

УДК 547.8,54.057

## Катализ ионной жидкостью — гидросульфатом сукцинимидия — процесса получения индазолофталазинтрионов

*О. Голи-Жолодар (O. Goli-Jolodar), Ф. Ширини (F. Shirini)*

Department of Chemistry, College of Science, University of Guilan  
Rasht, zip code 41335, I. R. Iran. E-mail: shirini@gulian.ac.ir

*Показано, что ионная жидкость с бренстедовской кислотностью — гидросульфат сукцинимидия — является эффективным гомогенным катализатором получения перспективных API (активных фармацевтических ингредиентов) — производных 2H-индазоло[2,1-b]фталазин-1,6,11(13H)-триона в мягких условиях с высоким выходом. Использование ионной жидкости дает возможность проводить реакцию в гомогенных условиях за небольшое время и облегчает отделение продуктов от катализатора, который может быть использован повторно.*

**Ключевые слова:** мультикомпонентные реакции, ионные жидкости с бренстедовской кислотностью, экспериментальный и теоретический ЯМР, расчеты DFT.

Одна из наиболее важных задач в области поиска новых лекарственных средств заключается в разработке и нахождении быстрых и удобных органических реакций, позволяющих проводить простое отделение, очистку целевых продуктов и их получение с высокими выходами. С этой точки зрения ключевую роль в комбинаторной химии играют мультикомпонентные реакции (МКР), они рассматриваются как привлекательные методы для достижения отмеченных выше целей. Целевое вещество в МКР образуется с большей эффективностью, включая атомную эффективность, благодаря тому, что в таких реакциях из трех и большего количества реагентов в одну стадию образуются продукты сложного строения [1, 2].

Гетероциклические соединения с разной биологической активностью имеют большое значение, так как они затребованы в повседневной жизни. Среди таких соединений важную роль играют гетероциклические вещества с атомом азота, что связано с их применением в качестве биологически активных веществ в фармацевтике, агрохимии и получении функциональных материалов [3—9]. Производные фталазина — вещества с двумя атомами азота в сопряженной циклической системе — привлекают внимание из-за высокой биологической и фармацевтической активности [10—20], а также возможности применения для создания люминесцентных материалов или флуоресцентных проб [21]. Некоторые из важных существующих на рынке медицинских препаратов, содержащих замещенные

циклы с группами N–N, — целекоксиб (celecoxib), метамизол (metamizole), залеплон (zaleplon), силденафил (sildenafil) и фипронил (fipronil) — показаны на рис. 1 [22].

Наиболее важный класс производных фталазина — 2H-индазоло[2,1-b]фталазинтрионы — может быть получен в одностадийной трехкомпонентной конденсации гидразида фталевой кислоты, димедона и ароматических альдегидов. Для получения соединений такого типа использовались разные катализаторы, такие как цианурхлорид [23],  $Mg(HSO_4)_2$  [24], иод [25],  $H_2SO_4$  [26], церий-аммоний нитрат (CAN) [27], полифосфорная кислота на силикагеле [28], *n*-толуолсульфокислота (*p*-TSA) [29],  $H_{14}[NaP_5W_{30}O_{110}]/SiO_2$  [30], меламина трисульфоновая кислота (MTSA) [31]. Однако у методов, основанных на применении этих катализаторов, есть ряд недостатков, таких как жесткие условия реакции, использование дорогих катализаторов или токсичных органических растворителей, большое время реакции и низкие выходы продуктов. Таким образом, разработка новых эффективных методов получения таких гетероциклов до сих пор представляет привлекательную задачу.

В последние десятилетия применение в органических превращениях ионных жидкостей (ИЖ) с бренстедовской кислотностью, сочетающих преимущества твердых кислот (нелетучесть и возможность повторного использования) и жидких кислот (большая эффективная площадь поверхности и потенциальная активность жидкой фазы), стало одной

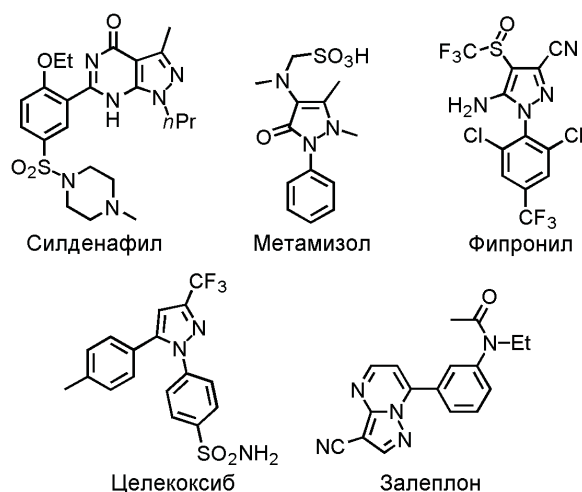


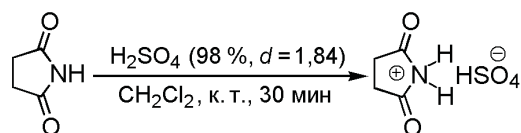
Рис. 1. Лекарственные средства, содержащие мостиковую группу N–N.

из выдающихся и важных областей катализа, что обусловлено их уникальными свойствами, такими как пренебрежимо низкая летучесть, негорючесть, хорошая термическая устойчивость, высокая электропроводность и высокая химическая и электрохимическая стабильность [32, 33]. Кроме того, они потенциально могут обладать высокой полярностью и при этом не координироваться.

#### Экспериментальная часть

В работе использованы химические реактивы компаний «Merck» и «Fluka». Чистоту субстратов и ход реакций проверяли с использованием метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках типа силикагель-«полиграмм» SILG/UV 254 и характеризовали путем сравнения их физических констант, таких как температуры плавления, ИК-спектры и спектры ЯМР. ИК-спектры с фурье-преобразованием измеряли на спектрометре «VERTEX 70» компании «Bruker» (Германия) в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  измеряли на спектрометре «Bruker Avance» при частоте 400 МГц в ДМСО- $d_6$  с использованием тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Температуры плавления определяли с использованием прибора «Electrothermal 9100», поправку не вводили.

**Общий метод получения гидросульфата сукцинимидия [34].** 0,53 мл серной кислоты (98 %,  $d = 1,84$ ) добавили по каплям к смеси сукцинимидя (0,99 г, 10 ммоль) в 50 мл дихлорметана в круглодонной колбе. Через 30 мин растворитель декантировали и твердый остаток промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл).  $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$  получали в виде твердого вещества кремового цвета (т. пл. 78–80 °С) по схеме



#### Общий метод синтеза 2Н-индазола[2,1-*b*]фталазин-1,6,11(13Н)-трионов.

Смесь альдегида (1,0 ммоль), циклического 1,3-дикетона (димедона и/или 1,3-циклогександиона) (1,0 ммоль), гидразида фталевой кислоты (1,0 ммоль) и  $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$  (0,010 г, 5 % мол.) нагревали на водяной бане при 80 °С. Ход реакции контролировали методом ТСХ (*n*-гексан : этилацетат 10 : 2). После окончания реакции смесь промывали водой для отделения катализатора. Продукт очищали путем перекристаллизации из водного этанола (85 %). В указанных условиях получены следующие производные: 3,3-диметил-13-фенил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 11 мин, 92 %, т. пл. 204–206 °С (205–207 °С [15]) (a); 13-(2-хлорфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 9 мин, 91 %, т. пл. 261–263 °С (262–264 °С [15]) (b); 13-(2-метоксифенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 18 мин, 89 %, 243–245 °С (242–243 °С [26]) (c); 3,3-диметил-13-(2-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 22 мин, 94 %, 236–238 °С (236–238 °С [25]) (d); 13-(2-гидроксифенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 21 мин, 92 %, 180–182 °С (184–188 °С [19]) (e); 13-(3-метоксифенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 11 мин, 94 %, 200–202 °С (206–208 °С [25]) (f); 3,3-диметил-13-(3-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 13 мин, 96 %, 267–269 °С (270–271 °С [15]) (g); 13-(4-хлорфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 8 мин, 96 %, 258–259 °С (262–264 °С [15]) (h); 13-(4-бромфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 9 мин, 94 %, 257–259 °С (258–260 °С [15]) (i); 13-(4-метоксифенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 14 мин, 93 %, 218–220 °С (220–221 °С [15]) (j); 3,3-диметил-13-(4-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 18 мин, 97 %, 219–220 °С (220–222 °С [15]) (k); 13-фенил-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 9 мин, 94 %, 221–223 °С (222–224 °С [18]) (l); 13-(2-хлорфенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1*H*-индазола[1,2-*b*]фталазин-1,6,11-трион: 15 мин,

93 %, 231—233 °С (232—234 °С [35]) (m); 13-(2-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 18 мин, 92 %, 249—251 °С (248—250 °С [35]) (n); 13-(3-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 13 мин, 92 %, 222—224 °С (228—230 °С [18]) (o); 13-(4-хлорфенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 7 мин, 93 %, 249—251 °С (250—255 °С [35]) (p); 13-(4-бромфенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 9 мин, 94 %, 270—274 °С (279—282 °С [19]) (q); 13-(4-метоксифенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 11 мин, 94 %, 254—255 °С (254—255 °С [18]) (r); 13-(4-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 28 мин, 89 %, 249—251 °С (252—254 °С [25]) (s); 4-(1,6,11-триокси-2,3,4,6,11,13-гексагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-13-ил)бензонитрил: 30 мин, 93 %, 284—285 °С (>280 °С [27]) (t); 13-(*n*-толуил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 8 мин, 93 %, 242—244 °С (244—246 °С [18]) (u); 13-(4-гидроксифенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 15 мин, 94 %, 263—265 °С (265—266 °С [18]) (v); 13-(4-(диметиламино)фенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион: 19 мин, 89 %, 254—256 °С (256—258 °С [18]) (w).

**Спектральные данные для некоторых соединений.** 13-(2-Хлорфенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион (m): белое твердое вещество; т. пл. 231—233 °С. ИК фурье-спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3025, 1668, 1499, 1360, 787. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 2,08—2,13 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,33—2,35 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 3,26—3,46 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 6,60 (с, 1Н,  $\text{CH}$ ); 7,25—7,32 (м, 2Н,  $\text{Ar-H}$ ); 7,37—7,42 (м, 2Н,  $\text{Ar-H}$ ); 7,51—7,53 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ); 7,00—8,03 (м, 2Н,  $\text{Ar-H}$ ); 8,06—8,10 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ); 8,26—8,32 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ).

13-(2-Нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-трион (n): белое твердое вещество; т. пл. 249—251 °С. ИК фурье-спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3013, 1725, 1649, 1632, 1623, 1082. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 2,10—2,17 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,33—2,36 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 3,24—3,45 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 7,18 (с, 1Н,  $\text{CH}$ ); 7,52—7,56 (1Н, тд,  $J_1 = 7,2$  Гц,  $J_2 = 1,2$  Гц); 7,61—7,65 (1Н, тд,  $J_1 = 7,2$  Гц,  $J_2 = 1,2$  Гц); 7,70—7,72 (2Н, дд,  $J_1 = 8,0$  Гц,  $J_2 = 1,2$  Гц); 7,97—8,01 (м, 3Н,  $\text{Ar-H}$ ); 8,07—8,11 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ); 8,27—8,29 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 192,75; 155,87; 154,40; 154,21; 149,28; 135,07; 134,37; 134,13; 131,80; 131,25; 129,78; 129,61; 133,538; 132,547; 132,393; 132,108; 125,427; 63,976; 39,559; 27,569; 25,566.

4-(1,6,11-Триокси-2,3,4,6,11,13-гексагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-13-ил)бензонитрил (t): белое твердое вещество; т. пл. 284—285 °С. ИК фурье-спектр (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3016, 2200, 1725, 1658, 1627, 1603, 1083. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. д.): 2,10—2,14 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 2,32—2,35 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 3,22—3,27 (м, 2Н,  $\text{CH}_2$ ); 6,34 (с, 1Н,  $\text{CH}$ ); 7,70—7,73 (д,  $J = 8$  Гц, 2Н,  $\text{Ar-H}$ ); 7,78—7,82 (д,  $J = 8$  Гц, 2Н,  $\text{Ar-H}$ ); 7,98—8,03 (м, 2Н,  $\text{Ar-H}$ ); 8,08—8,10 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ); 8,28—8,30 (м, 1Н,  $\text{Ar-H}$ ).

## Результаты и обсуждение

Недавно как продолжение наших исследований в области разработки новых катализаторов органических реакций [35—39] мы сообщали о получении гидросульфата сукцинимидия ( $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$ ) и его применении для ускорения защиты *N*-Вос аминов [34]. В настоящей работе, как развитие этих работ, мы хотели бы сообщить о применимости этого катализатора — ионной жидкости для ускорения синтеза 2Н-индазол[2,1-б]фталазин-1,6,11(13Н)-трионов.

Для оптимизации условий реакции (количество катализатора, растворитель и температура) сначала была исследована реакция 4-хлорбензальдегида, гидразида фталевой кислоты и димедона в присутствии  $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$ , ведущая к образованию соответствующего 13-(4-хлорфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазол[1,2-б]фталазин-1,6,11-триона (табл. 1). При подборе реакционной среды исследованы этанол как полярный протонный растворитель, дихлорметан как апротонный растворитель, а также проведены эксперименты без растворителя при разных температурах (комнатная, кипячение, 80 и 100 °С). Наилучшие результаты получены в условиях без растворителя при 80 °С. Изучено также влияние количества  $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$  на протекание реакции. Найдено, что оптимальная загрузка катализатора  $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$  в этой реакции составляет 5 % мол., а увеличение загрузки катализатора не ведет к повышению выхода продукта. В соответствии с этими результатами выбраны оптимальные условия реакции, показанные на схеме

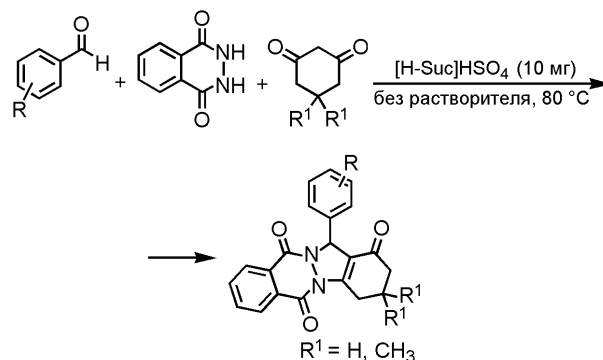


Таблица 1

Влияние температуры, количества катализатора и растворителя на образование 13-(4-хлорфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1H-индазола[1,2-b]фталазин-1,6,1-триона

Эксперимент	Количество катализатора, % мол.	Растворитель	Температура	Время, мин	Выход выделенного вещества, %
1	3	EtOH	Комнатная температура	90	45
2	4	EtOH	Комнатная температура	90	45
3	5	EtOH	Комнатная температура	90	60
4	3	EtOH	Кипячение	60	70
5	4	EtOH	Кипячение	60	75
6	5	EtOH	Кипячение	60	75
7	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Кипячение	90	30
8	4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Кипячение	90	30
9	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Кипячение	90	30
10	3	Без растворителя	80 °С	20	87
11	4	Без растворителя	80 °С	14	90
12	<b>5</b>	<b>Без растворителя</b>	<b>80 °С</b>	<b>8</b>	<b>96</b>
13	4	Без растворителя	100 °С	12	85
14	5	Без растворителя	100 °С	8	94

Для исследования пригодности и пределов применимости этого метода при получении производных 2H-индазола[2,1-b]фталазинтриона в найденных условиях исследованы разные типы альдегидов (как с электроакцепторными, так и с электронодонорными группами). Для получения соответствующих продуктов выбраны различные альдегиды, содержащие функциональные группы, такие как галогениды, алкильные, нитро-, метоксигруппы, нитрильные заместители в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях.

На основе полученных результатов показано, что альдегиды с заместителями в *орто*-положениях реагируют медленнее, чем альдегиды с такими же функциональными группами в других положениях, что может объясняться стерическим или электронным влиянием заместителя.

Наличие атома галогена, включая –Cl и –Br, в *пара*-положении (**h**, **i** и **p**, **q**) ведет к относительному росту скорости реакции, при этом в случае хлора реакция протекает быстрее, чем в случае брома. Время протекания реакции больше в случае ароматического альдегида с электроакцепторными группами, такими как –NO<sub>2</sub>, –OH и –CN в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях, поскольку электрофильность атома углерода карбонильной группы ароматических альдегидов, содержащих в *пара*-положении электронодонорные группы (Me<sub>2</sub>N), ниже, чем в случае

аналогичных альдегидов с электроакцепторными группами (NO<sub>2</sub>, OH).

Исследовано получение 2H-индазола[1,2-b]фталазинтрионов с использованием 1,3-циклогексанона. Желаемые продукты получены с очень высокими выходами, а время реакции было больше, чем в случае димедона (**n—v**).

Следует упомянуть, что алифатические альдегиды не дают соответствующих продуктов даже в случае увеличения времени реакции и повышения температуры; анализ реакционных смесей методами ТСХ и газовой хроматографии с масс-спектрометрическим контролем показал присутствие в них большого количества веществ.

Возможность повторного использования катализатора изучали на примере получения производных 2H-индазола[2,1-b]фталазин-1,6,11(13H)-триона в одностадийной реакции 4-хлорбензальдегида, димедона и гидразида фталевой кислоты в оптимизированных условиях реакции. При завершении реакции для отделения катализатора к реакционной смеси добавляли воду. После этого катализатор сушили при 100 °С и использовали повторно в той же реакции. Эту процедуру повторяли как минимум пять раз, и каждый раз получали продукт без существенного изменения времени реакции и выхода, что показано на рис. 2.

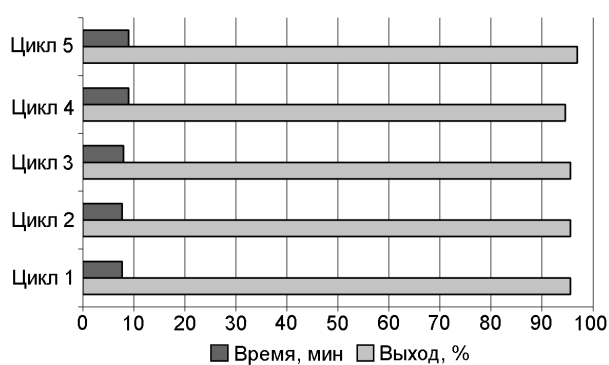
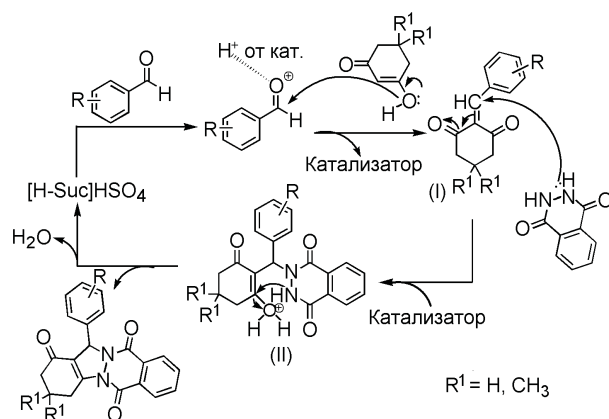


Рис. 2. Повторное использование [H-Suc]HSO<sub>4</sub>.

Предложен механизм реакции, в соответствии с которым альдегид активируется кислым протоном катализатора [H-Suc]HSO<sub>4</sub>, а затем циклический 1,3-дикетон (димедон и/или 1,3-циклогександион) атакует активированный альдегид, что приводит к образованию соответствующего продукта реакции Кневенагеля (I). После этого присоединение гидрида фталевой кислоты к I ведет к образованию ациклического аддукта-интермедиата (II). Внутримолекулярная циклизация II с участием групп OH и NH ведет к образованию конечного продукта.



Для оценки преимуществ использования [H-Suc]HSO<sub>4</sub> проведено сравнение условий образования 13-(4-хлорфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1H-индазола[1,2-b]фталазин-1,6,1-триона и результатов, полученных при использовании других известных катализаторов (табл. 2). При проведении реакции в отсутствие катализатора и растворителя выход продукта был очень низким (табл. 2, эксперимент 1), однако в присутствии [H-Suc]HSO<sub>4</sub> реакция за короткое время прошла с высоким выходом, что демонстрирует роль [H-Suc]HSO<sub>4</sub>. Эффективность [H-Suc]HSO<sub>4</sub> как катализатора

Таблица 2

Сравнение эффективности различных катализаторов с [H-Suc]HSO<sub>4</sub> при получении 13-(4-хлорфенил)-3,3-диметил-2,3,4,13-тетрагидро-1H-индазола[1,2-b]фталазин-1,6,11-триона

Эксперимент	Катализатор (% мол.)	Условия	Время, мин	Выход выделенных продуктов, %	Литература
1	—	Без растворителя/100 °С	3 ч	>30	Настоящая работа
2	Цианурхлорид (3)	Чистый/100 °С	15	97	[23]
3	Mg(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (11,5)	Без растворителя/100 °С	4	88	[24]
4	Иод (10)	Ультразвуковая баня (35 кГц)	10	92	[25]
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (15)	[bmim]BF <sub>4</sub> /к.т.	25	88	[26]
6	[Bmim]BF <sub>4</sub> и H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (15)	H <sub>2</sub> O-EtOH/кипячение	30	88	[26]
7	CAN (5)	PEG/50 °С	120	90	[27]
8	PPA-SiO <sub>2</sub> (0,1 г)	Без растворителя/100 °С	6	93	[28]
9	p-TSA (30)	Без растворителя/80 °С	10	93	[29]
10	H <sub>14</sub> [NaP <sub>5</sub> W <sub>30</sub> O <sub>110</sub> ]/SiO <sub>2</sub>	Кипячение	7	87,5	[30]
13	[H-Suc]HSO <sub>4</sub> (5)	Без растворителя/80 °С	8	96	Настоящая работа

Примечание. [bmim]BF<sub>4</sub> — 1-бутил-3-метилимидазолия тетрафторборат; CAN — церий-аммоний нитрат; PEG — полиэтиленгликоль.



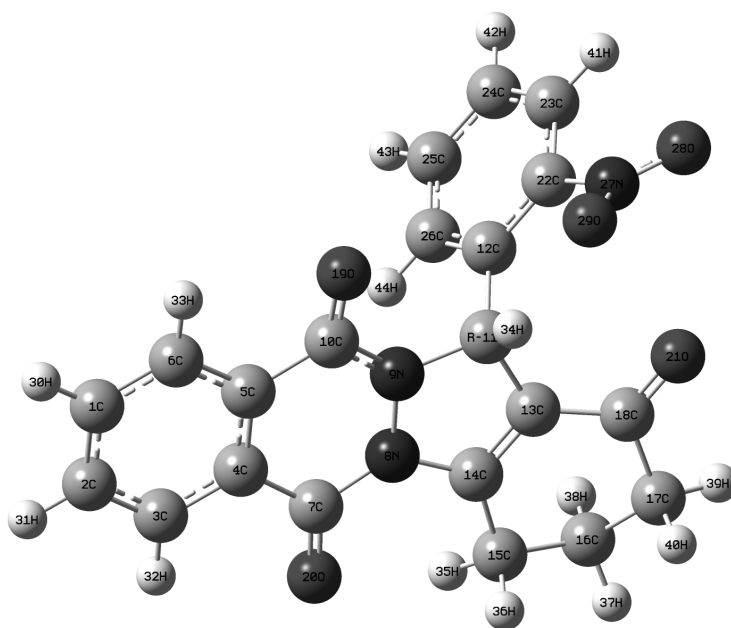


Рис. 3. Оптимизированная геометрия 13-(2-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазоло[1,2-б]фталазин-1,6,11-триона.

можно объяснить наличием кислотного протона, который может активировать карбонильные группы для нуклеофильной атаки. На основании анализа данных об условиях реакции, приведенных в других работах, можно заключить, что предложенный нами подход лишен некоторых недостатков других методов, таких как жесткие условия реакции (например, высокая температура и кипячение), использование токсичных или чувствительных к влаге катализаторов, использование больших количеств катализатора, а кроме того, позволяет использовать катализатор повторно.

Расчетная химия, которая используется для объяснения строения и стереохимии органических веществ, является очень эффективным инструментом расчета параметров ЯМР молекул [40]. Типичный подход — сравнение рассчитанных и экспериментальных значений химических сдвигов сигналов Н и С в спектрах ЯМР — особенно полезен для идентификации продуктов реакции. Такая идентификация имеет большое значение из-за широкого применения таких веществ в фармацевтике. Мы использовали такой подход для идентификации синтезированных соединений.

Проведено сравнение экспериментального и рассчитанного спектров ЯМР 13-(2-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазоло[1,2-б]фталазин-1,6,11-триона (**n**). Оптимизированное геометрическое строение этого соединения рассчитано с использованием теории функционала плотности (DFT) на уровне теории B3LYP/6-311++G\*\* в ДМСО. Все расчеты проводили в наборе программ Gaussian 03 на персо-

нальном компьютере (Pentium 4) [41]. Оптимизированная структура этого вещества показана на рис. 3.

Проведено отнесение сигналов в экспериментальном спектре ЯМР  $^1\text{H}$  13-(2-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1Н-индазоло[1,2-б]фталазин-1,6,11-триона. Сигналы алифатических атомов водорода наблюдались при 2,10—2,17 м. д. (37Н и 38Н), 2,33—2,36 м. д. (39Н и 40Н) и 3,24—3,45 м. д. (37Н и 36Н). Резкий синглет при 7,18 м. д. (34Н) является надежным подтверждением образования соответствующего продукта. Два триплета дублетов при 7,52—7,56 м. д. (42Н, тд,  $J_1 = 7,2$  Гц,  $J_2 = 1,2$  Гц) и 7,61—7,65 (43Н, тд,  $J_1 = 7,2$  Гц,  $J_2 = 1,2$  Гц) соответствуют атомам водорода ароматического кольца. Дублет дублетов при 7,70—7,72 м. д. относится к другому атому водорода ароматической системы (44Н, дд,  $J_1 = 8,0$  Гц,  $J_2 = 1,2$  Гц). Атомы водорода ароматического фталогидразида проявляются в виде мультиплета при 7,97—8,01 м. д. (30Н и 31Н), 8,07—8,11 м. д. (33Н) и 8,27—8,29 м. д. (32Н). Кроме того, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  продукта наблюдаются сигналы атомов углерода двадцати одного типа. Пик при 192,75 м. д. может быть отнесен к двойной связи углерод — кислород (С-18). Другие двойные связи С=О проявляются при 155,87 м. д. (С-7) и 154,21 м. д. (С-10). Кроме того, в спектре есть сигналы при 63,976 м. д. (С-11), 39,559 м. д. (С-17), 27,569 м. д. (С-15) и 25,566 м. д. (С-16), которые относятся к метильным группам.

Все рассчитанные значения химических сдвигов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  по отношению к ТМС находятся в диапазоне 2,035—8,711 и 25,566—202,398 м. д., тогда как

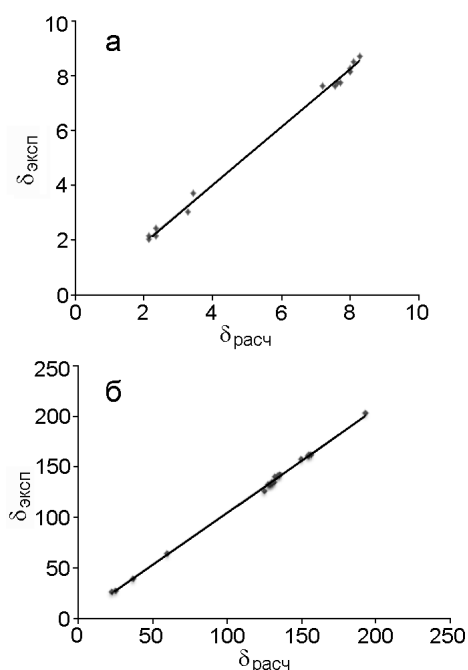


Рис. 4. Корреляция между экспериментальными значениями химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (а;  $y = 1,0529x - 0,1659$ ,  $R^2 = 0,998$ ) и  $^{13}\text{C}$  (б;  $y = 1,0279x + 1,7203$ ,  $R^2 = 0,996$ ) для 13-(2-нитрофенил)-2,3,4,13-тетрагидро-1H-индазол[1,2-b]фталазин-1,6,11-триона и значениями, рассчитанными с использованием метода ВЗЛР/6-311++G\*\*.

экспериментальные значения лежат в пределах 2,147—8,285 и 22,30—192,75 м. д. Совпадение экспериментального и рассчитанного спектров очень хорошее (рис. 4). В случае химических сдвигов сигналов  $^{13}\text{C}$  корреляция несколько лучше ( $R^2 = 0,998$ ), чем в случае протонов ( $R^2 = 0,996$ ). Это различие может быть связано с тем, что сдвиги протонов более чувствительны к влиянию растворителя, чем сдвиги  $^{13}\text{C}$ , однако это отличие пренебрежимо мало [42].

Таким образом, нами показано, что гидросульфат сукцинимидия ( $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$ ) может использоваться как новый эффективный гомогенный катализатор получения производных 2H-индазол[2,1-b]фталазин-1,6,11(13H)-триона, а его действие имеет общий характер. Наиболее важные преимущества этого метода: использование гомогенного катализатора, что возможно благодаря тому, что субстрат и катализатор плавятся при 80 °C и реагируют в одной фазе; мягкие условия реакции, что возможно благодаря отсутствию потребности в кипячении или использовании токсичных растворителей; все реакции, катализируемые  $[\text{H-Suc}]\text{HSO}_4$ , протекают в течение небольшого времени (8—30 мин) с высокими выходами (89—97%); простота отделения продукта и катализатора, что достигается добавлением воды.

Авторы благодарят Совет по исследованиям Университета Гуилан (the University of Guilan Research Council) за частичную поддержку работы.

### Литература

- Gawande M. B., Branco P. S., Varma R. S. // Chem. Soc. Rev. — 2013. — **42**. — P. 3371—3393.
- Akiyama T. // Chem. Rev. — 2007. — **107**. — P. 5744—5758.
- Franklin E. C. // Chem. Rev. — 1935. — **16**. — P. 305—361.
- Bergstrom F. W. // Chem. Rev. — 1944. — **35**. — P. 77—277.
- Suzuki S., Kataoka K., Kamaguchi K. // Account. Chem. Res. — 2000. — **33**. — P. 728—735.
- Litvinov V. P. // Russ. Chem. Rev. — 2003. — **72**. — P. 69—85.
- Turk C., Svete J., Stanovnik B. et al. // Helv. chim. acta. — 2001. — **84**. — P. 146—156.
- Kim J. S., Rhee H. K., Park H. J. et al. // Bioorg. and Med. Chem. — 2008. — **16**. — P. 4545—4550.
- Dua R., Shrivastava S., Sonwane S. K., Srivastava S. K. // Adv. Biol. Res. — 2011. — **5**. — P. 120—144.
- Sun X. Y., Wei C. X., Deng X. Q. et al. // Pharmacol. Rep. — 2010. — **62**. — P. 273—277.
- Asif M. // Curr. Med. Chem. — 2012. — **19**. — P. 2984—2991.
- Awadallah F. M., El-Eraky W. I., Saleh D. O. // Eur. J. Med. Chem. — 2012. — **52**. — P. 14—21.
- Nomoto Y., Obase H., Takei H. et al. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). — 1990. — **38**. — P. 2179—2183.
- Watanabe N., Kabasawa Y., Takase Y. et al. // J. Med. Chem. — 1998. — **41**. — P. 3367—3372.
- Kim J. S., Rhee H. K., Park H. J. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2008. — **16**. — P. 4545—4550.
- El-Sakka S. S., Soliman A. H., Imam A. M. // Afinidad. — 2009. — **66**. — P. 167—172.
- Ryu C. K., Park R. E., Ma M. Y., Nho J. H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — **17**. — P. 2577—2580.
- Li J., Zhao Y. F., Yuan X. Y. et al. // Molecules. — 2006. — **11**. — P. 574—582.
- Sinkkonen J., Ovcharenko V., Zelenin K. N. et al. // Eur. J. Org. Chem. — 2002. — **13**. — P. 2046—2053.
- Grasso S., DeSarro G., Micale N. et al. // J. Med. Chem. — 2000. — **43**. — P. 2851—2859.
- Wu H., Chen X. M., Wan Y. et al. // Lett. Org. Chem. — 2009. — **6**. — P. 219—223.
- Nascimento J. E. R., de Oliveira D. H., Abib P. B. et al. // J. Braz. Chem. Soc. — 2015. — **26**. — P. 1533—1541.
- Wang X., Ma W. W., Wu L. Q., Yan F. L. // J. Chin. Chem. Soc. — 2010. — **57**. — P. 1341—1345.
- Shaterian H. R., Khorami F., Amirzadeh A. et al. // Iran. Chem. Res. — 2009. — **2**. — P. 57—62.
- Varghese A., Nizam A., Kulkarni R., George L. // Eur. J. Chem. — 2013. — **4**. — P. 132—140.
- Khurana J. M., Magoo D. // Tetrahedron Lett. — 2009. — **50**. — P. 7300—7303.

27. Mazaahir K., Ritika C., Anwar K. // Chin. Sci. Bull. — 2012. — **57**. — P. 2273—2279.
28. Shaterian H. R., Hosseinian A., Ghashang M. // ARKIVOC (ii). — 2009. — P. 59—67.
29. Sayyafi M., Sayyedhamzeh M., Khavasi H. R., Bazgir A. // Tetrahedron. — 2008. — **64**. — P. 2375—2378.
30. Gharib A., Khorasani B. R. H., Jahangir M., Scheeren J. H. W. // Bulg. Chem. Commun. — 2013. — **45**. — P. 64—70.
31. Khazaei A., Zolfigol M. A., Faal-Rastegar T. et al. // Iran. J. Catal. — 2013. — **3**. — P. 211—220.
32. Wasserscheid P., Welton T. Ionic liquids in synthesis. — Weinheim : VCH, 2003.
33. Feng J., Ying-jie L., Hai-feng D. et al. // Chem. Res. Chin. Univ. — 2010. — **26**. — P. 384—388.
34. Shirini F., Jolodar O. G., Seddighi M., Takbiri Borujeni H. // RSC Adv. — 2015. — **5**. — P. 19790—19798.
35. Shirini F., Mamaghani M., Seddighi M. // Catal. Commun. — 2013. — **36**. — P. 31—37.
36. Shirini F., Goli Jolodar O. // J. Mol. Catal. A. — 2012. — **356**. — P. 61—69.
37. Shirini F., Khaligh N. Gh. // J. Mol. Liq. — 2013. — **177**. — P. 386—393.
38. Jolodar O. G., Shirini F., Seddighi M. // RSC Adv. — 2016. — **6**. — P. 44794—44806.
39. Shirini F., Moghadam P. N., Moayediab S., Seddighi M. // RSC Adv. — 2014. — **4**. — P. 38581—38588.
40. Pisano L., Degennaro L., Carraro M. et al. // Eur. J. Org. Chem. — 2016. — **19**. — P. 3252—3258.
41. Frisch M. J. et al. Gaussian. — Wallingford, CT : Gaussian, Inc., 2003.
42. Kiasat A. R., Nourizadeh S., Ghahremani M., Sagha Nejad S. J. // J. Mol. Struct. — 2013. — **1036**. — P. 216—225.

Поступила в редакцию 1 августа 2016 г.

В окончательном варианте 29 ноября 2016 г.

## Катализ іонною рідиною — гідросульфатом сукцинімідію — процесу одержання індазолфталазинтріонів

*O. Goli-Jolodar (O. Goli-Jolodar), F. Shirini (F. Shirini)*

Department of Chemistry, College of Science, University of Guilan Rasht, zip code 41335, I. R. Iran. E-mail: shirini@gulian.ac.ir

*Показано, що іонна рідина з бренстедівською кислотністю — гідросульфат сукцинімідію — є ефективним гомогенним катализатором одержання перспективних АРІ (активних фармацевтичних інгредієнтів) — похідних 2H-індазол[2,1-b]фталазин-1,6,11(13H)-тріону в м'яких умовах з високим виходом. Використання іонної рідини дає можливість проводити реакцію в гомогенних умовах за невеликий час і полегшує відділення продуктів від катализатора, який може бути використаний повторно.*

**Ключові слова:** мультикомпонентні реакції, іонні рідини з бренстедівською кислотністю, експериментальний і теоретичний ЯМР, розрахунки DFT.

## Catalysis of Indazolophthalazinetriones by Ionic Liquid – Succinimidinium Hydrogensulfate

*O. Goli-Jolodar, F. Shirini*

Department of Chemistry, College of Science, University of Guilan Rasht, zip code 41335, I. R. Iran. E-mail: shirini@gulian.ac.ir

*Succinimidinium hydrogensulfate, a newly reported Brønsted acidic ionic liquid, is used as an efficient, homogeneous catalyst for synthesis of prospective API (active pharmaceutical ingredients) – 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-1,6,11(13H)-trione derivatives. Mild reaction conditions, short reaction times, high yields and easy work-up of the products and catalyst are some of advantages of this protocol.*

**Key words:** multi-component reactions, Brønsted acidic ionic liquids, real and theoretical study of NMR, DFT calculations.