

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

СИНТЕЗ 2-спиро-(1,2-ДИГИДРОПЕРИМИДИЛ-2)-5,5-ДИАЛКИЛ-2,3,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО[2,1-а]ИЗОХИНОЛИН-3-ОНОВ

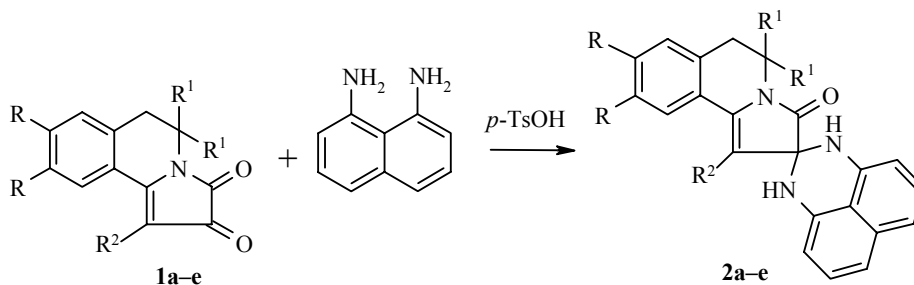
2,3-Диоксопирроло[2,1-а]изохинолины реагируют с 1,8-нафтилендиамином в 2-пропанол в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с образованием 2-спиро-(1,2-дигидро-2-перимидил)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-3-онов, структура которых подтверждена данными РСА.

Ключевые слова: 5,5-диалкил-2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолины, 1,8-нафтилендиамин, 2-спиро-(1,2-дигидро-2-перимидил)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-3-оны, кислотный катализ, РСА.

Ранее были исследованы реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с *o*-фенилендиамином. Показано, что в зависимости от условий реакции ее продукты могут иметь различное строение [1–3]. Реакции названных веществ с другими ароматическими диаминами до настоящего времени не изучены. Целью данной работы является исследование реакции производных 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолина с 1,8-нафтилендиамином.

Исследования показали, что при кипячении диоксопирролинов общей формулы **1a–e** с 1,8-нафтилендиамином в условиях кислотного катализа *n*-толуолсульфокислотой образуются спиропроизводные **2a–e**. Контроль за ходом реакции легко осуществляется по изменению окраски раствора исходного вещества, окрашенного в темно-красный цвет. В процессе образования нового соединения (контроль ТСХ) цвет раствора меняется на желтый. В условиях кипячения в ледяной уксусной кислоте возвращается непрореагировавшее исходное вещество.

Полученные спирособъединения представляют собой желтые кристаллические вещества (табл. 1).



1,2 a R = R² = H, R¹ = Me; **b** R = R² = H, R¹+R¹ = (CH₂)₄; **c** R = MeO, R¹ = Me, R² = H; **d** R = H, R¹ = Me, R² = C(O)N(CH₂)₅; **e** R = H, R¹ = Me, R² = C(O)N(CH₂)₂O

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	74.8	6.4	8.8	170 – 171	51
		74.9	6.3	8.7		
2b	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	75.2	6.5	8.4	143 – 145	55
		75.4	6.6	8.4		
2c	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₂	69.8	6.7	8.5	154 – 156	45
		70.0	6.8	8.6		
2d	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	65.6	5.1	11.6	179 – 181	60
		65.7	5.2	11.5		
2e	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	65.5	5.1	11.6	155 – 157	56
		65.7	5.2	11.5		

В спектрах ЯМР ¹H (табл. 2) лактамов **2a–e**, в отличие от спектров исходных соединений, присутствуют синглеты групп NH (6.34–6.47 м. д.) и мультиплеты дополнительных 8 ароматических протонов 1,2-дигидроперимидинового фрагмента.

Для ИК спектров лактамов **2a–e** характерно присутствие полос валентных колебаний лактамного карбонила (1730–1745) и групп NH (3170–3210 см⁻¹). Амидный карбонил (соединения **2d,e**) поглощает в области 1640–1650 см⁻¹.

В масс-спектре амида **2a** присутствует пик молекулярного иона 367 (42%), более интенсивные пики соответствуют отрыву группы CO (*m/z* 339, *I*_{отн.} 90 %) с дальнейшей потерей метильной группы (*m/z* 324, *I*_{отн.} 95%). Аналогичен спектр метоксипроизводного **2c**, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 427 [M⁺] (5), 399 [M–CO]⁺ (15), 384 [399–Me]⁺ (35).

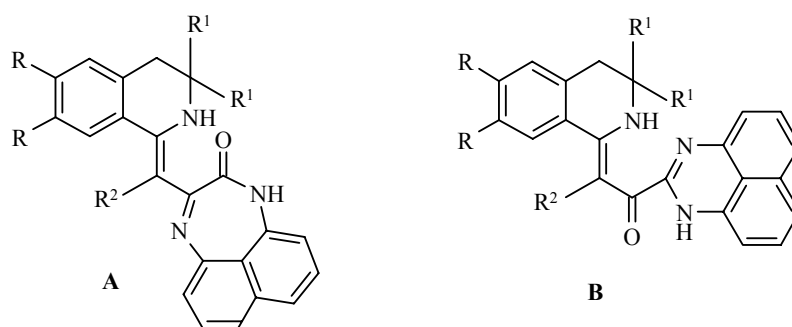
Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.					
	5-CR ¹ R ¹	6-CH ₂ , с	1-NC=, с	Ароматические протоны, м	2NH, 2 с	Другие протоны
2a	1.39 (6H, с, 2CH ₃)	2.84	5.86	6.81–7.75 (10H)	6.34, 6.41	–
2b	1.15–1.76 (8H, м, (CH ₂) ₄)	2.88	5.78	6.46–7.16 (10H)	6.46, 6.48	–
2c	1.40 (6H, с, 2CH ₃)	2.75	5.82	6.83–7.62 (8H)	6.34, 6.40	3.75 (3H, с, CH ₃ O), 3.78 (3H, с, CH ₃ O)
2d	1.35 (6H, с, 2CH ₃)	2.78	–	7.10–8.13 (8H)	6.39, 6.45	1.03–1.39 (6H, м, C(CH ₂) ₃ C; 3.27–3.36 (4H, м, 2CH ₂ –N)
2e	1.42 (6H, с, 2CH ₃)	2.80	–	7.10–8.50 (8H)	6.40, 6.47	2.90–3.70 (8H, м, N(CH ₂) ₂ O)

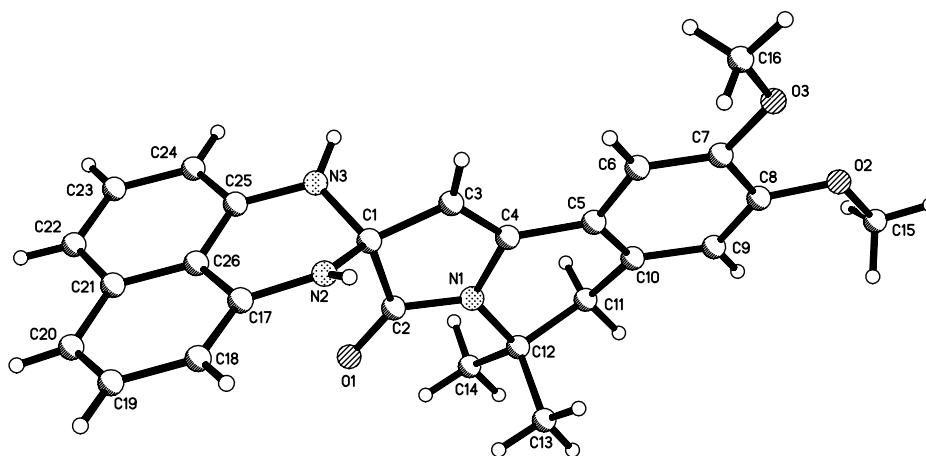
Следует однако сказать, что представленные данные ЯМР ¹H, ИК и

масс-спектров не противоречат еще двум возможным структурам – формулам дибензазепинона **A** и производного перимидина **B**:



Таким образом, установить структуру в данном случае возможно лишь с помощью РСА. Подходящие монокристаллы были получены для соединения **2c**.

Молекула соединения **2c** кристаллизуется в эквимолярном отношении с молекулой ацетонитрила. Общий вид молекулы представлен на рисунке. Все длины связей и валентные углы (табл. 3, 4) хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями. Пиразиновый цикл имеет конформацию *ванна* – перегиб по линии N(2)...N(3) составляет 39.6 °С, а отклонение атома С(1) от плоскости остальных пяти атомов цикла равно 0.55Å. Сильно искажено пиперидиновое кольцо изохинолинового цикла. Отклонения атомов N(1) и С(12) от плоскости четырех атомов составляют 0.38 и 0.75 Å, соответственно, в одну и ту же сторону. Метоксигруппы находятся в плоскости бензольного кольца. В кристалле отсутствуют водородные связи и укороченные межмолекулярные контакты.



Структура молекулы соединения **2c** по данным РСА

Основные валентные углы (φ) в молекуле соединения 2с

Угол	φ , град	Угол	φ , град
C(8)–O(2)–C(15)	117.7(3)	C(8)–C(9)–C(10)	120.7(4)
C(7)–O(3)–C(16)	116.7(3)	C(5)–C(10)–C(9)	119.4(4)
C(2)–N(1)–C(4)	109.4(3)	C(5)–C(10)–C(11)	119.5(4)
C(2)–N(1)–C(12)	127.0(3)	C(9)–C(10)–C(11)	120.8(4)
C(4)–N(1)–C(12)	123.1(3)	C(10)–C(11)–C(12)	112.7(4)
C(17)–N(2)–C(1)	119.2(3)	C(13)–C(12)–N(1)	109.1(4)
C(25)–N(3)–C(1)	119.0(3)	C(13)–C(12)–C(11)	112.0(4)
N(2)–C(1)–N(3)	107.6(3)	N(1)–C(12)–C(11)	108.8(3)
N(2)–C(1)–C(3)	114.4(3)	C(13)–C(12)–C(14)	109.8(5)
N(3)–C(1)–C(3)	111.1(3)	N(1)–C(12)–C(14)	110.7(4)
N(2)–C(1)–C(2)	112.5(3)	C(11)–C(12)–C(14)	106.5(4)
N(3)–C(1)–C(2)	109.8(3)	C(18)–C(17)–N(2)	122.7(4)
C(3)–C(1)–C(2)	101.3(3)	C(18)–C(17)–C(26)	119.6(4)
O(1)–C(2)–N(1)	126.6(3)	N(2)–C(17)–C(26)	117.6(3)
O(1)–C(2)–C(1)	125.7(3)	C(17)–C(18)–C(19)	119.1(4)
N(1)–C(2)–C(1)	107.7(3)	C(20)–C(19)–C(18)	122.2(4)
C(4)–C(3)–C(1)	110.8(3)	C(19)–C(20)–C(21)	122.2(4)
C(3)–C(4)–N(1)	110.4(3)	C(26)–C(21)–C(20)	118.9(4)
C(3)–C(4)–C(5)	131.2(3)	C(26)–C(21)–C(22)	118.3(4)
N(1)–C(4)–C(5)	118.4(3)	C(20)–C(21)–C(22)	122.8(4)
C(10)–C(5)–C(6)	119.5(3)	C(23)–C(22)–C(21)	120.4(4)
C(10)–C(5)–C(4)	119.5(3)	C(22)–C(23)–C(24)	121.4(4)
C(6)–C(5)–C(4)	120.9(3)	C(25)–C(24)–C(23)	119.9(4)
C(7)–C(6)–C(5)	120.8(3)	C(24)–C(25)–N(3)	122.0(4)
O(3)–C(7)–C(6)	125.9(3)	C(24)–C(25)–C(26)	119.8(4)
O(3)–C(7)–C(8)	114.3(3)	N(3)–C(25)–C(26)	118.1(3)
C(6)–C(7)–C(8)	119.8(3)	C(21)–C(26)–C(25)	120.2(4)
O(2)–C(8)–C(9)	124.7(4)	C(21)–C(26)–C(17)	119.9(4)
O(2)–C(8)–C(7)	115.6(3)	C(25)–C(26)–C(17)	119.7(3)
C(9)–C(8)–C(7)	119.6(3)	N(4)–C(27)–C(28)	178.0(7)

Длины связей (d) в молекуле соединения **2c**

Связь	d , Å	Связь	d , Å	Связь	d , Å
O(1)–C(2)	1.213(4)	C(1)–C(2)	1.556(5)	C(17)–C(18)	1.373(6)
O(2)–C(8)	1.360(4)	C(3)–C(4)	1.328(5)	C(17)–C(26)	1.429(5)
O(2)–C(15)	1.419(5)	C(4)–C(5)	1.454(5)	C(18)–C(19)	1.418(6)
O(3)–C(7)	1.365(4)	C(5)–C(10)	1.391(5)	C(19)–C(20)	1.346(7)
O(3)–C(16)	1.400(5)	C(5)–C(6)	1.396(5)	C(20)–C(21)	1.415(7)
N(1)–C(2)	1.358(5)	C(6)–C(7)	1.373(5)	C(21)–C(26)	1.408(5)
N(1)–C(4)	1.436(5)	C(7)–C(8)	1.406(5)	C(21)–C(22)	1.418(6)
N(1)–C(12)	1.485(5)	C(8)–C(9)	1.375(6)	C(22)–C(23)	1.361(7)
N(2)–C(17)	1.389(5)	C(9)–C(10)	1.402(6)	C(23)–C(24)	1.398(6)
N(2)–C(1)	1.451(5)	C(10)–C(11)	1.521(6)	C(24)–C(25)	1.374(6)
N(3)–C(25)	1.389(5)	C(11)–C(12)	1.529(6)	C(25)–C(26)	1.414(6)
N(3)–C(1)	1.460(5)	C(12)–C(13)	1.475(8)	N(4)–C(27)	1.101(6)
C(1)–C(3)	1.483(5)	C(12)–C(14)	1.540(6)	C(27)–C(28)	1.446(9)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker 300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 (соединения **2a**, **c–e**) и CDCl_3 (соединение **2b**), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе МАТ-311 (70 эВ, ЭУ).

Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, соединения окрашены.

Соединения **2a,b,d,e** перекристаллизованы из изопропилового спирта, соединение **2c** – из ацетонитрила.

Синтез исходных веществ описан в работах [1, 4].

Рентгеноструктурное исследование соединения 2c. Кристаллы $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}\cdot\text{MeCN}$ принадлежат к моноклинной сингонии: $a = 12.298(1)$, $b = 19.583(4)$, $c = 10.310(1)$ Å, $\beta = 98.99(1)^\circ$, $V = 2452.5(6)$ Å³, M 468.54, $d_{\text{выч.}}$ = 1.269 г/см³, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$. Набор экспериментальных отражений получен в автоматическом 4-кружном дифрактометре КМ-4 (KUMA DIFFRACTION) с χ -4, геометрией методом $\omega/2\theta$ сканирования на монохроматизированном $\text{MoK}\alpha$ -излучении ($2\theta \leq 50^\circ$). Всего измерено 3617 независимых отражений [$R(\text{int}) = 0.0241$]. Поправки на поглощение не вводили ($\mu = 0.084$ мм⁻¹). Структура определена прямым методом по программе SIR92 [5] с последующей серией расчетов карт электронной плотности. Все атомы водорода заданы геометрически. Полно-матричное анизотропное (неводородных атомов) уточнение МНК по программе SHELXL-97 [6] завершено при $R_1 = 0.0760$ по 2489 отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$. $\text{Goof} = 1.033$.

1-R²-2-спиро-(1,2-Дигидро-2-перимидил)-5,5-(R¹)₂-6,7-(R)₂-2,3,5,6-тетрагидро-изохинолиноны 2a–e (общая методика). К раствору 10 ммоль диоксопирролина **1a–e** и 1.58 г (10 ммоль) 1,8-нафтилендиамина в 30 мл изопропилового спирта,

добавляют ~10 мг (1–2 кристалла) *n*-тоуолсульфоикислоты. При кипячении раствора в течение 30 мин окраска раствора меняется с красной на темно-желтую. Смесь охлаждают до 20 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *XTC*, 808 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 674 (1990)].
2. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 946 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 818 (1994)].
3. N. N. Polygalova, A. G. Mikhailovskii, M. I. Vakhnin, in: *Nitrogen-containing Heterocycles*, V. G. Kartsev (Ed.), ICSPF, Moscow, 2006, vol. 1, p. 402.
4. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахнин, *XTC*, 963 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 790 (1987)].
5. A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Gualardi, *J. Appl. Cryst.*, **26**, 343 (1993).
6. G. M. Sheldrick, *Shelxl 97. Programs for Crystal Structure Analysis*. Univ. of Göttingen, Germany, 1997.

Пермская государственная фармацевтическая
академия, Пермь 614990, Россия
e-mail: perm@pfa.ru

Поступило 01.10.2007

^aИнститут проблем химической физики РАН,
Черноголовка 142432, Московская область
e-mail: aliev@icp.ac.ru