

РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. А. И. ГЕРЦЕНА

НИТРОАЛКЕНЫ

Учебное пособие

Санкт-Петербург
Издательство РГПУ им. А. И. Герцена
2025

УДК 547
ББК 24.2
Н 69

Печатается по решению
редакционно-издательского
совета РГПУ им. А. И. Герцена

Рецензенты:

Ю. Г. Трушин, доктор химических наук, профессор, Санкт-Петербургский
государственный университет промышленных технологий и дизайна;
Т. А. Новикова, кандидат химических наук, Российский государственный
педагогический университет им. А. И. Герцена

Н 69 Нитроалкены: учебное пособие / И. Е. Ефремова, В. В. Палишко,
Р. И. Байчуриц, С. В. Макаренко. — Санкт-Петербург: Издательство
РГПУ им. А. И. Герцена, 2025. — 152 с.

ISBN 978-5-8064-3600-0

Учебное пособие предназначено для обучающихся по химическим
направлениям специалитета, бакалавриата, магистратуры, аспирантуры, а также
научных сотрудников химических лабораторий. Пособие содержит
теоретический материал по вопросам синтеза, строения и свойств непредельных
нитросоединений, а также контрольные вопросы и задания к каждому разделу.

УДК 547

ББК 24.2

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА НИТРОАЛКЕНОВ	7
1.1. Реакции нитрования алкенов.....	7
1.2. Окисление оксимов.....	15
1.3. Формирование нитроэтановых фрагментов в реакциях элюминирования.....	15
1.4. Синтезы нитроалкенов, основанные на реакциях формирования кратной C=C связи.....	17
Контрольные вопросы и задания.....	21
ГЛАВА 2. СТРОЕНИЕ НИТРОАЛКЕНОВ	23
2.1. Электронная спектроскопия.....	23
2.2. ИК спектроскопия.....	26
2.3. Спектроскопия ЯМР ¹ H и ¹³ C.....	29
2.4. Метод дипольных моментов.....	33
2.5. Метод рентгеноструктурного анализа.....	35
Контрольные вопросы и задания.....	38
ГЛАВА 3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НИТРОАЛКЕНОВ	41
3.1. Восстановление.....	41
3.2. Окисление.....	43
3.3. Галогенирование и гидрогалогенирование.....	44
3.4. Реакции с <i>O</i> -нуклеофилами.....	46
3.5. Реакции с <i>S</i> -нуклеофилами.....	50
3.6. Реакции с <i>M</i> -нуклеофилами.....	52
3.7. Реакции с <i>C</i> -нуклеофилами.....	58
Контрольные вопросы и задания.....	65
ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ НИТРОАЛКЕНЫ	69
4.1. Динитроалкены.....	69
4.1.1. Методы синтеза динитроалкенов.....	70
4.1.2. Химические свойства динитроалкенов.....	72
Контрольные вопросы и задания.....	75
4.2. Галогеннитроалкены.....	76
4.2.1. Методы синтеза галогеннитроалкенов.....	76
4.2.2. Методы синтеза дигалогеннитроалкенов.....	78
4.2.3. Химические свойства <i>vic</i> -галогеннитроалкенов.....	80
4.2.4. Химические свойства <i>gem</i> -галогеннитроалкенов.....	82

4.2.5. Химические свойства дигалогеннитроалкенов.....	90
Контрольные вопросы и задания	95
4.3. Геминально активированные нитроалкены.....	99
4.3.1. Методы синтеза <i>α,α</i> -активированных нитроэфиров.....	99
4.3.2. Химические свойства <i>α,α</i> -активированных нитроалкенов.....	105
Контрольные вопросы и задания	126
4.4. Гетероциклические нитроалкены. Нитросульфены.....	129
4.4.1. Методы синтеза нитросульфенов.....	129
4.4.2. Химические свойства нитросульфенов.....	129
4.5. Функционализированные производные нитросульфенов.....	134
4.5.1. Методы синтеза и галогенотропные превращения галогеннитротрилен-1,1-диоксидов.....	135
4.5.2. 2,2,4-Тринитро-3-тиолен-1,1-диоксиды — гетероциклические аналоги тринитрометильных соединений.....	138
4.5.3. Нитро- и динитросульфиды ряда тиолен-1,1-диоксида.....	142
4.5.4. Молекулярные комплексы динитротиофен-1,1-диоксида.....	147
Контрольные вопросы и задания	149

ВВЕДЕНИЕ

Исследования методов синтеза, особенностей строения и свойств непредельных нитросоединений занимает важное место в современной синтетической органической химии, что обусловлено большой значимостью этих веществ как для теории, так и для практики. Широкий спектр областей их применения простирается от энергоемких материалов (взрывчатые вещества, компоненты ракетных топлив) и лекарственных средств (*нитроглицерин*, *фурацилин* и др.) до высокоактивных субстратов, применяемых в синтезе разнообразных практически значимых веществ, в том числе и медицинского назначения.

Значительный вклад в развитие химии нитросоединений в различные годы внесли систематические исследования отечественных (С. С. Новиков, В. А. Тартаковский, В. В. Перекалин, И. В. Целинский и др.) и зарубежных (H. Feuer, D. Seebah, Z. Rappoport, N. Ono и др.) научных школ¹. Тем не менее, число научных коллективов, изучающих это направление, всё время растёт, а библиография по методам синтеза, химическим превращениям и применению нитросоединений постоянно пополняется.

Сопряженные нитроалкены, являясь яркими представителями класса нитросоединений, представляют наибольший интерес как ценные синтоны органического синтеза. Доминирующее влияние электроноакцепторной нитрогруппы на кратную C=C связь обеспечивает высокую активность и регионаправленность химических превращений. На основе нитроалкенов

¹Перекалин В. В. и др. Непредельные нитросоединения. Москва, Ленинград: Химия, 1982. 451 с.

Perkalin V. V. et al. Nitroalkenes. Conjugated Nitrocompounds. Chichester: John Wiley and Sons, 1994. 265 p.

Barret A.G.M., Grabovski G. G. Conjugated Nitroalkenes: Versatile Intermediates in Organic Synthesis // *Chem. Rev.* 1986. 86. 751–762.

Barret A.G.M. Heterosubstituted Nitroalkenes in Synthesis // *Chem. Soc. Rev.* 1991. 20. 95–127.

Новиков С. С. и др. Химия алифатических и алициклических нитросоединений. М.: Химия, 1974. 416 с.

Ono N. The Nitro Group in organic synthesis. New-York: John Wiley and Sons, 2001. 373 p.

получен ряд лекарственных препаратов, к ним относятся антибиотик *оризоксимицин* и *кондуритоллы*, рекомендованные для лечения ВИЧ заболеваний, а также разработанные на нашей кафедре и широко применяемые для лечения заболеваний центральной нервной системы *фемибут* и *фенотропил*.

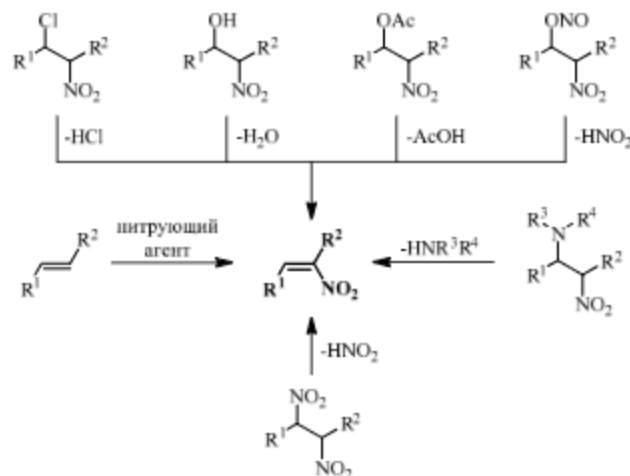
Особое место в ряду сопряженных нитросоединений занимают функционально замещенные нитроэтены, нитровинильная система которых претерпевает влияние дополнительных функциональных групп, что способствует расширению диапазона химических свойств и широко используется при целенаправленном синтезе открытоцепных, карбо- и гетероциклических структур, а также для конструирования оригинальных типов нитроаленов, открывающих ранее неизвестные грани синтетического потенциала соединений этого класса.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов, аспирантов и научных сотрудников, изучающих химию сопряженных нитроаленов. Пособие содержит необходимый теоретический материал, отражающий наиболее существенные вопросы синтеза, строения и свойств непредельных нитросоединений, а также серии заданий, позволяющих более глубоко освоить представленный материал и проверить уровень собственных знаний.

ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА НИТРОАЛКЕНОВ

Методы синтеза сопряженных нитросоединений базируются на двух синтетических схемах, первая из которых предполагает введение нитрогруппы в соединения, содержащие кратные связи (раздел 1.1), вторая заключается в формировании двойных связей в структурах, содержащих нитрогруппу (разделы 1.3, 1.4). Многовариантность методов определяется большим набором используемых нитрующих агентов (разделы 1.1.1–1.1.7), каждый из которых обладает определенной спецификой, а также разнообразием возможных нитросодержащих предшественников (схема 1.1). Таким образом, выбор способа получения конкретного нитроалкена требует тщательного анализа литературы, отражающей обобщенный экспериментальный опыт и закономерности синтезов определенных типов соединений.

Схема 1.1



В дополнение к обсуждаемой схеме следует отметить третий синтетический подход, основанный на формировании нитроэтиновых систем в результате создания новых C–C связей в реакциях Андри, Манниха, которые будут рассмотрены в разделах 1.4.1–1.4.3.

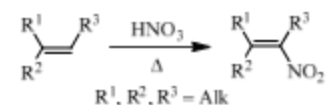
1.1. Реакции нитрования алкенов

Введение нитрогруппы в алкены осуществляется с помощью различных нитрующих агентов: азотная кислота, оксиды азота, тетранитрометан, нитрил- и нитросилигалогениды, ацетилнитрат и др. Для каждого реагента характерна своя

специфика действия, обуславливающая особенности условий реакций нитрования.

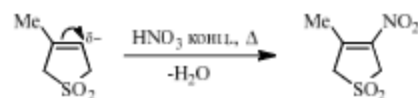
1.1.1. Нитрование азотной кислотой алкенов впервые проведено М. И. Коноваловым (1893 г.), в результате чего были получены 2,5-диметил-3-нитро-3-гексен, 1-нитро-2-этил-2-гексен и др. (схема 1.2).

Схема 1.2



Условия данной реакции (растворитель, температура, концентрация азотной кислоты) определяются особенностями строения алкена и направляют взаимодействие по ионному или радикальному механизму. Например, нитрование гетероциклического алкена — 2-метил-3-тиолен-1,1-диоксида проводится дымящей азотной кислотой ($\rho = 1.49 \text{ г/см}^3$) в растворе углекислоты при 45°C , при этом выход конечного продукта — 2-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида составляет 55% (схема 1.3).

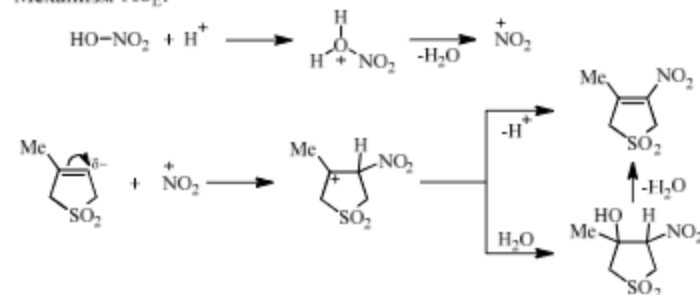
Схема 1.3



Использование полярного растворителя позволяет предположить ионный механизм реакции, в котором катион нитрония осуществляет первичный акт электрофильного присоединения (схема 1.4). В качестве промежуточного продукта в этом процессе возможно образование нитроспирта, претерпевающего дегидратацию.

Схема 1.4

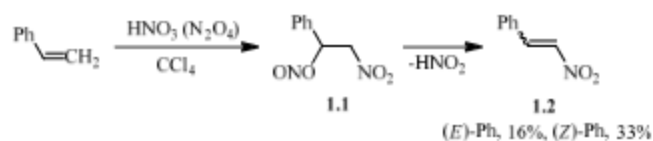
Механизм Ad_E :



Проведение реакции нитрования при повышенной температуре ($70\text{--}80^\circ\text{C}$) предполагает радикальный механизм, в котором участвуют также оксиды азота.

В таких процессах в качестве побочных продуктов могут образовываться нитронитриты **1.1**, трансформирующиеся в нитроалкены **1.2** путем элиминирования HNO_2 (схема 1.5).

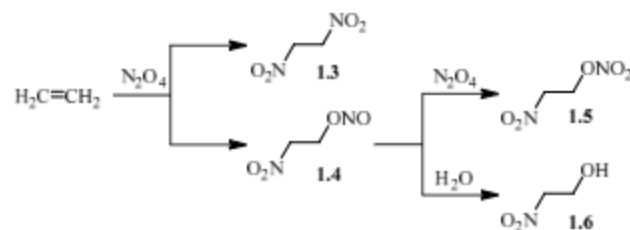
Схема 1.5



1.1.2. Нитрование оксидами азота является весьма специфичным процессом, определяемым особенностями строения исходного алкена и спецификой используемого оксида. В частности, действие NO приводит к синтезу несоединенных нитроалкенов, в случае N_2O_3 доминирующими продуктами являются нитронитропроизводные, а использование в качестве нитрующего агента N_2O_5 приводит к смесям, содержащим vicinalные нитронитраты, динитраты, динитроалканы и нитроспирты.

В лабораторных условиях чаще применяют нитрование алкенов тетраоксидом азота. Данные реакции проводят, как правило, при комнатной температуре или при охлаждении в растворе неполярных растворителей — диэтилового эфира или CCl_4 . В большинстве случаев процесс завершается образованием смеси продуктов, что приводит к снижению выходов целевых нитроалкенов. Например, в результате действия тетраоксида азота на этилен в реакционной смеси фиксируются 1,2-динитроэтан **1.3**, нитронитрит **1.4**, нитронитрат **1.5** и нитроспирт **1.6** (схема 1.6).

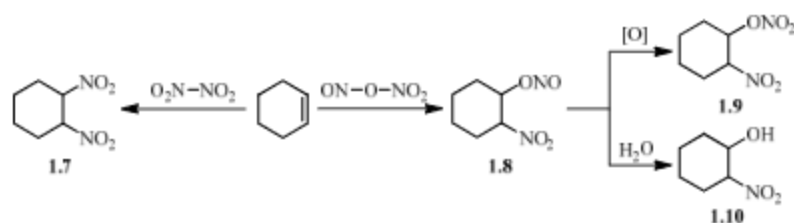
Схема 1.6



По мнению Г. Виланда (1887–1957 гг), N_2O_4 присоединяется к двойной связи подобно галогенам, образуя наряду с другими продуктами α,β -динитросоединения **1.7** (схема 1.7). В ряде работ для данных реакций постулируется радикальный механизм, однако нельзя исключить и возможность первоначальной атаки катионом нитрония. Замечено, что в случае

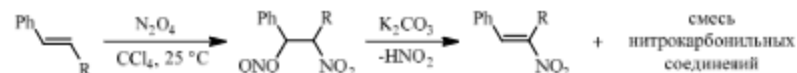
несимметричных алкенов группа NO_2 присоединяется к более гидрогенизированному атому углерода, а ONO — к менее гидрогенизированному, формируя молекулу нитронитрита **1.8**. Нитронитраты **1.9** являются продуктами окисления нитронитритов, а нитроспирты **1.10** — результат гидролиза эфиров.

Схема 1.7



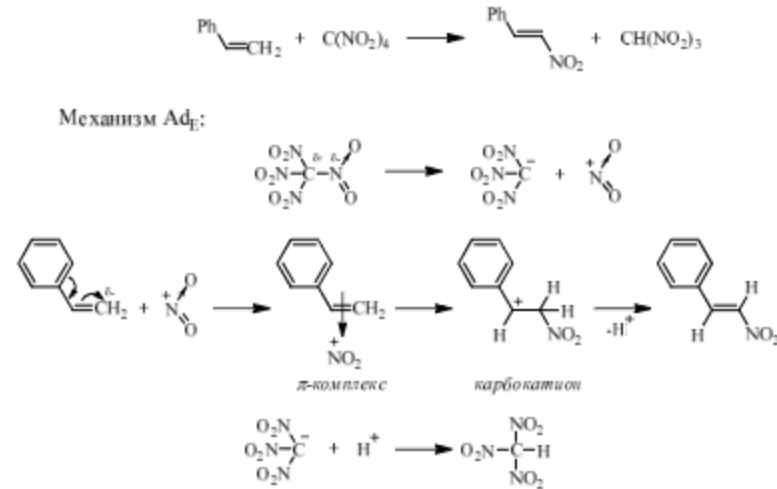
Образующиеся в результате нитрования тетраоксидом азота смеси продуктов не разделяют методом фракционной перегонки вследствие их неустойчивости, однако можно подобрать мягкие условия, при которых большинство компонентов смеси претерпевают элиминирование с образованием нитроалкенов (схема 1.8). В качестве реагента, способствующего отщеплению HNO_2 , используют основания (гидрокарбонат аммония, триэтиламин и др.) (схема 1.8). Условия трансформации динитропроизводных и нитроспиртов рассматриваются в разделе 1.3. Также следует учесть, что в процессе нитрования возможны побочные процессы окисления, что приводит к присутствию в реакционных смесях примесей карбонильных соединений и даже карбоновых кислот.

Схема 1.8



1.1.3. Нитрозание тетранитрометаном. Особенности строения тетранитрометана (ТНМ) обуславливают возможность его легкой диссоциации в полярных растворителях (пиридин, ацетон) с образованием катиона нитрония и аниона тринитрометана, что создает возможность электрофильной атаки (NO_2^+) на сопряженные π -системы. Таким образом ТНМ является эффективным нитрующим агентом для ариалкенов в реакциях синтеза β -нитроспиролов (схема 1.9).

Схема 1.9



Значимые выходы арилизамещенных нитроалкенов, по-видимому, можно объяснить стабильностью промежуточного интермедата (карбокатиона).

1.1.4. Нитрогалогенирование. Удобным методом синтеза нитроалкенов, основанном на схеме «присоединение — отщепление», является нитрогалогенирование алкена с последующим дегидрогалогенированием под действием основания. В качестве нитрующего агента могут использоваться нитрующие смеси, содержащие галоген в смеси с тетраоксидом азота, либо с нитритом натрия. В случае использования смеси N_2O_4 с галогеном атакующей частицей является радикал $\cdot\text{NO}_2$, который присоединяется согласно правилам реакций $\text{A}_{\text{d}}^{\text{R}}$ (схема 1.10) с образованием более стабильного промежуточного радикала **1.11**. Процесс радикального присоединения, приводящий к образованию вицинального галогеннитроалкана **1.12**, сопровождается элиминированием галогеноводорода, протекающем при нагревании, либо при действии оснований (ацетат натрия, пиридин, триэтиламин и др.).

Схема 1.10

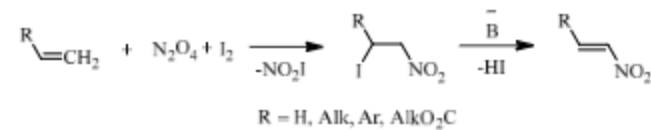
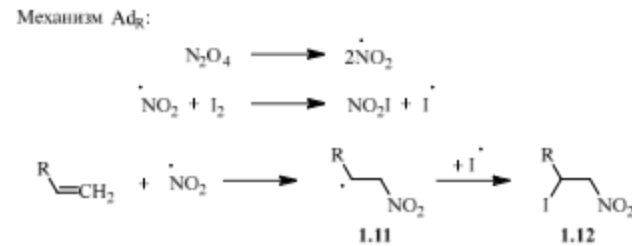
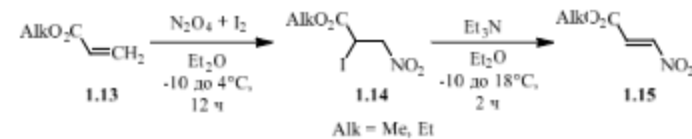


Схема 1.10 (продолжение)



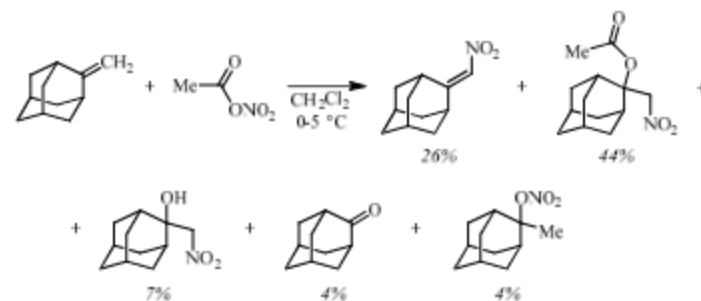
Согласно литературным данным реакции нитрогалогенирования имеют ряд преимуществ по сравнению с другими методами вследствие отсутствия побочных процессов, а также возможностью однореакторного протекания стадии элиминирования HI , что повышает выход нитроалкенов до синтетически значимых. Так, например, нитроалкирование эфиров акриловой кислоты **1.13** в растворе безводного диэтилового эфира при пониженной температуре завершается образованием алкил-2-йод-3-нитропропанатов **1.14** с выходом до 87%. Последующее дегидроалкирование под действием триэтиламина, позволяет получить целевые алкил-3-нитроакрилаты **1.15** с выходом до 89% (схема 1.11).

Схема 1.11



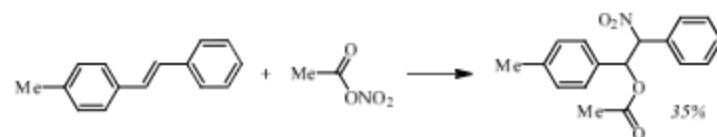
1.15. Нитрование ацетилнитратом. Ацетилнитрат, являющийся смешанным ангидридом азотной и уксусной кислоты, получают действием азотной кислоты на уксусный ангидрид. Это мягкий нитрующий агент, поставляющий катионы нитрония. NO_2^+ инициирует электрофильную атаку на кратную связь. Нитрование алкенов ацетилнитратом проводится при охлаждении и завершается образованием смеси продуктов, в которой наряду с нитроалкенами присутствуют эфиры β -нитроспиртов (ацетаты и нитраты) (схема 1.12).

Схема 1.12



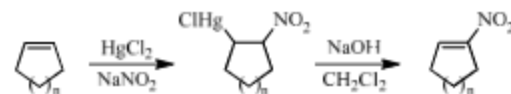
Как правило, в смеси конечных продуктов доминируют вицинальные нитроацетаты (схема 1.13), которые могут трансформироваться в соответствующие нитроалкены путем дезацелирования.

Схема 1.13



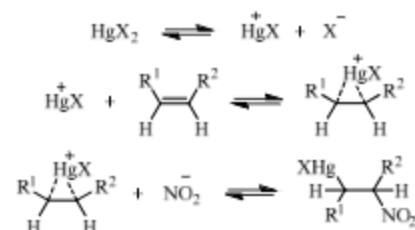
1.1.6. Нитромеркурирование является селективным процессом, позволяющим получать нитроалкены с высокими выходами. Данный синтетический подход рекомендуют использовать для нитрования циклических алкенов. Метод нитромеркурирования, предложенный E. J. Corey в 1978 году, включает две последовательные стадии: нитромеркурирование алкена, проводимое при комнатной температуре в водном растворе под воздействием смеси хлорида ртути (II) и нитрита натрия, и последующий акт разложения ртутьорганического нитропроизводного под действием щелочи в хлористом метиле (схема 1.14).

Схема 1.14



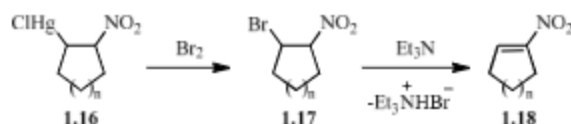
Нитромеркурирование алкенов протекает по пути Ad_E , поскольку хлорид ртути (II) является поставщиком электрофильных частиц $HgCl^+$, первоначально атакующих кратную связь (схема 1.15).

Схема 1.15



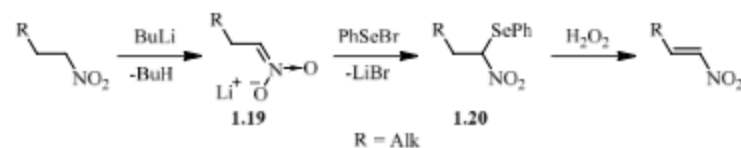
Разрушение промежуточного ртутиорганического нитропроизводного **1.16** можно осуществлять посредством бромирования с образованием 2-бром-1-нитроалкана **1.17**, дегидробромирования которого приводит к целевому нитроалкену **1.18** (схема 1.16).

Схема 1.16



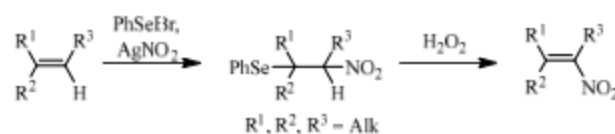
1.17. Нитроселенирование оказалось высоко эффективным методом для получения алифатических и циклических нитроалкенов. Последовательность превращений включает стадию образования нитронатов **1.19**, последующего синтеза нитроселенидов **1.20** путем взаимодействия с фенилселенибромидом (процесс S_M) и заканчивается стадией окислительного деселенирования под действием перокси водорода (схема 1.17). Выходы нитроалкенов при этом достигают 40–60%.

Схема 1.17



Однореакторно процесс нитроселенирования осуществляется посредством одновременного действия на алкен PhSeBr и AgNO₂ (схема 1.18).

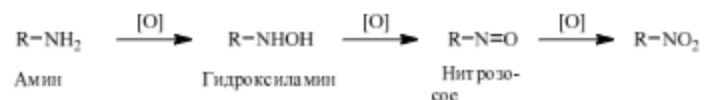
Схема 1.18



1.2. Окисление оксимов

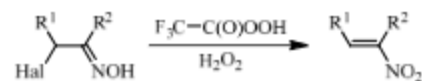
Реакции окисления нельзя отнести к популярным методам синтеза нитроалкенов. Теоретически с помощью окисления, осуществляемого под действием надкислот или перекиси водорода, можно произвести последовательный переход от аминов к соответствующим нитросоединениям (схема 1.19). Однако на практике успешно протекают лишь реакции окисления оксимов.

Схема 1.19



Особый интерес представляют процессы, в которых происходит одновременное формирование кратной связи и окисление оксима. Так, действие пероксифторуксусной кислоты на α -галогеноксимы способствует протеканию окисления наряду с дегидрогалогенированием, что используется в синтезе циклических и алифатических нитроалкенов (схема 1.20).

Схема 1.20

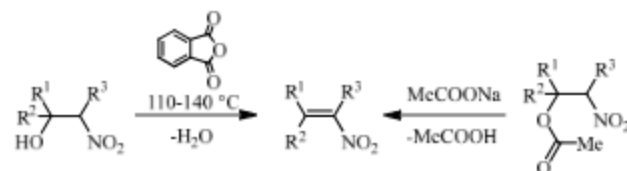


1.3. Формирование нитроэтиновых фрагментов в реакциях элиминирования

Образующиеся при нитровании алкенов продукты присоединения — винциальные динитро- и галогеннитроалканы, нитроспирты, нитроэфирные соединения посредством реакций элиминирования могут превращаться в нитроалкены. Важной особенностью этих процессов является высокая чувствительность к природе элиминирующих агентов и к условиям реакций.

1.3.1. Дегидратация нитроспиртов осуществляется преимущественно при нагревании с помощью различных водоотнимающих реагентов: ZnCl_2 (в уксусной кислоте), P_2O_5 , NaHSO_4 , фталевого и уксусного ангидридов (схема 1.21).

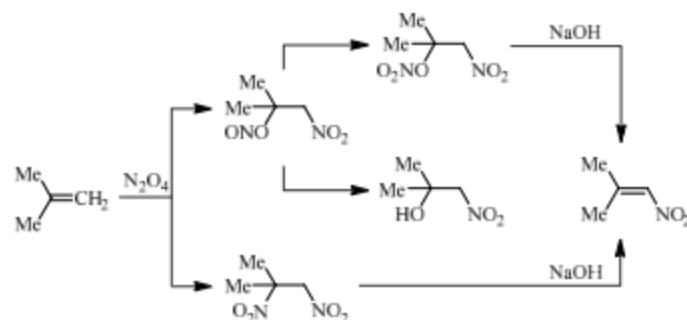
Схема 1.21



1.3.2. Дезаширование эфиров нитроспиртов протекает значительно легче, чем дегидратация соответствующих спиртов. Для этого используют катализаторы основного характера (карбонаты и ацетаты щелочных металлов) в растворителях и без них (схема 1.21). Низкомолекулярные нитроалкены в данных реакциях выделяются с меньшими выходами вследствие их склонности к полимеризации.

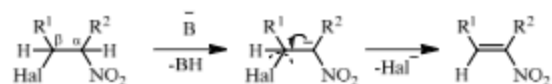
1.3.3. Денитрация винильных динитроосоединенной и нитронитратов, нитронитратов, образующихся как правило в процессах нитрования тетраксидом азота, осуществляется под воздействием основных реагентов — карбонатов, гидрокарбонатов и гидроксидов щелочных металлов (схема 1.22).

Схема 1.22



1.3.4. Дегидрогалогенирование β -галогеннитропроизводных, являющихся продуктами реакций нитрогалогенирования, осуществляется в процессе пиролиза или путем обработки основными реагентами. Пиролиз проводят в газовой фазе в присутствии нейтральных минеральных солей (CaCl_2 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и т. п.) в качестве катализаторов. Дегидрогалогенирование в растворе осуществляют действием небольшого избытка органических оснований (ацетата аммония, диметиламина, триэтиламина, пиридина) (схема 1.23). Лучшие результаты достигаются в случае использования ацетата натрия.

Схема 1.23

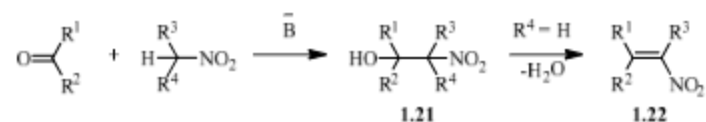


1.3.5. Дезаминирование нитрооснований Маннинга как метод синтеза нитроалкенов рассматривается в разделе 1.4.3.

1.4. Синтезы нитроалкенов, основанные на реакциях формирования кратной C=C связи

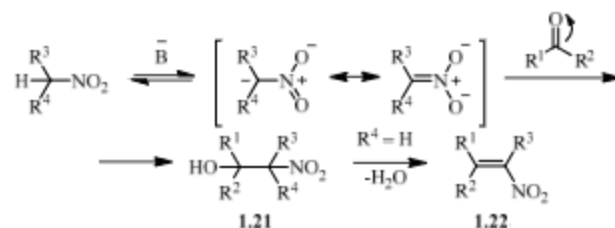
1.4.1. Реакция Анри (1894 г.) представляет собой конденсацию альдольного типа при участии альдегида и нитрометана. Стадия нуклеофильного присоединения завершается образованием виндального нитроспирта **1.21**. При наличии протона в α -положении процесс может сопровождаться элиминированием воды (схема 1.24). Таким образом, основными продуктами реакции Анри являются β -гидроксинитросоединения **1.21**, побочными — нитроалкены **1.22**.

Схема 1.24



Нитроалканы ($\text{R}-\text{CH}_2-\text{NO}_2$ или $\text{R}^1\text{R}^2\text{CH}-\text{NO}_2$), как типичные CH -кислоты под действием основания превращаются в соль. Конденсирующими агентами являются спиртовые растворы щелочи, щелочные алкоксиды, а также амины. Первоначально анион нитросоединения атакует карбонильный компонент в результате чего образуются натриевые соли β -нитроспиртов, которые при подкислении переходят в β -нитроспирты **1.21** (схема 1.25). Далее нитроспирты спонтанно (в термических условиях) или при действии реагентов дегидратируются в нитроалкены **1.22**.

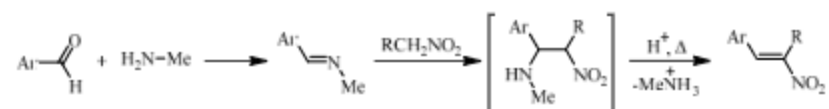
Схема 1.25



Отметим, что стадия нуклеофильного присоединения завершается синтезом смеси энантимеров, однако применение хиральных катализаторов позволяет повысить стереоселективность, увеличивая выход одного из энантимеров β -нитроспирта.

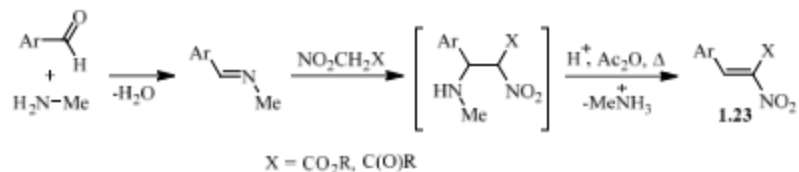
1.42. Реакция Абри с основаниями Шиффа является модификацией основного метода, в котором иминовый фрагмент заменяет карбонильную группу. Для получения оснований Шиффа используют алифатические и ароматические первичные амины различного строения (схема 1.26).

Схема 1.26



Преимущество этого метода заключается в том, что промежуточные аминонитроалканы могут спонтанно превращаться в нитроалкены. Использование оснований Шиффа позволяет избежать образования побочных продуктов, в частности продуктов окисления, поэтому данный синтетический подход удобно использовать в случае наличия в исходном нитроалканоле дополнительных функциональных групп «X». Например, данный метод успешно использовался для получения *gem*-ацил(алкоксикарбонил)нитроарилэтиленов **1.23** (схема 1.27).

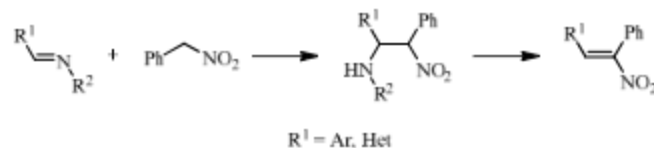
Схема 1.27



В частности, этот способ используется для синтеза α -нитрокоричного эфира, который не может быть получен непосредственной конденсацией нитроуксусного эфира и бензальдегида (раздел 4.3.1).

В качестве СН-кислоты может использоваться не только нитрометан, но и фенилнитрометан. Так, взаимодействие $\text{Ar}(\text{Het})-\text{CH}=\text{NR}$ с производными фенилнитрометана в уксусной кислоте привело к синтезу серии арил(гетерил)нитроалкенов (схема 1.28).

Схема 1.28

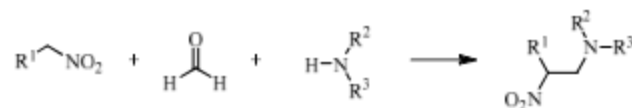


Эти же продукты могут быть получены при использовании вместо альдегидов их ацеталей, в том числе ароматических и гетероциклических.

1.43. Реакция Манниха является основным методом синтеза нитроалкиламинов путем конденсации нитроалканов с формальдегидом и аминами. Этот процесс может осуществляться одноактно посредством классической трёхкомпонентной реакции, или путем последовательного получения промежуточных компонентов. Таким образом, можно обозначить три варианта синтеза нитроалкиламинов реакцией Манниха.

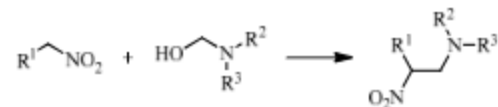
А) Непосредственная конденсация нитроалкана, формальдегида и амина (схема 1.29).

Схема 1.29



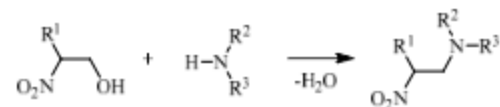
Б) Конденсация нитроалкана с *N*-метилсольным производным амина, полученным из формальдегида и амина (схема 1.30).

Схема 1.30



В) Взаимодействие нитроспирта, полученного в результате нитрования или по реакции Азри, с амином (схема 1.31).

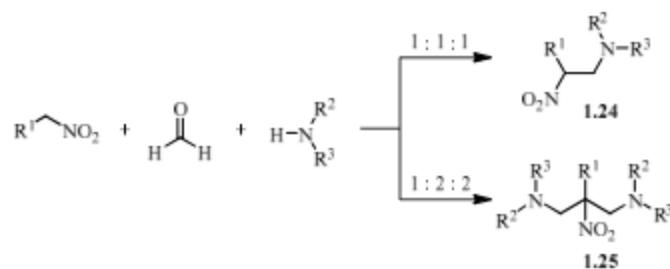
Схема 1.31



Направление реакции Манниха и характер образующихся продуктов зависит от строения исходного нитроалкана и амина, а также соотношения компонентов реакции. Первичные нитроалканы могут давать продукты двух типов: нитроалкиламины **1.24** и нитродиаalkцидамины **1.25** (схема 1.32).

Вторичные мононитроалканы, обладая одним подвижным атомом водорода, могут давать только моноамины.

Схема 1.32



Для исключения побочных процессов нитрооснования Манниха получают из первичных нитроалканов, формальдегида и вторичных аминов. Механизм реакции Манниха при участии нитроалкана включает серию последовательных превращений, включающих стадии Ad_N – E – Ad_E , которые приводят к образованию нитроалкиламина (схема 1.33).

Схема 1.33

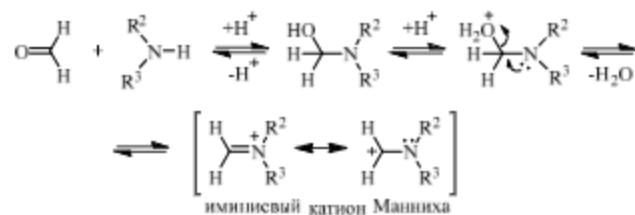
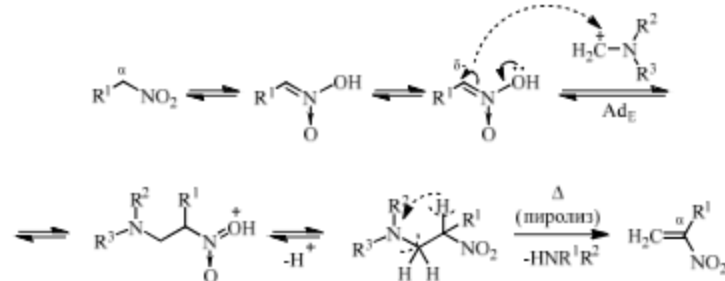


Схема 1.33 (продолжение)



Последняя стадия, завершающаяся синтезом нитроалкена, осуществляется путем дезаминирования аммонийной соли нитроалкиламина в процессе пиролиза. Пиролиз гидрохлоридов осуществляется при 100–175 °С в глубоком вакууме, пиролиз комплексов с BF_3 — при более низкой температуре и с более высоким выходом (80–90%).

Контрольные вопросы и задания

1. Охарактеризуйте основные синтетические подходы, используемые при получении нитроалкенов.
2. Охарактеризуйте нитрующие агенты, реагирующие с алкенами по пути AdE.
3. Какие предшественники используются в процессах элиминирования для создания нитросоединенных систем?
4. С помощью каких методов получения нитроалкенов происходит изменение углеродного скелета? Приведите примеры реакций.
5. Приведите примеры методов синтеза нитроалкенов, включающих стадии Ad-E.
6. Сопоставьте механизмы и особенности процессов нитрования алкенов азотной кислотой и тетраоксидом азота.
7. Приведите механизмы реакций нитрования алкенов тетраоксидом азота и тетранитрометаном. Укажите общность и различия этих процессов.
8. Сопоставьте механизмы и особенности процессов нитрования алкенов аце тилнитратом и смесью N_2O_4 с галогеном.
9. Приведите механизмы реакций нитрометилирования и нитроселенирования. Укажите общность и различия этих процессов.
10. Укажите особенности процессов нитрования алкенов, протекающих по механизму AdE.

11. Какие процессы приводят к образованию вицинальных нитроспиртов? Охарактеризуйте способы преобразования нитроспиртов в нитроалкены.
12. Какие процессы приводят к образованию вицинальных галогеннитропроизводных? Охарактеризуйте способы преобразования данных веществ в нитроалкены.
13. Оцените реакции дегидратации нитроспиртов и дезацилирования эфиров нитроспиртов с позиции эффективности синтеза нитроалкенов.
14. Сравните пути формирования кратных связей в процессах нитромеркурирования и нитроселенирования.
15. Какие субстраты и в каких условиях превращаются в нитроалкены в реакциях денитрации?
16. Охарактеризуйте условия, механизм и особенности формирования нитроалкенов в реакции Анри.
17. Какие субстраты используются при формировании нитроалкенов методом Анри? Приведите схемы и механизмы реакций.
18. Охарактеризуйте условия, механизм и особенности формирования нитроалкенов в реакции Манника.
19. Какие побочные процессы возможны при синтезе нитроалкенов методом Манника? Какие субстраты наиболее удобны для целенаправленного синтеза нитроалкенов данным методом. Привести схемы и механизм реакции.
20. Объясните, почему синтез нитроалкенов по схеме реакции Манника можно осуществлять тремя способами?
21. Сопоставьте синтетические возможности реакций Анри и Манника в создании нитроалкеновых систем.

ГЛАВА 2. СТРОЕНИЕ НИТРОАЛКЕНОВ

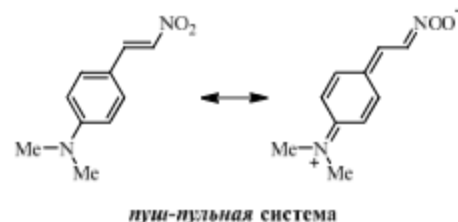
Наличие в нитроалкенах нитрогруппы, обладающей сильным $-I$ - и $-M$ -эффектом, безусловно, отражается на особенностях электронного строения нитровинильного фрагмента. Также необходимо учитывать и стерический фактор, который имеет большое значение при наличии объемных заместителей. Для характеристики строения нитроалкенов используются различные физико-химические методы (электронная, ИК и ЯМР спектроскопия, метод дипольных моментов, рентгеноструктурный анализ и т. д.). Несомненными достоинствами физико-химических методов является оперативность, меньшая трудозатратность по сравнению с химическими методами, большая надежность, возможность использовать вещество после исследования. Рассмотрим общие закономерности проявления характеристик нитроэтиновой системы, фиксируемых различными физико-химическими методами.

2.1. Электронная спектроскопия

Электронная спектроскопия является неотъемлемым инструментом изучения строения сопряженных систем и, в частности, нитроалкенов. Характер проявления электронного спектра сильно зависит от эффективности сопряжения, при этом важны электронные эффекты заместителей при двойной связи и стерические препятствия, которые могут нарушать сопряжение.

Спектр простейшего нитроэтилена содержит полосы поглощения при 205 нм [ϵ 11000 л/(моль·см)], 240 нм [ϵ 2300 л/(моль·см)] и 305 нм [ϵ 50 л/(моль·см)]. Первая полоса относится к π - π^* переходу, локализованному в нитрогруппе, тогда как более длинноволновую полосу (ее положение оспаривается, часто приводят значение 215 нм) можно отнести к полосе внутримолекулярного переноса заряда (наблюдается сильный сольватохромный эффект — батохромный сдвиг при увеличении полярности растворителя). Самая длинноволновая и малointенсивная полоса, которую часто не интерпретируют (выглядит как малозаметное плечо второй полосы) относится к запрещенному π - π^* переходу. При этом отмечается, что введение алкильной группы приводит к батохромному смещению примерно на 15 нм. Следует отметить, что наличие объемного заместителя в *gem*-положении к нитрогруппе приводит к нарушению сопряжения из-за вывода нитрогруппы из плоскости винильного фрагмента и как следствие снижение интенсивности полосы поглощения. Например, 1-нитропропен имеет полосу поглощения при 235 нм [ϵ 9700 л/(моль·см)], а 2-нитропропен — при 225 нм [ϵ 4250 л/(моль·см)] (угол поворота 36°).

В электронном спектре незамещенного *E*- β -нитростирола, снятом в этаноле, длинноволновая полоса поглощения при 310 нм [ϵ 17000 л/(моль·см)] ответственна за перенос электронной плотности с бензольного кольца через этеновый фрагмент на нитрогруппу (таблица 2.1). Безусловно, изменение геометрии *E*- β -нитростирола будет приводить к гипсохромному сдвигу этой полосы поглощения даже при сохранении копланарности нитровинильного фрагмента (так как сопряжение при *транс*-ориентации бензольного кольца и нитрогруппы более предпочтительно). И действительно, в электронном спектре *Z*- β -нитростирола, полученного при фотоизомеризации *E*-изомера, длинноволновая полоса поглощения проявляется при 306 нм [ϵ 6000 л/(моль·см)], то есть происходит ее гипсохромный сдвиг, сопровождаемый гипсохромным эффектом, что говорит об уменьшении сопряженности системы (таблица 2.1). Следует обратить внимание на то, что при введении сильных электронодонорных заместителей с *+M*-эффектом в бензольный цикл длинноволновая полоса поглощения претерпевает сильное bathochromное смещение по сравнению с незамещенным по кольцу β -нитростиролом, и чем сильнее электронодонорные свойства заместителя, тем этот сдвиг становится сильнее. Так, в электронном спектре (EtOH) пара-метоксианалого β -нитростирола длинноволновая полоса поглощения проявляется при 355 нм [ϵ 20654 л/(моль·см)] (Δ 45 нм), а для пара-диметиламинозамещенного аналога — при 437 нм [ϵ 28700 л/(моль·см)] (Δ 127 нм); такое сильное смещение для последнего свидетельствует о высоком



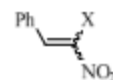
вкладе в основное состояние молекулы биполярной структуры хиноидного типа, обусловленном эффективным сопряжением с участием не поделенной электронной пары атома азота, углерод-углеродной кратной связи и нитрогруппы.

Аналогичным образом, происходит существенный bathochromный сдвиг полосы поглощения при введении диметиламиногруппы в молекулу нитроэтилена [λ_{max} 350, ϵ 22600 л/(моль·см)], что также свидетельствует о существенном вкладе в основное состояние нитроэтиленов биполярных форм.

Введение в *ам*-положение к нитрогруппе электроноакцепторных заместителей при сохранении геометрии β -нитростирола должно приводить к bathochromному смещению длинноволновой полосы поглощения (при сохранении копланарности нитровинильного фрагмента), а при изменении

геометрии следует ожидать гипсохромное смещение этой полосы поглощения (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Данные электронных спектров β -нитростирола и его геминально замещенных аналогов (EtOH)



X	Конфигурация	Ориентация Ph относительно NO ₂	λ_{max} , нм	ϵ
H	<i>E</i>	<i>транс</i>	310	17000
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	306	6000
Ph	<i>E</i>	<i>транс</i>	314	13400
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	282	23300
Br	<i>Z</i>	<i>транс</i>	324	12000
	<i>E</i>	<i>цис</i>	327	1900
CN	<i>E</i>	<i>транс</i>	328	17000
NO ₂	–	–	324	17200
C(O)Me	<i>Z</i>	<i>цис</i>	290	17000
C(O)Ph	<i>E</i>	<i>транс</i>	313	13800
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	297	19200
COOEt	<i>E</i>	<i>транс</i>	308	14800
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	280	17800

Так, введение сложэфирной или ацетильной групп в молекулу соответствующего *E*- β -нитростирола приводит к гипсохромному смещению длинноволновой полосы поглощения по сравнению с таковой в спектрах модельных незамещенных *E*-нитростиролов, что свидетельствует в пользу существования *ам*-алкоксикарбонил(ацетил)нитростиролов в *Z*-форме. В электронном спектре этилового эфира α -нитрокоричной кислоты, содержащего в пара-положении бензольного цикла сильный электронодонорный заместитель — диметиламиногруппу, в этаноле присутствуют две близко расположенные полосы поглощения в длинноволновой области (400 и 450 нм). Этот факт говорит, очевидно, о его склонности к *Z* \rightleftharpoons *E* изомеризации; соединение представляет собой в этаноле смесь *Z*- и *E*-изомеров. Введение циано- или бензильной групп в молекулы *E*- β -нитростиролов

приводит к bathochromному сдвигу длинноволновой полосы поглощения, что подтверждает их *E*-конфигурацию. Таким образом, положение длинноволновой полосы поглощения в электронных спектрах *gem*-активированных нитроэтанов в сравнении с соответствующими незамещенными нитроэтанами (снятие спектров в одном растворителе) можно рассматривать как тест для определения геометрии непредельных *gem*-функционализированных нитросоединений (таблица 2.1).

Введение атома галогена в молекулу нитроэтана приводит к bathochromному смещению полосы поглощения, связанного с вовлечением неподеленной пары атома галогена в сопряжение. При этом при увеличении количества атомов галогена наблюдается bathochromное смещение и гипохромный эффект, вероятно связанный с возникающими стерическими препятствиями. Так, 1-нитро-2-хлорэтан имеет полосу поглощения при 245 нм [ϵ 9000 л/(моль·см)], 1-нитро-2,2-дихлорэтан — при 256 нм [ϵ 4500 л/(моль·см)], 1-нитро-1,2-дихлорэтан — при 270 нм [ϵ 3400 л/(моль·см)], 1-нитро-1,2,2-трихлорэтан — при 280 нм [ϵ 2400 л/(моль·см)].

2.2. ИК спектроскопия

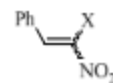
В ИК спектрах нитроалкенов можно выделить несколько областей, где проявляются основные характеристичные колебания

- 1) область 1660–1600 см^{-1} — валентные колебания кратной углерод-углеродной связи;
- 2) область 1550–1510 см^{-1} и 1360–1310 см^{-1} — антисимметричные и симметричные валентные колебания нитрогруппы.

Например, в ИК спектре простейшего нитроэтилена можно наблюдать полосы при 1645 см^{-1} (C=C), 1540 см^{-1} (NO_2 , ν_{as}), 1350 см^{-1} (NO_2 , ν_{s}). Часто при изучении строения нитроалкенов методом ИК спектроскопии пользуются величиной разницы волновых чисел антисимметричных и симметричных валентных колебаний нитрогруппы ($\Delta\nu = \nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}}$). Анализ влияния различных факторов на положение полос нитрогруппы в нитроалкенах показал, что ν_{as} и ν_{s} (обычно в нитроалкенах отнесение ν_{s} не вызывает затруднений, так как интенсивность этой полосы в отличие от нитроалканов достаточно высокая) зависят в различной степени от пространственного, индуктивного и мезомерного эффектов. Например, изучение методом ИК спектроскопии *E*- и *Z*-изомеров геминально замещенных аналогов нитроэтилена — нитроэтильбена, α -нитроалкена и этилового эфира α -нитрокоричной кислоты показало, что в *E*-изомерах $\nu_{\text{as}} \text{NO}_2 = 1520\text{--}1530 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{s}} \text{NO}_2 = 1318\text{--}1330 \text{ см}^{-1}$, тогда как в *Z*-изомерах $\nu_{\text{as}} \text{NO}_2 = 1530\text{--}1538 \text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{s}} \text{NO}_2 = 1370\text{--}1377 \text{ см}^{-1}$. Тот факт, что в *Z*-изомерах происходит смещение частоты поглощения валентных колебаний в более высокочастотную область (особенно для симметричных колебаний)

свидетельствует о выводе из плоскости кратной связи нитрогруппы вследствие стерических затруднений, возникающих при *цис*-ориентации нитрогруппы и фенильного кольца, что приводит к снижению эффективности сопряжения (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Валентные колебания нитрогруппы в *ам*-замещенных нитrostиrolax



X	Конфигурация	NO ₂ ν _{as}	NO ₂ ν _s
H	<i>E</i>	1523	1346
Ph	<i>E</i>	1520	1325
	<i>Z</i>	1530	1376
C(O)Ph	<i>E</i>	1525	1318
	<i>Z</i>	1538	1377
COOEt	<i>E</i>	1530	1330
	<i>Z</i>	1538	1370

Ценную информацию о тонком строении непредельных нитросоединений дают значения интегральных интенсивностей основных полос поглощения нитрогруппы и двойной связи, для определения которых необходимо точно знать концентрацию раствора и толщину слоя в кювете (рассчитывается по уравнению Бугера — Ламберта — Беера). Было показано, что по интегральной интенсивности ν_{as} можно судить о количестве нитрогрупп, тогда как величина интегральной интенсивности ν_s свидетельствует об эффективности сопряжения.

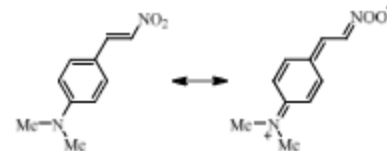
Для *ам*-бромнитроалкенов характерно повышение частоты антисимметричного и, наоборот, понижение частоты симметричного колебания нитрогруппы, то есть раздвижение полос поглощения, что наглядно демонстрируется величиной Δν. Так, для β-нитrostиrola Δν равна 177 см⁻¹, тогда как для *ам*-бромнитrostиrola Δν равна 228 см⁻¹ (ν_{as} 1540, ν_s 1312 см⁻¹). Особенностью спектров полизамещенных галогеннитроалкенов по сравнению с *ам*- и *виц*-монозамещенными галогеннитроалкенами является большое раздвижение полос поглощения нитрогруппы (Δν до 300 см⁻¹).

Введение второй нитрогруппы в вицинальное положение в молекуле нитротилена сильно отражается на распределении электронной плотности и практически исключает поляризацию кратной связи. Так, ИК спектры 1,2-динитроалкенов характеризуются крайне низкой интенсивностью полосы поглощения двойной связи, а у 1,2-динитротилена и *транс*-1,2-

динитростирбена, отличающихся высокой симметрией, соответствующая полоса вообще отсутствует. Другая отличительная особенность 1,2-динитроалкенов — повышение частоты антисимметричного колебания ($1550 \pm 3 \text{ см}^{-1}$) и наоборот понижение частоты симметричного колебания ($1336 \pm 3 \text{ см}^{-1}$), что свидетельствует об уменьшении эффективности сопряжения, связанного поворотом нитрогруппы относительно этенового фрагмента (1,2-динитроэтилен $\nu_{\text{с}} 1548$, $\nu_{\text{ас}} 1336 \text{ см}^{-1}$, $\Delta\nu 212 \text{ см}^{-1}$) из-за стерических препятствий (невозможность реализации плоскостной организации двух нитрогрупп и этенового фрагмента).

Введение электронодонорной диметиламиногруппы в *syn*-положение в молекулу нитроэтилена приводит к значительным изменениям в ИК спектре: 1) отсутствует характеристическая полоса поглощения для антисимметричного колебания сопряженной нитрогруппы в области 1500 см^{-1} ; 2) проявляется очень интенсивная полоса при 1635 см^{-1} , которую нельзя приписать к колебаниям изолированной двойной связи (следует приписать к всей системе сопряженных C=C и C=N⁺ связей с преобладающим вкладом последних); 3) в области $1325\text{--}1250 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются три интенсивные полосы поглощения (1325 , 1310 , 1265 см^{-1}), характерные для ионизованной нитрогруппы (нитронатная форма) C=NOO⁻. Эти данные свидетельствуют о

существовании данных соединений в виде биполярных структур с разделенными зарядами (аналогичный вывод был сделан выше на основании анализа данных электронных спектров).

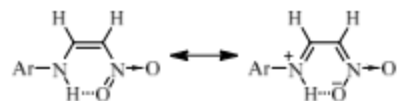


Аналогичное изменение характера ИК спектров при введении диметиламино- или метоксиальной группы по сравнению с незамещенными аналогами наблюдается в ряду β -нитростирола, *gem*-бензонитростирола и *gem*-цианонитростирола, имеющих *E*-конфигурацию. Следует отметить, что ИК спектры *gem*-этоксикарбонил(ацетил)нитростиролов, содержащих в *para*-положении бензольного кольца электронодонорные заместители (метокси- или диметиламиногруппы) близки по спектрам незамещенных аналогов, что свидетельствует об их *Z*-конфигурации.

ИК спектры непредельных нитроариламиносоединений, содержащих вторичную аминогруппу, достаточно сложны и их интерпретация представляет ряд трудностей вследствие близости спектральных характеристик колебаний ароматического кольца, кратных связей (C=C, C=N⁺) и деформационных колебаний аминогруппы ($1600\text{--}1500 \text{ см}^{-1}$). В спектрах этих соединений также отсутствуют полосы поглощения ковалентно построенной нитрогруппы и валентных колебаний изолированной C=C связи. Особенностью спектров

является то, что полосы ионизованной нитрогруппы несколько раздвинуты по сравнению с соединениями, содержащими третичную аминогруппу, и отсутствуют полосы свободной NH-группы в области 3400 см^{-1} .

В области 3200 см^{-1} наблюдается широкая полоса поглощения, не зависящая от концентрации раствора (метод разбавления), что характерно для соединений с внутримолекулярной водородной связью.



2.3. Спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C

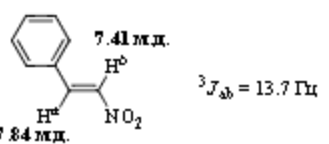
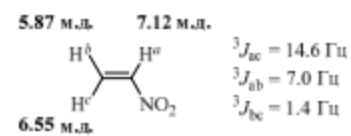
Ввиду большой информативности [химический сдвиг, константы спин-спинового взаимодействия (КССВ)] метод ЯМР ^1H широко используется для

определения строения в растворе различных классов органических соединений и, в частности, непредельных нитросоединений. Будучи сильной электроакцепторной за счет $-I$ и $-M$ эффектов группой, нитрогруппа

приводит к сильному разэкранированию ядер и смещению резонанса в слабое поле. Специфичной при этом выступает более слабopольное проявление вициально расположенных по отношению к нитрогруппе протонов, что обусловлено, с одной стороны, поляризацией кратной связи под воздействием $-M$ эффекта нитрогруппы, а с другой стороны, влиянием нитрогруппы через пространство (анизотропное влияние) для ψ_{C} -ориентированных протонов. Также следует иметь в виду, что $-I$ эффект NO_2 группы в большей степени проявляется для протона в gem -положении, так как индуктивный эффект по цепи затухает.

Важное значение для установления конфигурации вициально замещенных нитроалкенов имеет значение КССВ между oleфиновыми протонами. Так для E -изомеров (*транс*-расположение oleфиновых протонов) величина КССВ закономерно выше, чем для Z -изомеров. Это позволяет надежно определить геометрию изучаемого дизамещенного нитроалкена.

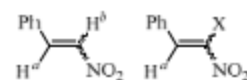
Так, в спектре ЯМР ^1H β -нитростирола oleфиновые протоны H^a и H^b проявляются в виде дублетов при 7.84 и 7.41 м.д., соответственно. Величина константы спин-спинового взаимодействия между этими протонами ($^3J_{ab}$), равная 13.7 Гц, свидетельствует об их *транс*-расположении, то есть эти β -нитростирола существуют в виде E -изомера (таблица 2.3). Следует



обратить внимание на тот факт, что протон H^a, *цис*-расположенный к нитрогруппе, находится в более слабом поле, чем протон H^b (геминально расположенный к нитрогруппе). Это обусловлено анизотропным влиянием *цис*-ориентированной нитрогруппы через пространство. В *Z*-изомере β -нитростирола, полученного при фотоизомеризации *E*-изомера, $^3J_{ab}$ равна 9.6 Гц.

При замене в нитроэтенах геминально расположенного к нитрогруппе протона H^b на электрооакцепторный заместитель [COOAlk, CN, C(O)Me, C(O)Ph] в спектрах ЯМР ¹H протон H^a проявляется в виде синглета и единственным (вследствие отсутствия $^3J_{ab}$) критерием (тестом), позволяющим отнести дизамещенные нитроэтенy к *Z*- или *E*-изомерам, становится величина химического сдвига протона H^a. При сохранении *E*-конфигурации (*цис*-расположение этого протона по отношению к нитрогруппе) она увеличивается, то есть сигнал H^a смещается в более слабое поле, а для *Z*-изомеров она уменьшается, то есть сигнал H^a смещается в более сильное поле. Правильность этого утверждения убедительно подтверждается данными таблицы 2.3 для геминально активированных нитростиролов. Например, в спектре ЯМР ¹H (CDCl₃) этилового эфира α -нитрокоричной кислоты олефиновый протон H^a смещается в более сильное поле (δ_{H^a} 7.53 м. д.) по сравнению с его положением в модельном *E*- β -нитростироле (δ_{H^a} 7.87 м. д.), следовательно он имеет *Z*-конфигурацию.

Таблица 2.3. Данные ЯМР ¹H спектров β -нитростирола и его геминально замещенных аналогов в CDCl₃ (δ , м. д., J , Гц)



X	Конфигурация	Ориентация Ph относительно NO ₂	H ^a	H ^b
1	2	3	4	5
H _v	<i>E</i>	<i>транс</i>	7.84 д	7.41 д
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	6.71 д	6.91 д
			$^3J_{ab}$ 13.7	
			$^3J_{ab}$ 9.60	
Me	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.21	—
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	7.21	—
Ph	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.21 с	—
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	6.83 с	—
Br	<i>Z</i>	<i>транс</i>	8.60 с	—
	<i>E</i>	<i>цис</i>	7.02 с	—

Продолжение таблицы 2.3

1	2	3	4	5
CN	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.50 с	—
NO ₂	—	<i>транс</i>	8.03 с	—
C(O)Me	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.02 с	—
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	7.56 с	—
C(O)Ph	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.38 с	—
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	7.48 с	—
COOMe	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.07 с	—
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	7.48 с	—
COOEt	<i>E</i>	<i>транс</i>	8.08 с	—
	<i>Z</i>	<i>цис</i>	7.54 с	—

В случае нитростильбена (замена в β -нитростироле геминально расположенного к нитрогруппе протона на электроноакцепторное по индуктивному эффекту бензольное кольцо) в спектре ЯМР ¹H наблюдается смещение сигнала oleфинового протон H^{*} (8.21 м. д.) в более слабое поле по сравнению с сигналом протона H^{*} (7.84 м. д.) в незамещенном β -нитростироле. Следовательно, в нитростильбене сохраняется конфигурация β -нитростирола, то есть он представляет из себя *E*-изомер.

ам-Цианонитростирол существуют в виде *E*-изомера, и в его спектре ЯМР ¹H сигнал oleфинового протона H^{*} проявляется при 8.50 м. д. Дополнительным доказательством, подтверждающим *E*-конфигурацию этого нитроалкена является величина гетероядерной константы спин-спиновой взаимодействия между протоном H^{*} и атомом углерода цианогруппы (²J_{H^{*}-CN}), равная 11.3 Гц, что отвечает их *транс*-расположению (таблица 2.3).

Следует обратить внимание, что в ряде случаев для определения геометрии и конформации нитроалкенов можно использовать ¹H-¹H NOESY спектры, кросс-пики в которых обусловлены ядерным эффектом Оверхаузера (NOE), который обратно пропорционален расстоянию (1/r⁶) между протонами. Особенно это актуально для определения *s-цис*- / *s-транс*-конформации диеновых, еноновых, акрилатных и гетероциклических фрагментов в структуре непредельного нитросоединения.

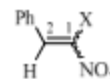
По сопоставлению интегральных интенсивностей неперекрывающихся сигналов протонов можно легко провести мониторинг и кинетические исследования процессов изомеризации нитроалкенов, а также их расщепления в процессе химических реакций.

При анализе строения сопряженных нитроалкенов большое значение имеют спектры ЯМР ^{13}C . Так, для нитрогруппы известны следующие инкременты заместителя: *gem*-положение 22.3, *vic*-положение -0.9. То есть значение химического сдвига в нитроэтилене для атома углерода при нитрогруппе будет: 122.3 (базовое значение для этилена) + 22.3 = 144.6 м. д., тогда как другой атом углерода будет иметь значение: 122.3 + (-0.9) = 121.4 м. д. То есть в более слабом поле проявляется атом углерода при нитрогруппе (индуктивный вклад). Однако следует учитывать, что в более замещенных системах возможно более слабopольное проявление vicинального по отношению к нитрогруппе атома углерода. Например, рассмотрим незамещенный β -нитростирол, для расчета химических сдвигов атомов углерода которого следует учесть инкременты фенильного заместителя (*gem* 12.5, *vic* -11.0). α -Атом углерода в нитростироле будет иметь значение без учета геометрии: 122.3 + 12.5 + (-0.9) = 133.9 м. д., а β -атом углерода: 122.3 + 22.3 + (-11.0) = 133.6 м. д., то есть более слабopольным будет атомом углерода в vicинальном положении по отношению к нитрогруппе. Экспериментальные значения: 138.9 (C $^\alpha$) и 137.1 м. д. (C $^\beta$) подтверждают сделанный вывод. Факт более слабopольного проявления vicинального по отношению к нитрофункции атома углерода, вероятно, связан с сопряжением стирольного фрагмента с нитрогруппой и появлением частичного положительного заряда на атоме углерода в β -положении (хотя следует отметить, что разница химических сдвигов сигналов oleфиновых атомов углерода невелика — 1.8 м. д.) (таблица 2.4).

При замене в молекуле β -нитростирола gemинально расположенного к нитрогруппе атома водорода на алкоксикарбонильную или ацильную функции в более слабом поле оказывается атом углерода, связанный с двумя электроноакцепторными заместителями. Следует отметить, что в случае *gem*-цианонитростиролов сигнал атома углерода, связанного с нитрильной функцией, претерпевает сильнопольное смещение, обусловленное широко известным анизотропным влиянием цианогруппы (таблица 2.4).

Следует учитывать, что в gemинально активированных нитростиролах непротонированный атом углерода легко идентифицируется в спектрах ЯМР ^{13}C по малой интенсивности сигнала. К тому же, правильность отнесения сигналов была дополнительно подтверждена ^1H - ^{13}C HMQC (для протонированных атомов углерода) и ^1H - ^{13}C HMBSC (для не протонированных атомов углерода по кросс-пикам обусловленным гетероядерной KCCB через 2-3 связи) экспериментами.

Таблица 2.4 Данные спектров ЯМР ^{13}C *α*-*m*-алкоксикарбонил- (циано, ацетил, бензоил)нитростиролов в CDCl_3 (δ , м. д.)



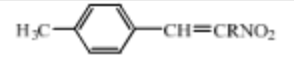
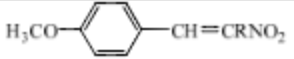
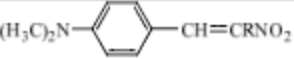
X	Конфигурация	C = O (CN)	C ^d	C ^e
H	<i>E</i>	—	137.1	138.9
COOMe	<i>Z</i>	159.8	140.0	133.4
	<i>E</i>	161.8	141.9	137.1
COOEt	<i>Z</i>	159.31	140.25	133.03
C(O)Me	<i>Z</i>	187.9	147.8	132.3
C(O)Ph	<i>E</i>	188.1	144.6	137.2
CN	<i>E</i>	(111.0)	123.3	148.65

2.4. Метод дипольных моментов

Изучение дипольных моментов дает ценные сведения об электронной организации молекулы нитроалкена. При этом суммарный дипольный момент можно рассчитать как векторную сумму дипольных моментов отдельных связей, которая естественно будет отличаться для *Z*- и *E*-изомеров. Дипольный момент нитроэтилена равен 3.41 Д, совершенно логично выше дипольного момента нитрометана (3.20 Д), что обусловлено наличием сопряжения в молекуле нитроэтилена. В свою очередь также логично, что дипольный момент β -нитростирола (4.51 Д) выше, чем дипольный момент нитробензола (4.01 Д), что связано с увеличением цепи сопряжения.

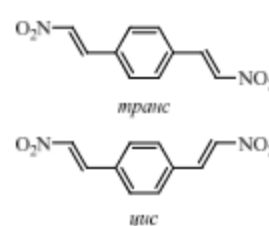
Если рассматривать *E*- и *Z*-изомеры β -нитростирола, то окажется, что плоскостное строение для *Z*-изомера невозможно, вследствие сближения атома кислорода нитрогруппы и *орто*-протона бензольного кольца (расстояние всего 0.03 нм). *Z*-Изомер может существовать только при условии выведения нитрогруппы из плоскости стирольного фрагмента. Таким образом, высокий дипольный момент для β -нитростирола подтверждает принятую для него *E*-конфигурацию кратной связи. Сравнение дипольных моментов β -нитростиролов с соответствующими *α*-*m*-метилпроизводными показывает уменьшение дипольного момента для последних примерно на 0.4 Д. Это может быть связано с невозможностью сосуществования в одной плоскости метильной группы и *орто*-протона бензольного кольца и, как следствие, выведение бензольного кольца и нитрогруппы из плоскости этого фрагмента. При этом следует учесть частичную компенсацию потери сопряжения вследствие σ - π сопряжения метильной группы и этенового фрагмента (гиперконъюгация).

Таблица 2.5. Экспериментальные дипольные моменты (в дебайх) для представителей нитроалкенов

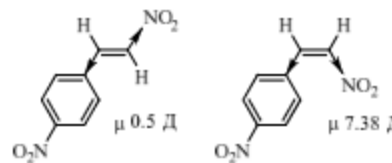
Формула	R = H	R = CH ₃
CH ₂ =CHNO ₂	3.41	-
PhHC=CRNO ₂	4.51	4.14
	5.00	4.55
	5.43	5.09
	7.61	7.18

Как и следовало ожидать, дипольные моменты β-нитростиролов, содержащих электронодонорные заместители выше, чем для незамещенного аналога, что свидетельствует об эффективном сопряжении при наличии сильного донора и акцептора на противоположных концах сопряженной системы (таблица 2.5).

Дипольный момент сильно зависит от геометрии кратной связи. Когда молекула симметрична и содержит одинаковые заместители при атомах углерода C¹ и C² вне зависимости от природы заместителя при *транс*-ориентации, при векторном сложении дипольных моментов связей суммарный дипольный момент будет равен нулю, тогда как при *цис*-ориентации он будет отличаться от нуля. Так, небольшой дипольный момент у α,β-динитростирола указывает на *транс*-расположение нитрогрупп, которые частично компенсируют свое влияние, для симметричного

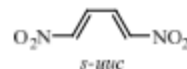


E-α, β-динитростильбена из-за полной компенсации дипольный момент оказался равен нулю. Другой пример — 1-нитро-2-(4-нитрофенил)этен. Для *E*-изомера μ = 0.5 Д, тогда как для *Z*-изомера — 7.38 Д. Две электроноакцепторные нитро- и *m*-нитрофенильная группы при *транс*-ориентации компенсируют их влияние друг на друга.



Интересным оказалось использование метода дипольных моментов для изучения конформаций 1,4-бис-(β -нитровинил)бензола. Так при *E*-конфигурации обеих кратных связей (причины см. выше) возможны две конформации нитровинильных фрагментов относительно друг друга. При их *транс*-ориентации происходит полная компенсация дипольного момента и он должен быть равен нулю, в то время как при *дис*-ориентации должен наблюдаться небольшой дипольный момент. Обнаруженный дипольный момент, равный 1.051 Д, красноречиво говорит о *дис*-ориентации нитровинильных фрагментов.

По тем же соображениям, наличие у 1,4-динитробутадиена-1,3 дипольного момента, равного 0.719 Д, говорит в пользу *дис*-строения.



Надо четко понимать, что не существует общего формального правила, которое связывало бы конфигурацию и значение дипольного момента — все зависит от конкретной структуры, от полярности связей. Когда у двойной связи находятся сложные заместители, способные к образованию ряда конформаций, различия между дипольными моментами *л*-диастереомеров становятся нехарактерными; они могут зависеть не только от *Z*- или *E*-конфигурации, но и от конформации, что усложняет анализ полученных результатов. Таким образом, по сопоставлению экспериментальных величин дипольных моментов не всегда можно опознать *Z*- и *E*-изомеры. Для корректной интерпретации необходимо сравнивать экспериментальный дипольный момент с вычисленным по векторно-аддитивной схеме и с теоретическим, исходя из квантово-химических расчетов (хотя результат сильно зависит от метода расчета).

2.5. Метод рентгеноструктурного анализа (РСА)

Метод РСА является самым надежным и наглядным («фотография молекулы») способом определения конфигурации и тонкой структуры молекулы в твердой фазе на основе анализа углов отражения γ -лучей (рентгеновая дифракция).

Например, методом рентгеноструктурного анализа было показано, что в *gem*-ацетил- и *gem*-алкоксикарбонилнитростиролах, существующих в *Z*-форме, нитрогруппа выводится из плоскости (почти перпендикулярна) практически плоского енонового или акрилатного фрагмента. С другой стороны, в случае *gem*-бензоил- и *gem*-цианонитростиролов, существующих в *E*-формах, нитростирольный фрагмент плоский, из его плоскости выводится бензильная группа (цианогруппа априори находится в плоскости, так как обладает осевой симметрией) (рисунок 2.1, таблица 2.6).

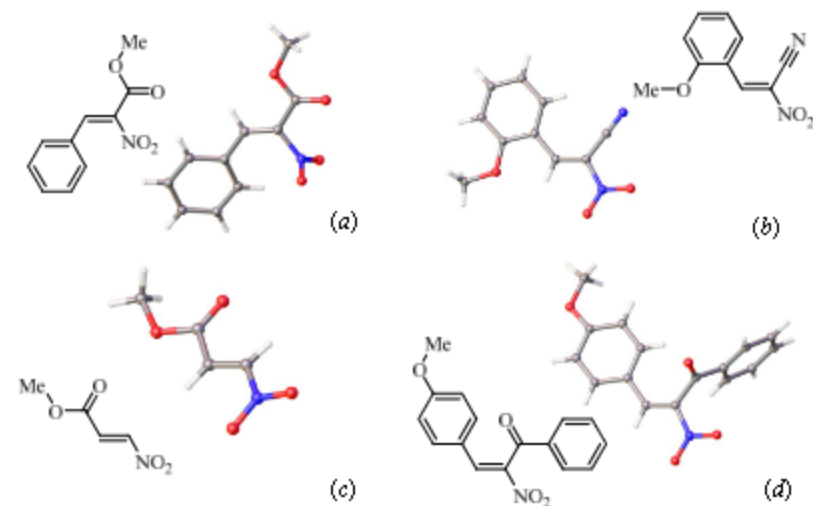


Рисунок 2.1. Геометрия молекул представите лей активированных нитрогенов по данным рентгеноструктурного анализа: (а) *Z*-метил-2-нитро-3-фенилпропеноат; (б) *E*-3-(2-метоксифенил)-2-нитропропена нитрил; (с) *E*-метил-3-нитроакрилат; (д) *E*-3-(4-метоксифенил)-2-нитро-1-фенил-2-пропен-1-он

По сопоставлению длин связей со стандартными значениями можно судить об эффективности сопряжения. Так, в молекуле *E*-3-(4-*N,N*-диметиламинофенил)-2-нитро-1-фенил-2-пропен-1-она, содержащего в пара-положении бензольного кольца сильный электронодонорный заместитель — диметиламиногруппу, наблюдается существенное укорочение связи C^1-N^3 (1.437 Å), а также удлинение связи C^1-C^2 [1.347 Å] по сравнению с их значениями в *m*-метоксифенилзамещенном аналоге [1.457 и 1.339 Å, соответственно], что свидетельствует о значительном возрастании вклада в основное состояние молекулы биполярной структуры. Для сравнения в таблице 2.6 представлены длины связей для простейшего нитроэтилена, полученные методом электронографии. Аналогичная картина наблюдается для 2-(4-*N,N*-диметиламинофенил)-1-нитроэтена, 2-(4-*N,N*-диметиламинофенил)-1-нитро-1-цианоэтена и 1-бром-2-(4-*N,N*-диметиламинофенил)-1-нитроэтена.

Таблица 2.6. Избранные длины связей и торсионные углы в молекулах представителей *ам*-активированных нитроэненов по данным РСА

Структурная формула	Длины связей (<i>d</i>), Å		Торсионные углы (τ), град	
	C ¹ -C ²	C ¹ -N ⁶	C ² -C ¹ -N ⁶ -O ⁴ [C ² -C ¹ -N ⁶ -O ³]	C ² -C ¹ -C ³ -O ⁴
	1.337(2)	1.476(2)	-86.47 [94.58]	179.47
	1.339(2)	1.457(1)	179.50 [-0.34]	71.76
	1.347(2)	1.437(2)	173.40 [-9.65]	85.67
	1.337	1.470	—	—

Таким образом, использование современных методов физико-химического исследования органических соединений позволяет установить пространственное и электронное строение сопряженных нитроэненов. Нарушение коллинеарности нитровинильного фрагмента можно отчетливо зафиксировать при анализе электронных, ИК и ЯМР спектров. Перераспределение электронной плотности в случае высокосопряженных систем приводит к существенному изменению длин связей (РСА) и увеличению дипольного момента.

Контрольные вопросы и задания

1. Хорошо известно, что 2-нитро-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он существует в виде индивидуального *E*-изомера. Его фотоизомеризация приводит к образованию смеси геометрических изомеров. При этом в электронном спектре фиксируются две полосы поглощения при 297 и 313 нм, принадлежащие обоим изомерам. Обоснуйте, какому геометрическому изомеру отвечает каждая из полос.

2. В ИК спектре этил 3-(4-диметиламинофенил)-2-нитроакрилата присутствуют следующие полосы: 1715, 1595, 1535, 1375 см^{-1} . В то же время у близкого по структуре 3-(4-диметиламинофенил)-2-нитро-1-фенилпроп-2-ен-1-она в ИК спектре можно выделить следующие полосы: 1680, 1590, 1300, 1190. Основываясь на этих данных, обоснуйте, в виде какого геометрического изомера были выделены обсуждаемые нитроалкены, а также проведите отнесение указанных полос поглощения.

3. Этил 3-(4-диметиламинофенил)-2-нитроакрилата при выдержке в растворе дейтерохлороформа образует смесь геометрических изомеров. В его спектре ЯМР ^1H закономерно присутствует удвоенный набор сигналов протонов, из которых можно выделить синглетные сигналы метиновых протонов при 7.39 и 8.00 м. д. Известно, что модельный *n*-диметиламино- β -нитростирол в спектре ЯМР ^1H имеет *AB*-систему протонов этенового фрагмента в виде дублетов при 7.42 и 7.90 с константой спин-спинового взаимодействия 14 Гц. Определите конфигурацию модельного нитроалкена и обоснуйте, какому геометрическому изомеру отвечают синглеты в ЯМР ^1H спектре этил 3-(4-диметиламинофенил)-2-нитроакрилата.

4. 3,3,3-Трибром-1-нитропропен первоначально выделяется при получении в виде смеси геометрических изомеров в соотношении 12:1. В его спектре ЯМР ^1H фиксируются следующие дублетные сигналы: мажорный изомер — 7.36 и 7.76 м. (3J 12.5 Гц) и минорный изомер — 6.56 и 7.01 м. д. (3J 9.5 Гц). Определите, какому геометрическому изомеру отвечают какие сигналы.

5. β -Нитростирол, содержащий дополнительную нитрогруппу в *para*-положении бензольного кольца, может существовать в виде двух геометрических изомеров. Для индивидуально выделенных геометрических изомеров были определены дипольные моменты, которые оказались равными 7.38 и 0.5 Д. Определите, какому геометрическому изомеру отвечают какие дипольные моменты.

6. По данным метода РСА, в молекуле 3-(4-диметиламинофенил)-2-нитро-1-фенилпроп-2-ен-1-она имеются следующие значения длин связи: $\text{C}=\text{C}$

(этенный фрагмент) 1.347 Å, C-NO₂ 1.435 Å, C=C (между *орто*- и *мета*-атомами углерода в бензольном цикле) 1.365 Å, связь между этеновым атомом углерода и атомом углерода бензольного кольца 1.432 Å. Сравните значения длин связи со стандартными значениями для C-C и C=C связи и со значениями для модельного нитроэтена (C=C 1.337 и C-NO₂ 1.470 Å) и сделайте соответствующие выводы.

7. В результате взаимодействия метил-2-йод-3-нитропропаноата с триэтиламином в растворе безводного диэтилового эфира выделено кристаллическое вещество желтого цвета, которому соответствует следующий набор сигналов в спектре ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.81 (с, 3H); 7.03 (д, ³J = 13.5 Гц, 1H); 7.63 (д, ³J = 13.5 Гц, 1H). На основании имеющихся данных определите геометрическую конфигурацию полученного соединения.

8. В результате воздействия бикарбоната натрия на продукт конденсации 4-метилбензальдегида с нитрометаном получено соединение с набором сигналов в спектре ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.53 (с, 3H); 7.38 (д, ³J = 8.1 Гц, 2H); 7.57 (д, ³J = 8.1 Гц, 2H); 7.69 (д, ³J = 13.7 Гц, 1H); 8.11 (д, ³J = 13.7 Гц, 1H). Его облучение голубым светом с длиной волны 485–500 нм привело к изменению сигналов в спектре ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.29 (с, 3H); 6.61 (д, ³J = 9.6 Гц, 1H); 6.82 (д, ³J = 9.6 Гц, 1H); 7.11 (д, ³J = 8.1 Гц, 2H); 7.36 (д, ³J = 8.1 Гц, 2H). Определите строение всех полученных соединений.

9. *n*-Замещенному нитростиролу, содержащему дополнительную электроакцепторную группу в gem-положении к нитрогруппе соответствуют спектры — ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.32 (т, ³J = 7.1 Гц, 3H); 3.81 (с, 3H); 4.33 (к, ³J = 7.1 Гц, 2H); 6.88 (д, ³J = 8.9 Гц, 2H); 7.36 (д, ³J = 8.9 Гц, 2H); 7.43 (с, 1H). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 14.16; 55.59; 62.89; 114.99; 121.36; 132.27; 132.68; 138.19; 159.68; 162.96. ИК спектр (CHCl₃, ν, см⁻¹): 1370, 1540, 1600, 1725, 1640. Установите строение соединения на основе имеющихся спектральных данных.

10. Бромирование и последующее дегидробромирование 2-[(*E*)-2-нитроэтил]фурана приводит к образованию продукта, которому соответствуют спектры ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 6.60 (д, ³J = 3.7 Гц, 1H); 7.37 (д, ³J = 3.7 Гц, 1H); 8.49 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 115.64; 122.08; 123.88; 124.95; 129.48; 148.49. Установите строение полученного соединения.

11. Предложите способ синтеза нитропропенона, которому соответствует следующий набор спектральных данных — УФ-спектр, λ_{max}/nm (ε): 296 (7600), 236 (15100). ИК спектр (CHCl₃, ν, см⁻¹): 1678, 1624, 1603, 1539, 1353. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.46 (с, 3H); 7.35 (д, ³J = 8.3 Гц, 2H); 7.68 (д, ³J = 13.2 Гц, 1H); 7.90 (д, ³J = 8.3 Гц, 2H); 8.11 (д, ³J = 13.2 Гц, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.98; 129.19; 129.91; 130.03; 133.59; 146.37; 148.04; 186.53.

12. Предложите одnoreакторный способ синтеза производного α -замещенного нитростирола с брутто-формулой $C_{15}H_{10}N_2O_3$, которому соответствует следующий набор спектральных данных. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 7.58 (д, $^3J = 8.92$ Гц, 2H); 8.17 (д, $^3J = 8.92$ Гц, 2H); 7.50 (т, $^3J = 7.7$ Гц, 2H); 7.66 (т, $^3J = 7.5$ Гц, 1H); 7.92 (д, $^3J = 8.3$ Гц, 2H); 8.33 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 124.41; 129.31; 129.61; 131.50; 134.20; 134.64; 135.16; 135.63; 147.67; 149.29; 187.22.

13. Предложите способ синтеза 3,3,3-трихлор-1-нитропроп-1-ена. С помощью каких физико-химических методов может быть подтверждена структура полученного соединения?

14. На основе стратегии «галогенирование-дегидрогалогенирование» получен хлорнитроакрилат, которому соответствуют следующие спектральные данные — УФ спектр (EtOH), λ_{max}/nm , (ϵ): 248 (6100). ИК спектр ($CHCl_3$, ν , cm^{-1}): 1310; 1559; 1637; 1733. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.34 (т, $^3J = 7.1$ Гц, 3H); 4.33 (к, $^3J = 7.1$ Гц, 2H); 7.48 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 14.03; 62.53; 120.82; 148.; 161.64. На основе каких имеющихся данных можно предположить геометрическую конфигурацию полученного соединения?

ГЛАВА 3. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НИТРОАЛКЕНОВ

3.1. Восстановление

Реакции восстановления нитроалкенов широко используются для синтеза различных классов органических соединений — нитроалканов, аминов, оксимов. Интерес к данному типу превращений обусловлен возможностью синтеза α -аминокислот и других биологически активных аминов.

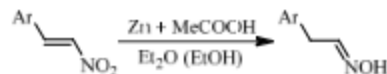
В литературе описаны различные методы восстановления с использованием различных агентов:

- амальгамы натрия и алюминия
- водород в момент выделения ($\text{Fe} + \text{HCl}$, $\text{Zn} + \text{CH}_3\text{COOH}$, $\text{Na} + \text{EtOH}$)
- комплексные гидриды LiAlH_4 , NaBH_4
- электролитическое восстановление
- водород над металлическим катализатором (Ni , Pt , Pd).

Каждый тип восстанавливающих систем имеет определенную специфику действия, определяющую условия реакции и характер конечного продукта в зависимости от особенностей строения нитроалкена.

3.1.1. Восстановление водородом в момент получения. Цинковая пыль в уксусной кислоте, железная стружка в соляной или уксусной кислоте, олово в соляной кислоте и другие источники водорода позволяют в относительно мягких условиях восстановить нитровинильный фрагмент до оксимной группы. В частности, **восстановление цинковой пылью** в эфирно-уксусной или спиртово-уксусной средах является весьма эффективным методом в случае нитростирола и его замещенных аналогов с образованием соответствующих оксимов (схема 3.1).

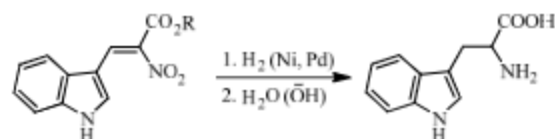
Схема 3.1



Образующиеся оксимы используют для трансформации в амины или карбонильные соединения. Непосредственное превращение нитроалкенов в кетоксимы 3.1 и кетоны 3.2 происходит при **восстановлении железом в соляной кислоте** (схема 3.2).

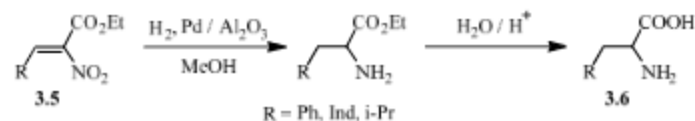
проиллюстрировать на примере восстановления индолизамещенного нитроакрилата (схема 3.5).

Схема 3.5



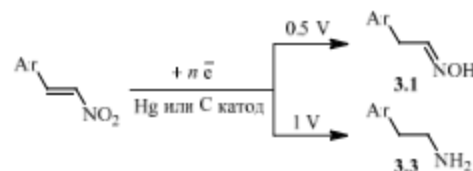
Восстановление замещенных эфиров α -нитроакриловой кислоты **3.5** над палладиевым катализатором привело к разработке промышленных методов синтеза α -аминокислот **3.6** — DL-фенилаланина, DL-триптофана, DL-лейцина (схема 3.6).

Схема 3.6



3.1.4. Электрохимическое восстановление осуществляется путем переноса электронов на субстрат посредством инертных графитовых или ртутных электродов. Этот метод особо эффективен для превращения арилонитроэнов в амины. Он характеризуется высокой селективностью и зависит от приложенного напряжения: в более мягких условиях (0.5 V) образуются оксимы **3.1**, в более жестких — амины **3.3** (схема 3.7).

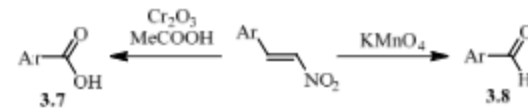
Схема 3.7



3.2. Окисление

Нитроалкены легко окисляются перманганатом калия или другими сильными окислителями. В большинстве случаев при этом образуются карбоновые кислоты, реже — альдегиды. Например, β -нитростирол и его производные при действии хромового ангидрида в растворе MeCOOH превращаются в бензойные кислоты **3.7** (схема 3.8), а в водном растворе в присутствии KMnO_4 образуются альдегиды **3.8** (схема 3.8).

Схема 3.8

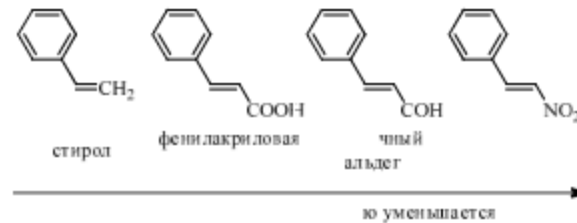


При озонировании нитроалкенов происходит разрыв C=C связи с образованием карбонильных соединений.

3.3. Галогенирование и гидрогалогенирование

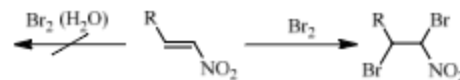
3.3.1. Электрофильное присоединение галогенов к мононитроэтенам протекает сложнее, чем к алкенам вследствие электроакцепторного действия нитрогруппы, обедняющего электронную плотность π-связи (схема 3.9). Влияние отрицательного мезомерного эффекта заместителя на склонность к галогенированию по кратной связи можно представить следующей закономерностью:

Схема 3.9



Нитроалкены не обесцвечивают бромную воду, но действие брома в ряде случаев может привести к соответствующим дибромидам (схема 3.10).

Схема 3.10



Доказательством меньшей активности нитроалкенов в реакции галогенирования свидетельствует тот факт, что нитродиены присоединяют галогены преимущественно по незамещенной кратной связи (схема 3.11, 3.12).

Схема 3.11

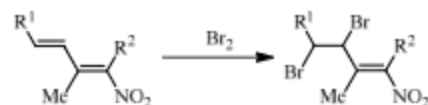
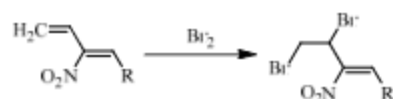
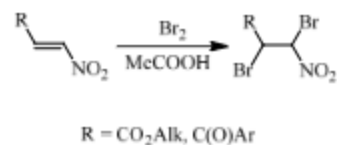


Схема 3.12



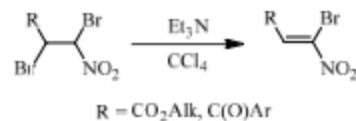
Следствием пониженной активности нитроалкенов являются более жесткие условия галогенирования по сравнению с аналогичными реакциями этилена (схема 3.13). Например, присоединение брома по кратной связи нитроакрилатов осуществляется избытком брома при длительной выдержке (48–72 ч) в растворе уксусной кислоты или тетрахлорметана (схема 3.13).

Схема 3.13



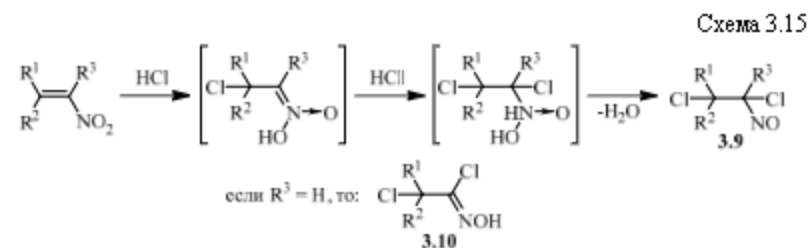
Также следует учитывать, что дигалогеннитроалканы достаточно легко подвергаются процессам элиминирования (дегалогенирования, дегидрогалогенирования) с образованием нитровинильных производных. В частности, дегидробромирование алкоксикарбонил- и арилзамещенных дибромидов осуществляется при действии триэтиламина и завершается синтезом *gem*-галогеннитроэтинов (схема 3.14).

Схема 3.14



3.3.2. Гидрогалогенирование нитроалкенов как электрофильный процесс протекает также не однозначно. Например, при действии сухого хлороводорода в диэтиловом эфире при 0 °С на нитроэтиновую систему первоначально образуются дихлорнитроэтиновые соединения **3.9**, которые, при наличии

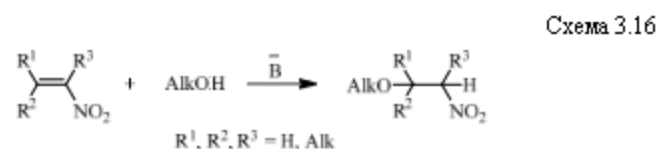
нитрометинового атома водорода, перегруппировываются в 1,2-дихлороксины **3.10** (схема 3.15).



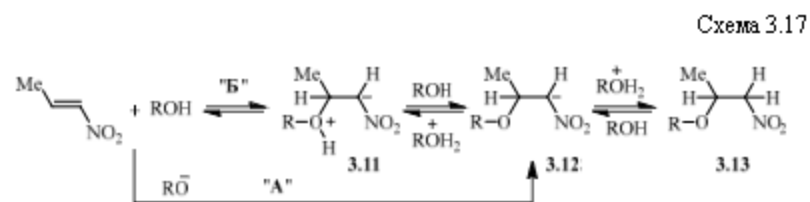
3.4. Реакции с *O*-нуклеофилами

Условия и результат реакций с *O*-нуклеофилами (спиртами и фенолами) определяются особенностями строения нитроалкенов и природой реагентов.

Взаимодействия со спиртами протекают, как правило, в присутствии основных катализаторов с образованием алкоксинитроалканов (схема 3.16).



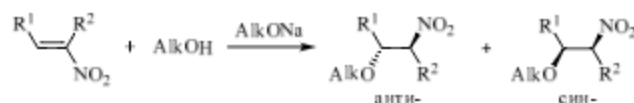
Для данных реакций предлагается классический механизм нуклеофильного присоединения (схема 3.17).



В присутствии алкогolateв реакция протекает преимущественно по направлению «А» с образованием нитронатного аниона **3.12**, вследствие чего для выделения образующегося алкоксинитроалкана **3.13** требуется нейтрализация реакционного раствора с помощью кислот. В отсутствие основного катализатора преобладает направление «Б», приводящее к образованию биполярного иона **3.11**, для превращения которого в ковалентный *O*-аддукт требуется соответствующая трансформация.

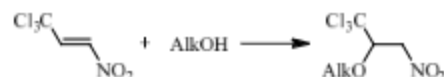
Стереохимические аспекты присоединения алколяттов к *E*-нитроалкенам показывают доминирование анти-β-нитроэфиров (схема 3.18).

Схема 3.18



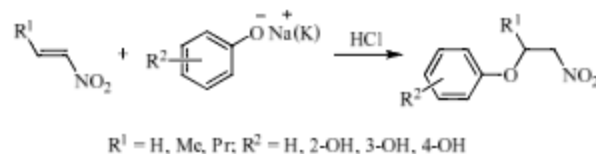
Существенное влияние на условия и маршрут реакции оказывают особенности строения нитроалкена. Алифатические нитроалкены и нитростирола достаточно гладко присоединяют спирты в отличие от замещенных нитростирбенов, реагирующих в более жестких условиях с образованием диастереомеров. Наиболее активно взаимодействуют со спиртами нитроалкены, активированные дополнительными электроакцепторными заместителями. Например, присоединение спиртов по кратной связи 1,1,1-трихлор-3-нитро-2-пропена протекает без основного катализатора при 100–120 °С с образованием *O*-аддуктов (схема 3.19).

Схема 3.19



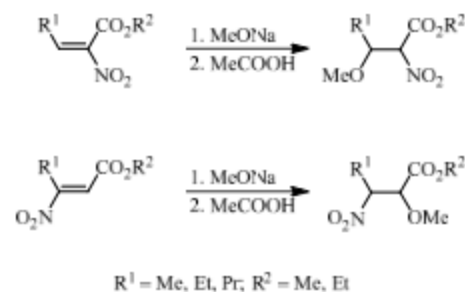
Фенолы, как менее активные *O*-нуклеофилы по сравнению со спиртами, реагируют с нитроалкенами в присутствии оснований (схема 3.20).

Схема 3.20



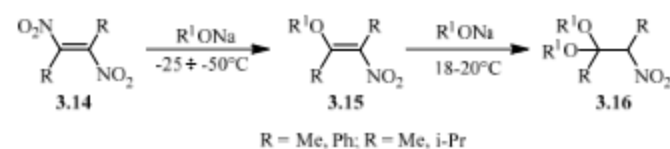
Доминирующее влияние нитрогруппы на региональность процесса алкоксиприращения иллюстрируют реакции при участии α- и β-нитроакрилатов, в процессе которых *O*-нуклеофил атакует β-положение к нитрогруппе (схема 3.21).

Схема 3.21



На примере реакций вицинальных динитроалкенов **3.14** с алкохолями наблюдается конкурентное действие двух нитрогрупп. На первой стадии при пониженной температуре (-40°C) происходит винильное замещение одной нитрогруппы с образованием β -алкоксинитроэтена **3.15**, по кратной связи которого при комнатной температуре происходит нуклеофильное присоединение молекулы спирта (вторая стадия), завершающееся образованием нитроацеталей **3.16** (схема 3.22).

Схема 3.22



Следует отметить, что важную роль, определяющую результат реакции, играют условия нейтрализации нитронатов, образующихся при взаимодействии с алкохолями. Например, в условиях реакции Нефа продукт метоксилирования нитроциклогексена закономерно превращается в α -метоксикетон **3.17** (схема 3.23).

Схема 3.23

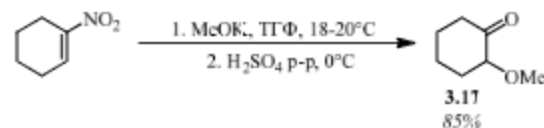
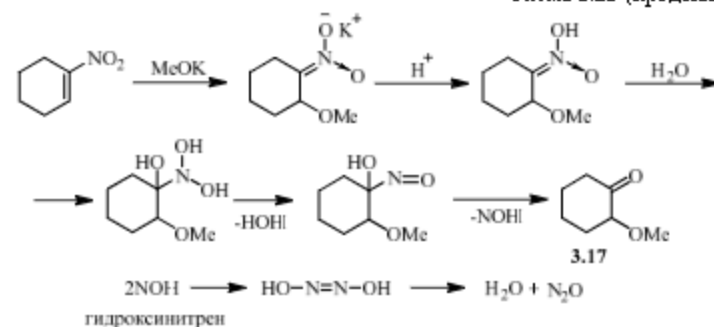
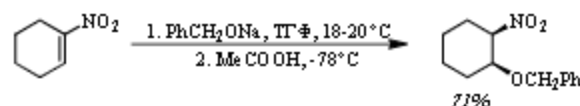


Схема 3.23 (продолжение)



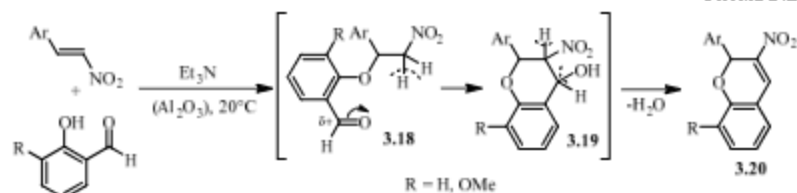
Обработка образующегося нитроната в более мягких условиях (MeCOOH , -78°C) не вызывает трансформации нитрогруппы, в результате чего выделяется 1-нитро-2-бензоэтоксициклогексан (схема 3.24).

Схема 3.24



Дополнительная функционализация нуклеофила открывает возможность вторичных взаимодействий в реакциях с *O*-нуклеофилами, приводящих к синтезу сложно построенных структур. В этой связи интерес представляет взаимодействие нитростиролов с сапциловым альдегидом, протекающее по схеме тандемного процесса, который начинается стадией нуклеофильного присоединения фенолят иона по нитроэтенному фрагменту **3.18** и завершается последующим актом A_{M} за счет атаки нитрометиновой группировки по карбонилу с образованием нитросодержащего аннелированного бицикла **3.19** и его последующей ароматизацией за счет элиминирования воды **3.20** (схема 3.25). Такие соединения представляют интерес как биологически активные вещества типа 2-нитрохроменов.

Схема 3.25



Следует отметить, что реакции сопряженных нитросоединений со спиртами и фенолами используются для синтеза разнообразных производных с потенциальной биологической активностью.

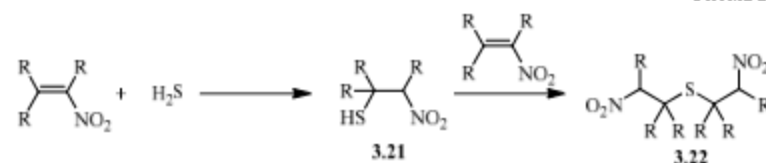
3.5. Реакции с *S*-нуклеофилами

S-Нуклеофилы обладают повышенной нуклеофильностью по сравнению со спиртами и фенолами, что отражается на условиях реакций. Но, вместе с тем, следует учитывать возможность протекания побочных процессов вследствие способности тиолов к окислению с образованием дисульфидных производных (R-S-S-R).

Результат присоединения *S*-нуклеофилов (сероводорода, алкил- и арилтиолов) к нитроалкенам зависит от особенностей структур нитроалкена и тиола. Как правило, эти реакции требуют присутствия основного катализатора (триэтиламина и пр.).

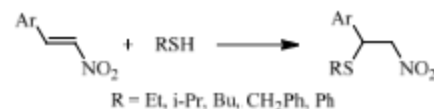
Сероводород активно реагирует с сопряженными нитроалкенами без катализатора с образованием моно- **3.21** или бис-*S*-аддуктов **3.22** (схема 3.26).

Схема 3.26



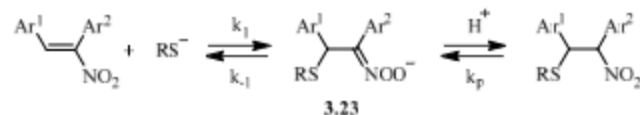
Образование β-нитросульфидов описано для реакций алкил- (EtSH, PhCH₂SH) и арилтиолов (ArSH) с алкилзамещенными нитроалкенами, нитротирозолами и нитротирозинами (схема 3.27).

Схема 3.27



Кинетические исследования позволили предложить механизм реакции тиолирования алкенов тиолят-ионами с образованием промежуточного аниона **3.23** и последующего его протонирования (схема 3.28).

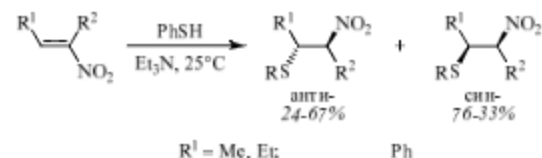
Схема 3.28



$\text{Ar}^1, \text{Ar}^2 = \text{Ph, Tol, 4-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NC-C}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$; $\text{R} = \text{Et, Bu}$

Изучение стереохимии не привело к выявлению доминирующих направлений присоединения тиолов (схема 3.29).

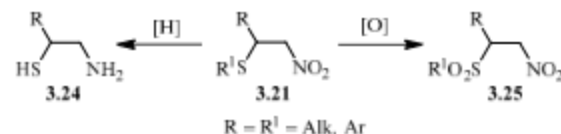
Схема 3.29



Однако было установлено, что использование алкалоидов в качестве основных катализаторов способствует стереоспецифичному протеканию реакций тиолирования.

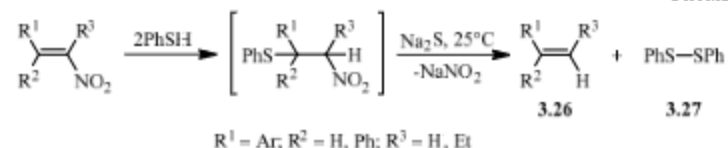
Образующиеся в результате данных реакций β -нитросульфиды **3.21** представляют интерес как предшественники биологически активных производных. Продуктами восстановления являются β -аминосульфиды **3.24** (схема 3.30), нашедшие применение в качестве защитных средств от ионизирующего излучения. В результате окисления перекисью водорода β -аминосульфиды превращаются в соответствующие нитросульфоны **3.25** (схема 3.30).

Схема 3.30



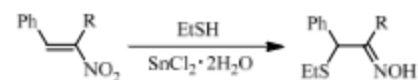
Возможны и другие направления трансформации β -нитросульфидов. Например, тиолирование в присутствии сульфида натрия сопровождается восстановительным элиминированием β -нитросульфида, приводящим к образованию алкена **3.26** и продукта окисления — дисульфида **3.27** (схема 3.31).

Схема 3.31



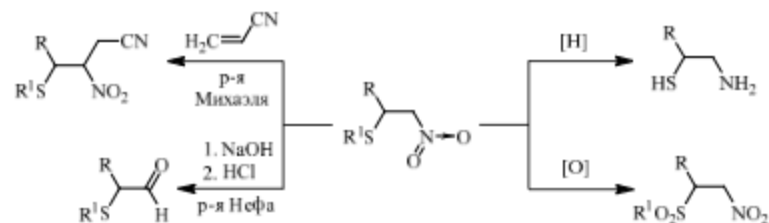
Специфическое действие водного хлорида олова не препятствует тивилрованию нитроалкена, но одновременно способствует частичному восстановлению нитрогруппы с образованием тиосоодержащего оксима (схема 3.32).

Схема 3.32



Различные варианты превращений β -аддуктов можно обобщить следующей схемой, позволяющей представить ассортимент синтезируемых на основе β -нитросульфидов производных (схема 3.33).

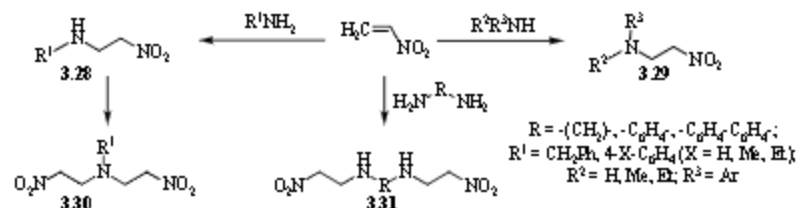
Схема 3.33



3.6. Реакции с *N*-нуклеофилами

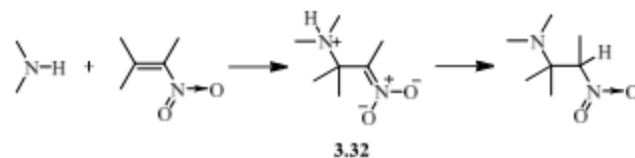
Сопряженные нитроэлены как активированные алкены, способны присоединять по кратной связи аммиак, первичные и вторичные амины, а также диамины с образованием моно- 3.28, 3.29 и бис- 3.30, 3.31 *αα*-аддуктов (схема 3.34).

Схема 3.34



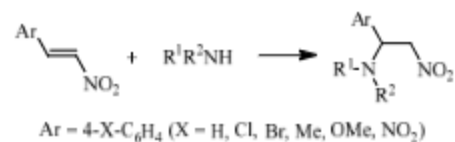
Механизм аминирования нитроалкенов аналогичен подобным реакциям с *O*- и *S*-нуклеофилами, вследствие чего образование 1-амино-2-нитроалканов происходит через ионный интермедиат 3.32 (схема 3.35).

Схема 3.35



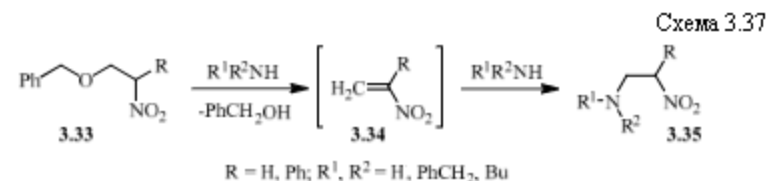
Легкость присоединения аминов существенно зависит от степени электронодефицитности кратной связи, что было наглядно продемонстрировано на примере β -нитростирола. Оказалось, что наличие электроноакцепторных заместителей (NO_2 , Hal) в *para*-положении бензольного кольца облегчает присоединение амина к двойной связи нитростирола, тогда как влияние электронодонорных групп (CH_3 , OCH_3) понижают эффективность взаимодействия, что отражается на условиях взаимодействия и на выходах конечных продуктов (схема 3.36).

Схема 3.36

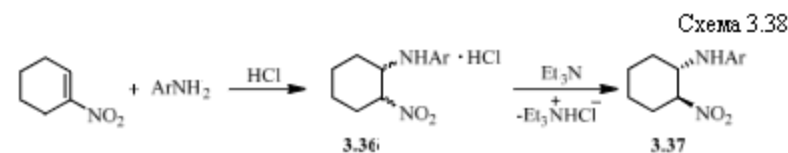


На результат реакции аминирования нитроалкенов также влияет основность аминов. Более устойчивые аддукты были получены с *N*-нуклеофилами, не являющимися сильными основаниями, такими, как бензиламин, ароматические амины, а также с рядом аминокислот. Наиболее гладко реагируют амины, имеющие для сопряженной кислоты $\text{pK}_a = 5-6$. Более высокоосновные амины ($\text{pK}_a > 8$) инициируют полимеризацию

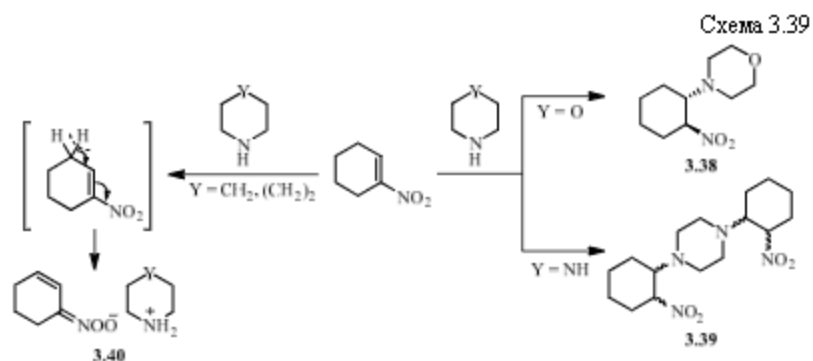
нитроэтена. Чтобы исключить этот нежелательный процесс в реакцию в качестве предшественников вводятся β -оксипроизводные нитроалканов **3.33**, которые первоначально претерпевают элиминирование молекулы спирта с образованием нитроалкена **3.34**, трансформирующегося *in situ* в β -амионитроалкан **3.35** (схема 3.37).



Как и в случае реакций с *O*- и *S*-нуклеофилами присоединение аминов протекает не стереоселективно, что можно проиллюстрировать на примере взаимодействия нитроциклогексена с ариламинами (схема 3.38). Образующиеся *M*-аддукты **3.36** выделяются в виде смеси диастереомеров, которые представляют собой трудно кристаллизуемые масла. Эта экспериментальная проблема разрешается посредством получения аммонийных солей (схема 3.38), выделяемых в виде кристаллов. Действие оснований на данные соли сопровождается повышением доли доминирующего диастереомера, что позволяет выделить индивидуальные аддукты **3.37**.

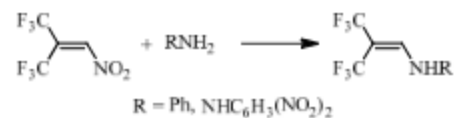


Повышение основности реагента в случае вторичных алифатических аминов стимулирует также процесс прототропной изомеризации в молекуле нитроалкена с перемещением кратной связи в алильное положение к нитрогруппе. Образующаяся при этом нитрометиновая группа выступает в роли СН-кислоты, в результате чего формируются соответствующие аммонийные нитронаты. Например, при взаимодействии нитроциклогексена с морфолином и пиперазином ($\text{pK}_a \text{HB}^+ 8.97, 9.90$) образуются *M*-аддукты **3.38**, **3.39**, а в случае реакций с более основными реагентами — пиперидином и азепаном ($\text{pK}_a \text{HB}^+ 11.12$ и 11.24) выделяются соответствующие нитронаты **3.40** (схема 3.39).



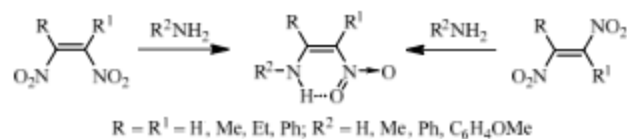
Наличие в нитроэтеневой системе дополнительных функциональных групп может привести к изменению маршрута реакции. Так, действие двух виндальных электроноакцепторных трифторметильных заместителей в молекуле нитроэтилена способствует винильному замещению нитрогруппы на остаток амина, приводящему к синтезу 1,1-ди(трифторметил)-2-арипаминоэтенев (схема 3.40).

Схема 3.40



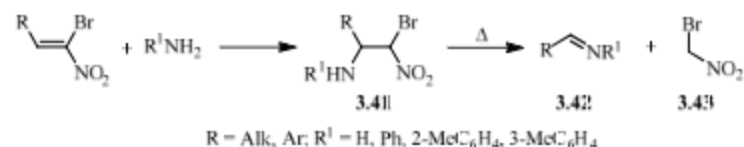
Также по пути нуклеофильного замещения в мягких условиях (диэтиловый эфир, -5°C) реагируют с аминами виндальные динитроалкены (схема 3.41). Стереоспецифичность этого взаимодействия объясняется устойчивостью *цис*-изомера аминонитроэтена, стабилизированного внутримолекулярной водородной связью.

Схема 3.41



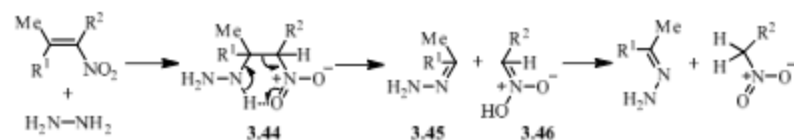
Более протяженный маршрут наблюдается в случае взаимодействия α -галогеннитроэтенев с аминами. Образующиеся на первой стадии галогеннитроамины 3.41 при незначительном нагревании претерпевают процесс переноса метилового переноса (метилового переноса) с образованием соответствующего азометина 3.42 и бромнитрометана 3.43 (схема 3.42).

Схема 3.42



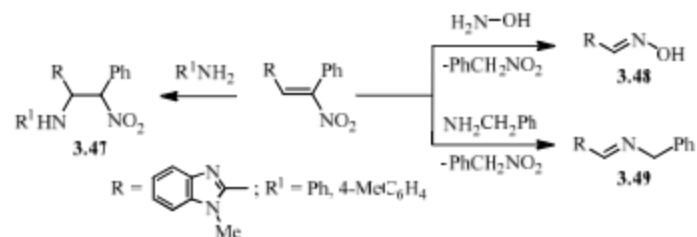
Механизм реакции пералкилирования включает акт нуклеофильного присоединения и последующую внутримолекулярную перегруппировку с разрывом С-С связи в образующемся интермедиате **3.44**, приводящую к образованию резонансно-стабилизированного нитронатного аниона **3.46** и соответствующего азометина **3.45** (схема 3.43).

Схема 3.43

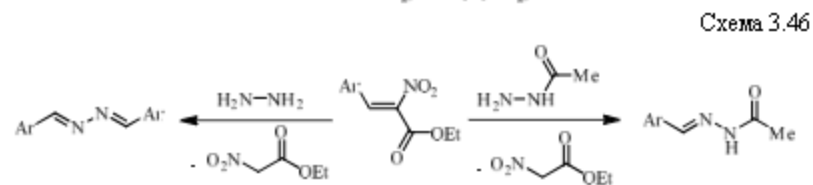
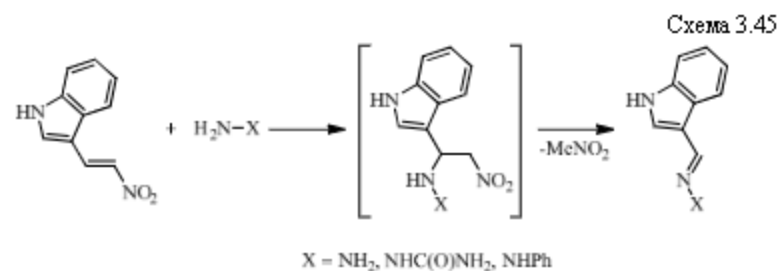


Конкуренция процессов присоединения и пералкилирования зависит и от природы реагента. Например, нитроалкен, содержащий в β-положении бензимидазольный заместитель, взаимодействовал с ариламинами по пути A_{DN} **3.47**, а в случае более основных реагентов — бензиламина и гидроксиламина — реализовывался процесс метилового переноса с образованием соответствующих оксимов **3.48** и азометинов **3.49** (схема 3.44).

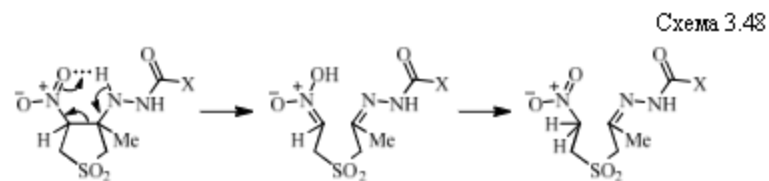
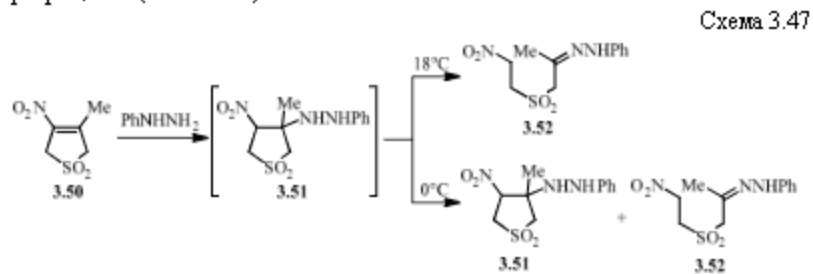
Схема 3.44



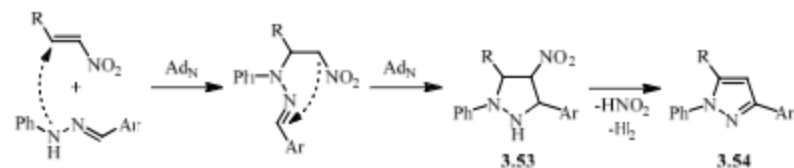
Протекание реакции по пути «метиленового переноса» наиболее часто реализуется при взаимодействии нитроалкенов с M_2N -бинуклеофилами (гидразином и его аналогами), характеризующимися наличием α -эффекта (схема 3.45, 3.46).



Интересный вариант реакции переноса метилового переноса описан для взаимодействия гетероциклического нитроалкена — 3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида **3.50** с фенилгидразином (схема 3.47). При комнатной температуре реакция завершается синтезом линейного нитросульфона **3.52**, содержащего в молекуле фрагменты азометина и нитроалкана. В более мягких условиях (0 °С, 1 ч) в реакционной смеси наряду продуктом метилового переноса **3.52** присутствовал и его предшественник — аддукт Михаэли **3.51** в соотношении (2,5: 1), что подтверждает последовательный характер протекающих превращений (схема 3.48).

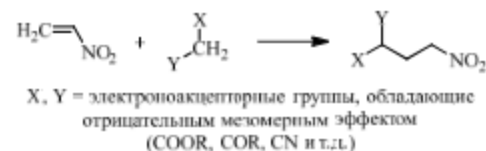


Усложнение структуры реагента с помощью дополнительных функций, например кратных связей, открывает новые синтетические возможности реакций нитроалкенов с *N*-нуклеофилами. В частности, наличие C=N кратной связи в молекуле гидразона способствует реализации тандемного маршрута, включающего два акта нуклеофильного присоединения, в результате чего происходит формирование гетероциклических продуктов — пиразолидинов **3.53** и пиразолов **3.54** (схема 3.49).



3.7. Реакции с *C*-нуклеофилами

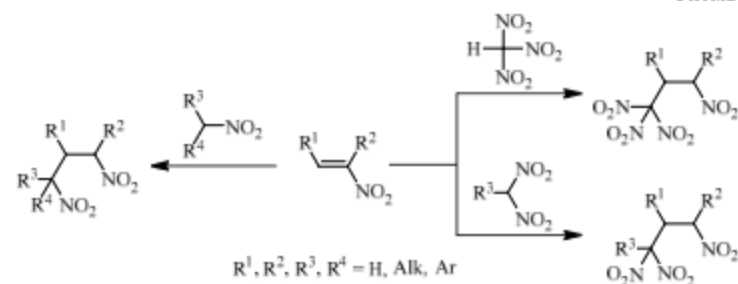
Взаимодействие с *CH*-кислотами представляет собой классическую реакцию Михаэля, протекающую по схеме нуклеофильного присоединения *C*-нуклеофила (карбаниона *CH*-кислоты) по активированной связи нитроалкена (схема 3.50).



Мононитроалкены с алкильными, арильными, гетерильными заместителями при двойной связи были введены в реакции нуклеофильного присоединения с различными *CH*-кислотами метильного CH_3-X , метилевого $X-CH_2-Y$ и метинового $XYZCH$ типов. В качестве *CH*-кислот могут выступать моно- и полинитроалканы, малоновый эфир, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир и другие *CH*-кислоты.

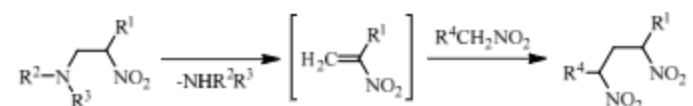
Присоединение моно-, ди- и тринитроалканов по двойной связи в нитроэтенах осуществляют в присутствии основания — метилата натрия или амина (диэтиламин, триэтиламин, пиперидин и др.). Эти реакции открывают удобный путь синтеза полинитросоединений (схема 3.51).

Схема 3.51



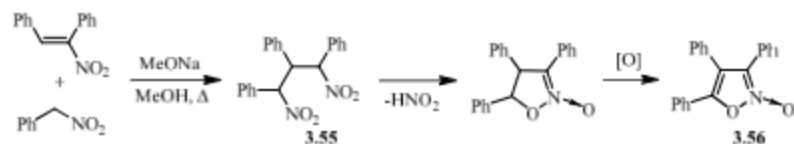
Нитроалкены, участвующие в реакциях нуклеофильного присоединения с *C*-нуклеофилами, можно получать «*in situ*» из соответствующих предшественников: нитроспиртов, их ацильных производных или нитроаминов (схема 3.52).

Схема 3.52



Специфическое сочетание заместителей в молекулах нитроалкена и *C*-нуклеофила могут способствовать реализации многостадийных превращений. Так, взаимодействие нитrostильбена с фенилнитрометаном протекает через образование аддукта Михаэля — 1,3-динитро-1,2,3-трифенилпропана **3.55** и последующего формирования трифенилизоксазол-N-оксида **3.56** (схема 3.53).

Схема 3.53



Последовательность превращений, происходящих при формировании кольца изоксазол-N-оксида отражает схема 3.54:

Схема 3.54

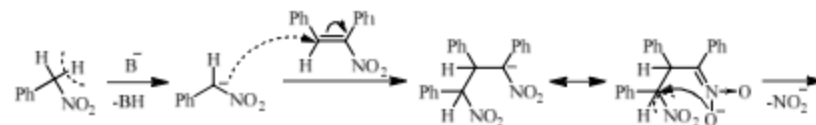
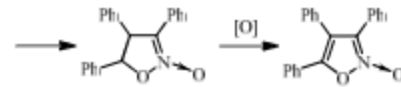
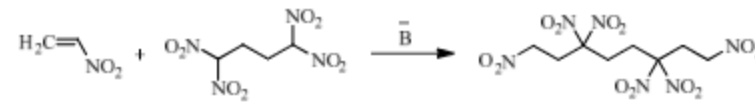


Схема 3.54 (продолжение)



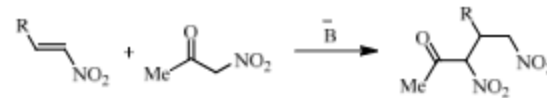
Увеличение числа нитрометинных фрагментов в молекуле нитроалкана открывает возможность присоединения к нескольким молекулам нитроалкана. Например, 1,1,4,4-тетранитробутан, имеющий два СН-кислотных центра, в присутствии основания способен реагировать с двумя молекулами нитроэтилена с образованием 1,3,3,6,6,8-гексанитрооктана (схема 3.55).

Схема 3.55



Усилению СН-кислотных свойств нитроалканов способствует введение в молекулу С-нуклеофила дополнительных электроакцепторных групп с отрицательным мезомерным эффектом. Например, α -нитрокетоны эффективно присоединяются по кратной связи нитроалканов с ароматическими и гетероциклическими заместителями при кипячении в бензоле или метаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина (схема 3.56).

Схема 3.56

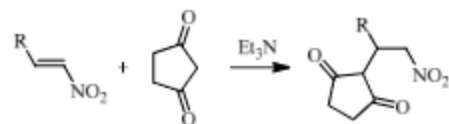


Продукты данных реакций могут использоваться для синтеза биологически активных и лекарственных веществ (аналогов адреналина, хлормидетина, миозина).

Нитроуксусный эфир в присутствии диэтиламина реагирует с нитроалканами по пути нуклеофильного присоединения. Вследствие высокой кислотности реагента образующиеся аддукты выделяются в виде диэтиламмониевых солей **3.57**, которые после обработки кислотой превращаются в ковалентные продукты **3.58** (схема 3.57).

нитросильбе нами. Например, присоединение цикlopentадииона-1,3 осуществляется гладко в присутствии триэтиламина (схема 3.64).

Схема 3.64

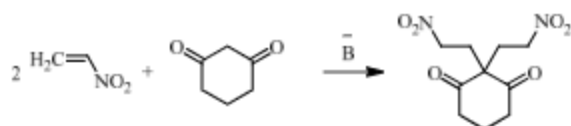


Активный метиленовый компонент β -дикетона может атаковать одну или две молекулы нитроалкена, с образованием моно- (как в случае барбитуровой кислоты, схема 3.65) или бис-аддуктов (как в случае дигидрорезорцина, схема 3.66).

Схема 3.65

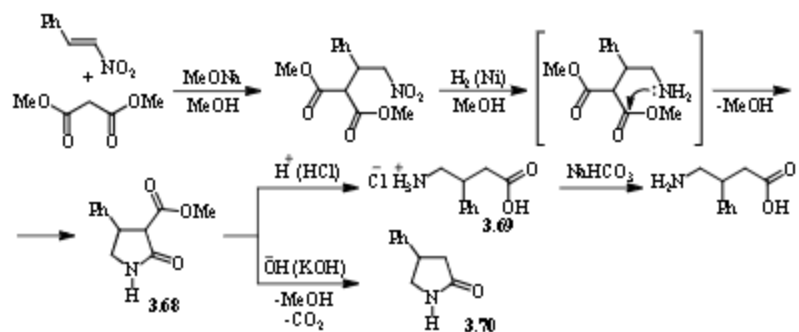


Схема 3.66



Образующиеся в этих реакциях аддукты Михаэля способны к гетероциклизации с образованием фурановых, хроменовых, пирролидоновых циклов. Такой широкий диапазон синтетических возможностей открывает большие перспективы в синтезе разнообразных практически значимых веществ. Например, восстановление аддукта, образующегося в результате присоединения малнового эфира к нитроэтену, сопровождается нуклеофильным замещением по сложноефирной группе с образованием пирролидонового цикла **3.68**. Дальнейшие превращения в процессе гидролиза зависят от катализа. В присутствии кислоты выделяется солянокислая соль γ -амино- β -фенилмасляной кислоты **3.69**, которая в ковалентном виде представляет основу психотропного препарата «фенибут». При гидролизе в присутствии основания пирролидоновый цикл сохраняется, но претерпевает декарбоксилирование **3.70** (схема 3.67).

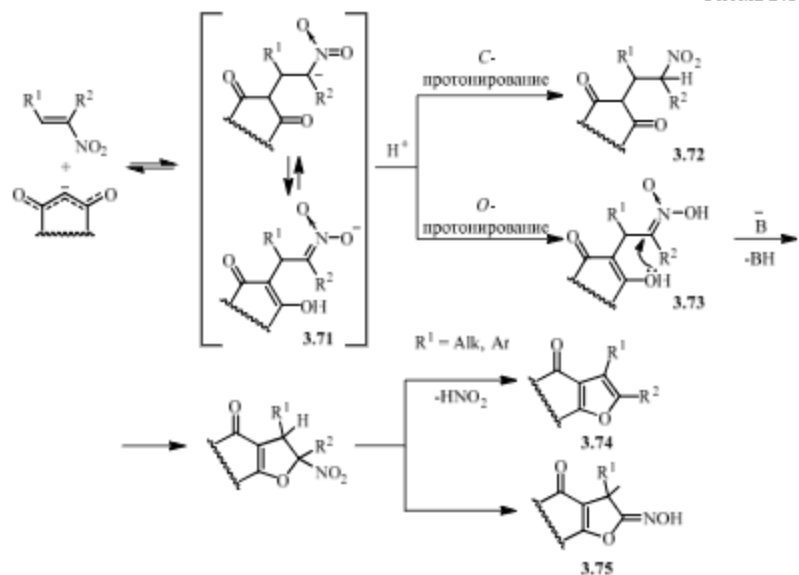
Схема 3.67



Взаимодействие нитроалкенов с енолизующимися

β -дикарбонильными соединениями протекает через серию последовательных превращений, общие закономерности которых можно представить следующей схемой (схема 3.68). Нуклеофильное присоединение аниона СН-кислоты по активированной кратной связи приводит к первоначально образующемуся нитронатному аниону 3.71, С-протонирование которого завершается синтезом аддукта Михаэля 3.72.

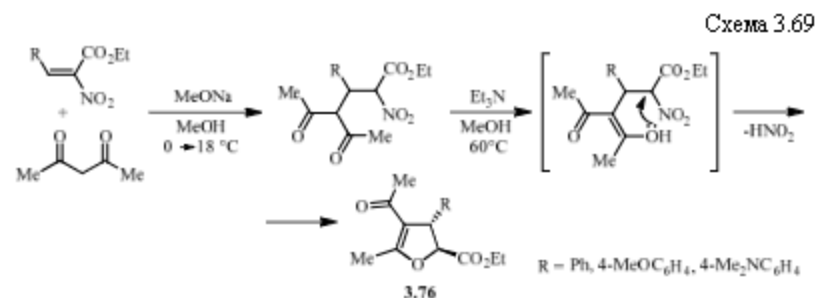
Схема 3.68



O-Протонирование нитронатного интермедиата формирует фрагмент нитроновой кислоты 3.73, который может атаковаться свободным гидроксидом по

кратной C=N связи, в результате чего образуется нитрозосоединение, превращающееся в соответствующий оксим бензофуранона **3.75** (при R² = H), либо в фурановое производное **3.74** (при R² = алкил, арил) (схема 3.68).

Другой вариант трансформации аддуктов Михаэли наблюдается в случае геминально активированных нитроалкенов. Так, при взаимодействии α-нитровалкильных эфиров с енолизующимися СН-кислотами, в частности, с ацетилацетоном замыкание цикла происходит за счет нуклеофильного замещения нитрогруппы при участии енольного гидроксильного с образованием тетразамещенных дигидрофуранов **3.76** (схема 3.69).



Контрольные вопросы и задания

1. Сравните условия и результаты реакций восстановления нитроалкенов активным водородом и комплексными гидридами.
2. Сравните условия и результаты реакций восстановления нитроалкенов с участием металлических катализаторов и электрохимического восстановления.
3. Предложите последовательность превращений синтеза DL-триптофана на основе β-формилиндола и нитроуксусного эфира. Обозначьте условия реакций.
4. Предложите последовательность превращений синтеза DL-фенилаланина на основе соответствующего альдегида и нитроуксусного эфира. Обозначьте условия реакций.
5. Предложите последовательность превращений синтеза DL-лейцина на основе соответствующего альдегида и нитроуксусного эфира. Обозначьте условия реакций.
6. Приведите примеры региоселективных методов восстановления нитроалкенов.
7. Исходя из строения нитроалкенов, объясните условия их взаимодействия с бромом.

8. Исходя из особенностей строения фенилакриповой кислоты и нитростирола, сравните эффективность взаимодействия данных веществ с бромом.

9. Приведите схему реакции 2-нитропентадиена-2,4 с бромом в растворе CCl_4 . Объясните регионаправленность этого процесса.

10. Приведите схему реакции 1-нитроциклогексана-1,3 с бромом в растворе CCl_4 . Объясните регионаправленность этого процесса.

11. Приведите схему реакции, протекающей в процессе обработки 2,3-дибром-3-нитробутана основанием. Объясните регионаправленность этого процесса.

12. Объясните специфику реакции гидрогалогенирования β -нитростирола. Приведите механизм этой реакции.

13. Какие условия требуются для эффективного взаимодействия нитроалкенов со спиртами, фенолами и алкохолями? Приведите схемы и механизмы реакций.

14. Сравните особенности строения следующих нитроалкенов: β -нитростирол, нитrostильбен, 1-нитро-2-*n*-нитрофенилэтилен. Как изменяется активность данных веществ в реакции алкоксилирования. Приведите схему и механизм наиболее активной реакции.

15. Приведите схемы и механизмы реакций алкоксилирования следующих нитроалкенов: 1-ацетил-1-нитропропен-1, 1-ацетил-2-нитропропен-2. Объясните регионаправленность этих процессов.

16. Приведите пример реакции алкоксилирования нитроалкена, в которой происходит процесс винильного замещения нитрогруппы. Объясните направленность процесса.

17. Предложите последовательность реакций при синтезе 2-нитро-3,3-диметоксибутана на основе нитроалкена, обозначьте механизмы каждой стадии.

18. Какие побочные процессы могут сопровождать реакции алкоксилирования нитроалкенов? Приведите схемы и механизмы реакций.

19. Приведите схему и механизм взаимодействия 2-формилфенола с 1-нитро-2-*n*-толилэтиленом.

20. Приведите схему и механизм взаимодействия тиофенола с β -нитростиролом. Каким модификациям может подвергаться образующийся S-аддукт?

21. Приведите схему и механизм взаимодействия бутантиола с 2-нитропропеном. Полученный продукт введите в реакцию Нефа.

22. Приведите схему и механизм взаимодействия этантиола с 1-нитропропеном. Полученный продукт введите в реакцию Михаэля с акролеином.

23. Какой *S*-нуклеофил способен образовывать моно- и бис- *S*-аддукты в реакции с 1-нитро-2-*n*-нитрофенилтиленом. Приведите схему реакции димеризации образующегося *S*-аддукта.

24. Приведите схему и механизм синтеза 1-нитро-2-тиоэтилбутана. В каких условиях и с помощью какого реагента 1-нитро-2-тиоэтилбутан можно трансформировать в 1-нитро-2-метил-2-тиоэтилбутан?

25. Приведите схемы реакций синтеза 2-амино-3-тиометилбутана. Обозначьте условия реакций и названия веществ.

26. Объясните, в каких случаях взаимодействия нитроалкенов с аминами приводит к *α*₂-аддуктам, а каких — к аммонийным солям соответствующих нитронатов? Приведите механизмы этих реакций.

27. Расставьте следующие реагенты по активности в реакции с нитроциклогексеном: *N*-метиланилин, *n*-толуидин, *n*-нитроанилин, *n*-аминобензойная кислота, *n*-фенилэтиламин, *n*-анилидин, *n*-хлоранилин, дифениламин.

28. Какие особенности строения нитроэтена способствуют реализации маршрута винильного замещения при взаимодействии с *N*-нуклеофилами. Привести примеры и механизм таких реакций.

29. Какие особенности строения нитроэтена способствуют реализации маршрута переноса метильной группы при взаимодействии с *N*-нуклеофилами. Привести примеры и механизм таких реакций.

30. Какие особенности строения реагента способствуют реализации маршрута переноса метильной группы при взаимодействии нитроэтену с *N*-нуклеофилами. Привести примеры и механизм таких реакций.

31. Приведите последовательность превращений и механизм синтеза 3-фенил-5-*n*-нитрофенилпиразола. Обозначьте условия реакций и названия веществ.

32. Предложите последовательность превращений, приводящих к синтезу непредельных полинитросоединений на основе нитростирола и моно-, ди- и тринитроалканов.

33. Приведите последовательность превращений синтеза 2,4-динитропентана из 1-этиламино-2-нитропропана. Обозначьте условия реакций и названия веществ.

34. Какие особенности строения нитроалкена способствуют реализации двухстадийного маршрута при взаимодействии с нитроалканом, приводящего к синтезу замещенных изоксазол-*N*-оксидов.

35. Предложите одностадийный способ синтеза 2,6-диметил-1,3,5,7-тетранитрогептана из наиболее удобных реагентов. Обозначьте условия реакции и названия веществ.

36. Сравните активность изомерных соединений — 1-нитробутанола-2 и 1-нитробутанола-3 в реакции с β -нитростиролом. Ответ обоснуйте на основании механизма реакции.

37. Рассмотрите механизм взаимодействия этилового эфира α -метил- β -кетовалериановой кислоты с 1-нитропропеном. Приведите схему и механизм процесса восстановления образующегося аддукта Михаэля.

38. Рассмотрите механизм взаимодействия этилового эфира α -метил- β -кетовалериановой кислоты с β -нитростиролом. Приведите схему и механизм процесса трансформации образующегося аддукта при действии метилата натрия.

39. Какие направления могут реализоваться при взаимодействии 1-нитро-2- β -индолпиперидина с цианид-ионом в растворе ДМСО? Приведите схемы и механизмы возможных реакций.

40. Рассмотрите механизм взаимодействия ацетилацетона с 2-нитробутеном-2.

41. Рассмотрите механизм взаимодействия β -нитростирола с кислотой Мельдрума.

42. Рассмотрите механизм взаимодействия 1-нитро-2- β -индолпиперидина с *N,N*-диметилбарбитуровой кислотой.

43. Рассмотрите механизм взаимодействия нитроэтилена с 3-метил-1-фенил-1*H*-пирозол-5(4*H*)-оном.

44. Приведите реакцию восстановления аддукта, образующегося в результате взаимодействия 1-нитро-2-*n*-толилпиперидина с малоновым эфиром. Какие практически значимые вещества можно получить на основе продукта восстановления?

45. В чем заключается специфика взаимодействия енолизирующих β -дикарбонильных соединений с нитроалкенами? Проиллюстрируйте данные закономерности на примере взаимодействия димедона с β -нитростиролом.

46. Рассмотрите механизм взаимодействия 2-нитро-1-трихлорметилпропена с дигидроэорцином.

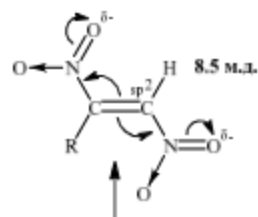
47. В чем заключается специфика взаимодействия α -нитрокоричных эфиров с енолизирующими СН-кислотами? Проиллюстрируйте данные закономерности на примере взаимодействия с димедоном.

ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ НИТРОАЛКЕНЫ

4.1. Динитроалкены

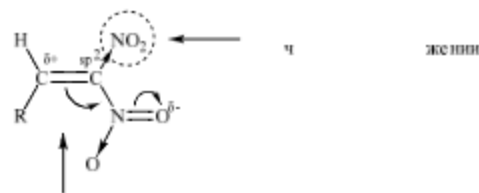
В зависимости от взаимного расположения нитрогрупп различают vicинальные и gemинальные динитроалкены, отличающиеся своим электронным строением и химическими свойствами.

Vicinaльные динитроалкены характеризуются конкурирующим влиянием двух электроакцепторных групп на краткую связь, вследствие чего в данных молекулах отсутствует направленная поляризация, но вместе с тем они являются высокоэлектродефицитными системами.



отсутствие поляризации двойной связи и
высокая реакционная способность к реакциям с нуклеофилами

В молекулах gemинальных динитроалкенов нитрогруппы, связанные с одним и тем же атомом углерода, оказывают различное влияние на краткую связь. Одна из них копланарна этеновому фрагменту и оказывает отрицательный индуктивный и отрицательный мезомерный эффекты. Вторая нитрогруппа вследствие стерического фактора не участвует в сопряжении и проявляет только отрицательный индуктивный эффект. В результате такого воздействия краткая связь в gemинальных динитроалкенах высоко электродефицитна и полярна.



самая сильная поляризация д
к реакциям с нуклеофилами

Общим свойством динитроалкенов является повышенная электрофильность, что обуславливает их активность в реакциях с нуклеофильными реагентами.

4.1.1. Методы синтеза динитроалкенов

Нитрование диалкил- и диарилациетиленов избытком тетраоксида азота позволяет получить **вещиальные динитроалкены** в виде смеси геометрических изомеров, суммарный выход которых не превышает 40%. Недостатком этого метода является существенное количество примесей, содержащих продукты окисления (схема 4.1).

Схема 4.1



Более эффективным методом является окисление дианионов динитроалканов бромом при низких температурах (~ -50 °C) (схема 4.2). Эффективность этого метода зависит от электронной проводимости в промежуточных динитроанионах **4.1**. Если пространственное или электронное влияние заместителей R^1, R^2 нарушает сопряжение в дианионе, что наблюдается в случае динатриевой соли 1,2-динитро-1,2-бис-(*n*-нитрофенил)этана **4.2**, то вместо окисления протекает процесс галогенирования с образованием 1,2-динитро-1,2-дигалогеналкана **4.3** (схема 4.3).

Схема 4.2

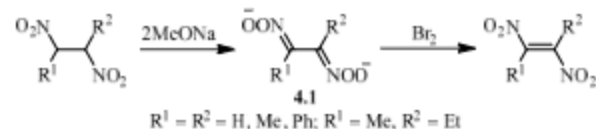
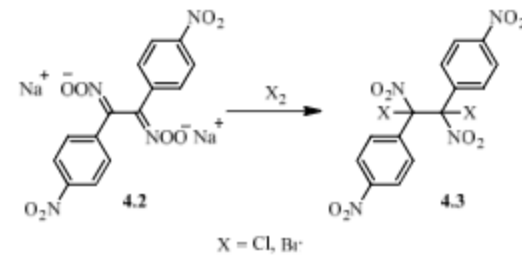
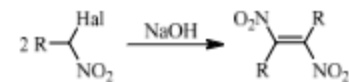


Схема 4.3



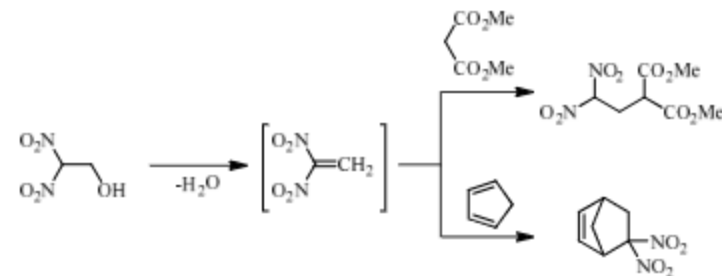
Менее популярным методом синтеза, не получившим широкого применения, явилось окислительное сочетание *gem*-галогеннитроалканов (схема 4.4).

Схема 4.4



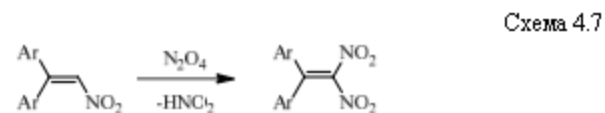
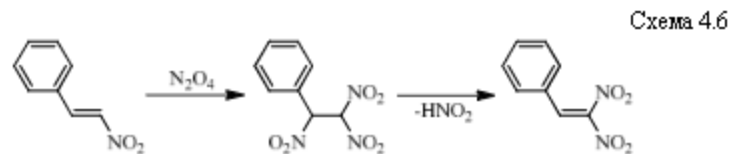
Синтез gem-дигалогенных алкилдиитроалканов возможен на основе реакции дегидратации соответствующих динитроспиртов. Однако эта простая реакция осложнена вследствие неустойчивости конечных продуктов, для фиксации которых используются вторичные превращения. Например, продукты дегидратации α,α -динитро- β -гидроксиалканов фиксируются с помощью реакции Михаэли или диенового синтеза (схема 4.5).

Схема 4.5



Ароматические gem-динитроэтенны в отличие от алифатических аналогов стабильны, что облегчает способы их получения. Так, нитрование β -нитростирола тетраоксидом азота протекает по пути присоединения

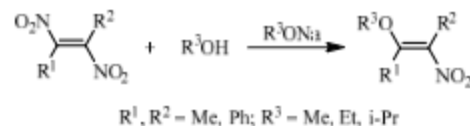
и последующего элиминирования азотистой кислоты с образованием соответствующего динитропроизводного (схема 4.6). Аналогично протекают и процессы нитрования диарилнитроэнов (схема 4.7).



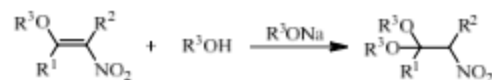
4.1.2. Химические свойства динитроалкенов

- Реакции со спиртами и alkohолями

Реакции алифатических и ароматических 1,2-динитроэнов со спиртами, осуществляемые в присутствии alkohолей при пониженной температуре ($-25 \div -50^\circ\text{C}$), протекают по пути нуклеофильного винильного замещения нитрогруппы (схема 4.8).



Образующиеся 1-нитро-2-алкоксиэны легко взаимодействуют с нуклеофилами и уже при 20°C присоединяют второй моль спирта с образованием нитроацеталей (схема 4.9).



В случае α,β -динитростирола превращение в нитроацеталь происходит даже при -50°C (схема 4.10).

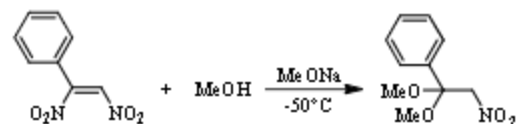
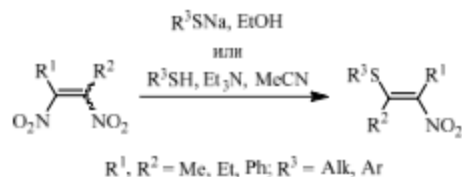


Схема 4.10

• Реакции с *S*-нуклеофилами

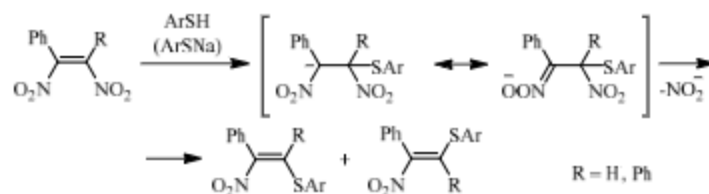
Аналогично по пути S_NVin протекает взаимодействие вицинальных динитроэтеннов с тиолами. В качестве тиолирующих агентов используют тиолаты натрия (в спиртовом растворе) или тиолы (в растворе спирта или ацетонитрила) в присутствии триэтиламина (схема 4.11).

Схема 4.11



Механизм данного процесса включает атаку нуклеофила по β -положению с образованием промежуточного сопряженного аниона и последующую стабилизацию аниона путем выброса аниона NO_2^- и превращения в 1-нитро-2-тиоэтен (схема 4.12).

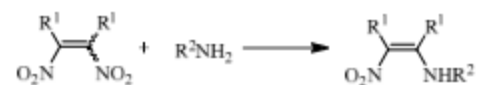
Схема 4.12



Пространственное строение образующихся тионитроэтеннов зависит от строения исходного субстрата, а также от активности атакующего нуклеофила (неионизированный тиол $ArSH$ или тиолат $ArSNa$). В реакциях с тиолом $ArSH$ выделялась смесь *E*- и *Z*-изомеров, а при действии тиолята $ArSNa$ наблюдалось преобладание одного изомера (чаще *Z*), преимущественное образование которого объясняется взаимным стабилизирующим взаимодействием нитрогруппы и легко поляризуемого атома серы через пространство при их нахождении в *cis*-положении.

- Реакции с *N*-нуклеофилами

При взаимодействии с 1,2-динитроэтенами аммиак, алифатические амины, ароматические амины атакуют β -положение, замещая нитрогруппу с образованием нитроенаминов по механизму S_NV in (Схеме 4.13).

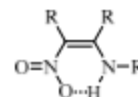


$R^1 = H, Me, Et, Ph; R^2 = H, Me, PhCH_2, Ph, C_6H_4-OCH_3$ и др.

Схема 4.13

Эти реакции легко протекают в мягких условиях. В частности, большинство виндальных динитроэтепов реагируют с аммиаком при комнатной температуре или даже при охлаждении ($-5 \div -30^\circ C$) в эфирном растворе с выходами до 90%.

Для образующихся в реакциях с первичными аминами 1-нитро-2-аминоэтепов наиболее характерна *цис*-конфигурация, стабилизированная внутримолекулярной водородной связью.



В реакциях со вторичными аминами (диэтиламин, *N*-метиланилин, морфолин, пиперидин) возможно образование как *E*-, так и *Z*-нитроенаминов. Однако было показано, что при аминировании этими аминами α,β -динитроэтиленов также выделялись преимущественно продукты *цис*-строения.

- 1,2-Динитроэтенны способны выступать в качестве диенофилов в реакциях Дильса — Альдера (схема 4.14), при этом они имеют более высокую диенофильную активность по сравнению с мононитроэтенами или другими β -функционализированными α -нитроэтенами с акцепторными группами $O_2N-CH=CH-X$, где $X = CCl_3, CN, COOR, C(O)Ph$ и др.

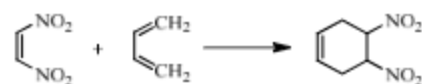


Схема 4.14

Следует отметить, что наличие заместителей в динитроэтеповом фрагменте вносит значительные пространственные препятствия и затрудняет процесс циклоприсоединения. Данную закономерность наглядно иллюстрируют

экспериментальные данные по условиям взаимодействия серии 1,2-динитроэтанов с циклопентадиеном (схема 4.15, таблица 4.1).

Схема 4.15

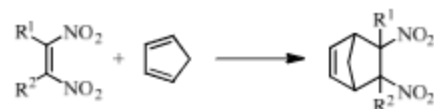


Таблица 4.1.

$R^1 = R^2 = H$	$R^1 = Ph, R^2 = H$	$R^1 = R^2 = Ph$ (<i>цис</i> -)	$R^1 = R^2 = Ph$ (<i>транс</i> -)
t° кмн.	t° кмн.	Кипячение	Кипячение
Несколько минут	8–10 часов	3 часа	Не вступает

Контрольные вопросы и задания

1. Охарактеризуйте особенности электронного строения vicинальных и gemинальных динитроалкенов. Как они отражаются на устойчивости соединений?

2. Объясните влияние нитрогрупп на распределение электронной плотности в молекулах vicинальных и gemинальных динитроалкенов. Почему ароматические *гам*-динитроалкены более устойчивы, чем алифатические аналоги?

3. Приведите способы получения 1,2-динитробутена-1, какие изомеры при этом образуются? Какой из возможных методов наиболее сопряжен с побочными процессами?

4. Предложите способ получения 2-нитро-2-бутена и способы фиксации данного соединения. Приведите возможные изомерные формы.

5. Предложите последовательность превращений синтеза 1,1-динитро-2- β -индолилэтена из соответствующего альдегида. Приведите механизмы реакций.

6. Приведите схемы реакций синтеза 1,1-динитроэтан-2-нитропропена. Какие превращения произойдут при кислотном гидролизе данного вещества?

7. Объясните различия в маршрутах взаимодействия α, β -динитростирола с этанолом и метилпропаном. Приведите механизмы реакций.

8. Какие реагенты и почему наиболее легко взаимодействуют с vicинальными и gemинальными динитроалкенами? Приведите схемы и механизмы реакций?

9. Охарактеризуйте стереоселективность взаимодействия vicинальных динитроалкенов с толуидином.

10. Какие продукты образуются при взаимодействии 1,2-динитропропена: а) с фураном, б) с циклотекс-а-1,3-диеном?

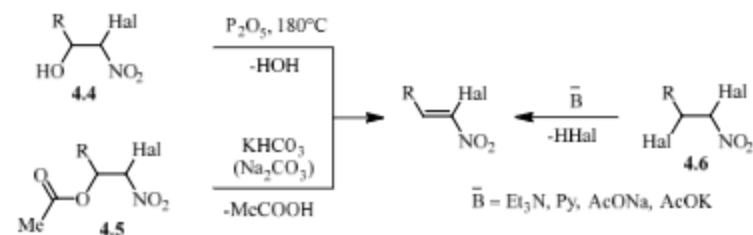
4.2. Галогеннитроалкены

Винильные и геминальные галогеннитроалкены имеют большое значение в синтезе различных классов органических соединений. Среди производных этого ряда известны соединения, используемые в качестве фунгицидов и биологически активных веществ.

4.2.1. Методы синтеза галогеннитроалкенов

Геминальные галогеннитроалкены получают на основе реакций элиминирования β -функционально замещенных *α,α*-галогеннитроалканов: путем дегидратации галогеннитроспиртов **4.4**, дезацилирования соответствующих ацилпроизводных **4.5**, дегидрогалогенирования α,β -дигалогеннитроалканов **4.6** (схема 4.16).

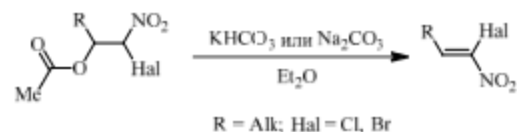
Схема 4.16



Галогеннитроспирты **4.4** выступают в качестве субстратов в синтезе простейших алифатических галогеннитроэтанов: 1-бром-1-нитроэтанов, 1-хлор-1-нитроэтанов и 1-фтор-1-нитроэтанов.

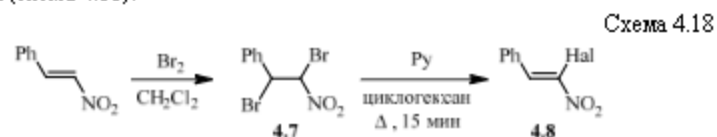
Реакции дезацилирования соответствующих производных под действием безводного KHC0_3 или Na_2CO_3 используют для синтеза галогеннитроэтанов с более протяженной углеродной цепью ($\text{C}_3\text{—C}_8$) (схема 4.17).

Схема 4.17

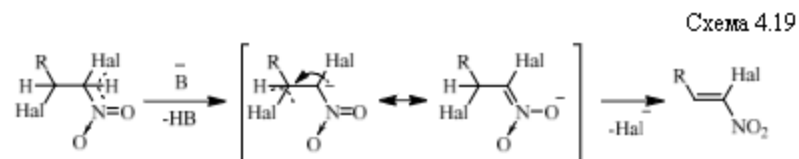


Широко используемый метод галогенирования нитроалкенов и последующее дегидрогалогенирование соответствующих дигалогеналканов **4.7** под действием различных оснований (ацетат калия, триэтиламин, пиридин

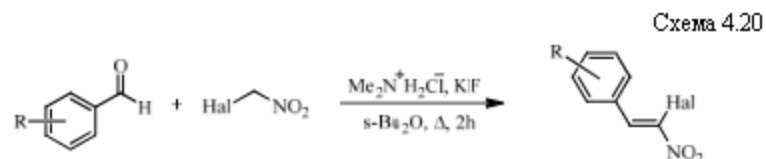
и др.) приводит к получению целевых α,β -галогеннитроалкенов **4.8** с высокими выходами (схема 4.18).



Под действием основания происходит отщепление протона от α -углеродного атома с образованием резонансно-стабилизированного за счет нитрогруппы карбаниона. Дальнейшее элиминирование аниона галогена от β -углеродного атома приводит к замыканию C=C кратной связи и образованию целевого α,β -галогеннитроалкена (схема 4.19).



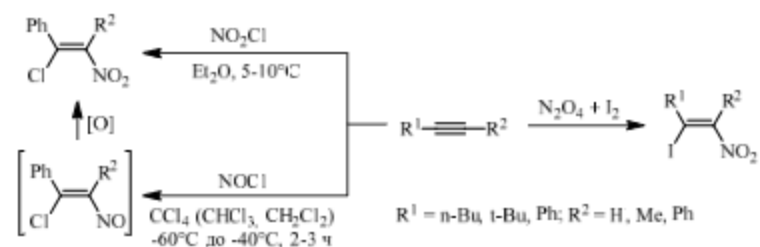
При синтезе арил- и гетероатомных геминальных галогеннитроалкенов активно используется реакция Кювенагеля с использованием ароматических альдегидов. Так, конденсация ароматических альдегидов с галогеннитроалканами приводит к образованию замещенных 1-галоген-1-нитроэтинов (схема 4.20).



По аналогичной схеме одnoreакторно получают 1-хлор-1-нитро-2-фурилэтилены путем конденсации фурфурола или его производных с хлорнитрометаном.

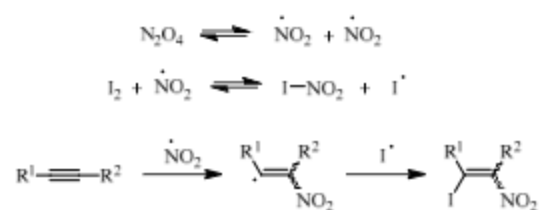
Для синтеза **виниловых галогеннитроалкенов** используют процессы нитрохлорирования и нитроiodирования ацетиленовых углеводородов (схема 4.21).

Схема 4.21



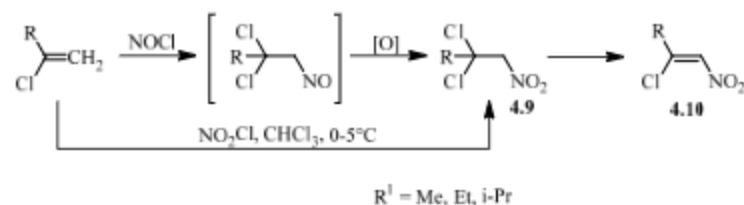
Реакции нитроидирования рассматриваются как радикальные процессы. Образующийся в условиях реакции радикал $\cdot NO_2$ преимущественно атакует по наименее замещенному (терминальному) положению алкина, что приводит к устойчивому интермедиату (вторичный радикал), который улавливает радикалы йода с образованием β -йоднитроалкена (схема 4.22).

Схема 4.22



Нитрозохлорирование 2-хлорэтинов сопровождается процессами окисления и дегидрогалогенирования промежуточных аддуктов **4.9**, приводящих к целевым *виу*-хлорнитроалкенам **4.10** (схема 4.23).

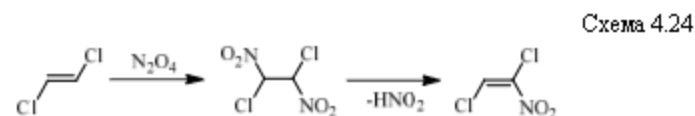
Схема 4.23



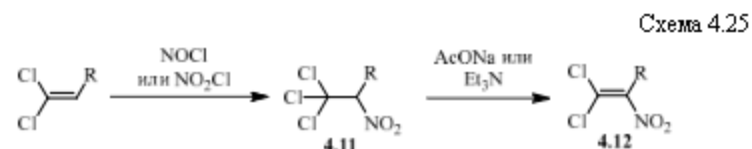
4.2.2. Методы с синтеза дигалогенпропанов

Дигалогеннитроалкены и полигалогеннитроалкены получают по общей схеме, включающей нитрование хлорзамещенных алкенов различными нитрующими агентами и последующее элиминирование HNO_2 или HNO .

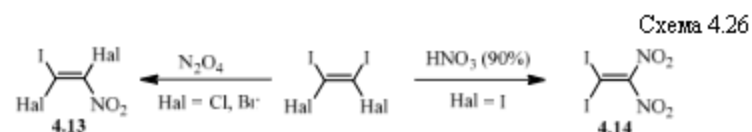
Например, 1,2-дихлор-1-нитроэтилен может быть получен действием N_2O_4 на *cis*-дихлорэтилен (схема 4.24).



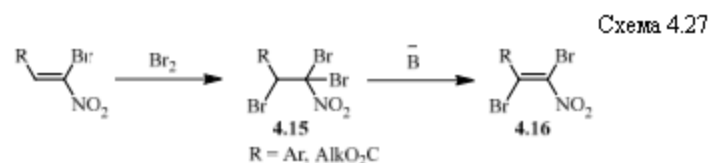
Нитрование геминальных дихлорнитроэтанов нитрилхлоридом или нитрозилхлоридом и последующее дегидрогалогенирование 2,2,2-трихлорпроизводных **4.11** позволяет получить 2,2-дихлор-1-нитроэтенны **4.12** (схема 4.25).



Специфика строения симметричных 1,2-дигалоген-1,2-дифторэтанов своеобразно проявилась при взаимодействии с N_2O_4 , протекающем по пути предпочтительного замещения атома йода на нитрогруппу с образованием α,β -дигалогеннитроалкенов **4.13**. А в случае нитрования тетрафторэтилена HNO_3 происходит образование 2,2-дифтор-1,1-динитроэтилена **4.14** (схема 4.26).



β -Замещенные 1,2-дибромнитроэтенны, содержащие сложноэфирные или ароматические группы, получают путем сочетания процессов «галогенирование — дегидрогалогенирование» (схема 4.27).

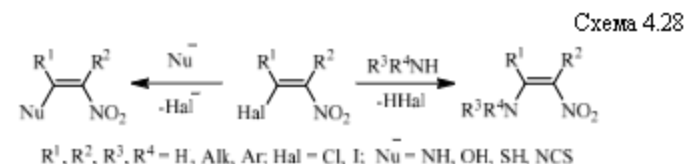


Бромирование геминальных бромнитроалкенов избытком молекулярного брома позволяет получить аддукты **4.15** с выходами до 97%, дальнейшее дегидробромирование которых под действием Et_3N (в случае

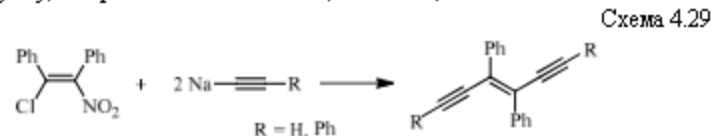
алкоголизмированных) или KOH (в случае арилизмированных) приводит к получению целевых 1,2-дигалогеннитроэтанов **4.16** с выходами до 80% (схема 4.27).

4.2.3. Химические свойства *вин*-галогеннитроалкенов

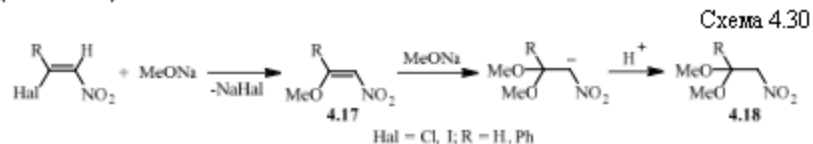
Маршруты взаимодействия **вин**альных галогеннитроалкенов с нуклеофилами зависят от природы нуклеофила и особенностей строения субстрата. Реакции с первичными или вторичными аминами, фенолятами, тиолятами, тисозицианатами, солями сульфидных кислот протекают по пути нуклеофильного винильного замещения (S_NV) атома галогена с образованием соответствующих функционализированных нитроалкенов (схема 4.28).



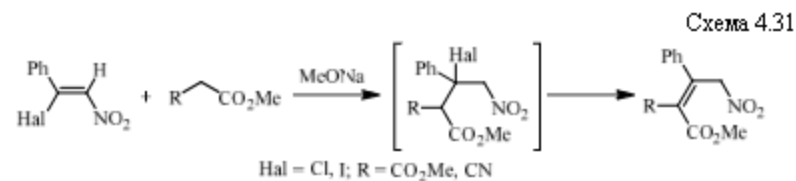
Более жесткие основания — ацетиды способны в реакциях с *вин*-галогеннитроалкенами одновременно замещать атом галогена и нитрогруппу, с образованием ендинов (схема 4.29).



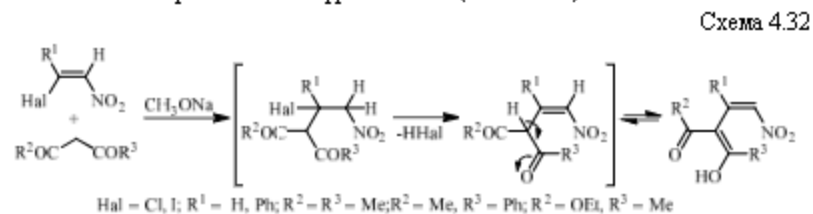
Действие MeONa на *вин*-галогеннитроалкены включает акт замещения атома галогена **4.17** и нуклеофильного присоединения по нитроэтановому фрагменту, что приводит к образованию 1,1-диметокси-2-нитроалканов **4.18** (схема 4.30).



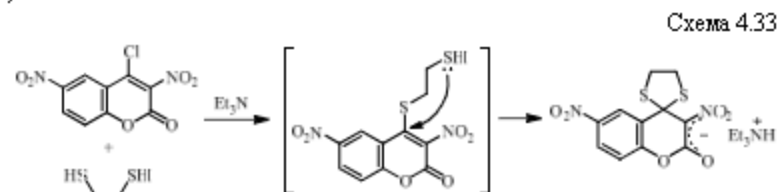
По пути $A_{\text{N}}-E$ протекает взаимодействие с неактивированными СН-кислотами, при этом дегидрогалогенирование осуществляется с образованием замещенных нитроалкинов (схема 4.31).



Енолизирующиеся СН-кислоты (ацетоуксусный эфир, ацетилацетон, бензоилацетон, димедон и др.) также присоединяются по нитровинильной системе галогеннитроалкенов, однако дегидрогалогенирование в этом случае сопровождается енолизацией, что приводит к синтезу сопряженных диенов с енольным и нитровинильным фрагментами (схема 4.32).

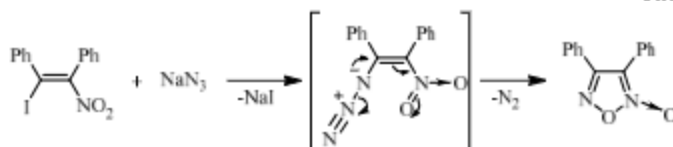


Более сложные маршруты реализуются при взаимодействии *ortho*-галогеннитроалкенов с бинуклеофильными реагентами. Так, взаимодействие 3-нитро-4-хлоркумаринов с этан-1,2-дитиолом в присутствии Et₃N сопровождается двумя актами нуклеофильной атаки с образованием спироочленного продукта, выделяемого в виде соответствующей соли (схема 4.33).



Специфика азид-иона вносит своеобразие в последовательность превращений при взаимодействии с 2-йод-1,2-дифенил-1-нитроэтаном, что приводит к синтезу фуразан-N-оксида (схема 4.34).

Схема 4.34



4.2.4. Химические свойства гем-галогеннитроалкенов

Ряд геминальных моногалогеннитроалкенов преимущественно представлен *α*-бромнитроэтенами, содержащими в vicинальном положении нитроэтенного фрагмента алкоксикарбонильные или трихлорметильные группировки, электроакцепторное влияние которых предопределяет возможность активного взаимодействия с различными типами нуклеофилов.

- Реакции с π-электроноизбыточными гетероциклами

Реакции с π-электроноизбыточными гетероциклами — индолом, пирролом и их замещенными завершаются образованием продуктов алкилирования (так называемого «заместительного присоединения») **4.19** с выходами до 93%. Алкоксикарбонилсодержащие аддукты в отличие от трихлорметилсодержащих аналогов оказались склонны к легко протекающему дегидрогалогенированию в присутствии триэтиламина, приводящему к синтезу 2-алкоксикарбонил-2-(3-индолил)-, (2-пирролил)-1-нитроэтен **4.20**. Однореакторно эти нитроалкены получают непосредственно при взаимодействии бромнитроэтен **4.19** с индолом или пирролом в условиях непродолжительной выдержки (1–3 ч, 18 °С) смеси реагентов в растворе безводного бензола или метанола и последующего кипячения в присутствии триэтиламина (2–8 ч) (схема 4.35).

Схема 4.35

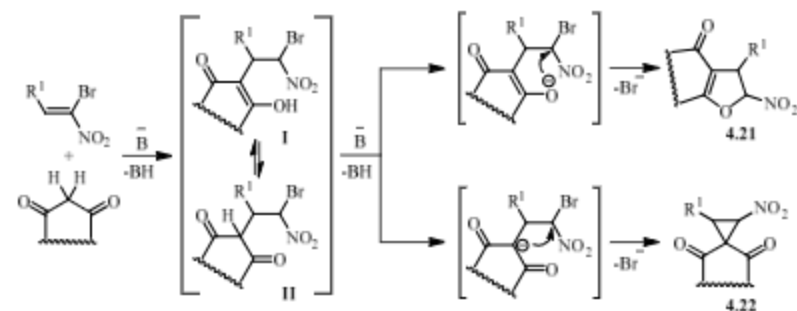


- Реакции с *CN*-кислотами

Реакции *α*-бромнитроэтен **4.19** с *CN*-кислотами (енолизирующимися и неенолизирующимися) протекают в присутствии оснований, действие которых инициирует активацию нуклеофильных центров. Взаимодействие начинается со

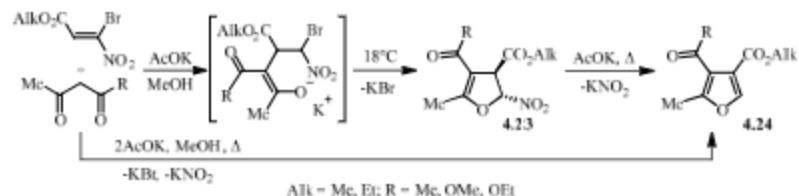
стадии нуклеофильного присоединения при участии соответствующего карбаниона, а дальнейшие превращения определяются степенью енолизации реагента. В случае енолизирующихся СН-кислот первоначально образующийся аддукт Михаэли претерпевает внутримолекулярное *O*-алкилирование при участии второго нуклеофильного реагента — енольного гидроксильного и бромнитрометильной группы (процесс S_N), в результате чего происходит формирование дигидрофурановой структуры соединений **4.21**. В случае неенолизирующихся СН-кислот, в первоначальном аддукте в роли нуклеофила выступает атом углерода СН-кислотного центра, в результате чего происходит внутримолекулярное *C*-алкилирование, приводящее к замыканию циклопропанового кольца продуктов **4.22** (схема 4.36).

Схема 4.36



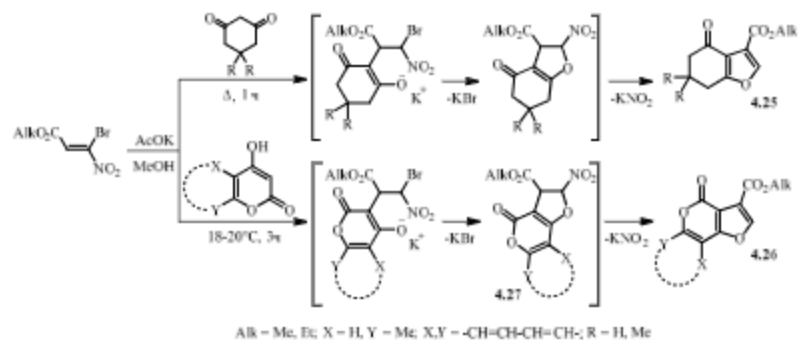
Взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов с алифатическими енолизирующимися СН-кислотами (пентан-2,4-дионом и алкил-3-оксобуаноатами) при комнатной температуре протекает по маршруту **I** с образованием 2-нитро-2,3-дигидрофуран-3-карбоксилатов **4.23** с выходами до 75%. В более жестких условиях при кипячении реакционной смеси с двукратным избытком ацетата калия происходит элиминирование HNO_2 , приводящее к формированию замещенных фуран-3-карбоксилатов **4.24** с выходом до 68% (схема 4.37).

Схема 4.37



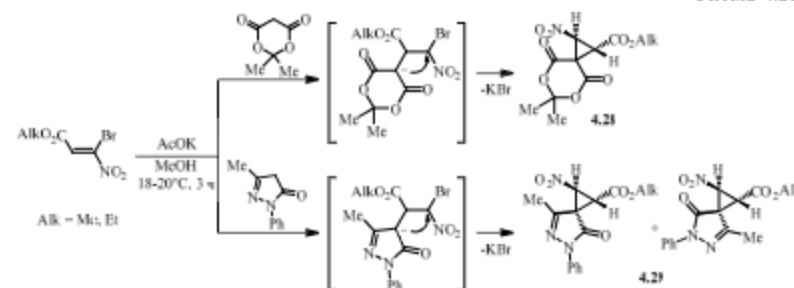
Реакции бромнитроакрилатов с циклическими енолизующимися СН-кислотами (дигидрозеорцином, димедоном, 4-гидрокси-6-метил-2Н-пирокс-2-оном и 4-гидрокси-2Н-хромен-2-оном) протекают по пути получения конденсированных фурановых систем **4.25**, **4.26** с выходами до 90%. Только в случае реакции с гидроксикумарином удается выделить нитропредшественник — дигидрофуранкарбоксилат **4.27** (эквивалентное количество основания, 1 ч) (схема 4.38).

Схема 4.38



При взаимодействии бромнитроакрилатов с неенолизующимися СН-кислотами — кислотой Мельдрума и 3-метил-1-фенил-1Н-пирокс-5(4Н)-оном в сопоставимых условиях образующийся аддукт Михаэля претерпевает внутримолекулярное С-алкилирование, приводящее к формированию спиросоединенных нитроциклопропанкарбоксилатов **4.28**, **4.29** с выходами до 56% (схема 4.39).

Схема 4.39



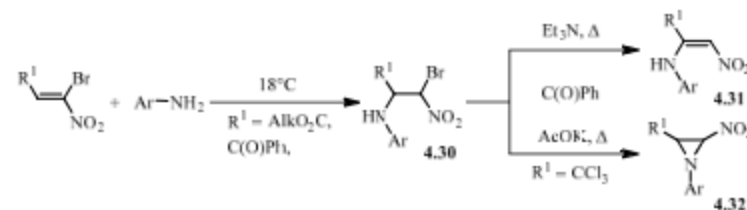
• Реакции с *N*-нуклеофилами

Взаимодействие *gem*-бромнитроалкенов с представителями *N*-нуклеофилов протекает по пути первоначального образования аза-аддуктов Михаэля **4.30** (выходы до 98%), которые, в зависимости от характера заместителя в β -положении нитроэтиновой системы, способны к различным вариантам трансформации при действии дегидрогалогенирующих агентов.

Аза-аддукты, содержащие алкоксикарбонильную или бензоильную группы, претерпевают легко протекающее дегидробромирование при кипячении в присутствии эквимолярного количества триэтиламина в растворе безводного бензола. В результате образуются представители немногочисленного ряда β -нитроэтаминов с дополнительной электроакцепторной группой (CO_2Alk , C(O)Ph) — *cis*-аминонитроэтыны **4.31** с выходами до 89%.

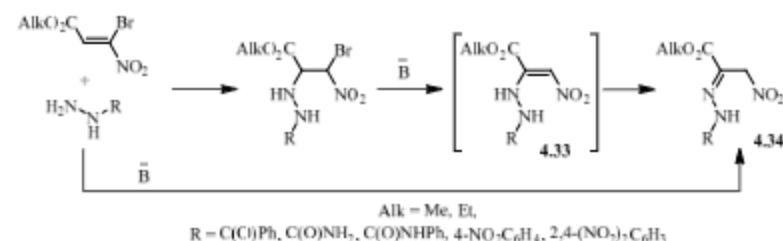
В случае трихлорметилсодержащих аминобромнитроэтанов при кипячении с ацетатом калия происходит внутримолекулярное *N*-алкилирование с образованием гетероциклических производных ряда нитроазиридина **4.32**. Наиболее успешно азиридиновые структуры **4.32** образуются из аминобромнитропропанов **4.30**, содержащих в бензольном кольце электронодонорные заместители (схема 4.40).

Схема 4.40



Алкоксикарбонилсодержащие аддукты, получаемые в результате взаимодействия *gem*-бромнитроэтеннов с производными гидразина, при действии триэтиламина легко претерпевает дегидробромирование с образованием гидразонов эфиров 3-нитропировиноградной кислоты **4.34**, которые можно рассматривать как продукты изомеризации промежуточных нитроаминов **4.33** (схема 4.41). Данной изомеризации, вероятно, способствуют повышенная NH-кислотность аминогруппы, находящейся при кратной C=C связи, и меньшая стерическая напряженность гидразоновой системы.

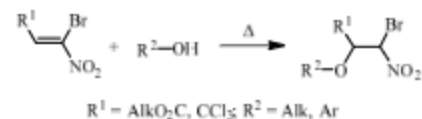
Схема 4.41



• Реакции с *O*-нуклеофилами

2-Алкоксикарбонил- и 2-трихлорметил-1-бром-1-нитроэтенны взаимодействуют с *O*-нуклеофилами при кипячении в спиртах в отсутствие основания с образованием продуктов алкоксилирования. В отличие от аналогичных *C*- и *N*-аддуктов, образующиеся соединения не подвергаются дегидрогалогенированию (схема 4.42).

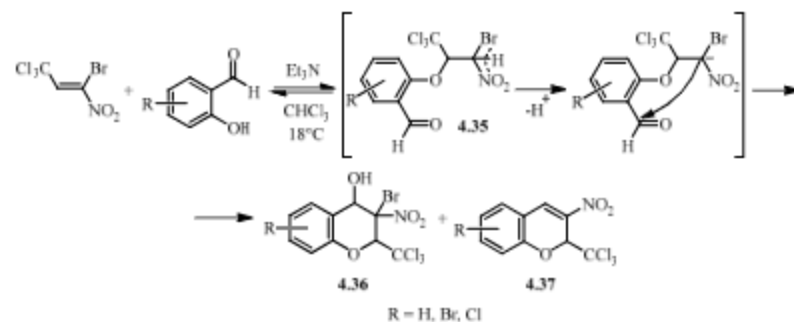
Схема 4.42



Наличие в молекуле *O*-нуклеофила дополнительной функции расширяет диапазон превращений. Так, взаимодействие 2-трихлорметил-1-бром-1-нитроэтена с салициловым альдегидом и его замещенными представляет собой tandemный процесс, в котором первоначально образующиеся *O*-аддукты **4.35** претерпевают дальнейшее превращение путем внутримолекулярной конденсации при участии СН-кислотного бромнитрометильного блока и карбонильной функции. В результате образуется разделяемая смесь гетероциклических структур бромнитрохроманолов **4.36** и нитрохроменов **4.37**,

причем варьирование условий реакции позволяет получать указанные продукты избирательно и превращать бромнитрохромоны в нитрохромены (схема 4.43).

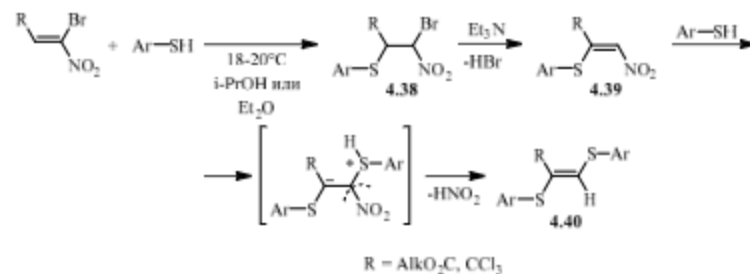
Схема 4.43



• Реакции с *S*-нуклеофилами

Реакции монобромнитроэтонов с ароматическими тиолами завершаются образованием *S*-аддуктов **4.38**. Вместе с тем, в присутствии эквимолярного количества триэтиламина взаимодействие алкоксикарбонилбромнитроэтонов с *o*-хлор- и *o*-метилтиофенолом протекает по схеме *A₂*-E и приводит к синтезу 2-алкоксикарбонил-2-арилсульфанил-1-нитроэтонов **4.39**. В случае избытка арилтиола продукты **4.39** превращаются в 2-алкоксикарбонил-1,2-ди(*o*-хлорфенилсульфанил)эны **4.40**. Предпочтительность атаки по C¹-углеродному атому кратной связи и образование продукта винильного замещения нитрогруппы объясняется стерической загруженностью C²-электрондефицитного центра (схема 4.44).

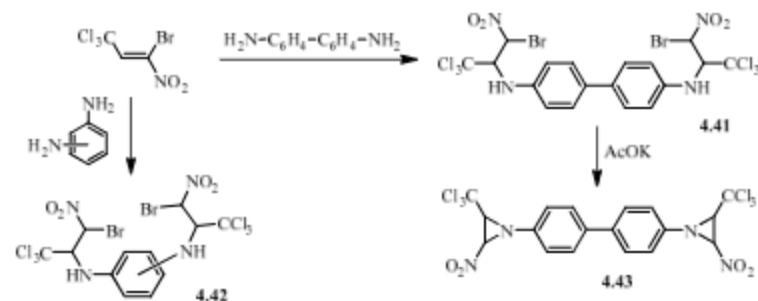
Схема 4.44



- Реакции с бинуклеофильными реагентами

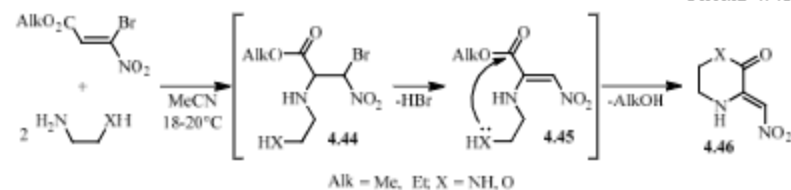
На примере взаимодействия β-трихлорметилсодержащего бромнитроэтена с орто-, мета-, пара-фенилендиаминами и бензидином показано образование продуктов бис-присоединения **4.41**, **4.42**. При кипячении бис-аддукта **4.41** со спиртовым раствором ацетата калия реализуется акт нуклеофильного замещения, в результате чего образуется оригинальная бис-азиридиновая структура **4.43** (схема 4.45).

Схема 4.45



В случае алкоксикарбонилсодержащих монобромнитроэтенон реакциях с 1,4-бинуклеофилами алифатического ряда протекают по альтернативному пути, который включает стадию элиминирования HBr с образованием высокополяризованных аминонитровинильных интермедиатов **4.45**, трансформирующихся путем нуклеофильной атаки по сложноэфирной группировке в шестичленные гетероциклические структуры **4.46**. Например, такой маршрут реализуется при взаимодействии *гем*-бромнитроакрилатов с этилендиамином или моноэтаноламином, приводящем к формированию нитрометилденсодержащих пиперазиновых или морфолиновых гетероциклов **4.46** (схема 4.46).

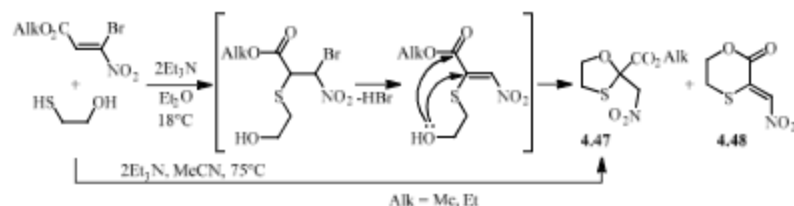
Схема 4.46



Взаимодействие *гем*-бромнитроакрилатов с 2-сульфанилэтанолом протекает в присутствии основания (Et_3N) в растворе диэтилового эфира.

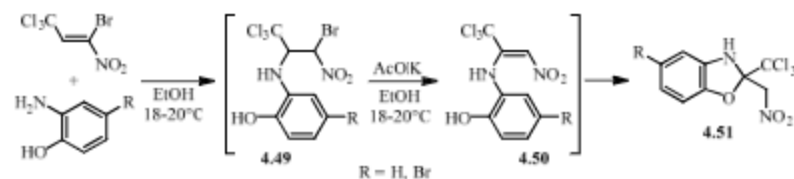
Тандемный процесс в этом случае включает стадии A_{ALM} -E, при этом создается возможность нуклеофильной атаки по двум реакционным центрам образовавшегося интермедиата — по сложной группе и по нитровинильному фрагменту. В результате при комнатной температуре образуется смесь алкил-2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата **4.47** и 3-(нитрометил)-1,4-оксатиолан-2-она **4.48**, которая легко разделяется методом колоночной хроматографии на силикагеле. Изменение условий (безводный ацетонитрил, 75 °С) способствует региоселективному синтезу алкил-2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилатов **4.47** (схема 4.47).

Схема 4.47



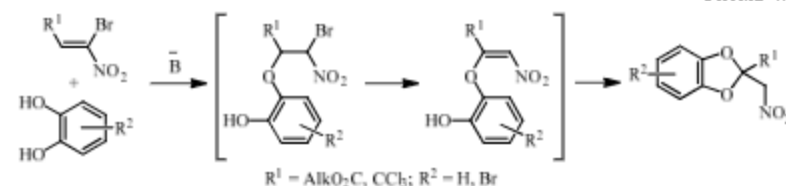
Также селективно протекает взаимодействие 2-трихлорметил-1-бром-1-нитроэтена с *o*-аминофенолами (этанол, 18–20 °С, 24 ч). Первоначально образующиеся аддукты Михаэлиса **4.49** претерпевают дегидрогалогенирование с образованием нитроэтеновых интермедиатов **4.50**, дальнейший акт нуклеофильного присоединения по кратной связи открывает путь к формированию 1,3-бензодиазолинов **4.51** (схема 4.48).

Схема 4.48



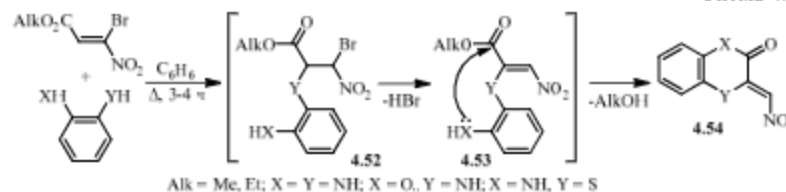
Аналогичный вариант превращений, приводящий к формированию 1,3-бензодиазолинов, реализуется в реакции 1-бром-1-нитроэтена с пирокатехином и его аналогами, процесс протекает при кипячении раствора смеси реагентов в спирте с ацетатом калия (схема 4.49).

Схема 4.49



В случае реакций α -бромнитроакрилатов с *o*-фенилендиаминами, *o*-аминофенолами и *o*-аминиофенолом первичная атака начинается при участии более нуклеофильного центра бинуклеофила. Последующее дегидрогалогенирование аддукта **4.52** приводит к образованию высокополяризованных amino- или сульфанилнитровинильных промежуточных структур **4.53**, в результате чего атака второго нуклеофильного центра осуществляется по сложозфирной функции и образуются нитрометилденсодержащие 1,4-бензодиазины (хиноксалины) и их гетероаналоги **4.54** (схема 4.50).

Схема 4.50

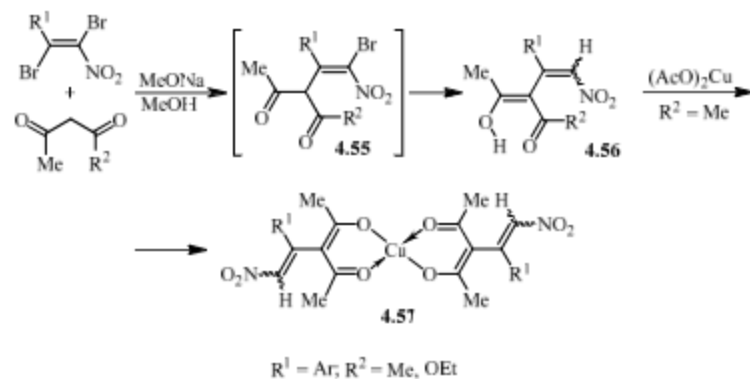


4.25. Химические свойства дигалогеннитроалкенов

Сочетание в нитроэтенной системе gemинального и vicинального атомов галогена увеличивает электрофильность 2-арил-1,2-дигалоген-1-нитроэтен и расширяет спектр синтетических возможностей.

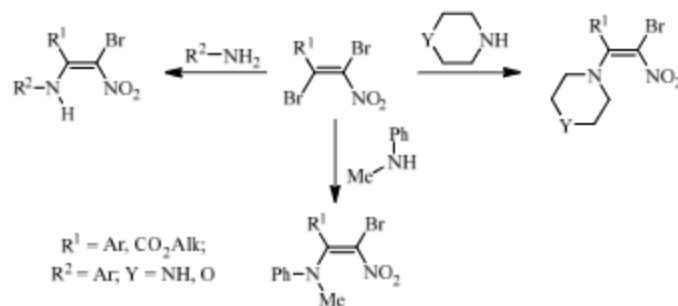
Реакции 2-арил-1,2-дигалоген-1-нитроэтен с такими СН-кислотами как ацетилacetон и ацетоуксусный эфир протекают в довольно мягких условиях ($-10 \div -8^\circ\text{C}$, MeOH, MeONa) и завершаются образованием своеобразных нитроэтиленов, функционализированных остатками соответствующего β -дикетона и β -кетозфира **4.56**, с выходами до 65%. В данном случае первоначально образующийся продукт нуклеофильного винильного замещения **4.55** претерпевает в среде спиртового раствора метилата натрия «восстановление» gemинального катионидного атома брома, приводящее к соединениям **4.56**, которые склонны к образованию хелатов **4.57** (схема 4.51).

Схема 4.51



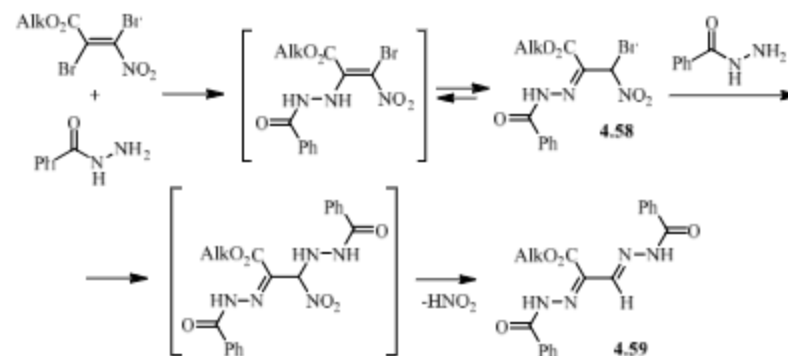
Реакции дибромнитроэтенев с первичными ароматическими аминами, а также с *N*-метиланилином, алициклическими аминами (циклогексиламином, морфолином и пиперидином) протекают по пути винильного замещения виднального атома брома и во всех случаях завершаются образованием структурно однотипных бромнитроенаминов с выходами до 98% (схема 4.52).

Схема 4.52



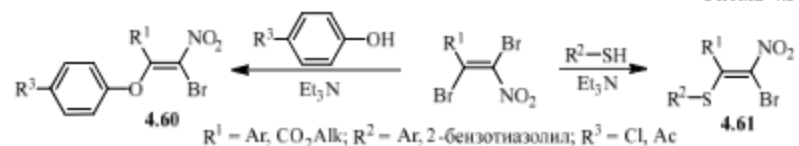
Взаимодействие 2-алкоксикарбонил-1,2-дибром-1-нитроэтенев с замещенными гидразинами протекает по пути образования соответствующих гидразонов 4.58. Результатом дальнейшего превращения моно-гидразонов по пути замещения галогена и элиминирования HNO₂ являются бис-гидразоны 4.59, образующиеся при кипячении дибромнитроэтенев с четырехкратным количеством бензоилгидразина. Реализация такого маршрута подтверждена встречным синтезом бис-гидразона из моно-гидразона (схема 4.53).

Схема 4.53



2-Алкоксикарбонил-1,2-дибром-1-нитроэтенy реагируют с фенолами и арилгиолами, а также с 2-бензотиазолиптоионом в мягких условиях в присутствии триэтиламина по типичному для этих субстратов пути S_NVin, завершающемся синтезом 2-алкоксикарбонил-2-арилокси- **4.60** и 2-арил(гетерил)сульфанил-1-бром-1-нитроэтенoв **4.61** с выходами до 85% (схема 4.54).

Схема 4.54



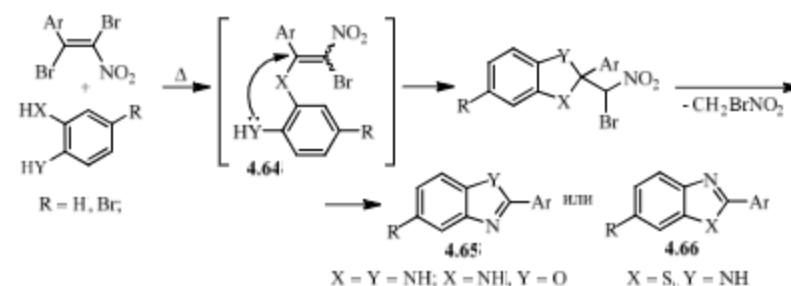
Взаимодействие алкоксикарбонилсодержащих дибромнитроэтенoв с пирокатехином и его аналогами протекает в растворе безводного бензола при 70–75 °С в присутствии Et₃N и завершается формированием 1,3-бензодиоксольных структур **4.63** с выходом до 54%. В данном случае первоначальная стадия S_NVin дополняется актом присоединения второй гидроксильной группы по кратной C=C связи образующегося интермедиата **4.62** (схема 4.55).

Схема 4.55

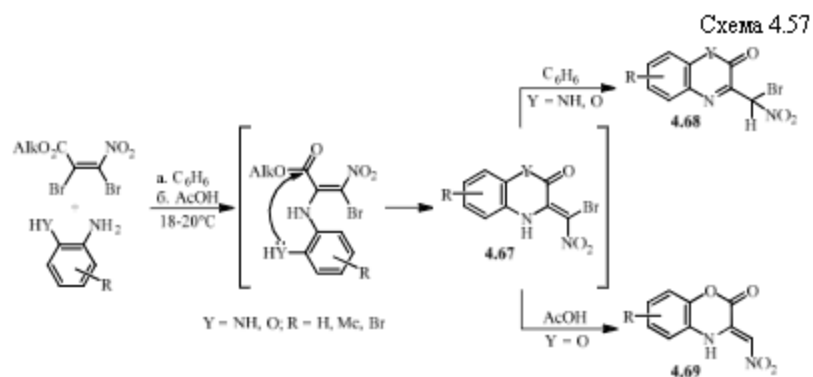


Близкий маршрут характерен и для взаимодействия арилоднородных дибромнитроэтанов с *o*-фенилендиамином и его гетероаналогами, протекающего при кипячении в бензоле или метаноле с образованием бензоконденсированных пятичленных гетероциклов ряда 1,3-бензимидазола, 1,3-бензоксазола **4.65** и 1,3-бензотиазола **4.66**. В этом случае процесс включает первоначальную стадию винильного замещения при участии наиболее нуклеофильного атома, приводящую к интермедиату **4.64** и дальнейшее присоединение второй нуклеофильной группы по кратной C=C связи с последующей ароматизацией путем выброса бромнитрометана (схема 4.56).

Схема 4.56

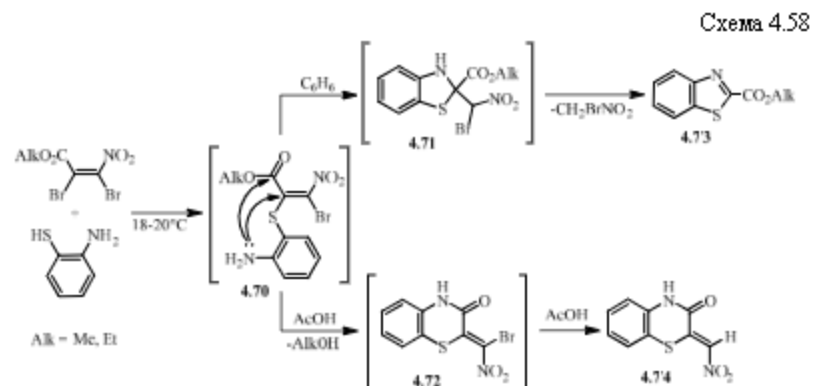


Реакции алкилкарбонилсодержащих дибромнитроэтанов с *N,N*, *N'Q* и *N,S*-бинуклеофилами легко протекают при комнатной температуре в растворе безводного бензола или ледяной уксусной кислоты (выдержка 2–4 ч). Образующийся в результате S_NV_{in} интермедиат трансформируется в бициклическую структуру **4.67** за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения с участием сложносфирной группы. Дальнейшие превращения могут протекать по двум маршрутам в зависимости от свойств реагента и природы растворителя. Так, взаимодействие с *o*-фенилендиаминами и *o*-аминофенолами, протекающее в бензоле при комнатной температуре, приводит к синтезу бромнитрометилзамещенных хиноксалинов и бензоксазинов **4.68**, а в ледяной уксусной кислоте в случае *o*-аминофенола процесс завершается образованием нитровинилсодержащих бензоксазинов **4.69** (схема 4.57).



Зависимость результата реакции от природы растворителя наблюдается и при взаимодействии дибромнитроакрилатов с *o*-аминотиофенолом. В бензоле образуются пятичленные системы 2-бензотиазолкарбоксилатов **4.73**, а в уксусной кислоте формируется шестичленный цикл бензотиазинона с нитровинильным фрагментом **4.74** (схема 4.58).

В случае проведения реакции алкоксикарбонилсодержащих дибромнитроэтенатов с *o*-аминотиофенолом в безводном бензоле первоначально образующийся продукт *S_N2* in **4.70** претерпевает гетероциклизацию за счет присоединения второго нуклеофильного центра (аминогруппы) по кратной C = C связи, полупродукт **4.71** отщепляет бромнитрометан, превращаясь в бензотиазол **4.73** (схема 4.58).



В растворе уксусной кислоты продукт нуклеофильного винильного замещения **4.70** претерпевает гетероциклизацию за счет атаки по карбонильной

группе сложнэфирного фрагмента вторым нуклеофильным центром — аминогруппой. Формирующая структура гетероцикла 4.72 со стерически напряженным блоком, сочетающим карбонил с бромнитровинильным фрагментом, преодолевает напряжение путем восстановления брома, что завершается образованием нитровинилзамещенных продуктов 4.74 (схема 4.58). Отметим, что процессы «восстановления» атома брома, как было показано выше, протекают только при проведении реакции в протонном растворителе, то есть в данном случае в ледяной уксусной кислоте.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие процессы приводят к образованию геминальных галогеннитроалкенов? Проиллюстрируйте эти методы на примере метил-3-бром-3-нитроакрилата.
2. Охарактеризуйте основные синтетические подходы, используемые при получении геминальных галогеннитроалкенов на примере 2-бром-2-нитростирола.
3. Приведите механизм синтеза метил-3-бром-3-нитроакрилата из соответствующего дибромсодержащего предшественника. Объясните регионарность стадии депротонирования.
4. Приведите механизм синтеза α -бромнитростирола на основе взаимодействия соответствующего ароматического альдегида и галогеннитроалкана.
5. Какие механизмы реализуются в процессе синтеза *вин*-галогеннитроалкенов? Проиллюстрируйте эти механизмы на примере получения 1,2-дихлор-1-нитроэтилена.
6. С помощью каких синтетических подходов можно получить дигалогеннитроалкены? Проиллюстрируйте эти методы на примере синтеза 1,2-дибром-2-нитростирола, 2,2-дихлор-1-нитростирола.
7. Какие основания могут быть использованы при получении α -галогеннитроалкенов из β -функциональнозамещенных α -галогеннитроалканов? Чем обусловлено различие условий данных реакций?
8. Приведите способы синтеза алкил-3-бром-3-нитроакрилатов и алкил-2,3-дибром-3-нитроакрилатов из эфира акриловой кислоты.
9. Используя в качестве субстрата 2-бром-2-нитростирол, приведите схемы и механизмы реакций *вин*-галогеннитроалкенов с пирролом и индолом. Объясните различия в условиях этих реакций.
10. На примере метил-3-бром-3-нитроакрилата проиллюстрируйте особенности взаимодействия α -галогеннитроалкенов с CN -кислотами.

11. Используя в качестве субстрата этил-3-бром-3-нитроакрилат, приведите схемы и механизмы реакций, завершающихся образованием циклопропанов, нитродигидрофуранов. Дайте название образующимся продуктам.

12. По какому маршруту протекает взаимодействие *α*-галогеннитроалкенов с енолизирующимися СН-кислотами? Проиллюстрируйте механизм данной реакции на примере взаимодействия *α*-бромнитроакрилата с демидоном. Какую роль в данном процессе выполняет основание? Дайте название конечному продукту.

13. На примере взаимодействия метил-3-бром-3-нитроакрилата с кислотой Мельдрума объясните особенности взаимодействия *α*-галогеннитроалкенов с неенолизирующимися СН-кислотами и условия данной реакции. Опишите маршрут получения конечного продукта и дайте ему название.

14. Какие вещества можно получить в результате реакций 1-бром-1-нитропропена с 1,3-индандионом или димедоном, если известно, что последний в отличие от 1,3-индандиона имеет высокую степень енолизации? Приведите механизм данных реакций, дайте название конечным продуктам.

15. На примерах 1-бром-3,3,3-трихлор-1-нитропроп-1-ена, 3-бром-3-нитро-1-фенилпроп-2-ен-1-она проиллюстрируйте маршруты взаимодействия *α*-бромнитроалкенов с ароматическими аминами. Какие факторы определяют пути трансформации первоначально образующихся аддуктов?

16. На примере этил-3-бром-3-нитроакрилата охарактеризуйте условия и механизм взаимодействия *α*-галогеннитроалкенов с замещенными гидразинами. Объясните особенность трансформации первоначально образующихся аддуктов и роль основания в этих процессах. Дайте название конечным продуктам.

17. Используя в качестве субстрата метил-3-бром-3-нитропроп-2-енат, сравните маршрут и условия взаимодействия *α*-бромнитроалкенов с *N*- и *O*-нуклеофилами.

18. Какие продукты образуются в результате взаимодействия 1-бром-3,3,3-трихлор-1-нитропроп-1-ена с салициловым альдегидом и как условия влияют на результат реакции? Приведите маршрут данного превращения, дайте название конечным продуктам.

19. На примере 1-бром-3,3,3-трихлор-1-нитропроп-1-ена проиллюстрируйте, в чем особенность взаимодействия монобромнитроэненов с ароматическими тиолами?

20. На примере этил-3-бром-3-нитроакрилата рассмотрите маршруты реакций *α*-бромнитроакрилатов с этилендиамином или моноэтаноламином?

Какими альтернативными путями может быть описано образование конечных продуктов? Приведите название образующихся веществ.

21. На примере взаимодействия этил-3-бром-3-нитропроп-2-еноата с 2-сульфанилэтанолом рассмотрите особенность химического поведения α,ω -бромнитроакрилатов? Приведите название образующихся веществ. Объясните направление трансформации промежуточных аддуктов?

22. Используя в качестве субстрата метил-3-бром-3-нитропроп-2-еноат, рассмотрите механизм взаимодействия α,ω -галогеннитроалкенов с пирокатехином? Приведите название образующегося продукта.

23. Используя в качестве субстратов 1-бром-3,3,3-трихлор-1-нитропроп-1-ен, метил-3-бром-3-нитроакрилат, рассмотрите влияние строения α,ω -бромнитроалкенов на результат реакции с *o*-аминофенолами? Приведите механизмы данных превращений и название образующихся веществ.

24. На примере 1,2-дибром-2-нитростирола проиллюстрируйте механизм реакции дибромнитроалкенов с алифатическими СН-кислотами? Объясните различия направлений взаимодействия α,ω -бром- и дибромнитроалкенов с алифатическими СН-кислотами.

25. Какие процессы реализуются при взаимодействии 1,2-дибром-2-нитростирола с пентан-2,4-дионом? Объясните факторы формирования хелатов данным веществом.

26. По какому механизму протекают реакции дибромнитроэтеннов с мононуклеофильными реагентами? Проиллюстрируйте данные превращения на примере реакции 2-алкоксикарбонил-1,2-дибром-1-нитроэтеннов с анионом. Приведите название образующегося продукта.

27. На примере этил-2,3-дибром-3-нитропроп-2-еноата опишите маршрут взаимодействия алкоксикарбонилсодержащих дибромнитроэтеннов с пирокатехином. Какую роль играет основание в данной реакции? Приведите название образующегося продукта.

28. По какому механизму протекают реакции арилсодержащих дибромнитроэтеннов с *o*-фенилендиаминном и его аналогами? Что является движущей силой образования конечных продуктов.

29. Какие процессы протекают в реакции алкоксикарбонилсодержащих дибромнитроэтеннов с *o*-аминофенолом? Как условия влияют на маршрут реакций и строение конечных продуктов? Приведите название образующихся веществ.

30. На примере взаимодействия метил-2,3-дибром-3-нитропроп-2-еноата с *o*-аминофенолом проиллюстрируйте возможные направления данного превращения в зависимости от условий проведения реакции. Объясните закономерности трансформации промежуточных продуктов.

31. По какому механизму протекают реакции *vic*-галогеннитроалкенов с мононуклеофильными реагентами? Проиллюстрируйте данный процесс на примере реакции 2-хлор-1-нитропропена с анилином. Укажите условия, приведите название образующихся веществ.

32. На примере взаимодействия 1-хлор-2-нитро-2-фенилстирола с фенилацетиленидом натрия объясните особенность взаимодействия *vic*-галогеннитроалкенов с ацетилендами? Приведите механизм реакции и название образующихся веществ.

33. Какие процессы реализуются при взаимодействии *vic*-галогеннитроалкенов с метилатом натрия? Охарактеризуйте стадии данного процесса. Приведите название образующегося продукта.

34. На примере 1-хлор-2-нитростирола рассмотрите маршрут взаимодействия *vic*-галогеннитроалкенов с неизолирующими СН-кислотами? Сравните химическое поведение *vic*-бром- и *gem*-бромнитростировлов в реакции с диметилацетоном. Какие продукты образуются в данных реакциях, чем обусловлено их образование?

35. По какому пути протекает взаимодействие 1-бром-2-нитростирола с ацетилацетоном? Какова роль основания в данной реакции? Объясните общность и различия химического поведения gemинальных и вицинальных бромнитростировлов в реакции с ацетилацетоном. Приведите названия образующихся продуктов.

36. Какой продукт образуется в результате реакции 3-нитро-4-хлоркумарина с этан-1,2-дитиолом? Приведите механизм данного превращения.

37. Приведите схему и механизм взаимодействия 2-йод-1,2-дифенил-1-нитроэтена с азидом натрия, укажите название образующегося продукта. Рассмотрите распределение электронной плотности в азид-ионе.

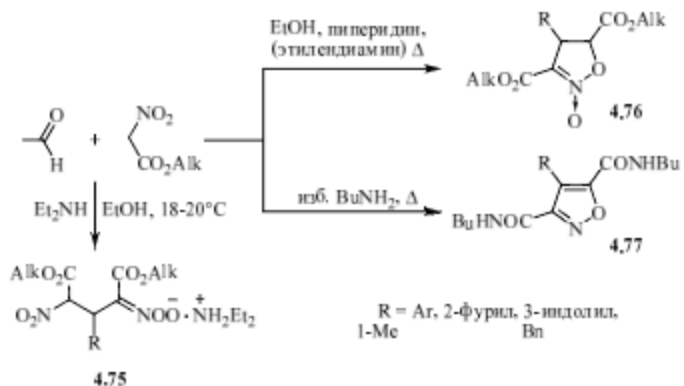
4.3. Геминально активированные нитроалкены

4.3.1. Методы синтеза гем-активированных нитроэтенон

Группа гем-активированных нитроалкенов объединяет ряды сопряженных нитросоединений, содержащих в геминальном положении к нитрогруппе дополнительный электроакцепторный заместитель — CN, C(O)Alk, C(O)Ar, C(O)OR. Для получения таких нитроалкенов можно использовать два основных метода: нитрование соответствующих непредельных систем (енонов, акрилатов) или алкилирование нитросодержащих СН-кислот (нитроацетона, нитроацетофенона, нитроуксусного эфира, нитроацетонитрила соответствующими альдегидами (конденсация). В качестве нитрующих агентов в первом методе могут выступать: концентрированная азотная кислота, нитрующая смесь, нитраты металлов, тетраоксид азота, триоксид азота, нитригалогениды (NO₂Hal), нитрат серебра с ацетилхлоридом, нитрит натрия в присутствии церийаммонийнитрата и даже оксид азота (II). Однако применение этого метода имеет существенные ограничения, так как результат в значительной мере зависит от природы заместителей в исходном субстрате; способ не всегда препаративно удобен, иногда приводит к смеси трудноразделимых продуктов, а в некоторых случаях сопровождается внедрением нитрогруппы в гетероцикл или бензольное кольцо. В этой связи рассмотрим только второй подход, а именно конденсацию альдегидов с нитросодержащими СН-кислотами.

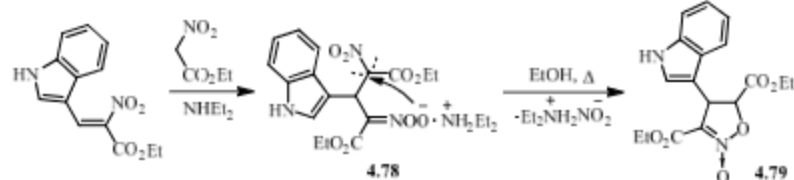
Известно, что одним из распространенных методов синтеза сопряженных нитроэтенон является конденсация альдегидов с нитроалканами в присутствии катализаторов основного характера — растворов щелочей, алкоголятов щелочных металлов, первичных алифатических аминов, ацетата аммония и др. Однако получить α -нитроакрилаты конденсацией ароматических и гетероциклических альдегидов с нитроуксусным эфиром в присутствии катализаторов основного характера не удается. В этих условиях процесс идет глубже — образуются производные 2,4-динитропглутаровой кислоты в виде солей **4.75** или замещенные N-окиси изоксазолинов **4.76** и изоксазолы **4.77** (схема 4.59).

Схема 4.59



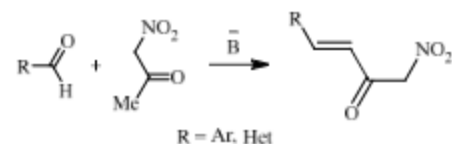
Такое течение реакций может быть объяснено повышенной склонностью первоначально образующихся эфиров α -нитроакриловых кислот (в условиях основного катализа) к присоединению нуклеофилов. Например, было показано, что этил- α -нитроакрилат индольного ряда взаимодействует с нитроуксусным эфиром при комнатной температуре в абсолютном этаноле в присутствии диэтиламина с выделением соответствующей диэтиламмониевой соли диэтилового эфира 2,4-динитропугаровой кислоты **4.78**, которая легко циклизуется в *N*-окись изоксазина **4.79** (схема 4.60).

Схема 4.60



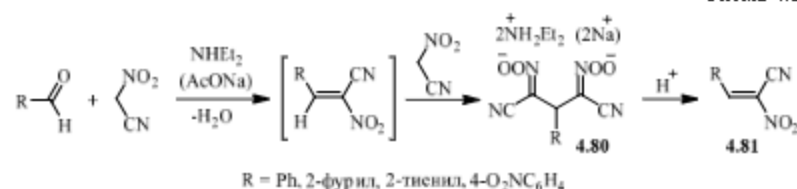
Осуществить конденсацию нитрокетонов с альдегидами для синтеза α -*m*-ацилнитрокетонов также не представляется возможным. Ранее было обнаружено, что в этих реакциях нитроацетофенон с легкостью расщепляется на метилбензоат (если в качестве основания используется метилат натрия) или дибензоилэтилендиамин (если в качестве основания используется этилендиамин). А при использовании нитроацетона в этой реакции в присутствии основания происходит образование нес сопряженного нитроальдегида, так как конденсация протекает по метильной группе (схема 4.61).

Схема 4.61



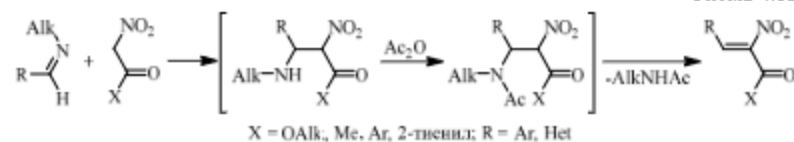
В присутствии эквивалентных количеств оснований (диэтиламин, ацетат натрия и т.д.) взаимодействие (гет)арилальдегидов с нитроацетонитрилом (1 : 2) приводит к бис-солям динитрилов 2,4-динитропштаровых кислот **4.80**. Факт образования бис-солей через нитроэтеновый интермедиат подтвержден их ретропревращением под действием кислот в соответствующие аз-цианонитроэтены **4.81** (схема 4.62).

Схема 4.62



Другой метод синтеза геминально активированных нитроэтенов основан на реакции нитроуксусного эфира или α-нитрокетонов с основаниями Шиффа в присутствии уксусного ангидрида (схема 4.63). Однако, выходы целевых соединений в данных процессах оказались не высокими (17–48%). К тому же для получения азметинов требуется дополнительная стадия — конденсация альдегидов и соответствующих аминов. Из недостатков этого метода также стоит отметить трудности разделения образующихся продуктов — нитроалкенов и ацетамидов. Между тем, данный подход используется для синтеза аз-активированных нитроэтенов ароматического и гетероциклического рядов.

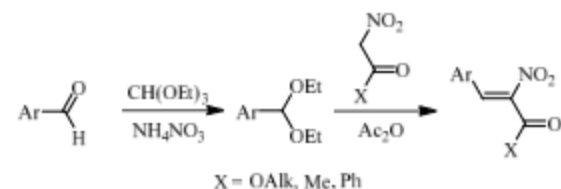
Схема 4.63



Аналогом альдегида в обсуждаемой конденсации может выступать соответствующий ацеталь. Взаимодействия диэтилацеталей ароматических альдегидов с нитроуксусным эфиром, нитроацетоном или нитроацетофеноном осуществляютя в уксусном ангидриде с одновременной отгонкой этилацетата и

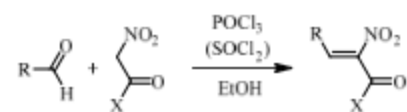
уксусной кислоты. Недостатком данного метода является предварительный синтез ацетала из альдегида и *орто*-муравьиного эфира (схема 4.64).

Схема 4.64



Более перспективным представляется метод прямого алкилирования альдегидов α -нитрокарбонильными соединениями (нитроуксусный эфир, нитроацетон, нитроацетофенон), условия которого были оптимизированы усилиями различных научных школ к 70-м годам 20 века. Например еще в 1971 году в РПИУ им. А.И. Герцена *гам*-активированные нитроэтенкиндольного ряда были получены конденсацией α -нитрокарбонильных соединений с индол-3-карбальдегидом и его аналогами. Конденсация проводилась в этиловом спирте в присутствии конденсирующего агента — $P(O)Cl_3$ или $SOCl_2$ при комнатной температуре (схема 4.65).

Схема 4.65



X = OAlk; R = 4-Me₂NC₆H₄, R-3-индолил;

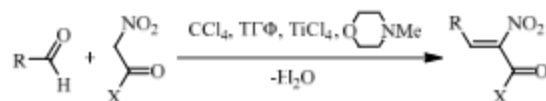
X = Me; R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-HO-3-MeOC₆H₃, 2-фурил, 2-тиенил, R-3-индолил;

X = Ph; R = R-3-индолил

Позднее данные условия были использованы для синтеза широкого ряда ароматических и гетероциклических *гам*-активированных нитроэтенков. Выходы таких соединений достигали 99%. На выход соответствующего нитроалена существенно образом влияет электронный характер заместителей в альдегиде. Так, заместители с сильным +M-эффектом стимулируют процесс, что можно связать с высокой термодинамической устойчивостью пуш-пушковых систем, особенно при наличии *n*-диметиламинофенильного или индольного заместителя (схема 4.65).

В качестве конденсирующего агента для прямого алкилирования α -нитрокарбонильных соединений (нитроуксусный эфир, нитроацетофенон) с бензальдегидом оказалась эффективной система тетрагидрид титана и *N*-метилморфолин в абсолютном четыреххлористом углероде с ТГФ при 0 °С (выход 76–95%) (схема 4.66).

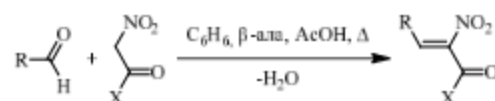
Схема 4.66



X = OEt: R = Ph, 4-Me₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-фурил, 2-тиенил;
X = Ph: R = Ph

Довольно успешно для получения *gem*-этоксикарбонил- и *gem*-бензоилнитроэтанов используется конденсация нитроуксусного эфира или нитроацетофенона с альдегидами в присутствии уксусной кислоты и β-аланина при кипячении в бензоле с насадкой Дина-Старка для отгонки азеотропа H₂O/C₆H₆ (схема 4.67).

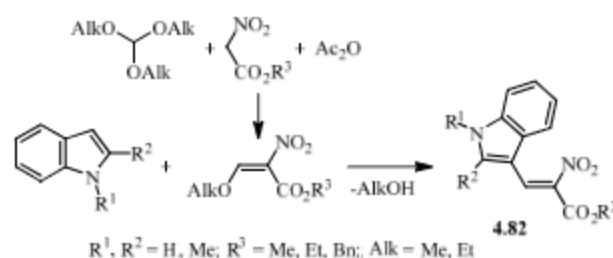
Схема 4.67



X = OEt: R = Ac, 2-фурил, 2-тиенил, R-3-индолил;
X = Ac: индолил

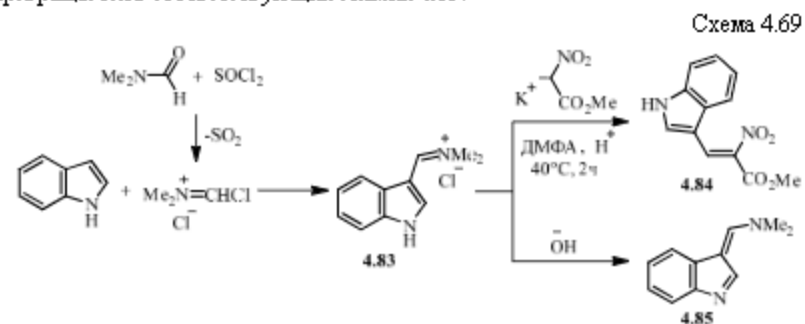
В основе оригинального метода получения α-нитроакрилатов индольного ряда **4.82** с выходом до 84% лежит конденсация индола и его метильных аналогов с эфирами β-алкокси-α-нитроакриловой кислоты, предварительно полученными при взаимодействии эфиров нитроуксусной кислоты с алкил-*ortho*-формиатами в присутствии уксусного ангидрида (схема 4.68).

Схема 4.68

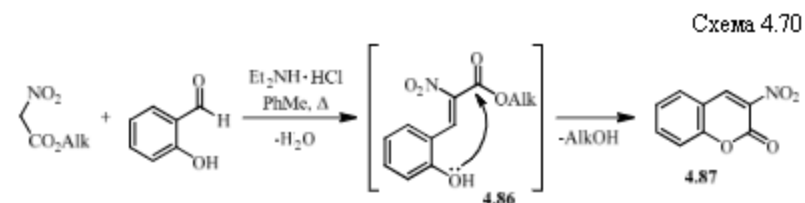


Для синтеза подобных структур могут быть использованы также реагенты Вильсмайера — Хаака, полученные из индола или его алкильных аналогов, диметилформамида и тионилхлорида. Авторам удалось синтезировать метиловый эфир β-(3-индолил)-α-нитроакриловой кислоты **4.84** с выходом 85% при взаимодействии нитроуксусного эфира (калиевая соль) с предварительно полученной соответствующей хлориминиевой солью **4.83** (схема 4.69). Реакция проводилась в диметилформамиде при температуре 40 °С в слабокислой среде (2

ч). Показано, что в нейтральной и слабощелочной средах хлориминиевая соль превращается в соответствующий енамин **4.85**.



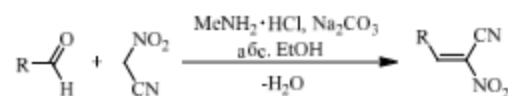
Следует отметить, что взаимодействие нитроуксусного эфира с салициловым альдегидом при кипячении в толуоле в присутствии гидрохлорида диэтиламина (48 ч, 73%) приводит к 3-нитрокумарину **4.87**, образование которого протекает через акт внутримолекулярного нуклеофильного замещения при участии фенольного гидроксильной группы в структуре интермедиата **4.86** (схема 4.70).



Синтез *gem*-цианонитроэтанов ароматического и гетероциклического рядов впервые осуществлялся конденсацией альдегидов с нитроацетонитрилом*. Реакция проводилась в среде абсолютного этанола в присутствии каталитических количеств смеси гидрохлорида метиламина и соды при комнатной температуре (схема 4.71).

* Если получать нитроацетонитрил путем дегидратации метазановой кислоты $\text{HO}_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NO}_2$, то образующийся «сырой» нитроацетонитрил содержит примеси кислоты, что позволяет его использовать для конденсации без добавления катализаторов.

Схема 4.71



R = Ar, 2-фурил, 2-бензотиенил, 3-бензотиенил, 4-пиридил

В литературе отмечается, что конденсация нитроацетонитрила с ароматическими альдегидами может протекать в воде, без растворителя, в присутствии силикагеля, доломита или в условиях микроволновой активации.

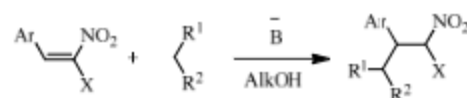
4.3.2. Химические свойства β -м-активированных нитроалкенов

- Реакции с *CN*-кислотами

β -м-Активированные нитроалкены проявляют высокую активность в реакциях с *CN*-кислотами. Взаимодействие протекает региоселективно по кратной *C=C* связи и приводит к михаэлевским аддуктам или к продуктам их дальнейших превращений в линейные или гетероциклические структуры.

Образованием аддуктов Михаэли завершаются взаимодействия α -нитровкричных эфиров с неконъюгированными *CN*-кислотами (нитроуксусным, малоновым, ацетоуксусным и циануксусными эфирами, с фенилцианометаном и фенилнитрометаном), протекающие в спиртовом растворе в присутствии основания (схема 4.72). Аналогичным образом протекают реакции нитрила α -нитрокоричной кислоты и β -м-ацетилнитростиролов с малоновым эфиром.

Схема 4.72

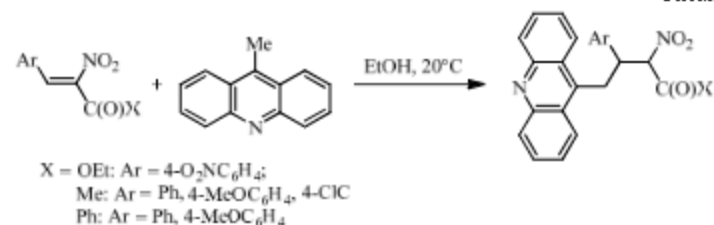


X = CO₂Et, CN, C(O)Me, C(O)Ph

R¹ = R² = CO₂Me, CO₂Et; R¹ = NO₂, CO₂Et, Ac, CN; R² = CO₂Et, Ph

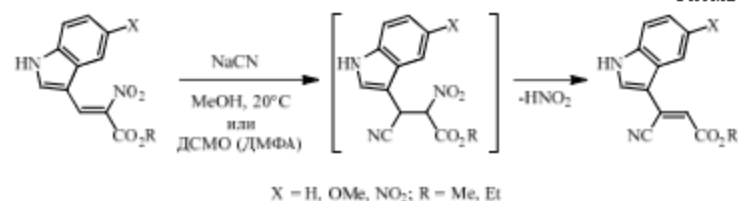
Также одноактно в очень мягких условиях с образованием аддуктов Михаэли протекают реакции α -нитровкричных эфиров и β -м-ацетил(бензоил)нитростиролов с *мезо*-метилакридином, *CN*-кислотные свойства которого обусловлены подвижностью атомов водорода в метильной группе (схема 4.73).

Схема 4.73



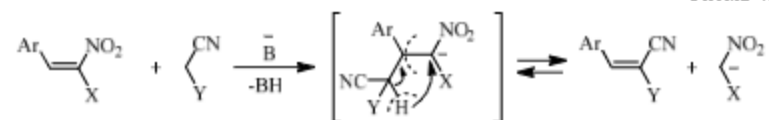
В ряде случаев первоначально образующиеся при взаимодействии α -нитроакрилатов с СН-кислотами аддукты Михаэля, могут элиминировать HNO_2 с образованием непредельных соединений, не содержащих нитрогруппу. Примером является взаимодействие β -(3-индолил)- α -нитроакрилатов с цианидом натрия в водном метаноле или ДМСО (ДМФА) при комнатной температуре (12–24 ч), завершающееся образованием β -(3-индолил)- β -цианаакрилатов (схема 4.74).

Схема 4.74



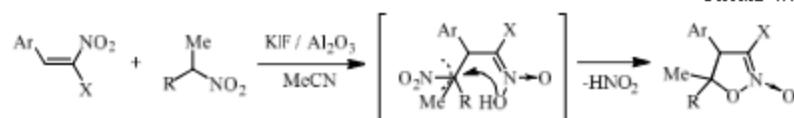
Существенное влияние на маршрут реакции оказывает специфика функциональных групп СН-кислоты. Так, реакции СН-кислот, содержащих нитрильную группу (динитрил малоновой кислоты, циануксусный эфир), с активированными нитроалкенами включают стадию переелиминирования (арифметического переноса) образующихся аддуктов. Такая специфика маршрута объясняется особенностями природы цианогруппы, отличающейся небольшим объемом и сильными $-I$ и $-M$ -эффектами. Например, реакции эфиров α -нитровинных кислот, а также β -ацетил(бензонил)- β -нитрос тиролов с цианосодержащими СН-кислотами — динитрилом малоновой кислоты и циануксусными эфирами, которые протекают в спирте в присутствии оснований завершаются образованием бензилдипцианоацетатов (схема 4.75).

Схема 4.75



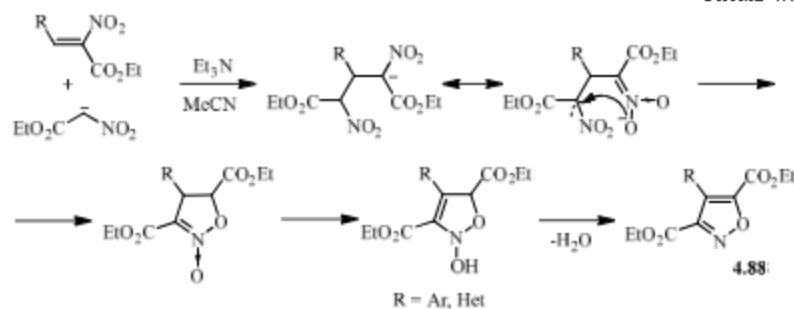
Однако чаще при взаимодействии *gem*-замещенных нитроалкенов с СН-кислотами реализуются тандемные процессы, включающие различные типы превращений, приводящих к гетероциклизации. Так, реакции с нитроалканами, протекающие в ацетонитриле в присутствии катализатора $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, завершаются формированием *N*-окиси изоксазалинов. Гетероциклизация первоначально образующихся аддуктов Михаэля проходит путем отщепления азотистой кислоты с участием нитронатной формы нитрогруппы (схема 4.76).

Схема 4.76

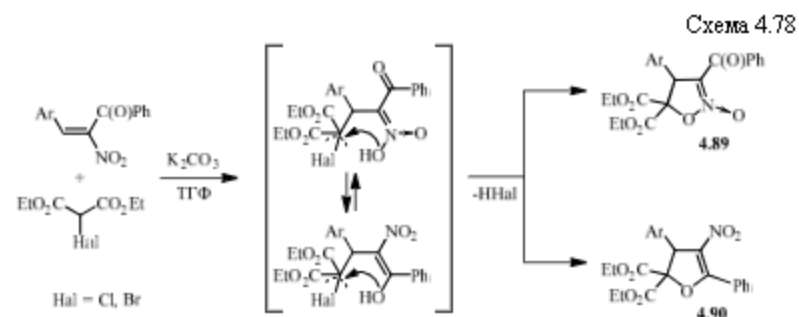


Этиловый эфир α -нитрокоричной кислоты с нитроуксусным эфиром в ацетонитриле в присутствии триэтиламина (3-кратный избыток) при нагревании до 60°C в течение 4 часов приводит к образованию диэтил-4-фенилизоксазол-3,5-дикарбоксилата **4.88** с выходом 93%. Механизм реакции представлен на схеме 4.77:

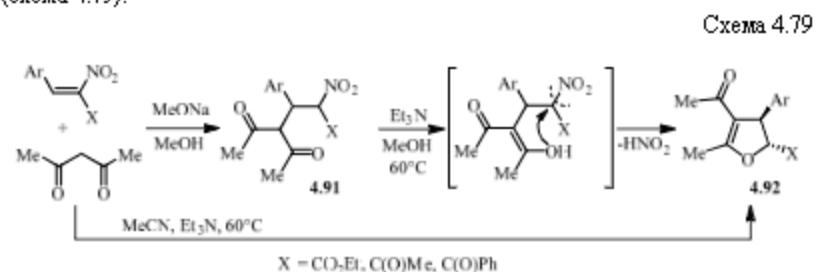
Схема 4.77



При конденсации 3-(4-метилфенил)-2-нитро-1-фенил-2-пропен-1-она с хлор- и броммалонатами наряду с *N*-окисью 3-бензоил-5,5-диэтоксикарбонил-4-(4-метилфенил)изоксазолина **4.89** образуется 5,5-диэтоксикарбонил-4-(4-метилфенил)-3-нитро-2-фенил-4,5-дигидрофуран **4.90** (соотношение ~ 2 : 1), то есть гетероциклизация происходит с отщеплением галогеноводорода от михаэлевского аддукта с участием нитрогруппы (нитронатная форма) либо карбонильной группы (енольная форма) (схема 4.78).

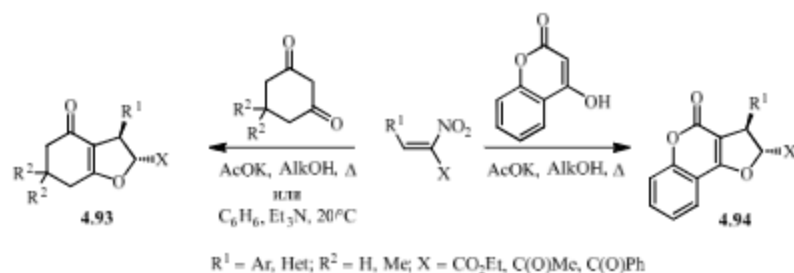


Маршруты реакций этил- β -арил(гетерил)- α -нитропропеноатов с енолизующимися СН-кислотами протекают по схеме тандемного процесса, включающего первоначальную стадию образования аддукта Михаэля и последующую гетероциклизацию при участии енольного гидроксила. Например, взаимодействие α -нитрокоричных эфиров, а также β -ацетил(бензоил)- β -нитростиролов с представителем линейных β -дикетонов — ацетилацетоном, протекающее при использовании эквивалентных количеств реагентов в среде абсолютного метанола в присутствии метилата натрия, приводит к продуктам михаэлевского присоединения по кратной С=C связи **4.91**, которые при нагревании в метаноле в присутствии триэтиламина (60 °С, 2 ч) превращаются в соответствующие тетразамещенные дигидрофураны **4.92** (схема 4.79).



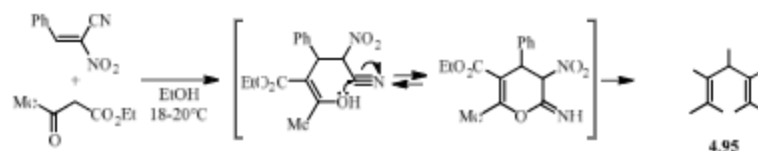
Реализация *one-pot* процесса в случае взаимодействия этиловых эфиров α -нитровирричных кислот или β -ацетил(бензоил)- β -нитростиролов с циклическими β -дикетонами — димедоном, дигидрорезорцином и 4-гидроксикумарином приводит к синтезу замещенных гексагидробензофуранов **4.93** и дигидрофурокумаринов **4.94**. (схемы 4.80).

Схема 4.80



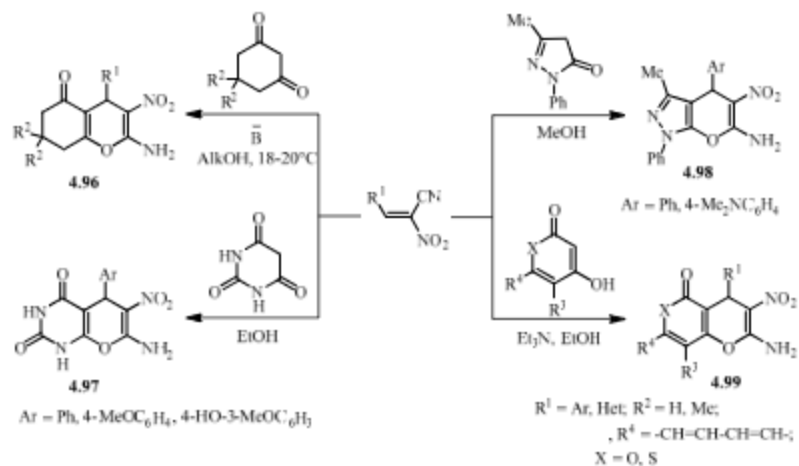
Наличие в молекуле нитроалкана геминальной цианогруппы вносит специфику в течение tandemного маршрута. Так, взаимодействие *o*-м-цианонитроэтанов с ацетоуксусным эфиром, протекающее без катализатора в абсолютном этаноле при комнатной температуре, включает стадию нуклеофильного присоединения енольного кислорода по цианогруппе, приводящее к образованию этил 6-амино-2-метил-5-нитро-4-фенил-4H-пиран-3-карбоксилата **4.95** (схема 4.81).

Схема 4.81



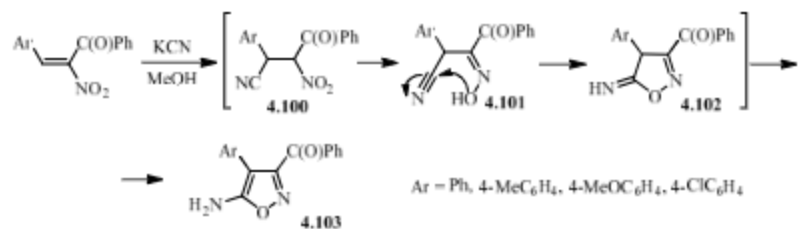
Аналогичная стадия реализуется в реакции β -арил(гетерил)- α -циано- α -нитроэтанов с представителями циклических β -дикетонов — димедоном, дигидрорезорцином, 3-метил-1-фенил-5-пиразолоном или барбитуровой кислотой, завершающиеся образованием хроменов **4.96–4.98** (схема 4.82). По той же схеме протекают реакции с 4-гидрокси-6-метил-2-пироном и 4-гидроксикумарином с образованием замещенных пиранопиранов ($X = \text{O}$; $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$) и пиранокумаринов ($X = \text{O}$; $R^3, R^4 = \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$) **4.99** (схема 4.82).

Схема 4.82



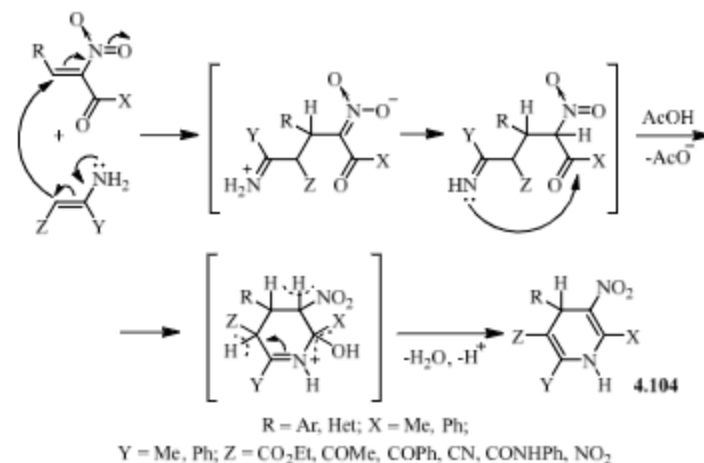
Взаимодействие α -нитроалкенов с цианидом калия в метаноле идет по пути образования замещенных изоксазолов **4.103**. Механизм реакции, вероятно, включает нуклеофильное присоединение цианид-иона по кратной $\text{C}=\text{C}$ связи **4.100**, восстановление нитрогруппы до оксимной **4.101** и замыкание гетероцикла за счет нуклеофильной атаки кислорода оксимного фрагмента по связи $\text{C}\equiv\text{N}$ **4.102** (схема 4.83).

Схема 4.83



Реакции α -нитроалкенов с функционализированными енамими осуществляются в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 15–20 часов. В результате получают дигидропиридиновые структуры **4.104** с выходами до 84%. Вероятно, процесс начинается с первоначальной атаки енамина по электрофильной кратной $\text{C}=\text{C}$ связи с последующей гетероциклизацией, аналогичной синтезу Ганча.

Схема 4.84



Повышенный интерес к синтезу замещенных дигидропиридинов объясняется широким применением в медицине в качестве высокоэффективных сердечно-сосудистых препаратов антагонистов кальция 1,4-дигидропиридинового ряда — *нифедипина* (*коринфара*), *форилона*, *никардипина*.

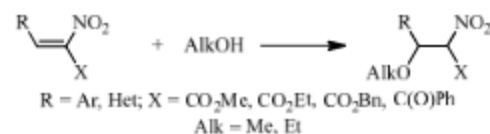
- *Реакции с мононуклеофилами*

Значительная поляризация кратной связи в молекулах *α,β*-активированных нитроалкенов обуславливает мягкие условия присоединения мононуклеофилов. В зависимости от дополнительных факторов процесс A_{N} может сопровождаться дальнейшими превращениями — переалкилированием, алкилированием, дополнительными актами нуклеофильного присоединения, гетероциклизацией.

- *Взаимодействие с O-нуклеофилами*

Существенное влияние на электрофильность нитроэтенной системы оказывает влияние ароматического заместителя. Так, большинство эфиров *α*-нитровалеричной кислоты, а также *α,β*-бензилнитростирол присоединяют спирты по двойной связи при комнатной температуре без катализатора с образованием соответствующих *O*-аддуктов (схема 4.85).

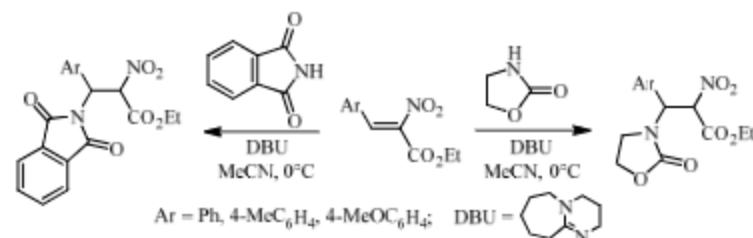
Схема 4.85



• *Взаимодействие с N-нуклеофилами*

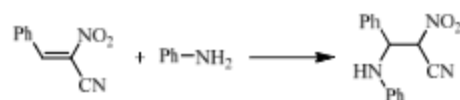
Реакции с N-нуклеофилами также чувствительны к особенностям строения субстрата и реагента, что отражается на специфике маршрутов реагирования. В ряде случаев взаимодействие останавливается на первичном акте AdM. Например, продуктами *aza*-Мисхаэли завершаются реакции α -нитрокарбонильных эфиров с представителями циклических N-нуклеофилов — фталмидом и оксазолидин-2-оном, протекающие в ацетонитриле при 0 °С в атмосфере аргона в присутствии основания 1,8-дизабидило[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) (схема 4.86).

Схема 4.86



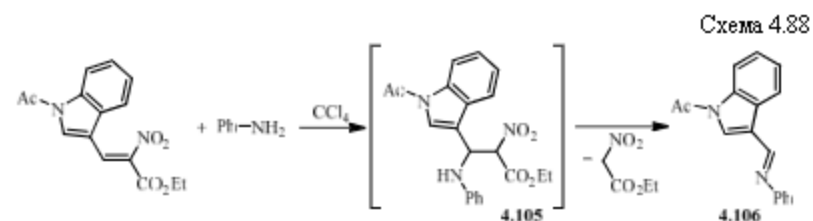
Аналогично протекает и взаимодействие нитрилов α -нитрокарбонильной кислоты с анилином с образованием нитрилов β -анилино- α -нитро- β -фенилпропионовой кислоты (схема 4.87).

Схема 4.87

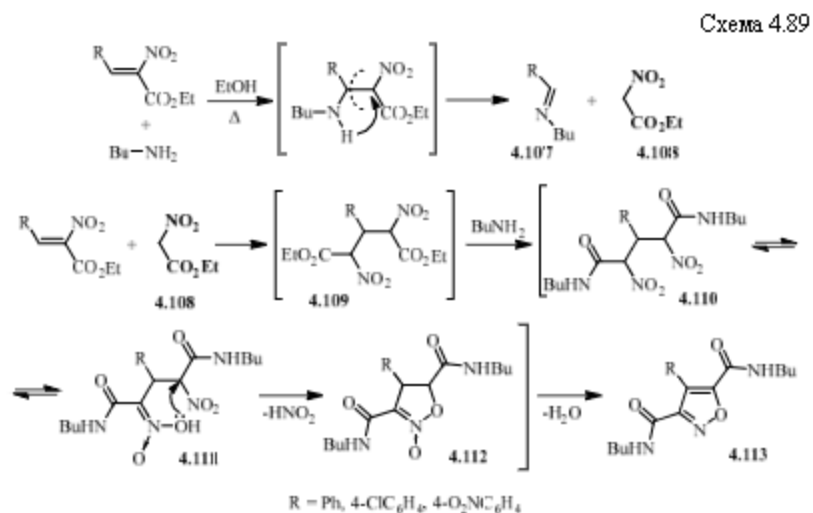


Однако в случае α -нитроакрилата индольного* ряда действие анилина приводит к расщеплению аддукта **4.105** до соответствующего азометина **4.106** за счет процесса переалкилирования (схема 4.88).

* С целью уменьшения электронодонорных свойств индольного кольца используют N-алкильные производные индола.



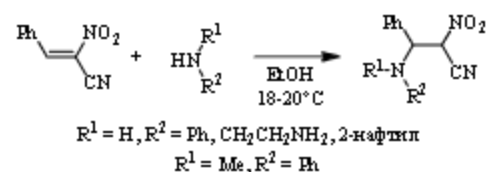
Повышенная склонность продуктов присоединения первичных аминов к элиминированию нитроуксусного эфира проявилась и в реакциях α -нитрокоричневых эфиров с бутиламином (кипячение в этаноле). Важно отметить, что высвобождающейся при этом нитроуксусный эфир **4.108**, выступая в роли *S*-нуклеофила, инициирует новое направление реагирования, начинающееся с присоединения к молекуле α -нитроакрилата с образованием эфира динитроглутаровой кислоты **4.109**. Дальнейшие превращения включают акт нуклеофильного замещения по двум сложноэфирным группам с образованием диамида **4.110**, претерпевающего при участии *anti*-нитроформы **4.111** гетероциклизацию с образованием замещенных изоксазолов **4.113** (схема 4.89).



На примере взаимодействия *alpha*-цианонитроэтена с серией алифатических, алициклических и ароматических аминов выявлена зависимость результата реакции от основности вводимого амина. Менее основные амины —

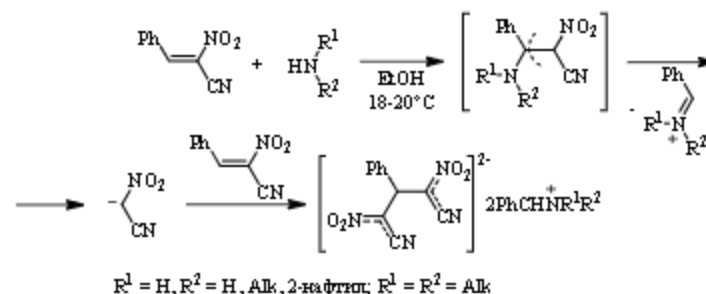
акрилин (рК_в 9.5) и *N*-метилакрилин (рК_в 9.2) образуют продукты присоединения по кратной C=C связи (схема 4.90).

Схема 4.90



Реакция с более основными аминами, например, *n*-толуидином (рК_в 8.7), аммиаком (рК_в 4.8), *n*-бутиламином (рК_в 3.4), циклогексиламином (рК_в 3.2), диэтиламином (рК_в 3.0) и пиперидином (рК_в 2.8) сопровождается расщепление и первоначально образующихся продуктов Add по пути переелицирования и последующим присоединением цианонитрометана к исходному алкену, что приводит к формированию бис-аммониевых солей динитрида 2,4-динитрофе нилпугтаровой кислоты (схема 4.91).

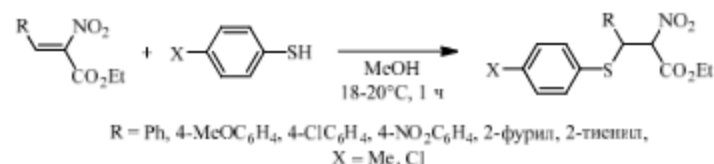
Схема 4.91



• *Взаимодействие с S-нуклеофилами*

α -Нитроакрилаты успешно реагируют с 4-метил- и 4-хлортифенолами в очень мягких условиях — в метаноле без катализатора при температуре 18–20 °С в течение 1 ч с образованием линейных *S*-аддуктов (схема 4.92).

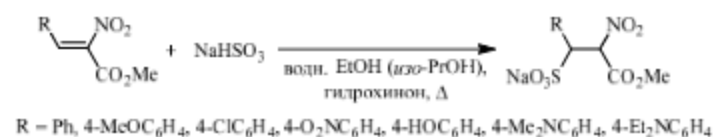
Схема 4.92



В некоторых случаях образование *S*-аддуктов происходит в присутствии оснований, например α -нитроакрилаты индольного ряда присоединяют тиолы в присутствии пиридина.

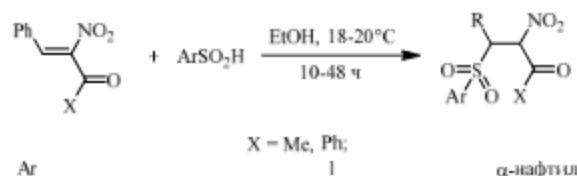
В условиях, исключающих радикальные процессы, осуществлено присоединение гидросульфита натрия эфиров по кратной связи α -нитроакричных кислот; выходы с ульфонатов 20–79% (схема 4.93).

Схема 4.93



Реакции незамещенных *ам*-ацетил- и *ам*-бензилнитросульфидов с сульфидными кислотами ароматического ряда при эквимолярном соотношении реагентов также завершаются образованием продуктов Ad_M — замещенных нитрокетосульфонов (схема 4.94).

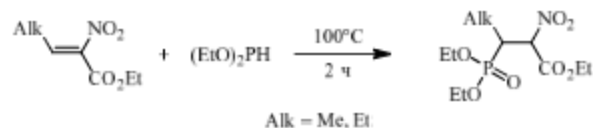
Схема 4.94



- *Взаимодействие с P-нуклеофилами*

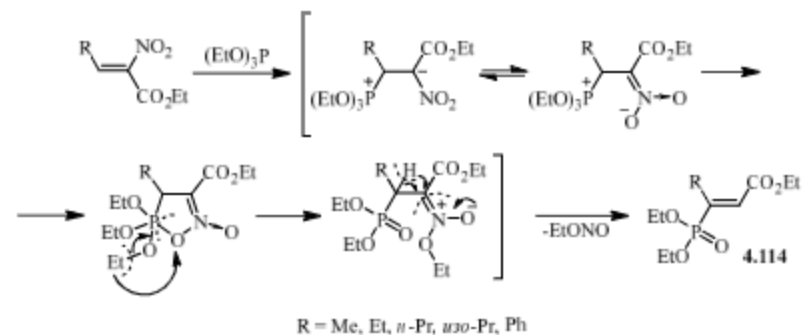
При взаимодействии представителей алифатических α -нитроакрилатов с диэтилфосфитом при нагревании с выходами до 68% выделены соответствующие этил-3-диэтоксифосфинил-2-нитробутаноаты и -пентаноаты (схема 4.95).

Схема 4.95



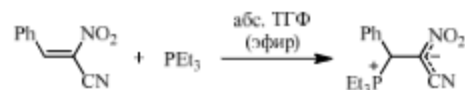
Более сложный маршрут, включающий стадию отщепления этилнитрита с образованием 3-алкил(арил)-3-диэтоксифосфилакрилатов **4.114**, предложен для взаимодействия алифатических и ароматических α -нитроакрилатов с триэтилфосфитом (схема 4.96).

Схема 4.96



Взаимодействие α -нитрокоричных кислот с третичными фосфинами завершается образованием *P*-аддуктов, имеющих цвиттерийную структуру (схема 4.97).

Схема 4.97



- Реакции с бинуклеофилами
- Взаимодействие с гидразином и его аналогами

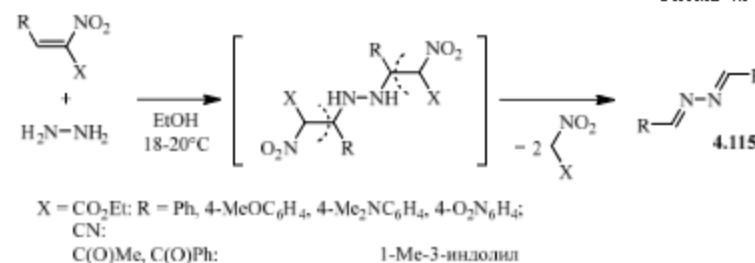
Высокая нуклеофильность гидразина и его аналогов, обусловленная наличием α -эффекта*, ярко проявляется при взаимодействии с β -функционализированными нитроалкенами.

* Альфа-эффект обуславливает повышенную нуклеофильность атома из-за наличия соседнего (альфа) атома с неподеленной парой электронов.

Реакции геминально активированных нитроэтанов с представителями MN и NQ -бинуклеофилов ряда гидразина и гидроксипамина протекают по пути tandemных маршрутов, начинающихся с образования моно- или бис-аза-аддуктов, которые в большинстве случаев претерпевают дальнейшие превращения по пути гетероциклизации или по схеме арипметилового переноса (перееалкилирование, см. стр. 56). Предпочтительность направлений зависит от основных свойств реагентов, природы арильного (гетерильного) заместителя, влияющего на электрофильность нитроэтанового фрагмента нитроалкена; существенную роль также играют условия реакций.

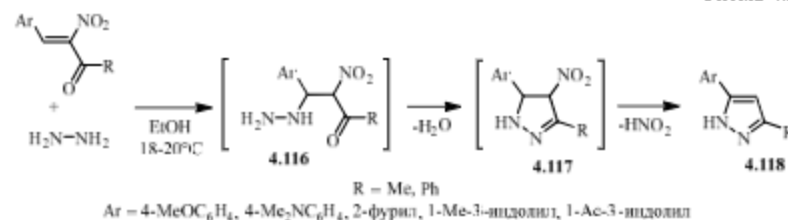
Взаимодействия, при которых в промежуточных аддуктах происходит разрыв $C-C$ связи (перееалкилирование), обусловлены легкостью элиминирования образующихся резонансно-стабилизированных анионов и энергетической выгодностью сопряженных азиновых систем **4.115**. Подобный маршрут наиболее ярко иллюстрируют взаимодействия эфиров и нитрилов α -нитрокарбонных кислот, а также *ам*-ацетил- и *ам*-бензоил- β -нитроэтанов, содержащих сильный электронодонорный заместитель (4-диметиламинофенил или 1-метил-индол-3-ил) с гидразином (pK_{BH^+} 8.18), протекающие в этаноле при комнатной температуре (схема 4.98).

Схема 4.98



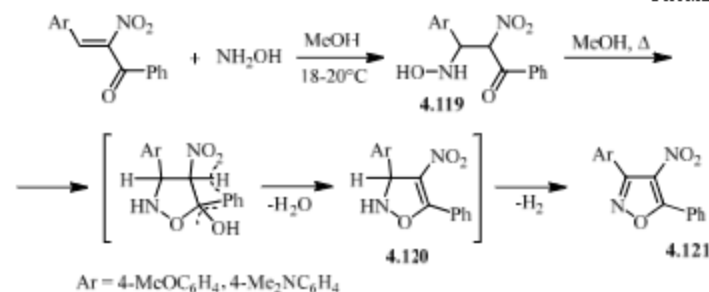
Под влиянием электронодонорных ароматических групп в молекулах 1-ацетил- и 1-бензоил-1-нитро-2-(гет)арилэтанов промежуточные моно-аддукты с гидразином **4.116** трансформируются по пути внутримолекулярного нуклеофильного присоединения при участии свободной NH_2 группы и карбонильной функции, приводящего к формированию пиразолинового кольца **4.117**, дальнейшая ароматизация которого происходит посредством самопроизвольного элиминирования HNO_2 с образованием замещенных пиразолов **4.118** (схема 4.99).

Схема 4.99

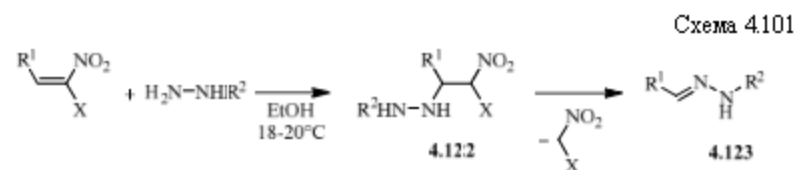


Аналогичный маршрут реализуется и при взаимодействии гидроксидрамина (pK_{NH^+} 5.9) с *ам*-бензонитростиролами, содержащими электронодонорные ароматические заместители. Вследствие меньшей нуклеофильности атома кислорода по сравнению с азотом для формирования оксазолов требуется кипячение в течение 1.5–2.5 ч в водноспиртовой среде. Первоначально образующиеся продукты Ad_M 4.119 гетероциклизуются в изоксазолиновые производные 4.120, которые вследствие самопроизвольного дегидрирования превращаются в устойчивые изоксазольные системы 4.121 (схема 4.100).

Схема 4.100

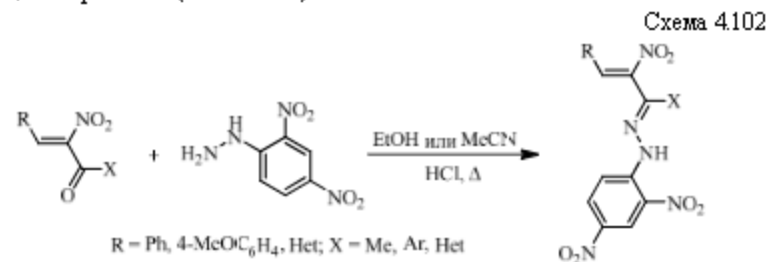


Понижение основности реагента при переходе от гидразина к фенилгидразину (pK_{NH^+} 5.2) способствует большей стабильности промежуточных аддуктов. Так, взаимодействие *ам*-алкилнитрозонов фуранового ряда, с фенилгидразином при комнатной температуре, завершается образованием продуктов присоединения по C=C связи 4.122. В случае *ам*-цианонитростиролов и *ам*-алкилнитрозонов индольного ряда стадия образования продуктов присоединения сопровождается выбросом нитроацетонитрильного, ацетил- или бензонитрометильных анионов, что приводит к продуктам арилетилового переноса — соответствующим фенилгидразонам 4.123 (схема 4.101).



$\text{R}^1 = \text{Ar, Het}; \text{R}^2 = \text{Ph, C(O)Me}; \text{X} = \text{CN, C(O)Me, C(O)Ph}$

Принципиальное изменение маршрута взаимодействия и ужесточение условий наблюдается в случае взаимодействия 2,4-динитрофенилгидразина ($pK_{\text{NH}} + 2.22-3.48$) с *ам*-ацилнитросоединениями. При кипячении в этаноле или ацетонитриле в присутствии концентрированной соляной кислоты в качестве катализатора осуществляется нуклеофильная атака по карбонильной группе с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов соответствующих *ам*-ацилнитросоединений (схема 4.102).

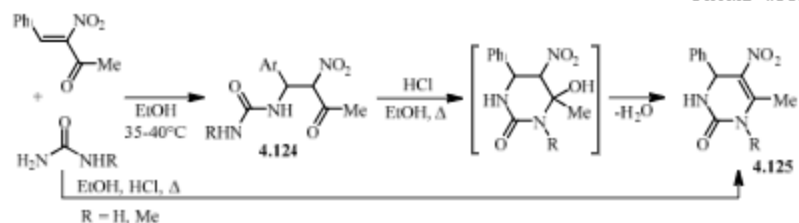


• *Взаимодействие с мочевиной*

Мочевина и ее производные отличаются от гидразина и его аналогов пониженной основностью и нуклеофильностью, вследствие чего взаимодействия с *ам*-ацетилнитросоединениями протекают в более жестких условиях, при которых образующиеся аддукты трансформируются по пути гетероциклизации за счет нуклеофильной атаки по ацетильному карбонилу.

Так, конденсация *ам*-ацетилнитростирола с *N*-метилмочевинной при непродолжительной выдержке (15 мин) реакционной смеси (35–40 °С) приводит к промежуточному линейному аддукту **4.124** (выход 52%), который при кипячении в этаноле в присутствии каталитических количеств концентрированной соляной кислоты циклизуется в замещенный тетрагидропиримидин **4.125** (схема 4.103). При кипячении в этаноле с избытком мочевины этот процесс протекает одnoreакторно, выход 6-метил-5-нитро-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина 77% (схема 4.103).

Схема 4.103

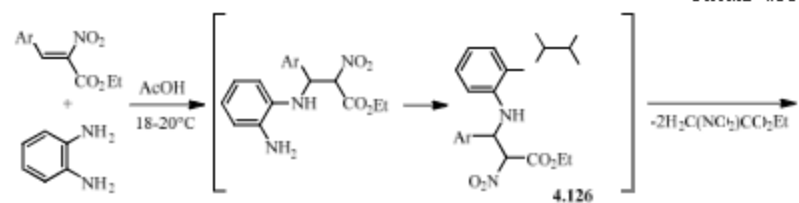


- *Взаимодействие с о-фенилендиамином и его аналогами*

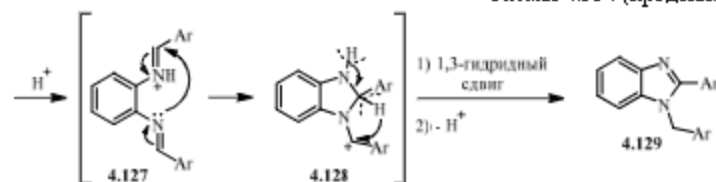
Более сложные схемы tandemных процессов реализуются при взаимодействии *gem*-активированных нитроалкенов с *o*-фенилендиамином и его аналогами — *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом. Специфика этих маршрутов зависит от отличий в характере нуклеофильных групп (NH_2 , OH , SH), а также от природы арильного заместителя и условий реакций.

Взаимодействие эфиров α -нитрокоричных кислот с *o*-фенилендиамином в уксусной кислоте при комнатной температуре идет по пути первоначального образования *bis*-аддуктов 4.126 и последующего переэтерифирования путем отщепления двух молекул нитроуксусного эфира и превращения в линейные диазометины 4.127. Дальнейшие превращения диазометинов 4.127 инициируются протонированием по одному из иминных атомов азота, что увеличивает электрофильность кратной $C=N$ связи и способствует нуклеофильной атаке по связи $C=NH$ непротонированным атомом азота с образованием бензимидазольного карбокатиона 4.128. Последующий 1,3-гидридный сдвиг компенсирует положительный заряд в образующемся карбокатионе, а депротонирование атома азота приводит к устойчивой ароматической системе бензимидазоля 4.129 (схема 4.104).

Схема 4.104

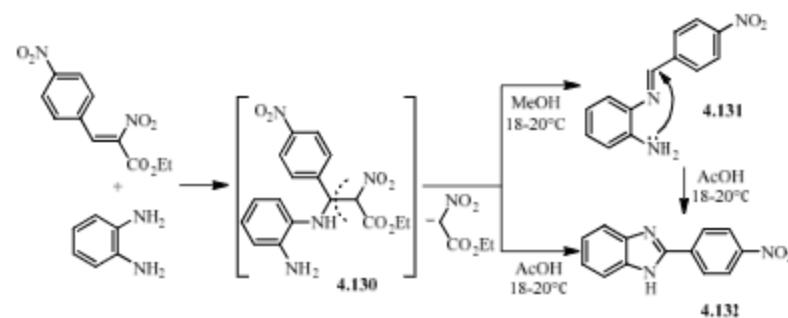


Схемы 4.104 (продолжение)



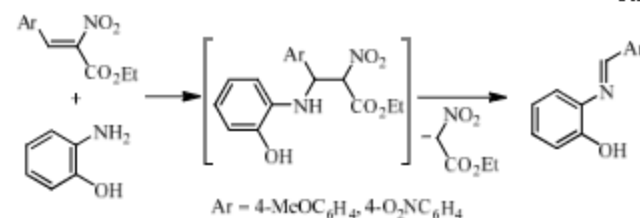
По другому пути протекает взаимодействие *o*-фенилендиамина с α -нитроакриловым эфиром, содержащим в *пара*-положении бензольного кольца нитрогруппу. В выше указанных условиях (уксусная кислота, температура 18–20 °С) происходит образование моноаддукта **4.130**, трансформирующегося в моноимин **4.131**, преобразование которого путем атаки аминогруппы *o*-фенилендиамина по азометиновому фрагменту, имеющему в фенильном заместителе сильный акцептор — нитрогруппу, завершается образованием 2-(4-нитрофенил)бензимидазола **4.132** (схема 4.105). Подтверждением данного маршрута является тот факт, что при замене уксусной кислоты на метанол удалось получить промежуточный моноазометин **4.131**, который в растворе уксусной кислоты гетероциклизуется в бензимидазол **4.132** (схема 4.105).

Схема 4.105



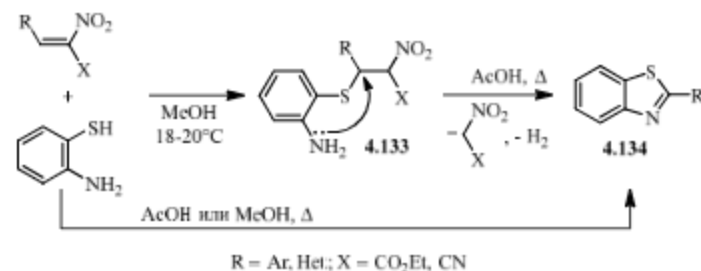
Взаимодействие α -нитроакрилатов с представителем *N,O*-бисульфидов — *o*-аминофенолом, проводимое в метаноле при комнатной температуре, а также в уксусной кислоте при кипячении останавливается на стадии образования моноазометинов (схема 4.106), что связано с меньшей нуклеофильностью фенольного кислорода по сравнению с азотом аминогруппы.

Схема 4.106



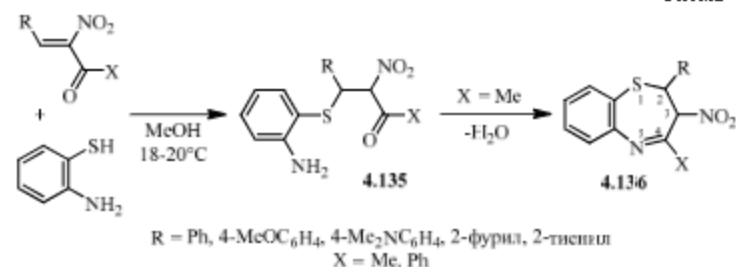
Реакции α -нитроакрилатов с представителем *N,S*-бинуклеофилов — *o*-аминотиофенолом протекают в растворе метанола при комнатной температуре. Вследствие большей нуклеофильности тиольной серы по сравнению с атомом азота аминогруппы на первой стадии формируются *S*-аддукты **4.133**, которые (при наличии электронодонорных ароматических заместителей) при нагревании в уксусной кислоте претерпевают гетероциклизацию за счет выброса резонансно-стабилизированного аниона с образованием 2-арил(гетерил)бензотриазолов **4.134** (схема 4.107). Однореакторно синтез соединений **4.134** происходит при кипячении реакционной смеси в уксусной кислоте независимо от характера ароматической группы (схема 4.107).

Схема 4.107



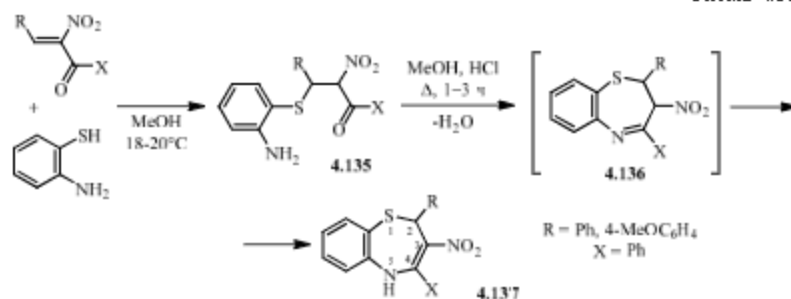
Необычный вариант гетероциклизации реализуется при взаимодействии *o,m*-ацетил- и бензоилнитростиролов с *o*-аминотиофенолом. В мягких условиях (18–20 °С, метанол) в отсутствие катализатора *o,m*-бензоилнитростиролы, а также их фуран- и тиофенсодержащие аналоги присоединяют молекулу реагента с образованием линейных *S*-аддуктов **4.135**. В случае *o,m*-ацетилнитростиролов промежуточный аддукт претерпевает циклизацию, в результате которой формируются циклические 2,3-дигидро-1,5-бензотриазепиновые структуры **4.136** (схема 4.108). Различие в маршрутах реакций обусловлено различием в электрофильных свойствах бензоильной и ацетильной групп.

Схема 4.108



С целью получения нитробензотиазепиновых структур линейные *S*-аддукты **4.135** подвергаются нагреванию в метанольном растворе в присутствии концентрированной HCl в течение 1–3 ч. В результате образуются 2-арил-3-нитро-4-фенил-2,5-дигидро-1,5-бензотиазепины **4.137**, которые можно рассматривать как продукты изомеризации первоначально образующихся 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепинов **4.136**. Причиной данной прототропной перегруппировки, по-видимому, является большая устойчивость 2,5-дигидроформы с нитроаминным фрагментом в термодинамически контролируемых жестких условиях (кипячение) (схема 4.109).

Схема 4.109

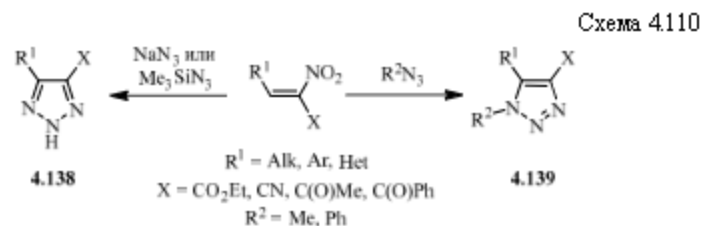


В целом, рассмотренные реакции *gem*-активированных нитроалкенов с бинуклеофилами показали многоплановость этих процессов, приводящих к синтезу разнообразных типов продуктов перспективных в плане потенциальной биологической активности.

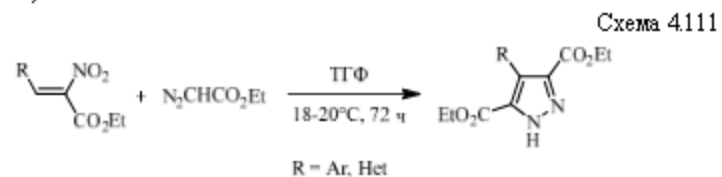
- Реакции циклоприсоединения

Геминально активированные нитроэтенны благодаря согласованному влиянию двух электроноакцепторных групп являются типичными диено- и дипольфилами. Так, на основе реакций 1,3-дипольного

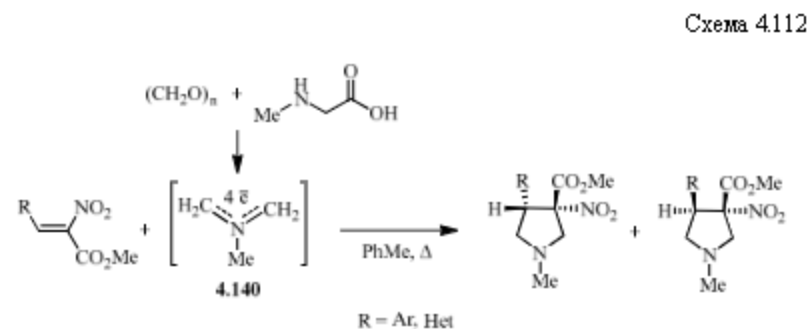
циклоприсоединения *gem*-активированных нитроэтенон с азидом натрия (или триметилсиплазидом) и органическими азидами получены 1,2,3-триазолы **4.138**, **4.139** (схема 4.110).



Взаимодействие *gem*-этоксикарбонилнитроэтенон с диазоуксусным эфиром в растворе ТГФ при комнатной температуре протекает по пути 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием замещенных пиразолов (схема 4.111).

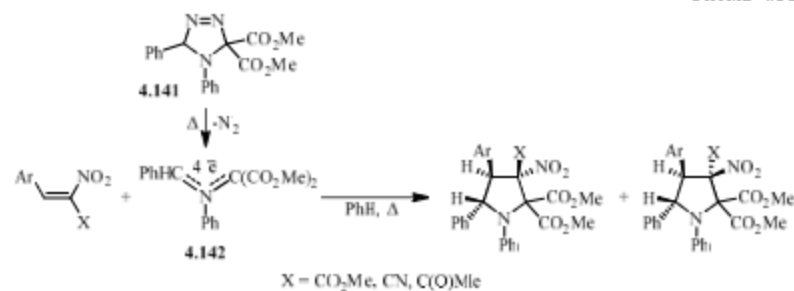


Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-иридов **4.140**, получаемых *in situ* из *N*-метилглицина и параформальдегида, к *gem*-метоксикарбонилнитроэтенон открывают путь к синтезу соответствующих замещенных нитропирролидинов (схема 4.112).



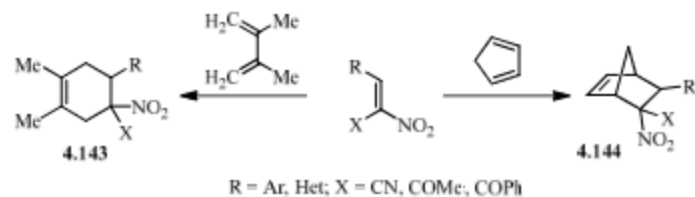
Аналогичным образом протекают реакции *gem*-замещенных β -нитростиролов с азометин-иридами **4.142**, получаемых при термоллизе соответствующих триазлинов **4.141** (схема 4.113).

Схема 4.113



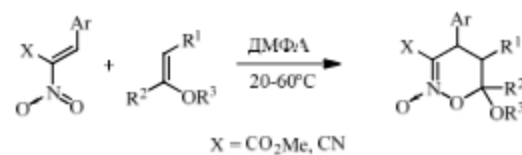
Взаимодействие *gem*-активированных нитроэтенов с линейными (2,3-диметил-1,3-бутадиен) или циклическими (циклопентадиен) диенами завершается образованием аддуктов диенового синтеза — нитроциклогексенов **4.143** или нитронорборненов **4.144** (схема 4.114).

Схема 4.114



В свою очередь, терминально активированные нитроэтенны могут выступать в качестве гетеродиенов в реакциях Дильса — Альдера с обращенными электронными требованиями, когда в качестве электроноизбыточного этена используют виниловые эфиры — при этом образуются соответствующие 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-2-оксиды (схема 4.115).

Схема 4.115



Контрольные вопросы и задания

1. Почему при нитровании фуран- и тиофенсодержащих еноктонов с целью синтеза *гам*-ацилнитроэтонов процесс в ряде случаев не приводит к целевым соединениям?

2. Объясните, почему конденсацию ароматических альдегидов с нитроуксусным эфиром, нитроацетоном и нитроацетонитрилом нельзя проводить в щелочных условиях, типичных для реакции Анри. Какие процессы могут протекать при конденсации выше обозначенных субстратов в присутствии оснований?

3. Как можно объяснить факт того, что конденсация ароматических альдегидов с нитроуксусным эфиром в присутствии хлористого титанила возможна лишь в случае наличия сильных электронодонорных заместителей в ароматическом кольце альдегида.

4. Какие соединения образуются при конденсации салицилового эфира с нитроуксусным эфиром и с нитроацетонитрилом?

5. Какую роль играет использование уксусного ангидрида при конденсации оснований Шиффа с нитроуксусным эфиром?

6. Предложите последовательность реакций для получения биологически активного соединения — ДОФА (3,4-дигидроксифенилаланин), базирующь на нитроуксусном эфире как стартовом реагенте.

7. Предложите последовательность реакций для получения триптофана, базирующь на нитроуксусном эфире как стартовом реагенте.

8. Чем можно объяснить неожиданный маршрут реакции *гам*-алкоксикарбонилэтонов с первичными алифатическими аминами?

9. Объясните хемоселективность реакций *гам*-алкоксикарбонилнитроэтонов с алифатическими нитросоединениями и галогенмалоновыми эфирами (как СН-кислотами). Почему при взаимодействии *гам*-бензонилнитроэтонов с галогенмалонатами наряду с соответствующими *N*-окислями изоксазолина образуются нитросодержащие дигидрофураны?

10. Чем обусловлено увеличение выходов продуктов арилметилевого переноса (перезалкилирования) в реакциях *гам*-активированных нитроэтонов с цианосодержащими СН-кислотами (малондинитрил, цианоуксусный эфир) при введении электронодонорных заместителей в ароматическое кольцо субстрата?

11. В чем схожесть и различие маршрутов взаимодействия енолизующихся СН-кислот с *гам*-алкоксикарбонилнитроэтанами, *гам*-ацилнитроэтанами и *гам*-цианонитроэтанами?

12. Используя взаимодействие соответствующего *α*-алкоксикарбонилнитроэтена с азометилпипидом, генерируемым *in situ* из *N*-метилпипидина и параформа, в качестве стартовой реакции предложите последовательность реакций, позволяющих синтезировать 3-амино-1-метил-4-(*n*-толил)пирролидин-3-карбоновую кислоту — аналога биологически активного кукурбитина.

13. С какими алкенами *α*-алкоксикарбонилнитроэтен ведет себя в реакциях в качестве гетеродиенов, образуя циклические нитронаты (дигидро-1,2-оксазин-*N*-оксиды)?

14. Почему при взаимодействии *α*-алкоксикарбонилнитроэтен и *α*-цианонитроэтен с гидразином выделяются азины соответствующих альдегидов?

15. Известно, что 3-тиолен-1,1-диоксид может выступать как «скрытый» диен в реакциях Дильса — Альдера. Осуществите его взаимодействие с соответствующим *α*-цианонитроэном, учитывая, что последующий гидролиз нитрильной группы и полное восстановление привело к 2-(4-фторфенил)-1-аминоциклогексанкарбоновой кислоте.

16. Используя соответствующий енамин и соответствующий *α*-м-ацилнитроэтен, синтезируйте этил-2,6-диметил-5-нитро-4-(2-фурил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат. В поиске новых лекарственных средств какой группы может быть интересно данное соединение?

17. Чем объяснить тот факт, что при взаимодействии *α*-м-ацилнитроэтен с *o*-аминотиофенолом в случае ацетилсодержащих нитрокетонов сразу образуются дигидробензотиазепиновые структуры, а в случае бензилсодержащих нитрокетонов при этом выделяются линейные *S*-аддукты? Почему при гетероциклизации этих *S*-аддуктов соединение, содержащее 4-диметиламинофенильный заместитель превращается не в дигидробензотиазепиновую структуру, а в соответствующий бензотиазол?

18. Почему конденсацию «сырого» нитроацетонитрила с ароматическими альдегидами можно проводить без добавления каталитических агентов?

19. Предложите метод синтеза этил 3-(3-нитрофенил)-4-оксо-2,3,4,5,6,7-гексагидробензофуран-2-карбоксилата, исходя из соответствующего *α*-нитровирчного эфира. Почему подобным образом нельзя получить аналогичное соединение на базе соответствующего нитрила *α*-нитрокоричной кислоты?

20. Чем можно объяснить, что конденсация ароматических альдегидов с нитроуксусным эфиром в основных условиях приводит к моно-соли 2,4-динитроплатарового диэфира, в то время как конденсация

с нитроацетонитрилом в подобных условиях приводит к бис-соли 2,4-динитропгларового динитрила?

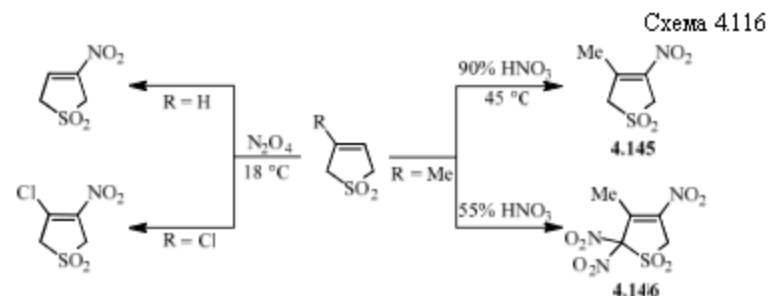
22. Имея соответствующий альдегид, нитросодержащую СН-кислоту и гидроксилламин синтезируйте 3-(4-бромфенил)-5-(4-хлорфенил)-4-нитроизоксазол.

23. Чем можно объяснить, что при взаимодействии *ам*-ацдинитроэенов с гидразином образуются соответствующие пгразолы, в то время как при использовании фенилгидразона конечными продуктами являются линейные аддукты или фенилгидразоны соответствующих альдегидов?

4.4. Гетероциклические нитроалкены. Нитросульфолены

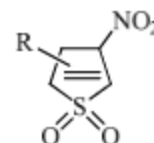
4.4.1. Методы синтеза нитросульфоленов

Методы синтеза 4-нитро-3-сульфоленов* основаны на реакциях нитрования 3-сульфоленов азотной кислотой (R = Me) или тетраоксидом динитрата (R = H, Cl). Использование дымящей 90% HNO₃ при нитровании метилзамещенного сульфолена приводит к синтезу нитросульфолена **4.145**, а длительное действие (40 ч) 55% HNO₃ завершается получением 2,2,4-тринитро-3-тиолеи-1,1-диоксида **4.146** (схема 4.116).



4.4.2. Химические свойства нитросульфоленов

Особенности химических свойств 4-нитро-3-тиолеи-1,1-диоксидов определяются сочетанием в молекуле трех реакционных центров:



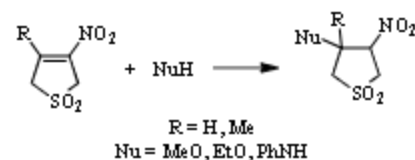
- нитроэтенный фрагмент (реакции Адамса, СуВина);
- активированный метиленовый компонент при C²-атоме (СН-кислотные свойства, аллил-винильная изомеризация и др.);
- хелатронные превращения (хелатронное десульфоницирование).

* В литературе для данного типа гетероциклов приняты три типа названий — «динитроэтилен-1,1-диоксиды», «сульфолены», или «тиолеи-1,1-диоксиды».

• Реакции по кратной связи нитротиапен-1,1-диоксидов

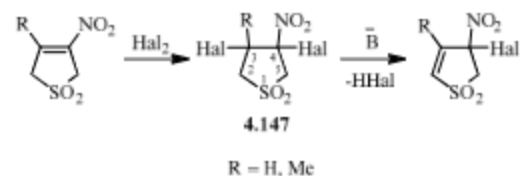
Маршрут взаимодействия с нуклеофилами по нитроэтену **в**у фрагменту 4-нитро-3-сульфоленов зависит от природы нуклеофила и от характера заместителя при C²-атоме гетероцикла. Для нитросульфоленов (R = H, Me) характерны реакции присоединения. Взаимодействия с аминами и спиртами требуют кратковременного нагревания, при этом вследствие стерической доступности реакционного центра активнее реагирует незамещенный Δ³-нитротиалендиоксид (схема 4.117).

Схема 4.117



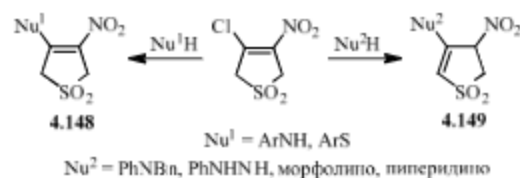
Галогенирование нитросульфоленов протекает в растворе уксусной кислоты. При действии оснований на дигалогениды **4.147** происходит дегидрогалогенирование с образованием α-галогеннитро-2-тиолен-1,1-диоксидов (схема 4.118).

Схема 4.118



В случае 3-хлор-4-нитро-3-сульфоленов взаимодействия с нуклеофильными реагентами протекает по пути нуклеофильного винильного замещения (схема 4.119).

Схема 4.119

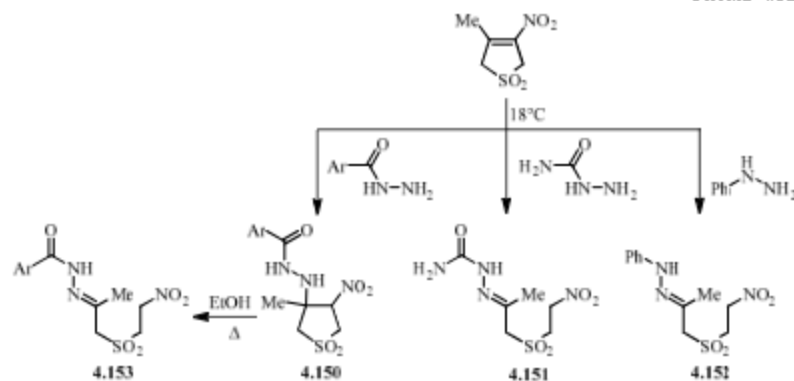


Локализация кратной связи в конечных продуктах **4.148**, **4.149** определяется стерическими характеристиками молекулы нуклеофила

и способностью к сопряжению: в случае первичных ариламинов и арилтиолов образуются Δ^3 -ариламино(арилтио)нитротиолен-1,1-диоксиды **4.148**, а более объемные реагенты (фенилгидразин, *N*-бензиламинин, морфолин) приводят к 3-амино-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксидам **4.149**.

Действие *N,N*-бинуклеофилов ряда гидразина (ацилгидразиды, семикарбазид, фенилгидразин) в зависимости от условий вызывает трансформацию нитросульфолена по двум конкурирующим направлениям — нуклеофильного присоединения и пералкилирования (метиле нового переноса)* (схема 4.120). Предпочтительность направления зависит от нуклеофильной активности реагента и условий реакции. Менее активные *N,N*-бинуклеофилы — ацилгидразины при комнатной температуре дают продукты присоединения **4.150**, а в случае фенилгидразина и семикарбазид преимущественно образуются соответствующие сульфоны **4.151**, **4.152**.

Схема 4.120

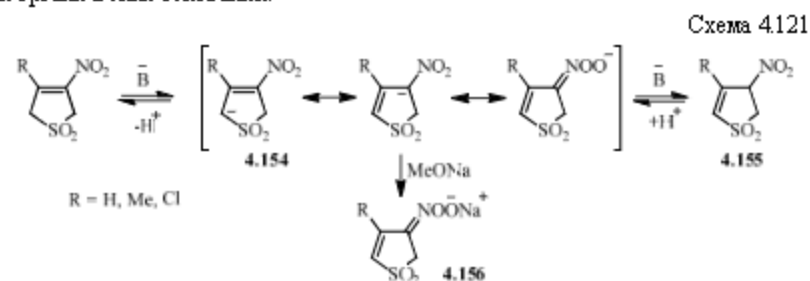


Образовавшиеся аддукты **4.150** при нагревании претерпевают раскрытие цикла с образованием соединений **4.153**. Реагирование по пути пералкилирования (схема 3.48) представляет особый интерес, поскольку позволяет в мягких условиях раскрыть гетероцикл по связи C3-C4 с образованием оригинальных сульфонилодержащих гидразонов **4.151–4.153** (схема 4.120).

* Подробнее этот процесс рассматривался в разделе 3.6. (стр. 56).

- Реакции за счет метиленовой группы нитротитален-1,1-диоксидов

Реакции по метиленовой компоненте при атоме C^2 наиболее ярко представлены СН-кислотными свойствами 4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов, обусловленными стабильностью образующегося тиоленитронатного резонансно-стабилизированного аниона **4.154** (схема 4.121). Образование тиоленитронатов типа **4.155**, **4.156** происходит при действии минеральных и органических оснований.



Чрезвычайная легкость депротонирования нитросульфонов определяет легкость **протонных таутомерных превращений**, протекающих в отсутствие оснований* в растворах полярных растворителей (ДМСО, ДМФА, спирты), при этом условия и результат аллил-винильной изомеризации $\Delta 3$ - в $\Delta 2$ -форму определяются природой заместителя у атома C^3 гетероцикла (схема 4.122).



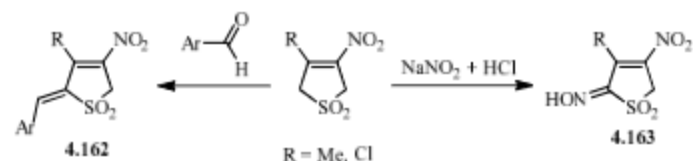
Наиболее легко в растворе метанола из $\Delta 3$ - в $\Delta 2$ -форму **4.161** превращается хлорзамещенный нитросульфен. Изомеризация нитросульфенов требует

* Сульфены не содержащие нитрогруппы, а также нитроалконы претерпевают аллил-винильную изомеризацию только под действием оснований преимущественно при нагревании.

более полярного растворителя (ДМФА), при этом образующийся 3-нитро-2-сульфолен 4.157 вступает в межмолекулярную реакцию Ады с образованием димера 4.158, а метилзамещенная Δ2-форма 4.159 превращается в кетон 4.160 по схеме реакции Нефа.

Подвижность атома водорода при С²-атоме обуславливает и возможность **электрофильной атаки по активированной метиленовой группе** сульфоленового цикла. Так, взаимодействие с ароматическими альдегидами, протекающее по схеме реакции Кювенагеля, осуществляется в присутствии кислотных катализаторов и завершается синтезом *s-транс*-фиксированных нитросульфодиенов ряда тиолен-1,1-диоксида — 2-бензилпиде-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов 4.162 (схема 4.123).

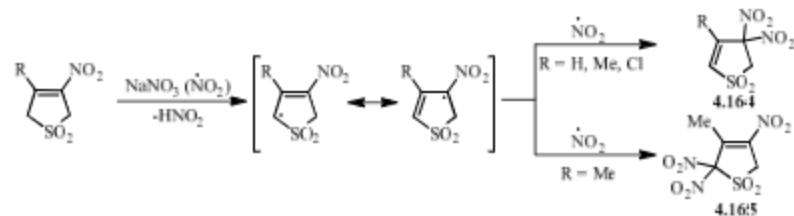
Схема 4.123



Активность метиленовой компоненты нитросульфоленов проявилась также в реакции нитрозирования, протекающей при 0 °С с образованием 2-оксимино-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов 4.163 (схема 4.123).

Благодаря подвижности водорода при С²-атоме для нитросульфоленов характерны и **гомологические превращения**, протекающие через гетероциклические нитроаллильные резонансно-стабилизированные радикалы. Действие 55% азотной кислоты на нитротииолен-1,1-диоксиды протекает по схеме процесса S_к по С², С⁴ атомам гетероцикла с образованием соответствующих ди- 4.164 и тринитросульфоленов 4.165 (схема 4.124).

Схема 4.124



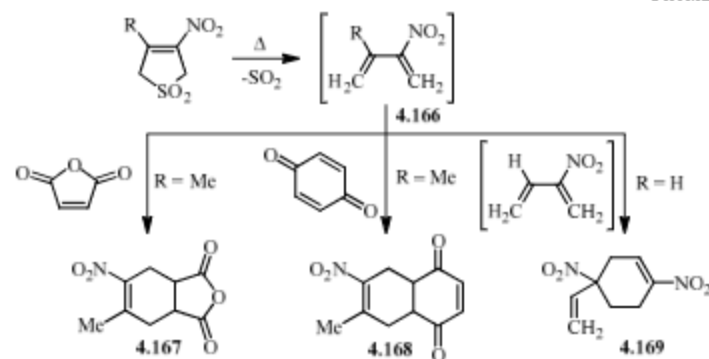
В ряду производных нитротииолен-1,1-диоксидов, получаемых в результате функционализации по метиленовой компоненте, наибольший интерес представляют нитросульфодиены и тринитросульфолены, обладающие богатым

синтетическим потенциалом, представленном в разделах 4.5.2 и 4.5.3 (с. 138, 142).

- *Хелатронные реакции*

При нагревании Δ 3-нитротислен-1,1-диоксидов до температуры плавления происходит раскрытие сульфенового цикла (ретро-диеновый синтез) с выделением сернистого газа и образованием оригинальных мононитродиенов **4.166**, которые *in situ* в момент реакции могут взаимодействовать с типичными диенофилами — малеиновым ангидридом (МА) и бензохиноном (БХ) (схема 4.125) с образованием соответствующих аддуктов **4.167**, **4.168**. В случае незамещенного нитросульфена возможен процесс (4+2)-циклоприсоединения **4.169** с участием промежуточного 2-нитробутадиена в роли диена и диенофила.

Схема 4.125



Хелатронное десульфенирование производных нитросульфенов с образованием труднодоступных диеновых структур может протекать не только при нагревании, но и при 0 °С.

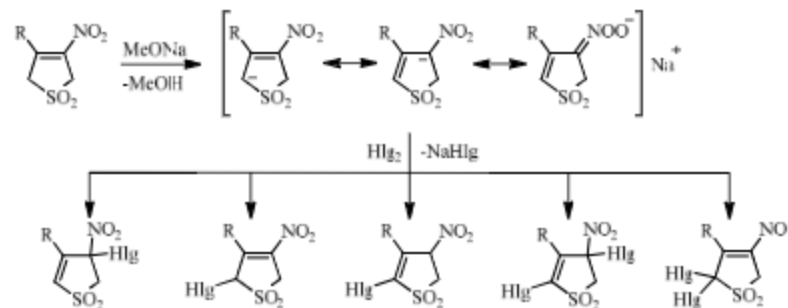
4.5. Функционализированные производные нитросульфенов

Представленные выше химические превращения нитротислен-1,1-диоксидов в большинстве случаев соответствуют типичным свойствам сопряженных нитроалкенов. Введение в нитротислендиоксидную систему дополнительных функций расширяет диапазон синтетических возможностей, генерируя весьма оригинальные трансформации.

4.5.1. Методы синтеза и галогенотропные превращения галогенотиолен-1,1-диоксидов

Делокализация отрицательного заряда в резонансно-стабилизированных анионах солей нитросульфенов открывает возможность многоплановой электрофильной атаки, что наглядно демонстрируют **реакции галогенирования тиолендиоксидов**, приводящие к синтезу разнообразных моно- и дигалогеннитросульфенов (схема 4.126).

Схема 4.126



Особенность строения полученных хлор- и бромзамещенных нитросульфенов заключается в наличие положительного заряда на атомах галогена, что установлено с помощью квантовохимических расчетов. Такая специфика строения закономерно отразилась на повышенной склонности к прототропной аллил-винильной изомеризации галогеннитросульфенов (схема 4.127).

Схема 4.127



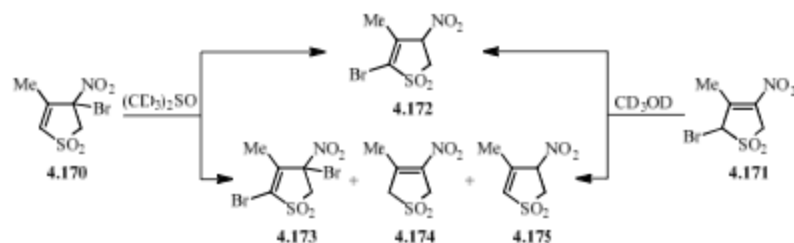
Наличие в структурах монобромнитроотиолендиоксидов электроположительных атомов водорода и брома обуславливает уникальную способность этих веществ претерпевать под воздействием растворителей (ацетонитрил, ДМСО) наряду с прототропными перегруппировками и **галогенотропные превращения**, получившие название «танец галогена».

Следует отметить, что описанные в литературе галогенотропные превращения ароматических бромзамещенных протекают в жестких условиях

под воздействием сильных оснований (литийорганических соединений). Подобные превращения как правило приводят к перемещению и даже потери атома брома с образованием смеси изомерных моно- и дибромзамещенных и небромированных производных.

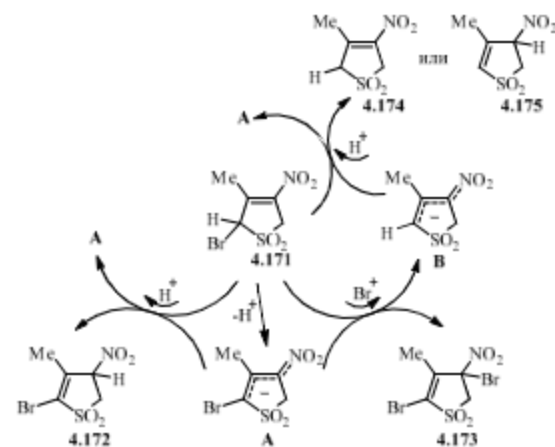
Способность к галогенотропным превращениям бромнитросульфен-1,1-диоксидов наглядно демонстрирует схема 4.128, согласно которой трансформация индивидуальных бромнитросульфенов **4.170**, **4.171** в растворах полярных растворителей при комнатной температуре приводит к образованию смеси, содержащей изомерный монобромид **4.172**, дибромид **4.173** и Δ 2- и Δ 3-нитросульфены **4.174**, **4.175** (схема 4.129).

Схема 4.128



Наиболее лабильным оказался бромнитросульфен **4.171**, претерпевающий галогено- и прототропные трансформации в растворах метанола, ацетонитрила, а также в отсутствие растворителя при длительной выдержке. Перегруппировки этого вещества можно описать в виде цепи превращений (схема 4.129), включающих стадии депротонирования и переноса электроположительных атомов водорода и брома. Образующиеся резонансно-стабилизированные анионы **A** и **B** являются акцепторами электрофильных частиц (H^+ и Br^+) по C^2 и C^4 центрам тиоленитронитроантной системы, что и способствует реализации различных вариантов галогено- и прототропных миграций, приводящих к образованию соединений **4.172–4.175** (схема 4.129).

Бромнитросульфен **4.170**, не имеющий подвижного атома водорода, вступает в перегруппировки в более полярных средах — в растворе $(CD_3)_2SO$ или в смеси растворителей $(CD_3)_2SO/CD_3CN$. Анализ превращений соединения **4.170** и его продуктов **4.172–4.175** в растворах $(CD_3)_2SO/CD_3CN$ методом спектроскопии ЯМР 1H во времени показал активирующую роль ДМСО: увеличение доли ДМСО от 50% до 100% ускорило указанные превращения от 8 ч до 1 мин.

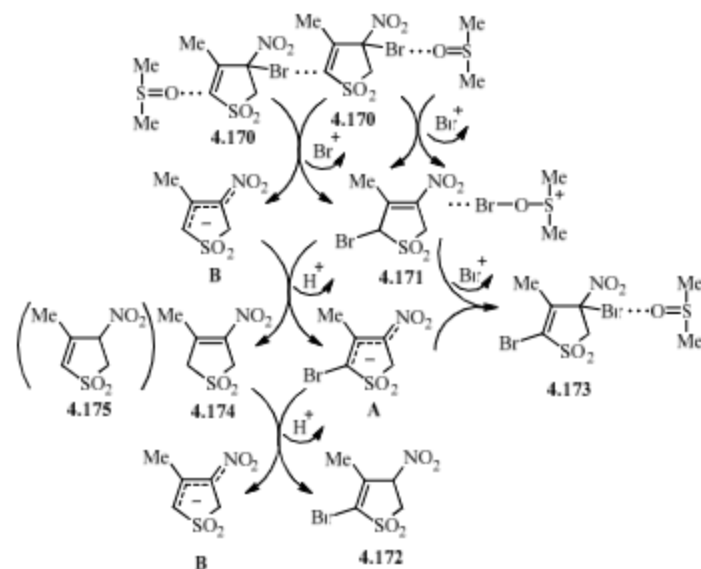


Учитывая высокое сродство ДМСО к катионам, логично предположить, что молекулы этого растворителя при взаимодействии с соединением **4.170** выступают в роли первичного акцептора электроположительного брома, способствуя образованию аниона **B** и стимулируя дальнейшие превращения (схема 4.130). Предпочтительность направлений перегруппировки обусловлена свойствами образующихся интермедиатов и устойчивостью конечных структур.

Методом ЯМР ^1H было показано, что по мере накопления дибромид **4.173** становится донором брома наряду с исходным монобромидом **4.170**¹. Обоснованием направленности процессов в сторону 2-бром-4-нитро-2-тиолен-1,1-диоксида **4.172** служат расчеты энергетических характеристик молекул **4.170–4.172**, согласно которым изомер **4.172** стабильнее изомеров **4.171** и **4.170** на 0.75 и 3.92 ккал/моль соответственно.

Таким образом, на примере бромнитротииолендиоксидов обнаружена ранее неизвестная реакция «танец галогена», протекающая в мягких условиях под воздействием растворителей вследствие способности к перемещению катионидных атомов водорода и брома.

¹Согласно литературным данным, полигалогениды, образующиеся на первых стадиях галогенотропных перегруппировок, ускоряют последующие этапы превращений.

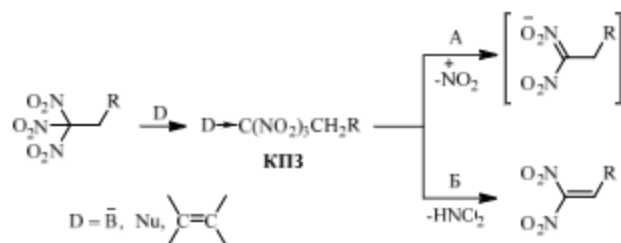


4.5.2. 2,2,4-Тринитро-3-тиоле-1,1-диоксиды — гетероциклические аналоги тринитрометильных соединений

2,2,4-Тринитро-3-тиоле-1,1-диоксиды (ТНТД) вследствие влияния четырех электроноакцепторных заместителей оказались своеобразными аналогами тетранитрометана и тринитрометильных соединений, для которых характерны реакции с электронодонорными веществами (основаниями, нуклеофилами, алкенами). Эти взаимодействия начинаются с процесса электронного переноса с образованием комплексов с переносом заряда (КПЗ), дальнейшая трансформация которых может протекать по двум направлениям, одно из которых обусловлено отщеплением нитрогруппы (в виде радикала или катиона), другое — элиминированием HNO_2 (схема 4.131).

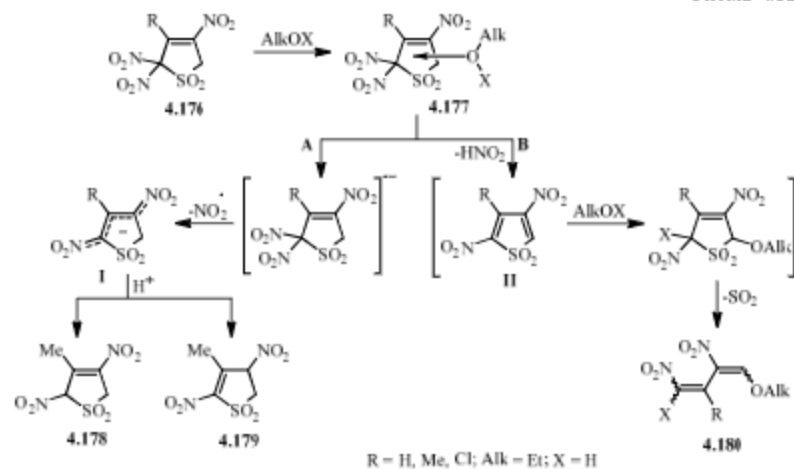
Первое направление реализуется при взаимодействии тринитрометильных соединений с реагентами-восстановителями (ROO^\cdot , HOO^\cdot , I^- и др.), имеющими низкий потенциал ионизации. Реагенты, обладающие более высоким потенциалом ионизации, способствуют трансформации тринитрометильных соединений по пути отщепления HNO_2 .

Схема 4.131



Склонность тринитроэтилендиоксидов **4.176** к превращениям по двум основным конкурирующим направлениям (А и В) наглядно проявляется в реакциях со спиртами и тетрагидрофураном, исследованных методами спектроскопии УФ и ЯМР ^1H . Взаимодействие начинается с образования комплексов с переносом заряда (КПЗ) **4.177**, характеризующихся полосами переноса заряда (ППЗ) при λ_{max} 430–448 нм ($\epsilon \sim 2500$). Факт трансформации КПЗ **4.177** по пути А в растворах этанола и тетрагидрофурана (ТГФ) подтверждается появлением в УФ спектрах полос поглощения в области 355–370 нм ($\epsilon \sim 1500$), отвечающих гетероциклическим анионам 2,4-динитро-3(2)-тиолен-1,1-диоксидов **I** (схема 4.132).

Схема 4.132

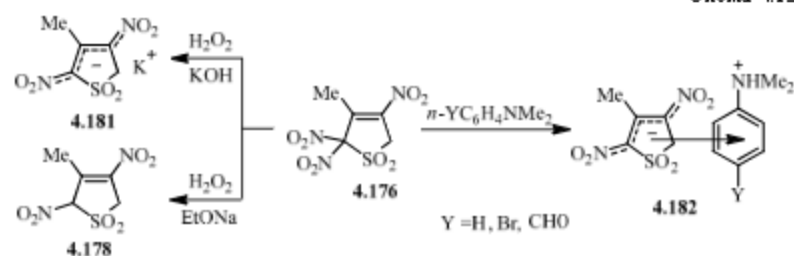


Спектры ЯМР ^1H ТНГД **4.176** в ТГФ-*d*₆, снятые во времени, обнаруживают последовательное появление сигналов КПЗ **4.177**, динитроаниона **I**, а также 3-

метил-2,4-динитрофен-1,1-диоксида **II**. В растворе спирта последними фиксируются сигналы протонов алкоксидинитробутадиена **4.180** (схема 4.132).

Селективно по пути **A** протекает взаимодействие тринитросульфоне **4.176** с реагентами, характеризующимися низким потенциалом ионизации (гидроперекисный анион, третичные жирноароматические амины). Реакция с гидроперекисным анионом завершается образованием динитрофенолдиоксида или его соли **4.181** (схема 4.133).

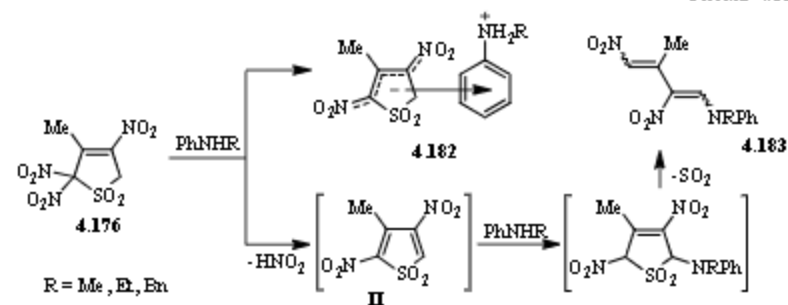
Схема 4.133



Взаимодействие ТНТД **4.176** с третичными жирноароматическими аминами в растворе этанола завершается синтезом ариламмониевых нитронатов **4.182**, в структуре которых фиксируются донорно-акцепторные взаимодействия, о чем свидетельствуют интенсивные полосы переноса заряда при 480 нм ($\epsilon \sim 25000$) в электронных спектрах этих соединений, тогда как анион нитроната **4.181** характеризуется поглощением при 370 нм ($\epsilon \sim 8000$) (схема 4.133).

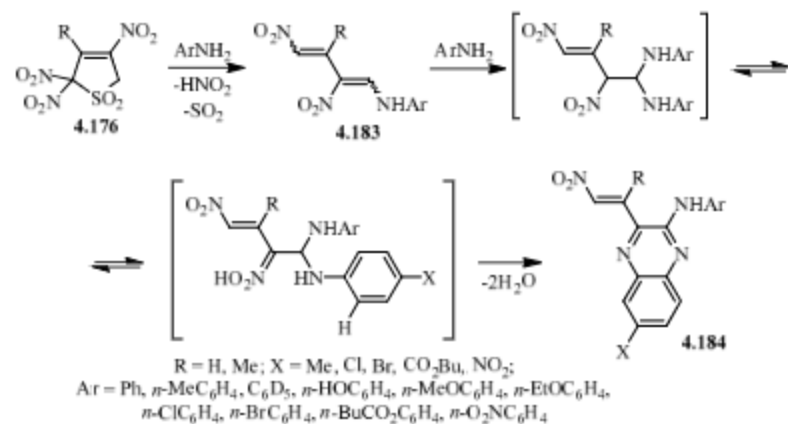
Уменьшение восстановительных свойств реагента при переходе от третичных к вторичным жирноароматическим аминам приводит к реализации двух направлений превращений тринитротисоле-1,1,1-диоксида **4.176**, вследствие чего наряду с комплексными солями **4.182** (продукты маршрута **A**) были выделены 1-(*N*-алкил)фениламино-3-метил-2,4-динитро-1,3-бутадиены **4.183**, синтез которых является результатом серии последовательных превращений, включающих стадию элиминирования HNO₂ (направление **B**), аминирования динитрофен-1,1-диоксида (**II**) и последующего десульфирования промежуточного продукта присоединения (схема 4.134).

Схема 4.134



Такой вариант развития направления **B** становится мажорным в реакциях тринитроолефендиоксидов **4.176** с первичными ариламинами. В растворе этанола при взаимодействии ТНГД **4.176** с ариламинами, содержащими электронодонорные заместители, доминирует синтез ариламинодинитробутадиенов **4.183** (схема 4.135).

Схема 4.135

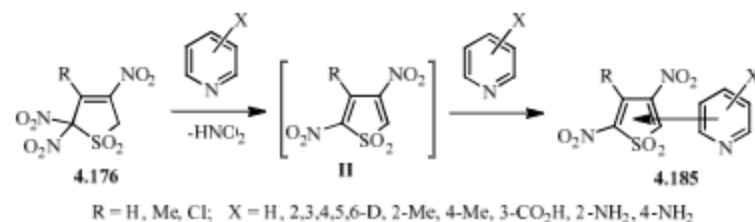


При наличии в бензольном кольце ариламина электроноакцепторных заместителей реакции в растворе ацетонитрила протекали с образованием производных хиноксалина **4.184** (за счет присоединения второго моля амина и внутримолекулярной гетероциклизации при участии аци-формы нитрогруппы (схема 4.135)).

Трудноокисляемые основания — пиридин и его замещенные при взаимодействии с тринитроолефен-1,1-диоксидами **4.176** направляют реакцию

преимущественно по пути **B**, но с иным результатом. В этих случаях образующиеся в качестве промежуточных продуктов 2,4-динитрофен-1,1-диоксиды **II** формируют с пиридином и его аналогами устойчивые молекулярные комплексы **4.185**, в которых роль акцептора выполняют электронодефицитные структуры динитрофендиоксида, а доноров — азотистые гетероциклы (схема 4.136).

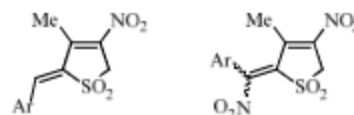
Схема 4.136



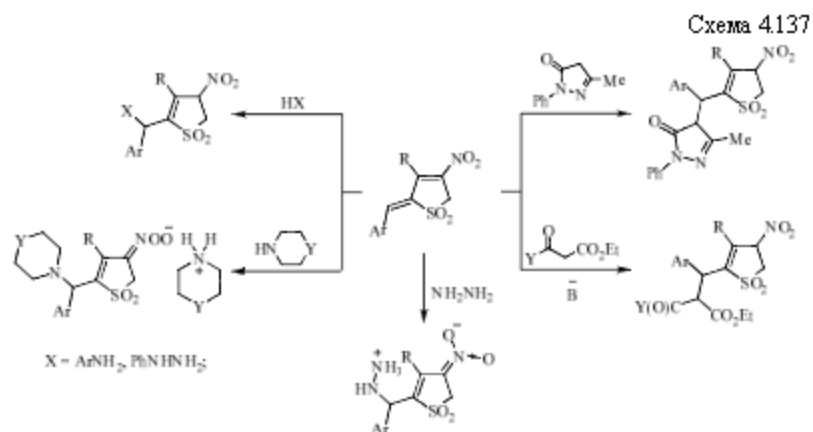
Выявленные свойства наглядно демонстрируют, что 2,2,4-тринитро-3-тиолен-1,1-диоксиды представляют собой принципиально новый тип гетероциклических полинитросоединений, своеобразно реализующих свойства тринитрометильных систем.

4.5.3. Нитро- и динитросульфидены ряда тиолен-1,1-диоксида

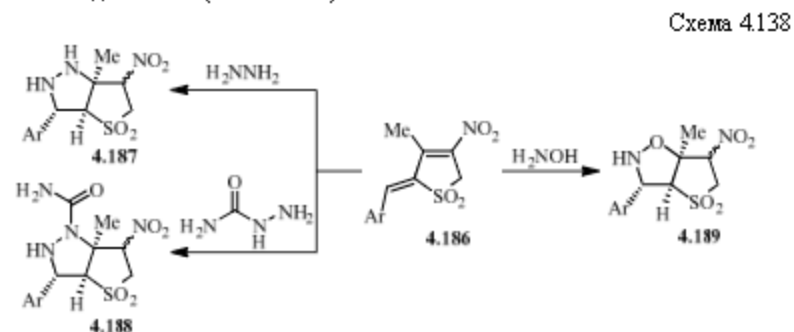
На основе нитросульфиденов получены два типа диеновых структур, отличающиеся организацией экзоциклического этинового фрагмента, что существенно влияет на свойства данных сульфиденовых систем.



Нитросульфидены ряда тиолен-1,1-диоксида — 2-бензилден-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксиды оказались активными субстратами в реакциях нуклеофильного присоединения. Направленная поляризация диеновой системы данных веществ обуславливает мягкие условия и высокую эффективность взаимодействий с *N*- и *C*-нуклеофилами по схеме 1,4-присоединения, что позволило получить широкий ряд ковалентных и солевых аддуктов (схема 4.137).

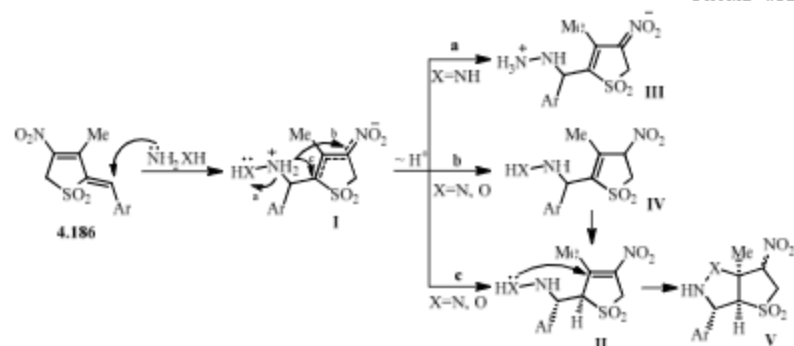


Наиболее интересными оказались реакции нитросульфонидов **4.186** с *NN* и *NO*-бинуклеофилами — производными гидразина и гидроксилamina, протекающие по схеме tandemного процесса с образованием аннелированных сульфолансодержащих полициклов с кольцами пиразолидина **4.187**, **4.188**, изоазапидина **4.189** (схема 4.138).



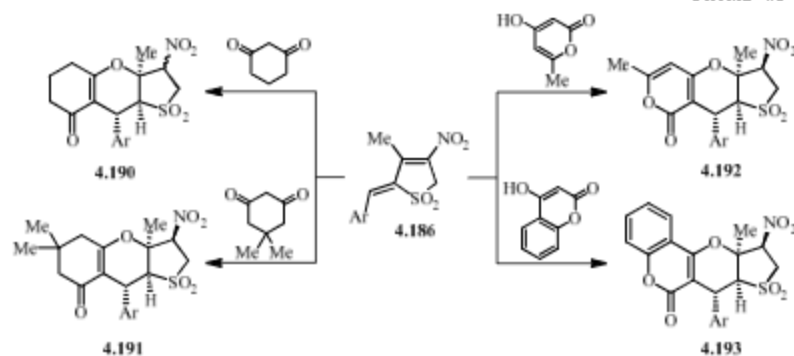
Предполагаемый маршрут данных реакций на первой стадии включает нуклеофильное присоединение бинуклеофила по 1,4-положениям диеновой системы **4.186** с образованием аддукта **I**, который может претерпевать алилвинильную изомеризацию в Δ^3 -форму **II** и последующую гетероциклизацию с образованием сульфолансодержащего бицикла **V** за счет акта Ad_E при участии второго нуклеофильного центра реагента (схема 4.139).

Схема 4.139



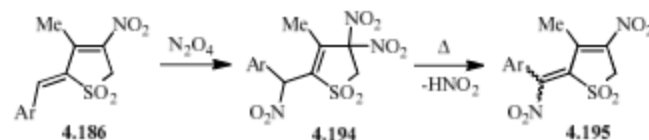
По близкой тандемной схеме при участии двух нуклеофильных центров (СН-кислотного и енольного ОН) с образованием сульфанолигидрохроменонов **4.190–4.193** протекает взаимодействие с циклическими енолизующимися β -дикетонами (димедон, 4-гидроксикумарин и т.п.), в процессе которого происходит гетероциклизация за счет енольного гидроксила (схема 4.140).

Схема 4.140



Синтез высокоэлектрондефицитных **1,4-диокстросульфонилов** ряда **тиолен-1,1-диоксида 4.195** осуществляется посредством двухтадийной схемы, включающей нитрование 2-бензилпиден-3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов **4.186** тетраоксидом азота и последующее элиминирование HNO_2 (схема 4.141).

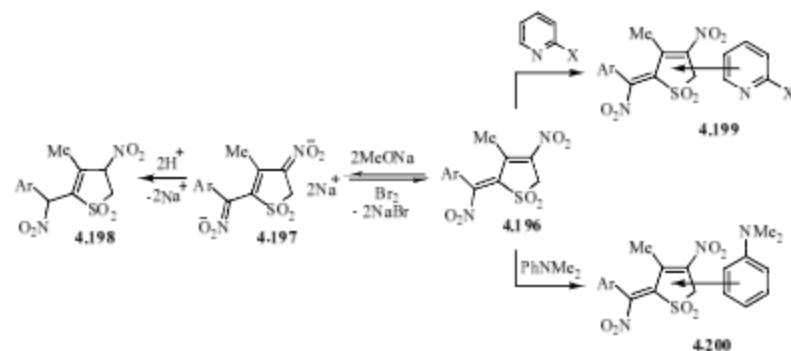
Схема 4.141



Строение 1,4-динитросульфидиенов **4.195** характеризуется большей электронодефицитностью и разобщением сопряжения в диеновой системе по сравнению с бензилденнитротиспектидиоксидами **4.186**. Эти особенности обуславливают высокую активность при взаимодействии с электронодонорными реагентами по двум конкурирующим направлениям. Первый маршрут реагирования (А) — электронный перенос, второй (В) — нуклеофильные реакции, протекающие по пути A_{D} или $S_{\text{N}}\text{Vin}$ по нитровинильным фрагментам.

По пути электронного переноса протекает взаимодействие с метилатом натрия, в результате чего диены **4.196** восстанавливаются в дианионы динатриевых солей **4.197**, которые окисляются бромом в исходные ковалентные формы **4.196**, а при протонировании превращаются в динитропроизводные **4.198** (схема 4.142).

Схема 4.142

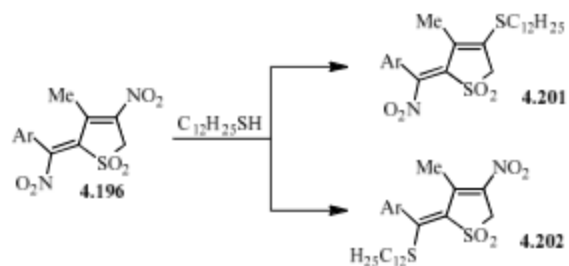


Другой вариант реализации окислительных свойств динитросульфидиенов **4.196** проявляется в реакциях с N,N -диметилпиперином, пиридином, опиколином, приводящих к образованию молекулярных комплексов **4.199**, **4.200**, в которых жестко фиксированная структура динитросульфидиена выполняет роль акцептора (схема 4.142).

При взаимодействии с менее склонным к окислению додекантислом динитросульфидиены **4.196** проявляют преимущественно свойства электронодефицитных ненасыщенных систем, поэтому доминирующими становятся процессы $S_{\text{N}}\text{Vin}$ (направление В), протекающие по эндо- и экзо-

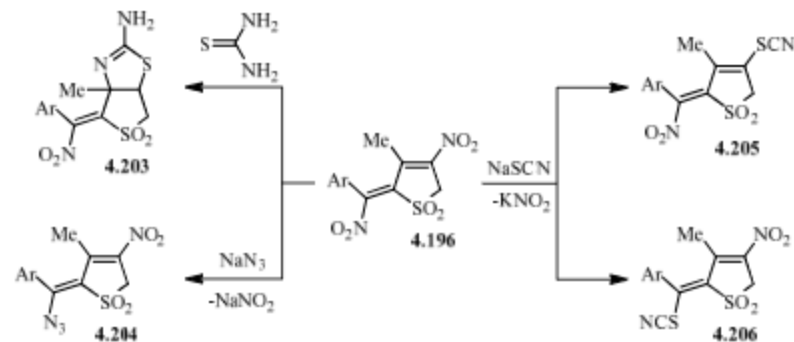
циклическим нитровинильным фрагментам с образованием смесей регио-изомеров **4.201**, **4.202** (схема 4.143).

Схема 4.143



Селективно по пути нуклеофильного винильного замещения протекает взаимодействие динитросульфидов **4.196** с нуклеофилами, характеризующимися высокими значениями потенциалов ионизации. В реакциях с азидом и роданидом натрия взаимодействие останавливается на стадии замещения нитрогруппы по экзо- или эндо-циклическим нитровинильным фрагментам с образованием продуктов **4.204–4.206** (схема 4.144).

Схема 4.144



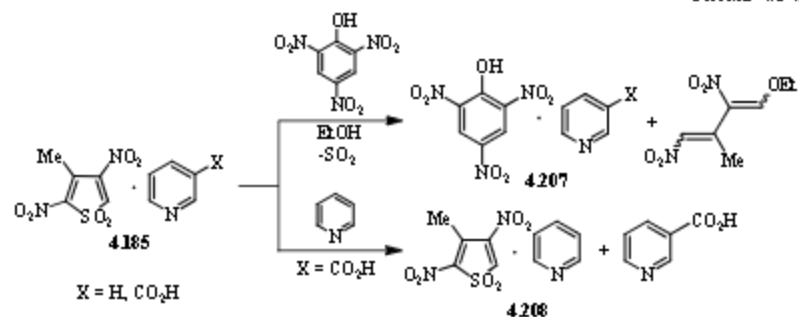
В реакции с тиомочевинной процесс S_NV in сопровождается дальнейшей гетероциклизацией, что приводит к формированию бициклических структур **4.203**.

4.5.4. Молекулярные комплексы динитрофен-1,1-диоксида

Молекулярные комплексы (МК) 4.185 3-метил-2,4-динитрофен-1,1-диоксида образуются в мягких условиях при трансформации тринитрофенолдиоксида **4.176** (см. стр. 142) путем элиминирования азотистой кислоты от исходного тринитрофенолдиоксида под воздействием гетероциклических оснований ряда пиридина. Формирование МК **4.185** является результатом процесса электронного переноса при участии акцептора — 2,4-динитрофен-1,1-диоксида **II** и донора — пиридина и его замещенных (схема 4.136).

МК **4.185** являются стабильными кристаллическими веществами, которые можно рассматривать своеобразной формой «стабилизации» высоко реакционноспособного гетероциклического нитроанина — 3-метил-2,4-динитрофен-1,1-диоксида, высвобождение которого оказалось возможным в условиях, обеспечивающих нарушение донорно-акцепторных свойств. Схема 4.145 иллюстрирует возможность замены донорного или акцепторного компонента комплекса **4.185** в растворе этанола. При длительной выдержке продукта **4.185** в присутствии избытка пиридина происходит замена донора — никотиновой кислоты на пиридин с образованием более устойчивого комплекса **4.208**. Еще легче осуществляется замещение акцепторного компонента в комплексах **4.185** на молекулу пикриновой кислоты с образованием известных пикратов **4.207*** (схема 4.145).

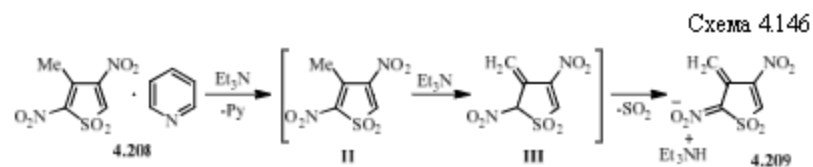
Схема 4.145



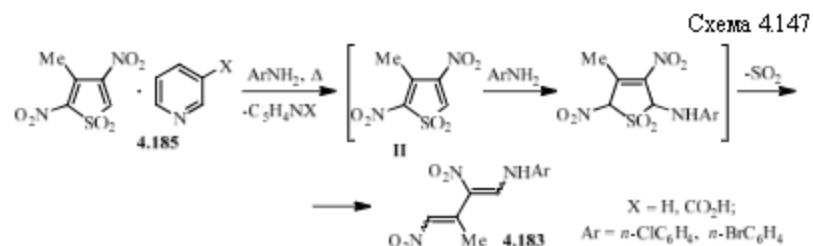
Динитрофен-1,1-диоксид представляет интерес как активированная жесткофиксированная диеновая система, а также как полинитрогетероциклен, активного в реакциях с нуклеофилами, основаниями и диенофилами.

* Высвобождающийся при этом 2,4-динитрофен-1,1-диоксид **II** в этаноле подвергается алкоксигенированию с последующим раскрытием гетероцикла.

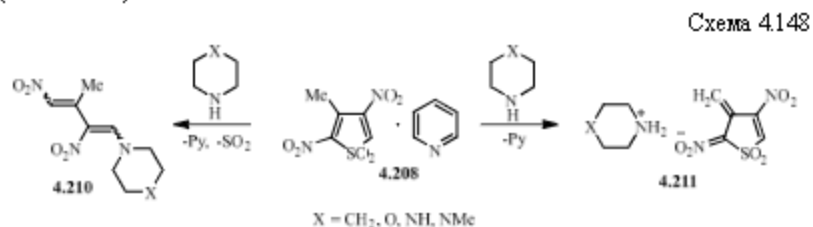
Основания, например триэтиламин, способствуют диссоциации МК **4.208** с образованием триэтиламмониевой соли **4.209** (схема 4.146). Вероятно, данная трансформация является следствием изомеризации динитрофен-1,1-диоксида **I** в экзо-форму **III**, обладающую кислотными свойствами.



При нагревании (55–60 °С) МК **4.185** с низкоосновными первичными ароматическими аминами (*n*-хлор- и *n*-броманилином) реализуется акт A_{DN} с последующим раскрытием цикла, в результате чего образуются 1-ариламино-3-метил-2,4-динитро-1,3-бутадиены **4.183** (схема 4.147).



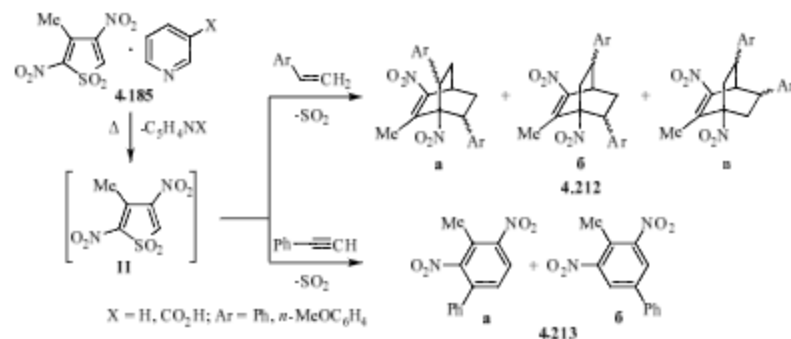
Повышение основности реагента в случае пиперидина и его аналогов позволяет реализовать оба направления трансформации динитрофендиоксида, в результате образуются 1-пиперидино-3-метил-2,4-динитро-1,3-бутадиен **4.210** и пиперидиниевая соль **4.211**. Аналогично протекают реакции с морфолином, пиперазином и *N*-метилпиперазином (схема 4.148).



s- π -Фиксированная диеновая система 3-метил-2,4-динитрофен-1,1-диоксида **II** очень удобна для диенового синтеза с обращенным электронным характером. Взаимодействие со стиrolами (100 °С) сопровождается

хелетропным десульфонированием и завершается образованием изомерных аддуктов бис-присоединения **4.212а-в**. В случае фенилацетилена маршрут реакции дополняется ароматизацией с образованием динитропроизводных дифенила **4.213а, б** (схема 4.149).

Схема 4.149



В целом, можно заключить, что благодаря широкому диапазону химических свойств нитросульфолены являются важными объектами для целенаправленного синтеза труднодоступных соединений, а также оригинальными моделями для изучения актуальных проблем теоретических вопросов современной органической химии, в частности прототропных и галогенотропных тауомерных превращений, процессов комплексообразования, специфических вариантов нуклеофильного присоединения.

Контрольные вопросы и задания

1. Охарактеризуйте особенности строения нитросульфолонов на примере 3-метил-3-тиоле-1,1-диоксида, сравните химический потенциал данного вещества с 2-нитро-2-буте-1,1-диолом и 1-нитро-1-циклопентеном.
2. Сравните склонность к аллил-винильной изомеризации следующих соединений: 1-нитропиперидин, 3-метил-3-тиоле-1,1-диоксида, 3-метил-4-нитро-3-тиоле-1,1-диоксида.
3. Приведите примеры реакций, иллюстрирующих высокую активность метиленового компонента 4-нитро-3-тиоле-1,1-диоксидов. Чем обусловлены эти свойства?
4. Какая из метиленовых групп в молекулах 4-нитро-3-тиоле-1,1-диоксидов проявляет СН-кислотные свойства? Приведите схему и механизм реакции солеобразования.

5. Объясните специфику галогенирования солей нитросульфонов (тиоенилнитронатов). Рассмотрите механизм данной реакции, объясните, какие типы галогенпроизводных при этом образуются?
6. Приведите механизм взаимодействия 3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида с ароматическими альдегидами. Рассмотрите строение образующихся 2-бензилпиде-4-нитро-3-тиоле-1,1-диоксидов. Охарактеризуйте основные направления реакционной способности данных диенов.
7. Предложите механизм нитрозирования нитротioen-1,1-диоксидов, дайте названия продуктам данной реакции.
8. Рассмотрите механизм радикального нитрования нитротioen-1,1-диоксидов, дайте названия продуктам данной реакции.
9. Чем ограничен ассортимент реагентов, способных взаимодействовать с 4-нитро-3-тиоле-1,1-диоксидами по пути нуклеофильного присоединения? Приведите схемы реакций и названия образующихся продуктов?
10. Объясните различие в маршрутах реакций с нуклеофилами при участии 4-нитро-3-тиоле-1,1-диоксида и его 3-хлорзамещенного аналога.
11. Какие маршруты реализуются при взаимодействии 3-метил-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксида с *N,N*-бинуклеофилов ряда гидразина (семикарбазид, фенилгидразин)? Приведите механизм реакции, протекающей по пути переноса нитрования и объясните причину, обуславливающую данное направление реагирования. Дайте название образующемуся продукту.
12. Опишите особенности строения 2,2,4-тринитросульфонов. Охарактеризуйте основные направления реакционной способности данных полинитропроизводных.
13. Объясните, какие реагенты взаимодействуют с 3-метил-2,2,4-тринитро-3-сульфеном с образованием стабильных молекулярных комплексов? Приведите механизм данной реакции, объясните, какова природа строения конечных продуктов?
14. Приведите механизм и объясните особенности взаимодействия 3-метил-2,2,4-тринитро-3-тиоле-1,1-диоксида с ароматическими аминами. Чем обусловлена легкость десульфонилирования интермедиата данного процесса?
15. Объясните, какие реагенты взаимодействуют с 3-метил-2,2,4-тринитро-3-сульфеном с образованием 1-ариламино-2,4-динитробугадиенов, приведите механизм данной реакции.
16. Предложите маршрут взаимодействия 3-метил-2,2,4-тринитро-3-сульфена со вторичными жирноароматическими ариламинами.
17. Предложите маршрут взаимодействия 3-хлор-2,2,4-тринитро-3-сульфена с анлином.

18. Охарактеризуйте особенности строения нитросульфодиев ряда тиолен-1,1-диоксида (2-бензилпиден-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов). Раскройте способность данного вещества к реакциям с моноклеофилами. Приведите механизм реакций и названия продуктов.

19. Приведите механизм и объясните особенности взаимодействия 2-бензилпиден-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов с N,N и N,O -биклеофилами — производными гидразина и гидроксиламина. Объясните причину различий маршрутов реакций с моно- и биклеофильными реагентами (производными гидразина и гидроксиламина). Дайте названия продуктов реакций.

20. Приведите механизмы и объясните особенности взаимодействий 2-бензилпиден-4-нитро-3-тиолен-1,1-диоксидов с енолизующимися и неенолизующимися СН-кислотами.

21. Охарактеризуйте особенности строения молекулярных комплексов 3-метил-2,4-динитрофен-1,1-диоксида, объясните синтетические возможности данных веществ, приведите механизмы реакций с нуклеофилами и диенофилами.

22. В чем отличие взаимодействия 1,4-динитросульфодиев ряда тиолен-1,1-диоксида с тиоцианатом натрия и тиомочевинной?

Учебное издание

Ирина Евгеньевна Ефремова
Василий Васильевич Пелишко
Руслан Измаилович Байчуриш
Сергей Валентинович Макаренко

НИТРОАЛКЕНЫ

Учебное пособие

Корректор *Л. Г. Савельева*
Оформление обложки *С. В. Лебединский*

Бумага офсетная. Печать цифровая. Формат 60 × 84 ¹/₁₆.
Объем 9,5 печ. л. Тираж 300 экз. (1-й завод — 30 экз.).
Заказ № 260х

Издательство РГПУ им. А. И. Герцена
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48

Отзывы присылать в РГПУ им. А. И. Герцена,
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48