

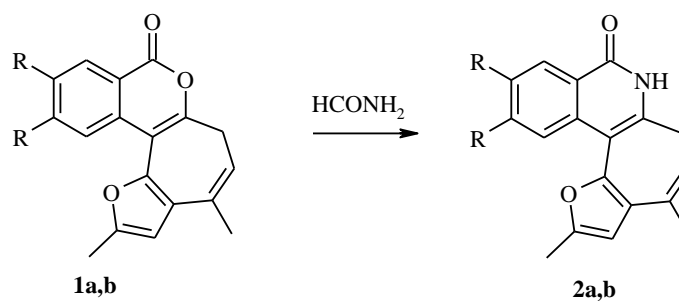
**НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ
ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКОЙ КОНДЕНСИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ – ФУРО[2',3':3,4]ЦИКЛОГЕПТА[1,2-
с]ИЗОХИНОЛИН-8(6Н)-ОНА**

Ключевые слова: изокумарин, изохинолон, формамид.

Производные изохинолона и его гидрированные аналоги широко распространены в природе и представляют собой обширный класс изохинолиновых алкалоидов [1, 2]. Кроме того, среди синтезированных соединений такого типа выявлены вещества, обладающие различными видами биологической активности [3, 4]. Именно поэтому поддерживается постоянный интерес как к синтезу новых веществ, включающих в свою структуру изохинолоновый фрагмент, так и к разработке новых подходов его формирования.

Ранее мы сообщали о синтезе новой тетрациклической изохинолоновой системы типа **1**, основанном на последовательных реакциях рециклизации и внутримолекулярной циклизации бензиламида 2-карбоксифенилбис-(5-метилфурил-2)метана [5]. В этой работе мы сообщаем о синтезе указанной гетероциклической системы из легко доступных тетрациклических производных изокумарина **2** [6].

Реакция прямого перехода от изокумаринов к изохинолонам путем замены атома кислорода на атом азота достаточно известна [7]. Тем не менее, описанные в литературе методы [8–10] не дали желаемого результата на объектах нашего исследования. Мы нашли, что кипячение в течение 45 мин изокумаринов **2a,b** в формамиде приводит с высоким выходом к соответствующим производным изохинолона **1a,b**.



Определены оптимальные соотношения реактантов – 45 мл формамида на 0.01 моль изохромона. Уменьшение количества формамида приводит к увеличению продолжительности реакции и снижению выхода продукта, так как скорость реакции лимитируется растворимостью исходного изохромона в формамиде. Увеличение количества формамида по сравнению с оптимальным не влияет существенно на выход и продолжительность реакции.

2,4-Диметилфуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изохинолин-8(6Н)-он (1a). Смесь 2.78 г (0.01 моль) соединения **2a** и 45 мл формамида кипятят с обратным холодильником 45 мин (контроль ТСХ). Полученный раствор выливают в 300 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 1,4-диоксан–этанол. Выход 2.36 г (85%). Т. разл. >310 °С (из C₂H₅ОН–1,4-диоксан). Спектр ЯМР ¹H (250 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.98 (3H, с, CH₃); 2.46 (3H, с, CH₃); 2.92 (2H, д, *J* = 4.1, CH₂); 5.36 (1H, т, *J* = 6.7, =CH); 6.45 (1H, с, H_{Fur}); 7.45–7.54 (1H, м, H_{Ar}); 7.72–7.81 (1H, м, H_{Ar}); 8.23–8.29 (1H, м, H_{Ar}); 8.34–8.40 (1H, м, H_{Ar}); 11.61 (1H, с, NH). Найдено, %: С 77.80; Н 5.52. С₁₈Н₁₅NO₂. Вычислено, %: С 77.96; Н 5.45.

2,4-Диметил-10,11-диметоксифуро[2',3':3,4]циклогепта[1,2-с]изохинолин-8(6Н)-он (1b) получают аналогично соединению **1a**. Выход 80.5%. Т. разл. >310 °С (из C₂H₅ОН–1,4-диоксан). Спектр ЯМР ¹H (250 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.98 (3H, с, CH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 2.89 (2H, д, *J* = 4.1, CH₂); 3.87 (3H, с, OCH₃); 3.91 (3H, с, OCH₃); 5.34 (1H, д, *J* = 6.7, =CH); 6.45 (1H, с, H_{Fur}); 7.64 (1H, с, H_{Ar}); 7.87 (1H, с, H_{Ar}); 11.49 (1H, с, NH). Найдено, %: С 71.17; Н 5.60. C₂₀H₁₉NO₄.

Вычислено, %: С 71.20; Н 5.68.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-03-32759) и фирмы Bayer HealthCare AG.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Shamma, J. L. Moniot, *Isoquinoline Alkaloids Research, 1972–1977*, Plenum Press, New York, London, 1978, p. 57.
2. А. А. Семенов, *Очерк химии природных соединений*, Наука, Сибирская издательская фирма РАН, Новосибирск, 2000, 664 с.
3. Т. Okomoto, Y. Torii, Y. Isogai, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1860 (1968).
4. J. H. Hutchinson, J. J. Cook, K. M. Brashear, M. J. Breslin, J. D. Glass, R. J. Gould, W. Halczenko, M. A. Holahan, R. J. Lynch, G. R. Sitko, M. T. Stranieri, G. D. Hartman, *J. Med. Chem.*, **39**, 4583 (1996).
5. В. Т. Абаев, А. А. Осипова, А. В. Бутин, *ХГС*, 849 (2001).
6. А. V. Gutnov, V. T. Abaev, A. V. Butin, A. S. Dmitriev, *J. Org. Chem.*, **66**, 8685 (2001).
7. В. А. Глушков, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 723 (2001).
8. E. P. Souza, P. S. Fernandes, *Ind. J. Chem.*, **29B**, 961 (1990).
9. S. Ferrer, D. P. Naughton, H. Parveen, M. D. Threadgill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 335 (2002).
10. T. Sakamoto, M. An-naka, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2754 (1986).

А. С. Дмитриев, В. Т. Абаев^а, А. В. Бутин

*НИИ ХГС Кубанского государственного
технологического университета.
Краснодар 350072, Россия
e-mail: alexander_butin@mail.ru*

Поступило в редакцию 14.06.2005

^а*Северо-Осетинский государственный
университет, Владикавказ 362025, Россия*

ХГС. – 2005. – № 9. – С. 1402
