

# Рентгеноструктурное исследование N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида

С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.А.Алтухов, С.В.Шишкина

Национальный фармацевтический университет, кафедра аналитической химии,  
Институт сцинтилляционных материалов НАН Украины  
Харьков, Украина

Методом рентгеноструктурного анализа исследовано пространственное строение N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида. Строение молекулы может быть представлено как суперпозиция трех резонансных структур.

**Ключевые слова:** 2-оксоиндолин, рентгеноструктурный анализ.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди производных 2-оксоиндолина найдено большое количество соединений, которые проявляют высокую фармакологическую активность [8, 10-12, 14]. В то же время производные 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты остаются практически неизученными. Нами осуществлен синтез амидированных производных 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты и был получен ряд соединений, обладающих высокой антигипоксической, антиоксидантной, ноотропной и церебропротекторной активностью [1, 5-7].

Целью настоящего исследования было установление определенных особенностей строения N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида методом рентгеноструктурного анализа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В круглодонную колбу к раствору 2,33 г (0,01 моль) этилового эфира 2-оксоиндолин-3-

глиоксиловой кислоты [2] в 5 см<sup>3</sup> диоксана прибавляют 2,02 г (0,01 моль) 4-аминоантипирина и нагревают колбу на электрической плитке 60 мин. Затем колбу охлаждают, реакционную массу переносят в воду, подкисленную хлористоводородной кислотой до pH 3-4. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 3,60 г (92,3%). Т.пл. 232-234°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.ч., (J, Гц): 15,89 (1H, с, OH), 11,90 (1H, с, NH-индол), 10,67 (1H, с, NH-амид), 8,12 (1H, д, 4-Н), 7,52 (2H, м, 3,5-Н), 7,35 (3H, м, 6-Н+2',5'-Н), 7,11 (3H, м, 5,7-Н+4'-Н), 3,40 (3H, с, NHCH<sub>3</sub>), 2,20 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С, 64,57; Н, 4,68; N, 16,44. С<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 64,61; Н, 4,65; N, 16,39.

Кристаллы N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида моноклинные, С<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН, при 20°C a = 27,542(3), b = 9,745(1), c = 22,326(2) Å, β = 124,57(1)°, V = 4934,3(8) Å<sup>3</sup>, M<sub>r</sub> = 432,21, Z = 2, пространственная группа C2/c, d<sub>выч</sub> = 1,164 г/см<sup>3</sup>, μ(MoK<sub>α</sub>) = 0,083 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 1822. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 18913 отражений (4342 независимых, R<sub>int</sub> = 0,033) измерены на дифрактометре «Xcalibur-3» (MoK<sub>α</sub> излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ<sub>макс</sub> = 50°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [13]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в сольватных молекулах этанола (Csp<sup>3</sup>-Csp<sup>3</sup> 1.51 Å и Csp<sup>3</sup>-O 1.43 Å). Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности (для молекул растворителя рассчитаны геометри-

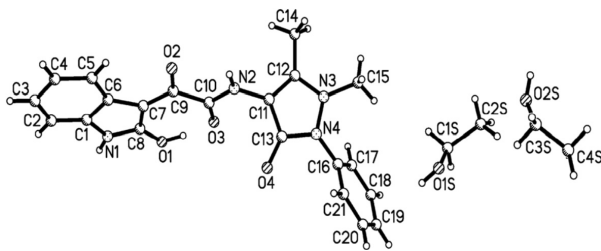


Рис. 1. Общій вид молекули *N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1-*H*-піразол-4-ил)-2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-илиден)-ацетаміда.

чески) и уточнены по модели «наездника» с  $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экр}} (n=1.5 \text{ для метильных групп и } n=1,2 \text{ для остальных атомов водорода})$ . Атомы водорода, участвующие в образовании водородных связей, уточнялись в изотропном приближении. Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0,091$  по 4216 отражениям ( $R_1 = 0,039$  по 2467 отражениям с  $F > 4 (F), S = 0,839$ ). Длины связей и валентные углы приведены в табл. 1 и 2 соответственно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Строение *N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-*H*-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-

ТАБЛИЦА 1  
Длины связей (Å) в структуре *N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-*H*-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-ацетаміда

Связь	l	Связь	l
N(1)-C(8)	1,337(2)	N(1)-C(1)	1,390(2)
O(1)-C(8)	1,304(2)	C(1)-C(2)	1,375(2)
C(1)-C(6)	1,403(2)	O(2)-C(9)	1,241(2)
N(2)-C(10)	1,320(2)	N(2)-C(11)	1,419(2)
C(2)-C(3)	1,386(3)	O(3)-C(10)	1,233(2)
N(3)-C(12)	1,368(2)	N(3)-N(4)	1,404(2)
N(3)-C(15)	1,453(2)	C(3)-C(4)	1,376(3)
O(4)-C(13)	1,248(2)	N(4)-C(13)	1,379(2)
N(4)-C(16)	1,420(2)	C(4)-C(5)	1,385(2)
C(5)-C(6)	1,395(2)	C(6)-C(7)	1,452(2)
C(7)-C(9)	1,413(2)	C(7)-C(8)	1,417(2)
C(9)-C(10)	1,530(2)	C(11)-C(12)	1,355(2)
C(11)-C(13)	1,413(2)	C(12)-C(14)	1,482(2)
C(16)-C(17)	1,379(2)	C(16)-C(21)	1,382(2)
C(17)-C(18)	1,380(3)	C(18)-C(19)	1,380(3)
C(19)-C(20)	1,371(3)	C(20)-C(21)	1,374(3)
C(1S)-O(1S)	1,422(5)	C(1S)-C(2S)	1,513(5)
O(2S)-C(3S)#1	1,422(5)	O(2S)-C(3S)	1,422(5)
C(3S)-C(4S)	1,512(5)		

2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-ацетаміда установлено рентгеноструктурным исследованием (рис.1, табл. 1, 2). В кристалле соединение существует в виде сольвата с этанолом, молекула которого разупорядочена по двум положениям с равной вероятной заселенностью. В одном из положений сольватная молекула этанола находится в частном положении, атом кислорода лежит в плоскости симметрии.

Бициклический фрагмент, гидроксильная группа и карбонильная группа  $C(9)=O(2)$  лежат в одной плоскости с точностью 0,01 Å. Угол между этим плоским фрагментом и плоскостью амидного фрагмента составляет 7,8°. Анализ длин связей показал, что связи  $C(9)-O(2)$  1,241(2) Å и  $C(10)-O(3)$  1,233(2) Å удлинены по сравнению с их средним значением [9] 1,210 Å, а связи  $N(1)-C(8)$  1,337(2) Å и  $O(1)-C(8)$  1,304(2) Å укорочены (средние значения 1,372 Å и 1,333 Å соответственно). Длины связей  $C(7)-C(9)$  1,413(2) Å и  $C(7)-C(8)$  1,417(2) Å в молекуле практически равны. Такое перераспределение электронной плотности обусловлено сильной внутримолекулярной резонансно усиленной водородной связью  $O(1)-H(10) \dots O(3) H \dots O$  1,58 Å  $O-H \dots O$  162° и позволяет представить строение молекулы *N*-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-*H*-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)-ацетаміда как суперпозицию трех резонансных структур с преимущественным вкладом структуры **c**, в отличие от исследованного ранее этилового эфира 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты с таким же фрагментом [4], где основной вклад в строение молекулы вносила резонансная структура **a** (рис. 2).

Пятичленный гетероцикл развернут относительно плоского амидного фрагмента (торсионный угол  $C(10)-N(2)-C(11)-C(13)$  -62,3(2)°, что приводит к нарушению сопряжения между двумя  $\pi$ -системами и, как следствие, к удлинению связи  $N(2)-C(11)$  до 1,419(2) Å по сравнению со средним значением для связи  $Csp^2-N$  во фрагменте  $C=C-NH-C=O$  (1,339 Å). Наличие вицинальных заместителей в пятичленном гетероцикле обуславливает заметное отталкивание между ними (укороченные внутримолекулярные контакты  $H(15b) \dots C(16)$  2,68 Å (сумма ван-дерваальсовых радиусов [3] 2,87 Å),  $H(15b) \dots C(17)$  2,74 Å (2,87 Å),  $H(15c) \dots C(14)$  2,75 Å (2,87 Å),  $C(15) \dots C(17)$  3,32 Å (3,42). Релаксация этого стерического напряжения осуществляется за счет пирамидализации атомов

ТАБЛИЦА 2

Валентные углы  $\omega$  (град.) в структуре N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида

Валентные углы	$\omega$	Валентные углы	$\omega$
C(8)-N(1)-C(1)	110,0(1)	C(2)-C(1)-N(1)	129,0(2)
C(2)-C(1)-C(6)	123,3(2)	N(1)-C(1)-C(6)	107,8(1)
C(10)-N(2)-C(11)	123,2(2)	C(1)-C(2)-C(3)	117,2(2)
C(12)-N(3)-N(4)	106,7(1)	C(12)-N(3)-C(15)	123,4(1)
N(4)-N(3)-C(15)	116,7(1)	C(4)-C(3)-C(2)	121,0(2)
C(13)-N(4)-N(3)	109,4(1)	C(13)-N(4)-C(16)	125,8(1)
N(3)-N(4)-C(16)	121,0(1)	C(3)-C(4)-C(5)	121,5(2)
C(4)-C(5)-C(6)	119,0(2)	C(5)-C(6)-C(1)	118,0(2)
C(5)-C(6)-C(7)	134,9(2)	C(1)-C(6)-C(7)	107,1(1)
C(9)-C(7)-C(8)	130,7(2)	C(9)-C(7)-C(6)	124,2(1)
C(8)-C(7)-C(6)	105,1(1)	O(1)-C(8)-N(1)	118,7(2)
O(1)-C(8)-C(7)	131,3(2)	N(1)-C(8)-C(7)	110,0(2)
O(2)-C(9)-C(7)	121,8(1)	O(2)-C(9)-C(10)	116,1(1)
C(7)-C(9)-C(10)	122,0(1)	O(3)-C(10)-N(2)	122,9(2)
O(3)-C(10)-C(9)	124,2(1)	N(2)-C(10)-C(9)	112,9(1)
C(12)-C(11)-C(13)	109,5(1)	C(12)-C(11)-N(2)	126,4(2)
C(13)-C(11)-N(2)	124,0(1)	C(11)-C(12)-N(3)	108,9(1)
C(11)-C(12)-C(14)	129,6(2)	N(3)-C(12)-C(14)	121,5(1)
O(4)-C(13)-N(4)	123,2(2)	O(4)-C(13)-C(11)	131,7(1)
N(4)-C(13)-C(11)	105,0(1)	C(17)-C(16)-C(21)	120,7(2)
C(17)-C(16)-N(4)	121,5(2)	C(21)-C(16)-N(4)	117,8(2)
C(16)-C(17)-C(18)	119,3(2)	C(19)-C(18)-C(17)	120,1(2)
C(20)-C(19)-C(18)	120,2(2)	C(19)-C(20)-C(21)	120,3(2)
C(20)-C(21)-C(16)	119,4(2)	O(1S)-C(1S)-C(2S)	112(1)
O(2S)-C(3S)-C(4S)	102(1)		

азота N(3) и N(4) (сумма валентных углов, центрированных на атоме азота, 346,8° и 356,2° соответственно). Это приводит к некоторому разуплощению гетероцикла, который находится в конформации конверт с отклонением атома N(4) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла на 0,08 Å, и, соответственно, к развороту заместителей друг относительно друга (торсионные углы C(15)-N(3)-C(12)-C(14) 33,1(3)°, C(16)-N(4)-C(13)-O(4) 15,9(2)°). Кроме этого отталкивание между заместителями обуславливает разворот бензольного кольца относительно плоскости гетероцикла (торсион-

ный угол C(13)-N(4)-C(16)-C(21) -61,8(2)°).

В кристалле молекулы N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида образуют бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления [0 0 1] за счет чередующихся межмолекулярных водородных связей N(2)-H(2N)...O(2)' (1-x, y, 0,5-z) H...O 2.02 Å N-H...O 149° и N(1)-H(1N)...O(4)' (1-x, 1-y, -z) H...O 1.88 Å N-H...O 171°. Кроме этого в кристалле обнаружены C-H...п межмолекулярные водородные связи C(14)-H(14c)...C(3)' (0,5+x, 1,5-y, 0,5+z) H...п 2,84

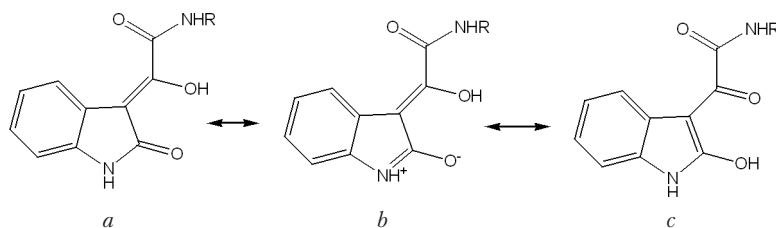


Рис. 2. Резонансные структуры молекулы N-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1-Н-пиразол-4-ил)-2-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-ацетамида.

Å C-H...п 167° и C(2s)-H(2sb)...C(10)' (0,5+x, 1,5-y, 0,5+z) H...п 2,61 Å C-H...п 150°, а также межмолекулярный укороченный контакт H(14a)...H(2sa)' (1,5-x, 1,5-y, 1-z) 2,16 Å (2,34 Å).

## ВИВОДИ

Методом рентгеноструктурного аналізу досліджено просторове строєння N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1-Н-піразол-4-іл)-2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-ацетаміду. Строєння молекули може бути представлено як суперпозиція трьох резонансних структур.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Березнякова М.Є., Шевцов І.І., Торяник Е.Л. та ін. Зв'язок «структура-дія-активність» у ряду похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти // Медична хімія. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
2. Болотов В.В., Колісник С.В., Ковальова С.В. Однореакторний синтез етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти на основі ізатин-3-гідразону // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 3(19). — С. 79.
3. Зефіров Ю.В. **Reduced intermolecular contacts and specific interaction in molecular crystals** // Кристаллографія. — 1997. — Т.42, №5. — С. 865-886.
4. Колесник С.В., Болотов В.В., Шишкіна С.В. Рентгеноструктурне дослідження етилового ефіру 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2009. — Т.4, №2. — С. 84-87.
5. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. та ін. Пошук біологічно-активних речовин зі стреспротективною активністю в ряду нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти // Вісник фармації. — 2007. — №3(51). — С. 67-69.
6. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. Церебропротекторні властивості похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти // Вісник фармації. — 2008. — №3. — С. 60-63.
7. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. Ноотропні властивості нових похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксильової кислоти // Вісник фармації. — 2008. — №4. — С. 75-77.
8. Bouchikhi F, Anizon F, Moreau P. et al. Synthesis and antiproliferative activities of isoindigo and azaisoindigo derivatives // Eur. J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 755-762.
9. Burgi H., Dunitz J.D. Structure correlation. Weinheim: VCH, 1994. — Vol. 2. — P. 741-784.
10. Chande M.S., Verma R.S., Barve P.A. et al. Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach // Eur. J. Med. Chem. — 2005. — Vol. 40, №11. — P. 1143-1148.
11. McComas C.C., Vu A.T., Mahaney P.E. et al. Synthesis and activity of 1-(3-amino-1-phenylpropyl)indolin-2-ones: A new class selective norepinephrine reuptake inhibitors // Bioorg. and Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18, №18. — P. 4929-4931.
12. Raj A.A., Raghunathan R., Sridevikumari N.R. et al. Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity of a New Class of Spiro Pyrrolidines // Bioorg. and Med. Chem. — 2003. — Vol. 11, №3. — P. 407-419.
13. Sheldrick G.M. A short history of SHELX // Acta Crystallogr., Sect. A. — 2008. — A64. — P. 112-122.
14. Yong S.R., Ung A.T., Pyne S.G. et al. Synthesis of novel 3'-spirocyclic derivatives and assessment of their cytostatic activities // Tetrahedron. — 2007. — Vol. 63, №25. — P. 5579-5586.

**С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна. Рентгеноструктурне дослідження N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1-Н-піразол-4-іл)-2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-ацетаміду. Харків, Україна.**

**Ключові слова:** 2-оксоіндолін, рентгеноструктурний аналіз.

Методом рентгеноструктурного аналізу досліджено просторову будову N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1-Н-піразол-4-іл)-2-гідрокси-2-(2-оксо-1,2-дигідро-3Н-індол-3-іліден)-ацетаміду. Будова молекули може бути представлена як суперпозиція трьох резонансних структур.

**S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, A.A.Altuhov, S.V.Shishkina. X-ray diffraction analysis of N-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1-H-pyrazol-4-yl)-2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)-acetamide. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** 2-oxoindolin, x-ray diffraction analysis.

The spatial structure of N-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1-H-pyrazol-4-yl)-2-hydroxy-2-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)-acetamide by the method of x-ray diffraction analysis has been explored. The structure of molecule can be presented as superposition of three resonances structures.

Надійшла до редакції 16.11.2009 р.