

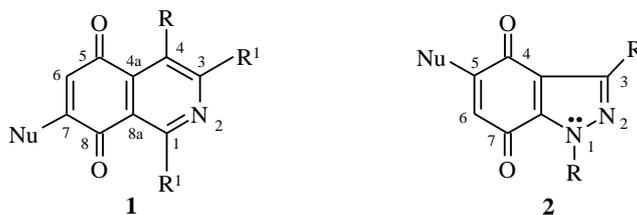
Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

СИНТЕЗ ФУРО[3,2-*h*]ИЗОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКУ

Взаимодействие производного изохинолин-5,8-хинона с различными енаминокарбонильными соединениями протекает региоселективно с образованием замещенных фуоро[3,2-*h*]хинолинов.

Ключевые слова: енамин, изохинолиндион, пирролоизохинолин, фуороизохинолин.

Синтез производных 5-оксииндола и 5-оксибензофурана, основанный на конденсации хинонов с различными енаминами (реакция Неницеску), изучен достаточно подробно [1, 2]. Значительный синтетический потенциал этой реакции продемонстрирован на большом количестве примеров с широким варьированием структур исходных хинонов и енаминов. Однако гетероциклические хиноны в этой реакции практически не использовались. Впервые такая реакция осуществлена нами на примере взаимодействия индазолхинонов с различными енаминами. При этом разработаны синтезы новых фуоро- и пирроло[2,3-*e*]индазолов [3]. В то же время применение гетероциклических хинонов в реакции Неницеску открывает значительные перспективы для синтеза новых конденсированных гетероциклов, представляющих несомненный интерес для биологического изучения. В этой связи в настоящей работе исследовано взаимодействие различных енаминокарбонильных соединений с 1,3-диметил-4-этоксикарбонилизохинолиндион-5,8 (**1**) [4]. Принципиальное отличие хинона **1** от индазолхинонов **2** заключается в ином распределении электронной плотности в хиноновой части молекул.



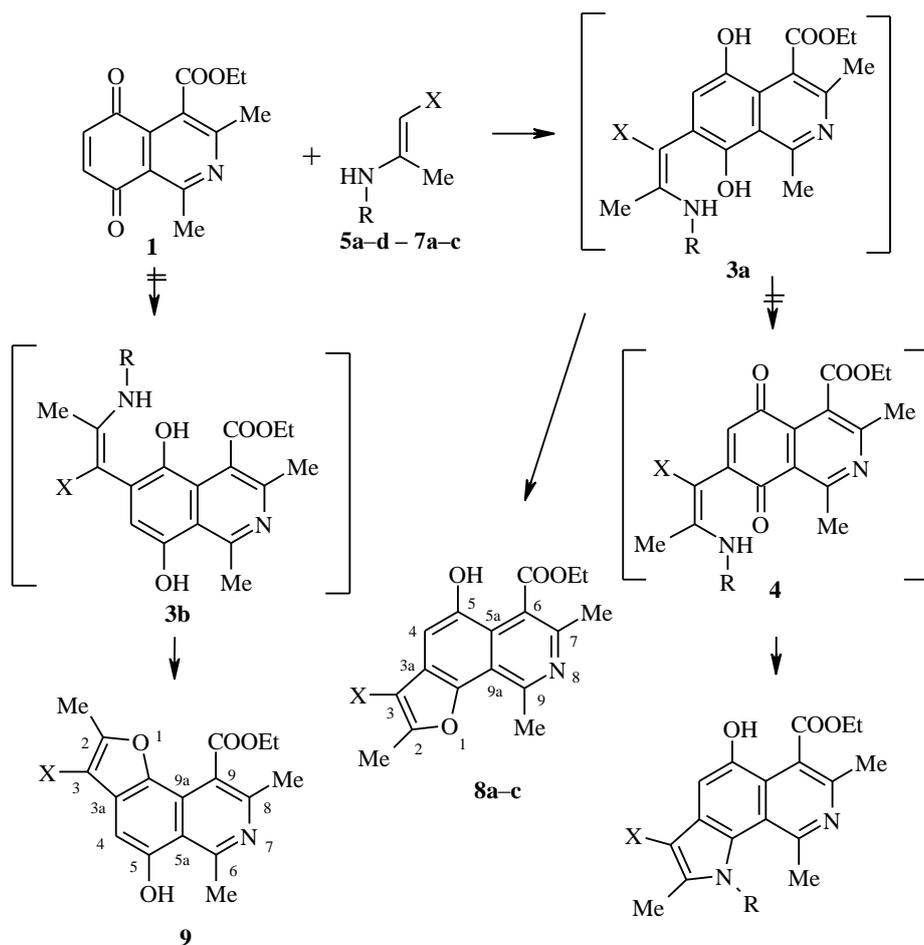
1 R = COOEt, R¹ = Me; **2** R = Ar

Если для соединений типа **2** за счет вовлечения в сопряжение пары электронов циклического 1-N-атома снижается электроноакцепторное влияние хинонного карбонила в положении 4 и тем самым атака нуклеофильного агента (в данном случае енамина) направляется в положение 5, то для хинона **1** должна наблюдаться обратная картина. Общепринята и вполне обоснована точка зрения – в пиридине электронная плотность

относительно велика в положении 3 и существенно меньше в положениях 2 и 4 [5]. В ту же сторону действует электроноакцепторная этоксикарбонильная группа в положении 4, которая в большей степени "вытягивает" электроны из *o*-положения (C_{4a}), чем из *m*-положения (C_{8a}). Следовательно, карбонильная группа хинона в положении 8 в большей степени "насыщена" электронами, чем карбонил в положении 4, является более слабым электроноакцептором и следует ожидать преимущественной атаки нуклеофила (в данном случае енамина) по положению 7, нежели по положению 6. Таким образом, в ходе реакции Неницеску, протекающей через стадию образования так называемых гидрохинон-аддуктов **3**, более вероятным является первоначальное образование аддукта типа **3a**, чем **3b**. Наиболее реальными являются две трансформации аддукта **3a** – нуклеофильная атака фенольной оксигруппы по α -положению енаминового фрагмента с образованием производных бензофурана или окисление до хинон-аддукта **4** с последующей серией превращений, приводящих, в конечном итоге, к синтезу индолов. Как указано выше, оба этих направления реализуются в случае индазолов [3]. Однако для изохинолиновых производных типа **3a** окисление представляется менее вероятным, так как наличие электроноакцепторной этоксикарбонильной группы в изохинолине приводит к значительной "электроннедостаточности" полученных гидрохинон-аддуктов (**3a**) и, следовательно, существенному снижению скорости окисления. Отсюда вероятность фурановой циклизации по сравнению с пиррольной значительно возрастает. Полученные экспериментальные данные подтверждают высказанные выше соображения. На первом этапе в реакцию с хиноном **1** были введены енаминоэфиры **5a–d**. Установлено, что вне зависимости от заместителя при "енаминовом" атоме азота в результате реакций образуется одно и то же соединение, что согласуется с "фурановой" циклизацией с отщеплением аминного фрагмента.

Аналогичная картина наблюдается и при использовании енаминокетонов **6a–d**, **7a–c**. В каждом из этих случаев образуется одно и то же соединение для **6a–d** – производное фурана с бензоильным, а для **7a–c** – с ацетильным заместителем в положении 3 фуранового кольца. Следует при этом отметить, что для каждого случая образуется только одно фуризохинолиновое соединение, т. е. реакция Неницеску протекает региоселективно. При этом даже тщательное изучение продуктов, содержащихся в маточных растворах (ЯМР, масс-спектры, ТСХ), показало отсутствие как изомерных фуризохинолинов, так и пирролизохинолинов.

Спектры ЯМР ¹H полученных трициклических производных (см. экспериментальную часть) полностью согласуются со структурами **8a–c**, хотя достоверно отличить их от изомерных производных **9** не представляется возможным. Однозначное доказательство образования трициклов структуры **8** получено при анализе спектра ЯМР ¹³C соединения **8a** (полное описание спектра приведено в экспериментальной части) без подавления КССВ с протонами и спектров с декаплированием C–H взаимодействия протонов метильных групп в положениях 2, 7 и 9 с близлежащими атомами углерода. Из рассмотрения альтернативных структур **8** и **9** видно, что они должны отличаться мультиплетностью сигналов атомов



5 a R = Me, **b** R = *p*-MeC₆H₄, **c** R = *p*-MeOC₆H₄, **d** R = CH₂Ph; **6 a-d** X = COPh,
a R = *p*-MeC₆H₄, **b** R = Ph, **c** R = *p*-MeOC₆H₄, **d** R = CH₂Ph; **7 a-c** X = COMe,
a R = *p*-MeC₆H₄, **b** R = *p*-MeOC₆H₄, **c** R = CH₂Ph; **8 a** X = COOEt, **b** X = COPh, **c** X = COMe

углерода, находящихся в более сильном поле ароматической области спектра (108.6–125.9 м. д.). Расщепление этих сигналов согласуется только со структурой **8**: 108.6 (м, C₍₃₎); 113.1 (к, ³J_{C_{9a},9-CH₃} = 2.8 Гц, C_(9a)); 122.4 (д, ³J_{C_{5a},4-H} = 6 Гц, C_(5a)); 123.9 (к, ³J_{C₆,7-CH₃} = 3 Гц, C₍₆₎); 125.9 м. д. (с, C_(3a)). Действительно, в спектре наблюдается один синглет C_(3a) и два квартета C₍₆₎ и C_(9a), тогда как для структуры **9** в этой области должны присутствовать два синглета C_(3a) и C_(9a) и один квартет C₍₉₎. В пользу предложенной структуры **8a** свидетельствуют и следующие данные: при подавлении метильных групп в положениях 2 (2.69), 7 (2.57) и 9 (3.09 м. д.) помимо превращения квартетов, принадлежащих атомам C₍₂₎ (164.6), C₍₇₎ (139.5), C₍₉₎ (154.7 м. д.), в синглеты в спектре наблюдаются соответственно следующие изменения: мультиплетный сигнал C₍₃₎ (108.6) превращается в дублет (³J_{C₃,4H} = 6 Гц), квартет сигнала C₍₆₎ (123.9) – в синглет и квартет сигнала C_(9a) (113.1 м. д.) – в синглет. Все это указывает на то, что реакция Неницеску хинона **1** с енаминами протекает региоселективно

с образованием производных фууро[3,2-*h*]изохинолина **8**. В пользу этого свидетельствуют также данные масс-спектров, в которых для всех фууроизохинолинов **8a–c** наиболее интенсивные сигналы отвечают ионам [M⁺–46], что соответствует отщеплению спирта и указывает на пространственную близость групп OH и COOEt, что характерно только для структуры **8**.

В заключение отметим еще два обстоятельства: реакция хинона **1** с третичным енамином – β-диметиламинокротоновым эфиром – в обычных для реакции Неницеску условиях вообще не протекает – по ТСХ исходные продукты остаются неизменными. Возможно, это вызвано пространственными затруднениями, возникающими вследствие наличия двух заместителей при енаминоме атоме азота. И другое – ранее был подробно изучен вопрос о влиянии характера используемого в реакции Неницеску растворителя на тип циклизации – бензофурановый или индольный [6]. Было установлено, что при использовании нитрометана превалирует индольное направление циклизации. В данном случае, однако, замена уксусной кислоты на нитрометан не привела к сдвигу процесса в "индольную" сторону и даже следов пирроло[3,2-*h*]изохинолинов обнаружить не удалось (ЯМР, масс-спектры).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе UNITY plus 400 МГц (Varian), с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт ТМС, в ДМСО-d₆. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре SSQ-710 Finnigan при прямом вводе образца в ионный источник. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете.

Исходные енаминокарбонильные соединения были описаны ранее и получены по известным методикам взаимодействием соответствующих карбонильных соединений с жирными и ароматическими аминами [7].

2,7,9-Триметил-3,6-диэтоксикарбонил-5-оксифуро[3,2-*h*]изохинолин (8a). К суспензии 0.26 г (1 ммоль) 1,3-диметил-4-этоксикарбонилизохинолиндиона-5,8 (**1**) в 5 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании при 20 °С добавляют 0.14 г (1 ммоль) N-метиламинокротонового эфира. Смесь перемешивают и нагревают при 65–70 °С в течение 5–10 мин до полного растворения осадка и оставляют на ночь. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре 50% CH₃COOH, спиртом и сушат. Получают 0.13 г (35.1%) соединения **8a**. Т. пл. 237–239 °С (из смеси метанол–диоксан, 2 : 1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц: 1.33 (3H, т, 3-COOCH₂CH₃); 1.40 (3H, т, J = 7.2, 6-COOCH₂CH₃); 2.49 (3H, с, 7-CH₃); 2.83 (3H, с, 2-CH₃); 3.11 (3H, с, 9-CH₃); 4.39 (4H, м, 3-COOCH₂CH₃, 6-COOCH₂CH₃); 7.63 (1H, с, 4-H); 10.63 (1H, уш. с, 5-OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆+CF₃COOD), δ, м. д.: 1.34, 1.37 (6H, т, 3- и 6-COOCH₂CH₃); 2.57 (3H, с, 7-CH₃); 2.69 (3H, с, 2-CH₃); 3.09 (3H, с, 9-CH₃); 4.22, 4.41 (4H, к, 3- и 6-COOCH₂CH₃); 7.57 (1H, с, 4-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: (ДМСО-d₆+CF₃COOD): 13.9, 14.0, 14.1, 17.4, 21.7, (2-, 7-, 9-CH₃, 6-COOCH₂CH₃, 3-COOCH₂CH₃); 60.1, 62.1 (6-COOCH₂CH₃, 3-COOCH₂CH₃); 108.6 C₍₃₎; 110.0 C₍₄₎; 113.1 C_(9a); 122.4 C_(5a); 123.9 C₍₆₎; 125.9 C_(3a); 139.5 C₍₇₎; 141.9 C_(9b); 148.7 C₍₅₎; 154.7 C₍₉₎; 162.7, 166.5 (6-COOCH₂CH₃, 3-COOCH₂CH₃); 164.6 C₍₂₎. Найдено, %: C 64.79; H 5.73; N 3.73. C₂₀H₂₁NO₆. Вычислено, %: C 64.68; H 5.70; N 3.77.

2,7,9-Триметил-3-бензил-5-окси-6-этоксикарбонилфуоро[3,2-*h*]изохинолин (8b) получают аналогично **8a** из хинона **1** и 2-*n*-анизидино-3-бензилпропена-2 с выходом 52.5%. Т. пл. 268–269 °С (из смеси диоксан–метанол, 2 : 1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц: 1.33 (3H, т, J = 7.2, COOCH₂CH₃); 2.50 (3H, с, 7-CH₃); 2.51 (3H, с, 2-CH₃); 3.12 (3H, с, 9-CH₃); 4.40 (2H, к, COOCH₂CH₃); 7.18 (1H, с, 4-H); 7.59–7.80 (5H, м, аром. протоны); 10.5 (1H, уш. с, 5-OH). Найдено, %: C 70.88; H 5.26; N 3.51. C₂₄H₂₁NO₅. Вычислено, %: C 71.45; H 5.25; N 3.47.

2,7,9-Триметил-3-ацетил-5-окси-6-этоксикарбонилфуоро[3,2-*h*]изохинолин (8с). Реакцию проводят в условиях, описанных для синтеза соединения **8а**, из хинона **1** и енаминов **7а-с**. Технический продукт выделяют через 7 сут стояния реакционной смеси при комнатной температуре. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют минимальное количество изопропанола, кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре петролейным эфиром и сушат. Получают **8с** с выходом ~30%. Т. пл. 253–254 °С (из смеси метанол–диоксан, 2 : 1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц: 1.32 (3H, т, *J* = 7.2, COOCH₂CH₃); 2.50 (3H, с, 7-CH₃); 2.60 (3H, с, COCH₃); 2.89 (3H, с, 2-CH₃); 3.09 (3H, с, 9-CH₃); 4.32 (2H, к, COOCH₂CH₃); 7.76 (1H, с, 4-H); 10.6 (1H, уш. с, 5-OH). Найдено, %: С 66.71; Н 5.65; N 4.32. C₁₉H₁₉NO₅. Вычислено, %: С 66.85; Н 5.61; N 4.10.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 99-03-32073).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. R. Allen, *Organic Reactions*, Wiley Intersci., New York, 1973, Vol. 20, 337.
2. В. Г. Граник, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 6, 37 (1993).
3. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина, В. Г. Граник, *ХГС*, 1482 (2000).
4. G. R. Allen, M. Weiss, *J. Org. Chem.*, **33**, 198 (1968).
5. А. Р. Катрицкий, *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, Химия, Москва, 1966, 147.
6. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, Е. Ф. Кулешова, Ю. Н. Шейнкер, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 2, 60 (1993).
7. Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, **11**, Teil 1, 108.

Государственный научный
Центр РФ "НИОПИК",
Москва, 103787, Россия
e-mail: makar-cl@orinet.ru

Поступило в редакцию 06.12.99