

# РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ 4-АРИЛ-1-ДИ- И 4-АРИЛ-1-ТРИХЛОРМЕТИЛИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ 1,2,4-ТРИАЗИНОВЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

© 2020 г. П. А. Слепухин<sup>a,b</sup>, И. Л. Никонов<sup>a,b</sup>, Д. С. Копчук<sup>a,b</sup>, И. С. Ковалев<sup>b</sup>,  
Г. В. Зырянов<sup>a,b,\*</sup>, В. Л. Русинов<sup>a,b</sup>, О. Н. Чупахин<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Институт органического синтеза Уральского отделения Российской академии наук,  
ул. С. Ковалевской 22, Екатеринбург, 620990 Россия

<sup>b</sup> Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 620002 Россия

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступило в Редакцию 20 февраля 2020 г.

После доработки 20 февраля 2020 г.

Принято к печати 27 февраля 2020 г.

Методом рентгеноструктурного анализа исследована структура двух 4-арил-1-трихлорметилизохинолинов, а также 3-дихлорметил-6-фенил-1,2,4-триазины (синтетического прекурсора соответствующего изохинолина). Показано влияние природы заместителей в составе данных гетероциклов на их кристаллическую структуру. Продемонстрировано влияние акцепторных ди- и трихлорметильных групп на характер межмолекулярных взаимодействий, реализуемых в кристаллах.

**Ключевые слова:** 1-трихлорметилизохинолины, 3-дихлорметил-1,2,4-триазины, рентгеноструктурный анализ

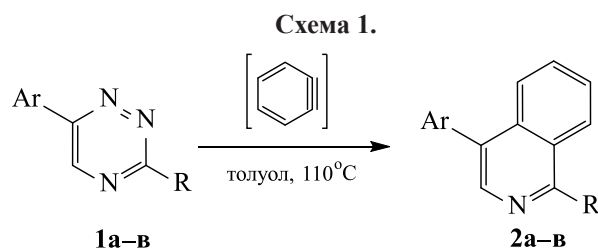
**DOI:** 10.31857/S0044460X20070033

Хлорметилзамещенные изохинолины и их бензаннелированные аналоги проявляют разнообразную биологическую активность [1, 2] и находят применение в качестве синтонов для органического синтеза, в частности, при получении бензимидазолов [3].

Недавно нами был предложен эффективный метод синтеза 4-арилизохинолинов **2a–в** [4], имеющих в положении C<sup>1</sup> ди- или трихлорметильную группу, на основе соответствующих легкодоступных [5] 3-дихлорметил- и 3-трихлорметил-6-арил-1,2,4-триазинов **2** путем их взаимодействия с 1,2-дегидробензолом (схема 1). В данной работе мы приводим результаты рентгеноструктурного исследования двух продуктов данной реакции – изохинолинов **2a, б**, имеющих в положении C<sup>1</sup> трихлорметильную группу, а также одного из исходных 1,2,4-триазинов **1в** с дихлорметильной группой в положении C<sup>3</sup>. Необходимо отметить, что к настоящему времени в литературе

описаны лишь немногочисленные примеры рентгеноструктурного анализа 1,10-фенантролинов [6, 7], хинолинов [8, 9], 1,8-нафтиридинов [10], 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов [11], тиазоло[4,5-*b*]пиридинов [11], а также пиридинов [12], имеющих ди- или трихлорметильную группу в  $\alpha$ -положении. При этом результаты РСА соединений изохинолинового или 1,2,4-триазинового рядов с такими заместителями в литературе к настоящему времени не представлены.

Согласно полученным данным, 4-арил-1-трихлорметилизохинолины **2a, б** кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе моноклинной системы (табл. 1). Молекула соединения **2a** (рис. 1) неплоская. Фенильный заместитель развернут под углом 56° относительно плоскости гетероцикла. Атом Cl<sup>3</sup> трихлорметильной группы располагается в синперипланарной конформации относительно атома азота гетероцикла. При этом вследствие эффектов сопряжения



Ar = Ph, R = CCl<sub>3</sub> (**а**); Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CCl<sub>3</sub> (**б**); Ar = Ph, R = CHCl<sub>2</sub> (**в**).

с гетероциклом длина связи C<sup>2</sup>-Cl<sup>3</sup> оказывается несколько короче остальных связей C-Cl (табл. 2). Длины связей C-N гетероцикла демонстрируют асимметрию, указывающую на нарушение ароматичности кольца. Длины связей с участием узловых атомов гетероцикла C<sup>4A</sup> и C<sup>8A</sup> находятся в пределах 1.415–1.445 Å, приближаясь к значени-

ям длин одинарных связей между C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-атомами, в то время как длины прочих связей в гетероцикле существенно короче. Такое распределение длин связей типично для конденсированных систем нафталинового типа вообще и для производных изохинолина в частности [13]. Существенно укороченные межмолекулярные контакты в кристалле

**Таблица 1.** Основные кристаллографические параметры соединений **1в**, **2а** и **2б**

Параметр	<b>1в</b>	<b>2а</b>	<b>2б</b>
CCDC	1983550	1921318	1983551
Формула	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> NO
<i>M</i>	240.08	322.60	352.63
<i>T</i> , К	295(2)	295(2)	295(2)
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
<i>a</i> , Å	7.0229(3)	5.9097(2)	11.5784(12)
<i>b</i> , Å	12.4343(6)	19.0627(7)	7.1405(4)
<i>c</i> , Å	24.0299(11)	12.8598(5)	19.139(2)
β, град	90.728(4)	93.515(4)	101.027(9)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2098.24(17)	1445.98(9)	1553.1(2)
<i>Z</i>	8	4	4
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.520	1.482	1.508
μ, мм <sup>-1</sup>	0.585	0.621	0.590
<i>F</i> (000)	976.0	656.0	720
Размеры кристалла, мм	0.23×0.1×0.02	0.25×0.2×0.15	0.25×0.20×0.15
Углы рассеяния, град	6.06–61.84	6.34–61.74	3.05–56.58
Индексы отражений	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -17 ≤ <i>k</i> ≤ 12 -34 ≤ <i>l</i> ≤ 33	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -27 ≤ <i>k</i> ≤ 20 -18 ≤ <i>l</i> ≤ 14	-15 < <i>h</i> < 15 -9 < <i>k</i> < 5 -25 < <i>l</i> < 14
Отражений собрано	10875	7176	6797
Независимых отражений	5381 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0323)	3943 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0178)	3751 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.0283)
Данных/ограничений/ параметров	5381/0/287	3943/0/181	3751/0/200
Goof по <i>F</i> <sup>2</sup>	1.000	1.027	1.001
<i>R</i> -Факторы [ <i>I</i> ≥ 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0495 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0733	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0476 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1497	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0344 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0693
<i>R</i> -Факторы по всем отражениям	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.1135 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0908	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0656 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.1704	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0734 <i>wR</i> <sub>2</sub> = 0.0723
Остаточная электронная плотность (min/max), e/Å <sup>3</sup>	0.23/-0.23	0.76/-0.64	0.235/-0.335

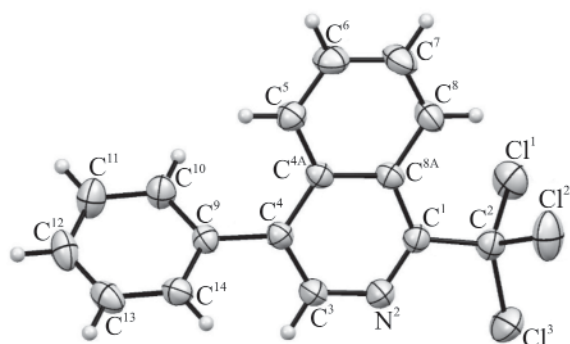


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2а** в кристалле

отсутствуют, за исключением контакта  $C^5-N^5 \cdots N^2$  [ $x-0.5, 0.5-y, z-0.5$ ] (на  $0.092 \text{ \AA}$  меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса). Впрочем, не слишком высокое качество кристалла и достаточно большие значения пиков остаточной электронной плотности не позволяют надежно локализовать атомы водорода молекулы и точно оценить параметры данной водородной связи. Таким образом, главную роль в молекулярной укладке кристаллов данного соединения играют неспецифические ван-дер-ваальсовы взаимодействия.

Основные геометрические параметры молекулы соединения **2б** (рис. 2) в целом соответствуют таковым для молекулы соединения **2а**. В частности, длины связей  $C-Cl$  данных соединений совпадают в пределах погрешности измерения [ $1.768(2), 1.775(2)$  и  $1.789(2) \text{ \AA}$ ], при этом самой короткой оказывается связь  $C-Cl$ , располагающаяся в плоскости гетероцикла. 4-Метоксифенильный заместитель развернут относительно плоскости гетероцикла под углом  $65^\circ$ , что несколько больше соответствующей величины для соединения **2а**. Неводородные атомы  $MeO$ -группы лежат практически в плоскости фенильного заместителя. В кристалле соединения также наблюдаются водородные связи  $CH \cdots N$  типа, хотя и иной геометрии. В результате взаимодействия  $C^3H^3 \cdots N^1$  [ $-x, 2-y, -z$ ] с расстоянием  $H \cdots N$   $2.629 \text{ \AA}$  (на  $0.121 \text{ \AA}$  меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов) образуются димеры с копланарным расположением гетероциклических колец (рис. 3). Другой заслуживающий внимания контакт – связь  $Cl^3 \cdots Cl^1$  [ $0.5-x, y-0.5, 0.5-z$ ]  $3.367 \text{ \AA}$ . Очевидно, реализация большего количества тесных контактов в кристалле соединения **2б** приводит к некоторому увеличе-

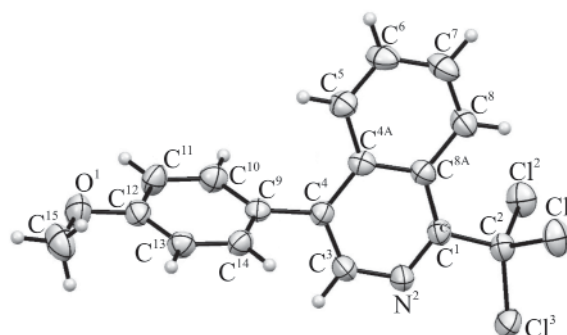


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **2б** в кристалле.

нию его плотности по сравнению с соединением **2а**, даже несмотря на уменьшение массовой доли атомов хлора.

Рентгеноструктурный анализ исходного 3-дихлорметил-6-фенил-1,2,4-триазина **1в** выявил, что две кристаллографически независимые молекулы кристаллизуются в centrosymmetric пространственной группе (табл. 1). Основные геометрические параметры (длины связей и валентные углы) молекул близки между собой и соответствуют ожидаемым (табл. 3). Общий вид и нумерация атомов одной из молекул показаны на рис. 4. Обе молекулы неплоские. У обеих молекул протон дихлорметильной группы располагается перипланарно к плоскости триазина, в *син*-конфигурации к атому  $N^2$ . Длины связей  $C-Cl$  практически неразличимы. Фенильный заместитель развернут на  $16.7$  и  $12.7^\circ$  относительно плоскости триазина (для первой и второй молекулы соответственно).

Основные различия между молекулами касаются характера межмолекулярных контактов. Первая молекула образует укороченные межмолекулярные контакты с атомами хлора двух соседних молекул

Таблица 2. Избранные длины связей в молекулах соединений **2а, б**

Связь	$d, \text{ \AA}$	Связь	$d, \text{ \AA}$
<b>2а</b>		<b>2б</b>	
$C^2-Cl^1$	1.777(2)	$Cl^1-C^2$	1.7748(19)
$C^2-Cl^2$	1.782(2)	$C^2-Cl^2$	1.7889(18)
$C^2-Cl^3$	1.770(2)	$C^2-Cl^3$	1.7683(19)
$C^1-N^2$	1.296(3)	$C^1-N^2$	1.308(2)
$C^3-N^2$	1.355(3)	$N^2-C^3$	1.359(2)
$C^1-C^2$	1.529(3)	$C^1-C^2$	1.527(2)

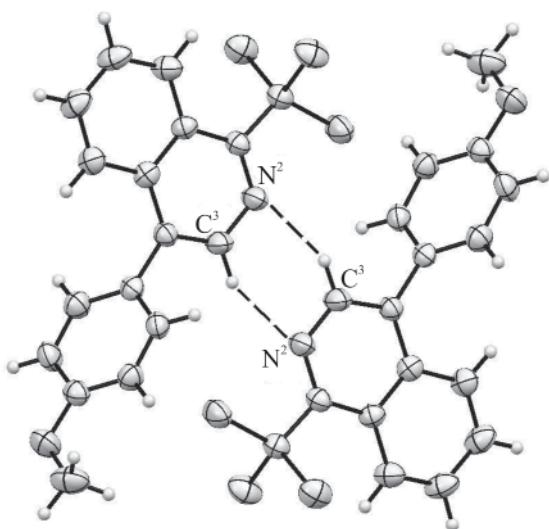


Рис. 3. Межмолекулярные контакты в кристалле соединения **2б**.

(галогенные связи  $N^{2\cdots}Cl^{2A}$   $[1-x, 1-y, 1-z]$  3.169 Å, на 0.131 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса, и  $N^{2\cdots}Cl^{1A}$   $[2-x, 1-y, 1-z]$  3.230 Å, на 0.070 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса [14]), направленные приблизительно по осям связей C–Cl. Для второй молекулы важными являются укороченные межмолекулярные контакты  $C^{5A}H^{5A}\cdots N^4$   $[2-x, -y, 1-z]$  по типу димерной водородной связи с расстоянием  $C^{5A}\cdots N^{4A}$  3.427(3) Å,  $N^{4A}\cdots H^{5A}$  2.630, угол  $C^{5A}H^{5A}N^4$  142°. Большое значение угла межмолекулярного контакта связано с тем, что молекулы не лежат в одной плоскости. Плоскости триазиновых колец в димерах смещены друг относительно друга на расстояние 1.349 Å. В результате формируется стопочно-слоевая упаковка, в которой плоскости ароматических колец молекул ориентируются приблизительно в

Таблица 3. Избранные длины связей в молекуле соединения **1в**

Связь	$d$ , Å	Связь	$d$ , Å
Cl <sup>1</sup> –C <sup>24</sup>	1.768(2)	Cl <sup>1A</sup> –C <sup>13A</sup>	1.775(2)
Cl <sup>2</sup> –C <sup>24</sup>	1.771(2)	Cl <sup>2A</sup> –C <sup>13A</sup>	1.768(2)
N <sup>1</sup> –N <sup>2</sup>	1.341(3)	N <sup>1A</sup> –N <sup>2A</sup>	1.347(3)
N <sup>1</sup> –C <sup>6</sup>	1.334(3)	N <sup>1A</sup> –C <sup>6A</sup>	1.328(3)
N <sup>2</sup> –C <sup>3</sup>	1.321(3)	N <sup>2A</sup> –C <sup>3A</sup>	1.321(3)
N <sup>4</sup> –C <sup>3</sup>	1.335(3)	N <sup>4A</sup> –C <sup>3A</sup>	1.337(3)
N <sup>4</sup> –C <sup>5</sup>	1.309(3)	N <sup>4A</sup> –C <sup>5A</sup>	1.317(3)
C <sup>3</sup> –C <sup>24</sup>	1.495(3)	C <sup>3A</sup> –C <sup>13A</sup>	1.497(3)
C <sup>5</sup> –C <sup>6</sup>	1.401(3)	C <sup>5A</sup> –C <sup>6A</sup>	1.399(3)

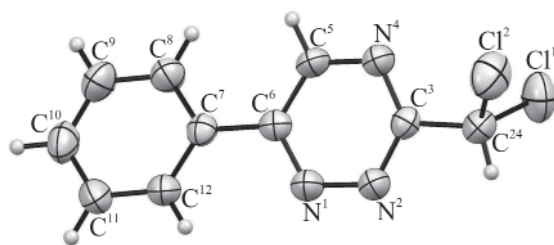


Рис. 4. Общий вид молекулы соединения **1в** в кристалле.

плоскости (100), а внутри- и межслоевое связывание осуществляется галогенными и водородными связями. При этом ярко выраженные  $\pi$ – $\pi$ -контакты между ароматическими кольцами в кристалле отсутствуют.

Таким образом, полученные данные по структуре 4-арил-1-трихлорметилизохинолинов **2а**, **б** служат примером взаимного влияния заместителей и гетероциклического ядра на их структуру и демонстрируют важное влияние акцепторных полихлорметильных групп на характер межмолекулярных взаимодействий, реализуемых в кристалле. Более того, кристаллическая структура изученного замещенного 1,2,4-триазина **1в** определяется возможностью образования  $C_{Ar}$ –H водородных связей и галогенных связей с участием дихлорметильной группы.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Результаты исследований зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных под номерами CCDC 1983550, 1983551, 2010412.

1,2,4-Триазины **1а–в** [5] и изохинолины **2а–в** [4] были синтезированы по описанным методикам.

Рентгеноструктурный анализ осуществлен на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoK-излучение, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование с шагом 1° при 295(2) К). Введена эмпирическая поправка на поглощение. С использованием программного пакета Olex2 [15], структура решена по программе SHELXS прямым методом и уточнена по программе SHELXL [16] полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода локализованы по пикам пространственной электронной плотности и включены в уточнение в модели *наездника*. Для визу-



ализации структуры и анализа межмолекулярных взаимодействий использована программа Mercury [13].

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-13-00365).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Primas N., Suzanne P., Verhaeghe P., Hutter S., Kieffer C., Laget M., Cohen A., Broggi J., Lancelot J.-C., Lesnard A., Dallemagne P., Rathelot P., Rault S., Vanelle P., Azas N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 83. P. 26. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.014
2. Song W., Wan M., Li S., Zhang L., Wang X., Jia Z. Pat. CN 108727397 A (2018).
3. Zhou Y., Wu C., Dong X., Qu J. // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. P. 5202. doi 10.1021/acs.joc.6b00885
4. Никонов И.Л., Слепухин П.А., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Суворова А.И., Ельцов О.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // *ХГС.* 2019. Т. 55. № 11. С. 1124; Nikonov I.L., Slepukhin P.A., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Suvorova A.I., Eltsov O.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 11. P. 1124. doi 10.1007/s10593-019-02588-1
5. Кожевников Д.Н., Катаева Н.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. № 6. С. 1243; Kozhevnikov D.N., Kataeva N.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. P. 1295. doi 10.1023/B:RUCB.0000042289.07168.8f
6. Fen H.-K., Chantrapromma S., Maity A.C., Goswami S. // *Acta Crystallogr. (E).* 2010. Vol. 66. P. o424. doi 10.1107/S1600536810002035
7. Xie M.-H., Liu Y.-L., Zou P., He Y.-J., Huang B. // *Acta Crystallogr. (E).* 2010. Vol. 66. P. o5. doi 10.1107/S1600536809051071
8. Sopková-de Oliveira Santos J., Verhaeghe P., Lohier J.-F., Rathelot P., Vanelle P., Rault S. // *Acta Crystallogr. (C).* 2008. Vol. 64. P. o441. doi 10.1107/S0108270108020374
9. Kaluski Z., Golankiewicz K. // *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 1965. Vol. 13. P. 93.
10. Fun H.-K., Chantrapromma S., Maity A.C., Goswami S. // *Acta Crystallogr. (E).* 2010. Vol. 66. P. o622. doi 10.1107/S1600536810005234
11. Iaroshenko V.O., Mkrtychyan S., Ghazaryan G., Hakobyan A., Maalik A., Supe L., Villinger A., Tolmachev A., Ostrovskiy D., Sosnovskikh V.Ya., Ghochikyan T.V., Langer P. // *Synthesis.* 2011. P. 469. doi 10.1055/s-0030-1258364
12. Сипягин А.М., Алиев З.Г. // *ХГС.* 1993. № 11. С. 1495; Sipyagin A.M., Aliev Z.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1993. Vol. 29. N 11. P. 1287. doi 10.1007/BF00532026
13. Mercury CSD, ver. 3.10.3, release 2018.
14. Bondi A. // *J. Phys. Chem.* 1964. Vol. 68. P. 441. doi 10.1021/j100785a001
15. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
16. Sheldrick G.M. // *Acta Cryst.* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930

## X-Ray Diffraction Structural Studies in the Series of 4-Aryl-1-di- and 4-Aryl-1-trichloromethylisoquinolines and Their 1,2,4-Triazine Precursors

P. A. Slepukhin<sup>a,b</sup>, I. L. Nikonov<sup>a,b</sup>, D. S. Kopchuk<sup>a,b</sup>, I. S. Kovalev<sup>b</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a,b,\*</sup>, V. L. Rusinov<sup>a,b</sup>, and O. N. Chupakhin<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia

<sup>b</sup> Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received February 20, 2020; revised February 20, 2020; accepted February 27, 2020

Structure of two 4-aryl-1-trichloromethylisoquinolines, as well as 3-dichloromethyl-6-phenyl-1,2,4-triazine (a synthetic precursor of the corresponding isoquinolines), was studied by single crystal X-ray diffraction analysis. The effect of the nature of substituents in the heterocycles on their crystal structure was shown. The effect of acceptor di- and trichloromethyl groups on the nature of intermolecular interactions realized in crystals was demonstrated.

**Keywords:** 1-trichloromethylisoquinolines, 3-dichloromethyl-1,2,4-triazines, X-ray diffraction analysis