

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

## ПРОИЗВОДНЫЕ 1-(2-ПИРИДИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛА

В реакциях окисления 1-(2-пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазола получен соответствующий 4,5-диоксииндазол и далее 1-(2-пиридил)-3-метил-4-карбокси-5-(2-метил-2-карбокситпропил)-пиразол, а в реакциях бромирования — ряд 5-бром- и 7-бромпроизводных. Из 4,5-диоксииндазола с гидразидами кислот получен ряд 4-оксо-5-ацилгидразонопроизводных, а также 1-(2-пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5-тозилгидразоно-4,5,6,7-тетрагидроиндазол, который при действии щелочи дает 4-оксо-5-диазопроизводное.

Производные индазола и других пиразолсодержащих конденсированных систем привлекают внимание своей биологической активностью и перспективами дальнейших превращений [1—7]. Поэтому нами в продолжение работ [8—14] получен ряд производных 1-(2-пиридил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола.

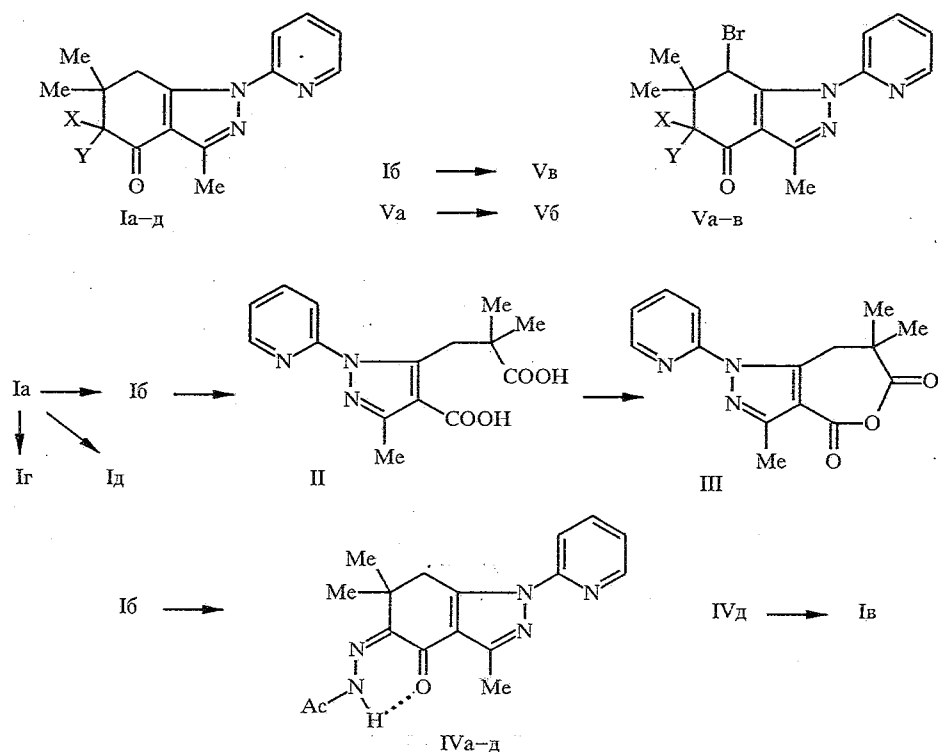
Окисление 1-(2-пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (Ia) селенистой кислотой по методу, использованному в [9], приводит к  $\alpha$ -дикетону Ib. В ИК спектре 4,5-диоксопроизводного Ib обнаруживаются интенсивные полосы поглощения карбонильных групп при 1725 и 1676  $\text{см}^{-1}$ , а в спектре ПМР сигнал протонов C(7)-метиленовой группы — при 3,73 м. д. Окисление дикетона Ib перекисью водорода в смеси муравьиной кислоты с уксусным ангидридом по [9, 15] дает дикарбоновую кислоту II. Кипячение кислоты II с уксусным ангидридом приводит к образованию ангидрида — оксепинопиразола III, строение которого подтверждается в частности наличием в его ИК спектре характеристичных полос поглощения ангидридов при 1777 и 1730  $\text{см}^{-1}$ , а также соответствующие по числу и характеру сигналы протонов в спектре ПМР.

В реакциях 4,5-диоксопроизводного Ib с гидрамидами никотиновой, изоникотиновой, салициловой и 3-бромбензойной кислот получены соответствующие 4-оксо-5-ацилгидразоноиндазолы IVa—г, в спектрах ПМР которых присутствуют низкопольные сигналы NH протонов, вовлеченных в N-хелатный цикл ( $\delta_{\text{NH}}$  14,33...14,61 м. д.).

Получен также тозилгидразон IVд, который при действии на него щелочи превращается в 4-оксо-5-диазопроизводное Iv.

Бромирование индазола Ia N-бромсукцинимидом (NBS) приводит к 7-бромпроизводному Va и при избытке бромирующего агента, а бромирование Ia бромид-пербромидом пиридиния (БПП) в зависимости от молярных соотношений реагентов — к 4-оксо-5-бром- (Iг) и 4-оксо-5,5-дибромпроизводным (Id) соответственно, что согласуется с закономерностями бромирования 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, отмеченными в [9, 11]. 5,7-Дибромпроизводное Vб получено действием БПП на 7-броминдазол Va. 4,5-Диоксо-7-броминдазол Vв получен из 4,5-диоксииндазола Ib действием как N-бромсукцинимидом, так и бромид-пербромидом пиридиния, что в ряду 6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов наблюдается впервые.

В результате введения объемного заместителя — брома — в положение 5 или 7 C(6)-метильные группы становятся магнитно-неэквивалентными и наблюдаются в спектре ПМР в отличие от 5,7-незамещенных 6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, а также их 5-оксо- (Iб), 5-диазо- (Iг) и 5-гидразонопроизводных (IV) в виде двух сигналов. Сигнал оставшегося C(7)-протона в соединениях Va—в претерпевает значительное слабopольное смещение до 6,36 м. д. (Va), 6,53 (Vб) и 6,58 м. д. (Vв).



I, Va X=Y=H; Ib XY=O, в XY=N<sup>+</sup>=N<sup>-</sup>, г X=H, Y=Br, д X=Y=Br; V6 X=H, Y=Br, в XY=O; IVa Ac=никотинил, б Ac=изоникотинил, в Ac=салицилил, г Ac=3-бромбензоил, д Ac=тозил

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord 75-IR для суспензий веществ в нуйоле (1800...1500 см<sup>-1</sup>) и гексахлорбутадиене (3600...2000 см<sup>-1</sup>) без указания частот валентных колебаний C—H в области 3050...2800 см<sup>-1</sup>. Спектры ПМР сняты в CDCl<sub>3</sub> и ДМСО-D<sub>6</sub> на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа соединений на С, Н, N, S и Br соответствуют вычисленным.

**1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4,5-диоксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Iб, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>).** Смесь 1,02 г (4 ммоль) индазола Ia, полученного по [14] и 0,52 г (4 ммоль) селенистой кислоты в 6 мл ледяной уксусной кислоты оставляют при 20 °С на 48 ч, нагревают 1 ч на кипящей водяной бане и 1 ч кипятят. После охлаждения отфильтровывают селен, добавляют 2 мл воды и нейтрализуют концентрированным водным раствором гидроксида аммония. Выпавший осадок кристаллизуют из уксусной кислоты. Получают 1,00 г (92%) Iб, T<sub>пл</sub> 162...164 °С. ИК спектр: 1725, 1670, 1620, 1596, 1580, 1540 см<sup>-1</sup>. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,56 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,73 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,02...8,44 м. д. (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

**1-(2-Пиридил)-3-метил-4-карбоксо-5-(2-метил-2-карбоксипропил)пиразол (II, C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>).** К раствору 1,62 г (6 ммоль) Iб в растворе 5,5 мл 90% муравьиной кислоты и 7,0 мл уксусного ангидрида при охлаждении осторожно добавляют по каплям 1,6 мл 30% раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Смесь нагревают 1,5 ч на кипящей водяной бане, горячую смесь фильтруют, фильтрат разбавляют 50 мл воды. Выпадает в осадок 1,40 г (77%) II, T<sub>пл</sub> 234...236 °С (из 50% уксусной кислоты). ИК спектр: 1690, 1680, 1630, 1590, 1580, 1550, 3200...2500 см<sup>-1</sup>. Спектр ПМР (ДМСО-D<sub>6</sub>): 0,90 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,47 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,96 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,43...8,30 (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 12,23 м. д. (2H, 2COOH).

**4,4,8-Триметил-6-(2-пиридил)-1,3-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-6H-оксепино[3,4-с]-пиразол (III, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).** Кипятят 4 ч 1,52 г (5 ммоль) кислоты II в 30 мл уксусного ангидрида. Отгоняют на роторном испарителе уксусный ангидрид, остаток растворяют в минимальном коли-

честве бензола и к раствору добавляют гексан. Получают 0,85 г (60%) III,  $T_{пл}$  93...95 °С. ИК спектр: 1777, 1730, 1600, 1580, 1555  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,44 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,56 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,64 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,27...8,47 м. д. (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5-ацилгидразоно-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы (IVa, IVб, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>; IVв, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>; IVг, C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>). Кипятят 0,52 г (2 ммоль) Ib и эквивалентное количество соответствующего гидразида 2 ч в 10 мл этанола. В случаях IVa и IVб после охлаждения реакционные смеси разбавляют 20 мл воды и получают соединения IVa—г.

IVa. Выход 65%,  $T_{пл}$  166...167 °С (из этанола). ИК спектр: 1700, 1693, 1640, 1590, 1543, 1510, 3220, 3060  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,36 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,56 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,61 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,25...9,14 (8H, м, 2C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 14,47 м. д. (1H, NH).

IVб. Выход 63%,  $T_{пл}$  164...165 °С (из этанола). ИК спектр: 1700, 1690, 1635, 1595, 1580, 1545, 1505, 3202...3160  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,42 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,62 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,57 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,27...8,78 (8H, м, 2C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 14,50 м. д. (1H, NH).

IVв. Выход 56%,  $T_{пл}$  222...223 °С (из ДМФА). ИК спектр: 1655, 1633, 1615, 1595, 1580, 1545, 1515, 1510, 3450, 3150, 3080  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,47 (6H, с, CH<sub>3</sub>), 2,61 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,61 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6,91...8,44 (8H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 12,05 м. д. (1H, OH), 14,61 (1H, NH).

IVг. Выход 69%,  $T_{пл}$  187...189 °С (из ДМФА). ИК спектр: 1687, 1633, 1580, 1565, 1540, 3165, 3100, 3080  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,44 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,61 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,56 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,27...8,44 (8H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 14,33 м. д. (1H, NH).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5-тозилгидразоно-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (IVд, C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S). Кипятят 1,35 г (5 ммоль) дикетона Ib и 0,93 г (5 ммоль) тозилгидразида 2 ч в 20 мл метанола. После охлаждения получают 1,65 г (75%) IVд.  $T_{пл}$  желтоватых кристаллов 160 °С (разл.) (из смеси этанол—ДМФА, 1 : 1). ИК спектр: 1633, 1595, 1580, 1550, 3120, 3070  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,22 (6H, м, 2CH<sub>3</sub>), 2,42 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2,56 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,46 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,28...8,44 (8H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 12,71 м. д. (1H, NH).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5-диазо-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Iв, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O). Суспендируют 0,87 г (2 ммоль) тозилгидразона IVд в 30 мл водного раствора щелочи, содержащего 0,40 г (10 ммоль) NaOH, смесь нагревают при перемешивании 1 ч на водяной бане, добавляют 12 мл этанола. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси бензола с гексаном (1 : 1). Получают 0,50 г (90%) ярко-желтых кристаллов Iв,  $T_{пл}$  157...158 °С (разл.). ИК спектр: 1620, 1595, 1580, 1543, 1520, 3090, 3070, 2090  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,37 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 2,60 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,46 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 7,22...8,40 м. д. (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5-бром-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Iг, C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O). Кипятят 0,40 г (1,5 ммоль) индазола Ia, 0,50 г (1,5 ммоль) бромид-пербромид пиридиния (БПП) и 0,1 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 мин в 5 мл уксусной кислоты. Смесь разбавляют 50 мл воды. Затвердевшее при растирании смолообразное вещество кристаллизуют из этанола. Получают 0,48 г (96%) Iг,  $T_{пл}$  132...133 °С. ИК спектр: 1680, 1650, 1595, 1580, 1550, 1515, 3080  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,20 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,40 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2,58 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,42 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 4,11 (1H, с, CH), 7,22...8,53 м. д. (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5,5-дибром-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Id, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O). Кипятят 0,40 г (1,5 ммоль) индазола Ia, 1,00 г (3 ммоль) БПП и 0,1 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 мин в 5 мл уксусной кислоты, реакционную смесь охлаждают и разбавляют 50 мл воды. Бесцветное твердое вещество кристаллизуют из 80% этанола. Выход 0,59 г (95%),  $T_{пл}$  150...152 °С. ИК спектр: 1688, 1632, 1610, 1595, 1580, 1555  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,22 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,62 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2,56 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,53 (1H, CH), 3,58 (1H, CH), 7,22...8,40 м. д. (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-7-бром-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Va, C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>3</sub>O). Кипятят 1,28 г (5 ммоль) индазола Ia и 0,89 г (5 ммоль) NBS 3 ч в 25 мл сухого CCl<sub>4</sub>, от горячей смеси отфильтровывают сукцинимид, отгоняют две трети объема CCl<sub>4</sub> и к остатку добавляют 15 мл гексана. Получают 1,30 г (78%) Va,  $T_{пл}$  146...148 °С. ИК спектр: 1680, 1650, 1637, 1600, 1588, 1556  $см^{-1}$ . Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 1,27 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1,38 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2,53 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2,24 (1H, д. д, C(5)—Ha, J = 16,8, 1,3 Гц), 2,91 (1H, д. д, C(5)—Hb, J = 16,8, 0,9 Гц), 6,36 (1H, д. д, C(7)—H, J = 1,3, 0,9 Гц), 7,22...8,49 м. д. (4H, м, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

Соединение Va получено также при молярном соотношении Ia и NBS 1 : 2.

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-5,7-дибром-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Vб, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O). Кипятят 0,50 г (1,5 ммоль) индазола Va и 0,50 г (1,5 ммоль) БПП 10 мин в 5 мл уксусной кислоты, охлаждают и разбавляют 50 мл воды. Выпавший в осадок Vб кристаллизуют из этанола. Получают 0,55 г (88%) бесцветных кристаллов,  $T_{пл}$  180...182 °С. ИК спектр: 1695, 1648,

1610, 1590, 1582, 1560  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,24 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 1,62 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2,56 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 5,17 (1H, с,  $\text{C}(5)\text{—H}$ ), 6,53 (1H, с,  $\text{C}(7)\text{—H}$ ), 7,31...8,44 м. д. (4H, м,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ).

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4,5-диоксо-7-бром-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (Vb,  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ). Кипятят 0,26 г (1 ммоль) diketона Ib, 0,33 г (1 ммоль) БПП и 0,1 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 ч в 10 мл уксусной кислоты, охлаждают, разбавляют 80 мл воды, осадок перекристаллизовывают из 90% этанола. Получают 0,25 г (72%) Vb,  $T_{\text{пл}}$  178...180 °С. ИК спектр: 1740, 1693, 1685, 1650, 1622, 1598, 1585, 1555, 1525  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,47 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 1,64 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2,58 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 6,58 (1H, с,  $\text{C}(7)\text{—H}$ ), 7,28...8,49 (4H, м,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ).

Соединение Vb получено также с 65% выходом из Ib и NBS кипячением 3 ч в  $\text{CCl}_4$ , отделением сукцинимида и отгонкой  $\text{CCl}_4$ .

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barbet O., Minjat M., Petavy A.-F., Paris J. // Eur. J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 21. — P. 359.
2. Fujimura Y., Shiraki Y., Nowata Y., Matsunaga I. // Yakugaku Zasshi. — 1986. — Vol. 106. — P. 1002.
3. Kawabuko H., Sone T., Wakigawa K., Narita T. // Yakugaku Zasshi. — 1987. — Vol. 107. — P. 28.
4. Sequeria S., Seshadri S. // Indian J. Chem. — 1987. — Vol. 26 B. — P. 436.
5. Ta-Shue Chou, Rnei-Chih Chang. // J. Org. Chem. — 1993. — Vol. 58. — P. 493.
6. Wrzeczono U., Linkowska E., Majewska K., Gzella A., Stochla K. // Pharmazie. — 1993. — Vol. 48. — P. 582.
7. Рубинов Д. Б., Михайловский А. Г., Лахвич Ф. А. // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1617.
8. Гудринице Э. Ю., Стракова И. А., Страков А. Я., Зицане Д. Р., Иевиньш А. Ф. // ДАН. — 1973. — Т. 210. — С. 1362.
9. Гудринице Э. Ю., Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Иевиньш А. Ф. // ДАН. — 1974. — Т. 216. — С. 1293.
10. Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1973. — № 6. — С. 737.
11. Страков А. Я., Стракова И. А., Зицане Д. Р., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1974. — № 1. — С. 68.
12. Стракова И. А., Страков А. Я., Япиня Л. Р., Зицане Д. Р., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1975. — № 1. — С. 100.
13. Зицане Д. Р., Страков А. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1976. — № 6. — С. 742.
14. Стракова И. А., Страков А. Я., Петрова М. В. // Latv. ķīm. žurn. — 1994. — N 6 (в печати).
15. Frank H., Turovski J. // Lieb. Ann. Chem. — Bd 724. — S. 94.