

В. В. Сорокин, А. В. Григорьев, А. К. Рамазанов, А. П. Кривенько

**СИНТЕЗ
3-R²-4-R¹-5-АЦЕТИЛ(ЭТОКСИКАРБОНИЛ)-6-ГИДРОКСИ-
6-МЕТИЛИНДАЗОЛОВ**

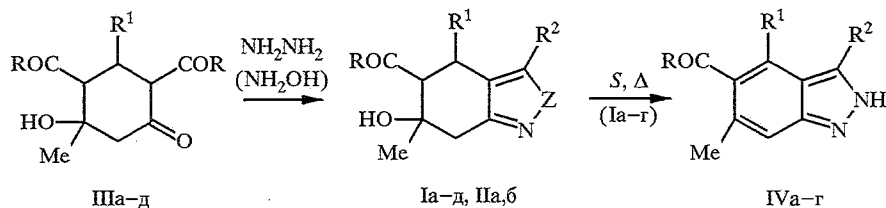
Установлена способность функционально замещенных тетрагидроиндазолов к ароматизации под действием серы. Получены ранее не известные 3-R²-4-R¹-5-ацетил(этоксикарбонил)-6-метилиндазолы. Введение нитрогруппы или замена одного гетероатома на кислород в субстрате не позволяет выделить продукты ароматизации.

Пиразолы и изоксазолы обладают широким спектром биологического действия [1]. В этом отношении менее исследованы конденсированные пиразолы и изоксазолы, особенно полизамещенные [2]. Нами приведены [3] результаты исследований по синтезу и изучению биологической активности циклогекса (*b*) пиразолов и -изоксазолов.

Цель настоящей работы заключалась в синтезе бензанцилированных пиразолов и изоксазолов посредством ароматизации 3-R²-4-R¹-5-ацетил(этоксикарбонил)-6-гидрокси-6-метил-2H-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов (Ia—д) и их O-гетероаналогов (IIa,б). При этом представлялось интересным выяснить влияние природы замещающих групп, гетероатома в субстрате на течение указанной реакции.

Исходные тетрагидроиндазолы Ia—д и конденсированные изоксазолы IIa,б получены с высокими выходами по разработанном нами ранее методикам [3] из гидразина или доступных гидроксилamina и β-циклокетолов (IIIa—д) — продуктов конденсации ацетилацетона (ацетоуксусного эфира) с альдегидами. Все соединения I и II, кроме Ib, были получены и охарактеризованы ранее [3, 4].

Ароматизация соединений Ia—д осуществлялась под действием серы при 200 °С до прекращения выделения сероводорода, на что требовалось ~60 мин. В выбранных условиях эти тетрагидроиндазолы претерпевали дегидратацию и дегидрирование с образованием ранее не известных 3-R²-4-R¹-5-ацетил(этоксикарбонил)-6-метилиндазолов (IVa—г).



I, IV Z = NH, II Z = O; I—IV a R = R¹ = R² = Me; б R = R² = Me, R¹ = Ph;
в R = R² = Me, C₆H₄OH-*p*; г R = OEt, R¹ = Ph, R² = OH; д R = R² = Me, R¹ = C₆H₄NO₂-*m*

Характеристики новых соединений Ib и IVa—г приведены в таблице. В ИК спектрах индазолов IVa—г по сравнению с их гидрированными предшественниками Ia—г отсутствуют полосы валентных колебаний группы OH, но имеются полосы группы NH (3350...3280 см⁻¹); полосы поглощения связей C=O смещены bathochromно за счет сопряжения с ароматическим ядром

Характеристики синтезированных соединений

Соединение.	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			T _{пл.} °C	Выход, %
		C	H	N		
Iв	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	68,21	7,21	8,97	156...157	61
		67,98	6,71	9,33		
IVa	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	70,52	6,94	13,60	210...212	76
		71,26	6,98	13,85		
IVб	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O	77,10	6,72	10,19	199...200	71
		77,25	6,10	10,60		
IVв	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	71,43	6,19	9,47	225...226	62
		72,84	5,75	9,99		
IVг	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	69,71	5,94	9,19	145...146	47
		68,91	5,44	9,45		

и находятся в области 1665...1645 см⁻¹. В спектрах ПМР присутствуют синглетные сигналы ароматического протона (~7,44 м. д.), группы NH (~7,25 м. д.) и метильных заместителей (2,80...2,75, 2,15 м. д.).

Наличие метильного, фенильного, *n*-оксифенильного заместителя в положении 4 тетрагидроиндазолов Ia—в не оказывает значительного влияния на течение реакции — выходы продуктов ароматизации IVa—в 62...76%. При замене ацетильной группы на этоксикарбонильную в случае соединения Iг выход соответствующего индазола IVг снижается до 47%.

Наличие нитрогруппы в бензольном кольце тетрагидроиндазола не позволяет выделить продукты ароматизации. Так, при нагревании с серой 5-ацетил-6-гидрокси-2,6-диметил-4-(*m*-нитрофенил)-2H-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (Iд) выделить какой-либо индивидуальный продукт не удалось из-за обугливания реакционной смеси. Аналогичные наблюдения сделали авторы работы [4], изучавшие дегидрирование серой (нитрофенил)замещенных пиразолинов. Можно предположить, что нитрогруппа при высокой температуре (200 °C) выступает в роли окислителя, что приводит к глубокой деструкции молекулы.

Предпринятые нами попытки ароматизации O-гетероаналогов тетрагидроиндазолов — 4-R¹-5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензоксазолов IIa,б также не увенчались успехом, вероятно, из-за термической неустойчивости изоксазольного фрагмента.

Таким образом, нами показана принципиальная возможность ароматизации полизамещенных тетрагидроиндазолов под действием серы. Введение в молекулу субстрата нитрофенильного заместителя или замещение одного атома азота на кислород в гетероцикле приводит к деструкции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за составом продуктов реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан—эфир—хлороформ, 2 : 2 : 1, проявитель — пары иода. ИК спектры записаны на спектрометре Spexord M80 для суспензий в вазелиновом масле и гексахлорбутадие. Спектры ПМР получены на приборе Varian FT-80A с резонансной частотой 80 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Синтез исходных соединений Ia,б,г,д и IIa,б осуществлен по известной методике [3].

5-Ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-(*n*-гидроксифенил)-2H-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Iв). К 2,28 г (0,0075 моль) кетона IIIв в 20 мл этилового спирта по каплям добавляют 0,75 мл (0,015 моль) гидразингидрата. Реакционную смесь выдерживают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. При охлаждении выпадают кристаллы продукта Iв.

3-Гидрокси-6-метил-4-фенил-5-этоксикарбонилиндазол (IVг). В колбу, снабженную термометром и газоотводной трубкой, помещают 0,74 г (0,0025 моль) тетрагидроиндазола Iг и 0,08 г (0,0025 моль) серы. Смесь выдерживают при 200 °С 30 мин. После прекращения выделения сероводорода реакционную смесь выдерживают при той же температуре еще 20 мин, охлаждают и добавляют к ней 30 мл эфира. Выпавшие кристаллы продукта IVг отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Аналогично синтезируют IVа—в.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Metwally M. A., Abdel-Galil M. Khalil.* // J. Indian Chem. Soc. — 1988. — Vol. 65, N 11. — P. 766.
2. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A. P.* // Indian J. Chem. B. — 1985. — Vol. 24, N 7. — P. 747.
3. *Смирнова Н. С., Плотников О. П., Виноградова Н. А., Сорокин В. В., Кривенько А. П.* // Хим.-фарм. журн. — 1995. — № 1. — С. 44.
4. *Грандберг И. И., Дин Вей-пы, Кост А. Н.* // ЖОрХ. — 1960. — Т. 30. — С. 1373.

*Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского,
Саратов 410071, Россия
e-mail: sorokin.ch.sgu@oda.ssu.runnet.ru*

*Поступило в редакцию 29.12.98
После переработки 09.03.99*