

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И СПЕКТРОСКОПИЯ

УДК 547.77

**ПИРАЗОЛИНЫ-2 НА ОСНОВЕ ДИАРИЛИДЕНЦИКЛОГЕКСАНОНОВ.
СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЯ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ N-АРИЛИНДАЗОЛОВ**

© 2001 И.М.Гелла, Амаду Разак Яя, В.Д.Орлов

Показано, что при взаимодействии фенилгидразина с диарилиденциклогексанонами наряду с 3,За-транс-2-фенилгексагидро[2H]индазолами в ряде случаев образуются 1-фенилтетрагидро[1H]индазолы. В то же время основным продуктом реакции с 4-нитрофенилгидразином являются 3,За-цис-2-фенилгексагидро[2H]индазолы.

В многочисленных исследованиях, посвященных химии арилзамещенных 2H-пиразолинов, основное внимание уделялось влиянию вводимых заместителей на спектрально-люминесцентные свойства этих соединений [1,2], а аннелированные производные практически не рассматривались. В дальнейшем среди конденсированных производных 2-пиразолинов были выявлены соединения с противомикробной активностью, иммунодепрессанты, ЦНС – депрессанты [3-5]. Эти результаты стимулировали дальнейший интерес к методам синтеза и стереохимии дигидропиразолов, аннелированных тиопирановым, пиперидиновым, бензопирановым и бензотиопирановыми циклами [5-7]. Тем не менее, реакция взаимодействия диарилиденциклогексанонов с арилгидразинами, приводящая к 2-арилгексагидроиндазолам, практически не изучалась.

Известно, что 2,6-диарилиденциклогексаноны с гидразином дают преимущественно 3,За-транс-2H-гексагидроиндазолы [4], а при взаимодействии 3,5-диарилиден-4-тиопиранонов и 4-пиперидонов с алкилгидразинами образование цис-изомеров не отмечалось [5,6]. Единственный продукт был выделен и в реакции 3,5-диарилиден-N-метил-2-пиперидонов с фенилгидразином [8], хотя его стереохимия не рассматривалась.

Нами найдено, что при взаимодействии 2,6-диарилиденциклогексанонов 1 с фенилгидразином в спирте, согласно данным ТСХ, образуется с достаточным выходом только один продукт с характерной для пиразолинов желто-зеленой люминесценцией (табл.1). Однозначное определение стереохимии ожидаемых 3,За-транс-2-фенилгексагидроиндазолов 2 можно провести на основании анализа спектров ПМР (табл. 2). Характерным признаком образования пиразолинового цикла является наличие дублета H₃ в области 4.5-5.5 м.д.. Однако ранее было показано [7,9], что величины КССВ ³J_{H3,N3a} не могут служить однозначным критерием для отнесения цис- и транс-изомеров вследствие незначительного различия этих констант. Более надежны отнесения, сделанные на основании различия в химсдвигах протонов у C₃, C_{3a}, C₄, в значительной мере определяющиеся диамагнитной анизотропией арильной группы у C₃.

Таблица 1. Характеристики полученных соединений

Соединение	R	R1	Формула	T _{пл} , °C	Выход, %
2a	4-H	H	C ₂₆ H ₂₄ N ₂	161-163	61
2b	4-F	H	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ F ₂	168-169	58
2c	4-Cl	H	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	168-170	67
2d	4-Br	H	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ Br ₂	188-191	62
2e	2-OCH ₃	H	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂	182-184	58
2f	4-OCHF ₂	H	C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ F ₄	134-136	50
2g	2,4-Cl ₂	H	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ Cl ₄	204-206	50
2h	4-OCH ₃	H	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂	176-177	53
2i	4-NO ₂ , H	H	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₂	178-180	56
2j	4-Cl	NO ₂	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ Cl ₂	275-277	64
2k	4-Br	NO ₂	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ Br ₂	179-182	15

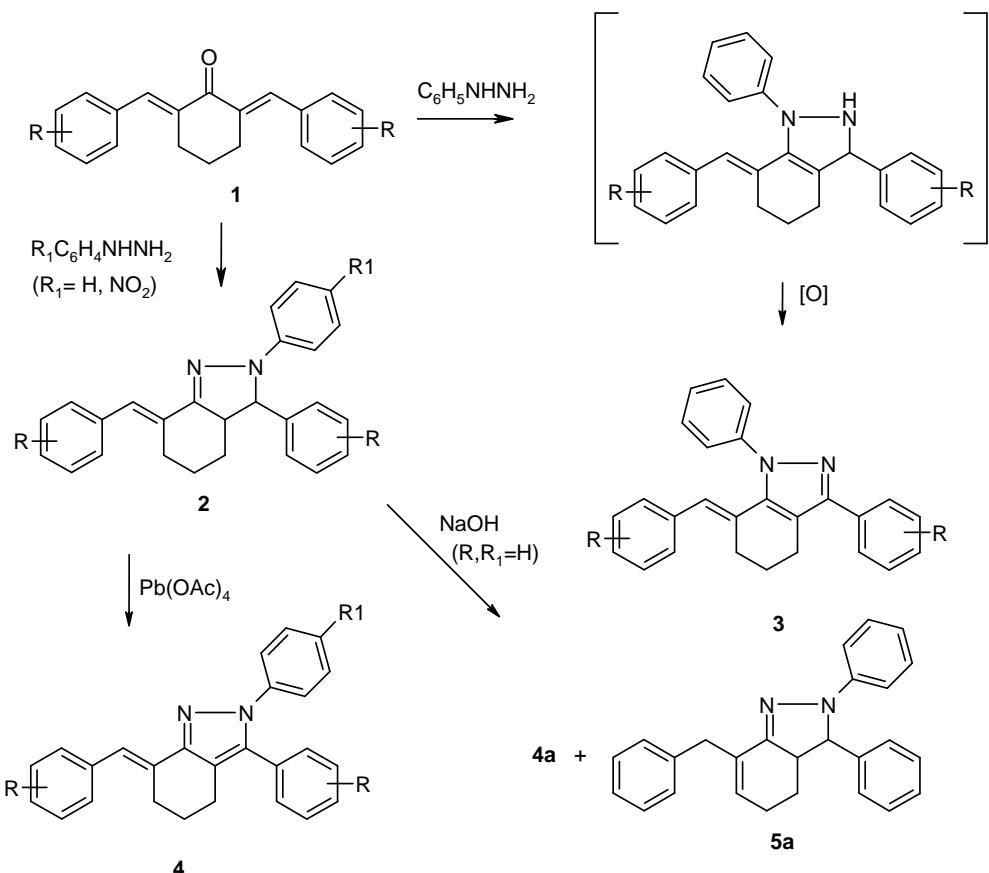
Таблица 1. Продолжение

Соединение	R	R1	Формула	T _{пл} , °C	Выход, %
2l	4-Br	NO ₂	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ Br ₂	256-259	51
2m	4-OCHF ₂	NO ₂	C ₂₈ H ₂₃ N ₂ O ₄ F ₄	215-218	51
2n	4- NO ₂	NO ₂	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₆	269-271	39
2o	3- NO ₂	NO ₂	C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₆	234-236	53
3a	H	H	C ₂₆ H ₂₂ N ₂	175-177	25
3c	Cl	H	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ Cl ₂	216-218	20
3d	Br	H	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ Br ₂	227-228	22
4a	H	H	C ₂₆ H ₂₂ N ₂	157-159	67
4c	4-Cl	H	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ Cl ₂	131-133	51
4d	4-Br	H	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ Br ₂	132-134	61
4f	4-OCHF ₂	H	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ F ₄	162-164	67
4l	4-Br	NO ₂	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ Br ₂	176-180	52
4i	NO ₂ , H	H	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	220-222	52

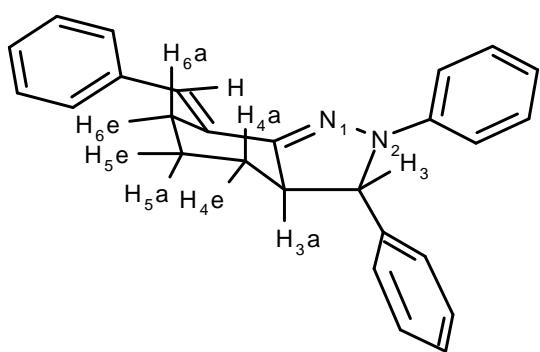
Таблица 2. Спектры ПМР синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги алифатических протонов, м.д.							
	H ₃	H _{3a}	H _{4a}	H _{4e}	H _{5a}	H _{5e}	H _{6a}	H _{6e}
2a	4.72	2.98	1.7	2.1	1.4	1.88	2.45	2.9
2b	4.78	2.98	1.73	2.1	1.47	1.9	2.5	2.9
2c	4.78	2.97	1.71	2.1	1.42	1.9	2.48	2.89
2d	4.75	2.96	1.7	2.06	1.42	1.88	2.42	2.87
2e	5.03	2.96	1.71	2.18	4.41	1.87	2.42	2.78
2f	4.76	2.98	1.72	2.1	1.45	1.91	2.45	2.9
2g	5.2	3.01	1.75	2.35	1.44	1.92	2.37	2.76
2h	4.6	2.99	1.75	2.1	1.46	1.91	2.5	2.89
2i	4.8	3.01	1.75	2.1	1.5	1.91	2.47	2.9
2j	5.9	3.74	0.7	1.5	1.76-1.8	1.76-1.8	2.31	2.87
2k	5.1	3.1	1.78	2.15	1.5	1.9	2.45	2.9
2l	5.89	3.75	0.7	1.5	1.75-1.8	1.75-1.8	2.3	2.88
2m	5.88	3.73	0.71	1.5	1.75-1.8	1.75-1.8	2.3	2.87
2n	6.08	3.87	0.68	1.51	1.81	1.81	2.37	2.9
2o	6.1	3.84	0.7	1.5	1.9	1.9	2.38	2.83
3a			1.86		2.75-2.9		2.75-2.9	
3c			1.86		2.75-2.9		2.75-2.9	
3d			1.86		2.75-2.9		2.75-2.9	
4a			1.8		2.6-2.83		2.6-2.83	
4c			1.8		2.6-2.83		2.6-2.83	
4d			1.8		2.62-2.8		2.62-2.8	
4f			1.8		2.62-2.8		2.62-2.8	
4l			1.8		2.6-28		2.6-28	

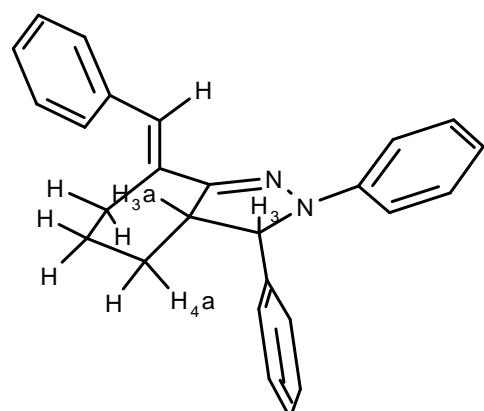
В транс-изомерах протон H_3 находится в квазиаксиальном, а в цис-изомерах – в квазиэкваториальном положениях. На примере ряда соединений, содержащих подобный дигидропиразольный цикл [7,9], было отмечено, что сигналы протонов у C_3 и C_{3a} транс-изомера сдвинуты относительно сигналов цис-изомера в сильное поле на 0.5-0.7 м.д. Протон H_{4a} более чувствителен к диамагнитной анизотропии C_3 -арила, в цис-изомерах его сигнал сдвинут в сильное поле на 0.9-1.0 м.д. относительно соответствующих сигналов транс-изомеров, в изученных нами ранее 3,3-цис- N -тиазолилгексагидроиндазолах он располагался при 0.7-0.8 м.д [10].



Причины таких различий становятся очевидными при рассмотрении стереохимии этих соединений. Расчет геометрии цис- и транс-изомеров 2a (метод AM1, программа MOPAC 6.0) показывает, что в обоих случаях циклогексановый цикл находится в форме слегка искаженного кресла, а фенильное кольцо у C_3 повернуто относительно связи C_3-C_{3a} . В результате протоны H_{3a} в молекуле транс-2a и протон H_{4a} в молекуле цис-2a наиболее сильно экранируются 3-фенильной группой, поскольку оказываются расположеными над плоскостью ароматического цикла:



транс-2а



цис-2а

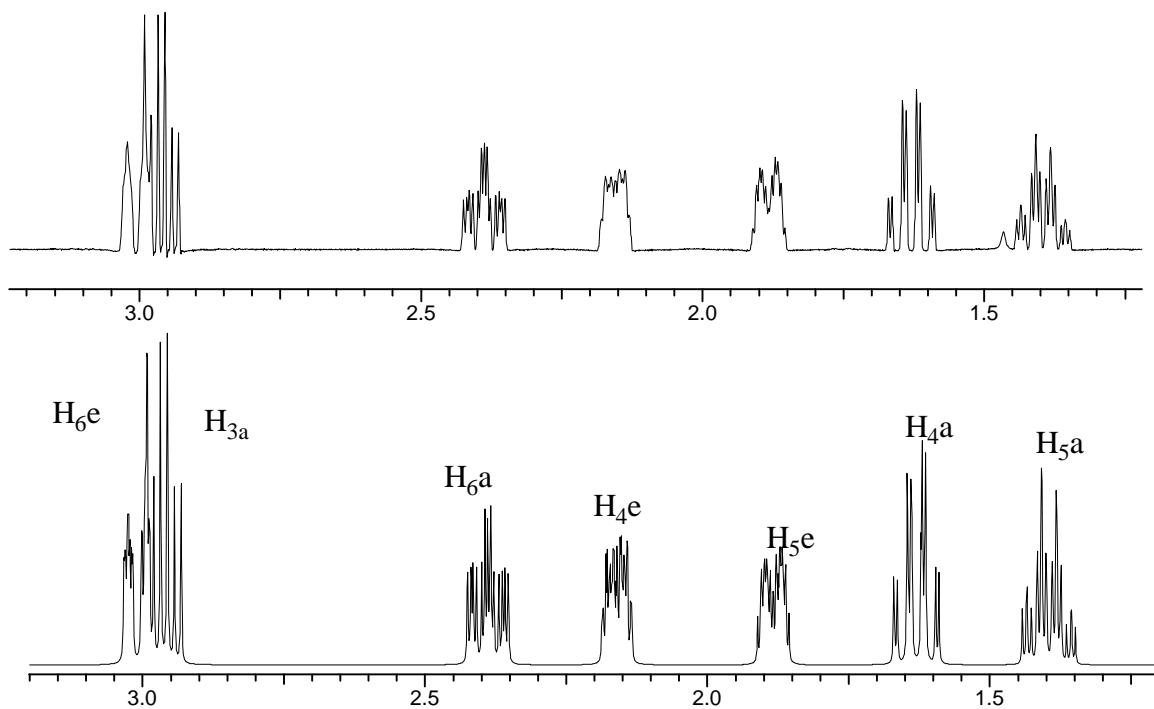


Рис. 1. Фрагмент экспериментального спектра ПМР 2а (вверху) и симулированного ACD/HNMR (freeware) внизу.

Для соединения 2а изучен спектр ПМР на частоте 500 МГц, полное отнесение сигналов алифатических протонов проведено с помощью двойного гомоядерного резонанса и симуляции спектра ПМР программой ACD/ HNMR (рис.1). Из полученных данных следует, что сигналы протонов H_{3a} и H_{4a} расположены при 2.96 м.д. и 1.63 м.д. соответственно, поэтому это должен быть транс-изомер. Для цис-изомера, по аналогии с изученными нами ранее 2-тиазолилпроизводными [10], следовало ожидать сигнала H_{3a} вблизи 3,5 м.д. и сигнала H_{4a} ниже 1 м.д. Все остальные продукты реакции с фенилгидразином имеют сходные спектры ПМР, следовательно они имеют аналогичное строение.

В дальнейшем, при взаимодействии 1 с 4-нитрофенилгидразином в условиях кислотного катализа мы получили соответствующие N-(4-нитрофенил)-гексагидроиндазолы 2j-o. Только в случае 2,6-ди-(4-бромобензилиден)-циклогексанона было получено два диастереомера, 2k и 2l, в остальных случаях наблюдалось образование только следовых количеств минорного изомера. Соединение 2k имело сходный спектр ПМР с 2a-i, следовательно оно являлось транс-изомером. В спектрах соединений 2l-o характерный сигнал протона H_{4a} находился вблизи 0.7 м.д. Вместе со слабопольным сдвигом H_3 это однозначно указывает на то, что соединения 2l-o являются цис-изомерами. Изменение стереоселективности реакции нельзя объяснить только наличием кислотного катализа, поскольку при реакции 2,6-дибензилиденциклогексанона с фенилгидразином в присутствии как HCl, так и NaOH образуется только транс-изомер.

Гексагидроиндазолы 2 в условиях реакции устойчивы и не изменяются даже при длительном кипячении, но при длительном выдерживании в системе ДМСО-КОН соединение 2a превращается в смесь двух продуктов, 4a и 5a, которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Согласно данным масс-спектрометрии, первый продукт реакции имеет на два атома водорода меньше, чем 2. Наличие в спектрах ПМР только шести алифатических протонов, исчезновение сигналов протонов при C_3 и C_{3a} однозначно указывает, что соединение 4a образуется в результате ароматизации пиразолинового цикла. В спектре ПМР второго выделенного продукта, 5a, сохраняется дублет H_3 и появляются сигналы протона у двойной связи и AB квартета метиленовой группы. Это указывает на то, что соединение 5a образовалось в результате катализируемой щелочью изомеризации, в ходе которой экзо-циклическая двойная связь превращается в эндо-циклическую. Аналогичные результаты были получены и в случае

2h. Кратковременное нагревание **2a** и **2h** с порошкообразным едким натром в ДМСО приводит только к перемещению двойной связи в циклогексановое кольцо. Тетрагидро-2Н-индазолы **4a-f** удалось получить с хорошим выходом (40-60%) при использовании в качестве окислителя тетраацетата свинца, причем окисление изомерных **2k** и **2l**, как и следовало ожидать, привело к одному и тому же продукту **4e**.

В некоторых случаях, при получении соединений **2f,c-d** ($R=H, Cl, Br$), наряду с 3,3 α -транс-2-фенилгексагидроиндазолами **2** образуются с заметным выходом соединения **3**, не обладающие люминесценцией. Согласно данным ПМР и масс-спектрометрии они являются продуктами дегидрирования пиразолинового цикла, отличающиеся от тетрагидроиндазолов **4**, полученных окислением **2**. Следовательно соединения **3a,c-d** представляют собой изомерные 1,3-дифенил-7-арилиден-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы. Образование подобных продуктов отмечалось ранее в реакции алкилгидразинов с 3,5-диарилиден-4-тиопиранонами [11]. Следует также отметить, что в случае реакции с 4-нитрофенилгидразином образование побочных 1Н-тетрагидроиндазолов **3** не отмечалось.

В итоге, на основании полученных данных можно полагать, что в зависимости от строения гидразинов их взаимодействие с диарилиденциклогексанонами может протекать по двум конкурирующим направлениям. 2-Замещенные гексагидро-[2Н]индазолы, как принято считать, образуются в результате 1,2-присоединения фенилгидразина по карбонильной группе с последующей циклизацией образующихся гидразонов. 1-Фенилтетрагидро-[1Н]индазолы, по-видимому, образуются в результате 1,4-присоединения концевого атома азота фенилгидразина к еноновой системе с последующей циклизацией в неустойчивые 1-фенилгексагидро-[2Н]индазолы, легко окисляющиеся в условиях реакции в 1-фенил-тетрагидро-[1Н]индазолы **3**.

Экспериментальная часть

Однородность веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии на пластинах с закрепленным слоем силикагеля **Silufol UV-254** в системах: $CHCl_3$, толуол-этанол (9:1).

Электронные спектры поглощения были измерены в толуоле на спектрофотометре **HITACHI-U3210**, спектры флуоресценции – на спектрофлуориметре **HITACHI-F4010**. ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре **SPECORD IR-75** в таблетках KBr. Масс-спектры сняты на приборе **Varian Mat-311A**, 70 эв. ПМР спектры получены на приборе **VXR-300 ‘VARIAN’** в $CDCl_3$ -d6, стандарт – ТМС.

2,3-Дифенил-7-бензилиден-3,3 α ,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол (2a) и 1,3-дифенил-7-бензилиден-3,3 α ,4,5,6,7-тетрагидроиндазол (4a).

К суспензии 1.7 г (6.2 ммоль) 2,6-дibenзилиденциклогексанона в 70 мл этанола добавляют 0.7 мл (6.2 ммоль) фенилгидразина и полученную смесь кипятят 2-3 часа до исчезновения исходного кетона, затем растворитель отгоняют в вакууме на роторном испарителе, а остаток растворяют в бензоле и хроматографируют на колонке с оксидом алюминия, элюент – бензол. Первой с колонки выходит люминесцирующая фракция, содержащая **2a**, после упаривания элюата с последующей кристаллизацией из смеси спирт-бензол получают 1.35 г, (60%) **2a** с $T_{пл.}$ 157-159 °C. Масс-спектр, m/z (отн. инт., %): 365 (25), 364 (100), 287 (15), 182 (28), 115 (32), 91 (63), 77 (65), 51 (20). Последующую фракцию упаривают до начала кристаллизации и получают 0.56 г, (25%) соединения **3a** с $T_{пл.}$ 175-177 °C. Масс-спектр, m/z (отн. инт., %): 362 (100), 333 (31), 285 (32), 257 (15), 231 (10), 180 (17), 115 (16), 104 (11), 91 (20), 77 (73), 51 (36).

Соединения **2b-i** и **3a-c** получены аналогично.

2-(4-NO₂-фенил)-3-(4-Br-фенил) -7-(4-Br-бензилиден) 3, 3 α , 4, 5, 6, 7-гексагидро-2Н-индазол (смесь цис- (2l) и транс- (2k) изомеров).

К суспензии 1.4 г (3.2 ммоль) 4,4'-дибромдibenзилиденциклогексанона в 50 мл бутанола добавляют 0.5 г (3.2 ммоль) 4-нитрофенилгидразина и 4-7 капли соляной кислоты, затем смесь кипятят; через 20-30 минут кипячения начинают выпадать красные блестящие кристаллы, кипячение продолжают 1.5 часа, охлаждают до 25 °C, осадок фильтруют и сушат, получая 0.85 г, (46%) соединения **2l** с $T_{пл.}$ 256-259 °C. Масс-спектр, m/z (отн. инт., %): 567 (100), 569 (28), 565 (81), 182 (55), 171 (27), 169(30), 141 (30), 141 (30), 128 (36), 115 (48), 90 (27). Маточный раствор оставляют на ночь, при этом выпадает коричневый осадок, его отфильтруют и кристаллизуют из спирта, получая 0.25 г, (14%)

соединения **2k** с $T_{\text{пл.}}$ 187-189 °С. Масс-спектр, m/z (отн. инт., %): 567 (94), 569 (40), 565 (75), 182 (69), 171 (39), 115 (100), 76 (84), 69 (41).

Соединения **2j**, **2m-o** получают аналогично, транс-изомеры наблюдались только в следовых количествах и не были выделены.

2,3-дифенил-7-бензилиден-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (**4a**).

К раствору 1 г (2.74 ммоль) соединения **2a** в 50 мл 1,2-дихлорэтана добавляют раствор тетрацетата свинца в 15 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Соли свинца удаляют, добавляя 200 мл разбавленной уксусной кислоты, а затем по каплям гидразингидрат до исчезновения коричневой окраски диоксида свинца при встряхивании. Нижний органический слой отделяют в делительной воронке, растворитель отгоняют и полученный продукт кристаллизуют из ацетона, получая 0.6 г (67 %) соединения **4a** с $T_{\text{пл.}}$ 151-153 °С. Масс-спектр, m/z (отн. инт., %): 361 (100), 180 (10), 77(27).

Соединения **4b-f** получают аналогично.

2,3-дифенил-7-бензил-3,3а,4,5-тетрагидроиндазол (**5a**).

К раствору 1.2 г (5,4 ммоль) соединения **2a** в 50 мл ДМСО добавляют 0.5 г растертого NaOH и перемешивают при 70 °С в течении 30 мин, и после охлаждения выливают в воду. Выпавший осадок отделяют и после кристаллизации из ацетона получают 0.8 г, (53%) соединения **5a** с $T_{\text{пл.}}$ 144-146 °С.

ПМР спектр: 6Н - уш.с., 5.75 м.д., 3Н - д., 4.5 м.д., 3аН - м. 3.12 м.д., 7-CH₂ - уш.с., 3.75 м.д.

Аналогично было получено соединение **5h**, 0.5 г, (50%) с $T_{\text{пл.}}$ 117-119 °С. ПМР спектр: 6Н - уш.с. 5.72 м.д., 3Н - д. 4.48 м.д., 3аН - м. 3.1 м.д., 7-CH₂ - уш.с. 3.82 м.д.

Литература

1. Красовицкий Б.М., Болотин Б.М. Органические люминофоры. М.: Химия, 1984.
2. Митина В.Г., Кутуля Л.А., Сухоруков А.А. Проблемы физической органической химии. Харьков: Вища школа, 1989.
3. Oszbach Gy, Shabo D. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 1975. V.86. P.449-
4. El-Subbagh H.I., Abu-Zaid S.M., Machran M.A., Badria F.A., Al-Obaid A.M. J. Med. Chem. 2000. V.43. No.15. P.2915-2921.
5. Krapcho J., Turk C.F. J. Med. Chem.. 1979. V.22. No.2. P.207-210.
6. Puar M.S., Rovnyak G.C., Kohen A.I., Toeplitz B.E., Gougoutas J.Z. J. Org. Chem. 1979. V.44. No.14. P. 2513-2518.
7. Toth G., Szollosy A., Lorand T. et al. J. Chem. Soc., Perkin. Trans. II. 1989. P.319-323.
8. El-Subbagh H.I., Abu-Zaid S.M., Machran M.A., Badria F.A., Al-Obaid A.M. J. Med. Chem. 2000. V.43. P.2915-2921.
9. Shollosty A., Toth G., Lorand T. et all. J. Chem. Soc., Perkin. Trans. II. 1991. P.489-493.
10. Гелла И.М., Амаду Разак Яя, Черкаев Г.В., Фиалкова С.В., Орлов В.Д. Химия гетероциклических соединений. 1997. № 2. С.1650-1654.
11. Rovnyak G.C., Shu V. J. Org. Chem. 1979. V.44. No.14. P.2518-2522.

Поступила в редакцию 5 сентября 2001 г.

Kharkov University Bulletin. 2001. №532. Chemical Series. Issue 7(30). I.M.Gella, Amadou Razack Yaya, V.D.Orlov. 2-pyrazolines on the basis of diarylidene-cyclohexanes. Synthesis and stereochemistry of partially hydrogenated N-aryllindazoles.

It has been shown that reaction of phenylhydrazines with 2,6-bis-benzylidene-cyclohexanones results in 3,3a-trans-2-phenylhexahydro[2H]indazoles, and along with this 1-phenyltetrahydro[1H] indazoles are formed in a number of cases. At the same time 3,3a-cis-2-phenylhexahydro[2H] indazoles were formed as major products in the reaction with 4-nitrophenylhydrazine