

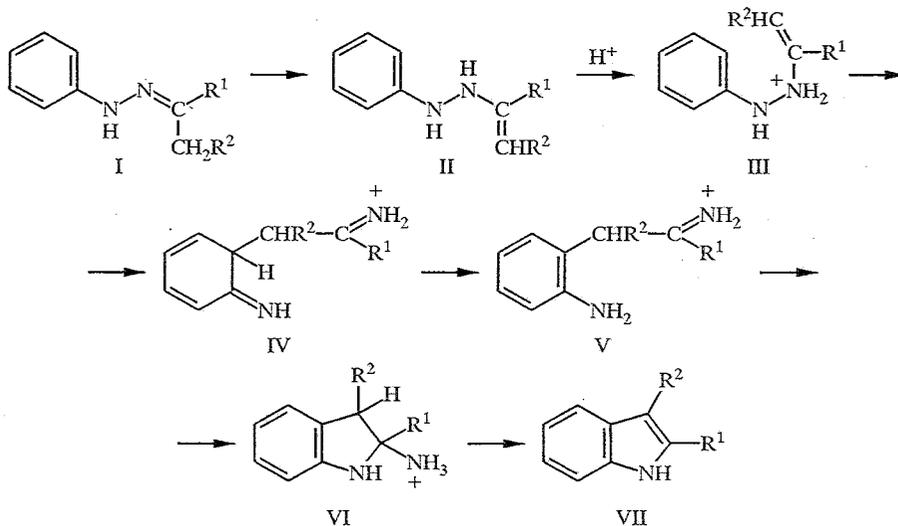
Дж. А. Кереселидзе, Ш. А. Самсония, М. А. Циколия

### НОВАЯ СХЕМА МЕХАНИЗМА ИНДОЛИЗАЦИИ ПО ФИШЕРУ

На основании квантово-химических расчетов энергетических, электронных и структурных индексов, а также изучения региоселективности, кинетических и спектрометрических характеристик некоторых фенилгидразонов была построена развернутая и принципиально новая схема механизма индолизации по Фишеру.

Индолизация арилгидразонов по Фишеру является одной из тонких по механизму, удобных для синтеза производных индола и важных по значению реакцией в химии гетероциклических соединений. Основные стадии кислотнокатализируемой реакции Фишера были предложены в работах Г. и Р. Робинсон [1], а также Алленом и Вильсоном [2]:

Схема 1



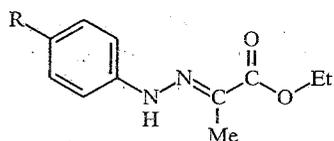
Правомочность этих стадий в дальнейшем была экспериментально доказана многими исследователями, из которых можно выделить работы Пленингера [3], Дугласа [4], Клузиуса [5], Суворова [6] и Геллера [7].

Особый интерес вызывает изучение стадии разрыва связи N—N и образования новой связи С—С. В 1949 г. Поузакер и Шуберт [8] на основании получения перекрестных продуктов циклизации смеси двух разных фенилгидразонов высказали предположение, что связь N—N разрывается гомолитически, а новая связь С—С образуется по механизму межмолекулярного радикального присоединения. Однако их идея сразу же подверглась критике [9] — образование перекрестных продуктов объясняли гидролизом фенилгидразонов, когда же образование перекрестных продуктов было обнаружено и в безводной среде, то процесс объясняли «перегидразонованием» [10] — и смелые предположения Поузакера и Шуберта были забыты. Продолжая изучение этой стадии реакции Фишера, Арбузов и Китаев [11] предложили рассматривать процесс образования новой связи С—С как внутримолекулярное электрофильное присоединение, но на основании кинетических данных [12] этот механизм был отвергнут. В 1972 г.

Грандберг выдвинул идею (3,3)-сигматропной перегруппировки, основанную на принципе сохранения орбитальной симметрии [13]. По его мнению, это — внутримолекулярный синхронный процесс, когда связь N—N разорвана не полностью, а новая связь С—С завязана не окончательно. С целью экспериментального подтверждения выдвинутой концепции была исследована индолизация *para*-замещенных  $\alpha,\alpha$ -дифенилгидразонов циклогексанола [14] и показано, что электронные эффекты заместителей мало влияют на направление образования связи С—С. Однако как в этой работе, так и в работе других авторов [15] систематически отмечалось благоприятное влияние электронодонорных заместителей на образование С—С связи, что лишает концепцию достаточной убедительности. На наш взгляд, рассматриваемый механизм носит общий характер и не описывает всю сложность стадии разрыва связи N—N и образования новой связи С—С.

С целью построения резвернутой схемы механизма индолизации арилгидразонов по Фишеру нами были исследованы кинетические [16], спектрометрические [17] и квантово-химические [18] характеристики некоторых фенилгидразонов, а также их региоселективность [19, 20] и реакционная способность [21, 22].

Методом УФ спектрометрии определены константы скорости ( $k$ ) энергии активации реакции ( $E^\ddagger$ ) и порядок реакции Фишера ( $n$ ) *para*-замещенных производных фенилгидразона этилового эфира пировиноградной кислоты (ЭЭПК):



VIII-X

VIII R = H; IX R = Cl; X R = Me

Значения кинетических характеристик (табл. 1) свидетельствуют о том, что электронодонорный заместитель в *para*-положении фенильного кольца существенно уменьшает энергию активации реакции ( $E^\ddagger$ ) по сравнению с незамещенным фенилгидразоном VIII, в то время как в случае электроноакцепторного заместителя она возрастает в 1,4 раза. Порядок реакции  $n$  для всех трех фенилгидразонов составляет 1,5 (нецелочисленное значение, по нашему мнению, указывает на более сложный путь реакции, чем это предусмотрено синхронным механизмом внутримолекулярной (3,3)-сигматропной перегруппировки). Поскольку принцип сохранения орбитальной симметрии, на котором основывается (3,3)-сигматропная перегруппировка, соблюдается для реакции первого порядка, то создавшееся несоответствие в подходах к описанию механизма индолизации арилгидразонов послужило поводом для дальнейшего теоретического и экспериментального исследования отдельных стадий сложной реакции Фишера. Из табл. 1 видно также, что электронодонорный заместитель ускоряет реакцию

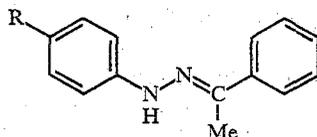
Таблица 1

Кинетические характеристики реакции Фишера для фенилгидразонов VIII—X

Фенил-гидразон	R	Константы скорости $k$ , л <sup>0,5</sup> моль <sup>-0,5</sup> с <sup>-1</sup>	$E^\ddagger$ , кДж/моль	Порядок реакции Фишера, $n$
VIII	H	0,060	109,9	1,5
IX	Cl	0,043	155,9	1,5
X	CH <sub>3</sub>	0,700	64,4	1,5

Фишера по сравнению с незамещенным фенилгидразоном VIII, а электроноакцепторный — замедляет.

С целью изучения влияния заместителя в фенильном кольце гидразинового фрагмента на свойства связи N=C были сняты ИК спектры фенилгидраза ацетофенона XI и его *p*-NO<sub>2</sub>- (XII) и *p*-CH<sub>3</sub>- (XIII) производных в ДМСО [17].

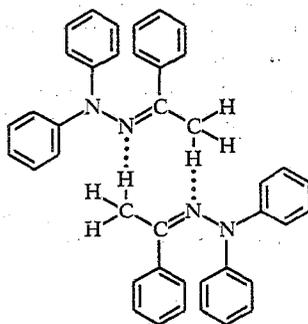


XI-XIII

XI R = H; XII R = NH<sub>2</sub>; XIII R = Me

Установлено, что значение частоты валентного колебания иминной группы N=C одинаково для всех производных (1691 см<sup>-1</sup>), а интенсивность полосы поглощения резко уменьшается в ряду *p*-CH<sub>3</sub> > H > *p*-NO<sub>2</sub>. Так как гидразон-енгидразинное превращение непосредственно связано со способностью превращения иминной связи N=C в N—C связь, то можно заключить, что электронодонорный заместитель препятствует таутомерному превращению, а электроноакцепторный — способствует. Сравнивая этот вывод с выводом, сделанным выше, о том, что электроноакцепторный заместитель замедляет индолизацию, можно заключить, что гидразон-енгидразинное таутомерное превращение не может являться лимитирующей стадией реакции Фишера.

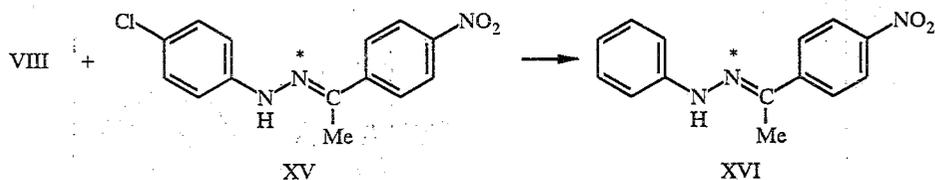
Более детально рассмотрен ИК спектр дифенилгидраза ацетофенона (XIV). Интегральная интенсивность полосы группы N=C в этом гидразоне довольно низка ( $A_{NC} = 0,5 \cdot 10^4$  л моль<sup>-1</sup> см<sup>-2</sup>), что указывает на его повышенную способность к превращению в энгидразинную форму. При переходе от хлороформа (растворитель) к таблеткам КВг полуширина полосы поглощения деформационного асимметричного колебания метильной группы ( $\Delta\nu_{1/2\delta CH_3^{as}}$ ) уменьшается почти вдвое (30 и 17 см<sup>-1</sup> в хлороформе и КВг соответственно), а ширина этой полосы обусловлена колебательным и вращательным движением метильной группы. Уменьшение полуширины полосы поглощения вызвано исчезновением ее вращательной структуры, что, по нашему мнению, объясняется образованием межмолекулярной водородной связи между водородным атомом метильной группы и неподеленной парой электронов иминного азота [23].



XIVa

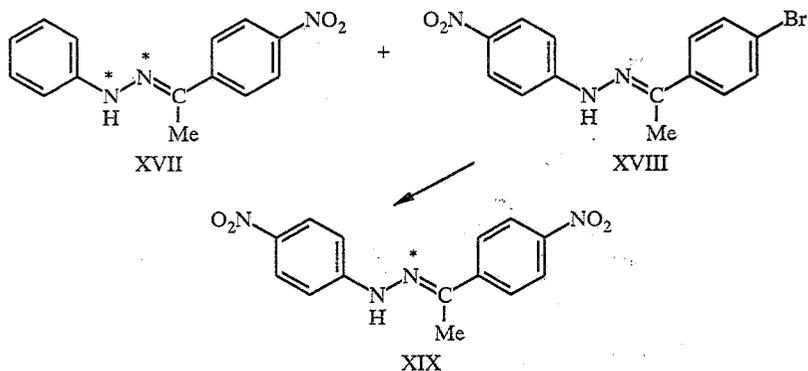
В результате предлагаемой ассоциации создаются благоприятные условия для смещения таутомерного равновесия в сторону энгидразинной формы. По сути это и есть механизм гидразон-енгидразинного превращения.

Для изучения процесса разрыва связи N—N мы использовали смесь фенилгидразона ЭЭПК (VIII) и *p*-хлорфенилгидразона *p*-нитроацетофенона, меченного по иминному атому азота стабильным изотопом  $^{15}\text{N}$  (XV).



Нагреванием этой смеси до 60 °С в полифосфорной кислоте получен перекрестный фенилгидразон *p*-нитроацетофенона, меченный по иминному атому азота (XVI), который может образоваться только в результате разрыва связи N—N. Следовательно, существует возможность разрыва связи N—N без образования новой связи C—C.

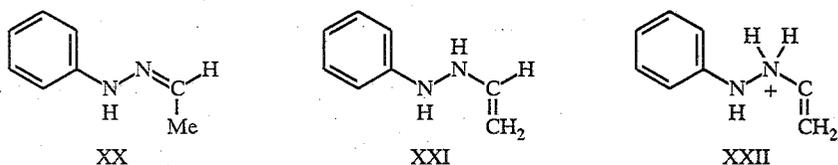
С целью воспроизведения приведенных результатов продолжен эксперимент по обнаружению другого перекрестного продукта из смеси фенилгидразона *p*-нитроацетофенона, меченного по обоим атомам азота (XVII) и *p*-нитрофенилгидразона *p*-бромацетофенона (XVIII).



В результате получен перекрестный *p*-нитрофенилгидразон *p*-нитроацетофенона, меченный по иминному атому азота (XIX). Здесь, как и в предыдущем случае, образование перекрестного фенилгидразона XIX возможно только вследствие разрыва связи N—N. Перекрестные фенилгидразоны XVI и XIX выделены препаративно, и их структуры установлены спектрометрическими методами.

Таким образом, в реакции Фишера принципиально возможен разрыв связи N—N без образования новой связи C—C. Следовательно, эта стадия исследуемой реакции имеет ступенчатый характер, и образованию новой связи C—C предшествует разрыв связи N—N, что находится в противоречии с существующим представлением о синхронности протекания этого процесса [13].

В дальнейшем квантово-химическим полуэмпирическим методом MNDO AM1 [24] были рассчитаны порядок ( $P_{\text{NN}}$ ) и длина ( $R_{\text{NN}}$ ) связи N—N, энтальпия молекулы ( $\Delta H$ ) и энергия электростатического притяжения между атомами азота ( $U_2$ ) при разных значениях вращения вокруг связи N—N ( $\Theta_{\text{NN}}$ ) для энгидразинового таутомера XXI фенилгидразона ацетальдегида XX и его протонированной формы XXII.



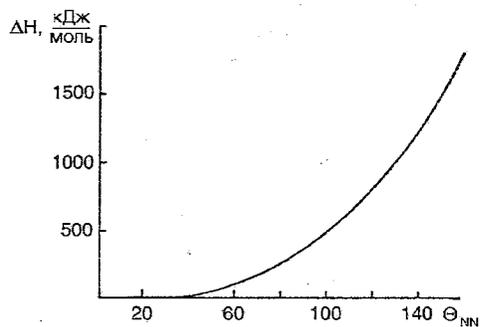


Рис. 1. Зависимость энтальпии ( $\Delta H$ ) энгидразинного таутомера фенилгидразона ацетальдегида XXI от угла вращения вокруг связи N—N ( $\Theta_{NN}$ )

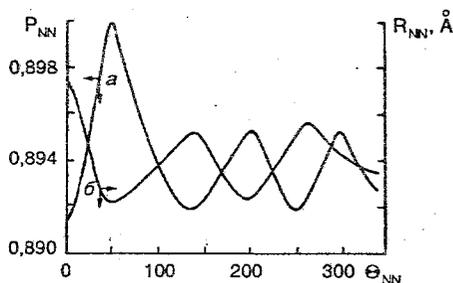


Рис. 2. Зависимость порядка ( $P_{NN}$ ) (а) и длины связи ( $R_{NN}$ ) (б) в протонированном энгидразине XXII от угла вращения вокруг связи N—N ( $\Theta_{NN}$ )

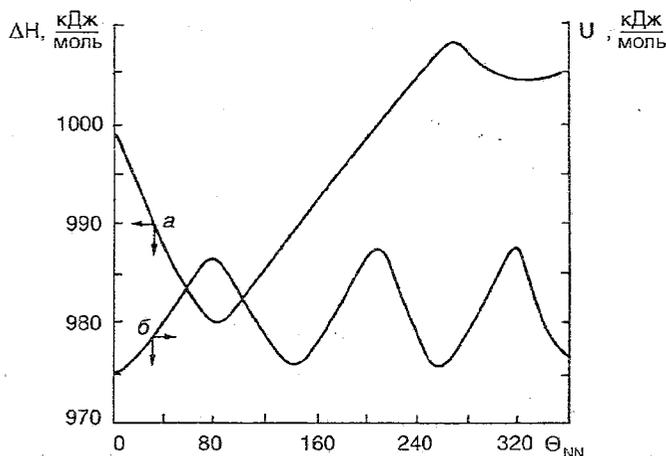


Рис. 3. Зависимость энтальпии ( $\Delta H$ ) (а) и энергии электростатического притяжения между атомами азота  $U_э$  (б) в протонированном энгидразине XXII от угла вращения вокруг связи N—N ( $\Theta_{NN}$ )

Из рис. 1 видно, что для малых углов  $\Theta_{NN}$  энтальпия энгидразина XXI растет незначительно, начиная с  $\Theta_{NN} = 80^\circ$  резко возрастает, а при  $\Theta_{NN} = 150^\circ$  вращение тормозится. В протонированном энгидразине XXII при значении  $\Theta_{NN} = 140^\circ$  создается благоприятное условие для разрыва связи N—N, так как в этой фазе вращения  $R_{NN}$  принимает максимальное значение, а  $P_{NN}$  и  $U_э$  — минимальное (рис. 2, 3). Из рис. 3 видно также, что самому стабильному состоянию энгидразина XXII соответствует конформация, для которой  $\Theta_{NN} = 80^\circ$ . В результате анализа установлено, что протонирование способствует разрыву связи N—N. Фаза угла  $\Theta_{NN}$ , при котором разрывается связь N—N, имеет принципиальное значение с позиции образования новой связи C—C. Самой благоприятной конформацией для этого является та, при которой  $\Theta_{NN} = 180^\circ$ . В этой фазе, однако (см. рис. 2), связь N—N не разрывается. Принимая во внимание то обстоятельство, что при  $\Theta_{NN} = 140^\circ$  молекула находится ближе к планарному состоянию, можно допустить, что механизм образования связи C—C носит «частичный внутримолекулярный» характер (с учетом, что образованию новой связи C—C предшествует разрыв связи N—N).

С целью изучения региоселективности индолизации арилгидразонов были рассчитаны энтальпия ( $\Delta H$ ) и изменения энтальпии ( $\Delta\Delta H$ ) некоторых фенилгидразонов несимметричных карбонильных соединений (XXIIIa—з) и их энгидразиновых таутомеров (XXIVa—з, XXVa—з) [19, 20] (табл. 2).

Значения энтальпии ( $\Delta H$ ) (кДж/моль) фенилгидразонов XXIIIa—з и их энгидразинных таутомеров XXIVa—з и XXVa—з, изменения энтальпии гидразон-енгидразинного таутомерного превращения ( $\Delta\Delta H$ ), выходы реакции при комнатной температуре в присутствии  $PCl_3$  и соотношение продуктов индолизации по Фишеру XXVI : XXVII

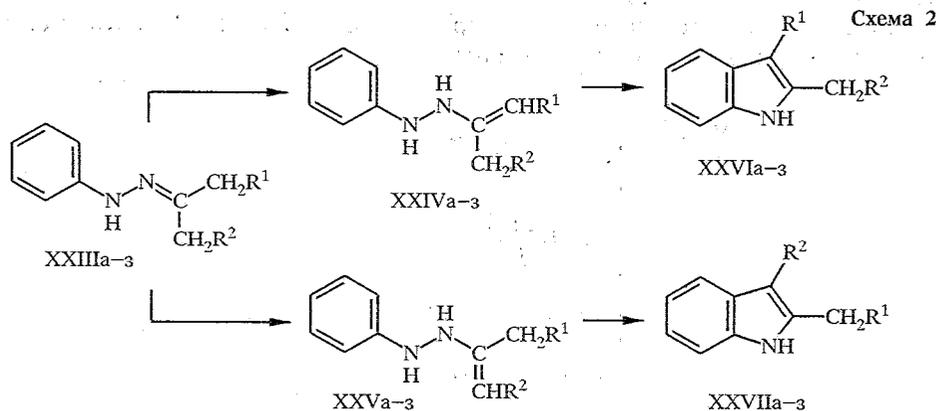
Фенил-гидра-зон	$\Delta H$			$\Delta\Delta H$		Выход, %	Соотношение XXVI : XXVII
	XXIII	XXIV	XXV	XXIII — XXIV	XXIII — XXV		
а	200,2	269,2	275,9	69,0	75,6	74 (XXVIa)	48 : 0
б	-103,2	-62,7	-48,1	40,5	55,1		
в	-135,4	-96,1	-86,1	39,3	49,3		
г	318,5	380,4	369,5	61,9	51,0	61 (XXVIг) 10 (XXVIгг)	0 : 52
д	290,1	332,3	342,3	42,2	52,2	65 (XXVIд)	47 : 15
е	147,5	188,1	198,1	40,6	50,6	61 (XXVIе)	Комплекс в растворе
ж	120,4	159,3	174,7	38,9	54,3	58 (XXVIж)	51 : 0
з	90,7	135,0	145,0	44,3	54,3	41 (XXVIз) 36 (XXVIзв)	Комплекс в растворе

Известно, что эти фенилгидразоны образуют в основном 3-замещенные 2-метилиндолы [12]. Образование 3-незамещенных 2-алкилиндолов наблюдается редко. Хотя соответствующее направление реакции характеризуется сравнительно высоким значением изменения энтальпии, оно невыгодно с энергетической точки зрения.

Первоначально были рассмотрены фенилгидразоны метилэтилкетона (XXIIIa), ацетоуксусной (XXIIIб) и левулиновой кислот (XXIIIв) и их энгидразинных таутомеров (XXIVa—в, XXVa—в).

Как видно из табл. 2, минимальными значениями изменения энтальпии ( $\Delta\Delta H$ ) характеризуются те таутомерные превращения, которые осуществляются через метиленовые группы XXIIIa—в  $\rightarrow$  XXIVa—в, в результате чего образуются 3-замещенные 2-метилиндолы (XXVIa—в), что полностью согласуется с экспериментальными данными [12].

Региоселективность индолизации фенилгидразонов XXIIIa,г—з при комнатной температуре в присутствии  $PCl_3$  изучена Бакколини и соавторами [25]. На основании выхода продуктов индолизации доказано преимущественное образование 2,3-дизамещенных индолов (структуры XXVIa,г—з), что в основном соответствует нашим расчетным данным  $\Delta\Delta H$  и соотношениям



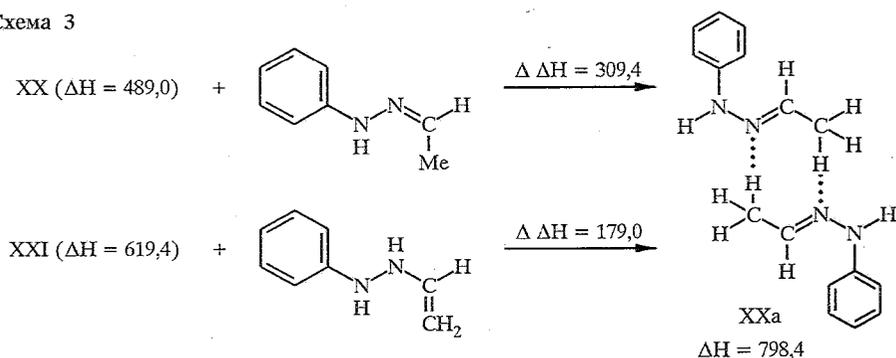
а  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = H$ ; б  $R^1 = COOH$ ,  $R^2 = H$ ; в  $R^1 = CH_2COOH$ ,  $R^2 = H$ ; г  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = CH_3$ ;  
 д  $R^1 = C_6H_5$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ; е  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = C_2H_5$ ; ж  $R^1 = CH_3$ ,  $R^2 = C_3H_7$ ; з  $R^1 = C_2H_5$ ,  $R^2 = C_3H_7$

продуктов индолизации XXVI : XXVII по Фишеру. Исключение составляет фенилгидразон 1-фенилбутан-2-она (XXIIIг), для которого из двух возможных конечных продуктов преимущественно образуется 2-этил-3-фенилиндол (XXVIг), в то время как по реакции Фишера — только 2-метилфенил-3-метилиндол (XXVIIг). Судя по значениям рассчитанных нами  $\Delta\Delta H$ , в случае соединения XXIIIг реакция протекает через энгидразин XXVг к индолу XXVIIг, что согласуется с данными реакции Фишера.

Таким образом, результаты сравнения выходов конечных продуктов индолизации фенилгидразонов несимметричных карбонильных соединений со значениями изменения энтальпии ( $\Delta\Delta H$ ) превращения фенилгидразонов позволяют сделать вывод о том, что последние могут служить надежным параметром региоселективности реакции Фишера.

На основании квантово-химических расчетов в режиме координаты реакции на примере самого простого по структуре фенилгидразона ацетальдегида XX построена развернутая схема механизма индолизации по Фишеру [18]. Вся схема формально состоит из двух частей, одна из которых включает образование кристаллического димера XXa из двух молекул фенилгидразона ацетальдегида XX, его разложение на энгидразинные таутомеры XXI и их протонирование XXII. По сути это и есть гидразон-енгидразинное таутомерное превращение через димер XXa.

Схема 3



Из схемы 3 и рис. 4 видно, что энергия таутомерного превращения достигает 309,4 кДж/моль, тогда как, согласно кинетическим измерениям, энергия активации реакции Фишера изменяется в пределах 60...160 кДж/моль. Столь высокий и узкий (0,12 Å) энергетический барьер указывает на возможность туннелирования протона метильной группы. Энергия туннелирования с учетом частоты асимметричного деформационного колебания метильной группы ( $\delta_{CH_3}^{as} = 1470 \text{ см}^{-1}$ ) составляет ~20 кДж/моль, и, согласно теории Германа и Догонадзе [26], протон может проявлять природу квантовой частицы.

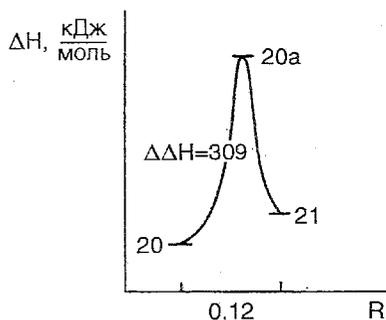


Рис. 4. Энергетическая диаграмма таутомерного превращения фенилгидразона ацетальдегида XX в соответствующий энгидразин XXI ( $R$  — координата реакции)

Исходя из изложенного и экспериментальных данных можно предположить, что гидразон-енгидразинное таутомерное превращение является квантовым процессом, протекающим за счет теплового движения реагирующих частиц по механизму межмолекулярной водородной связи.

В условиях реакции Фишера энгидразиновый таутомер XXI подвергается протонированию, центром которого без ограничения общности можно считать  $N\beta$  атом азота. Энергия протонирования составляет 669,7 кДж/моль, что характерно для азотсодержащих соединений, т. е. следующим интермедиатом исследуемой реакции становится протонированный энгидразин XXII, который мы условно принимаем за исходное соединение второй части предложенной нами схемы (схема 4). Энгидразин XXII имеет повернутую на угол  $\Theta_{NN} = 80^\circ$  вокруг  $N-N$  связи конформацию со значением энтальпии 979,4 кДж/моль. В результате поворота еще на  $60^\circ$  энергия повышается всего на 5,9 кДж/моль, и в этом состоянии (XXIIa) связь  $N-N$  разрывается, как было описано выше.

На схеме 4 представлены два варианта разрыва связи  $N-N$ : гетеролитический и гомолитический. Как видно, с энергетической точки зрения более предпочтителен гомолитический разрыв, хотя при гетеролитическом разрыве энтальпия также меняется в разумных пределах ( $\Delta H = 94,4$  кДж/моль). С целью обнаружения радикальных продуктов гомолитического разрыва связи  $N-N$  нами был снят ЭПР спектр фенилгидразона ЭЭПК (VIII) в условиях реакции Фишера и методом спиновой ловушки (нитрозодурол) доказано наличие анилинового радикала [27]. Для проверки радикального пути протекания реакции была проведена циклизация фенилгидразона ЭЭПК (VIII) в присутствии нитрозодурола в качестве ингибитора радикалов в разных мольных соотношениях; во всех случаях наблюдали образование продукта циклизации — 2-карбэтоксиндола. Следовательно, можно считать, что реакция по радикальному пути не развивается. Действительно, для образования новой связи  $C-C$  по механизму радикального присоединения радикал анилина XXVIIIa и катион-радикал енамина XXIXa должны предварительно превращаться в радикалы XXVIIIб и XXIXб соответственно, а для радикального присоединения должна поглощаться энергия в количестве 305,2 кДж/моль, что практически нереально как с количественной, так и качественной точек зрения, так как при образовании молекулы из двух частиц энергия должна выделяться.

Таким образом, из двух вариантов разрыва связи  $N-N$  в протонированном энгидразине XXIIa приемлемым становится гетеролитический разрыв. Как видно из схемы 4, на атоме углерода в *орто*-положении катиона анилина XXVIII сосредоточен положительный, а на крайнем атоме углерода аллильной группы енамина XXIX — довольно высокий отрицательный заряд. Вследствие такого распределения зарядов в продуктах гетеролитического разрыва связи  $N-N$  новая связь  $C-C$  должна образовываться по механизму межмолекулярного нуклеофильного присоединения, которое, согласно расчетам, осуществляется с выделением энергии 21,3 кДж/моль. Как видно из рис. 5, рассмотренный процесс соответствует переходу через первый энергетический барьер реакции Фишера, построенный нами на основании квантово-химических расчетов в режиме координаты реакции. Исходя из межмолекулярного характера этого процесса наряду с интермедиатом XXX следовало бы ожидать и образование продукта *пара*-перегруппировки XXXa, однако обнаружить его нам не удалось (в литературе описан единственный случай его образования из незамещенного фенилгидразона [28]). Так или иначе, но возможность межмолекулярного характера процесса образования новой связи  $C-C$  не должна вызывать сомнений. Другой вопрос, почему продукты *пара*-перегруппировки образуются реже, чем продукты *орто*-перегруппировки. Ответ, по нашему мнению, заключается в том, что связь  $N-N$  разрывается в той фазе  $\Theta_{NN} = 140^\circ$ , когда крайний углеродный атом аллильной группы в



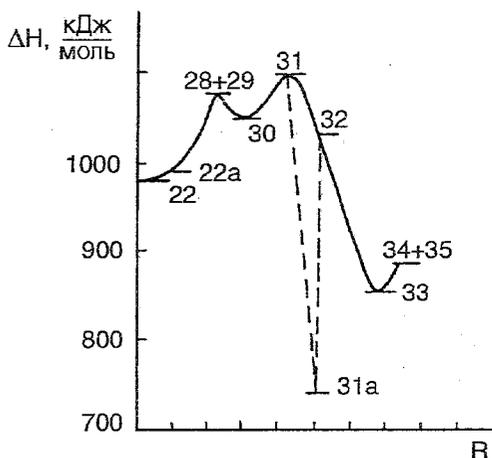


Рис. 5. Энергетическая диаграмма процесса превращения протонированного энгидразина XXII в индол XXXIV (R — координата реакции)

пространстве находится близко к атому углерода в *орто*-положении фенильного кольца. С этой позиции процесс образования новой связи С—С может носить «частичный внутримолекулярный» характер, с учетом того, что образованию связи С—С предшествует разрыв связи N—N.

В интермедиате XXX  $R_{CC} = 2,928 \text{ \AA}$ , а чтобы довести длину этой связи до оптимального значения и восстановить ароматичность, дополнительно требуется энергия 49,3 кДж/моль. В результате трудно осуществляемого внутримолекулярного переноса протона на аминную группу интермедиат XXX преобразуется в молекулу XXXI, которая и является активированным комплексом реакции Фишера (рис. 5). За счет выделения энергии (365 кДж/моль) активированный комплекс XXXI может превращаться в промежуточный продукт — аминокимин XXXIa, существование которого доказано методом спектроскопии ЯМР  $^{15}\text{N}$  [4]. Однако, как видно из рис. 5, аминокимин XXXIa попадает в глубокую энергетическую яму с высотой 281,7 кДж/моль и его участие в реакции нереально. Из схемы 4 видно, что в активированном комплексе иминный атом углерода имеет положительный заряд  $q_C = +0,161$ , а аминный атом азота — отрицательный  $q_N = -0,310$ . При возможном сближении этих атомов замыкается пиррольное кольцо и, с выделением энергии 83,6 кДж/моль, образуется новый интермедиат XXXII, существование которого доказано другими авторами методами теории графов [29]. Отщепленная от интермедиата XXXII молекула аммиака атакует атом водорода пиррольного амина XXXIII, и в результате отрыва протона с поглощением небольшой энергии (33,8 кДж/моль) образуются индол XXXIV и ион аммония XXXV.

Из рис. 5 видно, что энергетическая кривая имеет два максимума, т. е. описанный процесс состоит из двух основных стадий: разрыв связи N—N с образованием новой связи С—С и замыкание пиррольного кольца с образованием индола. Эти две стадии составляют вторую часть предложенной нами схемы механизма реакции Фишера с энергией активации 128,3 кДж/моль.

Первая часть схемы, которая обсуждалась выше, состоит из самопроизвольных процессов: теплового движения, гидразон-энгидразинного таутомерного превращения через кристаллический димер и протонирования энгидразинного таутомера. Объединение этих двух частей представляет одну целую схему механизма индолизации арилгидразонов по Фишеру.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре UR-20 в ДМСО и хлороформе ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ), УФ спектры — на спектрометре Specord UV-VIS в муравьиной кислоте и ацетонитриле ( $\lambda$ , нм, Ige), масс-спектры — на спектрометре Ribettag R10-10B (m/e), спектры ПМР — на спектрометре Bruker WH-200

в дейтерированной муравьиной кислоте с внутренним стандартом ГМДС (шкала  $\delta$ ), ЭПР спектры — на спектрометре РЭ-1306 в растворе дихлорметана и ПФК с применением метода спиновой ловушки (нитроводурол).

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

**Фенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (VIII).** Растворяют 6 г гидрохлорида фенилгидразина в минимальном количестве воды, нагретой до 50 °С, pH 5. После охлаждения раствора добавляют 4 г этилового эфира пировиноградной кислоты. Перемешивают в течение 45 мин при комнатной температуре. К образовавшейся маслообразной массе добавляют 2...3 капли уксусной кислоты (pH 3) Белый творожистый осадок фильтруют, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола.  $T_{пл}$  105...107 °С. ИК спектр: 3430 (NH), 1720 (C—O), 1697 (N=C), 1250 (C—O—C) (в хлороформе). УФ спектр (в ацетонитриле): 221 (3,76); 290 (3,82); 316 (4,05).

***n*-Метилфенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (X).** Растворяют в теплой воде 29 г гидрохлорида *n*-толилгидразина (pH 3) и доводят до pH 3 подщелачиванием разбавленной КОН. К реакционной массе добавляют 21 г этилового эфира пировиноградной кислоты, перемешивают в течение 1 ч и добавляют уксусную кислоту. Выпавший осадок фильтруют и кристаллизуют из изопропилового спирта.  $T_{пл}$  83...84 °С. ИК спектр (в хлороформе): 3430 (NH), 1720 (C=O), 1687 (N=C), 1250 (C—O—C).

***n*-Нитрофенилгидразон ацетофенона (XIII).** Растворяют 1 г *n*-нитрофенилгидразина в 50 мл теплой воды, добавляют 0,8 г ацетофенона, растворенного в 50 мл этанола, перемешивают и нагревают 30 мин при 50 °С. Образовавшийся осадок фильтруют и сушат.  $T_{пл}$  164...165 °С. ИК спектр (в ДМСО): 3350 (NH), 1693 (N=C), 1550 (NO<sub>2</sub>).

**Дифенилгидразон ацетофенона (XIV).** Растворяют 9 г гидрохлорида дифенилгидразина и 4,5 ацетофенона в изопропиловом спирте. Раствор кипятят, затем охлаждают и оставляют в холодильнике на 24 ч (pH 3). Образовавшийся белый осадок несколько раз кристаллизуют из изопропилового спирта.  $T_{пл}$  96...97 °С. ИК спектр (в хлороформе): 1632 (N=C). УФ спектр (в ацетонитриле): 254 (3,99), 405 (3,66).

***n*-Хлорфенилгидразон *n*-нитроацетофенона с меченым (<sup>15</sup>N) атомом иминного азота (XV).** Диазотирование 5,08 г *n*-хлоранилина проводят в 30 мл HCl в условиях охлаждения, постоянного перемешивания и добавления смеси 3,08 г NaN\*O<sub>2</sub>, меченого стабильным изотопом <sup>15</sup>N в 25 мл воды. Полученное диазосоединение восстанавливают 20 г SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O в 35 мл HCl при постоянном перемешивании и охлаждении. К реакционной смеси добавляют 3,8 г *n*-нитроацетофенона в 50 мл изопропилового спирта (pH 3). Реакцию проводят при 40...50 °С в течение 5 мин при постоянном перемешивании. Реакционную смесь фильтруют, осадок промывают водой, сушат и кристаллизуют из изопропилового спирта.  $T_{пл}$  85...86 °С. ИК спектр (в ДМСО): 3350 (NH), 1690 (N=C), 1540 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр: 289 (M<sup>+</sup>), 290 (M+1), 291 (M+2). Найдено, %: С 58,0, Н 4,5, N 15,0. Брутто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl. Вычислено, %: С 57,9, Н 4,3, N 14,8.

**Фенилгидразон *n*-нитроацетофенона с меченым (<sup>15</sup>N) атомом иминного азота (XVI).** К смеси 0,3 г *n*-хлорфенилгидраза *n*-нитроацетофенона с меченым <sup>15</sup>N атомом иминного азота (XV) и 0,2 г фенилгидраза ЭЭПК (VIII) добавляют 5 г ПФК. Реакционную смесь нагревают при 60 °С в течение 5 мин и при перемешивании добавляют трехкратный избыток воды. Продукты реакции извлекают эфиром. Эфир отгоняют и остаток сушат. Полученную смесь разделяют методом тонкослойной хроматографии в системе гексан—эфир, 1 : 1. Перекрестный фенилгидразон XVI выделяют препаративно элюированием соответствующего пятна. Элюент — эфир. Выход 0,06 г (42%).  $T_{пл}$  265...267 °С (с разл.). ИК спектр (в ДМСО): 3350 (NH), 1685 (N=C), 1540 (NO<sub>2</sub>). Спектр ПМР: 2,63 (3H, с), 7,15...7,32 (ароматические протоны, м), 7,86 (1H, д,  $J_{aa'} = 8,0$ ), 8,15 (1H, д,  $J_{bb'} = 8,0$ ), 8,04 (1H, д,  $J_{ab} = 10,0$ ), 8,24 (1H, д,  $J_{a'b'} = 10,0$ ). Масс-спектр: 255 (M<sup>+</sup>), 256 (M+1). Найдено, %: С 66,0, Н 5,2, N 17,0. Брутто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 65,9, Н 5,1, N 16,8

**Фенилгидразон *n*-нитроацетофенона с мечеными (<sup>15</sup>N) атомами азота (XVII).** Нитрование 4,5 мл бензола проводят 5 мл азотной кислоты, меченой <sup>15</sup>N. К 5 г полученного нитробензола добавляют 5 г гидразингидрата в 50 мл изопропилового спирта. Смесь нагревают до 30...40 °С и малыми порциями добавляют спиртовую суспензию никеля Ренея до прекращения выделения азота. Реакционную смесь нагревают и фильтруют, фильтрат кипятят с активированным углем, отфильтровывают. Остаток растворяют в 15 мл соляной кислоты, охлаждают до -4 °С и при постоянном перемешивании добавляют по каплям 1,5 г NaN\*O<sub>2</sub> в 15 мл воды. Полученное диазосоединение восстанавливают 10 г SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в 17,5 мл HCl до фенилгидразина, добавляют 6,6 г *n*-нитроацетофенона в спирте (pH 3). Полученный фенилгидразон *n*-нитроацетофенона, содержащий меченые атомы азота (XXVII), перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

$T_{пл}$  265...266 °С. ИК спектр (в ДМСО): 3350 (NH), 1685 (N=C), 1540 (NO<sub>2</sub>). Спектр ПМР: 2,63 (3H, с), 7,15...7,32 (ароматические протоны, м), 7,86 (1H, д,  $J_{aa'}$  = 8,0), 8,15 (1H, д,  $J_{bb'}$  = 8,0), 8,04 (1H, д,  $J_{ab}$  = 10,0), 8,24 (1H, д,  $J_{a'b'}$  = 10,0). Масс-спектр: 255 ( $M^+$ ), 257 ( $M+2$ ). Найдено, %: С 65,5, Н 5,0, N 17,0. Брутто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 65,6, Н 5,1, N 17,1.

*n*-Нитрофенилгидразон *n*-бромацетофенона (XVIII). Растворяют 1 г *n*-нитрофенилгидразина в 50 мл теплой воды, а 1,33 г *n*-бромацетофенона — в 50 мл этанола. Растворы перемешивают и нагревают до 50 °С в течение 30 мин. Осадок фильтруют и сушат.  $T_{пл}$  246...247 °С. ИК спектр (в ДМСО): 3350 (NH), 1692 (N=C), 1540 (NO<sub>2</sub>).

*n*-Нитрофенилгидразон *n*-нитроацетофенона с меченым (<sup>15</sup>N) атомом иминного азота (XIX). К смеси 0,65 г фенилгидразона *n*-нитроацетофенона с мечеными атомами азота (XVII) и 0,85 г *n*-нитрофенилгидразона *n*-бромацетофенона (XVIII) добавляют 1,5 г ПФК и нагревают в течение 5 мин при 90 °С. В реакционную смесь при постоянном перемешивании добавляют трехкратный избыток воды. Продукт извлекают эфиром, эфир отгоняют, остаток сушат. Полученную смесь разделяют методом тонкослойной хроматографии в системе гексан—эфир, 1 : 1. Перекрестный фенилгидразон XIX выделяют препаративно элюированием соответствующего пятна, элюент — эфир. Выход 0,031 г (40%).  $T_{пл}$  284...285 °С. ИК спектр (в ДМСО): 3350 (NH), 1693 (N=C), 1540 (NO<sub>2</sub>). Спектр ПМР: 2,58 (3H, с), 8,06 (1H, д,  $J_{ab}$  = 10,0), 8,18 (1H, д,  $J_{aa'}$  = 8,0), 8,30 (1H, д,  $J_{a'b'}$  = 10,0), 8,32 (1H, д,  $J_{b'b'}$  = 8,0). Масс-спектр: 300 ( $M^+$ ), 301 ( $M+1$ ). Найдено, %: С 55,8, Н 4,1, N 19,0. Брутто-формула: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 55,6, Н 4,0, N 18,9

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Robinson G. M., Robinson R. // J. Chem. Soc. — 1924. — N 125. — P. 1734.
2. Allen C. F. H., Wilson C. V. // J. Amer. Chem. Soc. — 1943. — Vol. 65, N 4. — P. 611.
3. Pleninger N., Nogradi J. // Chem. Ber. — 1955. — Bd 88. — S. 1964.
4. Douglas A. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1979. — Vol. 101. — P. 5676.
5. Clusius K., Weiser H. R. // Helv. Chim. Acta. — 1952. — Vol. 35. — P. 400.
6. Суворов Н. Н., Сорокина Н. П., Шейнкер Ю. Н. // ЖОХ. — 1958. — Т. 28. — С. 1090.
7. Геллер Б. И. // Успехи химии. — 1978. — № 3. — С. 537.
8. Pousacker K. H., Schubert C. Y. // Nature. — 1949. — Vol. 163. — P. 289.
9. Gore P. H., Hughes S. K., Ritchie H. // Nature. — 1949. — Vol. 164. — P. 835.
10. Арбузов А. Е., Китаев Ю. П. // Труды КХТИ. — Казань, 1957. — Вып. 23. — С. 60.
11. Арбузов А. Е., Китаев Ю. П. // ЖОХ. — 1957. — Т. 27. — С. 2328.
12. Грандберг И. И., Сорокин В. И. // Успехи химии. — 1974. — Т. 43. — С. 266.
13. Грандберг И. И. // Изв. ТСХА. — 1972. — Вып. 5. — С. 188.
14. Пржевальский Н. М., Грандберг И. И., Клюев Н. А. // ХГС. — 1976. — № 8. — С. 1065.
15. Загоревский В. А., Кучерова Н. Ф., Шаркова Н. Н., Иванова Т. И., Клюев С. И. // ХГС. — 1975. — № 10. — С. 1353.
16. Циколия М. А., Кереселидзе Дж. А., Самсония Ш. А. // Сообщ. АН Грузии. — 1993. — Т. 147. — С. 408.
17. Кереселидзе Дж. А. // ЖФХ. — 1993. — № 7. — С. 1534.
18. Кереселидзе Дж. А. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1994. — № 5. — С. 961.
19. Кереселидзе Дж. А., Раевский Н. И., Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1991. — № 8. — С. 1038.
20. Кереселидзе Дж. А., Раевский Н. И., Борисов Ю. А. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1993. — № 1. — С. 220.
21. Кереселидзе Дж. А., Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Циколия М. А., Суворов Н. Н. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 1365.
22. Кереселидзе Дж. А., Самсония Ш. А., Циколия М. А. // Сообщ. АН Грузии. — 1991. — Т. 143. — С. 411.
23. Столов А. А., Борисов М. Д., Соломонов Б. И., Кашалова Д. И., Изосимова С. В., Поминков М. С. // ЖФХ. — 1992. — Т. 66, № 3. — С. 620.
24. Dewar M. J. S., Zebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1985. — Vol. 107, N 13. — P. 3902.
25. Vaccolini G., Bartoli G., Marrota E., Todesco P. K. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. — 1983. — P. 2695.
26. Герман Э. Д., Догонадзе Р. Р. // Протон в химии. — М.: Мир, 1977. — С. 362.
27. Кереселидзе Дж. А., Гасанов Р. Г., Циколия М. А., Самсония Ш. А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1991. — № 12. — С. 2893.
28. Sparatore F., Boido V., Parisin G. // Tetrah. Lett. — 1974. — N 27. — P. 2371.
29. Kvasnicka V., Pospichal J. // J. Math. Chem. — 1990. — Vol. 5, N 4. — P. 309.