

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]:

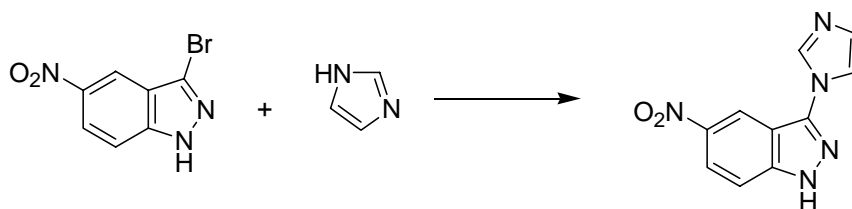


Схема 1

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

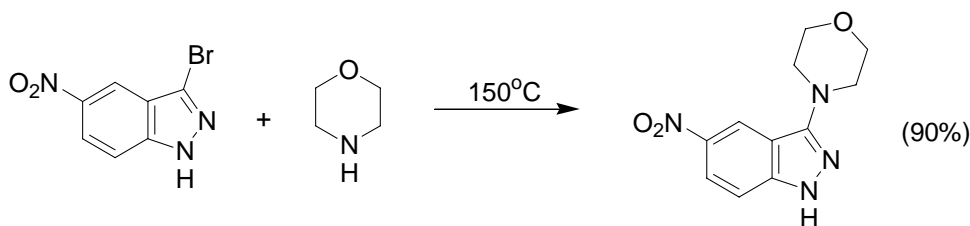


Схема 2

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):

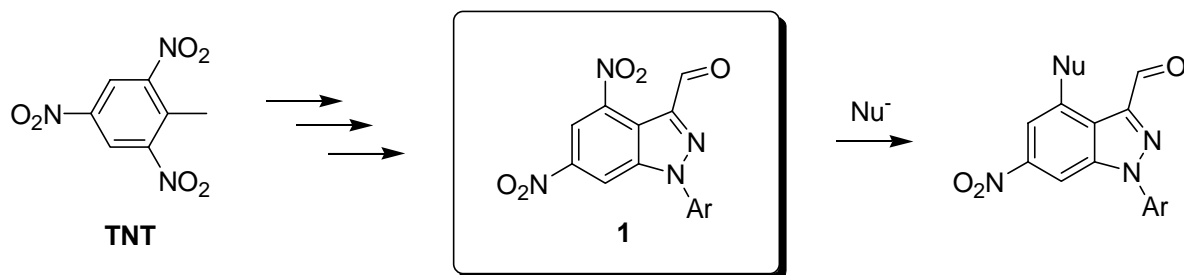


Схема 3

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**):

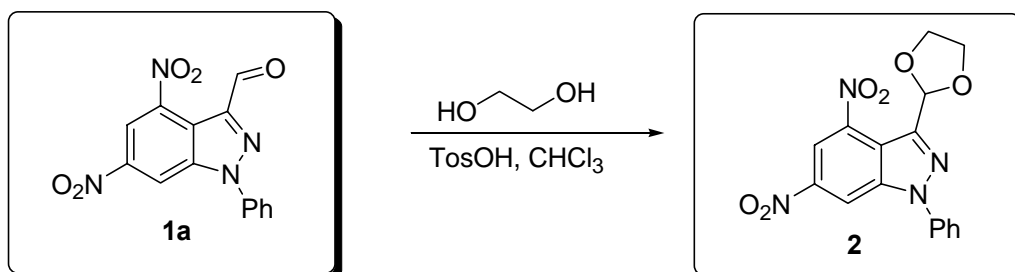


Схема 4

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**):

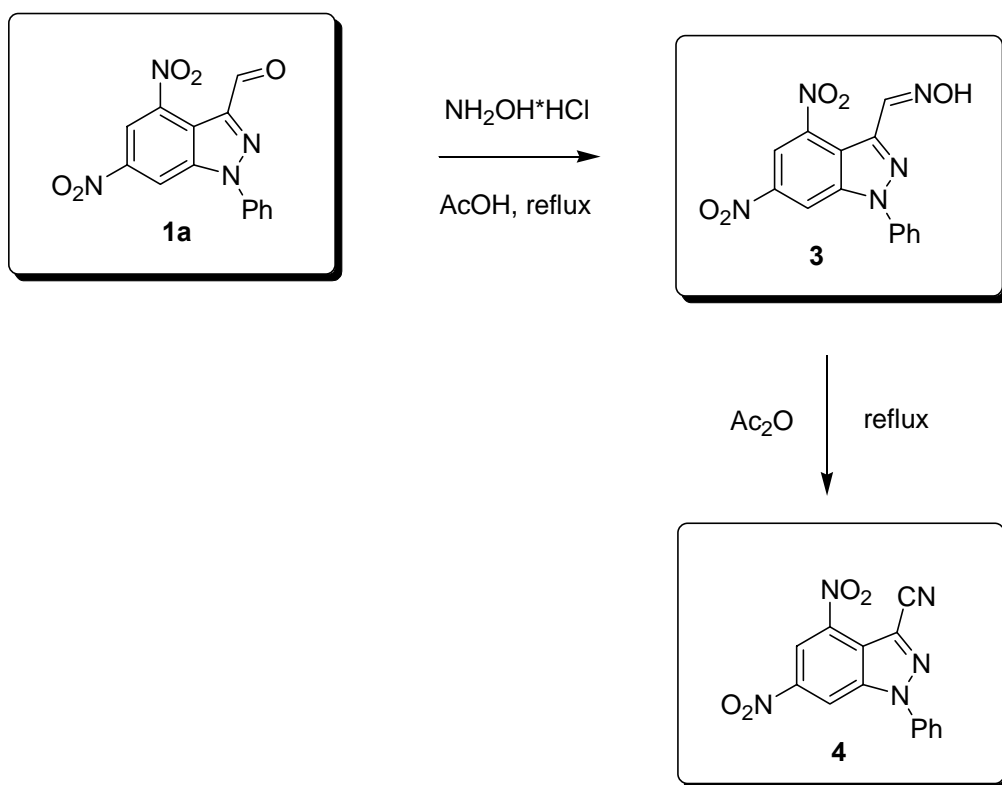


Схема 5

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:

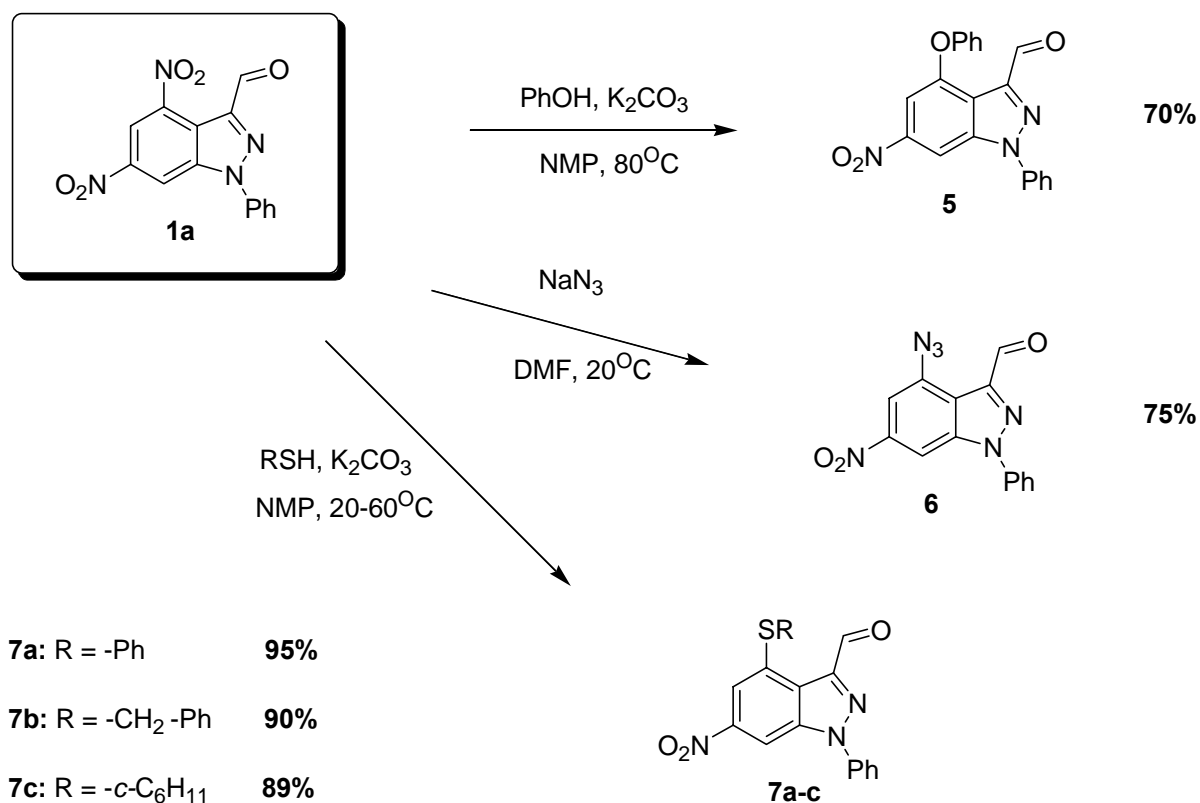


Схема 6

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:

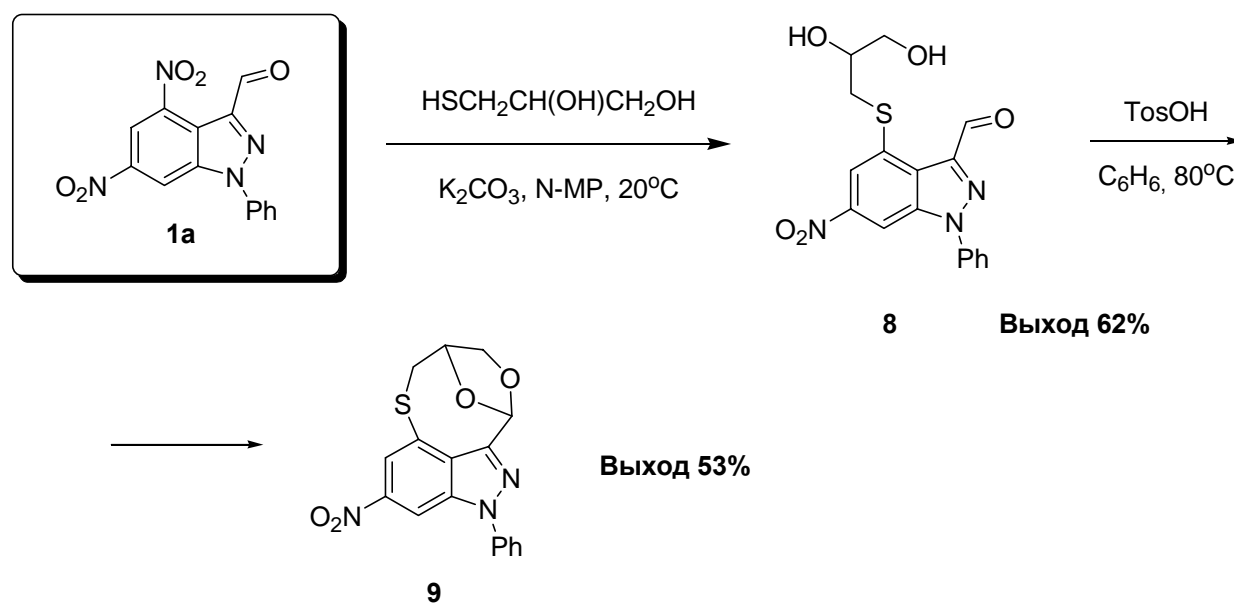
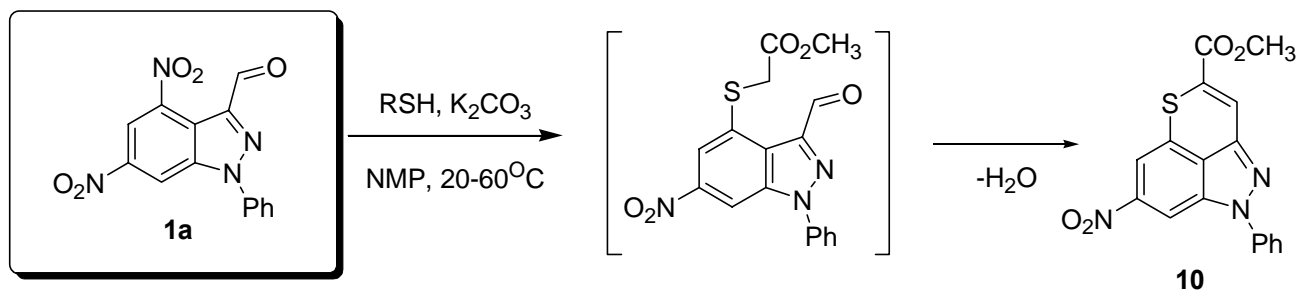


Схема 7

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) :

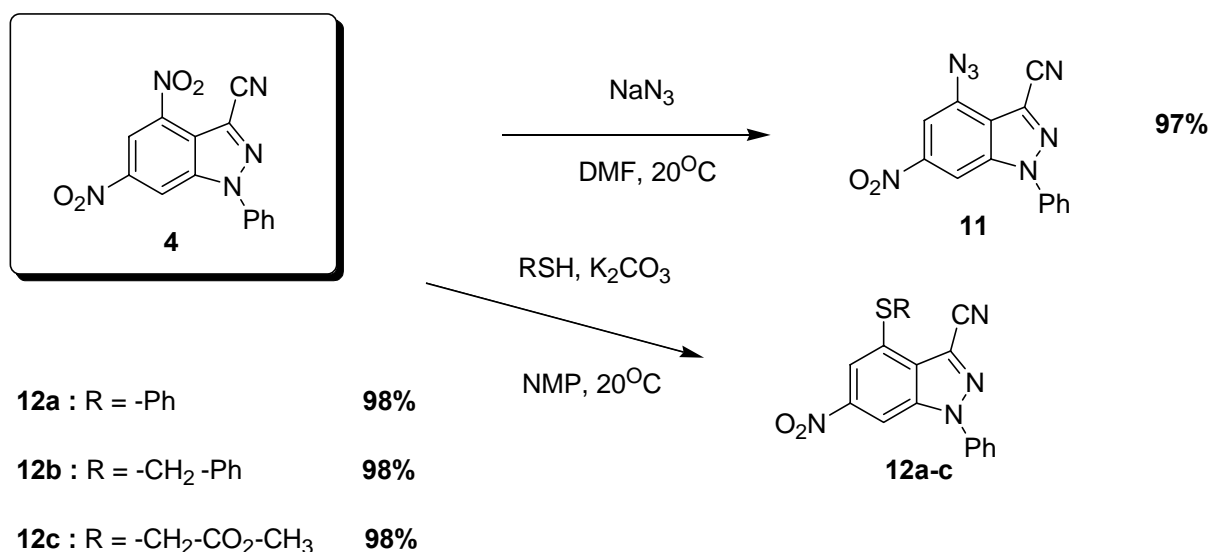
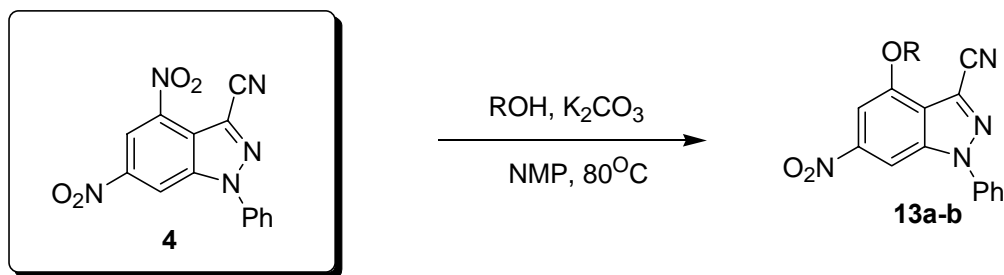


Схема 9

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**):

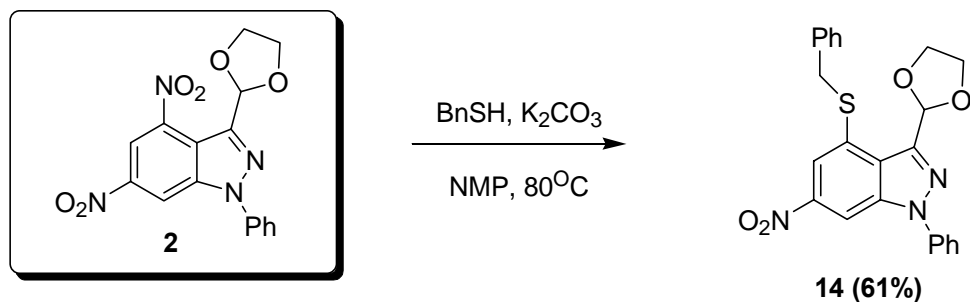


Схема 11

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:

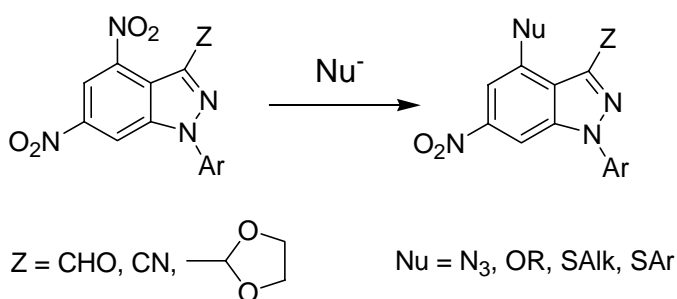


Схема 12

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 ТНТ 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**) :

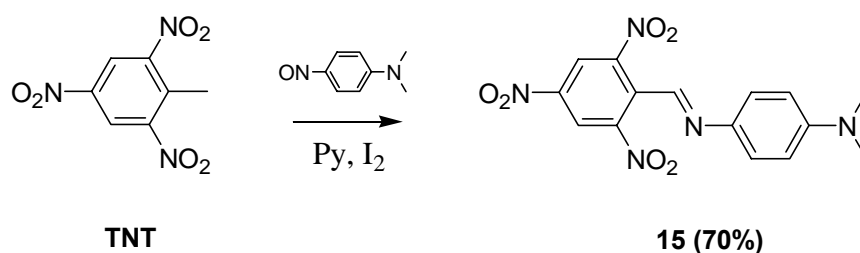


Схема 13

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

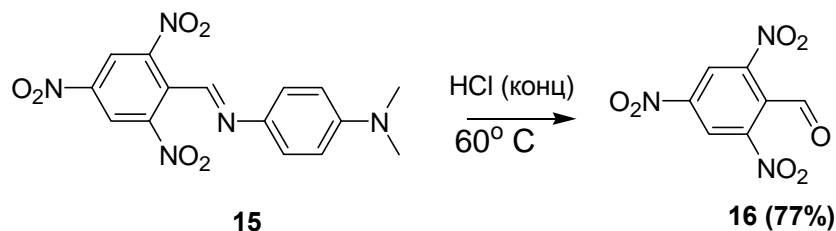


Схема 14

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

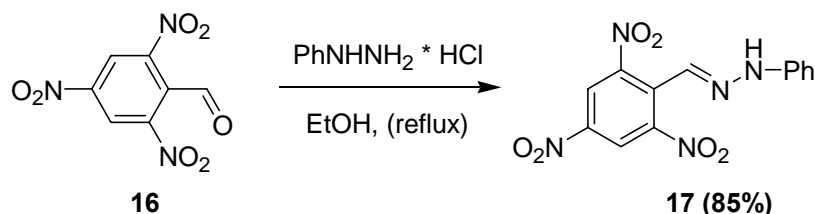


Схема 15

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

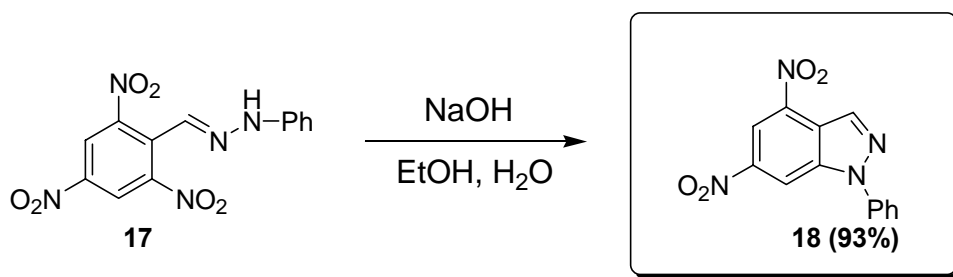


Схема 16

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):

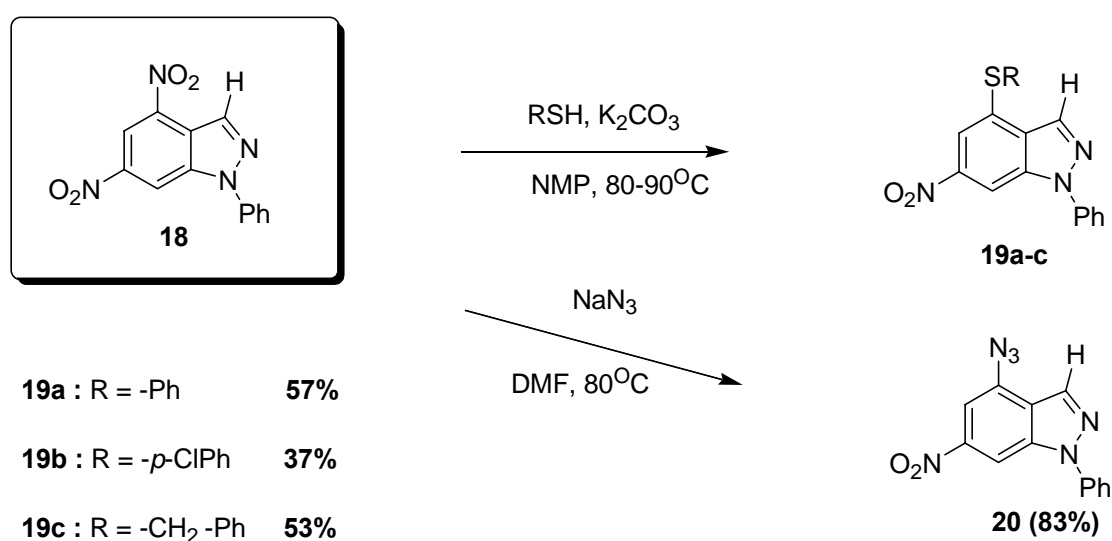


Схема 17

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 13a (общая методика).

Смесь 1 ммоль соединения **1a** 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 (13a). 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 **1a** 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 7a и 12 a-c (общая методика).

Смесь 1 ммоль соединения **1a** 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, Me₂N), 6.81 (m, 2H, AA'BB', *p*-Me₂NPh), 7.71 (m, 2H, AA'BB', *p*-Me₂NPh), 8.88 (s, 1H, CH=N), 9.04 (s, 2H, H_{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, H_{аром}), 10.57 (s, 1H, CH=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) PhNHNH₂*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, CH=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, H_{аром}), 8.93 (c, 1H, H_{аром}), 8.96 (c, 1H, H_{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 (NO₂). Найдено (%): C, 54.55; H, 2.82; N, 19.37. C₁₃H₈N₄O₄. 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) K₂CO₃ 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 19с.

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.