

А. Я. Страков, Ю. Б. Слиеде, М. В. Петрова,
А. Ф. Мишнев, А. А. Кемме

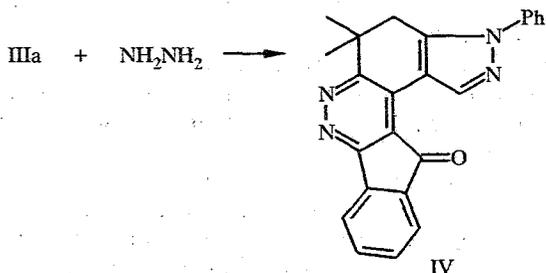
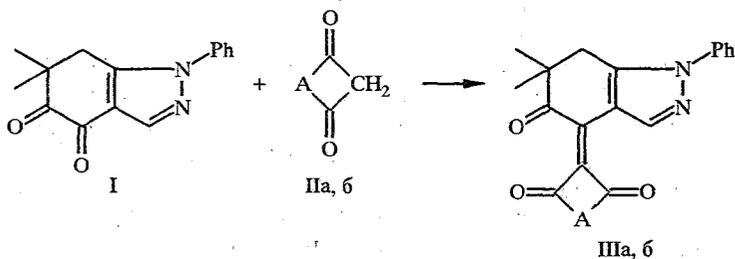
РЕАКЦИИ

6,6-ДИМЕТИЛ-4,5-ДИОКСО-1-ФЕНИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-
ИНДАЗОЛА С 1,3-ЦИКЛАНДИОНАМИ

Конденсацией 6,6-диметил-4,5-диоксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола с 1,3-цикландионами — 1,3-индандионом и барбитуровой кислотой в присутствии ацетата пиперидина получены 4-(1,3-индандион-2-илиден)- и 4-(2,4,6-триоксо-4,5-дигидропиримидил-5-илиден)-5-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы соответственно. Первый из них с гидразингидратом легко дает 4,4-диметил-12-оксо-3-фенил-4,5-дигидро-10Н-индено[3,2-с]пиразоло[4,5-*f*]циннолин.

Учитывая биологическую активность производных индазола [1—4], нами в целях дальнейшего модифицирования 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов были проведены реакции 6,6-диметил-4,5-диоксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (I) с С-нуклеофилами: 1,3-индандионом (IIа) и барбитуровой кислотой (IIб). Ранее было показано, что 6,6-дизамещенные 4,5-диоксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы, широко используемые для синтеза пиразолсодержащих карбоновых кислот [5—9], реагируют с монофункциональными азотистыми нуклеофилами по группе С(5)—О [5—7, 10] в то время как присоединение С-нуклеофилов осуществляется по группе С(4)—О [10]. Последнее заключение основывалось лишь на данных ИК спектров и поэтому требует надежного подтверждения.

Настоящее исследование показало, что diketон I успешно реагирует с вышеупомянутыми 1,3-цикландионами IIа,б и при кипячении в этаноле в присутствии каталитических количеств ацетата пиперидина образуются продукты конденсации (IIIа,б). Для подтверждения строения последних мы использовали данные ИК и ЯМР спектроскопии, а также РСА.



Данные спектров ^1H соединений I, IIIa, б, IV

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.			
	CH_3 с	CH_2 с	3-Н с	другие сигналы
I	1,35	3,21	8,2	7,48...7,56 м (Ar)
IIIa	1,42	3,12	9,3	7,43...7,56 м; 7,75...7,95 м (Ar)
IIIб	1,33	3,22	8,97	7,56 м (Ar); 11,33 с (NH)
IV	1,53	3,16	9,11	7,54...8,11 м (Ar)

В ИК спектрах соединений III наблюдаются характерные частоты карбонильных групп при 1735, 1718, 1690 см^{-1} (IIIa) и 1750, 1720, 1695 см^{-1} (IIIб).

Положение присоединения С-нуклеофила в продуктах IIIa, б установлено сравнением данных их спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с соответствующими спектрами исходного дикетона I. В спектрах ПМР всех указанных соединений группы CH_3 , CH_2 и CH проявляются в виде синглетов (табл. 1). При этом резонансный сигнал протона 3-Н в производных IIIa, б по сравнению с дикетоном I расположен в существенно более слабом поле. Этот факт хорошо согласуется с предложенной формулой продуктов конденсации III, так как именно в этом случае можно предполагать взаимодействие $=\text{C}(3)\text{H}\dots\text{O}=\text{}$ (типа ВМВС), сопровождающееся слабопольным смещением сигнала 3-Н. Подобный внутримолекулярный контакт был бы существенно затруднен в случае присоединения С-нуклеофила по карбонильной группе в положении 5. На возможность образования водородных связей типа $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}$ указывалось в работе [11].

Сопоставление данных спектров ЯМР ^{13}C продукта IIIa и исходного соединения I также подтверждает предполагаемое строение соединений III (табл. 2), позволяя четко определить место присоединения С-нуклеофила. Так, в углеродном спектре дикетона I наблюдаются два сигнала карбонильных групп при 200,7 и 176,0 м. д. соответственно. Более низкопольный сигнал был отнесен к атому углерода С(5), так как он представляет собой мультиплет с КССВ nJ (^{13}C , ^1H), равной 4,5 Гц. Наблюдаемая величина КССВ характерна для вицинального взаимодействия через три связи [12, 13] и существенно превышает КССВ через четыре связи. Более того, при селективном облучении протонов групп CH_2 и CH_3 сигнал атома углерода превращается, соответственно, в квартет или триплет с тем же значением КССВ. Плохо разрешенный в спектре ЯМР ^{13}C без широкополосной развязки от протонов сигнал при 176 м. д. с полушириной ~ 3 Гц никак не реагировал на избирательное подавление спин-спинового взаимодействия с протонами. В то же время при переходе к соединению IIIa сигнал атома С(5) смещается в область слабых полей на ~ 6 м. д., поглощение в районе 176 м. д. отсутствует, а атом С(4), более не являясь карбонильным, поглощает при 148,3 м. д., тем самым подтверждая факт присоединения С-нуклеофила именно в положение 4.

Однако для окончательного определения строения продуктов конденсации нами был проведен РСА кристаллов соединения IIIa (рис. 1), результаты которого однозначно показали, что его строение соответствует предложенной выше структурной формуле.

Длины связей и валентные углы в молекуле соединения IIIa приведены в табл. 3 и 4. В этой молекуле можно выделить три структурных фрагмента: индандионовый (А), индазольный (В) и фенильный (С). Торсионные углы $\text{C}(1')\text{C}(2')\text{C}(4)\text{C}(9)$ и $\text{C}(1')\text{C}(2')\text{C}(4)\text{C}(5)$, равные соответственно 171,0(7)° и

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений I, Ша, IV

Соединение	Химические сдвиги, $\delta_{\text{с}}$, м. д. (КССВ, nJ (^{13}C , ^1H), Гц)										
	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(1')	C(2')	C(3')
I	139,7 ($^1J = 192,9$)	176,0	200,7 ($^3J = 4,5$)	46,3 ($^2J = 4,5$)	36,7 ($^1J = 133,1$), ($^3J = 4,5$)	147,4 ($^3J = 7,6$), ($^2J = 3,6$)	121,7 ($^2J = 10,1$), ($^3J = 3,2$)	24,8 ($J = 128,1$), ($^3J = 4,5$)			
Ша	143,9 ($^1J = 197,7$)	148,3	206,8 ($^3J = 4,5$)	44,6 ($^2J = 4,9$)	40,1 ($^1J = 134,8$), ($^3J = 4,9$)	143,1 ($^3J = 7,6$), ($^2J = 3,6$)	118,9 ($^2J = 10,1$), ($^3J = 3,2$)	22,9 ($^1J = 128,1$), ($^3J = 4,5$)	188,8 ($^3J = 3,1$)	123,9	189,9 ($^3J = 3,1$)
IVa	142,8 ($^1J = 194,8$)	124,2	163,8 ($^3J = 4,5$)	38,82 ($^2J = 4,7$)	35,78 ($^1J = 131,5$), ($^3J = 4,7$)	142,1 ($^3J = 7,3$), ($^2J = 3,9$)	112,9 ($^2J = 10,2$), ($^3J = 3,1$)	27,9 ($^1J = 124,4$), ($^3J = 4,5$)	160,6 ($^3J = 3,1$)	160,6	191,2 ($^3J = 3,1$)

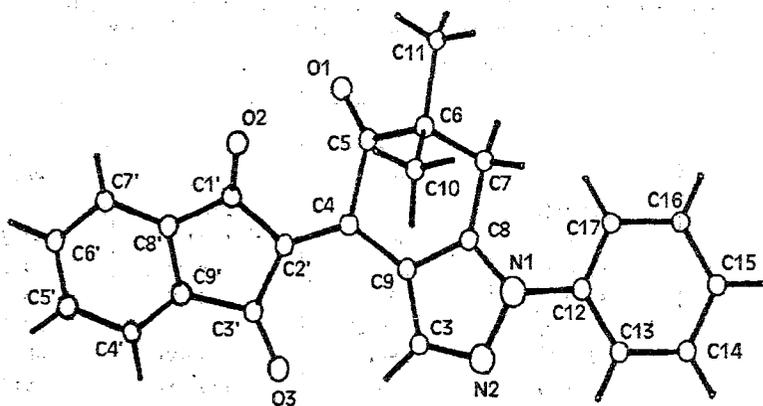
Некоторые длины связей (Å) в молекуле соединения Па

Связь	Å	Связь	Å
O(1)—C(5)	1,197(8)	C(12)—C(13)	1,361(10)
O(2)—C(1')	1,217(8)	C(12)—C(17)	1,379(10)
O(3)—C(3')	1,217(8)	C(13)—C(14)	1,378(11)
N(1)—C(8)	1,332(8)	C(14)—C(15)	1,380(12)
N(1)—N(2)	1,414(8)	C(15)—C(16)	1,352(11)
N(1)—C(12)	1,420(9)	C(16)—C(17)	1,392(10)
N(2)—C(3)	1,298(9)	C(1')—C(2')	1,373(10)
C(3)—C(9)	1,411(10)	C(1')—C(8')	1,483(10)
C(4)—C(2')	1,352(9)	C(2')—C(3')	1,477(10)
C(4)—C(9)	1,444(10)	C(3')—C(9')	1,491(10)
C(4)—C(5)	1,505(10)	C(4')—C(9')	1,365(10)
C(5)—C(6)	1,539(10)	C(4')—C(5')	1,389(11)
C(6)—C(11)	1,510(11)	C(5')—C(6')	1,387(13)
C(6)—C(10)	1,523(12)	C(6')—C(7')	1,359(11)
C(6)—C(7)	1,555(10)	C(7')—C(8')	1,371(10)
C(7)—C(8)	1,497(10)	C(8')—C(9')	1,389(10)
C(8)—C(9)	1,385(10)		

Таблица 4

Некоторые валентные углы (град.) в молекуле соединения Па

Угол	α град.	Угол	α град.
C(8)—N(1)—N(2)	110,5(5)	C(17)—C(12)—N(1)	118,8(7)
C(8)—N(1)—C(12)	131,8(6)	C(12)—C(13)—C(14)	120,4(8)
N(2)—N(1)—C(12)	117,7(6)	C(13)—C(14)—C(15)	119,8(8)
C(3)—N(2)—N(1)	104,3(6)	C(16)—C(15)—C(14)	119,8(8)
N(2)—C(3)—C(9)	112,9(7)	C(15)—C(16)—C(17)	121,0(8)
C(2')—C(4)—C(9)	130,8(7)	C(12)—C(17)—C(16)	118,8(7)
C(2')—C(4)—C(5)	119,5(6)	O(2)—C(1')—C(2')	127,2(7)
C(9)—C(4)—C(5)	109,3(5)	O(2)—C(1')—C(8')	124,8(7)
O(1)—C(5)—C(6)	122,8(7)	C(2')—C(1')—C(8')	107,9(7)
O(1)—C(5)—C(4)	118,6(7)	C(4)—C(2')—C(1')	123,6(7)
O(1)—C(5)—C(4)	118,6(7)	C(4)—C(2')—C(3')	129,6(6)
C(6)—C(5)—C(4)	118,1(7)	C(1')—C(2')—C(3')	106,7(6)
C(5)—C(6)—C(11)	111,8(7)	C(1')—C(2')—C(3')	106,7(6)
C(5)—C(6)—C(10)	110,4(7)	O(3)—C(3')—C(2')	129,1(7)
C(11)—C(6)—C(10)	111,4(7)	O(3)—C(3')—C(9')	124,9(7)
C(5)—C(6)—C(7)	103,8(6)	C(2')—C(3')—C(9')	105,9(6)
C(11)—C(6)—C(7)	109,6(7)	C(9')—C(4')—C(5')	119,1(9)
C(10)—C(6)—C(7)	109,6(7)	C(6')—C(5')—C(4')	119,5(8)
C(8)—C(7)—C(8)	112,1(6)	C(7')—C(6')—C(5')	121,4(8)
N(1)—C(8)—C(9)	108,0(6)	C(6')—C(7')—C(8')	118,9(8)
N(1)—C(8)—C(7)	125,7(6)	C(7')—C(8')—C(9')	120,6(7)
C(9)—C(8)—C(7)	126,2(6)	C(7')—C(8')—C(1')	131,5(8)
C(8)—C(9)—C(3)	104,0(6)	C(9')—C(8')—C(1')	107,8(7)
C(8)—C(9)—C(4)	121,1(7)	C(4')—C(9')—C(8')	120,5(7)
C(3)—C(9)—C(4)	134,8(7)	C(4')—C(9')—C(3')	129,0(8)
C(13)—C(12)—C(17)	120,2(7)	C(8')—C(9')—C(3')	110,5(7)
C(13)—C(12)—N(1)	120,8(7)		



Строение молекулы

4-(1,3-индандион-2-илиден)-6,6-диметил-5-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (Ша)

$-17(1)^\circ$, показывают, что фрагменты А и В лежат практически в одной плоскости, и между ними возможно $p-\pi$ -сопряжение. Укороченные по сравнению с соответствующими стандартными величинами одинарных связей значения длин связей $C(1')-C(2')$, $C(2')-C(3')$, $C(4)-C(9)$, $C(3)-C(9)$ и $N(1)-C(8)$ также указывают на π -связывание в молекуле фрагментов А и В. В то же время можно констатировать, что группа $O(1)=C(5)$ в сопряжении не участвует. Остальная часть димедонового фрагмента, образованная атомами $C(5)C(6)C(7)C(10)C(11)$, имеет обычную для него конформацию, и отклонение атомов $C(10)$ и $C(11)$ метильных групп от плоскости $C(5)C(6)C(7)$ составляет $1,27(1)$ и $1,24(1)$ Å соответственно.

Торсионные углы $N(2)N(1)C(12)C(17)$ и $C(8)N(1)C(12)C(17)$, равные $138,4(7)$ и $-41(1)^\circ$ соответственно, характеризуют разворот фенильного кольца относительно плоскости фрагмента В молекулы, нарушающий их возможное сопряжение.

Вытянутая конформация молекулы стабилизирована слабой внутримолекулярной водородной связью $C(3)-H\dots O(3)$ ($C(3)\dots O(3) = 2,93$ Å, $H\dots O(3) = 2,21$ Å, $\alpha C(3)-H\dots O(3) = 133,6^\circ$).

Упаковка молекул в кристаллической структуре происходит без образования межмолекулярных водородных связей.

При реакции соединения Ша с гидразингидратом получен 4-оксо-1,11-диметил-1-фенил-11, 12-дигидро-4Н-индено [3,2-с]пиразоло [4,5- χ]циннолин (IV). В этом случае образование квазиароматического цикла четко прослеживается в изменении (по сравнению с Па) химических сдвигов атомов углерода $C(5)$, $C(4)$, $C(2)$, $C(1)$, которые становятся близкими значениям в пиридазине [13].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Spесord 75-IR для суспензий веществ в гексахлорбутadiене (область $3600\dots 2000$ см^{-1}) без указания частот валентных колебаний связей $C-H$ в районе $3050\dots 2800$ см^{-1} и в нуйоле (область $1800\dots 1500$ см^{-1}). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборах Bruker WH-90/DS и Bruker AM-360 с рабочей частотой 90 и 360 МГц соответственно, спектры ЯМР ^{13}C и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ — на приборе Bruker AM-360 в растворе CDCl_3 . Химические сдвиги атомов ^1H и ^{13}C измерены относительно ТМС как внутреннего стандарта.

Рентгеноструктурное исследование соединения Ша. Монокристаллы состава $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ моноклинные: $a = 10,083(3)$, $b = 21,362(6)$, $c = 9,205(2)$ Å; $\beta = 103,37(2)^\circ$; $V = 1929,0(9)$ Å³, $M = 382,4$, $d_{\text{выч}} = 317$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0,88$ мм⁻¹, простр. группа $P2_1/c$, $z = 4$.

Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные температурные факторы $U_{(eq)}$ ($\times 10^3$, \AA^2) неводородных атомов в молекуле соединения Ша

Атом	x	y	z	$U_{(eq)}$
O(1)	456(6)	908(2)	10(6)	51(2)
O(2)	2631(6)	1795(2)	554(6)	56(2)
O(3)	5002(7)	21(3)	2786(6)	61(2)
N(1)	2111(6)	-1068(3)	-1672(7)	37(2)
N(2)	3304(6)	-1228(3)	-591(7)	44(2)
C(3)	3589(8)	-729(3)	226(9)	43(2)
C(4)	2578(7)	410(3)	187(8)	30(2)
C(5)	1215(8)	689(3)	-680(9)	40(2)
C(6)	825(8)	599(3)	-2346(8)	39(2)
C(7)	653(9)	-121(3)	-2540(8)	47(2)
C(8)	1775(8)	-473(3)	-1514(7)	30(2)
C(9)	2681(8)	-231(3)	-276(8)	39(2)
C(10)	1969(10)	822(4)	-3048(10)	66(3)
C(11)	-505(9)	919(4)	-3041(10)	60(3)
C(12)	1494(8)	-1540(3)	-2691(8)	32(2)
C(13)	2269(9)	-1957(3)	-3249(9)	46(2)
C(14)	1662(10)	-2431(4)	-4185(10)	53(2)
C(15)	260(10)	-2483(4)	-4561(10)	54(2)
C(16)	-508(9)	-2070(4)	-4004(9)	50(2)
C(17)	93(9)	-1593(3)	-3044(8)	46(2)
C(1')	3235(8)	1426(4)	1480(9)	39(2)
C(2')	3381(8)	746(3)	1291(8)	33(2)
C(3')	4467(9)	533(4)	2562(8)	43(2)
C(4')	5573(10)	1095(4)	5021(9)	58(3)
C(5')	5702(11)	1656(5)	5803(10)	70(3)
C(6')	5019(11)	2183(5)	5133(12)	71(3)
C(7')	4193(8)	2158(4)	3740(10)	48(2)
C(8')	4036(8)	1598(4)	2990(9)	43(2)
C(9')	4750(8)	1071(3)	3619(8)	41(2)

Интенсивности 1560 независимых отражений измерены на дифрактометре Syntex P2₁ ($\theta/2\theta$ -сканирование, MoK α - излучение, графитовый монохроматор, $2\theta_{\max} = 50^\circ$). В расчетах использовано 1534 отражения с $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELX86 [15] и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении по программе SHELX76 [14]. Окончательный R-фактор 0,077. Координаты неводородных атомов приведены в табл. 5.

(1,3-Индандион-2-илиден)-6,6-диметил-5-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Ша). Смесь 0,63 г (2,5 ммоль) дикетона I, 0,39 г (2,5 ммоль) 1,3-индандиона и 0,05 г ацетата пиперидина кипятят 2 ч в 3 мл абс. этанола, охлаждают, отфильтровывают осадок продукта и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,60 г (62%) соединения Ша. $T_{\text{пл}} 195\text{--}197^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1735, 1718, 1690, 1600, 1575, 1560, 1505 cm^{-1} . Найдено, %: C 75,45; H 4,80; N 7,30. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75,38; H 4,74; N 7,33.

1-Фенил-4-(2,4,6-триоксо-4,5-дигидропиримидил-5-илиден)-5-оксо-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Шб). Смесь 0,63 г (2,5 ммоль) дикетона I, 0,28 г барбитуровой кислоты и 0,05 г ацетата пиперидина кипятят 4 ч в 15 мл абс. этанола. Охлаждают и выпавший в осадок продукт перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты. Получают 0,50 г (57%) соединения Шб. $T_{\text{пл}} 300^\circ\text{C}$. ИК спектр: 3240, 3130, 3090, 1760, 1750, 1720, 1705, 1695, 1660, 1605, 1570, 1560, 1515 cm^{-1} . Найдено, %: C 61,45; H 4,60; N 15,77. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 62,63; H 4,43; N 15,38.

4,4-Диметил-12-оксо-3-фенил-4,5-дигидро-10Н-индено[3,2-с]пиразоло[4,5-*f*]цинолин (IV). Кипятят 15 мин 0,38 г (1 ммоль) соединения IIIа и 0,06 г (1,2 ммоль) гидразингидрата в 5 мл абс. этанола. Охлаждают и осадок продукта перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,17 г (46%) соединения IV. Тпл 240...243 °С. ИК спектр: 1720, 1620, 1600, 1560, 1550, 1520 см⁻¹. Найдено, %: С 75,90; Н 4,74; N 14,71. С₂₄H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 76,17; Н 4,79; N 14,81.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Barbet O., Minjat M., Petavy A.-F., Paris I.* // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21. — P. 359.
2. *Fujimura Y., Shiraki Y., Nowata Y., Matsunaga I.* // Yakugaku Zasshi. — 1986. — Vol. 106. — P. 1002.
3. *Kawabuko H., Sone T., Wakigawa K., Narita T.* // Yakugaku Zasshi. — 1987. — Vol. 107. — P. 28.
4. *Bilgin A. A., Yesilada A., Palasaka E., Sunal R.* // Arzneim.-Forsch. — 1992. — Vol. 42. — S. 1271.
5. *Гудринице Э. Ю., Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Иевиньш А. Ф.* // ДАН. — 1974. — Т. 216. — С. 1293.
6. *Страков А. Я., Слиде Ю. Б., Стракова И. А.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1976. — № 4. — С. 469.
7. *Зицане Д. Р., Страков А. Я.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1976. — № 6. — С. 742.
8. *Слиде Ю. Б., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1977. — № 1. — С. 111.
9. *Страков А. Я., Слиде Ю. Б., Зицане Д. Р., Стракова И. А.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1977. — № 1. — С. 81.
10. *Слиде Ю. Б., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1977. — № 1. — С. 113.
11. *Taylor R., Kennard O.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1982. — Vol. 104. — P. 5063.
12. *Marshall J. L.* Carbon-carbon and carbon-proton NMR coupling. — Verlag Chemie International, Inc., 1983. — 242 p.
13. *Kalinowsky H. O., Berger S., Braun S.* ¹³C NMR Spektroskopie. — Verlag Stuttgart, 1984. — P. 351
14. *Sheldrick G. M.* // SHELX76. Programme for crystal structure determination. — Univ. of Cambridge, England, 1976.
15. *Sheldrick G. M.* // SHELX86. Crystallographic Computing 3 / Ed. by G. M. Sheldrick, C. Kruger, R. Goddard. — Oxford: Univ. Press, 1985. — P. 175.

Рижский технический университет,
Rīga LV-1658

Поступило в редакцию 10.01.96

Латвийский институт органического
синтеза, Rīga LV-1006