

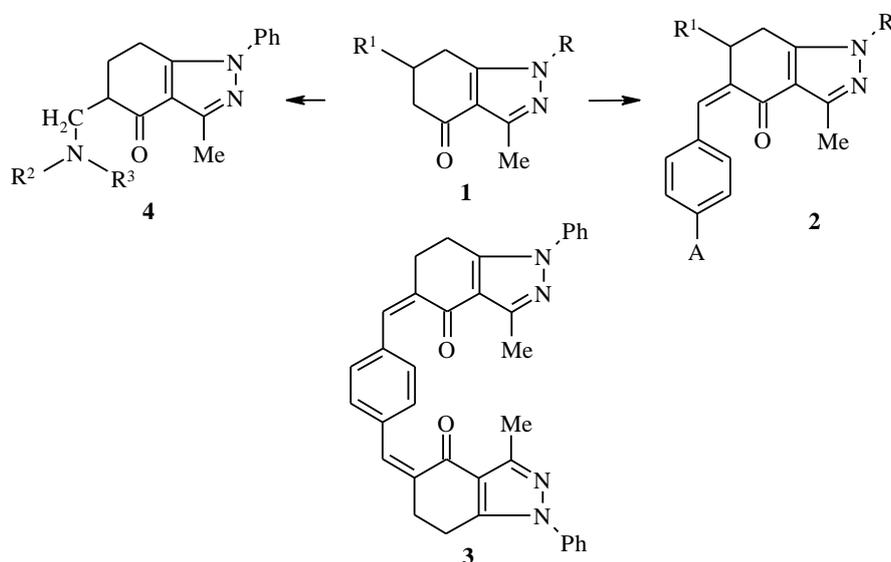
И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова

**5-БЕНЗИЛИДЕН-
И 5-АМИНОМЕТИЛ-4-ОКСО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛЫ**

Реакцией 3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов с бензальдегидами получены 3-метил-4-оксо-5-бензилиден-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы. Из 1-фенил-3-метил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола в условиях реакции Манниха получены 5-аминометил-3-метил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы.

Ключевые слова: амины; бензальдегиды; 5-бензилиден- и 5-аминометил-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы; реакция Манниха.

Среди работ по модифицированию карбоциклической части α -оксоциклогексеногетероциклов, в том числе 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, результаты которых за последние годы приведены в статье [1], отсутствуют исследования их реакций с ароматическими альдегидами по β -углероду, а также их поведения в условиях реакции Манниха. Поэтому в рамках работ по модифицированию 4,5,6,7-тетрагидроиндазолов [1–6] нами было изучено взаимодействие 3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов **1** с бензальдегидами в условиях реакции цикланонов с ароматическими альдегидами [7–10], когда при нагревании оксоиндазолов **1a,b** с бензальдегидами в 85% H_3PO_4 при 120–130 °С в течение 4 ч были получены 5-бензилиден-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы **2a–g**.



1 a R, R¹ = Ph, H; **b** C₅H₄N, H; **c** Ph, Ph; **2 a** R, R¹ A = Ph, H, H; **b** Ph, H, Br; **c** Ph, H, NEt₂; **d** Ph, H, NO₂; **e** C₅H₄N, H, Br; **f** C₅H₄N, H, NEt₂; **g** C₅H₄N, H, NO₂; **h** Ph, Ph, NO₂; **4 a** R²R³ = Me, Me; **b** Et, Et; **c** (CH₂)₄; **d** (CH₂)₅; **e** (CH₂CH₂)₂O

Взаимодействие оксоиндазола **1c** с 4-нитробензальдегидом также привело к 5-бензилиденпроизводному **2h**. Терефталевый диальдегид с оксоиндазолом **1a** в молярном соотношении 2 : 1 дал биспродукт **3**.

Строение бензилиденкетонов **2** и **3** подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H всех соединений **2** в диапазоне 2.49–2.61 м. д. присутствует синглет протонов метильной группы при $\text{C}_{(3)}$, при 2.98–3.34 м. д. – мультиплет протонов группы $\text{C}_{(6)}\text{H}_2\text{--C}_{(7)}\text{H}_2$, а в интервале 7.38–8.27 м. д. – синглет метиленового протона $=\text{CH-}$. В ИК спектрах соединений **2** и **3** присутствует полоса поглощения карбонильной группы при 1669–1649 cm^{-1} .

О вовлечении α -оксоциклогексеногетероциклов в реакцию Манниха уже сообщалось [11, 12]. Кипячение оксоиндазола **1a** с избытком соли вторичного амина и параформа привело к 4-оксо-5-(аминометил)производным **4**, в ИК спектрах которых присутствует полоса поглощения карбонильной группы при 1662–1656 cm^{-1} , а в спектрах ЯМР ^1H для большого числа сигналов протонов при тетраэдрических атомах углерода в интервале 0.98–2.95 м. д. не всегда можно сделать точное отнесение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord 75 IR для суспензий в нуйоле (1800–1500 cm^{-1}) и гексахлорбутadiене (3600–2000 cm^{-1}). Частоты валентных колебаний связей C–N в области 3050–2800 cm^{-1} не приведены. Спектры ЯМР ^1H сняты в CDCl_3 (соединение **2d** – в DMSO-d_6) на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС.

5-Бензилиден- (**2a**), **5-(4-бромбензилиден)-** (**2b**) и **5-(4-диэтиламинобензилиден)-** (**2c**) **3-метил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы** и **5-(4-нитробензилиден)-3-метил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол** (**2d**). Смесь 2 ммоль индазола **1a** и 2 ммоль соответствующего бензальдегида в 10 мл 85% H_3PO_4 нагревают 4 ч в колбе с дефлегматором на масляной бане при 120–130 $^\circ\text{C}$ (температура бани). Реакционную смесь охлаждают, приливают 40 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Подщелачивание кислого фильтрата позволяет вернуть часть непрореагировавшего индазола **1a**.

2a. Выход 33%, т. пл. 119–120 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651, 1593, 1549, 1511. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61 (3H, с, CH_3); 3.05 (4H, м, CH_2CH_2); 7.43 (10H, центр м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.74 (1H, с, $=\text{CH-}$). Найдено, %: С 80.02; Н 5.60; N 8.70. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 80.23; Н 5.77; N 8.91.

2b. Выход 38 %, т. пл. 162–164 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1659, 1609, 1595, 1549, 1509. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.58 (3H, с, CH_3); 2.98 (4H, м, CH_2CH_2); 7.18 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.43 (5H, м, C_6H_5); 7.54 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.69 (1H, с, $=\text{CH-}$). Найдено, %: С 63.89; Н 4.30; Br 20.10; N 7.20. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.13; Н 4.36; Br 20.32; N 7.12.

2c. Выход 58 %, т. пл. 170–172 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649, 1609, 1583, 1549, 1513. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.16 (6H, т, $^3J = 7$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.61 (3H, с, CH_3); 2.92–3.18 (4H, м, CH_2CH_2); 3.36 (4H, кв, $^3J = 7$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 6.67 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.38 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.43 (5H, м, C_6H_5); 7.72 (1H, с, $=\text{CH-}$). Найдено, %: С 77.95; Н 6.92; N 10.85. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 77.89; Н 7.06; N 10.90.

2d. Выход 42 %, т. пл. 186–187 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669, 1625, 1593, 1545, 1513. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., J (Гц): 2.49 (3H, с, CH_3); 2.96 (4H, центр м, CH_2CH_2); 7.54 (1H, с, $=\text{CH-}$); 7.56–7.68 (7H, м, C_6H_4 , C_6H_5); 8.27 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4). Найдено, %: С 70.02; Н 4.70; N 11.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.18; Н 4.77; N 11.69.

5-(4-Бромбензилиден)- (**2e**), **5-(4-диэтиламинобензилиден)-** (**2f**) и **5-(4-нитробензилиден)-** (**2g**) **3-метил-4-оксо-1-(2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы** получены анало-

гично соединениям **2a–d** из эквимольных количеств 3-метил-4-оксо-1-(2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола **1b** и соответствующего бензальдегида.

2e. Выход 19%, т. пл. 169–170 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1657, 1609, 1589, 1562, 1549, 1540. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.58 (3H, с, CH_3); 3.05 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 3.49 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 7.21–8.36 (9H, м, C_6H_4 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, =CH–). Найдено, %: С 60.98; Н 4.01; Вг 20.40; N 10.49. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 60.92; Н 4.09; Вг 20.27; N 10.66.

2f. Выход 64%, т. пл. 139–140 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1649, 1610, 1589, 1560, 1551, 1521. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 1.18 (6H, т, $^3J = 7$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.61 (3H, с, CH_3); 3.38 (8H, центр м, $2\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 6.65 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.21 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.38 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.69 (1H, уш. с, =CH–); 7.76–7.96 (2H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.43 (1H, д. д. д., $^3J = 5$, $^4J = 1.5$, $^5J = 1.5$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Найдено, %: С 72.70; Н 7.15; N 15.55. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 72.90; Н 7.23; N 15.46.

2g. Выход 55%, т. пл. 216–217 °С (из смеси этанол–ДМФА, 3 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1667, 1619, 1594, 1577, 1549, 1511. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.53 (3H, с, CH_3); 3.03 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 3.51 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 7.27 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.52 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 7.65–7.92 (3H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, =CH–); 8.21 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4); 8.36 (1H, д. д. д., $^3J = 5$, $^4J = 1.5$, $^5J = 1.5$, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Найдено, %: С 66.49; Н 4.50; N 15.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.48; N 15.55.

3-Метил-5-(4-нитробензилден)-4-оксо-1,6-дифенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (2h) получен аналогично соединениям **2a–d** из эквимольных количеств **1c** и 4-нитробензальдегида. Выход 23%, т. пл. 230–232 °С (из смеси этанол–ДМФА, 5 : 1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1661, 1619, 1549, 1541, 1517. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 2.61 (3H, с, CH_3); 3.34 (2H, м, CH_2); 4.72 (1H, м, H–C₍₆₎); 7.27 (12H, центр м, $2\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_4); 7.87 (1H, с, =CH–); 8.14 (2H, м, $^3J = 8$, C_6H_4). Найдено, %: С 74.24; Н 4.90; N 9.50. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74.47; Н 4.86; N 9.65.

1,4-Бис(3-метил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол-5-илиден)метил]бензол (3). Смесь 4 ммоль индазола **1a** и 2 ммоль терефталевого альдегида в 15 мл 85% H_3PO_4 нагревают 4 ч в колбе с дефлегматором на масляной бане при 120–130 °С (температура бани). Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой до 60 мл, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают (ДМФА–вода, 2 : 1). Выход 20%, т. пл. 311–314 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1657, 1650, 1595, 1549, 1511. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61 (6H, с, 2CH_3); 3.07 (8H, центр м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 7.45 (14H, центр м, $2\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_4); 7.72 (2H, с, =CH–). Найдено, %: С 78.30; Н 5.50; N 10.01. $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 78.52; Н 5.49; N 10.18.

5-(Диметиламино)метил- (4a), 5-(диэтиламино)метил- (4b), 5-(1-пирролидил)метил- (4c), 5-(1-пиперидил)метил- (4d) и 5-(4-морфолил)метил- (4e) 3-метил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы. К раствору 5 ммоль оксоиндазола **1a** и 10 ммоль гидрохлорида амина (в случае **4c–e** добавляют отдельно амин и эквимольное количество конц. HCl) в 5 мл этанола при кипячении в течение 4 ч порциями добавляют 1.5 г параформа. Кипятят еще 12 ч, охлаждают, добавляют 50 мл воды, фильтруют и подщелачивают конц. водным раствором NH_4OH . В случае соединения **4d** раствор дополнительно насыщают NaCl. Осадок аминометилпроизводных **4** отфильтровывают и перекристаллизовывают из гексана.

4a. Выход 71%, т. пл. 99–100 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1659, 1597, 1549, 1509. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.28 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.60–2.95 (7H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 2.67 (3H, с, CH_3); 7.43 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 72.22; Н 7.50; N 14.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 72.05; Н 7.47; N 14.83.

4b. Выход 75%, т. пл. 65–66 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1656, 1600, 1550, 1514. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 0.98 (6H, т, $^3J = 7$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$); 2.54 (3H, с, CH_3); 2.50–2.92 (11H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$, 3NCH_2); 7.41 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 73.45; Н 8.18; N 13.50. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 73.28; Н 8.09; N 13.49.

4c. Выход 83%, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662, 1595, 1545, 1507. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.72 (4H, м, CH_2CH_2); 2.54 (3H, с, CH_3); 2.40–2.98 (11H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$, NCH_2); 7.42 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 73.30; Н 7.55; N 13.41. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 73.75; Н 7.49; N 13.58.

4d. Выход 25%, т. пл. 81–82 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1660, 1602, 1548, 1510. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.42 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 2.38 (3H, с, CH_3); 2.20–2.92 (11H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 7.41 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 74.11; Н 7.90; N 13.13. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 74.27; Н 7.79; N 12.99.

4e. Выход 50%, т. пл. 127–128 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1661, 1595, 1545, 1507. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.98–2.92 (11H, м, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.47 (3H, с, CH_3); 3.67 (4H, м, $\text{CH}_2\text{--O--CH}_2$); 7.41 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 69.90; Н 7.15; N 12.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.13; Н 7.12; N 12.91.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, Л. Г. Делятицкая, *XTC*, 533 (2000).
2. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *XTC*, 962 (2000).
3. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *XTC*, 351 (1995).
4. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *XTC*, 497 (1996).
5. А. Я. Страков, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, И. А. Стракова, *XTC*, 1669 (1997).
6. И. А. Стракова, Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *XTC*, 768 (1998).
7. R. S. Warma, D. Kumar, *Synthesis*, No. 8, 1288 (1999).
8. K. J. Shaw, W. J. Guilford, J. L. Dallas, S. K. Koovakkaat, M. A. McCarrich, A. Liang, D. R. Light, M. M. Morrissey, *J. Med. Chem.*, **41**, 3550 (1998).
9. S. S. Sardjiman, Reksohadiprodjo, L. Hakim, H. WanderGoot, H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem.*, **32**, 625 (1997).
10. G. Wagner, H. Vieweg, H. Horn, *Pharmazie*, **32**, No. 3, 141 (1977).
11. T. W. Bell, P. J. Cragg, A. Firesone, A. D. I. Kwok, Jia Lin, R. Ludwig, A. Sodoma, *J. Org. Chem.*, **63**, 2232 (1998).
12. M. Yoo Kim, G. Jho Lim, J. In Lim, D. Sung Kim, I. Yon Kim, J. Sung Yang, *Heterocycles*, **45**, 2041 (1997).

Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: marina@osi.lv

Поступило в редакцию 26.11.99