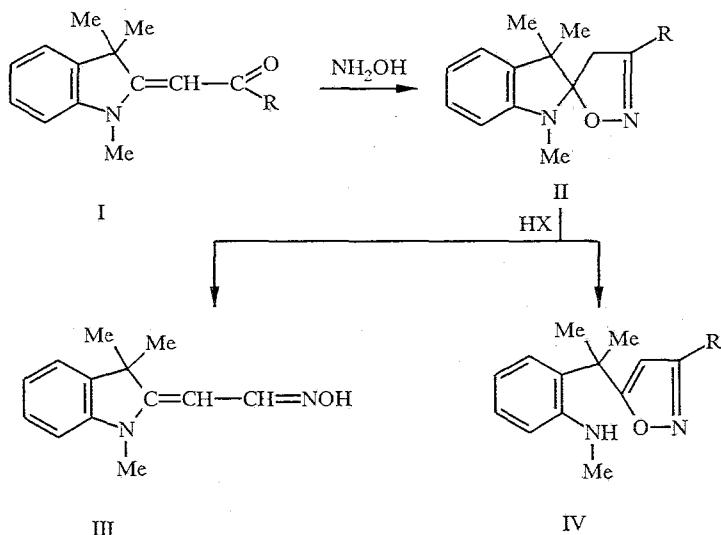


А. А. Толмачев, Л. Н. Бабиченко, С. И. Довгопольй, А. В. Голод

### ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗОНОВ 1,3,3-ТРИМЕТИЛ- $\omega$ -ФОРМИЛ-2-МЕТИЛЕНИНДОЛИНА

Взаимодействие 1,3,3-триметил- $\omega$ -формил-2-метилениндолина с гидразином может протекать как с образованием гидразонов линейного строения, так и замещенных пиразолов. Сочетание енаминового фрагмента и N—H протонов в полученных гидразонах позволило использовать их в гетероциклизациях с дигалоидзамещенными электрофилами.

Ранее нами было установлено, что взаимодействие  $\omega$ -формил-(-ацетил, -бензоил)замещенных 1,3,3-триметил-2-метилениндолинов (I) с гидроксил-амином приводит к спиросоединениям с дигидроизооксазольным фрагментом (II) [1]. Их растворение при действии минеральных кислот на эти соединения может сопровождаться как раскрытием дигидроизооксазольного цикла, с образованием оксима III, так и расщеплением индолинового фрагмента с образованием изоксазолов IV [1, 2].



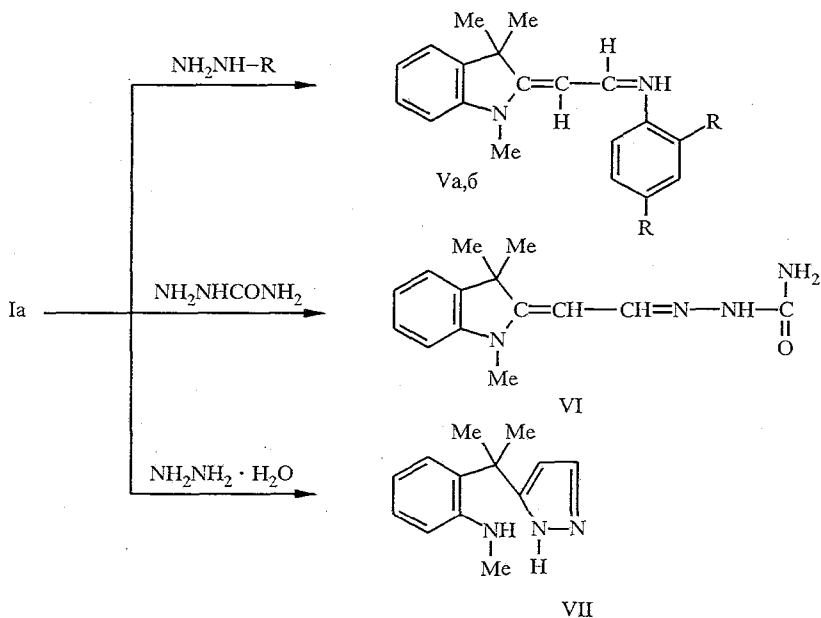
I а, б R = H, Alk, Ar

R = Ar

Можно предположить, что индолины, содержащие вместо оксимной гидразонные или семикарбозидные группы, также будут склонны к подобным химическим превращениям. В связи с этим мы решили осуществить синтез гидразонов 1,3,3-триметил- $\omega$ -формил-2-метилениндолина и изучить их химические свойства. Отметим, что гидразоны гетероциклического ряда обладают широким спектром физиологической активности, причем особое место занимают производные 3-формилиндола [3].

Несмотря на доступность  $\omega$ -формил-2-метилениндолина (Iа), его гидразоны не были описаны [4]. Нами установлено, что в результате взаимодействия альдегида I с арилгидразинами и семикарбазидом образуются лишь ациклические соединения — гидразоны V и семикарбазон VI. Образование спиросоединений, аналогичных дигидроизооксазолу, не

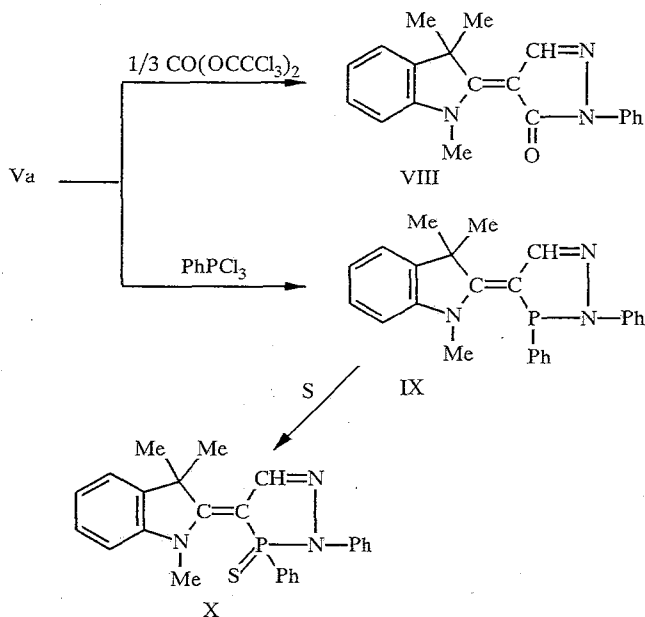
наблюдается. В то же время, взаимодействие альдегида I с гидразингидратом протекает с разрушением индолинового цикла и образованием пиразола VII. Подобное протекание реакции известно для  $\omega$ -бензоилзамещенного 2-метилениндolina с различными гидразинами [5].



Va-6 а  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ; б  $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{NO}_2$ ; в  $R^1 = R^2 = \text{NO}_2$

Строение синтезированных соединений подтверждено спектрами ПМР (см. таблицу). В последних для соединений V, VI наиболее показательной является константа спин-спинового взаимодействия протонов групп  $=\text{CH}$  и  $\text{CH}=\text{N}$ :  $J = 10...13$  Гц [1]. В то же время КССВ этих протонов в соединении VII наблюдать не удастся, что связано как с малой величиной подобной константы в пиразолах [6], так и с прототропными процессами в соединениях такого типа.

Сочетание активного енаминного фрагмента и группы протона NH в полученных соединениях V, VI делает их перспективными реагентами для



реакций гетероциклизации с различными дигалогензамещенными электрофилами. В частности, показано, что при взаимодействии гидразона Va с трисфосгеном и фенилдихлорфосфином в присутствии триэтиламина образуется пиразолон VIII и диазозосфолон IX.

Последний был идентифицирован нами по спектру ЯМР  $^{31}\text{P}$  и охарактеризован в виде фосфинсульфида X. Для доказательства строения синтезированных соединений VIII, X также использованы спектры ПМР. Наиболее показательным является химический сдвиг протона группы  $-\text{CH}=\text{N}-$ , который существенно смещается в слабое поле и проявляется в области 8,04...8,13 м. д. в виде синглета в случае пиразолона VIII и в виде дублета в случае диазозосфолонина X ( $\text{KCCB H}-\text{P } J = 14 \text{ Гц}$ ).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Varian (200 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-D}_6$ , внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$  — на приборе Bruker (200 МГц).

Данные элементного анализа соединений Va—в, VI—VIII, X на N, P соответствуют вычисленным.

Фенилгидразон  $\omega$ -формил-1,1,3-триметил-2-метилениндолин (Va). Смесь 4,02 г (0,02 моль) альдегида Ia, 2,16 г (0,02 моль) фенилгидразина в 10 мл этилового спирта кипятят 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Кристаллизуют из пропилового спирта,  $T_{\text{пл}} 153...155^\circ\text{C}$ , выход 63%.

Параметры спектров ПМР синтезированных соединений  
( $\delta$ , м. д., J, Гц)

Соединение	Растворитель	$\text{C}(3)-(\text{CH}_3)_2$ с	$\text{N}-\text{CH}_3$ с	=CH	CH=N	H-7	H-5	Ag и другие протоны
VII	$\text{CDCl}_3$	1,69	2,55	6,11	7,48	6,56, $J = 7,8$	6,72	3,60 (1H, м, NH—Me), 7,17 (1H, д. д, H-6), 10,7 (1H, м, —NH—N=)
Va	$\text{CDCl}_3$	1,57, 1,62	3,12, 3,20	5,29, 5,50	7,61, 8,00	—	—	6,58...7,25 (9H, м, Ag), (E, Z, син-анти-изомеры)
Vб	$\text{CDCl}_3$	1,58, 1,63	3,18, 3,24	5,18, 5,49, $J = 13,5$	7,73, $J = 7,8$ 7,89	6,68, $J = 7,8$	6,89	6,97 (2H, д, 12,12'-H), 7,07 (2H, д, 12,12'-H), 8,13 (2H, д, 13,13'-H, $J = 9$ ), 7,13...7,20 (2H, м, 4-H, 6-H)
Vв	$\text{CDCl}_3$	1,62	3,52, 3,31	5,56, $J = 10,5$	8,31, $J = 10,5$	7,90, $J = 9,6$	6,97	7,9 (1H, д, 12-H, $J = 9,6$ ), 8,24 (1H, д. д, 13-H, $J = 9,9$ ), 9,13 (1H, д, 13-H, $J = 2,7$ , $J = 0,9$ ), 7,20...7,24 (2H, м, 4-H, 6-H)
VI	$\text{DMCO}$	1,47	3,09	5,23 (10,2)	8,16 (10,2)	—	—	6,07 (2H, с, $\text{NH}_2$ ), 6,79...6,83 (2H, м, H-7, H-5), 7,14 (1H, д. д, H-6), 7,25 (1H, д, H-7, $J = 7,2$ )
VIII	$\text{CDCl}_3$	1,78	3,94	—	8,04	—	—	7,99 (2H, д, 12,12'-H, $J = 4$ ), 7,1...7,5 (7H, м, Ag)
X	$\text{CDCl}_3$	1,73, 174	3,46	—	8,13 д, $J = 14$	—	—	8,03 (2H, д, 12,12'-H, $J = 7$ ), 6,72...7,40 (12H, м, Ag)

4-Нитрофенилгидразон  $\omega$ -формил-1,3,3-триметил-2-метилениндолин (Vб). Смесь 2,29 г (11,4 ммоль) альдегида Ia, 1,75 г (11,4 ммоль) *n*-нитрофенилгидразина в 20 мл этанола в присутствии уксусной кислоты (1 мл) кипятят 1,5 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом. Кристаллизуют из смеси метанол—изопропанол, 1 : 1,  $T_{пл}$  210...212 °С, выход 82%.

2,4-Динитрофенилгидразон  $\omega$ -формил-1,3,3-триметил-2-метилениндолин (Vв). Смесь 1,69 г (8,4 ммоль) альдегида Ia и 1,66 г (8,4 ммоль) динитрофенилгидразина, в 25 мл изопропанола, в присутствии уксусной кислоты (2 мл) кипятят 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом. Очищают кипячением в изопропаноле,  $T_{пл}$  235...237 °С, выход 82%. Хроматографируют в системе эфир—гексан, 2 : 1,  $R_f$  0,58.

Семикарбазон  $\omega$ -формил-1,3,3-триметил-2-метилениндолин (VI). Смесь 4,02 г (0,02 моль) альдегида Ia, 2,23 г (0,02 моль) семикарбазида в 20 мл этанола и 10 мл пиридина кипятят 4 ч (контроль за ходом реакции осуществляют хроматографически). Добавляют 20 мл воды, экстрагируют хлороформом, сушат, упаривают растворитель, добавляют петролейный эфир. Затвердевший продукт измельчают, отфильтровывают, промывают этанолом, петролейным эфиром, сушат.  $T_{пл}$  191...192 °С, выход 40%.

5-(1-Метил-1-(2-метиламинофенил)этил)пиразолин (VII). К 16,08 г (0,08 моль) альдегида Ia в 20 мл метанола добавляют 4 г (0,08 моль) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятят 3 ч. Затем добавляют 50 мл петролейного эфира при интенсивном перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром. Кристаллизуют из смеси метанол—вода, 1 : 2,  $T_{пл}$  118...120 °С, выход 76%.

1-Фенил-4-(1',3',3'-триметилиндолин-2'-илиден)пиразолин-5 (VIII). Добавляют к 2,95 г (0,1 моль) гидразона Va в 30 мл бензола 2,05 г (0,2 моль) триэтиламина. Реакционную смесь охлаждают до 0...5 °С и добавляют по каплям раствор 1 г (0,337 моль) трисфосгена в 10 мл бензола. Выпавший гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, растворитель упаривают, продукт растирают с петролейным эфиром. Кристаллизуют из *n*-декана,  $T_{пл}$  182...184 °С, выход 11%.

1,5-Дифенил-4-(1',3',3'-триметилиндолин-2'-илиден)-5-тио-1,2,5-диазофосфолин (X). Добавляют к 1,58 г (0,54 моль) гидразона Va в 25 мл пиридина 0,97 г (0,54 моль) дихлорфенилфосфина в 5 мл пиридина. Выдерживают при 20 °С 24 ч. В ЯМР  $^{31}P$  реакционной смеси один сигнал — 20 м. д.

К реакционной смеси добавляют 0,173 мг (0,54 моль) серы и перемешивают до полного растворения (2...3 ч). Отфильтровывают хлорид пиридиния, растворитель упаривают, кристаллизуют из *n*-декана.  $T_{пл}$  206...208 °С, выход 63%. Спектр ЯМР  $^{31}P$  ( $C_5H_5N$ ): 55,06, 56,18 м. д.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толмачев А. А., Бабиченко Л. Н., Шейнкман А. К. // ХГС. — 1992. — № 2. — С. 183.
2. Толмачев А. А., Бабиченко Л. Н., Шейнкман А. К. // ХГС. — 1993. — № 4. — С. 523.
3. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Химия гидразонов. — М.: Наука, 1977. — С. 350.
4. Чунаев Ю. М., Пжиялговский Н. М. // Итоги науки и техники. Сер. орг. хим. — 1990. — Т. 14, № 30. — 126 с.
5. Bailej A S., Elliz J. H., Peach J. M. // J. Chem. Res. Synop. — 1984. — N 11. — P. 343.
6. Katritzky A. R. // Comprehensive heterocyclic chemistry. — 1985. — Vol. 5. — P. 182.