

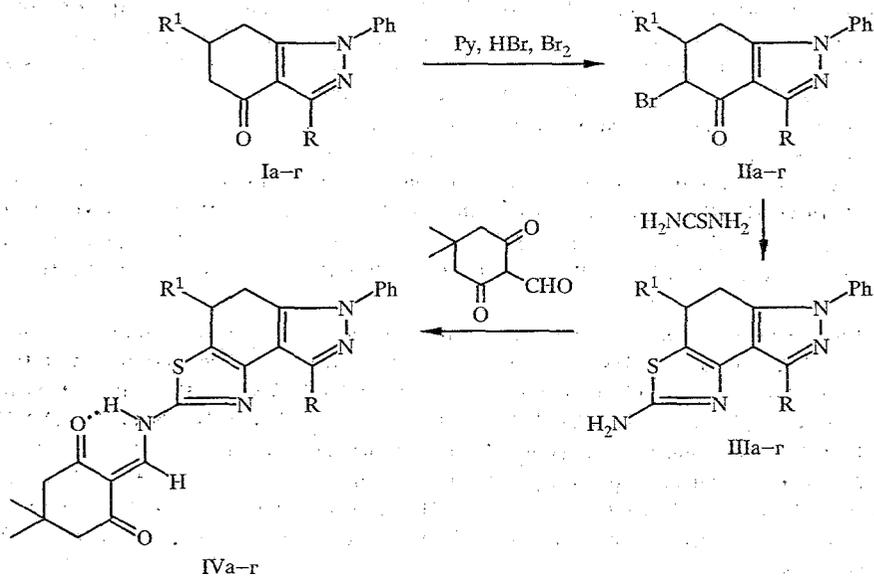
И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова

2-АМИНО-6-ФЕНИЛ-7,8-ДИГИДРОИНДАЗОЛО[4,5-*d*]ТИАЗОЛЫ

Обработкой 1-фенил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазола, а также его 3-метил-, 6-фенил- и 3-метил-6-фенилзамещенных бромидом-пербромидом пиридиния и последующим взаимодействием полученных 5-бромпроизводных с тиомочевинной синтезированы 2-амино-6-фенил-7,8-дигидроиндазоло[4,5-*d*]тиазол и его замещенные соответственно. Конденсация указанных продуктов по аминогруппе с 2-формилдимедоном привела к их 4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиденметил-производным.

Ранее нами на базе 4,5-дифункциональных 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов получены разнообразные конденсированные системы: индазоло[4,5-*d*]имидазолы [1], индазоло[4,5-5',4']изоксазолы [2], индазоло[4,5-*c*]пиразолы [3], индазоло[4,5-*d*]пиримидины [2], пиразоло[4,3-*a*]акридины [4], пиразоло[4,3-*a*]феназины [5—7], индазоло[4,5-*b*]дiazепины [8]. Учитывая появившийся в последнее время интерес к конденсированным системам, включающим тиазол [9, 10], нами исходя из 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов (Ia—г) через их 4-бромпроизводные (IIa—г) по указанной ниже схеме синтезированы индазоло[4,5-*d*]тиазолы (IIIa—г) и (IVa—г).

Бромирование тетрагидроиндазолов I проводилось с помощью бромид-пербромид пиридиния при непродолжительном (10...30 мин) кипячении реагентов в ледяной уксусной кислоте. Этот метод уже был использован ранее для получения 5-бром-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов [11], в том числе и соединения IIг [12].



I—IV a R = R¹ = H; б R = H; R¹ = Ph; в R = Me, R¹ = H; г R = Me, R¹ = Ph

Взаимодействие синтезированных бромидов IIa—г с тиомочевинной происходило при продолжительном (5...7 ч) кипячении этих реагентов в этаноле. После разбавления реакционной смеси водой целесообразно добавить водный раствор гидроксида аммония до щелочной реакции. Осажденные таким образом аминоксидогидроиндазолотиазолы III перекристал-

лизуются из этанола. При этом 4,6-дифенилзамещенный продукт IIIб кристаллизуется с молекулой этанола, плавится, теряя этанол, при 135...140 °С, затем снова затвердевает и повторно плавится при 189...190 °С.

Первичные амины III легко конденсировались по аминогруппе с 2-формилдимедоном в спирте при температуре 70...75 °С, превращаясь в соответствующие 4,4-диметил-2,6-диоксациклогексинилиденметилпроизводные (IVа—г).

Структуру всех синтезированных соединений подтверждают данные ПМР и ИК спектров. Частота поглощения карбонильной группы бромкетонов II повышена по сравнению с таковой кетонов I в среднем на 15 см⁻¹ и обнаруживается при 1682...1676 см⁻¹. Валентные колебания аминогруппы соединений IIIа и IIIв проявляются в виде узкого максимума при 3440...3430 и широкой полосы при 3370...3280 см⁻¹, в то время как для аминов IIIб и IIIг характерна лишь широкая интенсивная полоса поглощения в области 3360...3260 см⁻¹. Первичная аминогруппа соединений III четко проявляется и в спектрах ПМР в виде уширенного синглета в области 5,00...6,00 м. д. Данные ПМР и ИК спектров продуктов конденсации IV соответствуют уже отмеченным характеристикам спектров N-монозамещенных 2-аминометилдимедонов [13, 14].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Spesord 75-IR для суспензий веществ в нуйоле (1800...1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (3600...2000 см⁻¹); частоты валентных колебаний связей C—H в области 3050...2800 см⁻¹ не приведены. Спектры ПМР сняты в CDCl₃ на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт TMS.

Исходные индазолы Ia—г получены по известным методикам [15—17].

5-Бром-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IIa). К раствору 1,06 г (5 ммоль) соединения Ia в 10 мл уксусной кислоты добавляют раствор 1,60 г (5 ммоль) бромида-пербромид пиридиния в 25 мл уксусной кислоты, кипятят 15 мин и к горячей реакционной смеси добавляют 50 мл воды. Образовавшееся смолообразное, легко затвердевающее вещество перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,85 г (58%). *T*_{пл} 151...153 °С. ИК спектр: 1682, 1650, 1600, 1545, 1505 см⁻¹. Спектр ПМР: 2,51...3,49 (4H, м, 6- и 7-H); 4,57 (1H, т, *J* = 3 Гц, 5-H); 7,41...7,56 (5H, м, H_р); 8,09 м. д. (1H, с, 3-H). Найдено, %: C 53,50; H 3,99; Br 27,30; N 9,70. C₁₃H₁₁BrN₂O. Вычислено, %: C 53,63; H 3,81; Br 27,44; N 9,62.

По описанной выше методике из эквимолярных количеств 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов Ib—г и бромида-пербромид пиридиния получают бромиды IIб—г.

5-Бром-4-оксо-1,6-дифенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IIб). Выход 49%. *T*_{пл} 167...169 °С (из лед. CH₃COOH). ИК спектр: 1682, 1646, 1598, 1544, 1500 см⁻¹. Спектр ПМР: 3,04 (1H, м, 6-H); 3,56 (2H, м, 7-H); 4,53 (1H, д, *J* = 2 Гц, 5-H); 7,33...7,41 (10H, м, H_р); 8,16 м. д. (1H, с, 3-H). Найдено, %: C 62,32; H 4,14; Br 21,60; N 7,60. C₁₉H₁₅BrN₂O. Вычислено, %: C 62,14; H 4,12; Br 21,76; N 7,63.

5-Бром-3-метил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IIв). Выход 66%. *T*_{пл} 160...161 °С (из этанола). ИК спектр: 1674, 1602, 1544, 1516 см⁻¹. Спектр ПМР: 2,53 (3H, с, 3-Me); 2,51...3,42 (4H, м, 6- и 7-H); 4,56 (1H, д, *J* = 4 Гц, 5-H); 7,42 м. д. (5H, м, H_р). Найдено, %: C 54,98; H 4,30; Br 26,06; N 9,12. C₁₄H₁₃BrN₂O. Вычислено, %: C 55,10; H 4,29; Br 26,18; N 9,18.

5-Бром-3-метил-4-оксо-1,6-дифенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IIг). Выход 51%. *T*_{пл} 182...184 °С (из этанола). ИК спектр: 1682, 1598, 1550, 1514 см⁻¹. Спектр ПМР: 2,57 (3H, с, 3-Me); 3,0 (1H, м, 6-H); 3,53 (2H, м, 7-H); 4,49 (1H, д, *J* = 3 Гц, 5-H); 7,29...7,49 м. д. (10H, м, H_р). Найдено, %: C 63,10; H 4,37; Br 20,81; N 7,30. C₂₀H₁₇BrN₂O. Вычислено, %: C 63,00; H 4,50; Br 20,96; N 7,35.

2-Амино-6-фенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (IIIа). Кипятят 7 ч 0,87 г (3 ммоль) бромкетона IIа и 0,23 г (3 ммоль) тиомочевины в 20 мл этанола. Охлаждают, доливают 50 мл воды и 1 мл конц. раствора NH₄OH. Осадок продукта IIIа отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,42 г (53%). *T*_{пл} 229...231 °С. ИК спектр: 1632, 1598, 1564, 1524, 1505, 3440, 3340...3280, 3100 см⁻¹. Спектр ПМР: 2,82...3,24 (4H, м, 7- и 8-H); 6,00 (2H, уш. с, NH₂); 7,42 (5H, м, H_р); 7,67 м. д. (1H, с, 4-H). Найдено, %: C 62,50; H 4,38; N 20,70; S 12,01. C₁₄H₁₂N₄S. Вычислено, %: C 62,66; H 4,51; N 20,88; S 11,95.

Аналогично из эквимолярных количеств бромкетон_{ов} Пб—г и тиомочевины синтезируют амины Пбб—г.

2-Амино-6,8-дифенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (ППб). ППб · C₂H₅ОН. Выход 63%. *T*_{пл} 135...140 °С (из этанола). ИК спектр: 1658, 1635, 1618, 1602, 1564, 1530, 1502, 3350...3300, 3100 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,22 (3H, т, *J* = 7 Гц, Me_{ED}); 1,53 (1H, уш. с, OH_{ED}); 3,31 (2H, м, 7-Н); 3,71 (2H, кв, *J* = 7 Гц, H_{ED}); 4,33 (1H, м, 8-Н); 5,09 (2H, уш. с, NH₂); 7,27...7,58 (10H, м, H_р); 7,84 м. д. (1H, с, 4-Н). Найдено, %: С 67,51; Н 5,58; N 14,49; S 8,20. C₂₀H₁₆N₄S · C₂H₅ОН. Вычислено, %: С 67,66; Н 5,68; N 14,35; S 8,21. Соединение Пбб · C₂H₅ОН расплавляют для удаления этанола, получают с количественным выходом амин Пбб. *T*_{пл} 189...190 °С. ИК спектр: 1655, 1630, 1600, 1570, 1530, 1500, 3380, 3260, 3100 см⁻¹. Спектр ПМР: 3,27 (2H, м, 7-Н); 4,35 (1H, м, 8-Н); 5,76 (2H, уш. с, NH₂); 7,24...7,78 (10H, м, H_р); 7,80 м. д. (1H, с, 4-Н). Найдено, %: С 69,82; Н 4,77; N 16,20; S 9,20. C₂₀H₁₆N₄S. Вычислено, %: С 69,74; Н 4,68; N 16,27; S 9,31.

2-Амино-4-метил-6-фенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (ППв). Выход 71%. *T*_{пл} 180...182 °С (из 70% этанола). ИК спектр: 1634, 1600, 1578, 1558, 1530, 1510, 3440, 3300...3270, 3100 см⁻¹. Спектр ПМР: 2,56 (3H, с, 4-Me); 2,72...3,13 (4H, м, 7- и 8-Н); 5,07 (2H, уш. с, NH₂); 7,40 м. д. (5H, м, H_р). Найдено, %: С 63,63; Н 5,02; N 19,90; S 11,25. C₁₅H₁₄N₄S. Вычислено, %: С 63,80; Н 5,00; N 19,84; S 11,35.

2-Амино-4-метил-6,8-дифенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (ППг). Выход 55%. *T*_{пл} 114...116 °С (из этанола). ИК спектр: 1646, 1600, 1570, 1550, 1530, 1510, 3340...3260, 3160 см⁻¹. Спектр ПМР: 2,58 (3H, с, 4-Me); 3,22 (2H, м, 7-Н); 4,29 (1H, м, 8-Н); 5,00 (2H, уш. с, NH₂); 7,24...7,35 м. д. (10H, м, H_р). Найдено, %: С 70,30; Н 5,18; N 15,60; S 8,78. C₂₁H₁₈N₄S. Вычислено, %: С 70,36; Н 5,06; N 15,63; S 8,94.

2-(4,4-Диметил-2,6-диоксо-2-циклогексиденметиламино)-6-фенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (IVа). К раствору 0,54 г (2 ммоль) амина Ша в 10 мл этанола, нагретого до 70...75 °С, добавляют раствор 0,37 г (2 ммоль) 2-формилдимедона в 10 мл этанола той же температуры. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА—воды (10 : 1). Выход 0,46 г (55%). *T*_{пл} 225...227 °С. ИК спектр: 1678, 1606, 1570, 1514, 3100 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,11 (6H, с, Мециклогексиден (цк)); 2,44 (2H, с, H_{цк}); 2,49 (2H, с, H_{цк}); 3,17 (4H, м, 7- и 8-Н); 7,42 (5H, м, H_р); 7,92 (1H, с, 4-Н); 8,75 (1H, д, *J* = 15 Гц, =CH—); 13,08 м. д. (1H, д, *J* = 15 Гц, NH). Найдено, %: С 66,16; Н 5,30; N 13,50; S 7,71. C₂₃H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 66,00; Н 5,30; N 13,39; S 7,66.

Соединения IVб—г получены аналогично из эквимолярных количеств аминов Пбб—г и 2-формилдимедона.

2-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексиденметиламино)-6,8-дифенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (IVб). Выход 48%. *T*_{пл} 228...230 °С (из ДМФА—воды, 10 : 1). ИК спектр: 1686, 1614, 1572, 1500, 3070 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,04 (6H, с, Me_{цк}); 2,40 (2H, с, H_{цк}); 2,42 (2H, с, H_{цк}); 3,26...3,37 (2H, м, 7-Н); 4,44 (1H, м, 8-Н); 7,37...7,42 (10H, м, H_р); 7,93 (1H, с, 4-Н); 8,71 (1H, д, *J* = 12,3 Гц, =CH—); 12,93 м. д. (1H, д, *J* = 12,3 Гц, NH). Найдено, %: С 70,28; Н 5,20; N 11,41; S 6,40. C₂₉H₂₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 70,42; Н 5,30; N 11,33; S 6,48.

2-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексиденметиламино)-4-метил-6-фенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (IVв). Выход 81%. *T*_{пл} 258...259 °С (из ДМФА—воды, 10 : 1). ИК спектр: 1668, 1608, 1568, 1510, 3080 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,08 (6H, с, Me_{цк}); 2,42 (2H, с, H_{цк}); 2,47 (2H, с, H_{цк}); 2,58 (3H, с, 4-Me); 3,07 (4H, м, 7- и 8-Н); 7,39 (5H, м, H_р); 8,72 (1H, д, *J* = 11,5 Гц, =CH—); 13,08 м. д. (1H, д, *J* = 11,5 Гц, NH). Найдено, %: С 66,50; Н 5,48; N 12,90; S 7,30. C₂₄H₂₄N₄O₂S. Вычислено, %: С 66,64; Н 5,59; N 12,95; S 7,41.

2-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексиденметиламино)-4-метил-6-фенил-7,8-дигидроиндазол[4,5-*d*]тиазол (IVг). Выход 63%. *T*_{пл} 188...189 °С (из этанола). ИК спектр: 1665, 1610, 1570, 1505, 3090 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,08 (6H, с, Me_{цк}); 2,42 (2H, с, H_{цк}); 2,47 (2H, с, H_{цк}); 2,61 (3H, с, 4-Me); 3,22...3,36 (2H, м, 7-Н); 4,42 (1H, м, 8-Н); 7,23...7,40 (10H, м, H_р); 8,69 (1H, д, *J* = 12,5 Гц, =CH—); 13,08 м. д. (1H, д, *J* = 12,5 Гц, NH). Найдено, %: С 70,64; Н 5,50; N 11,15; S 6,30. C₃₀H₂₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 70,84; Н 5,55; N 11,02; S 6,30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Следице Ю. Б., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1977. — № 1. — С. 111.
2. Страков А. Я., Опмане М. Т., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1976. — № 2. — С. 234.

3. Стракова И. А., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1974. — № 5. — С. 610.
4. Страков А. Я., Опмане М. Т., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1976. — № 1. — С. 101.
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., Зицане Д. Р., Стракова И. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1977. — № 1. — С. 81.
7. Стракова И. А., Страков А. Я., Петрова М. В. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 351.
8. Стракова И. А., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1972. — № 6. — С. 627.
9. Shaffie A., Rezaayzdi M. // J. Heterocycl. Chem. — 1995. — Vol. 32. — P. 177.
10. Азимов В. А., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // Хим. фарм. журн. — 1994. — № 8. — С. 43.
11. Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1974. — № 1. — С. 68.
12. Зицане Д. Р., Стракова И. А., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1974. — № 1. — С. 114.
13. Страков А. Я., Козловская Т. Ф., Петрова М. В., Гудринице Э. Ю., Дмитриев А. // Latv. Ķīm. Žurn. — 1991. — № 2. — С. 179.
14. Петрова М. В., Негребетский В. В., Рекис А. Х., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Latv. Ķīm. Žurn. — 1993. — № 6. — С. 731.
15. Lehmann G., Wehhan H., Hilgetag G. // Chem. Ber. — 1967. — Bd 100. — S. 2967.
16. Стракова И. А., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1973. — № 5. — С. 593.
17. Smith H. // J. Chem. Soc. — 1953. — P. 803.

Рижский технический университет,
Рига LV-1658

Поступило в редакцию 05.01.96