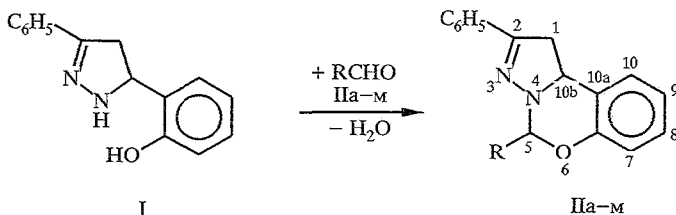


С. М. Десенко, Н. В. Гетманский, В. Н. Черненко, И. М. Землин,
О. В. Шишкин, В. Д. Орлов

АРИЛЗАМЕЩЕННЫЕ
1,10b-ДИГИДРО-5Н-ПИРАЗОЛО[1,5-c]-1,3-БЕНЗОКСАЗИНЫ

Конденсацией 5-(2-гидроксифенил)-3-фенилпиразола с ароматическими альдегидами получены замещенные 1,10b-дигидро-5Н-пиразоло[1,5-c]-1,3-бензоксазины. Пространственное строение полученных соединений обсуждается на основе данных спектров ПМР, с использованием ядерного эффекта Оверхаузера, сделанные выводы подтверждены результатами рентгеноструктурного анализа.

Реакция 2-гидроксизамещенных азолов с карбонильными соединениями является удобным методом получения продуктов с частично гидрированной азолобензоксазиновой системой, привлекающих внимание, прежде всего, своей физиологической активностью [1, 2]. В настоящей работе таким путем синтезированы некоторые 2-замещенные 1,10b-дигидро-5Н-пиразоло[1,5-c]-1,3-бензоксазины, выявлены факторы, влияющие на их образование, рассмотрены особенности их пространственного строения. Синтез целевых соединений был осуществлен кипячением эквимольных количеств 5-(2-гидроксифенил)-3-фенилпиразолина (I) и соответствующего ароматического альдегида Па—м в метаноле, изопропаноле, пиридине или диметилформамиде.



II, III a R = C₆H₅, б R = 4-CH₃C₆H₄, в R = 4-FC₆H₄, г R = 2-O₂NC₆H₄, д R = 2-CF₃C₆H₄,
е R = 2-ClC₆H₄, ж 2,4-Cl₂C₆H₃, з R = 4-НОС₆H₄, и R = 2-НОС₆H₄, к R = 2,4-(СН₃О)₂С₆H₃,
л R = 3,4-(ОСН₂О)С₆H₃, м R = 3-СН₃О-4-НОС₆H₃

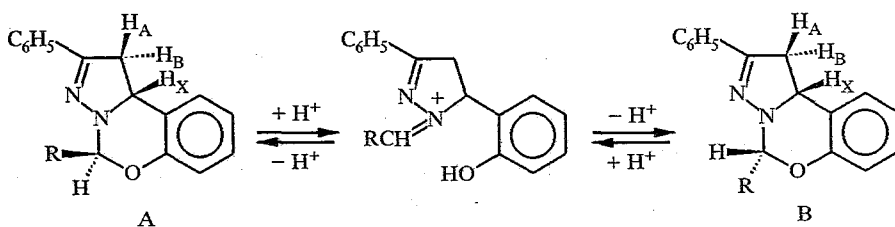
Продолжительность процесса и выходы продуктов IIIa—м существенным образом зависели как от условий реакции, так и от природы заместителя в исходном карбонильном соединении. Альдегиды IIв—ж, содержащие электроноакцепторные заместители, конденсировались с о-оксифенилпиразолином I в метаноле за 5...10 мин, образуя целевые продукты с выходами, близкими к количественным. В тех же условиях продолжительность реакции для альдегидов IIа,б составляла 30 и 60 мин, а выходы — 70 и 63% соответственно. Напротив, альдегиды IIз—м не реагировали с пиразолином I в метаноле; соединения IIIз—м удалось получить путем кипячения указанных реагентов в изопропаноле или пиридине. Осуществление конденсации в кипящем диметилформамиде приводило к существенному снижению выхода продуктов реакции, вызванному заметным осмолением реакционной смеси.

УФ спектры соединений IIIa—м (табл. 1) полностью аналогичны спектрам дигидропиразолобензоксазинов, описанным ранее [2]. ИК спектры содержат полосы при 1250 и 1160 см⁻¹ (ν^{as} СОС и ν^s СОС) и суперпозицию полос скелетных колебаний связей С=С и С=N ароматических и пиразолинового циклов в области 1600 см⁻¹.

Характеристики соединений Ша—м

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, % N	$T_{пл}$, °C	λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	Продолжительность реакции, мин	Выход, % (метод)
Ша	$C_{22}H_{18}N_2O$	8,6 8,6	152 [2]	285 (21,1)	30	70 (А)
					10	65 (Б)
					10	79 (В)
Шб	$C_{23}H_{20}N_2O$	8,3 8,2	182	286 (18,4)	60	63 (А)
Шв	$C_{22}H_{17}FN_2O$	8,2 8,1	142	285 (17,0)	5	98 (А)
Шг	$C_{22}H_{17}N_3O_3$	11,4 11,3	159	282 (17,0)	10	95 (А)
Шд	$C_{23}H_{17}F_3N_2O$	7,3 7,1	105	282 (14,8)	5	97 (А)
Ше	$C_{22}H_{17}ClN_2O$	7,7 7,8	121	283 (15,5)	5	95 (А)
Шж	$C_{22}H_{16}Cl_2N_2O$	7,1 7,1	159	282 (16,1)	5	99 (А)
Шз	$C_{22}H_{18}N_2O$	8,4 8,2	125...127	282 (15,7)	30	35 (Б)
					15	40 (В)
Ши	$C_{22}H_{18}N_2O$	8,1 8,2	188...190	284 (16,0)	60	30 (Б)
					15	65 (В)
Шк	$C_{24}H_{22}N_2O_3$	7,5 7,3	135	286 (19,2)	60	60 (Б)
					15	70 (В)
Шл	$C_{23}H_{18}N_2O_3$	7,7 7,6	206...208	286 (23,3)	30	80 (Б)
					10	70 (В)
Шм	$C_{23}H_{20}N_2O_3$	7,6 7,5	191...192	285 (19,7)	15	45 (В)

Наибольшую информацию о структуре соединений Ша—м дают их спектры ПМР (табл. 2). Снятые для растворов в обычном $CDCl_3$, уже непосредственно после приготовления последних, они содержат две подобные группы сигналов протонов пиразолинового и оксазинового циклов с различным соотношением интегральных интенсивностей. Учитывая наличие в молекулах Ш двух хиральных центров, это явление можно объяснить установлением в растворах равновесия между диастереомерами А и Б (об их структуре см. ниже) через предварительное раскрытие оксазинового цикла под действием примеси DCl в $CDCl_3$ (аномеризация). Действительно, спектр соединения Ша в $CDCl_3$, предварительно очищенном от DCl пропусканьем через основной Al_2O_3 , имел только один набор указанных сигналов и характеризовал индивидуальный изомер А, оставаясь неизменным в течение



Спектры ПМР соединений Ша—м (δ , м. д.)

Соединение	Изомер	2-Н (1Н, с)	6-Н _д Н _в		6а-НХ (1Н, д. д)	Другие протоны *2	Содержание изомера, %
			Н _а * (1Н, уш. д)	Н _в (1Н, д. д)			
Ша	А	6,89	3,23	3,53	4,76		70
	Б	6,00	3,21	3,51	5,33		30
Шб	А	6,84	3,27	3,55	4,81	2,30 (3Н, с, СН ₃)	75
	Б	6,01	3,35	3,52	5,35	2,40 (3Н, с, СН ₃)	25
Шв	А	6,92	3,27	3,57	4,78		80
	Б	6,05	3,25	3,55	5,35		20
Шг	А	(7,38)* ³	3,51	3,25	4,57		15
	Б	6,75	3,47	3,23	5,34		85
Шд	А	* ³	* ⁴	* ⁴	4,62		~5
	Б	6,36	3,51	3,25	5,37		~95
Ше	А	(7,24)* ³	3,26	3,55	4,67		20
	Б	6,37	3,23	3,51	5,41		80
Шж	А	6,99	3,24	3,53	4,61		20
	Б	6,25	3,20	3,45	5,35		80
Шз	А	6,83	3,26	3,56	4,80		70
	Б	5,97	3,23	3,53	5,34		30
Ши	А	6,85	3,35	3,55	4,67	8,86 (1Н, с, ОН)	70
	Б	5,92	3,30	3,50	5,41	9,64 (1Н, с, ОН)	30
Шк	А	5,94	3,28	3,58	4,82	3,77 (3Н, с, СН ₃)	30
						3,90 (3Н, с, СН ₃)	30
	Б	5,10	3,26	3,53	5,42	3,87 (3Н, с, СН ₃)	70
						3,98 (3Н, с, СН ₃)	
Шл	А	6,01	3,20	3,52	4,80	5,87 (2Н, уш. с, СН ₂)	70
	Б	5,10	3,17	3,50	5,30	5,96 (2Н, уш. с, СН ₂)	30
Шм	А	5,98	3,28	3,58	4,84	3,82 (3Н, с, СН ₃)	70
	Б	5,15	3,26	3,54	5,36	3,99 (3Н, с, СН ₃)	30

* КССВ: $J_{AB} = -15,3...-16,1$, $J_{AX} = 0,8...1,5$, $J_{BX} = 9,4...9,8$ Гц.

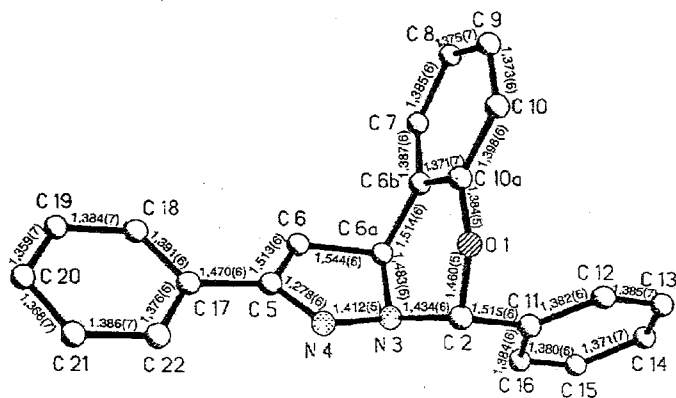
*2 Ароматические протоны соединений Ша—м резонируют в области 6,7...8,3 м. д.

*3 Сигнал перекрывается мультиплетом ароматических протонов.

*4 Сигнал перекрывается сигналом аналогичного протона диастереомера Б.

3...5 ч. Добавление к этому раствору ~0,1% HCl привело менее чем за 5 мин к образованию смеси изомеров с соотношением (А : Б) 70 : 30, которое далее не менялось во времени.

О стереохимии изомеров соединений Ша—м можно судить на основании анализа данных ПМР для фрагмента СН—СН₂ (во всех случаях сигналы протонов имеют вид АВХ-системы, $J_{AB} = -14,5...-16,2$, $J_{AX} = 1,2...1,5$, $J_{BX} = 9,0...9,8$ Гц) и протона оксазинового ядра. Величины констант J_{BX} являются типичными для констант типа $J_{aa'}$, что указывает на аксиальную ориентацию протона Н_х в обоих диастереомерах. В то же время для каждой пары (Ша и Шб) химические сдвиги протонов 5-Н, а также 10_б-Н (Н_х) заметно отличаются. Так, сигнал протона 5-Н изомера А сдвинут на 0,7...0,9 м. д. в более слабое поле по сравнению с аналогичным сигналом изомера В. Это свидетельствует об экваториальной ориентации указанного



Строение молекулы IIIа (без атомов водорода) и длины связей в ней

Таблица 3

Некоторые валентные (ω) и торсионные (τ) углы в молекуле IIIа

Угол	ω , град.	Угол	τ , град.
C(10a)—O(1)—C(2)	112,9(3)	C(6b)—C(10a)—O(1)—C(2)	24,6(5)
N(4)—N(3)—C(6a)	109,5(3)	C(10a)—O(1)—C(2)—N(3)	-54,8
N(3)—N(4)—C(5)	108,7(3)	O(1)—C(2)—N(3)—C(6a)	58,3(4)
C(2)—N(3)—N(4)	111,8(3)	C(2)—N(3)—C(6a)—C(6b)	-30,2(5)
C(2)—N(3)—C(6a)	114,4(3)	N(3)—C(6a)—C(6b)—C(10a)	-0,1(6)
N(4)—C(5)—C(6)	113,8(4)	C(6a)—C(6b)—C(10a)—O(1)	2,5(6)
C(5)—C(6)—C(6a)	100,9(4)	N(3)—N(4)—C(5)—C(6)	-3,1(5)
N(3)—C(6a)—C(6b)	101,5(3)	N(4)—C(5)—C(6)—C(6a)	-11,6(5)
N(3)—C(6a)—C(6b)	111,3(3)	C(5)—C(6)—C(6a)—N(3)	20,1(4)
C(6)—C(6a)—C(6b)	112,5(3)	C(6)—C(6a)—N(3)—N(4)	-23,8
C(6a)—C(6b)—C(10a)	122,2(4)	C(6a)—N(3)—N(4)—C(5)	17,8(4)
O(1)—C(10a)—C(6b)	121,1(4)	N(4)—N(3)—C(6a)—C(6b)	96,1(4)
O(1)—C(2)—N(3)	111,3(3)	C(6)—C(6a)—N(3)—C(2)	-150,1(3)
		C(10a)—O(1)—C(2)—C(11)	70,3(4)
		C(6a)—N(3)—C(2)—C(11)	-64,9(4)

протона в молекулах IIIа, так как в них он расположен вблизи плоскости аннелированного бензольного ядра и подвергается его дезэкранирующему влиянию. В таком случае наблюдаемый для изомеров А сдвиг в сильное поле сигнала протона 10b-H (Нх) (на 0,5...0,7 м. д. по сравнению с изомером В) хорошо объясним экранирующим влиянием аксиально ориентированного в молекулах IIIа 5-арильного заместителя. Данное различие в положении заместителей при атоме С(5) в сопоставляемых изомерах подтверждено с помощью ядерного эффекта Оверхаузера на примере соединения IIIа. Дополнительное облучение на частоте резонанса протона 5-Н изомера В привело к увеличению интенсивности сигнала 10b-H, что указывает на цисоидную *aa*-ориентацию этих протонов; для изомера А этот эффект отсутствовал.

Таким образом, в растворах соединений III в CDCl₃ в присутствии следов кислоты наблюдается равновесие между диастереомерами А и В с аксиальной и экваториальной ориентациями арильного заместителя в положении 5 оксаинового цикла. Анализ приведенных в табл. 2 данных по изомерному составу полученных соединений позволяет отметить его существенную зависимость от характера заместителей R. В растворах соединений

Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\text{Å}^2 \times 10^3$) атомов в молекуле IIIa

Атом	x	y	z	U_{eq}
O(1)	115(5)	2437(2)	3455(2)	53(1)
C(2)	-981(8)	3305(4)	3455(2)	47(1)
N(3)	-2274(6)	4119(3)	3692(3)	43(1)
N(4)	-809(6)	4868(3)	3155(3)	50(1)
C(5)	-1863(8)	5073(4)	2336(3)	45(1)
C(6)	-4217(8)	4417(4)	2170(4)	56(1)
C(6a)	-4128(7)	3535(3)	2984(3)	45(1)
C(6b)	-3499(8)	2295(4)	2519(3)	42(1)
C(7)	-5041(8)	1607(4)	1841(3)	57(1)
C(8)	-4488(9)	485(4)	1378(3)	67(1)
C(9)	-2368(9)	53(4)	1581(3)	69(1)
C(10)	-842(9)	695(4)	2276(4)	63(1)
C(10a)	-1448(8)	1818(4)	2749(3)	47(1)
C(11)	-2456(7)	2645(4)	4931(3)	44(1)
C(12)	-1870(8)	1536(4)	5171(3)	56(1)
C(13)	-3252(9)	937(4)	5828(4)	73(1)
C(14)	-5227(9)	1426(4)	6234(3)	72(1)
C(15)	-5801(8)	2535(4)	6017(3)	61(1)
C(16)	-4424(8)	3141(4)	5368(3)	56(1)
C(17)	-876(7)	5918(3)	1661(3)	43(1)
C(18)	-1834(9)	5984(4)	690(4)	72(1)
C(19)	-868(9)	6742(4)	31(4)	80(1)
C(20)	1071(9)	7435(4)	336(4)	71(1)
C(21)	2048(9)	7392(4)	1303(4)	68(1)
C(22)	1072(8)	6640(4)	1948(3)	54(1)

IIIa—в,з,и,л,н преобладает изомер А, что можно объяснить меньшей заслоненностью аксиального арильного заместителя сочлененным пиразолиновым ядром. Значительный рост содержания диастереомеров В наблюдается в случае соединений IIIг—ж,к с *o*-замещенным арилом, причем степень проявления этого эффекта симбатна объему *o*-заместителей. Данное явление, вероятно, связано со специфическими стереохимическими свойствами *o*-замещенных фенильных ядер, повышающих, в первую очередь при их аксиальной ориентации, стерическую напряженность системы.

Строение изомера А соединения IIIa в твердой фазе установлено с помощью рентгеноструктурного анализа, результаты которого (табл. 3, 4, рис.), в частности, подтвердили вывод о его относительной конфигурации, сделанный на основе спектров ПМР. По данным РСА*, пиразолиновый и оксазиновый цикл имеют *цис*-сочленение (торсионный угол N(4)—N(3)—C(6a)—C(6b) 96,1(4)°) с псевдоаксиальной ориентацией протона при узловом атоме углерода. Пиразолиновый цикл находится в конформации «конверт», с атомом C(6a), выходящим из плоскости N(3)N(4)C(5)C(6) на 0,37(1) Å. Конформация оксазинового цикла — «софа»; отклонение атома C(6a) от плоскости остальных атомов составляет 0,63(1) Å. Фенильный заместитель у атома C(2) ориентирован псевдоаксиально (торсионные углы C(6a)—N(3)—C(2)—C(11) и C(6a)—N(3)—C(2)—N(11) 64,9(4)° и 176,4(2)° соответственно).

* Указанная на рисунке и в таблицах 3, 4 нумерация атомов не совпадает с таковой в названиях соединений III, составленных согласно правилам ИЮПАК.

Торсионные углы $N(3)-N(4)-C(5)-C(17)$ ($174,1(3)^\circ$), $N(4)-C(5)-C(17)-C(22)$ ($-8,5(6)^\circ$) и длины связей $C(5)-N(4)$, $N(4)-N(3)$ ($1,370(6)$ и $1,412(5)$ Å соответственно) указывают на наличие сопряжения между π -электронными системами фенильного заместителя при атоме $C(2)$ и фрагментом $C(2)=N(3)-N(4)$. Тем не менее, атом $N(4)$ имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию (сумма валентных углов при этом атоме составляет $335,7(4)^\circ$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений IIIa—м измерены в таблетках KBr на спектрофотометре Specord IR-75; электронные спектры поглощения — в метаноле на приборе Specord M-40 ($c = 2 \dots 4 \times 10^{-3}$ моль/л). Спектры ПМР сняты в $CDCl_3$ на спектрометре Bruker AM-400, внутренний эталон ТМС. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюенты хлороформ, этилацетат.

Рентгеноструктурное исследование соединения IIIa. Кристаллы соединения IIIa триклинные, при $20^\circ C$ $a = 5,767(2)$, $b = 11,264(3)$, $c = 13,037(4)$ Å, $\alpha = 97,14(2)^\circ$, $\beta = 90,20(2)^\circ$, $\gamma = 92,94(2)^\circ$, $V = 839,2(4)$ Å³, $Z = 2$, $d_{\text{выч}} = 1,292$ г/см⁻³, пространственная группа P_1 . Параметры ячейки и интенсивности 4073 независимых отражений с $F > 6,0 \sigma(F)$ измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC с графитовым монохроматором на $MoK\alpha$ -излучении ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 50^\circ$). Структура расшифрована прямым методом с помощью комплекса программ SHELXTL PLUS, 4.2. Уточнение по F в анизотропном приближении проведено до $R = 0,055$ ($R_w = 0,061$). Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели «наездника». Координаты неводородных атомов и их эквивалентные изотропные тепловые параметры приведены в табл. 4.

2,5-Дифенил-1,10b-дигидро-5H-пиразоло[1,5-c]-1,3-бензоксазин (IIIa). А. Смесь 0,24 г (1 ммоль) соединения I и 0,11 г (1 ммоль) бензальдегида IIa кипятят в 10 мл метанола. После полного растворения соединения I (30 мин) раствор охлаждают до $20^\circ C$ и отфильтровывают 0,22 г продукта IIIa. $T_{\text{пл}} 152^\circ$ (из метанола). Лит. $T_{\text{пл}} 152^\circ C$ [2].

Аналогично из соответствующих альдегидов получают соединения IIIб—ж.

Б. Синтез осуществляют аналогично методу А, используя в качестве растворителя изопропанол. Получают 0,21 г соединения IIIa.

Аналогично получают соединения IIIз—л.

В. Смесь 0,24 г (1 ммоль) соединения I и 0,11 г (1 ммоль) бензальдегида IIa кипятят в 0,5 мл пиридина, раствор охлаждают до $20^\circ C$, смешивают с 20 мл гексана и отфильтровывают 0,24 г продукта IIIa.

Аналогично получают соединения IIIз—м.

Авторы признательны DAAD и ISSEP (грант № APU 073028) за финансовую поддержку данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mahesh V. K., Maheshvari M., Sharma R., Sharma R. // Can. J. Chem. — 1985. — Vol. 63. — P. 632.
2. Орлов В. Д., Гетманский Н. В., Оксенитч И. А., Иксанова С. В. // ХГС. — 1991. — № 8. — С. 1131.

Харьковский государственный университет,
Харьков 310077, Украина
e-mail: desenko@orgchem.univer.kharkov.ua

Поступило в редакцию 06.04.98