

УДК 539.27:544.18:547.556.93

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОДУКТА
ОКИСЛЕНИЯ 1'-ФТАЛАЗИНИЛГИДРАЗОНА 2-ФОРМИЛПИРРОЛА****Л.Д. Попов¹, С.И. Левченков², И.Н. Щербаков¹, Г.Г. Александров³, Ю.П. Туполова¹,
В.В. Луков¹, О.И. Аскалепова¹, В.А. Коган¹**¹Южный федеральный университет, химический факультет, Ростов-на-Дону²Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону³Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва

E-mail: physchem@yandex.ru

Статья поступила 30 мая 2012 г.

Синтезирован фталазинилгидразон 2-формилпиррола, определены величины констант ионизации, выполнен квантово-химический расчет геометрии и полной энергии возможных таутомеров. Структурно охарактеризован циклический продукт окисления гидразона — 3-(1Н-пирролил-2)-[1,2,4]-триазоло(3,4-а)фталазин, существующий в кристалле в виде димеров, связанных двумя водородными связями.

Ключевые слова: гидразоны, рентгеноструктурный анализ, водородная связь, теория функционала плотности.

Гидразоны на основе 1-гидразинофталазина (гидралазина) активно изучаются благодаря присущей этим соединениям биологической активности, прежде всего гипотензивной и противовоспалительной [1—4]. Изучение этих соединений стимулируется тем обстоятельством, что метаболизм гидралазина включает его взаимодействие с карбонильными соединениями, образующимися в цикле Кребса [5—7], и высокой комплексообразующей способностью фталазинилгидразонов [8]. В литературе описан широкий ряд гидразонов гидралазина с различными моно- и дикарбонильными соединениями [8—16]. В настоящей работе изложены результаты синтеза, физико-химического исследования и квантово-химического моделирования 1'-фталазинилгидразона пиррол-2-альдегида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фталазинилгидразон пиррол-2-альдегида (1) синтезирован следующим образом. Эквимолярные количества пиррол-2-альдегида, 1-гидразинофталазина хлоргидрата и ацетата натрия кипятили в 30 мл этанола в течение 5 ч, затем добавляли 50 мл воды. Выпавший желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и этанолом. Перекристаллизовывали из метанола. Выход 65%. $T_{пл}$ 214 °С.

Элементный анализ: брутто-формула $C_{13}H_{11}N_5$; вычислено (%): С 65,8, Н 4,67, N 29,5; найдено (%): С 66,2, Н 4,59, N 28,9.

ИК спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3199, 3162 (NH), 1610, 1572 (C=N). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., J, Гц): 11,88 (с, 1H, NH); 10,37 (с, 1H, NH); 8,08 (с, 1H, CH_{азометиновый}); 8,23 (д, 1H, J = 6,6, CH_{фталазин}); 7,84 (с, 1H, CH_{фталазин}); 7,55—7,64 (м, 3H, CH_{фталазин}); 6,87 (д, 1H, J = 3,0, CH_{пиррол}); 6,07—6,23 (м, 2H, CH_{пиррол}).

3-(1Н-пирролил-2)-[1,2,4]-триазоло(3,4-а)фталазин (2) получен взаимодействием эквимолярных количеств гидразона **1** и соли $\text{CuBF}_4 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ в абсолютном ацетонитриле при 25 °С в течение 3 дней при комнатной температуре. Продукт выделен в виде желтых призм. $T_{\text{пл}} = 240$ °С. Элементный анализ: брутто-формула $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5$; вычислено (%): С 66,4, Н 3,86, N 29,8; найдено (%): С 66,2, Н 3,68, N 29,6.

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Varian Unity 300 (300 МГц, внутренний стандарт — ГМДС) в импульсном Фурье-режиме. ИК спектры регистрировали на приборе Varian Scimitar 1000 FT-IR в области 400—4000 cm^{-1} . Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Varian Cary 5000 в области 200—800 нм.

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Кристалл соединения **2** (CCDC 883026) желтого цвета и призматического габитуса размерами 0,25×0,15×0,07 мм ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5$, $M = 235,25$) триклинный, пространственная группа $P-1$ при $T = 296$ К: $a = 7,2402(9)$, $b = 8,8746(10)$, $c = 9,0879(11)$ Å, $\alpha = 81,891(3)$, $\beta = 97,348(4)$, $\gamma = 88,141(3)^\circ$, $V = 541,45(11)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1,443$ г/см³, $F(000) = 244$, $\mu = 0,093$ мм⁻¹.

Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3956 отражений ($R_{\text{int}} = 0,0288$) измерены на дифрактометре Bruker Smart Apex II [17], оборудованном CCD-детектором ($T = 296$ К, MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $\theta_{\text{max}} = 26,02^\circ$). Поглощение рентгеновского излучения учтено полуэмпирически ($T_{\text{min}}/T_{\text{max}} = 0,9770/0,9935$) с помощью программы SADABS [18]. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F_{hkl}^2 . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели "наездника" ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{эkv}}(\text{C})$ для всех групп). Окончательные факторы расходимости $R_1 = 0,0490$ и $wR_2 = 0,0888$ для 1162 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$, $R_1 = 0,0999$ и $wR_2 = 0,1013$ для всех 1985 независимых отражений, 163 уточняемых параметра, GOOF = 1,000. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELX-97 [19]. Основные длины связей и углы в структуре соединения приведены в таблице.

Межатомные расстояния (d , Å) и валентные углы (ω , град.) в структуре соединения **2**

Связь	d	Связь	d	Связь	d
N(1)—C(1)	1,344(3)	N(4)—N(5)	1,383(2)	C(7)—C(8)	1,390(3)
N(1)—C(4)	1,373(2)	N(5)—C(13)	1,303(3)	C(7)—C(12)	1,402(3)
N(2)—C(5)	1,324(2)	C(1)—C(2)	1,361(3)	C(8)—C(9)	1,378(3)
N(2)—N(3)	1,386(2)	C(2)—C(3)	1,400(3)	C(9)—C(10)	1,381(3)
N(3)—C(6)	1,313(2)	C(3)—C(4)	1,375(3)	C(10)—C(11)	1,357(3)
N(4)—C(5)	1,373(2)	C(4)—C(5)	1,428(3)	C(11)—C(12)	1,404(3)
N(4)—C(6)	1,373(3)	C(6)—C(7)	1,433(3)	C(12)—C(13)	1,437(3)
Угол	ω	Угол	ω	Угол	ω
C(1)—N(1)—C(4)	109,78(17)	N(1)—C(4)—C(3)	106,73(18)	C(8)—C(7)—C(6)	123,9(2)
C(5)—N(2)—N(3)	109,15(15)	N(1)—C(4)—C(5)	119,28(17)	C(12)—C(7)—C(6)	115,9(2)
C(6)—N(3)—N(2)	106,79(15)	C(3)—C(4)—C(5)	133,99(19)	C(9)—C(8)—C(7)	119,3(2)
C(5)—N(4)—C(6)	106,41(15)	N(2)—C(5)—N(4)	107,83(18)	C(8)—C(9)—C(10)	120,7(3)
C(5)—N(4)—N(5)	125,93(18)	N(2)—C(5)—C(4)	125,09(17)	C(11)—C(10)—C(9)	120,7(2)
C(6)—N(4)—N(5)	127,59(17)	N(4)—C(5)—C(4)	127,07(17)	C(10)—C(11)—C(12)	120,3(2)
C(13)—N(5)—N(4)	111,90(19)	N(3)—C(6)—N(4)	109,82(17)	C(7)—C(12)—C(11)	118,8(2)
N(1)—C(1)—C(2)	108,5(2)	N(3)—C(6)—C(7)	131,7(2)	C(7)—C(12)—C(13)	118,4(2)
C(1)—C(2)—C(3)	107,3(2)	N(4)—C(6)—C(7)	118,51(17)	C(11)—C(12)—C(13)	122,9(2)
C(4)—C(3)—C(2)	107,67(18)	C(8)—C(7)—C(12)	120,2(2)	N(5)—C(13)—C(12)	127,66(19)

Квантово-химические расчеты электронного и пространственного строения соединения **1** были проведены с помощью программы Gaussian'03 [20] в рамках теории функционала плотности (DFT). Применяли гибридный обменно-корреляционный функционал B3LYP [21] с обменной частью в форме, предложенной в работе Бекке [22], и корреляционной частью Ли—Янга—Парра [23]. В качестве базисного набора использовали валентно-расщепленный базис 6-311+G(d,p). Для подготовки данных, презентационной графики, визуализации результатов расчетов использовали программу ChemCraft [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гидразон **1** был изучен методами ИК, ^1H ЯМР и электронной спектроскопии. В электронных спектрах поглощения (ЭСП) водно-метанольных растворов гидразона **1** наблюдаются полосы поглощения при 215, 295 и 375 нм. Положение полос при изменении кислотности растворов не меняется. В кислых и щелочных средах наблюдается гипохромное изменение длинноволновой полосы поглощения; молярный коэффициент поглощения ϵ уменьшается с $2,77 \cdot 10^4$ до $2,42 \cdot 10^4$ и $2,40 \cdot 10^4$ соответственно. Интенсивность поглощения в области 295 нм в кислых средах уменьшается с $1,89 \cdot 10^4$ до $1,62 \cdot 10^4$, а в щелочных увеличивается до $2,11 \cdot 10^4$. Таким образом, незначительные изменения в ЭСП не позволили использовать спектрофотометрический метод для оценки кислотно-основных свойств гидразона. Величины констант ионизации pK_a , полученные методом потенциометрического титрования водно-метанольного раствора гидразона **1**, составляют 5,34 для монопротонированной и 11,84 для молекулярной форм гидразона соответственно.

Как и другие карбонильные производные гидразиофалазина, 1'-фалазинилгидразона пиррол-2-альдегида может существовать в трех различных таутомерных формах: гидразонофталозоновой **1a**, фталазинилгидразонной **1b** и циклической **1c** [8, 11, 25] (рис. 1).

В кристаллическом состоянии большинство гидразонов на основе 1'-гидразиофалазина находятся в форме **1a** [8, 11, 16, 26, 27]. Как правило, именно в этой таутомерной форме гидразоны карбонильных производных гидразиофалазина реагируют с солями металлов с образованием комплексных соединений [8].

Для определения наиболее выгодной формы гидразона **1** был проведен квантово-химический расчет геометрии и полной энергии основных таутомерных форм в вакууме и в водном растворе (рис. 2). В обоих случаях фталазоновая таутомерная форма **1a**, стабилизированная за счет образования внутримолекулярной водородной связи и наличия протяженной цепи сопряженных связей, является наиболее устойчивой. Гидразонный таутомер **1b** дестабилизирован относительно **1a** на 12,9 и 6,3 ккал/моль, а циклическая форма **1c** — на 14,5 и 12,5 ккал/моль в вакууме и в водном растворе соответственно.

При изучении комплексообразующей способности соединения **1** в отношении ионов меди(I) [28] неожиданно был выделен не металлокомплекс, а новое гетероциклическое производное **2**. Ранее производные 1,2,4-триазоло[3,3-а]-фталазина, содержащие вместо пиррольной части ароматические или алифатические фрагменты, были синтезированы в более жестких условиях в отсутствие ионов металлов (кипячение в нитробензоле, ДМСО и т.д.) [10, 17, 29, 30]. В нашем случае, по-видимому, ион меди(I) выступает в роли катализатора в процессе окисления циклического изомера гидразона **1c** кислородом воздуха в триазолофталазин **2**, происходящего при комнатной температуре.

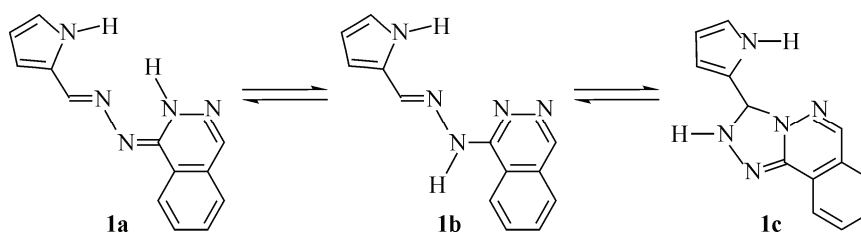


Рис. 1. Таутомерные формы гидразона **1**

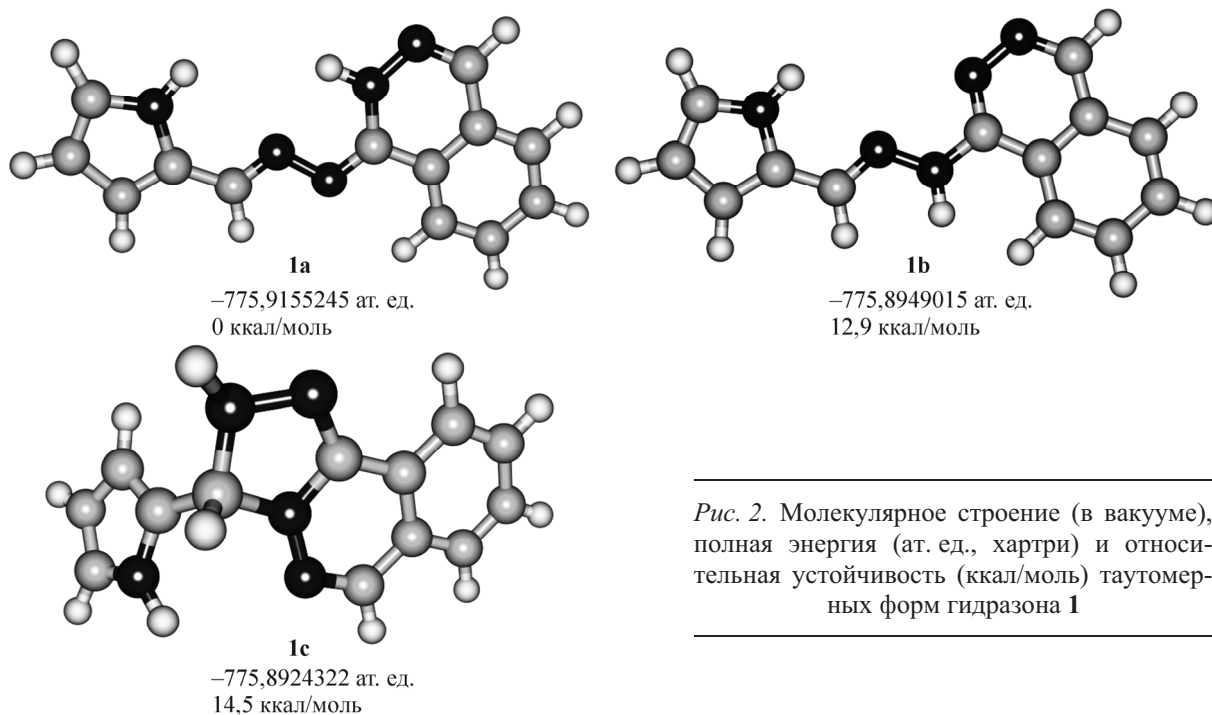
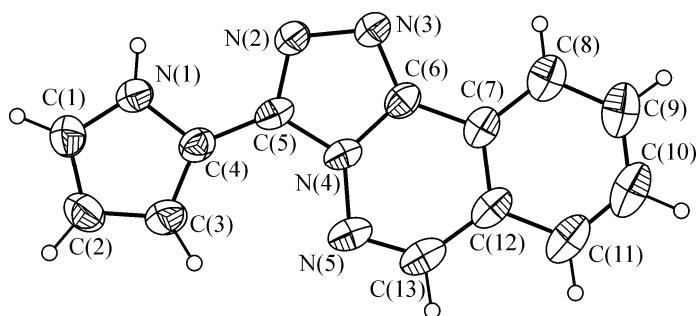


Рис. 2. Молекулярное строение (в вакууме), полная энергия (ат. ед., хартри) и относительная устойчивость (ккал/моль) таутомernih форм гидразона **1**

Строение полученного соединения было установлено по данным рентгеноструктурного исследования монокристаллического образца. Формульной единицей кристалла является молекула **2**, строение которой приведено на рис. 3, основные геометрические параметры приведены в таблице. Основные геометрические параметры полиазотистой системы соединения **2** близки к стандартным значениям [31].

Триазолофталазиновая часть молекулы **2** практически плоская, отклонение от среднеквадратичной плоскости, проведенной через 13 тяжелых атомов этого фрагмента, не превышает 0,031 Å. Сумма валентных углов при атоме N(4) составляет 359,93(17) Å. Пиррольный фрагмент повернут вокруг связи C(4)—C(5) относительно средней плоскости триазолофталазинового полицикла на угол 10,8°. Конформация этого фрагмента такова, что возможная внутримолекулярная водородная связь (BC) NH_{пиррол}...N(5) не реализуется. Вместо этого в кристалле молекулы **2** попарно связаны между собой двумя эквивалентными межмолекулярными BC со следующими параметрами: d N(1)—H(1B) 0,860 Å, d H(1B)...N(2)⁽ⁱ⁾ 2,142 Å, d N(1)...N(2)⁽ⁱ⁾ 2,939(2) Å, \angle N(1)—H(1B)—N(2)⁽ⁱ⁾ 154,02° (i: -x, -y+1, -z+2), образуя centrosymmetric димеры (рис. 4). О прочности связей свидетельствуют как геометрические параметры, так и предпочтение межмолекулярных внутримолекулярным BC.

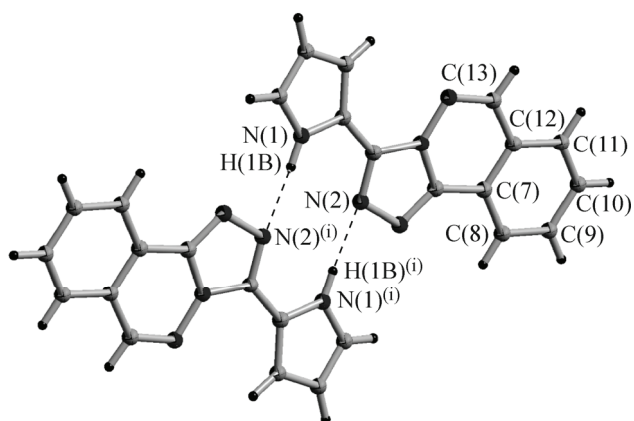
Из-за небольшого разворота пиррольного цикла вокруг связи C(4)—C(5) молекулы в элементарных димерах не лежат в одной плоскости; расстояние между среднеквадратичными плоскостями триазолофталазиновых фрагментов молекул **2** равно 1,302 Å.



Таким образом, синтезирован и исследован фталазинилгидразон 2-формилпиррола. С помощью квантово-химических расчетов методом DFT показано, что гидразон существует в виде фталазонгидразонного таутомера. Выполнено рентгеноструктурное исследо-

Рис. 3. Строение молекулы соединения **2**

Рис. 4. Строение centrosymmetric-ных димеров соединения **2**, связанных водородными связями ($i: -x, -y+1, -z+2$)



вание циклического продукта окисления гидразона — 3-(1H-пирролил-2)-[1,2,4]-триазоло(3,4-а)фталазина, существующего в кристалле в виде димеров, связанных двумя водородными связями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зеленин К.Н., Хорсеева Л.А., Алексеев В.В. // Хим. фарм. журн. – 1992. – **26**, № 5. – С. 30 [Zelenin K.N., Khorseeva L.A., Alekseev V.V. // Pharm. Chem. J. – 1992. – **26**, N 5. – P. 395].
2. Vicini P., Incerty M., Doytchinova I.A. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – **48**, N 5. – P. 624.
3. Segura-Pacheco B., Trejo-Becerril C., Perez-Cardenas E. et al. // Clin. Cancer Res. – 2003. – **9**, N 5. – P. 1596.
4. Kaminskas L.M., Pyke S.M., Burcham P.C. // J. Pharm. Exper. Therap. – 2004. – **310**, N 3. – P. 1003.
5. Kaminskas L.M., Pyke S.M., Burcham P.C. // Org. Biomol. Chem. – 2004. – **18**, N 2. – P. 2578.
6. Knowles H.J., Tian Y.M., Mole D.R., Harris A.L. // Circ. Res. – 2004. – **95**, N 2. – P. 162.
7. Reece P.A. // Med. Res. Rev. – 1981. – **1**, N 1. – P. 73.
8. Коган В.А., Левченко С.И., Попов Л.Д., Щербаков И.Н. // Росс. хим. журн. – 2009. – **53**, № 1. – С. 86 [Kogan V.A., Levchenkov S.I., Popov L.D., Shcherbakov I.N. // Russ. J. Gen. Chem. – 2009. – **79**, N 1. – P. 2767].
9. Nakashima K., Shimada K., Akiyama S. // Chem. Pharm. Bull. – 1985. – **33**, N 4. – P. 1515.
10. Razvi T., Ramalingam M., Sattur P.B. // Ind. J. Chem. Sect. B. – 1989. – **28**, N 8. – P. 987.
11. Giorgi G., Ponticelli F., Chiasserini L., Pellerano C. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 2000. – N 11. – P. 2259.
12. Odashima T., Yamada M., Yonemori N., Ishi H. // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1987. – **60**, N 9. – P. 3225.
13. Popov L.D., Shcherbakov I.N., Levchenkov S.I. et al. // J. Coord. Chem. – 2008. – **61**, N 3. – P. 392.
14. Попов Л.Д., Щербаков И.Н., Левченко С.И. и др. // Координац. химия. – 2011. – **37**, № 7. – С. 483 [Popov L.D., Shcherbakov I.N., Levchenkov S.I. et al. // Russ. J. Coord. Chem. – 2011. – **37**, N 7. – P. 483].
15. Попов Л.Д., Левченко С.И., Щербаков И.Н. и др. // Журн. общей химии. – 2010. – **80**, № 12. – С. 2040 [Popov L.D., Levchenkov S.I., Shcherbakov I.N. et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2010. – **80**, N 12. – P. 2501].
16. Попов Л.Д., Левченко С.И., Щербаков И.Н. и др. // Журн. общей химии. – 2012. – **82**, № 3. – С. 472 [Popov L.D., Levchenkov S.I., Shcherbakov I.N. et al. // Russ. J. Gen. Chem. – 2012. – **82**, N 3. – P. 465].
17. Bruker APEX2 Software Package, Bruker AXS, Madison, 2005.
18. Sheldrick G.M. SADABS, Program for Scanning and Correction of Area Detector Data, Göttingen University, Göttingen, Germany, 2004.
19. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. A. – 2008. – **64**, N 1. – P. 112.
20. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al. Gaussian 03, Revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
21. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. // J. Phys. Chem. – 1994. – **98**, N 45. – P. 11623.
22. Becke A.D. // J. Chem. Phys. – 1993. – **98**, N 7. – P. 5648.
23. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. B. – 1988. – **37**, N 2. – P. 785.
24. Zhurko G.A., Zhurko D.A. Chemcraft version 1.6 (build 338): <http://www.chemcraftprog.com>.
25. Бузыкин Б.И., Быстрых Н.Н., Столяров А.П. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1978. – **14**, № 5. – С. 575 [Buzykin B.I., Bystrykh N.N., Stolyarov A.P. et al. // Khim. Geterotsykl. Soedin. 1978. – **14**, N 5. – P. 575].
26. Butcher R.J., Jasinski J.P., Yathirajan H.S. et al. // Acta Crystallogr. – 2007. – **E63**, N 9. – P. o3674.
27. Büyükgüngör O., Odabasoglu M., Vijesh A.M., Yathirajan H.S. // Acta Crystallogr. – 2007. – **E63**, N 10. – P. o4084.
28. Брылева М.А., Кравцова А.Н., Щербаков И.Н. и др. // Журн. структур. химии. – 2012. – **53**, № 2. – С. 297 [Bryleva M.A., Kravtsova A.N., Shcherbakov I.N. et al. // J. Struct. Chem. – 2012. – **53**, N 2. – P. 295].
29. Shoukry A.A., Shoukry M.M. // Spectrochim. Acta. A. – 2008. – **70**, N 3. – P. 686.
30. Zimmer H., Amer A. // Heterocycles. – 1987. – **26**, N 5. – P. 1177.
31. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // J. Chem Soc., Perkin Trans. 2. – 1987. – N 12. – P. S1.