

РЕГИОСПЕЦИФИЧНОЕ N-ТОЗИЛИРОВАНИЕ 4-АРИЛ-5-АЦЕТИЛ-6-ГИДРОКСИ-3,6-ДИМЕТИЛ- 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛОВ

© 2020 г. А. И. Исмиев^a, В. В. Доценко^{b,c,*}, А. В. Беспалов^b,
Е. Е. Нетреба^d, А. М. Магеррамов^a

^a Бакинский государственный университет, Баку, AZ 1148 Азербайджан

^b Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^c Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

^d Таврическая академия Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, 295007 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 25 июля 2019 г.

После доработки 25 июля 2019 г.

Принято к печати 6 августа 2019 г.

Установлен региоспецифичный характер тозилрования 4-арил-5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов. Взаимодействие последних с тозилхлоридом в среде кипящего ацетона в присутствии триэтиламина протекает исключительно по положению N¹ и приводит к 4-арил-5-ацетил-6-гидрокси-3,6-диметил-1-тозил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолу. Экспериментальные результаты подтверждены данными квантово-химических расчетов. Проведен прогноз биологической активности *in silico*.

Ключевые слова: β-циклокетолы, индазолы, региоспецифичное тозилрование, квантово-химические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X20020043

Будучи полифункциональными соединениями, 2,4-диацил(диалкоксикарбонил)-3-R-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны **1**, известные также как β-циклокетолы, являются перспективными строительными блоками для тонкого органического синтеза [1, 2]. β-Циклокетолы легко вступают в реакции гетероциклизации с различными 1,2- и 1,3-бинуклеофильными агентами с образованием изохинолинов **2** [3–7], индазолов **3** [1, 8–12], бензо[с]-изоксазолов **4** [1, 9–11], 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]хиназолинов **5** [13] и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов **6** [14], 4,5,6,7,8,9-гексагидропиразоло[1,5-*a*]хиназолинов **7** [15] и производных 6,7,8,8а-тетрагидропиразоло[5,1-*b*]хиназолин-9(5*H*)-она **8** [16] (схема 1).

Из числа представленных гетероциклических систем наше внимание привлекли производные индазола **3**. Синтез соединений **3** был впервые описан еще в начале XX века [1, 17, 18]. С того

времени наработан большой массив данных по синтезу подобных индазолов с использованием различных β-циклокетолов и замещенных гидразинов [8–12, 19–22], однако направление, касающееся превращений и функционализации индазолов **3**, получило существенно меньшее развитие. Следует также отметить, что индазольный фрагмент является структурной основой многих соединений, представляющих терапевтическую ценность (см. обзорные работы [23–26]).

Продолжая наши исследования в области химии β-циклокетолов и их аналогов [15, 27–30], мы решили изучить регионаправленность реакции тозилрования индазолов **3**. Тозилрование индазолов **3** может принципиально протекать по трем различным направлениям: с образованием N¹-, N²- и O-производных (схема 2). Образование региоизомерных N¹- и N²-продуктов можно допустить,

Схема 1.

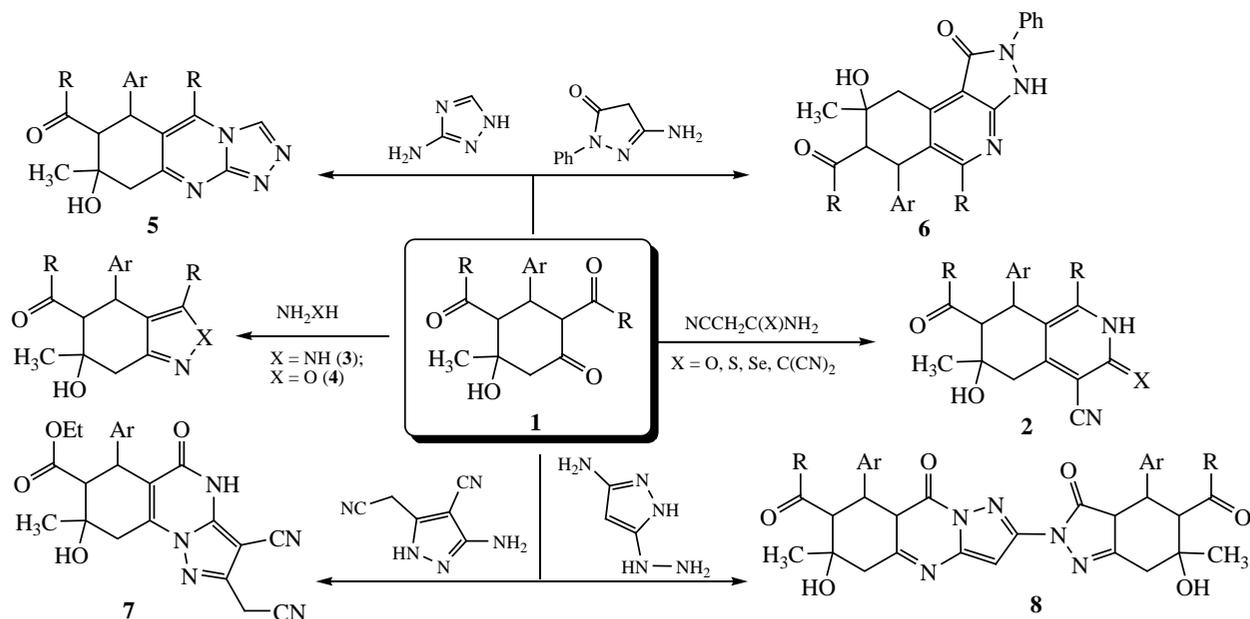
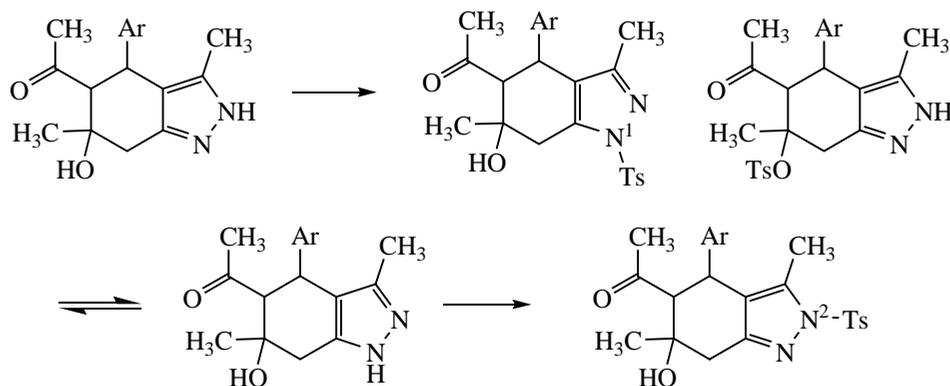


Схема 2.

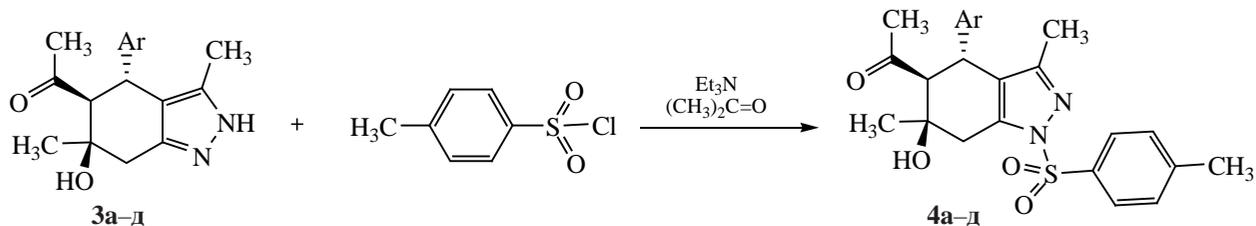


исходя из принципиально возможной прототропной таутомерии индазолов **3**.

Экспериментально было установлено, что при взаимодействии индазолов **3a–д** с тозилхлоридом в безводном ацетоне в присутствии основания

(Et₃N) в качестве единственных продуктов реакции образуются исключительно N¹-тозилпроизводные **4a–д** (схема 3). Продуктов O-тозилрования обнаружено не было: вероятно, данное направление не реализуется по стерическим причинам.

Схема 3.



Ar = Ph (а), 4-CH₃C₆H₄ (б), 4-CH₃OC₆H₄ (в), 2-фурил (г), 4-ClC₆H₄ (д).

Строение N¹-тозилиндазолов **4a–d** подтверждено данными спектроскопии ЯМР, а также результатами РСА для соединения **4a**. Следует отметить стереохимические особенности строения продуктов **4**. Известно, что и сам исходный β-циклокетол [1], и продукты его гидразинирования существуют в виде смесей диастереомеров с предпочтительной *син*-ориентацией HO- и CH₃C(O)-групп. Согласно данным РСА, индазол **3a** [31] и его гидрохлорид [32] кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах и представляют собой рацемические смеси, для которых описаны как минимум две стереоконфигурации: (4*S*,5*R*,6*S*) либо (4*R*,6*R*). Возможность существования индазолов **4** в виде смеси диастереомеров предопределяет частичное удвоение сигналов, наблюдаемое в некоторых спектрах ЯМР продуктов.

По данным рентгеноструктурного анализа, соединение **4a** представляет собой производное тетрагидроиндазола – 1-(6-гидрокси-3,6-диметил-1-тозил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазол-5-ил)этанон (рис. 1). Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки

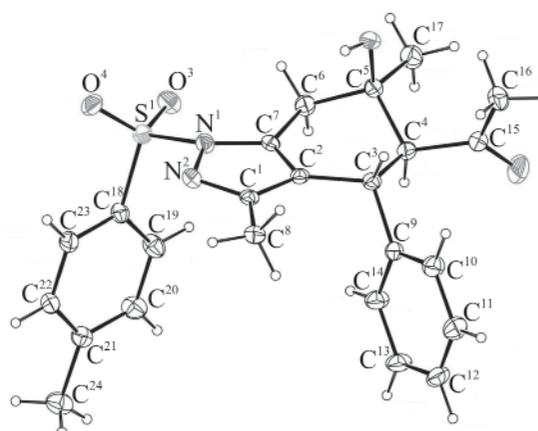


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **4a** в кристалле.

ки приведены в табл. 1, длины связей и углы – в табл. 2. В структуре соединения **4a** циклогексеновое кольцо имеет конформацию *полукресло*, атомы C⁵ и C⁴ значительно отклонены от плоскости C⁶C⁷C² и приподняты на 0.521(5) и 0.270(5) Å соответственно, а атом C³ находится практически в плоскости C⁶C⁷C², отклонение составляет менее

Таблица 1. Основные кристаллографические данные эксперимента для соединения **4a**

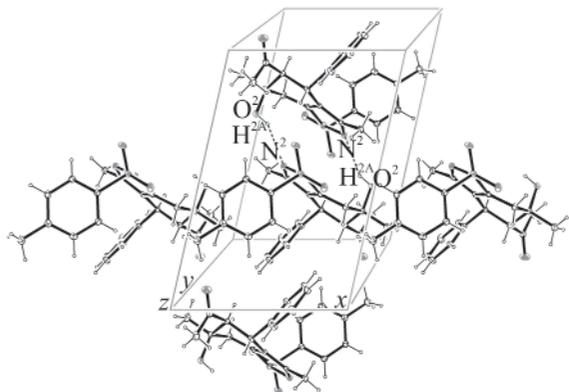
Параметр	Значение	Параметр	Значение
Формула	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄ S	(MoK _α), мм ⁻¹	0.179
<i>M</i>	438.53	<i>F</i> (000)	464
<i>T</i> , К	296(2)	Размер кристалла, мм	0.37×0.30×0.20
λ , Å	MoK _α (0.71073)	Область углов θ , град	1.70–24.71
Сингония	Триклинная	Интервалы индексов отражений	–9 ≤ <i>h</i> ≤ 9
Пространственная группа	<i>P</i> $\bar{1}$		–13 ≤ <i>k</i> ≤ 13
<i>a</i> , Å	8.4141(6)		–14 ≤ <i>l</i> ≤ 14
<i>b</i> , Å	11.2364(8)	Число измеренных/ независимых рефлексов	11826/3761 (<i>R</i> _{int} = 0.0626)
<i>c</i> , Å	12.6166(9)	Число рефлексов с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	2599
α , град	75.032(2)	Число уточняемых переменных	284
β , град	77.310(2)	<i>R</i> -Фактор [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0642, <i>wR</i> ₂ = 0.1451
γ , град	77.678(2)	<i>R</i> -Фактор по всем отражениям	<i>R</i> ₁ = 0.1007, <i>wR</i> ₂ = 0.1639
<i>V</i> , Å ³	1108.56(14)	GOOF по <i>F</i> ²	0.999
<i>Z</i>	2	$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, e/Å ³	0.261/–0.276
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.314		

Таблица 2. Некоторые длины связей и валентные углы в молекуле соединения **4a**

Угол	ω , град	Угол	ω , град	Связь	d , Å
O ⁴ S ¹ O ³	120.71(17)	N ² C ¹ C ²	111.3(3)	S ¹ –O ⁴	1.421(3)
O ⁴ S ¹ N ¹	106.77(15)	N ² C ¹ C ⁸	120.4(3)	S ¹ –O ³	1.421(3)
O ³ S ¹ N ¹	104.52(15)	C ²³ C ¹⁸ S ¹	119.8(3)	S ¹ –N ¹	1.680(3)
O ⁴ S ¹ C ¹⁸	108.82(17)	C ¹⁹ C ¹⁸ S ¹	119.4(3)	S ¹ –C ¹⁸	1.745(4)
O ³ S ¹ C ¹⁸	110.38(16)	O ² C ⁵ C ¹⁷	105.5(3)	O ¹ –C ¹⁵	1.200(4)
N ¹ S ¹ C ¹⁸	104.26(15)	O ² C ⁵ C ⁶	110.4(3)	N ¹ –N ²	1.386(4)
N ² N ¹ C ⁷	111.2(3)	O ² C ⁵ C ⁴	111.3(3)	N ¹ –C ⁷	1.388(4)
N ² N ¹ S ¹	115.6(2)	C ² C ⁷ N ¹	106.1(3)	N ² –C ¹	1.321(4)
C ⁷ N ¹ S ¹	128.7(2)	N ¹ C ⁷ C ⁶	128.2(3)		
C ¹ N ² N ¹	105.1(3)				

0.1 Å. Углы внутри кольца составляют: C²C⁷C⁶ 125.0(3), C⁷C⁶C⁵ 109.5(3), C⁶C⁵C⁴ 108.6(3), C⁵C⁴C³ 113.2(3), C⁴C³C² 110.3(3), C³C²C⁷ 123.7(3)°. За счет наличия заместителей различной природы циклогексеновое кольцо имеет торсионные углы: C⁷C⁶C⁵C⁴ 51.0(4), C⁶C⁵C⁴C³ –63.0(4), C⁵C⁴C³C² 38.7(4), C⁴C³C²C⁷ –6.0(5), C³C²C⁷C⁶ –2.7(6), C²C⁷C⁶C⁵ –21.0(5)°. Заместители циклогексенового кольца при атомах C³, C⁴ и C⁵ расположены экваториально относительно цикла, но направлены в различные стороны относительно друг друга. Гидроксогруппа при атоме C⁵ расположена аксиально. Аналогичное расположение заместителей ранее описывалось в работах [33, 34].

Пиразольное кольцо в структуре **4a** имеет практически плоское построение, отклонение атомов от

**Рис. 2.** Фрагмент упаковки кристалла соединения **4a**.

плоскости C⁷N¹C¹N²C² составляет 0.001–0.011 Å. Наблюдаемые углы и длины связей в цикле, характерны для пиразольных производных: 111.3(3)–105.1(3)° и N²–C¹ 1.321(4), C¹–C² 1.424(4), C²–C⁷ 1.364(4), C⁷–N¹ 1.388(4), N¹–N² 1.386(4) Å соответственно [35].

Тозильный заместитель при атоме N¹ расположен аксиально относительно пиразольного цикла. Метильная группа при атоме C¹ имеет экваториальное положение. Данные заместители по-разному располагаются относительно плоскости цикла: тозильный заместитель (S¹) отклонен и приподнят на 0.502(5) Å, а метиловый (C⁸) находится практически в плоскости, отклонение составляет 0.043(5) Å соответственно.

Молекулы в кристалле **4a** объединены с помощью межмолекулярных Н-связей (табл. 3, рис. 2). Это взаимодействие связывает их в димер с графовым мотивом R₂² (8) [36].

Для объяснения предпочтительности N¹-тозирования нами было проведено теоретическое исследование реакционной способности индазолов **3** и относительной термодинамической стабильности возможных продуктов реакции с целью выявления факторов, влияющих на направленность процесса. Квантово-химические расчеты методом DFT проводили в программном комплексе GAMESS (US), с использованием широко известного гибридного функционала B3LYP

Таблица 3. Длины водородных связей в молекуле **4a**

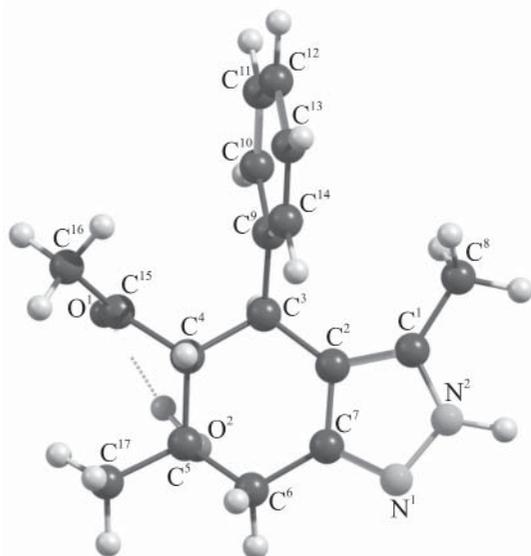
Связь (D–H···A)	Операция симметрии	$d(\text{H}\cdots\text{A})$, Å	$d(\text{D–H})$, Å	$d(\text{D}\cdots\text{A})$, Å	$\omega(\text{D–H}\cdots\text{A})$, град
$\text{O}_2\text{–H}^{2\text{A}}\cdots\text{N}^2$	1–x, 1–y, 1–z	2.26(5)	0.78(5)	2.959(3)	151.0(4)

Таблица 4. Частичные отрицательные заряды на атомах азота, рассчитанные квантово-химическим методом V3LYP/6-31G(d,p)

Атом	Заряд по Малликену	Электростатический заряд
N ⁸	–0.387	–0.060
N ⁹	–0.429	–0.626

[37,38] и валентно-расщепленного базисного набора 6-31G(d,p). Для визуализации полученных геометрических структур применяли программу ChemCraft. Расчет энергии в основном состоянии осуществляли после предварительного поиска наиболее устойчивых конформаций с последующей оптимизацией геометрии молекулы. Все расчеты проводили с учетом неспецифической сольватации исследуемых соединений в рамках континуумной модели CPCM (растворитель – ацетон) [39].

Тозилирование соединения **3a** протекает региоспецифично по атому N¹ (рис. 3, 4), что объясняется, в первую очередь, кинетическим фактором – существенной разницей в величине частичных отрицательных зарядов на атомах N¹ и N² (табл. 4).

**Рис. 3.** Оптимизированная геометрическая структура соединения **3a**.

Эта разница возникает вследствие участия НЭП азота N² в круговом сопряжении, образующем ароматическую систему пиразола, в то время как НЭП азота N¹ расположена в плоскости цикла и не участвует в сопряжении.

Следует отметить, что термодинамический фактор в данном случае играет, по всей видимости, второстепенную роль, так как рассчитанная разница в энергии между продуктами тозилрования по атомам N¹ и N² невелика и составляет всего 4.8 кДж/моль. Конформационный анализ полученного продукта **3a** показал, что наиболее устойчивыми структурами являются **3a-1** и **3a-2** (рис. 4), разница в абсолютной энергии которых чрезвычайно мала, и составляет всего 0.06 кДж/моль (меньшей энергией обладает конформер **3a-1**, в котором бензольные кольца расположены по одну сторону от плоскости тетрагидроиндазольного цикла).

Для соединений **4a–d** был проведен прогноз активности *in silico* на сходство с лекарственными препаратами (drug-likeness), спрогнозированы параметры ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity), предполагаемая биологическая активность и вероятные мишени. Для этой цели использовали следующие программные продукты: OSIRIS Property Explorer [40], SwissADME [41], SwissTargetPrediction [42], Molinspiration Property Calculation Service [43] и AntiBac-Pred [44]. Сервис OSIRIS Property Explorer был использован для оценки *cLogP* (меры липофильности), *logS* (растворимости), TPSA (Topological Polar Surface Area, площади топологической полярной поверхности), рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметра drug-likeness, а также общей оценки фармакологического потенциала

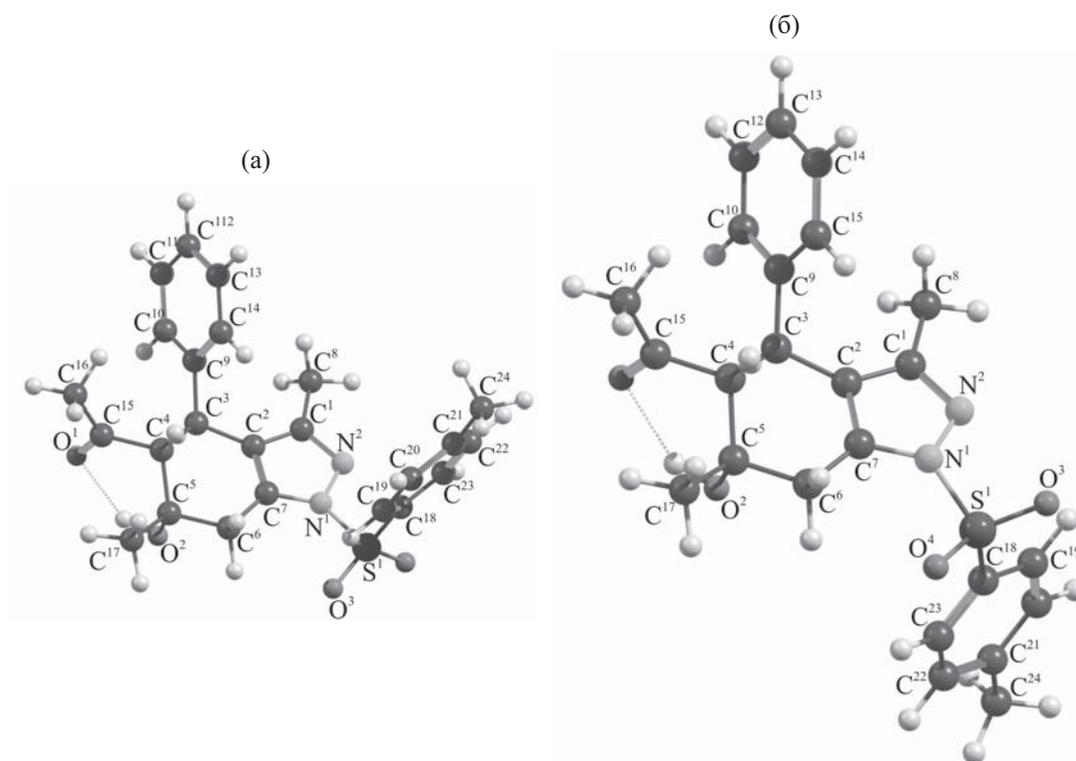


Рис. 4. Наиболее устойчивые конформеры продукта **3a**: (а) конформер с *син*-расположением бензольных колец, (б) конформер с *анти*-расположением бензольных колец.

соединения (drug score) [40]. Был проведен первичный анализ структуры на соответствие «правилу пяти» К. Липински ($c\text{Log}P \leq 5.0$, молекулярная масса (MW) ≤ 500 , TPSA ≤ 140 , число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5) [45–47]. Расчетные данные, полученные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer, представлены в табл. 5.

Согласно полученным результатам, расчетное значение $\text{Log}P$ для соединений **4a–д** не превышает 2.9, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и приемлемую липофильность [45–47]. Для всех соединений (кроме продуктов **4б, д**) расчеты дают приемлемое значение показателя растворимости $\text{log}S$. Молекулярная масса всех исследуемых

Таблица 5. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **4a–д**, спрогнозированные с помощью программы OSIRIS Property Explorer

№	Риск токсичности ^а				Физико-химические параметры					
	мутагенность	онкогенность	ирритант	репродуктивные эффекты	$c\text{Log}P$	$\text{log}S$	MW	TPSA	drug-likeness	drug score
4a	–	–	–	+	2.27	–4.01	438	97.64	–0.14	0.31
4б	–	–	–	+	2.62	–4.36	452	97.64	–0.39	0.27
4в	–	–	–	+	2.20	–4.02	468	106.8	–0.19	0.29
4г	–	–	–	+	1.46	–3.69	428	110.7	–0.53	0.31
4д	–	–	–	+	2.88	–4.74	472	97.64	0.67	0.29

^а Знак «–» указывает на прогнозируемое отсутствие токсичности, «+» – возможный риск токсичности.

Таблица 6. Параметры ADMET и биологическая активность для соединений **4а–д**, рассчитанные с помощью программных сервисов SwissADME и SwissTargetPrediction

№	Гастроинтестинальная абсорбция	Проникновение через ГЭБ	Ингибирование цитохромов P450 ^а					Вероятные мишени	Индекс биодоступности
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
4а	Высокая	Нет	–	+	–	–	+	A GPCR ^б	0.55
4б	Высокая	Нет	–	+	–	–	+	A GPCR ^б	0.55
4в	Высокая	Нет	–	+	–	–	+	Энзимы	0.55
4г	Высокая	Нет	–	+	–	–	+	–	0.55
4д	Высокая	Нет	–	+	+	–	+	Энзимы A GPCR ^б	0.55

^а Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта. ^б A GPCR – рецепторы, сопряженные с G-белком, семейство A.

соединений не превышает 500 Да, что соответствует критериям «правила пяти» Липински. В то же время, ни одно из соединений (кроме продукта **4д**) не показало положительных значений по критерию сходства с лекарством (drug-likeness). Все соединения **4а–д** показывают умеренно высокое значение (~0.3) показателя фармакологического потенциала соединения (drug score). Для всех соединений расчеты показывают возможные токсикологические риски для репродуктивной системы. Расчет с использованием Molinspiration Property Calculation Service указывает на наиболее вероятную активность соединений **4а–д** в качестве ингибиторов киназ (индексы Molinspiration bioactivity score в диапазоне от –0.42 до –0.26).

Расчет вероятной антибактериальной активности с помощью сервиса AntiBac-Pred указывает на вероятную резистентность бактерий *Staphylococcus simulans* [показатель confidence (C) составляет 0.28–0.42, рассчитывается как превышение вероятности активности над вероятностью неактивности, $P_A > P_I$] и *Mycobacterium ulcerans* ($C = 0.18–0.36$). Вероятна антибактериальная активность в отношении *Staphylococcus lugdunensis* ($C = 0.24–0.33$) и *Staphylococcus sciuri* ($C = 0.29–0.32$, для соединений **4а–в**).

По данным расчетов с использованием сервисов SwissADME, для всех соединений прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция и отсутствие проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также ингибирование ряда белков семейства цитохромов P450 (CYP,

Cytochrome P450) (табл. 6). По данным расчетов с использованием SwissTargetPrediction, наиболее вероятными мишенями для всех соединений (кроме соединения **4г**, для которого не обнаружено подходящих мишеней) является широкий круг ферментов и семейство A сопряженных с G-белком рецепторов. Индекс биодоступности составляет 0.55 для всех соединений, что указывает на соответствие критериям Липински [48].

Таким образом, установлено, что тозилирование индазолов, полученных из β-циклокетолов и гидразина, протекает региоспецифично по атому азота N¹. Проведено теоретическое исследование реакционной способности исходных индазолов и термодинамической стабильности продуктов тозилирования, которое также подтверждает предпочтительность N¹-тозилирования и указывает на определяющее значение кинетических факторов. Анализ данных прогнозирования биологической активности показал, что синтезированные N-тозиллиндозолы соответствуют критериям биодоступности и представляют интерес как перспективные кандидаты для дальнейшего биоскрининга *in vitro* и *in vivo*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C регистрировали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц на ядрах ¹H и 75 МГц на ядрах ¹³C) в растворе CDCl₃ или DMSO-*d*₆, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре

Varian 3600 FT-IR Excalibur Series в таблетках KBr. Элементный анализ на содержание С, Н, N проводили на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

1-(4-Арил-6-гидрокси-3,6-диметил-1-тозил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил)этаноны (4а–д). Смесь соответствующего тетрагидроиндазола **3а–д** (50 ммоль), 9.53 г (50 ммоль) *n*-толуолсульфохлаорида и 10 мл триэтиламина кипятили в 300 мл безводного ацетона в течение 6–8 ч (контроль конверсии по ТСХ). Смесь охлаждали, и к остывшему раствору приливали 300 мл холодной дистиллированной воды. Образовавшуюся суспензию выдерживали 24 ч, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из EtOH. Соединения **4а–д** были получены в виде белых мелкокристаллических порошков.

1-[6-Гидрокси-3,6-диметил-1-тозил-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]этанон (4а). Выход 65%, т. пл. 178°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: основной стереоизомер, 1.39 с (3H, CH_3), 1.50 с (3H, CH_3), 1.68 с (3H, CH_3), 2.41 с (3H, CH_3), 2.91–3.05 м (2H, H^7 , H^5 наложение сигналов), 3.29 д (1H, H^7 , $^2J = 17.9$ Гц), 3.70 уш. с (1H, OH), 4.02 д (1H, H^4 , $^3J = 10.6$ Гц), 7.07 д (2H, H Ph, $^3J = 7.7$ Гц), 7.28–7.33 м (5H, H Ar), 7.86 д (2H, H^2 , H^6 , Ts, $^3J = 8.1$ Гц); минорный стереоизомер, 1.32 с (3H, CH_3), 1.66 с (3H, CH_3), 2.71 д (1H, H^7 , $^2J = 16.7$ Гц), 3.55 уш. с (1H, OH), 4.09 д (1H, H^4 , $^3J = 11.5$ Гц), 7.80 д (2H, H^2 , H^6 , Ts, $^3J = 8.3$ Гц). Соотношение основного и минорного стереоизомеров составляет ~3:1. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: основной стереоизомер, 13.3, 21.6, 28.3, 34.7, 37.4, 41.7, 62.7, 71.2, 119.4, 127.5, 128.0, 129.1, 129.9, 135.0, 140.1, 140.8, 145.2, 152.4, 162.2, 216.3; Минорный стереоизомер, 11.9, 28.2, 37.0, 41.6, 63.1, 71.3, 118.9, 127.4, 129.8, 139.7, 140.9, 145.6, 152.6, 162.1, 216.2. Найдено, %: С 65.70; Н 6.06; N 6.37. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M 438.16). Вычислено, %: С 65.73; Н 5.98; N 6.39.

1-[6-Гидрокси-3,6-диметил-4-(4-метилфенил)-1-тозил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]этанон (4б). Выход 62%, т. пл. 173°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.28 с (3H, CH_3), 1.34 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3), 2.22 с (3H, CH_3), 2.37

с (3H, CH_3), 2.81 д (1H, H^5 , $^3J = 10.7$ Гц), 3.15 уш. с (2H, H^7), 4.17 д (1H, H^4 , $^3J = 10.7$ Гц), 4.94 уш. с (1H, OH), 6.99 д (2H, H, Ar, $^3J = 7.5$ Гц), 7.05 д (2H, H, Ar, $^3J = 7.5$ Гц), 7.42 д (2H, H^3 , H^5 , Ts, $^3J = 7.8$ Гц), 7.79 д (2H, H^2 , H^6 -Ts, $^3J = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 12.9, 20.6, 21.1, 28.0, 30.7, 38.7, 38.9, 65.0, 69.4, 120.7, 127.3, 128.4, 129.2, 130.2, 134.6, 136.0, 137.9, 141.7, 145.4, 152.3, 210.1. Найдено, %: С 66.34; Н 6.36; N 6.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M 452.57). Вычислено, %: С 66.35; Н 6.24; N 6.19.

1-[6-Гидрокси-3,6-диметил-4-(4-метоксифенил)-1-тозил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]этанон (4в). Выход 59%, т. пл. 184°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: основной стереоизомер, 1.37 с (3H, CH_3), 1.52 с (3H, CH_3), 1.71 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 2.89–3.02 м (2H, H^7 , H^5 , наложение сигналов), 3.26 д (1H, H^7 , $^2J = 18.1$ Гц), 3.69 уш. с (1H, OH), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.98 д (1H, H^4 , $^3J = 10.7$ Гц), 6.82 д (2H, H^3 , H^5 , 4- MeOC_6H_4 , $^3J = 8.3$ Гц), 6.99 д (2H, H^2 , H^6 , 4- MeOC_6H_4 , $^3J = 8.3$ Гц), 7.31 д (2H, H^3 , H^5 , Ts, $^3J = 8.0$ Гц), 7.85 д (2H, H^3 , H^5 , Ts, $^3J = 8.0$ Гц); минорный стереоизомер, 1.31 с (3H, CH_3), 1.69 с (3H, CH_3), 1.86 с (3H, CH_3), 2.68 д (1H, H^7 , $^2J = 16.2$ Гц), 3.54 уш. с (1H, OH), 4.04 д (1H, H^4 , $^3J = 11.1$ Гц), 7.79 д (2H, H^2 , H^6 , Ts, $^3J = 8.7$ Гц). Соотношение основного и минорного стереоизомеров составляет ~4:1. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: основной стереоизомер, 13.4, 21.6, 28.3, 34.7, 37.4, 40.9, 55.1, 62.7, 71.2, 114.4, 119.7, 127.5, 129.9, 131.9, 135.0, 140.6, 145.2, 152.5, 158.8, 162.2, 216.5; минорный стереоизомер, 11.8, 21.6, 28.4, 37.0, 40.7, 63.2, 71.2, 114.3, 119.1, 127.6, 129.0, 129.8, 132.6, 139.7, 142.3, 152.0, 158.6, 162.3, 216.4. Найдено, %: С 64.04; Н 6.06; N 6.00. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (M 468.57). Вычислено, %: С 64.08; Н 6.02; N 5.98.

1-[6-Гидрокси-3,6-диметил-1-тозил-4-(2-фурил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]этанон (4г). Выход 57%, т. пл. 136°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.39 с (3H, CH_3), 1.66 с (3H, CH_3), 1.86 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 2.97 д (1H, H^7 , $^2J = 17.9$ Гц), 3.16–3.28 м (2H, H^7 , H^5 , наложение сигналов), 3.64 уш. с (1H, OH), 4.20 д (1H, H^4 , $^3J = 10.7$ Гц), 6.15–6.16 м (1H, H^3 , фурил), 6.31–6.32 м (1H, H^4 , фурил), 7.31 д (2H, H^3 , H^5 , Ts, $^3J = 7.9$ Гц), 7.36–7.37 м (1H, H^5 , фурил), 7.85 д (2H, H^2 , H^6 , Ts, $^3J = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.3, 21.6, 28.3, 33.7, 34.9, 37.3, 58.9, 71.0,

108.3, 110.5, 117.3, 127.6, 129.9, 135.0, 140.6, 142.3, 145.2, 152.0, 162.3, 215.9. Найдено, %: С 61.60; Н 5.76; N 6.52. $C_{22}H_{24}N_2O_5S$ (M 428.50). Вычислено, %: С 61.67; Н 5.65; N 6.54.

1-[6-Гидрокси-3,6-диметил-1-тозил-4-(4-хлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазол-5-ил]этанон (4д). Выход 65%, т. пл. 181°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: основной стереоизомер, 1.27 с (3H, CH_3), 1.36 с (3H, CH_3), 2.04 с (3H, CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 2.82 д (1H, H^5 , $^3J = 11.2$ Гц), 3.14 уш. с (2H, H^7), 4.24 д (1H, H^4 , $^3J = 11.2$ Гц), 5.00 уш. с (1H, OH), 7.16 д (2H, H, Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 7.32 д (2H, H, Ar, $^3J = 8.3$ Гц), 7.43 д (2H, H^3 , H^5 , Ts, $^3J = 8.3$ Гц), 7.78 д (2H, H^2 , H^6 , Ts, $^3J = 8.3$ Гц); минорный стереоизомер, 1.18 с (3H, CH_3), 1.82 с (3H, CH_3), 2.00 с (3H, CH_3), 2.61 д (1H, H^7 , $^2J = 16.6$ Гц), 2.77 уш. с (2H, H^7), 4.28 д (1H, H^4 , $^3J = 11.0$ Гц), 4.85 уш. с (1H, OH), 7.76 д (2H, H^2 , H^6 , Ts, $^3J = 8.3$ Гц). Соотношение основного и минорного стереоизомеров составляет ~3:1. Найдено, %: С 60.88; Н 5.45; N 6.00. $C_{24}H_{25}ClN_2O_4S$ (M 472.98). Вычислено, %: С 60.94; Н 5.33; N 5.92.

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальные данные для соединения **4a** получены при 296(2) К на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker APEX-II CCD (MoK_{α} , графитовый монохроматор, CCD-детектор, ω -сканирование, $2\theta = 49.42^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXL-2014 [49] с использованием интегрированной системы WINGX [50]. Начальные положения атомов водорода найдены из разностного синтеза электронной плотности, рассчитаны геометрически и уточнены по модели *наездника* с $U_{изо} = nU_{эkv}$ несущего атома ($n=1.5$ для метильных групп, $n=1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена полнома-тричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Молекулярная графика выполнена с помощью программ Platon [51] и Ortep-3 [52]. Координаты атомов и другие параметры структуры **4a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1874578).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0010, В.В. Доценко).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кривенько А.П., Сорокин В.В. Замещенные циклогексанолонны. Саратов: Саратовск. унив., 1999. С. 20.
2. Исмиев А.И., Маггеррамов А.М., Сукач В.А., Вовк М.В. // Ж. орг. фарм. хим. 2016. Т. 14. № 4 (56). С. 16.
3. Озолс А.И., Пелчер Ю.Э., Калме З.А., Попелис Ю.Ю., Туровскис И.В., Дубурс Г.Я. // ХГС. 1996. Т. 32. № 1. С. 59; Ozols A.I., Pelcher Yu.É., Kalme Z.A., Popelis Yu. Yu., Turovskis I.V., Duburs G.Ya. // Chem. Heterocycl. Compd. 1996. Vol. 32. N 1. P. 52. doi 10.1007/BF01169354.
4. Дяченко В.Д., Сукач С.М., Дяченко А.Д. // Химия гетероцикл. соед. 2015. Т. 51. № 1. С. 51; Dyachenko V.D., Sukach S.M., Dyachenko A.D. // Chem. Heterocycl. Compds. 2015. Vol. 51. N 1. P. 51. doi 10.1007/s10593-015-1658-9
5. Дяченко В.Д., Карнов Е.Н. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1806; Dyachenko V.D., Karnov E.N. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1787. doi 10.1134/S1070428014120136
6. Сукач С.М., Дяченко В.Д. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. № 7. С. 1037; Sukach S.M., Dyachenko V.D. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 7. P. 1020. doi 10.1134/S1070428015070210
7. Дяченко В.Д., Сукач С.М. // ХГС. 2010. Т. 46. № 12. С. 1795; Dyachenko V.D., Sukach S.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2010. Vol. 46. N 12. P. 1467. doi 10.1007/s10593-011-0693-4
8. Гейн В.Л., Носова Н.В., Потемкин К.Д., Алиев З.Г., Кривенько А.П. // ЖОрХ. 2005. Т. 41. № 7. С. 1039; Gein V.L., Nosova N.V., Potemkin K.D., Aliev Z.G., Kriven'ko A.P. // Russ. J. Org. Chem. 2005. Vol. 41. N 7. P. 1016. doi 10.1007/s11178-005-0287-7
9. Сорокин В.В., Григорьев А.В., Рамазанов А.К., Кривенько А.П. // ХГС. 1999. Т. 35. № 6. С. 757; Sorokin V.V., Grigoryev A.V., Ramazanov A.K., Krivenko, A.P. // Chem. Heterocycl. Compds. 1999. Vol. 35. N 6. P. 671. doi 10.1007/BF02251624
10. Смирнова Н.О., Плотников О.П., Виноградова Н.А., Сорокин В.В., Кривенько А.П. // Хим.-фарм. ж. 1995. Т. 29. № 1. С. 44; Smirnova N.O., Plotnikov O.P., Vinogradova N.A., Sorokin V.V., Kriven'ko A.P. // Pharm. Chem. J. 1995. Vol. 29. N 1. P. 49. doi 10.1007/BF02219464
11. Hote B.S., Lokhande P.D. // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. N 10. P. 1492. doi 10.1080/00397911.2013.862724

12. Гейн В.Л., Гейн Н.В., Потемкин К.Д., Кривенько А.П. // ЖОХ. 2004. Т. 74. № 10. С. 1687; Gein V.L., Gein N.V., Potemkin K.D., Kriven'ko A.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. N 10. P. 1564. doi 10.1007/s11176-005-0056-x
13. Поплевина Н.В., Кузнецова А.А., Кривенько А.П. // ХГС. 2010. Т. 46. № 9. С. 1420; Poplevina N.V., Kuznetsova A.A., Krivenko A.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2010. Vol. 46. N 9. P. 1148. doi 10.1007/s10593-010-0644-5
14. Дяченко В.Д., Сукач С.М. // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 2. С. 310; Dyachenko V.D., Sukach S.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 2. P. 305. doi 10.1134/S1070363212020211
15. Семенова А.М., Оганесян Р.В., Доценко В.В., Чигорина Е.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 1. С. 25; Semenova A.M., Oganesyanyan R.V., Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Ntreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 1. P. 19. doi 10.1134/S1070363219010043
16. Etman H.A., Sadek M.G., Khalil A.G.M. // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2015. Vol. 6. N 2. P. 247.
17. Rabe P., Elze F. // Lieb. Ann. 1902. Bd. 323. S. 83. doi 10.1002/jlac.19023230104
18. Rabe P., Elze F. // Lieb. Ann. 1904. Bd. 332. S. 1. doi 10.1002/jlac.19043320102
19. Finar I.L. // J. Chem. Soc. 1961. N 2. P. 674. doi 10.1039/JR9610000674
20. Гейн В.Л., Зорина А.А., Носова И.В., Воронина Э.В., Вахрин М.И., Кривенько А.И. // Хим.-фарм. ж. 2007. Т. 41. № 6. С. 31. doi 10.30906/0023-1134-2007-41-6-31-34; Gein V.L., Zorina A.A., Nosova I.V., Voronina E.V., Vakhryn M.I., Kriven'ko A.I. // Pharm. Chem. J. 2007. Vol. 41. N 6. P. 319. doi 10.1007/s11094-007-0072-8
21. Гейн В.Л., Янкин А.Н., Носова Н.В., Левандовская Е.Б., Новикова В.В., Рудакова И.П. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 6. С. 954; Gein V.L., Yankin A.N., Nosova N.V., Levandovskaya E.B., Novikova V.V., Rudakova I.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 6. P. 1169. doi 10.1134/S1070363219060112
22. Гейн В.Л., Носова Н.В., Ваганов А.В., Дозморова Н.В., Янкин А.Н. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 7. С. 987; Gein V.L., Nosova N.V., Vaganov A.V., Dozmorova N.V., Yankin A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 7. P. 1353. doi 10.1134/S1070363219070016
23. Denya I., Malan S.F., Joubert J. // Exp. Opin. Therap. Pat. 2018. Vol. 28. N 6. P. 441. doi 10.1080/13543776.2018.1472240
24. Cerecetto H., Gerpe A., González M., Aran V.J., de Oscariz C.O. // Mini Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5. N. 10. P. 869. doi 10.2174/138955705774329564
25. Sankařová N., Hlaváč J., Krchňák V. // Org. Prep. Proced. Int. 2010. Vol. 42. N. 5. P. 433. doi 10.1080/00304948.2010.513898
26. Schmidt A., Beutler A., Snovydyovych B. // Eur. J. Org. Chem. 2008. Vol. 2008. N. 24. P. 4073. doi 10.1002/ejoc.200800227
27. Ismiyev A.I., Maharramov A.M., Aliyeva R.A., Askerov R.K., Mahmudov K.T., Kopylovich M.N., Naili H., Pombeiro A.J.L. // J. Mol. Struct. 2013. Vol. 1032. P. 83. doi 10.1016/j.molstruc.2012.08.006
28. Магеррамов А.М., Исмиев А.И., Кадырова Н.А., Гаджиева К.Э., Аскеров Р.К., Потехин К.А. // ЖСХ. 2013. Т. 54. № 6. С. 1107; Magerramov A.M., Ismiyev A.I., Kadyrova N.A., Gadzhieva K.E., Askerov R.K., Potekhin K.A. // J. Struct. Chem. 2013. Vol. 54. N. 6. P. 1137. doi 10.1134/S002247661306019X
29. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
30. Магеррамов А.М., Исмиев А.И., Аллаhverдиев М.А., Малеев А.В., Потехин К.А. // ЖСХ. 2016. Т. 57. № 4. С. 802; Maharramov A.M., Ismiyev A.I., Allahverdiyev M.A., Maleev A.V., Potekhin K.A. // J. Struct. Chem. 2016. Vol. 57. N. 4. P. 764. doi 10.1134/S002247661604020X
31. Maharramov A.M., Ismiyev A.I., Rashidov B.A., Aliyev I.V. // Acta Crystallogr. (E). 2011. Vol. 67. N 5. P. o1127. doi 10.1107/S1600536811013195
32. Maharramov A.M., Ismiyev A.I., Rashidov B.A., Askerov R.K., Khrustalev V.N. // Acta Crystallogr. (E). 2010. Vol. 66. N 7. P. o1848. doi 10.1107/S1600536810024281
33. Hema R., Parthasarathi V., Ravikumar K., Sridhar B., Pandiarajan K. // Acta Crystallogr. (E). 2006. Vol. 62. P. o656. doi 10.1107/S1600536806001486
34. Maharramov A.M., Ismiyev A.I., Rashidov B.A. // Acta Cryst. (E). 2011. Vol. 67. P. o480. doi 10.1107/S160053681100242X
35. Burgi H.B., Dunitz J.D. Structure correlation. Weinheim: VCH, 1994. Vol. 2. P. 741. doi 10.1002/9783527616091
36. Bernstein J., Davis R.E., Shimoni L., Chang N.L. // Angew. Chem. Int. Ed. 1995. Vol. 34. N 15. P. 1555. doi 10.1002/anie.199515551
37. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
38. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev (B). 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
39. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
40. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.

41. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
42. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Nucl. Acids Res.* 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
43. Molinspiration Property Calculation Service. Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002. www.molinspiration.com
44. Way2Drug, AntiBac-Pred. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://way2drug.com/antibac/>
45. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
46. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
47. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
48. Martin Y.C. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. N 9. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
49. Sheldrick, G.M. // *Acta. Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
50. Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* 1999. Vol. 32. N 4. P. 837. doi 10.1107/S0021889899006020.
51. Spek A.L. // *J. Appl. Cryst.* 2003. Vol. 36. Pt 1. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112.
52. Farrugia L.J. // *J. Appl. Cryst.* 1997. Vol. 30. N 5. P. 565. doi 10.1107/S0021889897003117

Regiospecific *N*-Tosylation of 5-Acetyl-4-aryl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydroindazoles

A. I. Ismiev^a, V. V. Dotsenko^{b,c,*}, A. V. Bepalov^b, E. E. Netreba^d, and A. M. Maharramov^a

^a Baku State University, Baku, AZ 1148 Azerbaijan

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^d Taurida Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, 295007 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received July 25, 2019; revised July 25, 2019; accepted August 6, 2019

The regiospecific character of tosylation of 5-acetyl-4-aryl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydroindazoles was revealed. The reaction of 5-acetyl-4-aryl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydroindazoles with tosyl chloride in a boiling acetone in the presence of triethylamine occurs exclusively at the N¹ position and leads to the formation of 5-acetyl-4-aryl-6-hydroxy-3,6-dimethyl-1-tosyl-4,5,6,7-tetrahydroindazoles. The experimental results were confirmed by quantum chemical calculations. Screening of biological activity *in silico* was performed.

Keywords: β -cycloketols, indazoles, regiospecific tosylation, quantum-chemical calculations