

УДК 547.626

## СИНТЕЗ НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-2Н-ИНДАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ 3-ФЕНИЛ-2,4-ДИАЦЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОЛА

А.И.Исмиев, Н.А.Кадырова, М.А.Аллахвердиев, А.М.Магеррамов

Бакинский государственный университет

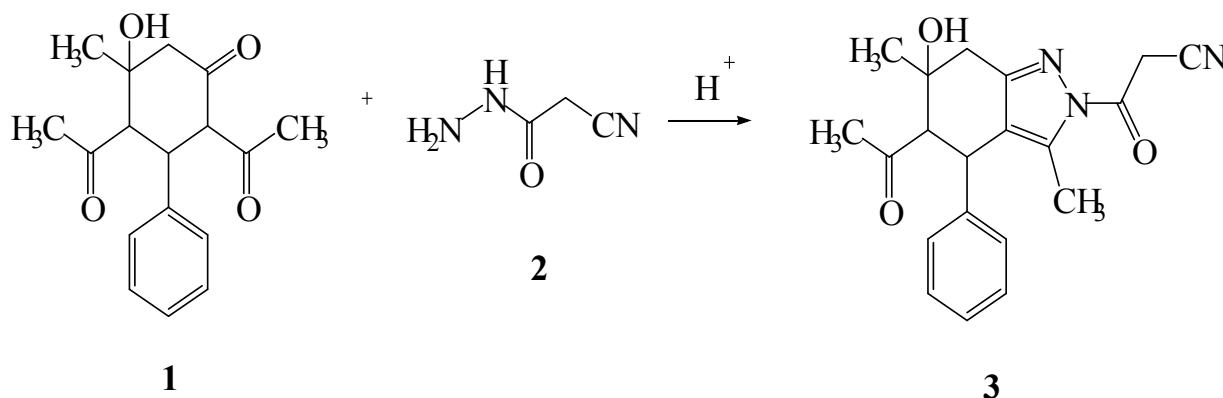
AZ 1148 Баку, ул. 3.Халилова, 23; e-mail: [arif\\_ismiev@mail.ru](mailto:arif_ismiev@mail.ru)

Исследована реакция 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанола с 2-цианацетогидразидом. Установлено, что в присутствии каталитического количества соляной кислоты реализуется направление гетероциклизации с участием обоих азотных нуклеофильных центров гидразида с образованием в качестве продукта 2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-2-ил) ацетонитрила. В ходе изучения взаимодействия 1-(6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-5-ил)этан-1-она с фенацилбромидом в кипящем ацетоне в присутствии  $K_2CO_3$  установлено, что реакция приводит к N-алкилированному продукту 2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-2-ил)-1-фенилэтан-1-ону

**Ключевые слова:** диацетилзамещенные  $\beta$ -кетолы, 2-цианацетогидразид, 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолы, фенацилбромид

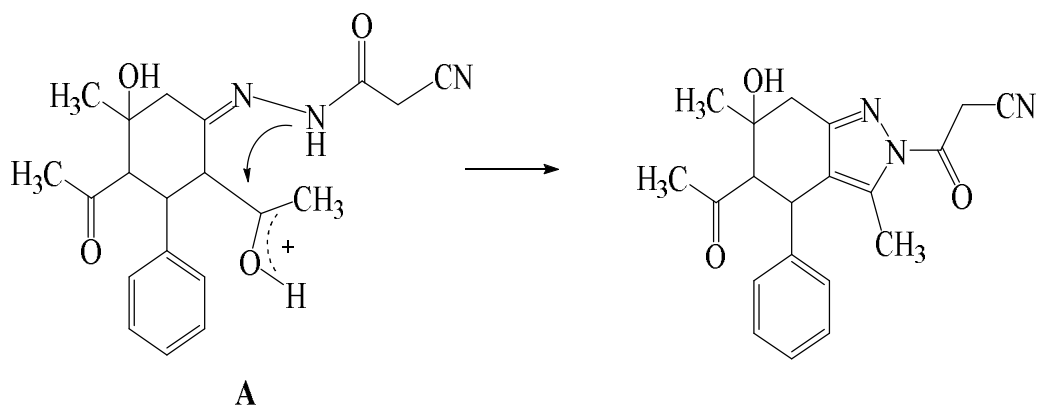
Поликарбонилзамещенные  $\beta$ -кетолы циклогексанового ряда за счет благоприятного расположения карбонильных групп предоставляют богатые синтетические возможности для конструирования на их основе широкого круга бициклических производных с различным типом гетероатомов и сочленения колец [1-9]. Подобные системы являются устойчиво востребованными и перспективными, особенно для биологического скрининга с целью создания высокоэффективных лекарств против глобально возрастающего разнообразия патогенных вирусов и бактерий.

В настоящей работе с целью практической реализации новых направлений синтеза гетероциклических систем на основе диацетилзамещенных  $\beta$ -кетолов, мы исследовали реакцию 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанола (1) с 2-цианацетогидразидом (2) в присутствии каталитического количества соляной кислоты в среде этанола при 45-50 °С. Установлено, что взаимодействие указанных реагентов приводит к ранее неизвестному 2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-2-ил)ацетонитрилу (3):



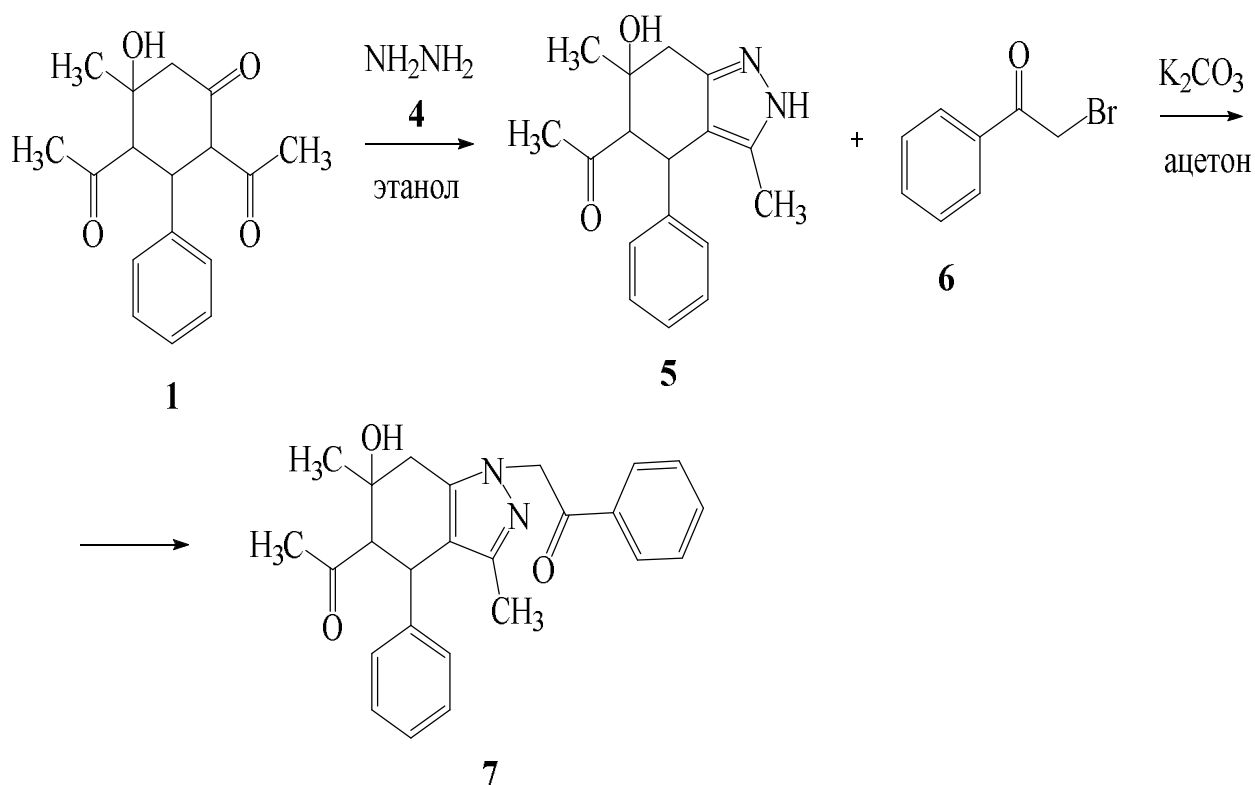
Каталитическое влияние минеральной кислоты заключается в увеличении карбонильной активности экзоциклической кетонной группы в интермедиате (А), тем

самым компенсируется недостаточная нуклеофильность амидного азотного атома для взаимодействия с карбонильной группой:



Разработанный другой метод синтеза N-замещенного тетрагидроиндазола на базе 3-фенил-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанолна (1) заключается в

алкилировании 1-(6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-ндазол-5-ил)этан-1-она (5) фенацилбромидом (6) в кипящем ацетоне в присутствии  $K_2CO_3$ .



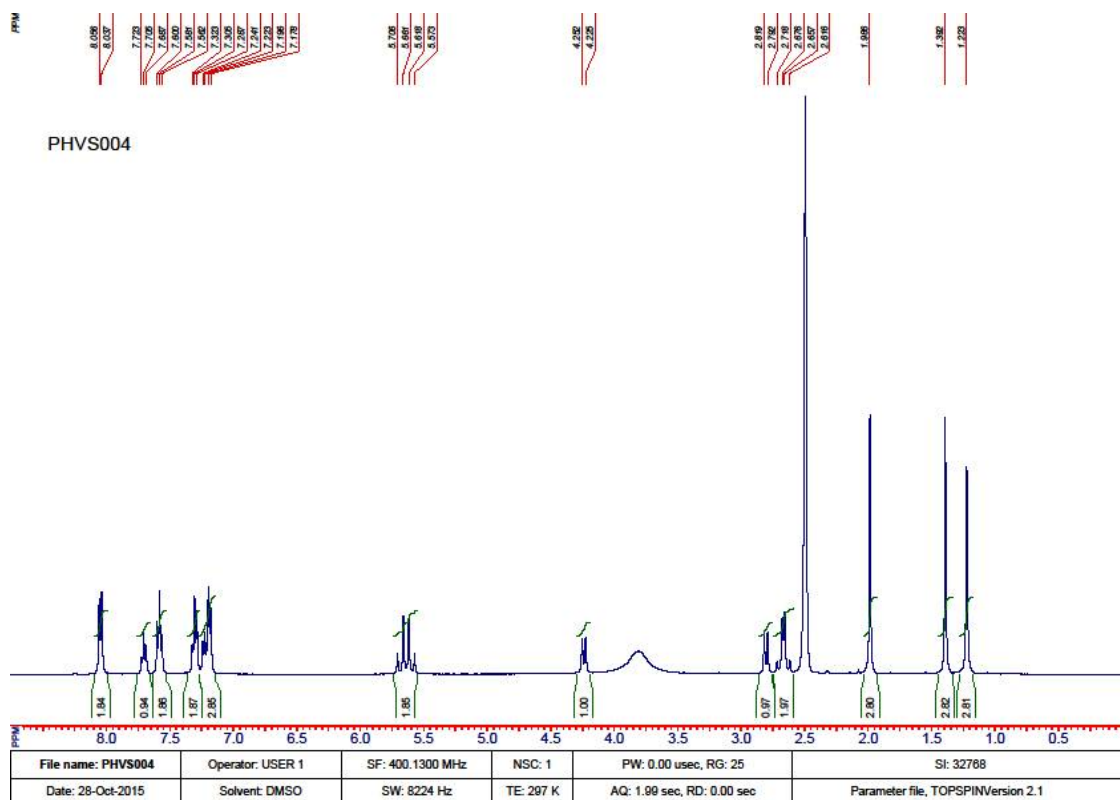


Рис. 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-2-ил)-1-фенилэтан-1-она (7)

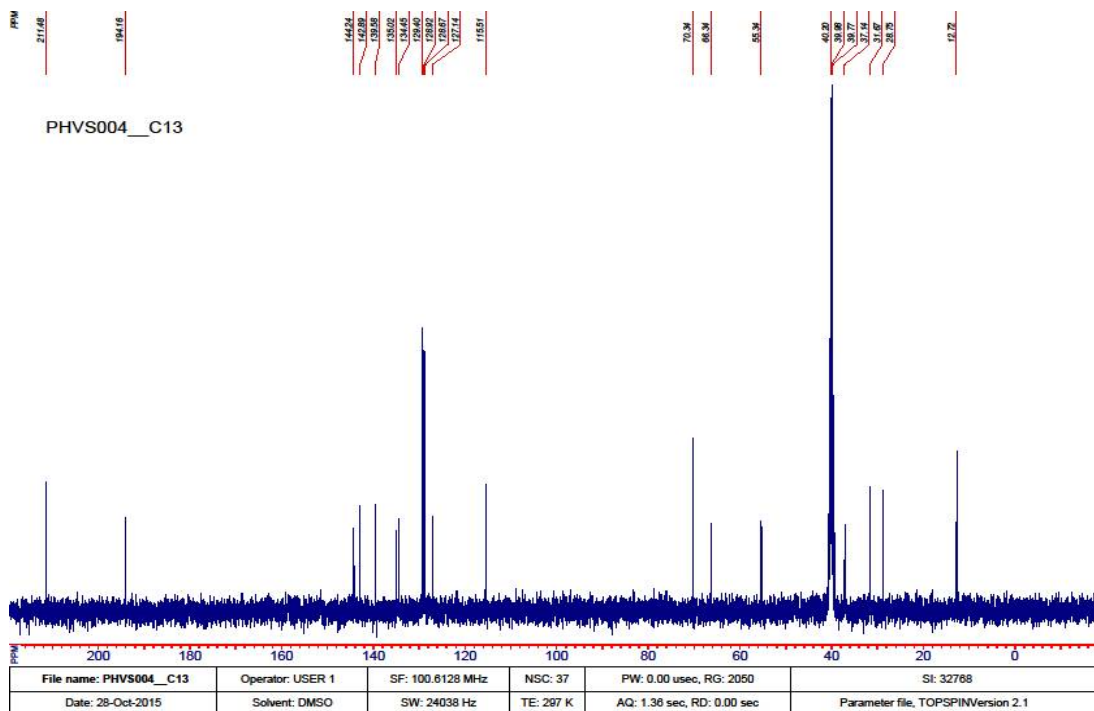
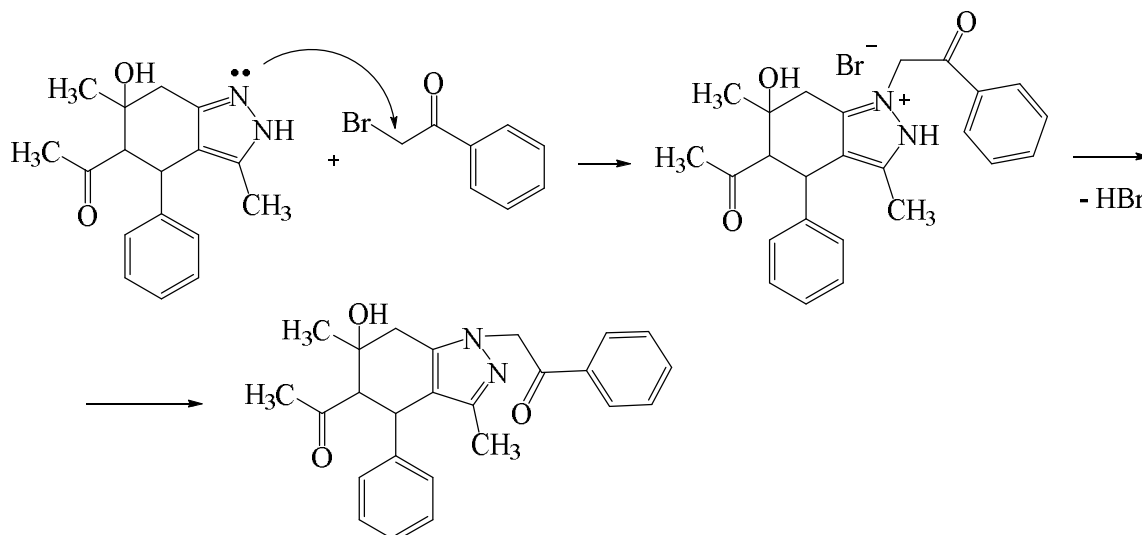


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазол-2-ил)-1-фенилэтан-1-она (7)

Общеизвестно, что в пиразольном цикле имеется пиридиновый и пиррольные азотные атомы. Ранее [7] методом РСА было установлено точное расположение этих азотных атомов в исходном соединении. Анализ данных ЯМР спектров (рис.1 и рис.2) показывает, что в

результате получается N-алкилированный продукт 2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)-1-фенилэтан-1-он (7). Его образование схематично можно представить следующим образом :



Строение синтезированных соединений установлено методами ИК- и ЯМР спектроскопии.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на FIR-спектрометре Perkin-Elmer Spectrum One в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон-гексан, 1:3, проявители: пары иода и УФ облучение.

Исходный кетол (1) получают по литературной методике [1].

#### 2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)ацетонитрил (3)

К раствору 2.88 г (0.01 моль) кетола (1) и 1 г (0.01 моль) 2-цианацетогидразида (2) в 20 мл этанола добавляли 2 капли концентрированной соляной кислоты,

реакционную смесь перемешивали 4 часа при 50-55°C, затем реакционную смесь охлаждали, растворитель выпаривали. Полученные кристаллы перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 57 %, т. пл. 213 °С.

ИК спектр,  $\gamma$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3381 (ОН), 2262 (CN), 1730 (C=O амид), 1700 (C=O ацил)  
**2-(5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазол-2-ил)-1-фенилэтан-1-он (7)**

Суспензию 2.84 г (0.01 моль) соединения (6) и 2 г (0.01 моль) фенацилбромид в 25 мл ацетона кипятили 48 часов, смесь фильтровали в горячем виде, затем фильтрат охлаждали, растворитель выпаривали. Полученные кристаллы перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 67 %, т.пл. 144°C.

ИК спектр,  $\gamma$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3381 (ОН), 1710 (C=O ацил), 1690 (C=O фенил).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Замещенные циклогексанолонны. Саратов, изд-во Саратов. ун-та, 1999. с.38.
2. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. Синтез 3-R<sup>2</sup>-4-R<sup>1</sup>-5-ацетил(этоксикарбонил)-6-гидрокси-6-метилиндазолов. //Химия гетероциклических соединений, 1999, 35, №6, с.757.
3. Krivenko A.P., Kozlova E.A., Grigorev A.V. et al. Regioselective ethanolamination and ketalization of 3-Ph-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones. // *Molecule*. 2003, vol.8, № 2, p. 251.
4. Гейн В.Л., Носова Н.В., Потемкин К.Д. и др. Синтез, строение и взаимодействие с нуклеофильными реагентами диизопропил-2-R-6-гидрокси-6-метил-4-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксилатов. // Журнал органической химии. 2005.-41, №7, с.1039.
5. Məhərrəmov A.M., İsmiyev A.İ., Rəşidov V.A. Dietil-2-aril-4-hidroksi-4-metil-6-oksotsikloheksan-1,3-dikarboksilatların hidroksilaminhidroksilidə heterotsiklləşmə reaksiyalarının tədqiqi. // Bakı universitetinin xəbərləri, təbiət elmləri seriyası. 2011, № 1, s.35.
6. Məhərrəmov A.M., İsmiyev A.İ., Rəşidov V.A. β-Tsikloketoloksimlərinin yeni çevrilməsi. // Bakı universitetinin xəbərləri, təbiət elmləri seriyası. 2011, № 4, s.22.
7. Potekhin K.A., Askerov R.K., Hajiyeva K.E., Gadirova N.A., Nazarov S.I. Ras-1-[6-gidroxy-4(4-metoksyphenil)-3,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahid-ro-2H-indazol-5-il]ethanone. // *Acta Cryst.* 2013, no.2, E69, o 243.
8. Ismiyev A.I., Maharramov A.M., Aliyeva R.A. et al. Syntheses and some features of five new cyclohexane-1,3-dicarboxylates with multiple stereogenic centers. // *Journal of Molecular Structure*, 2013, vol. 1032, pp.83-87.
9. Магеррамов А.М., Исмиев А.И., Кадырова Н.А. и др. Кристаллическая структура диэтил-1-изобутил-9-гидрокси-9-метил-7-фенил-1,4-дiazаспиро[4,5]декан-6,8-дикарбок-силата. // Журнал структурной химии, 2013, т. 54, №6, с.1107.

## REFERENCES

1. Krivenko A.P., Sorokin V.V. *Zameshennyye ciklogeksanolony*. [Substituted cyclohexanol]. Saratov, Saratov. Univ. Publ. 1999. p.38.(In Russ.).
2. Sorokin V.V., Grigorev A.V., Ramazanov A.K., Krivenko A.P. The synthesis of 3-R<sup>2</sup>-4-R<sup>1</sup>-5-acetyly(ethoxycarbonyl)-6-hydroxy-6-methyl indazol. *Himija geterociklicheskih soedinenij - Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1999, vol. 35, no.6, p.757. (In Russ.)
3. Krivenko A.P., Kozlova E.A., Grigorev A.V. et al. Regioselective ethanolamination and ketalization of 3-Ph-2,4-diacetyl(diethoxycarbonyl)-5-hydroxy-5-methylcyclohexanones. *Molecule*. 2003, vol.8, № 2, p. 251.
4. Gejn V.L., Nosova N.V., Potemkin K.D. et al. Synthesis and structure of diisopropyl-6-hydroxyl-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxylates and their reactions with nucleophilic reagents. *Zhurnal organicheskoy himii - Russian Journal of Organic Chemistry*. 2005, vol.41, no.7, p.1039.
5. Magerramov A.M., Ismiev A.I., Rashidov V.A. The study heterocyclization reaction of dietil-2-aril-4-hidroxe-4-metil-6-oxo cyclo hexane-1,3-dicarboxylate with hydroxylamine hydrochloride. *Bakı universitetinin xeberleri, tebiat elmleri seriyası - Baku University News. Series of Nature Study*. 2011, no. 1, p.35. (In Azerbaijan).
6. Magerramov A.M., Ismiev A.I., Rashidov V.A. New conversion of β-cycloketo oximes. *Bakı universitetinin xeberleri, tebiat elmleri seriyası - Baku University News. Series of Nature Study*. 2011, no.4,p.22.(In Azerbaijan).

7. Potekhin K.A., Askerov R.K., Hajiyeva K.E., Gadirova N.A., Nazarov S.I. Ras-1-[6-hydroxy-4(4-metoxypheyl)-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-5-il]ethanone. *Acta Cryst.* 2013, no.2, E69, p.o 243.
8. Ismiyev A.I., Maharramov A.M., Aliyeva R.A. et al. Syntheses and some features of five new cyclohexane-1,3-dicarboxylates with multiple stereogenic centers. *Journal of Molecular Structure*, 2013, vol. 1032, pp.83-87.
9. Magerramov A.M., Ismiyev A.I., Kadyrova N.A. et al. Crystal structure of diethyl-1-isobutyl-9-hydroxy-9-methyl-7-phenyl-1,4-diazaspiro[4,5]decan-6,8-dicarboxylate. *Zhurnal strukturnoy himii - Journal of Structural Chemistry*, 2013, vol. 54, no. 6, p.1107. (In Russian).

**THREE-COMPONENT CONDENSATION REACTIONS OF DIACETYL  
SUBSTITUTED KETOLES OF CYCLOHEXANE SERIES WITH  
PHENACYLBROMIDE AND THIOSEMICARBAZIDE**

*A.I. Ismiyev, N.A. Gadirova, M.A. Allahverdiyev, A.M. Magerramov*

*Baku State University*

*Z.Xalilov str., 23, Baku AZ 1148, Azerbaijan Republic; e-mail: arif\_ismiev@mail.ru*

*Polycarbonyl-substituted  $\beta$ -ketols of cyclohexane series present great synthetic possibilities, because of the structural advantage of position of carbonyl groups, for the construction of wide range of bicyclic derivatives with different types of heteroatoms and jointing of rings. [1-9]. Such kinds of systems are consistently demanded and perspective, especially for biological screening on purpose to create highly effective medicines against globally increasing diversity of pathogenic viruses and bacteria. In the present work the reaction of 3-phenyl-2,4-diacetyl-5-hydroxy-5-methylcyclohexanolone with 2-cyanacetohydrazide has been investigated. It was established that in the presence of catalytic amount of hydrochloric acid the direction of heterocyclization with the participation of both nitrogen nucleophilic centers of hydrazide is realized, with the formation as the product 2-(5-acetyl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-2-yl) acetonitrile. In the process of studying the interaction of 1-(6-hydroxy-3,6-dimethyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-yl)ethane-1-one with phenacylbromide in boiling acetone in the presence of  $K_2CO_3$ , it was found that this reaction leads to the formation of the N-alkylated product 2-(5-acetyl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-4-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-2-yl)-1-phenylethane-1-one.*

**Keywords:** *diacetylsubstituted  $\beta$ -ketols, 2-cyanacetohydrazide, 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole*

**3-FENİL-2,4DİASETİL-5-HİDROKSİ-5-METİLTŞİKLOHEKSANOLUN ƏSASINDA  
N-ƏVƏZOLUNMUŞ 4,5,6,7-TETRAHİDRO-2H-İNDAZOLLARIN YENİ SİNTEZİ**

*A.İ. İsmiyev, N.A. Qədirova, M.A. Allahverdiyev, A.M. Məhərrəmov*

*Bakı Dövlət Universiteti*

*AZ 1148 Bakı, Z.Xəlilov küç., 23; e-mail: arif\_ismiev@mail.ru*

*Polikarbonil əvəzli tsikloheksan sırası betta ketollarında karbonil qruplarının qarşılıqlı əlverişli vəziyyəti, onların əsasında müxtəlif heteroatomlu, tsiklləri müxtəlif cür birləşmiş, bitsiklik sistemlərin sintezi üçün geniş imkanlar yaradır. Bu sistemlər patogen virus və bakteriyalara qarşı səmərəli dərman preparatlarının bioloji skriningi üçün maraqlı doğuran perspektiv birləşmələrdir.*

*Qeyd olunanları nəzərə alaraq və yuxarıda göstərilən bitsiklik sistemlərin sintez imkanlarını genişləndirmək məqsədi ilə hazırki tədqiqat işində ilk öncə 3-fenil-2,4-diasetil-5-hidroksil-5-*

metil tsikloheksanolanın 2-sianasetohidrazidlə reaksiyası tədqiq olunmuşdur. Müəyyən olunmuşdur ki, xlorid turşusunun katalitik miqdarı iştirakında hidrazid molekulunun azotlu nukleofil mərkəzlərinin iştirakı ilə heterotsiklləşmə reaksiyası gedir və nəticədə əsas məhsul kimi 2-(5-asetil-6-hidroksi-3,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2il)asetonitril alınır. Tədqiqatın digər mərhələsində 1-(6-hidroksi-3,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-5-il)etano-1-onun fenasilbromidlə qaynar asetonda,  $K_2CO_3$  iştirakında qarşılıqlı təsirinin öyrənilməsi zamanı reaksiyanın N-alkilləşmə istiqamətində getdiyi aşkarlanmış, reaksiya məhsulunun 2-(5-asetil-6-hidroksi-3,6-dimetil-4-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)-1-feniletan-1-on olduğu təsdiq edilmişdir. Alınan maddələrin quruluşu müasir fiziki tədqiqat üsulları ilə (İQ- və NMR-spektroskopiyası) üsulları ilə təsdiq olunmuşdur.

**Açar sözlər:** diasetiləvəzli  $\beta$ -ketollar, 2-sianacetogidrazid, 4,5,6,7-tetro-hidro-2H-indazol, fenasilbromid.

*Поступила в редакцию 21.07.2015.*