

А. А. Бугаев, А. Г. Голиков, А. П. Кривенько

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕКСАГИДРОИНДАЗОЛОВ

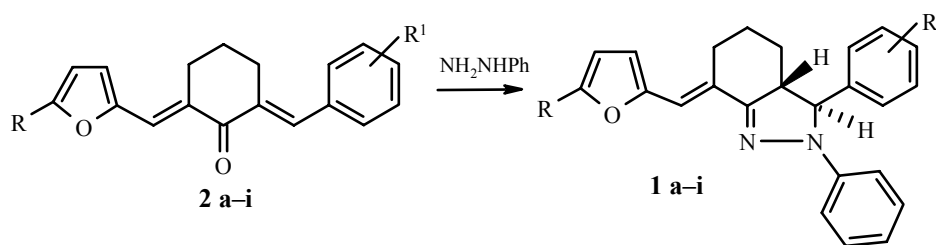
При взаимодействии 6-арилиден-2-фурфуриленциклогексанонов с фенилгидразином получены замещенные гексагидроиндазолы. С помощью спектров ЯМР сделано заключение, что азациклизация протекает региоселективно с участием ариленциклогексанового фрагмента.

Ключевые слова: 6-арилиден-2-фурфуриленциклогексаноны, гидразины, индазолы, α,β -непредельные кетоны, гетероциклизация.

Соединения, содержащие фрагмент гексагидроиндазола, являются биологически активными и могут применяться в качестве депрессантов ЦНС [1, 2], противовоспалительных [3–5], антимикробных [6] средств. α,β -Непредельные кетоны широко используются в органическом синтезе для получения гетероциклических соединений. Имеются данные о синтезе гексагидроиндазолов взаимодействием с гидразинами алициклических α,β -непредельных кетонов и их гетероаналогов – 2,6-диарилиден-, 2,6-дифурфуриленциклоанонов [7–11], 3,5-диарилидентиопиранонов-4 [12], 3,5-диарилиденпиперидонов-4 [3]. Реакции несимметричных арилиденгетарилиденциклоанонов с гидразинами ранее не изучались.

В настоящей работе описан синтез и обсуждено строение ранее не известных 3-арил-2-фенил-7-(5-R-фурфурилен)-3,3a,4,5,6,7-гексагидроиндазолов **1a–i**. Соединения **1a–i** получены реакцией описанных нами [13] 6-арилиден-2-фурфуриленциклогексанонов **2a–i** с фенилгидразином при кипячении в спиртовом растворе и соотношении кетон–фенилгидразин 1:8. При этом было выявлено, что природа заместителя R¹ существенно влияет на активность кетонов **2** в указанной реакции, а следовательно, и на выходы продуктов **1** – от 55 до 89%.

С наиболее высокими выходами (82–89%) получены гексагидроиндазолы **1a,b,g,i**. Заметно снижен выход продуктов **1e,f** (55–62%), вероятно, из-за стерического влияния *орто*-заместителя на процесс азациклизации.



a R = R¹ = H; **b** R = H, R¹ = 3-NO₂; **c** R = H, R¹ = 4-OMe; **d** R = H, R¹ = 4-Br; **e** R = H, R¹ = 2-Cl; **f** R = H, R¹ = 2-F; **g** R = Me, R¹ = 3-NO₂; **h** R = Me, R¹ = H; **i** R = NO₂, R¹ = H

Т а б л и ц а 1

Характеристики гексагидроиндазолов 1a–i

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
1a	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O	<u>81.30</u>	<u>6.39</u>	<u>8.28</u>	135–136	82
		81.36	6.21	7.91		
1b	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>71.89</u>	<u>5.67</u>	<u>10.48</u>	218–220	89
		72.18	5.26	10.52		
1c	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>78.16</u>	<u>6.63</u>	<u>7.12</u>	131–132	74
		78.13	6.25	7.29		
1d*	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₂ O	<u>66.47</u>	<u>4.86</u>	<u>6.84</u>	166–167	62
		66.51	4.85	6.47		
1e**	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O	<u>74.43</u>	<u>5.77</u>	<u>7.50</u>	123–124	61
		74.13	5.40	7.21		
1f	C ₂₄ H ₂₁ FN ₂ O	<u>77.00</u>	<u>5.85</u>	<u>7.58</u>	119–120	55
		77.42	5.65	7.53		
1g	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>72.73</u>	<u>5.86</u>	<u>10.54</u>	226–227	82
		72.63	5.55	10.16		
1h	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O	<u>81.52</u>	<u>6.46</u>	<u>7.60</u>	155–157	74
		81.36	6.80	7.88		
1i	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>72.41</u>	<u>5.52</u>	<u>10.08</u>	162–164	86
		72.18	5.26	10.52		

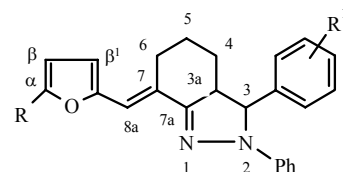
* Найдено, %: Br 18.65; вычислено, %: Br 18.48.

** Найдено, %: Cl 9.39; вычислено, %: Cl 9.14.

Состав и строение соединений **1a–i** (табл. 1) подтверждены результатами элементного анализа, а также данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C.

ИК спектры синтезированных гексагидроиндазолов содержат колебания связей C–H ароматического и алифатического фрагментов при 3072–3100 и 2864–2980 см⁻¹, соответственно, широкую группу неразрешенных полос колебаний сопряженной системы связей C=C–C=N и ароматических фрагментов молекул при 1595–1610 см⁻¹, а также полосы колебаний связей =C–O–C= фуранового кольца при 1032–1028, 1245–1252 см⁻¹.

С помощью спектров ЯМР ¹H установлено, что азациклизация протекает региоселективно с участием сопряженной системы связей C=C–C=O арилиденциклогексанового фрагмента. В спектрах ЯМР ¹H индазолов (табл. 2) сигнал метинового протона при атоме C(3) находится в области 4.52–5.20 м. д. в виде дублета. Прослеживается сильное влияние на положение этого сигнала природы и положения заместителя R¹ в арильном радикале: при наличии электронодонорной группы (4-OMe) этот сигнал находится при 4.52 м. д. (соединение **1c**), электроноакцепторные заместители в *мета*- (NO₂, соединения **1b,g**) и особенно в *орто*-положении (F, Cl, соединения **1e,f**) сдвигают сигнал в слабое поле (4.87, 5.20 м. д. соответственно).

Спектры ЯМР ^1H гексагидроиндазолов 1a–i

Со- еди- не- ние	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)								
	H-3 (1H, д)	H-3a (1H, м)	=CH–Het (1H, с)	H-4 (2H, м)	H-5 (2H, м)	H-6 (2H, м)	H _{Ar}	H _{Fur} : β (1H, м); β^1 (1H, м); α (1H, м)	Другие сигналы
1a	4.62 ($J = 15$)	3.20	6.50	2.00–2.20	1.50–1.70	2.90	7.00–7.40 (10H, м)	6.45, 6.72, 7.50	–
1b	4.85 ($J = 15$)	3.22	6.50	2.00–2.20	1.50–1.80	3.05	7.00, 7.65–8.30 (9H, м)	6.50, 6.80, 7.50	–
1c	4.52 ($J = 15$)	3.24	6.50	2.00–2.20	1.53–1.74	2.92	6.90–7.30 (9H, м)	6.45, 6.72, 7.50	3.80 (3H, с, OCH ₃)
1d	4.60 ($J = 15$)	3.22	6.50	2.00–2.15	1.50–1.82	2.85	6.92–7.35 (9H, м)	6.45, 6.75, 7.50	–
1e	5.20 ($J = 15$)	3.22	6.50	2.00–2.40	1.52–1.84	3.05	6.84–7.45 (9H, м)	6.42, 6.74, 7.50	–
1f	4.87 ($J = 15$)	3.18	6.42	2.08–2.32	1.51–1.60	2.94	7.00 (9H, м)	6.36, 7.00*, 7.40	–
1g	4.63 ($J = 13$)	3.25	6.39	2.07–2.18	1.50–1.73	2.80	6.79–8.24 (9H, м)	6.02, 6.28	2.30 (3H, с, CH ₃)
1h	4.54 ($J = 13$)	3.22	6.43	1.80–2.20	1.42–1.73	2.94	6.77–7.36 (10H, м)	6.04, 6.27	2.32 (3H, с, CH ₃)
1i	4.76 ($J = 13$)	3.19	6.98	1.98–2.64	1.50–1.82	3.00	6.89, 7.09–7.25 (10H, м)	7.64, 6.78	–

*Сигнал перекрывается сигналами ароматических протонов.

Такое сильное влияние на химический сдвиг протона C(3)–H можно объяснить его близостью к арильному заместителю только в случае образования 3-арил-2-фенил-7-фурфурилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов **1**.

Положение фурфурилиденового протона (=CH) определяется типом заместителя R в положении 5 фуранового цикла. Так, при R = H, Me этот протон находится при 6.39–6.50 м. д. (соединения **1a–h**), при R = NO₂ (соединение **1i**) наблюдается его смещение в слабое поле (6.98 м. д.). Однако заместители в фурановом цикле не оказывают какого-либо влияния на положение метинового протона при атоме C(3).

Сигналы вицинальных протонов при атомах C(3) и C(3а) с КССВ 13–15 Гц свидетельствуют об их *транс*-диаксиальном расположении, что соответствует данным работы [14] по установлению структуры аналогично построенного гексагидротиопиранопиразола.

Таким образом, при реакции арилиденфурфурилиденциклогексанонов с фенилгидразином из двух возможных альтернативных направлений азациклизации реализуется путь с участием арилиденового фрагмента молекулы и образованием 3-арил-2-фенил-7-фурфурилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AC-300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS, ИК спектры – на инфракрасном Фурье-спектрофотометре ФСМ-1201. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан-диизопропиловый эфир–хлороформ, 3:1:1, проявитель – пары иода, УФ излучение.

2,3-Дифенил-7-фурфурилиден-3,3а,4,5,6,7-гексагидроиндазол (1a). К раствору 3 г (0.01 моль) 6-бензилиден-2-фурфурилиденциклогексанона **2a** в 20 мл *i*-PrOH приливают раствор 4 г (0.08 моль) фенилгидразина в 10 мл *i*-PrOH и кипятят 1 ч. Реакционную массу охлаждают и выдерживают 24 ч. Выпавшие кристаллы промывают *i*-PrOH, гексаном, перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 72.72 (C(3)), 56.31 (C(3a)), 27.97 (C(4)), 22.98 (C(5)), 27.79 (C(6)), 119.72 (C(7)), 143.27 (C(7a)), 125.96 (C(8)).

Гексагидроиндазолы 1b–i получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Krapcho, C. F. Turk, US Pat. 3957762 (1976); *РЖХим*, 20118П (1977).
2. J. Krapcho, C. F. Turk, Пат. СФРЮ 32167 (1983); *РЖХим*, 120148П (1986).
3. J. Krapcho, C. F. Turk, *J. Med. Chem.*, **22**, 207 (1979).
4. G. C. Rovnyak, US Pat. 4178379 (1979); *РЖХим*, 120111П (1980).
5. G. C. Rovnyak, R. C. Millonig, J. Schwartz, V. Shu, *J. Med. Chem.*, **25**, 1482 (1982).
6. T. Lorand, B. Kocsis, P. Sohar, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 1009 (1999).
7. T. Lorand, D. Szabo, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **86**, 449 (1975).
8. R. A. Kabli, A. M. Kaddah, A. M. Khali, A. A. Khalaf, *Indian J. Chem.*, **25**, 152 (1986).
9. S. Gupta, S. N. Rastogi, *Indian J. Chem., Sect. B*, **34B**, 245 (1995).
10. V. Vijayabaskar, S. Perumal, S. Selvaray, M. J. E. Hewlins, *Magn. Reson. Chem.*, **37**, 65 (1999).
11. C. Qi, X. Wang, *Beijing Shifan Daxue Xuebao, Ziran Kexueban*, **32**, 524 (1996); *Chem. Abstr.*, 81393 (1997).

12. G. C. Rovnyak, V. Shu, *J. Org. Chem.*, **44**, 2518 (1979).
13. А. П. Кривенько, А. А. Бугаев, А. Г. Голиков, *XTC*, 191 (2005).
14. M. S. Puar, G. C. Rovnyak, A. I. Cohen, B. Toeplitz, *J. Org. Chem.*, **44**, 2513 (1979).

*Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410601, Россия
e-mail: sorokinvv@info.sgu.ru*

Поступило в редакцию 16.03.2004
