

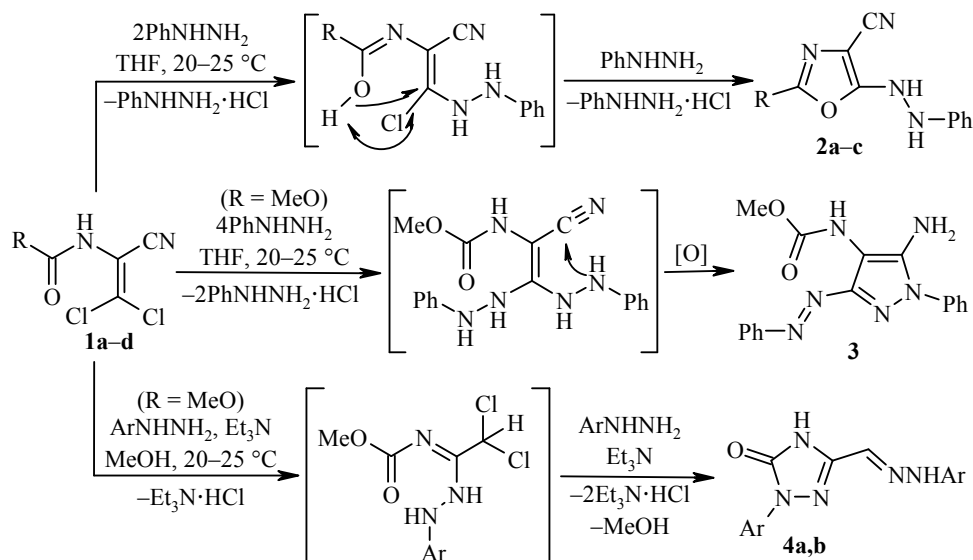
С. А. Чумаченко, О. В. Шаблыкин, А. Н. Василенко,
Э. Б. Русанов^а, В. С. Броварец*

ОБРАЗОВАНИЕ 2-АРИЛГИДРАЗОНО-
3-АЦИЛАМИНО-3-ЦИАНО-2,3-ДИГИДРО-1*H*-ИНДОЛОВ
В РЕАКЦИИ 2-АЦИЛАМИНО-3,3-ДИХЛОРАКРИЛОНИТРИЛОВ
С АРИЛГИДРАЗИНАМИ

Исследовано взаимодействие 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов с арилгидразинами при нагревании в тетрагидрофуране, которое привело к неизвестным ранее 2-арилгидразоно-3-ациламино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индолам.

Ключевые слова: арилгидразин, *N*-{[(2*Z*)-2-арилгидразоно-3-циано]-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил}амиды карбоновых кислот, 2-арил-5-(2-фенилгидразино)-4-циано-1,3-оксазол, 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрил, гетероциклизация.

Реакции *N*-ацильных производных 2-амино-3,3-дихлоракрилонитрила с арилгидразинами с успехом применяются для синтеза функционально замещённых гетероциклических соединений [1–3]. Так, соединения **1a–c** с фенилгидразином в тетрагидрофуране дают 2-метил(арил)-5-(2-фенилгидразино)-4-циано-1,3-оксазолы **2a–c**, а 2-метоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрил (**1d**) в тех же условиях образует 5-амино-4-метоксикарбониламино-1-фенил-3-фенилазопиразол (**3**) [1, 2]. В то же время соединение **1d** при взаимодействии с арилгидразинами в метаноле в присутствии триэтиламина даёт замещённые триазолы **4a,b** [3]. Предполагается, что разное направление циклизации реагентов **1a–d** связано с пространственными эффектами, создаваемыми метоксикарбонильной группой, а также уменьшением подвижности протона в фрагменте MeOCONH по сравнению с ацетил- и ароиламиногруппами.

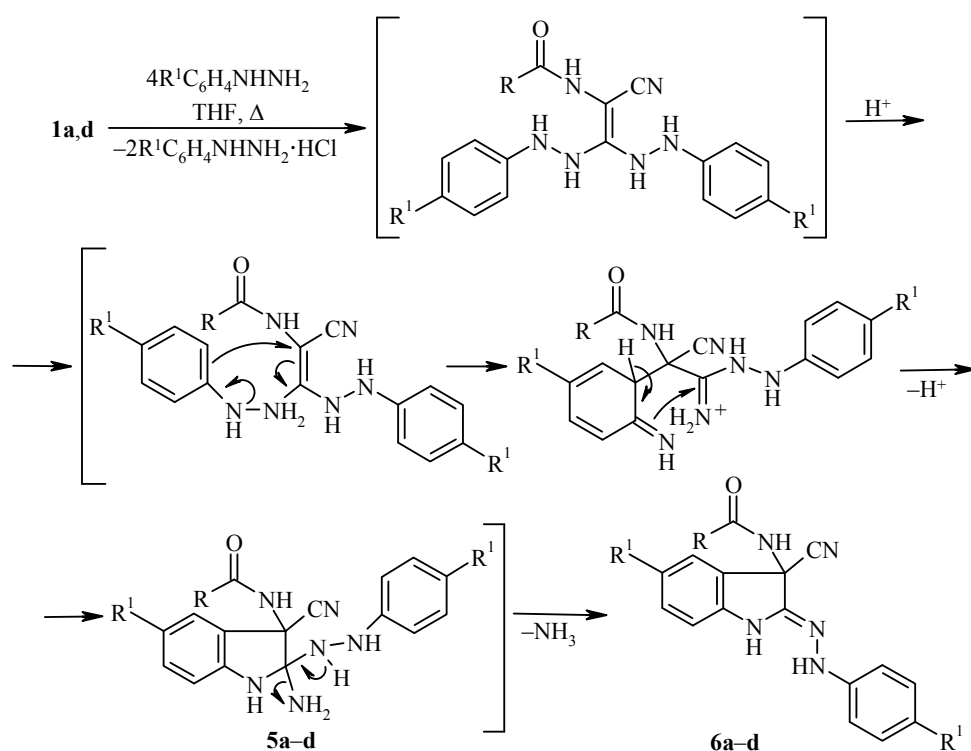


1, 2 a R = Me, b R = Ph, c R = 4-MeC₆H₄; 1d R = MeO; 4 a Ar = Ph, b Ar = 4-ClC₆H₄

Все приведённые выше реакции проводились при комнатной температуре. Целью данной работы было изучение реакции 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилов **1a-d** с арилгидразинами при повышенной температуре, чтобы определить влияние температурного фактора на направление реакций и строение образующихся продуктов. Оказалось, что в зависимости от строения исходных акрилонитрилов **1a-d** продуктами реакции являются производные оксазола или индола.

Так, при кипячении в ТГФ фенолгидразина и одного из соединений **1b,c** выделяются уже известные 5-(2-арилгидразино)-4-циано-1,3-оксазолы **2b,c** с выходами 55–60%. Физические и спектральные характеристики полученных веществ идентичны таковым ранее синтезированным [2]. Напротив, в тех же условиях фенолгидразин и 4-метилфенолгидразин с 2-ацетил- и 2-метоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрилами **1a,d** образуют сложную смесь соединений, из которой не были выделены производные оксазола или пиразола (их образование не было зафиксировано даже хромато-масс-спектрометрией). Продуктами реакции в этом случае были новые 2-арилгидразоно-3-ациламино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индолы **6a-d** (выходы 31–65%).

Такое направление реакции можно объяснить тем, что образование производных пиразола и оксазола из акрилонитрилов **1a,d** при 20–25 °С является результатом реакции в условиях кинетического контроля, а полученные при кипячении в ТГФ замещённые 2,3-дигидро-1*H*-индолы **6a-d** – продукты в условиях термодинамического контроля.

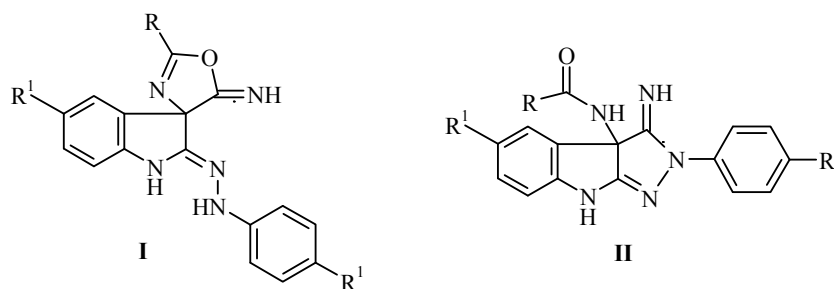


5, 6 a R = Me, R¹ = H; **b** R = Me, R¹ = Me; **c** R = OMe, R¹ = H; **d** R = OMe, R¹ = Me

Возможный механизм образования 2-арилгидразоно-3-ациламино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индолы, представленный на схеме, включает стадии замещения двух атомов хлора на фрагменты арилгидразина, протонирование

полученных энгидразинов, [3,3]-сигматропную перегруппировку с разрывом связи N–N и образование связи C–C, циклизацию и элиминирование молекулы аммиака. Такое направление реакции находит прямую аналогию с синтезом Фишера – циклизация арилгидразонов в производные индола [4–6]. Общим для этих превращений является образование промежуточного энгидразина, который в условиях кислого катализа перегруппировывается в индол. В нашем случае кислый катализ осуществляется гидрохлоридом арилгидразина. Так как промежуточные соединения **5a–d** содержат два заместителя в положении 3 2,3-дигидро-1*H*-индольной системы, отщепление молекулы аммиака сопровождается образованием экзоциклической связи C=N в конечных продуктах **6a–d**. Образование схожих 3,3-замещённых индолов описано в литературе [7–9].

Установление структуры конечных соединений **6a–d** требовало доказательств. Хромато-масс-спектрометрическим анализом определены значения молекулярных ионов: для соединения **6c** значение молекулярного иона было на 17 Да меньше, чем для ожидаемого соединения **3**. В ИК спектрах соединений **6** в области, характерной для нитрильной группы, наблюдались полосы поглощения средней интенсивности при 2258 и 2257 см⁻¹ (соединения **6a,b**) и поглощение очень низкой интенсивности при 2255 и 2260 см⁻¹ (соединения **6c,d**). Это не позволяло однозначно утверждать о наличии нитрильной группы в составе этих двух соединений и не исключало тем самым другие изомерные структуры **I** и **II**.



Для соединений **6a** и **6d** был использован комплексный ЯМР анализ (NOESY, COSY, HSQC, HMBC). Результаты отнесения сигналов ¹H и ¹³C представлены на рис. 1, а полный перечень найденных корреляций – в таблице. При помощи двумерной ЯМР спектроскопии не удалось найти гетероядерные корреляции, которые указывали бы на порядок сочетания всех атомов в молекуле соединений **6a** и **6d**, что не исключало структур **I** и **II**. Однако этот метод позволил отнести все атомы углерода и установить наличие некоторых общих группировок, на основании чего можно с уверенностью утверждать об одинаковом строении всех четырех продуктов **6a–d**.

Для подтверждения правильности предложенного строения нами проведено рентгеноструктурное исследование соединения **6a**. Общий вид молекулы **6a** приведён на рис. 2. Центральный бициклический N(1)–C(1–8) фрагмент планарен в пределах 0.009 Å, а фенильное кольцо C(12–17) развёрнуто относительно этой плоскости на 18.4(3)°. Распределение длин связей и валентных углов свидетельствует о сопряжении НЭП атома азота N(1) в гетероцикле с π-системой двойной связи C(1)–N(2) и с π-системой фенильного кольца C(3–8). Так, связи C(1)–N(1) и C(4)–N(1) несколько укорочены.

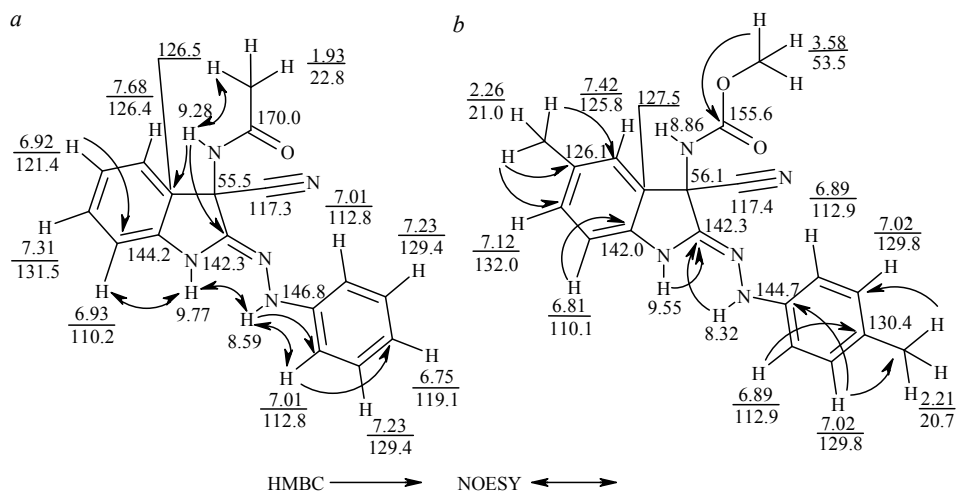


Рис. 1. Основные корреляции и отнесение сигналов (м. д.) в спектрах ^1H и ^{13}C соединений **6a** (a) и **6d** (b)

чены по сравнению со стандартным значением, характерным для одинарной связи C–N (1.45 Å), а сумма валентных углов при атоме азота N(1) составляет 357(2)°. Аналогично наблюдается укорочение связей C(9)–N(4) и C(12)–N(3) до 1.335(3) и 1.405(3) Å, а также уплощение конфигурации атомов азота N(4) и N(3) (сумма валентных углов при этих атомах составляет 360(2) и 351(2)°

Таблица 1

Корреляции, найденные в спектрах COSY, NOESY, HSQC и HMBC соединений **6a** и **6d*** (δ, м. д.)

^1H	^1H		^{13}C	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
Соединение 6a				
6.93	7.31	7.31	110.2	121.4; 144.2
7.31	6.92; 6.93	6.92; 6.93	131.5	126.4
6.92	7.31; 7.68	7.31; 7.68	121.4	110.2
7.68	6.92	6.92	126.4	131.5
9.77	–	8.59	–	144.2
9.28	–	1.93	–	126.5; 142.3
1.93	–	9.28	22.8	170.0
8.59	–	7.01; 9.77	–	112.8; 142.3; 146.8
7.01	7.23	7.23; 8.59	112.8	112.8; 119.07
7.23	6.75; 7.01	6.75; 7.01	129.4	129.4; 146.8
6.75	7.23	7.23	119.1	112.8
Соединение 6d				
7.42	–	2.26	125.8	127.5
2.26	–	7.12; 7.42	21.0	125.8; 126.1; 132.0
7.12	6.81	2.26; 6.81	132.0	21.0, 125.8
6.81	7.12	7.12; 9.55	110.1	126.1, 127.5
9.55	–	6.81; 8.32	–	142.3
8.86	–	–	–	–
3.58	–	–	53.5	155.6
8.32	–	6.89; 9.55	–	112.9; 142.3; 144.7
6.89	7.02	7.02; 8.32	112.9	112.9; 130.4
7.02	6.89	2.21; 6.89	129.8	20.7; 129.8; 144.7
2.21	–	7.02	20.7	129.8

* Отнесение сигналов в соединениях **6a** и **6d** см. на рис. 1.

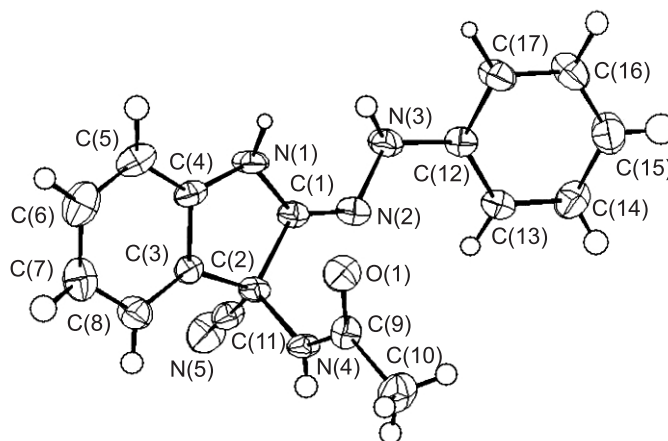


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **6a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

соответственно). Связь N(2)–N(3) 1.384(3) Å имеет характерное значение для подобных систем [10]. В кристалле соединения обнаружено образование водородных связей N(1)–H(1N)···O(1A), N(3)–H(3N)···O(1A) и N(4)–H(4N)···N(5B) со следующими параметрами: N(1)–H(1N) 0.80(2), N(1)···O(1A) 2.898(3) Å, N(1)–H(1N)–O(1A) 167(2)°, N(3)–H(3N) 0.92(3), N(3)···O(1A) 2.959(3) Å, N(3)–H(3N)–O(1A) 177(2)° и N(4)–H(4N) 0.83(3), N(4)···N(5B) 3.046(3) Å, N(4)–H(4N)–N(5B) 171(3)°. Буквами А и В обозначены атомы, связанные со следующими базовыми операциями симметрии: 1–*x*, 1–*y*, *z*–0.5 и 2–*x*, 1–*y*, *z*+0.5.

Таким образом, показано, что 2-ациламино-3,3-дихлоракрилонитрилы в зависимости от строения по-разному взаимодействуют с арилгидразинами при кипячении в ТГФ. Бензоил- и 4-метилбензоиламино-3,3-дихлоракрилонитрилы образуют 5-(2-арилгидразино)-4-циано-1,3-оксазолы, а ацетил- и 4-метоксикарбониламино-3,3-дихлоракрилонитрилы в тех же условиях дают новые 2-арилгидразино-3-ациламино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индолы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений зарегистрированы на спектрометре Vertex 70 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Спектры COSY, NOESY, HSQC и HMBC зарегистрированы с использованием стандартных методик с градиентным выделением сигнала. Для спектров NOESY τ_{mix} 500 мс, для спектров HMBC τ_{mix} 166 мс (соединение **6a**) и τ_{mix} 125 мс (соединение **6b**). Хромато-масс-спектры записаны на хроматографе Agilent 1100 Series с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Параметры хромато-масс-спектрометрии: колонка Zorbax SB-C18, 4.6 × 15 мм, 1.8 мкм; растворители А – ацетонитрил–вода (95:5), 0.1% трифторуксусная кислота, Б – 0.1% водная трифторуксусная кислота; поток элюента – 3 мл/мин; объём впрыскивания – 1 мкл; УФ детекторы – 215, 254, 285 нм; метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns.

N-[(2*Z*)-2-Арилгидразино-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]амиды карбоновых кислот **6a–d (общая методика).** К кипящему раствору 0.030 моль фенолгидразина или 4-метилфенилгидразина в 10 мл ТГФ прибавляют по каплям раствор 0.005 моль соединений **1a,d** в 10 мл ТГФ. Смесь кипятят 2 ч, охлаждают до 20–25 °С, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 30 мл CH₂Cl₂, экстракт про-

мывают 1% HCl (2 × 15 мл), затем водой (2 × 5 мл), сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Остаток обрабатывают 20 мл Et₂O, продукт отфильтровывают, промывают водой и очищают перекристаллизацией из EtOH.

***N*-[(2*Z*)-2-Фенилгидразоно-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]ацетамид (6a).** Выход 0.47 г (31%), т. пл. 247–249 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658, 1693 (C=O, C=N), 2258 (C≡N), 3254 (NH), 3306 (NH, полоса с плечом). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.93 (3H, с, CH₃); 6.75 (1H, т, *J* = 7.0, H Ar); 6.91–6.94 (2H, м, H Ar); 7.01 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.23 (2H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.31 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.68 (1H, д, *J* = 7.5, H Ar); 8.59 (1H, с, NH); 9.28 (1H, с, NH); 9.77 (1H, с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 306 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66.98; H 5.17; N 23.10. C₁₇H₁₅N₅O. Вычислено, %: C 66.87; H 4.95; N 22.94.

***N*-[(2*Z*)-5-Метил-2-(4-метилфенил)гидразоно-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]ацетамид (6b).** Выход 0.58 г (35%), т. пл. 200–202 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O, C=N, полоса с плечом), 2257 (C≡N), 3318 (NH, полоса с плечом). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.93 (3H, с, CH₃); 2.21 (3H, с, CH₃); 2.25 (3H, с, CH₃); 6.79 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 6.93 (2H, д, *J* = 7.0, H Ar); 7.02 (2H, д, *J* = 7.0, H Ar); 7.11 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 7.51 (1H, с, H Ar); 8.64 (1H, с, NH); 9.22 (1H, с, NH); 9.87 (1H, с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 334 [M+H]⁺. Найдено, %: C 68.32; H 5.60; N 21.24. C₁₉H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 68.45; H 5.74; N 21.01.

***N*-[(2*Z*)-2-Фенилгидразоно-3-циано]-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]метилкарбамат (6c).** Выход 0.67 г (42%), т. пл. 210–212 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=N), 1702 (C=O), 2255 (C≡N), 3157 (NH), 3289 (NH), 3358 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.59 (3H, с, CH₃); 6.75 (1H, т, *J* = 7.3, H Ar); 6.93–6.96 (2H, м, H Ar); 7.00 (2H, д, *J* = 7.5, H Ar); 7.22 (2H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.33 (1H, т, *J* = 7.5, H Ar); 7.62 (1H, д, *J* = 7.0, H Ar); 8.56 (1H, с, NH); 8.91 (1H, с, NH); 9.74 (1H, с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 322 [M+H]⁺. Найдено, %: C 63.71; H 4.55; N 21.93. C₁₇H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: C 63.54; H 4.71; N 21.79.

***N*-[(2*Z*)-5-Метил-2-(4-метилфенил)гидразоно-3-циано-2,3-дигидро-1*H*-индол-3-ил]метилкарбамат (6d).** Выход 1.14 г (65%), т. пл. 203–205 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1661 (C=N), 1703 (C=O), 2260 (C≡N), 3161 (NH), 3289 (NH), 3357 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.21 (3H, с, CH₃); 2.26 (3H, с, CH₃); 3.58 (3H, с, CH₃); 6.81 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 6.89 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.02 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.12 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.42 (1H, с, H Ar); 8.32 (1H, с, NH); 8.86 (1H, с, NH); 9.55 (1H, с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 350 [M+H]⁺. Найдено, %: C 65.55; H 5.63; N 20.27. C₁₉H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 65.32; H 5.48; N 20.04.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 6a с линейными размерами 0.09 × 0.12 × 0.34 мм проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λ MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta_{\text{макс}}$ 26.3°, $-14 \leq h \leq 11$, $-21 \leq k \leq 21$, $-9 \leq l \leq 9$). Всего было собрано 13 439 отражений (3136 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0611$). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS методом мультисканирования (отношение $T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$ 0.6925), а также введена поправка на изотропную экстинкцию (0.0041(9)). Кристаллы соединения **6a** C₁₇H₁₅N₅O, *M* 305.34, ромбические, пространственная группа *Pna*2₁, *a* 11.5856(8), *b* 17.6344(12), *c* 7.7187(5) Å; *V* 1576.97(18) Å³; *Z* 4; *d_c* 1.286; μ 0.085 мм⁻¹; *F*(000) 640. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL [11]. Атомы водорода выявлены и уточнены изотропно, только протоны метильной группы C10 были заданы геометрически. В уточнении использовано 2241 отражение с $I > 2\sigma(I)$, (252 уточняемых параметров, число отражений на параметр 8.9, использована весовая схема $\omega = 1/(\sigma^2(F_o^2) + (0.0446P)^2 + 0.870P)$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.014(0.001)). Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F)$ 0.0495, $wR_2(F^2)$ 0.0941 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$

0.0818, $wR_2(F^2)$ 0.1064, *GOOF* 1.029 по всем независимым отражениям. Абсолютная конфигурация не определена ввиду отсутствия тяжёлых атомов в молекуле. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.23 и $-0.31 \text{ e}/\text{Å}^3$. Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 827824).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Броварец, С. Г. Пильо, Е. А. Романенко, Б. С. Драч, *Журн. общ. химии*, **68**, 347 (1998).
2. В. С. Броварец, С. Г. Пильо, А. Н. Чернега, Е. А. Романенко, Б. С. Драч, *Журн. общ. химии*, **69**, 1646 (1999).
3. С. А. Чумаченко, О. В. Шаблыкин, В. С. Броварец, *Журн. общ. химии*, **81**, 518 (2011).
4. E. Fischer, T. Schmitt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **21**, 1071 (1888).
5. K. Cucek, B. Vercek, *Synthesis*, 1741 (2008).
6. J.-J. Li (Ed.), *Name reaction in heterocyclic chemistry*, Wiley, Hoboken, 2005, p. 116.
7. P. Grammaticakis, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **210**, 569 (1940).
8. J. Shimizu, S. Murakami, T. Oishi, Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2561 (1971).
9. J. G. Rodrigues, Y. Benito, F. Temprano, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1207 (1985).
10. S. Shan, D.-J. Xu, J.-Y. Wu, M. Y. Chiang, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E58**, 1218 (2002).
11. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина
e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 14.07.2011

^a Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина
e-mail: rusanov@ioch.kiev.ua