

KİMYA

РЕАКЦИЯ ИЗАТИНА С СОЛЯНОКИСЛЫМ ГИДРОКСИЛАМИНОМ

А.М.МАГЕРРАМОВ*, А.А.НИЯЗОВА, А.Б.АСКЕРОВ**,
В.М.ФАРЗАЛИЕВ**, М.А.АЛЛАХВЕРДИЕВ*

*Бакинский Государственный Университет,

**Институт химии присадок НАНА

Абель Мамедали оглы Магеррамов, rector@bsu.ru

Реакция изатина с солянокислым гидроксиламином протекает по $C_3=O$ -связи. «Мягкое» восстановление полученного кетоксида литийалюминогидридом приводит к образованию дигидрина, который легко циклизуется этаноламином с образованием конденсированного семичленного гетероцикла.

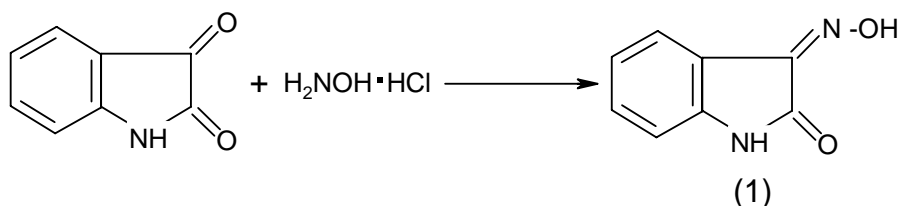
Продолжая исследования в области синтеза индола и его производных [1-3], в данной статье рассматривается изучение реакции изатина с солянокислым гидроксиламином и продукт его превращения.

Как известно, органические производные гидроксиламина используют в органическом синтезе для синтеза гетероциклов и нитрозосоединений. Некоторые, например, кунферон, применяют в аналитической химии. N-замещенные гидроксилламины, попадая в кровь, превращают гемоглобин в метгемоглобин, вызывая кислородное голодание. O-замещенные – это ферментные яды, дезактивирующие каталазу. Некоторые производные гидроксиламина проявляют мутагенную и канцерогенную активность [4].

Обсуждению химического поведения гидроксиламина в целом следует, вероятно, предпослать короткое введение относительно реакционной способности незамещенного гидроксиламина, в особенности по отношению к карбонильным соединениям. Для гидроксиламина характерно положительное отклонение от закона Бренстеда. Нуклеофильный центр расположен с атомом, имеющим неподеленную электронную пару (α -эффект).

Как известно, алкилирование гидроксиламина может быть очень сложным процессом, который в значительной степени определяется пространственными особенностями гидроксиламина и алкилирующего агента. Использование гидроксиламина как нуклеофильного агента в реакциях с карбонильными соединениями может оказаться довольно сложным, так как атака может происходить как азотным, так и кислородным центром. Несомненно, что первоначально алкилирование происходит по азоту и в случае незамещенного гидроксиламина не наблюдается значительного α -эффекта (видимо, необходимо учитывать взаимодействие с π -связью в субстрате).

Нами установлено, что взаимодействие изатина с солянокислым гидроксиламином легко протекает в диоксане в присутствии этилата натрия (для снятия HCl) при комнатной температуре:



При изучении ИК-спектра соединение (1), кроме полос поглощения ароматических протонов, обнаруживают полосы при 3260 см^{-1} (NH); 1620 см^{-1} ($\text{C}_2=\text{O}$), 1670 см^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 3340 см^{-1} (OH). Кроме того, в ИК-спектре также выявлена полоса поглощения при 900 см^{-1} - 1000 см^{-1} , связанная с валентными колебаниями связи N-O, что согласуется также с литературными данными [5].

В ЯМР ^1H - спектре, наряду с остальными сигналами, характеризующими протоны индольного цикла, появляется уширенный синглет, который регистрируется в области 3,5 м.д. и характеризует гидроксильную группу.

Все эти данные, а также данные элементного анализа, подтверждают образование оксима (1) (см. таблицу).

Таблица

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений

№	Выход, %	Т.пл., °С	Найдено	Формула	ЯМР ^1H спектр, с.м.д.	ИК-спектр, ν , см^{-1}
			Вычислено, % N			
1	65	195-197	16,86 / 17,28	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$	3,5(1H, уш. C, OH); 6,9(2H,д. $\text{C}_5\text{H}+\text{C}_6\text{H}$); 7,3(2H,д. $\text{C}_4\text{H}+\text{C}_7\text{H}$); 10,5(1H,уш. C, NH).	960 (N-O); 1620 ($\text{C}_2=\text{O}$); 1670 ($\text{C}_3=\text{N}$); 3260 (NH); 3340 (OH).
2	59	210-212	17,14 / 17,28	$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$	3,5(1H, уш. C, OH); 4,5(1H, уш. C, OH); 6,85(2H,д. $\text{C}_5\text{H}+\text{C}_6\text{H}$); 7,25(2H,д. $\text{C}_4\text{H}+\text{C}_7\text{H}$)	970 (N-O); 1670 ($\text{C}=\text{N}$); 3360(=N-OH); 3410 (C_2 -OH).
3	83	масло	22,77 / 22,46	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$	3,6(2H, м, NCH_2); 3,9(2H, t, OCH_2); 6,8(2H,д. $\text{C}_5\text{H}+\text{C}_6\text{H}$); 7,42(2H,д. $\text{C}_4\text{H}+\text{C}_7\text{H}$); 10,25(1H,уш.с, NH).	1150 (CH_2 -O); 1640 ($\text{C}_2=\text{N}$); 1670 ($\text{C}_3=\text{N}$).

Восстановление карбонильной группы является одним из наиболее часто используемых методов синтеза гидринов, которые проявляют высокую и вместе с тем своеобразную реакционную способность.

В качестве восстановителей обычно используют водород на платиновом катализаторе, изопропилат алюминия, этилат алюминия, боралкилы и многие другие восстанавливающие агенты.

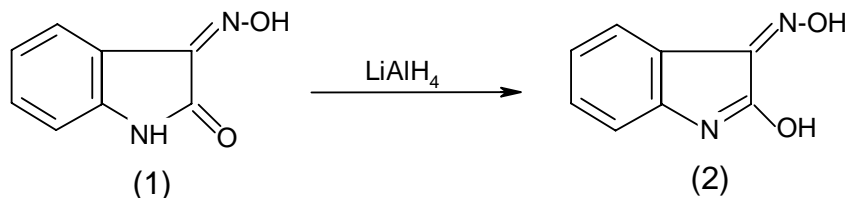
Однако, в последнее время для этих целей наиболее часто используют комплексные гидриды щелочных металлов. К достоинствам данного метода восстановления относится относительная простота проведения препаративных ме-

тодик, высокий выход целевых продуктов, а также тот факт, что, применяя определенный тип восстановителя, можно добиться высокой регио- и стереоселективности процесса [6].

Для восстановления в качестве восстановителя наиболее широко используют литийалюминийгидрид (LiAlH_4) и боргидрид натрия (NaBH_4). Первый из них наиболее часто применяется для восстановления кетонов, эфиров, ангидридов, галогенгидридов тригалогенуксусных кислот, второй – для восстановления карбонильных соединений, содержащих другие функциональные группы.

Структура оксоиндольного кетоксима (1), сочетающая в себе две группы реакционноспособных карбонильных соединений, могла явиться удобным и перспективным объектом изучения в реакциях с комплексными гидридами металлов. Восстановление карбонильной группы исходного кетоксима (1) могло привести к синтезу необычного соединения, содержащего два гидринных фрагмента, связанных с различными заместителями.

Восстановление соединения (1) проводили в растворах диэтилового эфира или диглима при низких температурах ($0-5^\circ\text{C}$). Выделенный продукт восстановления (2) является белым порошком, хорошо растворяющимся во многих органических растворителях:



Его строение установлено с помощью ИК-и ПМР-спектроскопии, а состав подтвержден данными элементного анализа.

В ИК-спектре соединения (2) отсутствие интенсивной полосы поглощения в области 1620 см^{-1} свидетельствует об участии кетонной группы ($\text{C}_2=\text{O}$) в процессе восстановления. На это указывает также отсутствие полосы поглощения амидного протона при 3260 см^{-1} . Валентные колебания гидроксильных групп проявляются в виде широкой полосы в области 3360 см^{-1} ($=\text{N-OH}$) и 3410 см^{-1} (C_2-OH).

В дополнение к описанию ИК-спектра следует добавить, что структура соединения (2) допускает образование у него внутримолекулярной водородной связи:

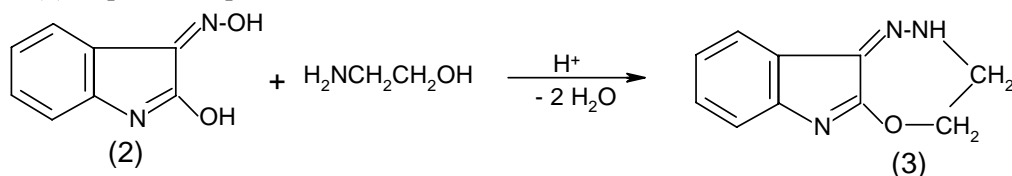


Частота колебаний гидроксильной группы проявляется в области, которая характерна для гидроксила, связанного внутримолекулярной водородной связью, что также подтверждает наше предположение.

В ПМР-спектре сигнал протона гидроксильной группы проявляется в области 4,5 м.д. в виде уширенного синглета.

Продолжая систематические исследования по синтезу новых представителей индольных гетероциклов, надо было выяснить, будут ли вовлекаться в процесс гетероциклизации гидроксигруппы.

Установлено, что при нагревании продукта (2) с этаноламином в тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств серной кислоты происходит циклизация (2) с образованием ранее неизвестного семичленного гетероцикла (3) с тремя гетероатомами:



Реакция протекает в течение 4 ч. Выход продукта реакции составляет 83%. Варьирование растворителей (ТГД, диоксан, ДМФА) не меняет характера протекания реакции.

Гетероцикл (3) является маслом, его структура доказана спектральными данными, а состав подтвержден элементным анализом. В ЯМР ^1H -спектре уширенные сигналы гидроксильных групп в области 3,5 м.д. и 4,5 м.д. исчезают и появляется уширенный синглет, который характеризует NH-группу и регистрируется при 10,25 м.д.

В области 3,6 м.д. присутствует мультиплет от NCH_2 -группы, а протоны OCH_2 -фрагмента регистрируются в виде триплета при 3,9 м.д.

В ИК-спектре валентные колебания гидроксильных групп, проявляющиеся при 3360 см^{-1} и 3410 см^{-1} , исчезают и появляется полоса поглощения при 3280 см^{-1} (NH-группа). Кроме того, в ИК-спектре присутствуют колебания при 1150 см^{-1} ($\text{CH}_2\text{-O}$) и 1640 см^{-1} (C=N).

Таким образом, подводя итог вышеизложенного, отметим, что взаимодействие изатина с солянокислым гидроксиламином протекает по $\text{C}_3=\text{O}$ -связи, а мягкое восстановление полученного кетоксима (2) LiAlH_4 приводит к образованию дигидрина, который легко гетероциклизуется с этаноламином с образованием конденсированного семичленного гетероцикла с тремя гетероатомами в молекуле перспективного биологически активного соединения с трициклической структурой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез кетоксима (1)

0,46 г металлического натрия (0,02 моль) растворяют в 10 мл этилового спирта. После полного растворения натрия в реакционную смесь добавляют 1,46 г (0,02 моль) солянокислого гидроксиламина в 30 мл диоксана и перемешивают 1 час. После этого в реакционную колбу при комнатной температуре прикапывают 2,94 г (0,02 моль) изатина в 20 мл диоксана и перемешивают 4 часа. Затем реакционную смесь упаривают в вакууме, к остатку добавляют 30 мл хлороформа и экстрагируют водой. Высушенный раствор хлороформа упаривают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Т.пл. $195\text{-}197^\circ\text{C}$. Выход: 2,11 г (65%).

Синтез 2-гидрокси-3-кетоксимизатина (2)

Необходимое количество (10% избыток от расчетного $\frac{1}{2}$ количества) алюмогидрида заливают 100 мл абсолютного диэтилового эфира и перемешивают в течение получаса. Затем охлаждают до 0-5⁰С и добавляют 3,24 г (0,02 моль) кетоксима (1) с такой скоростью, чтобы температура реакции не поднималась выше 10⁰С. После добавления всего количества (1) перемешивают еще в течение 4-х часов при температуре кипения растворителя. Затем реакционную колбу охлаждают ледяной водой и осторожно разлагают образующийся комплекс водой. Эфирный раствор отфильтровывают от Al₂O₃, сушат MgSO₄, остаток упаривают и получают (2) в виде белого порошка. Выход: 1,91 г (59%).

Синтез гетероцикла (3)

1,62 г (0,01 моль) соединения (2) и 0,61 г (0,01 моль) этаноламина в 50 мл тетрагидрофурана кипятят в течение 4 часов в присутствии 3-5 капель концентрированной серной кислоты. ТГФ удаляют при пониженном давлении и получают гетероцикл (3) в виде желтого масла. Выход: 1,55 г (83%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фарзалиев В.М., Мамедов А.Ф., Исмиев А.И., Аллахвердиев М.А. // Журнал химических проблем, 2003, № 3, с.45-48.
2. Ниязова А.А., Фарзалиев В.М., Аскеров А.Б., Аллахвердиев М.А.// Журнал химических проблем, 2006, № 2, с.330-332.
3. Məhərrəmov A.M., Fərzəliyev V.M., Niyazova A.A., Qocayeva S.S., Əskərov A.B., Allahverdiyev M.Ə. /«Gənc kimyaçı» Respublika elmi konfransının materiallarının tezisləri, Bakı, 2006, s.108-109.
4. Химическая энциклопедия. Москва, 1988, т. 1, с.1096.
5. Сильверстейн Р., Басслер Т., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. Изд-во «Мир», Москва. 1977, с.193-206.
6. Репинская И.Б., Швацверг М.С. Избранные методы синтеза органических соединений. Новосибирск, 2000, с.141.

İZATİNİN HİDROKSİLAMİNİN HİDROGEN XLORİD DUZU İLƏ REAKSİYASI

**A.M.MƏHƏRRƏMOV, A.A.NİYAZOVA,
A.B.ƏSKƏROV, V.M.FƏRZƏLİYEV, M.Ə.ALLAHVERDİYEV**

XÜLASƏ

İzatinin hidrosilaminin hidrogen xlorid duzu ilə reaksiyası C₃=O əlaqəsində gedir. Alınmış ketoksimi litiumalüminium hidridlə yumşaq hidrogenləşdikdə dihidrin alınır. Sintez edilmiş dihidrinin etanolaminlə tsiklləşməsindən kondensləşmiş yeddi üzvlü heterotsikl alınır.

REACTION OF IZATINE WITH HYDROXYLAMINE HYDROCHLORIDE

**A.M.MAHARREMOV, A.A.NIYAZOVA,
A.B.ASKEROV, V.M.FARZALIYEV, M.A.ALLAHKVERDIYEV**

SUMMARY

Reaction of isatine with hydroxylamine hydrochloride proceeds on the C₃=O bond. The "Soft"-reduction of obtained ketoxime by lithium aluminum hydride is resulted in formation of the dihydrene, which easy cyclized by ethanol amine with obtaining of condensed seven-member heterocycle.