

Е. Б. Усова, Л. И. Лысенко, Г. Д. Крапивин,
В. Е. Заводник, В. Г. Кульневич

ФУРИЛЦИКЛОГЕКСЕНОНЫ

2*. ПРЕВРАЩЕНИЕ 6-ЭТОКСИКАРБОНИЛЦИКЛОГЕКСЕНОНОВ В 4,5-ДИГИДРОИНДАЗОЛЫ. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 4-ФЕНИЛ-6-(5-МЕТИЛ-2-ФУРИЛ)-4,5-ДИГИДРОИНДАЗОЛ-3-ОНА

Конденсацией гидразингидрата и 6-этоксикарбонилциклогексенонов получены 4,5-дигидроиндазолы, содержащие в положениях 4 или 6 фурильные заместители. С помощью РСА установлено, что в кристаллическом состоянии пиразолоновый фрагмент молекул дигидроиндазолов имеет бетаиновую структуру.

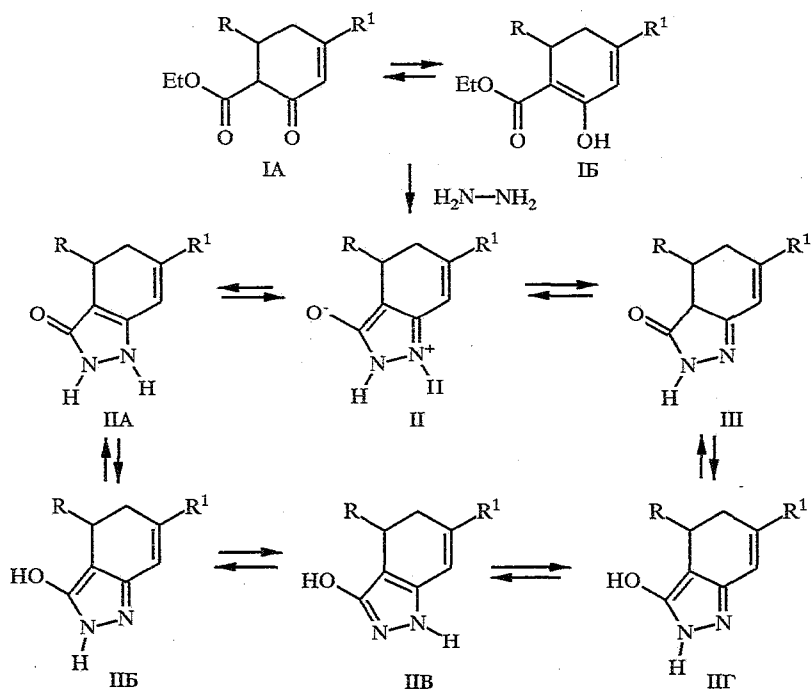
Описанные ранее [1, 2] 3- и 5-фурилциклогексеноны (I) являются активными 1,3-бизлектрофилами, что предполагает возможность их использования в реакциях с бинуклеофильными реагентами для построения гетероциклов, конденсированных с циклогексеновым фрагментом, — производных пиразола, изоксазола и т. п. Сведения о таких гетероциклических системах немногочисленны, однако имеются данные о разнообразных видах биологической активности подобных соединений [3—5]. Поэтому представляло интерес получить новые бициклические производные пиразола — дигидроиндазолы, содержащие в качестве одного из заместителей фурановый фрагмент.

Конденсацию циклогексенонов (Ia—д) с гидразингидратом проводили кипячением реагентов в спирте в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты. Продукты конденсации — бесцветные кристаллические вещества (IIa—д), хорошо растворимые в полярных органических растворителях, но не в воде (табл. 1).

Для продуктов взаимодействия соединений I с гидразингидратом можно предположить несколько бициклических структур (II—III), находящихся в равновесии с возможным преобладанием тех или иных таутомерных форм. Однако реальным продуктам не может соответствовать структура III, так как их спектры ПМР (см. табл. 2) содержат сигналы только четырех протонов алицикла. Три из них резонируют в виде спиновой системы АВХ и могут быть отнесены к протонам в положениях 4 и 5, а сигнал четвертого имеет вид синглета и по величине химического сдвига хорошо соответствует сигналу протона 7-Н. Таким образом, в спектрах отсутствует сигнал алифатического протона в положении 3а таутомерной формы III и последнюю можно исключить из дальнейшего рассмотрения, но при этом остается неясным вопрос — существует ли пиразольный фрагмент молекул II в одной из возможных таутомерных форм (А—Г) или в растворе имеется некая равновесная смесь таутомеров IIa, IIб, IIв.

Получить информацию о строении соединений II из спектров ПМР оказалось невозможным, так как из-за плохой растворимости веществ спектры записаны в смеси растворителей ацетон—трифторуксусная кислота, что, естественно, исключало наблюдение сигналов возможных групп ОН и NH. Отсутствие в ИК спектрах соединений II характерной для пиразолонов полосы поглощения амидной карбонильной группы ($1650\ldots 1710\text{ см}^{-1}$ [6, 7]) и наличие широкой полосы поглощения в области $3200\ldots 3300\text{ см}^{-1}$, соответствующей валентным колебаниям групп NH и ОН, казалось бы,

* Сообщение 1 см. [1].



I, II a R = 2-фурил, R¹ = C₆H₅; б R = C₆H₅, R¹ = 2-фурил; в R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = 2-фурил;
г R = C₆H₅, R¹ = 5-метил-2-фурил; д R = 4-BrC₆H₄, R¹ = 5-метил-2-фурил

позволяет предполагать в твердом состоянии (спектры записаны в виде суспензии в вазелиновом масле) преимущество структур IIб—IIг. Последнее подтверждает и спектр ЯМР ¹³C соединения IIб: сигнал атома C(3) наблюдается в более сильном поле (156,79 м. д.) по сравнению со стандартным сигналом атома углерода амидной карбонильной группы [8].

Для окончательного решения вопроса о строении пиразолонового фрагмента молекул II был проведен рентгеноструктурный анализ сольвата соединения IIг, полученного медленной кристаллизацией из спиртового раствора. На рис. 1 представлена проекция пространственной модели молекулы IIг и нумерация атомов (приведенная нумерация отличается от принятой ИЮПАК). Координаты атомов, основные межатомные расстояния и валентные углы приведены в табл. 3, 4 и 5 (причем в табл. 3 приведены и координаты атомов ассоциированной в кристалле молекулы спирта).

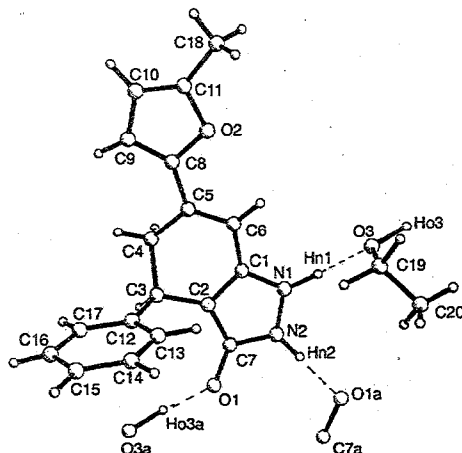


Рис. 1. Проекция пространственной модели сольвата соединения IIг и нумерация атомов

Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Выход, %
		C	H	N			
Па	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>73,52</u> 73,35	<u>5,32</u> 5,07	<u>9,85</u> 10,07	141...143	1600	36
Пб	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>73,32</u> 73,35	<u>5,22</u> 5,07	<u>10,15</u> 10,07	181...183	3200 (NH); 1600	53
Пв	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>70,41</u> 70,10	<u>5,39</u> 5,23	<u>9,30</u> 9,09	124...126	3320 (NH); 1600	96
Пг	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>71,18</u> 73,94	<u>5,24</u> 5,52	<u>9,35</u> 9,59	136...137	1600	80
Пд	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₂ *	<u>58,52</u> 58,37	<u>3,85</u> 4,09	<u>7,38</u> 7,57	164...165	3300 (NH); 1640, 1610	46

* Найдено, %: Br 21,05. Вычислено, %: Br 21,33.

Таблица 2

Спектры ПМР 5,6-дигидроиндазол-7-онов Па—д

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д., КССВ (J), Гц			
	алицикл	R	R ¹	ОН, NH
Па	2,50 (1H, д. д, 5-Hα); 3,12 (1H, д. д. д, 5-Hβ); 4,25 (1H, д. д, 4-H); 6,80 (1H, д, 7-H); J _{5α5β} = 16; J _{5α4} = 8,5; J _{5β4} = 4,2; J _{5β7} = 2,5	5,80 (1H, д, 3-H); 6,25 (1H, д. д, 4-H); 7,28 (1H, д, 5-H); J ₃₄ = 3,6; J ₄₅ = 1,8	7,30...7,60 (5H, м)	10,3...10,7 уш.
Пб	2,92 (1H, д. д, 5-Hα); 3,08 (1H, д. д. д, 5-Hβ); 4,23 (1H, д. д, 4-H); 6,84 (1H, д, 7-H); J _{5α5β} = 16; J _{5α4} = 8,3; J _{5β4} = 4,9; J _{5β7} = 2,4	7,20...7,22 (5H, м)	6,45 (1H, д. д, 4-H); 6,52 (1H, д, 3-H); 7,54 (1H, д, 5-H); J ₃₄ = 3,4; J ₄₅ = 1,8	10,3...10,7 уш.
Пв	2,92 (2H, м, 2 × 5-H); 4,81 (1H, м, 4-H); 6,70 (1H, д, 7-H); J ₇₅ = 2,0	6,8 (2H, д, 2-H, 6-H); 7,2 (2H, д, 3-H, 5-H); 3,1 (3H, с, OCH ₃); J ₃₅ = J ₂₈ = 9,0	6,45 (1H, д. д, 4-H); 6,60 (1H, д, 3-H); 7,47 (1H, д, 5-H); J ₃₄ = 4,0; J ₄₅ = 1,8	10,3...10,7 уш.
Пг	2,85 (1H, д. д, 5-Hα); 3,00 (1H, д. д. д, 5-Hβ); 4,20 (1H, д. д, 4-H); 6,70 (1H, д, 7-H); J _{5α5β} = 13,8; J _{5α4} = 6,0; J _{5β4} = 3,5; J _{5β7} = 2,0	7,10...7,25 (5H, м)	2,30 (3H, с, CH ₃); 6,00 (1H, д, 4-H); 6,45 (1H, д, 3-H); J ₃₄ = 3,4	10,3...10,7 уш.
Пд	2,90 (1H, д. д, 5-Hα); 3,10 (1H, д. д. д, 5-Hβ); 4,32 (1H, д. д, 4-H); 6,75 (1H, д, 7-H); J _{5α5β} = 17; J _{5α4} = 9,5; J _{5β4} = 2,0; J _{5β7} = 2,0	7,10...7,25 (4H, м)	2,15 (3H, с, CH ₃); 6,00 (1H, д, 4-H); 6,50 (1H, д, 3-H); J ₃₄ = 3,6	10,3...10,7 уш.

Как видно из рис. 1, пиразольный фрагмент молекулы имеет, скорее всего, бетаиновую структуру Пб с разделением зарядов: отрицательного на атоме кислорода $O_{(1)}$ и положительного на протонированном атоме азота пиридинового типа $N_{(1)}$. Формально двойными являются связи $C_{(2)}-C_{(7)}$ и $C_{(1)}-N_{(1)}$, которые заметно короче связей $C_{(1)}-C_{(2)}$ и $C_{(7)}-N_{(2)}$. Длина связи $O_{(1)}-C_{(7)}$ (1,399 Å) является промежуточной между длинами простой и двойной связей CO [9, 10]. Сам гетероцикл плоский (плоскость 1), среднеквадратичное отклонение не превышает 0,0085 Å. Атомы $O_{(1)}$, $N_{(1)}$ и $N_{(2)}$ располагаются строго в плоскости гетероцикла.

Алициклический фрагмент молекулы неплоский, имеет конформацию искаженной твист-ванны. Параметры складчатости [11] $S = 0,47$, $\theta = 49,3^\circ$ и $\varphi = 112,6^\circ$. Почти плоская часть алицикла (плоскость 2) образована атомами $C_{(6)}$, $C_{(1)}$, $C_{(2)}$, $C_{(3)}$ (соответствующий торсионный угол равен $1,5^\circ$). Угол между плоскостями 1 и 2 составляет $3,7^\circ$. Атомы $C_{(4)}$ и $C_{(5)}$ выходят из плоскости 2 по одну и ту же сторону соответственно на 0,6580 и 0,2626 Å. Пространственное расположение атомов в бициклической системе представлено на рис. 2.

Фенильный заместитель у атома $C_{(3)}$ занимает нетрадиционное для тяжелых заместителей псевдоаксиальное положение (торсионный угол $C_{(2)}-C_{(3)}-C_{(12)}-C_{(13)}$ составляет $23,2^\circ$). Фурановый цикл расположен таким образом, что формально двойная связь $C_{(8)}-C_{(9)}$ заслоняет

Таблица 3

Координаты атомов* ($\text{\AA} \times 10^4$) и температурные факторы ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) в молекуле соединения Пг

Атом	x	y	z	U^{*2}
$O_{(1)}$	6179(2)	3816(2)	4059(2)	51(1)
$O_{(2)}$	-830(2)	-2508(2)	152(2)	56(1)
$N_{(1)}$	1980(3)	2728(3)	3413(2)	51(1)
$N_{(2)}$	3415(3)	3720(3)	4026(3)	48(1)
$C_{(1)}$	2345(3)	1555(4)	2591(2)	43(1)
$C_{(2)}$	3997(3)	1783(3)	2673(2)	40(1)
$C_{(3)}$	4765(3)	595(3)	1914(2)	40(1)
$C_{(4)}$	3507(4)	-239(4)	824(2)	48(1)
$C_{(5)}$	1779(4)	-711(4)	943(3)	44(1)
$C_{(6)}$	1203(3)	214(4)	1777(3)	48(1)
$C_{(7)}$	4683(4)	3144(3)	3606(3)	40(1)
$C_{(8)}$	774(4)	-2113(4)	84(3)	49(2)
$C_{(9)}$	1059(4)	-3205(5)	-822(3)	67(2)
$C_{(10)}$	-418(5)	-4319(4)	-1337(3)	75(2)
$C_{(11)}$	-1529(4)	-3885(4)	-736(3)	63(2)
$C_{(12)}$	5379(3)	-643(3)	2388(2)	42(1)
$C_{(13)}$	4780(4)	-1045(4)	3216(3)	57(2)
$C_{(14)}$	5359(5)	-2214(5)	3599(3)	73(2)
$C_{(15)}$	6551(5)	-2976(4)	3180(3)	73(2)
$C_{(16)}$	7155(4)	-2581(4)	2349(3)	67(2)
$C_{(17)}$	6581(4)	-1416(4)	1964(3)	51(1)
$C_{(18)}$	-3270(5)	-4520(5)	-823(3)	87(2)
$O_{(3)}$	-1023(3)	2653(3)	3910(2)	82(1)
$C_{(19)}$	-1018(5)	1653(6)	4611(4)	99(2)
$C_{(20)}$	-944(6)	2651(7)	5732(4)	135(3)

* Координаты атомов водорода не приведены и могут быть получены у авторов.

*2 Эквивалентные изотропные факторы определены как одна третья проекции ортогонализированного $U_{(i,j)}$ тензора.

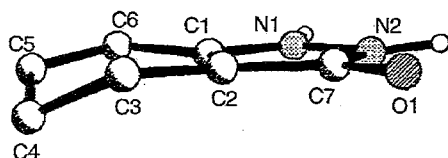


Рис. 2. Пространственное расположение атомов в бициклическом фрагменте соединения IIг

ординарную связь $C(4)-C(5)$ алицикла. Между атомами $O(2)$ и $H(6)$ возможно невалентное взаимодействие, так как расстояние $O(2)...H(6)$ равно 2,545 Å, что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов O и H (которые равны соответственно 1,40 и 1,16 Å [12]).

Укороченные по сравнению со стандартными длины формально простых связей $C(1)-C(2)$, $C(1)-C(6)$ и $C(5)-C(6)$ указывают на наличие π -связывания между гетероциклами через двойную связь $C(5)-C(6)$.

В кристалле молекулы IIг связаны системой водородных связей непосредственно между собой и через молекулу этанола (рис. 3). В элементарной ячейке две молекулы IIг расположены навстречу друг другу пиразольными фрагментами, которые ассоциированы друг с другом комплементарной парой водородных связей $O(1)...Nn(2a)$ и $O(1a)...Nn(2)$ с идентичными параметрами: межатомные расстояния $N(2)-Nn(2)$ и $Nn(2)...O(1a)$ равны соответственно 0,963 и 1,739 Å, валентный угол $N(2)-Nn(2)...O(1a)$ составляет $177,1^\circ$.

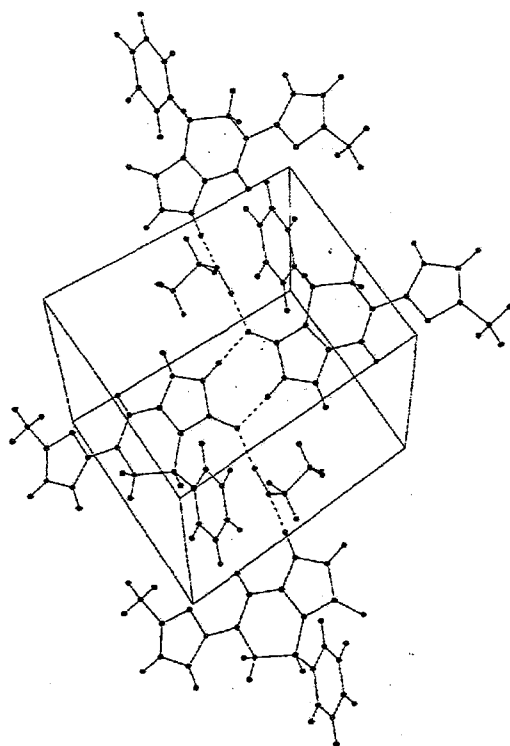


Рис. 3. Пространственное расположение молекул в элементарной ячейке кристалла сольвата соединения IIг

Таблица 4

Длины связей (d , Å) в молекуле соединения Пг

Связь	d	Связь	d
O(1)—C(7)	1,339(3)	O(2)—C(8)	1,437(4)
O(2)—C(11)	1,386(3)	N(1)—N(2)	1,409(3)
N(1)—C(1)	1,355(4)	N(2)—C(7)	1,407(4)
C(1)—C(2)	1,431(4)	C(1)—C(6)	1,462(3)
C(2)—C(3)	1,515(4)	C(2)—C(7)	1,407(3)
C(3)—C(4)	1,570(4)	C(3)—C(12)	1,530(5)
C(4)—C(5)	1,573(5)	C(5)—C(6)	1,375(4)
C(5)—C(8)	1,461(4)	C(8)—C(9)	1,358(5)
C(9)—C(10)	1,453(5)	C(10)—C(11)	1,369(6)
C(11)—C(18)	1,542(5)	C(12)—C(13)	1,389(5)
C(12)—C(17)	1,427(5)	C(13)—C(14)	1,397(6)
C(14)—C(15)	1,413(6)	C(15)—C(16)	1,393(7)
C(16)—C(17)	1,393(6)	O(3)—C(19)	1,453(7)
C(19)—C(20)	1,443(7)		

Таблица 5

Валентные (φ , град.) и торсионные (θ , град.) углы
в молекуле соединения Пг

Угол	φ	Угол	φ
O(1)—C(7)—C(2)	131,1(3)	C(1)—C(2)—C(3)	122,4(2)
C(7)—N(2)—N(1)	111,8(2)	C(6)—C(5)—C(8)	120,6(3)
N(2)—N(1)—C(1)	105,5(2)	C(5)—C(8)—C(9)	131,9(3)
N(1)—C(1)—C(2)	110,2(2)	C(8)—C(9)—C(10)	105,1(3)
C(10)—C(2)—C(7)	107,9(3)	C(9)—C(10)—C(11)	110,3(3)
C(2)—C(7)—N(2)	104,6(2)	C(10)—C(11)—O(2)	107,2(3)
C(2)—C(1)—C(6)	125,6(3)	C(11)—O(2)—C(8)	107,8(2)
C(1)—C(6)—C(5)	114,8(3)	O(2)—C(8)—C(9)	109,5(2)
C(6)—C(5)—C(4)	121,1(2)	O(2)—C(11)—C(18)	116,4(3)
C(5)—C(4)—C(3)	117,1(2)	C(2)—C(3)—C(12)	114,4(3)
C(4)—C(3)—C(2)	105,5(2)		
Угол	θ	Угол	θ
C(1)—C(2)—C(3)—C(4)	26,8	C(4)—C(5)—C(6)—C(1)	-5,7
C(2)—C(3)—C(4)—C(5)	-41,1	C(5)—C(6)—C(1)—C(2)	-11,2
C(3)—C(4)—C(5)—C(6)	34,2	C(6)—C(1)—C(2)—C(3)	-1,5

В свою очередь, каждая пара молекул Пг связана системой водородных связей с участием гидроксильных групп молекул спирта $\text{Нп}_{(1)}\dots\text{О}_{(3)}-\text{Но}_{(3)}\dots\text{О}_{(15)}\text{ и } \text{Нп}_{(1\text{в})}\dots\text{О}_{(3\text{а})}-\text{Но}_{(3\text{а})}\dots\text{О}_{(1)}$ с соседними парами молекул (рис. 3), т. е. кислородные атомы $\text{О}_{(1)}$ участвуют в двух водородных связях: непосредственного межмолекулярного связывания двух молекул П за счет описанного выше контакта и опосредованного связывания молекулярных димеров друг с другом через гидроксильные группы молекул спирта. Параметры водородной связи $\text{О}_{(1)}\dots\text{Но}_{(3\text{а})}$: межатомные расстояния $\text{О}_{(3\text{а})}-\text{Но}_{(3\text{а})}$ и $\text{Но}_{(3\text{а})}\dots\text{О}_{(1)}$ равны 1,152 и 1,672 Å соответственно, валентные углы $\text{С}_{(7)}-\text{О}_{(1)}\dots\text{Но}_{(3\text{а})}$ и $\text{О}_{(1)}\dots\text{Но}_{(3\text{а})}-\text{О}_{(3\text{а})}$ составляют 133,7 и 168,3° соответственно. Параметры водородной связи $\text{Нп}_{(1)}\dots\text{О}_{(3)}$: межатомные расстояния $\text{Н}_{(1)}-\text{Нп}_{(1)}$ и $\text{Нп}_{(1)}\dots\text{О}_{(3)}$ равны 1,049 и 1,799 Å соответственно, валентные углы $\text{Н}_{(1)}-\text{Нп}_{(1)}\dots\text{О}_{(3)}$ и $\text{Нп}_{(1)}\dots\text{О}_{(3)}-\text{С}_{(19)}$ составляют 164,5 и 107,3° соответственно. В результате такого связывания пары молекул Пг в кристалле объединяются в волнообразные ленты, изогнутые вдоль плоскости *ас*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе IR-71 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ПМР сняты на спектрометрах Tesla BS-467 А (60 МГц) и Bruker AC-200 Р (200 МГц). Спектр ЯМР ^{13}C записан на приборе Bruker AC-200 Р.

Рентгеноструктурный анализ соединения Пг проведен на автоматическом дифрактометре Enraf-Nonius CAD 4 при монохроматизированном $\text{MoK}\alpha$ излучении с использованием техники $\theta/2\theta$ -сканирования. Триклинные кристаллы соединения Пг выращены из этанольного раствора, параметры элементарной ячейки: $a = 8,840(1)$, $b = 8,818(1)$, $c = 13,049(1)$ Å, $\alpha = 107,87(1)$, $\beta = 98,69(1)$, $\gamma = 97,57(1)^\circ$, $V = 9349,7(0,4)$ Å³, пространственная группа P-1, $Z = 2$. Всего получено 1242 отражения с $I > 3\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом с помощью комплекса программ SHELXTL [13] и уточнена в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении до факторов расхожимости $R = 0,030$ и $R_w = 0,031$.

4-Фенил-6-(2-фурил)-4,5-дигидроиндазол-3-он (Пб). К раствору 0,62 г (0,002 моль) 5-фенил-3-(фурил-2)-6-этоксикарбонилциклогексен-2-она Ib в 5 мл этанола добавляют 0,20 мл (0,002 моль) гидразингидрата (52% водный раствор) и 0,02 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь выдерживают на водяной бане в течение 1,5 ч. Выпавшие после упаривания растворителя кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 33,45 ($\text{C}_{(5)}$); 33,93 ($\text{C}_{(4)}$); 98,58 ($\text{C}_{(3\text{а})}$); 107,27, 109,82, 111,61 и 125,79 (фенил); 126,15, 126,84, 142,70 и 153,58 (2-фурил); 127,89 ($\text{C}_{(7)}$); 140,53 ($\text{C}_{(7\text{а})}$); 145,12 ($\text{C}_{(6)}$); 156,79 м. д. ($\text{C}_{(3)}$).

Аналогично из соответствующих фурилциклогексенонов получают дигидроиндазолы Па, в—д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Усова Е. Б., Лысенко Л. И., Крапивин Г. Д., Кульневич В. Г. // ХГС. — 1996. — № 5. — С. 639.
2. Усова Е. Б., Крапивин Г. Д., Кульневич В. Г. // ХГС. — 1992. — № 9. — С. 1289.
3. Смирнова Н. С., Плотников О. П., Виноградова Н. А., Сорокин В. В., Кривенько А. П. // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 1. — С. 44.
4. Barbet O., Minjot M., Petavy A.-F., Paris I. // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21. — P. 359.
5. Bilgin A. A., Yesilada A., Palasaka E., Sunal R. // Arzneim.-Forsch. — 1992. — Bd 42. — S. 1271.
6. Newman G. A., Pauwels P. J. S. // Tetrahedron. — 1969. — Vol. 25. — P. 4605.
7. Newman G. A., Pauwels P. J. S. // Tetrahedron. — 1970. — Vol 26. — P. 1571.
8. Леви Г., Нельсон Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода C^{13} для химиков-органиков. — М.: Мир, 1975. — 296 с.
9. King S. D., Reimlinger H. // Chem. Ber. — 1971. — Bd 104. — S. 2694.
10. Smith D. L., Barrett K. K. // Acta crystallogr. — 1971. — Vol. B27. — P. 2043.
11. Зедиров Н. С., Палюлин В. А. // ДАН. — 1980. — Т. 252. — С. 111.
12. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика. — М.: Мир, 1976. — С. 130.
13. Sheldrick G. M. Computational Crystallography. — New York; Oxford. Oxford University Press, 1982. — P. 506.