

На правах рукописи



ВОРОБЬЕВ
Сергей Сергеевич

**СИНТЕЗ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА
ОСНОВЕ 1,3,5-ТРИНИТРОБЕНЗОЛА**

02.00.03 — Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва — 2006

Работа выполнена в лаборатории ароматических азотсодержащих соединений
Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: доктор химических наук, проф.
Шевелев Святослав Аркадьевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: доктор химических наук, проф.
Граник Владимир Григорьевич

доктор химических наук, проф.
Дорогов Михаил Владимирович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: **ФГУП «ГосНИИ «Кристалл»**

Защита диссертации состоится " 10 " ноября 2006 г. в 11.30 часов на заседании Диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан " 9 " октября 2006 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор химических наук


Веселовский Владимир Всеволодович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Настоящая работа выполнена в рамках исследований по использованию 1,3,5-тринитробензола (ТНБ) в качестве многоцелевого синтона, в том числе, для синтеза на его основе полифункциональных бензаннелированных гетероциклических систем. Эти исследования являются частью программы по химической утилизации взрывчатого вещества 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ), направленной на превращение ТНТ в химическое сырье многоцелевого назначения. ТНБ может быть легко получен из ТНТ путем окислительного деметилирования последнего. Поэтому актуальными являются исследования по созданию научных основ синтеза на основе ТНБ полифункциональных соединений различных типов.

Цель работы: Целью работы является разработка способов получения на основе ТНБ полифункциональных бензаннелированных гетероциклов, причем таких типов, среди представителей которых ранее были найдены ценные биологически активные вещества. Из различных возможных вариантов синтеза на основе ТНБ бензаннелированных гетероциклов выбраны три направления:

- Циклоконденсации ТНБ с бинуклеофилами, включающие окислительное нуклеофильное замещение водорода.
- Внутримолекулярная циклизация продуктов замещения нитрогруппы в ТНБ.
- Внутримолекулярная циклизация продуктов последовательного замещения и восстановления нитрогрупп в ТНБ.

Научная новизна и практическая ценность работы: В ходе проведенного исследования впервые, на представительных примерах изучена возможность и условия образования бензаннелированных гетероциклов на

основе ТНБ с использованием внутримолекулярных циклизаций. В результате впервые на основе ТНБ получены феноксазины и фенотиазины, разработан общий метод синтеза 2- и 2,3- замещенных 4,6-динитробензо[b]фуранов, способ получения ранее неизвестных 6-амино-4-нитробензо[b]фуранов и 4-гидрокси-6-нитроиндолов, а также N-этилированных 5- или 7-замещенных нитрохинол-4-он карбоновых кислот; кроме того, впервые разработан метод последовательного селективного и препаративного восстановления нитрогруппы в ТНБ до аминогруппы с помощью одной восстановительной системы.

Обнаружены следующие новые процессы и закономерности:

- склонность циклических анионных σ -H-комплексов на основе ТНБ к спонтанной ароматизации;
- впервые показана возможность бензофуранизации O-арилкетоксимов с образованием новой связи C-C в орто/пара-положениях к нитрогруппе;
- обнаружена новая циклизация в ряду O-арилкетоксимов – образование индолов (при наличии аминогруппы в O-арильном фрагменте)
- обнаружено, что внутримолекулярная электрофильная циклизация продуктов конденсации 3-X-5-нитроанилинов с этоксиметиленмалоновым эфиром протекает селективно, но ее направление зависит от характера заместителя X.

При изучении биологической активности некоторых синтезированных соединений показано, что 2-арил-4-гидрокси-6-нитроиндолы обладают высокой фунгицидной активностью, во многих случаях превосходя в этом отношении эталонный фунгицид триадимефон. При изучении *in vitro* антимикробной активности 5(7)-X-7(5)-нитро-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-3-карбоновых кислот показано, что одна из них (X= 7-PhO, N-Et) активна по отношению к

грамположительным бактериям, что не характерно для известных хинолонкарбоновых кислот.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 3 статьи, 3 тезиса в сборниках докладов научных конференций, 3 статьи находятся в печати.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на IV Международном симпозиуме «Органическая химия – упадок или возрождение?», I Молодежной конференции ИОХ РАН и Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 103 страницах и состоит из введения, литературного обзора на тему «Химические свойства 1,3,5-тринитробензола», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Список цитируемой литературы состоит из 108 наименований.

Основное содержание работы

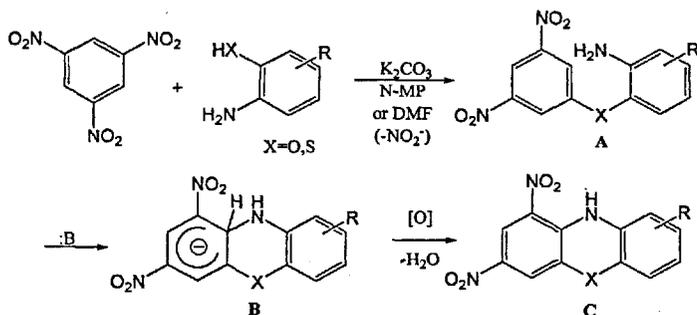
1. Циклоконденсация 1,3,5-тринитробензола с орто-аминофенолами и их тиоаналогами. Синтез 1,3-динитрофеноксазинов и 1,3-динитрофенотиазинов.

Возможность циклоконденсаций с участием ТНБ изучена нами на примере взаимодействия ТНБ с орто-аминофенолами и их тиоаналогами в качестве бинуклеофилов. При этом, как ожидалось, образовывались бы соответствующие 1,3-динитрофеноксазины и 1,3-динитрофенотиазины.

Производные фенотиазина и феноксазина широко используются в качестве лекарственных препаратов. Поэтому разработка новых подходов к получению феноксазинов и фенотиазинов имеет самостоятельный интерес.

В нашей лаборатории были найдены условия, при которых фенолы и тиофенолы замещают одну из нитрогрупп в ТНБ (в среде N-МР или DMF в присутствии неорганических оснований как депротонирующих агентов). Анилины в этих условиях не замещают NO_2 в ТНБ. Мы полагали, что орто-аминофенолы и орто-аминотиофенолы в указанных условиях будут выступать по отношению к ТНБ в качестве анионных O- и S-нуклеофилов соответственно, давая продукты замещения нитрогруппы типа А (схема 1), а далее можно будет подобрать условия, в которых продукты А будут претерпевать внутримолекулярное окислительное замещение водорода путем предварительного образования циклических σ -Н-комплексов В и последующего его окисления до целевых продуктов С, т.е. 1,3-динитрофеноксазинов и 1,3-динитрофенотиазинов.

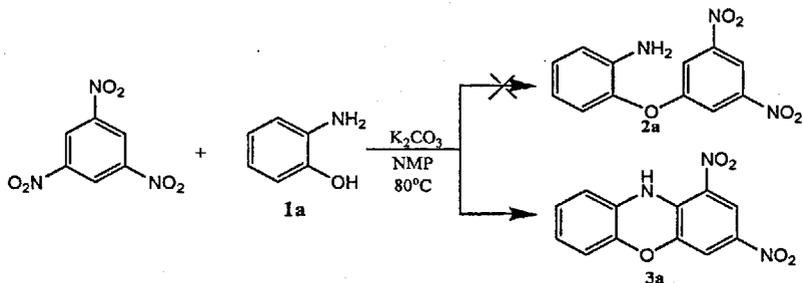
Схема 1



Нами обнаружено, что при взаимодействии ТНБ с орто-аминофенолом (1а) в N-МР в присутствии эквимолярного количества K_2CO_3 при 80°C в реакционной смеси не зафиксирован продукт замещения нитрогруппы (2а),

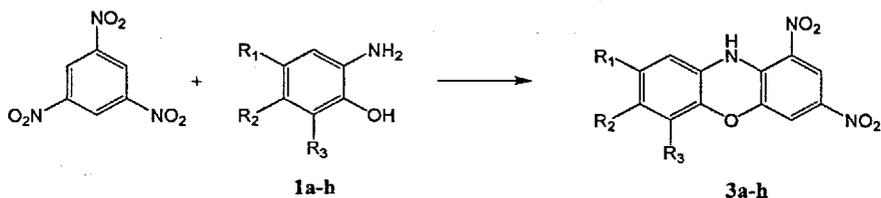
единственным продуктом реакции оказался 1,3-динитрофеноксазин (3а), который выделен с выходом 52% (схема 2)

Схема 2



Аналогично реагируют с ТНБ и различные замещенные орто-аминофенолы (схема 3) т.е. реакция имеет общий характер, но выходы 1,3-динитрофеноксазинов при переходе от 1а к замещенным аналогам снижаются.

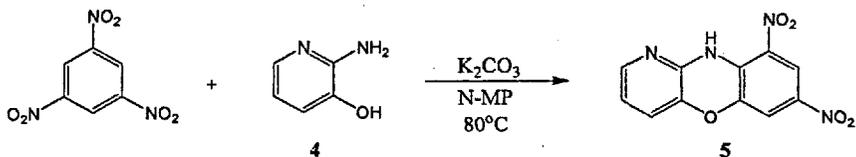
Схема 3.



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (a); $R^1 = Cl$, $R^2 = R^3 = H$ (b); $R^2 = i\text{-amyl}$, $R^1 = R^3 = H$ (c); $R^1 = R^3 = Cl$, $R^2 = Me$ (d);
 $R^1 = SO_2Et$, $R^2 = R^3 = H$ (e); $R^1 = NO_2$, $R^2 = R^3 = H$ (f); $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = Me$ (g); $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NO_2$ (h);

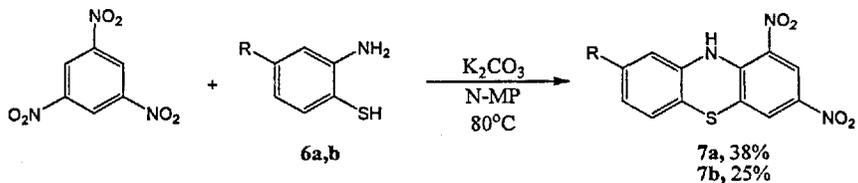
Гетероциклический аналог орто-аминофенола – 2-аминопиридин-3-ол (4) реагирует с ТНБ таким же образом, давая продукт 5 (схема 4)

Схема 4



Орто-аминотрофенолы (6) реагируют с ТНБ аналогичным образом, давая соответствующие 1,3-динитрофенотиазины (7) (схема 5).

Схема 5



$R=H$ (a); $R=CF_3$ (b)

Таким образом, на основе ТНБ, используя приемы циклоконденсации, могут быть получены разнообразные 1,3-динитрофеноксазины и 1,3-динитрофенотиазины, что может служить дополнением к уже известным методам синтеза. Не менее важно, что продемонстрирована особенность химии ТНБ: склонность к реакциям окислительного нуклеофильного замещения водорода без использования внешних окислителей, по крайней мере, в процессах циклизации (наличие или отсутствие кислорода воздуха не сказывается на результатах). Иными словами, склонность анионных циклических σ -H-комплексов на основе ТНБ к так называемой «спонтанной ароматизации».

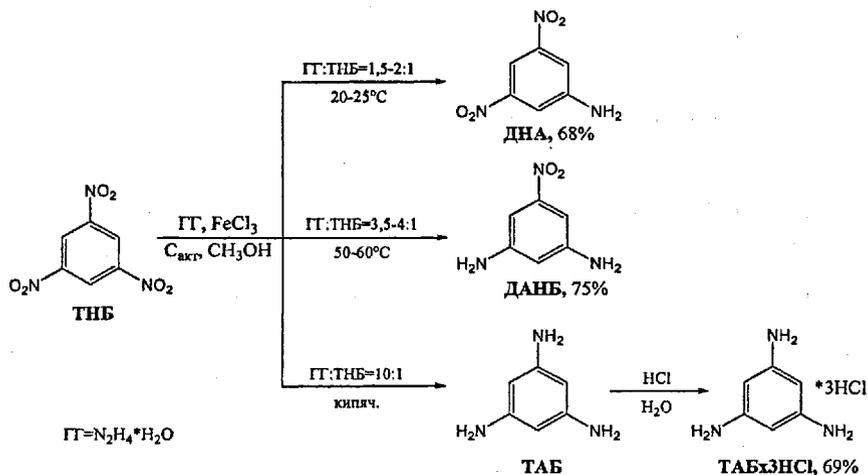
2. Последовательное селективное восстановление нитрогруппы в 1,3,5-тринитробензоле.

В последующих разделах одной из ключевых задач будет селективное восстановление нитрогруппы в производных ТНБ. Поэтому настоящий раздел посвящен разработке приемов последовательного селективного восстановления нитрогрупп в ТНБ с последующим переносом этих результатов на производные ТНБ. Другой целью этих исследований является разработка универсального способа получения продуктов частичного и полного восстановления нитрогрупп до аминогрупп в ТНБ.

Нами найдено, что универсальной системой, способной селективно восстанавливать необходимое число нитрогрупп в зависимости от возникшей задачи, в случае ТНБ является гидразин-гидрат (ГГ) в присутствии хлорного железа и активированного угля в среде метанола (могут быть использованы и другие алифатические спирты).

Нами показано (Схема 6), что в зависимости от молярного соотношения реагентов и условий реакции могут быть получены в одну препаративную стадию в индивидуальном виде все возможные продукты восстановления нитрогрупп до аминогрупп.

Схема 6



Так, при использовании молярного соотношения ГГ:ТНБ = 1,5-2:1 и проведении реакции при комнатной температуре образуется только продукт восстановления одной нитрогруппы – 3,5-динитроанилин (ДНА). При увеличении количества ГГ в реакционной смеси до 3 - 4 кратного по отношению к ТНБ и проведении реакции при умеренном нагревании, селективно образуется продукт восстановления двух нитрогрупп – 1,3-диамино-5-нитробензол (ДАНБ). При использовании 10 кратного молярного количества гидразин-гидрата и интенсивного кипячения происходит полное восстановление всех трех нитрогрупп и образуется 1,3,5-триаминобензол (ТАБ); последний, будучи нестабильным на воздухе, выделяли в виде соответствующего трихлоргидрата (ТАБх3HCl). Таким образом, разработанный препаративный синтетический метод позволяет в одну стадию получать из ТНБ с высокими выходами либо 3,5-динитроанилин (ДНА), либо 1,3-диамино-5-нитробензол (ДАНБ), либо 1,3,5-триаминобензол (ТАБ).

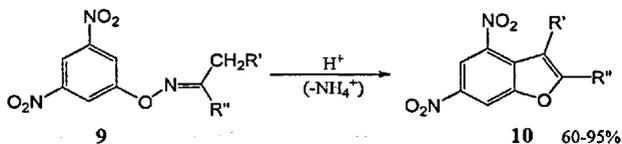
3. Внутримолекулярная циклизация О-(3,5-динитрофенил)- и О-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимов – продуктов превращений 1,3,5-тринитробензола. Синтез, некоторые превращения и фунгицидная активность нитрозамещенных бензо[*b*]фуранов и 4-гидроксииндолов.

Настоящий раздел диссертации посвящен изучению возможности и условий внутримолекулярной циклизации продуктов нуклеофильного замещения нитрогруппы в ТНБ. При использовании такого подхода первоначально предполагалось разработать на основе ТНБ способ получения бензо[*b*]фуранов с новым сочетанием заместителей, что существенно, учитывая широкий спектр биологической активности бензофуранов.

Недавно в нашей лаборатории разработан способ замещения нитрогруппы в ТНБ под действием кето- и альдоксимов с образованием О-(3,5-динитрофенил)оксимов.

Нами найдено, что О-(3,5-динитрофенил)кетоксимы (9) гладко циклизуются, давая 4,6-динитробензо[*b*]фураны (10), замещенные в положение 2 (из 9, R'=H) или в положения 2 и 3 (из 9, R'=Alkyl) (схема 7).

Схема 7.



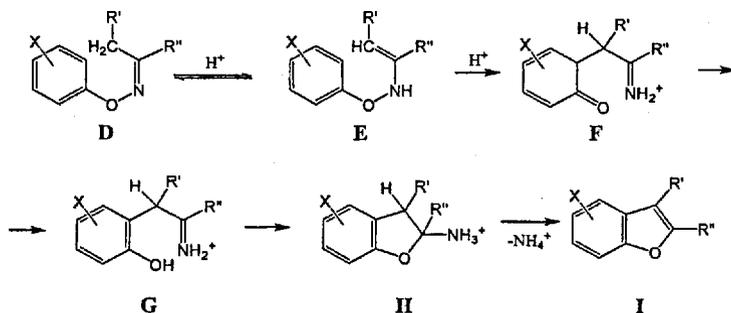
R' = H, R'' = Me (a), Ph (b), 4-BrC₆H₄ (c), 4-FC₆H₄ (d), 3,4-метилendioкси-C₆H₃ (e), 4-пиридил (f), 2-пиридил (g), 2-МеОС₆H₄ (h), 2,5-(МеО)₂С₆H₃ (i), 4-ОНС₆H₄ (j), 2-фурил (k), 2-тиенил (l);
R' - R'' = -(CH₂)₄- (m), -[CH₂CH(CH₃)(CH₂)₂]- (n); R' = Me, R'' = Ph (o)

Циклизация наблюдается уже при нагревании оксимов **9** выше 80°C, но наилучшие результаты получены в условиях кислотного катализа: нагревание в смесях концентрированной HCl с EtOH или CH₃COOH, а также в смеси концентрированной H₂SO₄ и CH₃COOH.

Предложенный подход является общим способом получения 2-замещенных и 2,3-дизамещенных 4,6-динитробензо[b]фуранов, отличающийся высокими выходами соответствующих бензофуранов.

До наших работ считалось, что циклизация O-арилоксимов в бензо[b]фураны сильно затруднена при наличии электроноакцепторных заместителей в O-арильном фрагменте, т.к. затруднена ключевая стадия превращения – кислотнo-катализируемая [3,3]-сигматропная перегруппировка (схема 8, E→F).

Схема 8.



Однако изученные в настоящей работе O-(3,5-динитрофенил)кетоксимы циклизуются в мягких условиях и с высокими выходами, причем впервые образование новой связи C-C осуществляется по атому углерода, находящемуся в орто/пара положении к сильным электроноакцепторным заместителям (двум нитрогруппам). Вероятно, такое расположение электроноакцепторных заместителей в меньшей степени затрудняет процесс циклизации O-

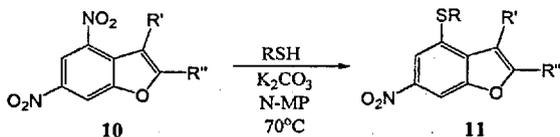
арилоксимов, чем в тех случаях, когда такие заместители находятся в мета-положении к новой связи С-С.

Нами осуществлена первичная оценка реакционной способности синтезированных 4,6-динитробензо[b]фуранов **10** в ряде стандартных процессов.

1. Изучена возможность и условия нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4,6-динитробензо[b]фуранах **10**.

Найдены условия, при которых одна из нитрогрупп, а именно находящаяся в пери-положении (4-NO_2), замещается под действием ароматических и алифатических тиолов в среде N-MP в присутствии K_2CO_3 в качестве депротонирующего агента (Схема 9), что может служить способом получения ранее неизвестных 4-RS-6-нитро бензо[b]фуранов **11**.

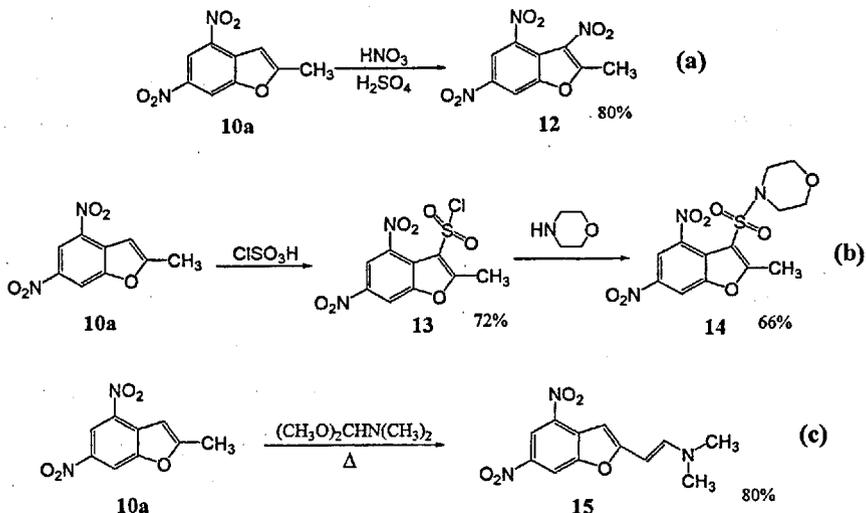
Схема 9.



$R = \text{Ph}$: $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_3$ (a); $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Ph}$ (b); $R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{Ph}$ (c);
 $R = \text{PhCH}_2$: $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_3$ (d); $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Ph}$ (e); $R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{Ph}$ (f);
 $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R' = \text{H}$, $R'' = \text{CH}_3$ (g); $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Ph}$ (h); $R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{Ph}$ (i)

2. На примере 2-метил-4,6-динитробензо[b]фурана **10a** изучена реакционная способность динитробензофуранов в реакциях электрофильного замещения. Показано, что под действием серно-азотной смеси **10a** гладко нитруется в положение 3 с образованием тринитропроизводного **12** (схема 10, а).

Схема 10.



Также легко происходит сульфохлорирование динитробензо[*b*]фурана **10a** (схема 10, b). В тоже время динитробензофуран **10a** не реагирует с более слабыми электрофилами, например, его фурановый фрагмент неспособен формилироваться по Вильсмайеру (нагревание со смесью DMF+SOCl₂ или DMF+POCl₃), что, как можно полагать, связано с пассивирующим эффектом нитрогрупп.

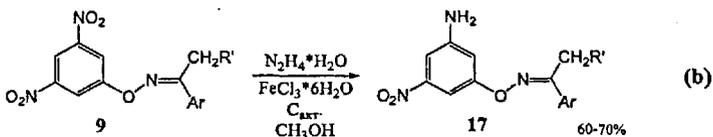
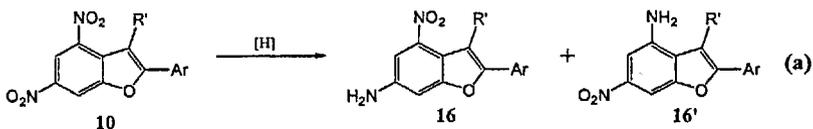
3. Активирующее влияние нитрогрупп сказывается на реакционной способности метильной группы фуранового фрагмента, что показано на примере взаимодействия **10a** с димилацеталем DMF – при их нагревании образуется соответствующий енамин **15** (схема 10, c), который может служить основой для многоцелевой функционализации этого динитробензофурана.

Важным направлениям функционализации динитробензофуранов **10** мог бы стать переход к аминонитробензо[*b*]фуранам за счет восстановления одной из нитрогрупп.

Оказалось, однако, что восстановление динитробензофуранов **10** различными восстановителями не происходит селективно: во всех случаях образуется трудноразделяемая смесь аминонитробензофуранов **16** и **16'** (данные ЯМР-¹H реакционной смеси) (схема 11, а). Поэтому был выбран иной вариант синтеза аминонитробензофуранов: восстановление одной нитрогруппы в *O*-(3,5-динитрофенил)кетоксимах **9** с целью получения *O*-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимов с последующей их кислотнo-катализируемой циклизацией.

Селективное восстановление *O*-(3,5-динитрофенил)кетоксимов **9** удалось гладко осуществить под действием гидразин-гидрата в присутствии FeCl₃ и активированного угля, с образованием *O*-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимов **17** (схема 11, б).

Схема 11.

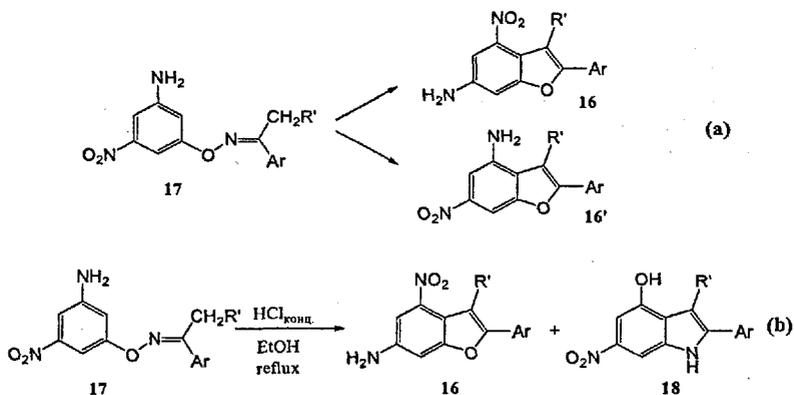


R'=H, *Ar*=Ph (а), 4-ClC₆H₄(b), 2-ClC₆H₄(c), 2-CH₂OC₆H₄(d); *R*'=Me, *Ar*=Ph (e);

Следует отметить, что циклизация кетоксимов **17** могла, в принципе, происходить различным образом: как по атому углерода, находящемуся в орто-положении к NO₂, так и по углероду, соседнему с группой NH₂, с образованием

соответственно либо 6-амино-4-нитробензо[*b*]фуранов **16**, либо 4-амино-6-нитробензо[*b*]фуранов **16'** (схема 12, а).

Схема 12.



$R' = H, Ar = Ph$ (a), 4- ClC_6H_4 (b), 2- ClC_6H_4 (c), 2- $CH_3OC_6H_4$ (d); $R' = Me, Ar = Ph$ (e);

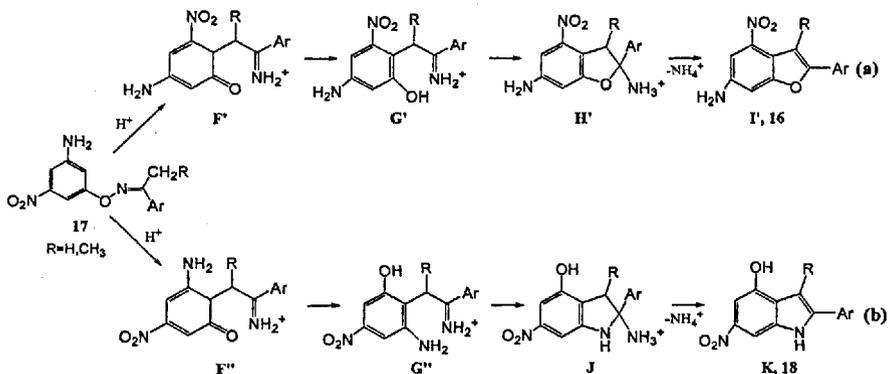
Нами найдено, что при нагревании *O*-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимонов **9** в смеси концентрированной соляной кислоты и этанола образуется во всех случаях два продукта одинакового состава, их соотношение ~ 1:1, они легко могут быть разделены из-за различной растворимости в реакционной смеси (суммарные выходы 55-70%). Как оказалось, один из них является замещенным 6-амино-4-нитробензо[*b*]фураном **16** (положение аминогруппы доказано ЯМР 1H экспериментом NOE). Второй продукт реакции неожиданно оказался 2-арил-4-гидрокси-6-нитроиндолом **18** (схема 12, б).

Этот результат можно объяснить, исходя из приведенного на схеме 8 общепринятого механизма циклизации *O*-арилкетоксимонов в бензо[*b*]фураны, ключевой стадией которого, как отмечалось выше, является кислотно-катализируемая [3,3]-сигматропная перегруппировка энгидроксиламинной формы *O*-арилкетоксима ($E \rightarrow F$) с последующей ароматизацией шестичленного

цикла (F→G), внутримолекулярным присоединением группы OH к связи C=NH₂⁺ (G→H) и с последующим отщеплением иона аммония и образованием бензо[b]фурана (H→I) (схема 8).

Судя по полученным данным, в случае О-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимов 17 [3,3]-сигматропная перегруппировка (E→F) может равновероятно идти как в орто-положение к NO₂ (схема 13, а), так и в орто-положение к NH₂ (схема 13, б) с образованием соответствующих интермедиатов F' и F'' и далее интермедиатов G' и G''. В случае интермедиатов G' циклизация идет обычным образом с образованием 6-амино-4-нитробензо[b]фуранов 16 (G'→H'→I', схема 13, а). В случае же интермедиатов G'' вероятно происходит внутримолекулярное присоединение к связи C=NH₂⁺ не группы OH, а группы NH₂ (G''→J) с последующим отщеплением иона аммония и образованием 4-гидрокси-6-нитроиндолов 18 (J→K, схема 13, б), группа OH в данном случае не способна конкурировать с группой NH₂ (NH₂ гораздо более нуклеофильна, чем неионизированная OH), иначе образовывались бы 4-амино-6-нитробензофураны 16', что не наблюдается.

Схема 13



Таким образом, обнаружена новая внутримолекулярная циклизация О-арилкетоксимов: при наличии в арильной части кетоксима аминогруппы (в сочетании с нитрогруппой в мета-положении) образуются 4-гидроксииндолы, в то время как во всех до сих пор известных случаях циклизация О-арилкетоксимов приводила лишь к бензо[b]фуранам.

В результате разработан способ получения ранее неизвестных типов соединений – 2-замещенных 6-амино-4-нитробензо[b]фуранов и 4-гидрокси-6-нитроиндолов.

Результаты испытаний некоторых из полученных соединений на фунгицидную активность

Ряд из полученных в данном разделе нитрозамещенных бензо[b]фуранов и 4-гидроксииндолов были испытаны на фунгицидную активность в лаборатории биологических испытаний кафедры ХТОС РХТУ им. Менделеева по аттестованной методике ВНИИХСЗР. Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах – возбудителях заболеваний растений: *Sclerotinia sclerotiorum* (S.s.) – возбудителе белых гнилей, *Fuzarium oxysporum* (F.o.) и *Fuzarium moniliforme* (F.m.) – возбудителях фузариозов, *Helminthosporium sativum* (H.s.) – возбудителе корневых гнилей, *Venturia inaequalis* (V.i.) – возбудителе парши яблонь, *Rhizoctonia solani* (R.s.) – возбудителе ризоктониоза. В качестве питательной среды использовался картофельно-сахарозный агар. В качестве эталона был взят известный стандартный фунгицид широкого спектра действия – триадимефон (3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2.).

Оказалось, что нитрозамещенные бензо[b]фураны различного строения (11b, 11e, 11h, 11i, 12, 16b), проявляют низкую фунгицидную активность, во всех случаях сильно уступая эталону - триадимефону.

В тоже время 2-арил-4-гидрокси-6-нитроиндолы (18a-e) за исключением 18c, проявляют высокую фунгицидную активность, а индолы 18a, 18d и 18e практически по отношению ко всем грибам-патогенам существенно превосходят по активности эталонный фунгицид, причем у ряда грибов-патогенов полностью подавляется рост мицелия (18d и 18e – у *R.s.*, *F.m.*, *S.s.*, 18a, 18e – также и у *H.s.*), что не наблюдается у эталонного фунгицида.

Следует отметить резкое падение фунгицидной активности при переходе от 4-гидроксииндола 18b к изомерному 6-аминобензофурану 16b.

Таким образом, 2-арил-4-гидрокси-6-нитроиндолы, синтез которых разработан в ходе настоящего исследования, представляют интерес для создания на их основе новых эффективных фунгицидных препаратов широкого спектра действия.

4. Синтез нитросодержащих 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот на основе продуктов нуклеофильного замещения нитрогруппы в 1,3,5-тринитробензоле.

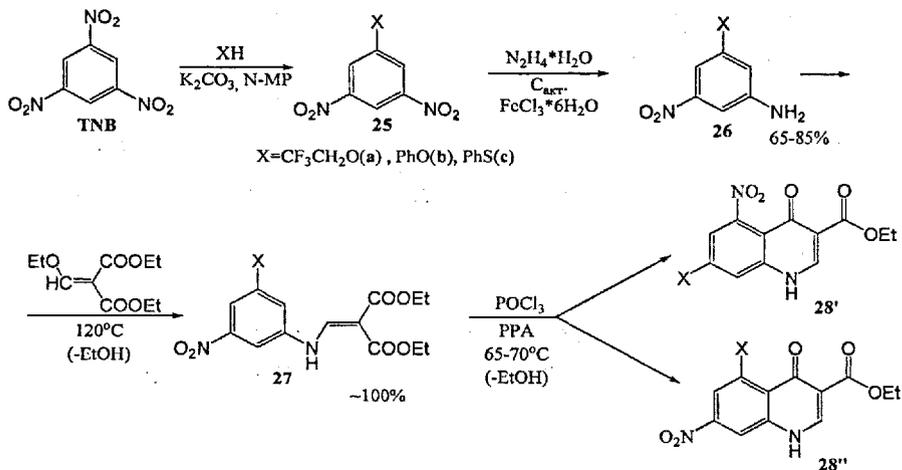
В настоящей части диссертации изучена возможность и условия электрофильной циклизации продуктов на основе последовательного нуклеофильного замещения нитрогруппы в ТНБ и селективного восстановления другой нитрогруппы.

При использовании такого подхода предполагалось разработать на основе ТНБ синтез 4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-3-карбоновых кислот (хинолонкарбоновых кислот, ХКК) с новым сочетанием заместителей. Хорошо

известно, что ХКК представляют особый интерес из-за их высокой антимикробной активности.

Для получения на основе ТНБ нитрохинолонкарбоновых кислот с различными типами заместителей в бензольном фрагменте, мы прежде всего заместили в ТНБ, по известным методикам, одну из нитрогрупп под действием трех различных анионных нуклеофилов ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, PhOH и PhSH в присутствии K_2CO_3 как депротонирующего реагента)(Схема 14).

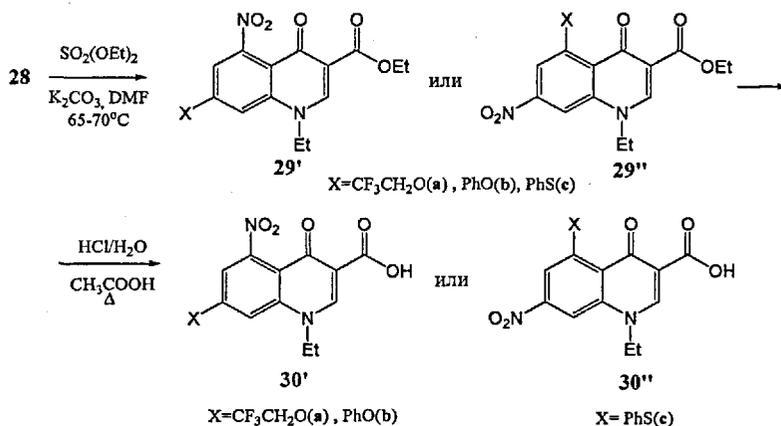
Схема 14.



В полученных при этом 1-X-3,5-динитробензолах 25 была селективно восстановлена одна из нитрогрупп и тем самым синтезированы 3-X-5-нитроанилины 26. Последние при нагревании с этилсимиленмалоновым эфиром образуют енамины 27, которые были использованы для внутримолекулярной циклизации: при действии смеси POCl_3 и полифосфорной кислоты образуются этиловые эфиры X-замещенных нитрохинолонкарбоновых кислот с выходами 40-55%. Следует отметить, что, в принципе,

внутримолекулярная циклизация может идти как в орто-, так и в пара-положение по отношению к группе NO_2 с образованием соответствующих сложных эфиров **28'** или **28''**, или их смесей (схема 14). Нами найдено, что во всех случаях образуется только один изомер (данные ЯМР ^1H неочищенного продукта реакции). Взаимное расположение заместителей в сложных эфирах **28** доказано с помощью изучения продуктов дальнейших превращений (см. ниже). Поскольку наибольший интерес с точки зрения антибактериальной активности представляют N-замещенные ХКК, нами проведено N-этилирование полученных сложных эфиров ХКК **28** (Схема 15).

Схема 15



Полученные N-этильные производные **29** подвергали кислотному гидролизу, при этом были получены целевые нитрохинолонкарбоновые кислоты **30** (выходы ~65-80%). Взаимное расположение заместителей в нитрохинолонкарбоновых кислотах **30** определено с помощью ЯМР ^1H эксперимента NOE. Из этих данных следует, что циклизация енаминов **27** (Схема 14) в случае $\text{X} = \text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ и PhO происходит в орто-положение к NO_2

(структура 28'), а в случае $X=PhS$ в пара-положение к NO_2 (структура 28''). Иными словами, циклизация енаминов 27 происходит селективно, но ее направление зависит от характера заместителя X.

Таким образом, впервые на основе ТНБ осуществлен синтез новых нитросодержащих ХКК 30'(X=CF₃CH₂O(a) и PhO(b)), 30'' (X= PhS(c)).

Изучение спектра антимикробной активности производных хинолонов

Антимикробная активность ХКК 30'a, 30'b, 30''c была изучена *in vitro*, канд.биол.наук Резван С.П. и докт.мед.наук, проф., Сидоренко С.В. в Государственном Научном Центре по Антибиотикам (ГНЦА). Использованы следующие референтные штаммы микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Staphilococcus aureu*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Исследованные соединения не проявляли значимой активности во всех случаях, за исключением 30'b (X= PhO). Это соединение 30'b проявило некоторую активность (минимальная подавляющая концентрация (МПК) 64 мкг/мл) только в отношении *S. aureus*, т.е. большую активность по отношению к грамположительным бактериям, чем к грамотрицательным бактериям (МПК > 128 мкг/мл), что не характерно для известных ХКК. Этот результат может оказаться полезным для создания препаратов ряда ХКК, эффективных по отношению к грамположительным бактериям.

Выводы

1. С целью создания направленного синтеза на основе 1,3,5-тринитробензола (ТНБ) бензанилированных гетероциклов различных типов, в особенности известных в качестве ценных биологически активных веществ, изучены на представительных примерах возможность и условия циклоконденсаций и внутримолекулярных циклизаций ТНБ и продуктов его превращений.

2. Впервые осуществлена циклоконденсация ТНБ с орто-аминофенолами и орто-аминогидроксифенолами, которая включает как ипso-замещение нитрогруппы, так и окислительное замещение атома водорода. Тем самым разработан способ получения 1,3-динитрофеноксазинов и 1,3-динитрофеногтазинов на основе ТНБ.

3. Найдены условия, при которых продукты замещения нитрогруппы в ТНБ под действием кетоксимов (О-(3,5-динитрофенил)кетоксимы) претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующих нитросодержащих бензо[b]фуранов. Тем самым разработан общий препаративный метод синтеза 2- и 2,3-замещенных 4,6-динитробензо[b]фуранов. Оценена их реакционная способность по отношению к нуклеофильным и электрофильным реагентам.

4. Показано, что кислотно-катализируемая внутримолекулярная циклизация О-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимов, полученных на основе ТНБ, приводит к двум изомерным продуктам в равных соотношениях: замещенным 6-амино-4-нитробензо[b]фуранам и 4-гидрокси-6-нитроиндолам - новым типам нитропроизводных бензо[b]фурана и индола. Тем самым выявлена новая внутримолекулярная циклизация О-арилкетоксимов - ранее не наблюдавшееся в этом ряду образование производных индола. Предложено объяснение полученных результатов.

5. В совместной работе с РХТУ им. Д.И. Менделеева показано, что 2-арил-4-гидрокси-6-нитроиндолы проявляют высокую фунгицидную активность по отношению к различным типам грибов-патогенов, во многих случаях превосходя в этом отношении эталонный фунгицид триадимефон.

6. На основе продуктов превращений ТНБ – 3-Х-5нитроанилинов (X= $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, PhO, PhS) разработан способ получения нового типа нитрозамещенных хинолонкарбоновых кислот- N-этилированных 5(7)-X-7(5)-нитро-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-3-карбоновых кислот.

При изучении антимикробной активности *in vitro* синтезированных нитросодержащих хинолонкарбоновых кислот в Государственном Научном Центре по Антибиотикам (ГНЦА) показано, что N-этил-7-фенокси-5-нитро-4-оксо-1,4-дигидро-хинолин-3-карбоновая кислота активна по отношению к грамположительным бактериям, что не характерно для известных хинолонкарбоновых кислот.

7. Впервые под действием одной восстанавливающей системы осуществлено селективное частичное и полное восстановление нитрогрупп до аминогрупп в ТНБ, что позволяет получать в одну стадию с высокими выходами либо 3,5-динитроанилин, либо 1,3-диамино-5-нитробензол, либо 1,3,5-триаминобензол.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. M.D. Dutov, I.A. Vatsadze, S.S. Vorob'ev, S.A. Shevelev //Synthesis of 4,6-dinitrobenzo[b]furans from 1,3,5-trinitrobenzene// *Mendeleev Commun*, 2005, 202;
2. А.Х. Шахнес, С.С. Воробьев, Б.И. Уграк, С.А. Шевелев// Последовательное и селективное восстановление нитрогрупп в 1,3,5-тринитробензоле одним реагентом. Синтез 3,5-динитроанилина, 5-нитро-1,3-диаминобензола и 1,3,5-триаминобензола.// *Изв. АН. Сер. хим.*, 2006, 5, 904;

3. M.D. Dutov, S.S. Vorob'ev, O.V. Serushkina, S.A. Shevelev, B.I. Ugrak, V.V. Kachala //Reactions of ortho-aminophenols and ortho-aminothiophenols with 1,3,5-trinitrobenzene// *Mendeleev Commun*, 2006, 230;
4. S.S. Vorob'ev, M.D. Dutov, I.A. Vatsadze, V.V. Kachala, Y.A. Strelenko, A.V. Sedov, S.A. Shevelev //Unexpected formation of 4-hydroxy-6-nitroindoles in intramolecular cyclization of O-(3-amino-5-nitrophenyl)ketoximes// *Mendeleev Commun*, принято в печать
5. S.S. Vorob'ev, M.D. Dutov, O.V. Serushkina, M.A. Korolev, V.V. Kachala, Yu.A. Strelenko, S.A. Shevelev // Synthesis of quinolonecarboxylic acids from 1,3,5-trinitrobenzene // *Mendeleev Commun*, принято в печать
6. С.С. Воробьев, М.Д. Дутов, И.А. Вацадзе, Е.П. Петросян, В.В. Качала, Ю.А. Стреленко, С.А. Шевелев //Внутримолекулярная циклизация О-(3,5-динитрофенил)- и О-(3-амино-5-нитрофенил)кетоксимов – продуктов превращений 1,3,5-тринитробензола. Синтез нитрозамещенных бензо[*b*]фуранов и 4-гидроксииндолов//, принято в печать, *Узб. Аи. (ср. Хим.*
7. С.С. Воробьев, М.Д. Дутов, Особенности взаимодействия орто-аминофенолов и орто-аминотиофенолов с 1,3,5-тринитробензолом. Синтез 1,3-динитрофеноксазинов и -фенотиазипов., 4-й Всероссийский симпозиум по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?», Москва - Углич, Россия, июль 2003 г. Тезисы докладов, с. 33.
8. Воробьев С.С., Вацадзе И.А., Синтез производных бензофурана и индола на основе 1,3,5-тринитробензола, I молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, Россия, апрель 2005 г. Тезисы докладов, с. 28.
9. Воробьев С.С., Вацадзе И.А., Синтез производных бензофурана и индола на основе 1,3,5-тринитротолуола, Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, Москва, Россия, октябрь 2005 г., Тезисы докладов, с. 36.

Принято к исполнению 05/10/2006
Исполнено 06/10/2006

Заказ № 714
Тираж: 120 экз.

Типография «11-й ФОРМАТ»
ИНН 7726330900
Москва, Варшавское ш., 36
(495) 975-78-56
www.autoreferat.ru

