

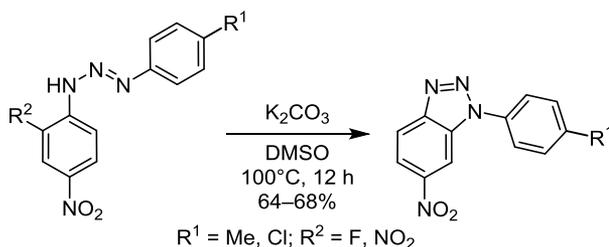
## Синтез 1-арил-6-нитро-1*H*-бензотриазолов внутримолекулярной циклизацией 1-арил-3-(4-нитро-2-фторфенил)- и 1-арил-3-(2,4-динитрофенил)триазенов

Леонид М. Горностаев<sup>1</sup>, Ирина В. Калашникова<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный педагогический университет,  
ул. А. Лебедевой, 89, Красноярск 660049, Россия; e-mail: kalabnikova@mail.ru

Поступило 3.07.2018

Принято 25.07.2018



Внутримолекулярной гетероциклизацией 1-арил-3-(4-нитро-2-фторфенил)- и 1-арил-3-(2,4-динитрофенил)триазенов получены 1-арил-6-нитро-1*H*-бензотриазолы, содержащие нитрогруппу в бензоидном цикле.

**Ключевые слова:** бензотриазолы, триазены, внутримолекулярная гетероциклизация.

1-Арил-1*H*-бензотриазолы проявляют различные виды биологической активности: фунгицидную, антидепрессантную, противоопухолевую.<sup>1–4</sup> Функционализация некоторых бензотриазолов может повышать или изменять их биологическую активность. Например, функционализация 1-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов метиловым эфиром трифторметансульфокислоты приводит к продуктам кватернизации триазольного цикла, которые, в отличие от исходных триазолов, обладающих антибактериальной активностью, проявляют противораковое действие.<sup>5</sup>

В этой связи вызывают интерес 1-арил-1*H*-бензотриазолы, содержащие нитрогруппы в бензо- или арильных фрагментах. Восстановление нитрогруппы в таких соединениях может приводить к соответствующим аминопроизводным, аминогруппы в которых способны к модификации различными способами.

Ранее показано, что 3-арил-1-(3-нитрофенил)триазены **1** циклизуются в 1-арил-5-нитро-1*H*-бензотриазолы **2** в полярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФА) в присутствии оснований ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (схема 1).<sup>6–8</sup>

Нами установлено, что 1-арил-3-(4-нитро-2-фторфенил)триазены и 1-арил-3-(2,4-динитрофенил)триазены **3a–d** в ДМСО в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  циклизуются в 1-арил-6-нитро-1*H*-бензотриазолы **4a,b** (схема 2). Очевидно, циклизация протекает с участием анионов, генерированных из триазенов действием основания.

Кинетические измерения констант скоростей реакций, проведенные для циклизаций соединений **3a–d** в соединения **4a,b**, свидетельствуют о том, что внутримолекулярное нуклеофильное замещение фтора протекает значительно быстрее, чем замещение нитрогруппы (**3a** → **4a** –  $k$   $28.95 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ ; **3b** → **4b** –

Схема 1

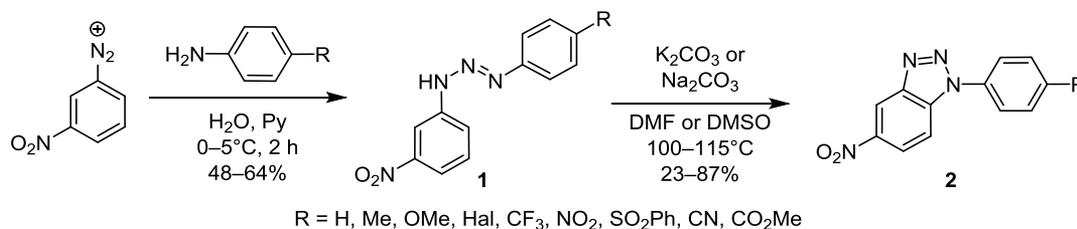
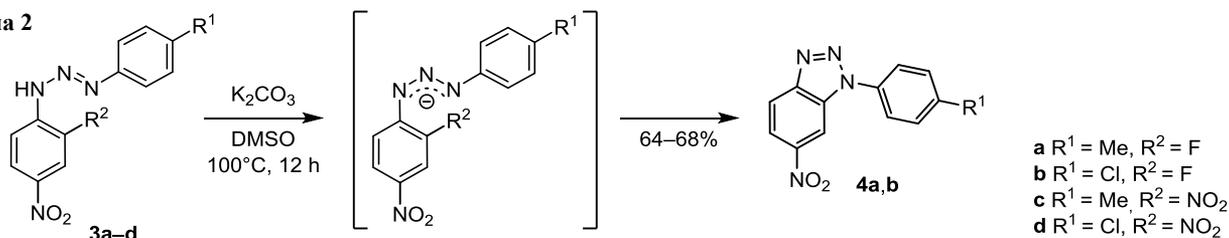


Схема 2

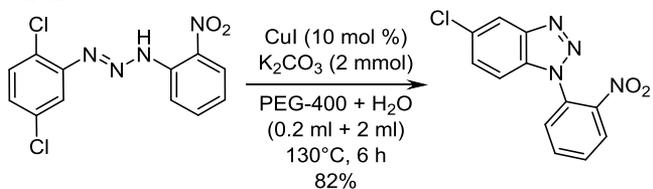


$k$   $16.22 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ ;  $\text{3c} \rightarrow \text{4a} - k$   $0.02 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ ;  $\text{3d} \rightarrow \text{4b} - k$   $0.80 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ ).

По-видимому, нуклеофильная подвижность нитрогруппы в соединениях **3c,d** понижается из-за сопряжения депротонированного триазенового фрагмента с нитрогруппой. В ряде случаев, например при нуклеофильном замещении в 4-нитробензолах азид-ионом, нитрогруппа оказывается более подвижной.<sup>9</sup>

Найденные нами способы получения 1-арил-6-нитро-1*H*-бензотриазолов **4a,b** отличаются от описанных реакций,<sup>10</sup> включающих формирование триазольного цикла путем кросс-сочетания (схема 3). Реакцией кросс-сочетания образуются триазолы, содержащие нитрогруппу в арильном, а не в бензоидном цикле.

Схема 3



Структуры полученных 1-арил-3-(4-нитрофенил)триазенов **3a-d** и 1-арил-6-нитро-1*H*-бензотриазолов **4a,b** подтверждены физико-химическими методами. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a-d** сигналы протонов триазеновой группы представлены в виде двух синглетов. Наличие двух сигналов протонов, связанных с атомами азота – N(1)H–N(2)=N(3) и N(1)=N(2)–N(3)H, говорит о том, что триазены существуют как смесь таутомерных изомеров.<sup>11,12</sup>

Таким образом, нами разработан удобный синтетический подход к 1-арил-6-нитро-1*H*-бензотриазолам, перспективный для исследования возможностей их дальнейшей функционализации.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Finnigan MAT 8200 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Масс-спектры высокого разрешения соединений **4a,b** записаны на приборе Bruker microOTOF II при положительной ионизации электро-распылением (напряжение в капилляре 4500 В), диапазон сканирования масс  $m/z$  50–3000, шприцевой ввод образцов для растворов в MeCN, скорость потока 3 мкл/мин, газ-распылитель азот (4 л/мин), температура интерфейса 180 °С. Элементный анализ выполнен на

СННС-анализаторе Euro EA3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с использованием системы растворителей PhMe–Me<sub>2</sub>CO, 10:1.

1-Арил-3-(4-нитро-2-фторфенил)триазены **3a,b** получены диазотированием 4-нитро-2-фторанилина нитритом натрия в присутствии *n*-толуолсульфокислоты<sup>13</sup> и последующей обработкой диазотолуолсульфоната ариламинами. 1-Арил-3-(2,4-динитрофенил)триазены **3c,d** получают диазотированием 2,4-динитроанилина по известной методике<sup>14</sup> и последующей обработкой ариламинами.

Кинетические измерения циклизаций соединений **3a-d** проведены методом отбора проб в растворе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО при температуре 100 °С. Начальная концентрация триазенов **3a-d** –  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л. Через определенные промежутки времени пробы разбавляют до концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л. За изменением концентрации триазенов следят в области поглощения их депротонированных форм ( $\lambda_{\text{max}}$  520–560 нм) на спектрофотометре Evolution 300. Расчет констант скорости проведен известным способом.<sup>15</sup>

**1-(4-Метилфенил)-3-(4-нитро-2-фторфенил)триазен (3a)**. При комнатной температуре в фарфоровой ступке растирают 0.47 г (3 ммоль) 4-нитро-2-фторанилина с 1.71 г (9 ммоль) гидрата *n*-толуолсульфокислоты в присутствии 1 мл H<sub>2</sub>O в течение 1–2 мин. Затем добавляют 0.41 г (6 ммоль) NaNO<sub>2</sub>, продолжая растирать смесь. Реакция диазотирования протекает в течение 5–8 мин. Пасту тозилата 4-нитро-2-фторфенилдиазония обрабатывают 5–10 мл H<sub>2</sub>O и добавляют охлажденный до 5–10 °С раствор, состоящий из 12 мл (200 ммоль) AcOH, 8.0 г (200 ммоль) NaOH и 0.43 г (4 ммоль) *n*-толуидина. После перемешивания в течение 60 мин осадок отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O, высушивают и кристаллизуют из EtOH. Выход 0.69 г (63%), оранжевые кристаллы, т. пл. 120–122 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.51 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.28–8.21 (7H, м, H Ar); 12.93 (0.5H, с, NHN=N); 13.44 (0.5H, с, N=NNH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 274 [M]<sup>+</sup> (20), 91 [CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 57.22; H 4.01; N 20.03. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 56.93; H 4.04; N 20.43.

**3-(4-Нитро-2-фторфенил)-1-(4-хлорфенил)триазен (3b)** получают аналогично. Выход 0.51 г (57%), желтые кристаллы, т. пл. 150–152 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.48–8.23 (7H, м, H Ar); 13.17 (0.5H, с, NHN=N); 13.54 (0.5H, с, N=NNH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 294 [M]<sup>+</sup> (2), 111 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(<sup>35</sup>Cl)]<sup>+</sup> (100), 113

$[C_6H_4(^{37}Cl)]^+$  (43), 75  $[C_6H_3]^+$  (86). Найдено, %: С 48.76; Н 2.79; N 19.22.  $C_{12}H_8ClFN_4O_2$ . Вычислено, %: С 48.91; Н 2.74; N 19.01.

**3-(2,4-Динитрофенил)-1-(4-метилфенил)триазен (3c).** К раствору 0.64 г (5 ммоль) 4-хлоранилина в 25 мл АсОН добавляют 20 г (147 ммоль) кристаллогидрата АсОНа. При перемешивании вносят охлажденный до 0 °С раствор сульфата 2,4-динитрофенилдиазония, приготовленный из 0.92 г (5 ммоль) 2,4-динитроанилина и нитрозилсерной кислоты, которая приготовлена из 0.69 г (10 ммоль)  $NaNO_2$  и 20 мл (400 ммоль) концентрированной  $H_2SO_4$ . Дальнейшее перемешивание проводят при температуре 0 °С в течение 60 мин. Осадок отфильтровывают, промывают  $H_2O$ , EtOH и сушат на воздухе. Выход 0.78 г (52%), темно-оранжевые кристаллы, т. пл. 152–154 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.52 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.11–8.22 (7H, м, H Ar); 12.89 (0.5H, с,  $NHN=N$ ); 13.29 (0.5H, с,  $N=NNH$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 301  $[M]^+$  (12), 91  $[CH_3C_6H_4]^+$  (100), 65  $[M-C_{13}H_{11}N_3]^+$  (29). Найдено, %: С 52.25; Н 4.01; N 23.40.  $C_{13}H_{11}N_5O_4$ . Вычислено, %: С 51.83; Н 3.68; N 23.25.

**3-(2,4-Динитрофенил)-1-(4-хлорфенил)триазен (3d)** получают аналогично. Выход 0.94 г (59%), желто-зеленые кристаллы, т. пл. 164–166 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.55–8.84 (7H, м, H Ar); 12.60 (0.5H, с,  $NHN=N$ ); 13.74 (0.5H, с,  $N=NNH$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 321  $[M]^+$  (4), 111  $[C_6H_4(^{35}Cl)]^+$  (100), 113  $[C_6H_4(^{37}Cl)]^+$  (33), 75  $[C_6H_3]^+$  (33). Найдено, %: С 45.06; Н 2.66; N 21.40.  $C_{12}H_8ClN_5O_4$ . Вычислено, %: С 44.81; Н 2.51; N 21.77.

**1-(4-Метилфенил)-6-нитро-1H-бензотриазол (4a).** Реакционную смесь, содержащую 0.82 г (3 ммоль) триазена **3a** (или 0.90 г (3.0 ммоль) триазена **3c**), 1.16 г (9 ммоль)  $K_2CO_3$  и 50 мл ДМСО, перемешивают в течение 12 ч при температуре 100 °С до исчезновения исходного субстрата по данным ТСХ. Образовавшийся триазол выделяют разбавлением реакционной смеси  $H_2O$ . Светло-коричневый осадок отфильтровывают, промывают  $H_2O$ , EtOH, сушат на воздухе, кристаллизуют из 1,4-диоксана. Выход 0.52 г (68%, из триазена **3a**), 0.64 г (84 %, из триазена **3c**), бежевые кристаллы, т. пл. 180 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.47 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.55 (2H, д,  $J = 8.1$ , H-3',5' Ar); 7.83 (2H, д,  $J = 8.4$ , H-2',6' Ar); 8.32 (1H, д,  $J = 2.1$ ,  $J = 2.1$ , H-5); 8.46 (1H, д,  $J = 3.6$ , H-4); 8.65 (1H, д,  $J = 2.1$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.7; 108.4; 119.4; 120.9; 123.2; 130.6; 131.4; 133.1; 139.5; 147.1; 147.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 254  $[M]^+$  (89), 180  $[M-C_6H_3]^+$  (100). Найдено,  $m/z$ : 255.0880  $[M+H]^+$ .  $C_{13}H_{10}N_4O_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 255.0877. Найдено, %: С 61.16; Н 3.82; N 21.56.  $C_{13}H_{10}N_4O_2$ . Вычислено, %: С 61.41; Н 3.96; N 22.04.

**1-(4-Хлорфенил)-6-нитро-1H-бензотриазол (4b)** получают аналогично из 0.99 г (3.0 ммоль) триазена **3b** или 0.96 г (3.0 ммоль) триазена **3d**. Выход 0.59 г (64%, из триазена **3b**), 0.51 г (62%, из триазена **3d**), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 232–234 °С (1,4-диоксан). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.82 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-3',5' Ar); 8.01 (2H, д,  $J = 8.8$ , H-2',6' Ar); 8.33 (1H, д,  $J = 2.0$ ,  $J = 2.0$ , H-5); 8.47 (1H, д,  $J = 1.4$ , H-4); 8.73 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 108.6; 119.6; 121.1; 125.2; 130.3; 131.4; 134.1; 134.4; 147.3; 147.8. Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 274  $[M]^+$  (35), 200  $[M-C_6H_3]^+$  (100). Найдено,  $m/z$ : 275.0326  $[M+H]^+$ ,  $C_{12}H_8ClN_5$ . Вычислено,  $m/z$ : 275.0330. Найдено, %: С 52.09; Н 2.63; N 20.13.  $C_{12}H_7ClN_4O_2$ . Вычислено, %: С 52.48; Н 2.57; N 20.40.

Авторы выражают благодарность А. О. Чижевской (Отдел структурных исследований ИОХ РАН, Москва) за регистрацию масс-спектров высокого разрешения.

### Список литературы

- Jamkhandi, C. M.; Kumbhar, P. S.; Disouza, J. I.; Patil, S. M. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* **2015**, 2, 1004.
- Jamkhandi, C. M.; Disouza, J. I. *Asian J. Biochem. Pharm. Res.* **2012**, 3, 123.
- Rezaei, Z.; Khabnadideh, S.; Pakshir, K.; Hossaini, Z.; Amiri, F.; Assadpour, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3064.
- Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; Mishra, L. C.; Bhattacharya, A.; Awasthi, S. A.; Bhasin, V. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1530.
- Shrestha, J. P.; Fosso, M. Y.; Bearss, J.; Chang, C.-W. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 96.
- Горностаев, Л. М.; Булгакова, Н. А.; Калашникова, И. В. *Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*; Москва, 2007, т. 5, с. 474.
- Zhou, Z.; Liu, Q.-L.; Li, W.; Zhu, Y.-M. *Heterocycles* **2011**, 83, 2057.
- Gornostaev, L. M.; Bulgakova, N. A.; Kalashnikova, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1281. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1375.]
- Vlasov, V. M. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 681. [Успехи химии **2003**, 72, 764.]
- Mukhopadhyay, S.; Tapaswi, P. K.; Butcher, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4720.
- Lim, H.; Zhang, H.; Barra, M. *J. Chem. Eng. Data* **2010**, 55, 4917.
- Tomoyuki, S.; Son, E.-C.; Tamao, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 1654.
- Горлушко, Д. А.; Филимонов, В. Д.; Семенищева, Н. И.; Краснокутская, Е. А.; Третьяков, А. И.; Го, Б. С.; Хуанг, Х. Ю.; Ча, Э. Х.; Чи, К.-В. *Изв. Том. политех. ун-та* **2008**, 312(3), 79.
- Препаративная органическая химия*; Вульфсон, Н. С., Ред.; Госхимиздат: Москва, 1959, с. 456.
- Эвери, Г. *Основы кинетики и механизмы химических реакций*; Сергеев, Г. Б., Ред.; Мир: Москва, 1978, с. 20.