

Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова, С. Гринберга^а,
Н. Н. Тонких, А. Я. Страков

**1-(2-ПИРИДИЛ)-3,6,6-ТРИМЕТИЛ-4-ОКСО-4,5,6,7-
ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ
ШМИДТА И БЕКМАНОВСКОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ
4-ГИДРОКСИИМИНОПРОИЗВОДНОГО**

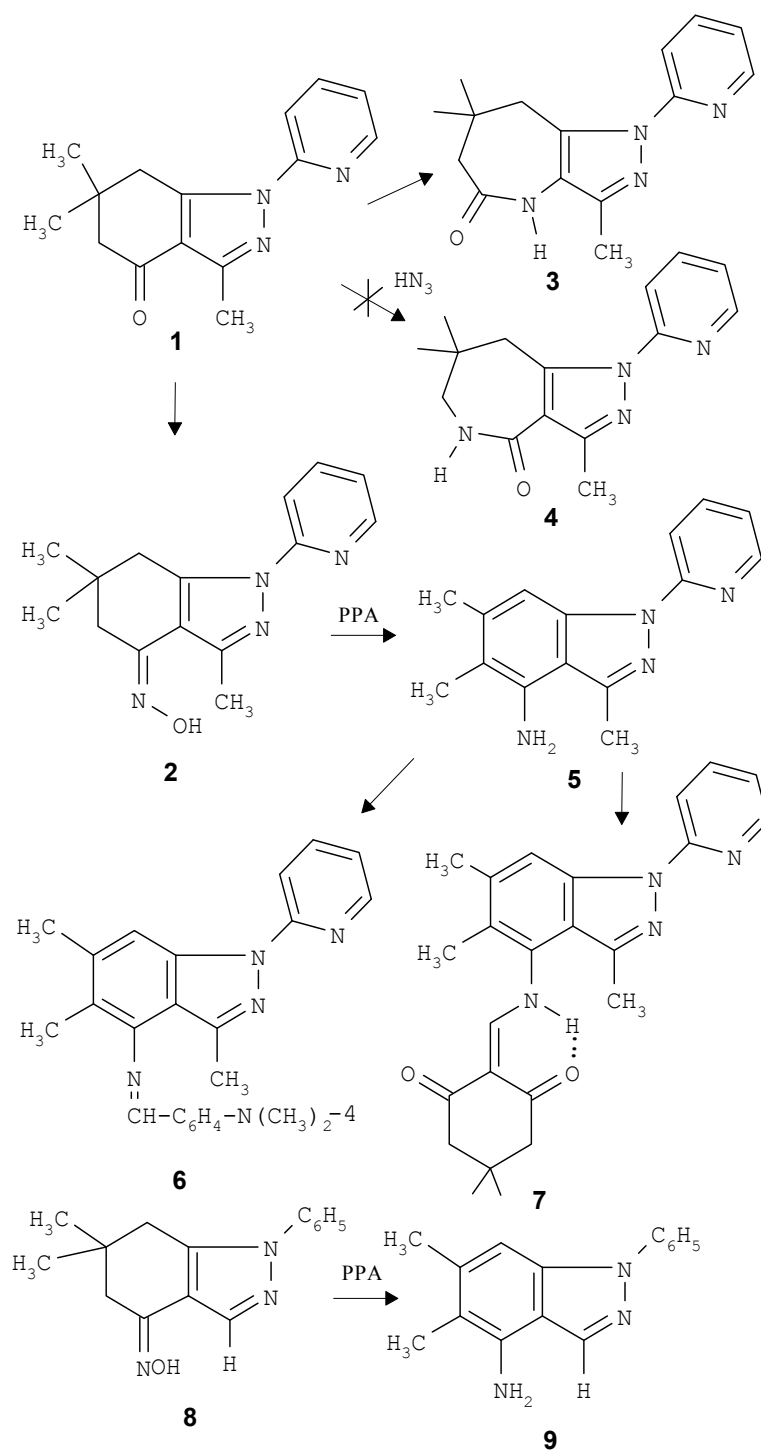
Обработка 1-(2-пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазола азидом натрия в кислотах приводит к 1-(2-пиридил)-3,7,7-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро(4Н)пиразоло[4,3-*b*]азепину. Нагревание 1-(2-пиридил)-3,6,6-триметил- и 1-фенил-6,6-диметил-4-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов в полифосфорной кислоте приводит соответственно к 1-фенил-5,6-диметил- и 1-(2-пиридил)-3,5,6-триметил-4-аминоиндазолам. В реакциях последнего с 4-диметиламинобензальдегидом получено 4-(4-диметиламинобензальмино)производное, а с 2-формилдимедоном — 4-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексалиден-метиламино)производное.

Ключевые слова: 1-(2-пиридил)-3,7,7-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро(4Н)пиразоло[4,3-*b*]азепин, 1-(2-пиридил)-3,5,6-триметил-4-аминоиндазол.

Продолжением работ по модифицированию карбоциклической части 1-(2-пиридил)индазолов [1–4] явилось изучение превращения 1-(2-пиридил)-3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (**1**) в условиях реакции Шмидта и Бекмановская перегруппировка 4-гидроксииминопроизводного **2**. Реакция Шмидта осуществлена действием азиды натрия в полифосфорной кислоте (ПФК) по методике, использованной в работе [5], и в серной кислоте по методике [6]. В обоих случаях получено одно соединение, которое нами идентифицировано как 1-(2-пиридил)-3,7,7-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро(4Н)пиразоло[4,3-*b*]азепин (**3**).

Выбор в пользу амида **3** из двух изомерных лактамов (**3**, **4**) сделан на основании данных спектров ЯМР ¹H. В спектре дискутируемого пиразолоазепина **3** химический сдвиг 6-CH₂ протонов равен 2.52 м. д. (по данным [5, 7–9, 12], δ < 3 м. д.), а 8-CH₂ протонов соответственно 3.29 м. д., что согласуется со значениями сигнала аналогичной метиленовой группы (3.22–3.73 м. д.), наблюдаемыми для других 1-(2-пиридил)индазолов [1–4]. Установлено, что лактам **3** устойчив к гидролизу в водных растворах соляной кислоты и гидроксида калия.

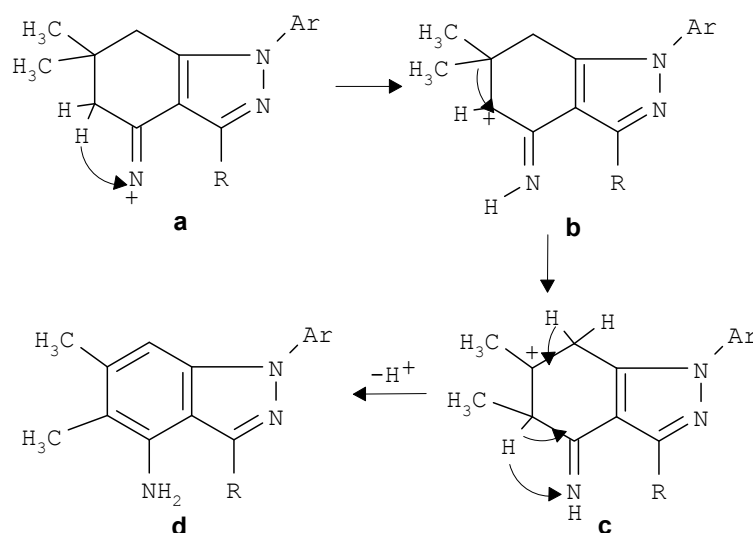
Оксим **2** получен кипячением кетона **1** с гидрохлоридом гидроксил-амин в пиридине. Семичасовое выдерживание оксима **2** в ПФК при 110–120 °С не привело ни к одному из лактамов **3**, **4**. Структура полученного соединения **5** установлена по совокупности данных ИК спектров, ЯМР и масс-спектрометрии. В ИК спектре соединения наблюдается поглощение первичной аминогруппы (3440 и 3350 см⁻¹) и отсутствуют полосы погло-



щения выше 1625 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H имеется уширенный двухпротонный сигнал при 4.14 м. д. (NH_2), присутствуют три синглетных сигнала метильных групп при 2.11, 2.43 и 2.76 м. д., протоны α -пиридинного фрагмента и один отдельный сигнал протона при ароматическом атоме углерода. Пространственная близость первичной аминогруппы и двух метильных групп (2.11 и 2.76 м. д.), а также протона при ароматическом углероде (8.02 м. д.) метильной группы с δ 2.43 была определена с использованием разностной спектроскопии ЯМР ^1H (NOE). В спектре ЯМР ^{13}C соединения **5** регистрируются сигналы всех 15 атомов углерода (см. экспериментальную часть), а масс-спектр соединения характеризуется пиком молекулярного иона (m/z 252), интенсивность которого подтверждает сопряженную систему соединения **5**, а также малоинтенсивными пиками ионов $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ и пиридина $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$. Приведенные данные подтверждают структуру 1-(2-пиридил)-4-амино-3,5,6-триметилиндазола соединения **5**, амино- группа которого зафиксирована в реакциях с 4-диметиламино- бензальдегидом и 2-формилдимедоном. Строение полученных соединений **6** и **7** подтверждено данными спектров ЯМР ^1H , которые приведены в экспериментальной части.

Нагревание 1-фенил-6,6-диметил-4-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (**8**) в ПФК привело к подобной ароматизации карбоцикла и образованию 1-фенил-4-амино-5,6-диметилиндазола (**9**). Механизм образования аминов **5** и **9** представлен на схеме 2.

Схема 2



Образующийся первоначально катион **a**, являющийся промежуточной частицей при бекмановской перегруппировке, преобразуется в катион **b** и далее в **c** в результате миграции метильной группы. Депротонизация этого карбокатиона и переход в тауто- мерную ароматическую форму приводит к **d**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord-75 IR для суспензий в вазелиновом масле ($1800\text{--}1500\text{ см}^{-1}$) и гексахлорбутадие (3600–2000 см^{-1}); частоты валентных колебаний связей С—Н в области $3050\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ не приведены. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах Varian Mercury BB (200 МГц) и Bruker WH-90/DS (90 МГц) в растворах CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использовали ГМДС; спектры ЯМР ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian Mercury BB на частоте 50.03 МГц. Масс-спектр соединения **5** снят на хромато-масс-спектрометре Hewlett Packard HP 6890.

1-(2-Пиридил)-3,7,7-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро(4H)пиразоло[4,3-*b*]азепин (3). А. Растворяют 0.60 г (2.4 ммоль) кетона **1** при $80\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивании в 10 г ПФК [10]. После образования гомогенного раствора небольшими порциями добавляют 0.16 г (2.4 ммоль) азида натрия. Нагревают 5 ч при $80\text{--}100\text{ }^\circ\text{C}$, охлаждают, выливают на ~ 100 г толченого льда, разбавленным (1 : 1) раствором гидроксида аммония доводят до pH 7–8. Через сутки отфильтровывают осадок **3** и перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир—этилацетат, 1 : 3. Получают 0.35 г (54 %) **3**, т. пл. $196\text{--}198\text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1681, 1631, 1587, 3155, 3055 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.18 (6H, с, 2CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.52 (2H, с, CH_2); 3.29 (2H, с, 8-H); 7.18 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.49 (1H, уш.с, NH); 7.76 (2H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.41 м. д. (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Найдено, %: С 66.48; Н 6.50; N 20.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 66.67; Н 6.67; N 20.74.

Б. Лактам **3** с выходом 46 % получают также растворением 2 ммоль кетона **1** в 6 мл конц. серной кислоты, добавлением 2 ммоль азида натрия и выдерживанием при $70\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$ 4 ч. Выделяют аналогично приведенному в пункте А. Осадок **3** очищают колоночной хроматографией на силикагеле Аегос, диаметр пор 6 нм; элюент этилацетат—толуол, 7 : 3, $R_f = 0.35$.

1-(2-Пиридил)-3,6,6-триметил-4-гидроксиимино-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (2). Кипятят 3 ч 0.50 г (2.0 ммоль) **1** и 0.14 г (2.0 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в 10 мл пиридина. Охлаждают, приливают 50 мл воды, через сутки осадок оксима отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.47 г (87 %) **2**, т. пл. $188\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1645, 1639, 1587, 1561, 1515, 3250–3000 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.05 (6H, с, 2CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.62 (2H, с, CH_2); 3.09 (2H, с, CH_2); 7.27 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.95 (2H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.6 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.77 м. д. (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 66.82; Н 6.50; N 20.51. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 66.67; Н 6.67; N 20.74.

6,6-Диметил-4-гидроксиимино-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (8) получают аналогично предыдущему из 6,6-диметил-4-оксо-1-фенил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола [11]. Выход 85%. Т. пл. $178\text{--}180\text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1661, 1597, 1541, 3347 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.03 (6H, с, 2CH_3); 2.33 (2H, с, CH_2); 2.65 (2H, с, CH_2); 7.43 (6H, м, C_6H_5 , OH); 8.38 м. д. (1H, с, =CH). Найдено, %: С 70.40; Н 6.49; N 16.50. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.59; Н 6.67; N 16.47.

4-Амино-1-(2-пиридил)-3,5,6-триметилиндазол (5). Нагревают 7 ч при $110\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$ 0.54 г (2.0 ммоль) оксима **2** в 15 г ПФК. Охлаждают, выливают на 100 г толченого льда, добавляют конц. раствор гидроксида аммония до pH 7–8. Через сутки осадок отфильтровывают и очищают хроматографией на колонке (этилацетат—толуол, 7 : 3, $R_f = 0.64$). Получают 0.30 г (60 %) амина **5**. Т. пл. $124\text{--}126\text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1621, 1583, 1513, 3450, 3350 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.11 (3H, с, CH_3); 2.42 (3H, с, CH_3); 2.76 (3H, с, CH_3); 4.14 (2H, уш. с, NH_2); 7.05 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.74 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.93 (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 8.02 (1H, с, =CH—); 8.49 м. д. (1H, м, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 12.12 (CH_3); 15.31 (CH_3); 22.2 (CH_3); 105.8 (=CH—); 112.2; 113.06 (=CH—); 113.6; 118.8 (=CH—); 137.9 (=CH—); 137.9; 138.9; 139.7; 143.6; 147.6 (=CH—); 154.3 $\text{C}_{(3)}$ м. д. Масс-спектр, m/z , %: 252(100) – M^+ ; 237(18) – $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$; 78(21) – $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+$; 51(14) – C_4H_3^+ . Найдено, %: С 71.5; Н 6.53; N 21.98. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$. Вычислено, %: С 71.43; Н 6.35; N 22.22.

4-Амино-5,6-диметил-1-фенилиндазол (9) получают аналогично предыдущему из оксима **8**. Выход 32%. Т. пл. $89\text{--}91\text{ }^\circ\text{C}$. ИК спектр: 1643, 1595, 1573, 1503, 3460, 3350, 3230 см^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 2.16 (3H, с, CH_3); 2.40 (3H, с, CH_3); 4.12 (2H, уш. с, NH_2); 7.04 (1H, с, =CH—); 7.33 (1H, м, C_6H_5); 7.52 (2H, м, C_6H_5); 7.73 (2H, м, C_6H_5); 8.06 м. д. (1H, с, =CH—). Найдено, %: С 75.75; Н 6.11; N 17.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 75.95; Н 6.33; N 17.72.

4-(4-Диметиламинобензильденамино)-1-(2-пиридил)-3,5,6-триметилиндазол (6). Сливают подогретые до 60–70 °С растворы 0.10 г (0.4 ммоль) амина **5** в 5 мл этанола и 0.10 г (0.6 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида, добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты и оставляют при 20 °С на 48 ч. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.09 г (60 %) **6**. Т. пл. 208–210 °С. ИК спектр: 1635, 1599, 1580, 1554, 1530, 1510 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 2.19 (3H, с, CH₃); 2.48 (6H, с, 2CH₃); 3.08 (6H, с, 2CH₃); 6.79 (2H, м, C₆H₄); 7.07 (1H, м, C₅H₄N); 7.72–7.82 (1H, м, C₅H₄N); 7.84 (2H, м, C₆H₄); 7.95 (1H, м, C₅H₄N); 8.17 (1H, с, =CH—); 8.35 (1H, с, =CH—); 8.50 м. д. (1H, м, C₅H₄N). Найдено, %: С 74.98; Н 6.40; N 18.18. С₂₄H₂₅N₅. Вычислено, %: С 75.19; Н 6.53; N 18.28.

4-(4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексиденметиламино)-1-(2-пиридил)-3,5,6-три- метилиндазол (7). Сливают подогретые до 60–70 °С растворы 0.10 г (0.4 ммоль) амина **5** в 5 мл этанола и 0.10 г (0.6 ммоль) 2-формилдимедона в 5 мл этанола, добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты и оставляют на сутки при 20 °С. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.10 г (63 %) **7**. Т. пл. 175–177 °С. ИК спектр: 1671, 1595, 1575, 1562, 1520 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 1.01 (6H, с, 2CH₃); 2.29 (3H, с, CH₃); 2.44 (2H, с, CH₂); 2.48 (3H, с, CH₃); 2.52 (2H, с, CH₂); 2.54 (3H, с, CH₃); 7.12 (1H, м, C₅H₄N); 7.79 (1H, м, C₅H₄N); 7.96 (1H, м, C₅H₄N); 8.22 (1H, д, ³J = 13.7 Гц, =CH—); 8.51 (1H, м, C₅H₄N); 8.62 (1H, с, =CH—); 12.70 м. д. (1H, д, ³J = 13.7 Гц, NH). Найдено, %: С 71.51; Н 6.28; N 13.77. С₂₄H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 71.64; Н 6.47; N 13.93.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *ХГС*, № 3, 351 (1995).
2. И. А. Стракова, Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *ХГС*, № 6, 768 (1998).
3. И. А. Стракова, Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *ХГС*, № 9, 1209 (1998).
4. И. А. Стракова, А. Я. Страков, М. В. Петрова, *Латв. хим. журн.*, № 6, 733 (1994).
5. А. Я. Страков, Д. В. Брутане, *Изв. АН ЛатвССР. Сер.хим.*, № 2, 225 (1973).
6. Д. Р. Зицане, А. Я. Страков, *Изв. АН ЛатвССР. Сер.хим.*, № 2, 250 (1973).
7. D. Misiti, F. Gatta, R. Landi-Vittory, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 231 (1971).
8. Y. Sakakida, A. S.Kumanireng, H. Kawamoto, A. Yokoo, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 478 (1971).
9. P. T. Lansbury, N. R. Mancuso, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1205 (1966).
10. *Неорганические синтезы*. Сб. 3, Изд-во иностр. лит., Москва, 1952, 93.
11. И. А. Стракова, А. Я. Страков, Э. Ю. Гудринице, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 5, 593 (1973).
12. P. Clerc, S. Simon, *Tables of Spectral data for structure determination of organic compounds*, Springer-Verlag, Н 160 (1989).

Рижский технический университет,
Рига LV-1658, Латвия

Поступило в редакцию 02.07.99

^aЛатвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: marina@osi.lv