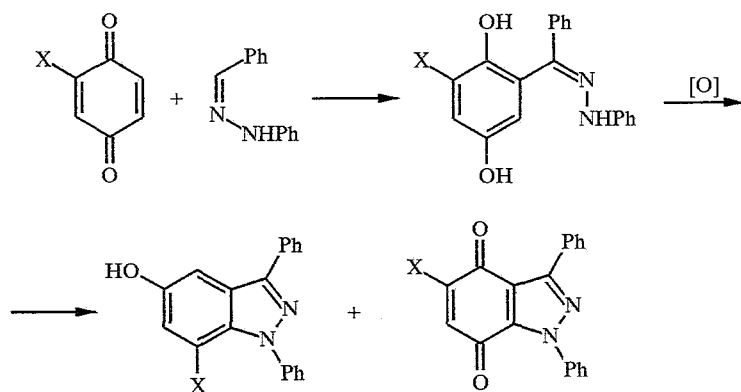


В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

**РЕАКЦИЯ аза-НЕНИЦЕСКУ.
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДАЗОЛА КОНДЕНСАЦИЕЙ ХИНОНОВ
С ГИДРАЗОНАМИ**

Продолжено изучение реакции аза-Неницеску. При взаимодействии *n*-бензохинона и нафтохинона с замещенными гидразонами синтезированы новые производные 5-оксииндазола, 4,7-диоксииндазола и 4,9-диоксобензиндазола.

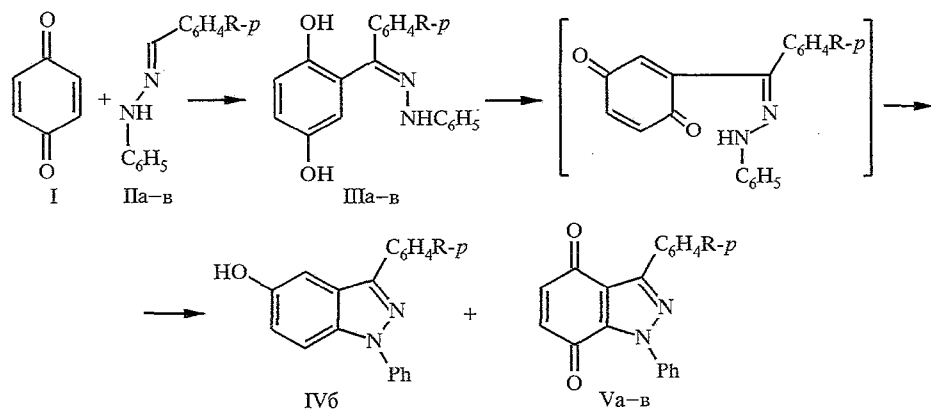
Одним из наиболее плодотворных направлений использования енаминов в органическом синтезе является получение на их основе различных производных 5- и 6-оксииндолов и 5-оксибензофуранов по реакции Неницеску [1, 2]. Недавно нами установлено [3], что вместо енаминов в конденсации с хинонами могут быть использованы гидразоны — азаенамины. Таким образом была обнаружена новая реакция, названная нами реакцией аза-Неницеску, в результате которой осуществлен новый синтез различных производных индазола. Помимо теоретической значимости процесса возможность подхода к 5-оксииндазолам и индазолхинонам [3] может представлять и практический интерес, так как среди этого типа гетероциклов найдена большая группа биологически активных соединений [4—6].



В работе [3] реакция аза-Неницеску осуществлена только на примере взаимодействия бензохинона и хлорбензохинона с фенилгидразоном бензальдегида, и для установления области применения этого нового процесса казалось целесообразным расширить круг используемых реагентов с включением в него таких хинонов, как нафтохинон, и таких азаенаминов, как замещенные гидразоны.

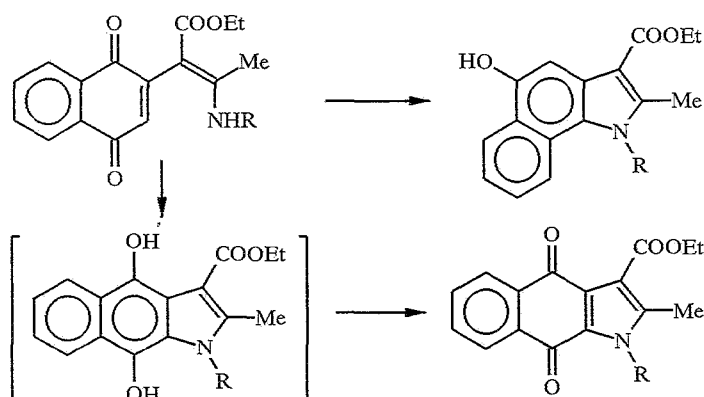
В настоящей работе изучены реакции *n*-бензохинона (I) с фенилгидразонами *n*-бром- (IIа), *n*-нитро- (IIб) и *n*-метокси- (IIв) бензальдегида и с *n*-нитрофенилгидразоном бензальдегида (IIг). Взаимодействие хинона I с гидразонами IIа, б протекает по типу реакции Неницеску, т. е. путем атаки электронодефицитного углеродного атома хинона по электроноизбыточному атому углерода гидразона. В результате образуются продукты конденсации, которые по аналогии с реакцией Неницеску могут быть обозначены как «аза-гидрохинон-аддукты» IIIа,б. При использовании гидразона IIб наряду с

аддуктом IIIб из реакции конденсации выделено небольшое количество 5-оксииндазола IVб. Соединения IIIа,б были окислены ферроцианидом калия в обычных условиях. В результате окисления соединения IIIа удалось выделить только индазолхинон Va, а при окислении соединения IIIб выделены и идентифицированы 1-фенил-3-(4-нитрофенил)индазолдион-4,7 (Vб) и 1-фенил-3-(4-нитрофенил)-5-оксииндазол (IVб).



IIIа, IIIа, Va R = Br; IIIб, IIIб, IVб, Vб R = NO₂;
IIIв, IIIв, Vв R = OMe

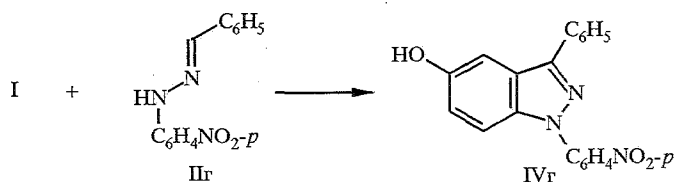
Очевидно, что на стадии окисления первоначально протекает трансформация гидрохинонового фрагмента в хиноновый. Далее замыкание пиразольного цикла протекает по двум, характерным для хинонов направлениям — путем атаки неподеленной пары электронов группы NH по карбонильному или атому C(3) углерода. В первом случае протекает собственно реакция аза-Неницеску, во втором — образование индазолхинонов. Определенная аналогия наблюдалась ранее и для обычной реакции Неницеску — циклизация енаминохинонов также протекает в направлениях, приводящих, в конечном итоге, к производным 5-оксииндола и пирролонафтохинона [7].



Важным моментом в реакции аза-Неницеску является тот факт, что «аза-гидрохинон-аддукты» весьма стабильны и, как правило, требуется их окисление внешним реагентом. Для обычной реакции Неницеску окисление протекает уже при конденсации хинонов с енаминами [1, 2], хотя исключения в ряде случаев наблюдались [8]. Очевидно, наличие электроноакцепторной азагруппы приводит к затруднению процесса

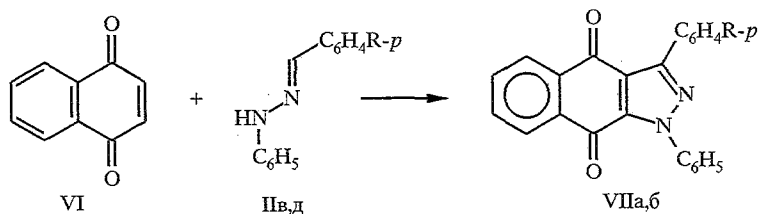
окисления и окислительная способность хинона недостаточна для трансформации «аза-гидрохинон-аддукта» в «аза-хинон-аддукт».

Взаимодействие хинона I с фенолгидразоном метоксибензальдегида IIв протекает крайне неоднозначно (ТСХ) и в результате удалось лишь с небольшим выходом выделить соответствующий «аза-гидрохинон-аддукт» IIIв, окислением которого, однако, не удалось получить продуктов индазольной циклизации — наблюдалось сильное осмоление реакционной массы и среди продуктов реакции только с помощью масс-спектрометрии был обнаружен соответствующий индазолхинон IVв (M^+ 330). Крайне медленно протекает реакция хинона I с *n*-нитрофенилгидразоном бензальдегида (IIг). Даже при значительном увеличении продолжительности реакции основная часть исходного гидразона IIг остается непрореагировавшей. После его отделения с весьма низким выходом выделен продукт реакции аза-Неницеску — 1-(4-нитрофенил)-3-фенил-5-оксииндазол (IVг).



Более низкая реакционная способность соединения IIг по сравнению с гидразоном IIб, вероятно, связана с большей близостью нитрогруппы в первом к вторичной группе NH, электронодонорный эффект которой и определяет повышенную электронную плотность на атоме углерода и соответственно возможность конденсации с хиноном.

Заключительный этап работы связан с использованием нафтохинона (VI) в качестве «хиноновой» компоненты в реакции аза-Неницеску. Взаимодействие хинона VI с фенолгидразоном бензальдегида (IIд) и гидразоном IIв приводит к диоксобензиндазолам VIIа,б, причем в этих случаях выделить промежуточные «аза-гидрохинон-аддукты» не удалось.



IIв, VIIб, R = OMe; IIд, VIIа R = H

Таким образом, в результате проведенной работы показано, что реакция аза-Неницеску носит общий характер и может быть использована для синтеза новых производных 5-оксииндазола и индазол-4,7-дионов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Unity Plus 400 МГц (Varian), внутренний стандарт ТМС, в ДМСО- D_6 . Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре SSQ-710 Finnigan при прямом вводе образца в ионный источник. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлялся хроматографически на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете.

Фенолгидразон 2,5-диоксифенил-4-бромфенил кетона (IIIа). К суспензии 1,8 г (6,5 ммоль) фенолгидразона Па в 10 мл уксусной кислоты при перемешивании и 20 °С добавляют 0,12 г

(0,65 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК) и 0,78 г (7 ммоль) хинона I. Перемешивание продолжают 3 ч. Осадок отфильтровывают, промывают АСОН и водой, сушат. Получают 1,05 г (42%) соединения IIIа, $T_{пл}$ 114...116 °С (из смеси бензол—петролейный эфир, 1 : 1). M^+ 383. Найдено, %: С 59,1; Н 4,0; Вг 20,3; N 7,3. $C_{19}H_{15}BrN_2O_2$. Вычислено, %: С 59,5; Н 3,9; Вг 20,8; N 7,3.

Фенилгидразон 2,5-диоксифенил-4'-нитрофенилкетона (IIIб) и 1-фенил-3-(4-нитрофенил)-5-оксипиридазол (IVб). К суспензии 2,0 г (8,3 ммоль) гидразона IIIб в 15 мл АСОН при перемешивании и 20 °С добавляют 0,14 г (0,8 ммоль) *n*-ТСК и 0,99 г (9 ммоль) хинона I. Перемешивание продолжают 12 ч. Реакционную массу разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 2,5 г сырого вещества, которое растворяют в минимальном количестве дихлорэтана, нерастворившиеся кристаллы отфильтровывают. Получают 0,13 г соединения IIIб, $T_{пл}$ 132...135 °С (из дихлорэтана) M^+ 349. Маточный раствор хроматографируют на колонке с силикагелем. Элюируют дихлорэтаном. Последовательно выделяют 0,05 г (0,2%) соединения IVб, $T_{пл}$ 146...149 °С (из дихлорэтана) M^+ 331 и 0,8 г соединения IIIб (всего 32%).

Спектр ЯМР 1H соединения IIIб: 6,44 (1H, д, $J = 2,8$ Гц, 6-Н); 6,8 (1H, к, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 2,8$ Гц, 4-Н); 6,87 (1H, д, $J = 8,8$ Гц, 3-Н); 6,82 (1H, м), 7,23 (2H, м), 7,32 (2H, м) (C_6H_5); 7,67 (2H), 8,18 (2H) (A_2B_2 , C_6H_4); 9,02 (1H, с, ОН); 9,06 (1H, с, ОН); 9,18 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 65,3; Н 4,3; N 11,9. $C_{19}H_{15}N_3O_4$. Вычислено, %: С 65,3; Н 4,3; N 12,0.

Спектр ЯМР 1H соединения IVб: 7,14 (1H, к, $J_1 = 9,2$, $J_2 = 2,4$ Гц, 6-Н); 7,46 (1H, д, $J = 2,4$ Гц, 4-Н); 7,78 (1H, д, $J = 9,2$ Гц, 7-Н); 7,45 (1H, м), 7,62 (2H, м), 7,83 (2H, м) (C_6H_5); 8,27 (2H), 8,40 (2H) (A_2B_2 , C_6H_4); 9,71 м. д. (1H, с, ОН). Найдено, %: С 68,6; Н 4,2; N 12,5. $C_{19}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 68,9; Н 4,0; N 12,7.

Фенилгидразон 2,5-диоксифенил-4'-метоксифенилкетона (IIIв). К суспензии 2,26 г (10 ммоль) гидразона IIIв в 10 мл АСОН при перемешивании и 20 °С добавляют 0,17 г (1 ммоль) *n*-ТСК и 1,08 г (10 ммоль) хинона I. Перемешивание продолжают 3 ч. Реакционную массу разбавляют водой, осторожно сливают воду с выделившегося смолистого вещества, которое растирают с хлороформом, кристаллы отфильтровывают. Получают 0,2 г соединения IIIв. Маточный раствор промывают водой, сушат $MgSO_4$ и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируют хлороформом. Дополнительно получают 0,03 г соединения IIIв*. Выход 0,23 г (7%), $T_{пл}$ 142...145 °С (из бензола). M^+ 334.

Спектр ЯМР 1H : 3,74 (3H, с, CH_3); 6,38 (1H, д, $J = 3,2$ Гц, 6-Н); 6,40 (1H, д, $J = 9,2$ Гц, 3-Н); 6,74 (1H, к, $J_1 = 9,2$, $J_2 = 3,2$ Гц, 4-Н); 6,72 (1H, м); 7,16 (4H, м) (C_6H_5); 6,88 (2H), 7,40 (2H) (A_2B_2 , C_6H_4); 8,33 (1H, с, ОН); 8,92 (1H, с, ОН); 8,98 м. д. (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 72,0; Н 5,6; N 8,0. $C_{20}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С 71,8; Н 5,4; N 8,4.

1-Фенил-3-(4-нитрофенил)-5-оксипиридазол (IVб) и 1-фенил-3-(4-нитрофенил)-4,7-диоксопиридазол (Vб). К хорошо перемешиваемой смеси 0,28 г (0,8 ммоль) соединения IIIб, 25 мл хлороформа, 0,12 г бикарбоната натрия и 1,8 мл воды при 20 °С добавляют окисляющий раствор, приготовленный из 0,5 г ферроцианида калия, 0,12 г бикарбоната натрия и 4 мл воды. Перемешивание продолжают 7 ч, органический слой отделяют, промывают водой, хлороформ упаривают. Остаток перекристаллизовывают из бензола, получают 0,09 г соединения Vб. Бензольный маточный раствор хроматографируют на колонке с силикагелем. Из бензольного элюата последовательно выделяют 0,03 г соединения Vб и 0,03 г (12%) соединения IVб. Выход соединения Vб 0,12 г (44%), $T_{пл}$ 228...230 °С (из бензола), M^+ 345. Спектр ЯМР 1H соединения Vб: 6,91 (2H, АВ, $J = 10$ Гц, 5-Н, 6-Н); 7,59 (3H, м), 7,73 (2H, м) (C_6H_5); 8,38 м. д. (4H, A_2B_2 , C_6H_4). Найдено, %: С 65,6; Н 3,1; N 12,0. $C_{19}H_{11}N_3O_4$. Вычислено, %: С 66,1; Н 3,2; N 12,2.

1-(4-Нитрофенил)-3-фенил-5-оксипиридазол (IVг). К суспензии 2,41 г (10 ммоль) гидразона IIIг в 15 мл АСОН при перемешивании и 20 °С добавляют 0,17 г (1 ммоль) *n*-ТСК и 1,08 г (10 ммоль) хинона I. Продолжают перемешивание 48 ч. Осадок отфильтровывают, промывают АСОН и водой, сушат, получают 2,0 г исходного соединения IIIг. Уксуснокислый маточный раствор разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и растворяют в бензоле. Раствор хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируют бензолом и отделяют еще небольшое количество исходного IIIг. Затем элюируют хлороформом, из элюата выделяют 0,1 г (3%) соединения IVг, $T_{пл}$ 248...250 °С (из хлороформа). M^+ 331. Спектр ЯМР 1H : 7,16 (1H, к, $J_1 = 9,2$, $J_2 = 2,4$ Гц, 6-Н); 7,40 (1H, д, $J = 2,4$ Гц, 4-Н); 7,98 (1H, д, $J = 9,2$ Гц, 7-Н); 7,50 (1H, м), 7,59 (2H, м), 7,98

* Начальные фракции содержат, в основном, соединение Vв (M^+ 330) в смеси с другими веществами.

(2H, м) (C₆H₅); 8,15 (2H), 8,41 (2H) (A₂B₂, C₆H₄); 9,73 м. д. (1H, с, OH). Найдено, %: С 68,9; Н 4,1; N 12,6. С₁₉H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: С 68,9; Н 4,0; N 12,7.

1-Фенил-3-(4-бромфенил)-4,5-диоксоиндазол (Va). К хорошо перемешиваемой смеси 0,5 г (1,3 ммоль) соединения Ша, 5 мл хлороформа, 0,2 г бикарбоната натрия и 3 мл воды при 20 °С добавляю окисляющий раствор, приготовленный из 0,8 г ферроцианида калия, 0,2 г бикарбоната натрия, 0,25 г карбоната калия и 6,6 мл воды. Продолжают перемешивание 1 ч, органический слой отделяют, промывают водой, хлороформ упаривают. Остаток растворяют в бензоле и хроматографируют на колонке с силикагелем. Из бензольного элюата выделяют 0,08 г (16%) соединения Va, T_{пл} 192...194 °С (из пропанола-2). М⁺ 379. Спектр ЯМР ¹H: 6,87 (2H, АВ, J = 10 Гц, 5-Н, 6-Н); 7,56 (3H, м), 7,68 (2H, м) (C₆H₅); 7,71 (2H); 8,06 м. д. (2H) (A₂B₂, C₆H₄). Найдено, %: С 60,0; Н 3,0; Br 20,6; N 7,4. С₁₉H₁₁BrN₂O₂. Вычислено, %: С 60,2; Н 2,9; Br 21,1; N 7,4.

1,3-Дифенил-4,9-диоксобензиндазол (VIIa). К суспензии 3,92 г (20 ммоль) гидразона Пд в 20 мл АсОН при перемешивании и 20 °С добавляют 0,34 г (2 ммоль) *n*-ТСК и 3,16 г (20 ммоль) хинона VI. Продолжают перемешивание 24 ч. Осадок отфильтровывают, промывают АсОН и водой, сушат и растворяют в бензоле. Раствор хроматографируют на колонке с силикагелем. Из бензольного элюата выделяют 1,6 г (23%) соединения VIIa, T_{пл} 254...255 °С (из ацетона). М⁺ 350. Спектр ЯМР ¹H: 7,53 (3H, м), 7,59 (3H, м), 7,76 (2H, м), 8,12 (2H, м) (две C₆H₅); 7,88 (1H, м), 7,94 (1H, м), 8,08 (1H, м), 8,19 м. д. (1H, м) (5-Н, 6-Н, 7-Н, 8-Н). Найдено, %: С 78,3; Н 4,3; N 8,0. С₂₃H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 78,8; Н 4,0; N 8,0.

Соединение VIIб получают аналогично из хинона VI и гидразона Пв. Выход 6%, T_{пл} 274...275 °С. М⁺ 380. Спектр ЯМР ¹H: 3,84 (3H, с, CH₃); 7,07 (2H), 8,12 (2H) (A₂B₂, C₆H₄); 7,57 (3H, м), 7,74 (2H) (C₆H₅); 7,86 (1H, м), 7,92 (1H, м), 8,06 (1H, м), 8,18 м. д. (1H, м) (5-Н, 6-Н, 7-Н, 8-Н). Найдено, %: С 76,0; Н 4,3; N 7,1. С₂₄H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 75,8; Н 4,2; N 7,4.

Работа выполнена благодаря гранту № 96-03-32225 от РФФИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen G. R. // Organic Reactions. New York: Wiley Intersc., 1973. — Vol. 20. — P. 337.
2. Граник В. Г., Любчанская В. М., Муханова Т. И. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — № 6. — С. 37.
3. Lyubchanskaya V. M., Alekseeva L. M., Granik V. G. // Tetrahedron. — 1997. — Vol. 53, N 44. — P. 15005.
4. Pat. 4751302 US /Jbuki T., Sugihara T., Kawakubo H., Sone T. // C. A. — 1988. — Vol. 109. — 170420.
5. Conway G. A., Loeffler L. J., Hall J. H. // J. Med. Chem. — 1983. — Vol. 26. — P. 876.
6. Fujimura Y., Ikeda Y., Matsunaga I. // Yakugaku Zasshi. — 1986. — Vol. 106. — P. 995; C. A. — 1987. — Vol. 107. — 198158.
7. Kucklander U. // Lieb. Ann. Chem. — 1978. — № 1. — S. 129.
8. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — № 6. — С. 55.

Государственный научный центр РФ
«НИОПИК», Москва 103787, Россия
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 10.04.98