



СИНТЕЗ 4-ГЕТЕРИЛАМИНО-5-НИТРОФТАЛОНИТРИЛОВ НА ОСНОВЕ 4-БРОМ-5-НИТРОФТАЛОНИТРИЛА

И. Г. Абрамов[@], Р. З. Карпов

Абрамов И.Г., д-р хим. наук, профессор; Карпов Р.З., студент

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

[@] Автор для переписки, e-mail: abramovig@ystu.ru

Ключевые слова:

нуклеофильное замещение, замещённые орто-дикарбонитрилы, индазол, хинолин, бензотиазол, тетрагидрохинолин, 4-бром-5-нитрофталонитрил

На основе реакции взаимодействия 4-бром-5-нитрофталонитрила и первичных гетериламинов разработан метод синтеза не описанных в литературе орто-дикарбонитрилов, содержащих гетероциклические системы ряда индазола, хинолина, бензотиазола, тетрагидрохинолина.

Введение

В научной литературе описано много примеров реакции замещения атома галогена и нитрогруппы в арилбензолах, содержащих электроноакцепторные группы, первичными и вторичными алкил- и ариламинами [1-4]. В работе [5] представлен метод синтеза цианосодержащих соединений азинового ряда на основе S_NAr -реакции 4-бром-5-нитрофталонитрила (БНФН) с бифункциональными N -нуклеофильными реагентами. Образующиеся в результате этих реакций соединения представляют большой интерес для полимерной и комбинаторной химии, химии фталоцианинов и порфиразинов [6-8]. Некоторые из них нашли применение для получения материалов с нелинейно-оптическими, флуоресцирующими, жидкокристаллическими свойствами [9]. Имеются данные, подтверждающие наличие у соединений этой группы различных видов биологической и фармакологической активности [10,11], включая ФДТ [12,13]. Новые возможности этих известных реакций активированного ароматического нуклеофильного замещения, рассматриваемые на примере взаимодействия БНФН с рядом 5- и 6-членных гетериламинов обсуждаются в данной работе.

На рис. 1 представлено взаимодействие БНФН с конденсированными аминоксодержащими гетероциклическими соединениями ряда индазола **2a**, хинолина **2b-d**, бензотиазола **2e,f**, тетрагидрохинолина **2g**, общей формулы H_2N -Het.

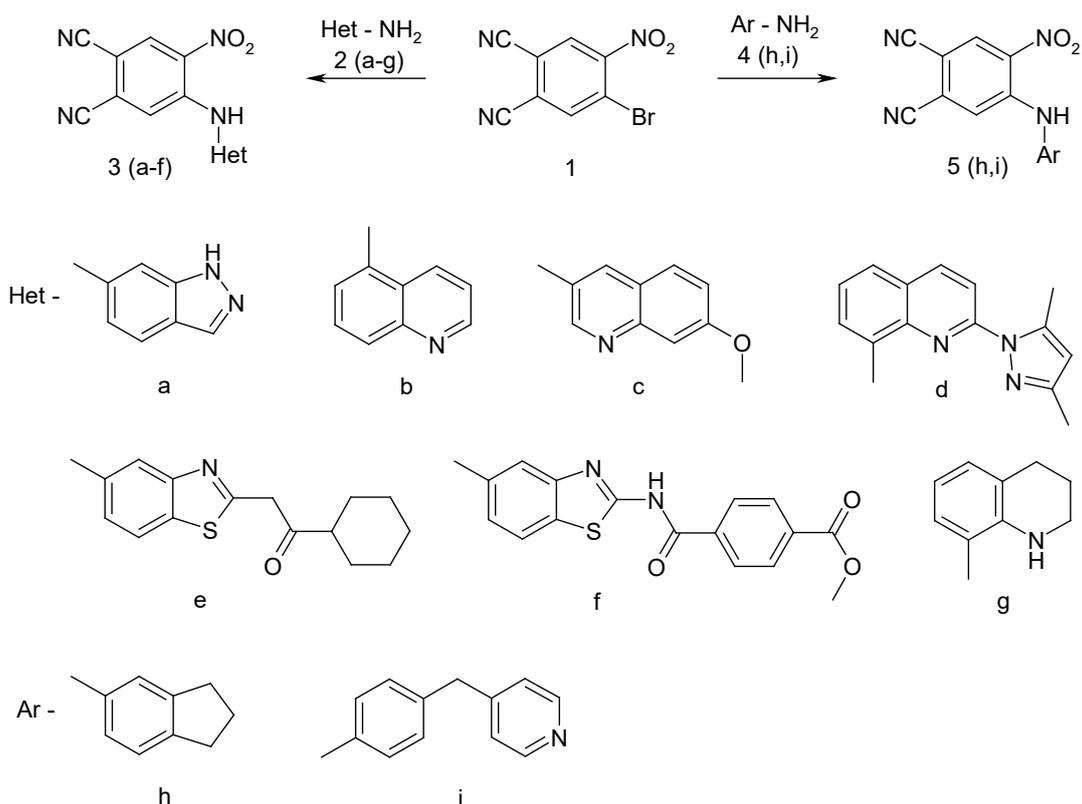


Рис. 1. Взаимодействие БНФН с конденсированными аминоксодержащими гетероциклическими соединениями

Эти соединения, содержащие первичную аминогруппу непосредственно в гетероциклическом кольце или в бензольном кольце, аннелированном с гетероциклической системой, могут быть охарактеризованы как *N*-нуклеофилы основного характера. Это даёт нам основание предположить сравнительно высокую активность указанных субстратов в S_NAr реакциях.

Особенности реакционной способности активированного субстрата **1** достаточно подробно рассмотрены в работах [2, 5, 14-17] на примере взаимодействия его с различными *O*-, *N*-, *S*-нуклеофилами. На основании результатов этих исследований мы с уверенностью можем утверждать, что во всех рассматриваемых в настоящей работе примерах *N*-нуклеофильный центр гетероцикла **2(a-f)** атакует в первую очередь атом углерода БНФН, связанный с атомом брома, что приводит к его замещению на гетероциклическую систему и образованию соответствующих производных **3(a-f)**. В выбранных, сравнительно мягких условиях реакции, нитрогруппа в исходном БНФН **1** и, тем более, в образовавшихся продуктах монозамещения **3(a-f)** в рассматриваемой S_NAr реакции оставшимся в реакционной массе *N*-нуклеофильным реагентом не замещается. Всё это позволяет выделить целевые продукты **3(a-f)** высокой степени чистоты и с высоким выходом.

Особенностью описываемого метода является использование в качестве растворителя *N,N*-диметиацетамида (ДМАА), что связано с низкой растворимостью исходных гетероциклинов в обычных для проведения таких реакций первичных спиртах.



Обязательным условием успешного проведения гомофазной реакции является использование эквимольных количеств хорошо растворимого в ДМАА триэтиламина, выполняющего роль депротонирующего агента и акцептора выделяющегося HBr . В его отсутствии протекание реакции так же возможно, т.к. функцию акцептора HBr берёт на себя находящийся в реакционной смеси и ещё не вступивший в реакцию исходный гетериламин, который после этого превращается в соответствующий бромгидрат и теряет свою активность, что уменьшает выход целевого продукта и требуется его дополнительная очистка.

Наличие в конденсированной молекуле реагента одного или двух гетероатомов значительно снижает реакционную способность N -нуклеофилов, что и было экспериментально подтверждено реакцией со структурными аналогами гетериламинов – замещёнными анилинами **4(h,i)**. По данным ТСХ для полного завершения этих реакций, протекавших в одних и тех же условиях, потребовалось примерно в два раза меньше времени.

Анализ выделенных продуктов реакции БНФН **1** с 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолином **2g** с использованием данных ^1H ЯМР спектроскопии показал наличие смеси изомеров **6g** и **7g** с небольшим преобладанием соединения **6g** (рис. 2).

Однако выделить из смеси в индивидуальном виде удалось только соединение **7g**.

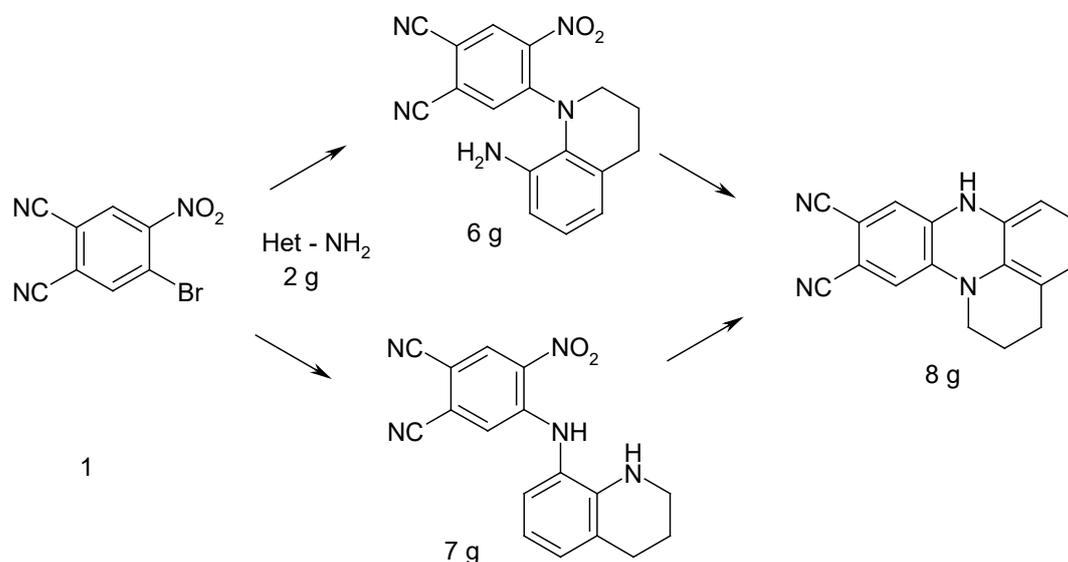


Рис. 2. Смесь изомеров продуктов реакции БНФН **1** с 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолином

Объяснить этот факт можно тем, что в молекуле реагента **2g** присутствуют сразу два N -реакционных центра с разной активностью – первичная и вторичная аминогруппа. Каждый из них в отдельности можно считать алкилзамещённым анилином. Но вторичная аминогруппа в гетероциклическом кольце, по сути, являясь N -алкилзамещённым анилином, имеет дополнительную активацию реакционного центра за счёт электронодонорного индуктивного эффекта пропильного фрагмента тетрагидропиридинового цикла и, следовательно, имеет более высокую электронную



плотность на атоме азота, что и приводит к её более высокой реакционной способности при проведении реакции в апротонном диполярном растворителе ДМАА.

При анализе ^1H ЯМР спектров соединений, полученных на основе **2g**, нами зафиксировано также образование продукта **7g**, что свидетельствует об участии в реакции и первичной аминогруппы.

При проведении указанной реакции БНФН **1** с 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолином **2g** в более жёстких условиях в присутствии двукратного избытка трибутиламина в смеси, выделенной из реакционной массы по данным масс-спектрометрии, был зафиксирован сигнал молекулярного иона $272 [M]^+$ продукта дизамещения – 2,3-дигидро-1H,7H-7,11b-диазабензо[d,e]антрацен-9,10 дикарбонитрила **8g**, что возможно при условии образования на стадии, предшествующей циклизации, продукта монозамещения **7g**.

Таким образом, используя БНФН и различные монофункциональные *N*-нуклеофилы становится возможным синтез широкого круга не описанных в литературе *орто*-дикарбонитрилов, содержащих гетероциклические системы ряда индазола, хинолина, бензотиазола, тетрагидрохинолина, которые после соответствующей функционализации могут быть превращены в материалы с практически полезными свойствами.

Экспериментальная часть

Идентификация синтезированных соединений представлена ниже.

Спектры ^1H NMR 5%-ных растворов образцов в ДМСО- d_6 с внутренним стандартом ТМС записаны на приборе «Bruker DRX – 500». Элементные анализы выполнены на С,Н,Н-анализаторе «Hewlett-Packard HP-185B», масс-спектры - на приборе «MX-1321» (энергия ионизирующих электронов 70 эВ) (ИОХ РАН).

БНФН **1** получали по методике, представленной в работе [2].

Получение 4-гетериламино-5-нитрофталонитрилов **3(a-g)**, 4-ариламино-5-нитрофталонитрилов **5 (h,i)** (общая методика). В колбу помещали 2.52 г (0.01 моль) БНФН **1**, эквимолярные количества триэтиламина, гетериламина **2(a-g)** или ариламина **4(h,i)** 30 мл ДМАА. Содержимое колбы интенсивно перемешивали при температуре 60-70 °С в течение 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали и выливали в 100 см³ холодной воды. Образовавшийся осадок – целевой продукт отфильтровывали, промывали 50 см³ воды и сушили.

Получение соединения **8g**. В колбу помещали 2.52 г (0.01 моль) БНФН **1**, 0,74 г (0.005 моль) 8-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **2g**, 0,9 г (0.005 моль) трибутиламина и 30 мл ДМАА. Содержимое колбы интенсивно перемешивали при температуре 140-150 °С в течение 2 ч. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 см³ холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 50 см³ воды и сушили.

3a: Выход 87,7%, $T_{\text{пл}} = 192-194$ °С. Найдено, %: С 59,62; Н 2,60; N 27,43. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_2$. Рассчитано, % С 59.21; Н 2.65; N 27.62. ^1H NMR, δ , 13.12 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.3, 1\text{H}$), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.3, 1\text{H}$).



3b: Выход 89,1%, $T_{\text{пл}} = 234\text{--}236\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 64.47; Н 2.84; N 22.53. $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$. Рассчитано, % С 64.76; Н 2.88; N 22.21. $^1\text{H NMR}$, δ , 10.39 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 1.44\text{ Hz}$, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.58-7.53 (m, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H).

3c: Выход 92%, $T_{\text{пл}} = 241\text{--}243\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 62.55; Н 3.28; N 20.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Рассчитано, % С 62.61; Н 3.21; N 20.28. $^1\text{H NMR}$, δ , 10.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$, 1H), 3.95 (s, 3H)

3d: Выход 96%, $T_{\text{пл}} = 272\text{--}274\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 64.33; Н 3.65; N 23.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_2$. Рассчитано, % С 64.54; Н 3.69; N 23.95. $^1\text{H NMR}$, δ , 10.55 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.98-7.90 (m, $J_1 = 7.3\text{ Hz}$, $J_2 = 8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

3e: Выход 89%, $T_{\text{пл}} = 265\text{--}267\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 61,89; Н 4,45; N 15,69. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Рассчитано, % С 62,01; Н 4,30; N 15,72; S 7,2. $^1\text{H NMR}$, δ , 12.22 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$, 1H) 1.91-1.73 (d.d., $J_1 = 11.9$, $J_2 = 8.0\text{ Hz}$, 4H), 1.68 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 1.52-1.42 (m, $J = 5.0\text{ Hz}$, 2H), 1.37-1.22 (m, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H)

3f: Выход 76%, $T_{\text{пл}} = 217\text{--}219\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 57.70; Н 2.78; N 16.89; S 6.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$. Рассчитано, % С 57.83; Н 2.83; N 16.86; S 6.43. $^1\text{H NMR}$, δ , 13.05 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 2H), 8.12 (d, $J = 8.2$, 2H), 8.02 (s, 1H) 7.85 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$, 1H), 3.91 (s, 3H).

5h: Выход 93%, $T_{\text{пл}} = 231\text{--}233\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 67.21; Н 3.96; N 18.43. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Рассчитано, % С 67.10; Н 3.97; N 18.41. $^1\text{H NMR}$, δ , 10.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$, 1H), 2.97-2.90 (m, $J = 1.2$, 4H), 2.15-2.06 (m, $J = 7.4$, 2H).

5i: Выход 79%, $T_{\text{пл}} = 198\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 67.59; Н 3.68; N 19.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Рассчитано, % С 67.60; Н 3.69; N 19.71. $^1\text{H NMR}$, δ , 10.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (s, 2H).

7g: Выход 16%, $T_{\text{пл}} = 228\text{--}230\text{ }^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 64.06; Н 4.13; N 21.96. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$. Рассчитано, % С 63.94; Н 4.10; N 21.93. $^1\text{H NMR}$, δ , 9.45 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.3$, 1H), 6.86 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.54 (t, $J = 7.8$, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.23 (d, $J = 4.0$, 3H), 1.88 (t, $J = 4.5$, 3H).

Литература

1. **Terrier F.** Nucleophilic aromatic displacement: the influence of the nitro group, VSH Publishers, New York, 1991.
2. **Abramov I.G., Dorogov M.V., Smirnov A.V., Ivanovskii S.A., Abramova M.B., Plachtinsky V.V.** The differing reactivity of the bromo and nitro groups in 4-bromo-5-nitrophthalonitrile towards nucleophilic attack. *Mendeleev Commun.* 2000. V. 2. P. 78. DOI:10.1070/MC2000v010n02ABEH001147.
3. **Chirkova Z.V., Filimonov S.I., Abramov I.G.** Synthesis of Functional Derivatives of Benzofuran-5,6-dicarboxylic Acids. *Russian Journal of General Chemistry.* 2019. V. 89. Issue 6. P. 1307-1309. DOI: 10.1134/S1070363219060276/



4. **Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Firgang S.I., Stashina G.A., Suponitsky K.Yu.** Synthesis of Novel Substituted 4-Hydroxy-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6,7-dicarbonitriles. *Heterocycles*. 2011. V. 83, N 4. P. 755-763. DOI: 10.3987/COM-10-12128.
5. **Abramov I.G., Smirnov A.V., Kalandadze L.S., Plakhtinskii V.V., Sakharov V.N.** Synthesis of Substituted Dibenzoxazepine Using of 4-Bromo-5-nitrophthalonitrile. *Heterocycles*. 2003. V. 60. N 7. P. 1611-1614. DOI: 10.3987/COM-03-9739/
6. **Tikhomirova T.V., Gruzdeva O.M., Galanin N.E., Shaposhnikov G.P., Abramov I.G.** Phthalocyanines containing macrocyclic and azo chromophores in the molecule. *Russian Journal of General Chemistry*. 2016. V. 86. Issue 4. P. 848-853. DOI: 10.1134/S1070363216040150.
7. **Berezin D.B., Kustov A.V., Krestyaninov M.A., Batov D.V., Kukushkina N.V., Shukhto O.V.** The behavior of monocationic chlorin in water and aqueous solutions of non-ionic surfactant Tween 80 and potassium iodide. *J. Molec. Liquids*. 2019. V. 283. P. 532-536. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.03.091
8. **Mikhailova A.I., Znoiko S.A., Maizlish V.E., Shaposhnikov G.P., Abramov I.G., Abramova M.B.** Nucleophilic Substitution of 4-Bromo-5-nitrophthalodinitrile: XVII. Synthesis and Properties of Bifunctionally Substituted Metal Phthalocyanines with Aryloxy and Nitro Groups. *Russian Journal of General Chemistry*. 2018. V. 88. Issue 7. P. 1425-1429. DOI: 10.1134/S1070363218040205.
9. **Znoyko S.A., Savinova A.I., Maizlish V.E., Shaposhnikov G.P., Abramov I.G.** Nucleophilic substitution of 4-bromo-5-nitrophthalodinitrile: XIII. Synthesis and properties of 4-(1-benzotriazolyl)-5-(4-tritylphenoxy)phthalonitrile and phthalocyanines based thereon. *Russian Journal of General Chemistry*. 2016. V. 86. Issue 6. P. 1345-1352. DOI:10.1134/S1070363216060207.
10. **Chirkova Z.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Petzer A., Hitge R., Petzer J.P., Suponitsky K.Y.** Optimization of pyrrolo[3,4-f]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Drug Development Research*. 2019. V. 80. Issue 7. P. 970-980. DOI: 10.1002/ddr.21576.
11. **Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Petzer A., Petzer J.P., Suponitsky K.Yu.** An evaluation of synthetic indole derivatives as inhibitors of monoamine oxides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2016. V. 26 (9). P. 2214-2219. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.03.060.
12. **Berezin D.B., Makarov V.V., Znoyko V.E., Mayzlish, Kustov A.V.** Aggregation water soluble octaanionicphthalocyanines behavior and their S.A. photoinactivation antimicrobial effect in vitro. *Mend. Commun*, 2020. V. 30. N 5. P. 621-623. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.023.
13. **Caterino M., D'Aria F., Kustov A.V., Belykh D.V., Khudyaeva I.S., Starseva O.M., Berezin D.B., Pylina Y.I., Usacheva T.R., Amato J., Giancola C.** Selective binding of a bioactive porphyrin-based photosensitizer to the G-quadruplex from the KRAS oncogene promoter. *Intern. J. Biol. Macromolecules*. 2020. V. 145. P. 244-251. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.152.
14. **Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Abramov I.G., Firgang S.I., Stashina G.A., Suponitsky K.Yu.** Synthesis of 2-oxo- and 2-thioxo-5-(benzofuran-2-yl)-tetrahydropyrimidines. *Mendeleev Commun*. 2011. V. 21. N 6. P. 332-333. DOI: 10.1016/j.mencom.2011.01.019.
15. **Chirkova Zh.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Firgang S.I., Stashina G.A., Strelenko Yuri A., Khakimov D.V., Pivina T.S., Samet A.V., Suponitsky K.Yu.** Base-induced transformations of ortho-nitrobenzylketones: intramolecular displacement of nitro group versus nitro-nitrite rearrangement. *Tetrahedron*. 2012. N 30. V. 68 P. 5991-5997. DOI: 10.1016/j.tet.2012.05.034
16. **Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Sharunov V.S., Danilova A.S., Abramov I.G., Filimonov S.I., Lufarenko D.V., Soloviev M.E.** New Nitrogen-Containing Five-Membered Heterocyclic ortho - Dicarbonitriles for Preparation of Macroheterocycles. *Macroheterocycles*. 2014. Vol. 7 (3), P. 296-301. DOI: 10.6060/mhcl40378c.
17. **Abramov I.G., Smirnov A.V., Ivanovskii S.A., Abramova M.B., Plachtinsky V.V., Belysheva M.S.** Synthesis of oxygen-containing heterocyclic ortho-dinitriles based on 4-bromo-5-nitrophthalonitrile. *Mendeleev Commun*. 2001. N 2. P.80-81. DOI: 10.1070/MC2001v011n02ABEH001400.

Поступила в редакцию 11.09.2020

Принята к опубликованию 15.10.2020