

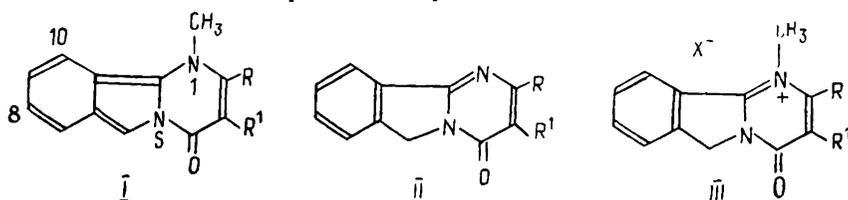
УДК 547.759.4.859

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ —
1-МЕТИЛПИРИМИДО[2,1-*a*]ИЗОИНДОЛ-4-ОНА

Ф. С. Бабичев, А. К. Тылтин, В. А. Ковтуненко

В химической литературе находим сведения о конденсированных ароматических системах, содержащих изоиндольное ядро. К этому типу соединений можно отнести производные пиридо[2,1-*a*]изоиндола [1, 2], изоиндоло[2,1-*a*]хинолина [2], изоиндоло[2,1-*b*]изохинолина [2, 3], пиридазино[6,1-*a*]изоиндола [4], пиримидо[2,1-*a*]изоиндола [5] и 6*R*-изоиндоло[2,1-*a*]хиназолин-5-онов [6].

В данной работе предлагается способ получения производных 1-метилпиримидо[2,1-*a*]изоиндола (I) — представителя новой гетероароматической системы, содержащей ядро изоиндола:



$R = \text{CH}_3$ (а), C_6H_5 (б), CH_3 (в), 4'- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (г), 3', 4', 5'-(CH_3O) $_3\text{C}_6\text{H}_2$ (д), 4'- ClC_6H_4 (е); $R^1 = \text{H}$ (а), H (б), CH_3 (в), H (г), H (д), H (е).

Ранее было показано [7], что при конденсации 1-аминоизоиндола с β -кетозэфирами образуются пиримидо[2,1-*a*]изоиндол-4-оны (II). Способ синтеза I заключается в предварительном получении четвертичных солей III, образующихся при кватернировании II с помощью диметилсульфата или метилтозилата, с последующей обработкой III избытком щелочи. Кватернирование II проходит при нагревании оснований II с незначительным избытком алкилирующего агента в жестких условиях (130—140°) и приводит с высоким выходом к солям III (табл. 1).

Соли III — бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, способные вступать при нагревании в уксусном ангидриде в конденсацию с *n*-диметиламинобензальдегидом по метиленовой группе в шестом положении. В ИК-спектрах солей III наблюдается общая тенденция к повышению частоты валентных колебаний $\nu_{\text{C=O}}$ по сравнению с соответствующими основаниями II, что обусловлено у солей III снижением степени сопряжения карбонильной группы с неподеленной электронной парой атома азота N-5; в результате этого ее колебания находятся в интервале частот, характерных не для амида, как это можно было бы ожидать, а приближаются к значениям $\nu_{\text{C=O}}$ у кетонов. Например, у IIб $\nu_{\text{C=O}} = 1690 \text{ см}^{-1}$, а у IIIб $\nu_{\text{C=O}} = 1715 \text{ см}^{-1}$ (см. табл. 1).

При анализе электронных спектров четвертичных солей III (табл. 2) обращает на себя внимание тот факт, что спектры исходных оснований II подобны спектрам рассматриваемых четвертичных солей. Аналогичная картина описана в литературе для различных производных пиримидина [8]. Совокупность данных позволяет нам высказать предположение, что хромофором, определяющим УФ-спектры производных пиримидоизоиндола строения II и III, является пиримидиновая часть указанных бициклов. Исходя из такого предположения, нами сделаны отне-

Соединения III	X	Выход, %	T _{пл.} , °C	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %	ИК-спектры		ПМР-спектры				
							$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	с 1-CH ₃	с 3-R	с 6-CH ₂	7, 8, 9-H ¹	10-H ²
а	CH ₃ SO ₄	85	226	S 9,84	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	S 9,88	1710	1645	4,50	6,86	5,66	7,96	8,35
б	ClO ₄	87	236	Cl 9,47	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₅	Cl 9,46	1715	1645	4,33	6,88	5,56	7,98	8,43
в	CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	91	225	S 8,22	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	S 8,05	1700	1645	4,48	2,45	5,50	8,00	8,45
г	CH ₃ SO ₄	80	176	S 7,82	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆ S	S 7,69	1700	1645	4,30	6,81	5,48	8,01	8,52
д	CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃	95	135	S 5,83	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₇ S	S 5,97	1690	1640	4,20	6,85	5,56	8,02	8,50
е	ClO ₄	72	233	Cl 17,05	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅	Cl 17,33	1705	1625	4,38	7,02	5,63	8,06	8,50

¹Проявляется в виде уширенного синглета; ² приведен центр дублета с $J_{H-H} = 8 \div 9$ Гц.

Таблица 2

Электронные спектры производных пиримидо [2,1-а] изонидол-4-онов (I—III)

Соединения I—III	Полосы поглощения оснований II			Полосы поглощения четвертичных солей III			Экспериментальные и рассчитанные энергии синглет-синглетных электронных переходов оснований I						
	¹ L _a	¹ L _b	n→π*	¹ L _a	¹ L _b	n→π*							
а	206 (4,34)	245 (3,95)	297 (3,93)	204 (4,43)	257 (4,07)	300 (3,92)	204 (4,27)	233 (4,47)	280 (3,95)	292 (3,66)	356 (3,81)	370 (3,88)	411 (3,47)
							208 (0,14) ³	231 (0,31)	246 (0,56)	272 (0,31)	343 (0,29)		431 (0,17)
б	203 (4,42)	261 (4,51)	310 (3,80) ¹	204 (4,37)	267 (4,28)	313 (3,02) ¹		235 (4,38)	250 (4,36)		365 (3,88)	376 (3,91)	428 (3,48)
							233 (0,21) ⁴	239 (0,40)	254 (0,19)	303 (0,16)	344 (0,55)		455 (0,19)
в	205 (4,35)	245 (3,87)	303 (3,98)	210 (4,19)	258 (4,07)	305 (3,93)		238 (4,40)	282 (4,05)	294 (3,76)	362 (3,82)	374 (3,91)	414 (3,49)
г	205 (4,52)	277 (4,52)	308 (3,85) ¹	206 (4,63)	287 (4,58)	— ²		227 (4,70)	283 (4,64)		364 (4,16)	375 (4,21)	426 (3,43)
д	203 (3,20)	287 (3,32)	308 (3,83) ¹	208 (4,65)	284 (4,27)	— ²	208 (4,62)	229 (4,53)	284 (4,35)		365 (3,94)	378 (3,98)	428 (3,45)
е	203 (4,53)	266 (4,54)	310 (3,85) ¹	205 (4,45)	268 (4,45)	313 (3,01)		233 (4,48)	254 (4,49)	278 (4,42)	363 (3,98)	375 (4,03)	426 (3,47)

¹ Максимум проявляется в виде плеча; ² переход перекрыт полосой ¹L_b; ³ рассчитанные энергии синглет-синглетных переходов 1H-пиримидо [2,1-а] изонидол-4-она в л-приближении (в скобках сила осциллятора); ⁴ рассчитанные значения тех же энергий для 2-фенил-1H-пиримидо [2,1-а] изонидол-4-она.

сения полос поглощения в спектрах II и III по классификации электронных переходов, принятой для пиримидинов [8].

Сигналы резонансного поглощения протонсодержащих групп в спектрах ПМР четвертичных солей III претерпевают общий диамагнитный сдвиг по отношению к положению тех же сигналов в ПМР-спектрах соединений типа II. Наиболее существенные изменения в спектрах, которые достигают величин порядка 0,7—0,8 м. д., наблюдаются для соединений IIIа, в. Так же, как и у оснований II, в спектрах солей III в области поглощения ароматических протонов от группы сигналов в области слабых полей отделен дублет протона 10-Н. Но если у оснований II причина отделения указанного протона от мультиплета ароматических протонов заключена в его несвязанном взаимодействии с электронной парой атома азота N-1, то в случае солей III она кроется в пространственной сжатии, возникающем между протоном 10-Н и метильной группой в первом положении системы.

Действие щелочи или аммиака на водные растворы четвертичных солей III позволяет получить с высокими выходами основания 1-метилпиримидо[2,1-а]изоиндол-4-онов (I). Это ярко-желтые кристаллические вещества с резкой температурой плавления. Переход III→I, судя по УФ-спектрам, связан с коренной перестройкой электронного строения III и появлением вследствие этого длинноволнового поглощения в области 360—420 нм. Сопоставление данных расчета электронных спектров соединений IIа, б, полученных в π-приближении методом ППП, с экспериментальными значениями энергий перехода (см. табл. 2) позволяет утверждать, что у соединений IIб, г—е арильный заместитель в положении 3 системы строго не фиксирован в плоскости бицикла.

К особенностям ПМР-спектров соединений Ia—e следует отнести положение сигнала протона 6-Н, который проявляется в самом слабом поле, левее всех остальных сигналов протонсодержащих групп. Причина столь сильного диамагнитного сдвига α-протонов пиррольного цикла (~на 1,5 м. д.) обусловлена их несвязанным взаимодействием с карбонильной группой в положении 4 бицикла [9]. А в ИК-спектрах соединений Ia—e (см. табл. 2) частота валентных колебаний карбонильной группы значительно понижена, по сравнению с $\nu_{C=O}$ у солей III, что указывает на ее эффективное сопряжение с атомом азота N-1. Данные ПМР-, ИК-, УФ-спектров производных 1-метилпиримидо[2,1-а]-изоиндол-4-она характеризуют рассматриваемую систему как гетероароматическую.

Таблица 3

1-Метилпиримидо [2,1-а] изоиндол-4-оны (I а—е)

Соединения I	Выход, % ¹	Т _{пл.} °С	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %	ИК-спектр		ПМР-спектры				
						$\nu_{C=O}$	с 1-CH ₃	с 3-R	с 6-Н	д 10-Н ²	2-R	
а	45	202	13,22	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	13,19	1660	3,78	5,56	7,68	8,35	с 2,33	
б	55	169	9,84	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O	10,11	1640	4,03	6,43	7,87	8,62		
в	50	200	12,68	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	12,38	1640	3,56	2,03	7,66	8,45	с 2,18	
г	52	185	9,34	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	9,20	1650	3,90	5,86	7,85	8,26	с 4'-OCH ₃ 3,95 (3H); д 2',6'-H 7,38 (2H); д 3',5'-H 7,00 (2H) ³	
д	47	211	7,95	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	7,68	1655	3,92	5,88	7,83	8,26	с 4'-OCH ₃ 3,98 (3H); с 2',6'-H 6,68 (2H); с 3,5-OCH ₃ 3,92 (6H)	
е	40	204	8,95	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	9,07	1655	4,00	5,81	7,87	8,50	с 7,42 (4H)	

¹ Выход приведен в расчете на очищенный продукт; ² $J_{H-H}=8\div 9$ Гц; ³ $J_{H-H}=8,5$ Гц.

Температура плавления измерена на приборе «Тиле» с использованием пирексовых капилляров. УФ-спектры зарегистрированы на приборе «Specord UV-VIS» (ГДР) для 10^{-4} М растворов веществ в спирте. Для характеристики электронных спектров приводятся $\lambda_{\text{макс}}(\lg E)$. ИК-спектры для всех образцов сняты в таблетках с КВг на приборе «Specord-IR» (ГДР). Частоты для ИК-спектров приведены в см^{-1} . Спектры ПМР измерены на спектрометре ZKR-60 (ГДР), IIIa—е сняты для 0,2 М растворов в CH_3COOH , а Ia—е для 0,2 М растворов — в CDCl_3 . В ПМР-спектрах химические сдвиги приведены в шкале δ относительно сигнала ТМС. Для ПМР-спектров приняты следующие сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет.

Соли 1-метилпиримидо[2,1-а]изоиндол-4-онов (III a-e). Смесь 0,01 моля соответствующего основания II и 0,015 моля алкилирующего агента выдерживали при $130-140^\circ$ от 60 до 90 мин. После охлаждения плав растирали с 10—15 мл сухого ацетона, отфильтровывали, промывали ацетоном, эфиром. Для анализа вещества кристаллизовали из пропанола-2, а соединения IIIe — из спирта (см. табл. 1).

1-Метилпиримидо[2,1-а]изоиндол-4-оны (I a—e). В 10—15 мл воды растворяли 0,01 моля соответствующей соли III и обрабатывали незначительным избытком 2 N раствора щелочи на холоду. Выпавшие желтые кристаллы основания I отфильтровывали, тщательно промывали водой и высушивали. Для анализа соединения Ia—в кристаллизовали из пропанола-2, остальные — из этилового спирта (табл. 3).

1. Fozard A., Bradsher C. K. Intramolecular photochemical cyclization of 2-halopyridinium salts. — Tetrahedron Letters 1966, N 28, p. 3341—3345.
2. Reuschling D. B., Kröhnke F. Ringschlüsse unter HNO_2 — Abspaltung und C—C Verknüpfung. 2. Synthese neuer Ringsysteme. — Chem. Ber., 1971, 104, N 7, S. 2103—2109.
3. Godfrey J. C. Novel Synthesis of 1, 2, 5, 6-dibenzocyclazine. — J. Org. Chem., 1959, 24, N 4, p. 581.
4. Stefanescu E., Petrovanu M. (p-Tolyl)pyridazinium ylides. 6. New pyridazine compounds with possible biological effects. 3-(p-Tolyl)pyridazinium carbethoxymethylide. — Rev. Med.-chir., 1977, 81, N 2, p. 291—294.
5. Новый способ получения пиримидо(2, 1-а)изоиндолов / Ф. С. Бабичев, А. К. Тылтин, В. А. Ковтуненко, Э. В. Левницкая. — Укр. хим. журн., 1981, 47, № 6, с. 627—629.
6. 3-Хлор-6-алкилизиндоло(2, 1-а)хинозолин-5-оны / А. К. Тылтин, В. А. Ковтуненко, Ф. С. Бабичев, Н. Н. Рытова. — Химия гетероцикл. соединений, 1977, № 8, с. 1129—1131.
7. Бабичев Ф. С., Тылтин А. К., Ковтуненко В. А. 2-Замещенные 6Н-пиримидо(2,1-а)изоиндол-4-оны. — Там же, 1980, № 12, с. 1693.
8. Штерн Э., Тиммонс. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии. — М.: Мир, 1974.—191 с.
9. Байбл Р. Интерпретация спектров ядерного магнитного резонанса. — М.: Атомиздат, 1969.—187 с.

Киевский государственный университет
им. Т. Г. Шевченко

Поступила
6.09.82

УДК 517.544+547.368

СИНТЕЗ 1,1,3,3-ТЕТРААЦИЛ- И 1,1,3,3,3-ПЕНТААЦИЛПРОПАНОВ

И. М. Базавова, В. М. Неплюев

Углеводороды (этан, пропан), содержащие у атомов углерода по два и более электроноакцепторных заместителя, труднодоступны. Интерес к этому классу соединений (некоторые синтезированы совсем недавно [1—3]) обусловлен их необычными химическими свойствами [3, 4], которые только начали изучаться.

Синтез 1,1,3,3-тетраацил- и 1,1,3,3,3-пентаацилпропанов в результате реакции формальдегида (или его тримера) с CN -кислотами, содер-