

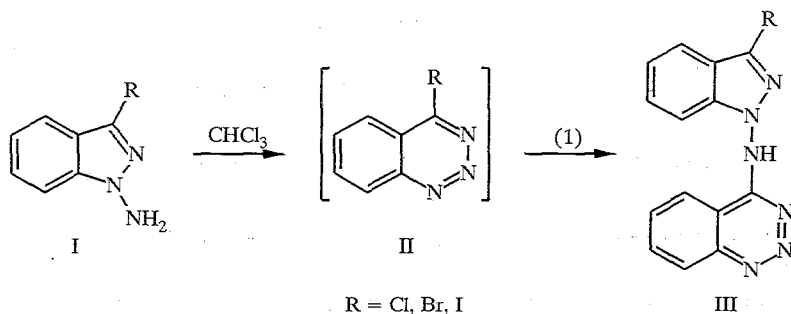
В. В. Кузьменко, А. Ф. Пожарский

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА
1-АМИНО-3-НИТРОИНДАЗОЛА

Действием гидросиламин-О-сульфоислоты в щелочной среде на 3-нитроиндазол получено его 1-аминопроизводное. Обнаружено, что в хлороформном растворе в присутствии триэтиламина оно медленно превращается в 1-этилиденамино-3-нитроиндазол. Обсужден возможный механизм этой неожиданной реакции.

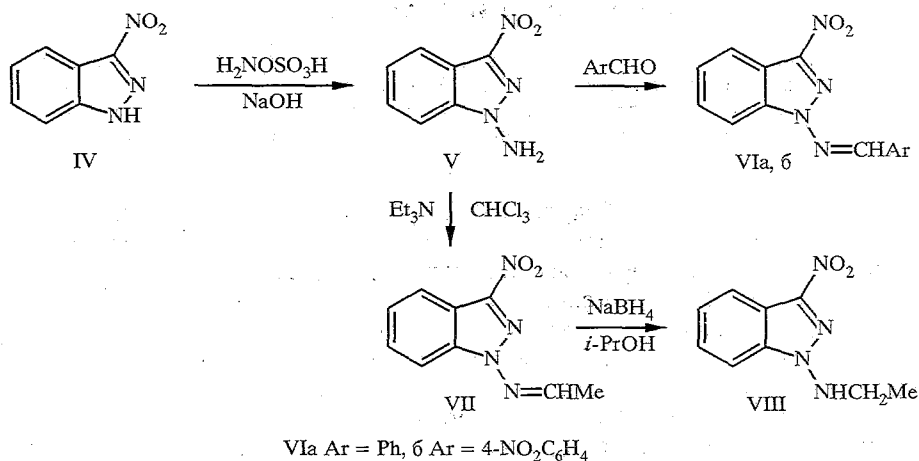
Недавно нами была обнаружена новая окислительная реакция в ряду 1-аминоиндазолов [1]. Выяснилось, что 1-амино-3-галогеноиндазолы I в растворе хлороформа или четыреххлористого углерода в течение нескольких дней переходят в 4-(3-галогеноиндазол-1-амино-1,2,3-триазины III.

Предположительно под действием этих растворителей, являющихся мягкими окислителями [2, 3], аминогруппа в соединениях I окисляется до N-нитрена, который рециклизуется 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 скоростью-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_N2Ag она будет значительно легче, чем галогены [6], замещаться на второй стадии реакции.

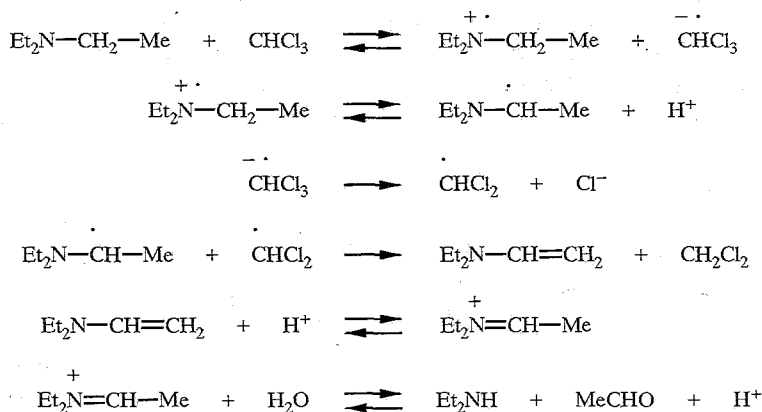


1-Амино-3-нитроиндазол получали аминированием 3-нитроиндазола (IV) гидросиламин-О-сульфоислотой в щелочном боратном буфере (данные условия аминирования малонуклеофильных N-анионов предложены в работе [7]). Выход амина V составил 78%. Как и другие 1-аминоиндазолы, он легко образует азометины, например VIa,б, при нагревании с ароматическими альдегидами. В отличие от 1-амино-3-галогеноиндазолов I амин V устойчив при хранении. Его хлороформный 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-нитроиндазолом (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-нитроиндазола (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 диэтилэтилидениммониевая соль или ацетальдегид, возникающий при его 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 превращениям 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 NO₂) 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 °С, внутренний эталон — ТМС. ИК спектры сняты на приборе ИКС-40, электронный спектр — на спектрофотометре Spersord M40. Масс-спектр получен на масс-спектрометре МХ-1321 с прямым вводом образца при температуре 100...150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки L 40/100 (Сhemapol). 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 °С и образуется осадок. Через 15 мин в один прием доливают 10 мл уксусного ангидрида и поднимают температуру до 45...50 °С. Осадок вначале растворяется, но через ~10 мин выпадают желтые кристаллы. Смесь перемешивают 30 мин, по охлаждению выливают в 200 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 9,2 г. Сырое 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_{пл}* 210...211 °С (из водного этанола), по данным [7], *T_{пл}* 205 °С. ИК спектр (вазелиновое масло): 3228 (NH), 1531, 1374 см⁻¹ (NO₂). Спектр ПМР (ДМСО-*d*₆): 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 (рН 10) добавляют 1,7 г (15 ммоль) гидроксимин-О-сульфо кислоты. Смесь перемешивают 4 ч при 60 °С. Постепенно выпадает коричневый осадок, рН раствора уменьшается до 9. По охлаждению кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают на воздухе. Выход 0,75 г. Сырое 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%). Кирпично-красные кристаллы с *T_{пл}* 190...192 °С (из этанола). ИК спектр (вазелиновое масло): 3336, 3214 (NH₂), 1642 (кольцо), 1527, 1387 см⁻¹ (NO₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 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, %: С 47,30; Н 3,50; N 31,61. С₇H₆N₄O₂. Вычислено, %: С 47,19; Н 3,37; N 31,46.

1-Бензильденамино-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 охлаждению отфильтровывают коричневый осадок, промывают холодным этанолом и эфиром. Выход 0,2 г (75%). Оранжевые иглы с *T_{пл}* 180...182 °С (из бутанола). ИК спектр (вазелиновое масло): 1605 (кольцо), 1534, 1387 см⁻¹ (NO₂). Спектр ПМР (CDCl₃): 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, %: С 63,30; Н 3,82; N 20,96. С₁₄H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: С 63,16; Н 3,76; N 21,05.

1-(4-Нитробензильден)амино-3-нитроиндазол (VIб). 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 охлаждению отфильтровывают выпавший осадок, промывают этанолом и эфиром. Выход 0,35 г (80%). Желтые кристаллы с *T_{пл}* 287...289 °С (из ДМФА). ИК спектр (вазелиновое масло): 1600 (кольцо), 1520, 1493, 1373, 1344 см⁻¹ (NO₂). Найдено, %: С 53,89; Н 3,06; N 22,46. С₁₄H₉N₅O₄. Вычислено, %: С 54,02; Н 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 $T_{пл} 136...138$ °С (из этанола). УФ спектр (метанол), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 231 (4,38), 349 (4,13). ИК спектр (вазелиновое масло): 1518, 1373 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 2,29 (3H, д, $J=5,57$ Гц, CH_2CH_3); 7,50 (1H, тд, 5-H); 7,59 (1H, тд, 6-H); 7,87 (1H, д, $J_{76}=8,50$ Гц, 7-H); 8,26 (1H, д, $J_{45}=8,20$ Гц, 4-H); 8,80 м. д. (1H, к, $J=5,57$ Гц, $CHCH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 204 (100) M^+ , 158 (20) $[M-NO_2]^+$, 131 (19), 117 (27), 102 (17), 90 (27), 77 (15), 62 (6), 51 (10), 44 (15). Найдено, %: С 53,65; Н 4,49; N 28,63. $C_9H_8N_4O_2$. Вычислено, %: С 52,94; Н 3,92; N 27,45.

При замене хлороформа четыреххлористым углеродом реакция в заметной степени не протекает, 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) $NaBH_4$. 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 $T_{пл} 100...102$ °С (из октана). ИК спектр (вазелиновое масло): 3287 (NH), 1618, 1584 (кольцо), 1515, 1376 cm^{-1} (NO_2). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,13 (3H, т, $^3J=7,32$ Гц, CH_2CH_3); 3,42 (2H, м, CH_2CH_3); 5,32 (1H, м, NH); 7,46 (1H, тд, 6-H); 7,55 (1H, тд, 5-H); 7,70 (1H, д, $J_{46}=8,50$ Гц, 7-H); 8,24 м. д. (1H, д, $J_{45}=8,20$ Гц, 4-H). Найдено, %: С 52,52; Н 4,91; N 27,31. $C_9H_{10}N_4O_2$. Вычислено, %: С 52,43; Н 4,85; N 27,18.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. Шоринев С. В., Есипов С. Е., Кузьменко В. В., Гулевская А. В., Пожарский А. Ф., Чернышев А. И., Александров Г. Г., Доронькин В. Н. // ХГС. — 1990. — № 11. — С. 1545.
3. Томлин О. Б., Коновалова Е. П., Южалкин В. Н., Клякин А. Н., Санаева 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