

А. Д. Котов<sup>1\*</sup>, М. А. Проказников<sup>1</sup>,  
Е. А. Антонова<sup>1</sup>, А. И. Русаков<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ИЗ НИТРОАРЕНОВ (МИНИ-ОБЗОР)

Рассмотрены особенности взаимодействия нитроаренов с арилацетонитрилами, возможности модификации образующихся гетероциклических продуктов, а также реакции конденсации нитробензойных и нитрофталевых кислот с гидразином и дигидразидом шавелевой кислоты в среде олеума. Результаты получены авторами настоящего обзора и опубликованы в период с 1994 по 2013 г.

**Ключевые слова:** 2,1-бензизоксазолы, 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы, нитроарены, 1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндионы, реакции конденсации.

Азотсодержащие гетероциклические соединения находят широкое применение в качестве биологически активных веществ, полупродуктов для фармацевтических препаратов, красителей и полимерных материалов, термотропных жидких кристаллов, стабилизаторов и модификаторов свойств полимерных композиций, каучуков, резины и т. д. [1–3].

Наличие нитрогруппы в ароматическом цикле открывает широкие возможности для конструирования многоплановых органических молекул, поскольку её активационное действие позволяет проводить реакции конденсации, ароматического нуклеофильного замещения различных нуклеофугов, в том числе и водорода, а также осуществлять значительное число превращений по нитрогруппе, в первую очередь её восстановление.

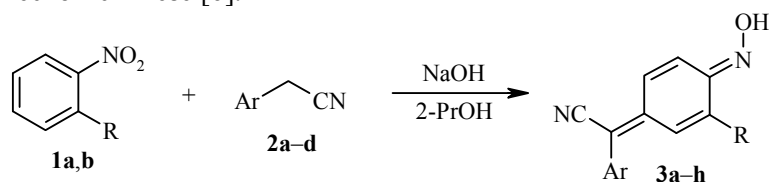
С участием авторов настоящего обзора был выполнен ряд работ, опубликованных с 1994 по 2013 г., ориентированных на разработку методов получения азотсодержащих гетероциклических соединений многоцелевого назначения на основе нитросоединений.

### КОНДЕНСАЦИЯ НИТРОАРЕНОВ С АРИЛАЦЕТОНИТРИЛАМИ

Направление взаимодействия нитроаренов с арилацетонитрилами зависит от строения реагентов и условий проведения реакции [4, 5]. При использовании реакционной системы спирт – гидроксид калия или натрия осуществляется исключительно нуклеофильное замещение водорода карбанионами арилацетонитрилов, а замещения галогена или других нуклеофугов не происходит. Данный метод отличается неожиданно высокой селективностью, несмотря на наличие большого числа потенциальных реакционных центров. В случае использования *para*-незамещённых нитроаренов происходит нуклеофильное замещение водорода исключительно в *para*-положении к нитрогруппе, в то время как *para*-замещённые нитроарены подвергаются исключительно *ortho*-атаке. Несмотря на то, что в этих случаях происходит образование различных конечных продуктов, эти взаимодействия имеют целый ряд схожих промежуточных стадий.

В результате взаимодействия арилацетонитрилов **2a–d** с нитробензолами **1a,b** со свободным *para*-положением происходит образование монооксимов

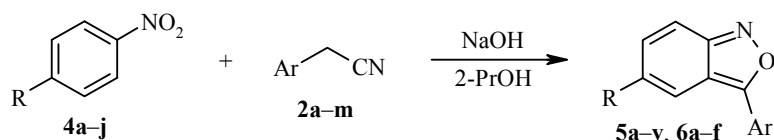
арилцианометиленихинонов **3a–h**, являющихся ценными полупродуктами в органическом синтезе [6].



**1 a** R = H, **b** R = Cl; **2 a** Ar = Ph, **b** Ar = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **d** Ar = 1-нафтил;  
**3 a–d** R = H, **e–h** R = Cl; **a,e** Ar = Ph, **b,f** Ar = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c,g** Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **d,h** Ar = 1-нафтил

Целевые продукты были получены с выходами 67–80%. Особенностью данной реакции является образование оксимов **3a–h** в виде изомерных *E*- и *Z*-форм, что было доказано на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Соотношение *E*- и *Z*-форм зависит от заместителей в ароматическом ядре исходного нитроарена [6].

При взаимодействии *para*-замещённых нитроаренов **4a–j** с арилацетонитрилами **2a–m** в спиртовом растворе в присутствии избытка щёлочи осуществляется атака нуклеофилом по *ortho*-положению к нитрогруппе, приводящая к образованию 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов **5a–v**, **6a–f** [7–9].



**2 e** Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** Ar = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**j** Ar = 2-MeSC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k** Ar = 3,4-(EtO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **l** Ar = 3,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **m** Ar = 2-тиенил;  
**4 a** R = Cl, **b** R = Br, **c** R = I, **d** R = COOH, **e** R = Ph, **f** R = PhC≡C, **g** R = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O,  
**h** R = 1,3-диоксолан-2-ил, **i** R = 2-метил-1,3-диоксолан-2-ил, **j** R = 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O;

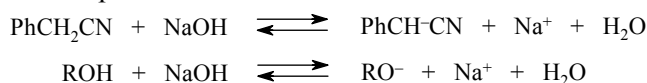
Соединение	Ar	R	Выход, %	Соединение	Ar	R	Выход, %
<b>5a</b>	Ph	Cl	94	<b>5o</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Br	65
<b>5b</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	25	<b>5p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	88
<b>5c</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Cl	72	<b>5q</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Br	63
<b>5d</b>	1-нафтил	Cl	58	<b>5r</b>	Ph	I	96
<b>5e</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	58	<b>5s</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	I	87
<b>5f</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	89	<b>5t</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	I	50
<b>5g</b>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	51	<b>5u</b>	Ph	COOH	43
<b>5h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	66	<b>5v</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	COOH	52
<b>5i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	70	<b>6a</b>	Ph	Ph	44
<b>5j</b>	2-MeSC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cl	26	<b>6b</b>	Ph	PhC≡C	67
<b>5k</b>	3,4-(EtO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Cl	54	<b>6c</b>	Ph	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O	50
<b>5l</b>	3,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Cl	43	<b>6d</b>	Ph	1,3-диоксолан-2-ил	91
<b>5m</b>	2-тиенил	Cl	57	<b>6e</b>	Ph	2-метил-1,3-диоксолан-2-ил	90
<b>5n</b>	Ph	Br	93	<b>6f</b>	Ph	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	49

Реакция нуклеофильного замещения водорода сопровождается циклизацией с участием нитрогруппы и является удобным способом получения 2,1-бензизоксазолов (антралинов) – многоплановых синтонов тонкого органического синтеза, полупродуктов в производстве мономеров и биоактивных веществ (транквилизаторов малой группы) [4, 9].

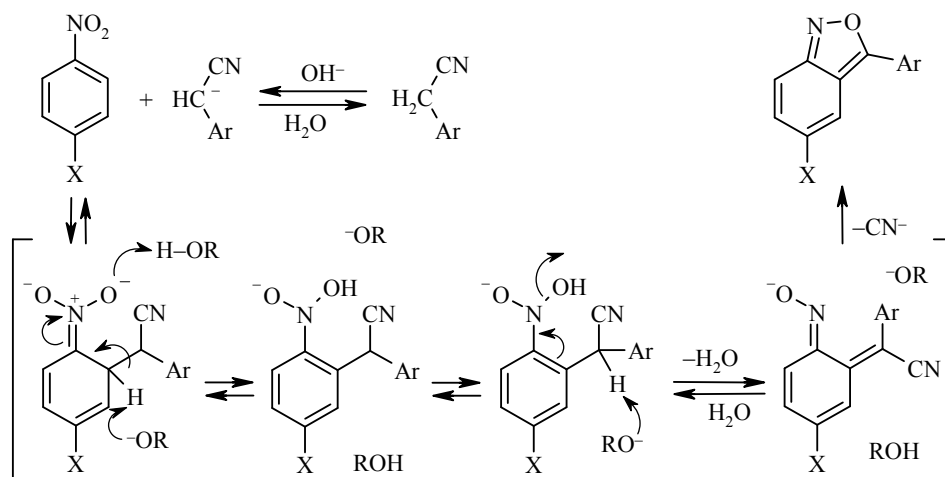
Для установления механизма процесса взаимодействия нитроаренов с арилацетонитрилами и определения возможности его применения в синтезе

практически ценного класса гетероциклических соединений (2,1-бензизоксазолов) были проведены кинетические исследования, а также квантово-химическое моделирование отдельных его стадий [9–14].

Рассматриваемые реакции протекают в одноатомных алифатических спиртах в присутствии большого (как минимум двукратного) избытка гидроксида натрия или калия. На основании данных кинетических исследований наибольшая скорость целевого процесса наблюдается в 2-пропанол, поэтому для синтеза 2,1-бензизоксазолов использовали именно его. Использование других растворителей, оснований, а также меньших количеств гидроксида щелочного металла приводит к преобладанию побочных процессов (замещение галогенов или других нуклеофугов, гидролиз цианогруппы и др.). Такое сложное влияние основания связано с тем, что основным стадиям исследуемого процесса предшествуют очень быстро устанавливаемые равновесия с участием гидроксида щелочного металла.



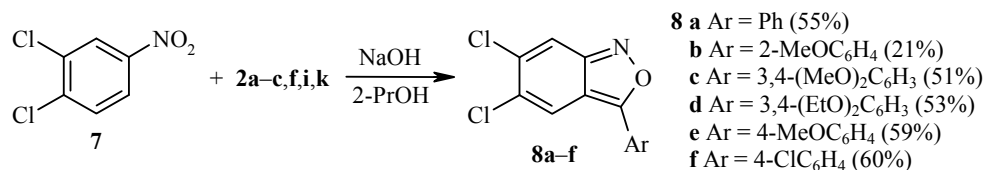
На основании исследования закономерностей протекания целевой реакции, анализа и интерпретации экспериментальных данных и данных литературных источников [6–16] нами предложен следующий механизм изучаемого процесса.



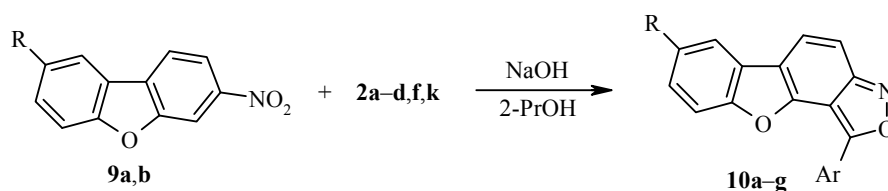
В работах [9, 17–19] нами было исследовано влияние структуры субстратов и реагентов на направление процесса взаимодействия моно- и полизамещённых нитробензолов, нитрогетероциклических соединений, а также динитроаренов в реакции с арилацетонитрилами и определены общие ограничения по структуре субстрата и реагента для проведения целевой реакции.

Характер заместителя в *пара*-положении к нитрогруппе в субстрате во многом определяет возможность протекания целевой реакции. Легче всего в неё вступают *n*-хлор-, *n*-бром-, *n*-иоднитробензолы (соответствующие им 2,1-бензизоксазолы образуются с выходами более 90%), несмотря на то, что галогены являются хорошо уходящими группами в реакциях  $S_NAr$ . Только при проведении реакции *n*-фторнитробензола с фенилацетонитрилом преобладает нуклеофильное замещение фтора. Образованию 2,1-бензизоксазолов препятствуют заместители, которые являются очень активными нуклеофугами или проявляют свойства СН-, NH- или OH-кислот в условиях реакции.

Для несимметричных *para*-замещённых нитроароматических соединений реакция конденсации с арилацетонитрилами протекает региоспецифично. Так, из 4-нитро-1,2-дихлорбензола (**7**) образуются исключительно линейные антранилы **8a–f** (данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ) [8, 9].



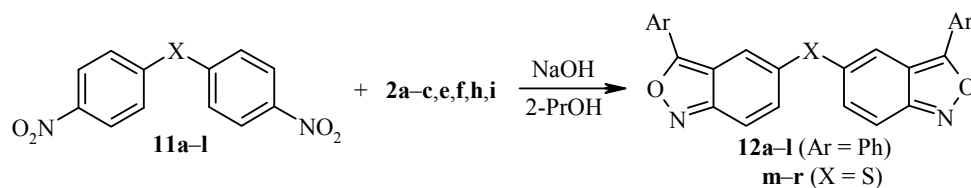
В то же время взаимодействие 3-нитродибензфурана **9a** и его 7-замещённого производного **9b** с арилацетонитрилами приводит к 2,1-бензизоксазолам **10a–g** исключительно ангулярного строения [11], о чём свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Данный метод делает возможным получение конденсированных ароматических систем, содержащих несколько гетероциклических фрагментов.



**9 a** R = H, **b** R = 1,3-диоксолан-2-ил; **10 a–f** R = H, **g** R = 1,3-диоксолан-2-ил,  
**a** Ar = Ph (63%), **b** Ar = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (19%), **c** Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (67%),  
**d** Ar = 3,4-(EtO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (44%), **e** Ar = 1-нафтил (31%), **f** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (46%), **g** Ar = Ph (64%)

Сопоставление экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчётов в рамках полуэмпирического метода AM1 позволил объяснить данную региоспецифичность структурой НСМО субстрата в рамках модели орбитальных взаимодействий и исключить зарядовый фактор из числа существенно влияющих на направление нуклеофильной атаки [9].

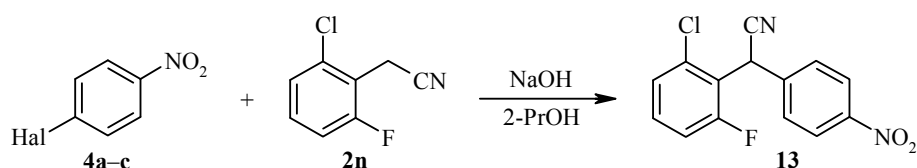
Симметричные полядерные *para*-замещённые динитроарены **11a–l** реагируют с арилацетонитрилами **2a–c,e,f,h,i** в спиртовом растворе избытка NaOH с образованием *bis*-антранилов **12a–r** по следующей схеме [7, 8, 20].



Соединения <b>11, 12</b>	X	Выход, %	Соединения <b>11, 12</b>	X	Выход, %	Соединения <b>11, 12</b>	X	Выход, %
<b>a</b>	Связь	14	<b>g</b>		62	<b>j</b>		59
<b>b</b>	O	35	<b>h</b>		55	<b>k</b>		58
<b>c</b>	S	75	<b>i</b>		49	<b>l</b>		76
<b>d</b>	CH <sub>2</sub>	30						
<b>e</b>	—C≡C—	17						
<b>f</b>	—C=C—	50						

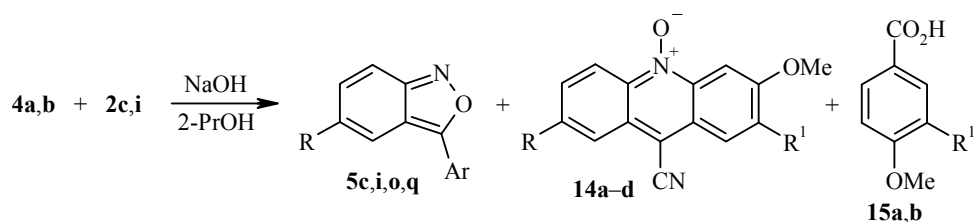
**12 m** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (73%), **n** Ar = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (18%), **o** Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (61%),  
**p** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (55%), **q** Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (89%), **r** Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (79%)

Строение арилацетонитрила также оказывает существенное влияние на ход реакции. Введение одного или нескольких заместителей в ароматическое кольцо фенилацетонитрила приводит, как правило, к снижению выхода целевых продуктов, что связано с образованием побочных продуктов или смолообразных примесей. Эта тенденция наблюдается в случае применения всех исследованных нитросубстратов. Снижение выхода 2,1-бензизоксазолов особенно заметно при использовании *орто*-замещённых фенилацетонитрилов. А введение двух даже небольших по объёму заместителей (атомы хлора и фтора) в оба *орто*-положения к ацетонитрильному фрагменту приводит к полному ингибированию целевого процесса. В результате реакции (6-фтор-2-хлорфенил)ацетонитрила (**2n**) с 4-галогеннитробензолами **4a–c** был получен только продукт нуклеофильного замещения галогена (4-нитрофенил)(2-фтор-6-хлорфенил)ацетонитрил (**13**) с выходами 40–60% [9].



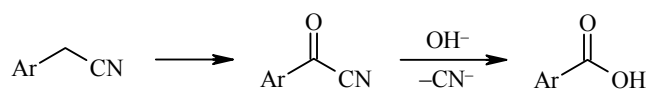
Преобладание побочных процессов наблюдается и при использовании арилацетонитрилов, содержащих сильные электроноакцепторные группы (нитро-, трифторметильные) [9]. В этих случаях наблюдается резкое снижение скорости основной реакции из-за уменьшения нуклеофильности реагента, и выделить из реакционной смеси 2,1-бензизоксазолы не удалось.

Так как при использовании некоторых арилацетонитрилов ход основного процесса осложняется протеканием параллельных реакций, актуальной задачей является выделение побочных продуктов и изучение их структуры. Это позволяет создать более полную картину механизма исследуемого процесса и на более высоком уровне управлять взаимодействием нитроаренов с арилацетонитрилами. Подробное исследование реакции 4-галогеннитробензолов **4a,b** с метоксифенилацетонитрилами **2c,i** позволило установить, что их взаимодействие завершается образованием смеси веществ [20].

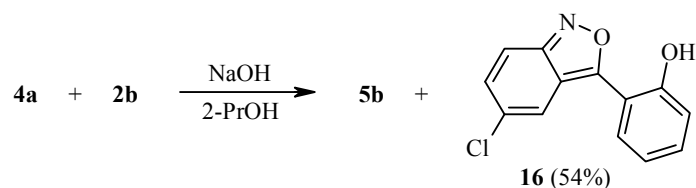


**14 a,b** R = Cl, **c,d** R = Br, **14 a** R<sup>1</sup> = H (23%), **b** R<sup>1</sup> = OMe (8%), **c** R<sup>1</sup> = H (19%), **d** R<sup>1</sup> = OMe (10%);  
**15 a** R<sup>1</sup> = H (4%), **b** R<sup>1</sup> = OMe (7%)

Основными продуктами реакции являются 2,1-бензизоксазолы **5c,i,o,q**, однако образуются также 9-циано-10-акридин-*N*-оксиды **14a–d** и замещённые бензойные кислоты **15a,b** [20]. Возможный механизм образования бензойных кислот **15a,b** связан с побочными процессами окисления нитрилов **2c,i** в соответствующие карбонитрилы жирноароматических  $\alpha$ -кетокислот и последующим нуклеофильным замещением цианогруппы гидроксид-анионом.



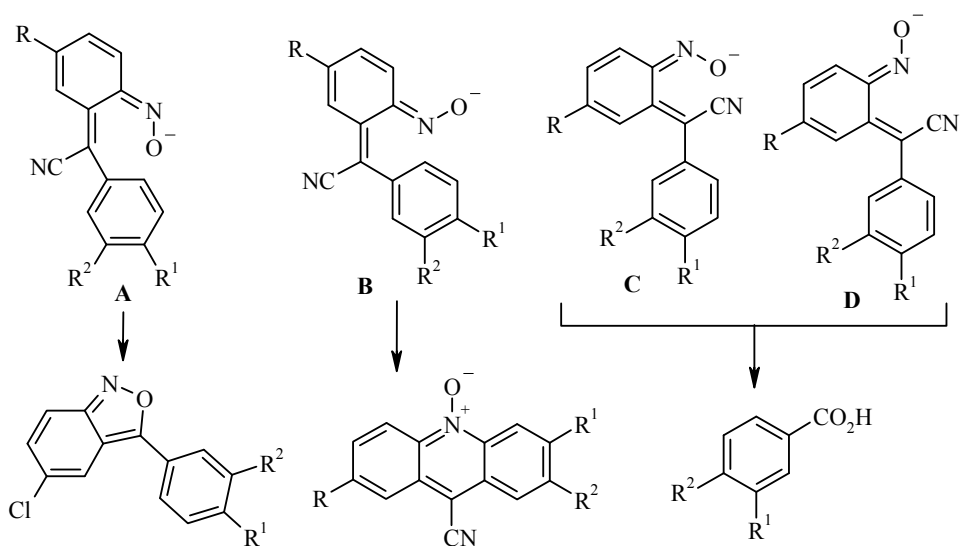
Кроме этого, нами установлено, что при взаимодействии 4-нитрохлорбензола (**4a**) с (2-метоксифенил)ацетонитрилом (**2b**) также образуется смесь продуктов [18].



Наравне с ожидаемым продуктом реакции 3-(2-метоксифенил)-5-хлор-2,1-бензизоксазолом (**5b**) формируется 3-(2-гидроксифенил)-5-хлор-2,1-бензизоксазол (**16**) [18]. В результате контрольных экспериментов было выяснено, что замещение метоксигруппы происходит на одной из промежуточных стадий процесса формирования соединения **5b**, поскольку предварительно полученное метоксипроизводное **5b** в условиях реакции не превращается в гидроксипроизводное **16**.

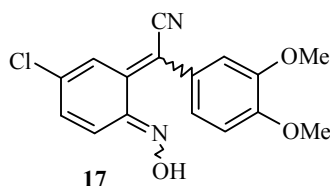
Следует подчеркнуть, что при взаимодействии 4-нитрохлорбензола (**4a**) с фенилацетонитрилом (**2a**) не наблюдается формирования каких-либо побочных продуктов помимо 3-фенил-5-хлор-2,1-бензизоксазола (**5a**) (выход 94%).

Строение выделенных минорных продуктов с очевидностью указывает на то, что ключевым интермедиатом процесса взаимодействия *para*-замещённых нитроаренов с арилацетонитрилами в исследованных условиях является анионная форма арилцианометилиденпроизводного *ortho*-хинонмонооксида. От него берут начало несколько ответвлений, параллельных основному пути, что, в определённой степени связано с возможностью пребывания ключевого интермедиата в нескольких изомерных формах **A–D**, отличающихся по термодинамической устойчивости.



Для подтверждения данного предположения нами были предприняты попытки выделения и идентификации ключевых интермедиатов реакции 4-нитрохлорбензола с различными арилацетонитрилами. При осуществлении взаимодействия 4-нитрохлорбензола (**4a**) с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом (**2c**) в 2-пропанол в присутствии большого избытка гидроксида

натрия в токе азота помимо целевого 3-(3,4-диметоксифенил)-5-хлор-2,1-бензизоксазола (**5c**), соответствующего 9-циано-10-акридин-*N*-оксида и 3,4-диметоксибензойной кислоты было выделено кристаллическое вещество ярко-красного цвета с узким интервалом температуры плавления (176–178 °С), индивидуальность которого подтверждена хроматографическими методами анализа. Его спектральные характеристики имеют значительное сходство с *para*-хиноноксимом **3g**. По результатам физико-химических методов анализа (ЯМР <sup>1</sup>H, ИК, УФ спектроскопия и масс-спектрометрия) было установлено, что данное вещество представляет собой смесь изомерных форм соответствующего *орто*-хиноноксима **17** [21].

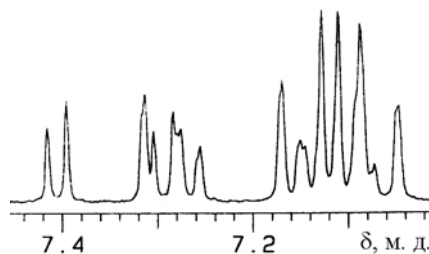


**Нитрил [6-(гидроксимино)-3-хлорциклогекса-2,4-диен-1-илиден](3,4-диметоксифенил)этановой кислоты (17).** ИК спектр (вазелиновое масло),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1345, 1519, 2200 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 364 (4.48), 398 (4.70). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.78 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.82 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.02–7.43 (6H, м, H Ar); 13.18 (1H, с, OH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 316 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (2), 289 [ $\text{M}-\text{HCN}$ ]<sup>+</sup> (67), 272 (2), 241 (2), 210 (8), 183 (5), 165 (100), 137 (14), 76 (28).

Идентификация данного вещества методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H несколько затруднена тем, что оно находится в нескольких стереоизомерных формах, и это выражается в мультиплетности сигналов в ароматической области спектра (рисунок), которые сложно отнести к тому или другому стереоизомеру.

Таким образом, экспериментально установлено существование интермедиата **17** в процессе образования соответствующего 2,1-бензизоксазола. Это доказывает, что изучаемый тип реакций протекает через соответствующие *орто*-хинонмонооксисы и подтверждает предложенный ранее механизм.

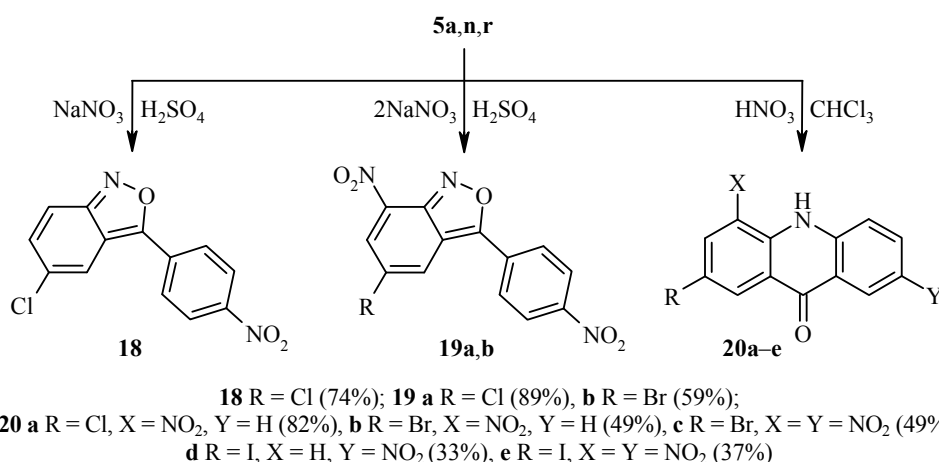
Поскольку изучаемый тип взаимодействий может приводить к продуктам, представляющим самостоятельный интерес, необходимо подробное изучение спектральных и других аналитических данных, позволяющих идентифицировать данные вещества. Поэтому нами было проведено комплексное исследование строения производных 3-арил-2,1-бензизоксазолов ИК, УФ, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопией и масс-спектрометрией, полярографией и газожидкостной хроматографией, результаты которого представлены в работах [9, 20–23].



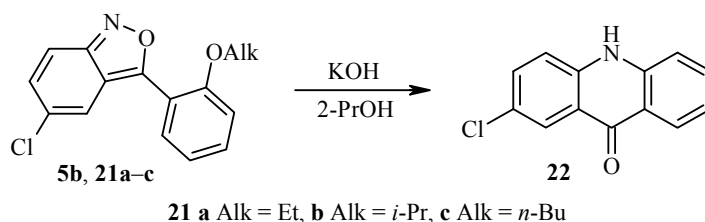
Фрагмент спектра ЯМР <sup>1</sup>H *орто*-хинонмонооксима **17** в  $\text{DMSO-d}_6$

Огромный интерес вызывает изучение возможности трансформации синтезированных 2,1-бензизоксазолов в другие гетероциклические и полифункциональные ароматические соединения.

Актуальным направлением дальнейшей функционализации базовой структуры является введение нитрогруппы. Нами установлено, что направление процесса взаимодействия антралинов с традиционными нитрующими реагентами зависит от применяемых реакционных условий. Проведение нитрования 5-галогенантралинов **5a,n,r** в концентрированной серной кислоте при использовании нитрата натрия или азотной кислоты в зависимости от мольного соотношения субстрата и реагента приводит к образованию 3-(4-нитрофенил)-5-хлор-2,1-бензизоксазола (**18**), либо 7-нитропроизводных **19a,b**. В то же время при взаимодействии с азотной кислотой в хлороформе или хлористом метиле при комнатной температуре формируются 2-R-4(7)-нитроакридин-9(10*H*)-оны **20a-e** [24–26].



Ещё одна интересная трансформация в акридиноны была установлена для 3-(2-алкоксифенил)-5-хлор-2,1-бензизоксазолов **5b, 21a-c**, которые в системе 2-пропанол – KOH при температуре кипения реакционной смеси превращаются в один и тот же продукт – 2-хлоракридин-9(10*H*)-он (**22**) [27].

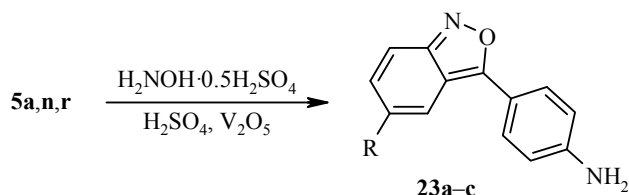


Преобразование 3-(2-алкоксифенил)-5-хлор-2,1-бензизоксазолов **5b, 21a-c** в акридинон **22** наблюдается и при их кипячении в декане [27]. Но при кипячении их в 2-пропанол в отсутствие гидроксида калия формирования акридинонов не наблюдается. В результате контрольных опытов показано, что длина углеводородного радикала алкоксигруппы не влияет на протекание процесса – антралины **5b, 21a-c**, отличающиеся друг от друга только алкоксильным фрагментом (Me, Et, *i*-Pr, *n*-Bu), образуют один и тот же конечный продукт перегруппировки. В этих же условиях 3-фенил-5-хлорантралил и 3-арил-5-хлор-2,1-бензизоксазолы, содержащие алкокси-



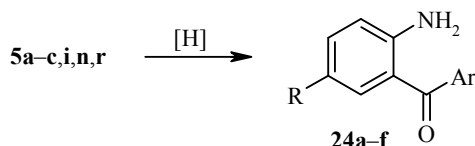
группы в *мета*- и *пара*-положениях арильного фрагмента, не подвергаются перегруппировке в соответствующие акридины, что свидетельствует о несомненном участии в ней *орто*-алкоксигрупп арильного фрагмента. Возможный механизм данного превращения включает в себя раскрытие гетероцикла и нуклеофильное замещение *орто*-алкоксигрупп.

Актуальным направлением функционализации 2,1-бензизоксазолов является введение аминогруппы. Нами установлено, что в системе  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot 0.5\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{SO}_4$  (конц.) –  $\text{V}_2\text{O}_5$  5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолы **5a,n,r** превращаются в 3-(4-аминофенил)-5-галоген-2,1-бензизоксазолы **23a-c** [28].



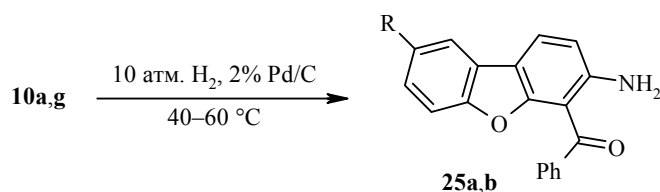
**23 a** R = Cl (85%), **b** R = Br (81%), **c** R = I (79%)

Ещё одним перспективным направлением превращений 5-R-3-арил-2,1-бензизоксазолов является их восстановление, с помощью которого могут быть получены *орто*-аминобензофеноны. Нами использовались такие восстанавливающие агенты, как соли металлов переменной валентности, главным образом хлорид и сульфат титана(III), железо в уксусной кислоте, молекулярный водород в присутствии катализаторов [9]. Так, из бензизоксазолов **5a-c,i,n,r** получены *орто*-аминобензофеноны **24a-f**.



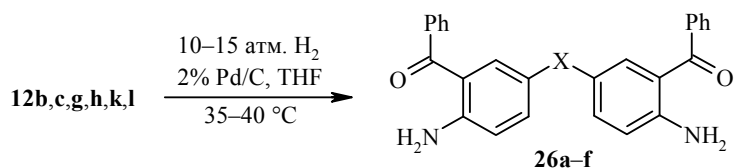
**24 a-d** R = Cl, **e** R = Br, **f** R = I; **a** Ar = Ph (91%), **b** Ar = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (52%),  
**c** Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (69%), **d** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (70%), **e** Ar = Ph (93%), **f** Ar = Ph (72%)

Соединения **10a,g**, в которых антранильный фрагмент конденсирован с другим гетероциклом, также подвергали восстановлению в соответствующие *орто*-аминокетоны **25a,b** [9].



**25 a** R = H (86%), **b** R = 1,3-диоксолан-2-ил (96%)

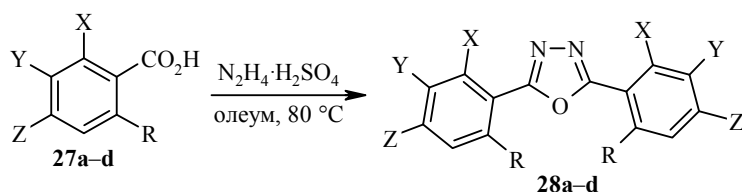
Восстановительное раскрытие цикла бис-2,1-бензизоксазолов **12b,c,g,h,k,l** позволило получить полядерные *о*-аминобензофеноны **26a-f**, которые могут быть использованы как ценные полупродукты для полихинолинов – одного из наиболее термостойких классов органических полимеров [9].



Соединение <b>26</b>	a	b	c	d	e	f
X	O	S				
Выход, %	98	97	97	98	97	96

### КОНДЕНСАЦИЯ НИТРОБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ГИДРАЗИНОМ И ДИГИДРАЗИДОМ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

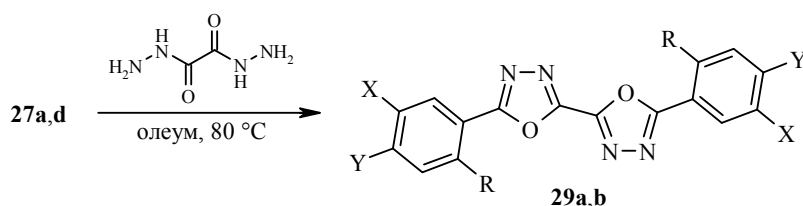
В результате конденсации нитробензойных кислот **27a-d** с сульфатом гидразина в олеуме в течение 8 ч происходит формирование 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов **28a-d** с высокими (более 80%) выходами [29, 30].



**a** R = X = Y = H, Z = NO<sub>2</sub> (86%), **b** R = X = Z = H, Y = NO<sub>2</sub> (85%),  
**c** R = Y = H, X = Z = NO<sub>2</sub> (81%), **d** R = Cl, X = Z = H, Y = NO<sub>2</sub> (82%)

Данный метод позволяет получать 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы только из бензойных кислот, содержащих нитрогруппу. Во всех остальных случаях наблюдается протекание побочных процессов сульфирования исходных субстратов.

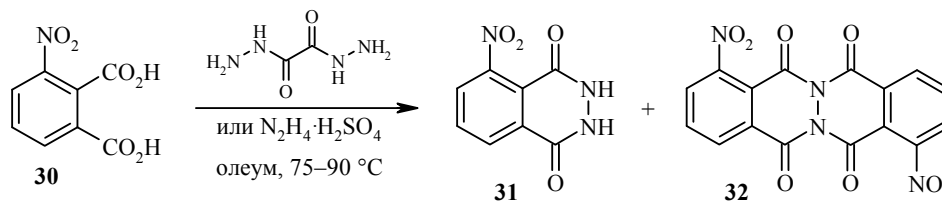
Конденсацией нитробензойных кислот **27a,d** с дигидразидом щавелевой кислоты в олеуме были получены динитроарены **29a,b**, содержащие два 1,3,4-оксадиазольных цикла [29].



**29 a** R = X = H, Y = NO<sub>2</sub> (74%), **b** R = Cl, X = NO<sub>2</sub>, Y = H (45%)

Исследование поведения нитрофталевых кислот в условиях конденсации с сульфатом гидразина и дигидразидом щавелевой кислоты в олеуме позволило установить зависимость направления реакции от температуры. Мы обнаружили, что при взаимодействии 3-нитрофталевой кислоты (**30**) с сульфатом гидразина или дигидразидом щавелевой кислоты при температуре 85–90 °C происходит образование смеси 5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона (**31**) и 1,8-динитро-5,7,12,14-тетрагидрофталазино[2,3-*b*]фталазин-

5,7,12,14-тетраона (**32**) в соотношении 4:1 (по данным ВЭЖХ), а при температуре 75–80 °С соотношение этих продуктов составляет 3:7 [31].



Суммарный выход продуктов реакции составил 75%. По всей видимости, первоначальным продуктом взаимодействия является тетрациклическое соединение **32**, которое в условиях реакции распадается с формированием фталазиндиона **31**. Это предположение подтверждается и тем, что при выдерживании соединения **32** в олеуме при температуре 90 °С оно превращается в 5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион (**31**).

Таким образом, в результате проведенного исследования закономерностей реакций конденсации нитроаренов с арилацетонитрилами в спиртах в присутствии избытка гидроксида натрия, а также нитробензойных и нитрофталевых кислот с гидразинсульфатом и дигидразидом щавелевой кислоты в среде олеума разработаны эффективные методы получения практически ценных и востребованных азагетероциклов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Н. Липунова, Э. В. Носова, В. Н. Чарушин, *ХГС*, 1825 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1691 (2013).]
2. А. А. Фесенко, А. Д. Шуталев, *ХГС*, 886 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 827 (2013).]
3. А. С. Тягливый, Д. В. Стегленко, А. В. Гулевская, *ХГС*, 1346 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 1255 (2013).]
4. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, А. И. Русаков, *Функционализация карбо-, N-, O-содержащих гетероциклических систем*, Мир, Москва, 2010, с. 93.
5. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Ганжа, А. И. Русаков, *Рос. хим. журн.*, **L**, № 3, 139 (2006).
6. Н. В. Коновалова, Дис. канд. хим. наук, Москва, 2009.
7. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, Е. Б. Быстрякова, В. В. Копейкин, Г. С. Миронов, *Журн. орган. химии*, **30**, 1407 (1994).
8. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Ганжа, Г. С. Миронов, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **46**, вып. 7, 98 (2003).
9. А. Д. Котов, Дис. докт. хим. наук, Москва, 2001.
10. В. Ю. Орлов, Я. В. Соковиков, А. Д. Котов, *Журн. орган. химии*, **38**, 108 (2002). [*Russ. J. Org. Chem.*, **38**, 100 (2002).]
11. В. Ю. Орлов, Я. В. Соковиков, А. Д. Котов, А. А. Стариков, *Журн. орган. химии*, **36**, 1788 (2000).
12. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, А. И. Русаков, Е. Б. Быстрякова, В. В. Копейкин, Г. С. Миронов, *Журн. орган. химии*, **34**, 572 (1998).
13. А. Д. Котов, В. Ю. Орлов, Е. Б. Быстрякова, В. В. Копейкин, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **41**, вып. 3, 30 (1998).
14. А. Д. Котов, В. Ю. Орлов, Е. Б. Быстрякова, В. В. Копейкин, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **41**, вып. 2, 81 (1998).
15. R. V. Davis, L. C. Pizzini, J. D. Benigni, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2913 (1960).
16. R. V. Davis, L. C. Pizzini, *J. Org. Chem.*, **25**, 1884 (1960).

17. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Копейкин, Т. Н. Орлова, А. И. Русаков, Г. С. Миронов, *Журн. орган. химии*, **32**, 1378 (1996).
18. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Ганжа, *Журн. орган. химии*, **39**, 1434 (2003). [*Russ. J. Org. Chem.*, **39**, 1362 (2003).]
19. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Ганжа, Г. С. Миронов, *Журн. орган. химии*, **39**, 1743 (2003). [*Russ. J. Org. Chem.*, **39**, 1674 (2003).]
20. В. В. Ганжа, Дис. канд. хим. наук, Ярославль, 2003.
21. В. Г. Соколов, Дис. канд. хим. наук, Ярославль, 2006.
22. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, Т. Н. Орлова, В. В. Ганжа, *ХГС*, 732 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 630 (2005).]
23. Я. В. Соколов, И. Н. Соколова, А. Д. Котов, В. Ю. Орлов, *Токсикол. вестн.*, № 2, 29 (2002).
24. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, В. В. Ганжа, В. Г. Соколов, *Журн. орган. химии*, **43**, 1509 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1502 (2007).]
25. В. В. Ганжа, А. Д. Котов, В. Ю. Орлов, Пат. РФ 2339623; *Бюл. изобрет.*, № 33 (2008).
26. В. В. Ганжа, А. Д. Котов, В. Ю. Орлов, О. А. Шалгунова, Пат. РФ 2356894; *Бюл. изобрет.*, № 15 (2009).
27. V. Yu. Orlov, A. D. Kotov, V. V. Ganzha, V. G. Sokolov, *Mendeleev Commun.*, **14**, 37 (2004).
28. В. В. Ганжа, А. Д. Котов, В. Г. Соколов, В. Ю. Орлов, *Журн. орган. химии*, **42**, 1265 (2006). [*Russ. J. Org. Chem.*, **42**, 1248 (2006).]
29. В. Ю. Орлов, А. Д. Котов, М. А. Проказников, Д. А. Базлов, А. В. Цивов, *Бутлеровские сообщения*, **31**, № 7, 11 (2012).
30. А. Д. Котов, Д. А. Базлов, М. А. Проказников, В. Ю. Орлов, Е. А. Антонова, *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, **56**, вып. 9, 27 (2013).
31. В. В. Ганжа, А. Д. Котов, Т. В. Кесарева, В. Ю. Орлов, *ХГС*, 1110 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 963 (2006).]

<sup>1</sup> Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова,  
ул. Советская, 14, Ярославль 150000, Россия  
e-mail: kot@bio.uni Yar.ac.ru

Поступило 10.02.2014