

УДК 546.47+547.642+547.824+ 547.833.3+543.442.3

DOI: 10.17072/2223-1838-2019-4-391-395

Е.А. Никифорова, Н.Ф. Кириллов, М.В. Дмитриев, Т.Д. Вербицая, Д.П. Зверев
Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 9',10'-ДИМЕТОКСИ-7',11b'-ДИГИДРО-2'H,4'H,6'H-
ДИСПИРО[ЦИКЛОГЕПТАН-1,1'-ПИРИДО[2,1-a]ИЗОХИНОЛИН-3',1''-ЦИКЛОГЕПТАН]-
2',4'-ДИОНА**

Взаимодействием реактива Реформатского, полученного из метилового эфира 1-бромциклогептанкарбоновой кислоты и цинка, с 5,6-диметокси-3,4-дигидроизохинолином при соотношении реагентов 2:1 получены 7,8-диметокси-4,5-дигидроспиро[азето[2,1-a]изохинолин-1,1'-циклогептан]-2(9bH)-он и 9',10'-диметокси-7',11b'-дигидро-2'H,4'H,6'H-диспиро[циклогептан-1,1'-пиридо[2,1-a]изохинолин-3',1''-циклогептан]-2',4'-дион. Продукты получены разделенным методом дробной кристаллизации. Строение не описанного ранее диспиропродукта установлено спектральными методами и методом рентгеноструктурного анализа. В работе приводится схема образования продуктов, объяснение причин их получения и сравнение изученной реакции с взаимодействием данного дигидроизохинолина с другими карбоциклическими реактивами Реформатского.

Ключевые слова: рентгеноструктурный анализ; реакция Реформатского; метил бромциклогептанкарбоксилат; 3,4-дигидроизохинолин

E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov, M.V. Dmitriev, T.D. Verbitsaia, D.P. Zverev
Perm State University, Perm, Russia

**SYNTHESIS AND STRUCTURE OF 9',10'-DIMETHOXY-7',11b'-DIHYDRO-2'H,4'H,6'H-
DISPIRO[CYCLOHEPTANE-1,1'-PYRRIDO[2,1-A]ISOQUINOLINE-3',1''-CYCLOHEPTANE]-
2',4'-DIONE**

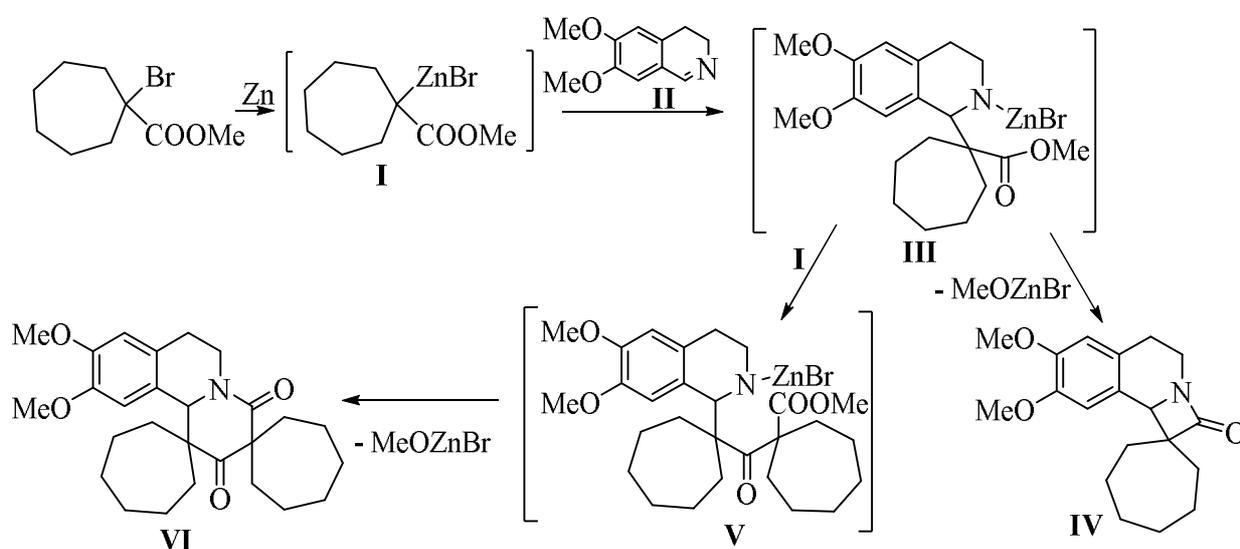
Interaction of Reformatsky reagent obtained from methyl 1-bromocycloheptanecarboxylate and zinc and 5,6-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline, in ratio 2:1, leads to formation 7,8-dimethoxy-4,5-dihydrospiro[azeto[2,1-a]isoquinoline-1,1'-cycloheptane]-2(9bH)-one and 9',10'-dimethoxy-7',11b'-dihydro-2'H,4'H,6'H-dispiro[cycloheptane-1,1'-pyrido[2,1-a]isoquinolin-3',1''-cycloheptane]-2', 4'-dione. Products separated by fractional crystallization. The structure of the previously not described dispiroproduct was established by spectral methods and X-ray diffraction analysis. The paper provides a scheme for the formation of products and an explanation of the reasons for their preparation and a comparison of the reaction studied with the interaction of this dihydroisoquinoline with other carbocyclic Reformatsky reagents.

Keywords: X-ray diffraction analysis; Reformatsky reaction; methyl bromocycloheptane carboxylate; 3,4-dihydroisoquinoline

Ранее было установлено, что карбоциклические реактивы Реформатского взаимодействуют с двойной углерод–углеродной связью 5,6-диметокси-3,4-дигидроизохинолина с образованием 7,8-диметокси-4,5-дигидроспиро[азето[2,1-*a*]изохинолин-1,1'-циклоалкан]-2(9*bH*)-онов (алкан = пентан, гексан или гептан) [1].

Нами было установлено, что при проведении взаимодействия 5,6-диметокси-

3,4-дигидроизохинолина **II** с реактивом Реформатского **I**, полученным из метилового эфира 1-бромциклопептанкарбоновой кислоты и цинка, в соотношении 1:2, наряду с 7,8-диметокси-4,5-дигидроспиро[азето[2,1-*a*]изохинолин-1,1'-циклопептан]-2(9*bH*)-оном **IV** образуется 9',10'-диметокси-7',11*b'*-дигидро-2'*H*,4'*H*,6'*H*-диспиро[циклопептан-1,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3',1''-циклопептан]-2',4'-дион **VI**:



Подобный продукт был получен при взаимодействии дигидроизохинолина **II** с реактивом Реформатского, полученным из метилового эфира 1-бромциклобутан-карбоновой кислоты и цинка [1]. Образование соединения **VI** связано, вероятно, с затруднением протекания циклизации интермедиата **III** с получением продукта **IV** из-за объемного циклогептанового фрагмента. Вследствие этого происходит атака второй молекулы реагента **I** с образованием интермедиата **V**, который в результате циклизации с выделением бромцинкметилата и дает продукт **VI**.

При проведении реакции дигидроизохинолина **II** с метиловыми эфирами 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновых кислот в аналогичных условиях продукты, подобные соединению **VI** не образуются.

Строение соединения **VI** доказано спектральными данными и данными рентгеноструктурного анализа.

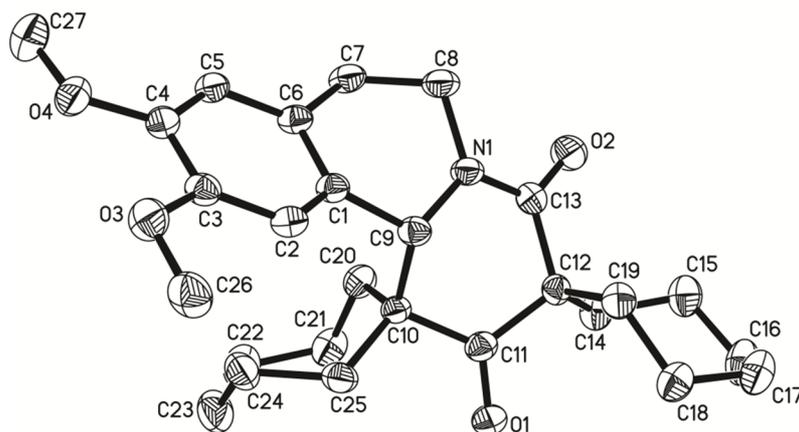


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения VI по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30 % вероятности. Атомы водорода не приводятся для облегчения восприятия структуры в целом

Соединение VI кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе $P-1$ триклинной сингонии (рис. 1.). Согласно анализу геометрии молекулы с помощью программы Mercury Mogul Geometry Check [2], длины связей и валентные углы близки к стандартным. Циклогептановые фрагменты находятся в конформации несколько искаженного кресла. Оба гетероцикла принимают конформацию *искаженная ванна*. Атомы дигидропиридинового цикла C^1 , C^9 , N^1 и C^8 лежат в одной плоскости, атомы C^6 и C^7 отклонены от этой плоскости на 0.61 и 0.97 Å соответственно. В пиперидиноновом цикле атомы C^{10} и C^{11} выходят из плоскости $C^9N^1C^{13}C^{12}$ на 1.12 и 0.71 Å соответственно. Специфические укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

Для рентгеноструктурного анализа использован обломок бесцветного кристалла размером 0.34×0.26×0.10 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа $P-1$, $a = 9.5506(18)$, $b = 10.4609(19)$, $c = 11.985(2)$ Å, $\alpha = 77.661(15)$, $\beta = 87.886(15)$, $\gamma = 87.784(15)^\circ$, $V = 1168.4(4)$ Å³, $C_{27}H_{37}NO_4$, $M = 439.57$, $d(\text{выч.}) =$

1.249 г/см³, $\mu = 0.083$ мм⁻¹, $Z = 2$. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, T 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [3]. Всего измерено 9759 отражений, из них независимых 5433, 2960 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.7 %. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [4] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [5] с графическим интерфейсом OLEX2 [6]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0629$ [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.1800$ (для всех отражений, $R_{\text{int}} = 0.0576$), $S = 0.991$. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.188 и –

0.183 \AA^{-3} . Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1967859 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Экспериментальная часть

Методика синтеза соединений IV и VI. К смеси 4 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 20 мл безводного толуола и 2 мл ГМФТА, добавляли по каплям раствор 45 ммоль (10,58 г) метил 1-бромциклогептанкарбоксилата и 20 ммоль (3,82 г) соединения II в 10 мл безводного толуола, кипятили 3 ч, охлаждали, сливали с избытка цинка, гидролизовали 5 %-ной уксусной кислотой. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали толуолом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли. Соединения IV и VI разделяли дробной кристаллизацией из этилацетата. Выход: соединение IV: 1.77 г (28 %), т.пл. 99–100° С [1], соединение VI 3.60 г (41 %), т.пл. 164–165° С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1710, 1660 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90–2.36 м [24H, 2(CH₂)₆], 2.40–2.45 м, 2.59–2.70 м (2H, C⁷H₂), 2.83–2.87 м, 4.99–5.03 м (2H, C⁶H₂), 3.84 с (3H, MeO), 3.90 с (3H, MeO), 4.78 с (1H, C^{11b}H), 6.69 с (1H, H_{аром.}), 6.76 с (1H, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.71, 23.38, 23.81, 24.99, 28.40, 29.49, 30.59, 30.63, 31.07, 31.32, 31.42, 34.84, 35.31, 56.22, 56.80 (C⁷, 2 C^{циклогептан}), 39.72 (C⁶), 55.67 (MeO), 55.91 (MeO), 60.94 (C^{11b}), 111.38, 113.06, 122.61, 131.32, 147.04, 148.36 (C^{Ar}), 173.58, (CO), 212.94 (CO). Найдено, %: С 73.96; Н 8.65; N 3.27. C₂₇H₃₇NO₄. Вычислено, %: С 73.77; Н 8.48; N 3.19.

Работа выполнена при финансовой поддержке

Правительства Пермского края.

Библиографический список

1. Nikiforova, E.A., Kirillov, N. F., Melekhin,

- V.S., Slepukhin, P.A. Reaction of methyl bromocycloalkanecarboxylates with zinc and dihydroisoquinoline derivative // *Mendeleev Communication*. 2019. Vol. 29, iss. 3. P. 393–394.
2. Macrae, C.F.; Bruno, I.J.; Chisholm, J.A.; et al. Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures // *Journal of Applied Crystallography*. 2008. Vol. 41. P. 466–470.
3. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
4. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // *Acta Crystallographica Section A*. 2008. A64. P. 112–122.
5. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallographica Section C*. 2015. C71. P. 3–8.
6. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., et al. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // *Journal of Applied Crystallography*. 2009. Vol. 42. P. 339–341.

References

1. Nikiforova, E.A., Kirillov, N. F., Melekhin, V.S., Slepukhin, P.A. (2019) "Reaction of methyl bromocycloalkanecarboxylates with zinc and dihydroisoquinoline derivative", *Mendeleev Communication*. Vol. 29, iss. 3, pp. 393–394.
2. Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; van de Streek, J. & Wood, P. A. (2008), "Mercury CSD 2.0 - new features for the visualization and investigation of crystal structures", *Journal of Applied Crystallography*. Vol. 41, pp. 466–470.
3. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
4. Sheldrick G.M. (2008), "A short history of SHELX", *Acta Crystallographica Section A*. A64, pp. 112–122.
5. Sheldrick G.M. (2015), "Crystal structure refinement with SHELXL", *Acta Crystallographica Section C*. C71, pp 3–8.
6. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. (2009), "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program", *Journal of Applied Crystallography*. Vol. 42, pp. 339–341.

Об авторах

Никифорова Елена Александровна,
кандидат химических наук, доцент
кафедры органической химии
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

Кириллов Николай Федорович,
кандидат химических наук, профессор
кафедры органической химии
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
kirillov@psu.ru

Дмитриев Максим Викторович,
кандидат химических наук, доцент
кафедры органической химии
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

Вербицкая Татьяна Дмитриевна,
студент
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

Зверев Дмитрий Павлович,
студент
Пермский государственный национальный
исследовательский университет
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

About the authors

Nikiforova Elena Alexandrovna,
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

Kirillov Nikolay Fedorovich,
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.
kirillov@psu.ru

Dmitriev Maksim Viktorovich,
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of Organic Chemistry
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

Verbitskaya Tatyana Dmitrievna,
student
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

Zverev Dmitrij Pavlovich,
student
614990, Perm State University, 15, Bukireva st.,
Perm, Russia.

Информация для цитирования:

Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Дмитриев М.В., Вербицкая Т.Д., Зверев Д.П. Синтез и строение 9',10'-диметокси-7',11b'-дигидро-2'H,4'H,6'H-диспиро[циклогептан-1,1'-пиридо[2,1-A]изохинолин-3',1''-циклогептан]-2',4'-диона // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2019. Т. 9, вып. 4. С. 391–395. DOI: 10.17072/2223-1838-2019-4-391-395.

Nikiforova E.A., Kirillov N.F., Dmitriev M.V., Verbitskaia T.D., Zverev D.P. *Sintez i stroenie 9',10'-dimetoksi-7',11b'-digidro-2'H,4'H,6'H-dispiro[tsiklogeptan-1,1'-pirido[2,1-a]izo-khinolin-3',1''-tsiklogeptan]-2',4'-diona* [Synthesis and structure of 9',10'-dimethoxy-7',11B'-dihydro-2'H,4'H,6'H-dispiro[cycloheptane-1,1'-pyrriido[2,1-A]isoquinoline-3',1''-cycloheptane]-2',4'-dione] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2019. Vol. 9. Issue 4. P. 391–395 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2019-4-391-395.