

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ
Кафедра органической и экологической химии

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ
В ГЭК И ПРОВЕРЕНО НА ОБЪЕМ
ЗАИМСТВОВАНИЯ
Заведующий кафедрой
(к.т.н., доцент)
 Г.Н. Шигабаева
18 июня 2018 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

(магистерская диссертация)

РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ:

НИТРОВАНИЕ И ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ

3,4-ДИГИДРО-2Н,6Н-3,6-ЭПОКСИ-1,5-БЕНЗОДИОКСОЦИНА

Магистерская программа «04.04.01 Химия: Химия нефти и экологическая
безопасность»

Выполнил (а) работу
Студент (ка) 2 курса
очной формы обучения



Кузнецова
Анастасия
Викторовна

Научный руководитель
(к.х.н., доцент)



Беляцкий
Михаил
Кириллович

Рецензент
(доцент кафедры общей и
специальной химии
строительного института
ФГБОУ ВО «ТИУ», к.х.н.)



Турнаева
Елена
Анатольевна

г. Тюмень, 2018

Реферат

с. 73, рис. 3, табл. 2, прил. 1, библи. 74.

Целью данной работы являлось изучение химических превращений 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина в условиях реакций электрофильного ароматического замещения (нитрование и галогенирование).

В качестве задач были определены следующие: исследование отношения бензодиоксоцина к ацилнитратам, генерируемым разными способами, системам нитрат серебра / N-бромсукцинимид, нитраты металлов / ацетилхлорид; исследование возможности вовлечения нитробензодиоксоцинов в дальнейшие превращения (восстановление до аминобензодиоксоцинов и отношение последних к бензоилхлориду и альдегидам).

В ходе работы использованы: стандартные методы синтетической органической химии; ГХ-МС-анализ для определения глубины и региоселективности процессов замещения; масс-спектрометрия, ИК- и ЯМР ¹N и ¹³C спектроскопия для подтверждения структуры синтезированных соединений.

В результате были синтезированы 8- и 10-нитро, 8-хлор, 8-бром, 8- и 10-амино-, 8-N-бензоиламино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцины. Все соединения выделены в индивидуальном виде, установлены их физические константы и определены спектральные характеристики.

Материалы магистерской диссертации были представлены в виде устных докладов на всероссийских молодежных конференциях: «Достижения молодых ученых: химические науки» и «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений».

Ключевые слова: 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин, хлорирование, бромирование, нитрование, электрофильное ароматическое замещение.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Нитрующие агенты	10
1.1.1 Нитрование азотной кислотой.....	10
1.1.2 Органические нитраты	13
1.1.3 Неорганические нитраты.....	18
1.1.4 Соли нитрония.....	20
1.1.5 Тетранитрометан	21
1.1.6 Хлорид нитрила.....	22
1.1.7 Оксид азота (V).....	22
1.1.8 Нитрование нитритами.....	24
1.2 Применение ультразвукового и микроволнового излучения в реакциях нитрования	26
1.3 <i>Inco</i> -нитрование	27
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	30
2.1 Объекты и методы исследования	30
2.1.1 Исходные вещества.....	30
2.1.2 Идентификация и анализ веществ.....	31
2.2 Получение и очистка исходных веществ.....	32
2.2.1 Синтез 3- и 5-нитросалициловых альдегидов.....	33
2.2.2 Синтез 3,4-дигидро-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов.....	35
2.3 Синтетическая часть	37
2.3.1 Нитрование 3,4-дигидро-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина	37
2.3.2 Восстановление 8- и 10-нитро-3,4-дигидро-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов	41
2.3.3 N-бензоилирование 8-амино-3,4-дигидро-2 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина	43

2.3.4	Взаимодействие с 8-амино-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина с альдегидами.....	44
2.3.5	Хлорирование 3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина .	46
2.3.6	Бромирование 3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина .	49
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		52
ВЫВОДЫ.....		65
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		66
ПРИЛОЖЕНИЕ		74

¹H ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ИК – дифракционная спектроскопия

³¹P ЯМР – реакция электрофильного ароматического замещения

д.д.м – относительная единица массы

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Бензодиоксоцин – 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин

т.пл. – температура плавления

т.кип. – температура кипения

ГХ-МС – газовая хромато-масс спектрометрия

ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлористый

ТГФ – тетрагидрофуран

NBS – N-бромсукцинимид

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ИК – инфракрасная спектроскопия

S_EAr – реакции электрофильного ароматического замещения

а.е.м. – атомные единицы массы

ВВЕДЕНИЕ

Кислородсодержащие гетероциклические соединения, в частности бензодиоксоцины, проявляют биологическую активность различного спектра действия. Структурный фрагмент диоксоцинов лежит в основе ряда биологически активных природных соединений, таких как Preussomerin A, Preussomerin I, Penicillidine, Pestalotiollide A, мостиковые 1,5-диоксоцины обладают бактерицидным и противовирусным действием. 3,6-Эпокси-1,5-диоксоцины позволяют бороться с паразитами филяриями, вызывающими трудноизлечимые лимфатические филяриатозы у людей. Вследствие разнообразной биологической активности диоксоцинов поиск и развитие новых простых путей их синтеза из доступных реагентов является важной задачей.

Как было установлено ранее, структурный фрагмент 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина может быть получен в одну стадию из недорогих реактивов – салицилового альдегида и эпихлоргидрина. Дальнейшая функционализация бензодиоксоцина по бензольному кольцу с помощью реакций электрофильного ароматического замещения является одним из подходов к получению замещенных бензодиоксоцинов, способных вступать в дальнейшие превращения. Тем самым можно осуществить сшивку бензодиоксоцинового фрагмента с другими биологически активными структурами, что позволит варьировать свойства получаемых соединений в широком диапазоне.

Целью данной работы являлось изучение химических превращений 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина в условиях реакций электрофильного ароматического замещения (нитрование и галогенирование).

В качестве **задач** были определены следующие: исследование отношения бензодиоксоцина к ацилнитратам, генерируемым разными способами, системам нитрат серебра / N-бромсукцинимид, нитраты металлов

/ ацетилхлорид; исследование возможности вовлечения нитробензодиоксицинов в дальнейшие превращения (восстановление до аминобензодиоксицинов и исследование отношения последних к бензоилхлориду и альдегидам).

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Способы нитрования ароматических соединений

Нитро-соединения широко используются в качестве реакционноспособных промежуточных продуктов в органическом синтезе [1]. Нитрогруппа является одной из важных функциональных групп в следствие её высокой электроноакцепторности и разнообразия химического поведения. Нитрогруппа вызывает значительное уменьшение электронной плотности на реакционных центрах (-I и -M-эффекты), что приводит к облегчению реакций с нуклеофилами. Кроме того, нитрогруппа может быть превращена в другие функциональные группы, например, с помощью реакций восстановления [2].

Основные методы получения нитро-соединений можно разделить на три категории: 1. прямой подход, 2. встраивание, 3. циклические превращения

При прямом подходе в основном используются три варианта, наиболее распространенным из которых является прямое нитрование – непосредственное введение нитро-группы в углеродный скелет (уравнение 1). Превращение другой функциональной группы в нитро-группу применяется в случае, если первая может быть введена в соединение более простым способом, чем вторая (уравнение 2). Для получения нитро-соединений с дополнительной функциональной группой часто используют разрушение нитро-гетероциклических соединений (уравнение 3).

Два других подхода основаны либо на использовании нитро-соединений в качестве билдинг-блоков, либо на перегруппировках циклических нитро-соединений (уравнение 4, 5) [3].

1. Прямой подход

Прямое нитрование



Превращение других функциональных групп



Разрушение



2. Встраивание



3. Циклические превращения



Нитрование ароматических соединений широко используется в органическом синтезе в том числе и в промышленном. Многие нитрозамещенные ароматические соединения являются важными промежуточными продуктами в синтезе красителей, пластмасс и фармацевтических препаратов [4].

Большинство ароматических соединений, как с высокой, так и с низкой реакционной способностью можно нитровать, что определяется доступностью широкого ассортимента нитрующих агентов [5]. В 2006 и 2016 годах в печать вышли обзоры, в которых описано нитрование ароматических соединений с использованием цеолитов [6], ионных жидкостей, ультразвукового и микроволнового воздействия, а также другие экологически безопасные способы нитрования в газовой и паровой фазе [7].

Далее приводится обзор нитрующих агентов, используемых для нитрования ароматических соединений.

1.1 Нитрующие агенты

1.1.1 Нитрование азотной кислотой

Для нитрования ароматических соединений традиционно применяется азотная кислота различных концентраций: от разбавленной до 100 %. Чаще всего используют продажную концентрированную азотную кислоту, содержащую 65 % HNO_3 , а также продажную дымящую азотную кислоту, содержащую 94 % HNO_3 и некоторое количество растворенного диоксида азота [8].

Присутствие в азотной кислоте небольших количеств азотистой кислоты обычно не влияет на выходы реакций. Азотистая кислота также является нитрующим агентом, и иногда ее присутствие инициирует реакции, которые не идут с чистой азотной кислотой. Однако в некоторых случаях присутствие азотистой кислоты вредно, например, при нитровании первичных ароматических аминов (в связи с возможностью образования diaзосоединений). Азотистую кислоту устраняют добавлением мочевины.

Почти безводную азотную кислоту получают перегонкой в вакууме дымящей азотной кислоты с двойным количеством серной кислоты. (Безводная азотная кислота бесцветна, т. кип. составляет 86 °C).

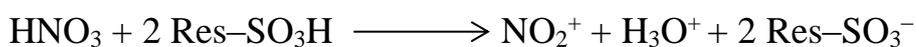
Концентрация азотной кислоты играет существенную роль при нитровании. Чем меньше содержание воды в кислоте, тем активнее идет нитрование и тем меньше оно сопровождается окислением. Разбавленная азотная кислота используется главным образом для нитрования фенолов.

Для того чтобы избежать разбавления азотной кислоты, выделяющейся во время нитрования водой, азотную кислоту применяют в смеси с веществами, связывающими воду [8]. Для этого чаще всего применяют концентрированную серную кислоту, смесь которой с концентрированной азотной кислотой называется «нитрующей смесью». На практике скорость

нитрования максимальна в 90 % серной кислоте при низкой концентрации азотной кислоты. Присутствие серной кислоты в нитрующей смеси не только усиливает нитрующее действие азотной кислоты, но и одновременно уменьшает ее окислительные свойства. Кроме того, серная кислота является хорошим растворителем для многих органических веществ.

Для нитрования азотную кислоту берут в количестве, близком к теоретическому (5 % избыток). Для получения полинитросоединений применяют избыток азотной кислоты. Концентрацию серной кислоты подбирают в зависимости от реакционной способности нитруемого вещества и от числа вводимых нитрогрупп. Чем больше число вводимых нитрогрупп, тем более концентрированной должна быть серная кислота. Применяется 92-93 % кислота, моногидрат или олеум с различным содержанием SO_3 (10-20 % и выше).

Несмотря на то, что очевидны недостатки коммерческого процесса, традиционный метод ароматического нитрования с использованием смеси азотной и серной кислот все еще используется промышленностью [4]. Часто в промышленности используется меланж – смесь 100 % азотной кислоты и 96 % серной кислоты в соотношении 9:1. Вместо свободной серной кислоты иногда применяют сульфированный полистирол. По отношению к азотной кислоте он ведет себя подобно серной кислоте, генерируя ион нитрония, который находится в виде ионной пары с остатком смолы:

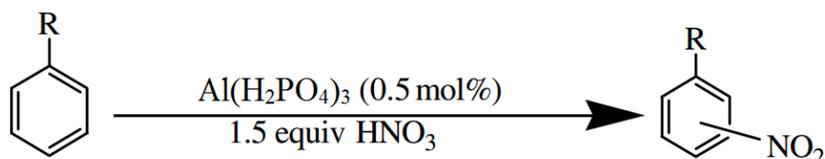


где Res - остаток смолы.

Поскольку полученная таким образом ионная пара значительно больше по объему, чем пара иона нитрония с гидросульфат-анионом, образование продуктов *орто*-замещения уменьшается.

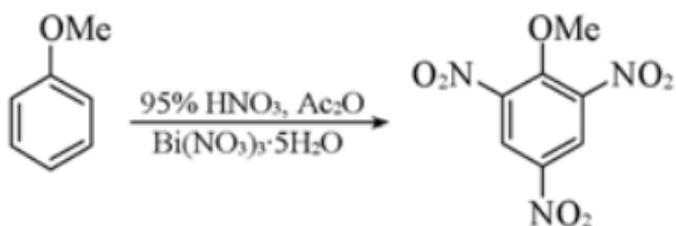
Нитрующая смесь применяется для нитрования большинства ароматических соединений. Кроме серной кислоты могут быть применены и другие кислоты: H_3PO_4 , ПФК, HClO_4 , HF, BF_3 , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H [9].

При нитровании азотной кислотой в качестве катализаторов также используют соли металлов. Например, усовершенствованный метод нитрования 70% азотной кислотой с катализатором $\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$, позволяет проводить нитрование различных замещенных ароматических и полиароматических соединений с хорошими выходами [10].



Ароматические соединения, имеющие донорные группы: фенол, толуол, анилин и ксилолы - легко нитруются с выходами около 90 % в течение 2-10 ч. Деактивированные ароматические соединения, например, бромбензол нитруется с хорошими выходами 70-74 %, но требует более длительного времени, около 40 ч. Полиароматические углеводороды, такие как нафталин, антрацен и фенантрен подвергаются нитрованию региоселективно с выходами 63-80 % в тех же условиях.

Каталитическая система $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / $[\text{HMIM}]\text{ClO}_4$ применяется для тринитрования ароматических соединений азотной кислотой с уксусным ангидридом. В исследованиях [11] в качестве субстрата был выбран анизол, как активированное ароматическое соединение. В результате, получен продукт тринитрования с выходом около 85 %. Использование именно $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ обусловлено тем, что висмут широко известен как безвредный и экологически чистый металл, а также ион висмута (III) имеет большой размер заряда, может усиливать связывание нитрат аниона и сдвигать равновесие реакции вправо.

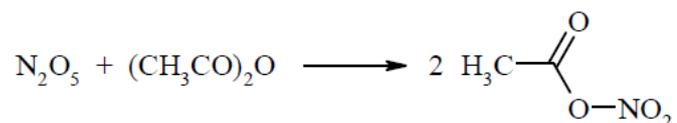


По сравнению с существующими системами экологически безопасного тринитрования, эта система является более дорогостоящей, но обладает меньшей токсичностью и высоким потенциалом для промышленного применения.

Иначе протекает окислительное нитрование ароматических соединений азотной кислотой в присутствии ртути или ее солей. При этом кроме нитрования происходит гидроксילирование и образуются нитрофенолы и полинитрофенолы или их производные [8].

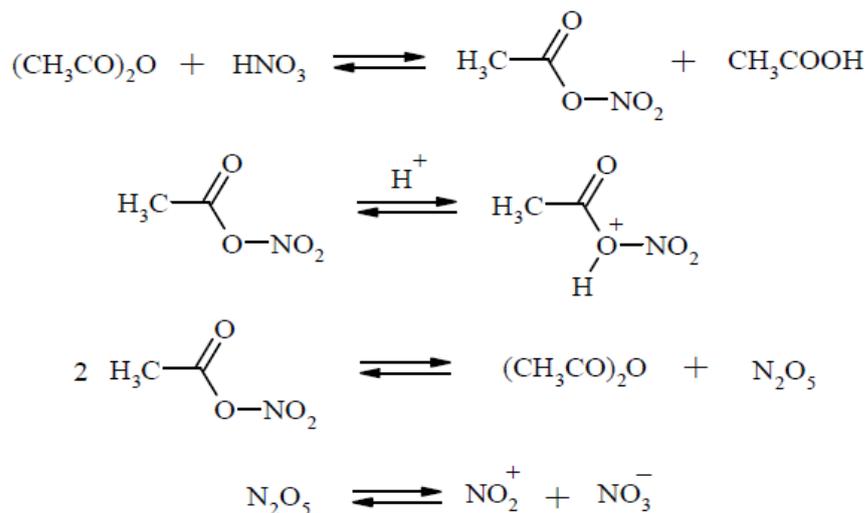
1.1.2 Органические нитраты

Смешанный ангидрид азотной и уксусной кислот – ацетилнитрат $\text{CH}_3\text{COONO}_2$ – обычно получают при медленном добавлении концентрированной азотной кислоты к охлажденному уксусному ангидриду [12]. Также он может быть синтезирован действием оксида азота (V) на уксусный ангидрид:



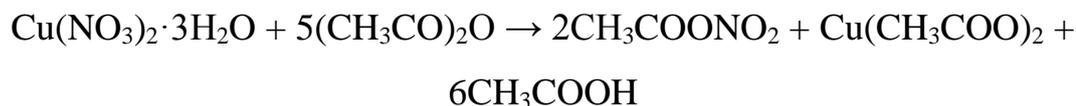
Источником ацетилнитрата может выступать смесь азотной кислоты с уксусной кислотой или уксусным ангидридом. Данные смеси, представляют собой относительно мягкие нитрующие агенты, которые применяются для нитрования реакционноспособных ароматических или гетероциклических соединений. Их часто применяют в тех случаях, когда действие нитрующей смеси оказывается слишком жестким и приводит к разрушению нитруемого соединения или образованию полинитросоединений. Уксусная кислота и уксусный ангидрид служат в качестве растворителей, а также связывают выделяющуюся в процессе нитрования воду. В растворе HNO_3 в уксусном ангидриде помимо самого ацетилнитрата присутствует его протонированная форма, оксид азота (V) и ионы нитрония, соотношение между которыми

определяется, главным образом, процентным содержанием HNO_3 в $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$:



Для генерирования ацетилнитрата также применяются нитраты металлов в присутствии уксусного ангидрида.

Наиболее часто используют нитраты железа (III), меди (II), никеля (II). В ряде случаев эффективными нитрующими агентами являются нитраты Al(III), Ba(II), Bi(III), Cd(II), Co(II), Hg(II), Mn(II), Ni(II), Zn(II), Cu(II), нанесенные на монтмориллонит (глина):



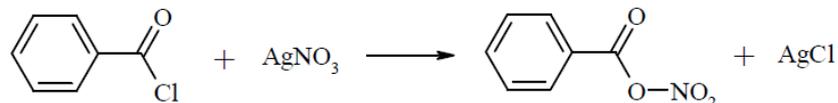
Этот метод можно применять для нитрования ароматических соединений. Таким образом, например, получают 3-нитро-4-гидроксибензальдегид из 4-гидрокси-бензальдегида, 9-нитроантрацен из антрацена [8].

В 2002 году группой ученых было обнаружено, что трифторметансульфонат скандия (III) ($\text{Sc}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$) может быть эффективным катализатором для ароматического нитрования уксусным ангидридом с неорганическими нитратами в качестве нитрующих агентов. При наличии каталитического количества трифторметансульфоната скандия (III), нитрование замещенных бензолов осуществлялось до соответствующих

нитробензолов. В частности, трифторметансульфонат скандия (III) является наиболее активным катализатором среди других кислот Льюиса [13].

Было проведено нитрование нескольких видов ароматических соединений при комнатной температуре с получением соответствующих продуктов монитрирования. При обычных условиях нитрование часто сопровождается побочной реакцией окисления; при проведении данных реакций наблюдалось отсутствие продуктов окисления. Нитрование бензола и замещенных бензолов, имеющих электронодонорные группы, такие как анизол или алкил-бензолы, протекают с хорошими выходами (52-78 %). С другой стороны, введение электроноакцепторных групп, таких как галоген или ацетил- была неэффективной для данного нитрования (выходы 6-25%). Было также обнаружено, что уксусный ангидрид с $\text{Al}(\text{NO}_3) \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ является наиболее активным нитрующим агентом для этой системы.

Бензоилнитрат – смешанный ангидрид бензойной и азотной кислот – получается из хлористого бензоила и нитрата серебра [14, 15]:



Бензоилнитрат и ацетилнитрат могут быть получены непосредственно при проведении реакции (*in situ*) при добавлении соответствующих галогенангидридов к растворам субстрата и нитрата серебра [16, 17].

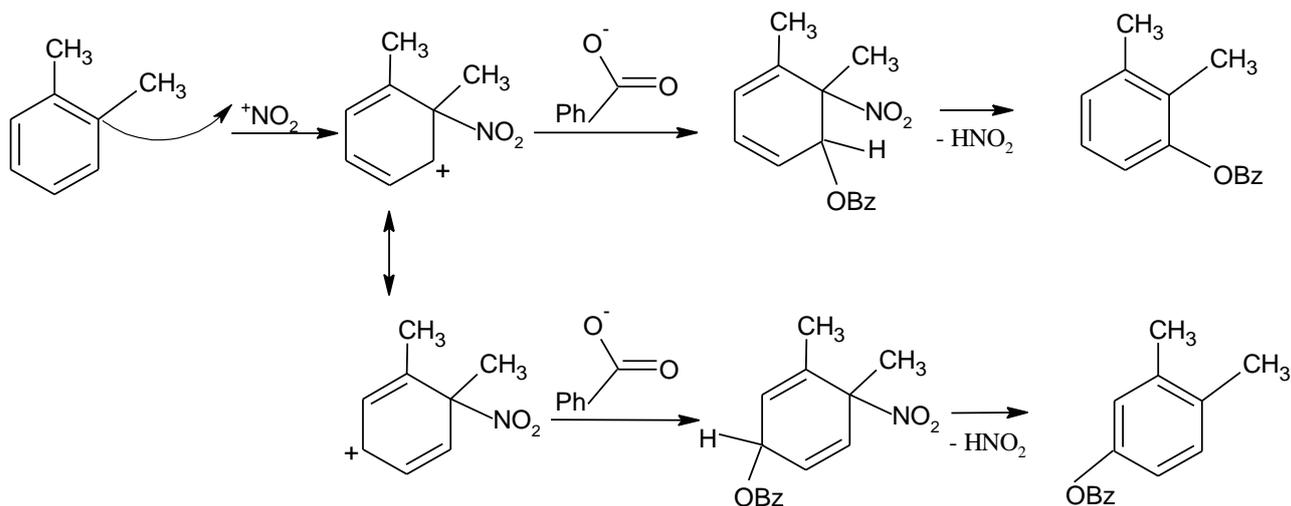
Оба смешанных ангидрида очень чувствительны к влаге. Однако преимущества этих реагентов заключаются в их энергичном нитрующем действии, в отсутствии процессов окисления и возможности проведения реакции в неводных средах (чаще всего нитрование ими проводят в четыреххлористом углероде [18] или уксусном ангидриде).

Бензол, толуол, нафталин, фенол и его эфиры, анилиды, хинолин и тиофен под действием ацетилнитрата дают монитропроизводные с выходами, близкими к теоретическим [8]. По некоторым данным преимуществом этого метода для производных бензола является

возможность направления нитрогруппы почти исключительно в *орто*-положение. Региоселективность в некоторых случаях зависит от применяемого растворителя, например, в большинстве растворителей фенантрен дает 9-нитропроизводное, а в CH_2Cl_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, PhNO_2 преимущественно образуется 1-нитрофенантрен [19].

Так как ацетилнитрат представляет собой взрывчатое вещество, его обычно применяют в виде сильно разбавленных растворов, а процесс нитрования осуществляют при низких температурах. Ацетилнитрат обладает тем преимуществом перед бензоилнитратом, что вторым продуктом реакции является легко летучая уксусная кислота.

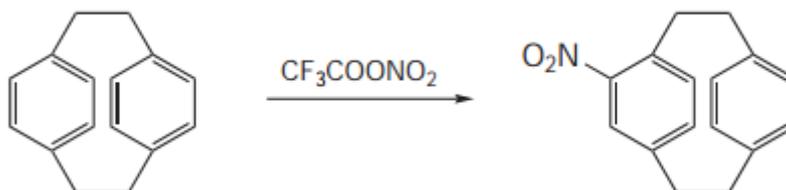
Бензоилнитрат действует так же, как и ацетилнитрат, и обладает аналогичными свойствами. Нитрование толуола проходит с выходом 50 %, *о*-, *м*- и *п*-нитропроизводные образуются в соотношении 62:4:34. В присутствии цеолита морденита (mordenite) выход составляет 99 %, с соотношением изомеров 67:1:32, в присутствии цеолита H-ZSM 11 выход составляет 98 % [20]. С *о*-ксилолом нитрование приводит к образованию 3- и 4-нитро-*о*-ксилолов в соотношении 32:68 с выходом 28 % и к образованию соответствующих бензоатов в соотношении 5:95 с выходом 16 %. Предположительно бензоаты образуются за счет *ипсо*-атаки катиона нитрония на атом углерода, содержащий метильный заместитель, последующего присоединения к образующемуся карбкатиону бензоат-иона в *п*- и *о*-положения и отщепления молекулы HNO_2 [21].



Трифторацетилнитрат $\text{CF}_3\text{COONO}_2$ также является удобным реагентом для получения нитро-соединений. Он является более сильным нитрующим агентом из-за большей поляризации связи $\text{O}-\text{N}$, обусловленной акцепторными свойствами трифторметильной группы. Для получения индивидуального трифторацетилнитрата, может быть использована аналогичная реакция между N_2O_5 и трифторуксусным ангидридом [22].



Было проведено нитрование [2.2]парациклофана при 25-35°C в течение 2-3 часов с выходами 62-77 %.



Для нитрования ароматических соединений в присутствии трифторуксусного ангидрида (ТФАА) может быть применен тетрабутиламмонийнитрат (ТВАН), этот метод является более эффективным по сравнению с ранее разработанным подходом, включающим использование NH_4NO_3 с ТФАА [23]. Преимуществами системы ТВАН / ТФАА являются высокая скорость реакции N-нитрования гетероциклов и нитрования

енолацетатов [24] и высокий выход продуктов моно-нитрования. Предполагается, что нитрующим агентом в данном случае является нитрозильный радикал, который генерируется в ходе гомолитического разрыва аддукта TBAN / TFAA [25].

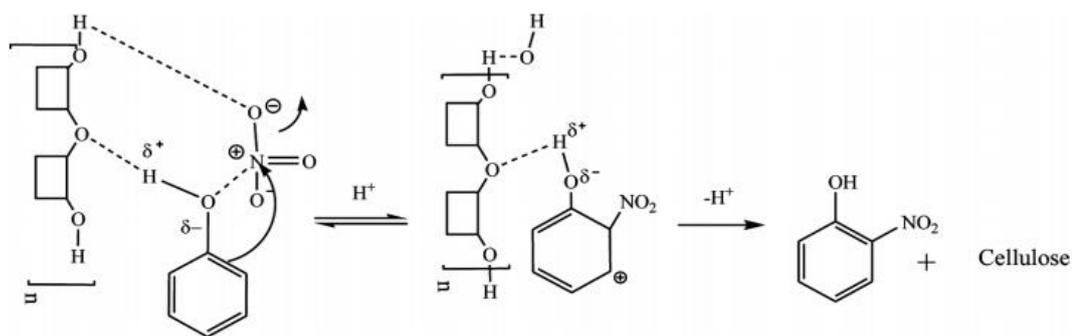
Среди органических нитратов, использующихся для нитрования ароматических соединений можно также отметить триметилсилилнитрат, который может быть использована для нитрования ароматических соединений с необычайно высокой региоселективностью в *o*-положение. Реакция протекает в присутствии каталитических количеств $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в неполярных растворителях [26].

1.1.3 Неорганические нитраты

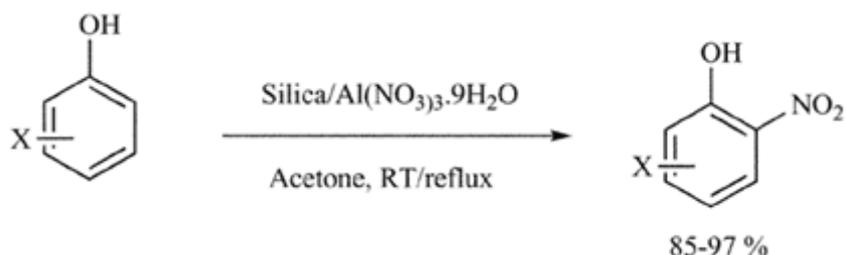
В настоящее время большой интерес представляет поиск новых методов региоселективного нитрования, которые можно было бы назвать «зелеными» или экологически безопасными. Для этого могут быть использованы реагенты и материалы природного происхождения. Например, в качестве носителя нитрующего агента может быть применена целлюлоза [27].

Так, *o*-нитрование фенолов протекает с высокой региоселективностью и высокими выходами в присутствии нанесенного на целлюлозу $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и каталитических количеств 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (ТСТ). Этот способ имеет несколько преимуществ: дешевый кислотный биоразлагаемый катализатор, возможность повторного использования реагентов, легко доступный нитрующий агент, побочный продукт (циануровая кислота) может быть легко удален из реакционной массы.

Предполагаемый механизм показан ниже. Полагают, что целлюлоза способствует образованию водородных связей между ОН-группой фенола и нитрат анионом. Затем образующийся комплекс подвергается перегруппировке в
o-нитрофенол.

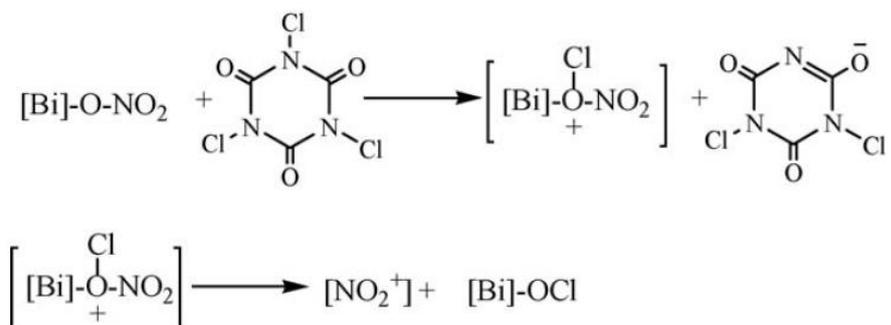


Нитрат алюминия, нанесенный на диоксид кремния, является отличным реагентом для нитрования фенолов и фениловых эфиров. Эта система эффективно работает для большинства соединений при комнатной температуре с получением нитро-производных с хорошими выходами и с высокой региоселективностью. Преимуществами использования данной нитрующей системы является повышение скорости реакции наряду с высокой *орто*-селективностью, отличным выходом и простотой в работе [28].

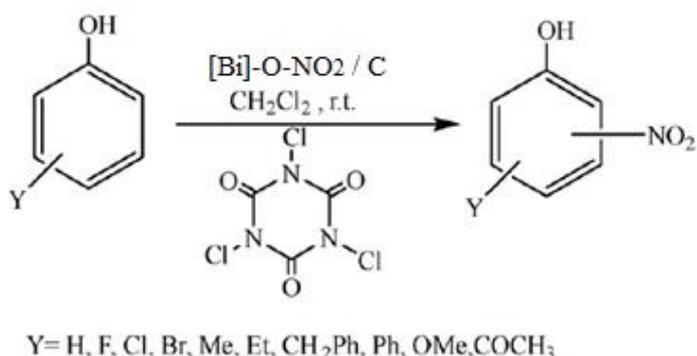


Для нитрования фенолов применяется субнитрат висмута в присутствии трихлоризоциануровой кислоты. Реакция протекает в дихлорметане при комнатной температуре.

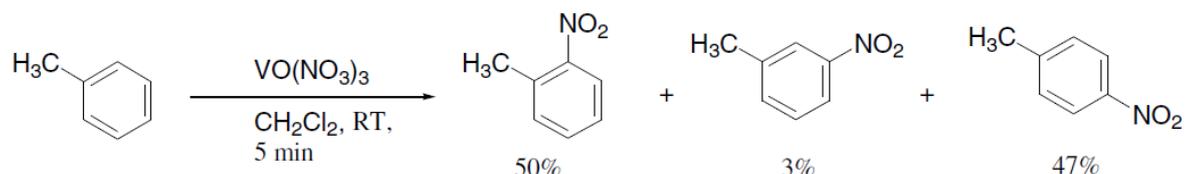
Предполагаемая авторами работы [29], схема образования катиона нитрония, который в дальнейшем вступает в реакцию нитрования, представлена ниже:



Так, нитрование *p*-метоксифенола в течение 30 мин с выходом около 95 % дает 2-нитро-4-метоксифенол.



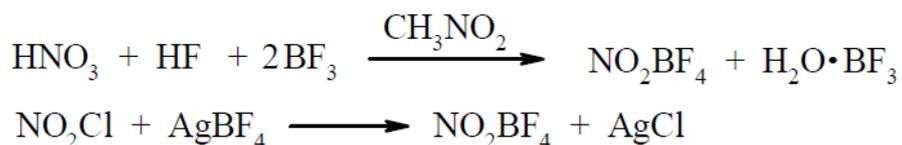
Кроме описанных нитратов, иногда применяют церийаммонийнитрат (IV) и окситринитрат ванадия. Установлено, что окситринитрат ванадия (VO(NO₃)₃) является простым в обращении реагентом, который может быть использован в нитровании ряда замещенных ароматических соединений, например, в дихлорметане реакция проходит при комнатной температуре и с более чем 99 % выходом продуктов нитрования [30].



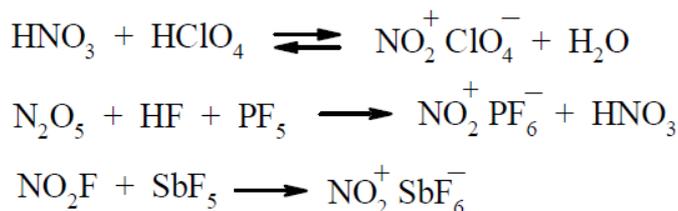
1.1.4 Соли нитрония

Соли нитрония NO₂⁺X⁻ (где X=BF₄, PF₆, ClO₄, AsF₆, HS₂O₇, SO₃F, SbF₆ и другие комплексные анионы) являются активными нитрующими агентами в безводной среде. В качестве растворителей обычно применяют сульфолан, дихлорметан и ацетонитрил.

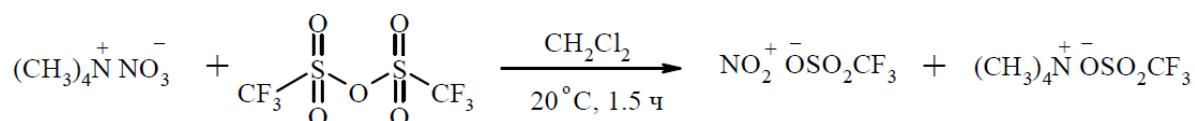
Тетрафторборат нитрония может быть получен действием на дымящую азотную кислоту безводным фтороводородом и BF₃ в нитрометане или из нитрилхлорида [31]:



По аналогичным схемам синтезируют и некоторые другие соли:



Трифторметансульфонат нитрония (трифлат нитрония) NO_2OTf может быть легко получен *in situ* из ангидрида трифторметансульфокислоты и нитрата тетраметиламмония в среде дихлорметана [32]:



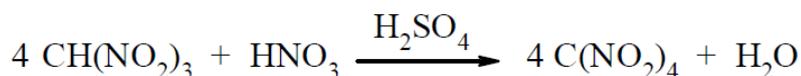
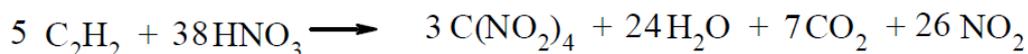
либо из безводной HNO_3 , N_2O_5 или NO_2Cl и трифторметансульфокислоты. Эта соль является активным нитрующим агентом как в органических растворителях, так и в сильных кислотах.

1.1.5 Тетранитрометан

Тетранитрометан $\text{C}(\text{NO}_2)_4$ получают, обрабатывая уксусный ангидрид концентрированной азотной кислотой:



а также нитрованием ацетиленом или нитроформа:



Более эффективным является способ получения с использованием кетена [33]:

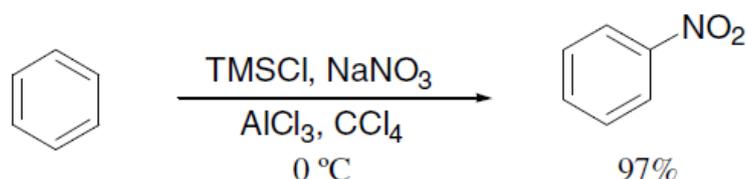


Тетранитрометан применяется в лабораторной практике в качестве эффективного нитрующего агента для нитрования некоторых ароматических соединений. Например, он был использован для нитрования аминокислот, содержащих ароматические кольца в своем составе [34]. Были получены

продукты нитрования тирозина и триптофана с выходами 15 и 50 % соответственно. Тетранитрометан также вызывает большое количество внутри- и межмолекулярных побочных реакций. Одни авторы [34] утверждают, что тетранитрометан не влияет на активность ферментов, содержащих аминокислоты с ароматическими заместителями, другие полагают, что активность падает до 30 %, либо до нуля [35].

1.1.6 Хлорид нитрила

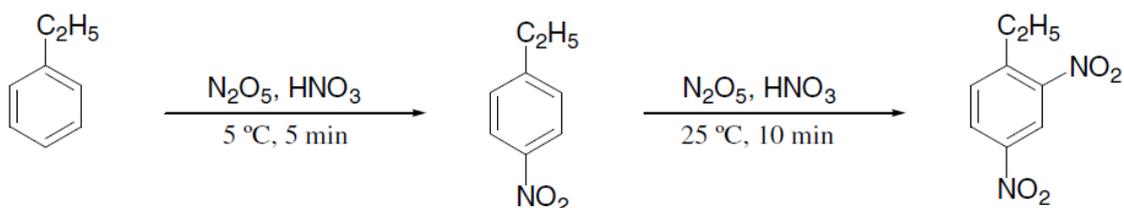
Проведение реакции по типу Фриделя-Крафтса с системой хлорид нитрила и хлорид алюминия приводит к ароматическому нитрованию [36]. Хлорид нитрила предварительно получают либо путем окисления нитрозил хлорида, либо реакцией хлорсульфоновой кислоты с азотной кислотой. Тем не менее, это опасные процессы. Недавно был разработан более удобный метод для генерации *in situ* хлорид нитрила из смеси нитрата натрия и триметилхлорсилана (TMSCl).



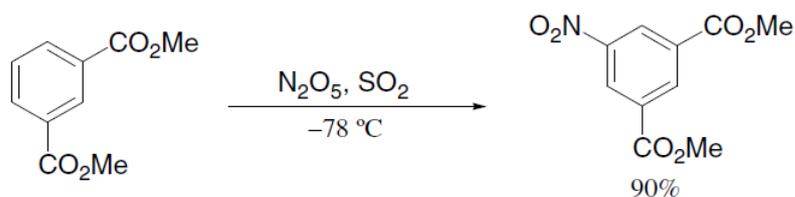
1.1.7 Оксид азота (V)

Нитрование оксидом азота (V) (N₂O₅) приобретает все большее значение, так как является более экологичной альтернативой обычным методикам. Оксид азота (V) может быть получен, либо путем окисления N₂O₄ озоном, либо электролизом N₂O₄, растворенного в азотной кислоте [37].

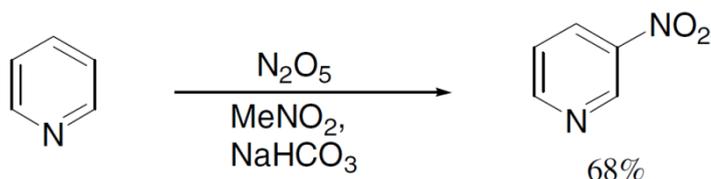
Оксид азота (V) в азотной кислоте является очень активным нитрующим агентом. Эта система может быть использована для нитрования ароматических соединений при более низких температурах по сравнению с обычными нитрующими агентами. Она также удобна для синтеза взрывчатых веществ, которые неустойчивы в нитрующих системах, содержащих серную кислоту [38].



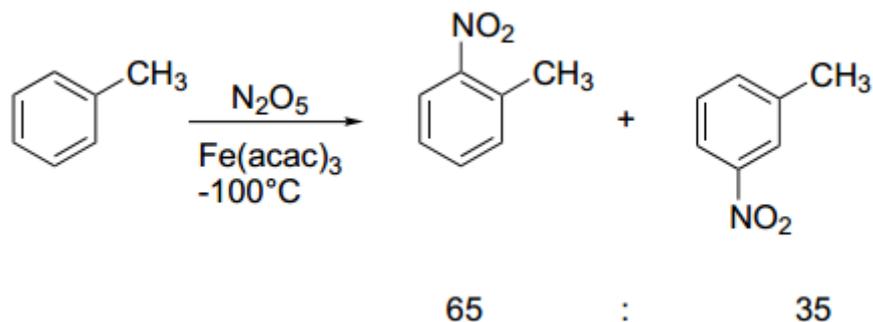
Система оксид азота (V) / жидкая двуокись серы была разработана в качестве нового метода ароматического нитрования, в том числе для дезактивированных ароматических соединений [39].



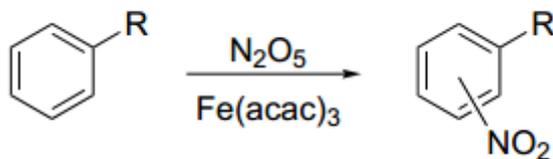
Электрофильное ароматическое замещение пиридинового кольца происходит в жестких условиях с очень низким выходом продуктов замещения. Так, нитрование пиридина с $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ дает 3-нитропиридин с выходом 3 %, а с использованием N_2O_5 с выходом 68 % [40].



Использование в качестве катализатора Fe (III) при нитровании ароматических колец оксидом азота (V) приводит к почти количественным выходам за 4 мин [41]. Добавление железного катализатора активирует систему до такой степени, что нитрование активированного ароматического кольца, на примере толуола, происходит количественно при $-100\text{ }^\circ\text{C}$:



Для некоторых дезактивированных ароматических соединений ($R = Br, NO_2, CN$) наблюдается неполное нитрование при $0\text{ }^{\circ}C$. Проведение этих реакций при слегка повышенных температурах ($20-40\text{ }^{\circ}C$) приводят к количественным выходам продуктов.



В последние несколько лет наблюдается интерес к ионным жидкостям как к растворителям и катализаторам для проведения ароматического нитрования. Одним из примеров, описанных в литературе, является реакция нитрования N_2O_5 , которая была проведена в микрореакторе с непрерывным потоком при использовании ионных жидкостей в качестве катализаторов. Было установлено, что нитрование толуола увеличилось до $95,5\%$, а выход продукта мононитрования (с соотношением *o*- и *n*-изомеров $1:10$) значительно улучшился до 99% , время реакции было резко сокращено до $1/120$ (при сравнении с обычным реактором) [4].

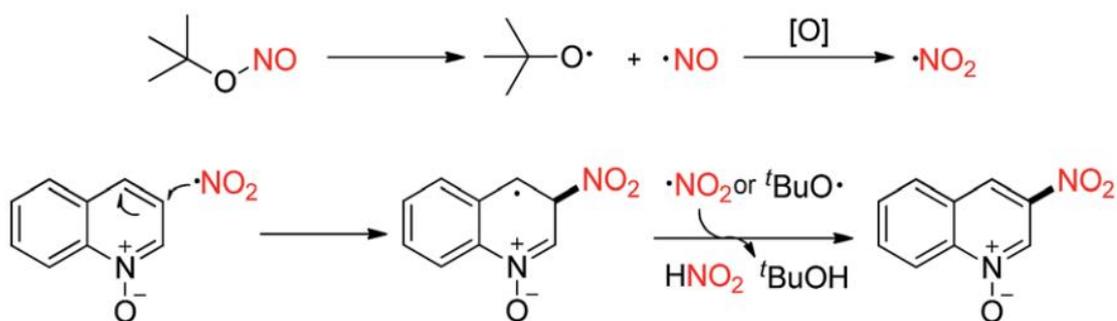
Используемые микрореакторы имеют очень высокую скорость передачи тепла, что позволяет контролировать высоко экзотермические реакции. Микрореактор с непрерывным потоком может обеспечить меньший объем реакции, гораздо лучший теплообмен и массоперенос, точный контроль температуры и времени пребывания реагентов в зоне реакции, что улучшает селективность за счет подавления побочных реакций.

1.1.8 Нитрование нитритами

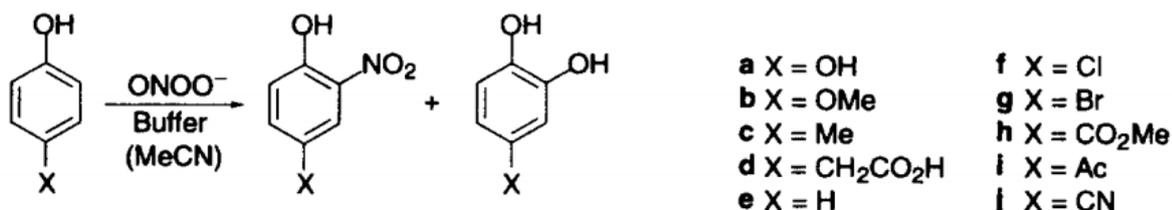
Трет-бутилнитрит (ТВН) используется для нитрования ароматических соединений, нитрования азотсодержащих гетероциклов, в частности N-оксида хинолина [42]. Преимуществами использования ТВН по отношению к N-оксиду хинолина являются высокая скорость реакции и разработка экологически чистой методики региоселективного нитрования в положение 3.

Из растворителей применяют ацетонитрил и толуол; в воде нитрования не наблюдается. Наилучший результат получен в среде ацетонитрила с выходом около 94 % при проведении реакции в течение 24 ч при 100 °С.

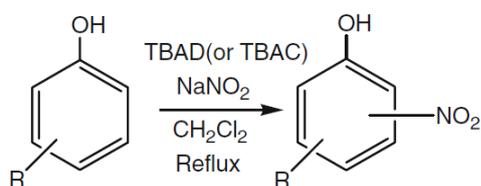
Предполагается, что нитрующим агентом в данном случае является диоксид азота, который образуется путём окисления нитроксильного радикала. Установлено, что реакция идет по радикальному механизму.



Были исследованы реакции нитрования и гидроксирования ряда *para*-замещенных фенолов пероксинитритом (ONOO⁻) в фосфатном буфере в растворе ацетонитрила. Основными продуктами являются соответствующие 2-нитропроизводные этих соединений [43].



Также сообщается, что найден мягкий, эффективный и селективный метод мононитрования фенольных соединений с использованием нитрита натрия в присутствии дихромата тетрабутиламмония в дихлорметане. При использовании этого метода, наблюдаются высокие выходы нитрофенолов и хинонов [44].



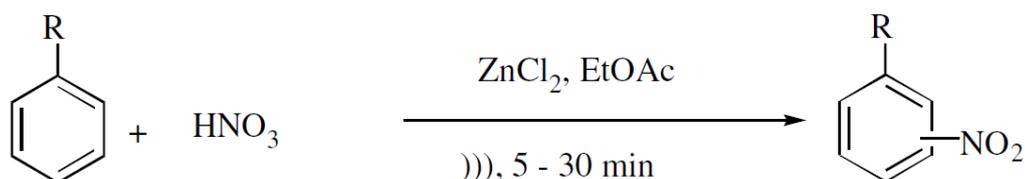
Примером может служить реакция мононитрования *o*-бромфенола, которая в данных условиях протекает в течение 90 мин и наблюдается образование 4-нитро-2-бромфенола с выходом около 95 %.

1.2 Применение ультразвукового и микроволнового излучения в реакциях нитрования

В последнее время обработка ультразвуком [45] и микроволновым излучением [46] получила большое распространение в органическом синтезе, поскольку их применение повышает скорость реакции, выход и селективность, и не требует высоких температур, давления и концентраций.

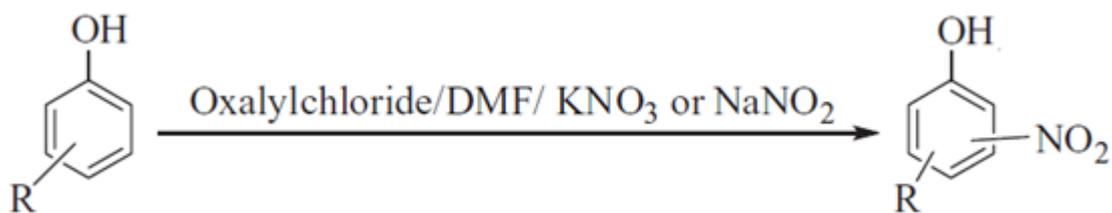
Описан простой и эффективный способ нитрования фенолов азотной кислотой с использованием хлорида цинка и ультразвуковым воздействием [47]. Было установлено, что применение ультразвукового излучения повышает селективность процесса и приводит к уменьшению времени синтеза (5-30 мин по сравнению с 5-13 ч для реакций в тишине при обычном перемешивании).

Например, нитрование 4-гидроксibenзойной кислоты в обычных условиях составляет 12 ч с получением около 50% 4-гидрокси-3-нитроbenзойной кислоты, образование которой с использованием ультразвука занимает 30 минут при конверсии 80%.



Выбор $ZnCl_2$ в качестве катализатора основан на его растворимости в этилацетате, что позволяет осуществить реакцию в гомогенных условиях [48, 49]. Этот метод применим и для нитрования полиароматических соединений, таких как нафталин и антрацен.

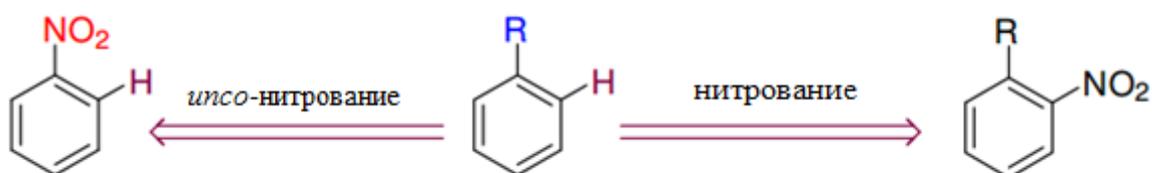
Нитрование фенолов может быть достигнуто с использованием нитратом калия (или нитритом натрия) в присутствии оксалилхорида [50].



Так же как в предыдущем случае ультразвуковое излучение влияет на селективность и продолжительность реакции. Например, нитрование фенола при обычных условиях составляет 6 ч с образованием около 80% 2-нитрофенола, образование которого с использованием ультразвука занимает 30 минут с конверсией 80-85%. Аналогичная ситуация наблюдается при использовании микроволнового излучения. Образование 2-нитрофенола занимает 2-3 минуты, конверсия составляет 85-89%.

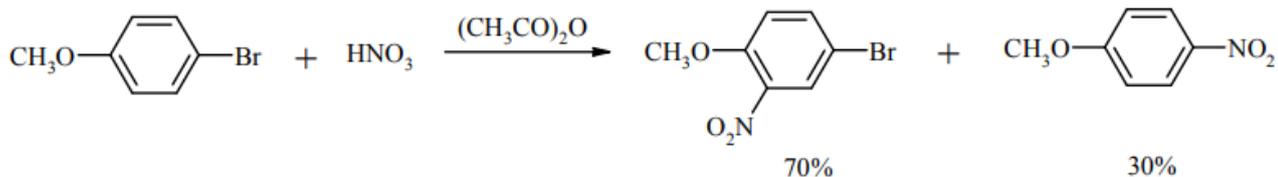
1.3 *Inco*-нитрование

Некоторые функциональные группы (метил, этил, пропил, бутил, галогены, гидроксил, карбонил, карбоксил и другие) в ароматическом кольце могут быть замещены в нитрогруппу непосредственно, такой тип нитрования называется *inco*-нитрованием. Ключевое различие между обычным и *inco*-нитрованием представлено ниже:



В последние годы реакции *inco*-нитрования всё больше привлекают внимание исследователей. В 2017 году опубликована обзорная статья [51], посвященная этим превращениям. Наибольший интерес с нашей точки зрения представляет *inco*-нитрование галогенаренов, когда уходящей группой являются атомы галогенов.

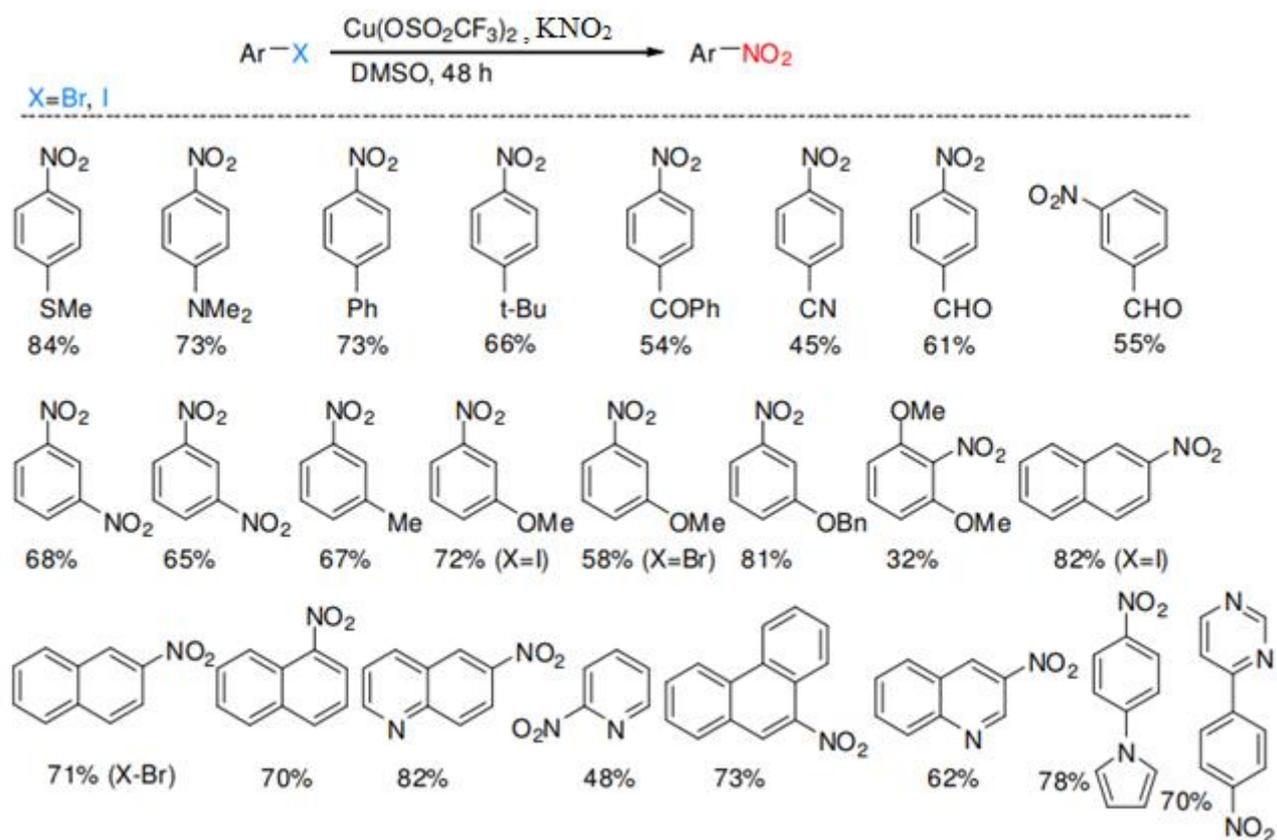
Известны примеры *inco*-замещения атомов брома и иода, но не хлора или фтора [8], так как сама нитрогруппа является лучшей уходящей группой по сравнению с фтором или хлором:



Одним из примеров служит каталитическое *ortho*-нитрование иодаренов, бромаренов и гетероциклических галогенаренов. В качестве каталитической системы подобран KNO_2 с $\text{Cu}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$. Для оптимизации реакции выбран 4-бромтиоанизол. Наилучший результат *ortho*-нитрования 4-бромтиоанизола (выход 84%) был получен с использованием 25 мол. % $\text{Cu}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$ и 3 экв. KNO_2 в ДМСО при 130 °С [52].

Было изучено большое количество иодаренов и бромаренов в реакциях *ortho*-нитрования [53]. Было замечено, что галогенарены реагируют независимо от природы и ориентации присутствующих функциональных групп, полученные нитро-продукты с хорошими выходами представлены ниже.

Важно отметить, что использовались несколько функциональных групп, включая NO_2 , CHO , CN , COPh , NMe_2 , OCH_2Ph , OMe , SMe , Ph и Me , за исключением 4-броманилина и 4-иодфенола. Кроме того, этот способ может быть осуществлен для *ortho*-нитрования гетероциклов, таких как 2-бромпиридин, 3-бромхинолин, 6-бромхинолин, 1-(4-иодфенил)-1*H*-пиррол и 4-(4-бромфенил)пиримидин.



Таким образом, в литературном обзоре проведен анализ современных нитрующих агентов и показано, что примеры нитрования ацеталей ароматических альдегидов редки, а нитрование 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов ранее не было изучено.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Объекты и методы исследования

2.1.1 Исходные вещества

1. N-Бромсукцинимид, марки Ч, ТУ 6-09-1844-77;
2. Азотная кислоты, марки ХЧ, ГОСТ 4461-77;
3. Аммиак водный, марки ОСЧ, ГОСТ 24147-80;
4. Аммоний хлористый, марки ЧДА, ГОСТ 3773-72;
5. Аргон, марки Ч, ГОСТ 10157-79;
6. Ацетальдегид, марки ОСЧ, ГОСТ 9585-77;
7. Ацетон, марки ЧДА, ГОСТ 2603-79;
8. Ацетонитрил, марки ОСЧ, СТП ТУ СОМР 3-041-06;
9. Бензоил хлористый, марки Ч, ТУ 6-09-4114-75;
10. Гексан, марки ОСЧ, ТУ 2631-001-54260861-2013;
11. Гидразингидрат технический, ГОСТ 19503-88;
12. Дитионит натрия, марки ХЧ, ГОСТ 246-76;
13. Дихлорметан, марки ХЧ, ТУ 2631-019-44493179;
14. Диэтиловый эфир, марки ЧДА, ТУ 2600-001-43852015-10;
15. Изопропиловый спирт, марки ХЧ, ТУ 2421-004-33822935-2005;
16. Калий гидроксид, марки ХЧ, ГОСТ 24363-80;
17. Кальций азотнокислый 4-водный, марки ХЧ, ГОСТ 4142-77;
18. Кальций хлористый 6-водный, марки ОСЧ 14-1, ТУ 6-09-3834-80;
19. Магний сернистый 7-водный, марки Ч, ГОСТ 4523-77;
20. Натрий азотнокислый, марки ХЧ, ГОСТ 4168-79;
21. Натрия боргидрид, 98 %, CAS 16940-66-2;
22. Натрия гидроксид, марки ЧДА, ГОСТ 4328-77;
23. Натрий углекислый, марки ХЧ, ГОСТ 83-79;
24. Пентаоксид фосфора, марки Ч, ТУ 6-09-4173-85;
25. Петролейный эфир, ТУ 6-02-1244-83;
26. Салициловый альдегид, 99%, Acros Organics;

27. Серебро азотнокислое, марки ХЧ, ГОСТ 1277-75;
28. Серная кислота, марки ОСЧ, ГОСТ 14262-78;
29. Соляная кислота, марки ХЧ, ГОСТ 3118-77;
30. Сплав никель-алюминиевый, ТУ 48-5-76-85;
31. Тетрагидрофуран, (для спектроскопии) СТП ТУ КОМП 2-333-15;
32. Толуол, марки ЧДА, ГОСТ 5789-78;
33. Трет-бутилнитрит, 90%, CAS 540-80-7;
34. Триэтиламин, марки Ч, ТУ 6-09-1496-77;
35. Триэтилбензиламмоний хлористый, марки Ч, ТУ 6-09-05-542-76;
36. Уксусная кислота, марки ХЧ, ГОСТ 61-75;
37. Уксусный ангидрид, марки Ч, ГОСТ 21039-75;
38. Хлороформ, марки ХЧ, ТУ 2631-066-44493179-01;
39. Цинк хлористый, марка ЧДА, ГОСТ 7345-78;
40. Четыреххлористый углерод, марки ХЧ, ТУ 2631-027-44493179-98;
41. Эпихлоргидрин, 99%, Acros Organics;
42. Этиловый эфир уксусной кислоты, марки Ч, ГОСТ 22300-76.
43. Этиловый спирт, марки ОСЧ, ТУ 6-09-4512-77.

2.1.2 Идентификация и анализ веществ

Температуру кипения определяли, как температуру отгонки соответствующей фракции в процессе вакуумной перегонки (при заданном давлении).

Температуру плавления определяли на «Цифровом приборе для определения точки плавления SMP10».

Показатель преломления определяли на рефрактометре ИРФ-454Б2М.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Sorbifit ПТСХ-АФ-Ф. Проявление пластинок осуществляли в хроматографическом облучателе УФС 254 / 365, $\lambda=254$ нм или в атмосфере йода.

ИК-спектры исследуемых соединений регистрировали на ИК Фурье-спектрометре «ФСМ 1201» в тонком слое образца или в таблетке KBr.

ЯМР-спектры ^{13}C сняты в CDCl_3 на приборе SpinSolve Carbon 43 (Magritek), рабочая частота 10 МГц относительно внутреннего стандарта ТМС. ЯМР-спектры ^1H сняты в CDCl_3 на приборе Bruker DRX-400 рабочая частота 400 МГц относительно внутреннего стандарта ТМС.

Хроматомасс-спектрометрические исследования проводили на хроматографе «Trace GC Ultra» с масс-селективным детектором DSQ II в режиме электронной ионизации (70 эВ) на кварцевой капиллярной колонке Thermo TR-5 MS, длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Применяли режим ввода Splitless (1 мин). Сброс газа-носителя 18 мл/мин. Скорость газа-носителя (гелия) – 1,2 мл/мин. Температура испарителя – 230°C, температура переходной камеры – 210°C, температура квадруполя – 200°C. Температура термостата колонки изменялась по программе: от 40 (задержка 1 мин) до 230°C со скоростью 20°C в мин, либо от 40 (задержка 1 мин) до 200°C со скоростью 10°C в мин. Общее время анализа составляло 25 мин. Объем вводимой пробы 1 мкл. Хроматограммы регистрировались по полному ионному току, диапазон сканирования масс 34-450 а.е.м.

Пробу для ГХ-МС анализа готовили следующим образом: отбирали небольшое количество (1-2 мл) реакционной массы, добавляли 2-3 мл насыщенного раствора карбоната натрия, затем 3-4 мл хлороформа, перемешивали и оставляли до расслоения. Отбирали нижний слой.

2.2 Получение и очистка исходных веществ

Абсолютирование ацетонитрила проводили в ходе простой перегонки с дефлегматором над пентаоксидом фосфора, собирая фракцию с т.кип. 82 °С.

Обезвоживание хлорида кальция б-водного проводили путем прокаливания в муфельной печи при 200 °С в течение 2 часов.

Серебро азотнокислое обезвоживали прокаливанием в муфельной печи при 110 °С в течение 4 часов.

Цинк хлористый подвергли обезвоживанию при нагревании в вакууме в течение 45 мин.

Получение 99 % азотной кислоты проводили в ходе простой перегонки смеси 50,0 мл HNO_3 и 13,3 г P_2O_5 , собирая фракцию с т.кип. 83,8 °С.

Петролейный эфир, этилацетат и тетрагидрофуран использовали свежеперегнанными.

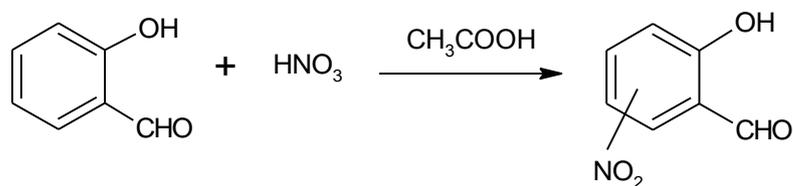
Синтез ацетилхлорида проводили в установке для фракционной перегонки (с дефлегматором), снабженной хлоркальциевой трубкой. Ацетилхлорид отгоняли при кипячении смеси свежеперегнанного 51,59 г (0,375 моль) бензоилхлорида (т.кип. 197-197,5 °С) и 14,0 мл (0,25 моль) уксусной кислоты. Собирали фракцию 43-46 °С, 11,85 г (60 %), n_D^{24} 1,3802, хранили в холодильнике. Литературные данные [54]: т.кип. 50,9 °С, n_D^{22} 1,3898.

Скелетный никелевый катализатор приготовлен непосредственно перед синтезом по известной методике, описанной в источнике [55]. Катализатор храниться под слоем спирта, но со временем его активность постепенно падает.

Для препаративной хроматографии на сухой колонке [56, 57] использовали силикагель марки Lachema с зернением 5-40 мкм.

2.2.1 Синтез 3- и 5-нитросалициловых альдегидов

А) Стандартная методика



3- и 5-нитросалициловые альдегиды получены при нитровании 10,8 мл (0,1 моль) салицилового альдегида 12,5 мл (0,3 моль) азотной кислоты в 60,0

мл ледяной уксусной кислоты при 0 °С. Очистку и выделение производили по методике [58].

5-Нитросалициловый альдегид получен в виде светло-желтых кристаллов с выходом 38 %; т.пл. 125-126 °С. 3-Нитросалициловый альдегид получен в виде коричневых кристаллов с выходом 8 %; т.пл. 105-107 °С.

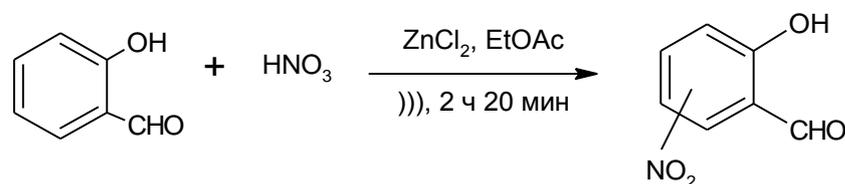
Литературные данные [58]: 3-нитросалициловый альдегид т.пл. 107-110 °С, 5-нитросалициловый альдегид т.пл. 125-126 °С.

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 1, 2):

5-нитросалициловый альдегид: (9,01); 39 (15,9), 53 (15,7), 62 (7,2), 63 (14,3), 64 (6,4), 65 (32,9), 75 (9,7), 92 (7,5), 93 (10,9), 109 (6,9), 120 (15,3), 137 (22,7), 166 (25,4), 167 (100), 168 (8,3).

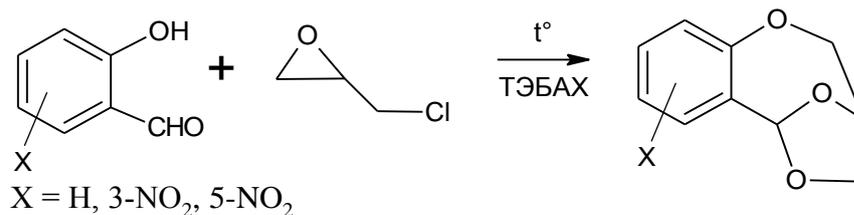
3-нитросалициловый альдегид: (8,64); 39 (10,8), 51 (5,6), 53 (8,7), 62 (6,7), 63 (21,7), 64 (10,0), 65 (12,8), 91 (30,2), 92 (20,3), 119 (25,6), 120 (34,8), 121 (7,2), 149 (100), 150 (10,5), 167 (15,8).

Б) С применением ультразвука



К раствору салицилового альдегида 10,50 мл (0,1 моль) в 150 мл этилацетата добавили 13,63 г (0,1 моль) ZnCl₂ и 4,15 мл (0,1 моль) HNO₃, смесь выдерживали в ультразвуковой ванне (50 Гц) при 30 °С в течение 1 ч 40 мин (степень конверсии 46 %) [47]. Реакционную массу фильтровали, промывали 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом (2 раза по 50 мл). Органический слой сушили безводным MgSO₄, фильтровали, отгоняли растворитель на роторном испарителе. Остаток при стоянии кристаллизуется в виде светло-коричневой массы. После перекристаллизации получили 3,26 г (20 %) коричневых игольчатых кристаллов, которые являются смесью 3- и 5-нитросалициловых альдегидов (рис. 3) в соотношении 9:1, т.пл. 92 °С.

2.2.2 Синтез 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов



В круглодонную трехгорлую колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником, поместили эпихлоргидрин и соответствующий салициловый альдегид. Смесь нагрели до кипения и добавили ТЭБАХ. Кипятили еще 40 мин, охладили, промыли 2 раза 50 мл дистиллированной воды. Органический слой сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и отгоняли избыток эпихлоргидрина при пониженном давлении.

3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин получен из 21,0 мл (150 ммоль) салицилового альдегида в 100 мл эпихлоргидрина в присутствии 2,57 г (11,25 ммоль) ТЭБАХ. Полученный остаток подвергли вакуумной перегонке в инертной атмосфере (2-3 мм рт. ст.), собирая фракцию 134-170 °С. Выход 21,74 г (82 %), бледно желтая маслянистая жидкость без запаха, которая при стоянии кристаллизуется, т.пл. 64-68 °С.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 4): (8,96); 39 (15,5), 51 (17,6), 63 (11,6), 65 (16,2), 77 (20,7), 91 (95,7), 92 (18,8), 105 (12,1), 119 (75,8), 120 (23,2), 121 (12,9), 133 (11,7), 135 (11,5), 178 (100), 179 (10,1).

ИК-спектр (тонкий слой) (рис. 5), ν , cm^{-1} : ν (C-H аром.) 3071, 3042; ν (CH₂) 2965, 2929, 2897; ν (CH ацет.) 2760; ν (C=C аром.) 1600, 1583; ν (C-O-C) 1243.

Спектр ЯМР ¹³C (рис. 6), (43 МГц), δ , м.д.: 66.2, 74.0, 76.0, 106.3, 121.2, 122.8, 128.5, 129.9, 132.9, 156.4.

Спектр ЯМР ¹H (рис. 7), (400 МГц), δ , м.д.: 3.95-3.99 т (1H), 3.99-4.04 д (1H), 4.26-4.31 дд (1H), 4.31-4.34 дд (1H), 4.64-4.67 м (1H), 6.03 с (1H), 6.97-7.07 м (2H), 7.20-7.27 м (2H).

Литературные данные [59, 60]: т.кип. 140-150 °С (2–3 мм), n_D^{22} 1,5578. Спектр ЯМР ^{13}C , (75 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 156.4, 132.7, 129.9, 128.4, 122.7, 121.1, 106.1, 75.5, 73.6, 65.7. Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7.28-7.18 м (2H), 7.08-6.97 м (2H), 6.03 с (1H), 4.68-4.62 м (1H), 4.34-4.23 м (2H), 4.04-3.95 м (2H).

8-нитро-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин

получен из 3,34 г (21,5 ммоль) 5-нитросалицилового альдегида в 80 мл эпихлоргидрина в присутствии 0,4440 г (1,97 ммоль) ТЭБАХ. После отгонки эпихлоргидрина было получено целевое соединение с выходом 4,18 г (87 %) в виде светло-желтых игл, т.пл. 145-147 °С.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 8): (12,65); 63 (12,2), 75 (11,9), 76 (10,4), 89 (11,6), 90 (10,8), 117 (10,6), 118 (100), 119 (11,2), 134 (11,4), 147 (14,3), 164 (92,4), 165 (25,9), 180 (42,1), 223 (78,6), 224 (9,3).

ИК-спектр (таблетка KBr) (рис. 9), ν , cm^{-1} : ν (C-H аром.) 3107, 3074; ν (CH_2) 2968, 2938, 2900; ν (CH ацет.) 2858; ν (C=C аром.) 1586, 1517; ν (C-O-C) 1255, 1091; ν (NO_2) 1570, 1350, 730.

Спектр ЯМР ^1H (рис. 10), (400 МГц), δ , м.д.: 3.99-4.02 т (1H), 4.08-4.11 д (1H), 4.28-4.30 дд (1H), 4.41-4.45 дд (1H), 4.74-4.76 м (1H), 6.07 с (1H), 7.13-7.15 м (1H), 8.10-8.12 м (2H).

Литературные данные [60]: т.пл. 145,5-146 °С. ИК-спектр (таблетка KBr), ν , cm^{-1} : 3107, 3073, 2968, 2940, 2901, 1586, 1255, 1096. Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 8.16-8.09 м (2H), 7.18-7.11 м (1H), 6.08 с (1H), 4.77-4.70 м (1H), 4.42 дд (1H), 4.29 дд (1H), 4.09 д (1H), 4.00 т (1H).

10-нитро-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин

получен из 0,3567 г (2,3 ммоль) 3-нитросалицилового альдегида в 7,92 мл эпихлоргидрина в присутствии 0,0607 г (0,27 ммоль) ТЭБАХ. После отгонки эпихлоргидрина было получено целевое соединение с выходом 0,4276 г (83 %) в виде бледно-оранжевых игл, т.пл. 85-87 °С.

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 11): (11,63); 63 (16,3), 65 (18,5) 77 (18,4), 91 (20,7), 92 (15,7), 106 (16,2), 107 (21,7), 108 (26,3), 118 (27,5), 119 (19,2), 120 (29,2), 136 (21,7), 163 (56,0), 206 (32,1), 223 (100).

ИК-спектр (таблетка KBr) (рис. 12), ν , cm^{-1} : ν (C-H аром.) 3095; ν (CH₂) 2985, 2964, 2932, 2914; ν (CH ацет.) 2875; ν (C=C аром.) 1610, 1526; ν (C-O-C) 1260, 1103; ν (NO₂) 1570, 1360, 730.

Спектр ЯМР ¹H (рис. 13), (400 МГц), δ , м.д.: 4.00-4.03 м (1H), 4.12-4.14 д (1H), 4.34-4.36 дд (1H), 4.42-4.45 дд (1H), 4.74-4.75 м (1H), 6.09 с (1H), 7.10-7.18 м (1H), 8.10-8.14 м (2H).

2.3 Синтетическая часть

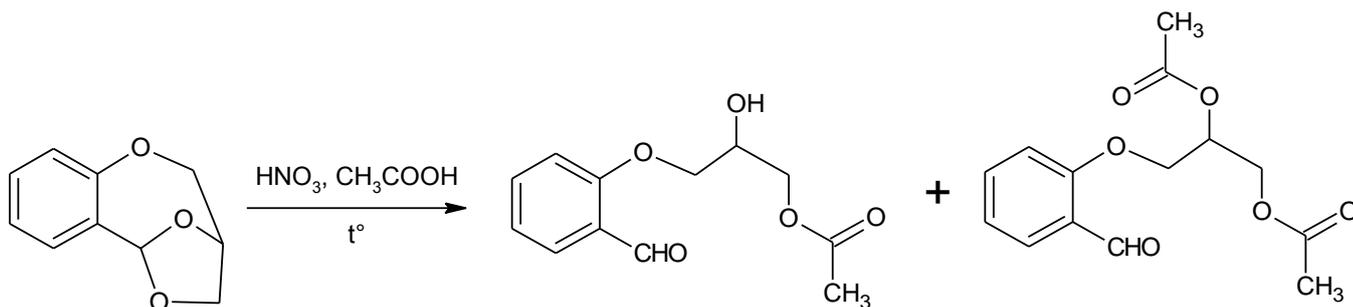
2.3.1 Нитрование 3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина



А) Нитрующая смесь

К 0,174 г бензодиоксоцина (1 ммоль) по каплям прибавляли нитрующую смесь (1,0 мл конц. азотной кислоты и 1,2 мл конц. серной кислоты) в течение 20 мин при комнатной температуре. Произошло осмоление: смола не растворима в толуоле, хлороформе, четыреххлористом углеводе и в этиловом спирте.

Б) Азотная кислота в уксусной кислоте



В круглодонную колбу поместили 0,350 г (2 ммоль) бензодиоксоцина в 2,5 мл уксусной кислоты. При охлаждении и перемешивании по каплям добавляли раствор 230 мкл (3 ммоль) азотной кислоты в 2,5 мл уксусной кислоты к раствору субстрата в течение 15 мин, интенсивно перемешивали ещё в течение 15 мин, затем перемешивали при 70 °С в течение 8 ч. По данным ГХ-МС анализа образуется смесь 2-(2-гидрокси-3-ацетилоксипропилокси)-бензальдегида и 2-(2,3-диацеилоксипропилокси)бензальдегида.

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 14):

- а) 2-(2-гидрокси-3-ацетилоксипропилокси)бензальдегид: (11,83); 43 (100), 57 (18,1), 65 (10,2), 77 (23,6), 91 (16,3), 92 (9,1), 117 (55,2), 118 (11,1), 119 (18,4), 120 (12,4), 121 (57,7), 122 (28,6), 135 (12,6), 136 (11,3), 160 (12,2).
- б) 2-(2,3-диацеилоксипропилокси)бензальдегид: (12,11); 39 (3,0), 43 (100), 57 (7,4), 65 (3,6), 77 (8,9), 91 (3,2), 92 (3,2), 99 (3,3), 119 (3,4), 120 (7,0), 121 (17,3), 122 (7,6), 131 (2,9), 159 (26,3), 160 (5,6).

В) Азотная кислота с уксусным ангидридом

В круглодонную колбу поместили 0,350 г (2 ммоль) бензодиоксоцина в 2,5 мл уксусного ангидрида. При перемешивании и охлаждении добавляли по каплям раствор 230 мкл (3 ммоль) азотной кислоты в 2,5 мл уксусной кислоты к раствору субстрата в течение 15 мин, интенсивно перемешивали ещё в течение 15 мин. Затем нагревали при 70 °С при перемешивании в

течение 8 ч. По данным ГХ-МС анализа 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин образуется с выходом 11,5 %.

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %):

10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин: (11,61); 39 (29,2), 43 (100), 51 (34,7), 63 (37,7), 65 (48,2), 75 (31,4), 76 (31,3), 77 (64,7), 78 (34,1), 79 (28,7), 91 (26,9), 108 (26,9), 135 (43,9), 164 (37,0), 223 (53,4).

Г) Бензоилхлорид и нитрат серебра

В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, поместили 1,0218 г (6 ммоль) нитрата серебра, 0,9049 г (5 ммоль) бензодиоксоцина и 20 мл ацетонитрила. Кипятили при перемешивании и прикапывали раствор 700 мкл (6 ммоль) свежеперегнанного бензоилхлорида в 10 мл ацетонитрила в течение 30 мин. Через 10 ч кипячения, после прекращения выделения паров NO₂, добавили ещё 1,0255 г (6 ммоль) AgNO₃ и 700 мкл (6 ммоль) бензоилхлорида в 10 мл ацетонитрила. Повторили добавку нитрующего агента два раза через 5 и 9 часов. Перемешивание и нагревание продолжали до прекращения выделения паров NO₂, отфильтровали под вакуумом.

Полученный фильтрат нейтрализовали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (2 раза по 10 мл). Органический слой сушили безводным MgSO₄, фильтровали, отгоняли растворитель на роторном испарителе. Кристаллический продукт представляет собой светло-желтые иглы и содержит 91 % 8-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина, т.пл. 145-147 °С.

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 15):

8-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин: (12,68); 39 (10,6), 63 (12,3), 75 (10,6), 76 (9,8), 89 (10,6), 90 (9,1), 117 (10,7), 118 (100), 119 (9,9), 134 (10,7), 147 (12,8), 164 (93,8), 165 (24,3), 180 (36,3), 223 (55,4).

ИК-спектр (таблетка KBr) (рис. 9), ν , cm^{-1} : ν (C-H аром.) 3107, 3074; ν (CH₂) 2968, 2938, 2900; ν (CH ацет.) 2858; ν (C=C аром.) 1517, 1494; ν (C-O-C) 1255, 1091; ν (NO₂) 1350, 890.

Спектр ЯМР ¹H (рис. 10), (400 МГц), δ , м.д.: 3.99-4.02 т (1H), 4.08-4.11 д (1H), 4.28-4.30 дд (1H), 4.41-4.45 дд (1H), 4.74-4.76 м (1H), 6.07 с (1H), 7.13-7.15 м (1H), 8.10-8.12 м (2H).

Литературные данные [60]: т.пл. 145,5-146 °С. ИК-спектр (таблетка KBr), ν , cm^{-1} : 3107, 3073, 2968, 2940, 2901, 1586, 1255, 1096. Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 8.16-8.09 м (2H), 7.18-7.11 м (1H), 6.08 с (1H), 4.77-4.70 м (1H), 4.42 дд (1H), 4.29 дд (1H), 4.09 д (1H), 4.00 т (1H).

Д) Ацетилхлорид и нитрат серебра

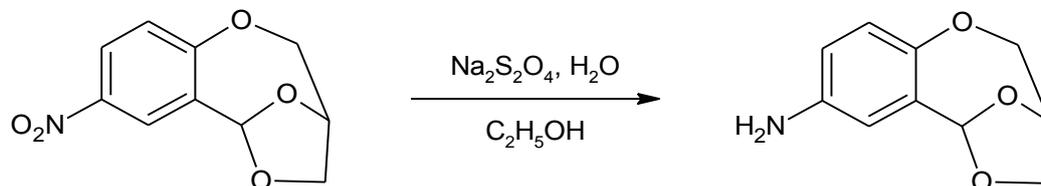
В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, поместили 1,0290 г (6 ммоль) AgNO₃ и 0,9372 г (5 ммоль) бензодиоксицина, растворенного в 20 мл ацетонитрила. К смеси по каплям добавляли 550 мкл (7,2 ммоль) ацетилхлорида, растворенного в 15 мл ацетонитрила в течение 10 мин, перемешивали еще 4 ч. Реакционную массу нейтрализовали насыщенным раствором карбонатом натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили безводным MgSO₄, фильтровали и отгоняли растворитель на ротонном испарителе. Была выделена смесь 10-нитро-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицина и 8-нитро-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицина (2:1), конверсия составила 19 %.

Е) Трет-бутилнитрит

В пробирку поместили 0,0534 г (0,3 ммоль) бензодиоксицина, растворенного в 3,0 мл ацетонитрила, добавили 124 мкл (1,05 ммоль) трет-бутилнитрита и герметично закупорили. Реакционную смесь выдерживали при температуре 100 °С в течение 24 ч. По данным ГХ-МС анализа в реакционной массе присутствуют только следы продуктов нитрования.

2.3.2 Восстановление 8- и 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов

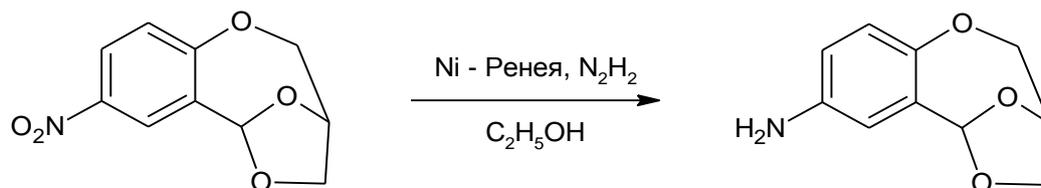
А) Восстановление дитионитом натрия



Восстановление дитионитом натрия поведено в слабощелочной среде [61]. К раствору, содержащему 0,1494 г (6,7 ммоль) 8-нитробензодиоксоцина в 7,5 мл этилового спирта и 8 капель концентрированного раствора аммиака медленно прибавляли 0,7728 г (4,44 ммоль) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ в 3,10 мл дистиллированной воды. Первоначально выделяются хлопьевидные кристаллы, затем окраска раствора из ярко-желтого переходит в светло-желтый. Реакционную массу, не фильтруя, экстрагировали диэтиловым эфиром и сушили сульфатом магния. После отгонки растворителя на роторном испарителе выделено исходное соединение в неизменном виде.

Б) Восстановление гидразингидратом на Ni-Ренея

8-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником и термометром, поместили смесь 4,1822 г (18,75 ммоль)

8-нитробензодиоксоцина, 100 мл этилового спирта, 2,88 мл гидразингидрата, нагрели до 80°C и постепенно вносили спиртовую суспензию скелетного никелевого катализатора в течение 24 часов. Прибавление каждой новой порции катализатора производили после полного прекращения выделения пузырьков азота из реакционной массы. Фильтровали от взвешенного никеля,

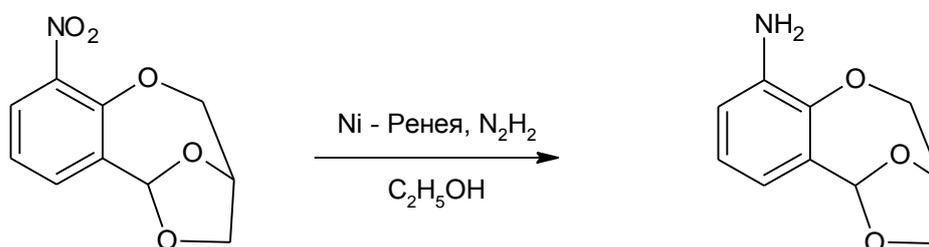
растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток массой 3,474 г (выход 96 %), по данным ГХ-МС анализа состоящий на 99 % из 8-аминобензодиоксоцина, очищали препаративной хроматографией на сухой колонке (элюирование проводили смесью EtOAc/петролейный эфир 1:2, R_f 0,43). Выход 8-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина составил 2,220 г (62 %), ярко-оранжевые иглы с т.пл. 115-120 °С.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 16):

8-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин: (12,00); 53 (7,3), 65 (6,9), 79 (11,6), 80 (17,6), 106 (26,6), 107 (8,8), 108 (14,2), 121 (8,7), 134 (23,4), 135 (14,4), 136 (14,0), 137 (12,9), 145 (16,0), 193 (100), 194 (11,4).

ИК-спектр (таблетка KBr) (рис. 17), ν , cm^{-1} : ν (NH_2) 3367, 3455; ν (C-H аром.) 3030, 3050; ν (CH_2) 2955, 2941, 2914, 2896; ν (CH ацет.) 2844; ν (C=C аром.) 1500, 1479; ν (C-O-C) 1254, 1109.

10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную обратным холодильником и термометром, поместили смесь 0,223 г (1,0 ммоль) 10-нитробензодиоксоцина, 6 мл этилового спирта, 0,11 мл гидразингидрата, нагрели до 40 °С и постепенно внесли спиртовую суспензию скелетного никелевого катализатора. Прибавление каждой новой порции катализатора произведено после полного прекращения выделения пузырьков азота из реакционной массы. После того, как прибавление новой порции катализатора не вызывало реакции, реакционную смесь нагревали в течение 1 часа с обратным холодильником, затем отфильтровывали, отгоняли растворитель при пониженном давлении. Остаток массой 0,1803 г (выход 93

%), по данным ГХ-МС анализа состоящий на 95 % из 10-аминобензодиоксоцина, очищали препаративной хроматографией на сухой колонке (элюирование проводили смесью EtOAc/петролейный эфир 1:1, R_f 0,43). Выход 10-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина составил 0,114 г (59 %), светло-желтые кристаллы с т.пл. 98-103 °С.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 18):

10-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин: (11,53); 52 (8,8), 79 (10,6), 80 (12,8), 91 (9,8), 106 (24,7), 108 (13,6), 109 (18,3), 118 (9,0), 121 (8,8), 134 (18,0), 135 (22,1), 136 (12,0), 137 (10,7), 193 (100), 194 (10,9).

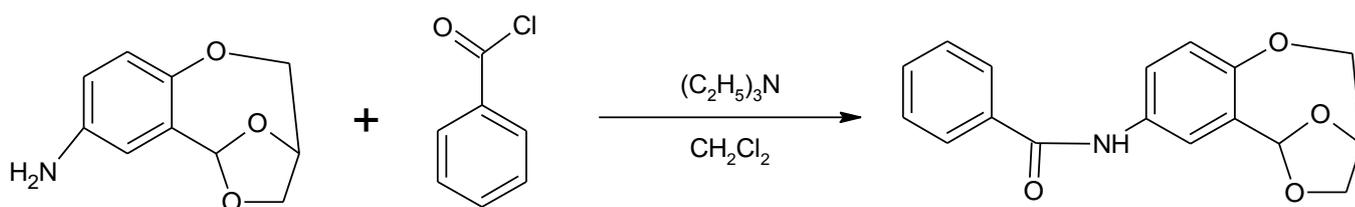
ИК-спектр (таблетка KBr) (рис. 19), ν , cm^{-1} : ν (NH_2) 3444, 3393, 3331; ν (CH_2) 2955, 2932, 2914, 2893; ν (CH ацет.) 2855; ν ($\text{C}=\text{C}$ аром.) 1488; ν ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) 1254, 1106.

В) Каталитическое восстановление Pd/C

Реакцию гидрирования проводили по методике [62].

В стеклянный реактор, снабженный рубашкой для термостатирования (45 °С) и магнитной мешалкой, в токе водорода загружали 30 мг катализатора Pd/C (1% Pd) под слой растворителя этанола 10 мл, добавляли 10 мг NaBH_4 и проводили активацию водородом. Далее в реактор в токе водорода вносили 0,2 ммоль 8-нитробензодиоксоцина и интенсивно перемешивали до прекращения поглощения водорода. 8-Нитробензодиоксоцин количественно восстанавливается до 8-аминобензодиоксоцина (ГХ-МС чистота 98 %).

2.3.3 N-бензоилирование 8-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина



В круглодонную колбу объемом 25 мл поместили 1,0615 г (5,5 ммоль) 8-аминобензодиоксицина, растворенного в 12,0 мл дихлорметана, затем последовательно прибавили 3,06 мл (22 ммоль, 4 экв.) триэтиламина и 0,96 мл (8,25 ммоль, 1,5 экв.) бензоилхлорида [63]. Реакционную массу перемешивали в течение 6,5 часов при комнатной температуре, фильтровали через слой SiO₂, к фильтрату прибавляли 8 мл 5%-ного раствор NH₄Cl, экстрагировали дихлорметаном, сушили безводным сульфатом магния, отгоняли растворитель. Остаток очищали хроматографией на сухой колонке, используя в качестве элюента смесь EtOAc/петролейный эфир 1:2 (R_f 0,46). Выход 8-N-бензоиламино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицина составил 0,6802 г (42 %), светло-желтые кристаллы с т.пл. 178-181 °С.

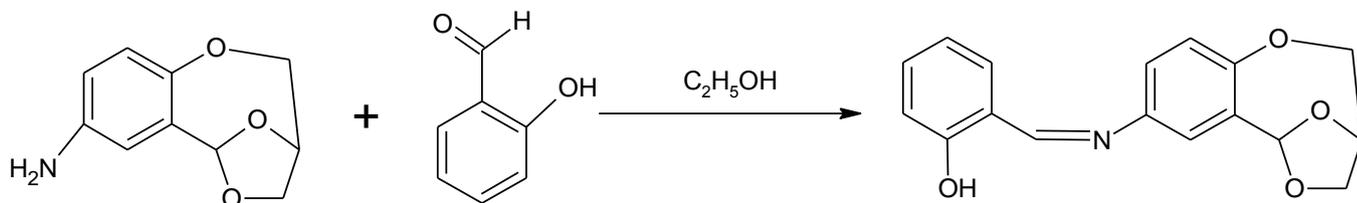
Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 20):

8-N-бензоиламино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицин: (14,44); 51 (3,5), 52 (1,0), 57 (1,1), 76 (2,4), 77 (37,4), 78 (3,5), 80 (1,7), 105 (100), 106 (8,3), 107 (1,1), 136 (1,7), 162 (25,3), 194 (1,0), 297 (26,1), 298 (4,7).

ИК-спектр (таблетка KBr) (рис. 21), ν , см⁻¹: ν (NH) 3290; ν (CH₂) 2955, 2926, 2893, 2855; ν (C=O) 1680; ν (C=C аром.) 1600, 1579; ν (C-O-C) 1260, 1112.

2.3.4 Взаимодействие 8-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицина с альдегидами

А) Салициловый альдегид

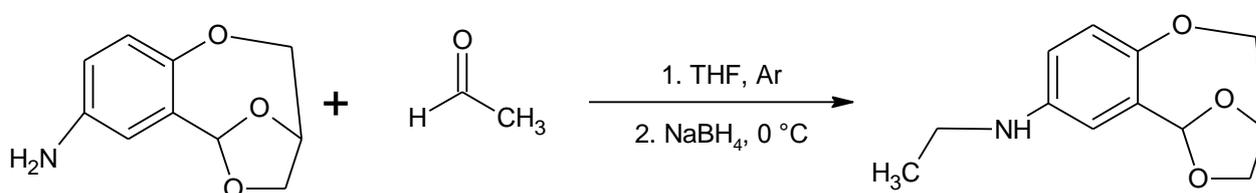


К 0,120 г (0,58 ммоль) 8-аминобензодиоксицина, растворенного в 16,5 мл этилового спирта прибавили 0,60 мл (5,8 ммоль) салицилового альдегида. Реакционную массу перемешивали в течение 6 часов при комнатной

температуре с обратным холодильником. По данным ГХ-МС анализа амин прореагировал полностью с образованием 8-(N-2-гидроксибензилиденамино)-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 22): (12,83); 65 (14,9), 77 (45,5), 78 (20,9), 91 (17,4), 105 (21,4), 120 (18,8), 154 (15,6), 183 (14,2), 211 (21,9), 212 (14,5), 221 (14,5), 238 (17,0), 240 (18,7), 297 (100), 298 (17,4).

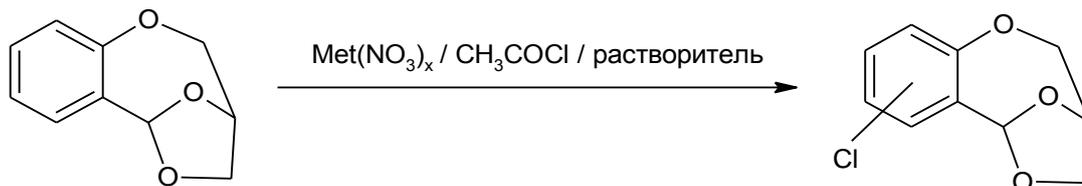
Б) Ацетальдегид [64]



К раствору 0,7159 г (3,7 ммоль) 8-аминобензодиоксоцина в 6 мл ТГФ добавляли в атмосфере аргона раствор 0,414 мл (7,4 ммоль) ацетальдегида в 20 мл ТГФ, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К охлажденной до 0 °С смеси добавляли 0,19 г (5,2 ммоль) NaBH₄ и перемешивали до прекращения выделения газа. Добавляли 50 мкл (1,7 ммоль) метанола в 5 мл ТГФ и перемешивали до прекращения выделения газа при температуре 40°С. Смесь обрабатывали 25 мл 10%-ного раствора NaOH, экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили сульфатом магния, фильтровали, отгоняли растворитель. Остаток очищали хроматографией на сухой колонке (EtOAc/петролейный эфир 1:2, R_f 0,35). Выход 8-N-этиламино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина составил 0,040 г (6 %), в виде светло-желтого масла.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 23): (7,36); 65 (11,5), 77 (9,9), 80 (11,6), 91 (10,9), 106 (8,4), 108 (8,4), 134 (14,0), 136 (9,2), 150 (12,4), 160 (21,7), 176 (13,1), 206 (75,8), 207 (10,5), 221 (100), 222 (14,0).

2.3.5 Хлорирование 3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина



А) AgNO₃ / CH₃CN

В светонепроницаемую герметично закрывающуюся склянку объемом 100 мл, поместили 1,2862 г (7,5 ммоль) AgNO₃ и 0,8900 г (5 ммоль) бензодиоксоцина, растворенного в 20 мл ацетонитрила. При перемешивании по каплям добавляли 575 мкл (7,5 ммоль) ацетилхлорида, растворенного в 7,5 мл ацетонитрила, в течение 10 мин. Через 2 часа добавляли ещё 570 мкл (7,5 ммоль) ацетилхлорида, растворенного в 7,5 мл ацетонитрила и перемешивали в течение суток.

Реакционную массу промывали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (2 раза по 10 мл). Органический слой сушили безводным MgSO₄, фильтровали и отгоняли растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток перегоняли в вакууме (10 мм рт. ст.), собирая фракцию 169-170 °С. Выход 8-хлор-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина составил 1,020 г (96 %), светло-желтая маслянистая жидкость, n_D^{25} 1,5675.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 24): (10,42); 63 (10,9), 75 (13,1), 89 (10,5), 125 (54,5), 126 (10,8), 127 (19,2), 139 (9,3), 153 (100), 154 (32,5), 155 (41,3), 156 (13,9), 169 (10,8), 212 (91,8), 213 (10,0), 214 (28,7).

ИК-спектр (тонкий слой) (рис. 25), ν , см⁻¹: ν (C-H аром.) 3080; ν (CH₂) 2965, 2896; ν (C=C аром.) 1533, 1488; ν (C-O-C) 1260; ν (C-Cl вал.) 1112.

Спектр ЯМР ¹³C (рис. 26), (43 МГц), δ , м.д.: 66.3, 74.2, 76.1, 105.5, 122.7, 128.0, 128.3, 129.6, 134.4, 155.0.

Спектр ЯМР ^1H (рис. 27), (400 МГц), δ , м.д.: 3.90-3.95 м (2H), 4.21-4.26 м (2H), 4.61-4.65 м (1H), 5.92 с (1H), 6.87-7.05 м (1H), 7.15-7.17 м (2H).

Литературные данные [60]: ИК-спектр (диск KRS5), ν , cm^{-1} : 3058, 2964, 2934, 2897, 1259, 1114, 935, 833. Спектр ЯМР ^{13}C , (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 155.1, 134.3, 129.5, 128.2, 127.6, 122.6, 105.3, 75.6, 73.7, 65.8. Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.23-7.17 м (2H), 7.02-6.97 м (1H), 5.95 с (1H), 4.70-4.64 м (1H), 4.33-4.24 м (2H), 4.03-3.94 м (2H).

Б) $\text{NaNO}_3 / \text{CH}_3\text{Cl}$

В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, поместили 0,5060 г (6 ммоль) NaNO_3 и 0,9101 г (5 ммоль) бензодиоксоцина, растворенного в 20 мл ацетонитрила. При перемешивании по каплям добавляли 550 мкл (7,2 ммоль) ацетилхлорида, растворенного в 15 мл ацетонитрила, в течение 10 мин и перемешивали еще 10 ч. Реакционную массу промывали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (2 раза по 10 мл). Органический слой сушили безводным MgSO_4 , фильтровали и отгоняли растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении. Выход продукта 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина составил 54 %.

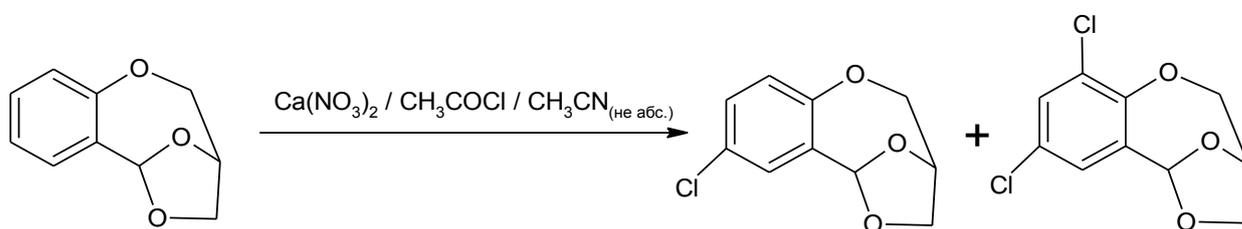
В) $\text{NaNO}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$

В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 0,5118 г (6 ммоль) NaNO_3 и 0,8925 г (5 ммоль) бензодиоксоцина, растворенного в 20 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при помощи магнитной мешалки. 550 мкл (7,2 ммоль) ацетилхлорида растворили в 15 мл дихлорметана и по каплям через капельную воронку добавляли в колбу в течение 9 мин. Перемешивали в течение 22 ч, оставляли на 9 суток при комнатной температуре, без перемешивания. Затем добавили ещё 550 мкл (7,2 ммоль) ацетилхлорида,

растворенного в 15 мл дихлорметана, реакцию проводили в течение суток при комнатной температуре без перемешивания.

Реакционную массу промывали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (2 раза по 10 мл). Органический слой сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, и отгоняли растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении. Выход продукта 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина составил 0,41 г (79 %), $n_D^{21,8}$ 1,5540.

Г) $Ca(NO_3)_2$ / CH_3CN



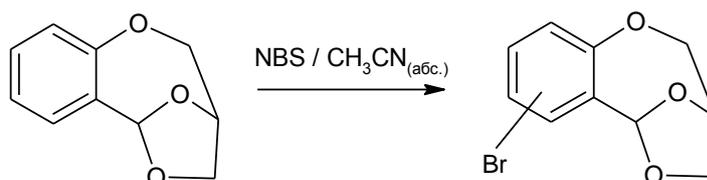
В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, капельной воронкой и магнитной мешалкой, поместили 0,9811 г (6 ммоль) $Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ и 0,8925 г (5 ммоль) бензодиоксоцина, растворенного в 20 мл ацетонитрила. 550 мкл (7,2 ммоль) ацетилхлорида растворили в 15 мл ацетонитрила и по каплям добавляли к реакционной массе в течение 10 мин, перемешивали 22 ч. Затем добавили ещё 550 мкл (7,2 ммоль) ацетилхлорида, растворенного в 15 мл ацетонитрила, реакцию проводили в течение суток при комнатной температуре.

Реакционную массу промывали насыщенным раствором карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (2 раза по 10 мл). Органический слой сушили безводным $MgSO_4$, фильтровали, и отгоняли растворитель на роторном испарителе при пониженном давлении. Выход сырого продукта (смесь 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина и 8,10-дихлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина в соотношении 92:8) составил 47 %.

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 28):

8,10-дихлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин (11,44); 74 (16,1), 75 (15,8), 97 (18,2), 109 (20,6), 125 (16,1), 159 (71,6), 161 (47,2), 162 (18,2), 187 (100), 188 (49,7), 189 (81,3), 190 (41,7), 191 (24,8), 246 (88,9), 248 (56,0).

2.3.6 Бромирование 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина



А) AgNO₃ (1 экв.) / NBS / CH₃CN

В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 1,826 г (10 ммоль) NBS и 25 мл ацетонитрила. Смесь нагревали до кипения и при постоянном перемешивании последовательно добавляли 0,8709 г (5 ммоль) AgNO₃ и раствор 0,8927 г (5 ммоль) бензодиоксоцина в 10 мл абсолютного ацетонитрила. Продолжали кипячение в течение 7 ч. Реакционную массу фильтровали, на роторном испарителе удалили ацетонитрил. Остаток растворили в 10 мл дихлорметана и промыли двумя порциями по 5,0 мл 4%-ного раствора NaHCO₃. Органическую фазу высушивали MgSO₄, затем фильтровали и отгоняли растворитель. По данным ГХ-МС анализа остаток состоит из 10-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина и 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина (15:85).

Хроматомасс–спектр (RT, мин); m/z (I отн., %) (рис. 29):

а) 10-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин: (11,00); 63 (18,0), 75 (17,2), 76 (11,6), 89 (12,6), 90 (9,7), 91 (14,0), 118 (100), 119 (16,0), 197 (45,2), 198 (22,9), 199 (49,8), 200 (21,8), 213 (9,6), 256 (43,5), 258 (41,4).

б) 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин: (11,07); 63 (17,0), 75 (13,4), 118 (98,7), 119 (10,8), 169 (10,0), 171 (11,3), 197 (63,1), 198 (30,6), 199 (69,2), 200 (28,5), 201 (10,9), 213 (11,5), 256 (100), 257 (10,5), 258 (92,9).

Б) AgNO₃ (0,1 экв.) / NBS / CH₃CN

В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и трубкой с молекулярными ситами, поместили 1,3384 г (7,5 ммоль) NBS и 15 мл абсолютного ацетонитрила. Смесь нагрели до кипения и при постоянном перемешивании добавили 0,0946 г (0,5 ммоль) AgNO₃ и 0,8944 г (5 ммоль) бензодиоксоцина, растворенного в 10 мл ацетонитрила. Продолжали кипячение в течение 3 ч 30 мин. Затем в круглодонную колбу внесли ещё 0,4473 г (2,5 ммоль) NBS, растворенного в 10 мл ацетонитрила. Аналогичным образом продолжали кипячение еще в течение 3 ч 30 мин.

Реакционную массу фильтровали, на роторном испарителе удалили ацетонитрил. Остаток растворили в 10,0 мл дихлорметана и промыли двумя порциями по 5,0 мл 4%-ного раствора NaHCO₃. Водную фазу отделили от органической, органическую высушивали MgSO₄, затем фильтровали и отгоняли растворитель. По данным ГХ-МС анализа остаток состоит из 10-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина и 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина (8:92).

В) NBS / CH₃CN

В круглодонную двухгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником и трубкой с молекулярными ситами, поместили 1,3375 г (7,5 ммоль) NBS и 15 мл абсолютного ацетонитрила. Смесь нагрели до кипения и при постоянном перемешивании добавляли 0,8842 г (5 ммоль) бензодиоксоцина, растворенного в 10 мл ацетонитрила. Продолжали кипячение в течение 3 ч 30 мин, при этом смесь от бледно желтого стала ярко оранжевого цвета, было заметно выделение молекулярного брома.

По окончании синтеза на роторном испарителе удалили ацетонитрил. Остаток растворили в 10 мл дихлорметана и промыли двумя порциями по 5,0 мл 4%-ного раствора NaHCO_3 . Водную фазу отделили от органической, органическую высушивали MgSO_4 , затем отфильтровывали и отгоняли растворитель. Остаток перегоняли в вакууме (2 мм рт. ст.), собирая фракцию с т.кип. 117 °С. Выход 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицина составил 1,015 г (79 %), n_D^{21} 1,5895.

Хроматомасс-спектр (RT, мин); m/z (I отн., %): (11,16); 50 (10,6), 63 (18,9), 75 (18,4), 76 (13,4), 89 (11,5), 91 (10,0), 118 (100), 119 (11,2), 171 (10,3), 197 (49,2), 198 (24,2), 199 (54,4), 200 (22,6), 256 (57,0), 258 (53,5).

ИК-спектр (тонкий слой) (рис. 30), ν , cm^{-1} : ν (C-H аром.) 3074; ν (CH_2) 2961, 2897; ν (C=C аром.) 1574, 1483; ν (C-O-C) 1275; ν (C-Br вал.) 1112.

Спектр ЯМР ^1H (рис. 31), (400 МГц), δ , м.д.: 3.94-4.05 м (2H), 4.26-4.31 м (2H), 4.64-4.71 м (1H), 5.94 с (1H), 6.86-6.94 м (1H), 7.28-7.34 м (2H).

Литературные данные [60]: ИК-спектр (диск KRS5), ν , cm^{-1} : 3057, 2964, 2923, 2897, 1259, 1114, 933, 834. Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7.36-7.30 м (2H), 6.96-6.90 м (1H), 5.93 с (1H), 4.69-4.63 м (1H), 4.33-4.24 м (2H), 4.02-3.95 м (2H).

Все рисунки, упоминаемые в экспериментальной части, находятся в Приложении.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Глава изъята автором

ВЫВОДЫ

1. Исследовано электрофильное нитрование и галогенирование 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина. В результате получены 8-нитро-, 8-хлор и 8-бромпроизводные с выходами 44, 96 и 79 % соответственно.

2. Показано, что бензоилнитрат является наиболее активным нитрующим агентом, его можно использовать в препаративных целях для нитрования 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина.

3. Обнаружено, что действие ацетилхлорида на бензодиоксоцин в присутствии нитратов щелочных и щелочно-земельных металлов приводит к электрофильному хлорированию в ароматическое кольцо с образованием 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина.

4. Установлено, что бромирование бензодиоксоцина легко протекает при кипячении его с NBS в среде ацетонитрила.

5. Проведено восстановление 8- и 10-нитрозамещенных бензодиоксоцинов гидразингидратом на Ni-Ренея и водородом на Pd/C до соответствующих 8- и 10-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцинов; 8-амино-производное дополнительно охарактеризовано в виде N-бензоилпроизводного.

6. 10-Нитро-, 8- и 10-амино-, 8-N-бензоиламино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцины синтезированы впервые – выходы составляют 83, 62, 59 и 42 % соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ono N. The nitro group in organic synthesis // John Wiley & Sons. 2003. V. 9. 365 p.
2. Sreedhar I., Singha M., Raghavan K.V. Scientific advances in sulfuric acid free toluene nitration // Catalysis Science & Technology. 2013. V. 3 (10). pp. 2499-2508.
3. Nishiwaki N. Synthesis of Nitroso, Nitro, and Related Compounds // Comprehensive Organic Synthesis II. 2014. V. 6. pp. 100-130.
4. Liu J., Li B., Wang H. Regioselective Mononitration of Aromatic Compounds with N_2O_5 by Acidic Ionic Liquids *via* Continuous Flow Microreactor // Asian Journal of Chemistry. 2016. V. 28 (3). pp. 513-516.
5. Esteves P.M., Carneiro J.W., Cardoso S.P., Barbosa A.G.H., Laali K.K., Rasul G., Prakash G.K.S., Olah G.A. Unified Mechanistic Concept of Electrophilic Aromatic Nitration: Convergence of Computational Results and Experimental Data // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125 (16). pp. 4836-4849.
6. Corma A., Iborra S. Nitration of Aromatic Compounds // Catalysts for Fine Chemical Synthesis. 2006. V. 4. pp. 105-123.
7. Badgujar D.M., Talawar M.B., Mahulikar P.P. Review on Greener and Safer Synthesis of Nitro Compounds // Propellants Explos. Pyrotech. 2016. V. 41. pp. 24-34.
8. Нитрование: Практикум / В.А. Осянин, Ю.Н. Климочкин; Самар. гос.техн. ун-т. Самара. 2007. 126 с.
9. Olah G.A., Malhotra R., Narang S.C. Nitration. Methods and Mechanisms // Weinheim: VCH. 1989. 330 p., ISBN 0-89573-144-4.
10. Bharadwaj S.K., Hussain S., Kar M., Chaudhuri M.K. $Al(H_2PO_4)_3$: An efficient catalyst for nitration of organic compounds with nitric acid // Elsevier Catalysis Communications. 2008. V. 9. pp. 919-923.

11. Sun W., Yu S., Xian M. A Green and Efficient Trinitration System for Aromatic Compounds with $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}/[\text{HMIM}]\text{ClO}_4$ as Catalyst in $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}$ // Chem. Res. Chin. Univ. 2015. V. 31 (5). pp. 761-765.
12. Folsom H.E., Castrillon J. The Controlled Oxidation of Organic Sulfides to Sulfoxides with the Help of O-Iodosylbenzoic Acid // Synth. Commun. 1992. V. 22. pp. 1799-1806.
13. Kawada A., Takeda Sh., Yamashita K., Abe H., Harayama T. Scandium (III) Trifluoromethanesulfonate Catalyzed Aromatic Nitration with Inorganic Nitrates and Acetic Anhydride // Chem. Pharm. Bull. 2002. V. 50 (8). pp. 1060-1065.
14. Louw R. Acetyl Nitrate // e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Wiley Online Library. 2001.
15. Louw R. Benzoyl Nitrate // e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Wiley Online Library. 2001.
16. Kurz M.E., Yang L.T.A., Zahora E.P., Adams R.C. Nitration by aroyl nitrates // J. Org. Chem. 1973. V. 38 (13). pp. 2271-2277.
17. Olah G.A., Lin H.C., Olah J.A., Narang S.C. Electrophilic and free radical nitration of benzene and toluene with various nitrating agents // Proc. Natl. Acad. Sci. 1978. V. 75 (3). pp. 1045-1049.
18. Rudakov E.S., Lobachev V.L., Ignatenko V.M., Velichko L.I., Savsunenko O.B. Abnormal positional selectivity of toluene nitration by acetyl nitrate in CCl_4 medium // React. Kinet. Catal. Lett. 1988. V. 36 (1). pp. 79-84.
19. Величенко Л.И., Качурин Л.И., Качурин О.И., Балабанов Е. Ю. Влияние среды на ориентацию нитрования фенантрена ацетил нитратом // Украинский химический журнал. 1988. Т. 54 (2), с. 171-175. CAN 110:38364.
20. Nagy S.M., Yarovoy K.A., Shakirov M.M., Shubin V.G., Vostrikova L.A., Ione K.G. Nitration of aromatic compounds with benzoyl nitrate on zeolites // J. Mol. Catal. 1991. V. 64 (3). pp. L31- L34.

21. Kurz M.E., Woodby E.S. Concurrent nitration and oxygenation of o-xylene and hemimellitene with aroyl nitrates // *J. Org. Chem.* 1976. V. 41 (14). pp. 2443-2447.
22. Zelenov V.P., Bukalov S.S., Leites L.A., Aysin R.R., Subbotin A.N., Struchkovaa M.I., Fedyanin I.V. Trifluoroacetyl nitrate // *Mendeleev Communications.* 2017. V. 27. pp. 31-34.
23. Crivello J.V. Nitrations and oxidations with inorganic nitrate salts in trifluoroacetic anhydride // *J. Org. Chem.* 1981. V. 46 (15). pp. 3056-3060.
24. Masci B. Effect of crown ethers on the selectivity of electrophilic aromatic nitration // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50 (21). pp. 4081-4087.
25. Njoroge F.G., Vibulbhan B., Pinto P., Chan T.M., Osterman R., Rcmiszewski S., Rosario J. Del, Doll R., Girijavallabhan V., Ganguly A.K. Highly Regioselective Nitration Reactions Provide a Versatile Method of Functionalizing Benzocycloheptapyridine Tricyclic Ring Systems: Application toward Preparation of Nanomolar Inhibitors of Farnesyl Protein Transferase // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63 (3). pp. 445-451.
26. Kimura M., Kajita K., Onoda N., Morosawa Sh. The Development of a New Nitrating Agent: The Unusual Regioselective Nitration of Diphenylpolyethylene Glycols and Phenylpolyethylene Glycols with Trimethylsilyl Nitrate- BF_3OEt_2 // *Journal of Organic Chemistry.* 1990. V. 55. pp. 4881-4892.
27. Nemati F., Kiani H., Hayeniaz Y.S. Cellulose-Supported $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/2,4,6\text{-Trichloro-1,3,5-triazine (TCT)}$ as a Mild, Selective, and Biodegradable System for Nitration of Phenols // *Synthetic Communications.* 2011. V. 41. pp. 2985-2992.
28. Patil M.R., Mohite P.H., Shisodia S., Keri R.S. Regioselective Nitration of Phenols and Phenyl Ethers Using Aluminium Nitrate on Silica as a Nitrating System // *Letters in Organic Chemistry.* 2015. V. 12 (2). pp. 129-135.

29. Pourali A.R., Fatemi F. Selective nitration of phenols using bismuth subnitrate / charcoal in the presence of trichloroisocyanuric acid under aprotic conditions // Chinese Chemical Letters. 2010. V. 21 (11). pp. 1283-1286.
30. Dove M.F.A., Manz B., Montgomery J., Pattenden G., Wood S.A. Vanadium(V) oxytrinitrate, $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$. A powerful reagent for the nitration of aromatic compounds at room temperature under non-acidic conditions // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. 1998. pp. 1589-1590.
31. Olah G.A., Malhotra R., Narang S. C. Nitration: methods and mechanisms // Across Conventional Lines. 2003. V. 2. pp. 975-979.
32. Shibata N., Matsnev A., Cahard D. Shelf-stable electrophilic trifluoromethylating reagents: A brief historical perspective // Beilstein journal of organic chemistry. 2010. V. 6 (65). pp. 1-19.
33. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. Т.3. Пер. с англ. М.: Мир. 1970. С. 307.
34. Vincent J.P., Lazdunski M., Delaage M. On the Use of Tetranitromethane as a Nitration Reagent. The Reaction of Phenol Side-Chains in Bovine and Porcine Trypsinogens and Trypsins // Eur. J. Biochem. 1970. V. 12. pp. 250-257.
35. Holeysovsky V., Keil B., Sorm F. Location of reactive tyrosine residues in trypsin // FEBS Letters. 1969. V. 3 (2). pp. 107-111.
36. Olah G.C., Ramaiah P., Sandford G., Orlinkov A., Prakash G.K.S. Aluminum Chloride Catalyzed Nitration of Aromatics with Sodium Nitrate/Chlorotrimethylsilane // Synthesis. 1994. (5). pp. 468-469.
37. Fisher J.W. The Chemistry of Dinitrogen Pentoxide in Nitro Compounds. VCH. New York. 1990. 365 p.
38. Freemantle M. Nitrations using NO are clean, versatile // Chem. Eng. News. 1996. V. 74 (52). p. 7.
39. Bakke J.M., Hegbom. I. Dinitrogen Pentoxide-Sulfur Dioxide, a New Nitration System. // Acta. Chem. Scand. 1994. V. 48. pp. 181-182.

40. Bakke J.M., Raney E. A New Efficient Synthesis of 3-Nitropyridine and Substituted Derivatives // *Synthesis*. 1997. V. 3. pp. 281-283.
41. Radoslaw R., Bak and Andrew J., Smallridge, A fast and mild method for the nitration of aromatic rings // *Tetrahedron Letters*. 2001. V. 42. pp. 6767-6769.
42. Zhao J., Li P., Xia Ch., Li F. Metal-free regioselective C-3 nitration of quinoline N-oxides with tert-butyl nitrite // *RSC Advances*. 2015. V. 5. pp. 32835-32838.
43. Nonoyama N., Chiba K., Hisatome K., Suzuki H., Shintani F. Nitration and hydroxylation of substituted phenols byperoxynitrite. Kinetic feature and an alternative mechanistic view // *Tetrahedron Letters*. 1999. V. 40. pp. 6933-6937.
44. Pourali A.R., Goli A. Nitration of phenolic compounds and oxidation of hydroquinones using tetrabutylammonium chromate and dichromate under aprotic conditions // *Journal of Chemical Sciences*. 2011. V. 123 (1). pp. 63-67.
45. Mason T.J., Peters D. Practical sonochemistry: Power ultrasound uses and applications // Woodhead Publishing. 2003. 147 p.
46. Chaouchi M., Loupy A., Marque S., Petit A. Solvent-Free Microwave-Assisted Aromatic Nucleophilic Substitution - Synthesis of Aromatic Ethers // *European Journal of Organic Chemistry*. 2002. V. 2002 (7). pp. 1278-1283.
47. Kamal A., Kumar B.A., Arifuddin M., Patrick M. An efficient and facile nitration of phenols with nitric acid/zinc chloride under ultrasonic conditions // *Elsevier Ultrasonics Sonochemistry*. 2004. V.11. pp. 455-457.
48. Loupy A., Regnier S. Solvent-free microwave-assisted Beckmann rearrangement of benzaldehyde and 2-hydroxyacetophenone oximes // *Tetrahedron Letters*. 1999. V.40 (34). pp. 6221-6224.
49. Kodomari M., Nagaoka T., Furusawa Y. Convenient synthesis of aryl-substituted halo olefins from aromatic ketones and acetyl halides in the presence of silica gel-supported zinc halides // *Tetrahedron Letters*. 2001. V. 42 (17). pp. 3105-3107.

50. Kumar S.M., Reddy R. K., Rajanna K.C., Venkanna P., Krishnaiah G. Oxalylchloride / DMF as an Efficient Reagent for Nitration of Aromatic Compounds and Nitro Decarboxylation of Cinnamic Acids in Presence of KNO_3 or NaNO_2 Under Conventional and Nonconventional Conditions // *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. 2013. V.43. pp. 977-983.
51. Bozorov K., Zhao J.Y., Aisa H.A. Recent advances in ipso-nitration reactions // *The Free Internet Journal for Organic Chemistry*. 2017. pp. 41-66.
52. Joseph P.J., Priyadarshini S., Kantam M.L., Maheswaran H. Copper catalyzed ipso-nitration of iodoarenes, bromoarenes and heterocyclic haloarenes under ligand-free conditions // *Tetrahedron Letters*. 2012. V. 53 (12). pp. 1511-1513.
53. Priyadarshini S., Amal Joseph P.J., Lakshmi K.M., Sreedhar B. Copper MOF: scope and limitation in catalytic hydroxylation and nitration of aryl halides // *Tetrahedron*. 2013. V. 69 (31). pp. 6409-6414.
54. Свойства органических соединений: справочник / Под ред. А.А. Потехина. Л.: Химия. 1984. 517 с.
55. Аграномов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. М.: Химия. 1974. 375 с.
56. Pedersen D.S., Rosenbohm C. Dry column vacuum chromatography // *Synthesis*. 2001. No. 16. pp. 2431-2434.
57. Sharp J.T., Cosney I., Rowley A.G. Practical organic chemistry: a student handbook of techniques // Springer Science & Business Media. 2012. 198 p.
58. Методы получения химических реактивов и препаратов / Всесоюзный научно-исследовательский институт химических реактивов и особо чистых химических веществ. М.: ИРЕА. 1967. Вып. 15. С. 111-113.
59. Касимов Д.В., Шапенова Д.С., Беляцкий М.К. Синтез некоторых гетероциклов на основе о-формилглицидилового эфира // *Вестник Тюменского государственного университета*. 2009. №6. с. 273-277.

60. Janeliunas D., Daskeviciene M., Malinauskas T., Getautis V. Study of the interaction of salicyl aldehydes with epichlorohydrin: a simple, convenient, and efficient method for the synthesis of 3,6-epoxy[1,5]dioxocines // *Tetrahedron*. 2009. V. 65. pp. 8407-8411.
61. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии // Под ред. Н.Н. Суворова. М.: Химия, 1968. 944 с.
62. Калмыков П. А. Гидрирование органических соединений в присутствии палладийсодержащих углеродных наноматериалов: дис. ... канд. хим. наук. Иваново. Ивановский гос. ун-т. 2016. 133 с.
63. Xu K., Wang Y.H., Khakyzadeh V., Breit B. Asymmetric synthesis of allylic amines via hydroamination of allenes with benzophenone imine // *Chemical Science*. 2016. V. 7 (5). pp. 3313-3316.
64. Шапенова Д.С., Беяцкий М.К., Паничева Л.П. Синтез арилоксиацетальдегидов и получение из них гидрохлоридов N-арилоксиэтил-N-циклогескиламинов // *Журнал органической химии*. 2010. Т. 46. №. 7. С. 1019-1022.

ПРИЛОЖЕНИЕ

5-NO₂-salicilovi_aldehyd #212 RT: 9.01 AV: 1 NL: 1.99E8
T: + c Full ms [34.00-450.00]

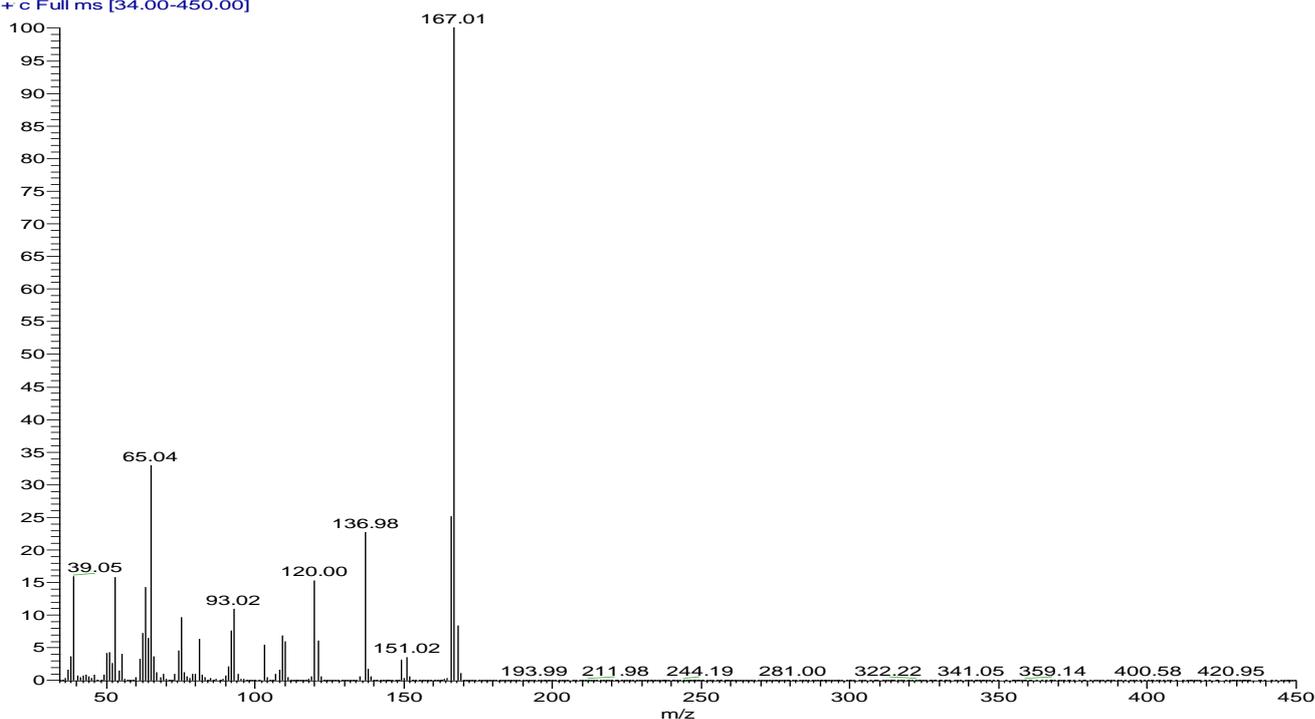


Рисунок 1. Масс-спектр 5-нитросалицилового альдегида

3-NO₂-salicilovi_aldegid_2 #186 RT: 8.64 AV: 1 NL: 1.83E8
T: + c Full ms [34.00-450.00]

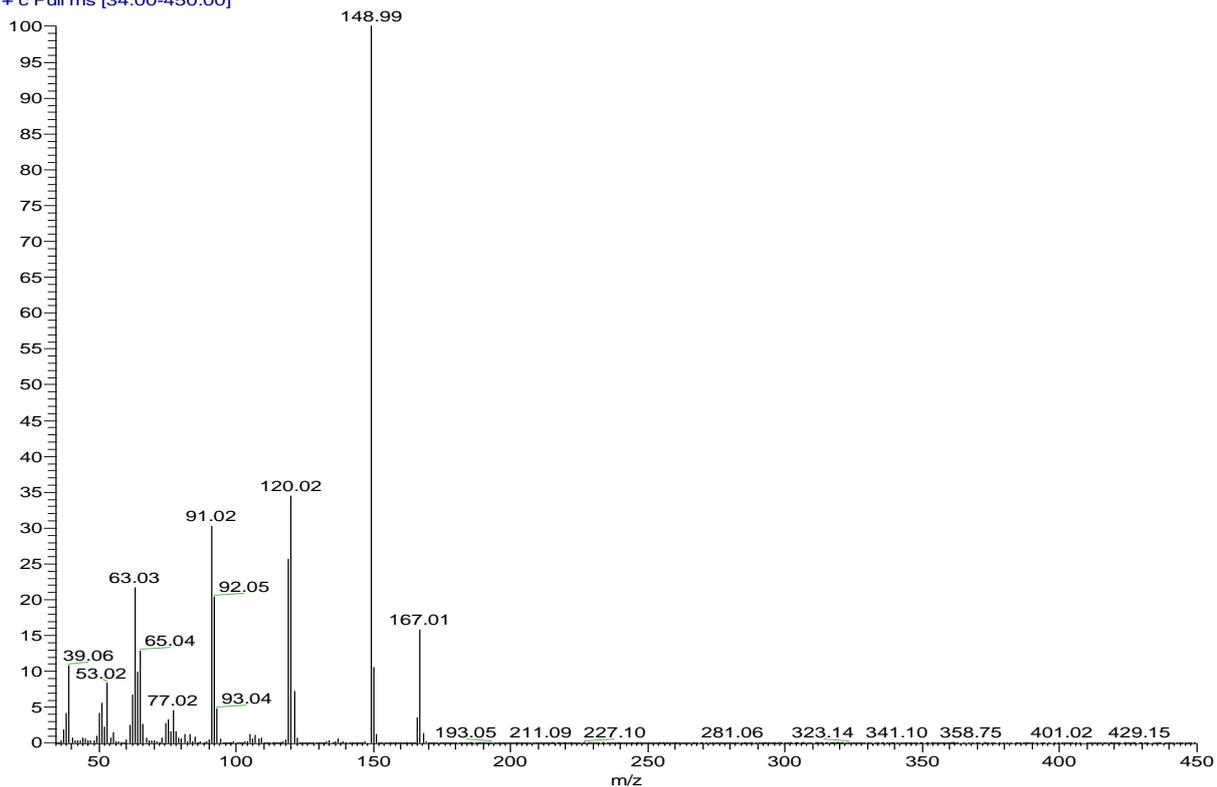
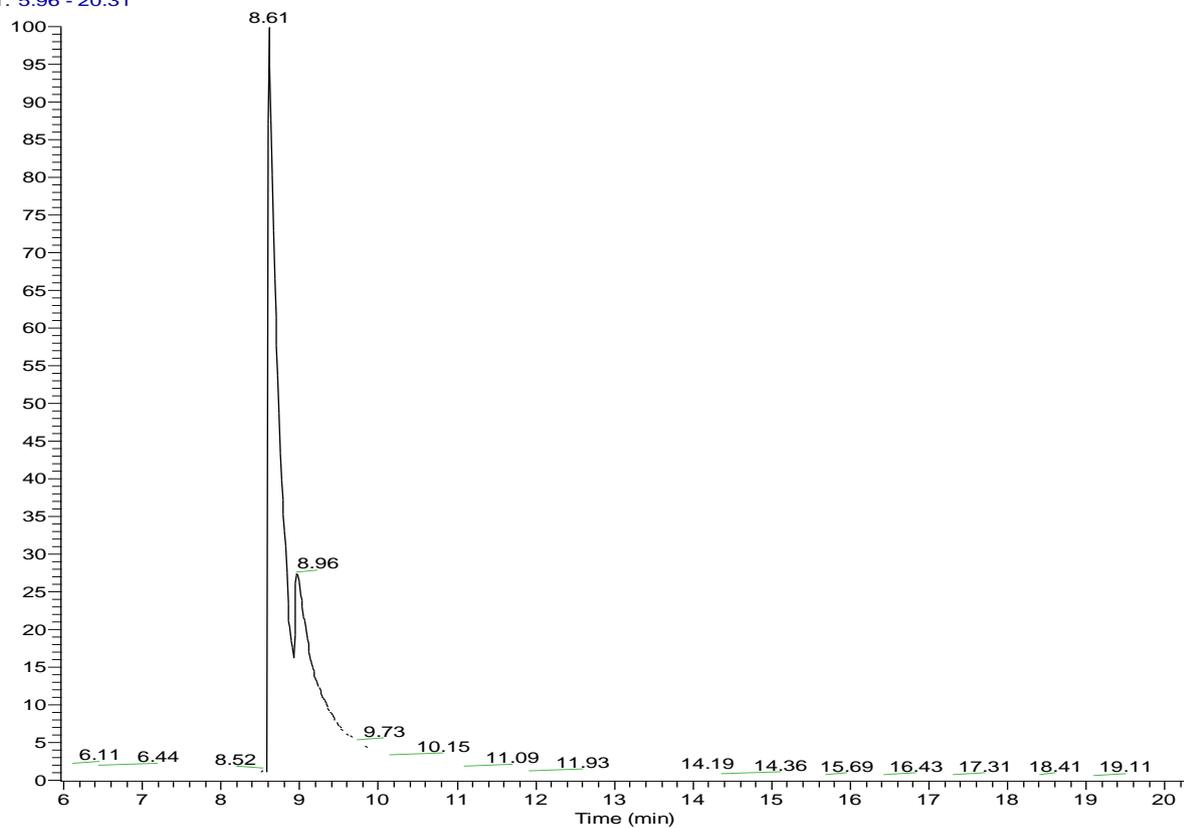


Рисунок 2. Масс-спектр 3-нитросалицилового альдегида

RT: 5.96 - 20.31



NL:
9.80E8
TIC MS
3+
5-NO₂-
salicilovi_al
degid_2

Рисунок 3. Хроматограмма смеси 3- и 5-нитросалициловых альдегидов

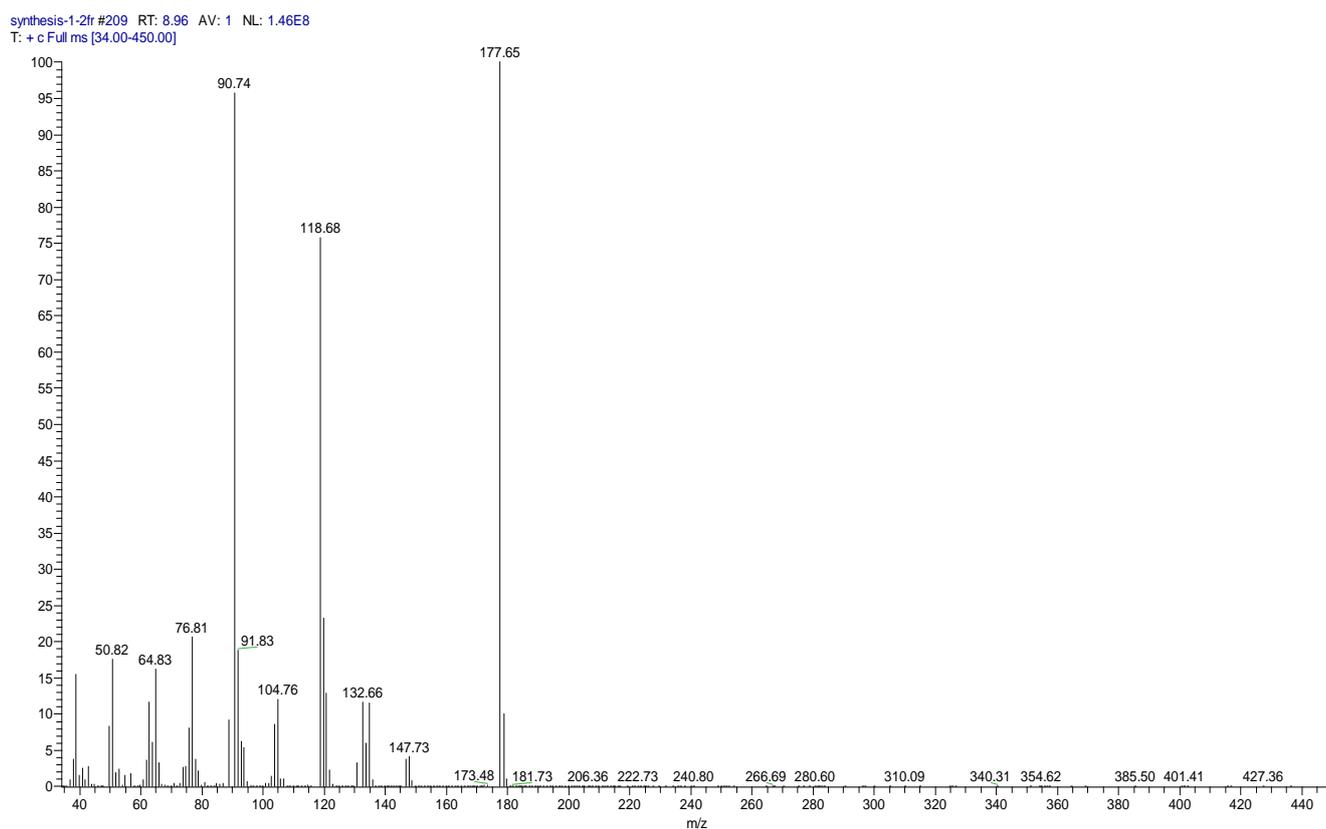


Рисунок 4. Масс-спектр 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

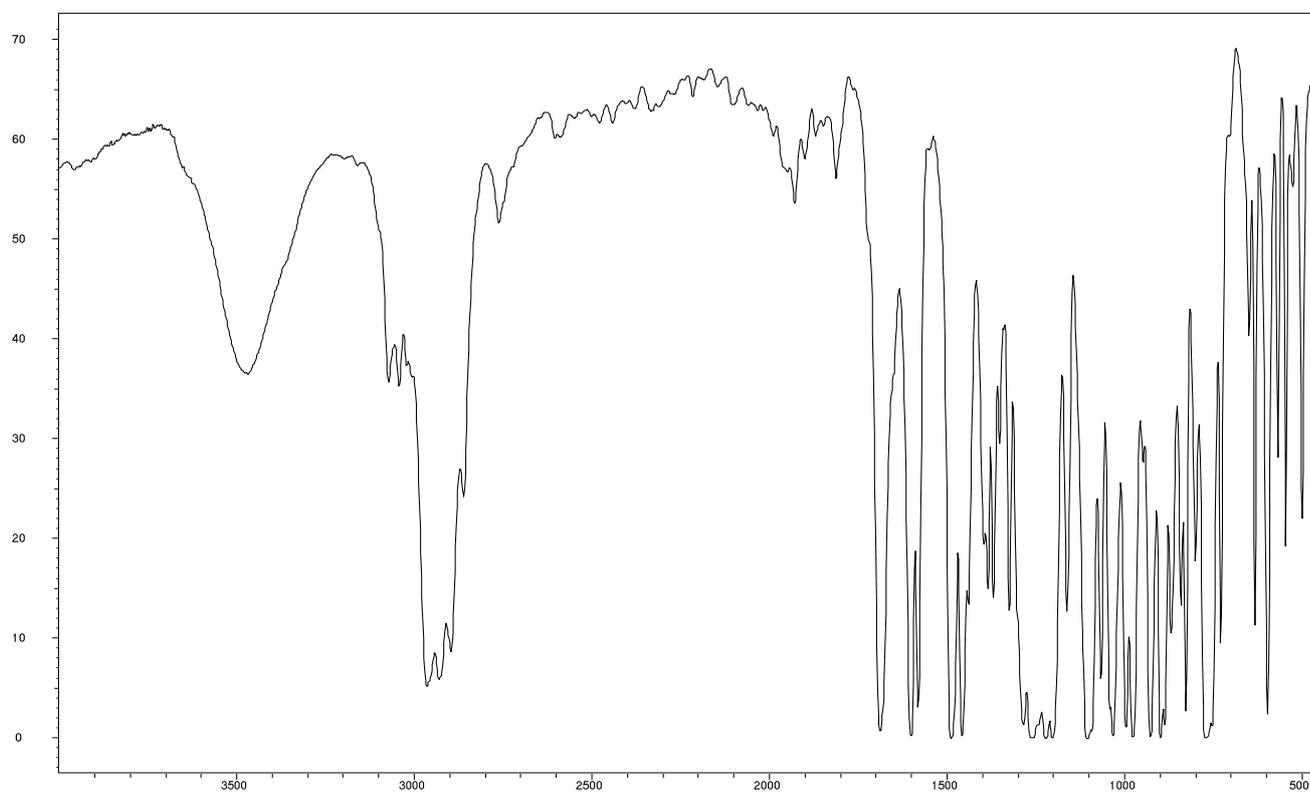


Рисунок 5. ИК-спектр 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

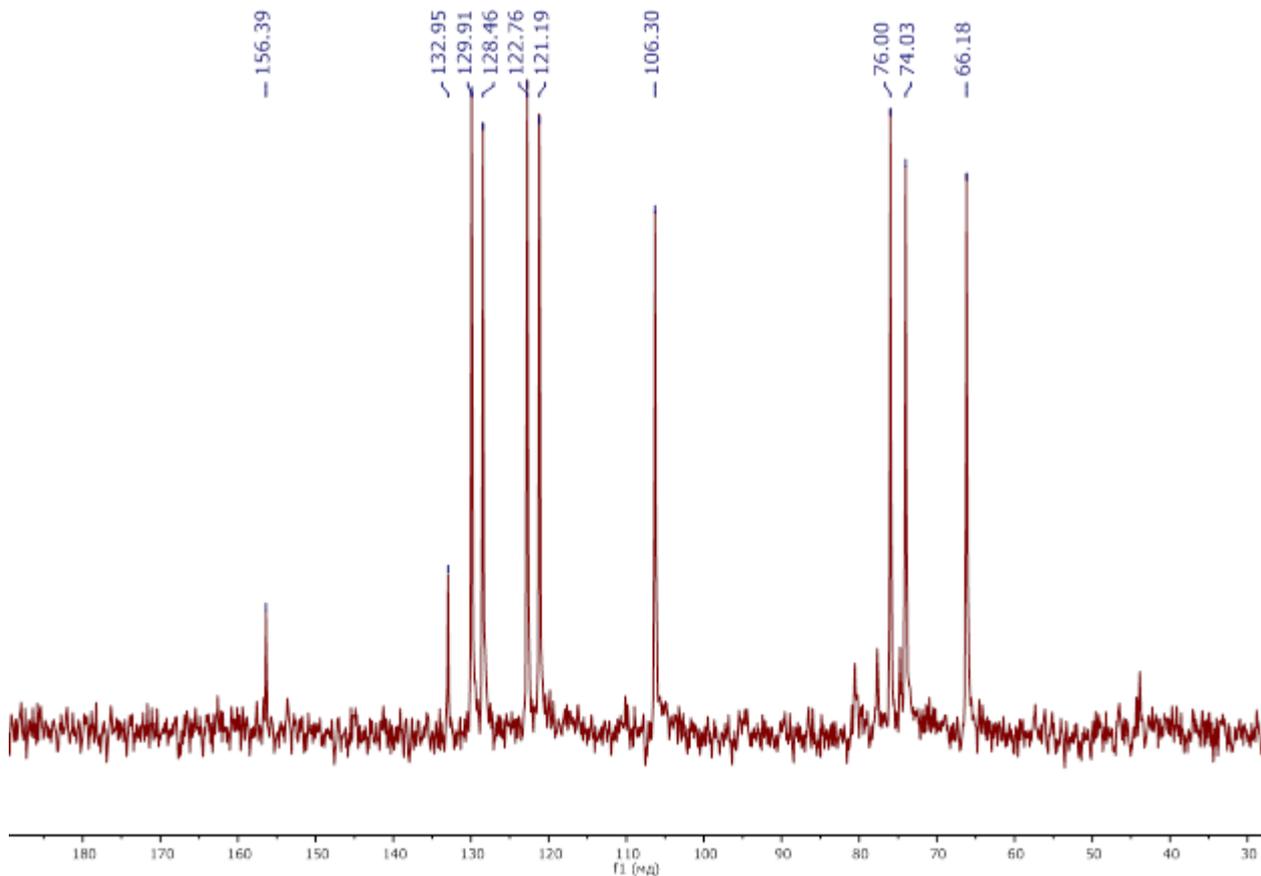


Рисунок 6. ЯМР ^{13}C -спектр 3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксицина

DIN008.1.1.1r
ema: B*43931

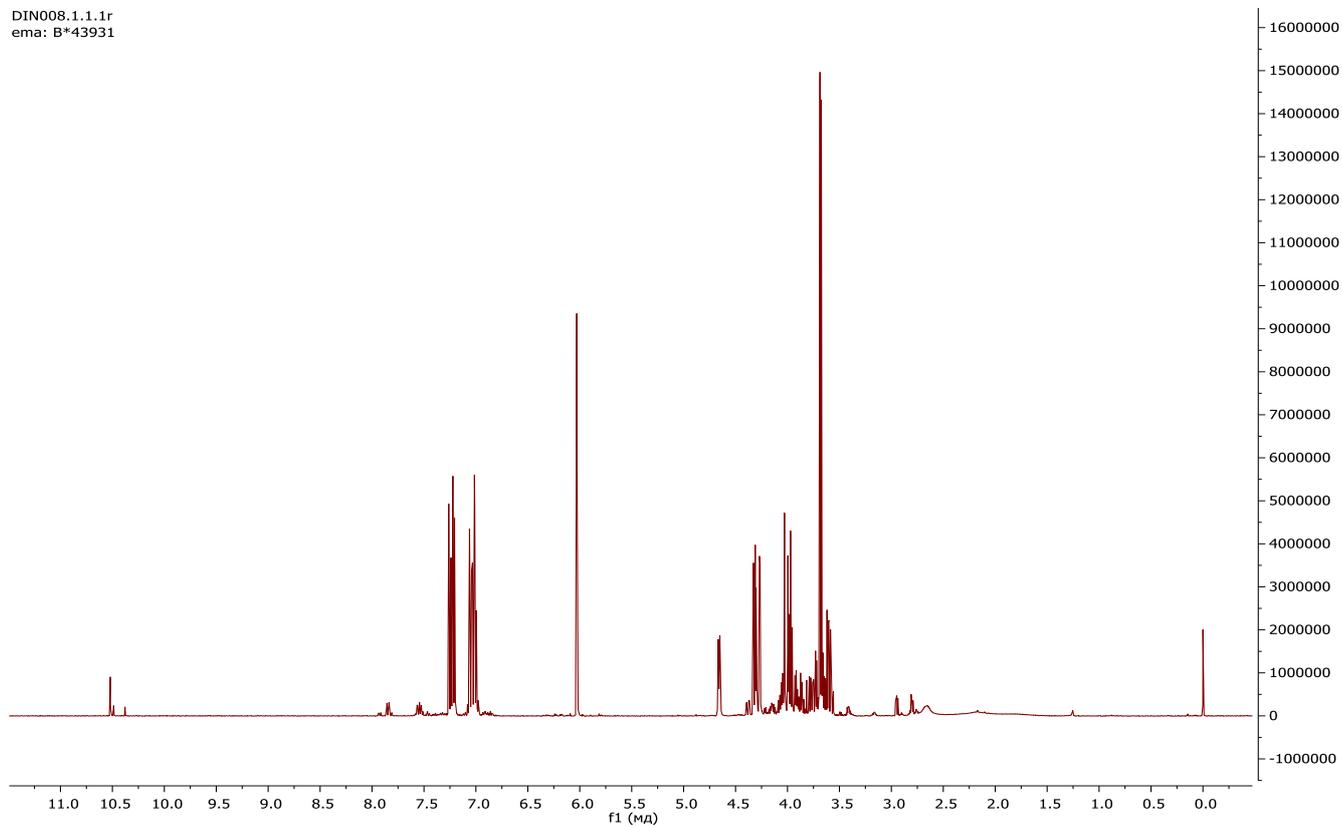


Рисунок 7. ЯМР ^1H -спектр 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

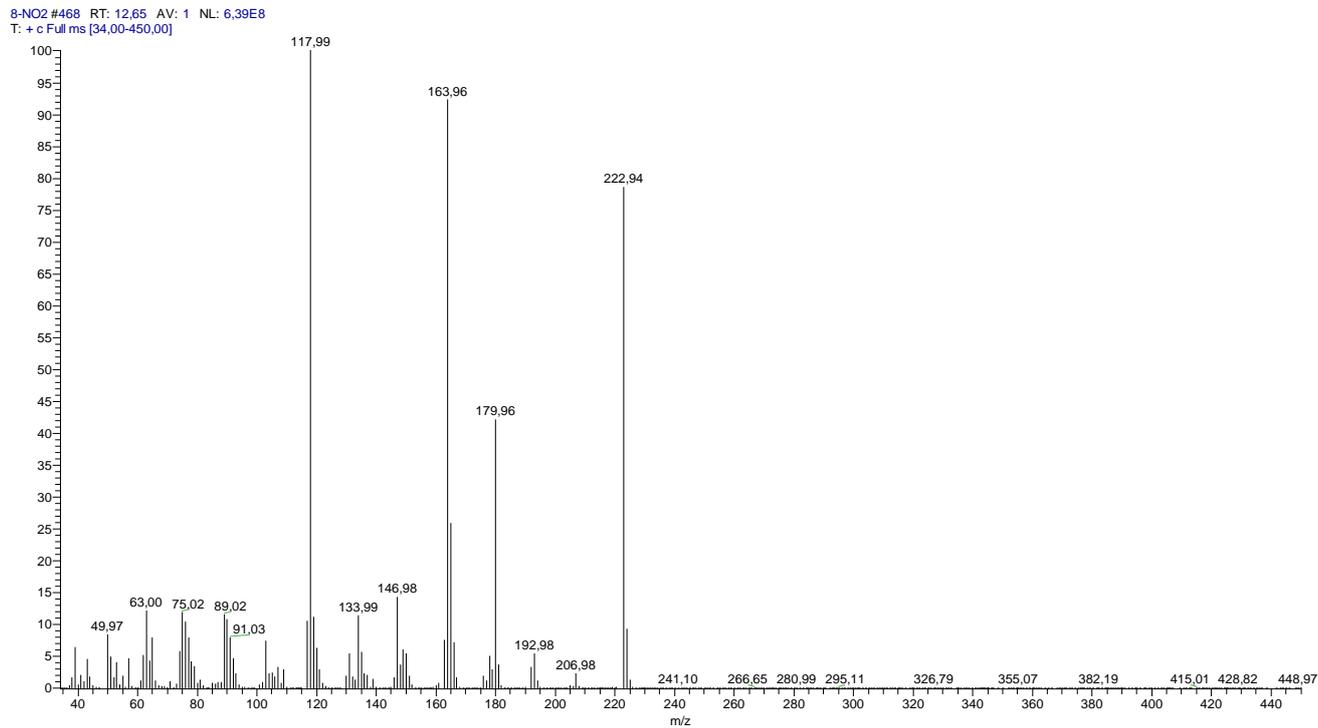


Рисунок 8. Масс-спектр 8-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

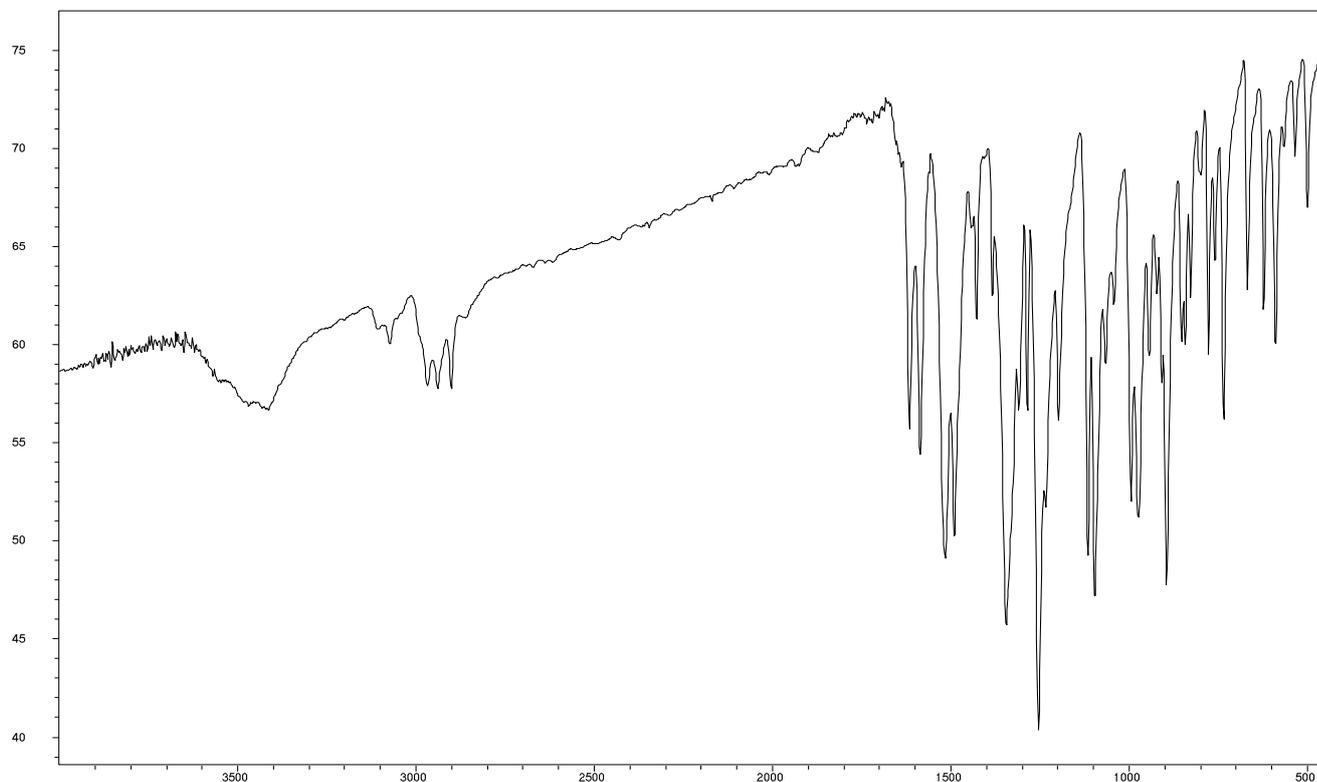


Рисунок 9. ИК-спектр 8-нитро-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

DIN008.1.1.1r
ema: B*43931

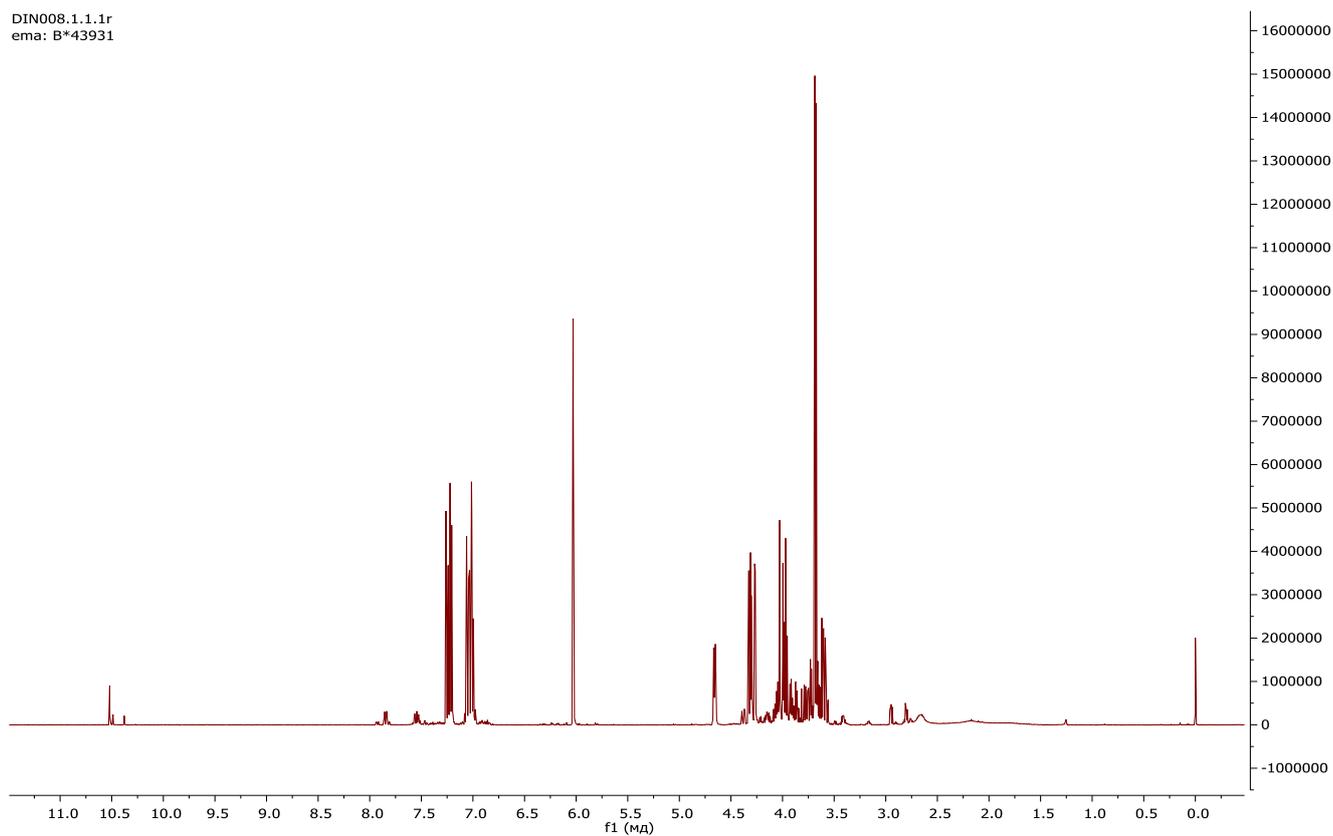


Рисунок 10. ЯМР ¹H-спектр 8-нитро-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

RT: 0,00 - 20,50

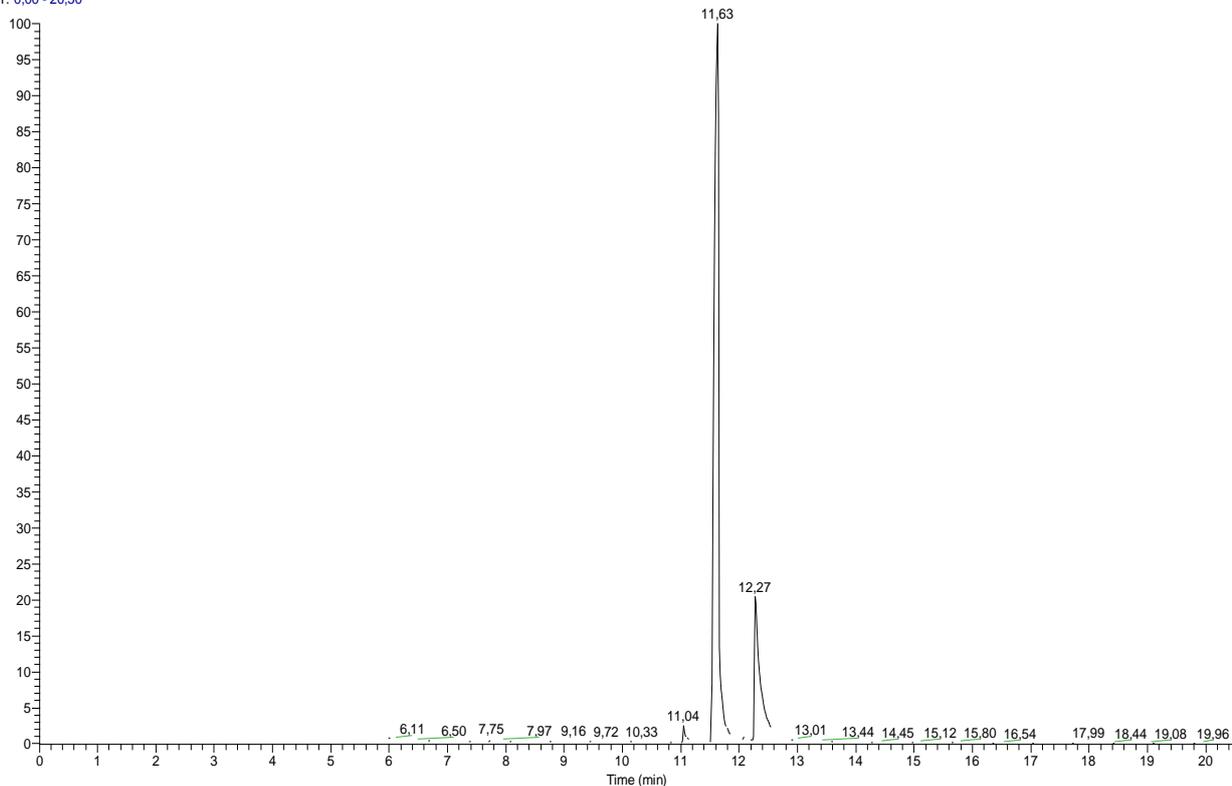


Рисунок 11а. Хроматограмма продуктов синтеза:

11,83 мин 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин;

12,27 мин 8-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин

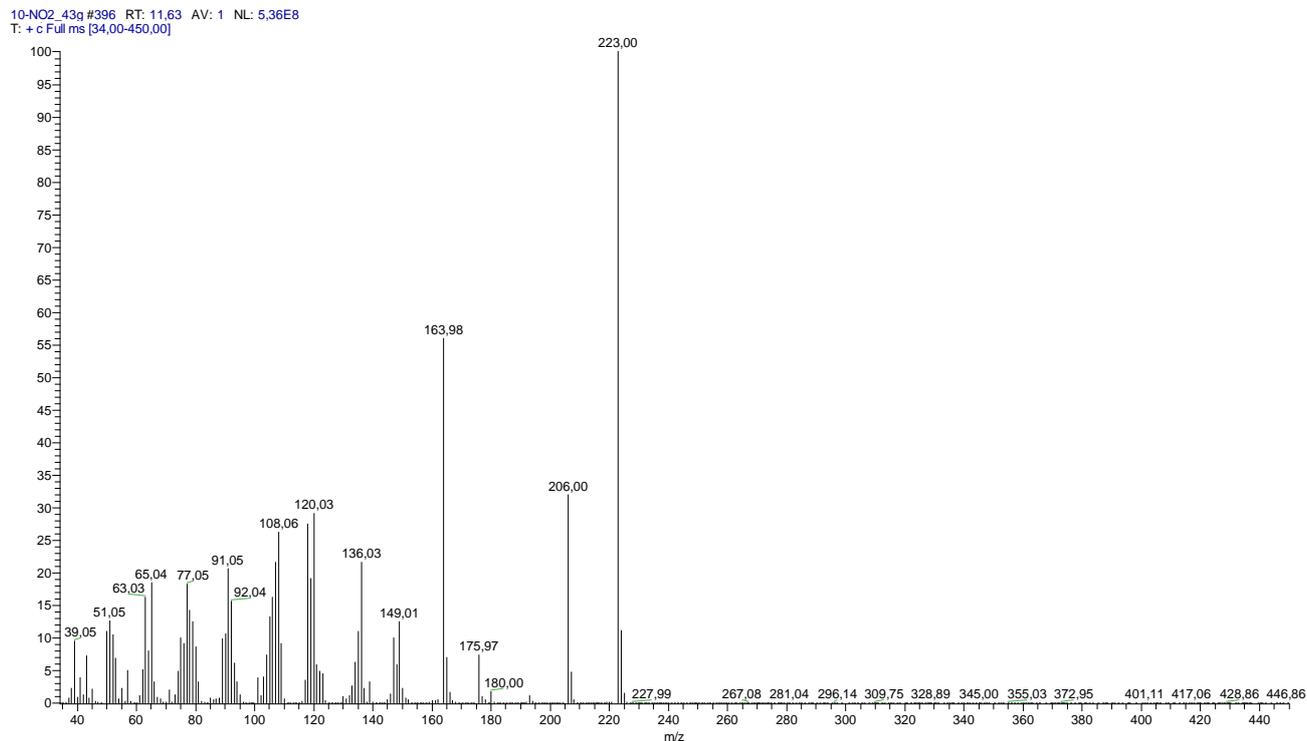


Рисунок 11б. Масс-спектр 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

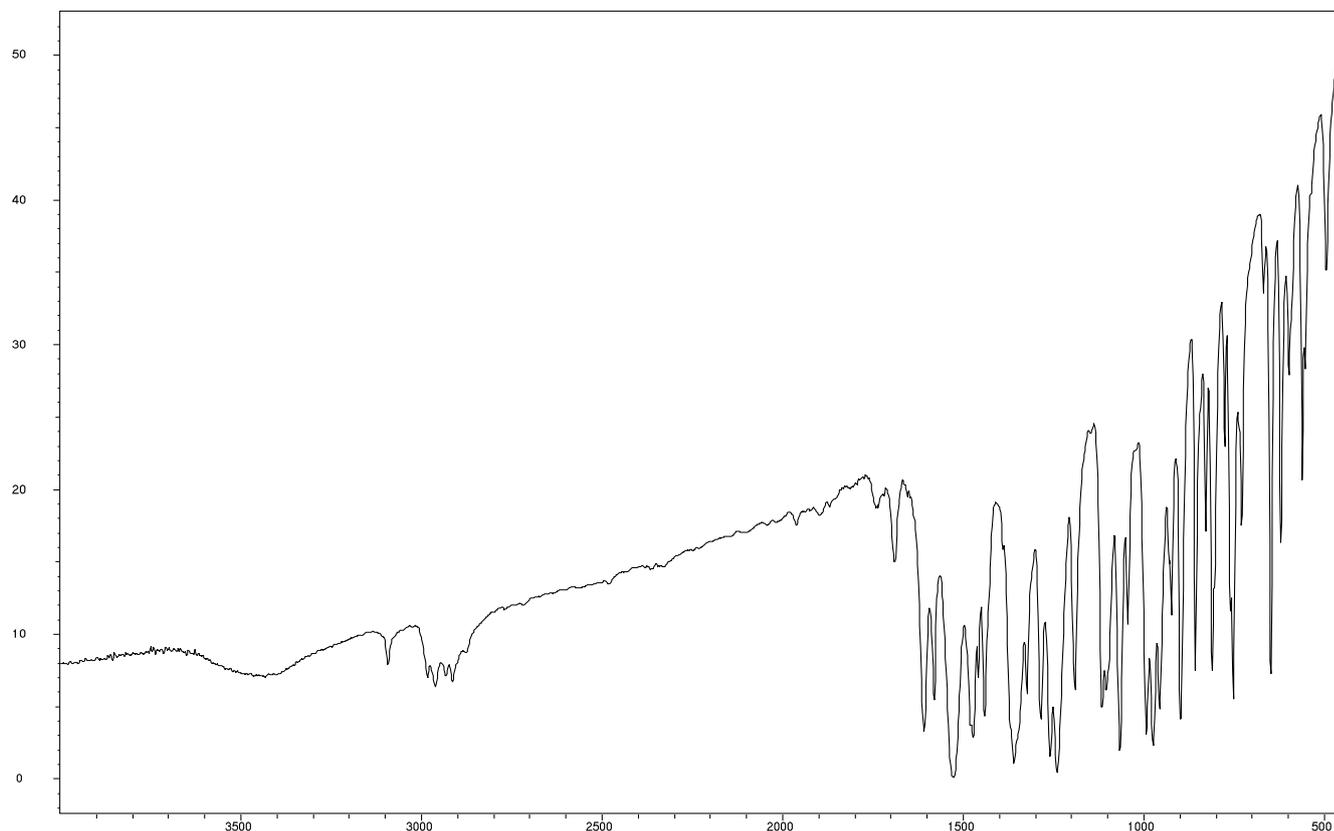


Рисунок 12. ИК-спектр 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

DIN022.1.1.1.r
ema: A*20858

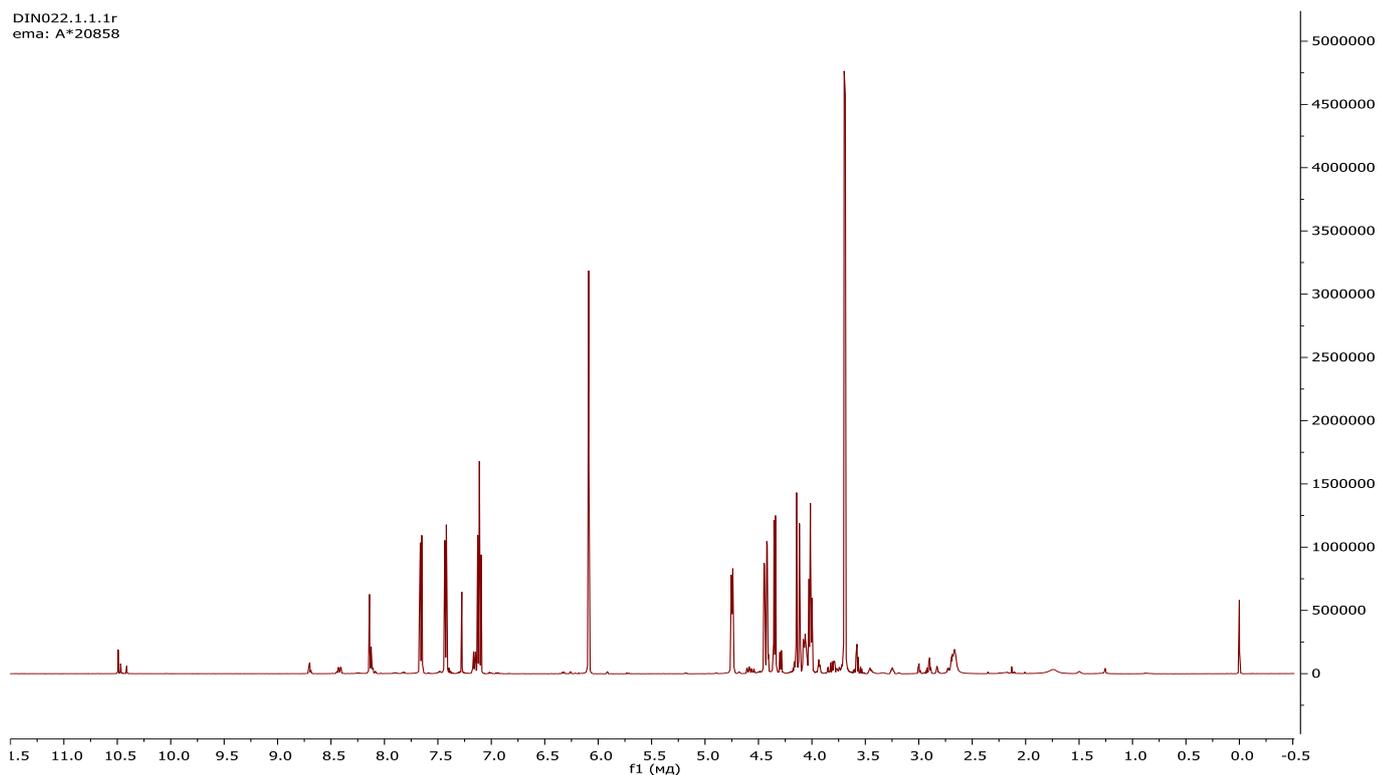
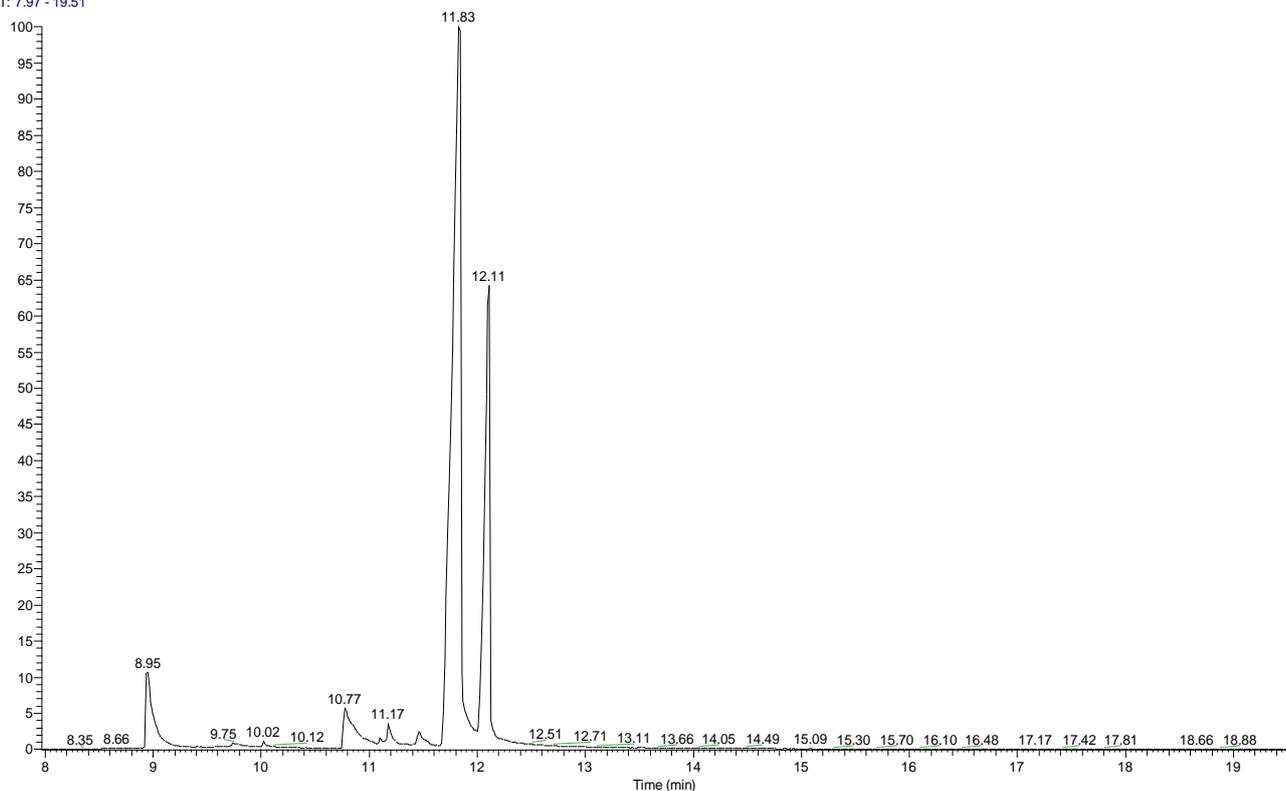


Рисунок 13. ЯМР ¹H-спектр 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

RT: 7.97 - 19.51



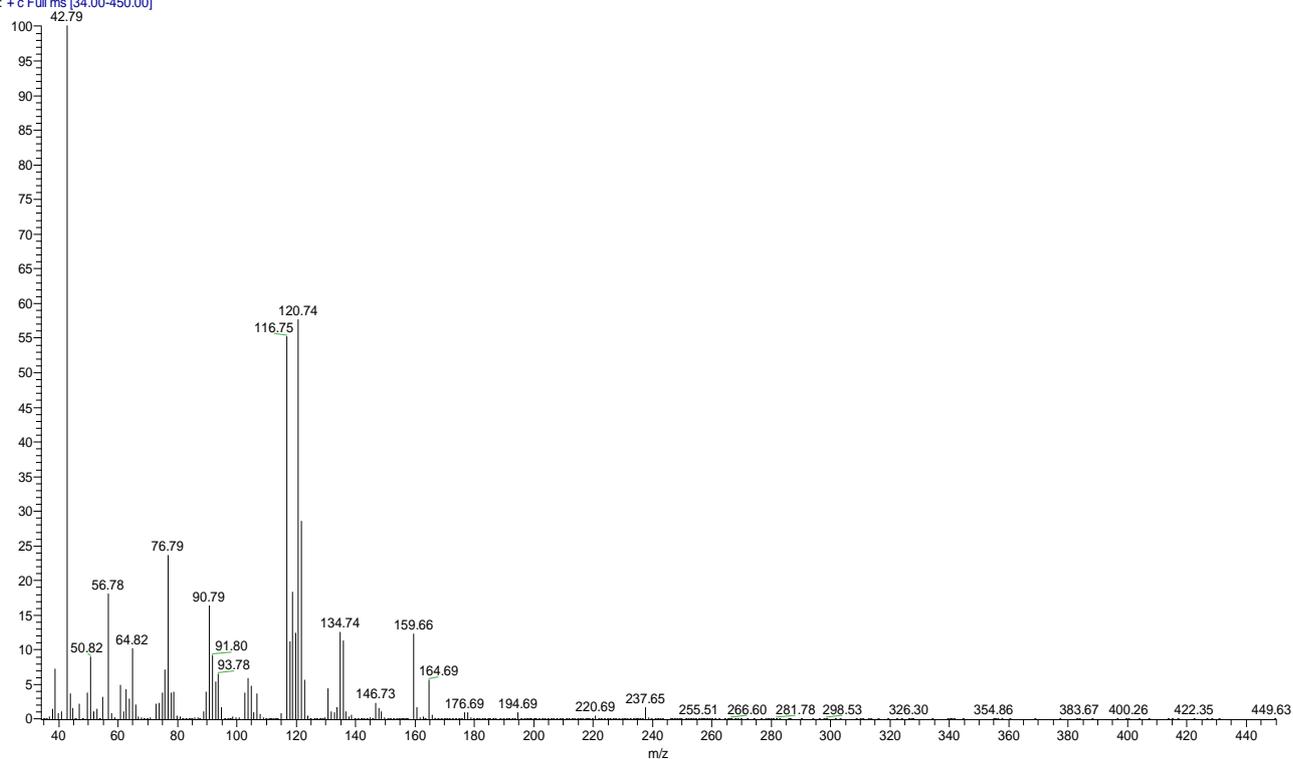
NL:
4.26E8
TIC MS
Synthesis-
3-
AcOH_151
118124055

Рисунок 14а. Хроматограмма продуктов синтеза:

11,83 мин 2-(2-гидрокси-3-ацетилоксипропилокси)бензальдегид;

12,11 мин 2-(2,3-диацетилоксипропилокси)бензальдегид

Synthesis-3-AcOH_151118124055 #410 RT: 11.83 AV: 1 NL: 7.73E7
T: + c Full ms [34.00-450.00]



Рисунок

146.

Масс-спектр

2-(2-гидрокси-3-

ацетилоксипропилокси)бензальдегида

Synthesis-3-AcOH_151118124055 #430 RT: 12.11 AV: 1 NL: 1.07E8
T: + c Full ms [34.00-450.00]

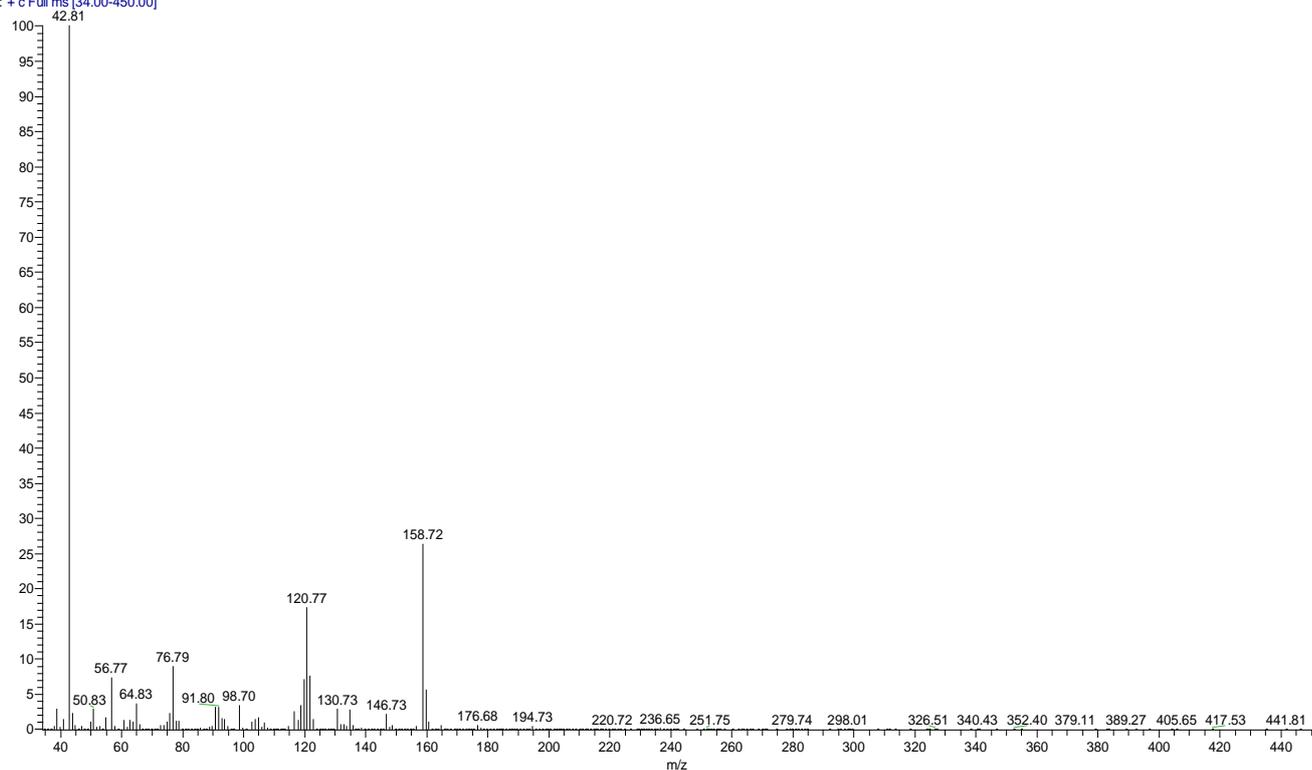


Рисунок 14в. Масс-спектр 2-(2,3-диацетилоксипропилокси)бензальдегида

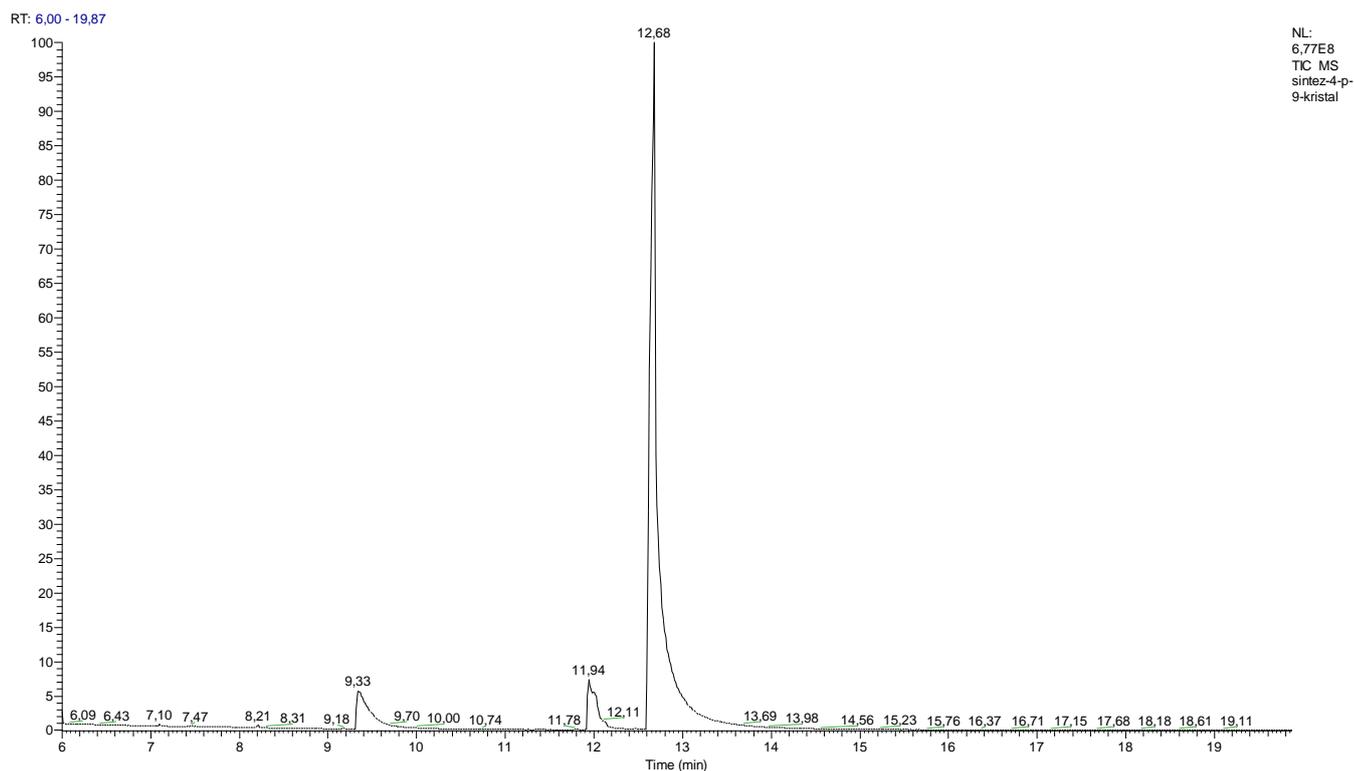


Рисунок 15а. Хроматограмма продуктов нитрования бензоилнитратом:

9,33 мин 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин;

11,94 мин 10-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин;

12,68 мин 8-нитро-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин

8-NH2-25_05_2018 #422 RT: 12.00 AV: 1 NL: 2.23E8
T: + c Full ms [34.00-450.00]

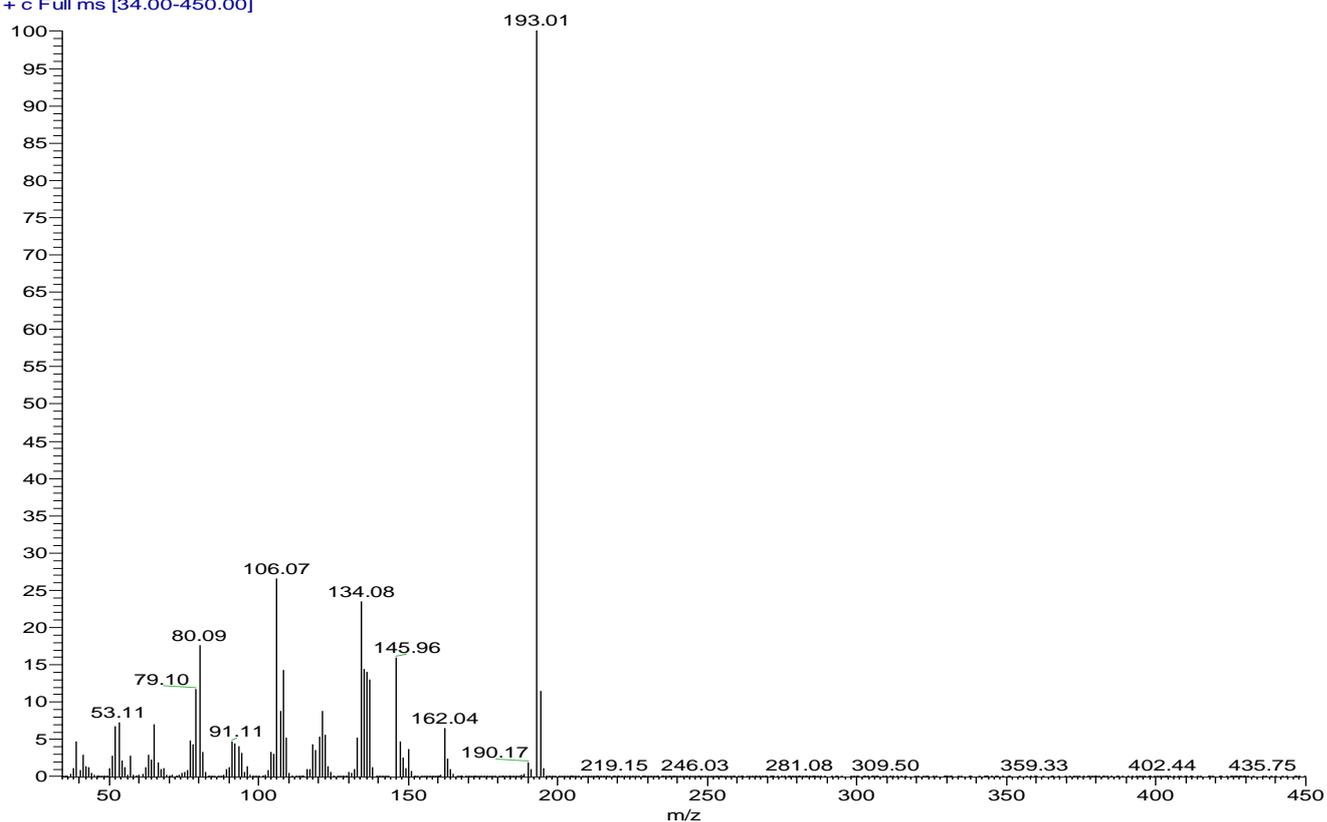


Рисунок 16. Масс-спектр 8-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодоксиона

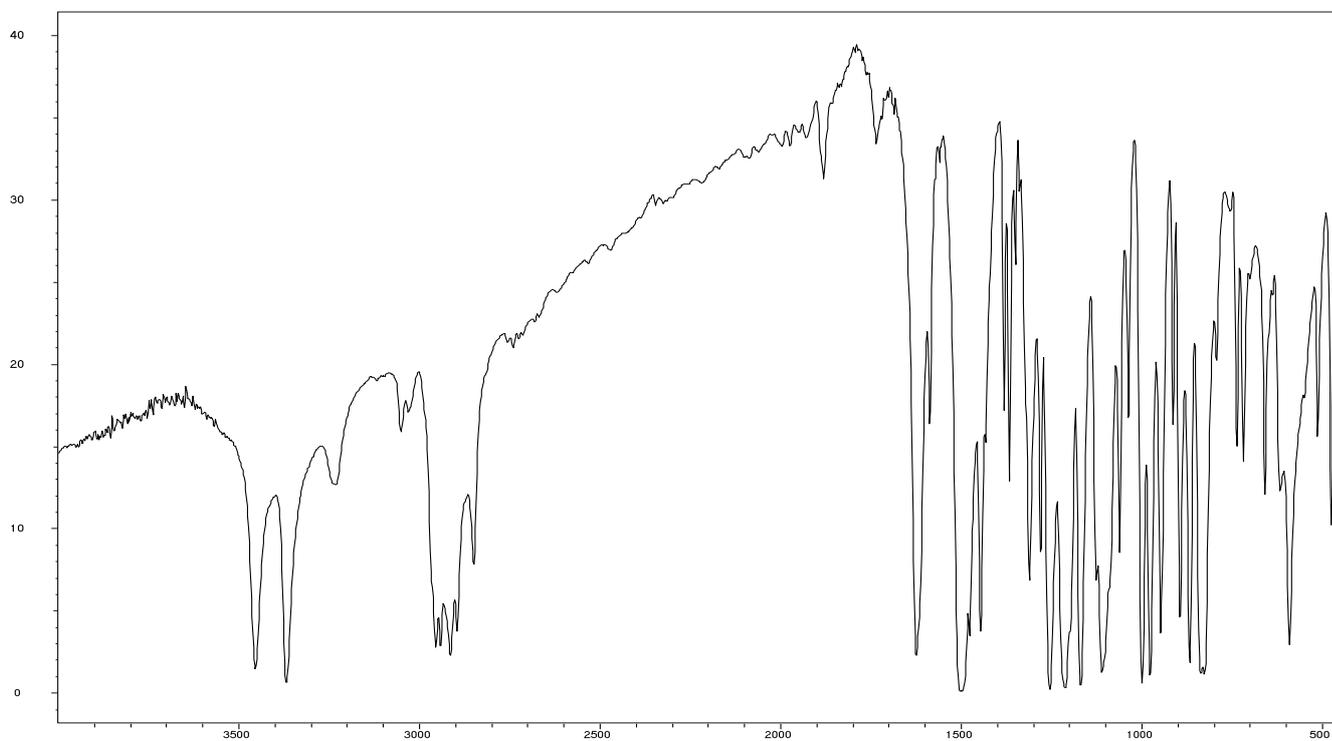


Рисунок 17. ИК-спектр 8-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодоксиона

10-NH2 #389 RT: 11.53 AV: 1 NL: 1.46E8
T: + c Full ms [34.00-450.00]

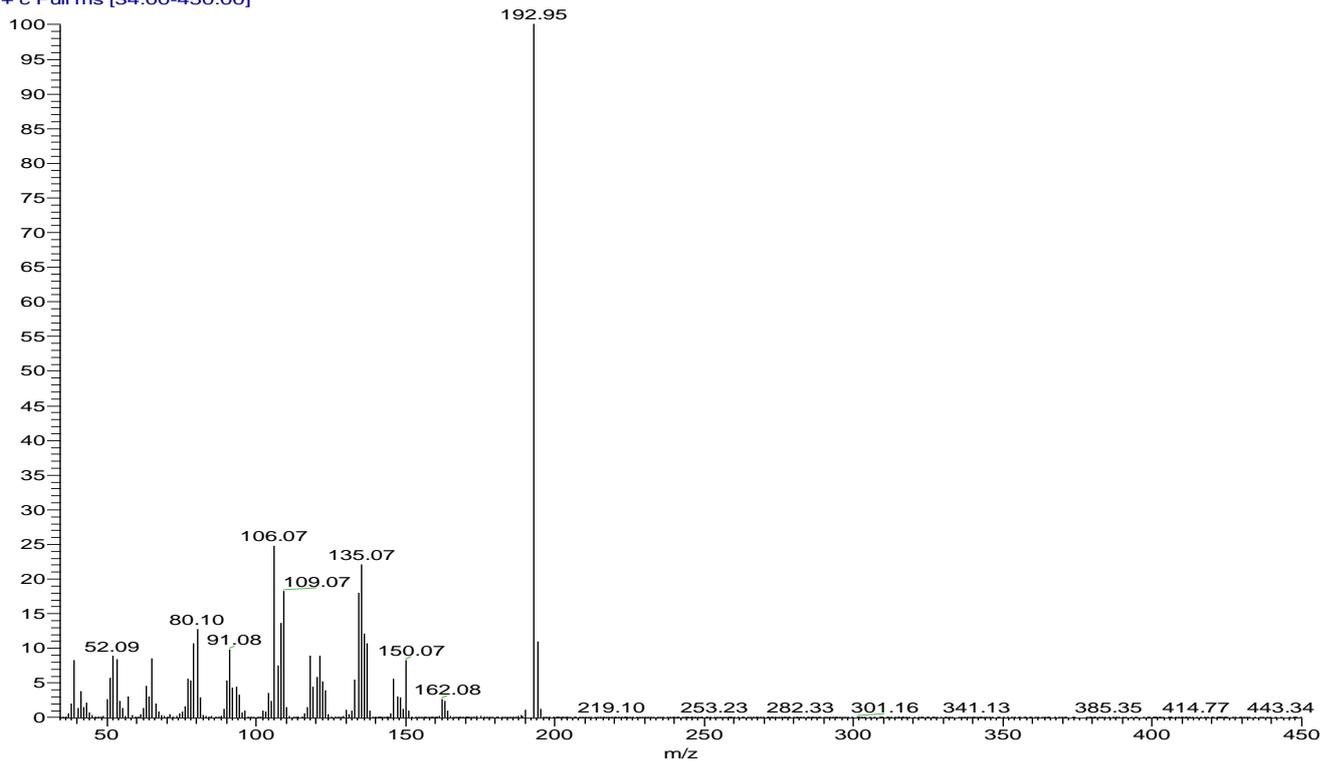


Рисунок 18. Масс-спектр 10-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

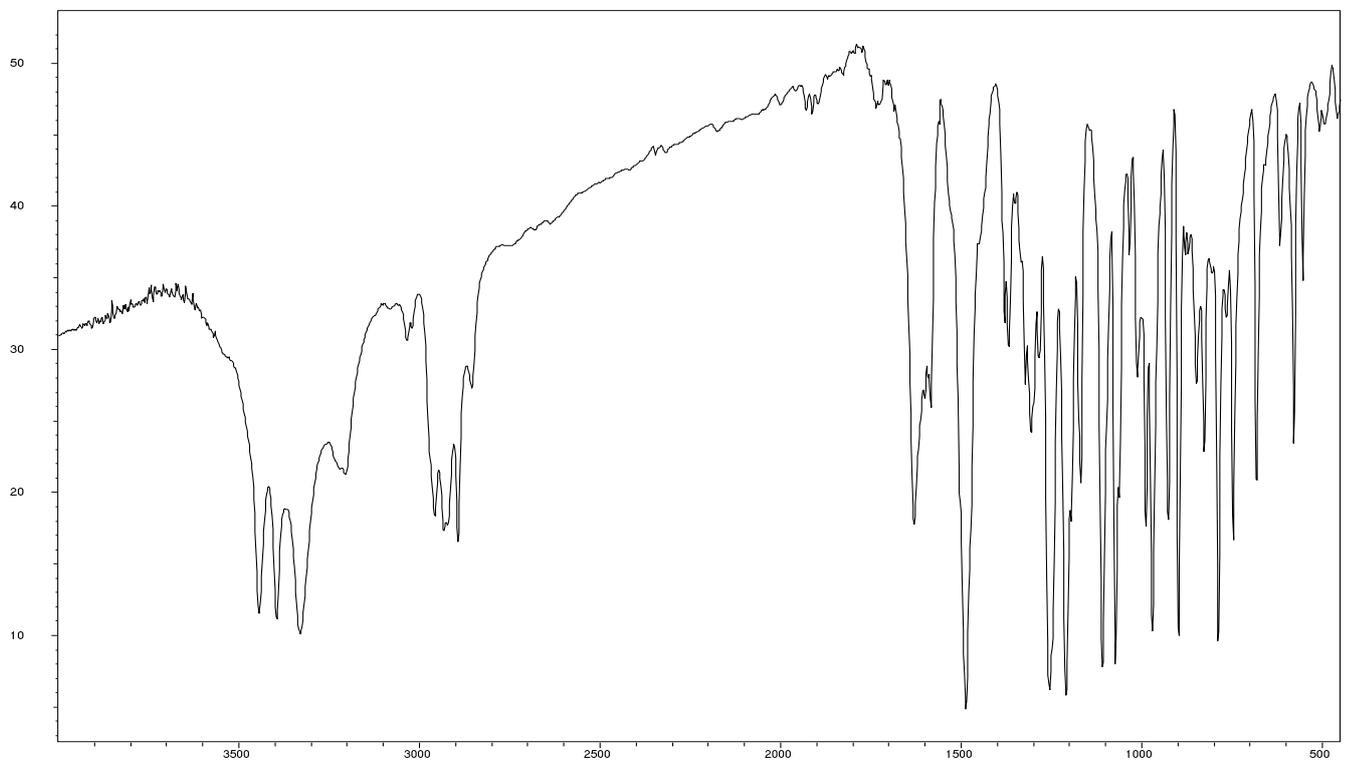


Рисунок 19. ИК-спектр 10-амино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

NH-CO-Ph-24_05_2018 #804 RT: 14.44 AV: 1 NL: 4.41E7
T: + c Full ms [34.00-450.00]

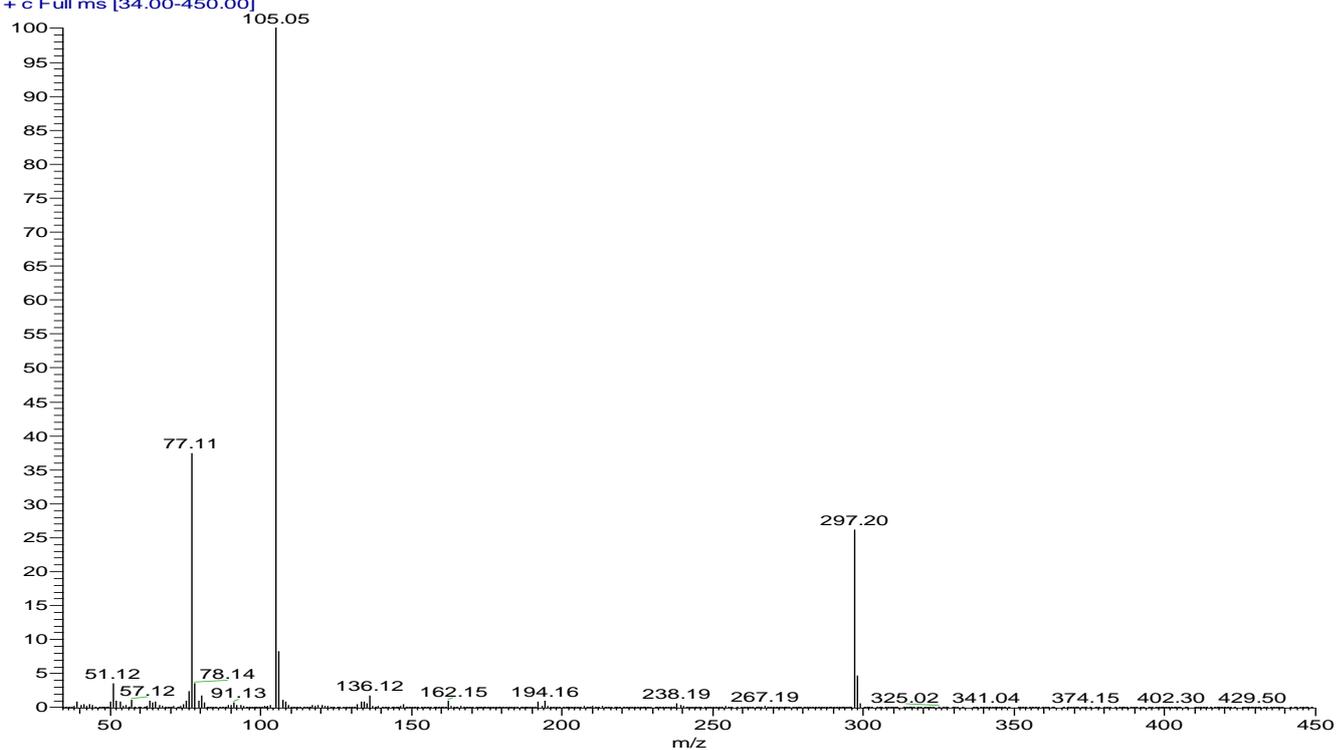


Рисунок 20. Масс-спектр 8-N-бензоиламино-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

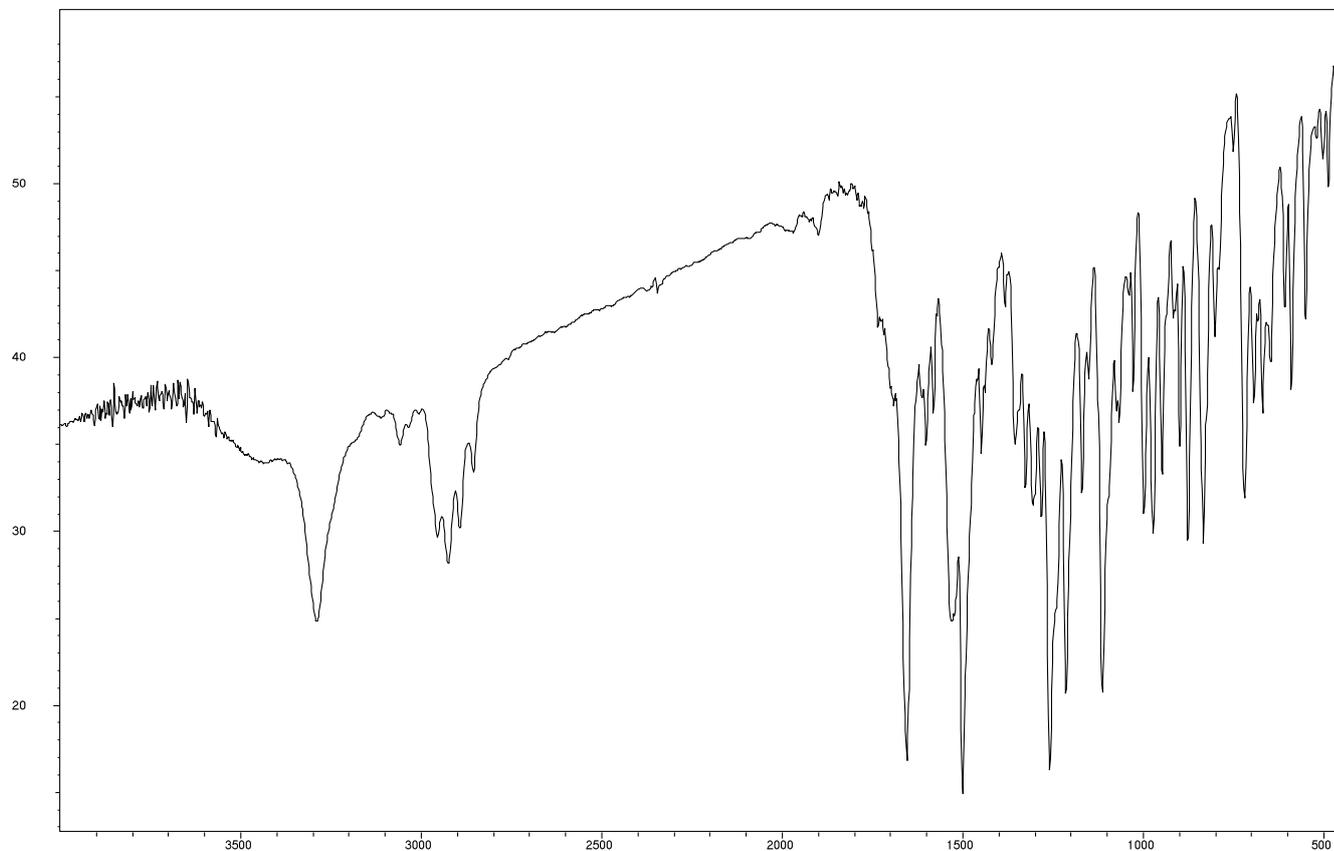


Рисунок 21. ИК-спектр 8-N-бензоиламино-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

S2_6_06_2018_6h #691 RT: 12.83 AV: 1 NL: 5.31E6
T: + c Full ms [34.00-450.00]

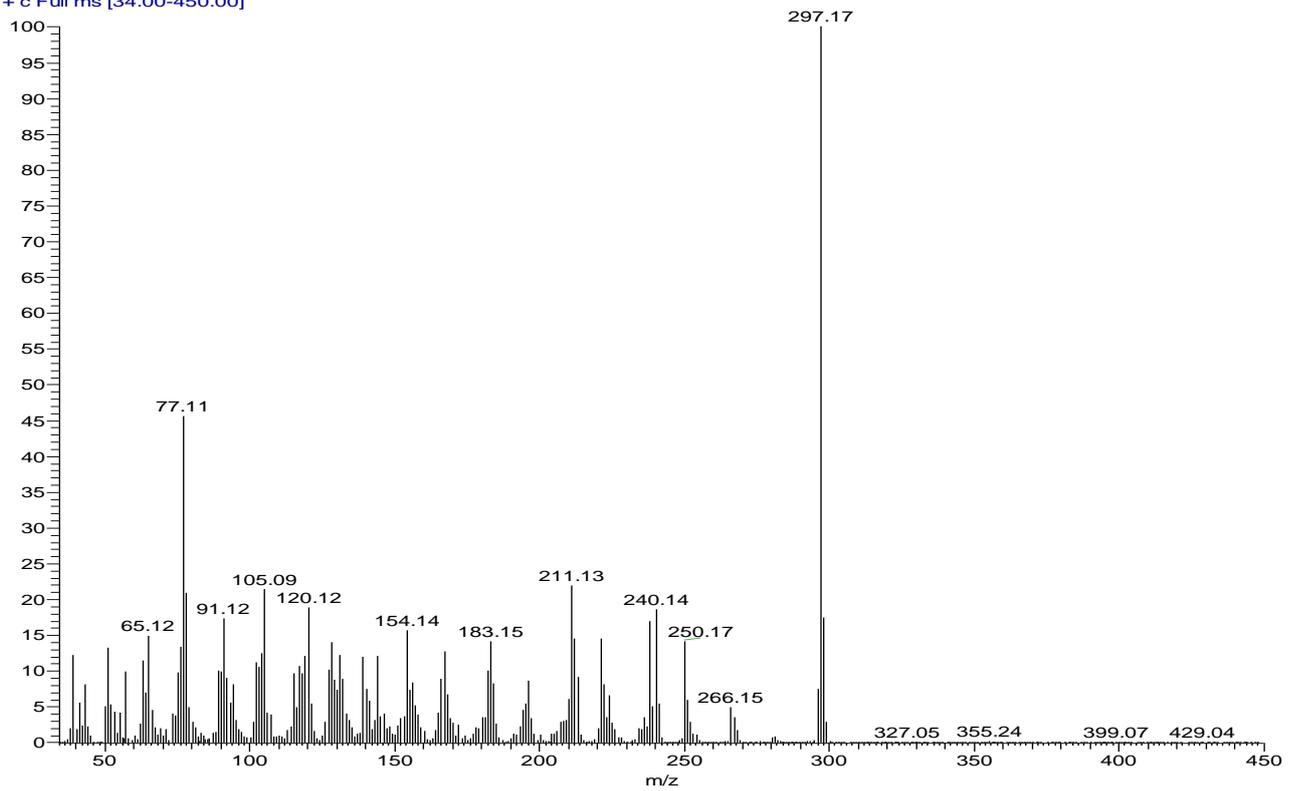


Рисунок 22. Масс-спектр 8-(N-2-гидроксибензилиденамино)-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодioxина

V_F9(2) #307 RT: 7.36 AV: 1 NL: 8.21E6
T: + c Full ms [34.00-450.00]

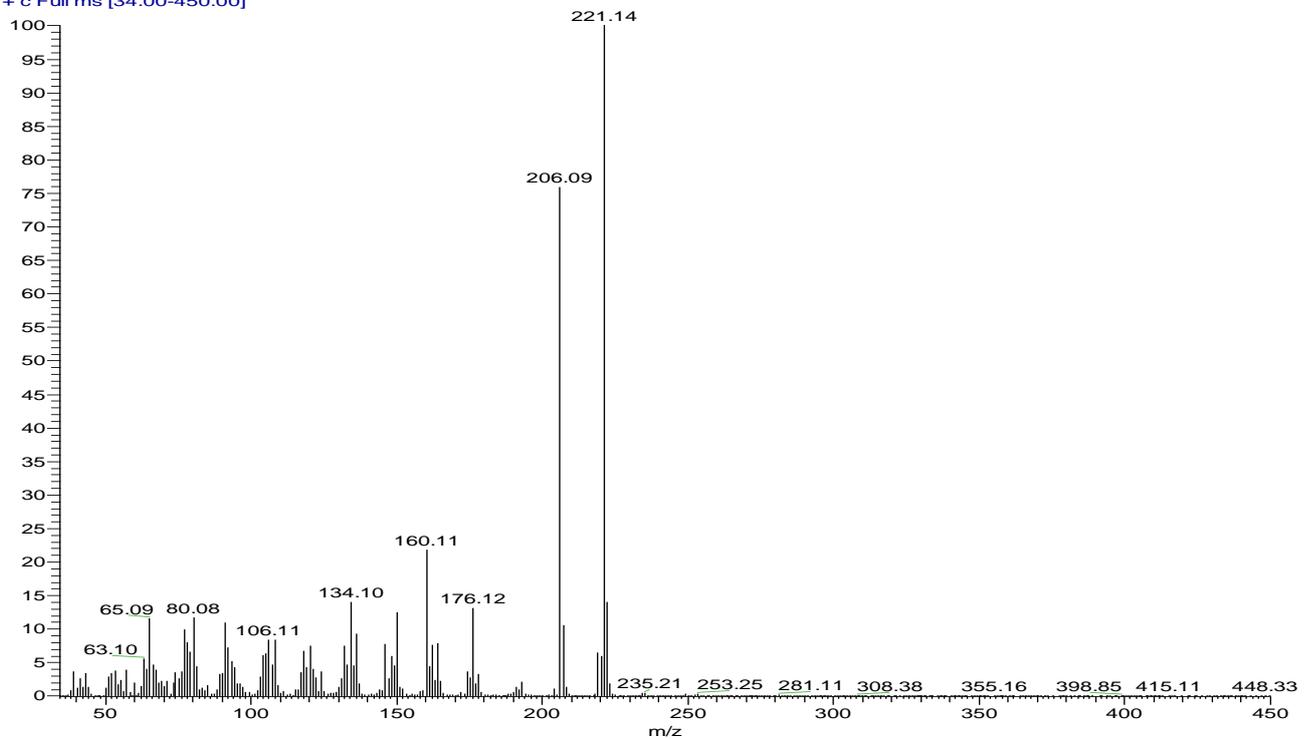


Рисунок 23. Масс-спектр 8-N-этиламино-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодioxина

sintez-27042016-1-p-4 #311 RT: 10.42 AV: 1 NL: 2.53E8
T: + c Full ms [34.00-450.00]

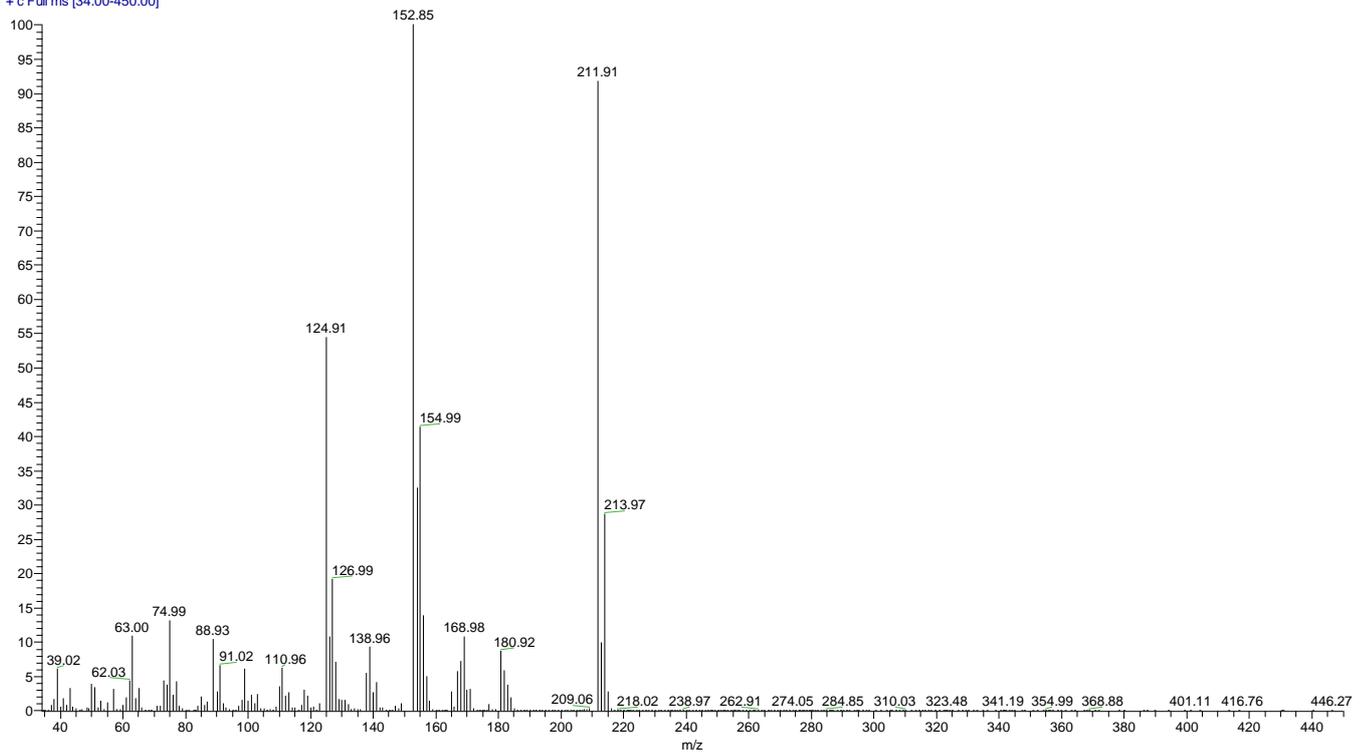


Рисунок 24. Масс-спектр 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

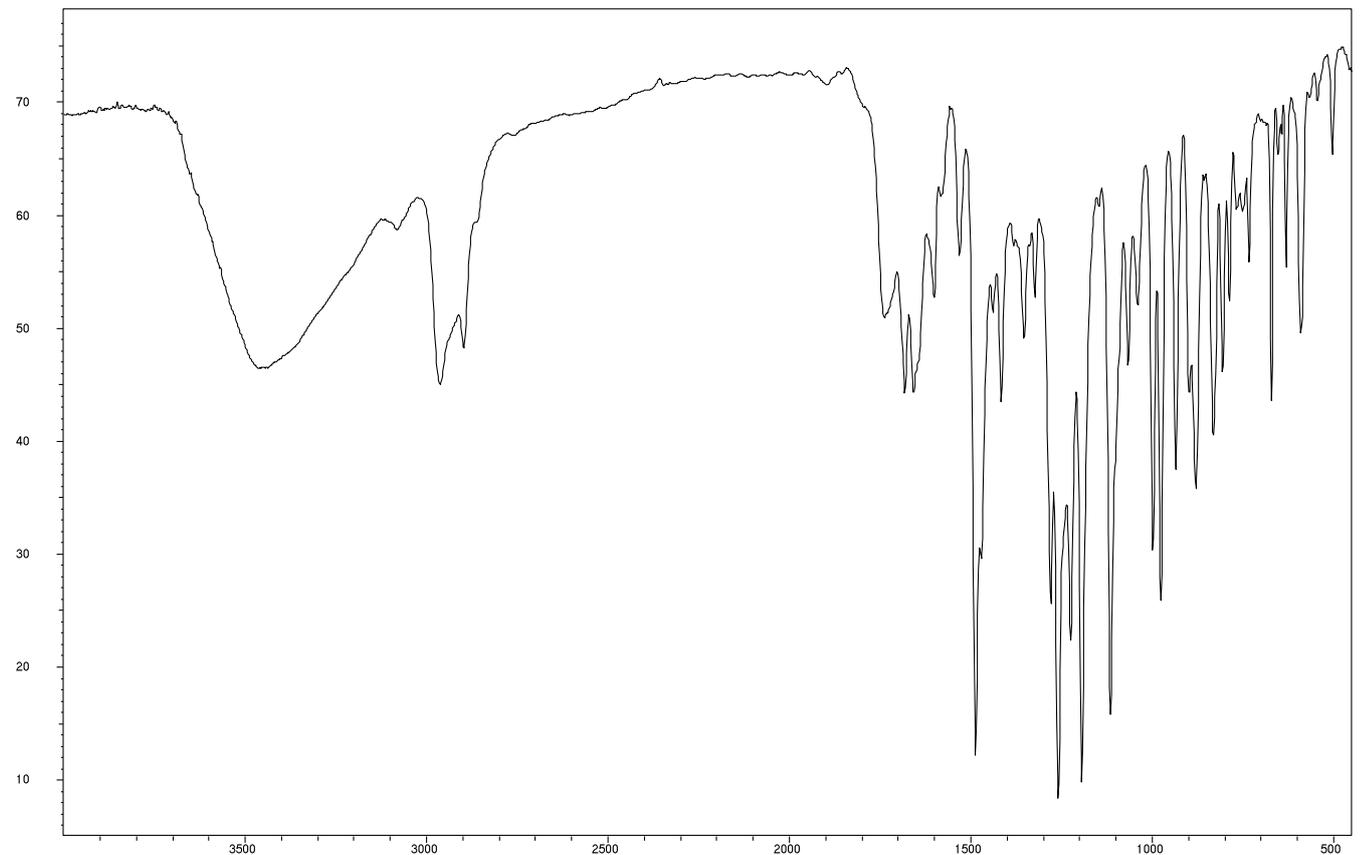


Рисунок 25. ИК-спектр 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

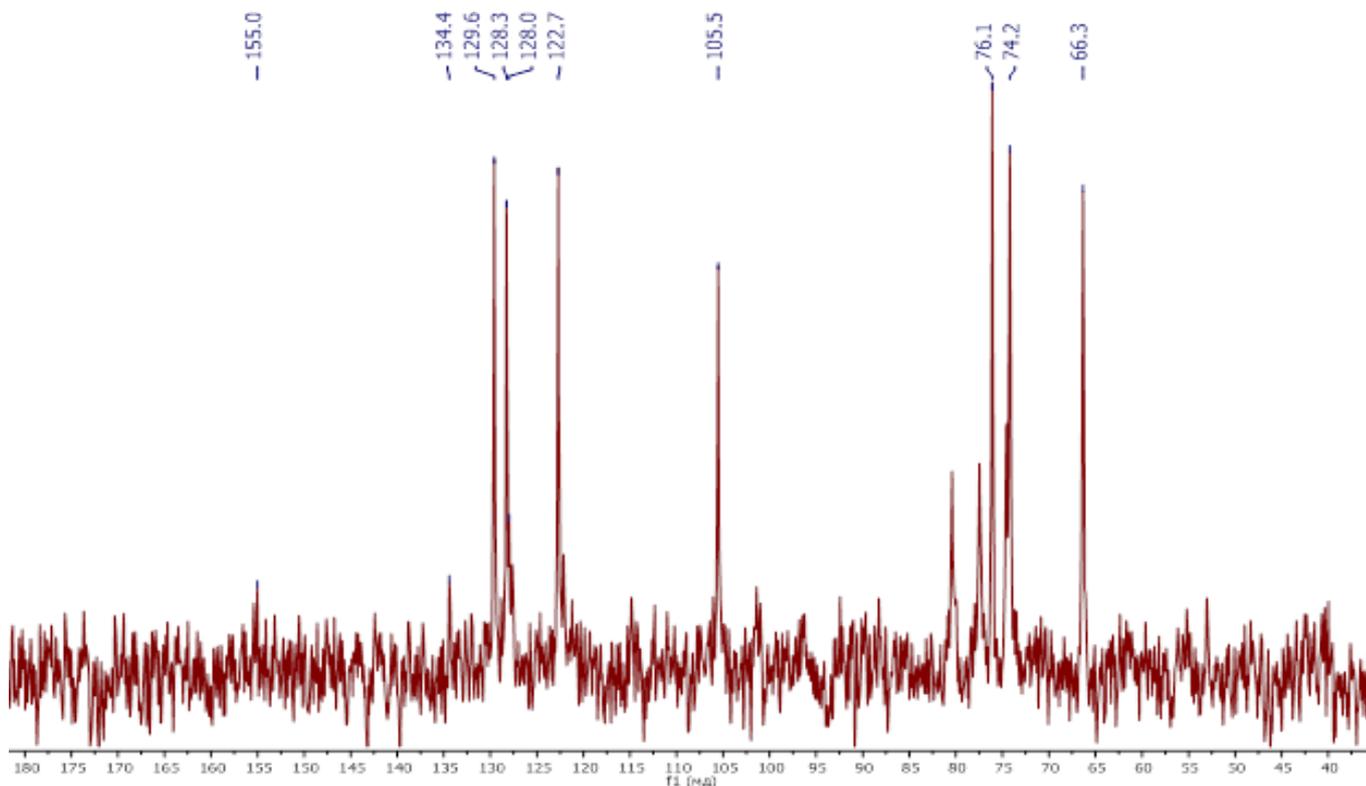


Рисунок 26. ЯМР ^{13}C -спектр 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

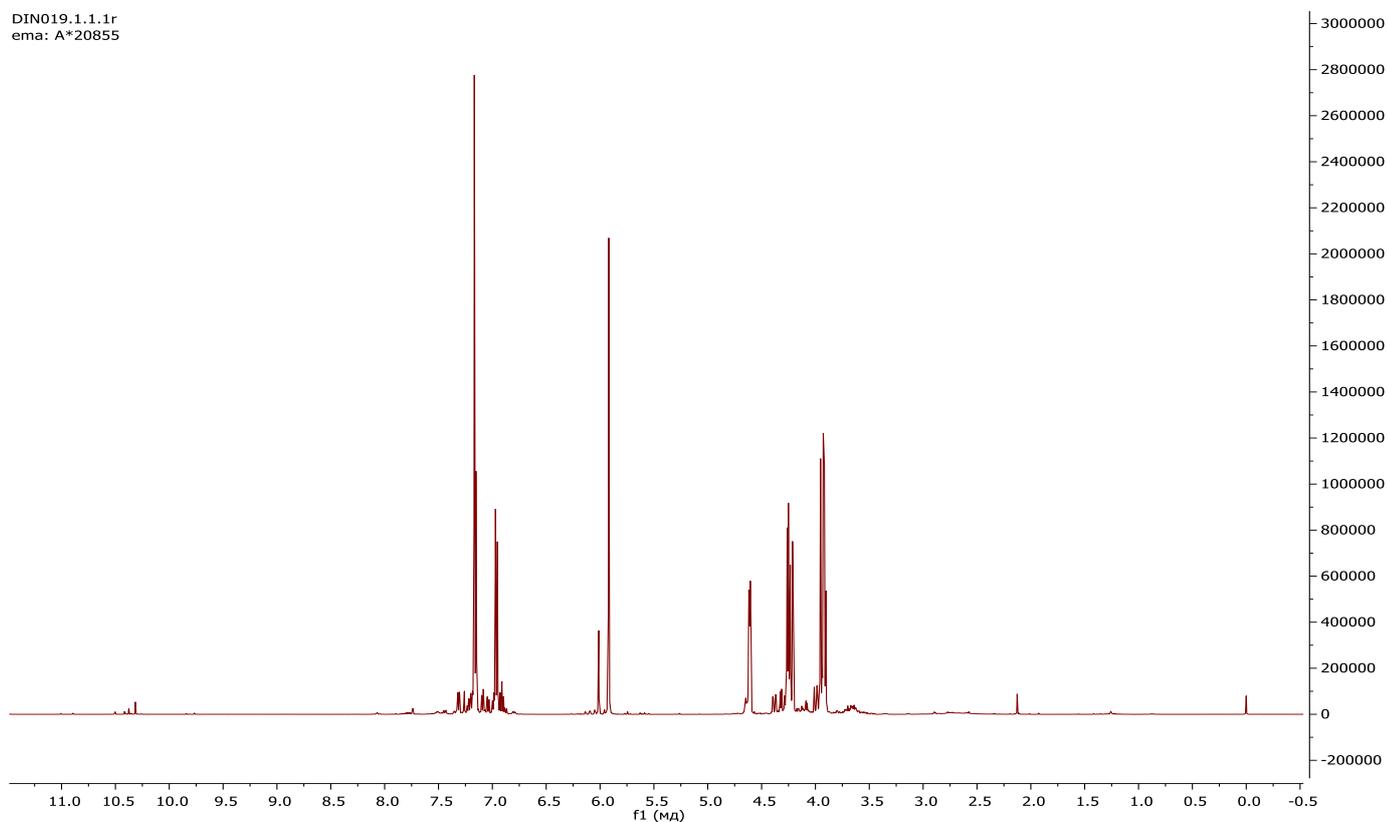


Рисунок 27. ЯМР ^1H -спектр 8-хлор-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

sintez-5-Ca(NO3)2-5 #383 RT: 11.44 AV: 1 NL: 3.04E7
T: + c Full ms [34.00-450.00]

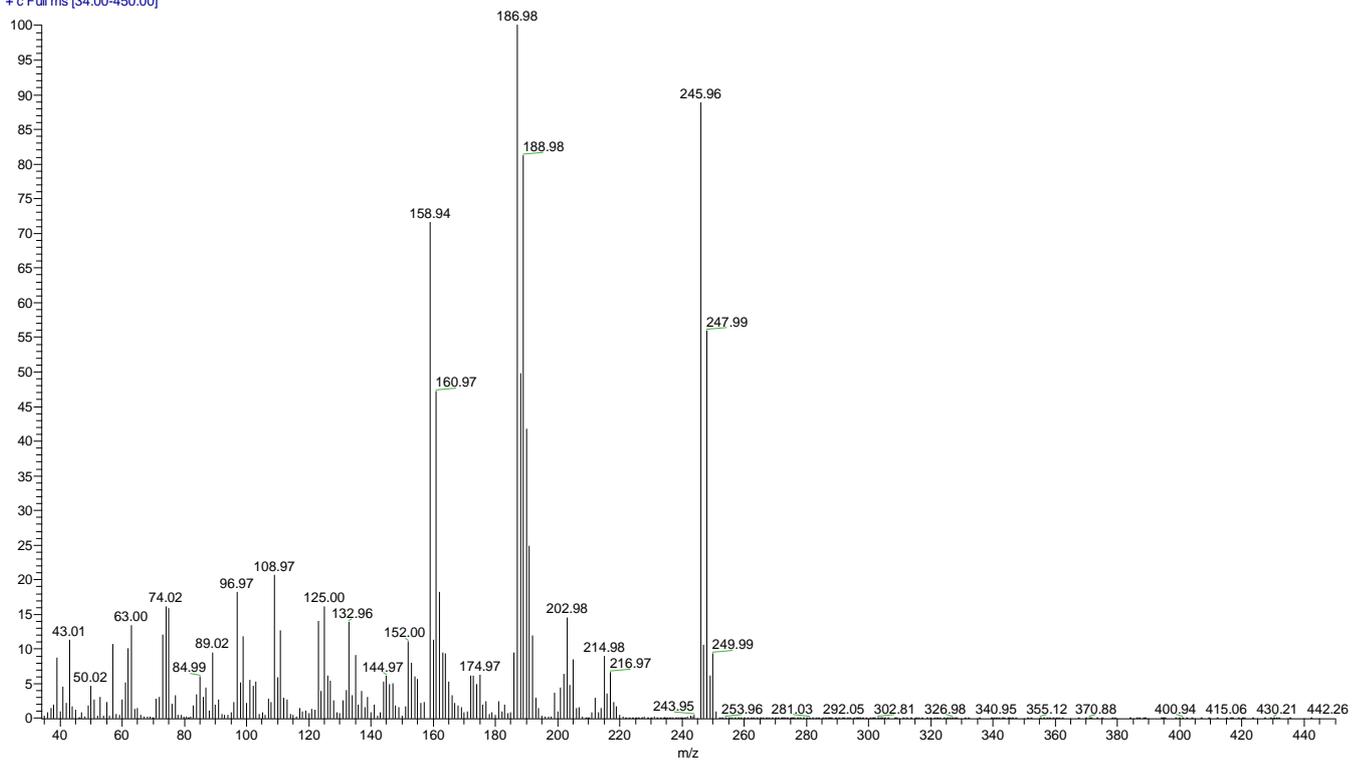


Рисунок 28. Масс-спектр 8,10-дихлор-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодioxина

sintez-6-p-3 #352 RT: 11.00 AV: 1 NL: 3.50E7
T: + c Full ms [34.00-450.00]

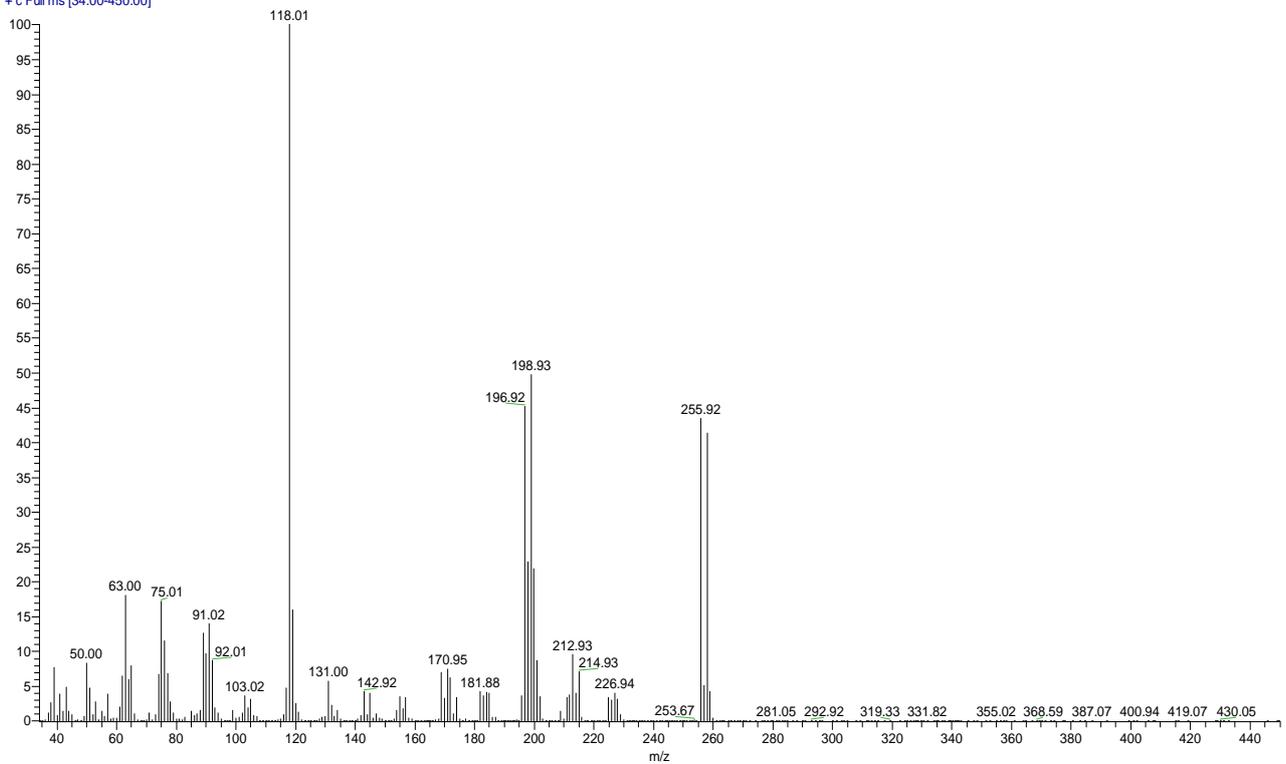


Рисунок 29а. Масс-спектр 10-бром-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодioxина

синтез-6-р-3 #357 RT: 11.07 AV: 1 NL: 9.14E7
T: + c Full ms [34.00-450.00]

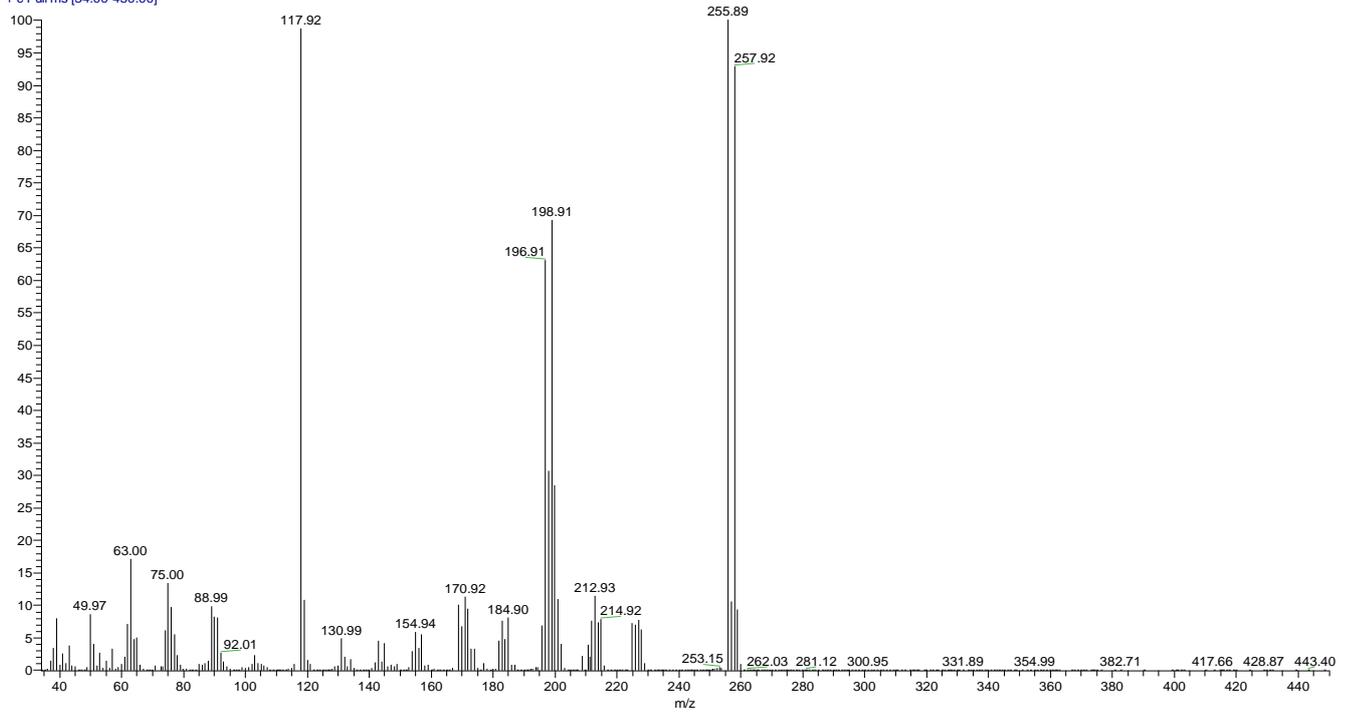


Рисунок 29б. Масс-спектр 8-бром-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

синтез-6-р-3 #521 RT: 13.41 AV: 1 NL: 1.69E7
T: + c Full ms [34.00-450.00]

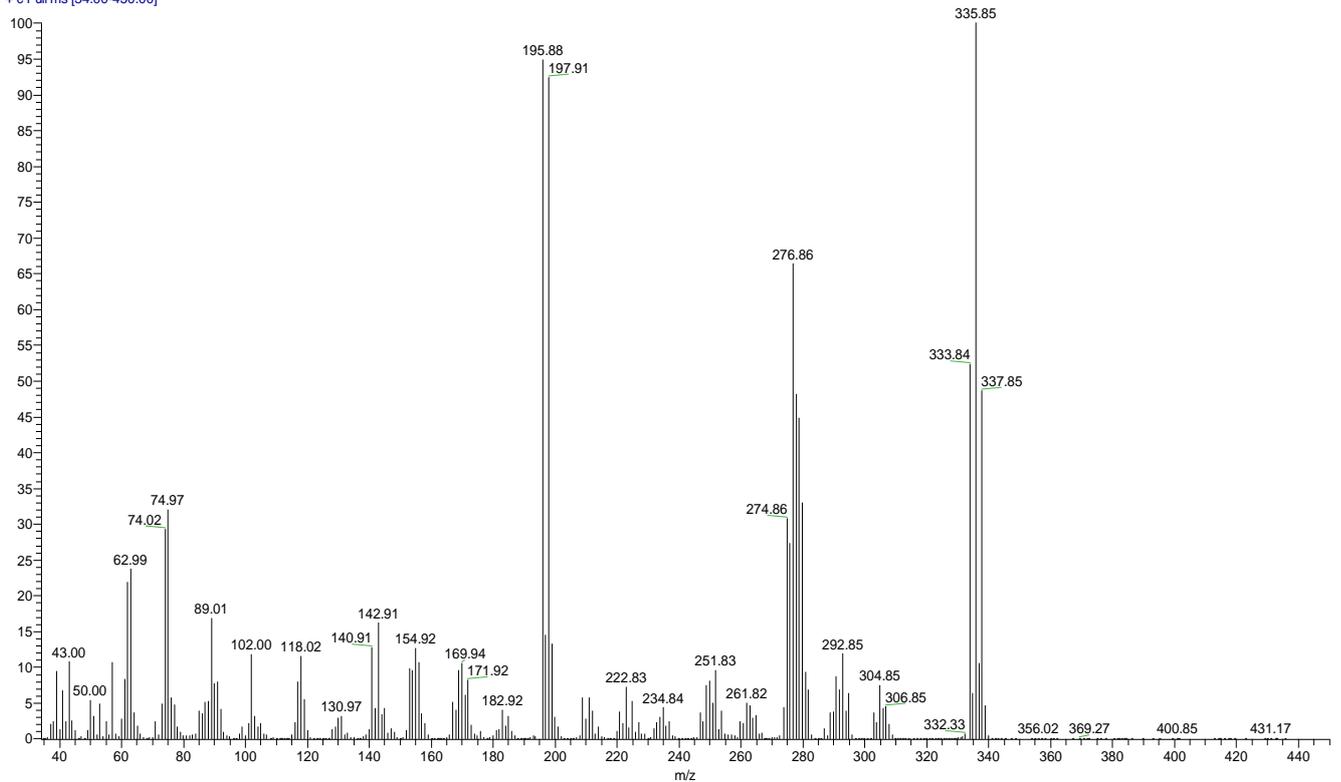


Рисунок 29в. Масс-спектр 8,10-дибром-3,4-дигидро-2H,6H-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

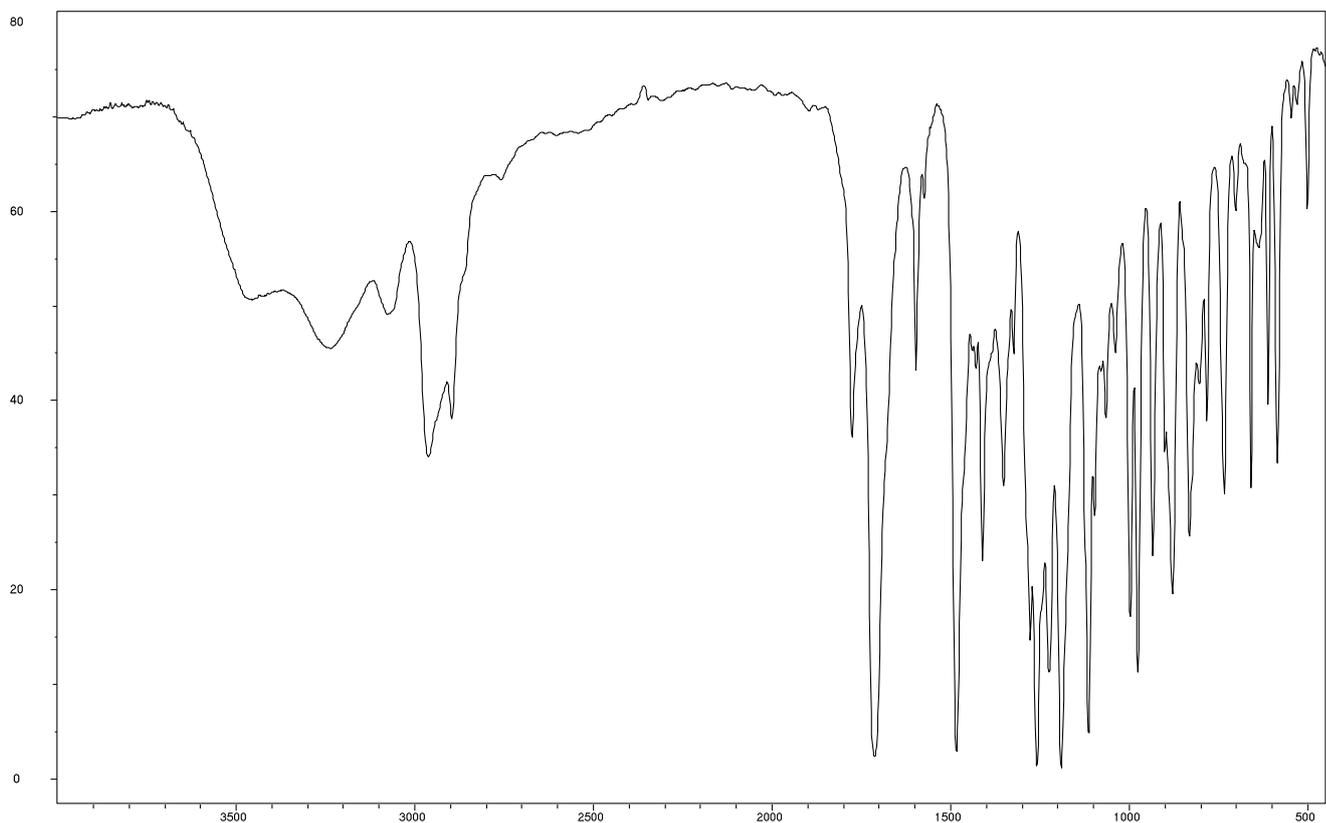


Рисунок 30. ИК-спектр 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина

DIN020.1.1.1r
ema: A*20856

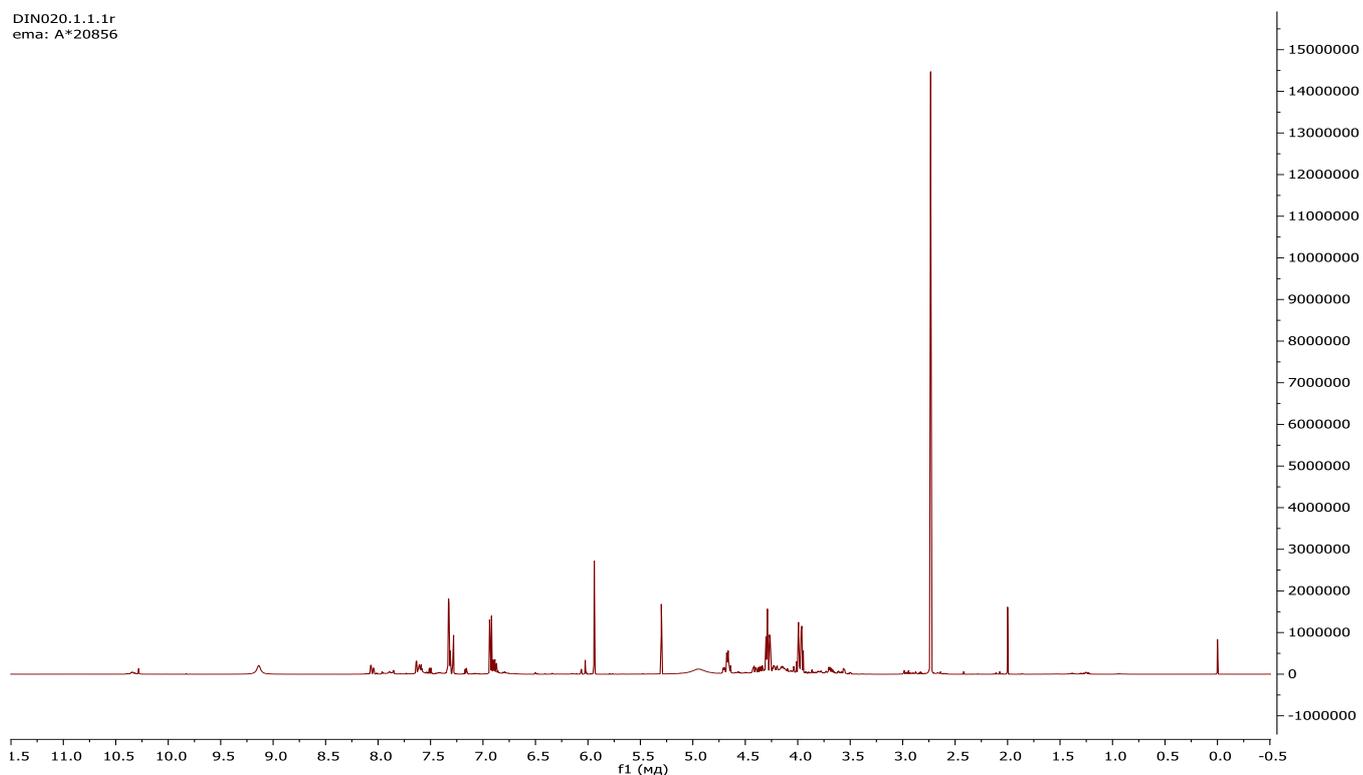


Рисунок 31. ЯМР ^1H -спектр 8-бром-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцина