

А. Я. Страков, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, И. А. Стракова

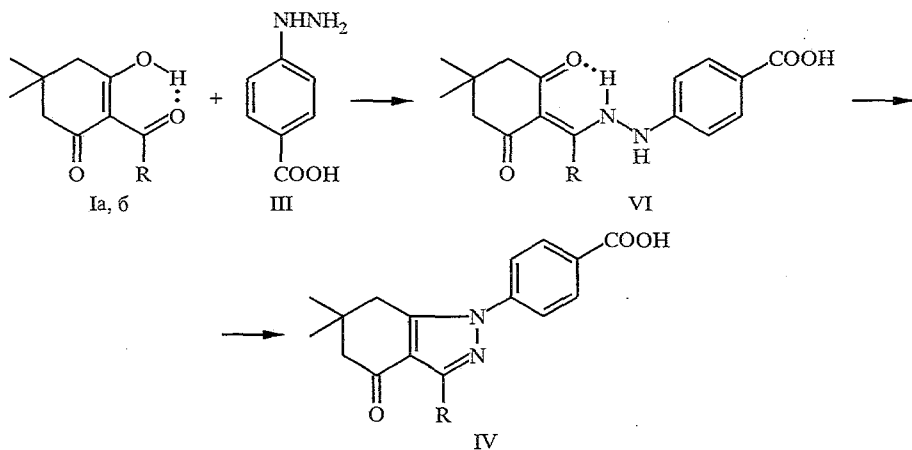
1- И 2-(4-ГИДРОКСИКАРБОНИЛ-ФЕНИЛ)-4-ОКСО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛЫ

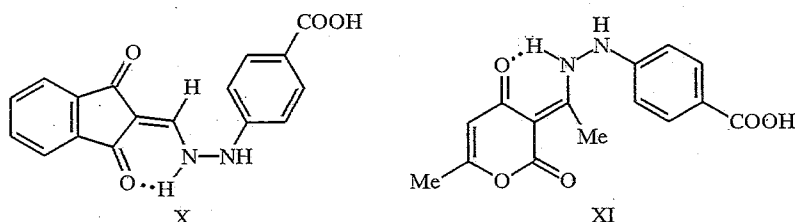
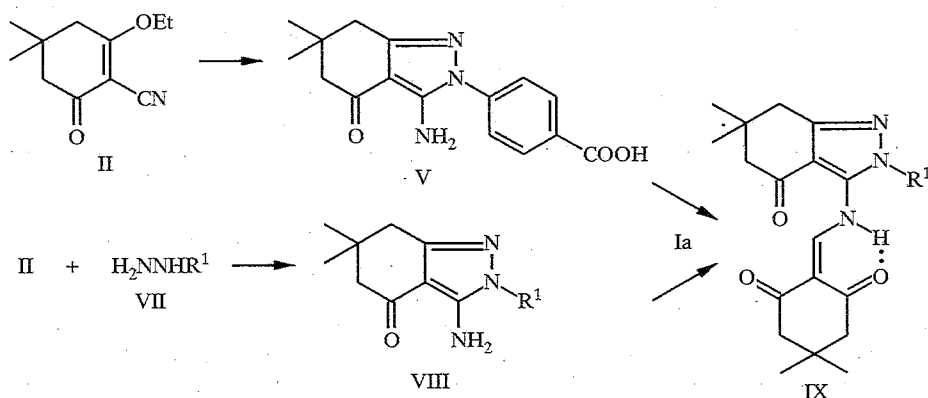
В реакциях 4-гидразинобензойной кислоты с 2-формил- и 2-ацетилдимедонами получены соответственно 6,6-диметил- и 3,6,6-триметил-1-(4-гидроксикарбонилфенил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы, а с 2-циано-3-этоксидиметилциклогекс-2-ен-1-оном — 2-(4-гидроксикарбонилфенил)-3-амино-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол.

В продолжение работ по исследованию биологической активности производных индазола и других пиразолсодержащих систем [1—5], синтеза и свойств 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов [6—10], в том числе 3-амино-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов [11—15], проведены реакции 2-ацилдимедонов (Ia, б) и 2-циано-3-этоксидиметилциклогекс-2-ен-1-она (II) с 4-гидразинобензойной кислотой (III). В результате получены 1-(4-гидроксикарбонилфенил)- (IVa, б) и 2-(4-гидроксикарбонилфенил)-3-амино- (V) -4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы. Реакции 2-ацилдимедонов Ia, б с гидразином III проведены в кипящем этаноле в условиях кислотного катализа. В случае 2-формилдимедона путем слияния нагретых до 50 °С этанольных растворов Ia и III получено промежуточное гидразинометиленпроизводное (VIa). Кипячение гидразинометиленпроизводного VIa в этаноле в присутствии кислот также приводит к индазолу IVa.

Взаимодействие енольного эфира II с 4-гидразинобензойной кислотой при кипячении в этаноле дает 2-(4-гидроксикарбонилфенил)-3-амино-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол V. В реакциях 4-нитрофенилгидразина (VIIa) и 4-метоксибензоилгидразина (VIIб) с енольным эфиром IIб также получены соответствующие 2-замещенные-3-аминоиндазолы (VIII). Конденсация амининдазолов V и VIII с 2-формилдимедоном приводит к 2-аминометилендимедонам IX.

2-Формил-1,3-индандион и дегидроацетовая кислота с 4-гидразинобензойной кислотой образуют соответственно 2-(4-гидроксикарбонилфенилгидразинометилен)-1,3-индандион (X) и 3-[1-[2-(4-гидроксикарбонилфенил)гидразино]этилиден]-6-метил-2,4-пирандион (XI). Превратить первый из них в 1-(4-гидроксикарбонилфенил)-4-оксо-4Н-индено[2,3-*d*]пиразол в





I, IV a R = H, 6 R = CH₃; VII, VIII a R¹ = C₆H₄NO₂-4, 6 R¹ = COC₆H₄OCH₃-4
IX a R¹ = C₆H₄COOH-4, 6 R¹ = C₆H₄NO₂-4

условиях кислотного катализа, примененного для превращения гидразинопроизводного VI в индазол IV, не удалось.

Строение синтезированных соединений подтверждают данные ПМР и ИК спектров. Сдвиги сигналов протонов C(5) и C(7) метиленовых групп в случае 2-замещенных индазолов (V, VIII, IX) различаются на 0,30...0,35 м. д., 1-замещенных (IV) — на 0,60...0,65 м. д. Аминогруппа соединений V и VIII в спектрах ПМР характеризуется δ 6,75...7,33 м. д., в ИК спектрах — валентными колебаниями 3430...3410 и 3330...3310 см⁻¹. Гидроксикарбонильная группа соединений IV, V, VIa, IXa, X, XI в ИК спектрах, снятых в гексахлорбутadiене, характеризуется двумя максимумами поглощения в районе 2680...2540 см⁻¹. В гидразинопроизводных VIa, а также в соединениях IX фиксируется хелатизированный протон при δ 12,38...13,24 м. д., в соединении XI — 15,58 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord 75-IR для суспензий веществ в нуйоле (1800...1500 см⁻¹) и гексахлорбутadiене (3600...2000 см⁻¹); частоты валентных колебаний связей C—H в области 3050...2800 см⁻¹ не приведены. Спектры ЯМР ¹H получены на спектрометрах Bruker 90/DS (90 МГц) и Bruker AM-360 (360 МГц) в импульсном режиме с последующим преобразованием Фурье. Внутренний стандарт ТМС.

1-(4-Гидроксикарбонил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IVa). А. Кипятят 3 ч 0,76 г (2,5 ммоль) гидразинметиленипроизводного VI в растворе 25 мл этанола и 1 мл конц. соляной кислоты. Через 24 ч отфильтровывают индазол IVa и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,39 г (55%). Т_{пл} 110...112 °С.

Б. Кипятят 3 ч 0,84 г (5 ммоль) формилдимедона и 0,76 г (5 ммоль) 4-гидразинобензойной кислоты в растворе 30 мл этанола и 1 мл конц. соляной кислоты. Через 24 ч отфильтровывают индазол IVa и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,59 г (41%). ИК спектр: 1682, 1610, 1565, 1550, 1520, 2680, 2560 см⁻¹. Спектр ПМР в ДМСО-D₆: 1,03 (6H, с, 2CH₃); 2,39 (2H, с, CH₂); 3,00 (2H, с, CH₂); 7,75...8,17 (4H, м, C₆H₄); 8,06 (1H, с, =CH—); 13,11 м. д. (1H, с, OH). Найдено, %: C 67,49; H 5,60; N 9,97. C₁₆H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: C 67,59; H 5,67; N 9,85.

1-(4-Гидроксикарбонил)-3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IVб). Кипятят 3 ч 0,91 г (5 ммоль) 2-ацетилдимедона и 0,76 г (5 ммоль) 4-гидразинобензойной кислоты в растворе 25 мл этанола и 1 мл конц. соляной кислоты. Через 24 ч отфильтровывают индазол IVб и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,57 г (39%). $T_{пл}$ 231...232 °С. ИК спектр: 1700, 1675, 1665, 1615, 1595, 1570, 1545, 1520, 2670, 2550 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 1,05 (6H, с, 2CH₃); 2,34 (2H, с, CH₂); 2,44 (3H, с, CH₃); 3,01 (2H, с, CH₂); 7,75...8,13 (4H, м, C₆H₄); 12,90 м. д. (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 68,30; Н 6,01; N 9,51. C₁₇H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 68,44; Н 6,08; N 9,39.

2-(4-Гидроксикарбонилфенилгидразинометил)-5,5-диметил-1,3-циклогександион (VI). Раствор 0,84 г (5 ммоль) 2-формилдимедона в 15 мл этанола доливают к доведенному до кипения раствору 0,76 г (5 ммоль) 4-гидразинобензойной кислоты в 80 мл этанола, через 24 ч отфильтровывают осадок продукта VI и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1,04 г (67%). $T_{пл}$ 234...236 °С. ИК спектр: 1675, 1650, 1600, 1555, 1525, 3280, 3200, 3100, 2680, 2560 $см^{-1}$. Спектр ПМР в CDCl₃: 1,11 (6H, с, 2CH₃); 2,33 (2H, с, CH₂); 2,47 (2H, с, CH₂); 6,82...7,91 (4H, м, C₆H₄); 8,29 (1H, д, $J = 8$ Гц, =CH—); 9,02 (1H, уш. с, OH); 12,38 м. д. (1H, д, $J = 8$ Гц, NH). Найдено, %: С 63,47; Н 5,92; N 9,20. C₁₆H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 63,56; Н 6,00; N 9,27.

2-(4-Гидроксикарбонилфенил)-3-амино-4-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (V). Кипятят 3 ч 0,39 г (2 ммоль) 2-циано-3-этокси-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она (III) и 0,30 г (2 ммоль) 4-гидразинобензойной кислоты в 30 мл этанола. На роторе отгоняют 20 мл этанола, через 24 ч отфильтровывают осадок продукта V и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,34 г (53%). $T_{пл}$ 252...254 °С. ИК спектр: 1720, 1650, 1630, 1620, 1560, 1545, 1520, 3420, 3310, 3220, 2750, 2620...2500 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 1,03 (6H, с, 2CH₃); 2,22 (2H, с, CH₂); 2,53 (2H, с, CH₂); 6,75 (2H, уш. с, NH₂); 7,69...8,08 (4H, м, C₆H₄); 12,94 м. д. (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 64,01; Н 5,58; N 13,88. C₁₆H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 64,20; Н 5,73; N 14,04.

2-(4-Нитрофенил)- (VIIIа) и 2-(4-метоксибензойл)-3-амино-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (VIIIб) получены аналогично предыдущему в реакциях эквимольных количеств енольного эфира 2-цианодимедона с 4-нитрофенилгидразином и 4-метоксибензоилгидразином.

VIIIа. Выход 41%. $T_{пл}$ 220...222 °С (из этанола). ИК спектр: 1650, 1635, 1600, 1555, 1525, 3410, 3320, 3220...3150 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 1,04 (6H, с, 2CH₃); 2,22 (2H, с, CH₂); 2,53 (2H, с, CH₂); 6,95 (2H, с, NH₂); 7,86...8,37 м. д. (4H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 59,80; Н 5,30; N 18,51. C₁₅H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 59,99; Н 5,37; N 18,66.

VIIIб. Выход 48%. $T_{пл}$ 139...140 °С (из этанола). ИК спектр: 1700, 1640, 1575, 1545, 1535...1525, 3480, 3330, 3200 $см^{-1}$. Спектр ПМР в CDCl₃: 1,13 (6H, с, 2CH₃); 2,33 (2H, с, CH₂); 2,62 (2H, с, CH₂); 3,89 (3H, с, —O—CH₃); 7,33 (2H, уш. с, NH₂); 7,00...8,24 м. д. (4H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 64,95; Н 5,98; N 13,40. C₁₇H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 65,16; Н 6,11; N 13,41.

2-[2-(4-Гидроксикарбонилфенил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-2-иламинометил]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (IXа). Кипятят 2 ч 0,30 г (1 ммоль) аминокиндазола V и 0,17 г (1 ммоль) 2-формилдимедона в 15 мл этанола. Через 24 ч отфильтровывают осадок продукта IXа и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,18 г (40%). $T_{пл}$ 261...262 °С. ИК спектр: 1685, 1670, 1610, 1580, 1545, 1525, 3100, 2670, 2540 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 0,97 (6H, с, 2CH₃); 1,13 (6H, с, 2CH₃); 2,38 (4H, с, 2CH₂); 2,41 (2H, с, CH₂); 2,73 (2H, с, CH₂); 7,76...8,16 (4H, м, C₆H₄); 9,23 (1H, д, $J = 11$ Гц, =CH—); 13,11 (1H, д, $J = 11$ Гц, NH); 13,24 м. д. (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 66,63; Н 5,95; N 9,34. C₂₅H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: С 66,80; Н 6,06; N 9,35.

2-[2-(4-Нитрофенил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-2-иламинометил]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (IXб) получен аналогично предыдущему (IXа) из аминокиндазола VIIIа и 2-формилдимедона. Выход 35%. $T_{пл}$ 205...206 °С (из этанола). ИК спектр: 1680, 1610...1590, 1555, 1540, 1515, 3140, 3100, 3060 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 1,00 (6H, с, 2CH₃); 1,11 (6H, с, 2CH₃); 2,38 (2H, с, CH₂); 2,40 (4H, с, 2CH₂); 2,72 (2H, с, CH₂); 7,97...8,42 (4H, м, C₆H₄); 9,08 (1H, д, $J = 11$ Гц, =CH—); 13,02 м. д. (1H, д, $J = 11$ Гц, NH). Найдено, %: С 63,86; Н 5,80; N 12,50. C₂₄H₂₆N₄O₅. Вычислено, %: С 63,99; Н 5,82; N 12,44.

2-(4-Гидроксикарбонилфенилгидразинометил)-1,3-индандион (X). Раствор 0,44 г (2,5 ммоль) 2-формил-1,3-индандиона в 20 мл этанола доливают к доведенному до кипения раствору 0,38 г (2,5 ммоль) 4-гидразинобензойной кислоты в 40 мл этанола. Через 24 ч отфильтровывают осадок продукта X и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,60 г (78%). $T_{пл}$ 275...277 °С. ИК спектр: 1715, 1665, 1590, 1525, 3250, 3100, 2680, 2580 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 6,83...7,81 (8H, м, 2C₆H₄); 7,47 (1H, с, =CH—); 11,86 м. д. (3H, уш. с, 2NH+OH). Найдено, %: С 66,02; Н 3,99; N 9,01. C₁₇H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 66,23; Н 3,93; N 9,09.

3-[1-(2-(4-Гидроксикарбонилфенил)гидразино)этилиден]-6-метил-2,4-пирандион (XI). Кипятят 2 ч 0,42 г (2,5 ммоль) дегидроацетовой кислоты и 0,38 г (2,5 ммоль) 4-гидразинобензойной кислоты в 30 мл этанола. Через 24 ч отфильтровывают осадок продукта XI и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,62 г (82%). $T_{пл}$ 234...235 °С. ИК спектр: 1690, 1680, 1610, 1585, 1535, 3270, 3090, 2680, 2560 $см^{-1}$. Спектр ПМР в ДМСО- D_6 : 2,17 (3H, с, CH_3); 2,67 (3H, с, CH_3); 5,97 (1H, с, =CH—); 6,92...7,86 (4H, м, C_6H_4); 9,63 (1H, с, CH); 12,36 (1H, уш. с, NH); 15,58 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 59,49; H 4,55; N 9,20. $C_{15}H_{14}N_2O_5$. Вычислено, %: C 59,60; H 4,67; N 9,27.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar V., Bell M. R., Wetzel J. R., Herrmann J. L., McGarry R., Schane H. P., Winneker R. C., Snyder B. W., Anzalone A. J. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 3278.
2. Ta-shue Chon, Ruei-Chih Chang // J. Org. Chem. — 1993. — Vol. 58. — P. 493.
3. Kashima Ch., Fukuchi I., Takahashi K., Hosomi A. // Tetrah. Lett. — 1993. — Vol. 34. — P. 8305.
4. Wrzeczono U., Linkowska E., Majewska K., Gzella A., Stochla K. // Pharmazie. — 1993. — Bd 48. — S. 852.
5. Bilgin A. A., Yesilada A., Palaska E., Sunal R. // Arzneimittel-Forsch. — 1992. — Bd 42. — S. 1271.
6. Стракова И. А., Страков А. Я., Петрова М. В. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 351.
7. Страков А. Я., Петрова М. В., Попелис Ю. Ю., Краснова А. А., Стракова И. А. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 247.
8. Страков А. Я., Стракова И. А., Петрова М. В. // ХГС. — 1996. — № 5. — С. 708.
9. Стракова И. А., Страков А. Я., Петрова М. В. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 497.
10. Страков А. Я., Слиде Ю. Б., Петрова М. В., Мишнев А. Ф., Кемме А. А. // ХГС. — 1996. — № 4. — С. 501.
11. Ахрем А. А., Моисеенков А. М., Андабурская М. Б., Страков А. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1970. — № 6. — С. 740.
12. Страков А. Я., Тонких Н. Н., Петрова М. В. // Latv. ķīm. žurn. — 1991. — № 2. — С. 168.
13. Страков А. Я., Тонких Н. Н., Седлениекс К. Я., Петрова М. В. // Latv. ķīm. žurn. — 1993. — № 1. — С. 116.
14. Тонких Н. Н., Страков А. Я., Петрова М. В. // Latv. ķīm. žurn. — 1994. — № 4. — С. 481.
15. Страков А. Я., Петрова М. В., Диис А., Попелис Ю., Тонких Н. Н. // ХГС. — 1997. — № 2. — С. 234.