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr): 3410 (NH), 1601 (C=O).

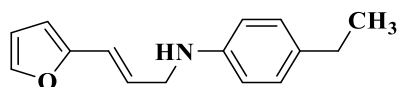


***N*-[2*E*)-3-(Фуран-2-ил)проп-2-ен-1-ил]-4-метиланилин (2b)**: желтое масло; выход 74% (0.65 г, 3.03 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ = 7.32 (уш. д, J = 1.7 Гц, 1 H, H-5-фуран), 6.99 (д, J = 8.1 Гц, 2 H, H-3,5-Ph), 6.57 (д, J = 8.1 Гц, 2 H, H-2,6-Ph), 6.43

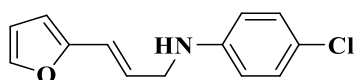
(уш. д, $J = 16.7$ Гц, 1 Н, Н-3-CH=CH), 6.34 (дд, $J = 1.7, 3.5$ Гц, 1 Н, Н-4-фуран), 6.25 (дт, $J = 5.5, 16.7$ Гц, 1 Н, Н-2-CH=CH), 6.18 (уш. д, $J = 3.5$ Гц, 1 Н, Н-3-фуран), 3.89 (д, $J = 5.5$ Гц, 2 Н, NCH₂), 3.70 (уш. с 1 Н, NH), 2.24 (с, 3 Н, CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (151 МГц, CDCl₃): $\delta = 152.7, 145.8, 141.9, 129.9$ (2С), 126.9, 126.2, 119.7, 113.3 (2С), 111.3, 107.6, 46.2, 20.5 м.д. ИК (KBr) $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$: 3324 (NH), 1603 (C=O).



***N*-[(2*E*)-3-(Фуран-2-ил)проп-2-ен-1-ил]-4-метоксианилин (2с):** светло-желтое масло; выход 82% (0.77 г, 3.36 ммоль). ¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.32$ (д, $J = 1.8$ Гц, 1 Н, Н-5-фуран), 6.79-6.77 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.62-6.59 (м, 2 Н, Н-2,6-Ph), 6.42 (уш. д, $J = 15.6$ Гц, 1 Н, Н-3-CH=CH), 6.34 (дд, $J = 1.8, 3.0$ Гц, 1 Н, Н-4-фуран), 6.26 (дт, $J = 5.6, 15.6$ Гц, 1 Н, Н-2-CH=CH), 6.18 (уш. д, $J = 3.0$ Гц, 1 Н, Н-3-фуран), 3.85 (дд, $J = 1.0, 5.6$ Гц, 2 Н, CH₂N), 3.73 (с, 3 Н, OMe) м.д. ¹³С ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃): $\delta = 152.7, 152.3, 142.3, 141.9, 126.2, 119.7, 115.0$ (2С), 114.4 (2С), 111.3, 107.6, 55.9, 46.8 м.д. IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$: 3390 (NH), 1508 (C=O), 1230 (C–O).



***N*-[(2*E*)-3-(Фуран-2-ил)проп-2-ен-1-ил]-4-этиланилин (2д):** оранжевое масло; выход 71% (0.66 г, 2.91 ммоль). ¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.31$ (с, 1 Н, Н-5-фуран), 7.02-7.01 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.60-6.58 (м, 2 Н, Н-2,6-Ph), 6.43 (уш. д, $J = 15.6$ Гц, 1 Н, Н-3-CH=CH), 6.34 (дд, $J = 2.0, 3.5$ Гц, 1 Н, Н-4-фуран), 6.26 (дт, $J = 5.6, 15.6$ Гц, 1 Н, Н-2-CH=CH), 6.18 (уш. д, $J = 3.5$ Гц, 1 Н, Н-3-фуран), 3.87 (дд, $J = 1.5, 5.6$ Гц, 2 Н, CH₂N), 2.54 (квартет, $J = 7.6$ Hz, 2 Н, Н-CH₂CH₃), 1.19 (т, $J = 7.6$ Hz, 3 Н, Н-CH₂CH₃) м.д. ¹³С ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃): $\delta = 152.6, 145.9, 141.8$ (2С), 133.4, 128.5 (2С), 126.1, 119.6, 113.1, 111.2 (2С), 107.5, 46.1, 27.9, 15.9 м.д. IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{см}^{-1}$: 3428 (NH), 1215 (C–O).

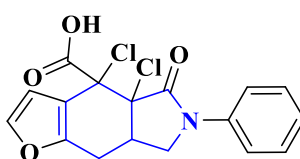


***N*-[(2*E*)-3-(Фуран-2-ил)проп-2-ен-1-ил]-4-хлоранилин (2е):** светло-желтое масло; выход 72% (0.69 г, 2.95 ммоль). ¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃): $\delta = 7.33$ (с, 1 Н, Н-5-фуран), 7.13-7.10 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.56-6.53 (м, 2 Н, Н-2,6-Ph), 6.40 (уш. д, $J = 15.6$ Гц, 1 Н, Н-3-CH=CH), 6.35 (дд, $J = 1.5, 3.0$ Гц, 1 Н, Н-4-фуран), 6.24-6.19 (м, 2 Н, Н-2-CH=CH, Н-3-фуран), 3.87 (м, 3 Н, CH₂N, NH) м.д. ¹³С ЯМР (150.9 МГц, CDCl₃): δ

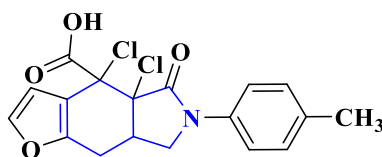
= 152.3, 146.4, 141.9, 129.0, 125.1 (2C), 122.1, 119.9, 114.0 (2C), 111.3 (2C), 107.8, 45.8 м.д. IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3436 (NH), 1204 (C–O).

Общая методика синтеза фууро[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновых кислот 3а-с

Соответствующий амин **2** (1.3 ммоль, 1 экв.) растворили в 20 мл CH_2Cl_2 и поставили в морозильный шкаф (-22 °C). Добавили порошок дихлормалеинового ангидрида (0.22 г, 1.3 ммоль, 1 экв.), поставили реакционную смесь в холодильник (-4 °C). Через 7 суток из реакционной смеси выпали кристаллы. Их отфильтровали, промыли дихлорметаном, высушили на воздухе.

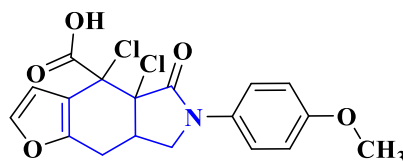


4,4а-дихлор-5-оксо-6-фенил-4а,5,6,7,7а,8-гексагидро-4Н-фууро[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновая кислота (3а): белые кристаллы; выход 88% (0.42 г, 1.14 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 12.08 (уш.с., 1 Н, COOH), 7.67-7.64 (м, 3 Н, Н-2-фуран и Н-2,6-Ph), 7.44-7.41 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 7.22-7.19 (м, 1 Н, Н-4-Ph), 6.63 (д, J = 1.5 Гц, 1Н, Н-3-фуран), 4.01 (дд, J = 7.1 и J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.82 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7В), 3.53-3.49 (м, 1Н, Н-7а), 3.00 (дд, J = 5.05 и J = 15.64 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.84 (дд, J = 10.6 и J = 16.1 Гц, 1 Н, Н-8В) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.8, 166.3, 150.2, 143.4, 139.0, 128.9 (2C), 124.9, 119.8 (2C), 118.5, 110.6, 76.3, 67.3, 54.9, 48.6, 22.7 м.д. ИК (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3062 (CH), 1725 (C=O), 1706 (C=O).



4,4а-дихлор-6-(4-метилфенил)-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагидро-4Н-фууро[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновая кислота (3б): белые кристаллы; выход 62% (0.31 г, 0.81 ммоль). δ = 12.03 (уш.с., 1 Н, COOH), 7.71 (с, 1Н, Н-2-фуран), 7.52 (д, J = 8.6 Гц, 2 Н, Н-2,6-Ph), 7.18 (д, J = 8.1 Гц, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.61 (с, 1 Н, Н-3-фуран), 3.97 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.77 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7В), 3.51-3.48 (м, 1 Н, Н-7а), 2.99 (дд, J = 9.1 и J = 16.2 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.61 (т, J = 16.7 Гц, 1 Н, Н-8В), 1.98 (с, 3 Н, Me) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.8, 166.1, 150.2, 143.4, 136.5, 134.1, 129.3 (2C),

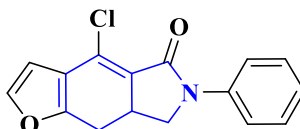
124.2, 119.8, 118.5 (2C), 110.6, 76.3, 67.2, 54.9, 48.7, 22.6 м.д. ИК (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3021 (CH), 1732 (C=O), 1700 (C=O).



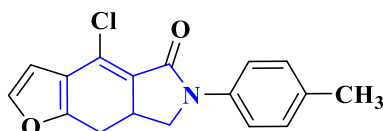
4,4-дихлор-6-(4-метоксифенил)-5-оксо-4а,5,6,7,7а,8-гексагидро-4Н-фуоро[2,3-*f*]изоиндол-4-карбоновая кислота (3с): белые кристаллы; выход 64% (0.33 г, 0.83 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 12.13 (уш.с., 1 Н, COOH), 7.66 (с, 1Н, Н-2-фуран), 7.54 (д, J = 8.6 Гц, 2 Н, Н-2,6-Ph), 6.98 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.62 (с, 1 Н, Н-3-фуран), 3.94 (т, J = 7.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.79-3.76 (м, 1 Н, Н-7В), 3.76 (с, 3 Н, OMe), 3.52-3.48 (м, 1 Н, Н-7а), 2.98 (дд, J = 5.1 и J = 15.6 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.81 (м, 1 Н, Н-8В) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 167.8, 165.9, 156.4, 150.2, 143.4, 132.1, 124.2 (2C), 121.6 (2C), 118.5, 114.1, 110.6, 76.3, 67.2, 55.3, 48.9, 35.1, 25.7 м.д. ИК (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3038 (CH), 1720 (C=O), 1703 (C=O).

Общая методика синтеза фуоро[2,3-*f*]изоиндолов 4а-е

Соответствующий аддукт 3 (0.20 г) перекристаллизовывали из этилацетата (2 мл). Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе.



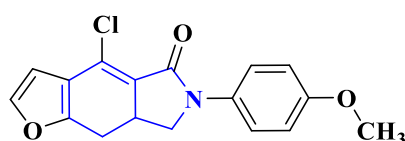
4-хлор-6-фенил-6,7,7а,8-тетрагидро-5Н-фуоро[2,3-*f*]изоиндол-5-он (4а): белые кристаллы; выход 85% (0.13 г, 0.46 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 7.73-7.71 (м, 3 Н, Н-2-фуран и Н-2,6-Ph), 7.42-7.39 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 7.18-7.16 (м, 1 Н, Н-4-Ph), 6.71 (д, J = 2.0 Гц, 1 Н, Н-3-фуран), 4.08 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.71 (дд, J = 8.07 Гц, 1 Н, Н-7В), 3.58-3.51 (м, 1 Н, Н-7а), 3.20 (дд, J = 9.1 и J = 16.7 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.85 (т, J = 16.7 Гц, 1 Н, Н-8В) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 163.2, 154.6, 143.8, 139.6, 128.7 (2C), 125.0, 124.3, 124.2, 122.6, 120.0, 119.5 (2C), 59.8, 50.8, 35.1 м.д. ИК (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2941 (CH), 1706 (C=O).



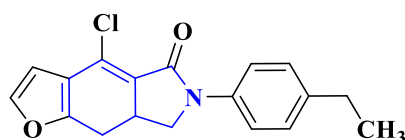
4-хлор-6-(4-метилфенил)-6,7,7а,8-тетрагидро-5Н-фууро[2,3-*f*]изоиндол-5-он (4b):

белые кристаллы; выход 80% (0.13 г, 0.42 ммоль).

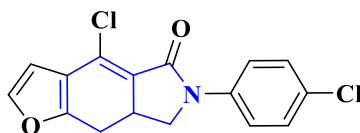
^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.72 (с, 1Н, Н-2-фуран), 7.58 (д, J = 8.6 Гц, 2 Н, Н-2,6-Ph), 7.20 (д, J = 8.1 Гц, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.69 (с, 1 Н, Н-3-фуран), 4.03 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.65 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7В), 3.51-3.48 (м, 1 Н, Н-7а), 3.19 (дд, J = 9.1 и J = 16.2 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.81 (т, J = 16.7 Гц, 1 Н, Н-8В), 2.28 (с, 3 Н, Me) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ 163.0, 154.5, 143.7, 137.2, 133.5, 129.2 (2С), 124.6, 123.0, 119.2, 119.4 (2С), 107.3, 50.8, 35.1, 25.7, 20.5 м.д. . ИК (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2918 (CH), 1715 (C=O).

**4-хлор-6-(4-метоксифенил)-6,7,7а,8-тетрагидро-5Н-фууро[2,3-*f*]изоиндол-5-он**

(4с): белые кристаллы; выход 93% (0.15 г, 0.47 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.72 (с, 1Н, Н-2-фуран), 7.61 (д, J = 9.1 Гц, 2 Н, Н-2,6-Ph), 6.98 (д, J = 9.1 Гц, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.69 (с, 1 Н, Н-3-фуран), 4.02 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.75 (с, 3 Н, OMe), 3.67 (дд, J = 8.1 Гц и J = 9.6 Гц, 1 Н, Н-7В), 3.51-3.49 (м, 1 Н, Н-7а), 3.21 (дд, J = 9.1 и J = 16.2 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.85 (т, J = 16.7 Гц, 1 Н, Н-8В) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ = 162.8, 156.1, 154.4, 143.7, 132.8, 124.3 (2С), 123.0, 121.2 (2С), 119.9, 113.9, 107.3, 55.2, 51.1, 35.1, 25.7 м.д. . ИК (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2833 (CH), 1709 (C=O), 1250 (C–O).

**4-хлор-6-(4-этилфенил)-6,7,7а,8-тетрагидро-5Н-фууро[2,3-*f*]изоиндол-5-он (4d):**

белые кристаллы; выход 64% (0.36 г, 0.83 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.72 (с, 1 Н, Н-2-фуран), 7.63 (д, J = 8.6 Гц, 2 Н, Н-2,6-Ph), 7.25 (д, J = 8.1 Гц, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.70 (с, 1 Н, Н-3-фуран), 4.05 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.68 (т, J = 8.1 Гц, 1 Н, Н-7В), 3.56-3.49 (м, 1 Н, Н-7а), 3.20 (дд, J = 9.6 и J = 16.65 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.83 (т, J = 17.2 Гц, 1 Н, Н-8В), 2.60 (квартет, J = 7.6 Гц, 2 Н, CH_2CH_3), 3.68 (т, J = 7.6 Гц, 3 Н, Me) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ = 163.5, 155.0, 144.3, 140.4, 137.9, 128.5 (3С), 125.2, 123.5, 120.1 (2С), 107.9, 51.4, 35.6, 28.1, 26.2, 16.1 м.д. . ИК (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2973 (CH), 1709 (C=O).



4-хлор-6-(4-хлорфенил)-6,7,7а,8-тетрагидро-5Н-фуоро[2,3-*f*]изоиндол-5-он (4e):

белые кристаллы; выход 81% (0.34 г, 1.05 ммоль). ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6): δ = 7.77-7.73 (м, 3 Н, Н-2-фуран и Н-2,6-Ph), 7.47-7.45 (м, 2 Н, Н-3,5-Ph), 6.70 (с, 1 Н, Н-3-фуран), 4.07 (т, J = 9.1 Гц, 1 Н, Н-7А), 3.69 (т, J = 8.1, 1 Н, Н-7В), 3.57-3.52 (м, 1 Н, Н-7а), 3.20 (дд, J = 9.1 и J = 16.2 Гц, 1 Н, Н-8А), 2.84 (дд, J = 16.7 Гц, 1 Н, Н-8В) м.д. ^{13}C ЯМР (151 МГц, DMSO- d_6): δ = 163.3, 154.7, 143.9, 138.5, 128.6 (3С), 128.1, 122.5, 121.0 (2С), 120.0, 107.4, 50.7, 35.0, 25.7 м.д. . ИК (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2934 (СН), 1709 (С=О).

Выводы

1. Были изучены теоретические основы химизма внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера. Были получены практические навыки работы в лаборатории в рамках выполнения синтезов для данного исследования.
2. Были синтезированы и охарактеризованы вторичные 3-(фурил)аллиланилины.
3. Обнаружено, что при взаимодействии 3-(фурил)аллиланилинов с дихлормалеиновым ангидридом при температуре $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ протекает каскад реакций – ацилирование, [4+2] циклоприсоединение, восстановление ароматичности.
4. При нагревании аддуктов [4+2] циклоприсоединения протекают декарбоксилирование и дегидрохлорирование.

Список использованной литературы

1. K. Lu, T. Luo, Z. Xiang, Z. You, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang. A Concise and Diversity-Oriented Strategy for the Synthesis of Benzofuranans and Indoles via Ugi and Diels–Alder Reactions. *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2005**, 7 (6), 958-967. DOI: 10.1021/cc050099b
2. Y. He, Y. Chen, H. Wu, C. J. Lovely. Intramolecular Diels–Alder Reactions of 4-Vinylimidazoles. *Organic Letters*, **2003**, 5 (20), 3623-3626. DOI: 10.1021/ol0352862
3. Y. Hu, L. Li, Q. Hu, P. Zhou, H. Xie, X. Zhang, H. Wang. Domino Access to Yne-Functionalized Benzoisindolines from Triynes. *Synthesis*, **2014**, 46 (11), 1547-1554. DOI: 10.1055/s-0033-1341045
4. L. H. Klemm, T. M. McGuire, K. W. Gopinath. Intramolecular Diels-Alder reactions. 10. Synthesis and cyclizations of some N-(cinnamyl and phenylpropargyl)cinnamamides and phenylpropiolamides. *The Journal of Organic Chemistry*, **1976**, 41 (15), 2571-2579. DOI:10.1021/jo00877a014
5. A. E. Bober, J. T. Proto, K. M. Brummond. Intramolecular Didehydro-Diels–Alder Reaction for the Synthesis of Benzo- and Dihydrobenzo-Fused Heterocycles. *Organic Letters*, **2017**, 19 (7), 1500-1503. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b00155
6. S. Yamazaki, H. Sugiura, S. Ohashi, K. Ishizuka, R. Saimu, Y. Mikata, A. Ogawa. Intramolecular [2 + 2] and [4 + 2] Cycloaddition Reactions of Cinnamylamides of Ethenetricarboxylate in Sequential Processes. *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81 (22), 10863–10886. DOI: 10.1021/acs.joc.6b01947
7. M. T. Cox. Benzo[4,5]cyclohepta[1,2-c]pyrrole derivatives via intramolecular cycloaddition and solvolytic ring expansion. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1975**, 22, 903-905. DOI: 10.1039/c39750000903
8. J. R. Dawson, J. M. Mellor. Novel chemistry of the IMDA adducts of the amides derived from dichloromaleic anhydride and β -aminomethylstyrenes. *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36 (49), 9043-9046. DOI: 10.1016/0040-4039(95)01907-y