

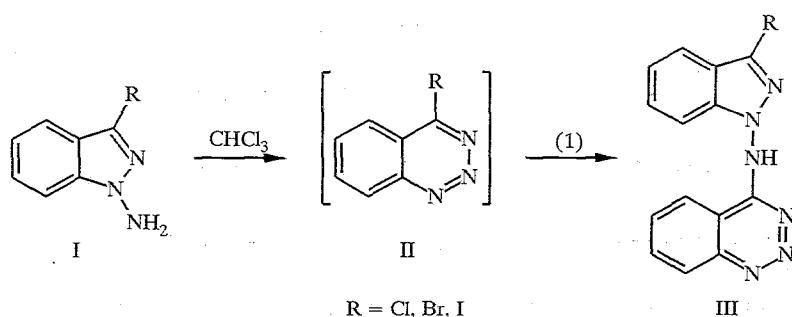
В. В. Кузьменко, А. Ф. Пожарский

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА 1-АМИНО-3-НИТРОИНДАЗОЛА

Действием гидроксиламин-О-сульфокислоты в щелочной среде на 3-нитроиндазол получено его 1-аминопроизводное. Обнаружено, что в хлороформенном растворе в присутствии триэтиламинита оно медленно превращается в 1- этилиденамино-3-нитроиндазол. Обсужден возможный механизм этой неожиданной реакции.

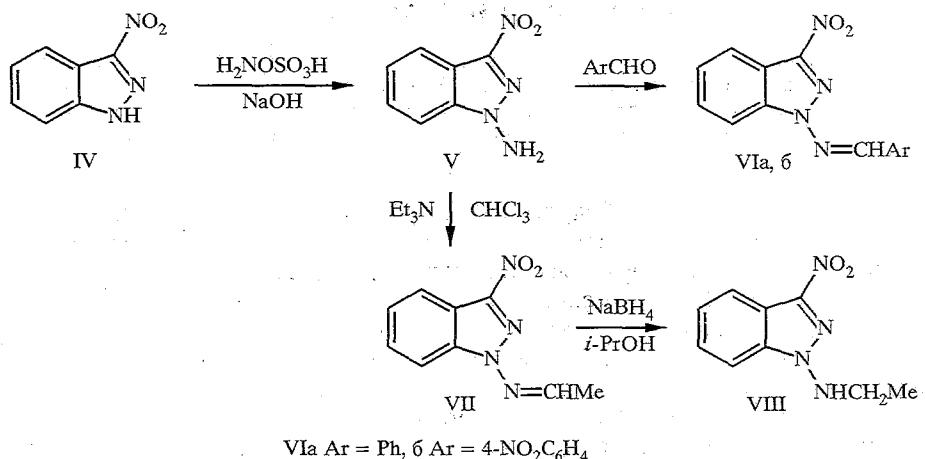
Недавно нами была обнаружена новая окислительная реакция в ряду 1-аминоиндазолов [1]. Выяснилось, что 1-амино-3-галогеноиндазолы I в растворе хлороформа или четыреххлористого углерода в течение нескольких дней переходят в 4-(3-галогеноиндазолил-1)амино-1,2,3-триазины III.

Предположительно под действием этих растворителей, являющихся мягкими окислителями [2, 3], аминогруппа в соединениях I окисляется до N-витетра, который рециклируется в соответствующий 4-галогено-1,2,3-бензотриазин II (ср. [4, 5]). Последний из-за высокой подвижности находящегося в нем галогена далее реагирует с исходным амином с образованием соединений III. В этой связи возникает вопрос о том, какая из двух основных стадий данной реакции является скорость-определяющей. Если это первая, окислительная стадия, то введение акцепторных групп в положение 3 молекулы 1-аминоиндазола должно ее затруднять или даже полностью ингибировать. Если же более медленной является стадия гетарилирования аминогруппы в соединении I, то, напротив, более легкому протеканию реакции будет способствовать увеличение подвижности заместителя R в промежуточном триазине II. Для проверки этого вопроса весьма удобным соединением мог стать ранее не известный 1-амино-3-нитроиндазол (V). С одной стороны, как сильный электроноакцептор группа NO₂ должна затруднять первую стадию. С другой стороны, как легко уходящая группа в реакциях S_N2Ar она будет значительно легче, чем галогены [6], замещаться на второй стадии реакции.

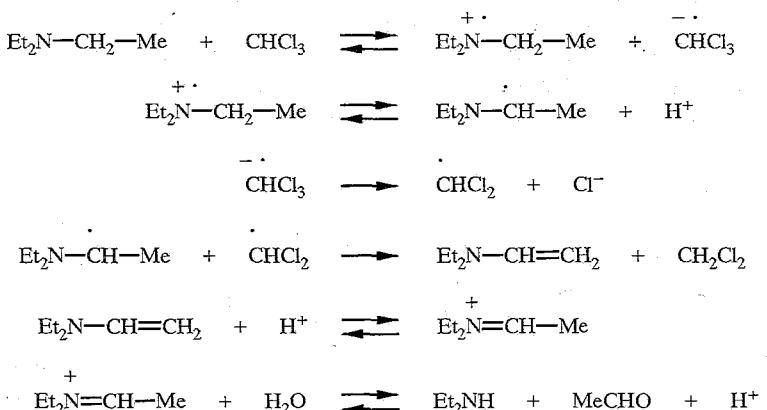


1-Амино-3-нитроиндазол получали аминированием 3-нитроиндазола (IV) гидроксиламин-О-сульфокислотой в щелочном боратном буфере (данные условия аминирования малонуклеофильных N-анионов предложены в работе [7]). Выход амина V составил 78 %. Как и другие 1-аминоиндазолы, он легко образует азометины, например VIa,b, при нагревании с ароматическими альдегидами. В отличие от 1-амино-3-галогеноиндазолов I амин V устойчив при хранении. Его хлороформенный раствор также не изменяется в течение 2...3 недель, хотя в дальнейшем в нем постепенно

появляются продукты разложения. Однако, если к раствору амина в хлороформе добавить триэтиламин, в смеси начинает медленно накапливаться желтое соединение, которое оказалось 1- этилиденамино-3-нитроин-дазолом (VII). Выход его, спустя 40 дней, достиг 63%. Строение соединения VII было подтверждено спектральными данными, включая масс-спектр, а также восстановлением его боргидридом натрия до 1- этиламино-3-нитроин-дазола (VIII).



Мы полагаем, что источником двухуглеродной этилиденевой компоненты при образовании азометина VII является триэтиламин. Последний, как это уже наблюдалось в других случаях [2], окисляется хлороформом в соответствии с приведенной ниже схемой. Образующаяся при этом диэтилэтилиденниммониевая соль или ацетальдегид, возникающий при ее гидролизе, и реагируют с аминогруппой, давая азометин VII.



Логично ожидать, что подобному превращению будут подвергаться и другие N-аминоазолы. Однако, как мы установили, 1-аминобензимидазол и 1-аминобензотриазол в тех же условиях лишь слегка разлагаются, а в основном возвращаются неизменными. Это свидетельствует о том, что механизм весьма неожиданного образования соединения VII остается не вполне ясным. Мы предположили вначале, что окислительным превращением каким-то образом содействует нитрогруппа. В связи с этим был поставлен ряд опытов с 1-аминобензимидазолом и 1-аминобензотриазолом, в которых в реакционную смесь добавляли, наряду с триэтиламином, нитробензол. Но и в этом случае указанные амины не реагировали. Возможно, что роль играет

повышенная (под воздействием группы NO_2) NH-кислотность амина V, обеспечивающая небольшую равновесную концентрацию соответствующего N-аниона, который и реагирует с иммониевой солью. Очевидно этот вопрос требует специального изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Unity-300 при температуре 30 °C, внутренний эталон — ТМС. ИК спектры сняты на приборе ИКС-40, электронный спектр — на спектрофотометре Specord M40. Масс-спектр получен на масс-спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца при температуре 100...150 °C и ускоряющем напряжении 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки L 40/100 (Chemapol). Температуры плавления измеряли в запаянных капиллярах на приборе ПТП и не подвергали исправлению.

3-Нитроиндазол (IV). Приводимая ниже методика предложена ранее [7]. Она модифицирована нами преимущественно в части выделения продукта реакции.

К раствору 9,0 г (0,073 моль) индазола в 60 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям при перемешивании 3,5 мл (0,083 моль) азотной кислоты ($d 1,50$). При этом температура поднимается до 35...40 °C и образуется осадок. Через 15 мин в один прием доливают 10 мл уксусного ангидрида и поднимают температуру до 45...50 °C. Осадок вначале растворяется, но через ~10 мин выпадают желтые кристаллы. Смесь перемешивают 30 мин, по охлаждении выливают в 200 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 9,2 г. Сыреое вещество растирают со 100 мл эфира, нерастворившаяся часть (5,2 г) представляет собой практически индивидуальный 3-нитроиндазол. Коричнево-красный маслообразный остаток, полученный после выпаривания эфира, хроматографируют на колонке с силикагелем ($h = 30$ см, $d = 3$ см), элюент хлороформ—этилацетат, 3 : 1. Собирают фракцию с $R_f 0,6$. Выход 0,8 г. Общий выход 3-нитроиндазола 6,0 г (50%). Зеленовато-желтые кристаллы с $T_{\text{пл}} 210\ldots211$ °C (из водного этанола), по данным [7], $T_{\text{пл}} 205$ °C. ИК спектр (вазелиновое масло): 3228 (NH), 1531, 1374 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,53 (1H, тд, 5-H); 7,62 (1H, тд, 6-H); 7,80 (1H, д, 7-H); 8,17 (1H, д, 4-H); 14,50 м. д. (1H, шир. с, NH).

1-Амино-3-нитроиндазол (V). К раствору 0,82 г (5 ммоль) 3-нитроиндазола и 1,2 г (30 ммоль) едкого натра в 25 мл боратного буфера (pH 10) добавляют 1,7 г (15 ммоль) гидроксиламин-О-сульфокислоты. Смесь перемешивают 4 ч при 60 °C. Постепенно выпадает коричневый осадок, pH раствора уменьшается до 9. По охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 0,75 г. Сыреое вещество растворяют в 30 мл этилацетата и пропускают через колонку с силикагелем ($h = 25$ см, $d = 2,5$ см), элюент хлороформ—этилацетат, 3 : 1. Собирают первую фракцию с $R_f 0,7$. Выход 0,7 г (78%). Кирлично-красные кристаллы с $T_{\text{пл}} 190\ldots192$ °C (из этанола). ИК спектр (вазелиновое масло): 3336, 3214 (NH₂), 1642 (кольцо), 1527, 1387 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР (CDCl_3): 5,52 (2H, уш. с, NH₂); 7,48 (1H, тд, 5-H); 7,58 (1H, тд, 6-H); 7,74 (1H, д, д, $J_{76} = 8,50$ Гц, $J_{75} = 0,88$ Гц, 7-H); 8,24 м. д. (1H, д, д, $J_{45} = 8,20$ Гц, $J_{46} = 0,88$ Гц, 4-H). Найдено, %: C 47,30; H 3,50; N 31,61. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 47,19; H 3,37; N 31,46.

1-Бензилиденамино-3-нитроиндазол (VIa). Раствор 0,18 г (1 ммоль) амина V и 0,1 мл (1 ммоль) бензальдегида в 5 мл этанола кипятят 2 ч. По охлаждении отфильтровывают коричневый осадок, промывают холодным этанолом и эфиром. Выход 0,2 г (75%). Оранжевые иглы с $T_{\text{пл}} 180\ldots182$ °C (из бутанола). ИК спектр (вазелиновое масло): 1605 (кольцо), 1534, 1387 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,54 (4H, м, 5-H, 3', 4', 5', -H); 7,64 (1H, тд, 6-H); 8,00 (3H, м, 7-H, 2', 6'-H); 8,31 м. д. (1H, д, д, $J_{45} = 8,20$ Гц, $J_{46} = 1,17$ Гц, 4-H). Найдено, %: C 63,30; H 3,82; N 20,96. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63,16; H 3,76; N 21,05.

1-(4-Нитробензилиден)амино-3-нитроиндазол (VIb). Раствор 0,25 г (1,4 ммоль) амина V и 0,21 г (1,4 ммоль) *n*-нитробензальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 30 мин. По охлаждении отфильтровывают выпавший осадок, промывают этанолом и эфиром. Выход 0,35 г (80%). Желтые кристаллы с $T_{\text{пл}} 287\ldots289$ °C (из ДМФА). ИК спектр (вазелиновое масло): 1600 (кольцо), 1520, 1493, 1373, 1344 cm^{-1} (NO_2). Найдено, %: C 53,89; H 3,06; N 22,46. $\text{C}_{14}\text{H}_{9}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 54,02; H 2,90; N 22,51.

1-Этилиденамино-3-нитроиндазол (VII). Раствор 0,1 г (0,56 ммоль) амина V в 10...15 мл хлороформа, содержащий 5 капель триэтиламина, оставляют при комнатной температуре в течение 30 сут. Затем раствор упаривают до небольшого объема и пропускают через колонку с сили-

кагелем ($h=15$ см, $d=2,0$ см), элюент хлороформ. Первой собирают желтую фракцию с R_f 0,45 — 1-этилиденамино-3-нитроиндазол (VII). Выход 0,07 г (63%). Темно-желтые призмы с $T_{пл}$ 136...138 °C (из этанола). УФ спектр (метанол), λ_{max} , нм (lg ε): 231 (4,38), 349 (4,13). ИК спектр (вазелиновое масло): 1518, 1373 cm^{-1} (NO₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 2,29 (3Н, д, $J=5,57$ Гц, CHCH₃); 7,50 (1Н, тд, 5-Н); 7,59 (1Н, тд, 6-Н); 7,87 (1Н, д, $J_{76}=8,50$ Гц, 7-Н); 8,26 (1Н, д, $J_{45}=8,20$ Гц, 4-Н); 8,80 м. д. (1Н, к, $J=5,57$ Гц, CHCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{отн. \%}$): 204 (100) M⁺, 158 (20) [M-NO₂]⁺, 131 (19), 117 (27), 102 (17), 90 (27), 77 (15), 62 (6), 51 (10), 44 (15). Найдено, %: C 53,65; H 4,49; N 28,63. C₉H₈N₄O₂. Вычислено, %: C 52,94; H 3,92; N 27,45.

При замене хлороформа четыреххлористым углеродом реакция в заметной степени не про текает, что, по-видимому, объясняется очень низкой растворимостью в нем амина V.

1-Этиламино-3-нитроиндазол (VIII). К суспензии 0,2 г (1 ммоль) соединения VII в 10 мл изопропилового спирта добавляют порциями 0,038 г (1 ммоль) NaBH₄. Смесь оставляют при комнатной температуре на 24 ч, после чего досуха упаривают. Остаток растворяют в 10 мл хлороформа и пропускают через колонку с силикагелем ($h=15$ см, $d=2,0$ см), элюент хлороформ. Собирают фракцию с R_f 0,33. Выход 0,15 г (73%). Бледно-желтые иглы с $T_{пл}$ 100...102 °C (из октана). ИК спектр (вазелиновое масло): 3287 (NH), 1618, 1584 (кольцо), 1515, 1376 cm^{-1} (NO₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 1,13 (3Н, т, $^3J=7,32$ Гц, CH₂CH₃); 3,42 (2Н, м, CH₂CH₃); 5,32 (1Н, м, NH); 7,46 (1Н, тд, 6-Н); 7,55 (1Н, тд, 5-Н); 7,70 (1Н, д, $J_{46}=8,50$ Гц, 7-Н); 8,24 м. д. (1Н, д, $J_{45}=8,20$ Гц, 4-Н). Найдено, %: C 52,52; H 4,91; N 27,31. C₉H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: C 52,43; H 4,85; N 27,18.

С П И С О К Л И Т Е Р А Т У Р Ы

1. Пожарский А. Ф., Антоненко А. А., Чернышев А. И., Александров Г. Г., Кузьменко В. В., Озерянский В. А. // ХГС. — 1994. — № 10. — С. 1355.
2. Шоршинев С. В., Есипов С. Е., Кузьменко В. В., Гулевская А. В., Пожарский А. Ф., Чернышев А. И., Александров Г. Г., Доронкин В. Н. // ХГС. — 1990. — № 11. — С. 1545.
3. Томилин О. Б., Коновалова Е. П., Южакин В. Н., Клякин А. Н., Санчева Э. П. // ХГС. — 1996. — № 2. — С. 274.
4. Adger B. M., Bradbury S., Keating M., Rees C. W., Storr R. C., Williams M. T. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1975. — N 1. — P. 31.
5. Boulton A. J., Fruterro R., Saka J. D. K., Williams M. T. // J. Chem. Soc. Perkin I. — 1986. — N 7. — P. 1249.
6. Dondoni A., Mangini A., Mossa G. // J. Heterocycl. Chem. — 1969. — N 1. — P. 143.
7. Cohen-Fernandez P., Habraken C. L. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 3086.

Научно-исследовательский институт
физической и органической химии
Ростовского государственного университета,
Ростов-на-Дону 344104

Поступило в редакцию 02.09.96