

На правах рукописи

Гошин Михаил Евгеньевич

**ГИДРОГЕНИЗАЦИОННЫЙ СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ЗАМЕЩЁННЫХ  
АНИЛИНОВ И ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Ярославль 2005

Работа выполнена в Ярославском государственном университете  
им. П. Г. Демидова на кафедре общей и биоорганической химии

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор  
Миронов Герман Севирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Клюев Михаил Васильевич  
кандидат химических наук, доцент  
Кузнецов Михаил Михайлович

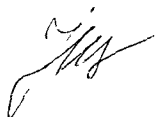
Ведущая организация – ОАО НИИ «ЯрСинтез», г. Ярославль

Защита состоится «12» января 2006 г. в 14 часов на заседании  
диссертационного совета К 212.002.01 в Ярославском государственном университете  
им. П. Г. Демидова по адресу: 150057, г. Ярославль, проезд Матросова, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ярославского  
государственного университета им. П. Г. Демидова по адресу: 150000, г. Ярославль,  
ул. Полушкина роща, 1.

Автореферат разослан «6» декабря 2005 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета



Швыркова Н. С.

2006-4  
30041

2265136

3

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

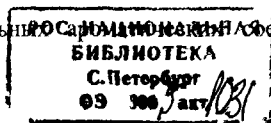
**Актуальность проблемы.** Замещённые ароматические амины, нитроаминсоединения и гетероциклсодержащие ароматические соединения, используются для получения искусственных красителей, фотоматериалов, термостойких полимеров, компонентов ракетного топлива, биологически активных веществ и лекарственных препаратов.

Одним из наиболее перспективных методов получения замещённых ароматических аминов является жидкофазное каталитическое восстановление соответствующих нитросоединений молекулярным водородом, обладающее рядом преимуществ: высокой селективностью, экологичностью, легко поддаётся механизации и автоматизации. Исходные ароматические нитросоединения могут содержать легко уходящие, восстанавливаемые группы и гетероциклические фрагменты. Важной задачей является разработка способов, обеспечивающих селективное восстановление нитрогруппы с сохранением других фрагментов молекулы.

В последнее время немаловажное значение приобретают восстановленные гетероциклические формы, как вещества, потенциально обладающие биологической активностью. Поэтому перед современной наукой, наряду с селективным восстановлением нитрогруппы, стоит другая не менее сложная и актуальная задача - восстановление гетероциклов.

Решение двух вышеозначенных проблем тесно связано с выбором условий восстановления: активного и, в то же время, избирательного катализатора; оптимальной температуры процесса; растворителя, обеспечивающего высокую растворимость продуктов реакции, а, следовательно, производительность процесса. Немаловажную роль в повышении эффективности и малоотходности технологии играет возможность многократного использования катализатора и растворителя (рециклинг).

Данная работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре общей и биоорганической химии Ярославского государственного университета им. П. Г. Демидова по тематическому плану МО РФ (тема «Теоретические основы, общие методы получения и свойства полифункциональных нитроаминсоединений»).



многоцелевого назначения», 2001-2005 гг.), научным исследованиям высшей школы (тема «Теоретические основы и общие методы получения азот- и галогенсодержащих полифункциональных ароматических соединений многоцелевого назначения», 2001-2002 гг.), гранту Минобразования РФ ГР-225 (тема «Влияние особенностей механизма протонирования анион-радикалов 1-замещённых-2,4-динитробензолов на ориентацию восстановления одной из нитрогрупп», 2001-2002 гг.) и гранту Минобразования РФ для аспирантов ГРА-350 (тема «Селективное каталитическое восстановление нитро- и полинитрозамещённых ароматических и гетероциклических соединений, содержащих высокорекреационноспособные функциональные группы», 2003-2004 гг.).

### **Цели работы:**

1. Исследование каталитического восстановления молекулярным водородом замещённых 8-окси-(нитро-)хинолинов, изучение свойств полученных соединений
2. Разработка высокоселективного способа получения ароматических аминокислот, содержащих атомы галогенов, гетероциклические фрагменты, исследование их строения.
3. Разработка нитроанилинов каталитическим восстановлением одной нитрогруппы в полинитросоединениях.

### **Научная новизна.**

Настоящая работа показывает новые возможности селективного гидрирования с использованием гетерогенных катализаторов. Впервые комплексно изучены закономерности восстановления замещённых 8-оксихинолинов в присутствии нанесённых платиновых, палладиевых катализаторов. С целью повышения селективности восстановления галогенсодержащих 8-оксихинолинов предложен оригинальный способ, включающий использование в качестве новой каталитической системы комплексов исходных соединений с ионами металлов. Получен ряд не описанных ранее дигалогенпроизводных 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина

Предложены новые направления применения замещённых тетрагидрооксихинолинов, включающие использование их в качестве бинуклеофильных реагентов в синтезе новых соединений азинового ряда,

комплексообразователей с ионами металлов, биологически активных соединений, обладающих бактериостатическими свойствами.

Усовершенствован способ получения ароматических аминсоединений, содержащих кето-метиленовую (-метиновую) группы (выбраны катализатор и растворитель, обеспечивающие максимальную селективность процесса и минимальное количество отходов).

Получен ряд новых ароматических производных 3-морфолино-1Н-5-пиразолона. С помощью комплекса современных спектральных методов анализа изучено соотношение изомерных форм метилиденпроизводных пиразолона.

Разработан новый эффективный способ совмещённого синтеза, включающего протекание в одном реакторе нуклеофильного замещения и восстановления.

В ходе исследований синтезировано и идентифицировано с помощью современных физико-химических методов анализа 40 ранее не описанных в литературе соединений.

#### **Практическая ценность работы.**

В ходе исследований синтезирован большой ряд полифункциональных ароматических и гетероциклических соединений. Для большинства из них на основе доступного сырья разработаны и усовершенствованы методы синтеза, обеспечивающие высокие выходы и степень чистоты.

Синтезированные соединения, содержащие кето-метиленовую (метиновую-) группы являются синтонами в производстве органических красителей, цветных кинофотоматериалов (ДХЗТОС, г. Долгопрудный) Получен ряд новых гетероциклсодержащих аминокислот, сульфамидных соединений, бензилиденпиразолонов перспективных в качестве фармакологических препаратов и органических красителей.

На основе 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина получены замещённые азины, функционализацией которых синтезированы гексазоцикланы-флуорофоры, перспективные для использования в качестве активных сред жидких и твердых лазеров, сцинтилляторов, для индикации жесткого излучения, трансформации коротковолнового излучения в длинноволновое при передаче информации по волоконно-оптическим линиям связи, для увеличения мощности солнечных батарей,

защиты ценных бумаг, изготовления рекламных щитов и т.д. (ИНЭОС РАН. г. Москва).

Изучена способность 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина к комплексообразованию (ИХНР РАН, г. Иваново). Соединения данного ряда могут находить применение для извлечения ионов тяжёлых металлов из сточных вод. в аналитической химии, а также для получения новых металлокомплексных соединений. Последние могут быть использованы в качестве катализаторов гидрирования, а также как новые антибактериальные агенты и антиоксиданты.

### **Апробация работы.**

Результаты работы доложены на Третьем Всероссийском симпозиуме по органической химии «Стратегия и тактика органического синтеза». Ярославль, 3-6 марта 2001; Всероссийской научной конференции, посвящённой 200-летию Ярославского государственного университета им. П. Г. Демидова, Ярославль, 30-31 октября 2001; IX Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах», Плес, 2004; X Международной научно-технической конференции «Научоёмкие химические технологии - 2004», Волгоград, 2004; XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» г. Уфа. 12-14 октября 2004, и др.

### **Публикации**

По теме работы опубликовано 7 статей, из которых 4 – в центральной печати, 7 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

### **Положения, выносимые на защиту:**

- закономерности каталитического гидрирования замещённых 8-окси-(нитро-)хинолинов и модификация восстановленных соединений реакцией нуклеофильного замещения;
- эффективные методы получения практически значимых ароматических аминосоединений, содержащих легко уходящие атомы галогенов и способные к восстановлению гетероциклические фрагменты;

- общие закономерности и факторы, влияющие на селективность каталитического восстановления 1-замещённых 2,4-динитросоединений.

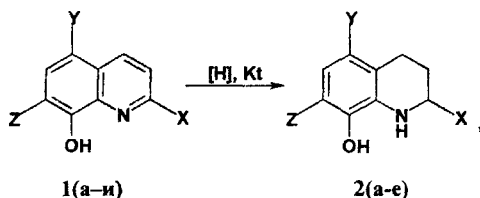
**Структура и объём работы.** Диссертация изложена на 152 страницах, состоит из введения, трёх глав и списка литературы Библиографический список - 204 работы

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Восстановление замещённых хинолинов

Каталитическое гидрирование 8-оксихинолинов является перспективным способом получения соответствующих 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолинов – комплексообразователей, сореагентов в синтезе фармакологически ценных оксазепинов, обладающих уникальными фотофизическими свойствами оксазинов

Нами исследована реакция гидрирования ряда замещённых хинолинов в присутствии доступных нанесённых катализаторов. Реакцию осуществляли согласно схеме:



где: X = H, Y = H, Z = H (1a, 2a); X = H, Y = SO<sub>3</sub>H, Z = H (1б, 2б);  
 X = CH<sub>3</sub>, Y = H, Z = H (1в, 2в), X = H, Y = Cl, Z = H (1г, 2г);  
 X = H, Y = Cl, Z = Cl (1д, 2д); X = CH<sub>3</sub>, Y = Cl, Z = Cl (1е, 2е);  
 X = H, Y = Br, Z = Br (1ж, 2ж); X = H, Y = Cl, Z = I (1з, 2з);  
 X = H, Y = SO<sub>3</sub>H, Z = I (1и).

Схема 1

Установлено, что 8-оксихинолины, не содержащие хлора **1(a-в)**, достаточно активно восстанавливаются до целевых продуктов с использованием нанесённых платиновых, палладиевых катализаторов - 2 % Me/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Практически не происходит восстановления этих хинолинов в присутствии низкопроцентных катализаторов

Задача гидрирования усложняется присутствием в бензольном кольце хинолина способных к окислению атомов галогена. Установлено, что при

восстановлении 5-хлор-8-оксихинолина **1г** наибольшей селективностью обладают платиновые катализаторы (табл. 1).

Таблица 1

Влияние катализатора на восстановление 5-хлор-8-оксихинолина  
[90-95° С, P<sub>H2</sub> = 2-2.5 МПа, пропанол-2, [C]<sub>0</sub> = 0.35 моль/л, Kt - 10 % от массы субстрата]

Катализатор	Время реакции, ч	Степень гидродегалогенирования, мол. %	Выход, %
2 % Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.5	15.06	53
0.8 Pd/C	8.5	10.34	55
2 % Pt/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4.2	2.07	61
1 % Pt/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	5.6	0.8	75

Степень гидродегалогенирования на палладиевых катализаторах в 10-15 раз превышает этот показатель для платиновых контактов. При снижении содержания платины до 0.5 % реакция восстановления практически не идёт. В то же время гидрирование дигалогенпроизводных 8-оксихинолинов **1(д-ж)** в присутствии низкопроцентного катализатора (0.5 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) протекает с достаточно высокой скоростью и селективностью. Продукты **2(д-ж)** получены с выходом 71-87 %. Однако этот катализатор оказался малоселективным при восстановлении йодсодержащих производных оксихинолина – 5-хлор-7-йод-8-оксихинолина **1з** и 7-йод-8-оксихинолин-5-сульфоислоты **1и**. Целевые продукты не были выделены в чистом виде.

С целью повышения селективности процесса нами предложен новый оригинальный способ, учитывающий высокую способность 8-оксихинолинов к образованию комплексов с ионами металлов. В качестве альтернативной каталитической системы использованы комплексы ионов платины и исходных оксихинолинов. Следует отметить, что в ходе реакции, по-видимому, происходит восстановление ионов до атомов металла (наличие индукционного периода, характеризующего формирование катализатора). Образуется высокодисперсная платина, которая и оказывает активное каталитическое действие. Использование этого катализатора позволило получить 5-хлор-7-йод-1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолин **2з** с выходом 87 %, а также повысить выход соединения **2ж** с 71 до 89 %. Однако использование платины не дало положительного результата при



восстановлении 7-йод-8-оксихинолин-5-сульфонокислоты **1и**. Отмечено протекание реакции в две стадии (схема 2). первая характеризуется интенсивным поглощением водорода (быстрая стадия – 1.5 ч), вторая – медленная (5.4 ч)

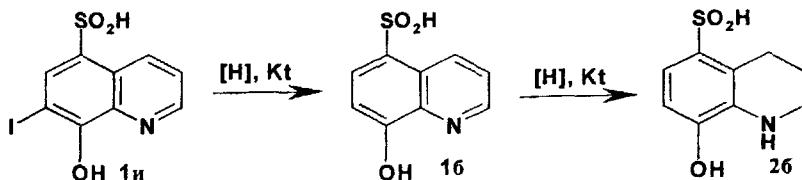


Схема 2

Нами установлено, что на первой стадии преимущественно протекает гидродегалогенирование субстрата. Прерывание реакции по окончании этой стадии позволило получить 8-оксихинолин-5-сульфонокислоту **1б** (выход 54 %). Вторая стадия характеризует восстановление гетероцикла, и по её окончании выделена 1,2,3,4-тетрагидро-8-окси-5-хиолинсульфонокислота **2б** с выходом 72 %.

Скорость восстановления в значительной степени зависит также от структуры исходного субстрата. Исследование реакционной способности хинолинов с использованием следующих условий: 95° С, P<sub>H2</sub> = 2.5 МПа, пропанол-2, [C]<sub>0</sub> = 0.3 моль/л, катализатор 2 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, взятый в количестве 10% по отношению к массе исходного соединения, показало, что появление атомов галогена в молекуле оксина приводит к ускорению гидрирования. По реакционной способности исследуемые структуры можно расположить в следующий ряд: 2-метил-8-оксихинолин (τ<sub>1/2</sub> = 4.1 ч) < 8-оксихинолин (τ<sub>1/2</sub> = 3.1 ч) < 5-хлор-8-оксихинолин (τ<sub>1/2</sub> = 2,5 ч) < 5,7-дибром-8-оксихинолин (τ<sub>1/2</sub> = 1.6 ч) = 5,7-дихлор-8-оксихинолин (τ<sub>1/2</sub> = 1.5 ч). Благодаря высокой реакционной способности дигалогенпроизводных 8-оксихинолина становится возможным использование низкопроцентного катализатора (0.5 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

Выбор растворителя для проведения гидрирования определялся растворимостью исходных соединений, оптимальной скоростью, селективностью восстановления, а также эффективностью выделения целевых продуктов, что обеспечивало их высокий выход и чистоту. Гидрирование оксихинолинов в этаноле протекает с более высокой скоростью, чем в пропанол-2. время реакции

уменьшается примерно в 1.3-1.4 раза. Однако превращение хлороксихинолинов в этаноле отличается меньшей селективностью: степень гидродехлорирования, по сравнению с пропанолом-2, в 1.4-1.5 раза больше. Поэтому в синтезе галогенсодержащих соединений целесообразно применение пропанола-2 8-Оксихинолин-5-сульфоциклота 16, 7-Йод-8-оксихинолин-5-сульфоциклота 1и в спиртах растворяются ограничено Наиболее приемлемым растворителем, обеспечивающим растворимость этих веществ, а также выделение продуктов реакции, является вода.

Нами исследована реакция гидрирования 8-нитрохинолина 3а, 4-метил-8-нитрохинолина 3б в этаноле в присутствии платиновых катализаторов с различным содержанием металла, нанесённого на оксид алюминия Установлено, что использование катализаторов с 0.2-0.5 %-ным содержанием металла при гидрировании данных соединений приводит к 8-аминохинолину 4а (выход 84 %) и 4-метил-8-аминохинолину 4б (выход 81 %) соответственно (схема 3) Выделение тетрагидрохинолинов осуществляли в виде хлоргидратов.

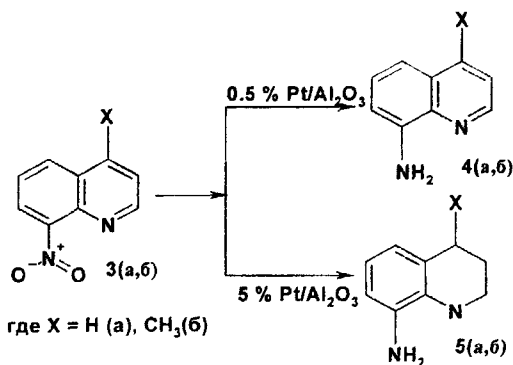


Схема 3

Увеличение содержания металла позволяет восстановить и нитрогруппу, и гетероцикл. На 5 %-ных катализаторах 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин 5а и 4-метил-8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолин 5б получены с выходами 77 % и 80 % соответственно.

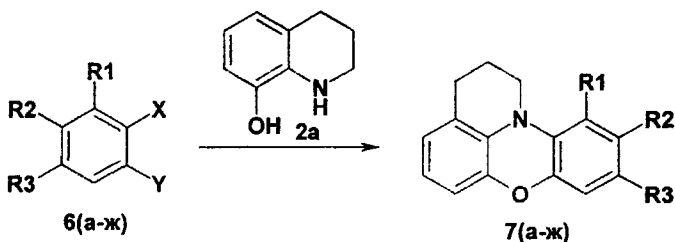
Таким образом, следует отметить, что при восстановлении галогензамещённых хинолинов наблюдается ряд закономерностей. Так, палладий проявляет намного больший гидродегалогенирующий эффект, чем платина. Гидродегалогенированию преимущественно подвержены молекулы исходного субстрата, т. е. присутствие

акцепторного хиолинового цикла ослабляет галоген-углеродную связь. Гидродегалогенирование возрастает в ряду присутствующих галогенов следующим образом: Cl, Br, I. Наличие атомов галогена в хиолиновом цикле увеличивает реакционную способность. На основании полученных результатов сделано предположение о сходстве основных закономерностей каталитического гидрирования галогеннитробензолов и галогеноксихиолинов.

## 2. Синтез замещённых оксазинов на основе

### 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихиолина

Нами показано, что 1,2,3,4-тетрагидро-8-окси(амино-)хиолины могут выступать в качестве бифункциональных реагентов в реакциях с рядом активированных биелектрофильных субстратов. В частности, на основе 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихиолина получены новые соединения феноксазинового ряда **7(а-ж)**:



где:

X=Br, Y=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>-CN (**6a,7a**); X=Y=Cl, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=CN (**6б,7б**);

X=Y=Cl, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NO<sub>2</sub> (**6в,7в**); X=Cl, Y=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=H (**6г,7г**);

X=Cl, Y=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=NO<sub>2</sub> (**6д,7д**); X=Br, Y=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=COOH (**6е,7е**);

X=Cl, Y=NO<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH (**6ж,7ж**)

Схема 4

Данные соединения после соответствующей функционализации могут быть превращены в ангидриды, имиды, аминоксоиндолы или использованы для получения фталоцианинов и гексазоцикланов, обладающих уникальными фотофизическими свойствами.

При взаимодействии **2a** с реагентами **6(в-ж)** теоретически возможно образование двух изомерных форм по положению заместителя в ароматическом кольце - 9 либо 10. Методом двумерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY-спектроскопии определено положение заместителя в соединении **7в** (схема 5):

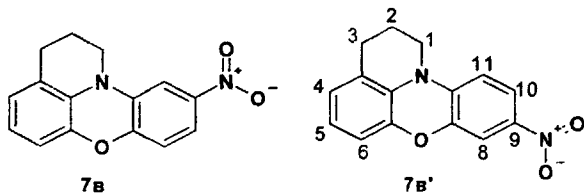


Схема 5

В спектре наблюдается кросс-пик взаимодействия протонов  $\text{H}^1$  (триплетный сигнал 3.42 м.д.) алифатического цикла с ароматическим  $\text{H}^{11}$  (дуплет 6.73 м.д.). Следовательно, нитрогруппа находится в положении 9. Образование соединения **7в'** возможно, исходя из двух направлений реакции: первоначального замещения наиболее подвижного галогена N-алкиланилиновой группой, либо феноксид-ионом через перегруппировку Смайлса и дальнейшей циклизации (схема 6).

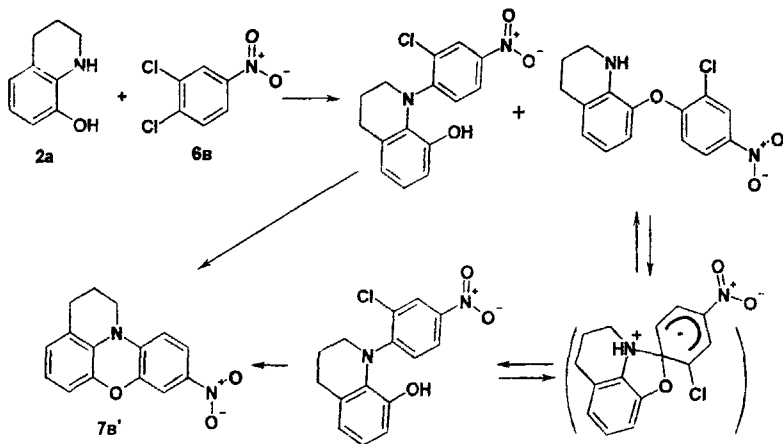


Схема 6

Полагается, что в  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -реакциях феноксид-ион в среде поташ-ДМФ активнее N-алкиланилина. Поэтому, предпочтительнее направление, включающее перегруппировку Смайлса.

При использовании в качестве реагента 1,2-дихлор-3-нитробензола **6в** происходит образование хлорпроизводного феноксазина **7г**, что подтверждается

данными ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии. Кроме этого по результатам  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY – спектроскопии отсутствует кросс-пик взаимодействия протонов  $\text{H}^1$  с протонами соседнего ароматического цикла, что свидетельствует об орто-расположении атома хлора относительно третичной аминогруппы. Первоначально замещается хлор в положении 2 ароматического кольца, а затем – более подвижная, чем второй атом хлора нитрогруппа.

### 3. Жидкофазное каталитическое восстановление ароматических нитросоединений, содержащих атомы галогена и гетероциклические фрагменты

В настоящее время повышенный интерес вызывают ароматические аминосоединения, содержащие атом галогена и гетероциклические фрагменты, как вещества, используемые в синтезе красителей, цветных кинофотоматериалов, а также обладающие потенциальной биологической активностью. Актуальным является выбор условий, обеспечивающих селективное восстановление нитрогруппы, не затрагивая легко уходящие и восстанавливаемые группы.

Нами синтезирован 3-морфолино-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1Н-5-пиразолон **9** и на его основе получен ряд новых соединений **10-12**. Превращения осуществляли согласно схеме 7.

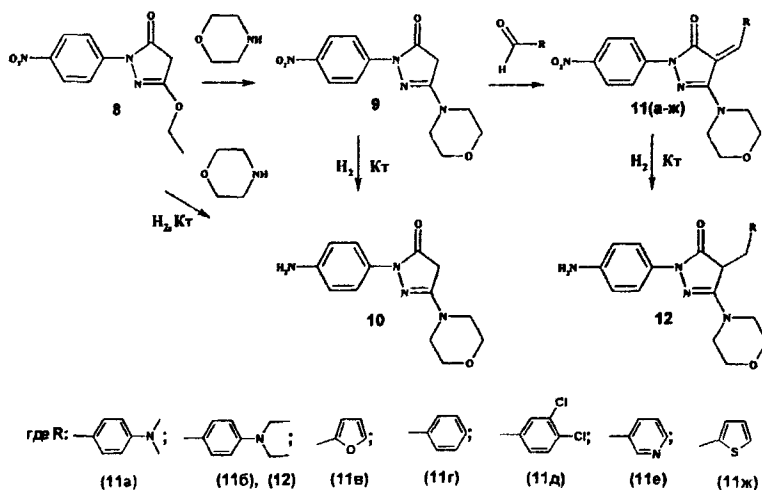


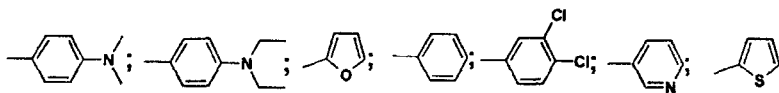
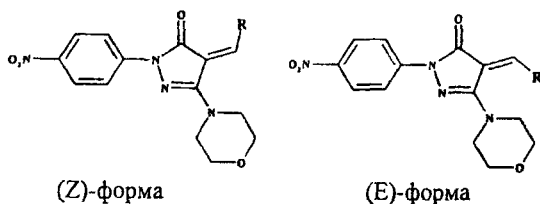
Схема 7

Реакцией нуклеофильного замещения этоксигруппы в 3-этокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1H-5-пиразолоне **8** морфолином нами осуществлен синтез 3-морфолино-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1H-5-пиразолонa **9** с выходом 63 %. Конденсацией полученного продукта **9** с альдегидами (реакция Кневенегеля) в бутаноле синтезированы соединения **11(а-ж)** с выходом 96-98 %, а каталитическим гидрированием в присутствии низкопроцентного алюмоплатинового катализатора (0.5 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) получен 3-морфолино-1-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-1H-5-пиразолон **10**.

С целью усовершенствования процесса синтеза 3-морфолино-1-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-1H-5-пиразолонa **10** нами разработан совмещённый синтез, где этокси-пиразолон, морфолин, растворитель (ДМФА) и катализатор помещали непосредственно в реактор гидрирования. Процесс проводили в условиях избыточного давления водорода (1.5-2 МПа). В момент прекращения поглощения водорода в реакционной массе присутствует только целевой амин. Проведение совмещенного синтеза позволило исключить промежуточную стадию выделения соединения **9** и повысить общий выход целевого амина с 57 до 78-82 %.

С целью исследования возможности дальнейшей функционализации пиразолонметилиденов, содержащих два реакционных центра, способных к восстановлению (нитрогруппа и связь C=C), проведено каталитическое гидрирование соединения **11б**. Установлено, что на низкопроцентном катализаторе 0.5 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> восстанавливаются оба реакционных центра. В результате получено соединение **12** с выходом 80 %.

Анализ ЯМР <sup>1</sup>H-спектров метилиденпиразолонов **11(а-ж)** свидетельствует о существовании двух изомерных форм. Присутствие внециклической двойной связи предполагает, что это цис- (*Z*) и транс- (*E*) изомеры (схема 8). С помощью двумерной <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY-спектроскопии установлено, что протоны *Z*-изомеров имеют большие значения химических сдвигов по сравнению с химическими сдвигами протонов *E*-изомеров. Согласно данным спектра, *Z*-изомер является преобладающим. Кроме этого, следует отметить, что в спектре аминсоединения **12**, в котором двойная связь восстановлена, отсутствуют и наборы сигналов, характерные для изомерных форм.



Z : E (%) = 58 : 42      70 : 30      100 : 0      60 : 40      54 : 46      66 : 33      100 : 0

Схема 8

Усовершенствован метод получения полифункциональных ароматических аминов, содержащих кето-метиленовую (-метиновую) группы 10, 14, 16, 18, 20, 22 (табл. 2). В литературе рекомендуется проведение гидрирования исходных нитросоединений в присутствии 0.5 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в водном растворе щёлочи. Использование вместо водной спиртовой щёлочи позволило повысить селективность получения аминов: наблюдается существенное снижение степени гидрогалогенирования и увеличение скорости основной реакции. Применение промышленного катализатора комбинированного состава 0.36%Pt+0.2%Re+0.25%Cd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, широко используемого в процессах нефтепереработки, позволило практически полностью исключить протекание побочного процесса. Высокая селективность данного катализатора, очевидно, связана с повышенной дисперсностью платины на носителе, обусловленной специфическим действием рения в процессе приготовления катализатора.

С целью правильной интерпретации ЯМР-спектров синтезированных соединений необходимо учитывать возможность нахождения целевых продуктов в виде различных таутомеров. Так, при помощи метода ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии установлено, что исследуемые соединения (табл. 2) находятся в апротонном растворителе (ДМСО) в различных таутомерных формах. Установлено, что на распределение таутомерных форм оказывает влияние природа заместителей, связанных непосредственно с метиновой группой (или с соседним атомом углерода). Доноры электронов обуславливают преимущественно кето-, а акцепторы - ено-форму. Замена нитро- на электронодонорную аминогруппу в ароматическом кольце приводит к увеличению содержания кето-формы.

Соотношение изомерных форм для соединений, содержащих кето-метиленовую  
(-метиновую) группы

№	Структура	Доля изомерной формы, %		№	Структура	Доля изомерной формы, %	
		кето-	ено-			кето-	ено-
9		100	0	17		86	14
10		100	0	18		100	0
13		63	37	19		78	22
		76	24	20		100	0
15		100	0	21		0	100
16		100	0	22		7	93

Определённый интерес, с точки зрения фармакологии, представляют аминокислоты, полученные на основе диметил-5-(4-R-3-нитрофенилсульфонамидо)изофталата, сочетающие в структуре сульфамидную, аминогруппу и азотсодержащие гетероциклы. Нитросоединения были получены



замещением атома хлора в диметил-5-(4-хлор-3-нитрофенилсульфонамидо)изофталате **23** N-нуклеофилами (H-R). Высокомобильный атом хлора в субстрате легко замещается уже при комнатной температуре. Полученные гетероциклосодержащие нитросоединения далее подвергаются каталитическому гидрированию. Общий выход аминов **24(a-в)**, учитывая обе стадии, составил 73-78 %. Время реакции – 4-5 ч.

В целях повышения производительности процесса нами разработана методика совмещённого синтеза, предполагающая осуществление нуклеофильного замещения и восстановления нитрогруппы, идущее в реакторе гидрирования без выделения промежуточных продуктов (схема 9). Время совмещённого синтеза не превышает 3.5 ч. Конечные аминсульфанилиды получены с выходом 96-98 %

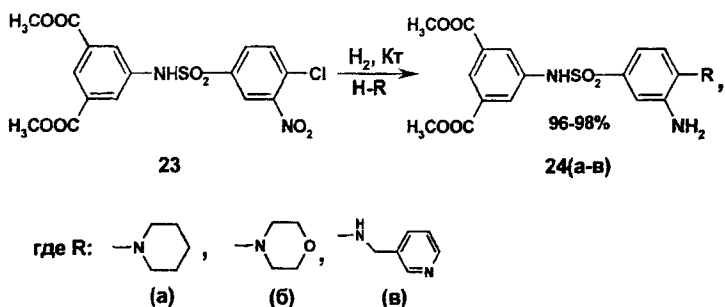
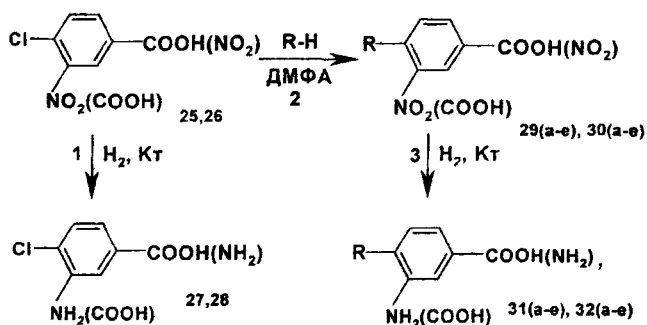


Схема 9

Нами разработан эффективный способ получения ряда ароматических аминокислот, содержащих атомы хлора и гетероциклы. Исходными субстратами служили 4(2)-хлор-3(5)-нитробензойные кислоты (ХНБК) **25,26**, каталитическим гидрированием которых синтезированы хлорсодержащие аминокислоты **27,28** (схема 10, направление 1). Реакцией нуклеофильного замещения атома хлора в ХНБК на гетероциклический фрагмент получены соответствующие гетероциклосодержащие нитрокислоты **29(a-е)**, **30(a-е)** (направление 2). Гидрированием последних при давлении водорода 2-2.5 МПа (направление 3) синтезированы гетероциклосодержащие аминокислоты **31(a-е)**, **32(a-е)**.



где R:

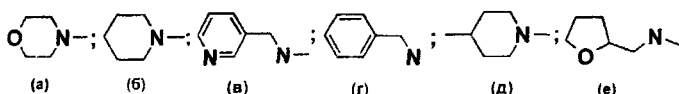
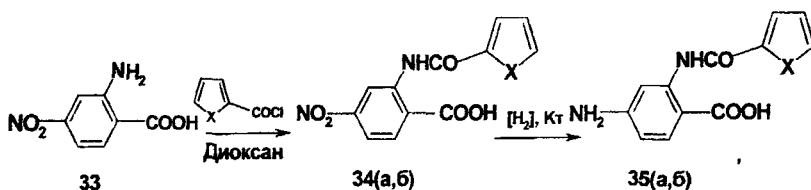


Схема 10

Получение соединений 35(а,б) вели согласно схеме 11:



где X: O (а), S (б)

Схема 11

Для синтеза соединений 27,28,31(а-е),32(а-е),35(а) эффективно применение комбинированного катализатора состава 0.36%Pt+0.2%Re+0.25%Cd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, обеспечивающего достаточно высокую скорость и селективность восстановления. Время реакции не превышает 6 ч. Исключение составляет получение аминокислоты, содержащей тиафеновый цикл 35б. В этом случае низкопроцентный катализатор не обладает достаточной активностью: реакция протекает крайне медленно и не доходит до конца. По-видимому, это связано с отравлением катализатора серосодержащими микропримесями. Поэтому предпочтительнее применение катализаторов с более высоким содержанием металла: 2-3% Pt (или Pd) на оксиде алюминия, что не сказывается на селективности гидрирования. Время реакции составляет 6.5-7 ч

Следует отметить, что в выбранных условиях осуществлено селективное восстановление нитрогруппы в присутствии ненасыщенных гетероциклов (пиридинового, фуранового и тиофенового).

#### 4. Закономерности восстановления 1-замещённых 2,4-динитробензолов

С целью получения практически значимых нитроанилинов нами изучено восстановление ряда 1-замещённых 2,4-динитробензолов в присутствии 0.5 Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Произведён выбор условий для селективного восстановления на примере 2,4-динитротолуола (ДНТ). Реакцию проводили до прекращения поглощения водорода. К этому моменту в реакционной массе регистрировались следующие соединения: 2-метил-5-нитроанилин, 4-метил-3-нитроанилин, 4-метил-1,3-бензолдиамин и фенилгидроксиламинопроизводное (ФГА). Основным продуктом реакции является пара-изомер.

Нами изучено влияние растворителя на закономерности восстановления 2,4-динитротолуола. Установлено, что максимальное образование пара-изомера отмечено в этилацетате, однако при этом регистрируется высокий уровень ФГА (табл. 3).

Таблица 3

Влияние растворителей на восстановление 2,4-динитротолуола  
(50° С, P<sub>H<sub>2</sub></sub> = 1.0 МПа, 0.5 % Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 15 % от массы ДНТ,  
[C]<sub>0</sub> = 0.2 моль/л)

Растворитель	Состав реакционной смеси, мол. %				Время реакции, ч
	4-метил-3-нитроанилин	2-метил-5-нитроанилин	4-метил-1,3-бензолдиамин	ФГА	
Этилацетат	54	10.5	8	28	3.1
ДМФА	48	19	6	24	3.7
Этанол	41	18	29	15	1
Толуол	35	19	26	24	2.3
Пропанол-2	12	4	46	36	1.2

Этилацетат и ДМФА, в отличие от других используемых нами растворителей, относятся к прочноадсорбируемым растворителям и, как правило, конкурируя с исходным субстратом за активные центры катализатора, снижают скорость восстановления. При восстановлении ДНТ также отмечено существенное снижение

активности реакции в этих растворителях, что ограничивает накопление нежелательного продукта полного восстановления – диамина (не более 8 %). Более предпочтительно применение этилацетата в котором наблюдается максимальный выход пара-изомера. Однако в этом растворителе регистрируется высокий уровень накопления ФГА. Добавление в реакционную массу уксусной кислоты в количестве 15 об. % позволило снизить количество ФГА до 3.5 мол. % и повысить содержание пара-изомера до 67 мол. % Количество орто-изомера и диамина составило 13 % и 11.5 % соответственно.

Изменение давления в интервале от 0.7 до 2.5 МПа в присутствии 15 об. % уксусной кислоты способствует возрастанию скорости восстановления ДНТ. При этом уменьшается содержание пара-изомера за счёт существенного накопления диамина и ФГА. Если при давлении 0.7 МПа отмечались следовые количества ФГА, то при увеличении давления до 2.5 МПа содержание последнего увеличивается до 26 мол. %. Показано, что оптимальным для проведения реакции является давление 1 МПа, при котором отмечается максимальный выход пара-изомера.

Исследовано влияние температуры на закономерности восстановления ДНТ. Так, при 30° С отмечена лишь 52 %-ная конверсия по ДНТ, а при 40° С – 81 %-ная. При 50° С к моменту прекращения поглощения водорода ДНТ в реакционной массе исчезает, а количество пара-изомера достигает 67 %. С повышением температуры до 60° уменьшается количество пара-изомера (51 %) и ФГА (1.5 %), но при этом возрастает количество диамина, которое достигает 27 мол. %. Таким образом, наиболее оптимальная температура для проведения гидрирования - 50° С.

По результатам исследования можно рекомендовать проведение восстановления 2,4-динитротолуола при условиях: давление водорода – 1 МПа, растворитель – этилацетат в присутствии 15 об. % уксусной кислоты, температура - 50° С, катализатор - 0.5 % Pt/A1<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в количестве 15 % от массы динитросоединения.

В выбранных условиях осуществлено восстановление 2,4-динитроанилина, 2,4-динитрофенола и 2,4,6-тринитрофенола. В отличие от восстановления ДНТ, основными продуктами реакции их гидрирования являются соответствующие орто-изомеры. Последние выделены из реакционной массы с выходом 54-60 %.

Полученные результаты совпадают с данными, приведёнными для химического восстановления замещённых динитробензолов. Известно, что активность

каталитического гидрирования нитробензолов, наряду с природой катализатора, растворителя и т. д. существенно зависит от природы заместителя (донорно-акцепторные свойства) и стерического фактора. Увеличение электронодонорного характера заместителя в анион-радикале приводит к увеличению орто-эффекта восстановления, который усиливается способностью образовывать внутримолекулярную водородную связь заместителя ( $\text{OH}$  и  $\text{NH}_2$  – группы) с орто-нитрогруппой. Метильная группа определяет пара-эффект восстановления. Стабилизация пара-формы, очевидно, определяется наименьшей электронодонорной способностью и объёмным эффектом  $\text{CH}_3$ -группы. В результате стерического влияния заместителя предполагается выведение орто-нитрогруппы из плоскости ароматического кольца и нарушение сопряжения между этими фрагментами.

## ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование закономерностей жидкофазного каталитического восстановления замещённых 8-окси-(нитро-)хинолинов. Показана возможность использования нанесённых платиновых и палладиевых катализаторов (0.5-5 %  $\text{Me}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ) для восстановления хинолинового цикла. Восстановление галогеносихинолинов сопровождается побочным процессом гидродегалогенирования, протекающего преимущественно от исходного субстрата. Степень гидродегалогенирования возрастает в ряду:  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ . Получен ряд новых галогенсодержащих тетрагидрооксихинолинов.

2. Впервые в качестве катализаторов гидрирования хинолинов использованы комплексы исходных веществ с ионами платины и палладия. Показано, что образующаяся в процессе реакции мелкодисперсная платина позволяет провести селективный синтез 5-хлор-7-йод-1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина, что невозможно осуществить с использованием нанесённых платиновых и палладиевых катализаторов.

3. Полученные замещённые 1,2,3,4-тетрагидро-8-окси(амино-)хинолины проявляют свойства бифункциональных нуклеофилов. Их взаимодействием с галоген-, нитросодержащими субстратами синтезированы новые полифункциональные соединения азинового ряда, на основе отдельных

представителей которых получены гексазоцикланы-флуорофоры, обладающие уникальными фотофизическими свойствами.

4. Реакциями нуклеофильного замещения и последующим каталитическим гидрированием получены новые ароматические аминосоединения: аминосульфаниды, гетероциклсодержащие аминокислоты, соединения, содержащие морфолинпиразолоновое ядро. В выбранных условиях низкопроцентные алюмоплатиновые катализаторы обеспечивают селективное протекание процесса восстановления нитрогруппы в присутствии атомов галогена и гетероциклических фрагментов. Показана возможность совмещения стадий нуклеофильного замещения и гидрирования в одном реакторе.

5. Усовершенствован способ получения практически важных аминосоединений, содержащих кето-метиленовую (-метиновую) группы. Методом ИМР-спектроскопии установлено нахождение данных соединений в различных таутомерных формах. Соотношение ено- и кето-форм определяется природой заместителей, связанных с метиновой группой.

6. Изучено влияние различных факторов на закономерности каталитического моновосстановления 1-замещённых 2,4-динитробензолов. Выбраны условия, позволяющие осуществить полную конверсию исходного динитросоединения с преимущественным образованием одного из изомеров. Установлено, что при гидрировании 2,4-динитротолуола преимущественно образуется пара-изомер, а в случае 2,4-динитроанилина, 2,4-динитрофенола и 2,4,6-тринитрофенола – орто-изомер.

#### **Основное содержание диссертации опубликовано в работах:**

1. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Жандарева М. В., Миронов Г. С. Синтез ароматических аминосоединений на основе N – [3,5-ди(метоксикарбонил)-фенил]амида 3- нитро-4-хлорбензолсульфокислоты // Тез докл. III Всероссийского симпозиума по органической химии «Стратегия и тактика органического синтеза» Ярославль, 3-6 марта 2001 г – Ярославль, 2001. С.49

2. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Жандарева М. В., Казин В. Н., Миронов Г. С. Гидрогенизационный синтез ароматических аминокислот, содержащих азотистые

гетероциклы // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. / Под ред. В. Г. Карцева и Г. А. Толстникова. – Т. 2. – М : Иридиум-пресс, 2001. – С.107.

3. Гошин М. Е., Жандарева М. В., Миронов Г.С. Селективное каталитическое восстановление ароматических нитросоединений, содержащих гетероциклические фрагменты // Тез. докл. Международной студенческой конференции «Фундаментальные науки – специалисту нового века». – Иваново, 24-26 апреля 2002 г. – Иваново, 2002. – С. 76.

4. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Жандарева М. В., Миронов Г. С. Жидкофазное каталитическое восстановление гетероциклсодержащих ароматических нитросоединений // Современные проблемы биологии, химии, экологии и экологического образования: Региональный сборник научных трудов, посвященный 30-летию факультета биологии и экологии ЯрГУ / Под ред. В. Н. Казина и др. - Ярославль: Изд-во Яросл. гос. ун-та, 2001. - С. 349-350

5. I. G. Abramov, V. V. Zhandarev, A. V. Smirnov, L. S. Kalandadze, M. E. Goshin and V. V. Plakhtinskii. Synthesis of substituted azines with the participation of 4-bromo-5-nitrophthalonitrile. // Mendeleev Communications - 2002. - № 3 – P. 120-122

6. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Казин В. Н., Миронов Г. С. Синтез ароматических аминов – полупродуктов для органических красителей и цветных кино-, фотоматериалов // Известия вузов. Химия и химическая технология – 2003 - Т. 46. - Вып. 3. – С. 30-32.

7. Гошин М. Е., Жандарев В. В., Орлова Т. Н., Казин В. Н. Распределение таутомерных форм нитро- и аминсоединений, содержащих кето-метиленовую (-метиновую) группу // Современные проблемы биологии, экологии и химии Региональный сборник научных трудов молодых учёных. - Ярославль, 2003 С. 133-137.

8. Гошин М. Е., Раменская Л. М., Жандарев В. В., Казин В. Н. Сравнительное изучение способности связывания ионов тяжёлых металлов 8-оксихинолином и 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолином. // Материалы Всероссийской научной конференции, посвящённой 200-летию Ярославского Государственного университета им П. Г. Демидова. 30-31 октября 2001 года - Ярославль, 2003. - С. 120-123

9. Гошин М. Е., Раменская Л. М., Жандарев В. В., Казин В. Н. Оценка эффективности связывания катионов тяжелых металлов 1,2,3,4-тетрагидро-8-

оксихинолином и 8-оксихинолином в водном растворе. // Тез. докл. IX Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». - Плес, 2004. - С.134.

10. Раменская Л. М., Гошин М. Е., Жандарев В. В., Казин В. Н. О взаимодействии 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолина с ионами биометаллов по спектрофотометрическим данным. // Тез. докл. IX Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» - Плес, 2004. - С.135.

11. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Казин В. Н. Синтез ароматических аминов, содержащих тиофеновый, фурановый и оксодиазольный циклы. //Тез. докл. X Международной научно-технической конференции «Наукоёмкие химические технологии -2004». Волгоград, 7-10 сентября 2004 г. - Т 1. - Волгоград, 2004. - С. 251-252.

12. Жандарев В. В, Гошин М. Е., Казин В. Н., Миронов Г. С. Каталитический синтез замещённых 8-окситетрагидрохинолинов. // Реактив-2004. Материалы XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» г. Уфа, 12-14 октября 2004 г. Т. 1. - Уфа, 2004. - С. 51-52.

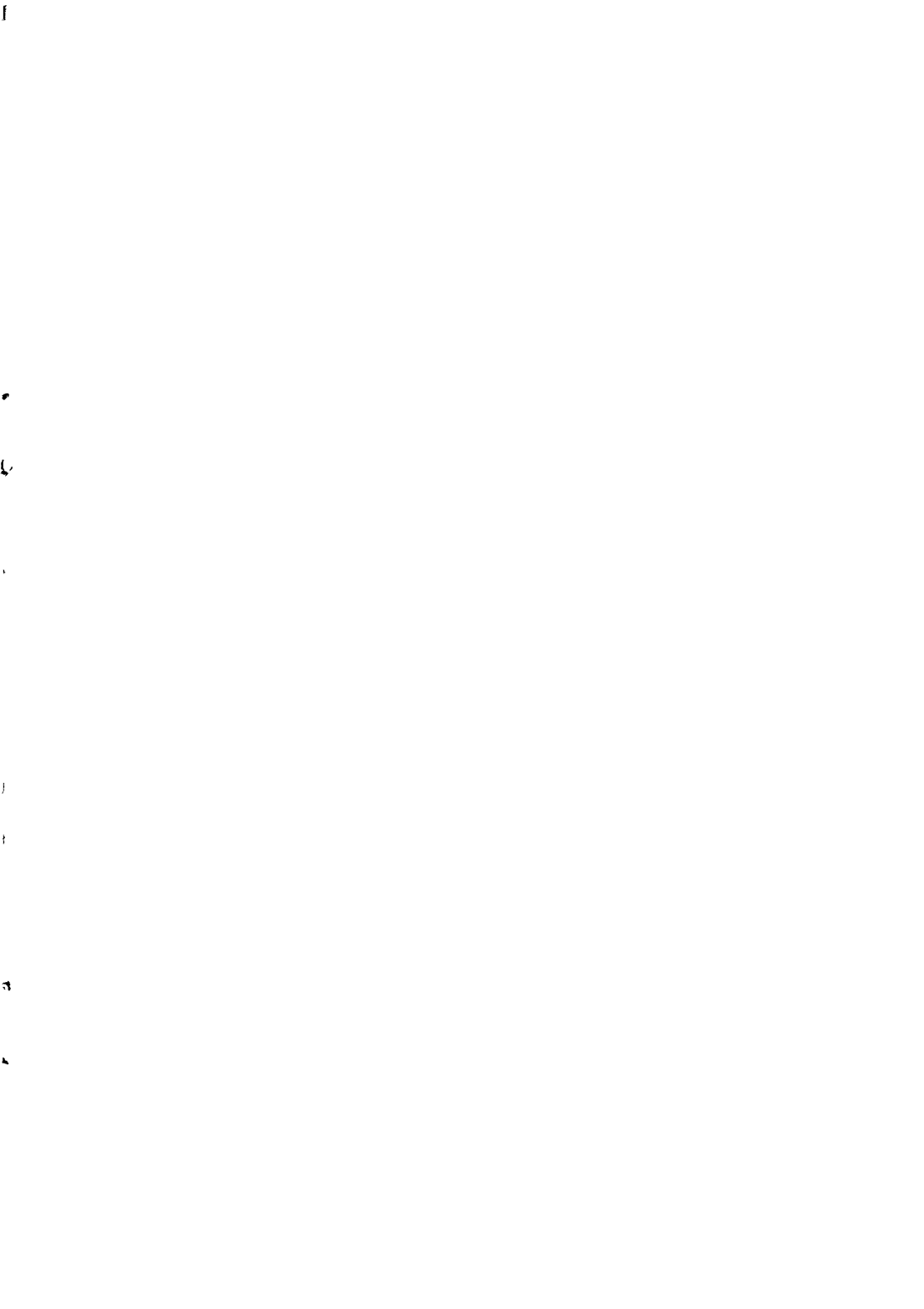
13. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Миронов Г. С., Казин В. Н. Способ получения ароматических аминов, содержащих кето-метиленовую (-метиновую) группы // Химическая технология. - 2005 - № 3. - С 8-13.

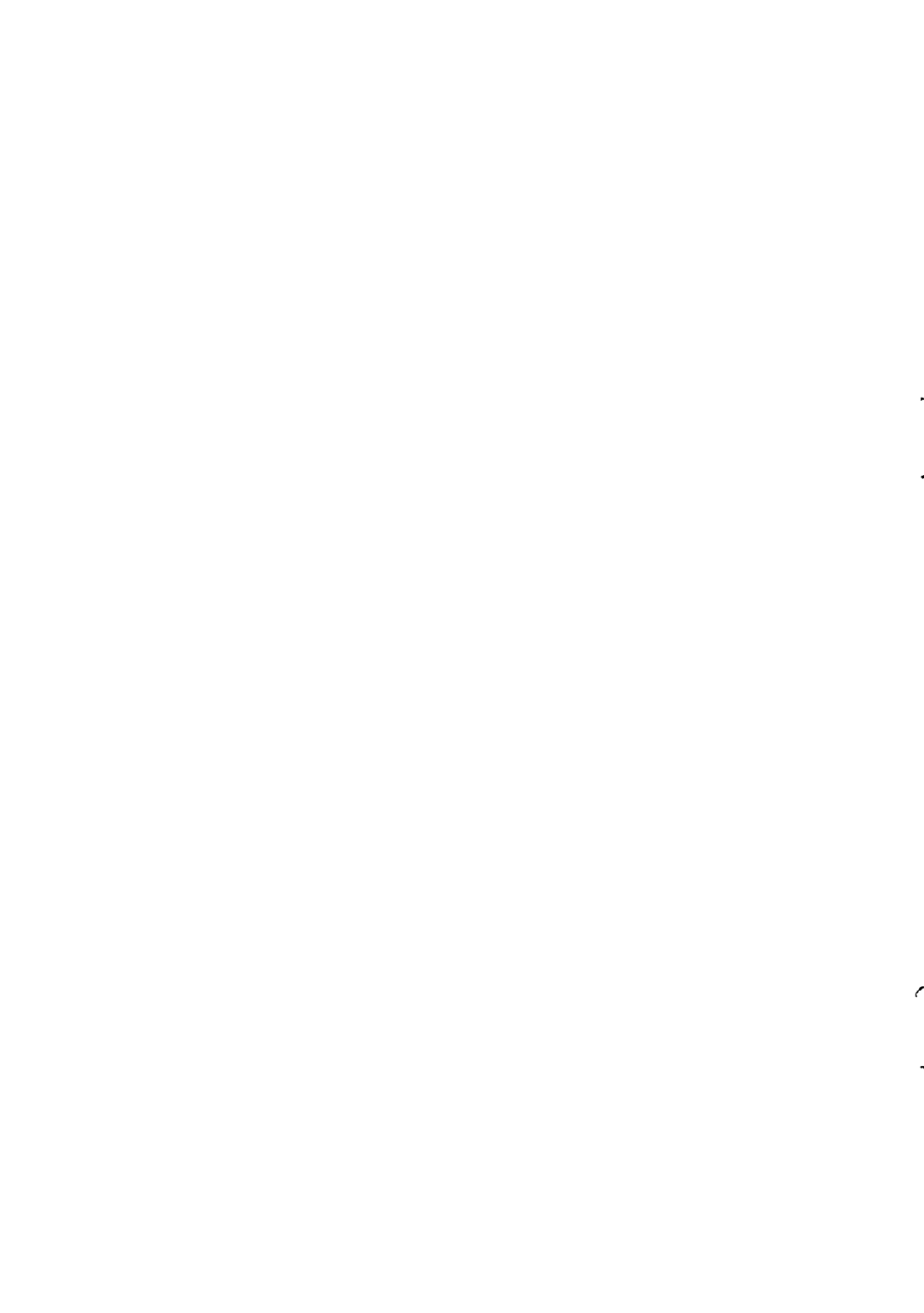
14. Жандарев В. В., Гошин М. Е., Казин В. Н., Миронов Г. С. Жидкофазное каталитическое восстановление галоген- и гетероциклсодержащих ароматических соединений // Химическая технология. - 2005 - № 9. - С 10-16

*Автор искренне выражает глубокую благодарность доц. Жандареву В В и проф Казину В. Н за неоценимую помощь и поддержку при выполнении данной работы.*









Оригинал-макет подготовлен  
в редакционно-издательском отделе ЯрГУ

Отпечатано на ризографе

Ярославский государственный университет  
150000 Ярославль, ул. Советская, 14.

№ 25 758

РНБ Русский фонд

2006-4

30071