

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547.594.3+547.412.722

М. В. ХЛЕБУС, Д. Б. РУБИНОВ, Ф. А. ЛАХВИЧ

РЕАКЦИЯ ФТАЛИМИДСОДЕРЖАЩИХ 2-АЦИЛЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНОВ
С БИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

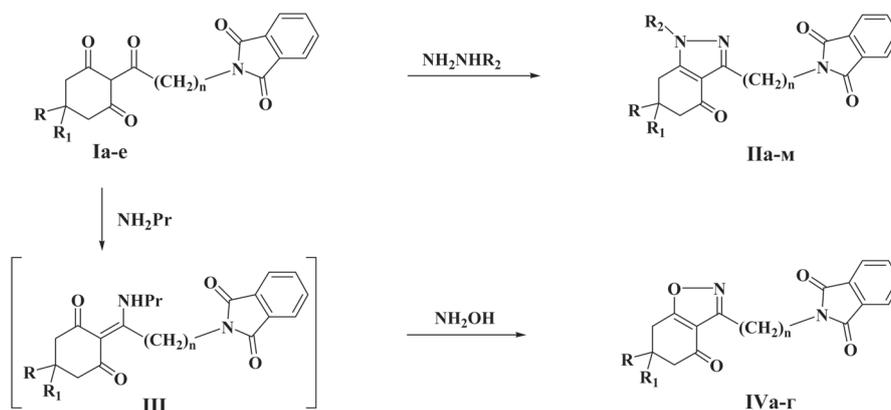
(Поступила в редакцию 05.08.2014)

Благодаря широкому спектру физиологической активности (противоопухолевой, противовоспалительной, антимикробной и др.) производные изоксазола, пиразола и ряда конденсированных систем на их основе являются объектом постоянного внимания химиков и фармакологов [1–4]. Существенный вклад в создание новых лекарственных препаратов вносит подход, основанный на модификации структуры природных соединений и биорегуляторов, проявляющих разнообразную физиологическую активность. Для этой цели используются синтетические методы, позволяющие вводить в скелет молекулы новые заместители или биофорные фрагменты, производить замену атомов углерода и водорода на другие атомы (азот, серу, фтор и др.). С этих позиций распространённые в природе и обладающие разнообразной биологической активностью циклические β -трикарбонильные соединения представляют собой один из интересных и перспективных для исследования классов соединений [5]. Наличие полифункциональной β -трикарбонильной группировки открывает широкие синтетические возможности для их химической модификации и получения новых физиологически активных соединений, в том числе гетероциклических структур [6]. Особое значение исследования в этой области приобрели после открытия нового класса эффективных селективных противоопухолевых соединений на основе производных индазолонина [7–9]. Ряд представителей этого класса веществ в настоящее время проходит клинические испытания [10–12].

Ранее нами были синтезированы 2-ацилциклогексан-1,3-дионы (**Ia-e**), содержащие в ацильной цепи фталиимидный заместитель в качестве дополнительного биофора [13]. Изоиндолиновые производные, к которым относится фталиимид, в свою очередь являются широко исследуемым классом соединений. Среди представителей этого класса обнаружены вещества с противоопухолевой [14], противоаритмической [15], анестезирующей [16] и другими видами активности.

Взаимодействие соединений (**Ia-e**) с гидразином или фенилгидразином, несмотря на наличие дополнительного фталиимидного реакционного центра, протекает в достаточной степени региоизбирательно с образованием производных тетрагидроиндазолонина (**IIa-m**) с выходом 60–95%. Структуры соединений (**IIa-m**) соответствуют данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в которых отсутствует сигнал внутримолекулярно хелатированного протона в области 16.5–18.1 м.д. исходных соединений (**I**) и наблюдаются сигналы всех протонсодержащих фрагментов и углеродного скелета веществ (**IIa-m**).

Анализ ИК-спектров подтверждает присутствие в структуре соединений (**IIa-m**) интенсивной полосы поглощения сопряженной кетогруппы индазолонина в области 1650–1685 cm^{-1} и слабоинтенсивного поглощения ароматики в области 1600–1640 cm^{-1} . Фталиимидному заместителю принадлежат слабоинтенсивная полоса поглощения в области 1770–1775 cm^{-1} и очень интенсивная полоса поглощения при 1710–1720 cm^{-1} . Данные элементного анализа и масс-спектров также подтверждают структуру соединений (**IIa-m**).



I(a) R = R₁ = CH₃, n = 1; **I(б)** R = R₁ = CH₃, n = 2; **I(в)** R = R₁ = CH₃, n = 3; **I(г)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, n = 1; **I(д)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, n = 2; **I(е)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, n = 3; **II(a)** R = R₁ = CH₃, R₂ = H, n = 1; **II(б)** R = R₁ = CH₃, R₂ = H, n = 2; **II(в)** R = R₁ = CH₃, R₂ = H, n = 3; **II(г)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, R₂ = H, n = 1; **II(д)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, R₂ = H, n = 2; **II(е)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, R₂ = H, n = 3; **II(ж)** R = R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₅, n = 1; **II(з)** R = R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₅, n = 2; **II(и)** R = R₁ = CH₃, R₂ = C₆H₅, n = 3; **II(к)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, R₂ = C₆H₅, n = 1; **II(л)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, R₂ = C₆H₅, n = 2; **II(м)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, R₂ = C₆H₅, n = 3; **IV(a)** R = R₁ = CH₃, n = 1; **IV(б)** R = R₁ = CH₃, n = 2; **IV(в)** R = R₁ = CH₃, n = 3; **IV(г)** R = H, R₁ = 2,4,6-(CH₃)₃C₆H₂, n = 2;

Непосредственная реакция β-трикетона (**Iб**) с гидроксиламином привела к образованию смеси продуктов, из которой целевой изоксазол (**IVб**) удается выделить методом колоночной хроматографии с выходом 30%. Существенно повысить препаративность реакции нам удалось за счет предварительной трансформации соединений (**Iа-в, д**) в экзоциклические енаминодикетоны (**III**) под действием пропиламина. Полученные промежуточные енамины гораздо селективнее реагировали с гидроксиламином, за счет реакции переенаминирования и последующей циклизации, давая изоксазолы (**IVа-г**) с выходом 50–80%. Структуры производных тетрагидробензизоксазолов (**IVа-г**) согласуются с данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК, масс-спектров и элементного анализа.

Экспериментальная часть. ИК-спектры для твердых веществ сняты на приборе FT IR Bomem Michelson 100 4 см⁻¹ в таблетках KBr. Спектры ЯМР сняты на спектрометре Bruker Avance 500 (рабочая частота 500 МГц для ¹H и 125 МГц для ¹³C) в дейтерохлороформе (стандарт - TMC). Масс-спектры получены на HPLS-MS/MS системе в составе хроматографа ACCELA с масс-детектором LCQ Fleet в режиме APCI ионизации с детектированием положительных ионов. Температуры плавления определяли на блоке Voëtius. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Alufolien Kieselgel F₂₅₄ (Merck), пластины проявляли в УФ-свете с последующим опрыскиванием раствором хлорного железа. Для хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 HF₂₅₄ TLC-стандарт (Merck) и Kieselgel 60 (Fluka).

Общая методика получения тетрагидроиндазолонов (IIa-м). К раствору 2 ммоль соответствующего β-трикетона (**Iа-е**) в 20 мл метанола при комнатной температуре добавляли 0,1 мл (2 ммоль) гидгазингидрата или 0,2 мл (2 ммоль) фенилгидразина. Через 24 ч растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали 5 мл 1%-ной соляной кислоты, 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, затем осушитель отделяли, а растворитель упаривали на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из метанола или смеси этилацетат – петролейный эфир.

2-((6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (IIa). Выход 60%. Т. пл. 254–256 °С (этилацетат-петролейный эфир). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1771сл, 1724оч.с, 1716оч.с, 1662с (C=O сопр.), 1650с, 1615сл. Спектр ЯМР ¹H, DMSO-D₆, δ, м.д.: 1.02с (6H, CH₃CCH₃), 2.28с и 2.69с (4H, 5-CH₂, 7-CH₂), 4.90с (2H, CH₂N), 7.80 -7.96м (4H, C₆H₄), 12.91с (1H, NH). [M⁺] 307. Спектр ЯМР ¹³C, DMSO-D₆, δ, м.д.: 27.76к, 27.76к, 33.94с, 35.20т, 35.46т, 51.90т,

113.16с, 123.10д, 123.10д, 131.65с, 131.65с, 134.49д, 134.49д, 145.60с, 150.88с, 167.43с, 167.43с, 192.34с. Найдено, %: С 66.90; Н 5.27; N 13.10. $C_{18}H_{17}N_3O_3$. Вычислено, %: С 66.86; Н 5.30; N 13.00. $[MH]^+ = 324$.

2-(2-(6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (Пб). Выход 65%. Т. пл. 241–242 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1772сл, 1720оч.с, 1712оч.с, 1665с (C=O сопр.), 1633оч.с. Спектр ЯМР 1H , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 0.99с (6H, CH_3CCH_3), 2.16с и 2.61с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 3.04шир.с (2H, $\underline{CH_2}CH_2N$), 3.88т (2H, CH_2N , J 6.5 Гц), 7.80м (4H, C_6H_4), 12.74с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 1.09с (6H, CH_3CCH_3), 2.32с и 2.67с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 3.32т (2H, $\underline{CH_2}CH_2N$, J 6.5 Гц), 4.10м (2H, CH_2N), 7.73м и 7.79м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.36к, 28.36к, 33.56с, 35.94т, 37.06т, 45.13т, 52.78т, 114.53с, 123.48д, 123.48д, 132.17с, 132.17с, 134.80д, 134.80д, 148.65с, 150.73с, 168.14с, 168.14с, 193.06с. Найдено, %: С 67.59; Н 5.64; N 12.50. $C_{19}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: С 67.64; Н 5.68; N 12.46; $[MH]^+ = 338$.

2-(3-(6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (Пв). Выход 90%. Т. пл. 174–176 °С (этилацетат-петролейный эфир). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1770сл, 1714оч.с, 1665ср (C=O сопр.), 1642с. Спектр ЯМР 1H , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 0.98с (6H, CH_3CCH_3), 1.94м (2H, $\underline{CH_2}CH_2N$), 2.20с и 2.57с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 2.78шир.с (2H, $\underline{CH_2}CH_2CH_2N$), 3.58т (2H, CH_2N , J 7.0 Гц), 7.80–7.86м (4H, C_6H_4), 12.77шир.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 26.64т, 27.83к, 27.83к, 35.10с, 35.15с, 37.14т, 46.74т, 52.41т, 113.27с, 122.90д, 122.90д, 131.55с, 131.55с, 134.26д, 134.26д, 148.20с, 150.25с, 167.79с, 167.79с, 193.56с. Найдено, %: С 68.39; Н 5.56; N 12.06. $C_{20}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: С 68.36; Н 6.02; N 11.96. $[MH]^+ = 352$.

2-((4-Оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (Пг). Выход 75%. Т. пл. 350 °С (разл.), (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1770сл, 1715оч.с, 1670ср (C=O сопр.), 1642с, 1613ср. Спектр ЯМР 1H , DMSO- D_6 , δ , м.д.: 2.18с (3H, $p-CH_3C_6H_2$), 2.33шир.с (6H, $o-(CH_3)_2C_6H_2$), 2.26дд (1H, 5- CH_A , J_1 16.0 Гц, J_2 4.0 Гц), 2.84дд (1H, 7- CH_A , J_1 16.5 Гц, J_2 5.0 Гц), 3.13дд (1H, 5- CH_B , J_1 16.0 Гц, J_2 13.0 Гц), 3.31дд (1H, 7- CH_B , J_1 16.5 Гц, J_2 13.5 Гц), 3.85м (1H, 6-CH), 4.95с (2H, NCH_2), 6.81с (2H, C_6H_2), 7.87м и 7.92м (4H, C_6H_4), 12.95с (1H, NH). Найдено, %: С 72.70; Н 5.54; N 10.22. $C_{25}H_{23}N_3O_3$. Вычислено, %: С 72.62; Н 5.61; N 10.16. $[MH]^+ = 414$.

2-(2-(4-Оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (Пд). Выход 80%. Т. пл. 282–284 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1770сл, 1710оч.с, 1650с (C=O сопр.), 1615ср. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.26с (3H, $p-CH_3C_6H_2$), 2.30шир.с и 2.44шир.с (6H, $o-(CH_3)_2C_6H_2$), 2.48дд (1H, 5- CH_A , J_1 17.0 Гц, J_2 4.0 Гц), 2.91дд (1H, 7- CH_A , J_1 16.5 Гц, J_2 5.0 Гц), 3.12дд (1H, 5- CH_B , J_1 17.0 Гц, J_2 14.0 Гц), 3.34дд (1H, 7- CH_B , J_1 16.5 Гц, J_2 13.0 Гц), 3.35т (2H, $\underline{CH_2}CH_2N$, J 6.5 Гц), 3.89м (1H, 6-CH), 4.09т (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц), 6.86с (2H, C_6H_2), 7.67м и 7.77м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.64к, 22.82к, 22.82к, 26.09т, 26.19т, 36.30т, 37.32д, 42.66т, 115.67с, 123.23д, 123.23д, 129.71д, 129.71д, 131.99с, 131.99с, 133.94д, 133.94д, 134.05с, 135.12с, 136.18с, 136.33с, 136.63с, 146.86с, 168.28с, 168.28с, 194.14с. Найдено, %: С 73.05; Н 5.89; N 9.83. $C_{26}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: С 73.05; Н 5.89; N 9.83. $[MH]^+ = 428$.

2-(3-(4-Оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (Пе). Выход 60%. Т. пл. 245–246 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1766сл, 1709оч.с, 167ср (C=O сопр.), 1650с, 1615сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.11м (2H, NCH_2CH_2), 2.26с (3H, $p-CH_3C_6H_2$), 2.32шир.с и 2.46шир.с (6H, $o-(CH_3)_2C_6H_2$), 2.53дд (1H, 5- CH_A , J_1 17.0 Гц, J_2 3.5 Гц), 2.94–3.02м (3H, 7- CH_A , $\underline{CH_2}CH_2CH_2N$), 3.18дд (1H, 5- CH_B , J_1 17.0 Гц, J_2 14.0 Гц), 3.35дд (1H, 7- CH_B , J_1 16.5 Гц, J_2 13.0 Гц), 3.73м (2H, NCH_2), 3.91м (1H, 6-CH), 6.87с (2H, C_6H_2), 7.74м и 7.84м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.64к, 21.46к, 22.39к, 22.84т, 26.87т, 27.29т, 36.77т, 37.44д, 43.04т, 114.82с, 123.44д, 123.44д, 129.73д, 129.73д, 131.52с, 131.52с, 134.22д, 134.22д, 134.50с, 135.45с, 136.21с, 136.35с, 136.35с, 144.58с, 169.02с, 169.02с, 194.69с. Найдено, %: С 73.51; Н 6.18; N 9.60. $C_{27}H_{27}N_3O_3$. Вычислено, %: С 73.45; Н 6.16; N 9.52. $[MH]^+ = 442$.

2-((6,6-Диметил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (Пж). Выход 75%. Т. пл. 162–164 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1772сл, 1717оч.с, 1678с (C=O сопр.), 1638сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.11с (6H, CH_3CCH_3), 2.41с и 2.77с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 5.24с (2H, CH_2N), 7.33–7.44м (5H, C_6H_5), 7.71м и 7.88м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.45к, 28.45к, 35.66т, 35.89с, 37.19т, 52.16т, 116.21с, 123.37д, 123.37д, 123.80д, 123.80д, 128.03д, 129.21д, 129.21д, 132.40с, 132.40с, 133.81д, 133.81д, 138.50с, 147.45с, 149.51с, 168.07с, 168.07с,

192.92с. Найдено, %: С 72.21; Н 5.25; N 10.58. $C_{24}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: С 72.16; Н 5.30; N 10.52. $[MH]^+ = 400$.

2-(2-(6,6-Диметил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)этил)-изоиндолин-1,3-дион (III). Выход 90%. Т. пл. 172–173 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1773сл, 1717оч.с, 1665с (C=O сопр.), 1615сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.11с (6H, CH_3CCH_3), 2.37с и 2.75с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 3.31т (2H, CH_2CH_2N , J 6.5 Гц), 4.14т (2H, CH_2N , J 6.5 Гц), 7.25–7.41м (5H, C_6H_5), 7.67м и 7.79м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.36к, 28.36к, 33.56с, 35.94т, 37.06т, 45.13т, 52.78т, 114.53с, 123.48д, 123.48д, 132.17с, 132.17с, 134.80д, 134.80д, 148.65с, 150.73с, 168.14с, 168.14с, 193.06с. Найдено, %: С 72.66; Н 5.57; N 10.20. $C_{25}H_{23}N_3O_3$. Вычислено, %: С 72.62; Н 5.61; N 10.16. $[MH]^+ = 414$.

2-(3-(6,6-Диметил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (II). Выход 85%. Т. пл. 132–134 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1775сл, 1714оч.с, 1663с (C=O сопр.), 1638ср. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.09с (6H, CH_3CCH_3), 2.19м (2H, CH_2CH_2N), 2.38с и 2.76с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 3.20т (2H, $CH_2CH_2CH_2N$, J 7.5 Гц), 3.81т (2H, CH_2N , J 7.2 Гц), 7.37–7.50м (5H, C_6H_5), 7.67м и 7.80м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.30т, 26.85т, 28.38к, 28.38к, 35.77с, 37.21т, 37.82т, 52.43т, 116.44с, 123.08д, 123.08д, 123.74д, 123.74д, 127.93д, 129.32д, 129.32д, 132.23с, 132.23с, 133.71д, 133.71д, 138.62с, 149.09с, 152.64с, 168.38с, 168.38с, 193.08с. Найдено, %: С 73.11; Н 5.85; N 9.90. $C_{26}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: С 73.05; Н 5.89; N 9.83. $[MH]^+ = 428$.

2-((4-Оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (III). Выход 95%. Т. пл. 270–273 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1774сл, 1718оч.с, 1670с (C=O сопр.), 1614сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.25с (3H, $p-CH_3C_6H_2$), 2.27шир.с и 2.51шир.с (6H, $o-(CH_3)_2C_6H_2$), 2.58дд (1H, 5- CH_A , J_1 16.5 Гц, J_2 4.0 Гц), 2.88дд (1H, 7- CH_A , J_1 17.0 Гц, J_2 5.0 Гц), 3.27дд (1H, 5- CH_B , J_1 16.5 Гц, J_2 14.0 Гц), 3.31дд (1H, 7- CH_B , J_1 17.0 Гц, J_2 12.5 Гц), 3.95м (1H, 6-CH), 5.25д и 5.31д (2H, NCH_2 , J 17.0 Гц), 6.86с (2H, C_6H_2), 7.27–7.40м (5H, C_6H_5), 7.72м и 7.89м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.62к, 21.45к, 22.50к, 27.59т, 35.75т, 37.22д, 41.90т, 117.04с, 123.43д, 123.43д, 123.49д, 123.49д, 128.02д, 129.22д, 129.22д, 129.89д, 131.62д, 132.39с, 132.39с, 133.87д, 133.87д, 134.62с, 135.54с, 136.66с, 136.66с, 138.41с, 147.82с, 150.17с, 168.13с, 168.13с, 193.19с. Найдено, %: С 76.11; Н 5.51; N 8.60. $C_{31}H_{27}N_3O_3$. Вычислено, %: С 76.05; Н 5.56; N 8.58. $[MH]^+ = 490$.

2-(2-(4-Оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (III). Выход 80%. Т. пл. 210–212 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1772сл, 1718оч.с, 1671с (C=O сопр.), 1612сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.25с (3H, $p-CH_3C_6H_2$), 2.27шир.с и 2.51шир.с (6H, $o-(CH_3)_2C_6H_2$), 2.54дд (1H, 5- CH_A , J_1 17.0 Гц, J_2 4.0 Гц), 2.88дд (1H, 7- CH_A , J_1 16.5 Гц, J_2 5.0 Гц), 3.23дд (1H, 5- CH_B , J_1 17.0 Гц, J_2 14.0 Гц), 3.39м (2H, NCH_2CH_2), 3.48дд (1H, 7- CH_B , J_1 16.5 Гц, J_2 12.5 Гц), 3.92м (1H, 6-CH), 4.19т (2H, NCH_2 , J 7.0 Гц), 6.86с (2H, C_6H_2), 7.29–7.38м (5H, C_6H_5), 7.68м и 7.81м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.62к, 21.43к, 22.56к, 26.66т, 27.60т, 36.58т, 37.30д, 42.09т, 117.61с, 123.07д, 123.07д, 123.38д, 123.38д, 127.90д, 129.24д, 129.24д, 129.82д, 131.56д, 132.34с, 132.34с, 133.68д, 133.68д, 134.79с, 135.98с, 136.57с, 136.57с, 138.49с, 149.65с, 150.63с, 168.22с, 168.22с, 193.48с. Найдено, %: С 76.36; Н 5.77; N 8.41. $C_{32}H_{29}N_3O_3$. Вычислено, %: С 76.32; Н 5.80; N 8.34. $[MH]^+ = 504$.

2-(3-(4-Оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-3-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (III). Выход 85%. Т. пл. 110–112 °С (метанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1770сл, 1713оч.с, 1670с (C=O сопр.), 1613сл. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.22м (2H, NCH_2CH_2), 2.25с (3H, 4- $CH_3C_6H_2$), 2.27шир.с и 2.51шир.с (6H, 2,6-(CH_3) $_2C_6H_2$), 2.55дд (1H, 4- CH_A , J_1 16.5 Гц, J_2 3.5 Гц), 2.89дд (1H, 6- CH_A , J_1 17.0 Гц, J_2 5.0 Гц), 3.06т (2H, $COCH_2$, J 7.5 Гц), 3.26дд (1H, 4- CH_B , J_1 16.5 Гц, J_2 14.0 Гц), 3.47дд (1H, 6- CH_B , J_1 17.0 Гц, J_2 12.5 Гц), 3.86т (2H, NCH_2 , J 7.0 Гц), 3.92м (1H, 5-CH), 6.86с (2H, C_6H_2), 7.33–7.47м (5H, C_6H_5), 7.68м и 7.82м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.62к, 21.53к, 22.58к, 25.36т, 26.94т, 27.62т, 37.25д, 37.89т, 42.18т, 117.26с, 123.10д, 123.10д, 123.43д, 123.43д, 127.90д, 129.32д, 129.32д, 129.80д, 131.58д, 132.23с, 132.23с, 133.75д, 133.75д, 134.80с, 136.06с, 136.59с, 136.59с, 138.56с, 149.62с, 153.04с, 168.46с, 168.46с, 193.35с. Найдено, %: С 76.59; Н 6.11; N 8.19. $C_{33}H_{31}N_3O_3$. Вычислено, %: С 76.57; Н 6.04; N 8.12. $[MH]^+ = 518$.

Общая методика получения тетрагидробензизоксазолов (IVа-г). К раствору 2 ммоль соответствующего β-трикетона (Iа-в, д) в 20 мл хлороформа при комнатной температуре добавляли 0,18 мл (2,2 ммоль) пропиламина. Через 24 ч растворитель удаляли на роторном испарителе. Полученный енаминодикетон (III) растворяли в 20 мл уксусной кислоты и добавляли к нему раствор гидросиламина, приготовленный растворением в 5 мл воды 0,16 г солянокислого гидросиламина и 0,18 г безводного ацетата натрия. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 3×15 мл хлороформа. Объединенные хлороформные слои промывали 10 мл воды, 10 мл 5% карбоната натрия, сушили безводным сульфатом магния, затем осушитель отделяли, а растворитель удаляли на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира.

2-((6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (IVа). Выход 50%. Т. пл. 160–162 °С (диэтиловый эфир). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1775сл, 1720оч.с, 1690с (C=O сопр.), 1602сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.17с (6H, CH_3CCH_3), 2.41с и 2.84с (4H, 5- CH_2 , 7- CH_2), 5.18с (2H, CH_2N), 7.75м и 7.90м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.42к, 28.42к, 33.78т, 35.69с, 36.73т, 52.12т, 113.37с, 123.62д, 123.62д, 132.07с, 132.07с, 134.16д, 134.16д, 156.26с, 167.54с, 167.54с, 181.33с, 192.05с. Найдено, %: С 66.70; Н 4.95; N 8.71. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.97; N 8.64. $[\text{MH}]^+ = 325$.

2-(2-(6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (IVб). Выход 65%. Т. пл. 105–107 °С (диэтиловый эфир). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1771сл, 1717оч.с, 1685с (C=O сопр.), 1628ср, 1605сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.18с (6H, CH_3CCH_3), 2.41с и 2.83с (4H, CH_2CCH_2), 3.24т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 6.5 Гц), 4.14т (2H, CH_2N , J 6.5 Гц), 7.68м и 7.79м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.97т, 28.26к, 28.35к, 35.44с, 35.67т, 36.67т, 52.22т, 113.98с, 123.20д, 123.20д, 131.97с, 131.97с, 133.85д, 133.85д, 158.17с, 168.01с, 168.01с, 180.68с, 192.57с. Найдено, %: С 67.42; Н 5.39; N 8.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.44; Н 5.36; N 8.28. $[\text{MH}]^+ = 339$.

2-(3-(6,6-Диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-ил)пропил)-изоиндолин-1,3-дион (IVв). Выход 80%. Т. пл. 95–97 °С (диэтиловый эфир). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1773ср, 1722оч.с, 1710оч.с, 1667с (C=O сопр.), 1566оч.с. (C=C сопр., C=O хелат.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.15с (6H, CH_3CCH_3), 2.15м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.38с и 2.82с (4H, CH_2CCH_2), 2.94т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 7.0 Гц), 3.78т (2H, CH_2N , J 7.0 Гц), 7.71м и 7.83м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.08т, 25.88т, 28.38к, 28.38к, 35.57с, 36.77т, 37.33т, 52.36т, 113.59с, 123.20д, 122.20д, 132.10с, 132.10с, 133.89д, 133.89д, 160.04с, 168.29с, 168.29с, 180.73с, 192.32с. Найдено, %: С 68.12; Н 5.75; N 8.01. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.17; Н 5.72; N 7.95. $[\text{MH}]^+ = 353$.

2-(2-(4-оксо-6-(2,4,6-триметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (IVг). Выход 65%. Т. пл. 181–183 °С (диэтиловый эфир). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1770сл, 1713оч.с, 1684с (C=O сопр.), 1609сл. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.27с (3H, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.38ширс (6H, $o\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_2$), 2.57дд (1H, 5- CH_A , J_1 17.0 Гц, J_2 4.0 Гц), 3.06дд (1H, 7- CH_A , J_1 18.0 Гц, J_2 5.0 Гц), 3.12дд (1H, 5- CH_B , J_1 17.0 Гц, J_2 14.0 Гц), 3.30т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 6.5 Гц), 3.44дд (1H, 7- CH_B , J_1 18.0 Гц, J_2 12.5 Гц), 4.01м (1H, 6-CH), 4.16т (2H, NCH_2 , J 6.5 Гц), 6.89с (2H, C_6H_2), 7.70м и 7.81м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.66к, 21.72к, 21.72к, 25.00т, 27.15т, 35.40т, 36.04д, 41.99т, 114.98с, 123.27д, 123.27д, 129.90д, 131.48д, 132.07с, 132.07с, 133.77с, 133.91д, 133.91д, 136.17с, 136.17с, 136.86с, 158.40с, 168.07с, 168.07с, 180.95с, 192.66с. Найдено, %: С 72.84; Н 5.71; N 6.61. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.88; Н 5.65; N 6.54. $[\text{MH}]^+ = 429$.

Литература

1. Lamberth C. // *Heterocycles*. 2007. Vol. 71. P. 1467–1502.
2. Cerecetto H. et al. // *Mini-Rew. Med. Chem*. 2005. Vol. 5. P. 869–868.
3. Thangadurai A. et al. // *Med. Chem. Res*. 2012. Vol. 21. P. 1509–1523.
4. Хлебникова Т. С., Пивень Ю. А., Барановский А. В., Лахвич Ф. А. // *ЖОрХ*. 2012, Т. 48, С. 414–421.
5. Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л., Ахрем А. А. // *Химия природ. соед.* 1995, № 5, С. 635–663.
6. Rubinov D. B., Rubinova I. L., Akhrem A. A. // *Chem. Rev*. 1999. Vol. 99. P. 1047–1065.
7. Barta T. Te. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2008. Vol. 18. P. 3517–3521.
8. Maggio B. et al. // *Eur. J. Med. Chem*. 2011. Vol. 46. P. 168–174.
9. Claramunt R. M. et al. // *Eur. J. Med. Chem*. 2011. Vol. 46. P. 1439–1447.

10. *Huang K. H. et al. // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52. P. 4288–4305.*
11. *Chandarlapaty S. et al. // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14. P. 240–248.*
12. *Okawa Y. et al. // Blood, 2009. Vol. 113. P. 846–855.*
13. *Хлебус М. В., Рубинов Д. Б., Лахвич Ф. А. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2014. № 3. С. 53–59.*
14. RU Pat. 2471794; Опубликовано 10.01.2013. Бюл. № 1.
15. RU Pat. 2318809; Опубликовано 10.03.2008. Бюл. № 7.
16. RU Pat. 2343145; Опубликовано 10.01.2009. Бюл. № 1.

M. V. KHLEBUS, D. B. RUBINOV, F. A. LAKHVICH

**REACTION OF PHTHALIMIDE SUBSTITUTED 2-ACYL CYCLOHEXANE-1,3-DIONES
WITH BIFUNCTIONAL NUCLEOPHILES**

Summary

A number of new tetrahydrobenzoxazole or tetrahydroindazole substituted isoindolindiones has been synthesized by the reaction of cyclohexane β -triketones containing phthalimidoyl group in an acyl chain, with hydroxylamine, hydrazine and phenylhydrazine.