

На правах рукописи

Соколов Виталий Геннадиевич

**СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ 3-АРИЛ-2,1-
БЕНЗИЗОКСАЗОЛОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

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

Ярославль 2006

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

Научный руководитель – доктор химических наук, профессор
Котов Александр Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Абрамов Игорь Геннадьевич
доктор химических наук, профессор
Голубчиков Олег Александрович

Ведущая организация – Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева, г. Москва

Защита состоится "22" декабря 2006 года в 14⁰⁰ 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 "17" ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Швыркова Н.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Полифункциональные гетероароматические соединения, обладающие высоковариабельными возможностями модификации, в настоящее время востребованы в качестве биологически активных веществ широкого спектра действия, полупродуктов для красителей и полимерных материалов, термотропных жидких кристаллов, стабилизаторов и модификаторов свойств полимерных композиций, каучуков, резины и т.д. Одним из очень интересных классов гетероаренов, удовлетворяющих поставленным выше условиям, являются 2,1-бензизоксазолы. Наиболее перспективным подходом к формированию базовой структуры 3-арил-2,1-бензизоксазолов служит метод S_NAr^H , в стратегии которого в качестве субстратов используются *para*-замещенные нитроароматические соединения, взаимодействующие с арилацетонитрилами в сильноосновной среде (низкомолекулярный алифатический спирт/избыток мелкодисперсного гидроксида натрия). Многие аспекты формирования 2,1-бензизоксазолов были изучены ранее, однако некоторые из имеющихся данных носят противоречивый и предположительный характер. В этой связи необходимым представляется более внимательное рассмотрение тонких закономерностей протекания процесса, что позволит осуществлять управление взаимодействием на более высоком уровне.

Аспекты модификации синтезируемых гетероаренов, введения в их состав синтетически активных функций, а также преобразование уже имеющихся заместителей являются актуальным продолжением развиваемой тематики. Помимо расширения ряда практически значимых структур, данное направление открывает широкие возможности для исследования проблемы реакционной способности 2,1-бензизоксазолов. Следует отметить особенную перспективность этого ряда гетероциклов для осуществления трансформаций (перегруппировок) в другие гетероциклические системы, поскольку наличие высоколабильной азот-кислородной связи позволяет рассматривать гетероструктуру в целом как латентный набор различных потенциальных структурных состояний. На базе данных соединений становится возможным нетривиальный, односта-

дийный и препаративно несложный переход к другим классам гетероциклов, одними из которых являются акридины, применяющиеся в качестве флюоресцентных красителей, антибактериальных и противоопухолевых препаратов, а также лекарственных средств, подавляющих ВИЧ-инфекцию. Примеры препаративно значимых трансформаций одних гетероциклических систем в другие, позволяющие распространить метод на широкий ряд структур, как правило носят разрозненный, непредсказуемый характер, немногочисленны, и являются экзотическими, поэтому исследование закономерностей данных перегруппировок является очень актуальной задачей.

Настоящая работа является частью научно-исследовательских работ, проводимых на кафедре общей и биоорганической химии Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова и выполнена в соответствии с программами Минобразования РФ: «Конкурс 2004 года на соискание грантов для поддержки научно-исследовательской работы аспирантов высших учебных заведений Минобразования России» в рамках проекта «Изучение механизма образования продуктов реакции ароматического нуклеофильного замещения водорода и их дальнейших трансформаций» и «Развитие научного потенциала высшей школы на 2006 г.» в рамках проекта «Структура и реакционная способность анионных промежуточных частиц в реакциях функциональных производных органических соединений».

Цели работы:

- доказательство предложенного ранее механизма процесса взаимодействия *пара*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами путем препаративного выделения и установления структуры ключевого интермедиата – *орто*-хинонмонооксима;
- развитие методологии функционализации 3-арил-2,1-бензизоксазолов и изучение закономерностей их трансформации в производные акридинона.

Научная новизна. Проведена идентификация побочных, промежуточных и конечных продуктов реакции нуклеофильного замещения водорода в *пара*-замещенных нитроаренах карбанионами арилацетонитрилов. Впервые опреде-

лены структура и свойства *орто*-хинонмонооксима – ключевого интермедиата синтеза 3-арил-2,1-бензизоксазолов взаимодействием *пара*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами, выделенного в свободном виде, что позволяет сделать убедительное заключение о механизме реакции и осуществлять тонкое управление процессом.

На основании данных электронной спектроскопии сделано предположение о решающей роли серной кислоты в реакциях нитрования 2,1-бензизоксазолов, незатрагивающих гетеросистему. Установлено, что в зависимости от применяемых внешних условий возможна управляемая дивергенция реакционного маршрута, позволяющая осуществлять нитрование с сохранением гетероциклической системы 2,1-бензизоксазола или проводить одностадийную перегруппировку до акридинонов, с одновременным введением одной и более нитрогрупп.

С использованием нетривиального подхода непосредственного аминирования в модификации реакции Турского разработана удобная и практически значимая методология получения аминопроизводных 3-арил-2,1-бензизоксазолов.

Практическая значимость. Разработаны эффективные методы синтеза нитро-, amino-, галоген- и др. производных 3-арил-2,1-бензизоксазола и акридинона. На основе нетривиальных реакций синтезирован ряд функционализированных базовых структур 3-арил-2,1-бензизоксазолов, открывающих широкие возможности для комбинаторной химии, химии фармацевтических препаратов и технологических полупродуктов.

На основе проведенного систематического изучения трансформаций антралинов в акридиноны разработан новый, практически значимый инструментарий для получения нитропроизводных 9,10-дигидро-9-акридинона, не требующий дорогостоящих реактивов, и отличающийся несложностью препаративного исполнения, малыми затратами операционного времени и высокими выходами. В результате работы синтезировано 38 новых соединений.

Положения выносимые на защиту.

1. Структура ключевого интермедиата – *орто*-хинонмонооксима и побочных продуктов реакции *пара*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами.

2. Закономерности модификации 3-арил-2,1-бензизоксазолов в условиях реакций нитрования, в том числе и твердофазного, и непосредственного аминирования.

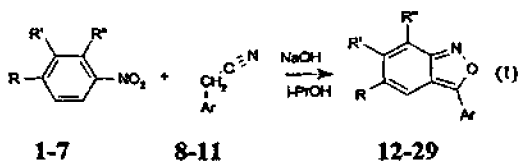
Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 6 статей и 6 тезисов научных конференций различного уровня. Результаты доложены и обсуждены на Всероссийской научной конференции, посвященной 200-летию Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова (Ярославль, 2003), II школе-семинаре: «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2005), Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста (Москва, 2005), XVIII международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и продукты малотонажной химии» Реактив-2005 (Минск, 2005), Всероссийской конференции аспирантов и студентов по приоритетному направлению «Рациональное природопользование» (Ярославль, 2006).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 115 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Первая глава является литературным обзором и посвящена аспектам синтеза 2,1-бензизоксазолов и акридинонов, а также свойствам этих гетероциклов. Во второй главе обсуждаются результаты собственных исследований. Третья глава содержит описание экспериментов. Библиографический список содержит 180 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 3-арил-2,1-бензизоксазолов методом ароматического нуклеофильного замещения водорода

Целями данного исследования было изучение особенностей синтеза, а также возможностей и закономерностей модификации 3-арил-2,1-бензизоксазолов, включающих в себя введение функциональных групп, а также трансформацию 2,1-бензизоксазолов в акридины. Поэтому с использованием подхода S_NAr^H был синтезирован ряд антралилов, выходы которых находятся в интервале 48-92 %:



где 1: R = Cl, 2: R = Br, 3: R = I, 4: R = , 5: R = ,

6: R = R' = Cl, 7: R = R'' = Cl

8: Ar = Ph, 9: R = 4-ClC₆H₄, 10: R = 4-CH₃OC₆H₄, 11: R = 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃

12: R = Cl, Ar = Ph, 13: R = Cl, Ar = 4-ClC₆H₄, 14: R = Cl, Ar = 4-CH₃OC₆H₄, 15: R = Cl, Ar =

3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃, 16: R = R' = Cl, Ar = Ph, 17: R = R' = Cl, Ar = 4-ClC₆H₄, 18: R = R' = Cl, Ar =

4-CH₃OC₆H₄, 19: R = R' = Cl, Ar = 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃, 20: R = R'' = Cl, Ar = 3,4-(CH₃O)₂-

C₆H₃, 21: R = Br, Ar = Ph, 22: R = Br, Ar = 4-ClC₆H₄, 23: R = Br, Ar = 4-CH₃OC₆H₄, 24: R = Br,

Ar = 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃, 25: R = I, Ar = Ph, 26: R = I, Ar = 4-ClC₆H₄, 27: R = I, Ar = 3,4-

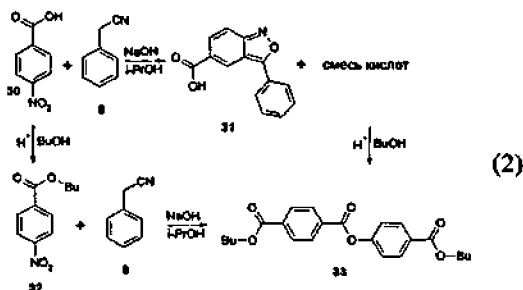
(CH₃O)₂-C₆H₃, 28: R = , Ar = Ph, 29: R = , Ar = Ph,

везде не указанные R, R', и R'' = H.

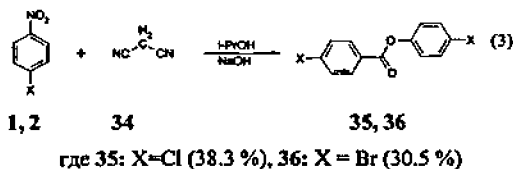
Известные на сегодняшний день представления о механизме этой реакции носят предположительный и несколько противоречивый характер, поэтому нами проводилось уточнение механизма процесса взаимодействия *para*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами на основании данных о строении всех побочных и особенно промежуточных продуктов.

2. Продукты нуклеофильного замещения нитрогруппы

При взаимодействии фенилацетонитрила **8** с *para*-нитробензойной кислотой **30**, образуется смесь кислот (схема 2), которая обрабатывалась нами в условиях реакции этерификации бутиловым спиртом с целью упрощения процедуры выделения целевого продукта. В качестве основного вещества был выделен сложный эфир **33**, возникающий в результате замещения нитрогруппы. Такой же продукт **33** (выход 67 %) формируется и при взаимодействии бутилового эфира **32** с фенилацетонитрилом **8**:



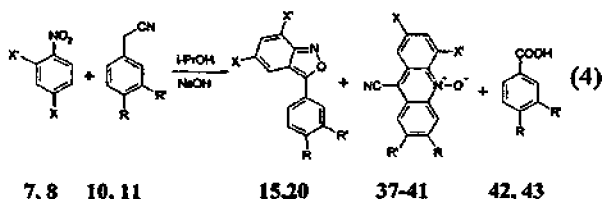
Нами установлено, что к сходным продуктам замещения нитрогруппы приводит взаимодействие 4-галогеннитробензолов **1**, **2** с малондинитрилом **34** в среде спирт/гидроксид натрия:



Таким образом, в данном случае, при осуществлении реакции ароматического нуклеофильного замещения водорода *S*-нуклеофилами имеет место конкурирующий с основным процесс нуклеофильного замещения нитрогруппы, активированной карбоксильной функцией или галогеном. В данном взаимодействии принимает участие *S*-нуклеофил, поскольку при его отсутствии данные продукты не образуются.

3. Побочные продукты ряда 9-циано-10-акридин-N-оксида

Нами установлено, что реакция некоторых нитроаренов с арилацетонитрилами завершается образованием смеси веществ, среди которых выделены и идентифицированы кроме целевых 3-арил-2,1-бензизоксазолов, еще и соединения ряда 9-циано-10-акридин-N-оксида и бензойные кислоты:



где 15: X=Cl, X'=H, Ar = 3,4-(CH₃O)₂-C₆H₃, 20: X=X'=Cl, R=R'=OCH₃, 37: X=X'=Cl, R=R'=OCH₃ (7.4 %), 38: X=Cl, X'=H, R=R'=OCH₃ (8.2%), 39: X=Br, X'=H, R=OCH₃, R'=H (7.8 %), 40: X=Br, X'=H, R=R'=OCH₃ (8.1 %), 41: X=I, X'=H, R=R'=OCH₃ (9.4 %), 42: R=OCH₃, R'=H, 43: R=R'=OCH₃

Таким образом, первоначально образующийся σ^+ -комплекс претерпевает дальнейшие превращения по нескольким альтернативным маршрутам, приводящим к различным продуктам.

Полученным веществам 37-41 можно приписать две альтернативные структуры, а именно дибензо[с, f][1,2]оксазепин-11-карбонитрилов, или 9-циано-10-акридин-N-оксидов. Сравнивая их строение можно отметить, что они отличаются друг от друга лишь расположением атома кислорода (при условии одинакового расположения и характера заместителей). Они обладают одинаковыми молекулярными массами и близкими характеристиками сигналов протонов в спектрах ЯМР ¹H. Разница лишь в том, что у 9-циано-10-акридин-N-оксидов атом кислорода экзоциклический, а у дибензо[с, f][1,2]оксазепин-11-карбонитрилов — эндоциклический. В пользу экзоцикличности атома кислорода (т.е. существования побочных продуктов в форме 9-циано-10-акридин-N-оксидов) свидетельствуют масс-спектральные характеристики изученных веществ (табл. 1).

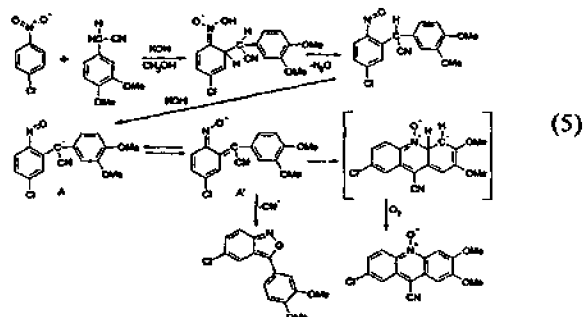
При воздействии электронного удара сразу после образования молекулярного иона происходит четко наблюдаемое отщепление кислорода, очень характерное для N-оксидов.

Таблица 1

Масс-спектральные характеристики 9-циано-10-акридин-N-оксидов

Соединение	M/Z, (I, %)
 38	314 (100.0) [M ⁺], 298 (41.2) [M ⁺ -O], 268 (12.2), 239 (10.1), 212 (13.2), 165 (12.9), 138 (9.1)
 39	328 (100.0) [M ⁺], 312 (40.1) [M ⁺ -O], 298 (12.6), 283 (30.1), 269 (31.2), 202 (29.4), 178 (51.5), 163 (32.2), 151 (39.6), 113 (22.4)
 40	358 (98.2) [M ⁺], 342 (100.0) [M ⁺ -O], 329 (12.3), 314 (12.1), 256 (20.1), 192 (57.4), 176 (25.5), 150 (30.2), 124 (12.6)
 41	406 (67.2) [M ⁺], 390 (23.2) [M ⁺ -O], 375 (6.3), 279 (12.9), 192 (56.4), 165 (60.5), 127 (43.2)

Анализ возможных схем образования данных побочных веществ приводит к предположению о протекании окислительных процессов на ответвлении основного пути, которые берут начало от ключевого интермедиата А (схема 5) и один из которых приводит к формированию 9-циано-10-акридин-N-оксидов. Вероятная схема превращений предполагает участие кислорода воздуха в качестве внешнего окислителя:



Для выяснения обоснованности предположения об участии внешнего окислителя в процессе формирования побочных продуктов ряда 9-циано-10-акридин-N-оксида было проведено исследование влияния содержащегося в реакционной массе кислорода воздуха на протекание реакции 4-нитрохлорбензола с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом. Отмечено, что при подаче в реакционную массу тока кислорода содержание акридин-N-оксида 39 возрастает до 11 %, при проведении процесса в токе азота его выход снижается до 4 % (в обычных условиях выход составил 8%). Процедуры выделения и очистки продуктов во всех случаях осуществляли абсолютно идентично.

4. Ключевой интермедият процесса взаимодействия *l*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами

При осуществлении взаимодействия 4-нитрохлорбензола **1** с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом **II** в токе азота, нами, помимо целевого антра-нила, соответствующего N-оксида и 3,4-диметоксифенозойной кислоты, было выделено новое кристаллическое вещество ярко – красного цвета, обладающее четким и узким интервалом температуры плавления, индивидуальность которого подтверждена хроматографическими методами анализа. Выход составил приблизительно 0.5%. По результатам комплекса физико-химических методов анализа (ЯМР ^1H , ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) было сделано предположение, что данное вещество представляет собой смесь стереоизомерных форм *орто*-хиноноксима **44** (табл. 2).

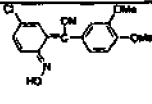
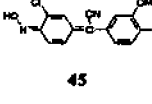
Для доказательства строения выделенного вещества нами был синтезирован его устойчивый изомер - *пара*-хинонмонооксим **45** (в виде смеси стереоизомерных форм) взаимодействием *орто*-нитрохлорбензола с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом в среде спирт/гидроксид натрия.

Сравнивая спектральные характеристики этих веществ можно отметить, что по данным ЯМР ^1H , ИК-, УФ-спектроскопии эти структуры имеют сходный характер строения и являются изомерами. В тоже время, характер масс-спектров данных изомеров имеет существенные отличия. Так, например, в слу-

чае *para*-хинонмонооксима 45 наблюдается пик молекулярного иона с интенсивностью 100%, что характеризует его как достаточно устойчивую частицу. Для *ortho*-хинонмонооксима 44 сигнал молекулярного иона обладает низкой интенсивностью (2%). Следовательно, в данном случае образующийся молекулярный ион мгновенно начинает фрагментироваться и перегруппировываться в соответствующий антраил (m/z 289). Существенно отличается и характер остальных сигналов в масс-спектрах этих двух веществ, что еще раз подтверждает различия в их структуре при одинаковом качественном и количественном составе, и наличии однотипных структурных фрагментов.

Таблица 2

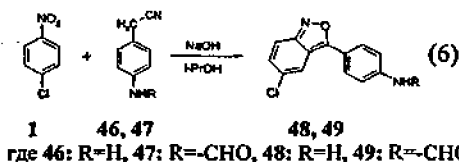
Спектральные характеристики полученных *ortho*- (44) и *para*-хинонмонооксимов (45)

Соединение	Масс-спектр m/z , (I, %)	ЯМР ^1H , δ , м.в.	УФ-спектр λ_{max} , нм	ИК-спектр, ν , см^{-1}	Тпл., $^{\circ}\text{C}$
 44	316 (2.0) $[\text{M}^+]$, 289 (67.2) $[\text{M}^+-\text{HCN}]$, 272 (2.2), 241 (2.1), 210 (8.3), 183 (4.9), 165 (100.0), 137 (13.7), 76 (28.4)	3.78 с, 3.82 с. (6H, OCH ₃), 7.02-7.43 м. (6H, C ₆ H ₅), 13.18 с. (1H, N-OH)	364 398	1345, 1519, 2200	176- 178
 45	316 (100.0) $[\text{M}^+]$, 302 (20.1) $[\text{M}^+-\text{N}]$, 285 (2.2), 271 (11.1), 250 (8.5), 236 (4.7), 177 (14.3), 164 (19.7), 75 (12.4)	3.79 с., 3.83 с. (6H, OCH ₃), 7.01-7.42 м. (6H, C ₆ H ₅), 3.12 с. (1H, N-OH)	364 397	1344, 1518, 2190	183- 185

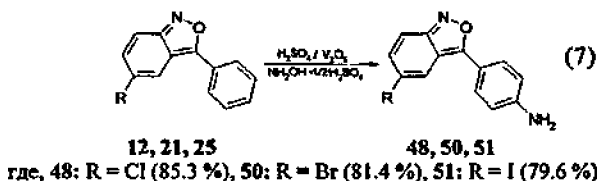
Таким образом, впервые экспериментально установлено существование интермедиата А' (схема 5) и исследованы его характеристики. Это доказывает, что изучаемый тип реакций протекает через соответствующие *ortho*-хинонмонооксимы, являющиеся ключевыми промежуточными веществами процесса ароматического нуклеофильного замещения водорода в *para*-замещенных нитроаренах карбанионами арилацетонитрилов. Это подтверждает предложенный ранее, но не доказанный механизм.

5. Введение высокореакционноспособных функций в базовую структуру 3-арил-2,1-бензизоксазолов

Формирование целевых структур, содержащих желаемые функции (например, карбонильную, нитро, амино группы), на стадии исходных веществ сталкиваются с определенными трудностями. Это связано с тем, что высокореакционноспособные заместители, входящие в состав исходных реагентов, затрудняют протекание основной реакции. Синтез целевых структур, содержащих аминогруппу в составе исходных веществ, приводит к получению соответствующих аминопроизводных с низким выходом (20-27%):



Исследуя возможность введения аминогруппы в базовую структуру 3-арил-2,1-бензизоксазолов нами установлено, что в реакционных условиях сернистый гидроксилламин/концентрированная серная кислота/оксид ванадия (V) соединения **12**, **21**, **25** превращаются в 5-R-3-(4'-аминофенил)-2,1-бензизоксазолы **48**, **50**, **51** что ранее в литературе не описано.



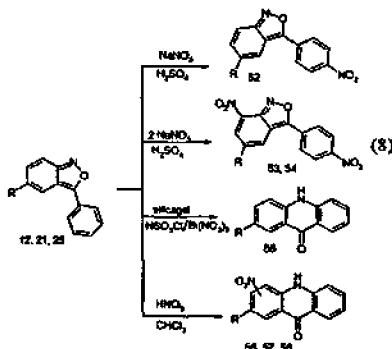
Разрушения или трансформации гетероциклической системы в данном случае не происходит, и амино-группа вступает в *para*-положение 3-фенильного фрагмента. При изменении соотношения (субстрат : реагент = 1 : 2) также образуются только моноаминопроизводные. Предлагаемый нами способ получения аминопроизводных 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов является уникальным, поскольку выгодно отличается от других возможных путей синтеза данных структур несложностью препаративного исполнения, высокой селективностью, высоким выходом, а также отсутствием побочных продуктов.

6. Закономерности модификации 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов в условиях реакции нитрования

Нами установлено, что при осуществлении взаимодействия 2,1-бензизоксазолов **12**, **21** с нитратом натрия или концентрированной азотной кислотой в среде серной кислоты в зависимости от соотношения субстрат : нитрующий агент формируются соответствующие моно- или динитропроизводные 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов **52**, **53**, **54** (схема 8).

Впервые обнаружено, что в условиях реакции твердофазного нитрования (силикагель, модифицированный хлорсульфонозой кислотой, / нитрат висмута (III)), происходит трансформация 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола в 2-хлор-9,10-дигидро-9-акридинон **55**.

При проведении реакции 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов с концентрированной азотной кислотой в среде хлороформа или хлористого метилена происходит одностадийное формирование соответствующих нитропроизводных акридинона **56**, **57**, **58** (имеет место трансформация исходной гетероциклической системы с одновременным введением нитрогруппы).



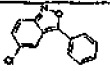
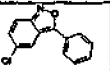
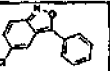
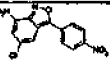

где **52**: R=Cl (74.3 %), **53**: R=Cl (76.7 %), **54**: R=Br (59.3 %), **55**: R=Cl (75.6 %), **56**: R=Cl (89.2 %), **57**: 4-NO₂, R=Br (49.8%), **58**: 7-NO₂, R=I (33.4 %)

На основании полученных экспериментальных данных нами выдвинуто предположение, что столь различное протекание реакции нитрования связано с инактивацией лабильной связи N-O под влиянием серной кислоты. Исходный 2,1-бензизоксазол образует с ней молекулярный комплекс при участии атома

азота гетероцикла (атом азота вносит максимальный вклад в ВЗМО соединения – табл. 4), что препятствует раскрытию цикла, и последующей трансформации. Для проверки этого предположения нами было исследовано спектральное поведение синтезированных 2,1-бензизоксазолов в ультрафиолетовой области спектра электромагнитных колебаний. Установлено, что при взаимодействии **12** с концентрированной серной кислотой в среде гексана, как инертного растворителя, не участвующего во взаимодействии, происходит плавное уменьшение абсорбции его полосы поглощения, которая наблюдается при 349 нм (табл. 3).

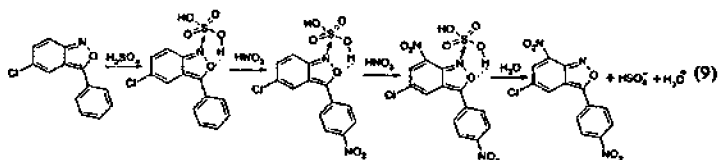
Таблица 3

Полосы поглощения в УФ-спектре соединений **12** и **53** при взаимодействии их с серной кислотой (растворитель гексан)

		 + H ₂ SO ₄ , τ = 1 мин.	 H ₂ SO ₄ , τ = 30 мин.		 + H ₂ SO ₄ , τ = 30 мин.
λ _{Max} , нм	349.0	349.0	315.0	308.0 396.0	308.0 392.0
A	1.8460	1.5210	0.0083	0.0680 0.0917	0.0659 0.0777

Через 30 минут от начала смешивания компонентов происходит смещение полосы поглощения в область 315 нм. Это может свидетельствовать о возникновении координационного связывания. Проведение сходного эксперимента для полученного нами динитропроизводного **53** показало, что серная кислота не оказывает существенного влияния на его спектральные характеристики.

Следовательно, предположительный характер протекания взаимодействия 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола **12** с концентрированной азотной кислоты в среде серной можно представить следующим образом:



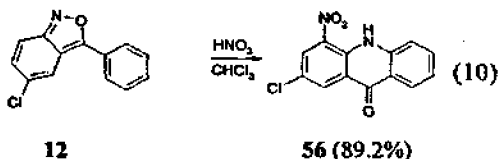
Начальным этапом взаимодействия является образование молекулярного комплекса между субстратом и серной кислотой, формирующийся при этом аддукт образует квазициклическую структуру за счет внутримолекулярной водородной связи, что повышает устойчивость гетероцикла к действию нитрующего агента. Комплекс серной кислоты с динитропроизводным неустойчив, и при вылипании реакционной массы в воду разрушается.

Подтверждением выдвинутой гипотезы служит осуществление препаративного варианта взаимодействия 5-хлор-3-фенил-2,1-бензозоксазола **12** с концентрированной серной кислотой. При этом установлено, что образование комплекса обратимо, поскольку при обработке его водой выделяется исходный антрацилин **12**.

Таким образом, нами показано, что проведение реакции нитрования 5-галоген-3-фенил-2,1-бензозоксазолов приводит, в зависимости от применяемых условий, к различным продуктам, а также показана ключевая роль серной кислоты в данных процессах. Трансформация 5-R-3-арил-2,1-бензозоксазолов в нитроакридиноны заслуживает особого изучения, поскольку примеры подобных предсказуемых перегруппировок немногочисленны.

7. Трансформация 5-R-3-арил-2,1-бензозоксазолов в нитроакридиноны в условиях реакции нитрования

При обработке антрацилина **12** концентрированной азотной кислотой или диоксидом азота в среде хлороформа при комнатной температуре в результате трансформации с одновременным введением нитрогруппы образуется 4-нитро-2-хлор-9,10-дигидро-9-акридинон **56**.



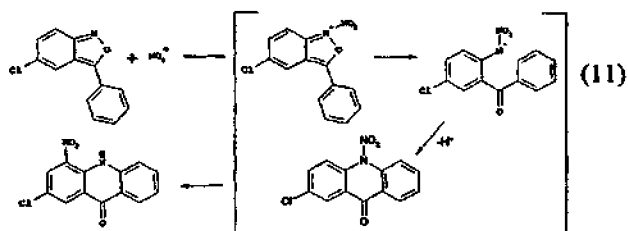
Для объяснения полученных данных было проведено квантово-химическое моделирование структуры исходного 2,1-бензизоксазола **12**, который в условиях реакции нитрования подвергается электрофильной атаке, поэтому его реакционная способность может быть охарактеризована величиной энергии и структурой ВЗМО или распределением зарядов на атомах молекулы (табл. 4).

Таблица 4

Значения зарядов на атомах и вклады атомных орбиталей в ВЗМО 3-фенил-5-хлор-2,1-бензизоксазола **12** (метод PM3)

Соединение	Атомы	Заряды на атомах, e	C^2_{pz}
<p style="text-align: center;">12</p>	O ₁	-0.0319	0.0010
	N ₂	-0.0192	<u>0.1619</u>
	C ₃	-0.0865	0.1013
	C ₄	-0.1038	0.0245
	C ₅	-0.0696	0.1153
	C ₆	-0.0994	0.0337
	C _{2'}	<u>-0.1341</u>	0.0074
	C _{3'}	-0.1073	0.0543
	C _{4'}		

Сравнивая заряды на атомах для исследуемого соединения **12** и экспериментальные данные, можно отметить, что зарядовый фактор не влияет на направление электрофильной атаки, т.к. наиболее отрицательно заряженные атомы не являются реакционными центрами (не подвергаются в условиях реакции атаке электрофилом). Поэтому, нами было сделано предположение о том, что рассматриваемый процесс является орбитально контролируемым. Основной вклад в ВЗМО у исследованного антрацила **12** вносит атом азота гетероцикла. По всей видимости, именно он и подвергается электрофильной атаке, в отсутствие серной кислоты, приводящей к разрыву лабильной связи N-O. На следующих стадиях происходит формирование акридинового цикла и миграция нитрогруппы:

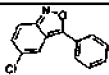
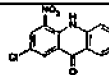
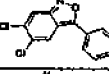
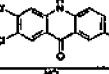
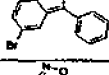
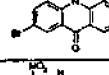

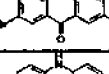
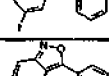
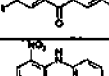

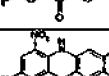
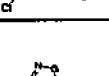
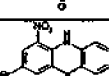
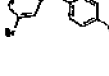
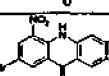
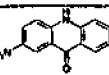
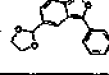
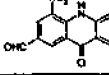

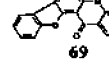
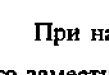
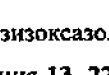


Для выяснения границ применимости реакционной системы азотная кислота – хлороформ в синтезе нитроакридинонов было проведено квантово-химическое моделирование ряда производных 2,1-бензизоксазола, а затем изучено их поведение в описанных выше условиях. Отмечено, что основные вклады в ВЗМО у всех антрилинов вносят атомы азота гетероцикла, которые и подвергаются атаке частицей реагента, приводящей к разрыву связи N-O гетероцикла и трансформации в нитропроизводные ряда акридинона.

Экспериментально нами установлено, что в соответствующие нитроакридиноны превращаются антрилины, содержащие в составе базовой структуры различные заместители. Для 3-фенил-5-хлор-2,1-бензизоксазола **12** и 5,6-дихлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола **16** происходит мононитрование при любых соотношениях антрилил : нитрующий агент. Для 5-бром-3-фенил-2,1-бензизоксазола **21** и 5-йод-3-фенил-2,1-бензизоксазола **25** варьируя соотношением антрилил : нитрующий агент можно получать соответствующие нитро- **57**, **58** и динитроакридиноны **59**, **60**. При этом для нитроакридинона **58** и **61** положение нитрогруппы отличается.

По данным квантово-химических расчетов методом РМЗ эти изомеры обладают большей термодинамической устойчивостью (для 2,3-дихлор-7-нитро-9,10-дигидро-9-акридинона на 20.5 кДж/моль) по сравнению с соответствующими им 4-нитроакридинонам.

Продукты трансформаций 2,1-бензизоксазолов в условиях реакции нитрования
(растворитель – хлороформ, 20°C)

Исходная структура	Соотношение антранил : HNO ₃	Конечное вещество	Выход акридиона, %
 12	1:2	 56	89.2
 16	1:2	 61	51.4
 21	1:1	 57	49.8
 21	1:2	 59	49.2
 25	1:1	 58	33.4
 25	1:2	 60	37.5
 13	1:1	 62	63.3
 22	1:1	 63	37.3
		 64	21.1
 26	1:1	 65	79.1
 66	1:1	 67	63.5
 68	1:1	 69	77.3

При наличии в структуре 2,1-бензизоксазола в *para*-положении фенильного заместителя атома хлора (соединения 13, 22, 26) картина взаимодействия

исходных антралилов с азотной кислотой в хлороформе усложняется. Для 5-хлор-3-(4-хлорфенил)-2,1-бензизоксазола 13, независимо от соотношения реагентов, всегда выделяется 2,5-динитро-3,7-дихлор-9,10-дигидро-9-акридинон 62. Для 5-бром-3-(4-хлорфенил)-2,1-бензизоксазола 22 всегда образуется смесь 2-бром-4-нитро-7-хлор-9,10-дигидро-9-акридинона 63 и 7-бром-2,5-динитро-3-хлор-9,10-дигидро-9-акридинона 64 в соотношении 2 : 1. Для 5-йод-3-(4-хлорфенил)-2,1-бензизоксазола 26, наряду с трансформацией гетероцикла и сопутствующим ему нитрованием, происходит формальное замещение йода на нитрогруппу, что наиболее вероятно связано с окислительным отщеплением йода.

Для 2,1-бензизоксазолов, содержащих в своей структуре три атома галогена или метоксигруппы, а также для бис-2,1-бензизоксазолов с мостиковыми атомами кислорода или серы выделить соответствующие им нитроакридиноны не удалось.

Для антралила 66 с диоксолановым фрагментом в пятом положении одновременно с ведением нитрогруппы и трансформацией в акридинон происходит разрушение диоксоланового цикла до карбонильной функции. Используемые реакционные условия оказались пригодными для осуществления трансформации антралилового цикла, конденсированного с ядром бензофурана (соединение 68).

ВЫВОДЫ

1. На основании индивидуализации побочных и промежуточных продуктов реакции синтеза 3-арил-2,1-бензизоксазолов сделано заключение об альтернативных маршрутах, приводящих к побочным продуктам нуклеофильного замещения нитрогруппы, а также 9-циано-10-акридин-N-оксидам и бензойным кислотам. Показано существенное влияние внешнего окислителя (кислород воздуха) на выход побочных продуктов.
2. Впервые выделен, идентифицирован и охарактеризован *орто*-хинонмонооксим – ключевой интермедиат процесса синтеза 3-арил-2,1-бензизоксазолов взаимодействием 4-замещенных нитроаренов с арилэтонитрилами.
3. Впервые экспериментально доказана схема механизма процесса ароматического нуклеофильного замещения водорода в *пара*-замещенных нитроаренах карбанионами арилэтонитрилов, что позволяет осуществлять тонкое управление процессом.
4. Установлено, что в зависимости от применяемых растворителей возможна управляемая дивергенция маршрута модификации 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов при взаимодействии с нитрующими агентами. Использование апротонных слабополярных растворителей (хлористый метилен, хлороформ), приводит к реализации оригинального процесса формирования нитропроизводных ряда акридинона. Применение концентрированной серной кислоты в качестве растворителя приводит к введению одной или двух нитрогрупп с сохранением исходной гетероциклической системы.
5. Предложен удобный способ непосредственного введения аминогруппы в структуру 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов с высоким выходом в условиях модификации реакции Турского.

Список публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. В.В. Ганжа, А.Д. Котов, В.Г. Соколов, В.Ю. Орлов Непосредственное аминирование 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42, вып. 8. – С. 1265-1266.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Orlov V.Yu., Kotov A.D., Ganzha V.V., Sokolov V.G. Participation of substituents at the *ortho* position of aryl groups in the rearrangements of 5-chloro-3-aryl-2,1-benzisoxazoles // Mendeleev Communications. - 2004, V. 14, № 1. - P. 37-38.

2. В.В. Ганжа, В.Г. Соколов, А.Д. Котов, В.Ю. Орлов Трансформации антралилов в акридины // Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 200-летию Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. – Ярославль, 2003. – С. 117-120

3. В.Ю. Орлов, А.Д. Котов, Т.В. Кесарева, В.Г. Соколов, В.В. Ганжа Синтез полифункциональных ароматических соединений с использованием С-нуклеофилов // Материалы XVII международной научно-технической конференции. – Уфа, 2004. – С. 30-31

4. Ганжа В.В., Соколов В.Г., Котов А.Д., Орлов В.Ю. Синтез биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений // Тез. докл. X Международной научно-технической конференции. – Волгоград, 2004. – С. 202-203

5. Соколов В.Г., Ганжа В.В., Орлов В.Ю., Котов А.Д. Электронное строение и реакционная способность антралилов // II школа-семинар «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул». Сборник статей. - Иваново, 2005. – С. 32-37

6. В.Г. Соколов, А.Д. Котов, В.В. Ганжа, В.Ю. Орлов Альтернативные пути синтеза 3-фенил-2,1-бензизоксазол-5-карбоновой кислоты // Тез. докл. VIII Молодежной научной школы – конференции по органической химии. – Казань, 2005. - С. 308

7. В.Г.Соколов, В.В. Ганжа, А.Д. Котов, В.Ю. Орлов Взаимодействие 2,4-дихлорнитробензола с ариладетонитрилами // Регион. сборник научных трудов Современные проблемы биологии, экологии, химии. – Ярославль, 2005. – С. 242-244

8. Соколов В.Г., Кесарева Т.В., Ганжа В.В., Котов А.Д. Синтез и модификация конденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений // Тез. докл. Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста. – Москва, 2005. – С. 308

9. Котов А.Д., Ганжа В.В., Соколов В.Г., Кесарева Т.В., Орлов В.Ю. Комплексный подход к получению полифункциональных ароматических соединений на основе нитроаренов // Тез. докл. XVIII международной научно-технической конференции Химические реактивы, реагенты и продукты малотонажной химии. – Минск, 2005. – С. 45

10. Соколов В.Г., Шалгунова О.А., Ганжа В.В. Разработка высокоэкологичного метода модификации ароматических и гетероароматических субстратов // Материалы Всероссийской конференции аспирантов и студентов. – Ярославль, 2006. – С. 173-177

11. В.В. Ганжа, А.Д. Котов, В.Г. Соколов, В.Ю. Орлов, Н.В. Коновалова, Е.М. Волков Использование реакций S_NAr^H и неактивированного S_NArHg для модификации Аренов // Труды III Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах. – Краснодар, 2006. – С. 69-70.

Отпечатано на ризографе

Ярославский государственный университет

150000 Ярославль, ул. Советская, 14.

Тираж 100 экз.

