

ЛИТЕРАТУРА

1. European Chemical News. 13-19.10.1997.
2. www.the-innovation-group.com. Chem. Profiles. Aniline.htm.
3. *Hudlicky M.* Reduction in Organic Chemistry, Chichester Ellis Horwood, 1984, 309 p.
4. *Николаев Ю.Т., Якубсон А.М.* Анилин. М.: Химия, 1984, 148 с.
5. *Фасман А.Б., Сокольский Д.В.* Структура и физико-химические свойства скелетных катализаторов. Алма-Ата: Наука КазССР, 1968.
6. Катализаторы гидрогенизации. Алма-Ата: Наука КазССР, 1975.
7. *Тацитов В.И., Попов Л.К., Гостикин В.П.* Изв. вузов. Химия и хим. технология, 1989, с. 43—47.
8. *Якерсон В.И., Голосман Е.З.* Успехи химии, 1990, т. 59, вып. 5, с. 778—806.
9. *Колхаун Х.М., Холтон Д., Томпсон Д., Твигг М.* Новые пути органического синтеза. Практическое использование переходных металлов. Пер. с англ. М.: Химия, 1989, 400 с.
10. *Johnstone R.A., Wilby A.H., Entwistle I.D.* Chem. Rev., 1985, p. 129—170.
11. *Изакович Э.Н., Хидекель М.Л.* Успехи химии, 1988, т. 57, вып. 5, с. 753—777.
12. *Сокольский Д.В.* Катализаторы гидрогенизации. Алма-Ата: Наука КазССР, 1975, с. 7—20.
13. *Дорохов В.Г., Барелко В.В., Бальжинимаяев Б.С., Юранов И.А.* Хим. пром-сть, 1999, № 8, с. 44—48.
14. *Чунтян Ву, Дорохов В.Г., Бойко Б.С., Бальжинимаяев Б.С., Барелко В.В.* Докл. РАН, 2005, т. 402, № 4, с. 503—506.
15. *Бабнеев А.Д., Гостикин В.П., Долгов С.Н. и др.* Вопросы кинетики и катализа: Межвузовский сб., 1978, с. 38—44.
16. *Janssen H.J., Kruithof A.J., Steghuis G.J., Wasterterp K.R.* Ind. Eng. Chem. Res., 1990, v. 29, p. 754—766.
17. *Neri G., Musolino M.G., Rotondo E., Galgagno S.* J. Mol. Catal. A, 111, 1996, p. 257—260.
18. *Славинская В.А., Крейле Д.Р. и др.* Каталитические методы восстановления и гидрирования нитросоединений. Препринт. Институт органического синтеза АН ЛатвССР, 1985, 79 с.
19. *Фаррауто Р.Дж., Хек Р.М.* Кинетика и катализ, 1998, т. 39, № 5, с. 646—652.
20. Патент РФ № 2169728, 2002.
21. *Козлов А.И., Збарский В.Л., Грунский В.Н., Ильин А.С., Комаров А.А.* Химическая промышленность сегодня, 2005, № 3, с. 14—18.
22. *Козлов А.И., Збарский В.Л., Ильин А.С., Меркин А.А.* Там же, 2005, с. 18—21.
23. *Тищенко С.В., Козлов А.И., Беспалов А.В., Грунский В.Н.* Там же, 2005, № 2, с. 42—51.
24. *Крылов О.В.* Гетерогенный катализ. М.: ИКЦ «Академкнига», 2004, 679 с.
25. *Козлов А.И., Збарский В.Л., Ильин А.С., Меркин А.А.* Сб. тр. Всерос. научно-техн. конф. «Успехи в специальной химии и химической технологии». Ч. 3. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2005, с. 39—43.
26. *Литвин Е.Ф., Шарф В.З.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 2000, т. 44, № 2, с. 90—98.
27. Aniline production. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Syxth Edition, 2002 Electronic Release.
28. Патент EP № 748790, 1995.
29. Патент США № 4740621, 1986.
30. Aniline the builder European Chem. News, 1-7.03.2004.
31. *Збарский В.Л., Жилин В.Ф.* Толуол и его нитропроизводные. М.: Эдиториал УРСС, 2000, 272 с.
32. Заявка Германии DE № 19528781 A1, 1997.
33. Патент США № 5563296, 1996.
34. Патент США № 6965053, 2005.
35. Патент Германии № 3734344.

УДК 547.52/.68

Функционализированные азотсодержащие ароматические и гетероароматические соединения

В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Ганжа, А. И. Русаков

ВЛАДИМИР ЮРЬЕВИЧ ОРЛОВ — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Область научных интересов: закономерности органических реакций, ароматическое нуклеофильное замещение.

АЛЕКСАНДР ДМИТРИЕВИЧ КОТОВ — доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Область научных интересов: закономерности реакций ароматического нуклеофильного замещения водорода, гетероциклические соединения.

ВАЛЕНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ ГАНЖА — кандидат химических наук, старший научный сотрудник общей и биоорганической химии Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Область научных интересов: закономерности реакций ароматического нуклеофильного замещения водорода, свойства гетероциклических соединений.

АЛЕКСАНДР ИЛЬИЧ РУСАКОВ — доктор химических наук, профессор, ректор Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Область научных интересов: квантовохимическое моделирование, реакционная способность ароматических соединений.

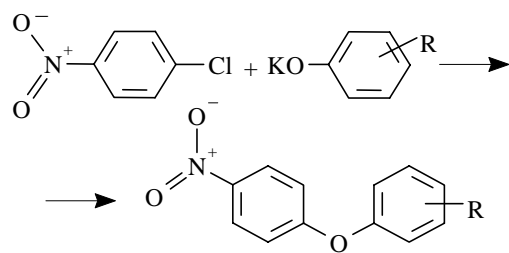
150000 Ярославль, ул. Советская, 14, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова,
E-mail orl@bio.uniyar.ac.ru

Функционализированные азотсодержащие ароматические и гетероароматические соединения находят применение в производстве лекарств, в качестве полупродуктов для красителей и полимерных материалов, термотропных жидких кристаллов, стабилизаторов и модификаторов свойств полимерных композиций, каучуков, резины и т.д.

Наличие азотсодержащих функциональных групп в карбо- и гетероароматических системах открывает широкие возможности для модификации структур с использованием достаточно традиционных и нетривиальных подходов. При этом азотсодержащие функции могут выступать как активаторы процесса преобразования молекулярного объекта, так и непосредственно участвовать в нем. Например, нитрогруппа в ароматическом ядре, оказывая активирующее действие, позволяет проводить реакции ароматического нуклеофильного замещения различных нуклеофугов, в том числе и водорода. Кроме того, возможны различные превращения по нитрогруппе, в первую очередь, ее восстановление [1].

С участием авторов настоящего обзора были проведены исследования, ориентированные на получение азотсодержащих полифункциональных ароматических веществ на основе преимущественно нитросоединений.

Синтез полиядерных ароматических соединений с оксидными мостиковыми звеньями (полупродуктов при получении полимерных материалов) основан на взаимодействии нитрогалогенбензолов с О-нуклеофилами (феноксидами, бисфеноксидами и фенолами в присутствии депротонирующего агента) в апротонных биполярных растворителях. Несомненная практическая ценность целевых продуктов и интерес к теоретическим сторонам самого процесса (реакции нуклеофильного ароматического замещения) привели к появлению ряда работ, посвященных закономерностям этой реакции [2—4]. Однако ряд аспектов этой проблемы, касающихся применения реакции нуклеофильного ароматического замещения в качестве эффективного инструмента органического синтеза и, в частности, получения полиядерных ароматических соединений с оксидными мостиковыми звеньями был раскрыт далеко не полностью. В рамках данной проблемы нами проведен цикл кинетических исследований, направленных на установление закономерностей взаимодействия нитрогалогенбензолов с феноксидами [5, 6] (схема 1).



где R = NH₂, CH₃, H, Cl, Br, NO₂.

Схема 1

Изучено влияние природы заместителя в феноксидах на скорость реакции. Нуклеофильность замещенных феноксидами усиливается с ростом их основности (соотношение Брэнстеда) и соответственно реакционная способность феноксидами с заместителем R снижается в ряду: 3-NH₂ > 3-CH₃ > H > 4-Cl, 4-Br > 3-NO₂.

Для синтеза многоядерных ароматических соединений, содержащих оксидные мостиковые группы, используются бисфеноксидами — нуклеофилами с двумя реакционными центрами. В качестве объекта кинетических исследований была выбрана реакция резорцината калия с 4-нитрохлорбензолом (схема 2).

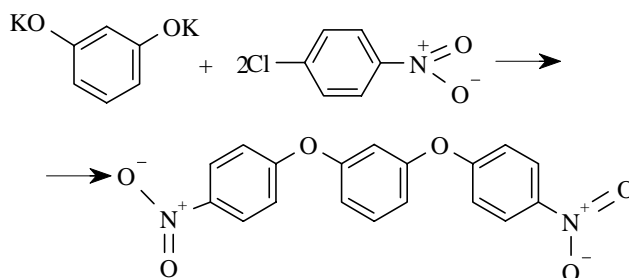
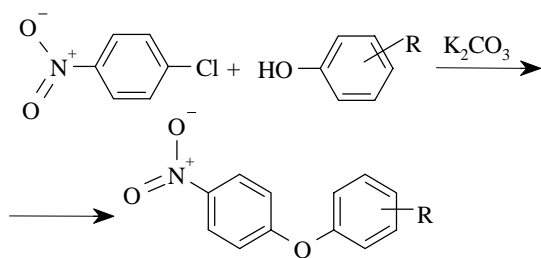


Схема 2

При интерпретации кинетических данных реакции замещенных феноксидами с 4-нитрохлорбензолом был использован метод индексов реакционной способности. Логарифмы констант скорости реакции 4-нитрохлорбензола с феноксидами и, в частности, с резорцинатом калия коррелируют ($r = 0,978$) с индексом реакционной способности по Клопману, учитывающим только орбитальное взаимодействие. В случае реакции с дианионом резорцината скорость реакции явно выпадает из корреляции, что свидетельствует, по-видимому, о том, что при переходе от однозарядного нуклеофила к двухзарядному изменяется лимитирующая стадия процесса. Принимая во внимание то обстоятельство, что дианион резорцината имеет высоколежащую ВЗМО, близкую к НВМО 4-нитрохлорбензола, наблюдаемую аномалию можно интерпретировать в рамках концепции одноэлектронного переноса (вероятность переноса электрона как скоростьопределяющей стадии реакции нуклеофильного ароматического замещения тем выше, чем меньше разница в энергиях граничных орбиталей реагентов). Сделанное предположение было подтверждено данными ЭПР (зарегистрированные сигналы с высокой степенью достоверности свидетельствуют об образовании радикальных частиц).

На практике (в том числе в технологических целях) синтез нитроарильных эфиров осуществляют главным образом, генерируя феноксидами *in situ* из соответствующих фенолов и депротонирующих агентов, среди которых наиболее распространенным является карбонат калия [7] (схема 3). Следует отметить, что поскольку карбонат калия практически нерастворим в диметилацетамиде, нами были определены параметры процесса, обеспечивающие проведение реакции в кинетической области, в которой конверсия реагентов не зависит от степени перемешивания (w), мольного соотношения K₂CO₃ и



где R = NH₂, CH₃, H, Cl, Br, NO₂.

Схема 3

фенола (*n*) и диаметра зерна карбоната калия (*d*). Необходимыми условиями для протекания реакции в кинетической области являются: *n* = 5, *d* ≤ 0,25 мм, *w* ≥ 1000 об/мин.

По реакционной способности в зависимости от природы заместителя (R) фенолы располагаются в ряд 3-NO₂ > 4-Cl > H > 4-Br > 3-CH₃ > 3-NH₂, симбатный кислотности фенолов. Действительно, скорость данной реакции удовлетворительно коррелирует с *pK_a* фенолов (*r* = 0,983).

Сравнение рядов реакционной способности фенолов в присутствии K₂CO₃ и феноксидов, имеющих те же заместители по отношению к 4-нитрохлорбензолу, показывает, что они полностью инвертированы друг к другу.

Дискуссионным является вопрос о роли и форме участия карбоната калия. В ряде работ [8—11] предлагается механизм, согласно которому фенол адсорбируется на поверхности K₂CO₃ с образованием комплексов различной структуры. Для рассмотренной нами системы на основании результатов кинетических исследований и квантовохимического моделирования реакции, представленной на схеме 3, можно предположить стадии синтеза диарилowych эфиров в присутствии карбоната калия [12] (схема 4).

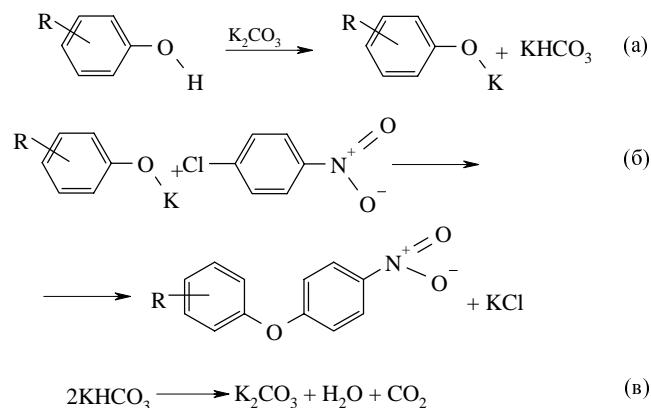
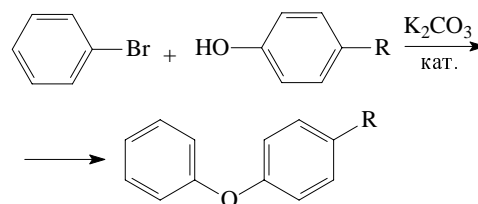


Схема 4

Стадия (а) — лимитирующая, представляет собой гетерогенный процесс, который определяется реакцией депротонирования (обмен катионов K⁺ кристалла K₂CO₃

и H⁺ гидроксильной группы фенола), протекающей на поверхности карбоната калия. Скорость реакции возрастает с увеличением кислотности фенолов. Образующиеся феноксиды калия реагируют с 4-нитрохлорбензолом в гомогенных условиях (стадия б). Гидрокарбонат калия, выделяемый на стадии (а), в условиях синтеза (140 °С) разлагается (стадия в). Эти реакции описываются кинетическими закономерностями S_NA_r-типа и относятся к орбитально контролируемым. Следует отметить, что если энергия ВЗМО реагента близка к энергии НВМО субстрата, как в случае резорцината калия, образуются ион-радикалы реагентов, и процесс может протекать с их участием.

Замещение атомов галогена в неактивированных ароматических системах исследовано на примере реакции бромбензола с замещенными фенолами в присутствии карбоната калия и комплексного катализатора (хлорид меди(1)—8-оксихинолин) [13, 14] (схема 5).



где R = NH₂, CH₃, H, Cl, Br, NO₂.

Схема 5

По реакционной способности замещенные фенолы располагаются в следующий ряд: 4-NH₂ > 4-CH₃ > H > 4-Cl > NO₂. Возрастание скорости реакции бромбензола с замещенными фенолами изменяется симбатно нуклеофильности соответствующих фенолятов. Значения логарифмов констант скоростей реакции бромбензола с замещенными фенолами коррелируют с индексом реакционной способности по Клопману, учитывающим как орбитальное, так и зарядовое взаимодействие реакционных центров.

В целом взаимодействие бромбензола с замещенными фенолами можно представить подобно взаимодействию 4-нитрохлорбензола с фенолами: стадия (а) — депротонирование фенолов, стадия (б) — нуклеофильное замещение. Эти стадии в процессе взаимодействия бромбензола с замещенными фенолами в изученных условиях в зависимости от природы заместителя могут конкурировать между собой в качестве лимитирующей. Если лимитирующей стадией является нуклеофильное замещение, то контролирующим фактором служит структура ВЗМО феноксида, если же скорость определяется депротонированием фенолов, то контролирующим фактором является показатель *pK_a*.

С целью изучения каталитической активации в ароматическом нуклеофильном замещении проведена оценка эффективности медьорганических комплексов в реакции фенола с *m*-дибромбензолом [15, 16]. Анализ результатов квантовохимического моделирования и экспериментально полученных кинетических данных

процесса (с участием различных каталитических систем) позволяет предположить, что основной фактор активации субстрата медьорганическими катализаторами заключается в понижении НВМО комплекса катализатора с субстратом и увеличении в нее вклада реакционного центра субстрата при сохранении значения ВЗМО реагента, т.е. в уменьшении энергетической щели между НВМО субстрата и ВЗМО реагента. Отмеченная закономерность позволяет проводить отбор реагентов и катализаторов для целенаправленного синтеза замещенных полиядерных эфиров.

Отметим подходы к синтезу такого достаточно известного и востребованного ароматического эфира, как 4,4'-динитродифенилоксид (он служит полупродуктом для получения мономеров для поликонденсационных полимерных материалов). Значительное количество работ посвящено получению его по реакции 4-галогеннитробензола с нитритами щелочных металлов в присутствии карбонатов (схема 6).

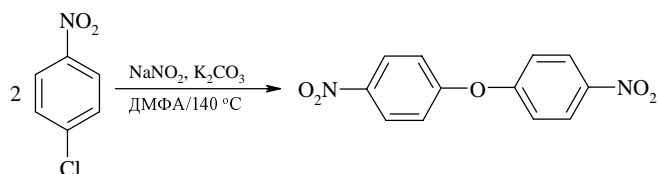


Схема 6

Нитриты вводятся в реакцию в количествах значительно меньше стехиометрических, а карбонаты играют роль агентов, регенерирующих нитрит-ионы. Продолжительность реакции 5—7 ч. В ходе процесса образуется ряд побочных продуктов. Нами отмечено, что после 4—5 ч протекания реакции наблюдается накопление моонитропродуктов (нитробензол и 4-нитродифенилоксид) — наиболее нежелательных примесей в полупродуктах для мономеров. С целью сокращения времени реакции был предложен комплексный катализатор (тетраалкиламмонийгалогенид и галогенид меди(I)) [17]. В присутствии этого катализатора процесс в тех же условиях протекает в течение 2—3 ч (выход 4,4'-динитродифенилоксида более 90%) без накопления нежелательных примесей, что, естественно, повышает технологичность синтеза.

В целях расширения круга реагентов (в том числе и мономеров) была рассмотрена возможность осуществления указанного процесса для полизамещенных галогеннитробензолов. Установлено, что реакция N-(2-хлор-5-нитрофенил)формамида с нитритом натрия в аналогичных условиях протекает по

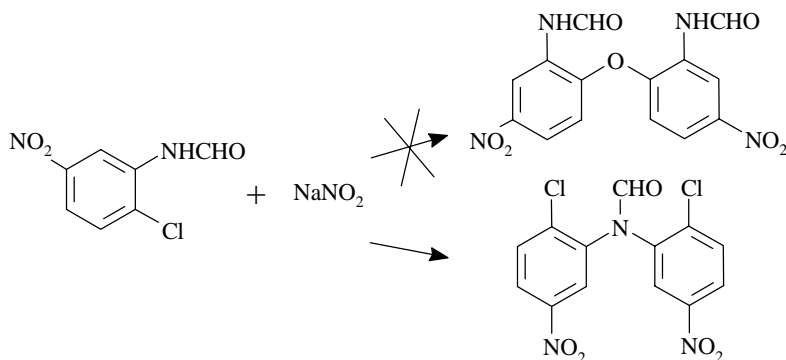


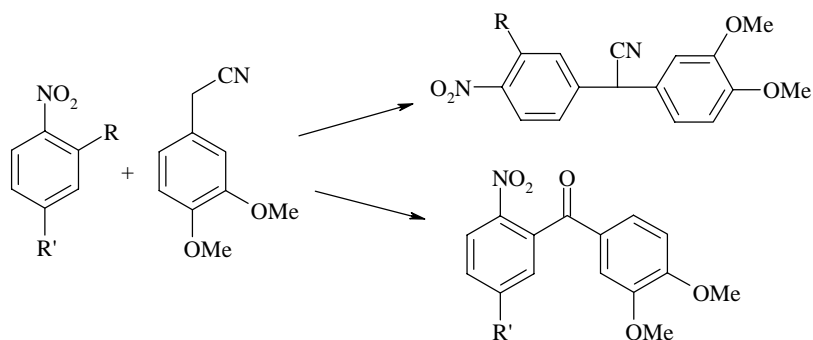
Схема 7

другому направлению, и из реакционной системы выделяется N,N-бис(2-хлор-5-нитрофенил)формамид с выходом 25% [18] (схема 7).

Структура выделенного соединения определена по данным ИК, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии.

Взаимодействие галогеннитробензолов с С-нуклеофилами позволяет получать еще более широкую гамму ценных продуктов, в том числе с мостиковыми группами различной природы [19]. При этом появляется возможность управления строением целевых соединений путем простой смены реакционных условий. Так, нами установлено, что замещение галогена в *орто*- или *пара*-положениях к нитрогруппе осуществляется при проведении реакции между 2- или 4-галогеннитробензолами с арилацетонитрилами в системе диметилсульфоксид/КОН (схема 8). При этом, если замещаемый галоген находится в *орто*-положении к нитрогруппе, неожиданно происходит преобразование цианометанового мостикового фрагмента в карбонильный.

В реакционной среде спирт/КОН (избыток) осуществляется исключительно нуклеофильное замещение водорода ароматического кольца карбанионами арилацетонитрилов, и не происходит замещение галогена. Данный метод отличается высокой селективностью, несмотря на наличие большого числа потенциальных реакционных центров (все атомы углерода бензольного кольца, связанные с водородом и галогеном). В случае реакции *пара*-незамещенных нитроаренов происходит нуклеофильное замещение водорода исключительно в

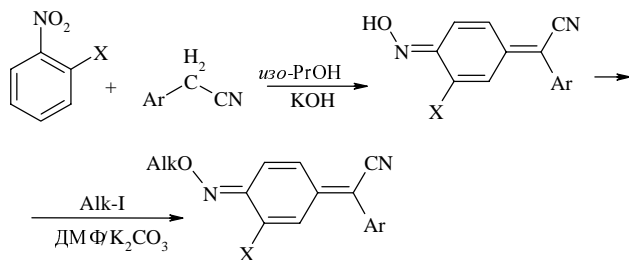


где R = H, R' = Cl; R = Cl, R' = H.

Схема 8

para-положении к нитрогруппе, в то время как 4-замещенные нитроарены подвергаются исключительно *орто*-атаке [21].

Нами исследовалось взаимодействие арилацетонитрилов с нитробензолами со свободным *para*-положением в среде спирта и при избытке гидроксида калия [22]. В результате реакции образуются монооксимы арилцианометиленихинона с выходами 67–80%, являющиеся ценными промежуточными продуктами в органическом синтезе (схема 9).



X = H, Cl; Ar = Ph, 2-(OCH₃)C₆H₄, 3,4-(OCH₃)₂C₆H₃, 1-нафтил; Alk = Et, *изо*-Bu.

Схема 9

Особенностью данной реакции является образование стереоизомерных форм (*E* и *Z*) арилцианометиленихиноно-монооксимов, что было доказано по спектрам ЯМР ¹H. Соотношение форм *E* и *Z* зависит от наличия заместителей в хиноидном и ароматическом ядрах. Синтезированные соединения подвергали дальнейшему модифицированию, в частности, алкилированию в условиях реакции Вильямсона в модификации Клайзена. Получаемые конечные вещества представляют собой исключительно продукты *O*-алкилирования (выход около 90%), а характерного для монооксимов *N*-алкилирования не происходит. Также следует отметить, что при использовании в качестве алкилирующего агента изопропилиодида вместо реакции алкилирования неожиданно происходит регенерация карбонильной функции.

Как уже упоминалось выше, при взаимодействии *para*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами в среде спирта и при избытке гидроксида щелочного металла осуществляется атака нуклеофилом *орто*-положения к нитрогруппе. В [23] описано взаимодействие 4-нитрохлорбензола с фенилацетонитрилом в метаноле при избытке гидроксида калия, приводящее к образованию 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола (схема 10).

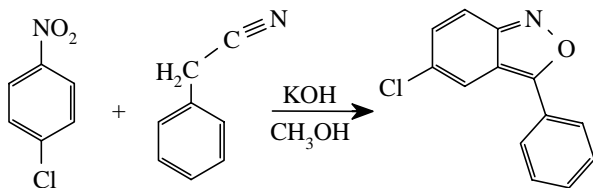
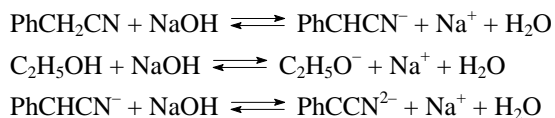


Схема 10

Эта реакция нуклеофильного замещения водорода сопровождается циклизацией с участием нитрогруппы. Она является удобным способом получения 2,1-бензизоксазолов (антранилов) — многоплановых синтонов тонкого органического синтеза, полупродуктов в производстве мономеров и биологически активных веществ (транквилизаторов малой группы).

Для выяснения механизма реакции ароматического нуклеофильного замещения водорода и определения возможности ее применения в синтезе ценного класса органических веществ (2,1-бензизоксазолов) были проведены кинетические исследования этой реакции [24–28]. Полученные результаты свидетельствуют о протекании процесса образования 2,1-бензизоксазолов по двум альтернативным путям. Сходство обоих направлений в скоростьопределяющей стадии (образование σ^H-комплекса), в зависимости скорости от концентрации реагирующих веществ, природы растворителя и заместителя в субстрате позволяет считать, что различия между путями реакции связаны с образованием σ^H-комплексов разной стереоизомерной структуры.

На основании данных кинетических исследований и квантовохимического моделирования нами сделано предположение о следующем механизме реакции между 4-нитрохлорбензолом и фенилацетонитрилом, протекающей в спирте при избытке гидроксида натрия. Основным стадиям данного процесса предшествуют очень быстро устанавливаемые равновесия с участием гидроксида натрия:



На следующей стадии, определяющей скорость всего процесса, образуются изомерные σ^H-комплексы, причем реакции протекают с различными активационными барьерами (схема 11).

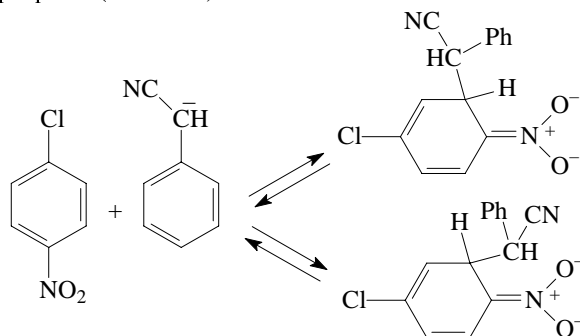


Схема 11

Затем осуществляются быстрые превращения σ^H-комплексов в конечный продукт (схема 12).

Полученные кинетические закономерности позволили распространить изучаемый тип взаимодействий на более широкий ряд нитросубстратов и арилацетонитрилов [29, 30] (схема 13).

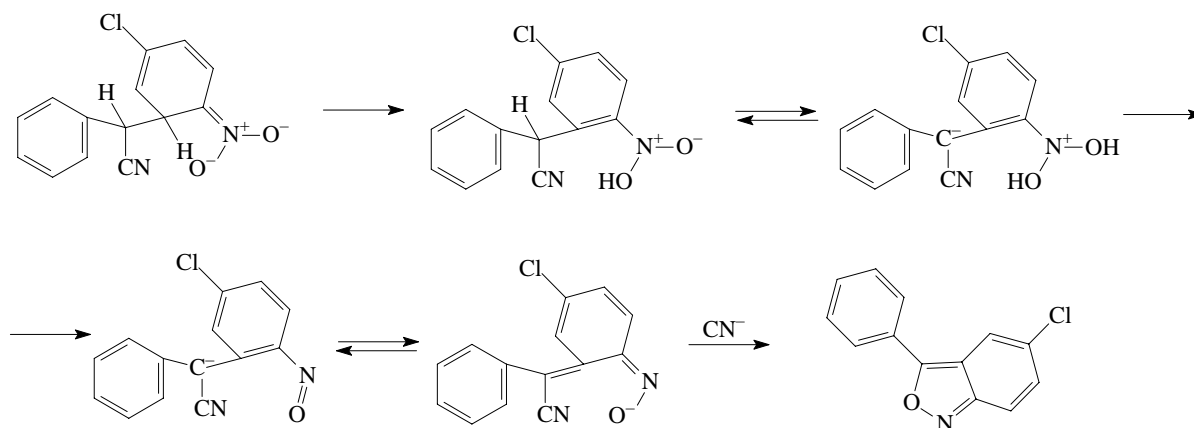
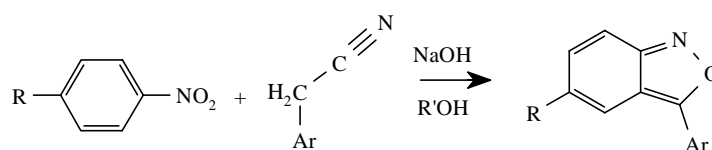



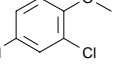
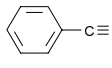
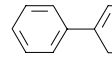
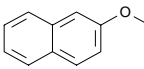


Схема 12

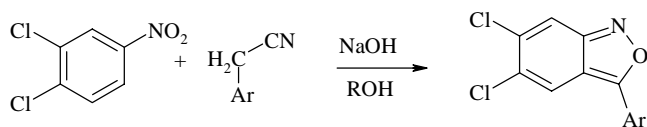


где R = Cl, Br, I, COOH, CONH₂, , , , , , , 

Ar = Ph, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-CH₃C₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 2-CH₃SC₆H₄, 3,4-(Cl)₂C₆H₃, 3,4-(C₂H₅O)₂C₆H₃, 1-нафтил, 2-тиенил.

Схема 13

Для несимметричных нитроароматических соединений реакция нуклеофильного замещения водорода протекает региоспецифично. Так, из 1,2-дихлор-4-нитробензола образуются антранилы исключительно линейного строения (данные спектроскопии ЯМР ¹H) (схема 14).

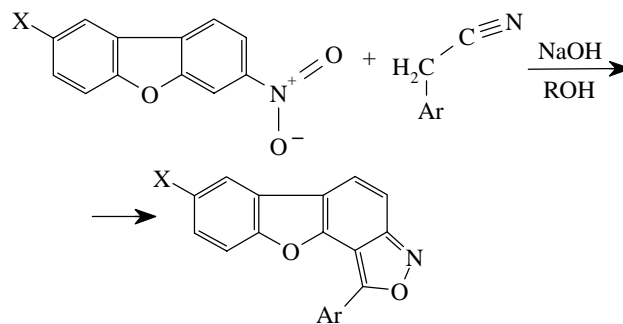


где Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 3,4-(C₂H₅O)₂C₆H₃.

Схема 14

В то же время взаимодействие 3-нитродифенола и его 7-замещенного производного с арилацетонитрилами приводит к 2,1-бензизоксазолам углового строения [31] (данные ЯМР ¹H спектроскопии). Данный подход делает возможным получение конденсированных ароматических систем, содержащих несколько гетероциклических фрагментов (схема 15).

Сопоставление экспериментальных данных и результатов квантовохимических расчетов в рамках полупирического метода (AM1) позволяет объяснить данную





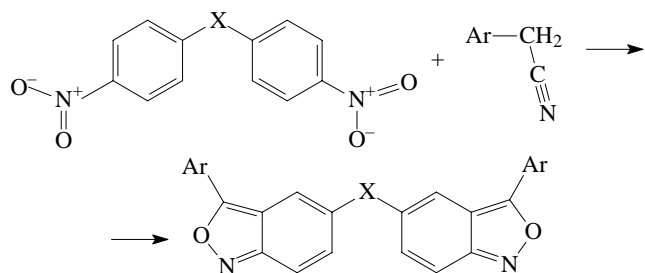
где X = H, , 
Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃, 3,4-(C₂H₅O)₂C₆H₃, 1-нафтил.

Схема 15

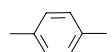
региоспецифичность структурой нижней свободной молекулярной орбитали (НСМО) субстрата в рамках модели орбитальных взаимодействий и исключить зарядовый фактор из числа существенно влияющих на направление нуклеофильной атаки [32].

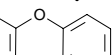
Симметричные полядерные *para*-замещенные динитроарены реагируют с арилацетонитрилами в спиртовом растворе избытка гидроксида натрия с образованием бисантрилинов [33] (схема 16).

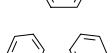


где Ar = Ph, 3-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃

X = простая связь, O, S, CH₂, -C≡C-, -CH=CH-, >C=O, -S-S-,

>C=CCl₂, ,

,

,

,




Схема 16

На основании проведенных исследований сформулированы основные требования к структуре нитросубстрата для синтеза 2,1-бензизоксазолов [34]:

а) необходимо наличие заместителя в *para*-положении к нитрогруппе;

б) нитросоединение не должно проявлять свойств СН-, NH- или OH-кислот в условиях реакции;

в) заместитель не должен быть очень активным нуклеофугом в реакции;

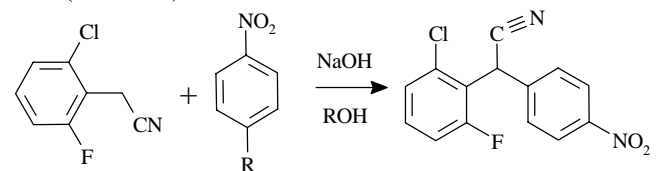
г) заместитель не должен создавать дополнительных реакционных центров.

Показано, что от строения реагента (арилацетонитрилов) сильно зависит ход реакции. Так, введение многих заместителей в ароматическое ядро фенилацетонитрила приводит к снижению выхода целевых веществ, что связано с протеканием параллельных процессов образования побочных продуктов [35]. Следует подчеркнуть, что при взаимодействии 4-нитрохлорбензола с фенилацетонитрилом не наблюдается формирования каких-либо веществ, помимо 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола.

Кинетические исследования, проведенные на модельных соединениях, позволили сделать обоснованное предположение о лимитирующей стадии процесса, которой является образование σ^H -комплекса. В случае введения в реакцию замещенных фенилацетонитрилов может происходить выравнивание скоростей отдельных стадий или смещение лимитирующей стадии. Это и выражается в снижении выхода целевых антралинов, в образовании смолообразных примесей, а также в формировании побочных (минорных) продуктов. Снижение выхода антралинов особенно заметно при использовании *орто*-замещенных фенилацетонитрилов.

Введение двух даже небольших по объему заместителей (атомы хлора и фтора) в оба *орто*-положения к

ацетонитрильной группе приводит к полному ингибированию целевого процесса. В результате реакции 2-хлор-6-фторфенилацетонитрила с 4-галогеннитробензолами был получен продукт нуклеофильного замещения галогена (схема 17).



где R = Cl, Br.

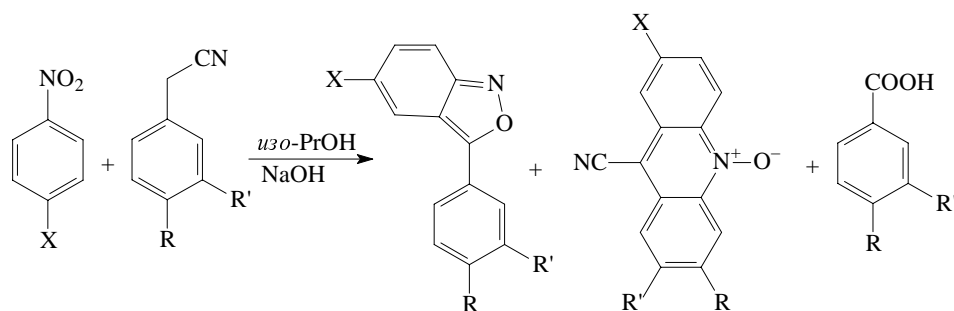
Схема 17

Результаты квантовохимического моделирования (метод AM1) σ^H -комплекса (продукта присоединения нуклеофила к атому углерода ароматического ядра, связанного с водородом) и σ^{Hlg} -комплекса (продукта присоединения нуклеофила к атому углерода ароматического ядра, связанного с галогеном) свидетельствуют, что данные интермедиаты незначительно различаются по энергетическим характеристикам ($\Delta H_f(\sigma^H) = -21,99$ ккал/моль, $\Delta H_f(\sigma^{Cl}) = -21,23$ ккал/моль), поэтому причина протекания реакции замещения галогена, а не водорода заключается в значительных затруднениях, которые возникают при дальнейших превращениях σ^H -комплекса в антралин.

При использовании арилацетонитрилов, содержащих сильные электроакцепторные группы (нитро-, трифторметильная), наблюдается резкое снижение скорости основной реакции и преобладание побочных процессов. В случае 4-нитрофенилацетонитрила и 3-трифторметилфенилацетонитрила не удалось выделить из реакционной массы целевые соединения.

Для создания более полного представления о механизме исследуемого процесса необходимо выделение побочных продуктов и изучение их структуры. Наравне с изучением кинетических закономерностей, одним из классических методов выяснения пути многостадийных взаимодействий является выделение в индивидуальном состоянии и установление строения минорных продуктов. Данные вещества свидетельствуют о наличии в реакционной системе ключевых интермедиатов, от которых берут начало побочные процессы. Сравнительный анализ минорных продуктов (классификация, установление изменений соотношения основной/минорный продукты в зависимости от условий реакции) особенно незаменим при изучении влияния структуры исходных веществ на протекание процесса. О присутствии в реакционной массе подобного интермедиата свидетельствует то, что реакция галогеннитробензолов с метоксифенилацетонитрилами завершается образованием смеси веществ [36] (схема 18).

Основными продуктами реакции являются соответствующие 2,1-бензизоксазолы, но образуются также замещенные бензойные кислоты и соединения ряда 9-циано-10-акридин-N-оксида.



где R = OCH₃, R' = H, R = R' = OCH₃; X = Cl, Br, I.

Схема 18

Еще одним примером, свидетельствующим в пользу существования гипотетического ключевого интермедиата, а также показывающим его высокую лабильность, является то, что при взаимодействии 4-нитрохлорбензола с 3,4-дихлорфенилацетонитрилом получают два продукта приблизительно в равном соотношении [22] (схема 19).

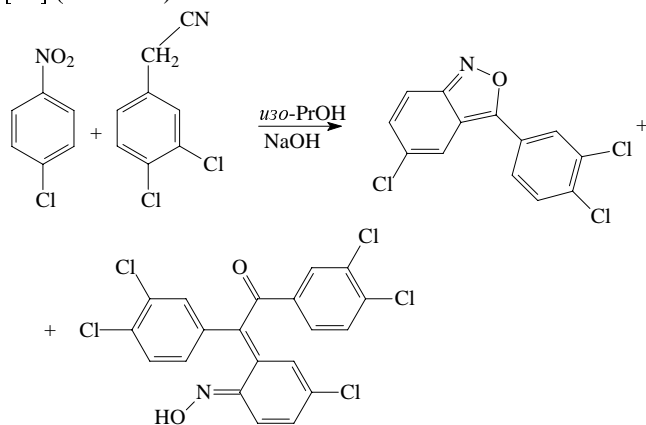


Схема 19

Таким образом, результаты изучения продуктов взаимодействия нитроаренов с арилацетонитрилами свидетельствуют о том, что структура последних оказывает значительное влияние на протекание процесса. В некоторых случаях оно настолько ярко выражено, что минорные продукты присутствуют в реакционной массе в большем количестве, чем 2,1-бензизоксазолы. Для 4-нитрохлорбензола и фенилацетонитрила данная стадия является скоростylimитирующей, и дальнейшие превращения происходят очень быстро. При использовании других арилацетонитрилов картина меняется.

Строение выделенных минорных продуктов с очевидностью указывает на протекание еще одной медленной стадии, отправной точкой которой, судя по всему, является анионная форма арилцианометилен-*o*-хинонмонооксима. От него берут начало несколько ответвлений, параллельных основному пути, что связано с возможностью пребывания ключевого интермедиата в нескольких стереоизомерных формах (схема 20).

Данное предположение подтверждается тем фактом, что для фенилцианометилен-*o*-хинонмонооксима методом ЯМР ¹H спектроскопии установлено наличие стерео-

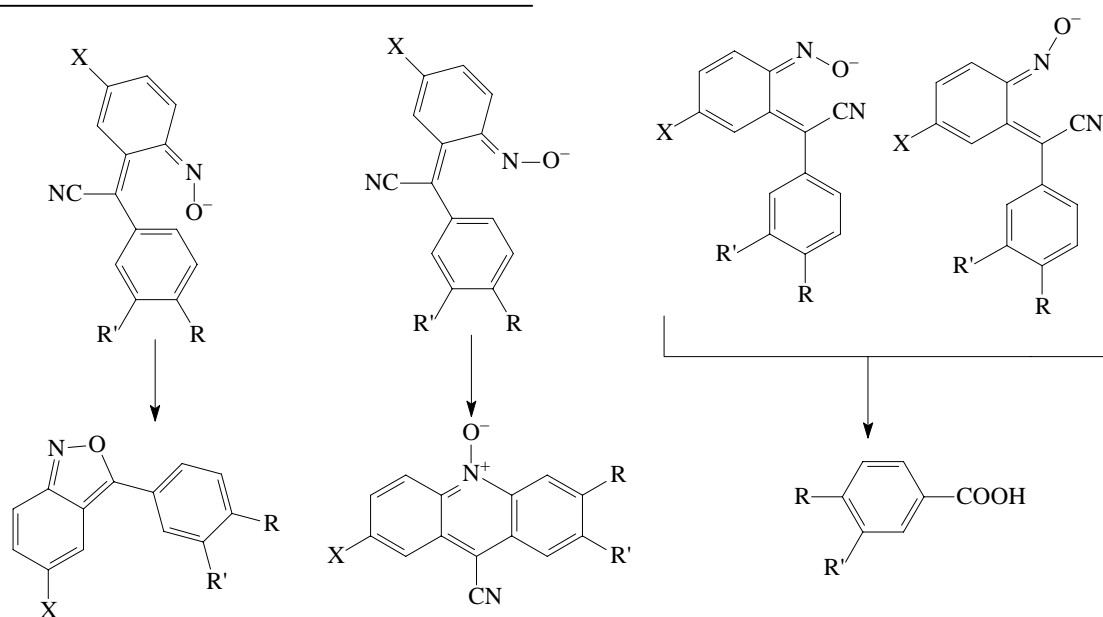


Схема 20

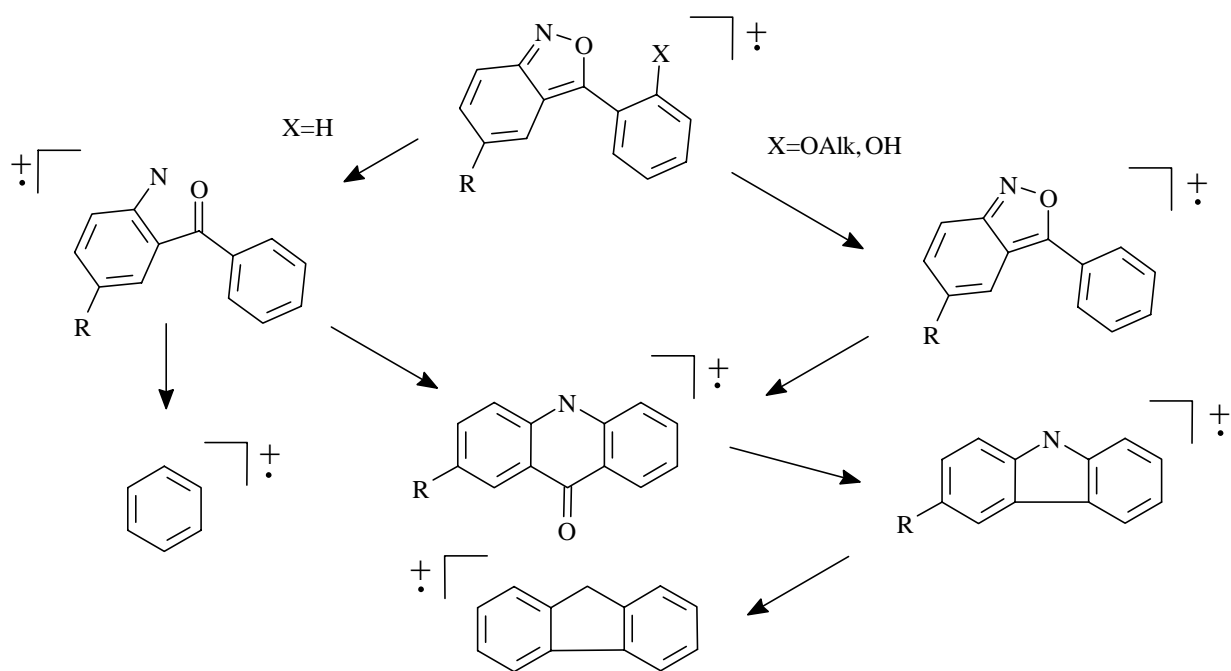


Схема 21

изомерии, причем введение заместителей в *орто*-положение к оксимной функции оказывает существенное влияние на соотношение стереоформ. Таким образом, можно предположить, что для фенилцианометиле-*о*-хиноноксимов также возможно существование более чем одной стереоизомерной структуры.

Нами проведено комплексное исследование строения и свойств производных 3-арил-2,1-бензизоксазолов методами ЯМР ^1H , ИК, УФ спектроскопии, полярографии, масс-спектрометрии и газожидкостной хроматографии [28, 38—42]. Характер поведения синтезированных веществ под электронным ударом позволяет в определенной степени предсказывать их реакционную способность. На основании изучения процессов фрагментации для рассмотренного ряда 2,1-бензизоксазолов можно сделать заключение о том, что фрагментация молекулярных ионов антрилилов происходит через стадию трансформации в акридины [43] (схема 21).

Трансформацию исследованных антрилилов в акридины следует ожидать в случае химических превращений. Данный аспект особенно интересен, поскольку производные акридинона находят применение в фармацевтической промышленности, а также в производстве акридиновых красителей. Разработка удобных одностадийных методов получения производных акридинона и увеличение спектра данных веществ позволяет расширить базу для поиска перспективных полупродуктов. Одним из способов синтеза этих соединений является взаимодействие 5-*R*-3-арил-2,1-бензизоксазолов с нитритом натрия в среде концентрированной серной кислоты (схема 22).

Дальнейшая функционализация базовой структуры может быть осуществлена введением нитрогрупп-

пы с последующим ее восстановлением и проведением различных реакций по аминогруппе. Этот путь осуществлен нами при взаимодействии 2-хлор-9,10-дигидро-9-акридинона с концентрированной азотной кислотой в среде хлороформа. При этом было обнаружено, что в данных реакционных условиях происходит одностадийное формирование такого же нитропроизводного акридинона из 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола [44]. Таким образом, имеет место трансформация гетероциклической системы с одновременным введением нитрогруппы. Следует отметить, что при взаимодействии 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола с нитратом натрия в среде серной кислоты трансформация не происходит, а формируется динитропроизводное 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола (см. схему 22).

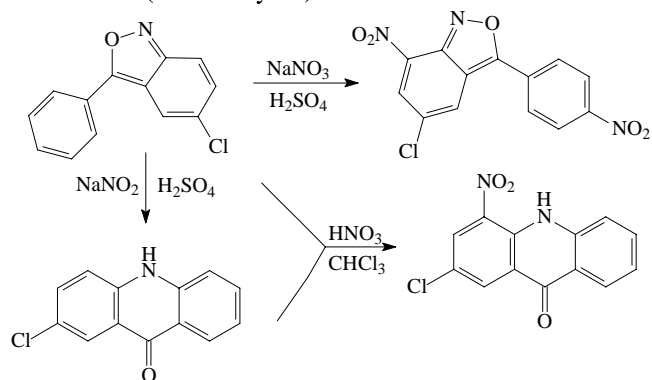
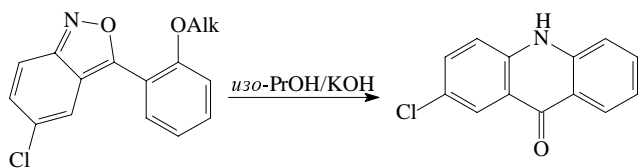


Схема 22

На основании проведенных экспериментов нами установлено, что 5-хлор-3-(2'-алкоксифенил)-2,1-бензизоксазолы претерпевают в системе пропанол-2/КОН

при температуре кипения превращение в один и тот же продукт — 2-хлор-9,10-дигидро-9-акридинон (схема 23).



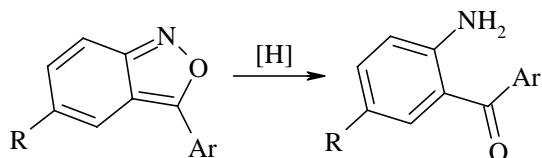
где Alk = Me, Et, *изо*-Pro, *н*-Bu.

Схема 23

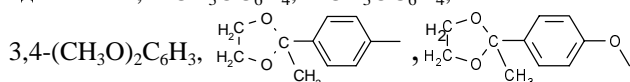
Строение полученного соединения установлено методами ЯМР ¹H, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и на основании данных элементного анализа.

Преобразование 5-хлор-3-(2'-алкоксифенил)-2,1-бензизоксазолов в акридинон происходит и при их кипячении в декане. Но при кипячении их в пропанол-2 в отсутствие гидроксида калия формирования акридинонов не наблюдается. Контрольными опытами показано, что длина углеводородного радикала алкоксигруппы не влияет на протекание процесса — антранилы, отличающиеся друг от друга только вышеуказанным фрагментом (Me, Et, *изо*-Pro, *н*-Bu), образуют один и тот же конечный продукт перегруппировки. В использованных реакционных условиях 5-хлор-3-фенилантринил и 5-хлор-3-арил-2,1-бензизоксазолы, содержащие алкоксигруппы в *мета*- и *пара*-положениях арильного фрагмента, не подвергаются перегруппировке в соответствующие акридиноны. Данные факты свидетельствуют о несомненном участии *о*-алкоксигрупп арильного фрагмента в перегруппировке. Необходимо также отметить, что поведение под электронным ударом 3-(2'-R-фенил)антринилов имеет столь же специфические черты, как и при их химических превращениях — данные соединения более склонны к трансформации в акридиноны, чем антранилы, содержащие заместители в других положениях фенильного фрагмента.

Еще одним перспективным направлением превращений 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов является их восстановление до *о*-аминокетонов (схема 24). В качестве восстанавливающих агентов могут быть использованы соли металлов переменной валентности, главным образом хлорид и сульфат титана(III), железо в уксусной кислоте, молекулярный водород в присутствии катализаторов [45].



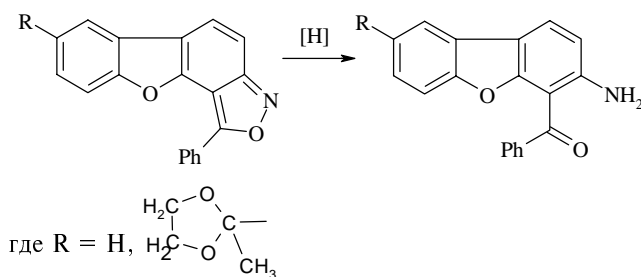
где Ar = Ph, 2-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄,



R = Cl, Br, I,

Схема 24

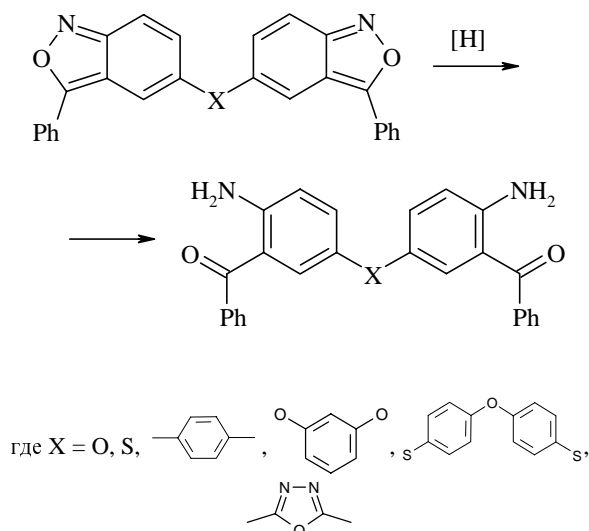
Антранилы, конденсированные с другими гетероциклами, также подвергали восстановлению в соответствующие ароматические *о*-аминокетоны (схема 25).



где R = H,

Схема 25

Восстановительное раскрытие цикла бис-2,1-бензизоксазолов позволяет получать полиядерные *о*-аминокетоны — ценные полупродукты для полихинолинов, одного из наиболее термостойких классов органических полимеров [28] (схема 26).



где X = O, S,

Схема 26

На основе синтезированных ароматических бис-*о*-аминокетонов были получены полимерные материалы, обладающие высокой термостойкостью и механическими свойствами.

Концепция ароматического нуклеофильного замещения распространяется, кроме нитроаренов, и на другие электронодефицитные арены. Нитрильная функция, также как и нитрогруппа, может быть использована для активации аренов к нуклеофильному замещению. Образующиеся при этом продукты представляют значительный интерес в качестве синтонов.

Так, взаимодействие фталодинитрила с фенилацетонитрилом в ДМСО/NaOH приводит к образованию 2,3-ди(2'-цианофенил)-2,3-дифенилсукцинамида [46], который при кипячении в уксусной кислоте селективно гидролизует до соответствующей двухосновной кислоты (схема 27).

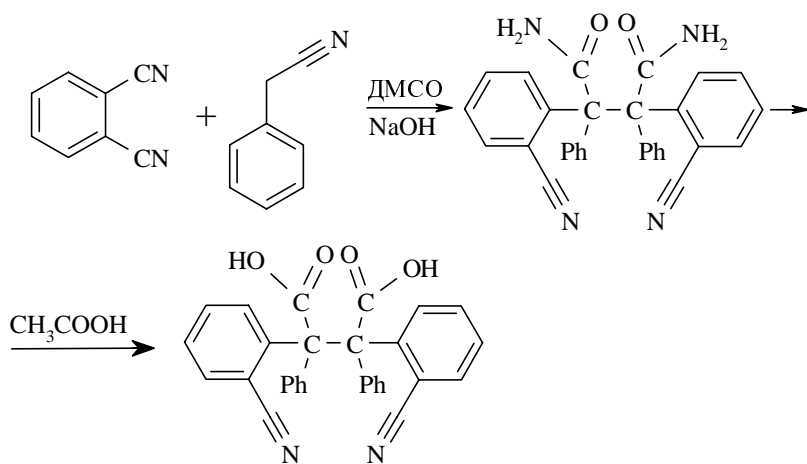


Схема 27

Таким образом, в обзоре рассмотрены наиболее важные синтетические аспекты и результаты теоретических исследований, полученные авторами в области азотсодержащих карбо- и гетероароматических соединений. Предложены подходы к синтезу целевых соединений на основе электронодефицитных аренов с использованием реакций ароматического нуклеофильного замещения, включая каталитическую активацию и замещение водорода, а также процессов введения и преобразования функциональных групп (нитро, amino и др.). Они служат основой для технологических решений в создании малоотходных, экологичных и высокоэффективных способов получения функционализированных азотсодержащих структур многоцелевого назначения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котов А.Д., Орлов В.Ю., Ганжа В.В., Соколов В.Г., Кесарева Т.В. Тез. докл. XVIII Междун. научно-техн. конф. «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Минск—Уфа, 2005, с. 45.
2. Баннет Д.Ф. Теоретическая органическая химия. М.: Издательство, 1963, 365 с.
3. Terrier F. Nucleophilic aromatic displacement: the influence of nitrogroup. VCH Publishers, Inc., 1991, p.460.
4. Cervera M., Jordi M., Xavier M. Tetrahedron, 1996, v. 52, № 7, p. 2557—2564.
5. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С., Копейкин В.В. Кинетика и катализ, 2001, т. 42, № 4, с. 518—522.
6. Русаков А.И., Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 2003, т. 46, вып. 8, с. 61—65.
7. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С., Копейкин В.В. Кинетика и катализ, 2001, т. 42, № 4, с. 523—525.
8. Абрамов И.Г., Плахтинский В.В. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 2002, т. 45, вып. 1, с. 3.
9. Vlasov V., Khalfina I.A. Book of Abst. Of Conf. «Reaction mechanisms and Organic Intermediates». S-Peterburg, 2001, p. 61.
10. Халфина И.А., Власов В.М. Ж. орган. химии, 2002, т. 38, вып. 1, с. 56.
11. Халфина И.А., Береговая И.В., Власов В.М. Там же, 2003, т. 39, вып. 8, с. 1175.
12. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 2005, т. 48, вып. 1, с. 95—98.
13. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С. Кинетика и катализ, 2003, т. 44, № 6, с. 1—4.
14. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С. Химическая технология, 2004, № 1, с. 24—26.
15. Мильто В.И., Орлов В.Ю., Миронов Г.С. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 2005, т. 48, вып. 5, с. 110—111.
16. Орлов В.Ю., Крилицына Г.В., Мильто В.И. Башкирский химический журнал, 2005, № 4, с. 100—103.
17. Авт. свид. СССР № 1735274, кл. 07 С 201/12.205/52.
18. Морошкина Е.Н. Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Ярославль, 2005, 24 с.
19. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Ганжа В.В., Соколов В.Г., Кесарева Т.В. Тез. докл. XVII Междун. научно-техн. конф. «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа, 2004, с. 30—31.
20. Котов А.Д., Орлов В.Ю., Копейкин В.В., Миронов Г.С. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 1994, т. 37, вып. 4—6, с. 57—59.
21. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Быстрякова Е.Б., Копейкин В.В., Миронов Г.С. Ж. орган. химии, 1994, т. 30, вып. 9, с. 1407—1410.
22. Ганжа В.В. Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Ярославль, 2003, 24 с.
23. Davis R.B., Pizzini L.C. J. Amer. Chem. Soc., 1960, v. 25, p. 1884.
24. Котов А.Д., Орлов В.Ю., Быстрякова Е.Б., Копейкин В.В. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 1998, т. 41, вып. 3, с. 30—33.
25. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Соколов Я.В. Ж. орган. химии, 2002, т. 38, вып. 1, с. 108—111.
26. Котов А.Д., Орлов В.Ю., Быстрякова Е.Б., Копейкин В.В. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 1998, т. 41, вып. 2, с. 81—82.
27. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Русаков А.И., Быстрякова Е.Б., Копейкин В.В., Миронов Г.С. Ж. орган. химии, 1998, т. 34, вып. 4, с. 572—574.
28. Котов А.Д. Автореф. дисс. ... д-ра хим. наук, М., 2001, 48 с.
29. Орлов В.Ю., Соколов Я.В., Котов А.Д., Стариков А.А. Ж. орган. химии, 2000, т. 36, вып. 12, с. 1788—1791.
30. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Ганжа В.В., Миронов Г.С. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 2003, т. 46, вып. 7, с. 98—101.
31. Котов А.Д., Орлов В.Ю., Орлова Т.Н., Копейкин В.В. Там же, 1995, т. 38, вып. 1—2, с. 58—63.
32. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Копейкин В.В., Орлова Т.Н., Русаков А.И., Миронов Г.С. Ж. орган. химии, 1996, т. 32, вып. 9, с. 1378—1381.
33. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Быстрякова Е.Б., Соколов Я.В. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 1998, т. 41, вып. 6, с. 15—19.
34. Миронов Г.С., Котов А.Д., Орлов В.Ю., Русаков А.И. В сб.: Панорама современной химии России. Успехи в нефтехимическом синтезе полифункциональных ароматических соединений. М.: Химия, 2005, с. 28—64.

35. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Ганжа В.В., Стариков А.А., Русаков А.И. Изв. высш. учеб. заведений. Химия и хим. технология, 2003, т. 46, вып. 9, с. 7—8.
36. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Ганжа В.В., Миронов Г.С. Ж. орган. химии, 2003, т. 39, вып. 11, с. 1743—1744.
37. Орлов В.Ю., Ганжа В.В., Котов А.Д. Там же, 2003, т. 39, вып. 9, с. 1434.
38. Орлов В.Ю., Соколов Я.В., Котов А.Д. Химическая технология, 2001, № 3, с. 38—40.
39. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Орлова Т.Н., Ганжа В.В. Химия гетероцикл. соед., 2005, № 5, с. 732—736.
40. Швыркова Н.С., Котов А.Д., Орлов В.Ю., Сорокина Т.А. Сб. тр. «Современные проблемы биологии, химии, экологии и экологического образования». Ярославль, 2001, с. 341—345.
41. Соколов Я.В., Соколова И.Н., Котов А.Д., Орлов В.Ю. Токсикол. вестник, 2002, № 2, с. 29—33.
42. Копейкин В.В., Казанский С.М., Котов А.Д., Орлов В.Ю. Тез. докл. XIII совещ. «Новости электрохимии органических соединений». Тамбов, 1994, с. 11—12.
43. Ганжа В.В., Котов А.Д., Орлов В.Ю. Сб. тр. «Современные проблемы биологии, химии, экологии и экологического образования». Ярославль, 2001, с. 320—324.
44. Orlov V.Yu., Kotov A.D., Ganzha V.V., Sokolov V.G. Mendeleev commun., 2004, p. 37—38.
45. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Быстрякова Е.Б., Копейкин В.В. Сб. тр. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов, 1996, с. 40.
46. Orlov V.Yu., Kotov A.D., Budanov N.A. Mendeleev Commun., 2000, p. 76—77.