

УДК 547.235+547.7

ЗАМЕЩЕННЫЕ ДИНИТРОАЦЕТОНИТРИЛА В РЕАКЦИИ С ИЗОХИНОЛИНОМ В ПРИСУТСТВИИ ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. Е. А. Юртаева^а, А. Г. Тырков^{б,*}

^аПятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ,
Россия, 357532 Пятигорск, просп. Калинина, 11

^бФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им. В.Н. Татищева»,
Россия, 414000 Астрахань, пл. Шаумяна, 20а

*e-mail: tyrkov@rambler.ru

Поступила в редакцию 23.01.2024 г.

После доработки 11.02.2024 г.

Принята к публикации 14.02.2024 г.

Реакция замещенных динитроацетонитрила с изохинолином в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбонической кислоты завершается образованием продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения — смеси диастереоизомерных диметил-2-динитрометил-1,1*в*H-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилатов. Полученные соединения можно рассматривать как перспективные синтоны, обладающие потенциальной противотуберкулезной и фунгицидной активностью.

Ключевые слова: замещенные динитроацетонитрила, изохинолин, диметиловый эфир ацетилендикарбонической кислоты, трехкомпонентная гетероциклизация, 1,3-диполярное циклоприсоединение, диметил-2-динитрометил-1,1*в*H-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилаты

DOI: 10.31857/S0514749224090026, EDN: QNYQQH

ВВЕДЕНИЕ

Ранее были исследованы реакции замещенных (тринитро-, этилдинитро- и галогендинитроацетонитрилов) с алифатическими диазосоединениями, *N*-оксидами нитрилов, которые в зависимости от природы полинитрометанов завершились получением целого ряда конечных продуктов: 4-динитрометил-1,2,3-триазолов, *N*-оксида 3-нитроизоксазолина, 1-галоген-2,2,2-тринитроэтана, нитроалкенов и 5-динитрометил-1,2,4-оксадиазолов [1–5]. Этими реакциями ограничиваются сведения о полинитрометильных соединениях с 1,3 — диполями. Таким образом, изучение синтетического потенциала реакций замещенных

динитроацетонитрилов представляется весьма актуальной задачей. Цель исследования изучение взаимодействия полинитрометанов **1a–e** с 1,3 — диполем полученным из изохинолина **2** в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбонической кислоты **3**. Установлено, что реакция трехкомпонентной гетероциклизации полинитрометанов **1a–e** с изохинолином **2** и реагентом **3** в среде осушенного ацетонитрила завершается образованием ранее неизвестных аддуктов — замещенных диметил-2-динитрометил-1,1*в*H-пиримидо[2,1-*а*]изохинолин-3,4-дикарбоксилатов **4a–e** с выходом 52–65% (схема). Дополнительно из реакционной смеси выделены неидентифицированные смолообразные вещества с выходом 22–24%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер конечных продуктов реакции позволяет предположить, что в результате взаимодействия реагента **2** с диметилвым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **3** генерируется активный азотистый 1,3-диполь **A**. Последний в результате циклоприсоединения к молекулам дипольярофильных соединений **1a–e** через интермедиатные соединения **B** стабилизируется в конечные продукты **4a–e**. В этой реакции полинитрометаны выступают в качестве активированных замещенной динитрометильной группой дипольярофилов, а интермедиат **A** — в качестве 1,3-диполя. Возможность генерации 1,3-диполя **A** данным методом показана ранее [6].

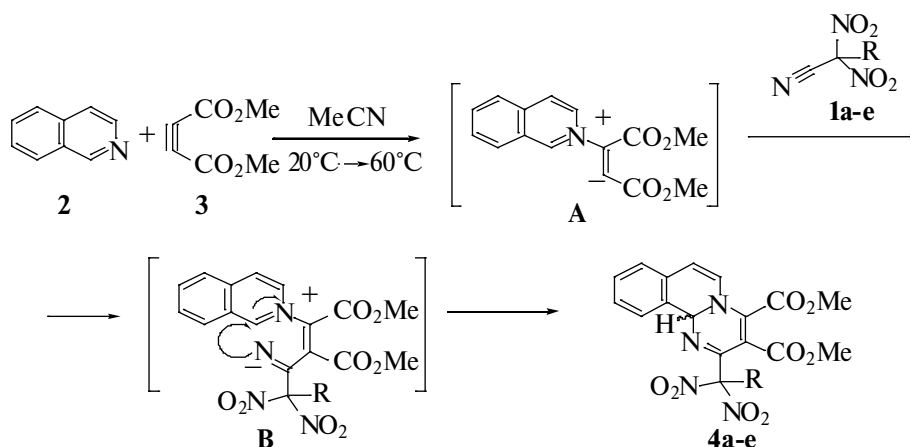
Структура соединений **4a–e** установлена методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F спектроскопии, масс-спектрометрии, а состав — данными элементного анализа. ИК спектры характеризуется отсутствием полос поглощения валентных колебаний группы CN при 2250–2260 cm^{-1} . Уменьшение разности частот асимметричных и симметричных валентных колебаний группы NO_2 до 280–300 cm^{-1} в продуктах **4a–e**, по сравнению с исходными полинитрометанами (320–350 cm^{-1}) **1a–e**, можно объяснить отсутствием электроноакцепторной нитрильной группы в циклоаддуктах **4a–e**. Кроме того, в ИК спектре соединения **4e** удалось зафиксировать ин-

тенсивную полосу поглощения при 1080 cm^{-1} , отражающую присутствие атома фтора в этом циклоаддукте.

Анализ спектров ЯМР ^1H показал, что целевые продукты **4a–e** представляют собой смеси диастереоизомерных форм в соотношении 60:40 (рисунок). Метод колоночной хроматографии не позволил нам выделить индивидуальные диастереоизомеры.

Спектры ЯМР ^1H основных диастереоизомеров характеризуется присутствием синглетных сигналов протонов при атоме C^6 пиридинового цикла в диапазоне 6.64–6.67 м.д., отсутствующие в исходных соединениях. В спектрах ЯМР ^{13}C основных диастереоизомеров сигналы атомов углерода C^6 зафиксированы в области 74 м.д. Присутствие атома F в соединении **4e** подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{19}F сигнала при 12.2 м.д. В масс-спектрах полученных соединений **4a–e**, кроме малоинтенсивных пиков молекулярных ионов и фрагментов $[M - 1]^+$, удалось зафиксировать пики ионов процесса диссоциативной ионизации, протекающей по типу “ретро-1,3-циклоприсоединения” по связям N^1-C^6 и C^2-C^3 пиридинового цикла. Следует отметить, что в масс-спектрах целевых соединений, кроме вышеперечисленных сигналов, присутствует широкий набор пиков ионов, которым можно припи-

Схема



1a–e, **4a–e**: R = NO_2 (**a**), CO_2Et (**b**), CO_2Me (**c**), Cl (**d**), F (**e**)

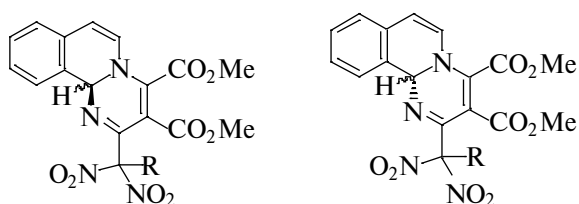


Рис. Диастереоизомерные формы соединений **4a–e**:
R = NO₂ (a), CO₂Et (b), CO₂Me (c), Cl (d), F (e).

сать несколько брутто-формулы, что в итоге затрудняет более детальную интерпретацию масс-спектрограмм.

Присутствие в структуре полученных соединений изохинолинового и пиримидинового циклов и замещенной динитрометильной группы позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биологически активных соединений с противотуберкулезной и фунгицидной активностью [7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Замещенные полинитрометильные соединения **1a–e** получали по методикам из литературы [8–10], реагенты **2** и **3** использовали марки “х.ч.” фирмы “ALDRICH”.

ИК спектры полученных веществ **4a–e** снимали на спектрофотометре InfraLUM FT–02 (Россия) в хлороформе в интервале частот 4000–400 см^{–1}. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F записаны на приборе Bruker Avance II 300 SF (Германия) с рабочей частотой соответственно 500 и 125 МГц в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт — ГМДС или внешний стандарт — CF₃CO₂H для спектра ЯМР ¹⁹F. Масс-спектрометрическое исследование проведено на приборе Finnigan SSQ–7000 (США) в режиме прямого ввода, энергия ионизации 70 эВ, температура испарения образца 500–550 °С. Ход реакции контролировали методом восходящей ТСХ на пластинах Silufol UV–254 в системе растворителей ацетон–гексан, 2:3, проявление парами йода [11]. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS–анализаторе Euro EA–3000 фирмы Euro Vector (Италия), температура плавления или разложения определена на приборе Stuart SMP 10 (Германия).

Диметил-2-динитрометил-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилаты **4a–e**.

Общая методика. К энергично перемешиваемой в течение 20 мин. при 20 °С смеси 5 ммоль изохинолина **2** в 10 мл осушенного ацетонитрила и 5 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **3** в 10 мл того же растворителя по каплям добавляли раствор 5 ммоль реагентов **1a–e** в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Растворитель упаривали под вакуумом, остаток хроматографировали на нисходящей стеклянной колонке (10 × 500 мм), заполненной активированным силикагелем марки Silicagel 100/400 μ с использованием растворителей ряда Траппе. Элюент для соединений **4a–e** — бензол.

Диметил-2-тринитрометил-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (**4a**).

Выход 1.453 г (65%), белые кристаллы, т.пл. 121–124 °С. ИК спектр, ν, см^{–1}: 1770–1720 с (C=O), 1635 ср (C=C), 1600, 1300 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.81 с (3H, CH₃O), 6.67 с (1H, C⁶H), 7.56–7.82 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 51.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 74.5 (C⁶), 101.2–140.4 (C_{изохин.}), 105.3 (C⁷), 110.8 (C³), 143.4 (C⁴), 165.1 (C=O), 167.8 (C=O), 173.6 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 447 (15) [M]⁺, 446 (5), 271 (32), 176 (15), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: C 45.47; H 2.76; N 15.49. C₁₇H₁₃N₅O₁₀. Вычислено, %: C 45.64; H 2.91; N 15.66. *M* 447.35.

Диметил-2-(1,1-динитро-2-этокси-2-оксоэтил)-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (**4b**).

Выход 1.382 г (58%), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 74–77 °С. ИК-спектр, ν, см^{–1}: 1770–1730 с (C=O), 1635 ср (C=C), 1590, 1580, 1300 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 1.32 т (3H, CH₃, ³J 8.0 Гц), 3.80 с (3H, CH₃O), 3.82 с (3H, CH₃O), 4.53 к (2H, CH₂, ³J 8.0 Гц), 6.65 с (1H, C⁶H), 7.55–7.81 м (6H_{изохин.}, ³J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ, м.д.: 14.4 (CH₃), 51.2 (CH₃), 51.4 (CH₃), 56.8 (CH₂), 74.3 (C⁶), 95.5 (C⁷), 101.1–140.3 (C_{изохин.}), 111.3 (C³), 143.3 (C⁴), 165.1 (C=O), 166.8 (C=O), 173.5 (C²), 182.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 474 (12) [M]⁺, 473 (8), 271 (30), 203 (10), 30 (100).

[NO]⁺. Найдено, %: С 50.48; Н 3.65; N 11.65. C₂₀H₁₈N₄O₁₀. Вычислено, %: С 50.63; Н 3.80; N 11.81. *M* 474.42.

Диметил-2-(1,1-динитро-2-метокси-2-оксометил)-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (4с). Выход 1.381 г (60 %), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 82–85 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1770–1730 с (C=O), 1635 с ν (C=C), 1590, 1580, 1300 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.82 с (3H, CH₃O), 3.85 с (3H, CH₃O), 6.65 с (1H, C⁶H), 7.54–7.82 м (6H_{изохин.}, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 14.4 (CH₃), 51.2 (CH₃), 51.4 (CH₃), 56.8 (CH₂), 74.3 (C⁶), 95.2 (C⁷), 101.1–140.3 (C_{изохин.}), 111.3 (C³), 143.3 (C⁴), 165.1 (C=O), 166.8 (C=O), 173.5 (C²), 182.4 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 460 (15) [M]⁺, 459 (5), 271 (34), 189 (12), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: С 49.43; Н 3.33; N 12.03. C₁₉H₁₆N₄O₁₀. Вычислено, %: С 49.57; Н 3.48; N 12.17. *M* 460.29.

Диметил-2-динитрохлорметил-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (4д). Выход 1.134 г (52 %), бледно-желтые кристаллы, т.пл. 83–86 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1765–1720 с (C=O), 1635 с ν (C=C), 1610, 1340 с (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.81 с (3H, CH₃O), 6.64 с (1H, C⁶H), 7.54–7.79 м (6H_{изохин.}, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 51.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 74.2 (C⁶), 92.6 (C⁷), 101.2–140.1 (C_{изохин.}), 111.2 (C³), 143.1 (C⁴), 165.2 (C=O), 166.5 (C=O), 172.4 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 436 (12) [M]⁺, 435 (5), 271 (35), 165 (10), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: С 46.58; Н 2.83; N 12.66. C₁₇H₁₃ClN₄O₈. Вычислено, %: С 46.74; Н 2.98; N 12.83. *M* 436.79.

Диметил-2-динитрофторметил-11*в*H-пиримидо[2,1-*a*]изохинолин-3,4-дикарбоксилат (4е). Выход 1.163 г (55 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 112–115 °С. ИК спектр, ν , см^{–1}: 1770–1730 с (C=O), 1635 с ν (C=C), 1610, 1330 с (NO₂), 1080 с (C–F). Спектр ЯМР ¹H (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 3.80 с (3H, CH₃O), 3.81 с (3H, CH₃O), 6.65 с (1H, C⁶H), 7.53–7.79 м (6H_{изохин.}, ³*J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 51.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 74.6

(C⁶), 97.4 (C⁷), 101.2–140.3 (C_{изохин.}), 111.5 (C³), 143.6 (C⁴), 165.3 (C=O), 166.3 (C=O), 173.6 (C²). Спектр ЯМР ¹⁹F (основного диастереоизомера), δ , м.д.: 12.2 с (F). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 420 (15) [M]⁺, 419 (8), 271 (30), 149 (12), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: С 48.42; Н 2.95; N 13.17. C₁₇H₁₃FN₄O₈. Вычислено, %: С 48.57; Н 3.10; N 13.33. *M* 420.34.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследованная реакция трех-компонентной гетероциклизации полинитрометанов **1a–e** с изохинолином **2** в присутствии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты **3** в результате реализации “*one pot*” процесса позволяет получать труднодоступные другими методами аннелированные соединения, сочетающие в одной молекуле изохинолиновый и пиримидиновый циклы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юртаева Е.А., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1639-1881>

Тырков А.Г., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3229-5248>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ладужникова Т.Д., Соловьев Н.А., Алтухов К.В., Перекалин В.В. *ЖОрХ*. **1988**, 24, 644–650.
2. Тырков А.Г. *ЖОрХ*. **2002**, 38, 1269. [Tyrkov A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1218–1219] doi 10.1023/A:1020934400960
3. Фридман А.Л., Габитов Ф.А., Сурков В.Д. *ЖОрХ*. **1972**, 12, 2457–2463.
4. Ладужникова Т.Д., Тырков А.Г., Соловьев Н.А., Алтухов К.В. *ЖОрХ*. **1989**, 25, 444–445.
5. Ладужникова Т.Д., Алтухов К.В., Соловьев Н.А. *ЖОрХ*. **1986**, 22, 2618–2619.
6. Adlu M., Yavari I. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2023**, 37, 115–122. doi org/10.4314/bcse.v37i1.10

7. Граник В.Г. *Основы медицинской химии*. М.: Вузовская книга, **2001**, 278.
8. Parker C., Emmjns W., Rolewicz H., McCallum K. *Tetrahedron*. **1962**, 17, 79–87.
9. Parker C. *Tetrahedron*. **1962**, 17, 109–116.
10. Фокин А.В., Галахов В.С., Узун А.Т., Радченко В.П., Столяров В.П. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1974**, 2, 456–458.
11. Кирхнер Ю. *Тонкослойная хроматография*. М.: Мир, **1981**, 1, 129, 218.

New Chemical Transformation of Substituted Dinitroacetonitrile in the Reaction with Isoquinoline in Presence of Acetylene Dicarboxylic Acid Dimethyl Ester

E. A. Yurtaeva^{a,*} and A. G. Tyrkov^b

^a*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — Branch of Volgograd State Medical University,
prosp. Kalinina, 11, Pyatigorsk, 357532 Russia*

^b*Astrakhan State University named V.N. Tatishchev, pl. Shaumyana, 1, Astrakhan, 414000 Russia*

^{*}*e-mail: tyrkov@rambler.ru*

Received January 23, 2024; revised February 11, 2024; accepted February 14, 2024

The reaction of substituted dinitroacetonitrile with isoquinoline in the presence of acetylene dicarboxylic acid dimethyl esters results in the formation of 1,3-dipolar cycloaddition products — a mixture of diastereomeric dimethyl-2-dinitromethyl-1,1*σH*-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline-3,4-dicarboxylates. The obtained compounds can be considered as promising synthons with potential antituberculosis and fungicidal activity.

Keywords: substituted dinitroacetonitrile, isoquinoline, acetylene dicarboxylic acid dimethyl ester, three-component heterocyclization, 1,3-dipolar cycloaddition, dimethyl-2-dinitromethyl-1,1*σH*-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline-3,4-dicarboxylates