

19

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. Зелинского



003055060

На правах рукописи

Кислый Константин Александрович

СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 6- И 7-ЧЛЕННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ  
ГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ АРОМАТИЧЕСКИХ ПОЛИНИТРОСОЕДИНЕНИЙ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН).

Научный руководитель:

кандидат химических наук  
А. В. Самет

Официальные оппоненты:

доктор химических наук  
Шевелев Святослав Аркадьевич  
(Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН)

кандидат химических наук, доцент  
Збарский Витольд Львович  
(Российский химико-технологический университет  
им. Д. И. Менделеева)

Ведущая организация:

химический факультет  
Московского государственного университета  
им. М. В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 16 февраля 2007 года в 10 час. 00 мин. на заседании Диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по адресу: 119991, Москва, Ленинский пр-т, 47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан 16 января 2007 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
доктор химических наук



Л. А. Родиновская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Использование полинитроароматических соединений в органическом синтезе привлекает как доступностью исходного сырья, так и широкими синтетическими возможностями, обусловленными наличием нитрогрупп.

С одной стороны, полинитросоединения являются промышленно производимыми продуктами – производные нитробензола широко используются как взрывчатые вещества и в синтезе красящих веществ. С другой стороны, в мирное время представляется целесообразным использовать продукты многотоннажных производств ВВ, которые необходимо утилизировать после определенного срока хранения, в качестве исходных соединений в синтезе различных биологически активных веществ.

Ароматические полинитросоединения – благодаря способности нитрогрупп к восстановлению и нуклеофильному замещению, а также возможности модификации других заместителей в цикле – представляют большую ценность в качестве субстратов в органическом синтезе. Например, ароматическая нитрогруппа оказывает активирующее, в силу своей электрооакцепторной природы, влияние на другие заместители в ароматическом кольце. В 2,4,6-тринитротолуоле благодаря наличию трех нитрогрупп становятся возможными реакции конденсации метильной группы с электрофильными агентами (альдегидами, нитрозосоединениями и др.).

Активированные ароматические нитрогруппы подвергаются замещению различными нуклеофилами, особенно легко протекает внутримолекулярная разновидность этой реакции, в которой нуклеофильная группа содержится в исходном субстрате. Реакция внутримолекулярной денитроциклизации открывает путь к синтезу различных конденсированных гетероциклов. Обычно образуются пяти-, шести-, реже – семи-, восьмичленные гетероциклические системы, как содержащие нитрогруппу, так и без нее. Значительный интерес представляет синтез бензоконденсированных шести- и особенно семичленных гетероциклов, так как среди них имеется большое количество лекарственных веществ, в частности, регулирующие работу ЦНС – транквилизаторы, снотворные, антидепрессанты, нейролептики, анксиолитики и т.п.

**Цель работы.** Цель данной работы состояла в том, чтобы на основе полинитрозамещенных производных бензола, в свою очередь получаемых из 2,4,6-тринитротолуола, разработать методы синтеза бензоконденсированных шести- и семичленных гетероциклов, а также изучить дальнейшие превращения нитрогруппы в образующихся нитрозамещенных гетероциклах. Для выполнения данной цели были поставлены и успешно решены следующие конкретные задачи:

Синтез 3-нитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов и 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она на основе *орто*-гидроксианилидов 2,4-динитробензойной и 2,4,6-тринитробензойной кислот, соответственно.

Разработка удобного препаративного метода синтеза 2-амино-4,6-динитробензойной кислоты и получение на ее основе ряда ранее не известных 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онов.

Получение из 2,4,6-тринитротолуола 9,11-динитробензо[*f*]нафто[2,1-*b*][1,4]оксазепина и 9,11-динитробензо[*f*]нафто[1,2-*b*][1,4]оксазепина.

Изучение селективности нуклеофильного замещения нитрогруппы в целевых гетероциклах на различные нуклеофилы. Объяснение обнаруживаемых закономерностей.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В настоящей работе синтезирован широкий круг производных дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов, хиназолин-4(3*H*)-онов и бензо[*f*]нафто[2,1-*b*][1,4]оксазепинов. Важно отметить, что эти гетероциклы были получены из 2,4,6-тринитротолуола – дешевого и доступного сырья химической промышленности, которое необходимо использовать в мирное время не по прямому назначению. Синтезированные соединения могут представлять интерес как структурные аналоги используемых лекарственных препаратов.

Было исследовано нуклеофильное замещение нитрогруппы в полученных нитропроизводных синтезированных гетероциклов. Определены условия замещения на различные S-, O- и N-нуклеофилы, показана возможность нуклеофильного замещения единственной мало активированной нитрогруппы, как в реакциях внутримолекулярного, так и межмолекулярного нуклеофильного замещения.

Впервые систематически изучена селективность нуклеофильного замещения нитрогрупп в динитрозамещенных синтезированных гетероциклах, которая представляет значительный теоретический интерес. Обнаружена аномальная по сравнению с ранее изученными пятичленными бензоконденсированными гетероциклами селективность нуклеофильного замещения нитрогруппы в 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне на S- и O-нуклеофилы. Первой замещается нитрогруппа, удаленная от места сочленения колец – в отличие от пятичленных гетероциклов, в которых первой замещается нитрогруппа в *пери*-положении. В 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онах также преобладает нуклеофильное замещение нитрогруппы, удаленной от места сочленения колец. В то же время, в случае нуклеофильного замещения нитрогруппы в 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне и 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онах на первичные и вторичные амины замещается нитрогруппа в *пери*-положении. Строение продуктов замещения подтверждено ЯМР экспериментом NOE, а также с помощью PCA.

В ходе работы были разработаны препаративные методики синтеза 2-амино-4,6-динитробензойной кислоты, а также 2,4-динитро-6-метоксibenзойной и 2,6-динитро-4-метоксibenзойной кислот.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были доложены на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А. Н. Коста (г. Москва, 2005), VIII-й научной школе-конференции по органической химии (г. Казань, 2005), Международном симпозиуме “Advanced Science in Organic Chemistry” (Украина, г. Судак, 2006).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 3 статьи и тезисы 3-х докладов на российской и международных научных конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста и включает 5 таблиц, 115 схем, 2 рисунка и 16 приложений. Список литературы содержит 148 ссылок.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. 5,7-Дизамещенные хиначолин-4(3H)-оны.

#### 1.1. Синтез 5,7-динитрохиначолин-4(3H)-онов.

Известно, что ряд соединений, содержащих в своей структуре гетероциклическую систему хиначолин-4(3H)-она, проявляют биологическую активность. В данной работе разнообразные производные хиначолин-4(3H)-она получены исходя из 2,4,6-тринитробензойной кислоты **1**, промышленная технология получения которой окислением ТНТ разбавленной  $\text{HNO}_3$  разработана при участии Технологической лаборатории ИОХ РАН. 4,6-Динитроантракилоновая кислота **2** была получена по модифицированной методике, включающей восстановление соединения **1** гидразином в присутствии каталитического количества  $\text{FeCl}_3$ .

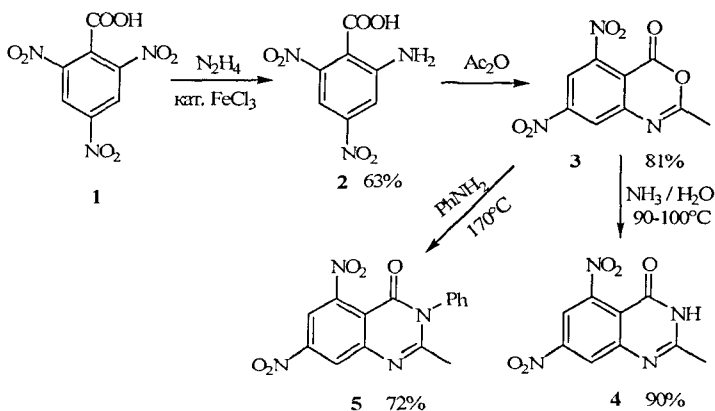


Схема 1

Далее кислота 2 при кипячении в уксусном ангидриде образует 2-метил-5,7-динитро-4H-бенз[d][1,3]оксазин-4-он 3, который при нагревании в водном NH<sub>3</sub> претерпевает рециклизацию в соответствующий хиназолон 4 (Схема 1). Замена NH<sub>3</sub> на анилин приводит к образованию N-фенилпроизводного 5. Кислота 2 вступает в реакцию циклизации с бензоилхлоридом с образованием 5,7-динитро-2-фенил-4H-бенз[d][1,3]оксазин-4-она 6, который рециклизуется под действием водного NH<sub>3</sub> с образованием 5,7-динитро-2-фенилхиназолин-4(3H)-она 7.

Метилированием хиназолона 4 диметилсульфатом получено N-метилпроизводное 8, которое также может быть получено по реакции рециклизации при взаимодействии бензоксазинона 3 с раствором метиламина (1.5-кратный избыток) в EtOH (Схема 2).

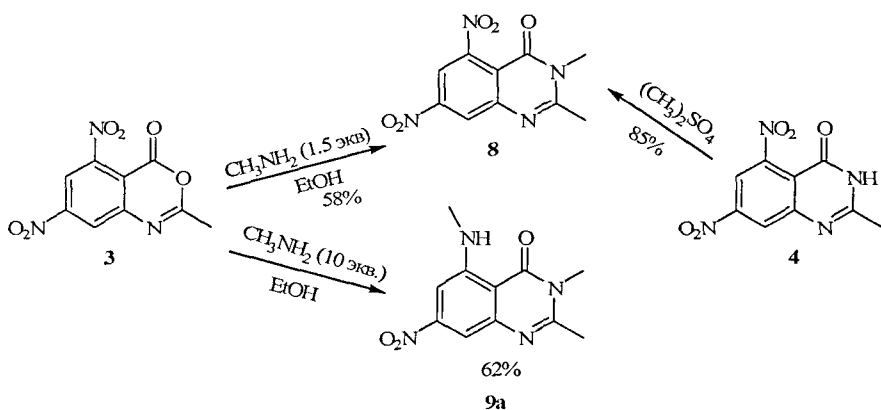


Схема 2

1. 2. Взаимодействие 5,7-динитрохиназолин-4(3H)-онов с N-нуклеофилами.

В ходе экспериментов по рециклизации бензоксазинона **3** в N-метилхиназолон **8** было обнаружено, что в присутствии большого избытка метиламина (10-кратный избыток) реакция не останавливается на стадии образования **8**, а образуется продукт замещения нитрогруппы на метиламин **9a**. Другие алифатические амины также способны вступать в реакцию нуклеофильного замещения нитрогруппы в хиназолонах **4** и **8** (Схема 3, Табл. 1).

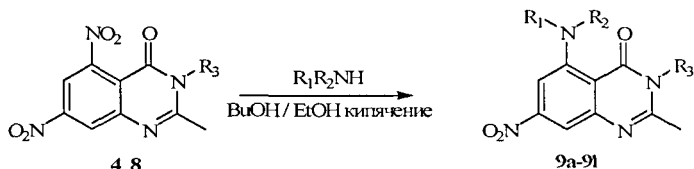



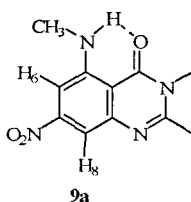
Схема 3

Таблица 1. Условия реакции и выходы 5-алкиламино-3-R<sub>3</sub>-2-метил-7-нитрохиназолин-4(3H)-онов 9a-l.

Продукт	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	t, ч	T, °C	Выход, %
9a	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	80	85
9b	PhCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	120	76
9c	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	120	74
9d	цикло-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	120	72
9e	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	120	74
9f	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	120	83
9g		H	CH <sub>3</sub>	1	120	31
9h	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1	80	40
9i	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		CH <sub>3</sub>	1	120	52
9j	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CH <sub>3</sub>	1	120	49
9k	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	1	120	65
9l	CH <sub>3</sub>	H	H	5	80	58

Селективность замещения была определена с помощью ЯМР эксперимента при измерении эффектов Оверхаузера. В двумерном ЯМР спектре NOESY соединения **9a** наблюдается

единственный кросс-пик между сигналом  $\text{CH}_3$ -протонов метиламиногруппы и ароматическим протоном H(6), в то время как кросс-пик между сигналом  $\text{CH}_3$ -протонов метиламиногруппы и ароматическим протоном H(8) отсутствует. Если бы замещение проходило в положение 7, то наблюдались бы кросс-пики как на H(6), так и на H(8). Это доказывает, что заместитель  $\text{NHCH}_3$  находится в положении 5. Подобным образом с помощью спектроскопии NOE и в дальнейшем определялась селективность других реакций замещения, изученных в данной работе. Кросс-пика между сигналом протона NH-группы и сигналом ароматического протона H(6) не наблюдается, этот факт можно объяснить тем, что метиламиногруппа повернута таким образом, что реализуется водородная связь между протоном NH-группы и карбонильным кислородом.



Нитрогруппа в хиναзолонах **4** и **8** также способна подвергаться замещению на азид-ион. Реакция проходит с высокой селективностью, преобладает изомер, в котором нитрогруппа замещена в положении 5 (Схема 4). Соотношение изомеров в случае субстрата **4** составляло 20:1, в случае **8** – 6:1.

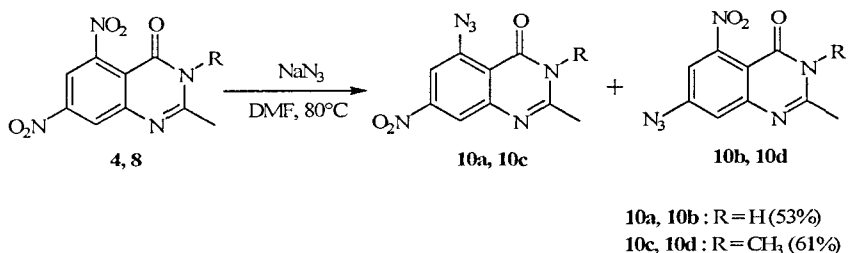


Схема 4

Селективность замещения нитрогруппы в **8** также была определена с помощью NOE эксперимента, причем в случае смесей исследовались неочищенные продукты реакции для того, чтобы избежать изменения процентного состава смеси в результате очистки. Для проведения NOE эксперимента, образующуюся в реакции нуклеофильного замещения смесь изомерных азидов **10c** и **10d** восстановлением азидогруппы переводили в смесь аминов **11a** и **11b**. По результатам эксперимента, аминогруппа основного продукта **11a** находится в положении 5. Очевидно, что аминогруппа находится в том же положении, что и синтетически



предшествующий азид, таким образом, в основном изомере (**10c**) продукта реакции замещения нитрогруппы на азид-ион, азидная группа также находится в положении 5.

### 1.3. Взаимодействие 5,7-динитрохинолидин-4(3*H*)-онов с S- и O-нуклеофилами.

Нитрогруппа в соединениях **4, 8** способна вступать в реакцию нуклеофильного замещения на S- и O-нуклеофилы. Замещение нитрогруппы на S-нуклеофилы проходит при комнатной температуре. В случае таких нуклеофилов, как бутилмеркаптан и бензилмеркаптан, замещается нитрогруппа в положении 7. В результате реакции с тиофенолами образуется смесь изомеров, в которой преобладает продукт, где нитрогруппа замещена в положении 5 (Схема 5).

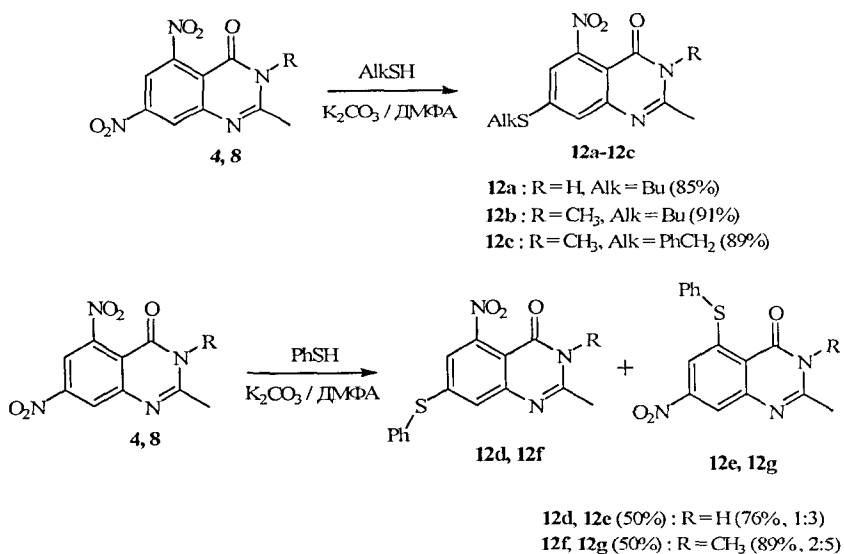


Схема 5

Из O-нуклеофилов в реакцию вступают фенолы, с алифатическими спиртами реакцию провести не удалось. Замещение проходит в более жестких условиях по сравнению с S-нуклеофилами, реакцию проводили при температуре 80°C (Схема 6).

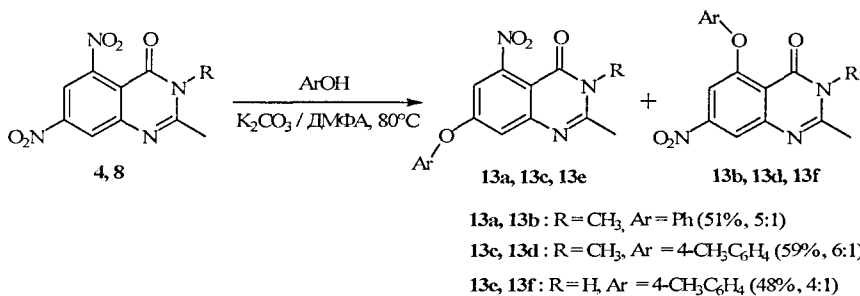


Схема 6

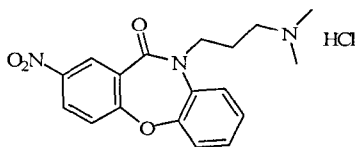
В ходе реакции образуются оба возможных изомера продукта замещения нитрогрупп в положении 5 и 7, с преобладанием последнего.

Вторая нитрогруппа в хиназолоне **8** также способна к нуклеофильному замещению: реакция с избытком фенола приводит к образованию 5,7-дифеноксо-2,3-диметилхиназолин-4(3*H*)-она **14**. Замещение проходит в более жестких условиях, чем при замещении первой нитрогруппы (160°C).

## 2. Дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оны.

### 2. 1. Синтез 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она.

Соединения дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она проявляют разнообразную биологическую активность. В частности, 10-[3-(диметиламино)пропил]-2-нитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он (Синтамил<sup>®</sup>) известен как эффективный антидепрессант.



**Синтамил**

Было показано, что внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы в *орто*-гидроксианилиде 2,4,6-тринитробензойной кислоты **15** может служить для получения производных дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она. Кислота **1** образует ацилхлорид **1a** и далее анилд **15**, который под действием основания (NH<sub>3</sub>) в мягких условиях претерпевает внутримолекулярное нуклеофильное замещение нитрогруппы с образованием 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она **16** (Схема 7).

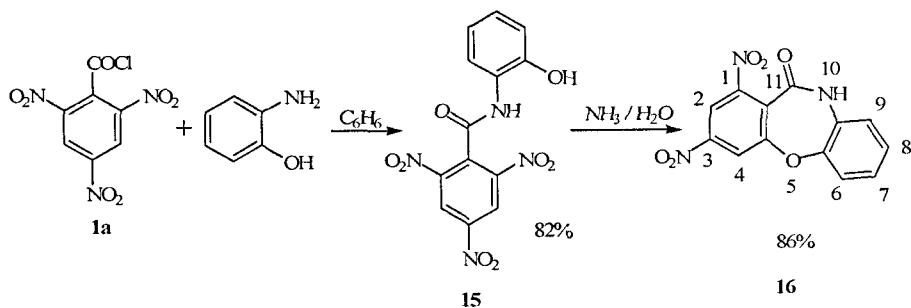


Схема 7

2. 2. Взаимодействие 1,3-динитродибенз[*b,l*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она с S- и O-нуклеофилами.

Нитрогруппы в соединении **16** (одна или обе) могут подвергаться нуклеофильному замещению с образованием продуктов **17** и **18** (Схема 8). В реакцию вступают различные O- и S-нуклеофилы – спирты, фенолы, тиолы, тиофенолы. Первая нитрогруппа подвергается замещению в сравнительно мягких условиях (65-100°C), тогда как для замещения второй требуются более высокие температуры (100-120°C для тиолов и тиофенолов, 140-150°C для фенолов, см. Табл. 2 и 3). В случае алифатических спиртов соответствующие продукты **18** вообще выделить не удалось.

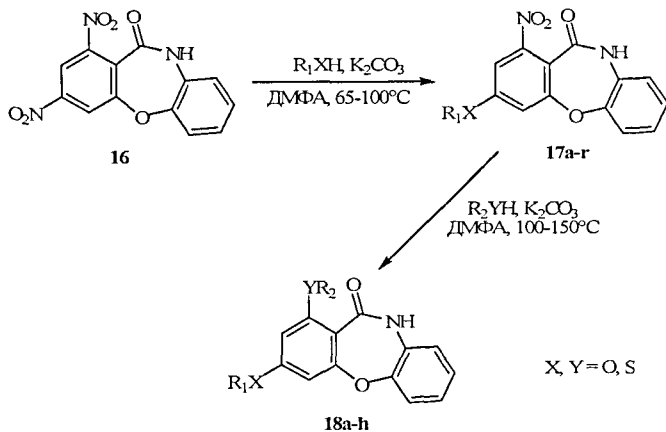


Схема 8

Таблица 2. Условия реакции и выходы 1-нитро-3-R<sub>1</sub>X-дibenз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10H)-онои 17а-г.

Продукт	R <sub>1</sub> X	t, ч	T, °C	Выход, %
17а	MeO	15 (1 <sup>а</sup> )	65 (100 <sup>а</sup> )	84 (81 <sup>а</sup> )
17б	EtO	20	75	75
17с	PrO	24	90	19
17д	<i>изо</i> -PrO	30	80	Р-ция не идет
17е	<i>цикло</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> O	30	80	Р-ция не идет
17ф	HOС <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O	10	100	87
17г	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O	60	80	63
17h	PhO	3	80	88
17i	3-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3	80	94
17j	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3	80	96
17k	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3	80	94(96 <sup>б</sup> )
17l	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3	80	100
17m	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3	80	71
17n	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3	80	96
17o	PhCH <sub>2</sub> S	3	80	90
17p	BuS	3	80	93
17q	PhS	3	70	74
17r	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	3	70	60

<sup>а</sup>При использовании NaOMe вместо MeOH и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. <sup>б</sup>C 2-мя эквивалентами гваякола.

Таблица 3. Условия реакции и выходы 1-R<sub>2</sub>Y-3-R<sub>1</sub>X-дibenз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10H)-онои 18а-h.

Продукт	Исходное соединение	R <sub>2</sub> Y	R <sub>1</sub> X	t, ч	T, °C	Выход, %
18а	16	PhO	PhO	8	150	67
18б	16	3- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	3- CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	8	150	48
18с	17p	PhO	BuS	8	150	55
18д	17а	BuS	MeO	5	100	31
18е	17а	PhCH <sub>2</sub> S	MeO	5	100	34

18f	17h	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	PhO	5	120	52
18g	16	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	5	120	58
18h	16	BuS	BuS	5	100	49

Нуклеофильное замещение протекает региоселективно – во всех случаях в первую очередь замещается нитрогруппа в положении 3. Дополнительное подтверждение именно такой селективности нуклеофильного замещения получено в ходе встречного синтеза соединения **17a** (Схема 9), которое идентично ранее полученному продукту нуклеофильного замещения нитрогруппы в 1,3-динитродибенз[*b,j*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне **16** метоксид-анионом.

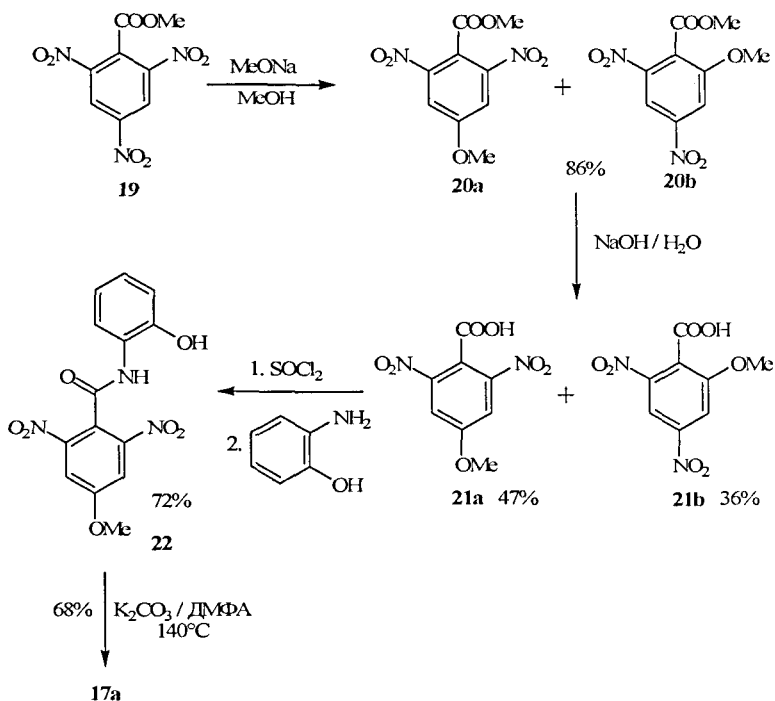


Схема 9

### 2. 3. Взаимодействие 1,3-динитродибенз[*b*,*l*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-она с *N*- нуклеофилами.

В реакцию замещения нитрогруппы также могут вступать *N*-нуклеофилы (первичные и вторичные амины, а также азид-анион).

Реакция замещения нитрогруппы в **16** на азид-ион протекает в ДМФА в достаточно мягких условиях (80°C) с высокой селективностью, соотношение образующихся изомеров 9:1 (Схема 10):

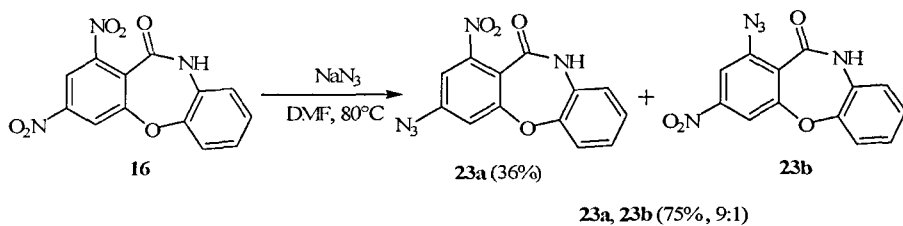


Схема 10

Структура основного продукта реакции **23a** была определена методом РСА (Рис. 1).

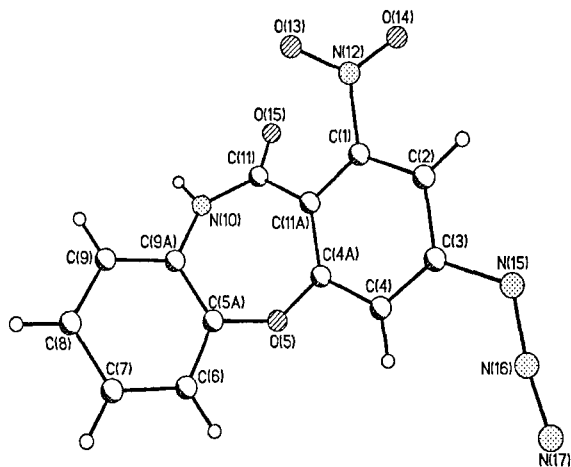


Рис. 1. Общий вид молекулы **23a**.

Восстановлением азидо-группы в **23a** получен 3-амино-1-нитродибенз[*b,j*][1,4] оксазепин-11(10*H*)-он **24**.

Селективность замещения нитрогруппы аминами отличается от селективности замещения на азид-ион и зависит от природы растворителя, в котором проходит реакция. В ДМФА в случае пиперидина замещение проходит неселективно с преобладанием 1-замещенного изомера, соотношение изомеров составляет приблизительно 2:1. В то же время, в бутаноле (этаноле) со всеми исследованными аминами селективно образуется продукт замещения нитрогруппы в положении 1 (Схема 11). Стоит отметить, что, как и в случае хиназолона **9a**, в соединении **25a** NOE-спектроскопия позволяет предполагать наличие водородной связи между NH-протоном метиламиногруппы и карбонильным кислородом.

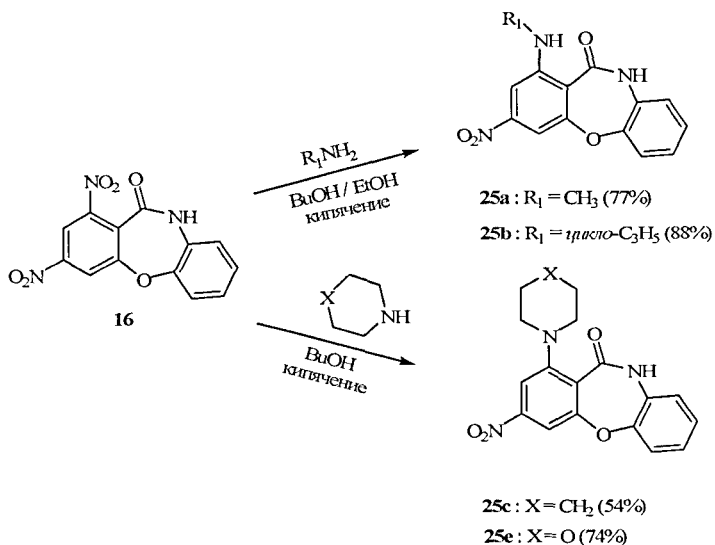


Схема 11

## 2. 4. N-алкилирование дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов.

Дибензоксазепиноны **17** в присутствии основания могут алкилироваться по атому азота под действием алкилгалогенидов различного строения (Схема 12).

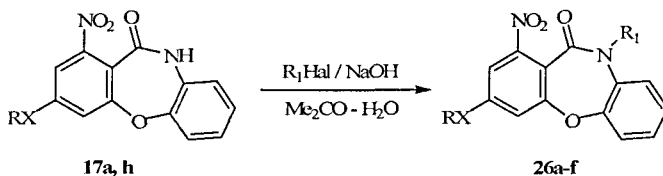


Схема 12

Таблица. 4. Выходы дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов **26a-f** при N-алкилировании соединений **17a, h**.

Продукт	Исходное соединение	RX	R <sub>1</sub>	Выход, %
<b>26a</b>	<b>17a</b>	MeO	Bu	51
<b>26b</b>	<b>17a</b>	MeO	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	32 <sup>a</sup>
<b>26c</b>	<b>17h</b>	PhO	Me	56
<b>26d</b>	<b>17h</b>	PhO	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	58
<b>26e</b>	<b>17h</b>	PhO	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	43
<b>26f</b>	<b>17h</b>	PhO	PhCOCH <sub>2</sub>	48

<sup>a</sup>Выделен в виде гидрохлорида

В частности, при использовании в качестве алкилирующего агента 3-(диметиламино)пропилхлорида (R<sub>1</sub> = Me<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>) получен продукт **26b** – аналог Синтамила<sup>®</sup>.

## 2. 5. Синтез 3-нитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов.

Было обнаружено, что *орто*-гидроксианилиды 2,4-динитробензойной кислоты **29a-d** в горячем ДМФА под действием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с высоким выходом циклизуются в 3-нитрозамещенные дибензоксазепиноны **30a-d** (Схема 13).



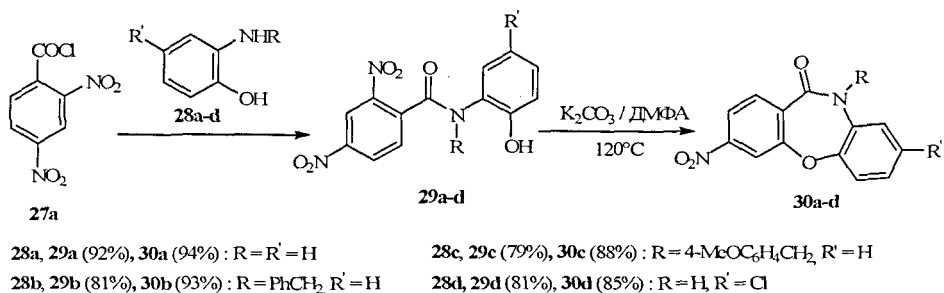


Схема 13

Несомненно, наличие в молекулах **29a-d** двух нитрогрупп облегчает внутримолекулярное замещение одной из них. Тем не менее, 2-гидроксианилид *орто*-нитробензойной кислоты **31**, содержащий лишь одну нитрогруппу, также подвергается аналогичному превращению (хотя и в более жестких условиях), образуя с хорошим выходом (61%) незамещенный дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-он **32**.

2. 6. Взаимодействие 3-нитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов с S- и O-нуклеофилами.

Нитрогруппа в соединениях **30** может подвергаться нуклеофильному замещению с образованием продуктов **33a-o** (Схема 14, Табл. 5). Если S-нуклеофилы (тиолы, тиофенолы) вступают в реакцию сравнительно легко (при 80°C), то в случае O-нуклеофилов (фенолы) для замещения требуются гораздо более высокая температура (150°C). В реакцию вступают фенолы различного строения, но наличие заместителей в *орто*-положении, а также электроноакцепторных заместителей понижает выход (см. Таблицу 5, ср. **33a,b** и **33c-f**).

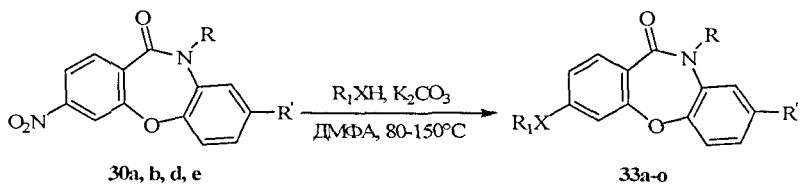
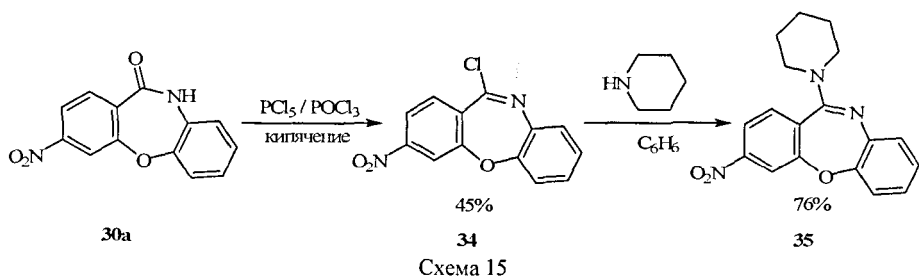


Схема 14

Таблица 5. Условия реакции и выходы дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов 30а-д, 32, 33а-о.

Исходное соединение	Продукт	R	R'	R <sub>1</sub> X	t, ч	T, °C	Выход, %
29а	30а	H	H		1	120	94
29б	30б	PhCH <sub>2</sub>	H		1	120	93
29с	30с	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H		1	120	88
29д	30д	H	Cl		1	120	85
31	32	H	H		1.5	150	61
30а	33а	H	H	PhO	2	150	83
30а	33б	H	H	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	2	150	88
30а	33с	H	H	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	2	150	46
30а	33д	H	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	2	150	38
30а	33е	H	H	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	2	150	32
30а	33ф	H	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	2	150	34
30а	33г	H	H	3,4-( <i>-</i> OCH <sub>2</sub> O-)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	2	150	52
30б	33г	PhCH <sub>2</sub>	H	PhO	1	150	91
30е	33и	Me	H	PhO	0.75	150	92
30е	33ж	Me	H	MeO	1	150	66
30д	33к	H	Cl	PhO	2	150	88
30д	33л	H	Cl	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	2	150	86
30а	33м	H	H	PhS	1	80	73
30а	33н	H	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S	1	80	51
30а	33о	H	H	BuS	1	80	67

Карбонильная группа в 30а способна вступать в реакцию с PCl<sub>5</sub>, образуя иминохлорид 34. Последующее нуклеофильное замещение галогена на амин (пиперидин) приводит к 35. Это превращение открывает еще один путь модификации заместителей в дибензоксазепиноне 30а (Схема 15).

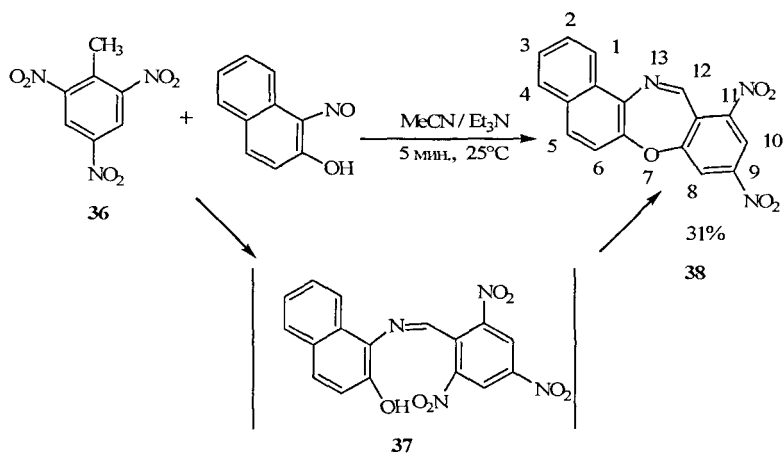


Таким образом, данный подход позволяет легко переходить от моно- и динитробензойных кислот к различным С- и N-замещенным дибензо[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онам, в том числе и вообще не содержащим нитрогрупп.

### 3. Бензо[*f*]нафто[1,4]оксазепины.

#### 3.1. Синтез 9,11-динитробензо[*f*]нафто[1,4]оксазепинов.

В ходе исследований было установлено, что 2,4,6-тринитротолуол **36** в присутствии основания в мягких условиях реагирует с 1-нитрозо-2-нафтолом и 2-нитрозо-1-нафтолом, в результате реакции с умеренным выходом образуется гетероциклическая система бензо[*f*]нафто[1,4]оксазепина **38**, **39** (Схема 16, 17). По всей видимости, 2,4,6-тринитротолуол **36** сначала вступает в реакцию конденсации с нитрознафтолом с образованием имида **37**, с последующим внутримолекулярным нуклеофильным замещением нитрогруппы:



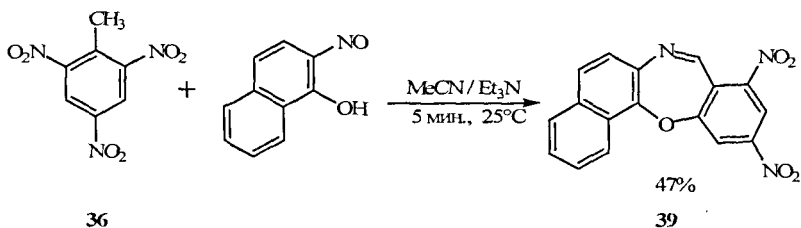
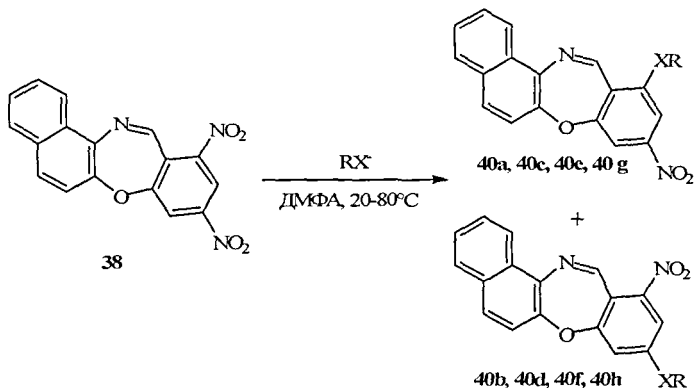


Схема 17

3. 2. Взаимодействие 9,11-динитробензо[л]нафто[2,1-*b*][1,4]оксазепина с S- и O-нуклеофилами.

Нитрогруппы в нафтооксазепине **38** способны подвергаться нуклеофильному замещению в мягких условиях. В реакцию вступают S- и O-нуклеофилы, при этом образуются оба возможных изомера с преобладанием продукта замещения нитрогруппы в положении 11 (Схема 18).



40e (27%), 40f: X=O, R=CH<sub>3</sub> (86%, 3:1)      40a (24%), 40b: X=S, R=Bu (67%<sub>a</sub> 6:1)  
 40g (23%), 40h: X=O, R=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (81%, 2:1)    40c (49%), 40d: X=S, R=PhCH<sub>2</sub> (85%, 4:1)

Схема 18

Структура **40g** – основного продукта реакции **38** с *para*-крезолом – была подтверждена методом PCA (Рис 2).

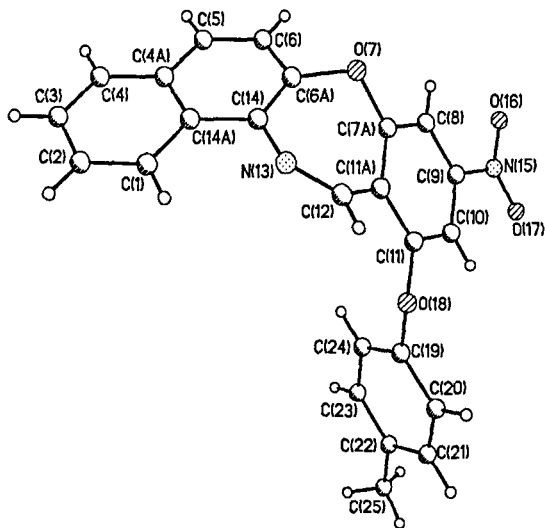
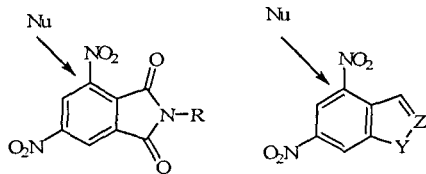


Рис. 2. Общий вид молекулы 40g.

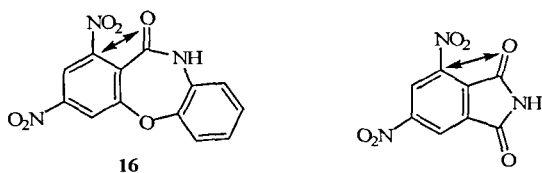
Вторая нитрогруппа в бензоаптооксазепине **38** также способна подвергаться нуклеофильному замещению на O-нуклеофилы, которое проходит с избытком реагента в тех же условиях, что и для первой нитрогруппы (80°C).

#### 4. Обсуждение региоселективности замещения нитрогруппы.

Пожалуй, наиболее неожиданным результатом данной работы стало то, что в 1,3-динитродибенз[*b,l*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне **16** в реакциях нуклеофильного замещения селективно замещается нитрогруппа, удаленная от места сочленения колец. Насколько можно судить, такое явление никогда ранее не наблюдалось: в тех работах, где изучался вопрос о нуклеофильном замещении нитрогрупп в бензоконденсированных гетероциклических системах - фталимидах, бензо[*b*]тиофенах, бенз[*d*]изоксазолах, индазолах – замещению, в первую очередь, подвергалась *peri*-нитрогруппа (т.е., ближайшая к месту сочленения колец). Впрочем, исследованные примеры нуклеофильного замещения нитрогрупп до сих пор ограничивались только бензоконденсированными 5-членными гетероциклами.

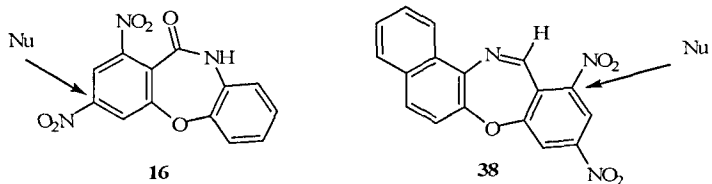


Вообще говоря, известно, что в 1-Х-2,4-ди- и 1-Х-2,4,6-тринитробензолах, как правило, легче подвергается замещению та нитрогруппа, в *орто*-положении к которой находится заместитель (аннелированный с бензольным кольцом гетероцикл можно рассматривать как частный случай такого заместителя). Вместе с тем, достаточно объёмные заместители Х (Х = *трет*-Бу, СООМе) могут серьёзно затруднить атаку нуклеофила в *орто*-положение и, тем самым, вызвать преобладание продукта замещения *пара*-нитрогруппы (а в случае третичных амидов 2,4,6-тринитробензойной кислоты (Х = CONR<sub>2</sub>) продукт *орто*-замещения вообще не образуется). В связи с этим можно предположить, что в случае, когда с бензольным кольцом сконденсирован 7-членный гетероцикл, для атаки нуклеофила в *перу*-положение бензольного кольца создаются (в силу иной геометрии) более значительные стерические препятствия, чем в ранее изученных гетероциклических системах с бензоконденсированным 5-членным гетероциклом. Во всяком случае, расчет полуэмпирическим методом AM1 по программе МОРАС показывает, что расстояние между *перу*-атомом углерода и атомом кислорода карбонильной группы в 1,3-динитродибенз[*b*,*l*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне **16** заметно меньше, чем в изученном ранее 3,5-динитрофталимиде (2.95 Å против 3.20 Å, соответственно).



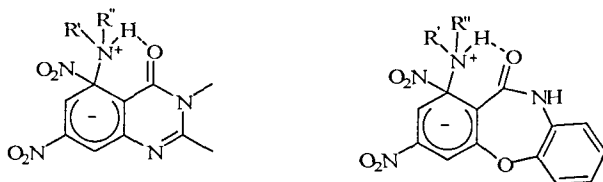
Косвенное подтверждение такому объяснению наблюдаемой селективности замещения нитрогруппы можно получить, сравнивая селективность замещения в 1,3-динитродибенз[*b*,*l*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне **16** и 9,11-динитробензо[*fl*]нафто[2,1-*b*][1,4]оксазепине **38**. В случае динитрооксазепинона **16** атака в *перу*-положение затруднена из-за стерического влияния карбонильного кислорода, при этом, как уже упоминалось, наблюдается региоселективное замещение нитрогруппы в положении 3. Уменьшение

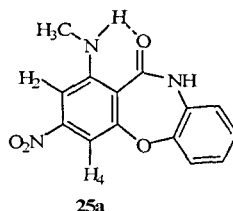
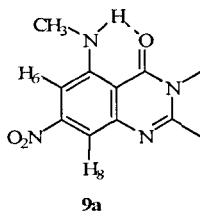
стерических препятствий при замене кислорода на водород, как в случае 9,11-динитробензофтаооксазепина **38**, приводит к тому, что селективность замещения меняется и преобладает продукт замещения нитрогруппы в *peri*-положении.



Вместе с тем, направление нуклеофильного замещения нитрогруппы в динитрохиназолинонах **4**, **8** для большинства нуклеофилов (алкилтиолатов и фенолятов) такое же, как и в случае **16**, но при этом наблюдается уменьшение селективности, которая зависит от типа нуклеофила (для азид-ионов и арилатов наблюдается изменение направления замещения). Расчет полуэмпирическим методом AM1 по программе МОРАС показывает, что расстояние между *peri*-атомом углерода и атомом кислорода карбонильной группы в 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-оне **4** составляет 2.98 Å - немногим больше, чем в **16** (2.95 Å). Таким образом, **4** и **8**, как шестичленные бензоконденсированные гетероциклы, занимают «промежуточное» положение между 5- и 7-членными гетероциклами, как в отношении стерических затруднений при нуклеофильном замещении нитрогруппы, так и в отношении селективности замещения.

«Аномальное» направление замещения нитрогруппы для 1,3-динитродибензоксазепинона **16** и динитрохиназолинонов **4**, **8** на амины, при котором замещается нитрогруппа в *peri*-положении, вероятно, объясняется образованием водородной связи между протоном атакующего амина и карбонильным кислородом в промежуточном  $\sigma$ -комплексе:





Косвенным подтверждением такого предположения может служить образование водородной связи в продукте реакции нуклеофильного замещения, о чем свидетельствует NOE-спектроскопия соединений **9a** и **25a**.

## ВЫВОДЫ

1. Систематически изучено нуклеофильное замещение нитрогрупп в 6- и 7-членных бензоконденсированных гетероциклах на S-, O- и N-нуклеофилы. Установлена «необычная» селективность нуклеофильного замещения в 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне – селективно замещается нитрогруппа, удаленная от места сочленения колец. Обнаружено, что направление замещения в 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онах зависит от природы нуклеофила, при этом в большинстве случаев также преобладает продукт замещения нитрогруппы, удаленной от места сочленения колец. Показано, что в случае нуклеофильного замещения в 9,11-динитробензо[*f*]нафто[2,1-*b*][1,4]оксазепине преобладает продукт замещения нитрогруппы в *peri*-положении.
2. Дано объяснение обнаруженной селективности замещения нитрогрупп в 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онах, 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне и 9,11-динитробензо[*f*]нафто[2,1-*b*][1,4]оксазепине на основе стерического влияния карбонильной группы.
3. Обнаружено, что в 1,3-динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оне и 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онах амины, в отличие от S- и O-нуклеофилов, селективно замещают нитрогруппу в *peri*-положении. Предложено объяснение этому факту на основе предположения о стабилизации промежуточного *peri*- $\sigma$ -комплекса за счет водородной связи между карбонильным кислородом и протоном аминогруппы.
4. Внутримолекулярной циклизацией *ortho*-гидроксианилидов ди- и тринитробензойных кислот синтезированы, соответственно, моно- и динитродибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-оны. На основе 2-амино-4,6-динитробензойной кислоты получен ряд ранее не известных 5,7-динитрохиназолин-4(3*H*)-онов. Взаимодействием 2,4,6-тринитротолуола с *ortho*-нитрозоафталами получены 9,11-динитробензо[*f*]нафто[1,4]оксазепины.



5. Разработан препаративный метод синтеза 2-амино-4,6-динитробензойной кислоты, а также 2-метокси-4,6-динитро- и 4-метокси-2,6-динитробензойной кислоты на основе 2,4,6-тринитробензойной кислоты.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. A. V. Samet, V. N. Marshalkin, K. A. Kislyi, N. B. Chernysheva, Y. A. Strelenko, V. V. Semenov. Synthetic Utilization of Polynitroaromatic Compounds. 3. Preparation of Substituted Dibenz[*b,f*][1,4]oxazepin-11(10*H*)-ones from 2,4,6-Trinitrobenzoic Acid via Nucleophilic Displacement of Nitro Groups // *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 9371-9376.
2. А. В. Самет, К. А. Кислый, В. Н. Маршалкин, В. В. Семенов. Получение дибенз[*b,f*][1,4]оксазепин-11(10*H*)-онов на основе *орто*-нитробензойных кислот // *Изв. АН Сер. Хим.*, 2006, 529-533.
3. К. А. Кислый, А. В. Самет, В. В. Семенов. 4,6-Динитроантрациловая кислота и бензконденсированные шестичленные гетероциклы на ее основе // *ЖОрХ*, 2006, **42**, 307-308.
4. А. В. Самет, К. А. Кислый, В. Н. Маршалкин, Ю. А. Стреленко, Ю. В. Нелюбина, К. А. Лысенко, В. В. Семёнов. Синтез и строение азидо- и аминзамещённых дибензоксазепинонов // *Изв. АН Сер. Хим.*, в печати.
5. А. В. Самет, К. А. Кислый, В. В. Семёнов. От утилизации ТНТ – к изучению новых закономерностей ароматического нуклеофильного замещения нитрогруппы // *International Symposium "Advanced Science in Organic Chemistry"*, Судак, 2006, У-16.
6. К. А. Кислый. Нитрозамещённые бензо[*f*]нафто[*b*]-1,4-оксазепины: получение из тринитротолуола и свойства // *Тезисы доклада на международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А.Н. Коста*, Москва, 2005, 193.
7. К. А. Кислый, А. В. Самет, В. В. Семенов. Получение и свойства нитрозамещённых дибензо[*b,f*]-1,4-оксазепинонов // *Тезисы доклада на VIII-й научной школе-конференции по органической химии*, Казань, 2005, 304.

---

Заказ № 34/01/07 Подписано в печать 11.01.2007 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,5

---



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 778-22-20  
[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)