

Гетероциклизация (*o*-этиниларил)гидразинов как новый метод синтеза замещенных 1*H*- и 2*H*-индазолов и индолов

Т. А. Приходько, С. Ф. Василевский*

Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3.
Факс: (383 2) 33 2452. E-mail: vasilev@ns.kinetics.nsc.ru

Разработаны методы получения 3-замещенных 1*H*- и 2*H*-индазолов и 2-замещенных индолов на основе реакции кросс-сочетания *o*-иодарилгидразинов с ацетилендами меди в пиридине или диметилформамиде. Предложен альтернативный путь синтеза 3-замещенных 1*H*-индазолов циклоконденсацией (2-хлорарил)ацетиленов с гидразингидратом в бутаноле.

Ключевые слова: индазолы, изоиндазолы, индолы, кросс-сочетание, *o*-иодарилгидразины, *o*-хлорарилацетилены, гетероциклизация.

Одним из путей синтеза конденсированных гетероциклических соединений являются реакции циклизации *орто*-функционализированных арил- и гетарилацетиленов^{1–3}. Ранее мы сообщали о циклоконденсации активированных (2-хлорарил)ацетиленов с гидразином, приводящей к замещенным 1*H*-индазолам⁴, и о кросс-сочетании (2-иодарил)гидразинов с терминальными ацетиленами или их медными солями как о новом методе синтеза 2-замещенных индолов⁵.

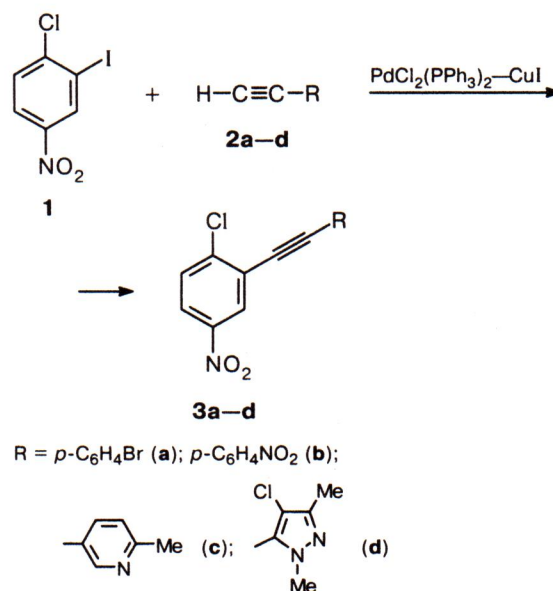
В настоящей работе приведены полные экспериментальные условия, характеристики полученных соединений, а также некоторые обобщения о закономерностях этих циклизаций.

Изучение гетероциклизации (2-этиниларил- и -гетарил)гидразинов представляется весьма перспективным ввиду наличия двух нуклеофильных центров в гидразиногруппе и связи C≡C, по которым может быть направлена атака атомов N. Целевые (2-этиниларил- и -гетарил)гидразины могут быть получены как реакцией (2-галогенарил- и -гетарил)гидразинов с терминальными алкинами, так и кросс-сочетанием соответствующих (2-хлорарил- и -гетарил)ацетиленов с гидразином. Мы изучили обе эти возможности, причем отметим, что первый тип реакции ранее вообще не исследовался. Второй альтернативный вариант упоминается лишь в единственной работе⁶, в которой описано взаимодействие 4-хлорфенилэтинилцинолинов с замещенными гидразинами, при этом ожидаемые этиниларилгидразины в условиях реакции циклизуются с образованием производных пиразолов или пирролов с выходами 20–39%. Объяснения причин такого различного направления реакции приведено не было. Разумеется, использование весьма реакционноспособного 4-хлорцинолина не позволяло сделать выводы об общности этой циклизации и ее ограничениях.

Нами предпринято систематическое изучение реакции гидразинолиза (2-хлорарил)алкинов. Оказалось, что *o*-хлортолан даже при длительном кипячении в *n*-бутаноле (34 ч) превращался неизменным. Взаимодействие гидразингидрата с 2-хлор-5-нитротоланом (60 ч) также не привело к успеху.

В связи с этим было изучено кросс-сочетание 3-иод-4-хлорнитробензола (1) с арил- и гетарилацетиленами (2*a–d*) в системе PdCl₂(PPh₃)₂–CuI в Et₃N (схема 1). В результате реакции синтезированы (5-нитро-2-хлорфенил)арилацетилены (3*a–d*) с выходами 65–84%. Их физико-химические характеристики приведены в табл. 1 и 2.

Схема 1



При реакции соединений 3*a–d* с гидразином происходит замещение атома Cl и циклизация, в результате которой получены 3,5-дизамещенные 1*H*-индазолы (4*a–d*) (схема 2). Их физико-химические характеристики приведены в табл. 3 и 4.

Образование пиразольного, а не пиррольного цикла мы объясняем большей нуклеофильностью концевго атома N гидразиногруппы и поляризацией связи C≡C, вызываемой согласованным влиянием акцепторной группировки ацетиленового фрагмента и донорной группы NHNH₂, при которой α-атом связи C≡C приобретает частичный положительный заряд.

Таблица 1. Основные физико-химические характеристики ацетиленов **3a–d**

Соединение	Выход (%)	Т.пл./°С (растворитель)	Найдено / Вычислено (%)			Брутто-формула
			C	H	Cl	
3a*	65	112–113 (C ₆ H ₆)	50.02 49.96	2.08 2.10	10.33 10.53	C ₁₄ H ₇ BrClNO ₂
3b	77	164–165 (C ₆ H ₆)	55.73 55.56	2.29 2.23	11.44 11.71	C ₁₄ H ₇ ClN ₂ O ₄
3c	84	140–141 (EtOH)	66.67 61.66	3.21 3.33	12.80 13.00	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂
3d	78	188.5–189.5 (C ₆ H ₆)	50.19 50.35	3.05 2.93	22.70 22.86	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂

* Найдено (%): Вг, 23.80. Вычислено (%): Вг, 23.74.

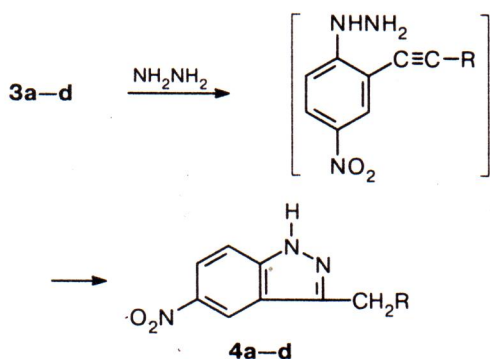
Таблица 2. Спектральные характеристики ацетиленов **3a–d**

Соединение	ИК-спектр*, ν/см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H,** δ, м.д. (J/Гц)
3a	1350, 1525 (NO ₂); 2210 (C≡C)	7.48 (д, 2 H, H(3'), H(5'), J _{3',2';(5',6') = 7.0); 7.52 (д, 2 H, H(2'), H(6')); 7.61 (д, 1 H, H(3), J_{3,4 = 7.1); 8.14 (д.д, 1 H, H(3), J_{3,6 = 1.6); 8.43 (д, 1 H, H(6))}}}
3b	1350, 1540 (NO ₂); 2215 (C≡C)	7.60–8.40 (м, 6 H, H аром.); 8.47 (д, 1 H, H(6), J _{3,6 = 1.5)}
3c	1350, 1540 (NO ₂); 2225 (C≡C)	2.60 (с, 3 H, CH ₃); 7.20–7.80 (м, 3 H, H(5), H(5'), H(6')); 8.10 (д.д, 1 H, H(3), J _{3,4 = 7.0); 8.40 (д, 1 H, H(6), J_{3,6 = 1.5); 8.70 (д, 1 H, H(2'), J_{2',5' = 1.6)}}}
3d	1350, 1545 (NO ₂); 2235 (C≡C)	2.25 (с, 3 H, C–CH ₃); 3.95 (с, 3 H, N–CH ₃); 7.60 (д, 1 H, H(3), J _{3,4 = 7.2, J_{3,6 = 1.7); 8.15 (д, 1 H, H(4)); 8.42 (д, 1 H, H(6))}}

* Растворы в CHCl₃, в случае соединения **3a** — таблетки с KBr. ** В CDCl₃.

Изучение на примере реакции соединения **3d** с пиперидином показало, что она начинается с замещения атома галогена и приводит исключительно к 1,3-диметил-4-хлор-5-(5-нитро-2-пиперидинофенилэтинил)пиразолу (**5**) (выход 94.3%) (схема 3).

Таким образом, циклоконденсация активированных (2-хлорарил)ацетиленов с гидразингидратом дает 3-замещенные 1H-индазолы и является новым мето-

Схема 2**Таблица 3.** Основные физико-химические характеристики 1H-индазолов **4a–d**

Соединение	Выход (%)	Т.пл./°С (растворитель)	Найдено / Вычислено (%)			Брутто-формула
			C	H	N	
4a*	75	187–188 (C ₆ H ₆)	50.49 50.62	3.06 3.03	—	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₄ O ₂
4b	88	213–214 (Me ₂ CO)	56.10 56.38	3.33 3.38	19.04 18.78	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₄
4c	65	218–219 (EtOH)	62.84 62.68	4.70 4.51	21.04 20.88	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂
4d	66	243–244 (EtOH)	50.66 51.07	4.17 3.96	11.91 11.60	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₅ O ₂

* Найдено (%): Вг, 23.90. Вычислено (%): Вг, 24.06.

Таблица 4. Спектральные характеристики 1H-индазолов **4a–d**

Соединение	ИК-спектр*, ν/см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H,** δ, м.д. (J/Гц)
4a	1330, 1480 (NO ₂); 3260 (уш., NH)	4.39 (с, 2 H, CH ₂); 7.28 (д, 2 H, H(2'), H(6')), J _{2',3';(6',5') = 7.1); 7.48 (д, 1 H, H(3'), H(5')); 7.55 (д, 1 H, H(6), J_{6,7 = 7.2); 8.31 (д.д, 1 H, H(7), J_{7,4 = 1.5); 8.58 (д, 1 H, H(4)); 12.60 (уш.с, 1 H, NH)}}}
4b	1370, 1400, 1530, 1570 (NO ₂); 3450 (уш., NH)	4.64 (с, 2 H, CH ₂); 7.70–8.30 (м, 6 H, C ₆ H ₄ NO ₂ , H(6), H(7)); 8.72 (д, 1 H, H(4), J _{4,7 = 1.6); 12.60 (уш.с, 1 H, NH)}
4c	1370, 1510 (NO ₂); 3450 (уш., NH)	2.43 (с, 3 H, CH ₃); 4.45 (с, 2 H, CH ₂); 7.16 (д, 1 H, H(5'), J _{5',6' = 7.0); 7.65 (д, 1 H, H(6')); 7.72 (д, 1 H, H(6), J_{6,7 = 7.2); 8.21 (д.д, 1 H, H(7), J_{7,4 = 1.6); 8.55 (с, 1 H, H(2')); 8.70 (д, 1 H, H(4)); 12.70 (уш.с, 1 H, NH)}}}
4d	1330, 1510 (NO ₂); 3400 (уш., NH)	2.75 (с, 3 H, C–CH ₃); 3.70 (с, 3 H, N–CH ₃); 4.45 (с, 2 H, CH ₂); 7.65 (д, 1 H, H(6), J _{6,7 = 9.0); 8.15 (д.д, 1 H, H(7), J_{7,4 = 2.2); 8.70 (д, 1 H, H(4)); 12.50 (уш.с, 1 H, NH)}}

* Таблетки с KBr. ** В (CD₃)₂CO, а в случае **4a** — в CDCl₃.

дом синтеза этих соединений. Однако этот метод имеет существенные ограничения, связанные с необходимостью применения как арилгалогенидов, так и ацетиленовых компонентов только с акцепторны-

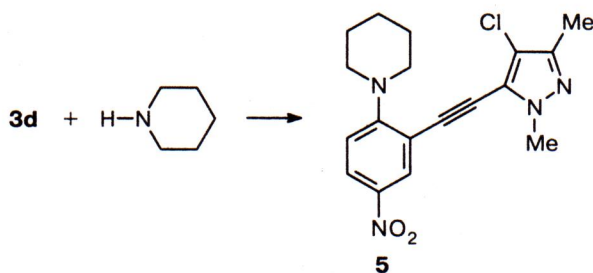
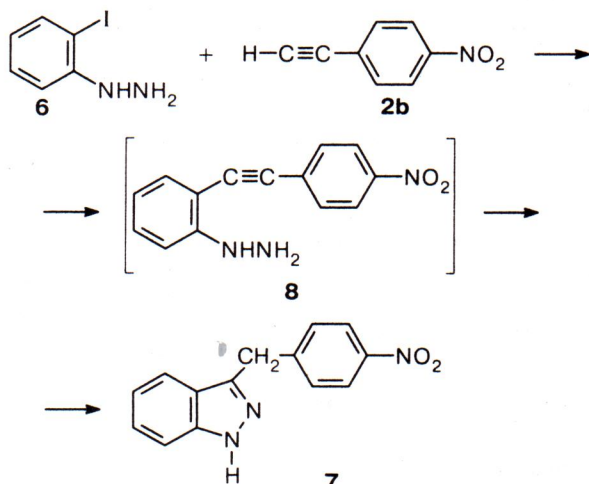
Схема 3

Схема 4



ми заместителями. Кроме того, при циклоконденсации *o*-хлорзамещенных арилацетиленов с NH_2NH_2 не удается выделить промежуточные соединения — (2-этиниларил)гидразины — следовательно, нельзя изучить циклизацию этих интермедиатов в «чистом виде» в зависимости от условий реакции. В то же время известно, что направление циклизации гидразидов (2-этиниларил)карбоновых кислот, также имеющих два атома N различной нуклеофильности, можно регулировать, меняя условия реакции⁷.

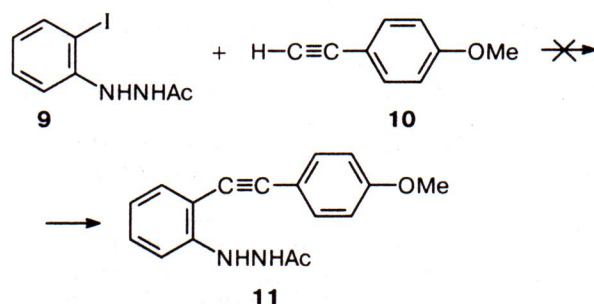
Мы предположили, что альтернативный путь синтеза (2-этиниларил)гидразинов, а именно взаимодействие (2-иодарил)гидразинов с терминальными ацетиленами или их медными солями, позволит не только выделить интермедиаты в свободном виде, но и изучить направление циклизации (этиниларил)гидразинов в отсутствие акцепторных заместителей или даже в присутствии донорных заместителей. Это помогло бы также более полно выявить роль внутренних (природа заместителей) и внешних (условия циклизации) факторов на направление гетероциклизации, ее общность и ограничения и направленно синтезировать не только 1*H*-индазолы, но и другие конденсированные гетероциклические системы.

Однако взаимодействие (2-иодфенил)гидразина (6) с *p*-нитрофенилацетиленом (2b) в стан-

дартных условиях реакции кросс-сочетания ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{-CuI}$, Et_3N , 80 °C) приводит к 3-замещенному 1*H*-индазолу (7) с выходом 38% (схема 4). Выделить ожидаемый интермедиат 8 не удалось.

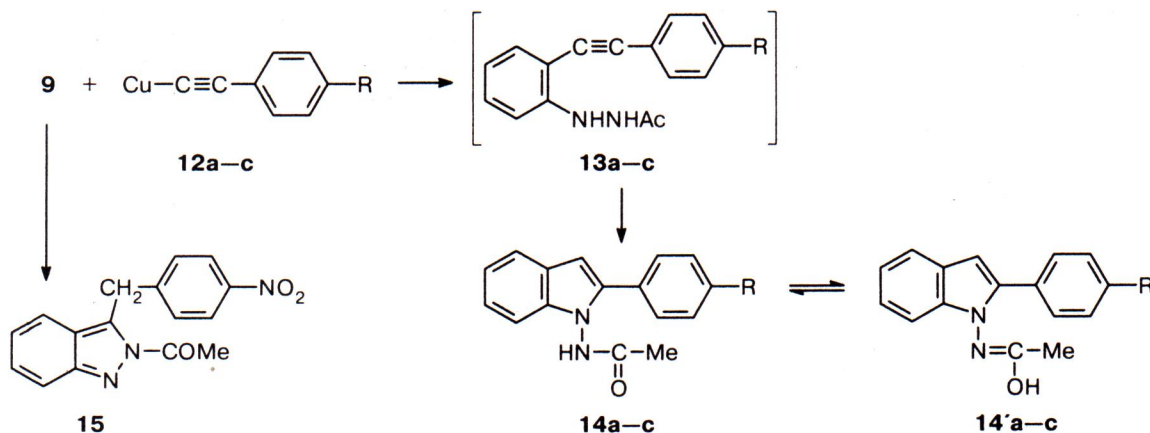
Мы предположили, что введение ацильной защиты и позволит получить целевой интермедиат. Однако с использованием каталитического варианта кросс-сочетания 2'-(2-иодфенил)ацетогидразида (9) с *p*-метоксифенилацетиленом (10) нам не удалось получить соединение 11 из-за сильного осмоления (схема 5).

Схема 5



Этот результат можно объяснить лабильностью исходного соединения 9, низкой реакционной способностью атома галогена вследствие +M-эффекта гидразиногруппы и меньшей кислотностью алкина 10 по сравнению с алкином 2b (для 10 $pK = 29.7$, для 2b $pK \approx 26.9$)⁸. Аналогичные результаты мы наблюдали для реакции *виц*-иодаминопиперазолов с арил-ацетиленами, pK которых составляла менее 29. Осложнений удалось избежать, применив ацильную защиту аминогруппы и заменив каталитический вариант кросс-сочетания на ацетиленидный метод синтеза⁹. Мы использовали этот прием и в настоящей работе. Кросс-сочетание иодида 9 с фенил- (12a), *p*-нитрофенил- (12b) и *p*-метоксифенилацетиленом меди (12c) в ДМФА при 155 °C вместо ожидаемых интермедиатов 13a–c привело к 2-замещенным индолам 14a–c (выход 30–73%), находящимся по данным спектроскопии ЯМР ¹H в таутомерном равновесии с 14'a–c (схема 6). Наиболее гладко реакция протекает с субстратом 12b.

Схема 6



R = H (a); *p*-NO₂ (b); *p*-OMe (c)

Образование пиррольного, а не пиразольного цикла в результате гетероциклизации, вероятно, связано с большей нуклеофильностью аминного атома N по сравнению с амидным.

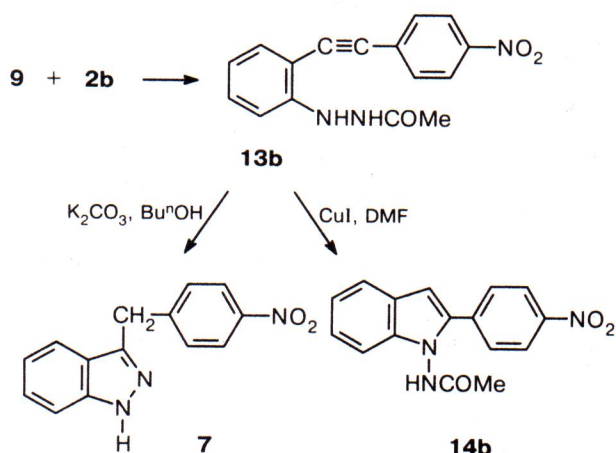
Проведение реакции иодида **9** с ацетиленидом **12b** в пиридине привело к изменению направления циклоконденсации в сторону образования 2*H*-индазола (**15**) (30%), что, вероятно, связано с генерированием более сильного нуклеофила, а именно N-аниона из «кислой» группы MeCONH в присутствии основания (Py). Попытка осуществить конденсацию иодгидразина **9** с ацетиленидом **12c** в аналогичных условиях не удалась, по-видимому, вследствие противоположной поляризации связи C≡C в интермедиате **13c** по сравнению с **13b** и невозможностью образования ароматической системы.

Гидразин **13b** синтезирован из соединений **9** и **2b** с применением каталитического варианта кросс-сочетания при температуре ниже 80 °С, его выход составил 68%.

Получить монозамещенный гидразин путем снятия ацильной защиты в **13b** кипячением в *n*-бутаноле в присутствии K₂CO₃ не удалось из-за его циклизации в 1*H*-индазол **7** (48%).

В отсутствие основания дезацетилирование соединения **13b** не происходит, и гетероциклизация приводит к индолу **14b** с выходом 75% (схема 7).

Схема 7



Таким образом, циклоконденсация 2'-(2-иодфенил)ацетогидразида с *n*-нитрофенилацетиленом в пиридине дает 2*H*-индазолы, а в ДМФА независимо от характера заместителей в арилацетилениде меди — 2-замещенные индолы; она является новым методом синтеза этих соединений. Кросс-сочетание (2-иодфенил)гидразина или 2'-(2-иодфенил)ацетогидразида с *n*-нитрофенилацетиленом сопровождается гетероциклизацией в 3-замещенные 1*H*-индазолы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на приборах UR-20 и «Specord-IR», спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометрах «JEOL FX-90Q» в CDCl₃ и (CD₃)₂CO. Для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254.

Пиридин, ДМФА и триэтиламин («Lancaster»), бензол и хлороформ («ч.д.а.») использовали без дополнительной

очистки. 3-Иод-4-хлорнитробензол (**1**),¹⁰ терминальные ацетилены **2a–d**^{11–14} и арилацетилениды меди **12a–c**¹⁵ получены по известным методикам.

Арил(5-нитро-2-хлорфенил)ацетилены (3a–d) (общая методика). Раствор 3-иод-4-хлорнитробензола¹⁰ (**1**) (10 ммоль), терминального ацетилена **2a–d** (10–15 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 мг) и CuI (20 мг) в смеси Et₂NH (или Et₃N) и бензола (1 : 3) перемешивали в атмосфере Ar при 25–80 °С в течение 4–11 ч до исчезновения исходного иодида **1** (контроль ТСХ). По окончании реакции смесь разбавляли эфиром, фильтровали через небольшой слой Al₂O₃, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (4×5 см, элюент — бензол). Выходы и физико-химические характеристики соединений **3a–d** приведены в табл. 1, данные спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

3-Замещенные 5-нитро-1*H*-индазолы (4a–d) (общая методика). Соединения **3a–d** (2–5 ммоль) кипятили с 2–5-кратным избытком NH₂NH₂·H₂O в 5–10 мл BuⁿOH в течение 1–6 ч до исчезновения исходного хлорида (контроль ТСХ), растворитель упаривали, остаток пропускали через небольшой слой Al₂O₃ (элюенты — эфир, CHCl₃). Выходы, физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений **4a–d** приведены в табл. 3 и 4.

1,3-Диметил-4-хлор-5-(5-нитро-2-пиперидинофенилэтил)пиразол (5). Раствор хлорида **3d** (0.3 г, 0.001 моля) и пиперидина (0.9 г, 0.001 моля) нагревали при 90–100 °С в 10 мл BuⁿOH в течение 5 ч (контроль ТСХ). По охлаждении отфильтровывали выпавший осадок соединения **5** (0.15 г). Маточный раствор концентрировали, остаток промыли эфиром и получили еще 0.18 г соединения **5** (общий выход 0.33 г, 94.3%). После перекристаллизации из EtOH выход 0.22 г (62.9%), т.пл. 113–114 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.75 (м, 6 H, C(CH₂)₃C); 2.35 (с, 3 H, CCH₃); 3.45 (м, 4 H, CH₂NCH₂); 3.95 (с, 3 H, NCH₃); 6.95 (д.д, 1 H, H(3), J_{3,4} = 8.0, J_{3,6} = 1.5); 8.15 (д, 1 H, H(4)); 8.40 (д, 1 H, H(6)). Найдено (%): C, 60.05; H, 5.44; Cl, 9.64. C₁₃H₁₉ClN₄O₂. Вычислено (%): C, 60.25; H, 5.34; Cl, 9.88. ИК-спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1330, 1540 (NO₂); 2220 (C≡C).

(2-Иодфенил)гидразин (6) получен по описанным ранее методикам^{16,17} из *o*-иоданилина, выход 68%. Гидразин **6** без очистки подвергали ацилированию.

2'-(2-Иодфенил)ацетогидразид (9). К раствору 12.15 г (0.052 моля) гидразина **6** в 80 мл сухого бензола прибавляли порциями 11 мл (0.1165 моля) As₂O₃. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промыли гексаном, выход соединения **9** — 12.78 г (89.2%), т.пл. 179–180.5 °С (из бензола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2.10 (с, 3 H, CH₃); 6.10–7.75 (м, 4 H, C₆H₄). Найдено (%): C, 35.30; H, 3.45; I, 45.11. C₈H₉I₂N₂O. Вычислено (%): C, 34.80; H, 3.29; I, 45.97. ИК-спектр (CHCl₃), ν/см⁻¹: 1695 (C=O); 3300 (уш.), 3435 (NH).

Реакции гидразида **9 с фенил- (12a), *n*-нитрофенил- (12b) и *m*-метоксифенилацетиленами меди (12c).** **А.** Смесь 2.76 г (0.01 моля) иодида **9**, 1.7 г (0.01 моля) фенилацетилениды меди (**12a**) и 20 мл ДМФА кипятили в токе Ar в течение 5 ч. По окончании реакции смесь вылили в 50 мл воды и экстрагировали CHCl₃ (6×50 мл), экстракт промыли водным раствором NH₃, водой, высушили Na₂SO₄, профильтровали через слой Al₂O₃ (4×4 см, элюент — CHCl₃), растворитель отогнали. Остаток дважды хроматографировали на SiO₂ (4×7 см, элюент — PhCH₃), кристаллизовали из PhCH₃ с активированным углем и получили 0.43 г (17.2%) 1-ацетиламино-2-фенилиндола (**14a**), т.пл. 216–217 °С (из EtOAc). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.55 и 2.10 (оба с, 3 H, =C(OH)Me и COCH₃); 6.65 и 6.75 (оба с, 1 H, H(3) и H(3')); 7.10–8.25 (м, 9 H, C₆H₄ и C₆H₅). Найдено (%): C, 76.28; H, 5.57; N, 11.39. C₁₆H₁₄N₂O. Вычислено (%): C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19. ИК-спектр (CHCl₃), ν/см⁻¹: 1710 (C=O); 3230, 3400 (уш., NH, OH).

Б. Смесь 2.8 г (0.01 моля) иодида **9**, 2.2 г (0.0112 моля) ацетилениды **12c** и 25 мл ДМФА кипятили в токе Ar в течение 7 ч. По окончании реакции смесь фильтровали через слой SiO₂ (2×5 см, элюент — CHCl₃), растворитель

упарили досуха, остаток хроматографировали на SiO_2 (3.5×22 см, элюенты — бензол, CHCl_3) и получили 1.15 г (41.07%) 1-ацетамидо-2-(*n*-метоксифенил)индола (**14c**), т.пл. 193—194 °С (из EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.53 и 2.12 (оба с, 3 H, $=\text{C}(\text{OH})\text{Me}$ и COCH_3); 3.83 и 3.85 (оба с, 3 H, OCH_3 и OCH_3'); 6.55 и 6.65 (оба с, 1 H, H(3) и H(3')); 6.9—8.1 (м, 8 H, H аром.). Найдено (%): C, 72.85; H, 5.62; N, 10.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99. ИК-спектр (CHCl_3), ν/cm^{-1} : 1040 (OCH_3); 1705 ($\text{C}=\text{O}$); 3250, 3390 (уш., NH, OH).

В. Смесь 2.8 г (0.01 моля) иодида **9**, 2.3 г (0.0112 моля) ацетиленида **12b** и 50 мл Ru кипятили в токе Ar 1.5—2 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) растворитель отдували воздухом, раствор остатка в CHCl_3 фильтровали через слой Al_2O_3 (4×5 см, элюент — CHCl_3). Фильтрат промыли водным раствором NH_3 (до исчезновения голубого окрашивания), водой, высушили Na_2SO_4 . После трехкратного хроматографирования на SiO_2 (5×6 см, элюент — бензол) выделили 0.47 г (15.2%) 2-ацетил-3-(*n*-нитробензил)-1*H*-индазола (**15**), т.пл. 123—125 °С (из EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.75 (с, 3 H, CH_3); 4.41 (с, 2 H, CH_2); 7.3—7.6 (м, 5 H, H(3'), H(5'), H(4), H(5), H(6)); 8.17 (д, 2 H, H(2'), H(6')), $J_{2',6'} = 11.25$; 8.46 (д, 1 H, H(7), $J_{7,6} = 8.4$). Найдено (%): C, 64.92; H, 4.32; N, 14.11. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. ИК-спектр (CHCl_3), ν/cm^{-1} : 1350, 1330 (пл.), 1530 (NO_2); 1720, 1710 (пл.) ($\text{C}=\text{O}$).

2'-[2-(Нитрофенилэтинил)фенил]ацетогидразид (13b**).** Смесь 3.0 г (0.0108 моля) иодида **9**, 2.0 г (0.013 моля) *n*-нитрофенилацетилена **2b**, **18** 80 мг $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ и 40 мг CuI кипятили 12 ч в смеси 6 мл Et_3N и 40 мл бензола в атмосфере Ar . Реакционную смесь фильтровали через слой SiO_2 (3×3 см, элюент — CHCl_3), растворитель отгоняли, остаток дважды хроматографировали на SiO_2 (4×7 см, элюенты — PhCH_3 , CHCl_3 ; 4×12 см, элюент — CHCl_3), выделили 2.1 г (67.7%) соединения **13b**, т.пл. 165—166 °С (из $\text{EtOH}-\text{C}_6\text{H}_6$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.15 (с, 3 H, CH_3); 6.8—7.62 (м, 6 H, H(3), H(4), H(5), H(6), H(2'), H(6')); 8.20 (д, 2 H, H(3'), H(5')), $J_{3',5'} = 8.6$. Найдено (%): C, 64.61; H, 4.24; N, 14.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. ИК-спектр (CHCl_3), ν/cm^{-1} : 1350 и 1530 (NO_2); 1710 ($\text{C}=\text{O}$); 2220 ($\text{C}=\text{C}$); 3450 (уш., NH).

1-Ацетамидо-2-(4-нитрофенил)индол (14b**).** **А.** Смесь 0.88 г (0.003 моля) соединения **13b**, 200 мг CuI и 40 мл ДМФА нагревали 8 ч в токе Ar при 120 °С. Реакционную смесь фильтровали через слой Al_2O_3 (2.5×4 см, элюент — CHCl_3), растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2 (2.5×4 см, элюент — CHCl_3), получили 0.39 г соединения **14b**. Препаративной хроматографией на SiO_2 дополнительно выделено 0.25 г продукта **14b**, суммарный выход 72.7%, т.пл. 287.5—288.5 °С (из EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 50 °С, δ , м.д.): 1.52 и 2.22 (оба с, 3 H, $=\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$ и COCH_3); 6.83 и 6.95 (оба с, 1 H, H(3) и H(3')); 7.2—8.45 (м, 8 H, H аром.). Найдено (%): C, 65.13; H, 4.51; N, 14.05. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 65.08; H, 4.44; N, 14.23. ИК-спектр (CHCl_3), ν/cm^{-1} : 1340, 1510 (NO_2); 1680 ($\text{C}=\text{O}$); 3200, 3380 (уш., NH, OH).

Б. Смесь 0.7 г (0.0025 моля) иодида **9**, 0.6 г (0.0029 моля) ацетиленида **12b** и 20 мл ДМФА кипятили в токе Ar в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили 50 мл воды, экстрагировали CHCl_3 , экстракт промыли водным раствором NH_3 , водой, высушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя остаток пропустили через слой SiO_2 (2×4 см, элюент — CHCl_3), растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовали из EtOH , получили 0.56 г (74.7%) соединения **14b**, т.пл. 280—283 °С. Его спектр ЯМР ^1H идентичен спектру **14b**, полученному из **13b**.

3-(4-Нитробензил)индазол (7**).** **А.** Раствор 3.29 г (0.014 моля) гидразина **6**, 2.65 г (0.018 моля) фенилацетилена **2b**, 60 мг $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, 30 мг CuI в смеси Et_3N (20 мл) и бензола (50 мл) кипятили 4.5 ч в атмосфере Ar . По окончании реакции смесь разбавили эфиром и дважды фильтро-

вали через слой SiO_2 (3×7 см, элюент — эфир), растворитель отгоняли, остаток трижды хроматографировали на SiO_2 (4.5×13 см, элюенты — бензол, эфир), получили 1.34 г (38.3%) соединения **7**, т.пл. 117—118 °С (из смеси бензол—гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 4.45 (с, 2 H, CH_2); 7.0—8.2 (м, 8 H, H аром.); 10.6 (уш.с, 1 H, NH). Найдено (%): C, 66.44; H, 4.49; N, 16.32. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): C, 66.40; H, 4.38; N, 16.59. ИК-спектр (CHCl_3), ν/cm^{-1} : 1350 и 1530 (NO_2); 3480 (уш., NH). При проведении реакции при 20 °С (8 ч) непревращенными вернулось 80.8% исходного *n*-нитрофенилацетилена.

Б. Смесь 1.0 г (0.0034 моля) ацетилгидразина **13b**, 200 мг K_2CO_3 и 20 мл Bu^nOH кипятили 2 ч с обратным холодильником, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2 (2.5×3.5 см, элюент — CHCl_3). После перекристаллизации выделили 0.27 г соединения **7**. Из маточного раствора хроматографированием на SiO_2 (1.5×7 см, элюенты — PhCH_3 , CHCl_3) дополнительно выделили 0.21 г продукта **7**, суммарный выход 48.0%, т.пл. 113—114 °С (из смеси бензол—гексан). Спектр ЯМР ^1H идентичен спектру **7**, полученному из гидразина **6** и фенилацетилена **1b**.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 95-03-08928а).

Список литературы

- S. F. Vasilevsky and E. V. Tretyakov, *Lieb. Ann. Chem.*, 1995, 775.
- M. S. Shvartsberg, I. D. Ivanchikova, and S. F. Vasilevsky, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 2077.
- E. V. Tretyakov, D. W. Knight, and S. F. Vasilevsky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 3721.
- S. F. Vasilevsky and T. A. Prikhodko, *Mendeleev Commun.*, 1996, 3, 98.
- T. A. Prikhodko and S. F. Vasilevsky, *Mendeleev Commun.*, 1998, 4, 149.
- D. E. Ames and D. Bull, *Tetrahedron*, 1982, 38, 383.
- С. Ф. Василевский, А. В. Поздняков, М. С. Шварцберг, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1985, 1367 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1985, 34, 1250 (Engl. Transl.)].
- М. И. Терехова, Э. С. Петров, С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, В. Ф. Иванов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1984, 923 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1984, 33, 850 (Engl. Transl.)].
- E. V. Tretyakov, D. W. Knight, and S. F. Vasilevsky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 3713.
- Beilstein Handbuch der Organischen Chemie*, Springer, Berlin, 1930, 5, 133.
- L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, and H. D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Heidelberg—Berlin—New York, 1998, 220.
- N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, and I. P. Beletskaya, *Synthesis*, 1984, 728.
- A. Н. Кост, П. Б. Терентьев, Т. Завада, *Докл. АН СССР*, 1960, 130, 326 [*Dokl. Chem.*, 1960 (Engl. Transl.)].
- А. И. Белов, М. И. Терехова, Э. С. Петров, С. Ф. Василевский, М. С. Шварцберг, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1992, 507 [*Bull. Russ. Acad. Sci., Div. Chem. Sci.*, 1992, 41, 398 (Engl. Transl.)].
- R. D. Stephens and C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 3313.
- M. Hunsberger, E. R. Shaw, J. Fugger, R. Ketcham, and D. Lednicer, *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 394.
- E. Votocek, V. Ettl, and M. B. Korrova, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1926, 39, 278.
- N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, and I. P. Beletskaya, *Synthesis*, 1984, 728.