

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО**

На правах рукописи

САПОЖНИКОВ

Олег Юрьевич

**СИНТЕЗ S- и N-ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ НУКЛЕОФИЛЬНОГО
ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ В ПРОДУКТАХ ТРАНСФОРМАЦИИ 2,4,6-
ТРИНИТРОТОЛУОЛА ПО МЕТИЛЬНОЙ ГРУППЕ**

02.00.03 - органическая химия

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**



Москва - 2005

Работа выполнена в лаборатории ароматических азотсодержащих соединений (№ 18)

Института органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор

Шевелев Святослав Аркадьевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **Кобраков Константин Иванович**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник **Чураков Александр Михайлович**

Ведущая организация:

Санкт-Петербургский Государственный Технологический
Институт (Технологический университет)

Защита состоится 17 марта 2005 г. в 10 часов на заседании диссертационного
совета Д 002.222.01 при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по
адресу 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 14 февраля 2005 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ИОХ РАН

доктор химических наук



В. А. Петросян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Настоящая работа выполнена в рамках программы по химической демилитаризации наиболее массового взрывчатого вещества 2,4,6-тринитротолуола (тротила, ТНТ). Задачей программы является превращение ТНТ в многоцелевое доступное химическое сырье. Актуальность программы связана как с необходимостью утилизации устаревших (с истекшим сроком годности) боеприпасов, основным взрывчатым веществом которых является ТНТ, так и с более общей проблемой - создания нового дешевого промышленного источника разнообразных химических продуктов различного назначения (мономеров, различных вспомогательных веществ для полимерной химии, полупродуктов для красителей, биологически активных веществ для медицины и сельского хозяйства и т.п.), во многих случаях доступных лишь исходя из ТНТ как полифункционального ароматического соединения.

Решение этих задач возможно лишь при создании научных основ направленного синтеза ароматических и гетероциклических соединений различных типов на основе ТНТ, где одним из основных направлений исследований является модификация метальной группы ТНТ и последующие превращения полученных при этом 1-Х-2,4,6-тринитробензолов. Настоящая работа является составной частью такого рода систематических исследований, проводимых в лаборатории ароматических азотсодержащих соединений (№18) ИОХ РАН, причем таких, которые направлены на синтез гетероциклических систем.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, проект №01-03-32261.

Цель работы. Целью работы является разработка способов получения S- и N-гетероциклов с ранее неизвестным сочетанием функциональных заместителей, основанных на использовании в синтезе продуктов превращений ТНТ по метильной группе - 1-Х-2,4,6-тринитробензолов, где Х-группировки с двойными связями C=C, C=N, C=O, а также с X=H, изучение закономерностей замещения нитрогруппы в такого рода производных ТНТ под действием ряда S-, O-, и N-нуклеофилов и использование этих результатов для внутримолекулярных циклизаций.

Научная новизна и практическая ценность работы. В результате проведенного исследования на основе ТНТ созданы новые способы получения замещенных индолов, бензо[6]тиофенов, бензо[с1]изотиазолов и некоторых других бензаннелированных гетероциклов путем трансформации метильной группы ТНТ и нуклеофильного замещения *орто*-нитрогруппы. Кроме того, впервые проведено арилирование NH-азолов с помощью продукта окислительного деметилирования ТНТ - 1,3,5-тринитробензола.

Таким образом разработаны способы получения ранее неизвестных:

- 2-арил-4-Х-6-нитробензо[b]тиофенов и их 3-хлорзамещенных;

- 4-Х-6-нитробензо[d]изотиазолов;
- 2-арил-4-Н-виц-триазолил-6-нитро-1Н-индолови 1-алкил-4,6-динитроиндолов;
- хлоридов 2-арил-4,6-динитробензо[*]/изотиазолия;
- 1->1-азолил-3,5-динитробензолов, 1,3-бис-М-азолил-5-нитробензолов и 1,3,5-трис-М-бензотриазолилбензола

При этом впервые:

- осуществлено региоспецифическое нуклеофильное замещение 4-нитрогруппы в 3-Z-4,6-динитробензо[6]тиофенах (Z = Н, С1) и 4,6-динитробензо[d]изотиазоле;
- разработано последовательное нуклеофильное замещение всех трех нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием NH-азолов;
- показано, что 2,4,6-тринитростирол способен присоединять нуклеофилы по двойной связи С=С;
- обнаружена способность 2-азидо-4,6-динитростильбенов вступать в реакцию диазопереноса с образованием 2-амино-4,6-динитростильбенов.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 5 статей, 4 статьи приняты к печати. Отдельные части работы были доложены на 1-й Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста (Суздаль, Россия, 2000), Третьем Всероссийском симпозиуме по органической химии «Стратегия и тактика органического синтеза» (Ярославль, Россия, 2001), Четвертом Всероссийском симпозиуме по органической химии «Органическая химия - упадок или возрождение?» (Москва - Углич, Россия, 2003), а также на Второй Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов», 2003г.

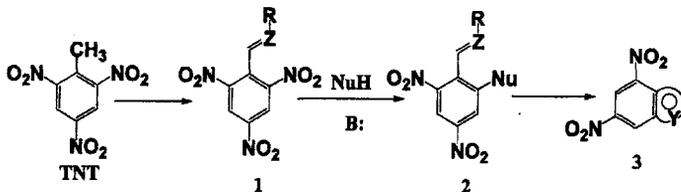
Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 98 страницах состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. В первой главе рассмотрены литературные данные по нуклеофильному замещению нитрогруппы в 1-Х-2,4,6-тринитробензолах. Во второй главе обсуждаются полученные экспериментальные результаты. Третья глава содержит описание эксперимента.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Стратегия синтеза бензаннелированных гетероциклов

Стратегия синтеза бензаннелированных гетероциклических соединений в настоящей работе основана на трансформации метильной группы 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ) в группировки, содержащие двойные связи C=C, C=N или CЮ, с последующим замещением орто-нитрогруппы. Полученные таким образом продукты являются исходными для внутримолекулярной циклизации (Схема 1).

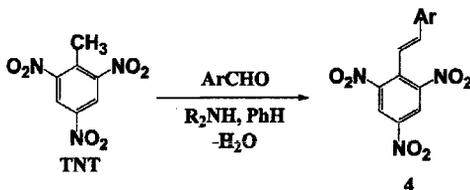
Схема 1



2. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в Я-2,4,6-тринитростильбенах под действием S- и O-нуклеофилов

Известно, что ТНТ гладко конденсируется с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, давая соответствующие β -2Дб-тринитростильбены 4 (Схема 2).

Схема 2

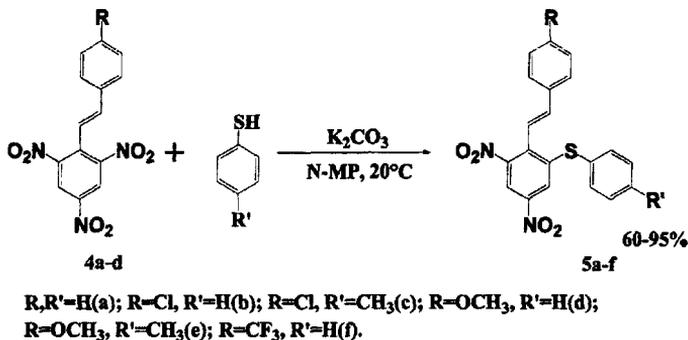


Таким образом для синтеза синтонов 2 (Схема 1), где Z=CH, необходимо изучение закономерностей замещения нитрогруппы в β -2,4,6-тринитростильбенах 4 под действием нуклеофилов.

Нами найдено, что аргентиолы в среде диполярных апротонных растворителей (N-метилпирролидон (N-MP), DMF, DMSO, ацетонитрил) в присутствии щелочей или щелочных карбонатов реагируют со стильбенами 4 уже при 20°C, при этом, независимо от характера заместителя в арильном фрагменте стильбенов 4, замещается только о-МЭг-группа и с хорошими выходами образуются соответствующие β -2-арилтио-4,6-динитростильбены 5a-f (Схема 3). Наилучшие результаты получены в среде N-MP в присутствии K_2CO_3 . Доказательством о-замещения является наличие в спектрах ЯМР 1H продуктов реакции двух разных сигналов динитрофенильного ядра, в случае р-замещения наблюдался бы один сигнал

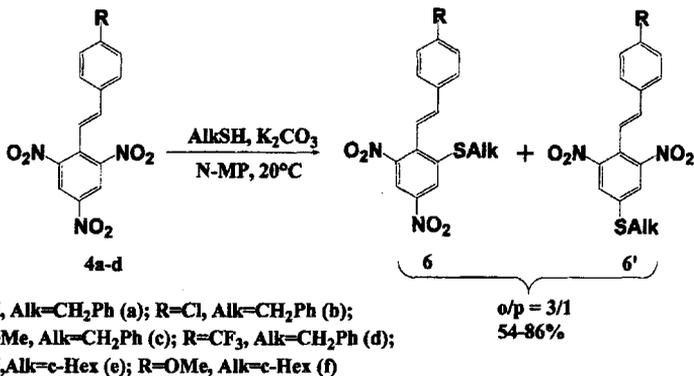
двойной интенсивности. Продукт р-замещения не обнаружен в реакционной смеси (данные ЯМР *Н).

Схема 3



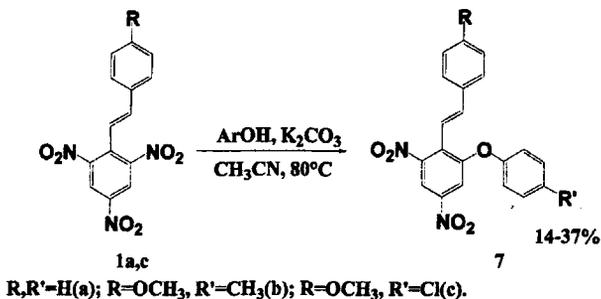
При использовании алкантиолов для замещения нитрогруппы в £-2,4,6-тринитростильбенах 1 в тех же условиях образуются оба возможных изомера, но с преобладанием о-изомера: во всех случаях соотношение орто/пара « 3/1 (Схема 4).

Схема 4



Фенолы в присутствии K₂CO₃ также замещают только о-нитрогруппу в £-2,4,6-тринитростильбенах 4, для протекания этой реакции необходимо увеличение температуры до 80°C (Схема 5). Оптимальным растворителем оказался ацетонитрил, хотя реакция проходит и в N-МР и DMF. Выход продуктов о-замещения 7 не превышает 40%, однако продукт замещения /?-Ж)2-группы не зафиксирован (данные ЯМР *Н). Невысокие выходы £-2-арокси-4,6-динитростильбенов 7 связаны с побочным явлением - сильным смолообразованием в процессе реакции.

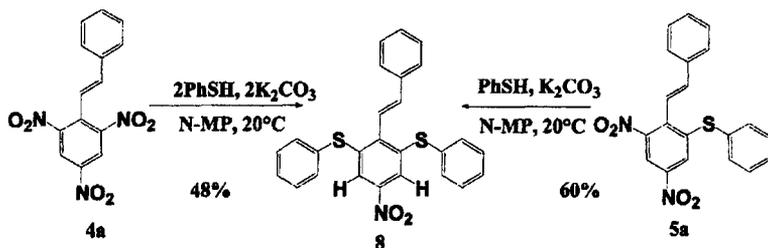
Схема 5



Одним из возможных объяснений преимущественного образования орто-изомера может являться то, что орто- и пара-нитрогруппы в #-2,4,6-тринитrostильбенах 4, как и в других 1-X-2,4,6-тринитробензолах, неравноценны. Действительно, как показывает квантово-химический расчет по полуэмпирическому методу AM1 (Chem3D Ultra, 8.0), в стильбене 4а плоскости орто-нитрогрупп под стерическим влиянием р-фенилвинильного фрагмента повернуты на значительный угол вокруг оси C-N (2-NO₂ на ~50°, 6-NO₂ на -30°), в то время как /MOг-группа лежит в плоскости ароматического цикла; плоскость р-фенилвинильного фрагмента повернута по отношению к этому циклу на ~60°. Как известно, поворот о-ЖВ-группы в 1-X-2,4,6-тринитробензолах способствует ее нуклеофильному замещению, т.к. облегчается лимитирующая стадия нуклеофильного замещения (SNAT) - образование соответствующего исо-а-комплекса. В тоже время пространственные затруднения, обусловленные структурой нуклеофила, могут изменить направление реакции: увеличивается доля пара-замещения. В нашем случае, при переходе от арентиолов и фенолов к алкантиолам увеличиваются пространственные требования нуклеофила, что и приводит к уменьшению селективности орто-замещения. Аналогичный эффект наблюдается и в случае ТНТ, хотя для ТНТ доля пара-замещения меньше, чем в случае стильбенов 4.

Изучена также возможность замещения второй нитрогруппы в стильбене 5а и сразу двух нитрогрупп в 2?-2,4,6-тринитrostильбене 4а под действием тиофенола (1 или 2 эквивалента соответственно). Реакции проводились в тех же условиях, что и замещение первой нитрогруппы, однако в этом случае требуется проводить реакцию в инертной атмосфере и значительно более продолжительное время (Схема 6). Как показывают ЯМР ¹H спектры выделенных веществ, в обеих реакциях в качестве единственного продукта образуется соединение 8 - продукт орто-замещения нитрогрупп. Протоны в положениях 3 и 5 центрального фенильного кольца, указанные на схеме, равнозначны, поэтому в спектре наблюдается синглет двойной интегральной интенсивности. В случае лора-замещения в спектре наблюдались бы два сигнала от неравнозначных протонов в 3 и 5 положениях.

Схема 6



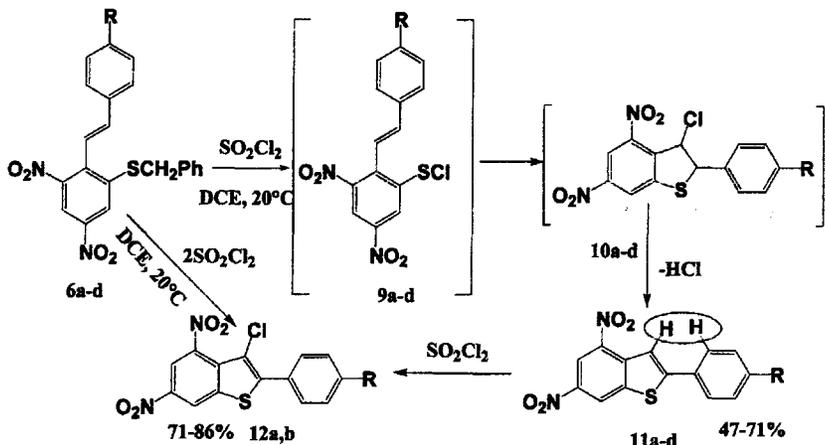
3. Синтез 2-арил-4-Х-6-нитробензо[б]тиофенов

Известно, что связь PhCH₂-SAr легко разрывается под действием хлорирующих реагентов с образованием соответствующих арилсульфенилхлоридов и PhCH₂Cl. В случае такого рода превращений ср/ио-бензилтиопроизводных **6a-d** можно было ожидать, что образовавшиеся продукты с ортео-фрагментом -SCl будут способны к внутримолекулярной циклизации за счет присоединения этого фрагмента к двойной связи.

С этой целью полученные нами сульфиды (**6** + **6'**)**a-d** без разделения были введены в реакцию с сульфурилхлоридом в 1,2-дихлорэтано (DCE). Использование эквимольных количеств SO₂Cl₂ уже при комнатной температуре приводит к образованию ранее неизвестных 2-арил-4,6-динитробензо[б]тиофенов **11a-d** (Схема 7) с выходами 45-70%, считая на сульфид **6**. Для установления строения этих соединений был использован ЯМР (метод NOE). Этот эксперимент показал наличие взаимодействия протонов H-2 и H-6 арильного заместителя с протоном в положении 3 бензотиофенового кольца. На примере сульфидов **6a,б** показано, что при использовании двух эквивалентов SO₂Cl₂ образуются 2-арил-4,6-динитро-3-хлорбензо[б]тиофены **12a,б** (выходы 70-85%), что, как оказалось, происходит путем хлорирования первоначально образующихся бензотиофенов **11a,б**, т.к. при взаимодействии **11a,б** с одним эквивалентом SO₂Cl₂ в тех же условиях образуются производные **12a,б** (Схема 7).

Как можно полагать, первоначально образовавшийся ордео-сульфенилхлорид **9** *in situ* циклизуется с образованием 2-арил-2,3-дигидро-4,6-динитро-3-хлорбензо[б]тиофенов **10**, которые в условиях реакции ароматизуются путем элиминирования HCl, давая бензотиофены **11** (Схема 7). Действительно, в случае сульфида **6с**, нам удалось выделить из реакционной смеси соответствующий 2-(4-метоксифенил)-2,3-дигидро-4,6-динитро-3-хлорбензо[б]тиофен Юс, который при дальнейшем выдерживании в условиях реакции (SO₂Cl₂, DCE, 20°C) отщепляет HCl, давая бензотиофен **11с**.

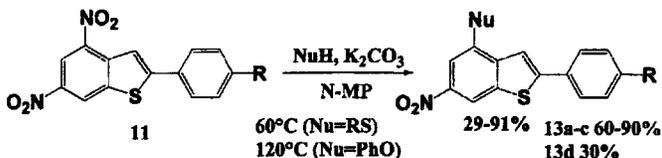
Схема 7



R = H(a), Cl(b), OMe(c), CF_3 (d)

С целью дальнейшей функционализации динитробензотиофенов **11** и **12** изучено их поведение в реакциях нуклеофильного замещения. При этом было обнаружено интересное явление: замещается только 4- NO_2 -группа, причем 6- NO_2 -группа в условиях реакции не затрагивается даже при избытке нуклеофила. Так, тиолы замещают 4- NO_2 -группу в 2-арил-4,6-динитробензо[6]тиофенах **11** в N-MP в присутствии эквимольных количеств K_2CO_3 при 60°C (Схема 8), выходы продуктов замещения **13a-c** составляют 60-90%. Для использования фенола в этой реакции необходимо повышение температуры до 120°C , в этих жестких условиях выход продукта замещения 4- NO_2 -группы уменьшается до 30%, замещение 6- NO_2 -группы не наблюдается.

Схема 8



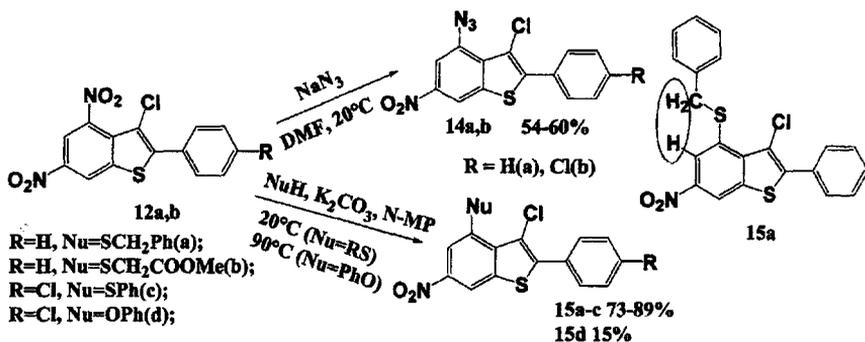
R=H, Nu= SCH_2Ph (a); R=H, Nu= SPh (b); R=Cl, Nu= SPh (c); R=Cl, Nu= OPh (d);

Важно отметить, что при взаимодействии нуклеофилов с 2-арил-4,6-динитро-3-хлорбензо[6]тиофенами **12a,b** замещается только нитрогруппа в положении 4 бензотиофенового ядра, атом хлора при этом не затрагивается (Схема 9). Замещение под действием тиолов проходит в случае соединений **12** уже при 20°C , с образованием сульфидов **15a-c**. Также при более низкой температуре, 90°C против 120°C в случае соединений **11**, проходит замещение нитрогруппы под действием фенола. Замещение нитрогруппы в

бензотиофенах **12** под действием азид натрия с образованием азидов **14** проходит уже при 20°C (Схема 9).

Как видно, динитробензотиофены **11** и **12** ведут себя в реакциях с анионными нуклеофилами одинаково: региоспецифически замещается 4-NO₂-группа, но 2-арил-4,6-динитро-3-хлорбензо[Б]тиофены **12** значительно более активны в реакциях нуклеофильного замещения нитрогруппы, чем 2-арил-4,6-динитробензо[Й]тиофены **11**. Это явление можно объяснить электрооакцепторным эффектом атома хлора в случае соединений **12**. Однако возможно и альтернативное объяснение. Как уже отмечалось выше, поворот нитрогруппы по отношению к ароматическому циклу в исходном нитросоединении под стерическим действием соседнего заместителя способствует нуклеофильному замещению этой нитрогруппы, т.к. облегчается образование илсоа-комплекса. Для 4,6-динитро-2-фенил-3-хлорбензо[6]тиофена **12a** квантово-химический расчет по методу AM1 (Chem3D Ultra, 8.0) показывает, что 4-NO₂ повернута вокруг оси C-N на 58°. В случае же 4,6-динитро-2-фенилбензо[£]тиофена **11a**, не имеющего заместителя в положении 3, угол поворота 4-ЖБ составляет всего 13°. Такая большая разница в углах поворота 4-NCh в **12a** и **11a** может также определять большую подвижность 4-NCh в **12** по сравнению с **11**.

Схема 9

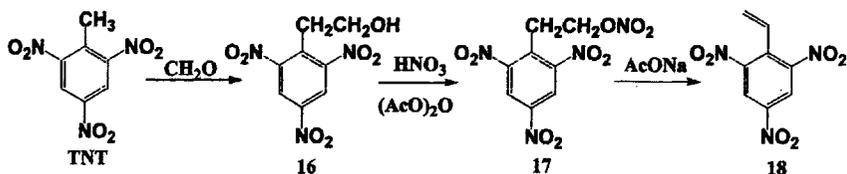


Доказательством замещения нитрогруппы именно в положение 4 бензотиофенового ядра является наличие в ЯМР экспериментах NOE взаимодействия протонов СНг-группы в соединениях **13a** и **15a** с протоном в положении 5 бензотиофенового ядра (Схема 9, показано на примере соединения **15a**). В случае, если замещение прошло бы по положению 6 бензотиофенового ядра, в экспериментах NOE наблюдалось бы взаимодействие не только с протоном в положении 5, но и с протоном в положении 7. Для соединений **13b** и **15c**, а также в случае замещения на фенол, наблюдается похожая картина: фиксируется только взаимодействие протона в положении 5 с *орто*-протонами фенильного цикла.

4. Взаимодействие нуклеофилов с 2,4,6-тринитростиролом. Синтез 1-алкил-4,6-динитроиндолов

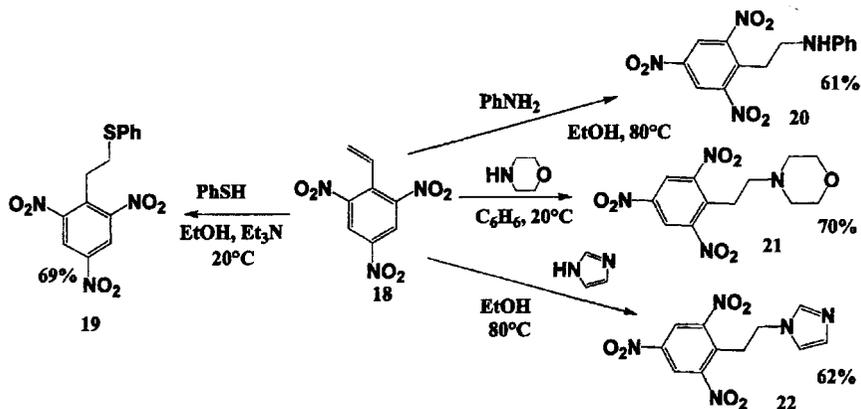
2,4,6-Тринитростирол 18 может быть получен из ТНТ (Схема 10).

Схема 10



Нами найдено, что действие тиофенола на стирол 18 в условиях, характерных для замещения нитрогруппы в ε -2,4,6-тринитростильбенах тиофенолом (N-MP, в присутствии K_2CO_3 , 20°C) приводит к смеси веществ, в которой присутствуют как продукты замещения нитрогруппы в 2,4,6-тринитростироле 18, так и продукты присоединения тиофенола по двойной связи, а также продукты замещения нитрогруппы в них. Оказалось, что при использовании менее полярного растворителя (ЕЮН) и органического основания (Et_3N) можно направить реакцию в сторону присоединения тиофенола к винильному фрагменту - образуется только аддукт 19 (Схема 11).

Схема 11

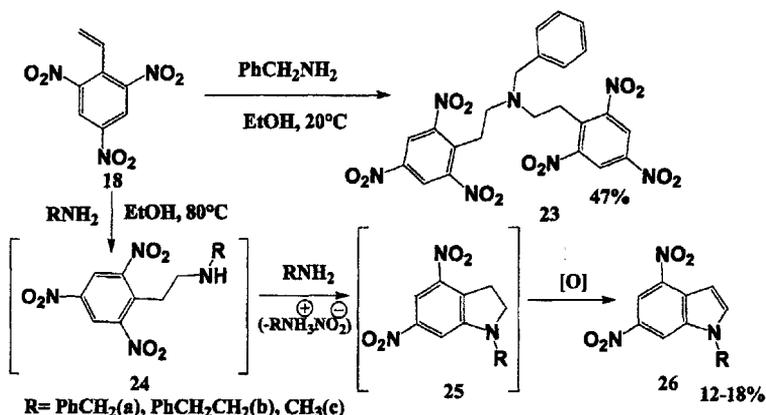


Найдены условия, при которых и другие нуклеофилы присоединяются по двойной связи 2,4,6-тринитростирола 18. Так, анилин при нагревании в спирте образует аддукт 20 (Схема 11). В случае алифатических вторичных аминов наилучшие результаты получены в среде бензола при эквимолярном соотношении реагентов (показано на примере морфолина - образуется аддукт 21). Имидазол при кипячении в спирте с 2,4,6-тринитростиролом 18 дает аддукт 22 (Схема 11). Следует отметить, что ε -2,4,6-тринитростильбены не образуют продуктов присоединения к двойной связи ни с тиолами, ни с аминами, ни с NH-азолами в аналогичных

условиях. Таким образом, наличие при двойной связи р-арильного заместителя препятствует присоединению нуклеофилов к ней.

Первичные алифатические амины реагируют с 2,4,6-тринитростиролом 18 иным образом. Так, при взаимодействии эквимольного количества бензиламина с 2,4,6-тринитростиролом в спирте единственным продуктом является соединение 23 - продукт присоединения бензиламина к двум молекулам 2,4,6-тринитростирола 18 (Схема 12). Применение большого избытка бензиламина привело к неожиданному результату - образованию 1-бензил-4,6-динитроиндола 26 ($R=CH_2Ph(a)$, Схема 12). Использование фенетиламина ($R=CH_2CH_2Ph(b)$) или метиламина ($R=CH_3(c)$) приводит к аналогичному результату.

Схема 12



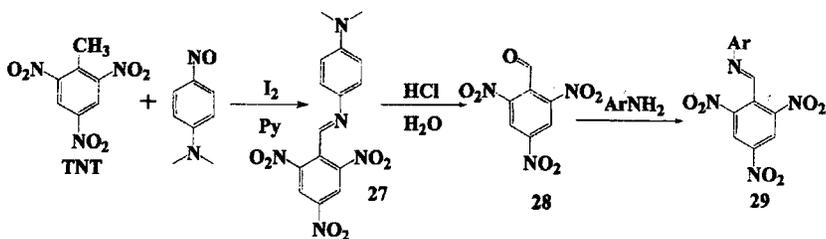
Следует отметить, что во всех случаях выходы индолов 26 невелики: 12-18%. Можно полагать, что этот процесс протекает в соответствии со схемой 12, по которой аддукт 24 претерпевает внутримолекулярное замещение нитрогруппы. Невысокий выход конечного индола обусловлен, вероятно, тем, что образовавшийся индолин 25 окисляется лишь присутствующими в смеси нитросоединениями, а не кислородом воздуха, т.к. проведение эксперимента в атмосфере инертного газа не меняет направление реакции и не влияет на выход индола 26.

5. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в 1Ч-(2,4,6-тринитробензиден)анилинах под действием S-нуклеофилов. Синтез хлоридов 2-арил-4,6-динитробензо[<1]изотиазолия

С учетом результатов, полученных при изучении циклизаций на основе 2,4,6-тринитростильбенов, значительный интерес для синтеза бензанилированных гетероциклов могли представить С-(2,4,6-тринитрофенил)-М-К-азометины, содержащие двойную связь $C=N$. Для этого следовало найти подходы к введению в *ortho*-положение к азометиновому фрагменту заместителей, способных к циклоконденсации.

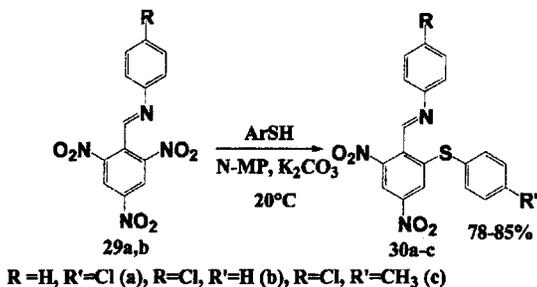
2,4,6-Тринитробензальдегид 28, который получается из ТНТ в две стадии (Схема 13), гладко конденсируется с ароматическими аминами, давая соответствующие N-(2,4,6-тринитробензилиден)анилины 29.

Схема 13



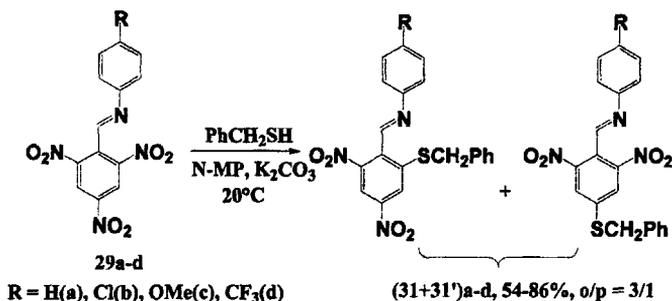
В ходе изучения нуклеофильного замещения нитрогрупп в N-(2,4,6-тринитробензилиден)анилинах 29 найдено, что при действии на них различных тиофенолов в присутствии эквимольных количеств K₂CO₃ как депротонирующего реагента в среде N-МР или DMF уже при комнатной температуре с хорошими выходами замещается орто-нитрогруппа на фрагмент ArS (Схема 14), при этом замещения пара-нитрогруппы не наблюдается (данные ЯМР ¹H). Доказательством о-замещения, как и в случае £-2,4,6-тринитростильбенов, является наличие в спектрах ЯМР ¹H продуктов реакции двух разных сигналов динитрофенильного ядра.

Схема 14



При действии на азометины 29 PhCH₂SH (K₂CO₃, N-МР) уже при комнатной температуре замещается нитрогруппа на фрагмент PhCH₂S, причем не только в орто, но и в пара-положении, но, все же, с преобладанием о/para-замещения: соотношение орто/пара-изомерных сульфидов 31 и 31' 3:1 (данные ЯМР *H) независимо от характера заместителя R в арильном фрагменте (схема 15).

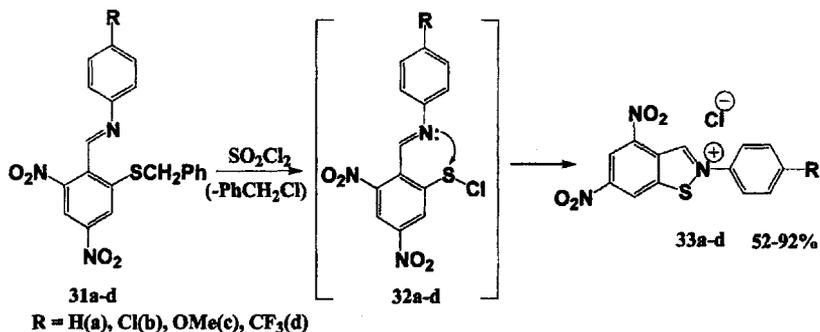
Схема 15



Как и в случае \wedge -2,4,6-тринитrostильбенов, для соединений **31** возможно ожидать, что после разрыва связи PhCH₂-SAr и образования сульфенилхлорида произойдет его внутримолекулярное взаимодействие с двойной связью C=N. С этой целью полученные нами сульфиды (**31 + 31'**)a-d без разделения были введены в реакцию с сульфурилхлоридом в DCE. Уже при комнатной температуре это приводит к образованию ранее неизвестных хлоридов 2-арил-4,6-динитробензо[с1]изотиазолия **33a-d** (Схема 16). Для установления строения этих соединений был использован метод NOE. Этот эксперимент показал наличие взаимодействия протонов H-2 и H-6 арильного заместителя с протоном в третьем положении бензотиофенового кольца. В масс-спектрах ESI наблюдаются пики соответствующие катиону 2-арил-4,6-динитробензо[с1]изотиазолия.

Как можно полагать, в первоначально образовавшемся ороо-сульфенилхлориде **32** происходит атака неподеленной пары электронов атома азота по атому серы, что приводит к нуклеофильному замещению хлорид-аниона с образованием солей 2-арил-4,6-динитробензо[(1)изотиазолия **33**.

Схема 16

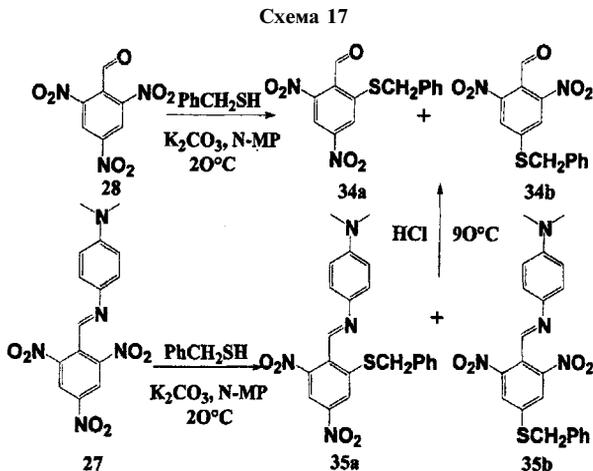


6. Синтез 4-X-6-нитробензо[(1)изотиазолов на основе 2,4,6-тринитротолуола

Как было показано выше, нами был разработан синтетический прием, позволивший получать на основе ТНТ производные 4,6-динитробензо[В]тиофена и солей 4,6-

динитробензо[*c*]изотиазолия. Мы поставили перед собой задачу модифицировать этот прием синтеза бензанелированных гетероциклов для случая формирования из металлической группы ТНТ двойной связи C=O.

При взаимодействии 2,4,6-тринитробензальдегида 28 с бензилмеркаптаном (в N-MP в присутствии K₂CO₃), схема 17, кроме продуктов замещения 34а и 34б (соотношение 34а/34б по данным ЯМР ¹H 5/2), нами также наблюдались продукты замещения двух нитрогрупп, что сильно затрудняет разделение. Пуаем кристаллизации был выделен альдегид 34а лишь с выходом 12%.



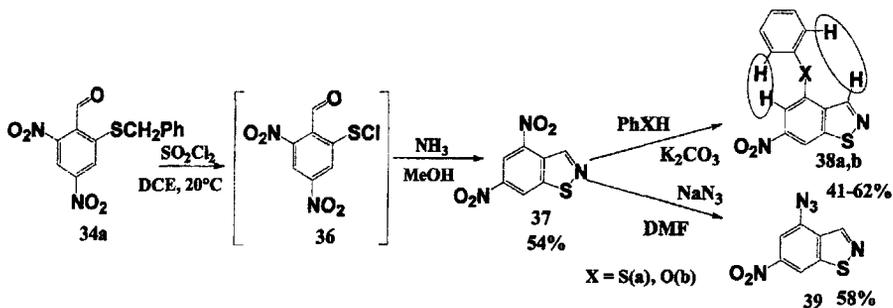
Другой возможностью синтеза альдегида 34а является предварительное замещение нитрогруппы в соединении 27 под действием PhCH₂SH. Результатом этого является образование соединений 35а и 35б (соотношение 3/1). Гидролиз смеси этих соединений приводит к 34а и 34б (соотношение 3/1), схема 17; при этом в конечной смеси отсутствуют продукты замещения двух нитрогрупп и доля соединения 34а больше, чем в опыте с 2,4,6-тринитробензальдегидом. Путем кристаллизации был выделен альдегид 34а с выходом 40%. Таким образом получен необходимый продукт, включающий в себя двойную связь C=O и находящуюся в *ortho*-положении группировку SCKbPh.

Взаимодействие 34а с SO₂Cl₂ в дихлорэтано приводит к расщеплению связи S—CH₂Ph и образованию сульфенилхлорида 36 (Схема 18), который без дополнительной очистки вводили в реакцию с 20% раствором аммиака в метаноле. Единственным продуктом данной реакции является 4,6-динитробензо[*c*]изотиазол 37 (Схема 18).

Нами изучено взаимодействие 4,6-динитробензо[*c*]изотиазола 37 с анионными нуклеофилами. Так, при взаимодействии 37 с тиофенолом в N-MP в присутствии K₂CO₃ при 20°C образуется единственный продукт замещения нитрогруппы 38а (Схема 18). По данным

ЯМР (NOE-эксперимент, взаимодействия указаны на схеме 18) это продукт замещения 4-NO₂. Взаимодействие 37 с фенолом так же приводит к продукту замещения 4-NO₂ 38b (данные ЯМР, NOE-эксперимент), но для этой реакции необходима более высокая температура - 90°C. Такой же результат наблюдается и при реакции 37 с азидом натрия при 20°C в DMF (Схема 18).

Схема 18



7. Синтез на основе 2,4,6-тринитротолуола соединений, содержащих N-азолильный фрагмент

Мы поставили перед собой задачу получить на основе ТНТ ароматические и гетероциклические соединения, содержащие N-азолильный фрагмент. При этом следует учитывать большую практическую ценность замещенных NH-азолов (пиразолов, триазолов и др.) в качестве биологически активных веществ различного назначения, компонентов красителей и фотохромов, основы для создания новых энергетических веществ и т.п. Поэтому использование производных ТНТ для получения новых ароматических и гетероциклических структур, содержащих N-азолильные фрагменты, представляется актуальной и важной задачей.

Возможны различные подходы для решения этой задачи. Один из них заключается в нуклеофильном замещении нитрогруппы производного ТНТ под действием NH-азолов, учитывая хорошо известную удовлетворительную нуклеофильность N-азолат-анионов.

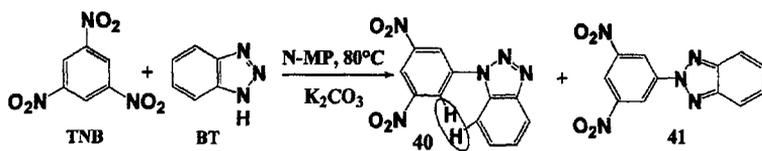
7.а. Замещение нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием NH-азолов

До нашей работы не проводились систематические исследования по замещению ароматической нитрогруппы под действием N-азолат-анионов, а замещение нитрогруппы, активированной лишь мета-заместителями вообще не было известно, тем более в производных ТНТ. Естественно, что возможность замещения нитрогруппы N-азолат-анионами следовало прежде всего изучить на наименее сложном продукте превращения ТНТ по металлической группе - 1,3,5-тринитробензоле (ТНБ). Последний также является представителем 1-X-2,4,6-тринитробензолов (X=H). ТНБ может быть легко получен из ТНТ путем двухстадийного окислительного деметилирования последнего.

До настоящего времени единственным известным результатом взаимодействия с ТНБ пятичленных ароматических азотистых гетероциклов с эндоциклическим NH-фрагментом таких, как пиррол, индол и имидазол являлось образование стабильных анионных а-комплексов. О продуктах замещения нитрогруппы не сообщалось.

В качестве первого NH-азола для изучения возможности замещения нитрогруппы в ТНБ, был выбран бензотриазол (BT). Нами обнаружено, что бензотриазол в среде диполярных апротонных растворителей (DMF, N-MP, DMSO, ацетонитрил) в присутствии щелочей или щелочных карбонатов при температуре 80°C замещает одну нитрогруппу в ТНБ. Так же может быть использована и калиевая соль бензотриазола (К-BT). Оптимальным является использование твердого K₂CO₃ в N-MP как с точки зрения выхода целевых продуктов, так и по удобству их выделения. Исследование ЯМР ¹H спектров полученных продуктов во всех случаях показало, что они являются смесью изомерных 1- и 2-(3,5-динитрофенил)бензотриазолов, которые образуются по следующей схеме (Схема 19):

Схема 19



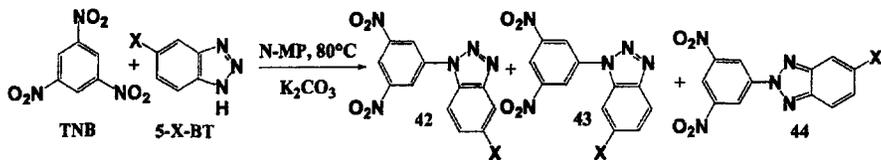
По данным ЯМР ¹H спектров неочищенных продуктов соотношение изомеров 40 и 41 независимо от применяемого основания и растворителя составляет ~2/3.

Эти результаты существенно отличаются от наблюдавшихся ранее для арилирования бензотриазолов с помощью галогеннитробензолов, в том числе с использованием Pd- и Si-содержащих катализаторов, где соотношение изомеров было иным: преобладает изомер по первому положению бензотриазола.

Изомеры 40 и 41 были разделены с помощью колоночной хроматографии. Строение соединений 40 и 41 было установлено следующим образом: для соединения 41, на основании сигналов ЯМР ¹H в области 7-9 м.д., наличие двух мультиплетов с интегральной интенсивностью 2H, соответствует симметрично замещенному бензотриазолу; для соединения 40 при облучении протонов H2' и H6' наблюдается NOE взаимодействие с протоном H7 (Схема 19). В масс-спектре соединения 40 присутствует характерный пик [M⁺-28], обусловленный потерей молекулы азота.

Далее, нами исследовалось нуклеофильное замещение нитрогруппы в ТНБ под действием 5-замещенных бензотриазолов (5-X-БТ). Были выбраны 5-замещенные бензотриазолы, чтобы на соотношение образующихся изомеров не оказывали влияние стерические факторы.

Схема 20



X= Cl(a), Br(b), CF₃(c), OMe(d)

При проведении реакции использовались те же условия (нагревание в N-МП при температуре 80°C в присутствии эквимольного количества K₂CO₃), как и в случае бензотриазола (Схема 20). Результаты приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Взаимодействие 5-X-БТ с ТНБ в присутствии K₂CO₃ (1:1:1) в N-МП при 80°C*.

X	Время реакции (ч.)	Выход смеси изомеров (%)	Соотношение изомеров (42+43)/44
Cl	2,5	90	31/69
Br	4,5	94	33/67
CF ₃	5	93	20/80
OMe	8	83	30/70

* Одинаковая концентрация реагентов для всех экспериментов.

Как видно из Таблицы 1, при введении в молекулу бензотриазола заместителя возрастает доля изомера по второму положению бензотриазольного ядра, что наиболее заметно в случае трифторметильной группировки: соотношение изомеров 42c+43c/44c = 1/4 по сравнению с 2/3 в случае незамещенного бензотриазола.

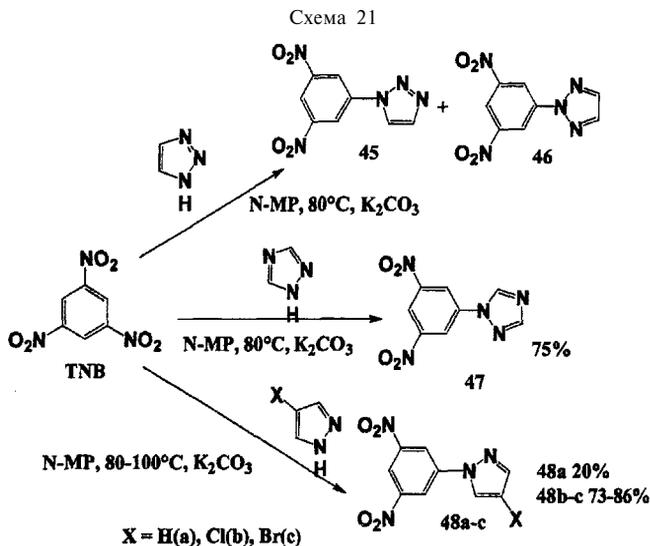
Использование условий, оптимальных для реакции бензотриазола с ТНБ, в случае 1,2,3-триазола также привело к образованию двух изомеров (Схема 21), но с иным соотношением: на основе анализа ЯМР ¹H спектров смеси изомеров оказалось, что соотношение 45/46 составляет 1/9. Как было сказано ранее, для бензотриазола соотношение изомеров 40/41 составляет 2/3. Таким образом, переход от бензанелированного аналога к 1,2,3-триазолу приводит к резкому увеличению доли продукта 3,5-динитрофенилирования по положению 2 триазольного цикла. Изомер 46 выделен с выходом 71%.

На основе полученных данных по арилированию различных бензотриазолов и 1,2,3-триазола с помощью ТНБ можно предположить, что высокая доля М(2)-арелированных продуктов в этих реакциях является особенностью ТНБ как электрофила.

1,2,4-Триазол также замещает нитрогруппу в ТНБ. Хотя при арилировании 1,2,4-триазола, в принципе, возможно образование двух изомеров, при реакции с ТНБ образуется только один изомер (Схема 21).

Исходя из данных ЯМР ^1H спектра, полученное соединение имеет структуру 47, т.е. 3,5-динитрофенилирование 1,2,4-триазола идет только по положению 1, что соответствует литературным данным по направлению арилирования 1,2,4-триазола.

Первым использованным нами NH-азолом с двумя атомами азота был незамещенный пиразол (Схема 21). Если в случае бензотриазола, 1,2,3-триазола и 1,2,4-триазола время реакции (конверсия ТНБ) колеблется от 4 до 8 часов и выход продуктов замещения нитрогруппы не меньше 70%, то для пиразола в тех же условиях время реакции 30 часов, а выход соединения 48а при полной конверсии исходных 23%.



По нашему мнению, такая ситуация связана слишком высокой основностью N-аниона незамещенного пиразола ($\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O})$ пиразола - 14,1) и тем самым склонностью образовывать стабильные $\sigma\text{-H-комплексы}$. Для подтверждения этого предположения мы ввели в реакцию с ТНБ 4-бромпиразол, обладающий $\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O})=12,69$, и близкий к нему по этому значению 4-хлорпиразол. В обоих случаях выход продуктов реакции (48b и c) превысил 70%, а время реакции было не более 4-х часов. 3,5-Диметилпиразол ($\text{pK}_a(\text{H}_2\text{O})=15,8$) не вступает в реакцию с ТНБ в указанных выше условиях.

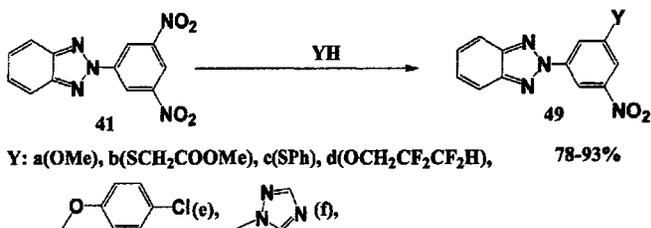
С другой стороны, все попытки заместить нитрогруппу в ТНБ под действием имидазола или различных бензимидазолов не увенчались успехом.

Как известно, для проведения замещения двух нитрогрупп в ТНБ под действием 0-нуклеофилов (фенолов, полифторированных спиртов) необходимо использование более жестких температурных условий, чем для замещения одной нитрогруппы. Такая же ситуация

для замещения нитрогрупп в ТНБ под действием тиолов. Эффект связан с меньшей электрофильностью продуктов замещения по сравнению с ТНБ.

Нами исследовано замещение нитрогруппы в соединении 41 под действием различных анионных O- и S-нуклеофилов, а так же 1,2,4-триазола (Схема 22). Оказалось, что замещение нитрогруппы в соединении 41 проходит при тех же условиях, что и замещение первой нитрогруппы в ТНБ: в случае MeONa - в кипящем метаноле, во всех остальных случаях YH+K₂CO₃ в N-MP, причем для тиолов при 20°C, в остальных случаях при 80°C.

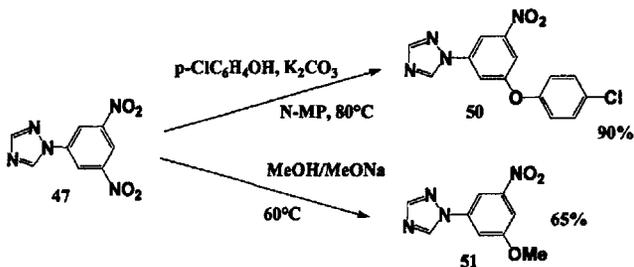
Схема 22



При анализе литературных данных по замещению нитрогрупп в ТНБ под действием O- и S-нуклеофилов и сравнении их с полученными нами результатами по замещению нитрогруппы в 2-(3,5-динитрофенил)бензотриазоле 41 под действием тех же нуклеофилов, можно сделать вывод о **сильном активирующем эффекте** N-бензотриазолильного фрагмента в реакциях ароматического нуклеофильного замещения мета-нитрогруппы, близком по активирующему влиянию к нитрогруппе.

Аналогичным эффектом обладает M-1,2,4-триазолильный фрагмент. Действительно, 1-(3,5-динитрофенил)-1,2,4-триазол 47 гладко реагирует с 4-хлорфенолом, а также с метилатом натрия в метаноле в условиях, характерных для ТНБ (Схема 23), давая с высокими выходами продукты замещения нитрогруппы 50 и 51 соответственно.

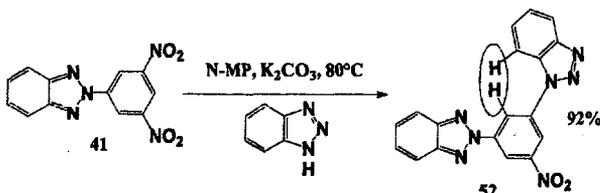
Схема 23



Интересный результат был получен при взаимодействии соединения 41 с эквивалентным количеством бензотриазола (Схема 24). Как можно было предположить, исходя из предыдущих

результатов, в этой реакции должна образовываться смесь продуктов по первому и второму положению бензотриазола.

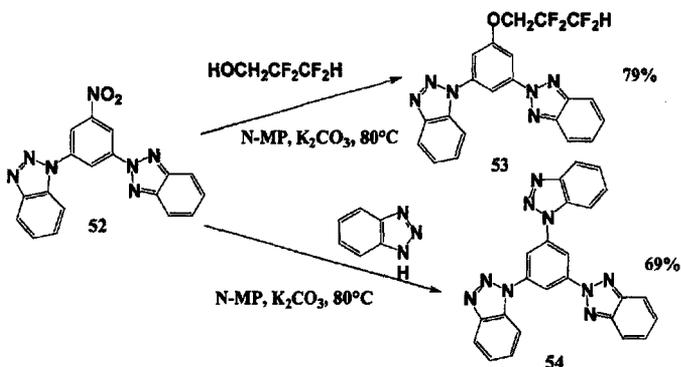
Схема 24



Однако оказалось, что образуется только один продукт, который был выделен с выходом 92%. Рассмотрение ЯМР ¹H спектров этого соединения выявило наличие четырех сигналов протонов, относящихся к 1-замещенному бензотриазолу, кроме того метод ЯМР ¹H - NOE показал наличие взаимодействия, идентичного полученному для 1-(3,5-динитрофенил)бензотриазола. На основе этого мы сделали вывод о соответствии строения полученного соединения структуре 52. Как видно из полученных данных, при переходе от ТНБ к продукту 41 существенно меняется селективность процесса замещения нитрогруппы под действием бензотриазола.

Соединение 52 в стандартных условиях реагирует с 2,2,3,3-тетрафторпропанолом с образованием продукта замещения последней нитрогруппы 53 (Схема 25).

Схема 25



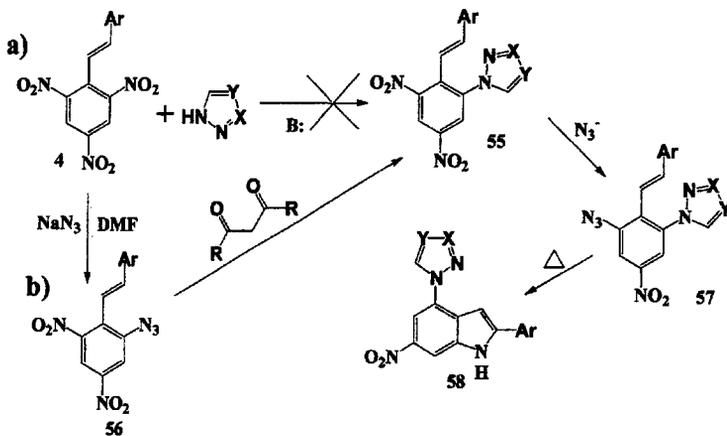
При действии на соединение 52 бензотриазола также в стандартных условиях замещается последняя нитрогруппа на третий остаток бензотриазола (Схема 25). После проведения реакции, мы получили только один продукт. По данным ЯМР ¹H это соединение 54.

Таким образом, разработан препаративный способ получения ранее неизвестных структур, несущих в одном бензольном цикле N-азолильные фрагменты (один, два или три) в мета-положении друг к другу или к другим заместителям.

7.б. Получение 2,4-динитро-6-0Ч-виц-триазилил)стильбенов и 2-арил-6-нитро-Ш-индолов, содержащих 4-УУ-виц-триазиольный заместитель.

Для синтеза индолов, имеющих N-азолильный заместитель в бензольном фрагменте в принципе возможны два варианта. Первый вариант предусматривает замещение *орто*-NCh в стильбенах 4 под действием NH-азолов, как в ТНБ, с образованием 2-(M-азолил)-4,6-динитростильбенов 55 (Схема 26,а), и, используя активирующий эффект N-азолильного заместителя, замещение в нем второй *орто*-NO₂ азидом натрия с последующим термоллизом азида 57 с образованием целевого продукта 58.

Схема 26



Однако, как оказалось, в стильбенах 4 не удается заместить нитрогруппу под действием различных *NH-азолов* (1,2,3- и 1,2,4-триазолов и бензотриазола): при температурах $2(M) > 0^\circ\text{C}$ в среде диполярных апротонных растворителей МР, N-MР, DMSO и др.) в присутствии неорганических оснований замещение не наблюдается, а при повышении температуры ($\approx 80^\circ\text{C}$) происходит лишь сильное осмещение.

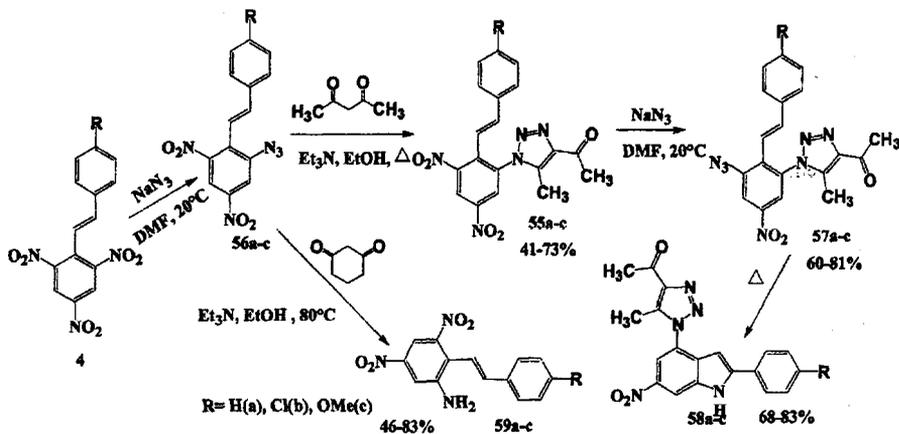
Второй вариант (Схема 26,б) предусматривает использование в качестве исходных ранее известных Я-2-азидо-4,6-динитростильбенов 56 (продуктов *орто*-азидирования £-2,4,6-тринитростильбенов 4); их введение в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с подходящими диполярофилами, например, с 1,3-дикарбонильными соединениями, с образованием соответствующих 2-(Ы-1,2,3-триазилил)-4,6-динитростильбенов 55 и далее, как в первом варианте.

Нами изучено взаимодействие азидов 56 с различными типами диполярофилов: виниловыми эфирами, 1,3-дикарбонильными соединениями, эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Оказалось что реакция происходит достаточно однозначно лишь в случае 1,3-дикарбонильных соединений. Так, при кипячении в этиловом спирте эквивалентных количеств

2>2-азидо-4,6-динитrostильбенов **56a-c** и ацетилацетона в присутствии триэтиламина с выходами 40-75% образуются ϵ -2,4-динитро-6-[1Я-(4-ацетил-5-метил)-1,2,3-триазилил-1]стильбены **55a-c** (Схема 27).

Как мы отмечали выше, N-триазилильный фрагмент по активирующему эффекту в реакциях ароматического нуклеофильного замещения *meta*-*bic* подобен нитрогруппе. Действительно, замещение нитрогруппы в стильбенах **55a-c** под действием IaN_3 проходит в тех же мягких условиях, что и для стильбенов **4**: в DMF при -20°C , причем, как и в случае стильбенов **4**, реакция протекает региоспецифически - замещается только орто-NCh с образованием ϵ -2-азидо-4-нитро-6-[1Я-(4-ацетил-5-метил)-1,2,3-триазилил-1]стильбенов **57a-c**, выходы 60-80% (Схема 27). Тот факт, что замещается именно орто-*BiOg* в стильбенах **55a-c** доказан термоллизом ор/яо-азидостильбенов **57a-c**: при их нагревании в среде этиленгликоля при $160-180^\circ\text{C}$ выделяется азот и с высокими выходами образуются целевые индолы - 2-арил-6-нитро-4-[1Я-(4-ацетил-5-метил)-1,2,3-триазилил-1]-1Я-индолы **58a-c** (Схема 27). Таким образом, разработан способ получения ранее труднодоступного типа индолов, содержащих в положении 4 N-виц-триазилильный фрагмент.

Схема 27



Необходимо отметить, что взаимодействие орто-азидостильбенов **56a-c** с циклическим 1,3-дикарбонильным соединением - циклогексан-1,3-дионом протекает совсем иначе, чем в случае ацетилацетона. Здесь на месте азидогруппы образуется не N-виц-триазилильный фрагмент, а аминогруппа, т.е. происходит формальное восстановление азидогруппы с образованием ϵ -2-амино-4,6-динитrostильбенов **59a-c** (Схема 29).

Образование аминогруппы из азидогруппы при действии диполярофилов с активным метиленовым фрагментом хорошо известно и свидетельствует о том, что вместо 1,3-диполярного присоединения происходит диазоперенос: метиленовое соединение превращается

в диазопроизводное, а азидогруппа а аминогруппу. Тем самым разработан двухстадийный способ селективного превращения в *ortho*-*BiOg* в аминогруппу.

Выводы

1. С целью развития научных основ направленного синтеза S- и N-гетероциклов на основе 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ) выявлены основные закономерности замещения нитрогруппы под действием ряда анионных S-, O- и N-нуклеофилов в продуктах трансформации ТНТ по металльной группе - *ortho*-2,4,6-тринитrostильбенах, N-(2,4,6-тринитробензилиден)анилинах, а также в 1,3,5-тринитробензоле.
2. Разработаны общие способы получения 2-арил-4,6-динитробензо[В]тиофенов и их 3-хлорзамещенных, 2-арил-4,6-динитробензо[1]изотиазолий хлоридов, а также 4,6-динитробензо[с1]изотиазола, основанные на селективном замещении *ortho*-нитрогруппы под действием бензилмеркаптана в *ortho*-2,4,6-тринитrostильбенах и N-(2,4,6-тринитробензилиден)анилинах и последующих превращениях, включая хлоролиз с образованием *ortho*-8C1-производных.
3. Показано, что общим свойством полученных замещенных 4,6-динитробензо[В]тиофенов и 4,6-динитробензо[1]изотиазола является региоспецифическое замещение перинитрогруппы (4-NO₂) под действием анионных нуклеофилов, что может служить методом синтеза ранее неизвестных 4-замещенных 2-арил-6-нитробензо[В]тиофенов, 2-арил-6-нитро-3-хлорбензо[В]тиофенов и 6-нитробензо[<1]изотиазолов.
4. Найдены условия, в которых 2,4,6-тринитростирол присоединяет нуклеофилы к двойной связи, причем в случае первичных аминов аддукты *in situ* претерпевают внутримолекулярное замещение *ortho*-нитрогруппы с последующей ароматизацией - образуются 1-алкил-4,6-динитроиндолы.
5. Впервые осуществлено замещение нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием NH-азолов (бензотриазолов, 1,2,3- и 1,2,4-триазолов и пиразолов). На основе этой реакции разработаны способы получения ранее неизвестных структур, несущих в одном бензольном цикле один, два или три N-азолильных фрагмента в мета-положении друг к другу или к нитрогруппе. При этом выявлен сильный активирующий эффект N-азолильного заместителя в реакциях нуклеофильного замещения мета-нитрогруппы.
6. Разработан способ получения 2-арил-6-нитро-1-индолов, содержащих в положении 4 N-виц-триазолильный фрагмент. Способ основан на взаимодействии 2-азидо-4,6-динитrostильбенов с ацетилацетоном, последующим *ortho*-азидированием образовавшегося циклоаддукта и термолитизе соответствующего азида.

7. Разработан двухстадийный способ селективного превращения ор/яо-нитрогруппы *E*-2,4,6-тринитrostильбенов в аминогруппу, основанный на реакции диазопереноса продукта ор/яо-азидирования исходного стильбена.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Substitution for a nitro group in 1,3,5-trinitrobenzene under the action of NH-azoles. O.Yu. Sapozhnikov, M.D. Dutov, M.A. Korolev, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, Mendelev Coramun., 2001,232.
2. Consecutive substitution for three nitro groups in 1,3,5-trinitrobenzene under the action of benzotriazole and other nucleophiles. O.Yu. Sapozhnikov, M.D. Dutov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, Mendelev Commua, 2002,231.
3. Исследование замещения нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием NH-азолов. О.Ю. Сапожников, М.Д. Дутов, М.А. Королев, В.В. Качала, В.И. Каленцев, С.А. Шевелев, Изв. АН. Сер. хим., 2004,561.
4. Synthesis of 2-aryl-4,6-dinitrobenzo[b]thiophenes from 2,4,6-trinitrotoluene. O.Yu. Sapozhnikov, V.V. Mezhev, M.D. Dutov, V.V. Kachala, S.A. Shevelev, Mendelev Commun., 2004,27.
5. Synthesis of 2-aryl-4,6-dinitrobenzo[d]isothiazolium chlorides from 2,4,6-trinitrotoluene. O.Yu. Sapozhnikov, V.V. Mezhev, E.V. Smirnova, B.G. Kimel, M.D. Dutov, S.A. Shevelev, Mendelev Commun., 2004,207.
6. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в 5-2,4,6-тринитrostильбенах под действием О- и S-нуклеофилов. Синтез 2-арил-4-Х-6-нитробензо[В]тиофенов. О.Ю. Сапожников, В.В. Межнев, М.Д. Дутов, В.В. Качала, Н.А. Попов, С.А. Шевелев, Изв. АН. Сер. хим., *принято к печати*.
7. Присоединение нуклеофилов к двойной связи 2,4,6-тринитrostириола и некоторые превращения аддуктов. О.Ю. Сапожников, В.В. Межнев, М.Д. Дутов, С.А. Шевелев, Изв. АН. Сер. хим., *принято к печати*.
8. Synthesis of 4-Х-6-nitrobenzo[d]isothiazoles from 2,4,6-trinitrotoluene. O.Yu. Sapozhnikov, E.V. Smirnova, M.D. Dutov, S.A. Shevelev, Mendelev Commun., *принято к печати*.
9. Синтез на основе £-2,4,6-тринитrostильбенов 2-арил-6-нитро-1Я-индолов, содержащих iV-виц-триазольный заместитель в бензольном фрагменте. О.Ю. Сапожников, В.В. Дячук, М.Д. Дутов, В.В. Качала, С.А. Шевелев, Изв. АН. Сер. хим., *принято к печати*.
10. Последовательное замещение нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием бензотриазола и некоторых других нуклеофилов. Сапожников О.Ю., Дутов М.Д., Королев

М.А. 1-я Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста, Суздаль, Россия, сентябрь 2000 г. Тезисы докладов, с. 344,

11. Замещение нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле под действием NH-азолов. О.Ю. Сапожников, М.Д. Дутов, С.А. Шевелев. 3-й Всероссийский симпозиум по органической химии «Стратегия и тактика органического синтеза», Ярославль, Россия, март 2001 г. Тезисы докладов, с. 95.

12. Синтез хлоридов 2-арил-4,6-динитробензо[с1]изотиазолия на основе 2,4,6-тринитротолуола. О.Ю. Сапожников, М.Д. Дутов, 4-й Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия - упадок или возрождение?», Москва - Углич, Россия, июль 2003 г. Тезисы докладов, с. 134.

13. Синтез 2-арил-4,6-динитробензо[б]тиофенов на основе 2,4,6-тринитротолуола. О.Ю. Сапожников, М.Д. Дутов, С.А. Шевелев. 2-я Международная конференция «Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов», Москва, Россия, октябрь 2003 г. Труды, том 2, с. 185.

Принято к исполнению 09/02/2005
Исполнено 10/02/2005

Заказ № 594
Тираж: 120 экз..

0 0 0 «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93
(095)747-64-70
(095)318-40-68
[www. autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)

