

УДК 547.546:547.78

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНУЮ НУКЛЕОФИЛЬНУЮ АТАКУ НА АТОМ АЗОТА АРОМАТИЧЕСКОЙ НИТРОГРУППЫ

В. Н. КНЯЗЕВ, В. Н. ДРОЗД, Т. Я. МОЖАЕВА
(Кафедра органической химии)

В реакциях ароматического нуклеофильного замещения арильные нитрогруппы чаще всего выступают или как активирующие реакцию, или сами замещаются на нуклеофил. В то же время в отдельных случаях нитрогруппы подвергаются нуклеофильной атаке по атому азота; легче всего такие реакции протекают внутримолекулярно с образованием различных гетероциклических соединений. Так, еще в конце прошлого века была открыта циклизация 2-нитрофенилгидразина до 1-оксibenзтриазола в щелочной среде. Несмотря на довольно широкое синтетическое использование этой реакции, лишь недавно на основании кинетических и термодинамических параметров и синтеза меченых соединений для нее был предложен следующий механизм [5] (схема 1):

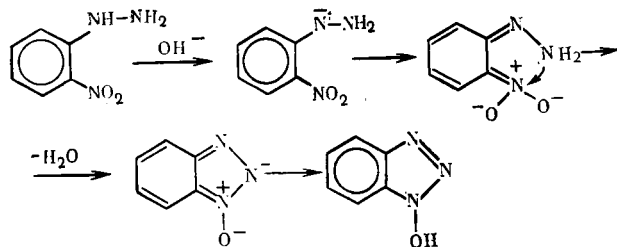


Схема 1

Основные стадии данного процесса циклизации сохраняются, когда вместо β-аминогруппы гидразина берется реакционно-способная метиленовая группа. Так, катализируемая основаниями внутримолекулярная конденсация между нитрогруппой и активированной метиленовой группой соответственно замещенных о-нитроанилинов приводит к образованию бензимидазол-N-оксидов [4] (схема 2):

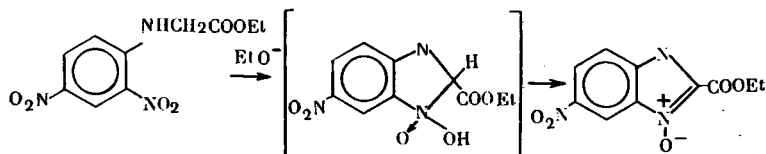


Схема 2

Однако дополнительное активирование метиленовой группы путем N-тозилирования способствует протеканию конкурирующего процесса нуклеофильного замещения при метиленовом атоме углерода (схема 3):

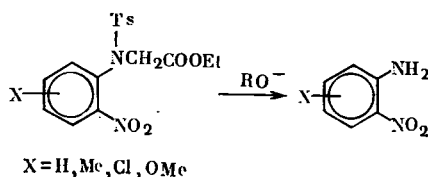


Схема 3

Замена атома азота, связывающего арильный заместитель с метиленовой группой, на серу не оказывает существенного влияния на характер циклизации. Так, по приведенной ниже схеме был получен ряд бензотриазол-N-оксидов [6] (схема 4):

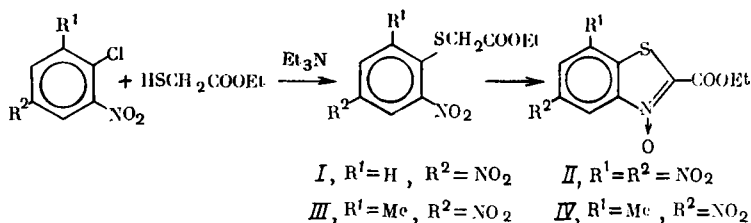
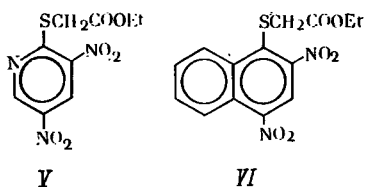


Схема 4

Интересно отметить, что решающее значение в циклизации имеет второй орто-расположенный относительно атома серы заместитель R. В самом деле, если $R^1=H$ ($R^2=NO_2$), реакция заканчивается на стадии образования промежуточного ациклического производного (I); если $R^1=NO_2$, циклизация происходит настолько быстро с образованием (II), что не удается идентифицировать промежуточный продукт; при $R^1=Me$ циклизация протекает тоже достаточно легко, хотя промежуточный ациклический продукт — этиловый эфир S-(2,4-динитро-6-метилфенил)тиогликолевой кислоты (III) — нам удалось выделить. На первый взгляд кажется, что главным в данном случае оказывается стерический эффект (при наличии двух орто-расположенных нитрогрупп дополнительно облегчает циклизацию и статистический фактор), а электронные факторы играют подчиненную роль.

Исследованные нами модельные реакции позволяют внести дополнительную ясность в этот вопрос. Мы изучили взаимодействие 2-хлор-3,5-динитропиридина и 1-хлор-2,4-динитронафталина с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты и получили соответствующие ациклические производные — этиловые эфиры S-(3,5-динитропиридил-2)- (V) и S-(2,4-динитронафтил-1)тиогликолевой кислоты (VI), которые даже при кипячении в бензоле в присутствии триэтиламина не превращаются в соответствующие тиазол-N-оксиды.

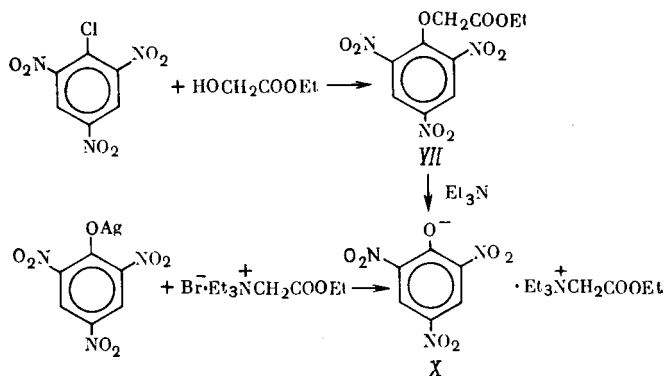


Известно, что по своему электроноакцепторному влиянию атом азота пиридина сравним с влиянием нитрогруппы, присоединенной к соответствующему атому углерода бензольного кольца. Легкость образования соответствующего бензтиазол-N-оксида в случае реакции пикрилхлорида и образование ациклического продукта (V) в случае 2-хлор-3,5-динитропиридина, несомненно,

свидетельствуют о важности стерического фактора при осуществлении циклизации. С другой стороны, стерическое влияние 2,3-конденсированного бензольного кольца системы нафталина на заместитель в положении 1 значительно превосходит аналогичный эффект метильной группы (стерические константы орто-заместителей E_s равны: $CH_3=0,0$, $2,3-C_6H_4=0,40$, $NO_2=0,75$ [1]); между тем при конденсации 2-хлор-3,5-динитротолуола с производными тиогликолевой кислоты достаточно легко образуется соответствующий бензтиазол-N-оксид (IV). Очевидно, в случае производного нафталина действует дополнительный фактор, препятствующий циклизации. Мы предположили, что таким фактором может быть величина положительного заряда на атоме азота нитрогруппы, которая подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке промежуточным карбанионом при осуществлении циклизации. Естественно, чем больше положительный заряд, тем легче будет протекать циклизация. В результате расчетов по методу ЛКАО МО в простом приближении Хюккеля, параметризация стандартная, получены следующие значения заряда на атоме азота нитрогрупп модельных соединений: нитробензол +0,601, м-динитробензол +0,601, 3-нитропиридин +0,603, м-нитротолуол +0,598, 2-нитронафталин +0,571. Таким образом, заметное уменьшение величины положительного заряда на атоме азота нитрогруппы в положении 2 нафталиновой системы по сравнению с нитропроизводными бензола может компенсировать стерический эффект этой системы, благоприятствующий циклизации.

Чтобы оценить влияние гетероатома, связывающего арил и метиленовую группу, на химическое поведение изучаемой модельной системы под действием нуклеофилов, нами были синтезированы также эфиры O-пикрил-, O-(2,4-динитрофенил)- и O-(2,4-динитро-6-метилфенил)гликолевой кислоты — соответственно (VII), (VIII), (IX). Эфир (VII) получен при конденсации пикрилхлорида с этиловым эфиром гликолевой кислоты в присутствии триэтиламина, а эфиры (VIII) и (IX) — при взаимодействии серебряных солей 2,4-динитро- и 2,4-динитро-6-метилфенолов с этиловым эфиром бромуксусной кислоты (схема 5).

Схема 5



При нагревании в бензоле с триэтиламином эфиры (VIII) и (IX) остаются неизменными и ожидаемые бензоксазол-N-оксиды не образуются. В отличие от этих эфиров при действии триэтиламина на этиловый эфир О-пикрилгликолевой кислоты (VII) происходит нуклеофильная атака на метиленовый атом углерода по механизму S_N2 с образованием пикрата карбэтоксиметилтриэтиламмония (X) — реакция, аналогичная упомянутому выше расщеплению этилового эфира N-о-нитрофенил-N-тозиламиноуксусной кислоты [4]. Строение пикрата (X) доказано встречным синтезом из соответствующего бромида и серебряной соли пикриновой кислоты. Следует отметить, что при обработке эфиров (VIII) и (IX) спиртовым раствором едкого кали, очевидно, в результате нуклеофильной атаки на ароматическое кольцо образуются соответствующие фенолы [3]. Таким образом, увеличение электроноакцепторности гетероатома при переходе от азота и серы к кислороду облегчает атаку внешнего нуклеофила на атомы углерода, непосредственно связанные с кислородом, и реакции межмолекулярного нуклеофильного замещения доминируют в таких системах.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир S-(2,4-динитрофенил)тиогликолевой кислоты (I). К раствору 0,20 г 2,4-динитрохлорбензола и 0,12 г этилового эфира тиогликолевой кислоты в 20 мл абс. эфира прибавили 0,14 мл абс. триэтиламина, кипятили 3 ч, отфильтровали выпавший осадок хлоргидрата триэтиламина, упарили и остаток в бензоле пропустили через колонку с силикагелем. После кристаллизации из смеси этилацетат — гексан получили 0,24 г (93 %) эфира (I), желтые кристаллы, т. пл. 93—94°. М 286 (здесь и далее масс-спектрометрически). Найдено, %: С 42,18, 42,03; Н 3,54, 3,58. $C_{10}H_{10}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 41,95; Н 3,52. М 286.

5,7-Динитро-2-карбэтоксibenзтиазол-3-оксид (II). К раствору 0,5 г пикрилхлорида и 0,25 г этилового эфира тиогликолевой кислоты в 10 мл абс.

бензола прибавляли 0,35 мл абс. триэтиламина. Реакционная смесь разогрелась, пикрилхлорид сразу исчез. Добавили воду, отделили органический слой, водный экстрагировали хлороформом, объединенные органические вытяжки высушили $MgSO_4$, упарили, кристаллизовали из спирта. Выход (II) 0,28 г (45 %), золотистые кристаллы, т. пл. 155—156° [6]. Спектр ПМР (здесь и далее в дейтерохлороформе): Et — CH_3 1,49 триплет (т), CH_2 4,58 квадруплет (кв), J 7 Гц; H^4 4,38 дублет (д), H^6 9,42 д. J 2 Гц. М 313. Найдено, %: С 38,69, 38,43; Н 2,35, 2,18; N 12,92, 13,05. $C_{10}H_7N_3O_7S$. Вычислено, %: С 38,34, Н 2,25, N 13,41. М 313.

5-Нитро-7-метил-2-карбэтоксibenзтиазол-3-оксид (IV). К раствору 0,42 г 2-хлор-3,5-динитротолуола в 10 мл абс. бензола прибавили раствор 0,24 г этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,28 г абс. триэтиламина в 5 мл абс. бензола. Реакционную смесь оставили на 2 ч, промыли водой, сушили $MgSO_4$, упарили, хроматографировали на силикагеле в бензоле. Получили 0,31 г (52 %) этилового эфира S-(2,4-динитро-6-метил)тиогликолевой кислоты (III), желтое масло. Спектр ПМР: Et — CH_3 1,21 т, CH_2 4,12 кв, J 7 Гц; 6-Me 2,77 с (синглет), SCH_2 3,58 с, $N_{ар}$ 8,32 с. М 300. Найдено, %: С 44,01, 44,20; Н 4,48, 4,31. $C_{11}H_{12}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 43,99, Н 4,02. М 300.

Раствор 0,15 г (III) и 0,2 мл абс. триэтиламина в 5 мл абс. бензола кипятили 1 ч, реакционную смесь упарили и кристаллизовали из спирта, получили (IV) 0,06 г (43 %), т. пл. 167—168° [6]. Спектр ПМР: Et — CH_3 1,47 т, CH_2 4,53 кв, J 7 Гц; 7-Me 2,71 с, H^4 8,85 д, H^6 8,29 д, $J_{4,6}$ 2 Гц. М 282. Найдено, %: С 46,58, Н 3,56. $C_{11}H_{10}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 46,80, Н 3,57. М 282.

Этиловый эфир S-(3,5-динитропиридил-2)тиогликолевой кислоты (V). К раствору 0,11 г 3,5-динитро-2-хлорпиридина в 5 мл абс. бензола добавили 0,06 г этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,14 мл абс. триэтиламина. Через 30 мин хлоргидрат триэтиламина отфильтровали, промыли бензолом, бензольный фильтрат упарили, остаток кристаллизовали из спирта, получили 0,07 г (50 %) эфира (V) т. пл. 99—100°. М 287. Найдено,

%, С 37,27, Н 3,18. $C_9H_9N_3O_6S$. Вычислено, %: С 37,52, Н 3,37. М 287.

Этиловый эфир S-(2,4-динитрофенил)гликолевой кислоты (VI). К раствору 0,15 г 2,4-динитро-1-хлорнафталина в 12 мл абс. бензола добавили 0,15 г этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,25 мл абс. триэтиламина в 5 мл абс. бензола. Через 30 мин отфильтровали выпавший хлоргидрат триэтиламина, промыли бензолом, бензольный фильтрат для очистки пропустили через колонку с силикагелем, растворитель упарили, остаток кристаллизовали из спирта, получили 0,18 г (53 %) эфира (VI), т. пл. 90—92°. М 336. Найдено, %: С 50,07, 50,01; Н 3,81, 3,90. $C_{10}H_9N_2O_4S$. Вычислено, %: С 50,00, Н 3,53. М 336.

Этиловый эфир O-(2,4-динитрофенил)гликолевой кислоты (VII). Раствор 1,1 г этилового эфира бромуксусной кислоты и 2,2 г серебряной соли 2,4-динитрофенола в 15 абс. ацетонитрила кипятят при перемешивании 1,5 ч. Выпавший осадок AgBr отфильтровывали, промыли ацетонитрилом, фильтрат упарили, остаток (масло) растворили в бензоле и для очистки пропустили через колонку с Al_2O_3 (элюент — бензол). После отгонки элюента кристаллизовали из спирта, получили 1,1 г (68 %) эфира (VII), т. пл. 76—77° [3]. Спектр ПМР: Et— CH_3 1,32 т, CH_2 4,30 кв, J 7 Гц; H^3 8,72 д, H^5 8,40 кв, H^6 7,14 д, $J_{3,5}$ 2 Гц, $J_{5,6}$ 9 Гц; OCH_2CO_2Et 4,93 с. Найдено, %: С 44,44, Н 4,13. $C_{10}H_{10}N_2O_7$. Вычислено, %: С 44,48, Н 3,73.

Этиловый эфир O-(2,4-динитро-6-метилфенил)гликолевой кислоты (IX). Раствор 0,34 г этилового эфира бромуксусной кислоты и 0,61 г серебряной соли 2,4-динитро-6-метилфенола в 20 мл абс. ацетонитрила кипятят при перемешивании 1,5 ч. Осадок AgBr отфильтровывали, промыли ацетонитрилом, фильтрат упарили и для очистки пропустили в CH_2Cl_2 через колонку с Al_2O_3 . После отгонки элюента кристаллизовали из спирта, получили 0,40 г (74 %) эфира (IX), т. пл. 80—81° [3]. Спектр ПМР: Et— CH_3 1,32 т, CH_2 4,29 кв, J 7 Гц; 6-Me 2,53 с, OCH_2CO_2Et 4,67 с; H^3 8,55 д, H^5 8,31 д, $J_{3,5}$ 2 Гц. Найдено, %: С 46,63, Н 4,50. $C_{11}H_{12}N_2O_7$. Вычислено, %: С 46,68, Н 4,26.

Этиловый эфир O-пикрилгликолевой кислоты (VI). К раствору 0,25 г пикрилхлорида в 5 мл абс. бензола по каплям прибавили раствор 0,12 г

этилового эфира гликолевой кислоты и 0,14 мл абс. триэтиламина в бензоле. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, промыли разбавленной HCl, водой, высушили $MgSO_4$, для очистки пропустили через колонку с силикагелем; после отгонки элюента кристаллизовали из спирта, получили 0,11 г (36 %) эфира (VII), т. пл. 100—101° [2]. Спектр ПМР: Et— CH_3 1,32 т, CH_2 4,24 кв, J 7 Гц; OCH_2CO_2Et 4,92 с, $H_{ар}$ 8,96 с. М 315. Найдено, %: С 38,29, Н 3,03. $C_{10}H_9N_3O_9$. Вычислено, %: С 38,12, Н 2,85. М 315.

Пикрат карбэтоксиметилтриэтиламония (X). 1. Раствор 0,1 г эфира (VII) и 0,1 мл абс. триэтиламина в 3 мл абс. бензола кипятят 1,5 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промыли бензолом, высушили, после кристаллизации из спирта получили 0,07 г (53 %) пикрата (X), желтые кристаллы, т. пл. 107—108°. Спектр ПМР: $Et_3N+H-CH_3$ 1,13 т, CH_2 3,72 кв, J 7 Гц; CO_2Et-CH_3 1,27 т, CH_2 4,30 кв, J 7 Гц; OCH_2CO_2Et 4,40 с, $H_{ар}$ 8,80 с. Найдено, %: С 46,13, Н 5,95, N 13,72. $C_{16}H_{24}N_4O_9$. Вычислено, %: С 46,18, Н 5,81, N 13,46.

2. К раствору 6,2 г этилового эфира бромуксусной кислоты в 20 мл абс. бензола по каплям при перемешивании прибавили раствор 3,9 г триэтиламина в 20 мл абс. бензола. На другой день выпавшие кристаллы отфильтровывали, промыли бензолом, получили 7,5 г (75 %) бромида карбэтоксиметилтриэтиламония. Суспензию 1 г полученного бромида и 1,5 г пикрата серебра в 25 мл абс. этилацетата встряхивали при комнатной температуре 3 ч, отфильтровывали, фильтрат упарили, остаток кристаллизовали из спирта получили 0,17 г (10 %) пикрата (X), идентификация по ИК-спектрам и смешанной пробой плавления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии. Изд. Ростовского университета, 1966, с. 352. — 2. Buchner E. — Ber., 27, 3250 (1894). — 3. Eckstein Z., Karcz H. — Roczniki Chem., 33, 1465 (1959). — 4. Machin J., Smith D.M. — J. Chem. Soc., Perkin I., 1979, 1371. — 5. Munson J. W., Hodgkins T. G. — J. Heterocycl. Chem., 15, 545 (1978). — 6. Wagner K., Heitzner H., Ochlmann L. — Chem. Ber., 106, 640 (1973).