

ВЫСШИЙ ХИМИЧЕСКИЙ КОЛЛЕДЖ РАН
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
ЛАБОРАТОРИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ №18

Лобач Александр Викторович

(студент 4 курса ВХК РАН)

***ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО
ЗАМЕЩЕНИЯ НИТРОГРУППЫ В НЕКОТОРЫХ 4,6-
ДИНИТРОИНДАЗОЛАХ***

Научный руководитель – н.с. лаб.№18 ИОХ РАН,
к.х.н. Старосотников Алексей Михайлович

МОСКВА – 2003

Оглавление:

<i>I.</i>	<i>Введение.</i>	<i>3</i>
<i>II.</i>	<i>Краткий литературный обзор.</i>	<i>4</i>
<i>III.</i>	<i>Синтез 3-замещённых 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазолов.</i>	<i>5</i>
<i>IV.</i>	<i>Особенности нуклеофильного замещения в 3-замещённых 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазолах</i>	<i>7</i>
<i>V.</i>	<i>Синтез 3-незамещённого 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазола и его реакции с нуклеофилами.</i>	<i>12</i>
<i>VI.</i>	<i>Экспериментальная часть.</i>	<i>15</i>
<i>VII.</i>	<i>Выводы.</i>	<i>21</i>
<i>VIII.</i>	<i>Список литературы:</i>	<i>22</i>

I. Введение.

Настоящая работа является частью систематических исследований, проводимых в лаборатории ароматических азотсодержащих соединений (№18) ИОХ РАН, которые направлены на изучение ароматического нуклеофильного замещения в бензоидных и гетероциклических системах (бензо[d]изоксазолы, индазолы и др.)

Целью работы является синтез некоторых 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазолов с различными заместителями в положении 3, на основе 2,4,6-тринитротолуола (ТНТ) и исследование особенностей их поведения в реакциях с анионными O-, N-, S-нуклеофилами, исследование зависимости обнаруженной ранее региоселективности замещения 4-нитрогруппы от различных заместителей в положении 3 индазольной системы.

II. Краткий литературный обзор.

Несмотря на то, что проблемам синтеза различных нитроиндазолов посвящено довольно много работ, нуклеофильное замещение в их ряду сравнительно мало изучено и пока не существует какой либо общей теории поведения различных замещённых нитроиндазолов в реакциях с нуклеофилами.

В настоящее время имеется несколько работ, посвященных нуклеофильному замещению в 3-галогениндазолах (в то же время нуклеофильное замещение нитро- и некоторых других групп в бензольном кольце индазольной системы систематически изучалось лишь в последнее время в лаборатории №18 ИОХ РАН [3].)

При кипячении 5-нитро-3-хлориндазола с имидазолом в диоксане с хорошим выходом образуется продукт замещения атома хлора на остаток имидазола [1a]:

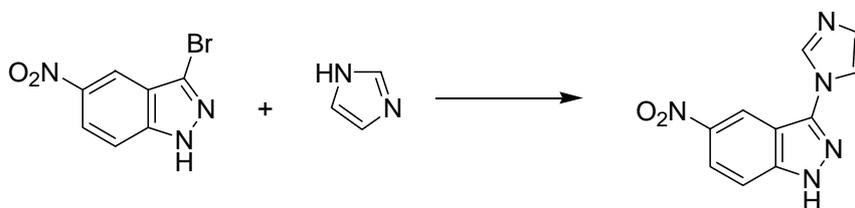


Схема 1

Реакция 3-бром-5-нитроиндазола с морфолином требует более жестких условий [16]:

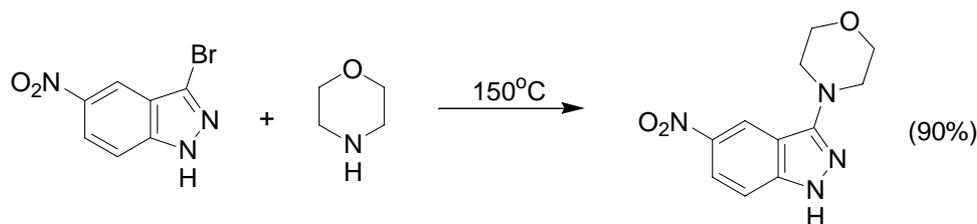


Схема 2

Для 5-нитро-3-хлориндазола описаны реакции с алициклическими аминами (морфолин, пиперидин, пирролидин и др.) [1b]. В жестких условиях с небольшими (24-28%) выходами образуются продукты замещения атома хлора.

Кроме того известно несколько примеров викариозного [2] и фотохимического нуклеофильного замещения в ряду индазолов, которые в данной работе не рассматриваются.

III. Синтез 3-замещённых 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазолов.

Ранее нами сообщалось о синтезе 1-арил-4,6-динитро-3-формил-1H-индазолов (**1**) на основе 2,4,6-тринитротолуола (TNT) [3]. Было показано, что нитрогруппа в положении 4 динитроиндазолов (**1**) обладает высокой подвижностью и селективно замещается под действием широкого круга анионных O-, N- и S- нуклеофилов (схема 3):

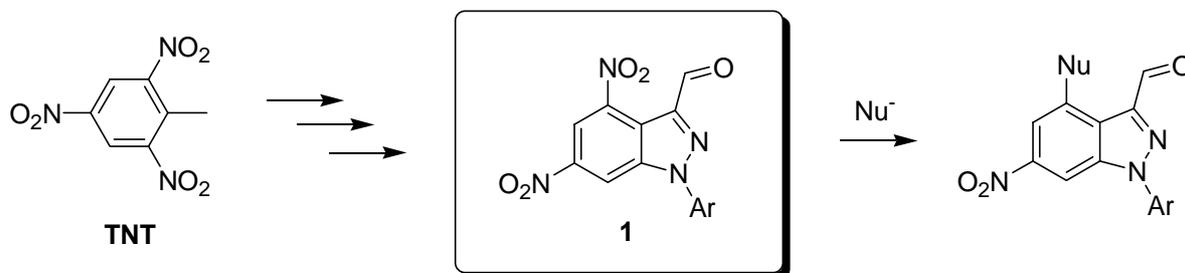


Схема 3

Такое различие в реакционной способности нитрогрупп в положении 4 и 6 может быть связано с влиянием заместителя в положении 3: 4-NO₂ выведена из плоскости гетероароматического цикла, при этом уменьшается её сопряжение с индазольной системой, что способствует её замещению.

Для проверки этого предположения, в настоящей работе нами синтезирован ряд 4,6-динитро-1-арил-1H-индазолов с различными заместителями в положении 3.

1-Арил-4,6-динитро-3-формил-1H-индазолы имеют активную формильную группу. Так, 4,6-динитро-1-фенил-3-формил-1H-индазол (**1a**: Ar = Ph) легко взаимодействует с простыми спиртами, с образованием устойчивых полуацеталей, и этиленгликолем, с образованием соответствующего циклического ацетала (**2**):

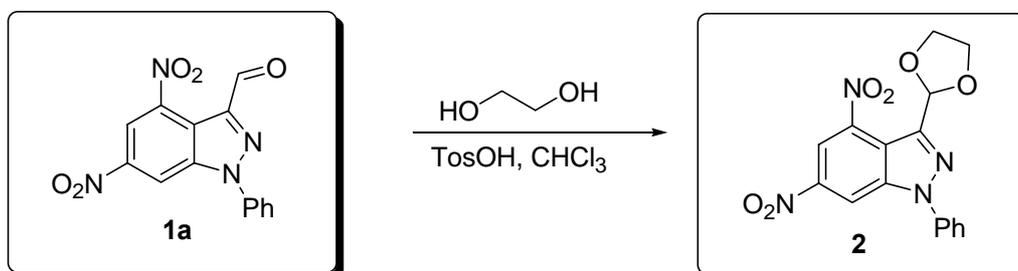


Схема 4

Кроме того, 4,6-динитро-1-фенил-3-формил-1H-индазол взаимодействует с гидрохлоридом гидросиламина в уксусной кислоте с образованием соответствующего

оксима (**3**), который затем при кипячении в уксусном ангидриде способен дегидратироваться с образованием соответствующего нитрила (**4**):

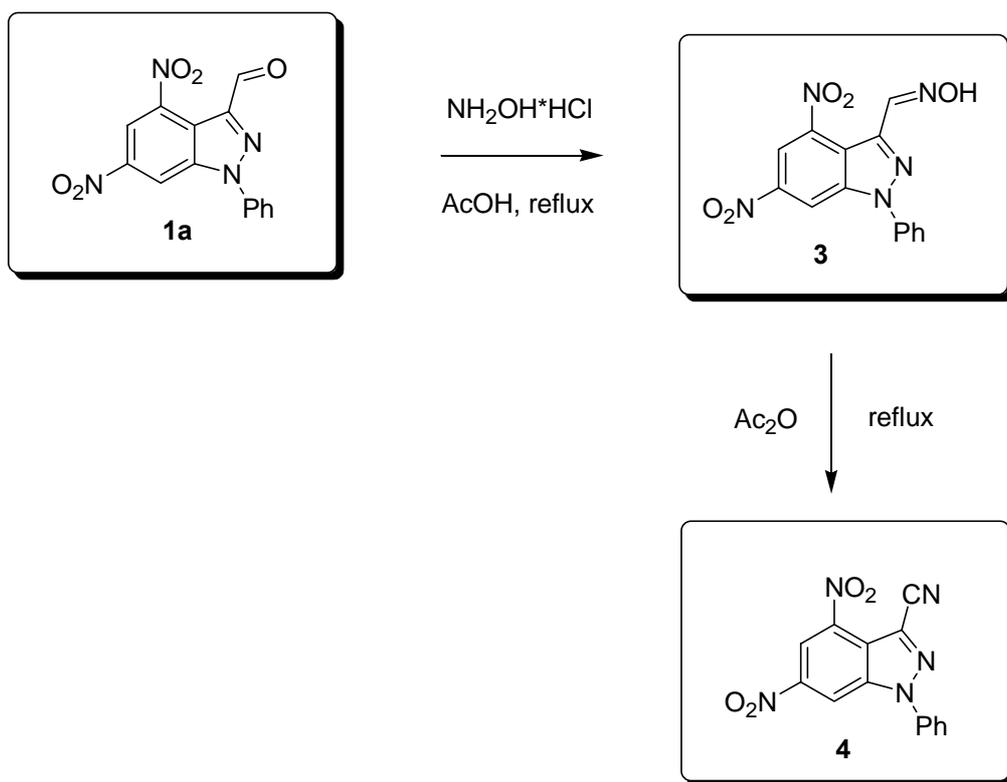


Схема 5

Строение и состав полученных соединений доказаны с помощью данных ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ИК – спектроскопии, масс-спектрометрии, и подтверждены элементным анализом.

IV. Особенности нуклеофильного замещения в 3-замещённых 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазолах

Синтезированный ранее ^[3] 4,6-динитро-1-фенил-3-формил-1H-индазол (**1a**) реагирует с анионными N-, O- и S-нуклеофилами (в среде DMF, NMP) таким образом, что замещается только нитрогруппа в положении 4, давая ранее неизвестные 4-замещённые 6-нитро-1-фенил-3-формил-1H-индазолы (**5-7**) в качестве единственного продукта (схема 6). В качестве нуклеофилов использовались фенол и тиолы в присутствии депротонирующего агента — твердого K₂CO₃ (эквимольные количества), а также NaN₃. Реакцию проводили до полной конверсии исходного индазола **1a**, в случае NaN₃ и тиофенола при комнатной температуре (~20°C), в случае фенола при 80°C, в случае алкантиолов реакция идет при 20°C, но ее удобнее проводить при 60°C:

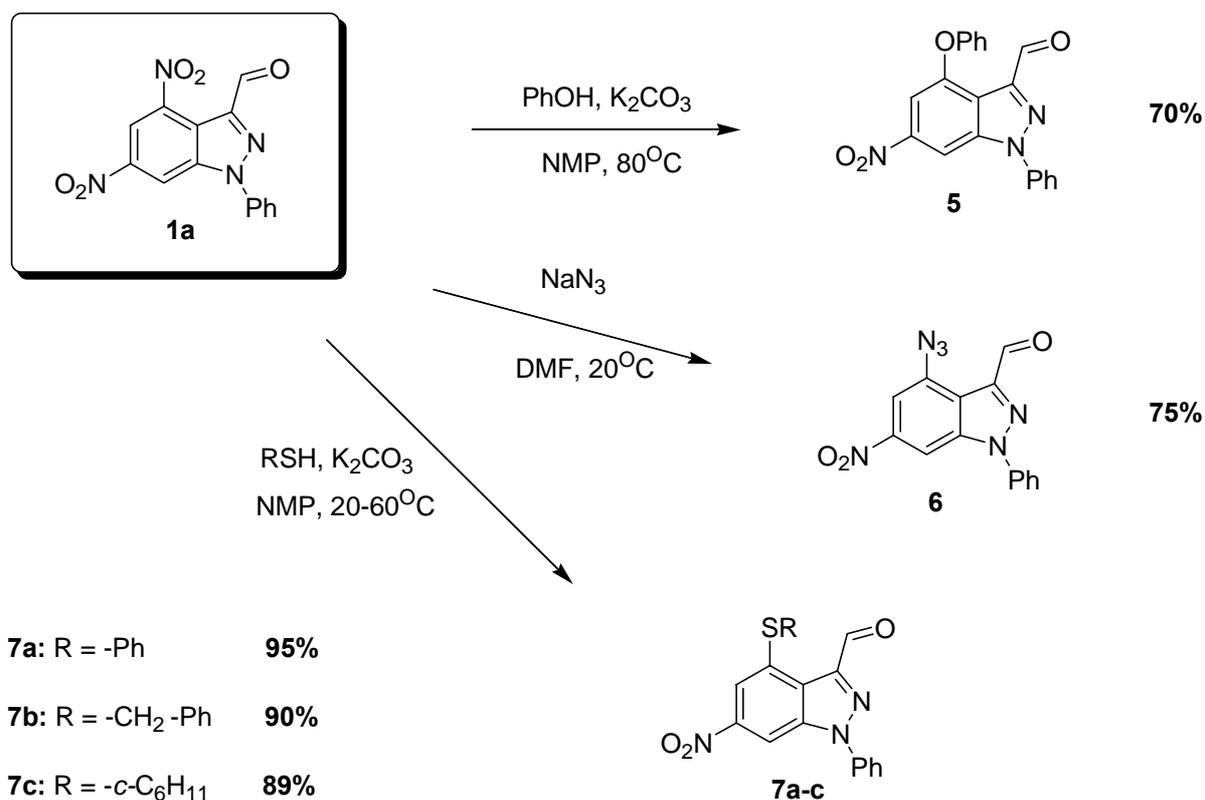


Схема 6

Образование только одного из двух возможных продуктов замещения нитрогруппы здесь и далее для других динитроиндазолов подтверждено спектрами ЯМР ¹H неочищенного продукта реакции.

Доказательство направления нуклеофильного замещения проводилось следующим образом. Для исходного 4,6-динитро-1-фенил-3-формил-1H-индазола (**1a**) было проведено полное отнесение сигналов C и H спектров ЯМР ¹H и ¹³C на основании данных

метода 1D-NOE и двумерной ^1H - ^{13}C -спектроскопии (HSQC, HMBC). У продуктов замещения нитрогруппы – моонитроформилиндазолов **5-7** наблюдается значительный сдвиг сигнала атома С-4 в область сильного поля по сравнению с исходным динитроформилиндазолом **1a**, а значение хим. сдвига атома С-6 практически не изменилось.

Дополнительное и независимое доказательство замещения 4- NO_2 с помощью ЯМР-спектроскопии показано на примере моонитроформилиндазола **7a**, у которого по данным спектра NOESY наблюдается взаимодействие через пространство между протоном формильной группы и *орто*-протонами фенильного кольца заместителя -SPh. Этот факт также подтверждает замещение нитрогруппы в положении 4.

Кроме того, направление замещения нитрогруппы доказано также и химическим методом. Так, при реакции **1a** с тиоглицерином был выделен гликоль **8**, последний при катализе *пара*-толуолсульфокислотой образует внутримолекулярный циклический ацеталь **9** (схема 7). Подобный продукт возможен только в случае замещения нитрогруппы, находящейся в *пери*-положении к формильной группе, т.е. в положении 4:

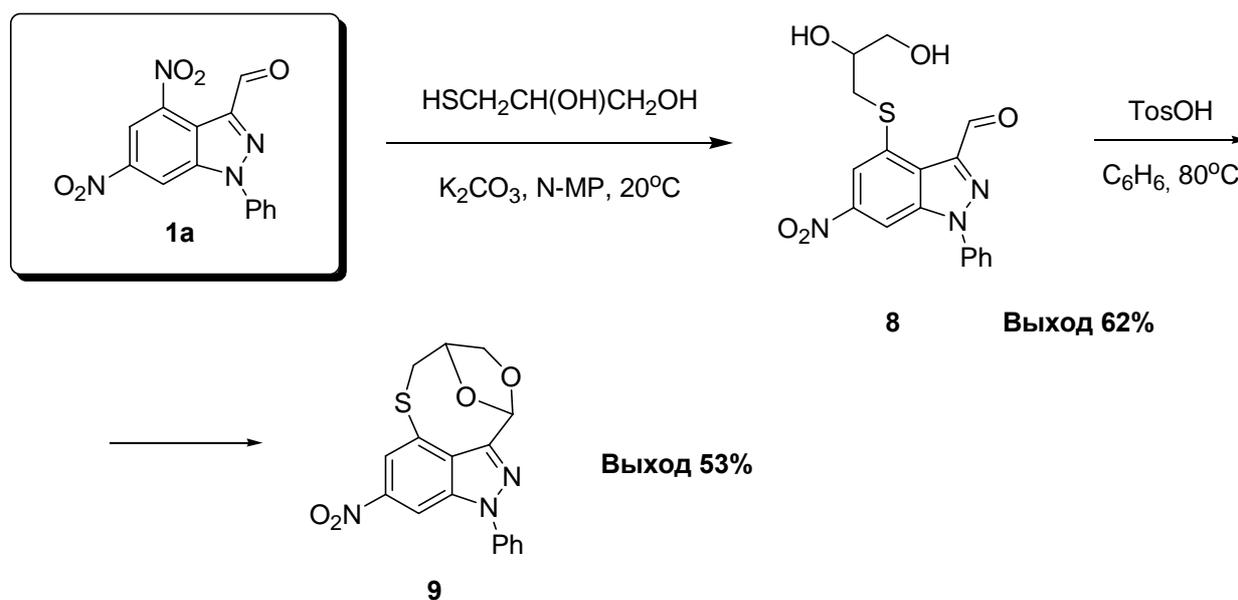
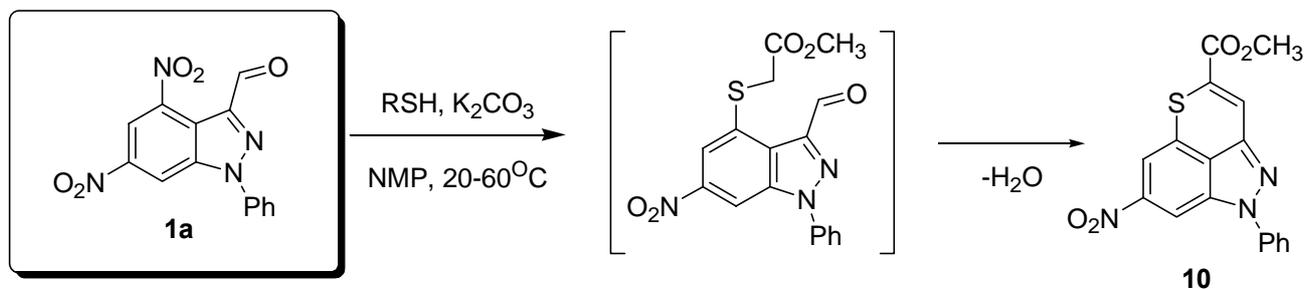


Схема 7

Строение соединений **8** и **9** подтверждено данными ^1H ЯМР спектроскопии.

Интересные результаты были получены при использовании метилового эфира тиогликолевой кислоты в качестве нуклеофила. Образующийся при этом продукт замещения нитрогруппы в условиях реакции циклизуется за счёт присоединения активного метиленового звена заместителя $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ по формильной группе с образованием 7-нитро-4-карбоксиметил -1-фенил-1H-тиопирано[4,3,2-cd]индазола (**10**) [4].



Выход 60%

Схема 8

Полученный трициклический продукт относится к довольно редкому типу гетероциклов – 14π -электронным *peri*-аннелированными гетероароматическим системам, которые практически не были описаны до настоящей работы [5].

Изучение взаимодействия 4,6-динитро-1-фенил-3-циано-1*H*-индазола (4) с нуклеофилами проводилось на примере его взаимодействия с тиолами, фенолом и 2,2,3,3-тетрафтор-пропан-1-олом в присутствии K_2CO_3 , а также с NaN_3 в среде апротонных диполярных растворителей (NMP и DMF) :

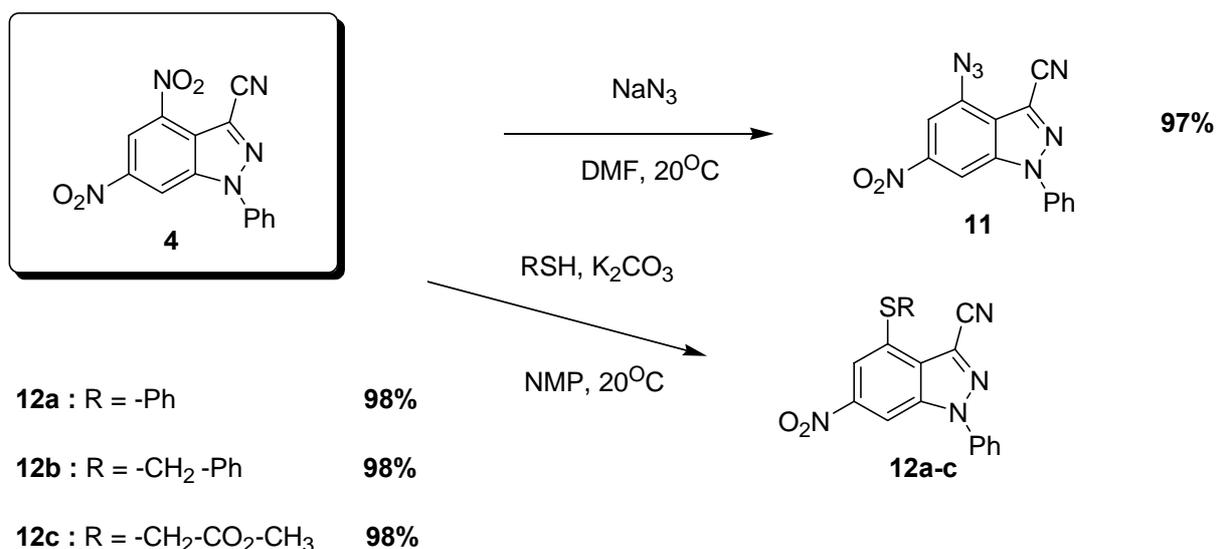
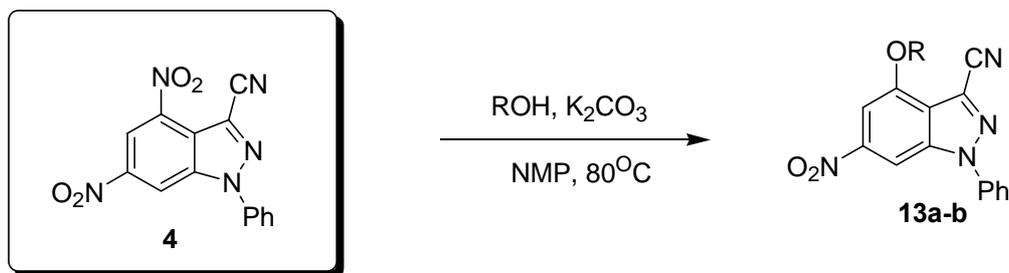


Схема 9

В отличие от взаимодействия с S- и N-нуклеофилами, которое гладко проходит при комнатной температуре с выходами близкими к количественным, реакции динитроиндазола 4 с O-нуклеофилами протекают в более жёстких условиях (80°C):



13a : - Ph **87%**

13b : - CH₂CF₂CHF₂ **18%**

Схема 10

В данных реакциях образуется только один продукт замещения. Это было показано исследованием с помощью ЯМР ¹H спектроскопии неочищенного продукта реакции. Причём, как и в реакции с 4,6-динитро-1-фенил-3-формил-1*H*-индазолом, замещается региоспецифически только 4-нитрогруппа. Попытки получить продукт замещения 6-NO₂ или обеих нитрогрупп, варьируя условия реакции и соотношения реагентов не привели к желаемому результату. Ужесточение условий реакции (повышение температуры) приводит к резкому падению выхода и осмолению реакционной смеси.

Доказательство направления нуклеофильного замещения проводилось следующим образом. Для исходного 4,6-динитро-1-фенил-3-циано-1*H*-индазола (**4**) нам не удалось получить удовлетворительный спектр ЯМР ¹³C из-за низкой растворимости этого соединения. В случае производного **12c** с помощью спектроскопии ¹H ЯМР с использованием метода NOE было обнаружено взаимодействие через пространство между протонами метиленового фрагмента и H-5. Кроме того наблюдается взаимодействие между H-7 и *орто*-протонами фенильного кольца в молекуле **12c**. Эти факты позволяют сделать однозначный вывод о том, что замещается нитрогруппа в положении 4. Нами проведено полное отнесение ЯМР-сигналов атомов углерода производного **12c** с использованием различных методик ЯМР (NOE, HMBC) и найдены значения химических сдвигов атомов C-4 (132.2 м.д.) и C-6 (147.7 м.д.). У всех продуктов замещения нитрогруппы – мононитроцианоиндазолов **11-13** в спектрах ¹³C ЯМР наблюдаются сигналы атомов C-6 в области 147-149 м.д. и сигналы атомов C-4 в области 132-135 м.д. Эти данные позволяют сделать однозначный вывод о том, что под действием любых нуклеофилов замещению подвергается только нитрогруппа в положении 4.

На примере реакции с бензилмеркаптаном показано, что и в диоксолановом производном (**2**) 4- нитрогруппа также способна замещаться под действием нуклеофила. Реакция протекает при нагревании до 80°C в среде NMP, в присутствии основания (K₂CO₃) с образованием 4-бензилсульфанил-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-нитро-1-фенил-1*H*-индазола (**14**):

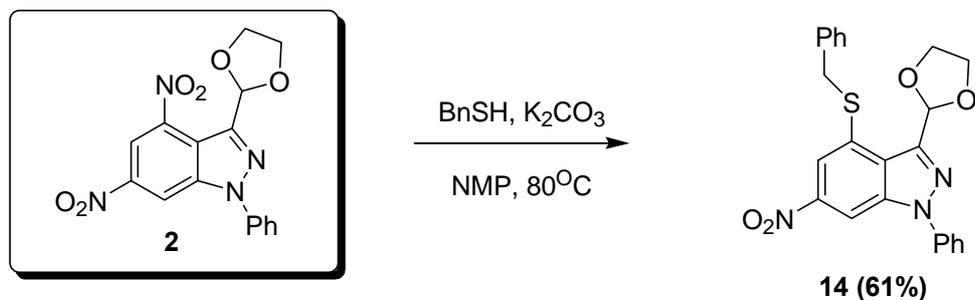


Схема 11

Следует отметить, что в данном случае реакция протекает в заметно более жёстких условиях, чем в случае динитроиндазолов **1** и **4**, что говорит о меньшем активирующем влиянии диоксоланильного заместителя в положении 3 по сравнению с формильной и нитрильной группами.

В данном случае реакция также протекает региоспецифично, т.е. замещается только нитрогруппа в положении 4. Об этом свидетельствует значительное изменение химического сдвига атома С-4 в продукте **14** по сравнению с исходным динитропроизводным **2**, для которого было проведено полное отнесение сигналов Н и С с использованием методов NOE и двумерной ЯМР ^1H - ^{13}C -спектроскопии. Значения химических сдвигов остальных атомов углерода практически не изменились.

Таким образом, нами было показано, что нитрогруппа в положении 4 3-*Z*-1-арил-4,6-динитро-1*H*-индазолов ($Z = \text{CHO}, \text{CN}, 1,3\text{-диоксолан-2-ил}$) обладает высокой подвижностью и замещается под действием широкого круга анионных O-, N- и S-нуклеофилов. Реакции протекают в мягких условиях и региоспецифично: нитрогруппа в положении 6 не затрагивается:

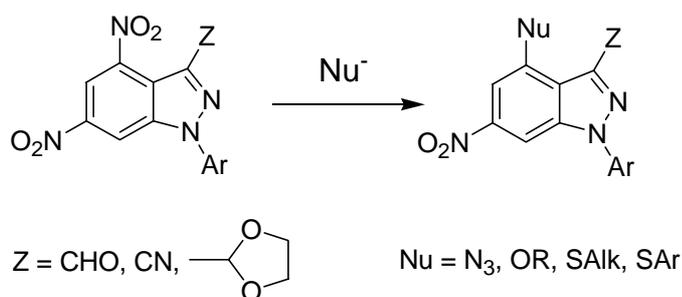


Схема 12

Такую региоспецифичность замещения можно связать с выведением 4- NO_2 из плоскости гетероароматической системы под влиянием пери-заместителя (3-*Z*). Это облегчает замещение 4- NO_2 за счёт уменьшения сопряжения с индазольным фрагментом.

Для проверки данного предположения представляло интерес изучить реакции 3-незамещённого 4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазола (**20**) с теми же нуклеофилами в аналогичных условиях.

V. Синтез 3-незамещённого 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазола и его реакции с нуклеофилами.

Для синтеза 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазола, была проведена следующая цепочка превращений [6,7,8].

Исходный TNT вводили в реакцию с *para*-N,N'-диметилнитрозоанилином в пиридине в присутствии каталитического количества йода, в результате чего был получен N,N-диметил-N'-(2,4,6-тринитробензилиден)-4-аминоанилин (**15**) :

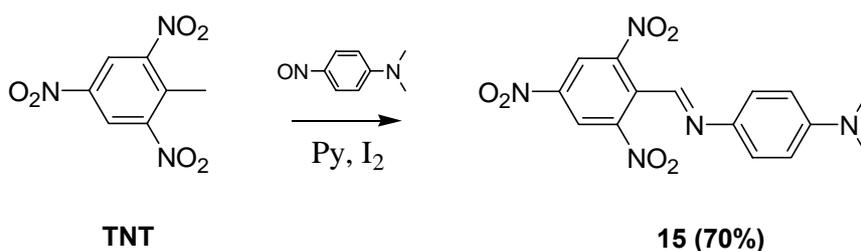


Схема 13

Кислотный гидролиз азометина **15** приводит к 2,4,6-тринитробензальдегиду [8] (**16**) :

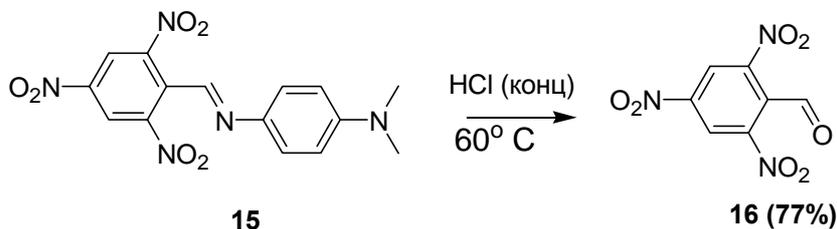


Схема 14

Из полученного альдегида (**16**), по стандартной методике, кипячением с PhNHNH₂*HCl в спирте, был синтезирован соответствующий N-фенилгидразон (**17**):

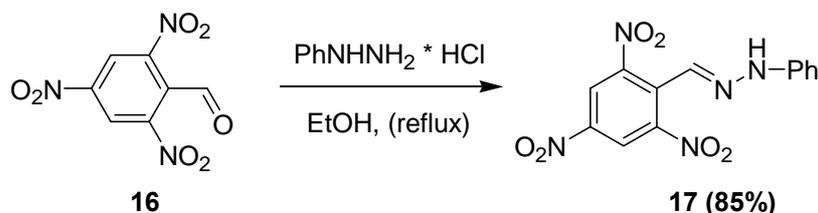


Схема 15

Гидразон **17** в присутствии оснований образует целевой 3-незамещённый 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазол (**18**) за счёт внутримолекулярного нуклеофильного замещения *ortho*-нитрогруппы:

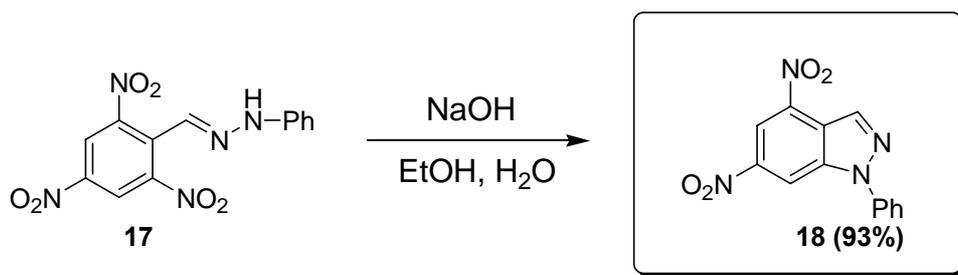


Схема 16

Для целевого соединения **18**, как и для промежуточного N-фенилгидразона 2,4,6-тринитробензальдегида (**17**), в литературе имеются данные лишь по их температурам плавления^[6,7], а их идентификация проводилась только на основании данных элементного анализа, в то время как их спектральные характеристики в литературе отсутствуют. Нами проведено детальное исследование структуры динитроиндазола **18** с использованием различных спектральных методов и элементного анализа, в частности, проведено полное отнесение сигналов атомов H и C соединения **18** в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C.

Изучение реакций индазола **18** с нуклеофилами проводилось на примере его взаимодействия с тиолами в присутствии K₂CO₃ в среде NMP, а также с NaN₃ в среде DMF. При этом, как и в случае 3-замещённых 4,6-динитроиндазолов **1,2,4**, происходит замещение нитрогруппы в положении 4 и образуются ранее неизвестные 4-замещённые 6-нитро-1-фенил-1H-индазолы **19, 20** в качестве единственных продуктов реакций (схема 17):

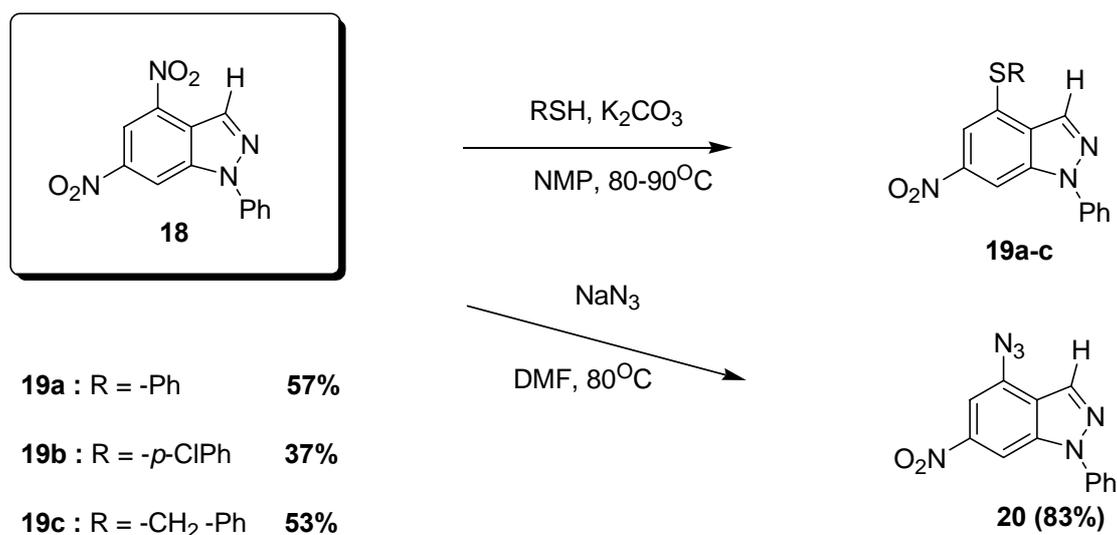


Схема 17

Реакции протекают при 80-90°C, т.е. в более жестких условиях, чем в случае 3-замещенных динитроиндазолов (20°C), при этом с удовлетворительными выходами образуются продукты замещения только нитрогруппы в положении 4 – моонитропроизводные **19**, **20**. Нитрогруппа в положении 6 не затрагивается и при использовании избытка нуклеофила, а при ужесточении условий реакции образуются продукты деструкции исходного динитроиндазола **18**.

Образование лишь одного из двух возможных продуктов замещения нитрогруппы доказано с помощью ЯМР ¹H неочищенного продукта реакции. Направление замещения было доказано следующим образом. Для моонитропроизводного **19c** нами проведено полное отнесение сигналов атомов углерода и водорода в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C на основании данных двумерной ¹H-¹³C-спектроскопии (HSQC, HMBC) и найдены значения химических сдвигов атомов C-4 (133.5 м.д.) и C-6 (147.6 м.д.). В то же время в исходном динитроиндазоле **18** сигнал атома C-4 находится в более слабом поле и имеет хим. сдвиг 138.7 м.д. У остальных продуктов замещения нитрогруппы – моонитроиндазолов **19a-b,20** в спектрах ¹³C ЯМР наблюдаются сильнополюсные сдвиги сигналов атомов C-4 (132-135 м.д.) по сравнению с исходным динитропроизводным **18**, в то время как хим. сдвиги сигналов атомов C-6 практически не изменились (147-148 м.д.). Эти данные позволяют сделать однозначный вывод о том, что под действием любых нуклеофилов замещению подвергается только нитрогруппа в положении 4.

Скорость замещения нитрогруппы в 3-незамещенном динитроиндазоле **18** значительно ниже, чем в случае 3-формил- или 3-цианоиндазолов **1a** и **4**, и приблизительно равна скорости замещения 4-NO₂ в динитропроизводном **2** в одинаковых условиях с использованием бензилмеркаптана в качестве нуклеофила (ср. лит ^[3]).

Таким образом, региоселективность замещения 4-NO₂ в различных 3-Z-4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазолах не зависит от характера заместителя в положении 3. При этом скорость замещения этой нитрогруппы возрастает с увеличением электроноакцепторности заместителя 3Z. Полуэмпирический квантовохимический расчёт по методу AM-1 (полной оптимизацией геометрии) соединения (**18**) свидетельствует о том, что обе нитрогруппы в положениях 4 и 6 лежат в плоскости бензольного цикла (угол поворота не превышает 3°). Следовательно причины столь высокой региоселективности нуклеофильного замещения 4-NO₂ связаны скорее всего с влиянием аннелированного пиразольного цикла, однако их установление требует проведения дальнейших расчётных и структурных исследований.

VI. Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборах "Bruker AC-200, Bruker WM-250, Bruker AM-300". Химические сдвиги приведены относительно Me_4Si . Все образцы для ЯМР-спектроскопии приготовлены в смеси $\text{DMSO-d}_6/\text{CCl}_4$ -1:1.

Контроль за ходом реакций и чистотой веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюэнта использовались толуол, хлороформ и смесь хлороформ-метанол 10:1.

ИК-спектры записаны на приборе "Spectrum M-80" в прессовке с KBr .

Масс-спектры регистрировались на приборе MS-30 Kratos (ЭУ, 70 эВ, m/z).

Для опытов использовали свежеперегнанные абсолютный диметилформамид и пиридин, дополнительной осушки остальных реагентов не производили.

1) 4,6-Динитро-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-фенил-1H-индазол (2).

Смесь 1.2 г (3.85 ммоль) **1a**, 0.43 мл (7.7 ммоль) этиленгликоля, 50 мг TsOH и 30 мл хлороформа кипятили 6 ч с водоотделителем. Реакционную смесь охладили, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , элюент – CHCl_3). Получили 1.15 г соединения **2**.

Т. пл. 192-194°C. Спектр ^1H ЯМР: 4.02 (с, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.48 (с, 1H, OCHO), 7.57 (т, $J=7.5$, 1H, Ph), 7.68 (м, 2 H, Ph), 7.80 (д, $J=7.5$, 2H, Ph), 8.63 (с, 1H, H-5), 8.78 (с, 1H, H-7). Спектр ^{13}C : 64.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 98.1 (OCHO), 112.1 (C-7), 112.9 (C-5), 115.9 (C-3a), 123.7 (o-Ph), 128.6 (p-Ph), 129.7 (m-Ph), 137.4 (и-Ph), 140.1 (C-7a), 141.9 (C-4), 142.3 (C-3), 145.3 (C-6). Найдено (%): C, 53.43; H, 3.14. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено (%): C, 53.94; H, 3.39.

2) Оксим 4,6-динитро-1-фенил-1H-индазол-3-карбальдегида (3).

Смесь 0,62 г (2 ммоль) **1a** и 0,21 г (3 ммоль) гидроксилamina гидрохлорида в 10 мл уксусной кислоты кипятили 6 часов. Раствор охладили, осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на воздухе. Получили 0.55 г соединения **3**. Т. пл. 218-220°C. Спектр ^1H ЯМР: 7.6-7.9 (м, 5H, Ph), 8.45 (с, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.62 (с, 1H, H-5), 8.78 (с, 1H, H-7), 11.70 (с, 1H, NOH).

3) 4,6-Динитро-1-фенил-3-циано-1H-индазол (4).

Смесь 3 г (9.2 ммоль) **3** и 75 мл уксусного ангидрида кипятили 6 часов. После охлаждения раствора осадок отфильтровали, промыли этанолом. Получили 2.46 г соединения **4**.

Т. пл. 275-277°C (Ac₂O). Спектр ¹H ЯМР: 7.6-7.9 (м, 5H, Ph), 8.95 (с, 2H, H-5 и H-7). Спектр ¹³C ЯМР: 112.5, 115.1, 116.0, 124.5, 130.1, 136.7, 139.7, 146.1. Найдено (%): С, 54.71; Н, 2.14. С₁₄Н₇Н₅О₄. Вычислено (%): С, 54.38; Н, 2.28.

4) Получение 6-нитро-1-фенил-4-фенилокси-1H-индазолов 5 и 13а (общая методика).

Смесь 1 ммоль соединения **1а** или **4**, 0.094 г (1 ммоль) фенола, 0.14 г (1 ммоль) К₂СО₃ и 5 мл N-MP перемешивали 8 ч при 80°C. После окончания реакции смесь вылили в воду, подкислили до pH=2, осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

6-Нитро-1-фенил-4-фенилокси-3-формил-1H-индазол (5). Т. пл. 192-194°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.2-7.4 (м, 4H, Ph), 7.5-7.8 (м, 5H, Ph, H-5), 7.91 (м, 2H, Ph), 8.32 (с, 1H, H-7), 10.53 (с, 1H, CHO). Найдено (%): С, 66.70; Н, 3.72. С₂₀Н₁₃Н₃О₄. Вычислено (%): С, 66.85; Н, 3.65.

6-Нитро-1-фенил-4-фенилокси-3-циано-1H-индазол (13а). Т. пл. 196-199°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.2-7.5 (м, 4H, Ph), 7.5-7.9 (м, 7H, Ph, H-5), 8.33 (с, 1H, H-7). Спектр ¹³C ЯМР: 103.0, 103.5, 113.3, 119.0, 120.9, 121.3, 124.6, 127.0, 130.3, 131.0, 131.5, 138.3, 140.3, 149.5, 152.0, 154.6. Найдено (%): С, 67.71; Н, 3.14. С₂₀Н₁₂Н₄О₃. Вычислено (%): С, 67.41; Н, 3.39.

5) Получение 4-азидо-6-нитро-1-фенил индазолов 6 и 11 (общая методика).

Смесь 1 ммоль соединения **1а** или **4**, 0.07 г (1 ммоль) NaN₃ и 5 мл DMF перемешивали 24 ч. при 20°C. Реакционную массу вылили в воду, подкислили до pH=2, осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

4-Азидо-6-нитро-1-фенил-3-формил-1H-индазол (6):

Т. пл. 194-195°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.6-7.9 (м, 5H, Ph), 8.02 (с, 1H, H-5), 8.35 (с, 1H, H-7), 10.50 (с, 1H, CHO). Найдено (%): С, 54.81; Н, 2.38. С₁₄Н₈Н₆О₃. Вычислено (%): С, 54.55; Н, 2.62.

4-Азидо-6-нитро-1-фенил-3-циано-1H-индазол (11):

Т. пл. 170-172°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.5-7.9 (м, 5H, Ph), 8.05 (с, 1H, H-5), 8.35 (с, 1H, H-7). Спектр ¹³C ЯМР: 105.1, 107.9, 112.7, 118.7, 120.6, 124.3, 130.1, 130.7, 135.3, 137.9, 139.5, 148.9. Найдено (%): С, 55.01; Н, 2.49. С₁₄Н₇Н₇О₂. Вычислено (%): С, 55.09; Н, 2.31.

6) Получение соединений 7а и 12 а-с (общая методика).

Смесь 1 ммоль соединения **1а** или **4**, 1 ммоль соответствующего тиола, 0.14 г (1 ммоль) К₂СО₃ и 5 мл N-MP перемешивали 24 ч. при 20°C. По окончании реакции смесь

вылили в воду, подкислили до pH=2, осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

6-Нитро-1-фенил-4-фенилтио-3-формил-1H-индазол (7a). Т. пл. 199-200°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.59 (с, 1H, H-5), 7.5-7.9 (м, 10H, 2Ph), 8.25 (с, 1H, H-7), 10.42 (с, 1H, CHO). Спектр ¹³C ЯМР: 103.9, 114.7, 120.2, 122.2, 123.8, 129.1, 129.6, 129.8, 130.2, 134.5, 136.5, 137.5, 139.8, 144.3, 147.1, 184.1. Найдено (%): C, 63.71; H, 3.74; S, 8.40. C₂₀H₁₃N₃O₃S. Вычислено (%): C, 63.99; H, 3.49; S, 8.54.

6-Нитро-1-фенил-4-фенилтио-3-циано-1H-индазол (12a):

Т. пл. 196-198°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.5-7.8 (м, 11H, Ph, H-5), 8.42 (с, 1H, H-7).

4-Бензилтио-6-нитро-1-фенил-3-циано-1H-индазол (12b):

Т. пл. 165-168°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 4.59 (с, 2H, CH₂), 7.2-7.4 (м, 3H, Ph), 7.50 (м, 2H, Ph), 7.6-7.8 (м, 5H, Ph), 8.07 (с, 1H, H-5), 8.35 (с, 1H, H-7).

Метилловый эфир 2-[(6-нитро-1-фенил-3-циано-1H-индазол-4-ил)сульфанил] уксусной кислоты (12с):

Т. пл. 132-135°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 3.75 (с, 3H, CH₃), 4.34 (с, 2H, CH₂), 7.6-7.9 (м, 5H, Ph), 8.10 (с, 1H, H-5), 8.38 (с, 1H, H-7). Спектр ¹³C ЯМР: 33.7 (CH₂S), 52.4 (OCH₃), 105.6 (C-7), 112.9 (CN), 115.4 (C-5), 118.7 (C-3), 123.8 (o-Ph), 125.4 (C-3a), 129.4 (p-Ph), 129.9 (m-Ph), 132.2 (C-4), 137.2 (и-Ph), 137.8 (C-7a), 147.7 (C-6), 168.4 (C=O).

7) Получение соединений 7b,c. (общая методика).

Смесь 2.6 г (8.3 ммоль) соединения **1a**, 8.3 ммоль соответствующего тиола, 1.15 г (8.3 ммоль) K₂CO₃ и 30 мл N-MP перемешивали 24 ч. при 60°C. По окончании реакции смесь вылили в воду, подкислили до pH=2, осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH.

4-Бензилтио-6-нитро-1-фенил-3-формил-1H-индазол (7b):

Т. пл. 152-153°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 4.52 (с, 2H, CH₂), 7.29 (м, 2H, Ph), 7.5-7.8 (м, 8H, Ph), 8.03 (с, 1H, H-5), 8.25 (с, 1H, H-7), 10.42 (с, 1H, CHO).

6-Нитро-1-фенил-3-формил-4-циклогексилтио-1H-индазол (7с):

Т. пл. 173-175°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 1.3-1.9 м, 2.0-2.2 м (10H, (CH₂)₅), 3.61 (м, 1H, SCH), 7.5-7.9 (м, 5H, Ph), 8.01 д, 8.30 д (оба 1H, ⁴J = 1.40, H-5 и H-7), 10.58 (с, 1H, CHO).

8) 4[(2,3-Дигидроксипропил)сульфанил]-6-нитро-1-фенил-1H-индазол-3-карбальдегид (8).

Смесь 0.312 г (1 ммоль) соединения **1a**, 0.09 мл (1.1 ммоль) 1-тиоглицерола, 0.14 г (1 ммоль) K₂CO₃ и 4 мл N-MP перемешивали 24 ч при 20°C. Реакционную смесь вылили в воду, подкислили до pH=2. Выпавшее масло отделили и высушили. Получили 0.24 г соединения **8**, которое использовали без дополнительной очистки.

Спектр ^1H ЯМР: 3.1 (м., 2H), 3.4 (м, 2H), 3.8 м (1H, CH), 4.5 (уш.с., 1H, OH), 5.0 (уш.с., 1H, OH), 7.5-7.9 (м, 5H, Ph), 8.07 (с, 1H, H-5), 8.21, (с, 1H, H-7), 10.51 (с, 1H, CHO).

9) 10-Нитро-13-фенил-3,16-диокса-7-тиа-13,14-дiazатетрацикло[6.6.1.1^{2,5}.0^{12,15}]гексадека-1(14),8(15),9,11-тетраен (9).

Смесь 0.23 г (0.63 ммоль) соединения **8** и 50 мг TsOH в 20 мл толуола кипятили 6 ч. Растворитель упарили, остаток промыли водой, высушили на воздухе и перекристаллизовали из смеси EtOH/бензол (1:3). Получили 0.1 г соединения **9**.

Т. пл. 175-177°C (EtOH/бензол – 1:3). Спектр ^1H ЯМР: 3.20 (с, 2H, CH₂), 4.05 (м, 1H), 4.52 (д, J=8.6, 1H), 4.81 (м, 1H), 6.32 (с, 1H), 7.5-7.8 (м, 5H, Ph), 8.13 (с, 1H, H-5), 8.39 (с, 1H, H-7).

10) Метилвый эфир 7-нитро-1-фенил-1H-тиопирано[4,3,2-сd]индазол-4-карбоновой кислоты (10).

К раствору 2 ммоль 3-формилиндазола **1a** и 0.18 мл (2 ммоль) метилового эфира тиогликолевой кислоты в 7 мл N-МП добавили 0.55 г (4 ммоль) K₂CO₃ и перемешивали 8 ч. при 60°C. Реакционную смесь охладили, вылили в воду и подкислили до pH=2. Осадок отфильтровали, промыли ацетоном и перекристаллизовали из CHCl₃.

Т. пл. 230-231°C (CHCl₃). Спектр ^1H ЯМР (CDCl₃): 3.98 (с, 3H, CH₃), 7.45 (т, 1H, ³J_{H-H} = 7.2, Ph), 7.62 (т, 2H, ³J_{H-H} = 7.2, Ph), 7.70 (с, 1H, H_{аром}), 7.75 (д, 2H, ³J_{H-H} = 7.2, Ph), 7.95 (с, 1H, H_{аром}), 8.15 (с, 1H, H_{аром}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl₃): 53.5, 103.4, 109.0, 121.6, 124.1, 127.5, 127.9, 130.0, 132.3, 132.9, 137.5, 139.2, 143.6, 150.1, 163.0. Масс-спектр: 353 [M⁺], 307 [M⁺-NO₂]. ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1720 (CO₂Me), 1540, 1340 (NO₂). Найдено (%): C, 57.11; H, 3.39; S, 8.51. C₁₇H₁₁N₃O₄S. Вычислено (%): C, 57.78; H, 3.14; S, 9.07.

11) 4-Бензилтио-6-нитро-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-фенил-1H-индазол (14)

К раствору 0.31 г (0.87 ммоль) соединения **2** и 0.1 мл (0.9 ммоль) BnSH в 5 мл N-МП добавили 0.125 г (0.9 ммоль) K₂CO₃ и перемешивали 8 ч. при 80°C. Реакционную смесь вылили в воду, подкислили до pH=3, отфильтровали осадок, промыли водой и перекристаллизовали из EtOH. Получили 0.23 г соединения **14**.

Т. пл. 145-147°C (EtOH). Спектр ^1H ЯМР: 4.0-4.3 (м, 4H, OCH₂CH₂O), 4.47 (с, 2H, CH₂), 6.62 (с, 1H, OCHO), 7.2-7.8 (м, 10H, Ph), 7.91 (с, 1H, H-5), 8.22 (с, 1H, H-7).

12) Получение N,N-диметил-N'-(2,4,6-тринитро-бензилиден)-4-аминоанилина (15):

К суспензии 10 г (44 ммоль) TNT и 7 г (47 ммоль) пара-N,N-диметилнитрозоанилина в 15 мл безводного пиридина добавили несколько кристаллов I₂. Смесь перемешивали 24

часа, затем отфильтровали выпавший осадок, промыли 30 мл холодного ацетона и высушили на воздухе. Получили 11,15 г продукта, выход 70%.

Т.пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H : 3.03 (s, 6H, Me_2N), 6.81 (m, 2H, AA'BB', *p*- Me_2NPh), 7.71 (m, 2H, AA'BB', *p*- Me_2NPh), 8.88 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.04 (s, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

13) Получение 2,4,6-тринитробензальдегида (16):

Суспензию 10 г (27 ммоль) N,N-диметил-N'-(2,4,6-тринитробензилиден)-4-аминоанилина в 80 мл HCl (конц.) перемешивали 2 часа при 60° С. Затем выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и сушили на воздухе. Получили 5,19 г продукта, выход 77%.

Т.пл. : 118-120 °С (лит. ^[8] 119°С). Спектр ЯМР ^1H : 9.17 (s, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 10.57 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$).

14) 2,4,6-Тринитробензальдегид N-фенилгидразон (17):

Суспензию 4 г (16.6 ммоль) 2,4,6-тринитробензальдегида **16** и 2.4 г (16.6 ммоль) $\text{PhNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ в 50 мл EtOH кипятили 24 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровали, промыли 10 мл холодного EtOH и высушили на воздухе. Получили 5.19 г (85%) соединения **17**.

Т. пл. 213°С (лит. ^[6] 202°С). Спектр ^1H ЯМР: 6.94 (m, 1H, Ph), 7.03 (m, 2H, Ph), 7.28 (m, 2H, Ph), 8.11 (c, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.89 (c, 2H, Pic), 11.63 (c, 1H, NH).

15) 4,6-Динитро-1-фенил-1H-индазол (18):

К суспензии 1.0 г (3 ммоль) гидразона **17** в 25 мл EtOH добавили раствор 0.12 г (3 ммоль) NaOH в 5 мл воды и перемешивали 1 ч. при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH. Получили 0.8 г (93%) индазола **18**.

Т. пл. 157-159°С (EtOH) (лит. ^[7] 148°С). Спектр ^1H ЯМР: 7.59 (m, 1H, Ph), 7.71 (m, 2H, Ph), 7.86 (m, 2H, Ph), 8.86 (c, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.93 (c, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 8.96 (c, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ^{13}C ЯМР: 113.3 (C-7), 113.8 (C-5), 119.9 (C-3a), 123.3 (C-орто-Ph), 128.5 (C-пара-Ph), 129.8 (C-мета-Ph), 134.3 (C-3), 137.7 (C-ипсо-Ph), 138.7 (C-4), 139.5 (C-7a), 145.4 (C-6). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 1532, 1344 (NO_2). Найдено (%): C, 54.55; H, 2.82; N, 19.37. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 54.93; H, 2.84; N, 19.71.

16) Получение соединений 19a-c (общая методика):

Смесь 0.28 г (1 ммоль) динитроиндазола **18**, 1 ммоль соответствующего тиола и 0.14 г (1 ммоль) K_2CO_3 в 5 мл N-MP перемешивали 5 ч. при 80-90°С. Реакционную смесь

охладили, вылили в 50 мл воды, подкислили до pH=2, проэкстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Органический слой высушили над MgSO₄, растворитель упарили и остаток хроматографировали на колонке (SiO₂ 35-63/толуол).

6-Нитро-1-фенил-4-фенилсульфанил-1H-индазол 19a.

Выход 57%. Т. пл. 128-130°C. Спектр ¹H ЯМР: 7.50-7.80 (м, 11H, Ph, H-5), 8.32 (с, 1H, H-7), 8.40 (с, 1H, H-3). Спектр ¹³C ЯМР: 105.1, 114.5, 122.8, 123.4, 126.5, 127.8, 129.2, 129.7, 129.9, 130.3, 132.6, 133.1, 134.0, 137.0, 138.4, 146.9. ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 1524, 1336 (NO₂). Найдено (%): C, 65.55; H, 3.89; S, 9.17. C₁₉H₁₃N₃O₂S. Вычислено (%): C, 65.69; H, 3.77; S, 9.23.

6-Нитро-1-фенил-4-(4-хлорфенил)сульфанил-1H-индазол 19b.

Выход 37%. Т. пл. 144-146°C. Спектр ¹H ЯМР: 7.28-7.75 (м, 10H, H-5, Ph, 4-Cl-Ph), 8.33 (с, 1H, H-7), 8.43 (с, 1H, H-3). Спектр ¹³C ЯМР: 105.7, 115.8, 122.8, 127.0, 127.8, 129.1, 129.6, 129.8, 130.0, 131.2, 134.0, 137.1, 138.4, 146.9. Найдено (%): C, 59.93; H, 3.28; S, 8.17. C₁₉H₁₂ClN₃O₂S. Вычислено (%): C, 59.76; H, 3.17; S, 8.40.

4-Бензилсульфанил-6-нитро-1-фенил-1H-индазол 19c.

Выход 53%. Т. пл. 123-125°C. Спектр ¹H ЯМР: 4.51 (с, 2H, CH₂), 7.26-7.86 (м, 10H, Ph), 7.92 (с, 1H, H-5), 8.32 (с, 1H, H-7), 8.42 (с, 1H, H-3). Спектр ¹³C ЯМР: 36.2 (CH₂), 104.9 (C-7), 133.3 (C-5), 123.5 (C-ортоPh), 126.8 (C-3a), 128.0 (C-пара-Bn), 128.5 (C-пара-Ph), 129.1 (C-мета-Bn), 129.5 (C-орто-Bn), 130.5 (C-мета-Ph), 133.5 (C-4), 134.8 (C-3), 136.7 (C-ипсо-Bn), 137.2 (C-7a), 139.0 (C-ипсо-Ph), 147.6 (C-6). Найдено (%): C, 66.72; H, 4.03; S, 8.70. C₂₀H₁₅N₃O₂S. Вычислено (%): C, 66.46; H, 4.18; S, 8.87.

17) 4-Азидо-6-нитро-1-фенил-1H-индазол (20):

Суспензию 0.28 г (1 ммоль) динитроиндазола **18** и 0.1 г (1.3 ммоль) NaN₃ в 5 мл абсолютного DMF перемешивали 6 ч. при 70-80°C. После охлаждения реакционную смесь вылили в воду и подкислили до pH=3. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из EtOH. Получили 0.23 г (83%) соединения **20**.

Т. пл. 127-129°C (EtOH). Спектр ¹H ЯМР: 7.51 (м, 1H, Ph), 7.66 (т, 2H, ³J=6.0, Ph), 7.78 (м, 3H, Ph, H-5), 8.33 (с, 1H, H-7), 8.46 (с, 1H, H-3). Спектр ¹³C ЯМР: 103.4, 104.7, 120.7, 122.7, 127.8, 129.7, 132.8, 134.5, 137.9, 138.3, 147.2. ИК-спектр, ν/cm⁻¹: 2128 (N₃), 1528, 1344 (NO₂). Найдено (%): C, 55.85; H, 2.49. C₁₃H₈N₆O₂. Вычислено (%): C, 55.72; H, 2.88.

VII. Выводы.

- 1) В настоящей работе были синтезированы некоторые ранее неизвестные 4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазолы с различными заместителями в положении 3.
- 2) Изучено поведение полученных 4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазолов в реакциях с некоторыми анионными нуклеофилами различной природы. Обнаружено, что под действием любых нуклеофилов происходит региоспецифическое замещение нитрогруппы в положении 4.
- 3) Показано, что региоспецифичность замещения нитрогруппы в 4,6-динитро-1-фенил-1*H*-индазолах не зависит от характера заместителя в положении 3 индазольной системы и связана скорее всего с влиянием аннелированного пиразольного цикла.
- 4) На основе 3-*Z*-4,6-динитроиндазолов с использованием высокой подвижности нитрогруппы в положении 4 разработан способ получения ряда 4-замещённых 3-*Z*-6-нитро-1-фенил-1*H*-индазолов.

VIII. Список литературы:

1. а) V. P. Arya, F. Fernandes, V. Honkai, D. K. Ray, V. B. Shrivastava, Indian J. Chem., 1977, **15B**, 625.
б) U. Wrzeciono, W. Nieweglowska, Pharmazie, 1978, **33**, 377.
в) U. Wrzeciono, E. Linkowska, W. Felinska, Pharmazie, 1978, **33**, 264.
2. а) M. Makosza, Z. Owczarczyk, J. Org. Chem., 1989, **54**, 5094.
б) D. Dudzinska-Usarewicz, U. Wrzeciono, A. Frankiewicz, E. Linkowska, T. Kohler, P. Nuhn, Pharmazie, 1988, **43**, 611.
3. а) V. M. Vinogradov, A. M. Starosotnikov and S. A. Shevelev, Mendeleev Commun., 2002, 198.
б) А. М. Старосотников, А. В. Лобач, В. В. Качала, В. М. Виноградов, С. А. Шевелев, Изв. АН, Сер. хим. 2003, 1690 [Russ. Chem. Bull. 2003, **52**, 1782].
4. а) A. M. Starosotnikov, V. M. Vinogradov and S. A. Shevelev, Mendeleev Commun., 2002, 200
б) А М. Старосотников, А. В. Лобач, В. В. Качала, В. М. Виноградов, С. А. Шевелев, Изв. АН, Сер. хим. 2003, 1686 [Russ. Chem. Bull. 2003, **52**, 1777].
5. а) V. Mezheritskii and V. V. Tkachenko, Adv. Heterocycl. Chem., 1990, vol. 51, p. 1.
б) S. Tumkevicius, Liebigs Ann., 1995, 1703.
в) L. M. Werbel, E. F. Elslager and D. F. Worth, Adv. Pharmacol. Ther., Proc. 7th Int. Congr. Pharmacol., 1979, Vol. 10, 3-8 (Chem. Abstr. 1980, **92**, 215).
6. F. Sachs, W. Everding, Chem. Ber., 1903, **36**, 959.
7. M. S. Reich, Bull. Soc. Chim. Fr., 1917, 111.
8. S. Secareanu, Chem. Ber., 1931, **64**, 837.