

УДК 547.759:547.78:542.97

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ МЕТИЛ 4-[(1,3-ДИОКСО-1,3-ДИГИДРО-2H-ИЗОИНДОЛ-2-ИЛ)МЕТИЛ]-1-МЕТИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-5-КАРБОКСИЛАТА И МЕТИЛ 4-[(1,3-ДИОКСО-1,3-ДИГИДРО-2H-ИЗОИНДОЛ-2-ИЛ)МЕТИЛ]-1-МЕТИЛ-1H-ПИРАЗОЛ-3-КАРБОКСИЛАТА

**И.М. Сахаутдинов¹, И.Р. Батыршин¹, А.А. Фатыхов¹, В.М. Юмабаева²,
К.Ю. Супоницкий³, М.Ю. Антипин³, М.С. Юнусов¹**

¹Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа

E-mail: ioh039@mail.ru

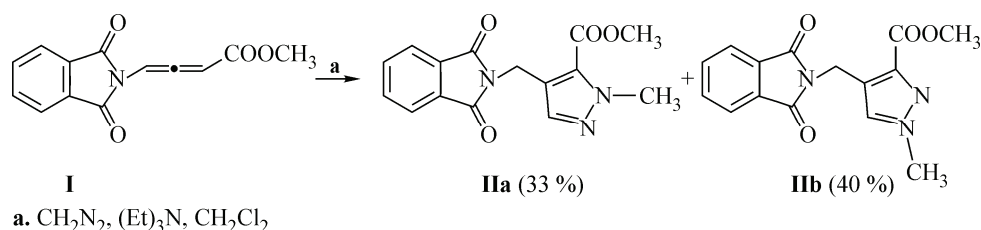
²Башкирский государственный университет, Уфа³Институт элементоорганических соединений им. Несмеянова РАН, Москва

Статья поступила 13 февраля 2012 г.

Методом рентгеноструктурного анализа определено строение метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, на основе которого идентифицирована структура метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата с использованием данных гомо- и гетероядерной двумерной корреляционной спектроскопии ЯМР.

Ключевые слова: метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат, метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат, ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ.

Производные пиразола находят широкое применение в медицине в качестве противодиабетических, противовирусных, противомикробных, антибактериальных и противоопухолевых препаратов [1, 2]. Эти гетероциклы также перспективны в качестве катализаторов, молекулярных магнитных устройств, сенсоров и т.п. [3, 4]. Одним из эффективных подходов к синтезу замещенных пиразолов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения диазопроизводных к непредельным соединениям. Нами исследовано взаимодействие метил-4-(N-фтаил)бута-2,3-диеноата (**I**) с избытком диазометана в присутствии триэтиламина в качестве катализатора. В результате реакции образовались изомеры производного N-метилпиразола, содержащие фталимидный фрагмент (**IIa,b**) (схема 1).

Схема 1. Схема синтеза изомерных производных N-метилпиразола **II**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

К охлажденному до 0 °С раствору 0,5 г (2,06 ммоль) метил-4-(*N*-фталил)бута-2,3-диеноата в 20 мл хлористого метилена добавляли эквимольное количество триэтиламина (0,12 мл) и прикапывали шестикратный избыток свежеполученного раствора диазометана (12,35 ммоль) в хлористом метиле. Реакционную массу перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли, продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир/этилацетат, 7/3).

Метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (IIa). Выход 0,20 г (33 %), $T_{пл}$ 117—119 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1121, 1269, 1385, 1464, 1721. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 4,02 с (3H, —C(O)—OCH₃), 4,17 с (3H, CH₃—N), 5,06 с (2H, CH₂), 7,45 с (1H, =CHN), 7,76 м (2H, C₆H₂), 7,89 м (2H, C₆H₂). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 32,92 (C9), 40,16 (C15), 52,14 (C14), 121,43 (C10), 123,40 (C3, C4), 129,56 (C11), 132,03 (C1, C6), 134,11 (C5, C2), 138,33 (C12), 160,44 (C13), 167,88 (C7, C8). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ , м.д.: 18 (N2), 164 (N1), 207 (N3). Масс-спектр: m/z 300 [MH]⁺. C₁₅H₁₃N₃O₄. Вычислено M 299,3. Найдено, %: C 60,39, H 4,22, N 13,97. C₁₅H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: C 60,20, H 4,38, N 14,04. (Нумерация атомов соответствует нумерации PCA, представленной на рис. 1.)

Метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (IIb). Выход 0,25 г (40 %), $T_{пл}$ 142—144 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1136, 1251, 1399, 1471, 1725. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3,93 с (3H, CH₃—N), 3,99 с (3H, —C(O)—OCH₃), 5,13 с (2H, CH₂), 7,41 с (1H, =CHN), 7,77 м (2H, C₆H₂), 7,89 м (2H, C₆H₂). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 32,30 (C9), 39,77 (C15), 52,02 (C14), 120,55 (C10), 123,40 (C3, C4), 131,70 (C12), 132,04 (C1, C6), 134,11 (C5, C2), 139,77 (C11), 162,66 (C13), 167,87 (C7, C8). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ , м.д.: 12 (N3), 163 (N1), 205 (N2). Масс-спектр: m/z 300 [MH]⁺. C₁₅H₁₃N₃O₄. Вычислено M 299,3. Найдено, %: C 60,35, H 4,26, N 13,87. C₁₅H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: C 60,20, H 4,38; N 14,04. (Нумерация атомов соответствует нумерации соединения IIb, представленной на рис. 1.)

ИК спектры зарегистрированы на приборе Spekord-M 80 (в вазелиновом масле). Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N записывали на спектрометре Bruker AM-500 с рабочими частотами 500,13 и 125,76 МГц соответственно, внутренний стандарт — тетраметилсилан (ТМС). Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР для соединений IIa,b использовали методы гомо- и гетероядерной двумерной корреляции COSY, NOESY, HSQC, HMBC, 1H — ^{15}N —HMBC. Масс-спектры получали на хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV фирмы Shimadzu в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре Bruker SMART APEX2 CCD. Температуру плавления определяли на

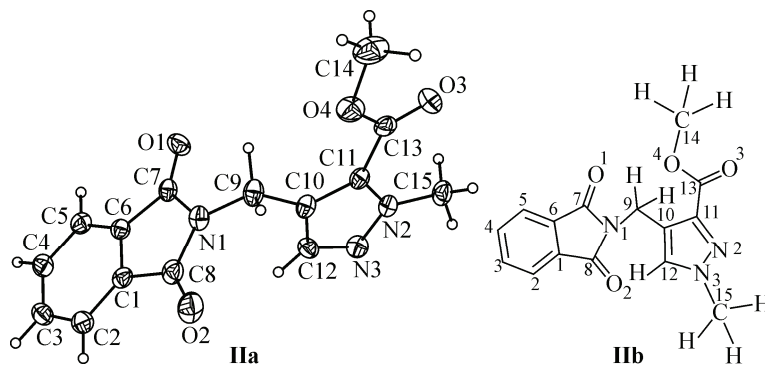


Рис. 1. Общий вид молекулы метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (IIa) в представлении атомов тепловыми эллипсоидами атомных смещений с 50%-й вероятностью и структурная формула метил 4-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-ил)метил]-1-метил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (IIb) (нумерация атомов автономная)

нагревательном столике Buetius. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью паров йода, опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя с последующим нагреванием при 100—120 °С. Кристаллы для рентгеноструктурного исследования получали путем медленной кристаллизации из этилацетата при комнатной температуре с последующим высушиванием в вакууме.

Рентгеноструктурный анализ соединения IIa. Кристаллы ($C_{15}H_{13}N_3O_4$, $M = 299,28$) тетрагональные, при 100 К: $a = 19,3854(16)$, $c = 15,230(3)$ Å, $V = 5723,3(15)$ Å³, пространственная группа $I4_1cd$, $Z = 16$, $d_{\text{выч}} = 1,389$ г/см³, $\mu = 0,103$ мм⁻¹. Экспериментальный набор 22335 отражений получен при 100 К ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0,71073$ Å, графитовый монохроматор, ω -сканирование $2\theta < 59^\circ$) с монокристалла размером 0,22×0,14×0,04 мм. Обработку исходного массива измененных интенсивностей проводили по программам SAINT [5], SADABS [6]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F_{hkl}^2 . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и включали в уточнение с использованием модели наездника ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = nU_{\text{eq}}(\text{C})$, где $n = 1,5$ для атомов углерода метильных групп, $n = 1,2$ для остальных атомов углерода). При уточнении использовали 2051 независимых отражения ($R_{\text{int}} = 0,0791$). Сходимость уточнения по всем независимым отражениям $wR_2 = 0,0844$ ($R_1 = 0,0396$ по 1668 отражению с $I > 2\sigma(I)$). Все расчеты проводили на IBM PC с использованием программного комплекса SHELXTL [7]. Структура зарегистрирована в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 858679).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что пиразолы могут образовываться при взаимодействии алленов, функционализированных электроноакцепторными группами, с диазосоединениями [8, 9]. В нашем случае использование методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения привело к образованию двух изомерных производных N-метилпиразола IIa,b. Образование подобных соединений объясняется миграцией экзоциклической двойной связи в первоначально образующихся метилен-1-пиразолинах с последующим нуклеофильным внедрением карбена по связи N—H.

Для идентификации полученного изомера IIa использовали метод РСА. В молекуле IIa сложноэфирный заместитель лежит в плоскости связанного с ним пиразола, образуя π -сопряженную систему, что проявляется, в частности, в некотором укорочении связи C(11)—C(13) (1,471(3) Å) относительно ее среднего значения в несопряженных системах (1,488 Å). Таким образом, молекулу можно рассматривать как построенную из двух сопряженных фрагментов, связанных метиленовым мостиком, и практически перпендикулярных друг другу (межплоскостной

Т а б л и ц а 1

Данные ЯМР спектров соединения IIa

¹ H, м.д.	COSY, м.д.	NOESY, м.д.	HMBC	HSQC	¹ H— ¹⁵ N—HMBC
4,02 с (3H, C(O)—OCH ₃)	—	—	C13	C14	—
4,17 с (3H, CH ₃ —N=)	—	—	C11	C15	N2, N3
5,06 с (2H, CH ₂)	7,45	7,45	C10, C11, C12, C7 и C8	C9	N1
7,45 с (1H, CH=)	5,06	5,06	C10, C11, C9	C12	N3
7,76 м (2H, C ₆ H ₂)	7,89	7,89	C3 и C4, C1 и C6, C7 и C8	C5 и C2	—
7,89 м (2H, C ₆ H ₂)	7,76	7,76	C1 и C6, C5 и C2, C7 и C8 (W-эффект)	C3 и C4	—

Данные ЯМР спектров соединения **IIb**

¹ H, м.д.	COSY, м.д.	NOESY, м.д.	HMBC	HSQC	¹ H— ¹⁵ N—HMBC
3,93 с (3H, CH ₃ —N=)	—	7,41	C12	C15	N2, N3
3,99 с (3H, C(O)—OCH ₃)	—	—	C13	C14	—
5,13 с (2H, CH ₂)	7,41	7,41	C10, C11, C12, C7 и C8	C9	N1
7,41 с (1H, CH=)	5,13	3,93, 5,13	C10, C11, C9, C15	C12	N2
7,77 м (2H, C ₆ H ₂)	7,89	7,89	C3 и C4, C1 и C6, C7 и C8	C5 и C2	—
7,89 м (2H, C ₆ H ₂)	7,77	7,77	C1 и C6, C5 и C2, C7 и C8 (W-эффект)	C3 и C4	—

угол равен 89,41(5)°, что объясняется стерическими факторами [10]. Попытки вырастить кристалл соединения **IIb** оказались безуспешными. Поэтому структура соединения **IIb** была доказана путем сравнительного анализа ЯМР спектров соединения **IIa** и **IIb** с использованием методов гомо- и гетероядерных двумерных корреляций COSY, NOESY, HSQC, HMBC и ¹H—¹⁵N—HMBC (табл. 1, 2) [11].

Так, для соединения **IIb** в ЯМР спектрах наблюдается сигнал метиленовой группы, аналогичный для соединения **IIa**, а в двумерных спектрах HMBC — кроспики протонов метиленовой группы с кетоимидным фрагментом (C7, C8), с четвертичными атомами углеродов двух кратных связей (C10, C11) и олефиновым атомом углерода (C12).

Однако в спектрах HMBC соединения **IIb** не наблюдается взаимодействия протонов метильного фрагмента (C15) с атомом углерода при кратной связи (C11), при этом наблюдается взаимодействие этих протонов с атомом углерода (C12) и пространственное взаимодействие протонов N-метиленовой группы с протоном при атоме углерода (C12) в ходе проведения NOE-эксперимента, что доказывает расположение метильной группы (C15) при атоме азота (N3), в отличие от соединения **IIa**. Полное соотнесение взаимодействий в двумерных ЯМР спектрах пиразольного фрагмента молекул соединений **IIa,b** приведены на рис. 2.

Таким образом, осуществлен синтез двух изомерных производных N-метилпиразола, содержащих фталимидный фрагмент, и определены их структуры физико-химическими методами анализа, включая ЯМР спектроскопию и РСА.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-7014.2012.3) и федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009—2013 годы (госконтракт № 14.740.11.0367).

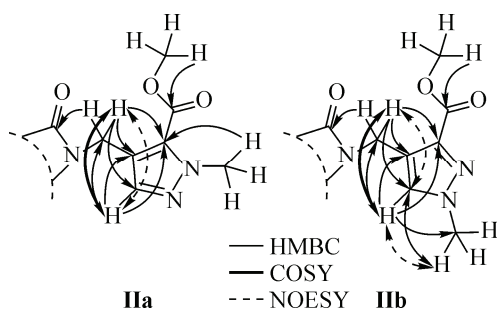


Рис. 2. Полное соотнесение взаимодействий в двумерных ЯМР спектрах пиразольного фрагмента молекул соединений **IIa,b**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Elguero J., Goya P., Jagerovic N. et al.* In: *Targets in Heterocyclic Systems* / Eds. O.A. Attanasi, D. Spinelli – Roma, 2002. – P. 52 – 98.
2. *Bekhit A.A., Ashour H.M., Guemei A.A.* // *Arch. Pharm.* – 2005. – **338**. – P. 167.
3. *Schepetkin I., Potapov A., Khlebnikov A. et al.* // *J. Biolog. Inorg. Chem.* – 2006. – **11**. – P. 499.
4. *Jungles F., Kuhn M.C.A., P dos Santos A.H.D.* // *Organometallics.* – 2007. – **26**. – P. 4010.
5. SMART and SAINT, Release 5.0, Area Detector control and Integration Software, Bruker AXS, Analytical X-Ray Instruments, Madison, Wisconsin, USA, 1998.
6. *Sheldrick G.M.* SADABS: A Program for Exploiting the Redundancy of Area-detector X-Ray Data. – University of Göttingen, Germany, 1999.
7. *Sheldrick G.M.* SHELXTL-97 Program for Solution and Refinement of Crystal Structure, Bruker AXS Inc. – Madison, WI-53719, USA, 1997.
8. *Tamura Y., Tsugoshi T., Mohri S. et al.* // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – **33**. – P. 3257.
9. *Battioni P., Vo-Quang L., Vo-Quang Y.* // *C. R. Acad. Sci., Ser. C.* – 1972. – P. 1109.
10. *Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1987. – **2**. – S. 1.
11. *Воловенко Ю.М., Карцев В.Г., Комаров И.В., Туров А.В., Хиля В.П.* Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков. – М.: Издано Международным благотворительным фондом "Научное Партнерство", 2011.