

А. К. Гаркушенко¹, О. П. Сорокина¹, Г. А. Крючкова¹, А. А. Змеев¹,
М. А. Макарова¹, М. А. Воронцова¹, Г. П. Сагитуллина^{1*}

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ 1*H*-ИНДАЗОЛОВ ДОСТРОЙКОЙ ПИРАЗОЛЬНОГО ЦИКЛА

Восстановительной внутримолекулярной гетероциклизацией *N*-нитрозометил-2,4-диароиланилинов и *N*-нитрозометил-2,4-диацетиланилина синтезированы замещённые 1*H*-индазолы. *N*-Нитрозоанилины получены нитрозированием *N*-метил-2,4-диароил- и 2,4-диацетиланилинов – продуктов рециклизации четвертичных солей 3,5-диароил- и 3,5-диацетилпиридиния.

Ключевые слова: 3-арил-5-ароил-1,6-диметил-1*H*-индазолы, 5-амино-1,3,6-триметил-1*H*-индазол, 2,6-диметил-3,5-бис(циклопропилкарбонил)-1,4-дигидропиридин, 2,6-диметил-3,5-бис(циклопропилкарбонил)пиридин, замещённые *орто*-ароил-*N*-метиланилины, замещённые *N*-метил-*N*-нитрозобензолы, синтез Ганча.

Индазолы (азаиндолы) – гетероциклические соединения, структурно близкие индолам, являются их (био)изостерами [1]. Но, в отличие от индолов, в природе производные индазола встречаются редко. Первые алкалоиды ряда индазола – нигеллицин (*nigellicine*), нигеллидин (*nigellidine*) и нигегланин (*nigeglanine*) – были выделены в последние три десятилетия из растений семейства *Ranunculaceae Nigella sativa* и *Nigella glandulifera* [2–6].

Интерес к химии индазолов обусловлен широким спектром их биологической активности. В частности, индазолы проявляют противоопухолевую, противогрибковую, противовоспалительную активность; обладают антисептическим и жаропонижающим действием; являются антагонистами дофаминовых рецепторов и регуляторами деятельности ЦНС [7–9].

Лекарственные препараты ряда индазола – бендазак, бензидамин, лонидамин, биндарит и гранисетрон – используются в качестве противоопухолевых, противовоспалительных, иммуносупрессивных и серотонинэргических средств [10–18]. В 2010 г. в фирме Pfizer успешно завершены клинические испытания нового противоракового препарата этого ряда Axitinib, установлена его эффективность в терапии карциномы клетки почечного эпителия [19].

Классические методы синтеза 1*H*-индазолов основаны главным образом на достройке пиразольного цикла внутримолекулярной гетероциклизацией *орто*-метил-*N*-нитрозо- и диазоароматических соединений, реакцией *орто*-галоген- и *орто*-гидроксиацилбензолов и замещённых эфиров 2-азидобензойной кислоты с гидразином [7, 20, 21]. Синтез индазолов аннелированием бензольного цикла к пиразольному ограничен реакцией циклоприсоединения 1-фенил-4(5)-винилпиразолов и 1-арил-3-фенил-1,6-дигидропирано[2,3-*c*]-пиразолов с различными диенофилами [22–24].

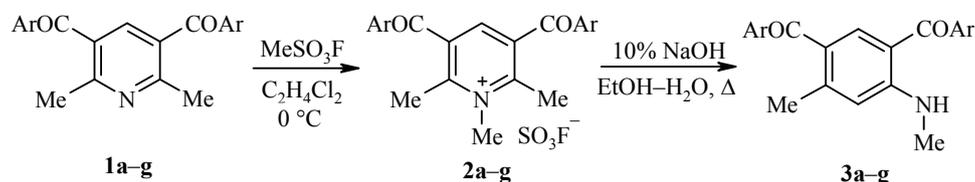
Доступными также являются полифторзамещённые индазолы, получаемые рециклизацией 5-тетрафторфенил-1,2,4-оксодиазолов под действием гидразина [25].

Известны и другие методы синтеза 1*H*-индазолов, синтетическое значение которых невелико [7, 20].

Методы синтеза 3-арилиндазолов представлены реакцией циклоприсоединения тозилгидразонов и 1,1-диалкилгидразонов к арину [26, 27], *N*-ацетил-4-стирилпиразолов – к *N*-метил- и *N*-фенилмалеинимиду [28], внутримолекулярной Pd-катализируемой реакцией аминирования гидразонов *орто*-бромбензофенонов [29], циклизацией гидразонов *орто*-гидроксибензофенонов [30, 31], реакцией нуклеофильного замещения водорода нитроаренов анионом гидразона *пара*-нитробензальдегида [32].

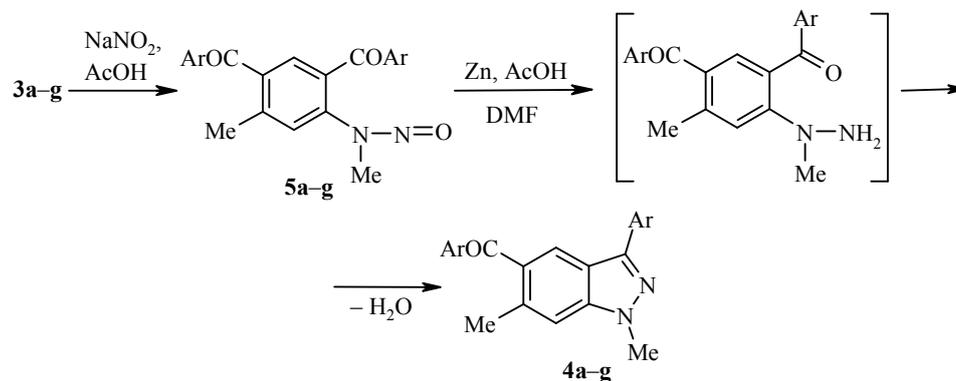
Целью настоящей работы является синтез ранее неизвестных 3-арил-5-ароил-1*H*-индазолов и 5-ацетил-3-метил-1*H*-индазола из 2,4-диароил-*N*-метиланилинов и 2,4-диацетил-*N*-метиланилина соответственно, получаемых рециклизацией четвертичных солей 3,5-диароилпиридиния и 3,5-диацетилпиридиния [33].

Алкилирование 3,5-диароилпиридиния **1a–g**, характеризующихся низкой основностью, проводили с использованием метилового эфира фторсульфоновой кислоты. Перегруппировка четвертичных солей пиридиния **2a–g** при нагревании с водно-спиртовым раствором гидроксида натрия приводит к 2,4-диароил-*N*-метиланилинам **3a–g**. Полная схема рециклизации четвертичных солей пиридиния **2** была приведена нами ранее [34].



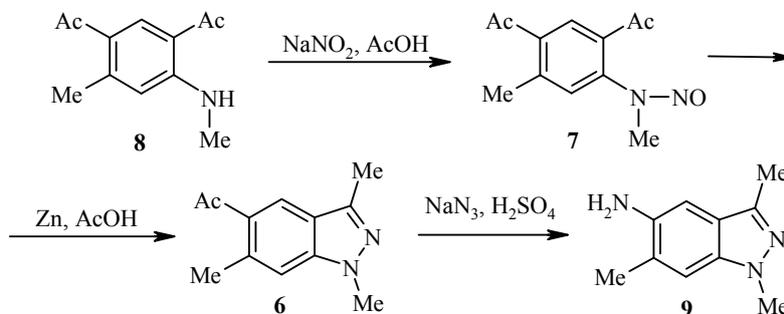
1–3 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-ClC₆H₄, **c** Ar = 1-нафтил, **d** Ar = 4-MeOC₆H₄,
e Ar = 3-MeOC₆H₄, **f** Ar = 4-BrC₆H₄, **g** Ar = 2-нафтил

Двухстадийная схема синтеза замещённых индазолов **4a–g** путём достройки пиразольного цикла состоит из стадии *N*-нитрозирования *N*-метиланилинов **3a–g** и стадии внутримолекулярной восстановительной гетероциклизации *N*-нитрозо-*N*-метиланилинов **5a–g**. Формирование пиразольного ядра индазолов **4a–g** происходит внутримолекулярной конденсацией метиларилгидразина, образующегося *in situ* при восстановлении *N*-нитрозогруппы, с ароильной группой. Все стадии синтеза индазолов осуществляются с препаративными выходами.



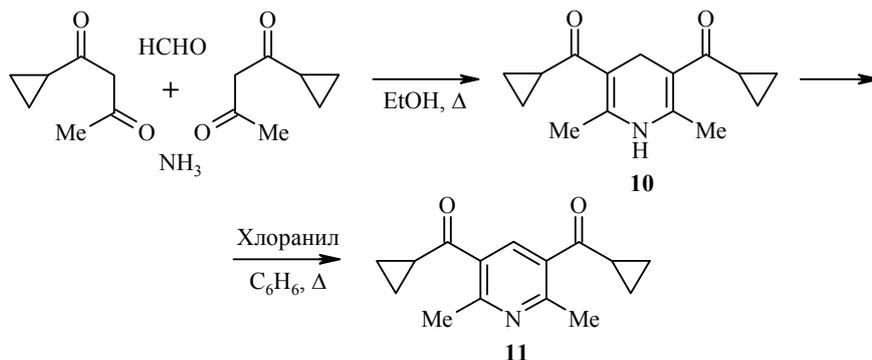
3–5 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-ClC₆H₄, **c** Ar = 1-нафтил, **d** Ar = 4-MeOC₆H₄,
e Ar = 3-MeOC₆H₄, **f** Ar = 4-BrC₆H₄, **g** Ar = 2-нафтил

По аналогичной схеме синтезирован 5-ацетилиндазол **6** из *N*-нитрозо-*N*-метиланилина **7**, исходным соединением для которого был 2,4-диацетил-*N*-метиланилин **8** – продукт перегруппировки 3,5-диацетилпиридиниевой соли [33]. Превращением ацетильной группы в положении 5 индазола **6** по реакции Шмидта был получен 5-амиоиндазол **9** с выходом 80%.



Следует отметить, что двухстадийный синтез 3,5-диацетилпиридина на основе ацетилацетона по реакции Ганча характеризуется высокими выходами как на стадии получения 3,5-диацетил-1,4-дигидропиридина (87%), так и на стадии его ароматизации (81%). Выходы остальных соединений ряда 3,5-диалканоилпиридинов, начиная с 3,5-дипропионилпиридина, не превышают 40% на стадии синтеза 1,4-дигидропиридинов [35]. По этой причине синтезы 3,5-диалканоилпиридинов и перегруппировка их четвертичных солей были остановлены на 3,5-дипропионилпиридине [33].

В настоящей работе мы впервые получили 2,6-диметил-3,5-бис(циклопропилкарбонил)-1,4-дигидропиридин (**10**) модифицированным синтезом Ганча [35]. Окисление дигидропиридина **10** нитритом натрия в уксусной кислоте приводит к сложной смеси продуктов реакции, из которой выделить кристаллический пиридин **11** не удаётся. Окисление дигидропиридина **10** хлоранилом при нагревании в бензоле приводит к пиридину **11** с выходом 64%.



Следует отметить, что рециклизация симметричных солей 4-арил-3,5-диацетилпиридиния в соответствующие 2,4-диацетил-*N*,5-диметил-3-ариланилины протекает с выходом 19–40%, поэтому мы не рассматривали их как перспективное сырьё в синтезе индазолов [33].

Строение впервые синтезированных соединений **2d–g**, **3d–g**, **4d–g**, **5d–g**, **6**, **7** и **9–11** подтверждено спектроскопией ИК, ЯМР ^1H и данными элементного анализа. Физико-химические и спектральные характеристики соединений представлены в табл. 1, 2.

Таким образом, предложен эффективный синтез новых замещённых 1-*H*-индазолов, основанный на достройке пиразольного цикла доступных *орто*-ароил-*N*-метиланилинов. Полученные соединения перспективны в плане изучения их биологической активности.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений
2d–g, 3d–g, 4d–g, 5d–g, 6, 7, 9–11

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Н		
2d	C ₂₄ H ₂₄ FNO ₇ S	<u>58.80</u>	<u>4.96</u>	<u>2.85</u>	230–231	91
		58.89	4.94	2.86		
2e	C ₂₄ H ₂₄ FNO ₇ S	<u>58.85</u>	<u>4.90</u>	<u>2.80</u>	227–228	85
		58.89	4.94	2.86		
2f	C ₂₂ H ₁₈ Br ₂ FNO ₅ S	<u>45.07</u>	<u>3.12</u>	<u>2.43</u>	266–267	92
		45.00	3.09	2.39		
2g	C ₃₀ H ₂₄ FNO ₅ S	<u>68.07</u>	<u>4.55</u>	<u>2.70</u>	248–249	95
		68.04	4.57	2.64		
3d	C ₂₄ H ₂₃ NO ₄	<u>74.06</u>	<u>5.98</u>	<u>3.67</u>	133–134	86
		74.02	5.95	3.60		
3e	C ₂₄ H ₂₃ NO ₄	<u>74.00</u>	<u>5.94</u>	<u>3.56</u>	142–143	75
		74.02	5.95	3.60		
3f	C ₂₂ H ₁₇ Br ₂ NO ₂	<u>54.29</u>	<u>3.55</u>	<u>2.80</u>	170–171	98
		54.24	3.52	2.88		
3g	C ₃₀ H ₂₃ NO ₂	<u>83.95</u>	<u>5.36</u>	<u>3.30</u>	191–192	77
		83.89	5.40	3.26		
4d	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>74.63</u>	<u>5.72</u>	<u>7.30</u>	157–158	63
		74.59	5.74	7.25		
4e	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>74.58</u>	<u>5.77</u>	<u>7.33</u>	102–103	50
		74.59	5.74	7.25		
4f	C ₂₂ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O	<u>54.59</u>	<u>3.30</u>	<u>5.86</u>	176–177	79
		54.57	3.33	5.79		
4g	C ₃₀ H ₂₂ N ₂ O	<u>84.50</u>	<u>5.23</u>	<u>6.53</u>	194–195	81
		84.48	5.20	6.57		
5d	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>68.93</u>	<u>5.34</u>	<u>6.73</u>	158–159	86
		68.89	5.30	6.69		
5e	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>68.87</u>	<u>5.33</u>	<u>6.71</u>	126–127	82
		68.89	5.30	6.69		
5f	C ₂₂ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₃	<u>51.22</u>	<u>3.15</u>	<u>5.48</u>	207–208	93
		51.19	3.12	5.43		
5g	C ₃₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>78.64</u>	<u>4.80</u>	<u>6.12</u>	203–204	80
		78.59	4.84	6.11		
6	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O	<u>71.13</u>	<u>7.07</u>	<u>13.99</u>	126–127	74
		71.26	6.98	13.85		
7	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>61.42</u>	<u>6.04</u>	<u>12.06</u>	94–95	88
		61.53	6.02	11.96		
9	C ₁₀ H ₁₃ N ₃	<u>68.62</u>	<u>7.54</u>	<u>24.08</u>	183–184	80
		68.54	7.48	23.98		
10	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	<u>73.50</u>	<u>7.83</u>	<u>5.79</u>	176–177	85
		73.44	7.81	5.71		
11	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	<u>74.10</u>	<u>7.09</u>	<u>5.86</u>	51–52	64
		74.05	7.04	5.76		

Спектральные характеристики синтезированных соединений **2d–g**, **3d–g**, **4d–g**, **5d–g**, **6**, **7**, **9–11**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)*, δ , м. д. (J , Гц)
2d	–	2.68 (6H, c, 2,6- CH_3); 3.87 (6H, c, 2OCH_3); 4.15 (3H, c, NCH_3); 7.08–7.15 (4H, м, H Ar); 7.82–7.88 (4H, м, H Ar); 8.53 (1H, c, H-4)
2e	–	2.71 (6H, c, 2,6- CH_3); 3.82 (6H, c, 2OCH_3); 4.18 (3H, c, NCH_3); 7.33–7.55 (8H, м, H Ar); 8.60 (1H, c, H-4)
2f	–	2.70 (6H, c, 2,6- CH_3); 4.16 (3H, c, NCH_3); 7.77–7.87 (8H, м, H Ar); 8.60 (1H, c, H-4)
2g	–	2.82 (6H, c, 2,6- CH_3); 4.28 (3H, c, NCH_3); 7.64–7.77 (4H, м, H Ar); 8.00–8.15 (8H, м, H Ar); 8.51 (2H, c, H-1',1'' Ar); 8.78 (1H, c, H-4)
3d	3303 (NH), 1668, 1618 (C=O)	1.94 (3H, c, 5- CH_3); 2.99 (3H, д, $J = 5.0$, NHCH_3); 3.86 (3H, c, OCH_3); 3.88 (3H, c, OCH_3); 6.59 (1H, c, H-6); 6.94–7.01 (4H, м, H Ar); 7.27–7.33 (2H, м, H Ar); 7.64–7.70 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, c, H-3); 8.65 (1H, уш. c, NHCH_3)
3e	3301 (NH), 1672, 1620 (C=O)	1.94 (3H, c, 5- CH_3); 3.02 (3H, д, $J = 4.9$, NHCH_3); 3.84 (3H, c, OCH_3); 3.86 (3H, c, OCH_3); 6.63 (1H, c, H-6); 6.90–6.99 (3H, м, H Ar); 7.05–7.11 (1H, м, H Ar); 7.15–7.22 (2H, м, H Ar); 7.31–7.41 (2H, м, H Ar); 8.02 (1H, c, H-3); 8.92 (1H, уш. c, NHCH_3)
3f	3290 (NH), 1661, 1618 (C=O)	2.01 (3H, c, 5- CH_3); 3.01 (3H, уш. c, NHCH_3); 6.58 (1H, c, H-6); 7.20–7.24 (2H, м, H Ar); 7.50–7.59 (4H, м, H Ar); 7.62–7.66 (2H, м, H Ar); 7.97 (1H, c, H-3); 8.30 (1H, уш. c, NHCH_3)
3g	3271 (NH), 1672, 1614 (C=O)	1.95 (3H, c, 5- CH_3); 3.07 (3H, уш. c, NHCH_3); 6.80 (1H, c, H-6); 7.48–7.64 (5H, м, H Ar); 7.77–7.82 (1H, м, H Ar); 7.88–7.99 (8H, м, H Ar); 8.16 (1H, c, H-3); 8.19 (1H, уш. c, NHCH_3)
4d	1678 (C=O)	2.04 (3H, c, 6- CH_3); 3.87 (3H, c, OCH_3); 3.88 (3H, c, OCH_3); 4.11 (3H, c, NCH_3); 6.97–7.07 (4H, м, H COAr, Ar); 7.30 (1H, c, H-7); 7.32–7.38 (2H, м, H Ar); 7.88–7.93 (2H, м, H COAr); 8.25 (1H, c, H-4)
4e	1670 (C=O)	2.08 (3H, c, 6- CH_3); 3.86 (3H, c, OCH_3); 3.91 (3H, c, OCH_3); 4.14 (3H, c, NCH_3); 6.94–7.02 (4H, м, H Ar); 7.33–7.46 (3H, м, H Ar, H-7); 7.50–7.59 (2H, м, H Ar); 8.29 (1H, c, H-4)
4f	1678 (C=O)	2.14 (3H, c, 6- CH_3); 4.14 (3H, c, NCH_3); 7.27–7.30 (2H, м, H Ar); 7.32 (1H, c, H-7); 7.57–7.61 (2H, м, H Ar); 7.62–7.66 (2H, м, H COAr); 7.81–7.87 (2H, м, H COAr); 8.26 (1H, c, H-4)
4g	1679 (C=O)	2.07 (3H, c, 6- CH_3); 4.21 (3H, c, NCH_3); 7.49 (1H, c, H-7); 7.51–7.60 (5H, м, H Ar); 7.88–8.02 (7H, м, H COAr, H Ar, H-4); 8.15–8.19 (1H, м, H COAr); 8.46–8.48 (1H, м, H COAr); 8.48–8.50 (1H, м, H COAr)
5d	1693, 1660 (C=O), 1443 (N–N=O)	2.07 (3H, c, 5- CH_3); 3.27 (3H, c, NCH_3); 3.85 (3H, c, OCH_3); 3.87 (3H, c, OCH_3); 6.87–6.91 (2H, м, H Ar); 6.99–7.04 (2H, м, H Ar); 7.32–7.36 (2H, м, H Ar); 7.44 (1H, c, H-6); 7.73 (1H, c, H-3); 7.74–7.77 (2H, м, H Ar)
5e	1697, 1650 (C=O), 1440 (N–N=O)	2.09 (3H, c, 5- CH_3); 3.28 (3H, c, NCH_3); 3.83 (3H, c, OCH_3); 3.86 (3H, c, OCH_3); 6.94–7.04 (3H, м, H Ar); 7.08–7.12 (1H, м, H Ar); 7.22–7.26 (1H, м, H Ar); 7.28–7.43 (3H, м, H Ar); 7.45 (1H, c, H-6); 7.79 (1H, c, H-3)
5f	1694, 1681 (C=O), 1460 (N–N=O)	2.15 (3H, c, 5- CH_3); 3.29 (3H, c, NCH_3); 7.27–7.31 (2H, м, H Ar); 7.39 (1H, c, H-6); 7.55–7.65 (6H, м, H Ar); 7.78 (1H, c, H-3)
5g	1672, 1660 (C=O), 1469 (N–N=O)	2.10 (3H, c, 5- CH_3); 3.30 (3H, c, NCH_3); 7.52–7.64 (6H, м, H Ar, H-6); 7.87–8.01 (9H, м, H Ar, H-3); 8.22–8.26 (1H, м, H Ar)
6	1690 (C=O)	2.80 (3H, c, COCH_3); 2.86 (3H, c, 3- CH_3); 2.90 (3H, c, 6- CH_3); 4.23 (3H, c, NCH_3); 7.30 (1H, c, H-7); 8.28 (1H, c, H-4)
7	1705, 1700 (C=O), 1490 (N–N=O)	2.76 (3H, c, 5- CH_3); 3.03 (6H, c, 2COCH_3); 3.88 (3H, c, NCH_3); 7.70 (1H, c, H-6); 8.46 (1H, c, H-3)
9	3495, 3382 (NH_2)	2.34 (3H, c, 6- CH_3); 2.47 (3H, c, 3- CH_3); 3.77 (2H, уш. c, NH_2); 3.91 (3H, c, NCH_3); 6.88 (1H, c, H-7); 7.04 (1H, c, H-4)
10	3323 (NH), 1666 (C=O)	0.81–0.87 (4H, м, H <i>c</i> -Pr); 1.00–1.05 (4H, м, H <i>c</i> -Pr); 2.05–2.13 (2H, м, H <i>c</i> -Pr); 2.16 (6H, c, 2,6- CH_3); 3.66 (2H, c, CH_2); 5.66 (1H, уш. c, NH)
11	1664 (C=O)	1.08–1.14 (4H, м, H <i>c</i> -Pr); 1.27–1.32 (4H, м, H <i>c</i> -Pr); 2.36–2.44 (2H, м, H <i>c</i> -Pr); 2.74 (6H, c, 2,6- CH_3); 8.23 (1H, c, H-4)

*Спектры соединений **2d–g** зарегистрированы в DMSO-d_6 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Simex FT-801 (на приставке однократного нарушенного внутреннего отражения). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker Avance DRX-400 (400 МГц). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов растворителей: CHCl_3 (δ 7.26 м. д.), ДМСО (δ 2.50 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Perkin-Elmer CHN-analyzer. Температуры плавления определены на нагревательном столике Voetius. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Merck 60 Å, 0.060–0.200 мм. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с проявлением в УФ свете.

Синтезы солей пиридиния **2a–c**, 2,4-диароиланилинов **3a–c** и индазолов **4a–c** описаны ранее [34]. Исходные 3,5-диароилпиридины **1a–g** получены ранее по модифицированному синтезу Ганча [36]. 1-Циклопропилбутан-1,3-дион синтезирован с выходом 60% сложнэфирной конденсацией метилциклопропилкетона и этилацетата, как описано в работе [37], с заменой NaNH_2 и растворителя метил-*трет*-бутилового эфира на NaNH и диэтиловый эфир.

Фторсульфонаты 3,5-диароил-1,2,6-триметилпиридиния 2d–g (общая методика). К раствору 20 ммоль соответствующего пиридина **1d–g** [36] в 24 мл абс. дихлорэтана при температуре 0 °С добавляют по каплям при перемешивании раствор 3.42 г (30 ммоль) метилового эфира фторсульфоновой кислоты в 12 мл абс. дихлорэтана. Смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре 0 °С и в течение 2 сут при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают из этанола.

2,4-Диароил-N,5-диметиланилины 3d–g (общая методика). Суспензию 5 ммоль четвертичной соли **2d–g** в 10 мл этанола и 10 мл 10% раствора NaOH нагревают при 80 °С в течение 1 ч, охлаждают, разбавляют водой и отфильтровывают жёлтые кристаллы диароиланилинов **3d–g**. Очищают колоночной хроматографией (элюент хлороформ) и перекристаллизовывают из этанола.

N-Нитрозоанилины 5d–g, 7 (общая методика). К раствору 7 ммоль анилина **3d–g** и **8** [33] в 14 мл уксусной кислоты добавляют по частям 0.97 г (14 ммоль) NaNO_2 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, выливают в воду и отфильтровывают белые кристаллы нитрозоанилинов **5d–g** и **7**, перекристаллизовывают из этанола.

3-Арил-5-ароил-1,6-диметил-1H-индазолы 4d–g (общая методика). К раствору 10 ммоль нитрозоанилина **5d–g** в 30 мл ДМФА и 30 мл уксусной кислоты добавляют по частям при перемешивании 3.2 г (50 ммоль) цинковой пыли, поддерживая температуру не выше 10 °С, смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре, нагревают до 100 °С и отфильтровывают неорганический осадок, промывают горячей уксусной кислотой. Фильтрат охлаждают, разбавляют водой и отфильтровывают бесцветные кристаллы индазолов **4d–g**, перекристаллизовывают из этанола.

1-(1,3,6-Триметил-1H-индазол-5-ил)этанон (6). К раствору 1.34 г (5 ммоль) нитрозоанилина **7** в 10 мл уксусной кислоты добавляют по частям при перемешивании 1.60 г (25 ммоль) цинковой пыли, поддерживая температуру не выше 10 °С, смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, отфильтровывают неорганический осадок, промывают уксусной кислотой. Фильтрат охлаждают, разбавляют водой, нейтрализуют раствором поташа и отфильтровывают индазол **6**. Выход 0.75 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 126–127 °С (2-PrOH).

1,3,6-Триметил-1H-индазол-5-амин (9). К раствору 1.21 г (6.0 ммоль) 5-ацетил-индазола **6** в 3 мл конц. H_2SO_4 добавляют по частям при интенсивном перемешивании 0.43 г (6.6 ммоль) NaN_3 так, чтобы температура не превышала 40 °С (осторожно! возможен взрыв). Реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч, добавляют 12 г льда и кипятят в течение 12 ч, охлаждают, разбавляют 30 мл воды и нейтрализуют водным аммиаком, отфильтровывают аминоиндазол **9**. Выход 0.65 г (80%), белые кристаллы, т. пл. 183–184 °С (CCl_4).

(2,6-Диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-диил)бис(циклопропилметанон) (10). Получают по модифицированному синтезу Ганча [35]. Выход 74%, жёлтые кристаллы, т. пл. 176–177 °С (EtOH).

(2,6-Диметилпиридин-3,5-диил)бис(циклопропилметанон) (11). Проводят окисление 1,4-дигидропиридина **10** хлоранилом при нагревании в бензоле по методике [38]. После очистки колоночной хроматографией (элюент хлороформ–этилацетат, 9:1) получают пиридин **11** с выходом 64%, бесцветные кристаллы, т. пл. 51–52 °С (петролейный эфир).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. C. G. Wermuth, P. Ciapetti, B. Giethlen, P. Bazzini, *Compr. Med. Chem. II*, **2**, 649 (2006).
2. K. Inamoto, M. Katsuno, T. Yoshino, Y. Arai, K. Hiroya, T. Sakamoto, *Tetrahedron*, **63**, 2695 (2007).
3. A. Rahman, S. Malik, H. Cun-heng, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2759 (1985).
4. A. Rahman, S. Malik, S. S. Hasan, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1993 (1995).
5. Y.-M. Liu, J.-S. Yang, Q.-H. Liu, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**, 454 (2004).
6. A. Schmidt, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **85**, 67 (2003).
7. A. Schmidt, A. Beutler, B. Snovydyvych, *Eur. J. Org. Chem.*, 4073 (2008).
8. H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzalez, V. J. Aran, C. O. Ocariz, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **5**, 869 (2005).
9. V. J. Aran, C. Ochoa, L. Boiani, P. Buccino, H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzalez, D. Montero, J. J. Nogal, A. Gómez-Barrio, A. Azqueta, A. López de Cerain, O. E. Piro, E. E. Castellano, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3197 (2005).
10. J. A. Balfour, S. P. Clissold, *Drugs*, **39**, 575 (1990).
11. A. Guglielmotti, A. Capezone de Joannon, N. Cazzolla, M. Marchetti, L. Soldo, G. Cavallo, M. Pinza, *Pharmacol. Res.*, **32**, 369 (1995).
12. K. M. Hunter, *Aust. Dent. J.*, **23**, 164 (1978).
13. M. M. Canelas, J. C. Cardoso, M. Gonçalves, A. Figueiredo, *Contact Dermatitis*, **63**, 85 (2010).
14. H. Pelicano, D. S. Martin, R.-H. Xu, P. Huang, *Oncogene*, **25**, 4633 (2006).
15. G. Grassia, M. Maddaluno, A. Guglielmotti, G. Mangano, G. Biondi, P. Maffia, A. Ialenti, *Cardiovasc. Res.*, **84**, 485 (2009).
16. M. Bhatia, R. D. Ramnath, L. Chevali, A. Guglielmotti, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **288**, 1259 (2005).
17. G. L. Plosker, K. L. Goa, *Drugs*, **42**, 805 (1991).
18. G. J. Sanger, D. R. Nelson, *Eur. J. Pharmacol.*, **159**, 113 (1989).
19. <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/pfizer-s-phase-iii-trial-in-mrcc-turns-up-positive-results/81244271/>
20. W. Stadlbauer, in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, R. Neier (Ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2007, vol. 12, p. 227.
21. B. Cottyn, D. Vichard, F. Terrier, P. Nioche, C. S. Raman, *Synlett*, 1203 (2007).
22. M. Medio-Simón, M. J. Alvarez de Laviada, J. Sequelveda-Arques, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2749 (1990).
23. A. Díaz-Ortiz, J. R. Carrillo, E. Díez-Barra, A. de la Hoz, M. J. Gómez-Escalonilla, A. Moreno, F. Langa, *Tetrahedron*, **52**, 9237 (1996).
24. S. Matsugo, A. Takamizawa, *Synthesis*, 852 (1983).
25. A. Palumbo Piccionello, A. Pace, I. Pibiri, S. Buscemi, N. Vivona, *Tetrahedron*, **62**, 8792 (2006).
26. P. Li, J. Zhao, C. Wu, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Lett.*, **13**, 3340 (2011).
27. N. A. Markina, A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 2409 (2012).

28. V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, J. Elguero, J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.*, 4468 (2009).
29. K. Inamoto, M. Katsuno, T. Yoshino, I. Suzuki, K. Hiroya, T. Sakamoto, *Chem. Lett.*, **33**, 1026 (2004).
30. Q. Guofu, S. Jiangtao, F. Xichum, W. Lamei, X. Wenjin, H. Xianming, *J. Heterocycl. Chem.*, **41**, 601 (2004).
31. R. Krishnan, S. A. Lang, Jr, Y. Lin, R. G. Wilkinson, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 447 (1988).
32. K. Uehata, T. Kawakami, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 696 (2002).
33. G. P. Shkil, V. Lusic, D. Muceniece, R. S. Sagitullin, *Tetrahedron*, **51**, 8599 (1995).
34. G. P. Sagitullina, A. K. Garkushenko, N. V. Poendaev, R. S. Sagitullin, *Mendeleev Commun.*, **22**, 167 (2012).
35. J. Ozols, R. Dubure, B. Vigante, M. Bundule, I. Zuika, Z. Brūveris, G. Duburs, *Latv. J. Chem.*, 209 (1991).
36. А. К. Гаркушенко, М. А. Макарова, О. П. Сорокина, Н. В. Поендаев, М. А. Воронцова, Г. П. Сагитуллина, *ХГС*, 586 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 482 (2011).]
37. G. W. Cannon, H. L. Whidden, *J. Org. Chem.*, **17**, 685 (1952).
38. Я. Р. Улдрикус, Г. Я. Дубур, И. В. Дипан, Б. С. Чекавичус, *ХГС*, 1230 (1975). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **11**, 1070 (1975).]

¹ Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия
e-mail: sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 25.07.2012