

УДК 547.26'118

П. А. Гуревич, В. И. Босяков, Н. А. Фанюк,
Б. П. Струнин, Ф. Х. Каратаева

СИНТЕЗ НОВОЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ 2-ХЛОР-3Н-ИНДОЛ-3-ОНА

Ключевые слова: 2-хлор-3Н-индол-3-он, триазолы, аннелирование, гидразинозамещенные гетероциклы, спектр ЯМР, химический сдвиг.

Взаимодействием 2-хлор-3Н-индол-3-она с гидразингидратом получен 2-гидразинил-3Н-индол-3-он, который реагирует с уксусной кислотой (уксусным ангидридом) с образованием 1-(3-оксо-3Н-индол-2-ил)семикарбазида, циклизующегося под действием хлорокиси фосфора в 3-метил-9Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]индол-9-он.

Keywords: 2-chloro-3H-indole-3-one, triazoles, annulation, hydrazine-substituted heterocycles, NMR, chemical shift.

The interaction of 2-chloro-3H-indole-3-one with hydrazine hydrate gives us a result of 2-hydrazino-3H-indol-3-one which reacts with acetic acid (acetic anhydride) to give 1-(3-oxo-3H-indol-2-yl) semicarbazide, which cyclized under the action of phosphorus oxychloride in 3-methyl-9H-[1,2,4] triazolo [4,3-a]indol-9-one.

Ранее нами показано, что 2-хлор-3Н-индол-3-он является удобным синтоном для получения различного типа гетероциклических соединений [1-4].

Согласно литературным данным, 1,2,4-триазольные системы составляют основу ряда биологически активных соединений [5]. Основными субстратами в аннелировании подобных систем являются 2-гидразинозамещенные гетероциклы. Имеющиеся в литературе данные по аннелированию 1,2,4-триазольных систем на основе 2-гидразинозамещенных гетероциклов разноплановы по характеру.

В одном случае успешное протекание циклизации зависит от природы и местоположения заместителей [6]; в другом – от циклизующего реагента [7]. Иногда необходимо кипячение промежуточно образующихся гидразидов в высококипящих растворителях с хлорокисью фосфора или полифосфорной кислотой [8].

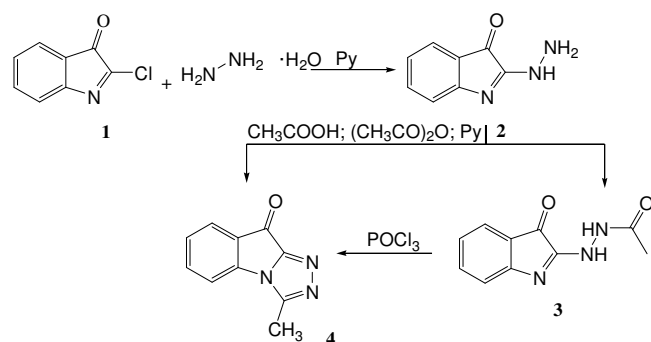
на (3).

Структура гидразина (3) подтверждена данными ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии и результатами элементного анализа. В ИК-спектре имеются полосы валентных колебаний NH-групп – 3085, 3170, 3290 см⁻¹ (характеризуют NH-группу, связанную внутримолекулярной водородной связью), полосы колебаний C=O групп (1720 см⁻¹, относящейся к карбонильной группе индольного цикла, связанной внутримолекулярной водородной связью; 1670 см⁻¹, характеризующей C=O группу ацильного фрагмента), а также полосой при 1585 см⁻¹, свидетельствующей о наличии группы C=N.

Спектр ЯМР ¹H (d₆-ДМСО, ГМДС), кроме двух двойных дублетов от четырех протонов ароматической части 3Н-индольного кольца при 7.2-7.8 м.д., характеризуется синглетом от трех протонов ацильной группы при 2.35 м.д. и двумя уширенными синглетами NH-фрагментов при 9.7 м.д. (NH-N) и 10.5 м.д. (NH-C(O)-).

Превращение ацетилпроизводного (3) в соответствующий 3-метил-1,2,4-триазоло[1,2a]индолин-3-он (4) реализуется под действием POCl₃ в кипящем диоксане.

Исчезновение в ИК-спектре соединения (4) полос поглощения валентных колебаний групп NH при 3085-3290 см⁻¹ и связанной внутримолекулярной водородной связью карбонильной группы при 1720 см⁻¹, свидетельствует об образовании конденсированного 1,2,4-триазольного цикла. Это согласуется с наличием в спектре ЯМР ¹H этого соединения синглета протонов метильной группы при 1.85 м.д., отсутствием резонансного синглета ацильной группы в области 2.35 м.д. и, наконец, исчезновением уширенных синглетов NH-фрагментов.



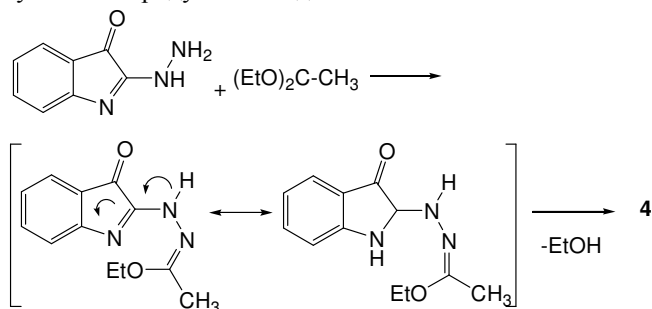
2-Гидразино-3Н-индол-3-он (2), необходимый для синтеза целевого соединения (4) - 1,2,4-триазоло[1,2a]индолин-3-она, получают взаимодействием 2-хлор-3Н-индол-3-она (1) с гидразингидратом в кипящем растворе этилацетата. Соединение (2) легко реагирует с уксусной кислотой или уксусным ангидридом в присутствии пиридина с образованием N-ацетил-N'-(2-3Н-индол-3-он-ил) гидрази-

Таблица 1 - Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений

№ Соединения	Выход, %	Т. пл., °С	Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , TMS, d_6DMSO , ГМДС), σ , м.д.	ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1}	Найдено/вычислено, %			Формула
					C	H	N	
2	70	-	7.1-7.2 (2H, д.д. H-5+H-6); 7.5-7.7 (2H, д.д. H-4+H-7); 9.0 (1H, уш.с., NH); 11.2 (2H, уш.с., NH_2)	—	59.36/ 59.63	4.11/ 4.32	26.28/ 26.09	$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$
3 а б	62 51	206- 208	2.35 (3H, с, CH_3); 7.2-7.3 (2H, д.д. H-5+H-6); 7.6-7.8 (2H, д.д. H-4+H-7); 9.7 (1H, уш.с., NH); 10.5 (1H, уш.с., NH)	1585 (C=N); 1670 (C=O); 1720 (C=O); 3985; 3170; 3290	59.43/ 59.11	4.68/ 4.43	20.62/ 20.39	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$
4 а б	32 54	102- 104	1.83 (3H, с, CH_3); 7.1-7.25 (2H, д.д. H-5+H-6); 7.5-7.75 (2H, д.д. H-4+H-7).	1580 (C=N); 1685 (C=O).	64.52/ 64.86	6.02/ 5.83	22.51/ 22.75	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$

Из литературы известно, что конденсированные системы, содержащие триазольное кольцо, в кислой среде в жестких условиях подвергаются перегруппировке Димрота [5] с образованием [2,1-в]триазолопроизводных. В ряде случаев продукты этой перегруппировки получают наряду с основным аннелированным соединением. В связи с этим изучено поведение 3-метил-1,2,4-триазоло[1,2а]индолин-3-она (**4**) по отношению к органическим кислотам в присутствии H_2SO_4 с целью выяснения во возможности протекания перегруппировки Димрота. Проведённые эксперименты свидетельствуют, что длительное кипячение соединения (**4**) в CF_3COOH или HCOOH в присутствии 0.2 мл H_2SO_4 не приводят к ожидаемым результатам.

Поскольку нельзя исключить, что перегруппировка [1,2а] $\rightarrow$ [2,1в] происходит в момент образования соединения **4** в кислой среде, для выяснения структуры конечного продукта в качестве аннелирующего реагента был использован триэтиловый эфир ортоуксусной кислоты, в котором перегруппировка с образованием [2,1в] невозможна. Эксперимент свидетельствует, что взаимодействие соединения **2** с ортоэфиром протекает гладко и приводит к продукту **4**, а не к структуре **5**, о чём свидетельствуют идентичность спектральных данных продукта этой реакции и соединения **4** и отсутствие депрессии температуры плавления смешанной пробы полученного продукта и соединения **4**.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на многофункциональном импульсном спектрометре ЯМР с Фурье-преобразованием «Unity-300» фирмы «VarianAssociatesInc» (США) с рабочей частотой 299.94 МГц на ядре ^1H . При записи спектров использовались 10° - 15° импульсы и задержки между сканами 2 с. Ширина спектра до 15 м.д., число накоплений от 16 до 150 в зависимости от растворимости объекта.

Стабилизация магнитного поля осуществлялась по сигналам дейтерия растворителя.

Образцы представляли собой растворы с концентрацией 3 - 5 мас%. Отсчет химических сдвигов производили от линий резонанса эталонных жидкостей, растворенных в образцах (внутренний стандарт).

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол-этанол (1:3), проявитель 2 г KMnO_4 + 3 мл H_2SO_4 + 97 мл H_2O , а также в системе ацетон-хлороформ (3:1), проявитель – раствор, приготовленный из 2 г $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 2 г $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, 15 мл ледяной CH_3COOH и 100 мл H_2O .

2-Гидразино-3Н-индол-3-он (2).

Смесь 3.31 г (0.02 моль) 2-хлор-3Н-индол-3-она (**1**), 0.1 г. гидразингидрата (0.05 моль) и 5 мл пиридина в 50 мл этилацетата кипятят 3 часа. Растворитель удаляют при пониженном давлении и затем добавляют к остатку 30 мл этилового эфира. Выпавший осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают и получают 2.25 г. (70 %) соединения **2** в виде желтого масла.

Н-ацетил-Н'-(2-3Н-индол-3-он-ил) гидразин (3).

а) Раствор 1.61 г. (0.01 моль) соединения **2** в 15 мл уксусной кислоты кипятят 4 часа, кислоту упаривают при пониженном давлении, остаток промывают водой и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из метанола и получают 1,26 г. (62 %) соединения **3** (Таблица).

б) Смесь 1.61 г. (0.01 моль) соединения **2** и 1.02 г. (0.01 моль) уксусного ангидрида в 10 мл сухого пиридина выдерживают 6 часов при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из метанола и получают 1,04 г. (51 %) соединения **3** (табл. 1).

3-метил-1,2,4-триазоло[1,2а]индолин-3-он (4)

а) К раствору 2.03 г. (0.01 моль) соединения **3** в 70 мл абсолютного диоксана добавляют 40 мл свежеперегнанной POCl_3 , кипятят 4 часа, охлаждают до комнатной температуры, осторожно выливают на лёд и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из гексана. Получают 0.59 г. (32 %) соединения **4** (табл. 1).

б) Кипятят 1.61 г. (0.01 моль) соединения **2** в 30 мл триэтилового эфира ортоуксусной кислоты 72 часа. Избыток эфира удаляют при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из 2-пропанола и получают 1.0 г. (54 %) соединения **4** (табл.1).

Литература

1. Л.Ф. Саттарова, А.С. Петровский, В.К. Османов, Ф.Х. Каратаева, П.А. Гуревич, *Вестник Казанского технол. ун-та*, **10**, 96 (2010).

2. П.А. Гуревич, А.С. Петровский, О.М. Лаврова, М.Ф. Писцов, *Вестник Казанского технол. ун-та*, **11**, 125 (2011).
3. П.А. Гуревич, Л.Ф. Саттарова, В.И. Босяков, В.А. Сидельникова, Ф.Х. Каратаева, *Вестник Казан. технол. ун-та*, **16**, 26 (2012).
4. П.А. Гуревич, В.К. Османов, Л.Ф. Саттарова, А.С. Петровский, *Тезисы III Международной конференции по Химии гетероциклических соед. памяти профессора А.Н. Коста* (Москва, МГУ, 18-21.10.2010) С.70.
5. Э.М. Гизатуллина, В.Т. Карцев, *Химия гетероцикл. соед.*, 1587 (1993).
6. K. Shirakawa, *J. Pharm. Soc. Japan*, **79**, 1487 (1959).
7. GyHajos, A. Messmer, *J. Heterocycl.*, **15**, 463 (1978).
8. В.И. Валеева, В.А. Мамедов, Л.А. Антохина, *Химия гетероцикл. Соед.*, 406 (1995).
9. К.В. Вацуро, Г.Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*. Химия. Москва. 1976. С. 180.

© **П. А. Гуревич** – д-р хим. наук, проф. каф. органической химии КНИТУ, petr_gurevich@mail.ru; **В. И. Босяков** - аспирант каф. органической химии КНИТУ; **Н. А. Фанюк** - аспирант каф. органической химии КНИТУ; **Б. П. Струнин** - д-р тех. наук, проф. каф. ОПП КНИТУ; **Ф. Х. Каратаева** – д-р хим. наук, проф. К(П)ФУ.