

А. Г. Михайловский*, З. Г. Алиев^а,
О. В. Сурикова, Н. Г. Ефремова

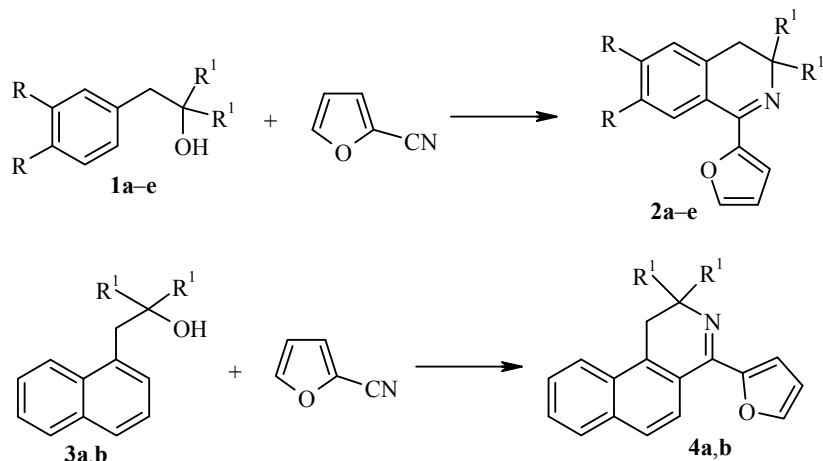
СИНТЕЗ
3,3-ДИАЛКИЛ-1-(2-ФУРИЛ)-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
И ИХ РЕАКЦИЯ С МАЛЕИНОВЫМ АНГИДРИДОМ

Реакцией циклоконденсации диалкилбензилкарбинолов с 2-цианофураном в присутствии H_2SO_4 получены 3,3-диалкил-1-(2-фурил)-3,4-дигидроизохинолины. Аналогично производные нафталина образуют 4-(2-фурил)бензо[*l*]изохинолины. В реакции диенового синтеза с малеиновым ангидридом 2,2-диметил-4-(2-фурил)-1,2-дигидробензо[*l*]изохинолин реагирует по положениям 1 и 4 изохинолинового цикла с образованием *экзо*-19,19-диметил-1-(2-фурил)-15-окса-18-азапентацикло[10.5.2.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,17}]-нонадека-2,4,6,8,10-пентаен-14,16-диона, структура которого доказана РСА.

Ключевые слова: диалкилбензилкарбинолы, 2,2-диалкил-4-(2-фурил)-1,2-дигидробензо[*l*]изохинолины, 3,3-диалкил-1-(2-фурил)-3,4-дигидроизохинолин, *экзо*-19,19-диметил-1-(2-фурил)-15-окса-18-азапентацикло[10.5.2.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,17}]нонадека-2,4,6,8,10-пентаен-14,16-дион, малеиновый ангидрид, производные нафталина, 2-цианофуран, циклоконденсация.

Соединения, содержащие в своей структуре изохинолиновый и фурановый циклы, до настоящего времени малоизвестны.

Ранее нами были изучены реакции циклоконденсации нитрилов с целью получения изохинолинов, имеющих в качестве заместителя другие гетероциклические системы, например кумарин [1, 2]. Целью данной работы является исследование возможности синтеза этим методом производных фурана.



1, 2 **a** R = H, R¹ = Me; **b** R = H, R¹+R¹ = (CH₂)₅; **c** R = OMe, R¹ = Me;
d R = OMe, R¹ = Et; **e** R = OMe, R¹+R¹ = (CH₂)₄. **3, 4 a** R¹ = Me, **b** R¹+R¹ = (CH₂)₅

Исследования показали, что карбинолы **1a–e** при взаимодействии с 2-цианофураном в двухфазной системе бензол– H_2SO_4 образуют производные 3,3-ди-

алкил-1-(2-фурил)-3,4-дигидроизохинолина **2a–e**. Аналогично производные нафталина **3a,b** образуют в этой реакции соединения ряда бензо[*l*]изохинолина **4a,b**.

Характеристики полученных производных фурана представлены в табл. 1. Соединения **2e**, **4a,b** охарактеризованы в виде кристаллических оснований, остальные вещества – в виде пикратов.

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений (табл. 2) содержат сигналы протонов фуранового цикла, среди них следует отметить дублет протона Н-4 фуранового цикла, проявляющийся в области 6.51–6.80 в спектрах оснований и в области 7.03–7.07 м. д. в спектрах пикратов. Сигналы ароматических протонов пикриновой кислоты проявляются в области 8.47–8.60 м. д. Все остальные сигналы соответствуют протонам заместителей, имеющихся в структуре молекулы.

Соединения **2a–e**, **4a,b** содержат два диеновых фрагмента – фуран и 1-азадиен, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных реагентов в диеновом синтезе с целью построения новых полициклических систем. Мы изучили реакцию полученных соединений с малеиновым ангидридом. При этом удалось выделить соединение **5** – продукт присоединения малеинового ангидрида к соединению **4a**.

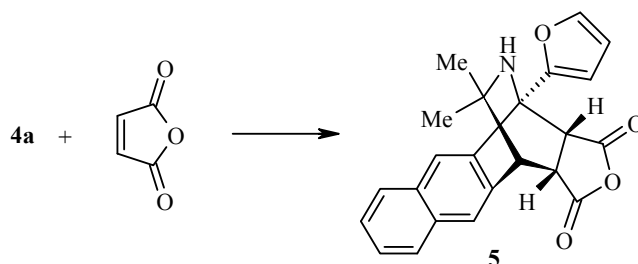


Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	<u>55.43</u>	<u>3.92</u>	<u>12.45</u>	180–181	67
		55.51	3.99	12.33		
2b	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	<u>58.23</u>	<u>4.54</u>	<u>11.28</u>	167–168	62
		58.30	4.48	11.33		
2c	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	<u>53.61</u>	<u>4.25</u>	<u>11.05</u>	153–154	71
		53.70	4.31	10.89		
2d	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$	<u>55.30</u>	<u>4.72</u>	<u>10.44</u>	159–161	66
		55.35	4.83	10.33		
2e	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	<u>73.23</u>	<u>6.71</u>	<u>4.53</u>	103–105	72
		73.29	6.80	4.50		
4a	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}$	<u>82.81</u>	<u>6.12</u>	<u>5.17</u>	108–109	75
		82.88	6.22	5.09		
4b	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}$	<u>83.72</u>	<u>6.65</u>	<u>4.53</u>	95–97	64
		83.78	6.71	4.44		
5	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4$	<u>73.92</u>	<u>5.02</u>	<u>3.94</u>	236–238	42
		73.98	5.13	3.75		

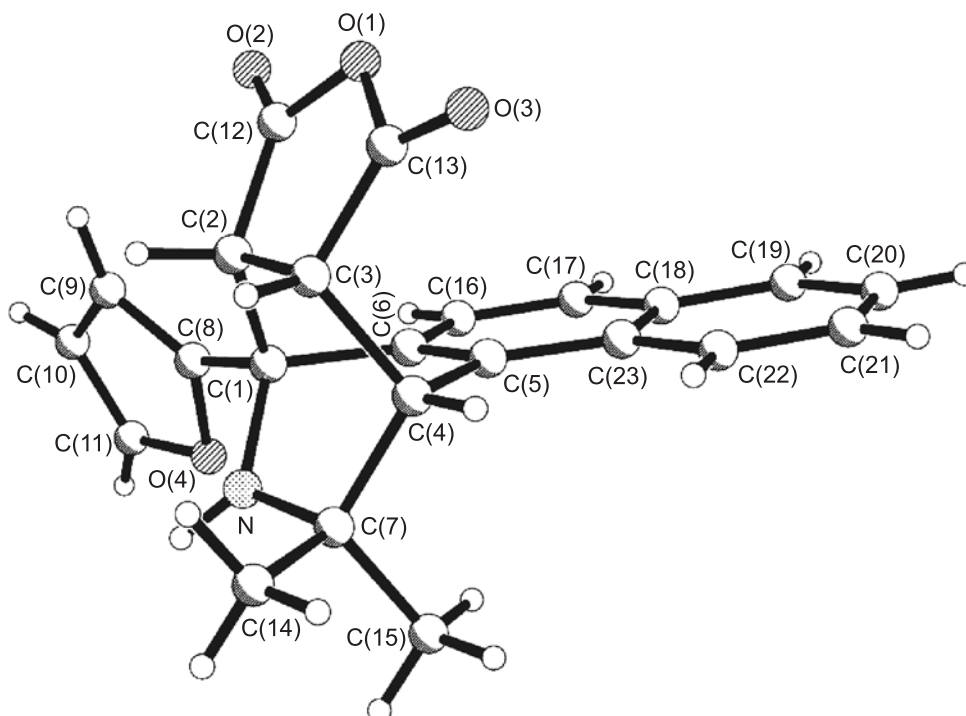
Спектры ЯМР ^1H соединений 2a–e, 4a,b

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	R^1	4(1)- CH_2 (2H, c)	2 CH_3O (3H, c)	Ароматические протоны	NH^+ , c
2a	1.43 (6H, c, 2 CH_3)	3.19	–	7.07 (1H, д, $^3J = 1.8$, H Fur); 7.56–8.09 (6H, м, H-5,6,7,8, 2H Fur); 8.47 (1H, c, H Picr); 8.57 (1H, c, H Picr)	12.34
2b	1.40–1.93 (10H, м, 5 CH_2)	3.15	–	7.03 (1H, д, $^3J = 1.8$, H Fur); 7.57–8.07 (6H, м, H-5,6,7,8, 2H Fur); 8.60 (2H, c, H Picr)	12.05
2c	1.70 (6H, c, 2 CH_3)	3.12	3.85; 3.96	7.04 (1H, д, $^3J = 1.8$, H Fur); 7.22–8.43 (4H, м, H-5,8, 2H Fur); 8.57 (2H, c, H Picr)	11.69
2d	0.90 (6H, т, $^2J = 8.0$, 2 CH_3CH_2); 1.76 (4H, к, $^2J = 8.0$, 2 CH_3CH_2)	3.12	3.86; 3.96	7.05 (1H, д, $^3J = 1.8$, H Fur); 7.23–8.45 (4H, м, H-5,8, 2H Fur); 8.58 (2H, c, H Picr)	11.76
2e	1.63–1.87 (8H, м, 4 CH_2)	2.70	3.86; 3.96	6.80 (1H, д, $^3J = 2.0$, H Fur); 6.33–7.57 (4H, м, H-5,8, 2H Fur)	–
4a	1.34 (6H, c, 2 CH_3)	3.14	–	6.51 (1H, д, $^3J = 1.5$, H Fur); 6.82 (1H, д, $^3J = 3.0$, H Fur); 7.55–8.15 (7H, м, H-5,6,7,8,9,10, H Fur)	–
4b	1.48–1.80 (10H, м, 5 CH_2)	3.20	–	6.52 (1H, д, $^3J = 1.8$, H Fur); 6.82 (1H, д, $^3J = 3.0$, H Fur); 7.55–8.17 (7H, м, H-5,6,7,8,9,10, H Fur)	–

Анализ спектров показал невозможность определения структуры соединения **5** с помощью обычных спектральных методов. Поэтому структура этого соединения была подтверждена данными РСА (рисунок).

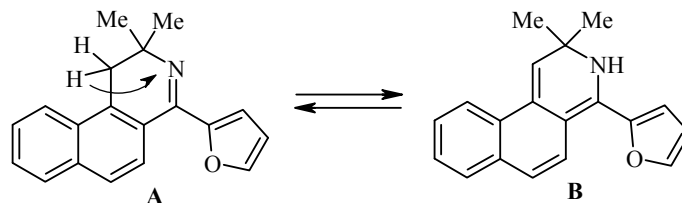
Значения длин связей и валентных углов в молекуле соединения **5** хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями. Основная часть фрагмента бензо[*f*]изохинолина имеет планарную структуру, азотсодержащий фрагмент бициклической системы и пятичленный остаток ангидрида находятся противоположно друг другу. Оба аксиальных атома водорода при C(2) и C(3) занимают *экзо*-положение, что показывает стереоспецифичность реакции. Фурановый цикл располагается перпендикулярно изохинолиновому фрагменту. В кристалле отсутствуют водородные связи и укороченные межмолекулярные контакты.

Структура соединения **5** подтверждена также спектральными данными. ИК спектр этого соединения содержит характерные полосы поглощения групп C=O и NH при 1700 и 3150 см⁻¹ соответственно. Спектр ЯМР ¹H содержит сигналы нафталинового и фуранового фрагментов, а также двух метильных групп, которые в соединении **5**, в отличие от исходного соединения **4a**, не эквивалентны и проявляются в виде двух синглетов при 0.59 и 1.40 м. д. Протоны фрагмента малеинового ангидрида (2,3-CH) проявляются в виде двухпротонного мультиплета при 4.04–4.24 м. д., протон 4-CH проявляется в виде однопротонного дублета при 4.20 м. д. В масс-спектре присутствует пик молекулярного иона (*m/z* 373) и пики фрагментарных ионов (*m/z* 275 и 260), обусловленные элиминированием малеинового ангидрида, т. е. термической ретрореакцией циклоприсоединения, с последующим отщеплением метильной группы.



Структура молекулы соединения **5** по данным РСА

Анализ структуры соединения **5** показывает, что при использовании малеинового ангидрида в качестве диенофила имеющиеся в структуре диены – фуран и азадиеновая группа – не затрагиваются, а происходит 1,4-присоединение во фрагменте 3,4-дигидроизохинолина. Одно из возможных объяснений такого протекания реакции – реализация энергетически выгодной сопряжённой структуры **B**, которая содержит активный диенаминовый фрагмент.



Таким образом, исследования циклоконденсации диалкилбензилкарбинолов с потенциально ацидофобным 2-цианофураном показали, что циклизация возможна, несмотря на наличие в реакционной среде концентрированной серной кислоты. В данном случае ацидофобные свойства фурана не проявляются, очевидно, вследствие того, что образующийся в кислой среде катион соли изохинолиния является по отношению к фурановому циклу акцептором. Направление реакции циклоприсоединения можно объяснить тем, что из трёх возможных диеновых фрагментов (азадиен, фуран и упомянутый диенаминовый фрагмент) последний является наиболее активным, так как на нём сосредоточена наибольшая электронная плотность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker DRX-300 (300 МГц) для оснований соединений **2e**, **4a,b** в CDCl_3 , для остальных соединений – в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектр записан на приборе Finigan MAT INCOS 50 (ЭУ, 70 эВ). Контроль чистоты оснований полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–EtOH– CHCl_3 , 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома. 2-Цианофуран получен по методике [3].

1-(2-Фурил)-6,7-(R¹)₂-3,3-(R²)₂-3,4-дигидроизохинолины 2a–e и **4-(2-фурил)-2,2-(R²)₂-1,2-дигидробензо[f]изохинолины 4a,b** (общая методика). К смеси 1.12 г (12 ммоль) 2-цианофурана и 10 ммоль соответствующего карбинола **1a–e** или **3a,b** в 30 мл бензола прибавляют последовательно 2 мл ледяной AcOH и 4 мл конц. H_2SO_4 . В случае соединений **2a,b** AcOH не добавляют. Смесь интенсивно перемешивают в течение 15 мин при 60–70 °С, охлаждают до 20 °С, разбавляют 150 мл ледяной воды, отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют 25% раствором аммиака до щелочной реакции. Образующееся при этом основание выпадает в кристаллическом виде или в виде масла. В случае кристаллических оснований (соединения **2e**, **4a,b**) выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из петroleйного эфира (фракция 70–100 °С). Основания, выпавшие в виде масла (остальные соединения), экстрагируют эфиром, эфирный экстракт сушат над NaOH , отгоняют эфир, остаток растворяют в минимальном количестве изопропилового спирта и прибавляют раствор 2.29 г (10 ммоль) пикриновой кислоты в 150 мл 2-PrOH. Выпадает жёлтый кристаллический осадок, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

экзо-19,19-Диметил-1-(2-фурил)-15-окса-18-азапентацикло[10.5.2.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,17}]-нонадека-2,4,6,8,10-пентаен-14,16-дион (5). Раствор 2.75 г (10 ммоль) основания соединения **4a** в 30 мл PhMe кипятят в течение 30 мин с 0.98 г (10 ммоль) малеинового ангидрида. Растворитель удаляют в вакууме. Кристаллический остаток отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 2-PrOH. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700 (C=O), 3150 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.59 (3H, с, CH₃); 1.40 (3H, с, CH₃); 2.09 (1H, с, NH); 4.04–4.24 (2H, м, H-2,3); 4.20 (1H, д, ²*J* = 2, H-4); 6.60–7.05 (3H, м, H Fur); 7.43–8.12 (6H, м, H Ar). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 373 [M]⁺ (8), 275 (32), 260 (100).

Рентгеноструктурное исследование соединения 5. Кристаллы соединения **5** (C₂₃H₁₉NO₄) имеют тетрагональную сингонию: *a* 24.303(3), *b* 24.303(3), *c* 12.572(3) Å; α 90, β 90, γ 90°; *V* 7425(2) Å³; *M* 373.39; *d*_{выч} 1.336 г/см³; μ 0.092 мм⁻¹; *Z* 16; пространственная группа *I*4₁/*a*. Набор экспериментальных отражений получен в автоматическом 4-кружном дифрактометре КМ-4 (Kuma Difraction) с χ -4 геометрией методом $\omega/2\theta$ -сканирования на монохроматизированном MoK α -излучении ($2\theta \leq 50\%$). Всего измерено 4095 независимых отражений (*R*_{int} 0.0796). Поправки на поглощение не вводили. Структура определена прямым методом по программе SIR 92 [4] с последующей серией расчётов карт электронной плотности. Атомы водорода метильных и ароматических групп заданы геометрически, а остальные выявлены из разностного синтеза электронной плотности. Для неводородных атомов полноматричное анизотропное уточнение МНК по программе SHELXL-97 [5] завершено при *R*₁ 0.0730, *wR*₂ 0.1205 по 3233 отражениям с *I* $\geq 2\sigma$ (*I*) и *R*₁ 0.2344, *wR*₂ 0.1706 по всем 4095 отражениям *GOOF* 0.894. Полная информация по структуре соединения **5** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 908576).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Изохинолины: химия и биологическая активность*, под ред. В. Г. Карцева, МБФНП, Москва, 2008, т. 7, с. 237.
2. А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *XTC*, 1198 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1036 (2004).]
3. *Практикум по органической химии*, под ред. Н. С. Зефирова, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, 2010, с. 333.
4. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Gualardi, *J. Appl. Crystallogr.*, **26**, 343 (1993).
5. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97: Programs for Crystal Structure Analysis*, University of Göttingen, Göttingen, 1998.

Пермская государственная фармацевтическая академия,
ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия
e-mail: neorghim@pfa.ru

Поступило 5.05.2011

^a Институт проблем химической физики РАН,
пр. Академика Семенова, 1, Черноголовка 142432, Россия
e-mail: aliev@icp.ac.ru