

// Analytical Chemistry. – 2005. – Vol. 77, №14–15. – P. 4385–4389. 8. Ku Y.-R., Wen K.-C., Ho L.-K., Chang Y.-S. Solid-phase extraction for the determination of caffeine in traditional Chinese medicinal prescriptions containing Theae folium by high performance liquid chromatography // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 1999. – Vol. 20, №1–2. – P. 351–356. 9. Lau O.-W., Luk S.-F., Cheng O.-M., Chiu T.P.Y. Background-correction methods for the determination of caffeine in beverages, coffee and tea by using second-derivative ultraviolet spectrophotometry // The Analyst. – 1992. – Vol. 117, №4. – P. 777–783. 10. Ly S.Y., Jung Y.S., Kim M.H., Han I.K., Jung W.W., Kim H.S. Determination of caffeine using a simple graphite pencil electrode with square-wave anodic stripping voltammetry // Microchimica Acta. – 2004. – Vol. 146, №3–4. – P. 207–213. 11. Mashkouri Najafi N., Hamid A.S., Afshin R.K. Determination of caffeine in black tea leaves by Fourier transform infrared spectrometry using multiple linear regression // Micro-

chemical Journal. – 2003. – Vol. 75, №3. – P. 151–158. 12. Ohnsmann J., Quintás G., Garrigues S., De la Guardia M. Determination of caffeine in tea samples by Fourier transform infrared spectrometry // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2002. – Vol. 374, №3. – P. 561–565. 13. Yan L., Wang Z., Luo G., Wang Y. Determination of caffeine by micro high performance liquid chromatography with a molecularly imprinted capillary monolithic column // Fenxi Huaxue. – 2004. – Vol. 32, №2. – P. 148–152. 14. Yamauchi Y., Nakamura A., Kohno I., Hatanaka K., Kitai M., Tanimoto T. Quasi-flow injection analysis for rapid determination of caffeine in tea using the sample pre-treatment method with a cartridge column filled with polyvinylpyrrolidone // Journal of Chromatography A. – 2008. – Vol. 1177, №1. – P. 190–194. 15. Zen J.-M., Ting Y.-S., Shih Y. Voltammetric determination of caffeine in beverages using a chemically modified electrode // Analyst. – Vol. 123, № 5. – P. 145–147.

Надійшла до редколегії 20.05.09

УДК 547.759.4

А. Кисіль, канд. хім. наук, З. Войтенко, д-р хім. наук.

## ВИВЧЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ПОХІДНИХ 1-R-2-МЕТИЛ-1H-ІМІДАЗО[2,1-a]ІЗОІНДОЛУ З ПОХІДНИМИ МАЛЕЇНІМІДУ

*Вивчена реакція похідних 1-R-2-метил-1H-імідазо[2,1-a]ізоіндолу з похідними малеїніміду при співвідношенні вихідних речовин 1:2. Отримано нові адукти перегрупування Міхаеля-Дільса-Альдера в умовах термодинамічного контролю.*

*The reaction of 1-R-2-me-1H-imidazo[2,1-a]isoindole with maleinimide derivatives at reagents ratio 1:2 was investigated. New derivatives of rearranged adducts of Michael-Diels-Alder were synthesised under thermodynamic control conditions.*

**Вступ.** Вивчення реакцій циклоприєднання в ряду конденсованих ізоіндолів один з цікавих напрямків хімії ізоіндолів. В ряду азоізоіндолів а саме похідних імідазоізоіндолу ці реакції мало дослідженні. Похідні імідазо[2,1-a]ізоіндолу зосередили в собі широкий спектр біологічної активності, застосовуються як фармацевтичні препарати [4-5] та засоби захисту рослин [6]. З літератури відомо, що в реакцію з похідними малеїніміду вводили 1-метилтетразоло[5,1-a]ізоіндолу перхлорат [1], 1,2-диметил-1,2,4-триазоло[5,1-a]ізоіндолу перхлорат [1], 5-метил-1,3,4,7-тетрагідро-2H-ізоіндолю[2,1-b]індазолію перхлорат [3]. Був запропонований механізм проходження цих реакцій, а також були запропоновані критерії визначення саме перегрупованих адуктів за допомогою спектрів ЯМР <sup>1</sup>H.

Дана робота дослідженню взаємодії N-метил-1,3,4,7-тетрагідро-2H-ізоіндолю[2,1-b]індазолу та похідних 1-R-2-ме-1H-імідазо[2,1-a]ізоіндолу з похідними малеїніміду.

**Об'єкти та методи дослідження.** Хід реакцій та індивідуальність отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merk 60 F254. Як елюент використовували суміш хлороформ-метанол (9:1). мас-спектри записані на спектрометрі Nermag R10. Спектри ЯМР реєстрували на спектрометрі Mercury 400 (400 МГц) фірми "Varian" в розчині DMSO-d<sub>6</sub> відносно ТМС (внутрішній стандарт). Вихідні 1-R-2-ме-1H-імідазо[2,1-a]ізоіндолю 3.9.14a-d за методикою [2].

### Методики синтезу:

**Загальна методика синтезу сполук 3 з солей 1.** 0,0002 моль солі 1 розчиняють в 10–15 мл сухого піридину, потім додають 0,0004 моль відповідного малеїніміду 2 та 0,0004 моль триетиламіну. Реакційну суміш витримують від 2 до 24 годин в залежності від температури при якій проходить реакція. Контроль за проходженням реакції здійснюють за допомогою ТШХ (за малеїнімідом). Потім з реакційної суміш виливають у воду, осад фільтрують та кілька разів промивають водою. Сухий осад розділяють за допомогою хроматографічної колонки (елюент толуол/етилацетат 2/8).

**Загальна методика синтезу сполук 3 з похідних 4.** 0,0002 моль сполуки 4, попередньо очищеної за допомогою сублимації розчиняють в 10–15 мл метанолу, потім додають 0,0004 моль відповідного малеїніміду 2. Реакцій-

ну суміш витримують 2-3 години. Контроль за проходження реакції здійснюють за допомогою ТШХ (за малеїнімідом). Потім з реакційної суміш випаровують розчинник. Твердий залишок розділяють за допомогою хроматографічної колонки (елюент толуол/етилацетат, 2/8).

### Спектральні характеристики

**3a** 3,3'-(2-[5-(4-Хлорофеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл]феніл)метиліліден)біс[1-(4-метилфеніл)піролідин-2,5-діон]  
T<sub>пл.</sub>=198°C; <sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.85 (дд, 1H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HcHe</sub>=6.9 Гц, <sup>2</sup>J<sub>HcHd</sub>=18.8 Гц); 2.97 (д, 1H, H<sub>a3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HaHb</sub>=21.7); 3.12 (д, 1H, H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HaHb</sub>=21.8); 3.15 (дд, 1H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HcHe</sub>=6.9 Гц, <sup>2</sup>J<sub>HcHd</sub>=18.8 Гц); 3.22-3.29 (м, 2H); 4.05 (м, 1H, H<sub>e</sub>); 4.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-N); 4.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-N); 5.65 (м, 1H, H<sub>e</sub>); 6.80-7.85 (м, 12H); 7.98 (с, 1H); R<sub>f</sub> 0.72. M=655.14. [MН]<sup>+</sup>656. Вихід %: 27.

**3b** 3,3'-(2-[5-(4-Хлорофеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл]феніл)метиліліден)біс(1-фенілпіролідин-2,5-діон)  
T<sub>пл.</sub>= 193°C; <sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.88 (дд, 1H, H<sub>c</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HcHe</sub>= 6.9 Гц, <sup>2</sup>J<sub>HcHd</sub>= 18.8 Гц); 3.00 (д, 1H, H<sub>a</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HaHb</sub>= 21.7); 3.13 (д, 1H, H<sub>b</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HaHb</sub>= 21.8); 3.17 (дд, 1H, H<sub>d</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HcHe</sub>=6.9 Гц, <sup>2</sup>J<sub>HcHd</sub>= 18.8 Гц); 3.18–3.25 (м, 2H); 4.07 (м, 1H, H<sub>e</sub>); 4.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-N); 4.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>-N); 5.63 (м, 1H, H<sub>e</sub>); 7.00–7.80 (м, 14H); 8.00 (с, 1H); R<sub>f</sub> 0.79. M = 627.08. [MН]<sup>+</sup>628. Вихід %: 23.

**3c** 3,3'-(2-[5-(4-Метоксіфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл]феніл)метиліліден)біс[1-(4-метоксіфеніл)піролідин-2,5-діон]  
R<sub>f</sub> 0.72. M= 682.72. [MН]<sup>+</sup>683. Вихід %: 15.

**3d** 3,3'-(2-[5-(3,4-Диметоксіфеніл)-1-метил-1H-імідазол-2-іл]феніл)метиліліден)біс[1-(4-метоксіфеніл)піролідин-2,5-діон]  
R<sub>f</sub> 0.79. M = 712.74. [MН]<sup>+</sup>713. Вихід %: 17.

**3e** 3,3'-(2-[1-Метил-5-(2-тієніл)-1H-імідазол-2-іл]феніл)метиліліден)біс[1-(4-метилфеніл)піролідин-2,5-діон]  
R<sub>f</sub> 0.81. M = 626.72. [MН]<sup>+</sup>627. Вихід %: 12.

**3f** 3,3'-(2-[1-Метил-5-(2-тієніл)-1H-імідазол-2-іл]феніл)метиліліден)біс(1-фенілпіролідин-2,5-діон)  
R<sub>f</sub> 0.85. M = 598.67. [MН]<sup>+</sup>599. Вихід %: 14.

**Результати та їх обговорення.** Поставало питання, як буде відбуватися реакція з похідними 1-R-2-метил-1H-імідазо[2,1-a]ізоіндолу і чи будуть спрацьовувати критерії, які запропоновані для азоізоіндолів, на яких вони розроблені. Також було цікаво, як впливатимуть замісники R на проходження реакції, якщо вони будуть мати електрондонорний чи електронакцепторний характер.

Спочатку ми спробували ввести перхлорати вихідних імідазоізоіндолів 1a-d в сухому піридині з додаванням триетиламіну в реакцію з похідними малеїніміду 2. Варіювали температуру реакції від -5 до 80 °С, але в усіх випадках відбувалося осмолення реакційної суміші. Утворювалась багатокомпонентна суміш, яку не вдалося розділити за допомогою перекристалізації. При спробі поділити суміш за допомогою колонкової хроматографії нам вдалося відділити адукт від смоли, але на нашу думку синтезовані адукти частково розкладаються при хроматографуванні на силікагелі. У мас-спектрах отриманих адуктів, зареєстрованих методом хімічної іонізації, чітко видно інтенсивний пік, що відноситься до йона  $MH^+$  адукту.

Потім ми вирішили ввести в реакцію замість солей 1 1-R-2-метил-1*H*-імідазо[2,1-*a*]ізоіндоли у вигляді основи 4, які генерували за допомогою луку з наступною сублимацією.

Реакцію проводили в метанолі при кімнатній температурі, співвідношення вихідних реагентів 1:2 (схема 2). Реакційна суміш спочатку була забарвлена в червоний колір, через 2-3 години розчин темнішав і з'являвся осад у випадку 4a. Осад фільтрували та кристалізували з метанолу. При використанні сполук 4b-d відбувається часткове осмолення реакційної суміші. В цьому випадку розчин випаровували, осад хроматографували.

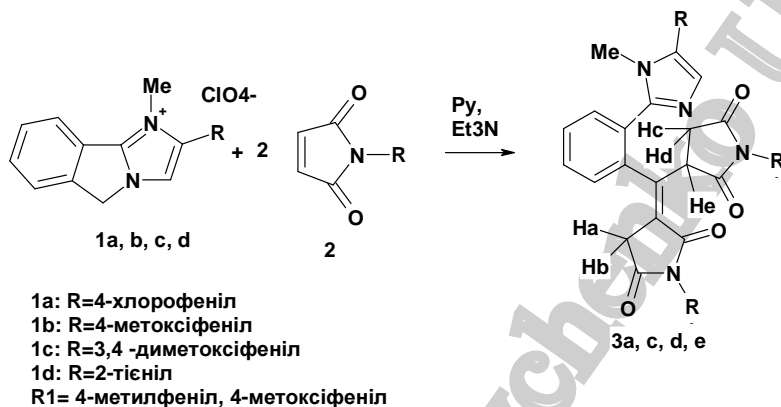


Схема 1.

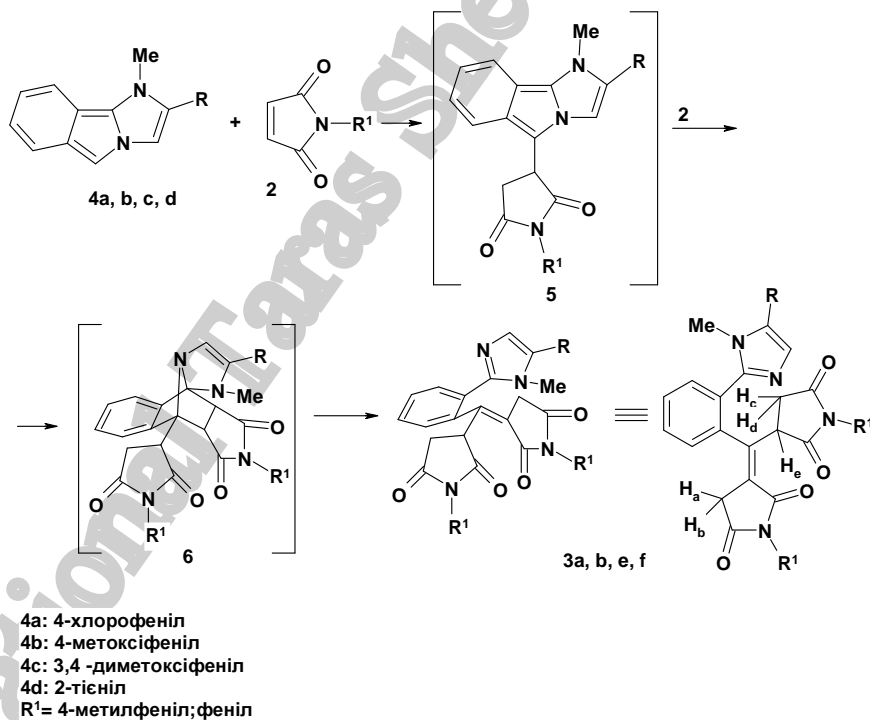


Схема 2.

У мас-спектрах отриманих адуктів, зареєстрованих методом хімічної іонізації, чітко видно інтенсивний пік, що відноситься до йона  $MH^+$  адукту.

Дослідження спектрів ЯМР  $^1H$  отриманих сполук дозволяють встановити остаточну будову. Спектри ЯМР  $^1H$  сполук 3a, b однотипні. Синглети при 2,35 та 2,38 м. ч. належать метильній групі *l*-толільного замісника малеїніміду та відносяться до двох форм. Так, при 2,85–2,90 м.ч. спостерігається дублет дублетів із значеннями

КССВ  $^3J_{HcHe} = 6.9\text{Гц}$  та  $^2J_{HcHd} = 18.8\text{Гц}$ , який можна віднести до одного з двох протонів  $H_c, H_d$ . Дублет дублетів одного з цих протонів для другої форми знаходиться при 3.15–3.20 м.ч. Далі, при 2,97–3,13 м. ч. спостерігаються два дублети із значеннями КССВ  $^2J_{HaHb} = 21.7–21.8\text{Гц}$ , які належать протонам  $H_a, H_b$ , положення цих сигналів та значення КССВ корелюють з критеріями, розробленими для адуктів, синтезованих з іншими азолоізоіндолів. В межах 3.22–3.31 м.ч. спостерігається значне

перекривання сигналів протонів, що знаходяться в цій ділянці. Сигнал N-метильної групи імідазольного фрагменту спостерігається у вигляді синглетів при 4,40 та 4,42 м. ч. Сигнал протона Н<sub>e</sub> спостерігається у вигляді мультиплету при 4.05 та 5.65 м. ч. В межах 6.80–7,85 м.ч. знаходяться сигнали ароматичних протонів та CDCl<sub>3</sub>. При 7.98 м.ч. знаходиться синглет, що відповідає протону імідазольного фрагмента.

На нашу думку, реакція 1-R-2-ме-1H-імідазо[2,1-a] ізоіндолу з похідними малеїніміду відбувається за тим самим механізмом, що і з ішими азолоіндолами, на першій стадії одна молекула малеїніміду атакує молекулу азолоізоіндолу – це приводить до адукту Міхаеля як інтермедіату 5, він має ізоіндольну структуру і вступає у реакцію Дільса–Альдера з другою молекулою малеїніміду. Проміжний адукт Міхаеля–Дільса–Альдера, який може існувати у вигляді ендо-ізомеру, або у вигляді екзо-ізомеру, або у вигляді їх суміші, перегрупується у продукт 3 в одну або декілька стадій. При цьому руйнуються два місткових зв'язки напруженого циклу – C-C та C-N. Зняття напруги при руйнуванні напруженої 7-азанорборненової системи 6, можна розглядати як рушійну силу даного перегрупування. Ще однією із складових рушійної сили перегрупування є ароматизація імідазольного залишку.

УДК 546.31'26: 546.28

**Висновки.** Таким чином, нами синтезовано нові перегруповані адукти для ряду 1-R-2-метил-1H-імідазо[2,1-a]ізоіндолу з похідними малеїніміду. Показано, що введення в реакцію 1-R-2-ме-1H-імідазо[2,1-a]ізоіндолу 1с, d та 4с, d, які мають електронодонорні замісники в положенні 2, веде до значного смолоутворення в реакційній суміші. Показано, що реакція відбувається так само, як і у випадку вже вивчених азолоізоіндолів. Підтверджено, що критерії розроблені для адуктів синтезованих з інших азолоізоіндолів, корелюють з значеннями, які були отримані нами в процесі вивчення цієї реакції. Ці критерії можна використовувати при ідентифікації адуктів перегрупування в подальшому.

1. *Войтенко З.В.* Нові перегрупування в реакції циклоприєднання конденсованих по грані а ізоіндолів: стереохімічні особливості та проміжні продукти : Дис. д-ра хім. наук – К., 2005. 2. *Ковтуненко В.А., Демченко А.М., Тылтин А.К., Бабичев Ф.С.* Производные 5H-имидазо[2,1-a]изоиндола // Укр. хім. журн. – 1987. – Т.53, №2. – С. 192–194. 3. *Похоленко О.А.* Взаємодія піридо[2,1-a]ізоіндолу і 2,4-диметилпіримідо[2,1-a]ізоіндолу з малеїнімідами та синтез нових похідних конденсованих ізоіндолів : Дис. к-та хім. наук – К., 2003. 4. *Gomes P., Araujo M., Rodrigues M.* Syntheses of imidazolidin-4-one and 1H-imidazo[2,1-a]isindole-2,5(3H,9bH)-dione derivatives of primaquine: scope and limitations. // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60, – P. 5551–5562. 5. *Houlihan W., Kelly L., Pankuch J.I.* Analogues as Potential Inhibitors of the Cocaine Binding Site at the Dopamine Transporter // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45. – P. 4097 – 4109. 6. Пат. США 4017510, 1977.

Надійшла до редколегії 17.02.08

О. Хаврюченко, канд. хім. наук, О. Голуб, д-р хім. наук

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КВАНТОВОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БУДОВИ КОМПЗИТІВ ПОЛІГІДРИДСИЛОКСАНА З ФУЛЕРЕНОМ C<sub>60</sub>

*Шляхом експериментального та квантовохімічного дослідження композиту фулерену C<sub>60</sub> з полігідридсилоксаном (ПГС) встановлено, що сорбція на поверхні ПГС є зворотною і не веде до утворення стійких композитів. Висновок підтверджено методами ІЧ спектроскопії та мас-спектрометрії.*

*The experimental and quantum chemical study of polyhydridesiloxane (PHS)–C<sub>60</sub> composite has shown that sorption on the PHS surface is reversible and does not lead to formation of stable composites. IR spectroscopic and mass-spectrometric data proves the statement.*

**Вступ.** Серед патогенетичних механізмів виникнення та розвитку серцево-судинних, пухлинних, запальних, імунних та інших захворювань важлива роль належить порушенням функцій мембран клітин, пов'язаних, серед іншого, зі зміною їх міцнісних характеристик, активізацією процесів пероксидації ліпідів в них та дисбалансом систем енергозабезпечення клітини в цілому. C<sub>60</sub> і його похідні в мікрокількостях здатні проявляти противірусну, нейро- та ноотропну, а також імунomodуючу активність. Зокрема, фулерен C<sub>60</sub> здатен змінювати конформацію білків [11]. Значну роль в біологічній дії відіграють його антиоксидантні властивості [7; 8]: фулерен C<sub>60</sub> здатен легко переходити в триплетний стан, що може бути використано для зменшення концентрації синглетного кисню, який є однією з причин розвитку злоякісних пухлин, в живих організмах [2]. З іншого боку, під дією електромагнітного опромінення ультрафіолетового діапазону фулерен проявляє прооксидантні властивості, генеруючи синглетний кисень, який здатен руйнувати біологічні молекули.

Як носії для фулерену у композитах найчастіше використовують полімери. Перспективним є високодисперсний неорганічний полімер – полігідридсилоксан (ПГС). ПГС є гідрофобним глобулярним мікропоруватим сорбентом, що не набухає, на основі силоксанового скелету [1; 4]. Загальна формула (HSiO<sub>3/2</sub>)<sub>n</sub>. Отримують його гідролізом триетоксисилоксану з подальшим висушуванням [4]. ПГС має високу органофільність [4]. Питома поверхня, розрахована за рівнянням BET з низькотемпературної

сорбції азоту, становить 520 м<sup>2</sup>/г [4]. За стандартних умов ПГС стійкий до гідролізу. При попередній обробці метанолом [5] або у присутності кислот, що каталізують окиснення, та нагріванні у воді до 80–90 °C відбувається гідроліз з виділенням водню. При прожарюванні на повітрі від 230 °C до 580 °C ПГС окиснюється до високодисперсного SiO<sub>2</sub> [5]. методом ЕПР показано [6], що при прожарюванні ПГС відбувається дисоціація груп ≡Si–H з подальшим "зшиванням" стінок пор. В порах при цьому частково зберігаються гідридні групи.

Мас-спектрометрія є зручним методом для виявлення та ідентифікації фулерену та його сполук, хоча інформація, отримана в такий спосіб, має якісний характер і не дає кількісних характеристик. Основною проблемою при використанні мас-спектрометрії у вивченні фулеренових сполук є спосіб їх іонізації та переведення у газову фазу, оскільки велика маса і низька розчинність фулерену та його сполук не дають змоги використовувати м'які способи іонізації. Крім того, важливу інформацію про структуру глобул ПГС можна отримати методом ІЧ спектроскопії в режимі пропускання. Будову поверхневого шару ПГС можна досліджувати ІЧ-спектроскопічно в режимі дифузного відбиття. Інтерпретацію експериментальних даних проводили за допомогою квантовохімічного моделювання будови глобули ПГС та реакцій з C<sub>60</sub> в кластерному наближенні.

**Експериментальна частина.** У роботі використовували фулерен C<sub>60</sub>, отриманий за методом Кретчера, очищений та відділений від ізомерів за стандартними