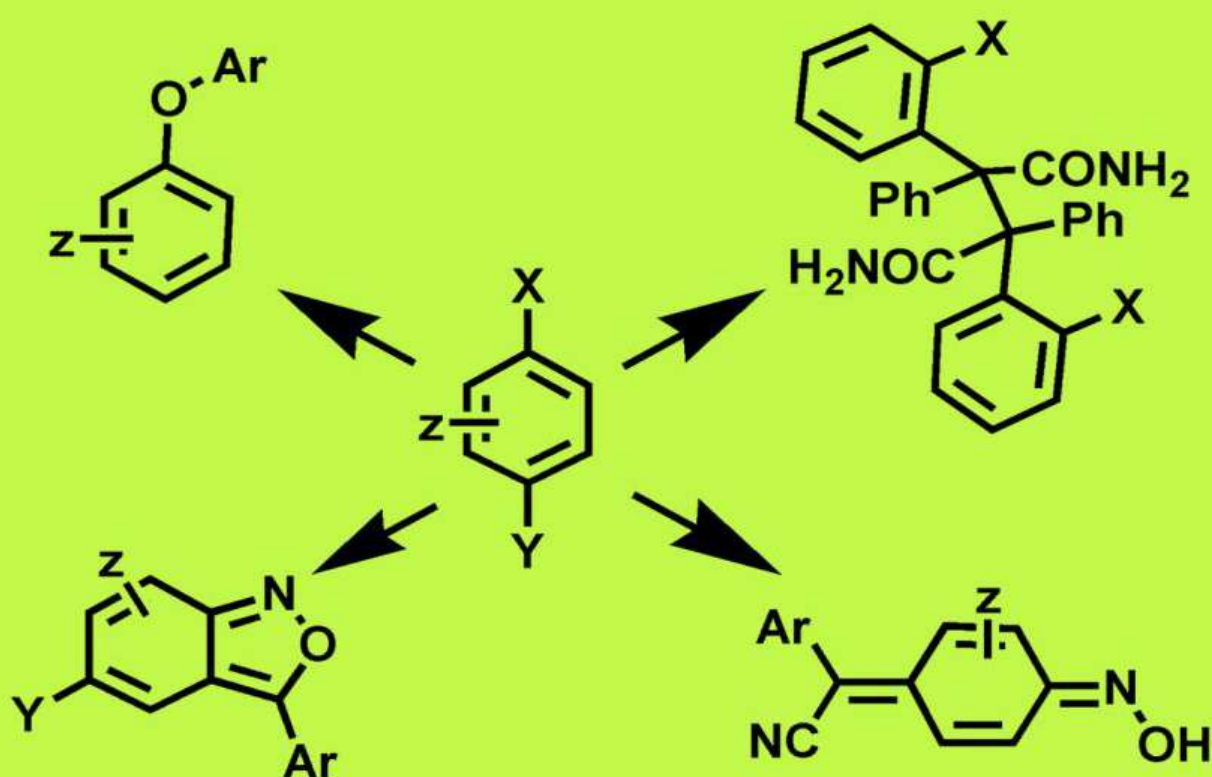


Орлов В.Ю.  
Котов А.Д.  
Русаков А.И.

# Функционализация карбо-, N,O-содержащих гетероароматических систем



Издательство “Мир”

*Орлов В.Ю.*

*Котов А.Д.*

*Русаков А.И.*

# **Функционализация карбо-, N, O- содержащих гетероароматических систем**



Издательство «Мир»

Москва 2009

УДК 547.525.5

**Орлов В.Ю., Котов А.Д., Русаков А.И.**

Функционализация карбо-, N, O-содержащих гетероароматических систем. – М.: Изд-во «Мир», 2009. – 222 с.

ISBN # 978-5-03-003844-5

В монографии систематизированы данные по закономерностям и синтетическим решениям функционализации ароматических соединений. Авторами рассмотрены вопросы применения нуклеофильного ароматического замещения в процессах введения периферийных групп, в том числе, формирования и модификации гетероциклических структур, а также современные подходы к процессу нитрования, как эффективному инструменту функционализации арен. Обсуждается участие радикальных частиц при введении различных заместителей в карбо- и гетероароматические системы.

Книга предназначена для научных сотрудников и преподавателей, работающих в области теории органических реакций, синтетической химии, студентов и аспирантов химических специальностей вузов.

УДК 547.525.5

ISBN # 978-5-03-003844-5

© Издательство «Мир», 2009

# Оглавление

Введение	6
Литература	8
Глава 1. Реакции ароматического нуклеофильного замещения	9
1.1. Нуклеофильное ароматическое замещение традиционных уходящих групп при различных условиях активации	10
1.1.1. Структурная активация	11
1.1.1.1. Влияние активирующей группы	17
1.1.1.2. Влияние уходящей группы	23
1.1.1.3. Влияние нуклеофила	29
1.1.1.4. Направление нуклеофильной атаки и контроль реакции	38
1.1.1.5. Синтетические возможности реакции активированного нуклеофильного замещения	41
1.1.1.6. Регилселективность в реакциях активированного нуклеофильного замещения	47
1.1.1.7. Получение гетероциклов в реакциях активированного нуклеофильного замещения	52
1.1.1.8. Реакции активированного нуклеофильного замещения и комбинаторная химия	64
1.1.2. Каталитическая активация	65
1.1.2.1. Каталитическая активация за счет координации металла с атомом галогена	67
1.1.2.2. Каталитическая активация окислительным присоединением металла к разрываемой связи	70
1.1.2.3. Каталитическая активация за счет $\pi$ -комплексобразования	76
1.2. Нуклеофильное ароматическое замещение «нетрадиционных» уходящих групп	79
1.2.1. Нуклеофильное замещение водорода	80

1.2.1.1. Викариозное нуклеофильное замещение водорода	82
1.2.1.2. Окислительное нуклеофильное замещение водорода	92
1.2.1.3. Кине- и теле-замещение	116
1.2.2. Нуклеофильное замещение циано-, альдегидной групп	123
1.3. Литература	126
 Глава 2. Современные подходы к использованию электрофильного замещения как эффективного инструмента функционализации ароматических соединений	143
2.1. Конкуренция механизмов электрофильного нитрования ароматических соединений	144
2.2. Современные подходы к синтетической реализации нитрования карбо- и гетероароматических структур	159
2.2.1. Реакция нитрования на цеолитах	160
2.2.2. Металлсодержащие каталитические системы в нитровании ароматических систем	162
2.2.3. Нитрование с использованием реагентов, иммобилизованных на твердых носителях	166
2.2.4. Проведение реакции нитрования в ионных жидкостях	169
2.2.5. Параллельные превращения в реакции нитрования	173
2.3. Литература	175
 Глава 3. Радикальные процессы при функционализации карбо- и гетероароматических систем	184
3.1. Общие подходы к активации процессов функционализации, идущих через образование ион-радикальных частиц	184
3.2. Функционализация ароматических систем в процессах с участием электрофильных агентов	188
3.3. Функционализация нуклеофилов в реакциях	197

нуклеофильного замещения	
3.4. Радикальные частицы в реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода	202
3.5. Литература	218

# Введение

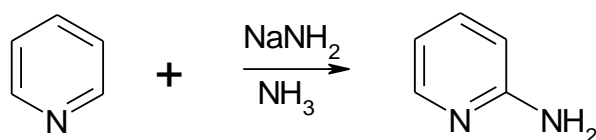
Синтез новых полифункциональных ароматических и гетероароматических соединений - органических реактивов многоцелевого назначения - традиционно остается одной из основных задач синтетической органической химии. Расширение структурного ряда этих практически ценных продуктов невозможно без разработки эффективных инструментов органического синтеза сложных веществ. При этом в значительной степени химическое многообразие ароматических и гетероароматических структур обеспечивается на стадии функционализации – введения в ароматическое ядро той или иной функциональной группы или гетероатома.

На сегодняшний день существует два основных подхода к функционализации аренов, а именно электрофильное и нуклеофильное замещение. В последние годы наблюдается существенное развитие этих методов как с точки зрения расширения ряда реагентов и субстратов, так и выбранных условий проведения, в том числе и каталитических систем.

Электрофильное замещение традиционно используется в органическом синтезе на протяжении более века. Особо следует отметить такой метод формирования востребованных целевых соединений и полупродуктов, как нитрование. На сегодняшний день появилось значительное количество работ, посвященных применению разнообразных катализаторов в процессе нитрования карбо- и гетероароматических систем. Следует также отметить физические методы активации электрофильного замещения. Все это расширяет границы применения и повышает эффективность метода  $S_EAr$ .

Удобным методом функционализации ароматических соединений является нуклеофильное замещение, которое отличается от электрофильного большим разнообразием замещаемых групп. Активированное нуклеофильное замещение галогенов и других уходящих групп уже довольно долгое время занимает достойное место в инструментарии химиков – синтетиков. Одним из наиболее существенных недостатков данного метода является

необходимость предварительного введения в ароматическое ядро нуклеофугов, причем обладающих достаточной мобильностью. Вышеупомянутого недостатка лишен способ функционализации аренов путем нуклеофильного замещения водорода. Одним из первых примеров такого процесса является реакция Чичибабина [1], которую используют для непосредственного аминирования некоторых электронодефицитных гетероциклов:



Существуют также некоторые другие примеры подобных взаимодействий [2, 3]. Использование реакций нуклеофильного замещения водорода позволяет не только вводить новые группы в ароматическое или гетероароматическое ядро, но и создавать новые гетероциклические фрагменты, обеспечивающие синтезированным соединениям уникальные свойства.

Последние достижения в области функциональной модификации карбо- и гетероароматических систем, расширение структурного многообразия соединений и предлагаемых механизмов этих процессов делает весьма актуальным систематизацию литературных данных по синтезу и закономерностям функционализации ароматических продуктов. В представленной монографии рассмотрены вопросы нуклеофильного ароматического замещения в процессах функционализации, в том числе, формирования и модификации гетероциклических структур, а также современные подходы к процессу нитрования, как эффективному инструменту функционализации аренов. В заключительной главе уделено внимание участию радикальных частиц при функционализации карбо- и гетероароматических систем.



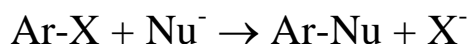
## Литература

1. Чичибабин А.Е. *ЖРФХО*. **1914**. 46, 1216.
2. Roberts J.D., Semenov D.A., Simmons H.E., Carlsmith L.A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1956**. 78, 601.
3. Eberson L., Jonsson L., Wistrand L.G. *Tetrahedron*. **1982**. 38, 1087.

# Глава 1.

## Реакции ароматического нуклеофильного замещения

Для ароматических соединений, в первую очередь карбоциклических, характерны реакции электрофильного замещения, вследствие высокой электронной плотности ароматического кольца, которое притягивает электрофильные, а не нуклеофильные частицы. Между атакующим нуклеофилом и  $\pi$ -электронной системой электрононасыщенных аренов происходит отталкивание. Однако для электронодефицитных ароматических систем преобладающими способами функционализации и модификации структуры являются процессы нуклеофильного замещения ( $S_NAr$ ).



где Nu – нуклеофил, X – уходящая группа

Схема 1.1

Новая связь формируется по донорно-акцепторному типу, а нуклеофилами (донорами электронов) могут быть частицы как нейтрального, так и анионного характера. Активация ароматических субстратов для участия в этих процессах достигается введением в ароматическое ядро электроноакцепторного заместителя (нитро-, нитрозо-, цианогруппы и т.п.), присутствием в цикле азатрупа или некоторых других фрагментов, действием катализатора (соединения переходных металлов).

Интерес к данной методологии модификации ароматических соединений, в том числе и для введения периферийных функциональных групп, обусловлен широкими синтетическими возможностями этого метода. Многообразие в строении субстратов (ароматические и гетероароматические соединения), а также большой выбор нуклеофильных реагентов позволяют

получать функциональные соединения различного строения и назначения. Несмотря на кажущуюся внешнюю простоту, реакции нуклеофильного ароматического замещения отличаются сложностью протекания и многообразием механизмов («ариновый»,  $S_NAr$ ,  $S_{ON}2$ ,  $S_{RN}1$ ,  $SB-GA$ ,  $S_NANRORC$  и др.). Каждый механизм имеет варианты, которые различаются на уровне дальнейшей детализации.

Реакции нуклеофильного ароматического замещения приводят к образованию новых связей C-C, C-O, C-S, C-N и др., протекают по двум основным схемам: «присоединение-отщепление» или «отщепление-присоединение» (с образованием аринов или арилкатионов) и отличаются от реакций электрофильного замещения большим разнообразием замещаемых групп, которые условно можно разделить на «традиционные» (галогены, нитрогруппа и др.) и «нетрадиционные» (цианогруппа, аминогруппа, водород).

## **1.1. Нуклеофильное ароматическое замещение традиционных уходящих групп при различных условиях активации**

Реакция нуклеофильного ароматического замещения лежит в основе получения разнообразных и широко востребованных полифункциональных ариловых эфиров, ариламинов и арилсульфидов. Обычно нуклеофугами в этих процессах являются атомы галогена или нитрогруппа, как одни из самых легкоуходящих фрагментов. Популярность этих уходящих групп связана еще и с доступностью соответствующих производных. Их замещение позволяет получать даже *мета*-дизамещенные ароматические соединения. В качестве реагентов в этих реакциях выступают разнообразные C-, S-, O-, N- и P-нуклеофилы.

Для успешного осуществления процессов ароматического нуклеофильного замещения требуются очень жесткие условия или необходимо активировать субстрат или реагент различными способами. В частности, активацию замещения в галогенаренах можно разделить на три основных направления:

- введение в ароматическое кольцо электроноакцепторных групп;
- воздействие непосредственно на связь Ar–Hal как с внешней стороны на атом галогена (катализ соединениями меди), так и путем внедрения металла в связь Ar–Hal (катализ комплексами никеля и палладия);
- воздействие на  $\pi$  - электронную систему молекулы.

При этом, первый случай (структурная активация за счет заместителя) относят обычно к активированному нуклеофильному замещению, остальные – к структурно неактивированному (применяются, как правило, для субстратов не обладающих элементами структурной активации).

### **1.1.1. Структурная активация**

Замещение атома галогена и нитрогруппы в арилгалогенидах и нитроарилах, содержащих в кольце электроноакцепторные группы (структурная активация за счет заместителя), реализуется в рамках классического аддитивного механизма. Детали механизма подробно рассмотрены в работах Баннета [1,2] и Миллера [3]. Наибольшее распространение получили процессы нуклеофильного замещения нитрогруппы, фтора и хлора *O*- и *S*-нуклеофилами. Принято считать, что реакция нитроарилгалогенидов с *O*- и *S*-нуклеофилами включает в себя две стадии.

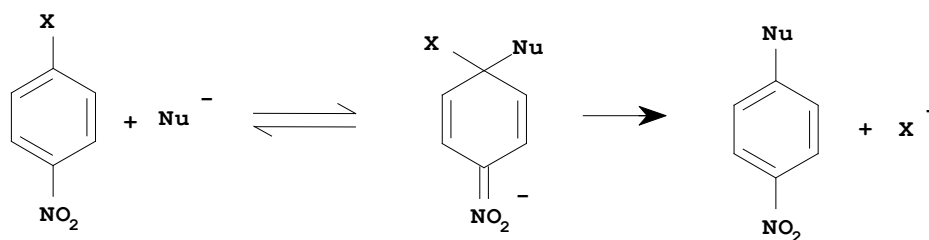


Схема 1.2

На первой, лимитирующей и обратимой стадии образуется анионный интермедиат (анионный  $\sigma$ -комплекс или комплекс Мейзенгеймера) [4], который стабилизируется электроноакцепторной группой ( $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ , NO и др.). Влияние строения реагентов на их реакционную способность проявляется именно на этой стадии возникновения новой связи углерод-нуклеофил и определяется, как правило, энтальпийным контролем [3]. На второй, быстрой стадии происходит отщепление галогенид-иона.



Рис. 1.1. Изменение энергии реагирующей системы (Р – реагенты, ПС1 – переходное состояние 1, ПС2 - переходное состояние 2, П – продукты реакции)

Таким образом, реакция осуществляется по бимолекулярному механизму присоединения-отщепления. Промежуточный  $\sigma$ -комплекс для мононитроарилгалогенидов и других умеренно активированных систем не удается наблюдать, т.к. время его жизни очень мало, но присутствие

подобного интермедиата доказано кинетически в большинстве случаев. Для полинитроаренов  $\sigma$ -комплексы могут быть определены спектральными методами (ЯМР), а в отдельных случаях (когда нет легко отщепляющегося атома галогена) даже выделены в виде солей. Эффект нитрогрупп заключается в понижении энергии  $\sigma$ -комплекса по отношению к исходному и конечному состояниям реагирующей системы. В этих случаях лимитирующей стадией является не образование  $\sigma$ -комплекса, а его дальнейшее разложение.

Оба переходных состояния (рис. 1.1), соответствующих присоединению нуклеофила и уходу нуклеофуга, по энергии более близки к промежуточному  $\sigma$ -комплексу чем к реагентам и продуктам реакции [3]. Поэтому стабильность промежуточных комплексов отражается на скорости замещения.

Замещение нитрогруппы или галогенов различными карбанионами также протекает с образованием  $\sigma$ -комплекса на лимитирующей стадии реакции. Это подтверждается кинетическими исследованиями реакций *para*-галогеннитробензолов с 9-замещенными флуоренильными анионами [5]. Характерной особенностью взаимодействия карбанионов с нитро- и галогенсодержащими электронодефицитными аренами является быстрое и обратимое образование  $\sigma^H$ -комплексов по незамещенным положениям ароматического кольца. Дальнейшие превращения  $\sigma^H$ -комплексов могут приводить к продуктам ароматического нуклеофильного замещения водорода, эти процессы будут рассмотрены в разделе 1.2. Для галогенсодержащих сильноактивированных субстратов (пикрилхлорид) при взаимодействии с карбанионами малонового, циануксусного эфиров, малононитрила первоначально образующиеся менее устойчивые  $\sigma^H$ -комплексы перегруппировываются в  $\sigma^{ipso}$ -комплексы (не регистрируемые), которые и дают продукты замещения галогена. Для сильноактивированных

субстратов с замещаемой группой  $\text{CH}_3\text{O}^-$  (2,4,6-тринитроанизол) вторая стадия нуклеофильного замещения становится медленной.

Направление реакции ароматического нуклеофильного замещения галогена или водорода зависит не только от строения субстрата и карбаниона, но в первую очередь от условий реакции. Примером может служить взаимодействие 4-галогеннитробензолов с фенилацетонитрилом в различных растворителях [6,7].

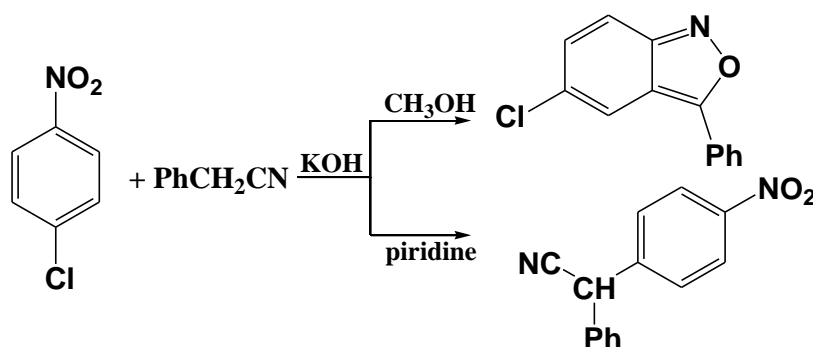


Схема 1.3

В пиридине происходит нуклеофильное замещение галогена, а в метаноле нуклеофильное замещение водорода сопровождается циклизацией в соответствующий 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазол.

Для *N*-анионов замещение нитрогруппы или галогенов реализуется в рамках классического аддитивного механизма (с образованием  $\sigma$ -комплекса на лимитирующей стадии реакции), но для нейтральных *N*-нуклеофилов реакции активированного нуклеофильного замещения галогена протекают через образование цвитерионного  $\sigma$ -комплекса.

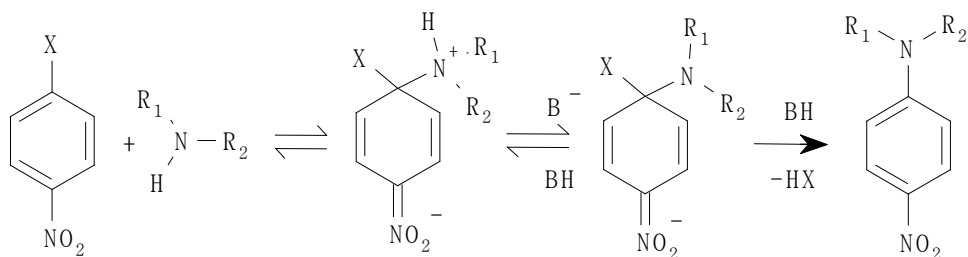


Схема 1.4

Процесс состоит в быстром и обратимом депротонировании образовавшегося на первой стадии амфотерного  $\sigma$ -комплекса, далее следует скорость определяющая стадия отщепления уходящей группы от анионного интермедиата. По этому механизму реакция протекает в апротонных биполярных растворителях (ДМСО). В протонных растворителях депротонирование амфотерного цвитерионного  $\sigma$ -комплекса является скоростью лимитирующей стадией [8]. В зависимости от природы ароматического соединения, амина, основания и растворителя могут реализовываться различные механизмы замещения. Так, например, реакция 2,4-динитрохлорбензола с пиперидином в бензоле не подвергается катализу амином, и лимитирующей стадией является образование  $\sigma$ -комплекса, а реакция 2,4-динитрофторбензола катализируется пиперидином [9,10]. Ароматическое нуклеофильное замещение через образование цвитерионных интермедиатов характерно и для других нейтральных нуклеофилов, таких как вода, спирты и т.д.

В электронодефицитных галогенсодержащих азинах при взаимодействии с сильными *N*-нуклеофилами (амиды калия или натрия) реакция протекает в значительной степени по механизму  $S_NANRORC$ , при котором атом азота реагента оказывается в ароматическом цикле продукта реакции [11,12].

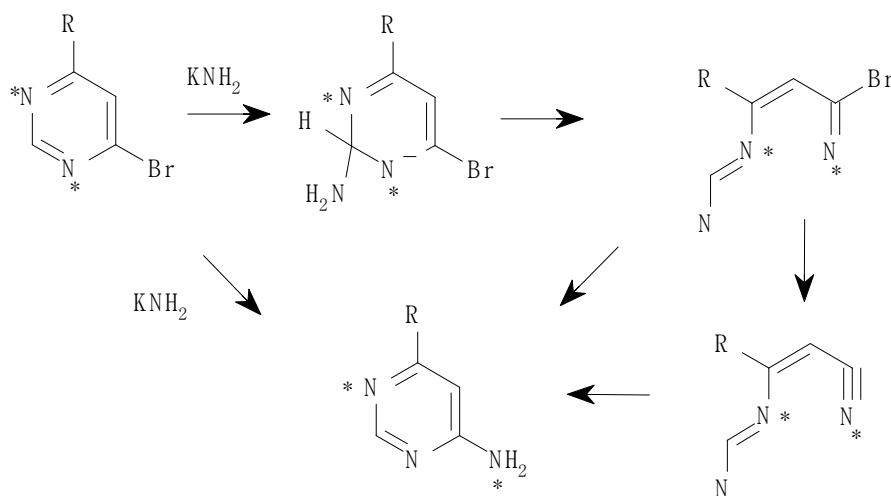


Схема 1.5



Этот процесс можно рассматривать как один из путей превращения  $\sigma^H$ -комплексов в продукты нуклеофильного замещения (см. раздел 1.2.1). Обратимое образование  $\sigma^H$ -аддуктов, как правило, предшествует нуклеофильному ароматическому замещению галогена или других уходящих групп по механизму присоединение – отщепление [13].

Из-за пространственных факторов *N*-анионы аминов при взаимодействии с электронодефицитными аренами преимущественно замещают водород, а не традиционные уходящие группы (галогены, нитрогруппа).

Также как и *N*-анионы, *P*-анионы диалкилфосфитов при взаимодействии с нитро- и галогенароматическими соединениями преимущественно дают продукты замещения водорода. Осуществление реакции нуклеофильного замещения фтора или хлора диалкилфосфит-ионами возможно в активированных полигалогенаренах с умеренным выходом в малополярных апротонных растворителях [14].

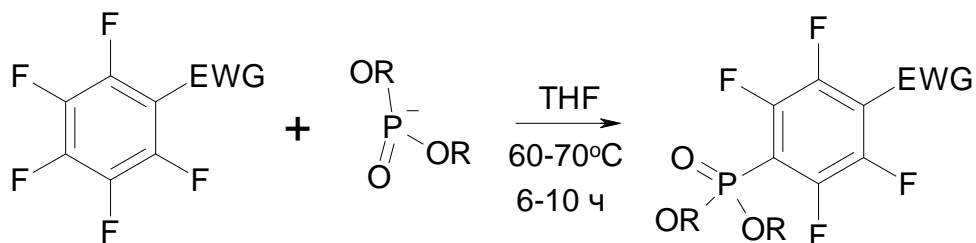


Схема 1.6

Имеются данные о том, что реакции нитро- и галогеннитроаренов с нейтральными и заряженными нуклеофилами протекают через образование  $\pi$ - $\pi$ -донорно-акцепторного комплекса с последующим переносом электрона и образованием радикальной пары, превращающейся далее в анионный  $\sigma$ -комплекс [15, 16].

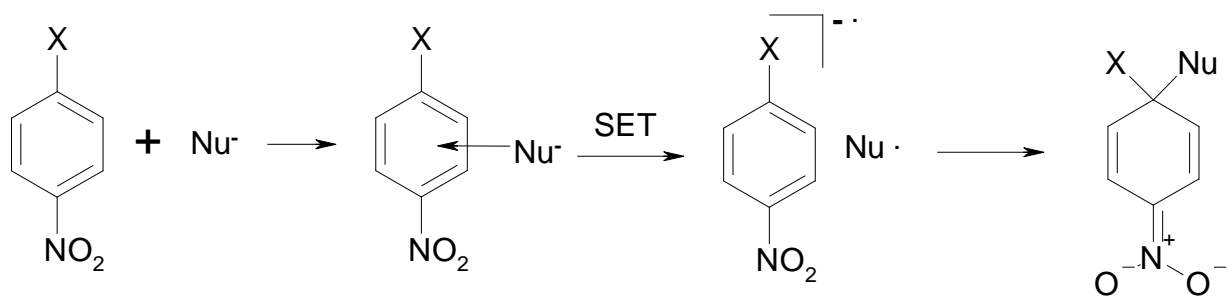


Схема 1.7

Способы функционализации аренов с участием радикальных и анион-радикальных частиц будут подробно рассмотрены в главе 3. Известны также фотохимические реакции нуклеофильного замещения, механизмы протекания которых сильно зависят от природы арена и нуклеофила. Например, взаимодействие 4-нитроанизола с этилглицинатом может осуществляться по  $S_N2Ar^*$  механизму, включающему атаку нуклеофилом субстрата в возбужденном состоянии [17].

Легкость активированного нуклеофильного замещения атомов и групп в ароматическом кольце, прежде всего, определяется природой электроноакцепторной группы, характером уходящей группы, типом нуклеофила и условиями проведения процесса. Совокупность этих факторов определяет механизм реакции и выбор оптимальных путей синтеза полифункциональных ароматических соединений. Поэтому так важен анализ результатов кинетических исследований реакций нуклеофильного ароматического замещения.

#### 1.1.1.1. Влияние активирующей группы

Активация ароматического субстрата электроноакцепторной группой осуществляется эффектами поля (индуктивным) и сопряжения (мезомерным). В первом случае наибольшее влияние заместитель оказывает в бензольном кольце на *орто*-положения, во втором на *орто*- и *пара*-положения (заместитель вступает в прямое полярное сопряжение с реакционным

центром). Поэтому уменьшение активации для реакций  $S_NAr$  электроноакцепторной группой происходит в следующем порядке: *орто* >> *пара* > *мета*.

Количественной мерой электроотрицательного эффекта в рамках формальной теории ( $\rho$ - $\sigma$  анализ) служат «экзальтированные» нуклеофильные  $\sigma^-$ -константы [18]. Их применение связано с тем, что заместители взаимодействуют с реакционным центром путем прямого полярного сопряжения. Для реакций нуклеофильного замещения, которые лимитируются стадией присоединения нуклеофила, скорость повышается с увеличением значения  $\sigma^-$ -константы. Значения  $\sigma^-$ -констант для некоторых активирующих групп в *пара*-положении к реакционному центру приведены в таблице 1.1.

**Таблица 1.1.** Значения  $\sigma^-$ -констант активирующих групп в *пара*-положении к реакционному центру

Группа	NO <sub>2</sub>	CHO	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CN	COCH <sub>3</sub>	COPh	COOEt
$\sigma^-$	1.25	1.13	1.05	0.89	0.85	0.82	0.68

Несмотря на неприменимость для *орто*-замещенных субстратов и «плавающую» шкалу  $\sigma^-$ -констант [19], данный подход позволяет во многих случаях правильно предсказывать реакционную способность. По силе активирующего действия электроноакцепторные заместители располагаются в следующий ряд: H < COO<sup>-</sup> < SO<sub>2</sub>NH<sup>-</sup> < CONH<sub>2</sub> < N=NPh < COOCH<sub>3</sub> < COCH<sub>3</sub> < COPh < SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> < SO<sub>2</sub>Ph < NO<sub>2</sub> < SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> < NO.

Нитрогруппа обладает весьма мощным эффектом, т.к. она способна локализовать отрицательный заряд на атоме кислорода с образованием хиноидной структуры.

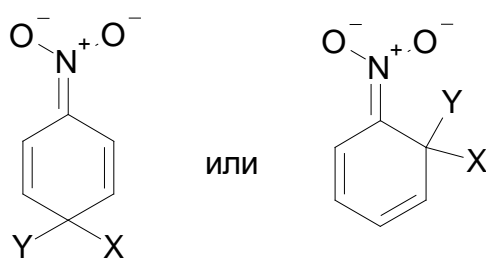


Рис. 1.2. Хиноидные структуры  $\sigma$ -комплексов

Теоретический расчет стабилизационных энергий  $\sigma$ -комплексов для различных электроноакцепторных групп по сравнению с незамещенным комплексом (схема 1.8) сделан в работе [20].

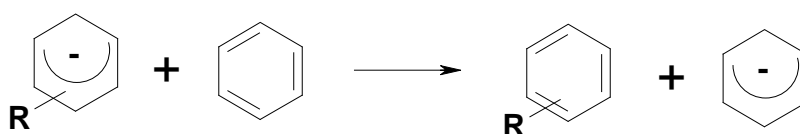


Схема 1.8

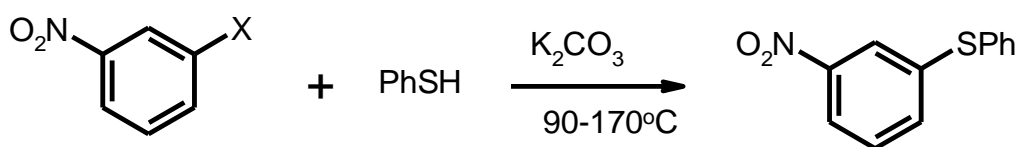
Результаты расчетов представлены в таблице 1.2

**Таблица 1.2.** Энергия стабилизации (кДж/моль) анионных комплексов

Заместитель R	Положение в анионном комплексе			
	1	2	3	4
H	0	0	0	0
NO <sub>2</sub>	129.9	178.9	87.5	201.8
CN	54.1	125.8	69.6	148.6
COOH	-	-	-	120.2
F	29	10.4	27.9	-6.6
CH <sub>3</sub>	-5.3	-5.7	-4.6	-3.5
OCH <sub>3</sub>	43.3	-12.5	10.0	-31.2
OH	23.4	-13.3	16.5	-37.1
NH <sub>2</sub>	15.8	-47.6	-9.5	-78.8

Из анализа результатов расчетов видно, что наибольший стабилизационный эффект оказывает нитрогруппа, при этом, стабилизация изменяется в ряду *мета*- << *орто*- < *пара*-положение, поэтому *пара*-резонансные структуры должны играть доминирующую роль в повышение устойчивости  $\sigma$ -комплексов. Другие электроноакцепторные группы также имеют высокий стабилизационный эффект, тогда как доноры  $\pi$ -электронов дестабилизируют анионный комплекс в *орто*- и *пара*-положениях.

По силе активирующего действия нитрогруппу превосходят лишь такие сильноакцепторные заместители как  $\text{CF}_3\text{SO}_2$ ,  $\text{N}_2^+$ ,  $\text{NO}$ . И хотя нитрогруппа в *мета*-положении достаточно слабо активирует субстраты для  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  процессов (и поэтому в таких случаях часто протекают альтернативные реакции) тем не менее, ароматическое нуклеофильное замещение галогена или нитрогруппы в *мета*-положении бензольного ядра при действии *O*- или *S*-анионов наблюдали неоднократно.



где  $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{NO}_2$

Схема 1.9

Замещение фтора, активированного *мета*-нитрогруппой, происходит значительно легче, чем нитрогруппы. Это связано с тем, что *мета*-динитробензолы образуют с нуклеофилами достаточно стабильные  $\sigma^{\text{H}}$ -комплексы. В случае амбидентного феноксид-иона его взаимодействие с 1,3-динитробензолом приводит к образованию продуктов нуклеофильного замещения нитрогруппы *O*-нуклеофилом и водорода *C*-нуклеофилом с практически одинаковыми выходами [21].

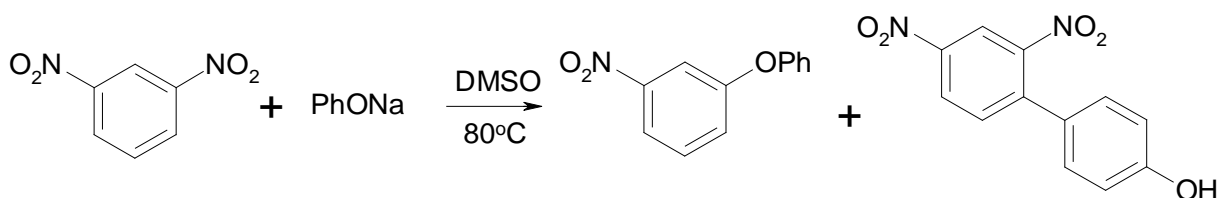


Схема 1.10

На степень активации кроме электронных свойств оказывает влияние и пространственный эффект заместителя. Так, например, цианогруппа в 2,5-динитробензонитриле оказывает меньшее стерическое затруднение, чем нитрогруппа в 1,2,4-тринитробензоле, и поэтому замещение нитрогруппы на метоксигруппу в первом случае идет быстрее. В пиррольном цикле эти стерические затруднения отсутствуют, и нитрогруппа оказывает более эффективное влияние в сравнении с цианогруппой [22].

На энергию стабилизации интермедиатов оказывает влияние не только положение электроноакцепторных групп, но и их количество. В зависимости от количества и положения этих групп реакционная способность ароматических субстратов возрастает в следующих рядах:

3-нитро < 3,5-динитро  $\approx$  2- или 4-нитро < 2,4-динитро < 2,4,6-тринитро;  
 4-циано < 3,5-дициано < 3,4-дициано.

Для бензаннелированных ароматических систем (нафталин и др.) стабильность  $\sigma$ -комплексов возрастает из-за повышения способности делокализации отрицательного заряда. Так, например, 1-хлор-2,4-динитронафталин реагирует с метоксид-анионом или анилином в 10-100 раз быстрее, чем 1-хлор-2,4-динитробензол [23]. Некоторые группировки типа аценафтилена, азулена стабилизируют промежуточные  $\sigma$ -комплексы без присутствия электроноакцепторной группы, что облегчает нуклеофильное замещение [4].

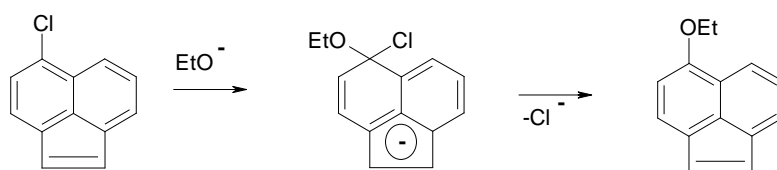


Схема 1.11

Ароматические гетероциклические соединения, содержащие электроноакцепторную и уходящую группы, также вступают в реакции активированного нуклеофильного замещения, а некоторые электронодефицитные гетероциклические соединения (пиридин, хинолин, оксадиазол и др.) даже в отсутствии активации нитрогруппой реагируют по схеме  $S_NAr$ , например [24].

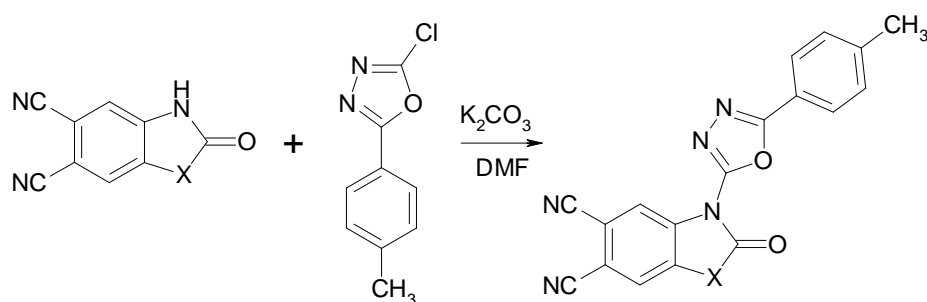


Схема 1.12

Сильным электроноакцепторным влиянием обладает фуроксановое ядро. Для 5,6-дифторбензофуроксана при взаимодействии с *N*- и *O*-нуклеофилами реакция завершается образованием моно- или дизамещенных продуктов [25].

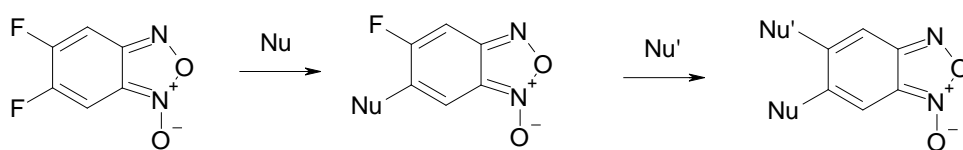


Схема 1.13

Активирующим влиянием обладает оксазолиновая группа, находящаяся в *орто*-положении к уходящей группе (фтор, метоксигруппа), при реакции с различными магний- и литийорганическими соединениями [26-29].

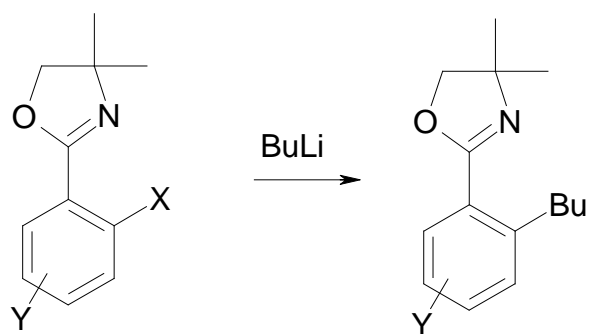
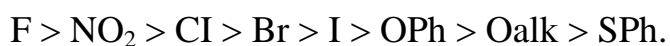


Схема 1.14

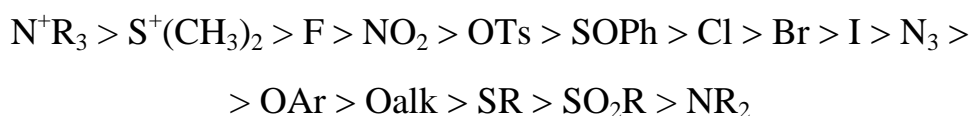
Эта группа интересна тем, что она легко превращается в карбоксильную, сложноэфирную или амидную, кроме этого, использование оксазолиновой группы для активации ароматического ядра позволяет получать хиральные биарилы.

#### 1.1.1.2. Влияние уходящей группы

Ряд нуклеофугности для уходящих групп в порядке убывания приводится в наиболее раннем обзоре Баннета и Цалера [1], посвященному активированному ароматическому нуклеофильному замещению:



Однако, приведенный ряд может не соблюдаться при переходе к другим группам субстратов и реагентов. В последующие годы он был несколько расширен и для большинства процессов активированного нуклеофильного замещения скорость реакции уменьшается в следующей последовательности уходящих атомов и групп:



Самую высокую мобильность в реакциях  $S_NAr$  имеют положительно-заряженные группы в субстрате, а среди заместителей нейтрального характера – F и  $NO_2$ . Кроме них одной из лучших уходящих групп является трифлатная группа ( $OSO_2CF_3$ ), которая замещается легче нитрогруппы.



Следует отметить, что приведенные данные относятся к реакциям, для которых лимитирующей стадией является образование промежуточного  $\sigma$ -комплекса. Легкость присоединения нуклеофила к арену зависит от величины частичного положительного заряда на атоме углерода в полярной связи  $C^{\delta+}-X^{\delta-}$ . Для процессов  $S_NAr$ , в которых скорость реакции определяет разрыв (прочность) связи  $C-X$ , приведенный ряд в определенной степени инвертируется.

Этот ряд позволяет предсказывать направление реакции  $S_NAr$  при нахождении различных уходящих групп в эквивалентных с точки зрения активации положениях. Так, например, в 4-нитро-4'-хлорбензофеноне карбанионы дизамещенных ацетонитрилов в условиях межфазного катализа замещают исключительно нитрогруппу.

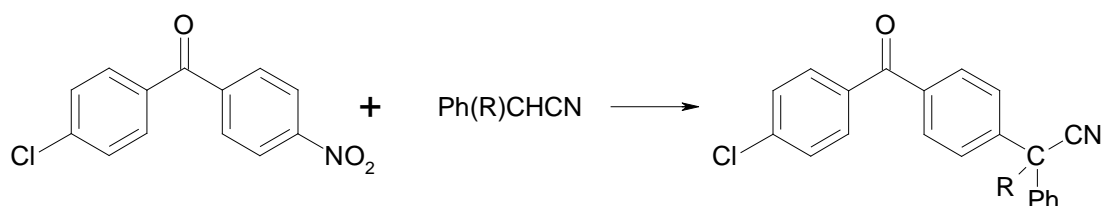


Схема 1.15

Кроме этого, знание относительной подвижности нуклеофугов позволяет осуществить оптимальный выбор реагентов для синтеза тех или иных функциональных производных аренов. Примером может служить взаимодействие 4-нитрохлорбензола и 1,4-динитробензола с карбанионами в жидком аммиаке [30, 31].

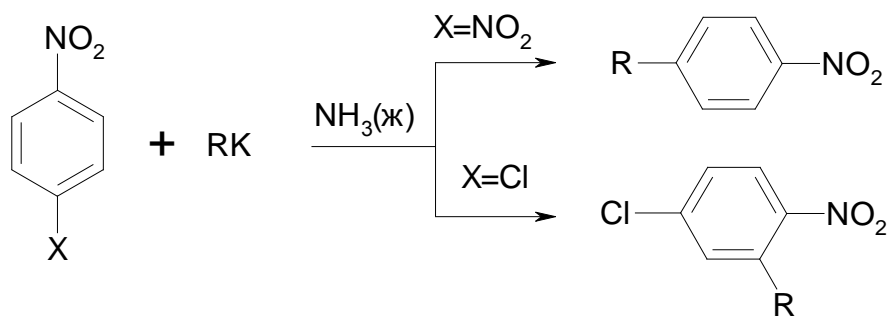


Схема 1.16

Литературные данные о сравнительной подвижности нитрогруппы, фтора и хлора в реакциях нуклеофильного ароматического замещения обобщены и систематизированы в обзоре [32].

На относительную подвижность уходящих групп существенно влияют поляризуемость связей, полярный и стерический эффекты. Сравнивая наиболее легко уходящие группы, следует отметить, что связь C-F намного короче, прочнее и менее поляризуема, чем связи C-NO<sub>2</sub>, C-Cl и др., кроме этого, для групп NO<sub>2</sub> и F характерен очень сильный полярный эффект. Полученный ряд нуклеофугности показывает что способность атома фтора к увеличению положительного заряда на атоме углерода, к которому присоединяется нуклеофил, превалирует над поляризуемостью связи C – нуклеофуг, кроме этого, группы с большим *-I*-эффектом сильнее стабилизируют интермедиаты. Сильная полярность связи C-NO<sub>2</sub> и высокая способность к стабилизации σ-комплекса являются причинами высокой мобильности нитрогруппы. Особенно она охотно уходит в реакциях с высоко поляризованными нуклеофилами [33]. В то же время, для нитрогруппы стерический эффект проявляется намного больше чем для галогенов. Поэтому подвижность нитрогруппы в 1,4-динитробензоле в реакциях S<sub>N</sub>Ar значительно выше, чем в стерически затрудненном 1,2-динитробензоле. Резкое уменьшение подвижности нитрогруппы по сравнению с фтором и сближение с подвижностью хлора в реакциях с N-анионами также связано со стерическим эффектом [34]. В тоже время, нуклеофугность нитрогруппы в арене может резко возрастать, если нитрогруппа выведена из плоскости ароматического кольца под влиянием пространственных факторов. Так например, в нитропентахлорбензоле и 1,3,5-тринитро-2,4,6-трихлорбензоле в реакции с боргидридом натрия замещается на водород только нитрогруппа [35, 36].

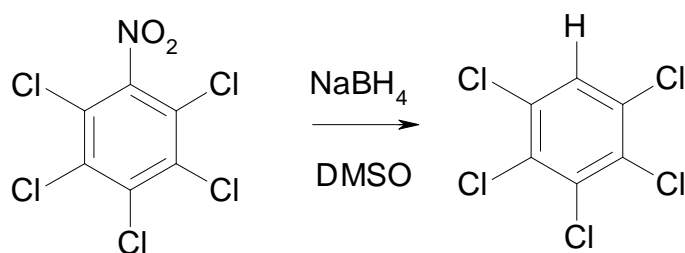


Схема 1.17

Высокая скорость замещения нитрогруппы в 1,3,5-тринитро-2,4,6-трихлорбензоле хлорид-ионом ( $\text{LiCl}$  в ацетоне) и низкая энергия активации реакции обусловлены уменьшением стерических напряжений при переходе от исходного состояния к промежуточному  $\sigma$ -комплексу [37].

Относительная подвижность уходящих групп зависит в определенной степени и от типа атакующего нуклеофила. Например, предпочтительное замещение карбанионом фенилацетонитрила нитрогруппы в сравнении с более активированным для нуклеофильного замещения атомом хлора в 1-нитро-4-хлорантрахиноне объясняется с позиций концепции ЖМКО (жестких и мягких кислот и оснований) Пирсона.

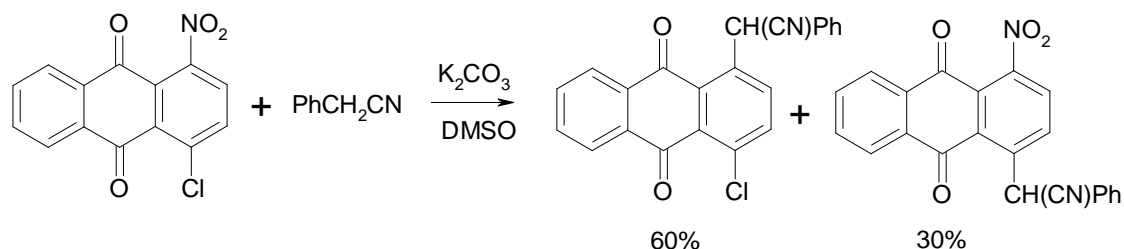


Схема 1.18

Мягкие нуклеофилы - карбанионы фенилацетонитрила преимущественно атакуют более мягкий электрофильный реакционный центр - атом углерода, связанный с нитрогруппой и имеющий больший вклад в НСМО субстрата (орбитальный контроль), чем атом углерода, связанный с хлором и несущий больший положительный заряд (зарядовый контроль). Предпочтительное замещение карбанионом фенилбутиронитрила нитрогруппы в сравнении с атомом хлора наблюдается и в 3,4-

динитрохлорбензоле, в результате которого образуется 2-фенил-2-(2-нитро-5-хлорфенил)бутиронитрил.

Аналогичная картина наблюдается и для других типов нуклеофилов: мягкие *S*-анионы преимущественно реагируют с такими центрами в арене, которые связаны с высокополяризуемыми уходящими группами (орбитальный контроль реакции), а реакции для жестких *O*-анионов характеризуются зарядовым контролем реакции.

В то же время при взаимодействии 4-бром-5-нитрофталонитрила с различными *O*-, *S*- и *N*-нуклеофилами всегда первоначально замещается более активированный для  $S_NAr$  реакций бром.

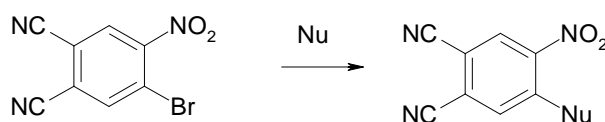


Схема 1.19

В 1-нитро-4-фторантрахиноне также независимо от природы нуклеофила легче замещается фтор [38]. Селективность замещения нитрогруппы и галогенов под действием *O*- и *S*-анионов может зависеть от смены энтальпийного контроля на энтропийный при изменении природы нуклеофила.

Зависимость подвижности уходящих групп от типа нуклеофила иллюстрируется отношением констант скоростей реакций нуклеофильного замещения фтора и хлора  $k^F/k^{Cl}$ : для карбанионов оно составляет  $\sim 3.5$ , для *S*-нуклеофилов  $\sim 8$ , для *N*-нуклеофилов  $\sim 96$ , *O*-нуклеофилов  $\sim 260$  [5]. Для реакций  $S_NAr$  с лимитирующей стадией образования  $\sigma$ -комплекса для *O*-анионов подвижность уходящих групп уменьшается в ряду  $F > NO_2 > Cl$ , тогда как для *S*-анионов  $NO_2 > F > Cl$ . Для 4-нитропроизводных бензола в реакциях с азид-ионом относительная подвижность нуклеофугов изменяется в следующем порядке:  $NO_2 \geq F \gg Cl$  [39]. При взаимодействии с нитрит-ионом ряд подвижности замещаемых групп в 1-Х-4-нитробензолах:  $F > Cl \approx$

$\text{NO}_2$ , а в 1-Х-2,4-динитробензолах он изменяется следующим образом:  $\text{NO}_2 > \text{Cl} > \text{F}$  [40, 41] Такое различие связано с тем, что для слабоактивированных субстратов лимитирующей стадией в реакции с нитрит-ионом является образование  $\sigma$ -комплекса, а для сильноактивированных – его распад [42]. Лимитирующей стадией процесса взаимодействия 1-Х-2,4-динитробензолов с тиоцианат-ионом служит образование  $\sigma$ -комплекса, подвижность нуклеофугов в этой реакции уменьшается в ряду:  $\text{F} \approx \text{NO}_2 > \text{Cl}$  [43].

Если лимитирующей стадией реакции  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  является распад  $\sigma$ -комплекса, то ряд подвижности уходящих групп в реакциях с *O*- и *S*-нуклеофилами  $\text{NO}_2 > \text{Cl} > \text{F}$  соответствует увеличению энергии диссоциации связи  $\text{Ar-X}$  ( $298.0 < 400.0 < 525.4$  кДж/моль соответственно).

Подвижность нитрогруппы, фтора и хлора в *орто*-замещенных нитробензолах превышает таковую для *пара*-замещенных в реакциях с пиперидином и другими аминами из-за стабилизации промежуточного  $\sigma$ -комплекса внутримолекулярной водородной связью [44].

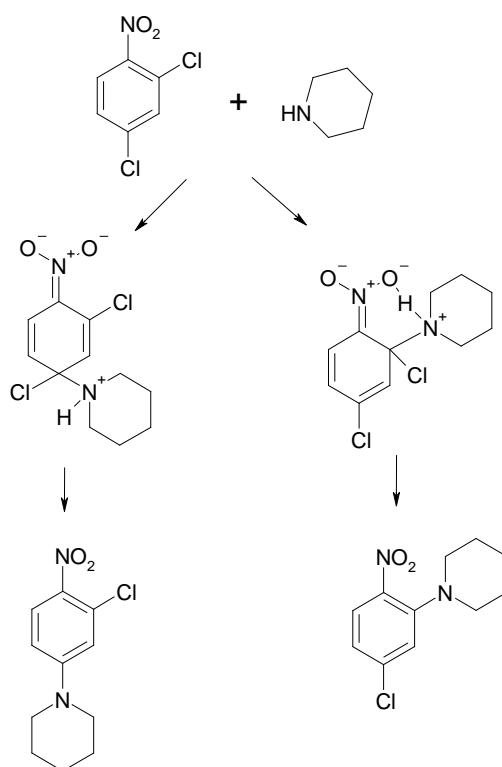


Схема 1.20

По той же причине при взаимодействии 2-хлор-4-нитробензофенона с пиперидином, даже при большом избытке нуклеофила, всегда образуется только продукт замещения галогена.

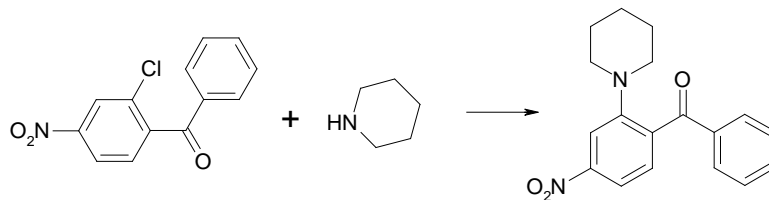
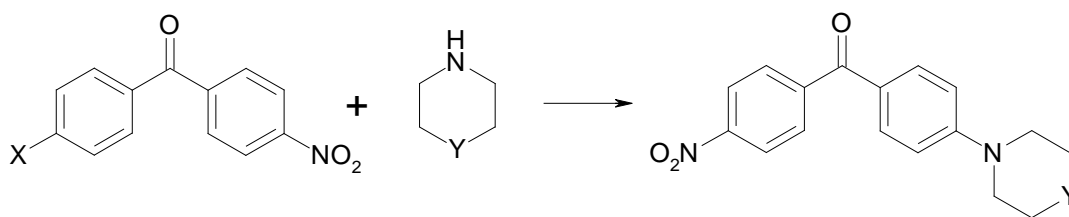


Схема 1.21

Для 4-нитро-4'-галогенбензофенонов, в отличие от взаимодействия с карбанионами, которые замещают исключительно нитрогруппу, реакция с пиперидином или морфолином приводит к образованию продуктов нуклеофильного замещения галогена.



где X = F, Cl; Y = CH<sub>2</sub>, O

Схема 1.22

### 1.1.1.3. Влияние нуклеофила

Относительная активность реагентов определяется их нуклеофильностью (зависит от строения нуклеофила и природы растворителя), хотя удовлетворительные корреляции реакционной способности *O*- и *S*-анионов бренstedовского и гамметовского типа [45-48] свидетельствуют о том, что основность также является значимым критерием активности данного типа нуклеофилов. Для взаимодействия 1-хлор-2,4-динитробензола с *m*- и *p*-замещенными тиофеноксидами в 95%-ном этаноле

логарифм константы скорости хорошо коррелирует с  $pK_a$  соответствующих тиолов. Основность нуклеофилов в  $S_NAr$  реакциях имеет гораздо большее влияние на энергетику переходного состояния и скорость реакции, чем в  $S_N$  реакциях с участием алифатических систем.

Природа нуклеофила не менее значимый фактор, влияющий на их реакционную способность. Мягкие  $S$ -анионы значительно более реакционноспособны в растворах чем жесткие  $O$ -анионы близкой основности. Это связано с меньшей энергией сольватации  $S$ -анионов по сравнению с  $O$ -анионами [5, 49]. В газовой же фазе их реакционная способность мало отличается [50].

Сильно активированная нитрогруппа легко замещается даже под действием слабоосновных анионов нитроалканов.

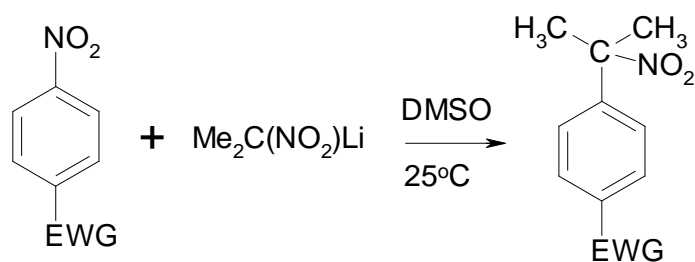


Схема 1.23

Натриевая соль динитрометана в ДМФА эффективно замещает и галоген в 2,4-динитрогалогенбензолах, но с 4-нитро-1,2-дихлорбензолом и 3-нитро-1,4-дихлорбензолом реакция не идет до конца, а с  $o$ - и  $p$ -нитрохлорбензолом, а также с 2,3,5,6-тетрахлорнитробензолом реакция вообще не идет [51]. Результат реакции нуклеофильного замещения может зависеть и от применяемого противоиона [51].

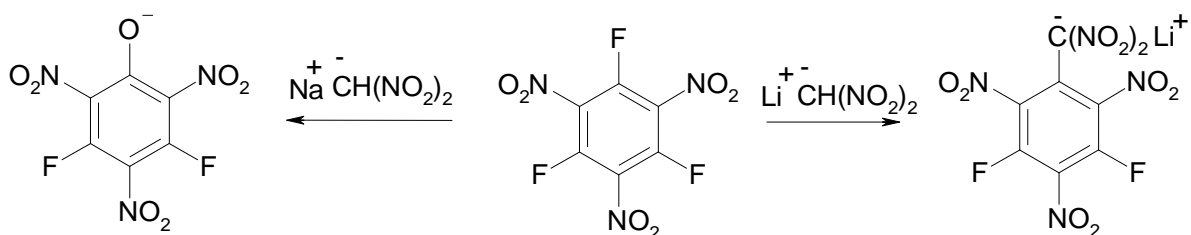


Схема 1.24

Ускорение реакций нуклеофильного замещения нитрогруппы карбанионами достигается использованием объемных противоионов (тетрабутиламмониевых катионов вместо катиона лития) с целью лучшего разделения ионных пар или стабилизацией карбанионов в жидком аммиаке.

Реакционная способность анионных нуклеофилов сильно зависит от природы растворителя. В протонных растворителях уменьшение скорости замещения происходит с увеличением способности растворителя образовывать водородные связи, поэтому низкая реакционная способность является результатом сильной сольватированности нуклеофилов. В этих растворителях карбанионы реагируют в основном только с сильно активированными ди- и тринитрогалогенбензолами. Апротонные биполярные растворители очень хорошо сольватируют катионы, тем самым, повышая энергию и реакционную способность малых анионов с высокой электронной плотностью, которые реагируют в этом случае в виде свободных («голых») ионов. Особенно это отчетливо проявляется для таких нуклеофилов как  $F^-$ ,  $OH^-$ ,  $RO^-$  и в меньшей степени для более поляризованных нуклеофилов  $ArO^-$  и  $ArS^-$ . Более высокая нуклеофильность менее основных тиофеноксид-анионов объясняется повышенной способностью их к поляризации. Нельзя не учитывать и участие биполярных апротонных растворителей в специфической сольватации. Поэтому обычный для протонных растворителей ряд нуклеофильности или активности:  $SO_3^{2-} > PhS^- > R_3C^- > RO^- > RNH_2 > PhO^-$ ,  $OH^- > PhNH_2 > NH_3 > I^- > SCN^- > Br^- > Cl^- > F^-$  в биполярных апротонных растворителях для реакций  $S_NAr$  полностью обращается:  $F^- > Cl^- > Br^- > SCN^- > I^-$  [52]. В апротонных малополярных растворителях, таких как эфир, ТГФ, бензол и др., нуклеофилы образуют контактные ионные пары или ассоциаты, и поэтому менее реакционноспособны.

Более высокая нуклеофильность фторид-иона в биполярных апротонных растворителях позволяет реакцией замещения хлора или



нитрогруппы в активированных аренах вводить фтор в ароматическое кольцо, что имеет большое препаративное значение [53].

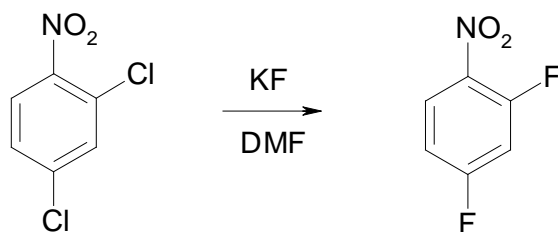


Схема 1.25

В апротонных биполярных растворителях, слабо сольватирующих анионы,  $\text{OH}^-$  гораздо более реакционноспособен чем  $\text{PhO}^-$  [54]. Для апротонных биполярных растворителей имеет место удовлетворительная корреляция реакционности системы с параметром Димрота, характеризующим «полярность» растворителя [55].

В работе [56] показано, что скорость реакции *para*-бромнитробензола с феноксидом калия возрастает в ряду: диоксан < метанол < пиридин < ДМСО, причем константы скорости реакции в диоксане и в ДМСО различаются в 8000 раз. Такое влияние природы растворителя на нуклеофильность реагента и скорость замещения объясняют [57] сольватационными эффектами.

Ионные частицы в растворе ассоциированы не только с молекулами растворителя, но и с противоионом. Свободные ионы или сольватно-разделенные ионные пары (ДМСО) более реакционноспособны, чем контактные ионные пары (ТГФ, диоксан). Одним из способов разрушения ионных пар является введение краун-эфиров, которые прочно координируются с катионом [58]. Так, 4-нитробромбензол реагирует с феноксидом калия в диоксане в 67 раз быстрее при введении дибензо-18-краун-6 [56]. Катализаторы межфазного переноса также ускоряют реакцию активированного нуклеофильного замещения. Введение в зону реакции четвертичных аммониевых или фосфониевых солей позволяет проводить процесс с высокой скоростью в неполярных растворителях в системах

жидкость-жидкость, жидкость-твердое тело и т.п. за счет образования липофильных ионных пар, обладающих высокой активностью. При проведении реакции нуклеофильного замещения в неполярных или слабополярных апротонных растворителях в условиях межфазного катализа используется метод получения реагентов с тетраалкиламмониевыми катионами *in situ* [59].

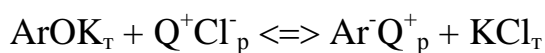


Схема 1.26

В условиях мицелярного катализа (введение ПАВ) реакции протекают в основном в мицелярной псевдофазе, поэтому возможно проведение процесса нуклеофильного замещения с использованием воды в качестве среды.

Добавки воды к ДМФА вызывают увеличение скорости реакции, что связано со снижением доли участвующих в замещении контактных ионных пар  $\text{RO}^-\text{K}^+$  и увеличению доли сольватно-разделенных ионных пар и свободных ионов  $\text{RO}^-$ . Это объясняется тем, что сравнительно небольшие катионы натрия и калия способны окружать себя гидратными оболочками из 4-6 молекул воды [60], а слабая сольватация иона-нуклеофила не вызывает уменьшения его реакционной способности.

В некоторых случаях контактные ионные пары реагируют значительно быстрее, чем свободные ионы [61]. Замедление реакции при введении апротонных биполярных растворителей и ее ускорение под действием противоионов свидетельствует о лимитировании процесса распадом комплекса. Авторы предлагают альтернативный синхронный механизм:

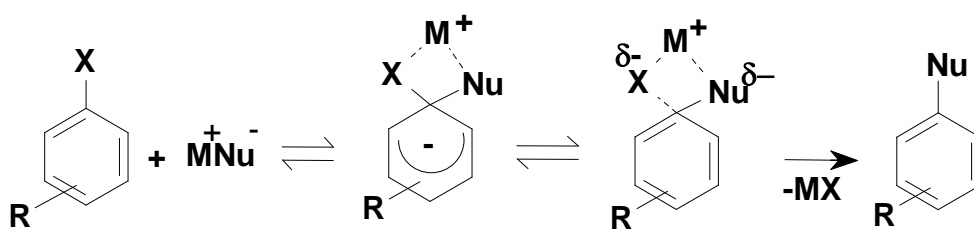
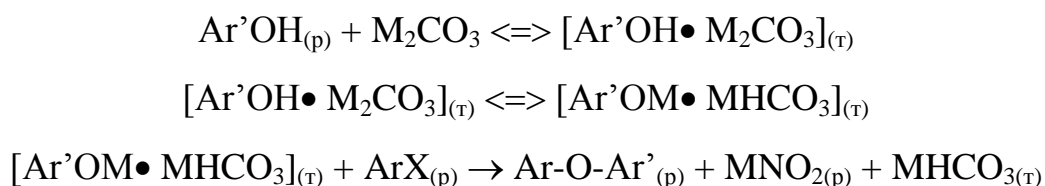


Схема 1.27

Более высокую реакционную способность ионной пары в сравнении со свободным ионом в реакции натриевой соли N,N-диметилцианацетамида с *o*-нитрохлорбензолом в ДМФА авторы связывают со стабилизацией образующегося анионного  $\sigma$ -комплекса за счет координации противоиона с кислородом нитрогруппы [62].

Несомненный интерес представляет использование в качестве нуклеофильного реагента гетерофазной системы фенол – щелочной агент, например карбонаты металлов. Несмотря на очевидные преимущества образования феноксида *in situ*, реакция замещения протекает на поверхности депротонирующего агента, и поэтому поверхность раздела фаз и транспорт реагентов к ней играют существенное значение. Процесс протекает согласно следующей схеме:



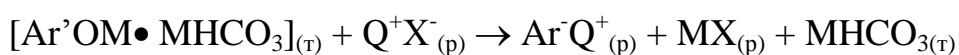
где *p* – раствор, *t* – твердая фаза

Схема 1.28

Корреляция скорости реакции 4-нитрофталонитрила с фенолами в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  с  $pK_a$  фенолов в ДМСО свидетельствует о том, что лимитирующей стадией процесса является депротонизация слабокислого фенола на поверхности карбоната. В тоже время, для 4-нитробензонитрила в аналогичных реакциях это влияние выражено слабо, что связано с изменением соотношения скоростей депротонизации и собственно замещения [63]. При взаимодействии сильнокислых фенолов с 4-нитрофталонитрилом скорость определяющей становится собственно  $S_N\text{Ar}$ -реакция [64]. Однако, о лимитировании процесса стадией депротонизации фенола свидетельствует и наличие удовлетворительной корреляции в этих

процессах между константой скорости и энергией кристаллической решетки карбонатов [48].

При проведении реакции активированного нуклеофильного замещения в системе фенол –  $K_2CO_3$  – ДМФА происходит существенное увеличение скорости реакции в присутствии воды [65]. Реакционная способность нуклеофилов в водных растворах ДМФА определяется основностью феноксидов ( $pK_{BH^+}$ ) из-за изменения степени диссоциации комплекса  $[ArOK \bullet KHSO_3]$ . Применение каталитических количеств четвертичных аммониевых солей также заметно ускоряет реакцию, что связано с частичной экстракцией феноксид-иона в виде липофильной ионной пары в раствор и протеканием процесса в гомогенных условиях (схема 1.29) [48].



где  $Q^+$  – четвертичный аммонийный катион;

X – галоген или нитрогруппа; M – щелочной металл.

Схема 1.29

Использование в качестве нуклеофилов солей карбоновых кислот ограничивается их взаимодействием только с сильно активированными ароматическими системами (2,4-динитрохлорбензол и др.), в результате которого галоген или нитрогруппа замещается на гидроксигруппу (ацилоксизамещенные промежуточные соединения неустойчивы).

Нельзя не отметить еще один фактор, который влияет на реакционную способность нуклеофилов. Для некоторых 2,6-дизамещенных фенолов наблюдаются специфические особенности их поведения в реакциях  $S_NAr$  вследствие стерических затруднений. Так например, 2,6-ди-*трет*-бутилфенол взаимодействует с *пара*- и *орто*-замещенными нитробензолами в качестве *C*-, а не *O*-нуклеофила с образованием 4- или 2-нитрозамещенных бифенилов [21].

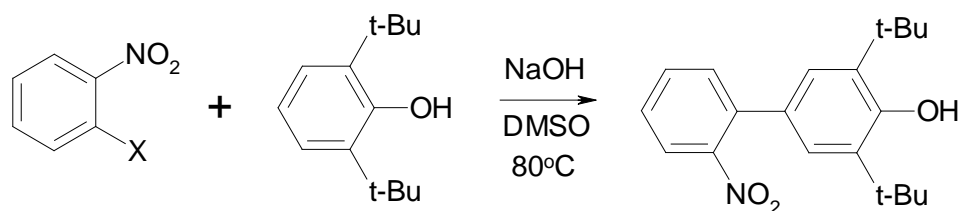
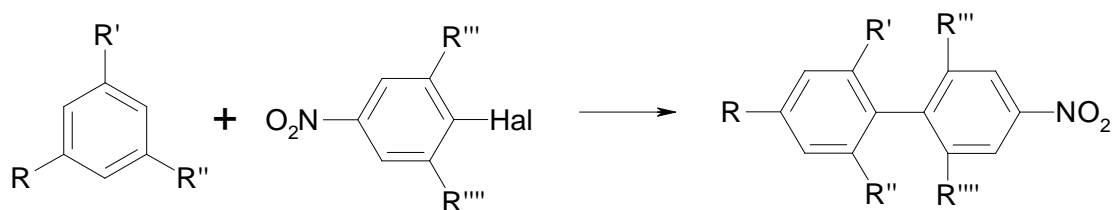


Схема 1.30

Диарилы образуются и в результате взаимодействия бис- и трис(диалкиламино)бензолов с активированными арилгалогенидами [66].



где  $R, R', R'' = \text{N(CH}_2\text{)}_4, \text{N(CH}_2\text{)}_5, \text{N(CH}_3\text{)}_2, \text{N(CH}_2\text{)}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{)}_3$ ;

$\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}; R''', R'''' = \text{H}, \text{NO}_2, \text{CN}, \text{COOCH}_3$

Схема 1.31

Продукты *C*-арилирования образуются также при взаимодействии 9-аминоантрацена и *N*-метил-2-аминоиндола с пикрилхлоридом в этилацетате или ацетоне в присутствии карбоната или гидрокарбоната натрия [67].

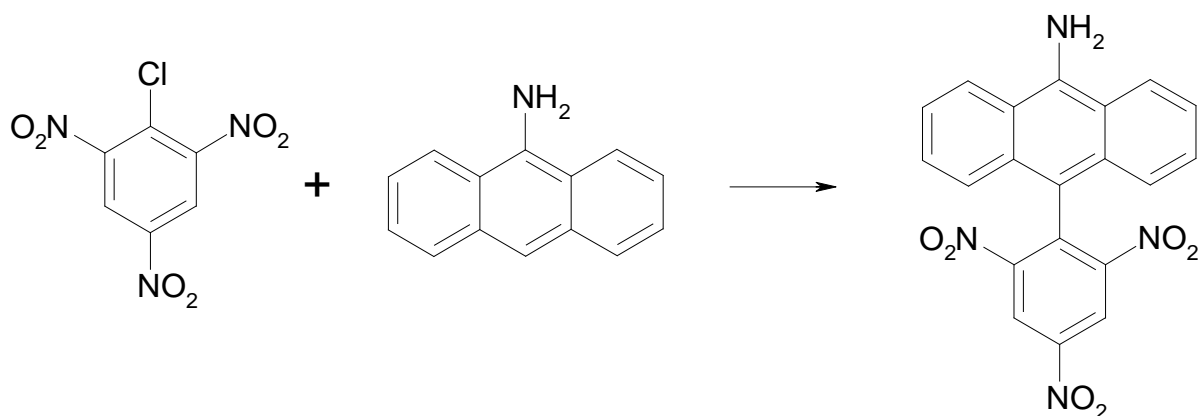


Схема 1.32

Стерические препятствия сказываются и на направлении реакции 1,4-динитробензола с *трет*-бутиламидом лития [68].

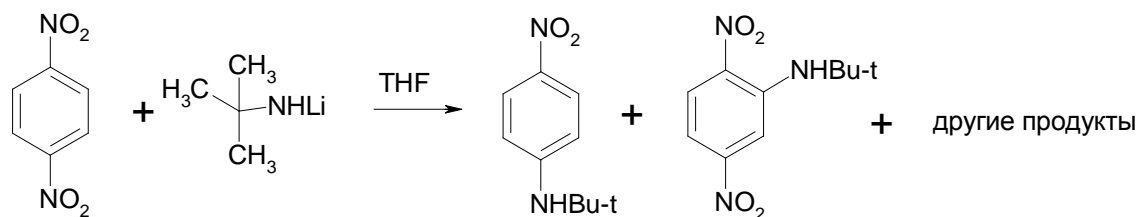


Схема 1.33

Стерические эффекты в амине (нуклеофиле) влияют и на изменение лимитирующей стадии замещения в случае небольшой по объему уходящей группы – фторид-иона. Так, при взаимодействии 2,4-динитрофторбензола, меченного изотопом  $^{18}\text{F}$ , с 2-метиланилином в ДМСО наблюдается значительный кинетический изотопный эффект, свидетельствующий об отрыве фторид-иона на скорость определяющей стадии реакции, а в аналогичной реакции с 4-метиланилином кинетический изотопный эффект не наблюдается, и лимитирующей стадией реакции является образование  $\sigma$ -комплекса [69].

Многие из карбанионов, применяемых в реакциях  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , являются амбидентными. Направление участия в этих процессах щелочных солей карбонильных соединений (*C*- или *O*-атака) определяется главным образом природой уходящей группы в субстрате. Например, при взаимодействии пикрилхлорида с енолятами  $\beta$ -дикарбонильных соединений количество продуктов *C*-атаки уменьшается с увеличением жесткости уходящей группы в ряду:  $\text{OPh} < \text{NaI} < \text{OCH}_3 < \text{OCOCH}_3 < \text{OSO}_2\text{CH}_3$ . Структура енолят-иона, природа щелочного металла и растворителя также существенным образом влияют на ход реакции. Преимущественному образованию *C*-изомера способствует использование более мягких енолят-ионов, катионов меньшего радиуса и малополярных апротонных растворителей [70].

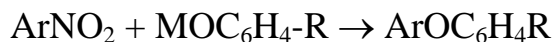
#### 1.1.1.4. Направление нуклеофильной атаки и контроль реакции

Для объяснения направления нуклеофильной атаки в реакциях активированного ароматического нуклеофильного замещения в целом ряде случаев достаточно использования подходов на основе концепции ЖМКО (жестких и мягких кислот и оснований) Пирсона [71]. Эти понятия определяют склонность реагентов взаимодействовать по зарядноконтролируемому пути или орбитально-контролируемому. Однако, для интерпретации количественных закономерностей процессов нуклеофильного замещения необходимо обращение к методам корреляционного анализа, одним из примеров которого является уравнение Гаммета [18]. В последнее время вопрос о реакционной способности все чаще решается в рамках квантово-химических представлений. Выполнение принципа линейности свободных энергий позволяет в рамках общей теории возмущений выбирать соответствующие индексы реакционной способности (ИРС). Силы взаимодействия двух реагирующих частиц разделяются на электростатические и ковалентные, поэтому энергия взаимодействия электронодефицитного субстрата (S) и нуклеофила (R) по Клопману [72, 73] вычисляется в рамках приближения граничных орбиталей следующим образом:

$$\Delta E_{rs} = -\frac{q_r \bullet q_s \bullet r}{\varepsilon} + \Delta_{solv} + \sum_m^{MO} \sum_n^{CMO} \left\{ \frac{2(C_{rm} \bullet C_{sn} \bullet \beta)^2}{E_n^* - E_m^*} \right\}$$

где  $r$  и  $s$  - индексы взаимодействующих центров;  $\varepsilon$  - диэлектрическая проницаемость растворителя;  $r$  - член кулоновского отталкивания между атомами  $r$  и  $s$ ;  $\Delta_{solv}$  - сольватационный член (как правило, не учитывается);  $m$  - занятые орбитали донора электронов;  $n$  - валентные орбитали акцептора электронов;  $C$  - электронная плотность граничных орбиталей на реакционных центрах;  $\beta$  - резонансный интеграл.

В работах [48, 74] авторами исследована применимость ИРС в целях получения данных о закономерностях процессов для ряда реакций (схема 1.34).



где Ar = 3,4-(CN)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-(CN)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-(CN)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(EtO<sub>2</sub>C)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CN)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CHO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-(CN)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-(COPh)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = 4-CH<sub>3</sub>, 3-NH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, H, 4-Cl, 4-Br, 4-CO<sub>2</sub>Et, 4-COPh; M = Na, K

Схема 1.34

Для анализа реакционной способности исследуемых ароматических систем применен вариант ИРС по Клопману, который при постоянстве зарядового и сольватационного членов имеет следующий вид:

$$\text{ИРС} = C_R^2 C_S^2 \beta_{RS}^2 / \Delta E_{\text{ГМО}}$$

где  $\Delta E_{\text{ГМО}}$  – разность энергий ВЗМО реагента и НСМО субстрата.

Для реакции по схеме 1.34 (реагент – 4-хлорфеноксид натрия) наблюдается удовлетворительная корреляция между логарифмами констант скоростей и значением ИРС (где  $C_R$  и  $C_S$  – коэффициенты  $P_z$  АО кислорода в ВЗМО  $\text{ArO}^-$  и углерода в НСМО  $\text{ArNO}_2$  соответственно). На основании полученных закономерностей можно сделать вывод об орбитальном контроле рассмотренной реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы.

На примере реакции 1.35 изучена реакционная способность *O*-нуклеофилов в процессе замещения атома хлора.



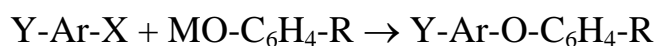
где R = 3-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>, H, 4-Cl, 4-Br, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>; M = K

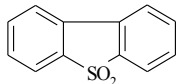
Схема 1.35



При этом варьировались заместители в реагенте. Логарифмы констант скорости реакции 4-хлорнитробензола с замещенными фенолями удовлетворительно коррелируют ( $r=0,978$ ) с выбранным индексом реакционной способности (по уравнению 1, где  $C_R$  и  $C_S$  – коэффициенты  $P_z$  АО кислорода в ВЗМО  $ArO^-$  и углерода в НСМО 4-хлорнитробензола соответственно).

Исследовано также взаимодействие с *O*-нуклеофилами и активированных гетероциклических структур – замещенных дибензтиофен-5,5-диоксидов (схема 1.36).



где  $R = 3-NH_2, 4-CH_3, H, 4-Cl$ ,  $Ar =$   ;  $M = Na$

$X, Y = 2-Br, H; 2-Cl, H; 2-NO_2, H; 3-NO_2, H; 2,8-(NO_2)_2; 3,8-(NO_2)_2$

Схема 1.36

Подход, связанный с применением ИРС, позволяет анализировать данные по реакционной способности как для замещения нитрогруппы, так и галогенов. Отмечено наличие корреляции между логарифмами начальных скоростей и значением ИРС. Следует отметить, что ИРС удовлетворительно представлял реакционную способность как субстратов, так и реагентов в широком диапазоне. Полученные зависимости позволяют сделать вывод об орбитальном контроле рассмотренной реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы и галогена в замещенных дибензтиофен-5,5-диоксидах в рамках двухстадийного механизма с образованием промежуточного комплекса на лимитирующей стадии.

Приведенные данные показывают надежность применения выбранного ИРС для широкого ряда реакций нуклеофильного ароматического замещения нитрогруппы и галогенов, что позволяет анализировать реакционную способность и делать заключения об особенностях механизмов. Так, в рамках проведенных исследований отмечен орбитальный контроль для всех

рассмотренных процессов.

### 1.1.1.5. Синтетические возможности реакции активированного нуклеофильного замещения

Активированное нуклеофильное замещение галогенов и других уходящих групп уже довольно долгое время занимает достойное место в инструментарии химиков – синтетиков. Этот метод является одним из основных для получения мостиковых полиарильных систем. Варьируя субстрат и реагент можно добиться получения широкого круга веществ с оксидными, сульфидными и другими мостиковыми группировками между ядрами и различными функциональными группами.

Эффективное формирование полиядерных ароматических соединений с оксидными мостиковыми звеньями основано на взаимодействии нитро- и галогенаренов, содержащих электроноакцепторные группы, с *O*-нуклеофилами (феноксидами или фенолами в присутствии депротонирующего агента) [48, 75].

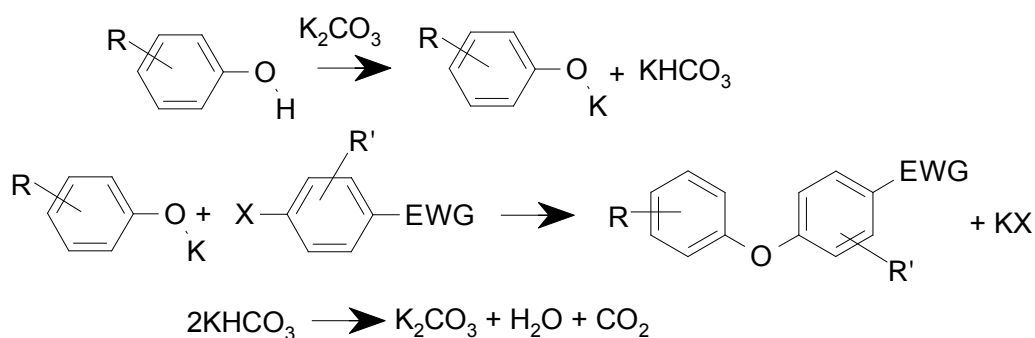


Схема 1.37

Более технологично применение в этих реакциях в качестве реагента системы фенол – карбонат щелочного металла в апротонных биполярных растворителях (ДМФА, ДМСО, N-метил-2-пирролидон и др.). В качестве депротонирующего агента для фенолов и тиофенолов лучше использовать карбонат калия из-за его доступности и сравнительно высокой скорости

процесса в его присутствии.

В качестве нуклеофилов могут быть использованы различные арилоксиды, в том числе и *B*-производные карборана [76].

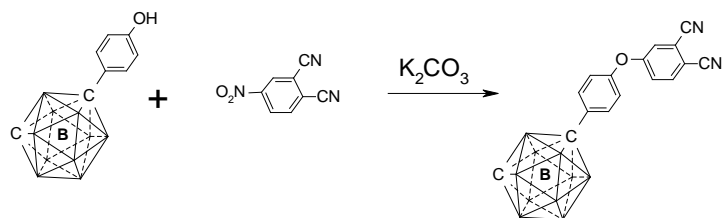


Схема 1.38

Для синтеза симметричных полиядерных соединений с двумя мостиковыми группами - полупродуктов при получении перспективных высоко термостойких полимерных материалов используют бисфеноксиды – нуклеофилы с двумя реакционными центрами [75].

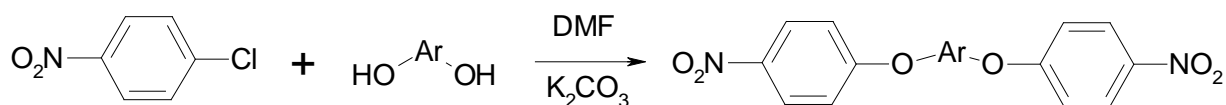


Схема 1.39

Следует отметить также подходы к синтезу диарилowych эфиров с применением реакции нитро- и галогенаренов, содержащих электроноакцепторные группы, с нитритами щелочных металлов в присутствии соответствующих карбонатов [48].

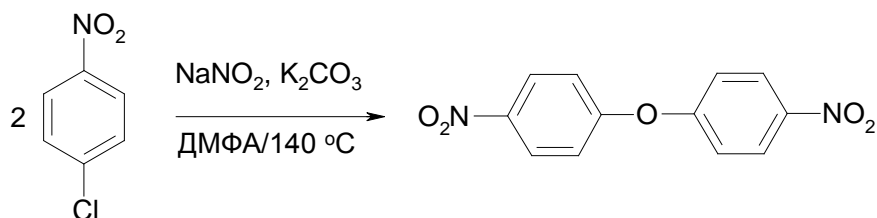


Схема 1.40

В этом случае генерация необходимого реагента – арилоксид-иона происходит *in situ*, и конечными продуктами являются симметричные

диариловые эфиры. При этом нитриты используются в количествах, значительно ниже стехиометрических, а карбонаты играют роль регенерирующих нитрит-ион агентов. Нитрит-ион является амбидентным нуклеофилом, способным участвовать в замещении одним из двух реакционных центров на атоме азота (*N*-атака) или на атоме кислорода (*O*-атака). Соотношение *O*- и *N*-атаки определяется главным образом типом уходящей группы. При замещении фтора происходит *O*-атака, йода - *N*-атака, хлор- и бромзамещенные субстраты образуют смесь продуктов *O*- и *N*-атаки.

Механизм процесса образования арилоксида при взаимодействии галогеннитробензолов и *n*-динитробензола с нитрит-ионом включает следующие стадии [41, 77]:

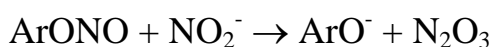
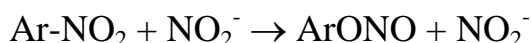


Схема 1.41

Далее образовавшийся арилоксид взаимодействует с молекулой исходного субстрата с образованием симметричного оксидиарена.

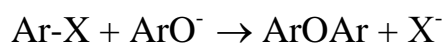


Схема 1.42

Применение четвертичных аммониевых солей, а также краунэфиров, соединений меди (I) приводит к ускорению процесса [48].

Образующийся диарилоксид сам подвергается атаке нитрит-ионом (практически полностью посредством *O*-атаки), поэтому для синтеза диарилоксидов необходимо использовать низкие концентрации нитрит-иона.

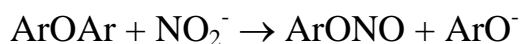


Схема 1.43

Синтез диарилоксидов следует проводить при возможно более низкой температуре, из-за более быстрого относительного увеличения скоростей побочных стадий.

Возможность получения по данной схеме оксидиаренов определяется строением исходного соединения. Уходящие группы должны быть умеренно активированы, чтобы образующийся арилоксид-ион был активнее нитрит-иона. Например, получение 2,2',4,4'-тетранитродифенилоксида из 2,4-динитроидбензола данным методом весьма проблематично.

Нитриты щелочных металлов могут быть использованы и в эквимольных количествах для получения соответствующих фенолов, в том числе и тех, получение которых традиционными способами затруднено. Примером могут служить субстраты, содержащие легко гидролизующие группы, например, цианогруппу [24].

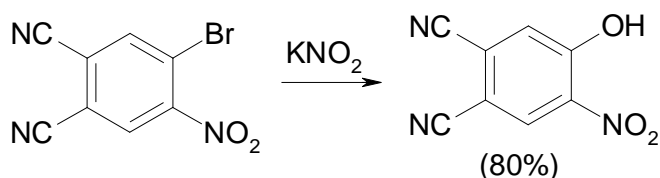


Схема 1.44

Для субстратов, имеющих несколько заместителей, реализуются различные пути реакции в зависимости от природы заместителя [40].

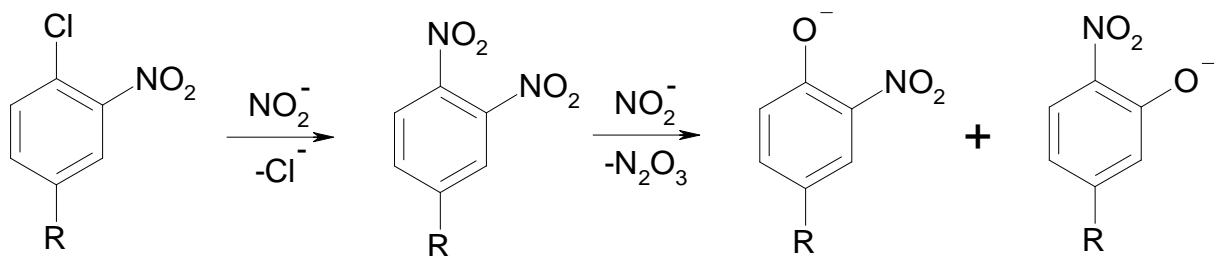


Схема 1.45

Если R – сильный акцептор ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ), то образуется преимущественно 2-нитро-4-R-феноксид, а если R – донор ( $\text{CH}_3$ ), то основным продуктом замещения является 2-нитро-5-R-феноксид.

В отдельных случаях присутствие нитрита натрия приводит к протеканию побочных процессов, тогда как образование дифенилового эфира происходит без добавления его в реакционную массу [78].

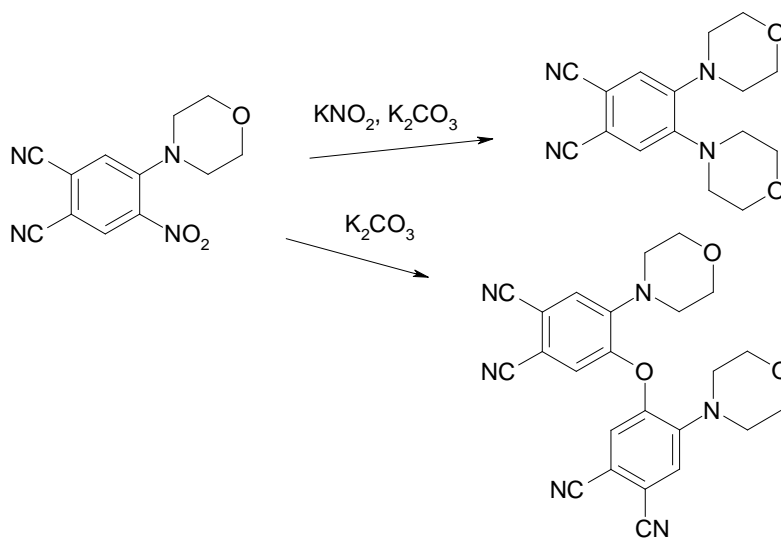


Схема 1.46

Возможность реализации указанного выше процесса для полизамещенных галогеннитробензолов зависит от типа заместителя. Так, при взаимодействии N-(2-хлор-5-нитрофенил)формамида с нитритом натрия в аналогичных условиях реакция протекает по другому направлению, и из реакционной массы выделяется N,N-ди(2-хлор-5-нитрофенил)формамид с выходом 25% [79].

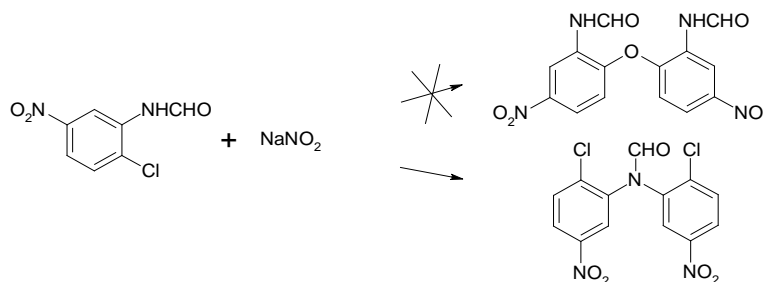


Схема 1.47

Амбидентный нитрит-ион можно использовать для введения нитрогруппы в электрофильные арены. В условиях межфазного катализа при действии нитрит-иона на 1-хлор-2,4-динитробензол образуется 1,2,4-тринитробензол с выходом 71 % [42].

Использование сульфида натрия вместо нитрита натрия в реакции с 4-галогеннитробензолами позволяет получать соответствующие дифенилсульфиды. Процесс протекает через образование *in situ* соответствующего промежуточного тиофеноксида. Использование субстратов с уходящей нитрогруппой в этих реакциях, как правило, не приводит к положительным результатам, из-за участия в конкурирующих реакциях выделяющегося нитрит-иона.

Возможно применение в этих процессах тиацетамида или тиомочевины в присутствии триэтиламина, так например, взаимодействие 4-бром-5-нитрофталонитрила с тиомочевинной приводит к образованию соответствующего 5,5'-динитро-4,4'-тиодифталонитрила [80].

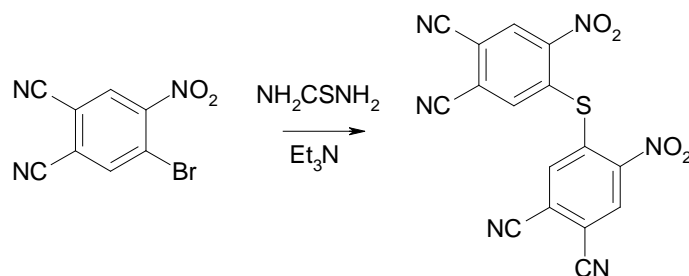


Схема 1.48

Замещение сильно активированного галогена на группу RS нашло широкое применение в биоорганической химии для введения защитных групп и меток в пептиды и белки [81]. Относительно хорошо изучено замещение *S*-нуклеофилами в ароматическом ядре нитрогруппы, активированной электроноакцепторными заместителями [81-83]. Эти реакции протекают, как правило, в полярных органических растворителях по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ . В обзоре [81] приводится ряд нуклеофугности уходящих групп для реакций с  $\text{RS}^-$ .

Замещение нитрогруппы фенилсульфанильной группой легко протекает даже в слабо активированной системе – *m*-динитробензоле.

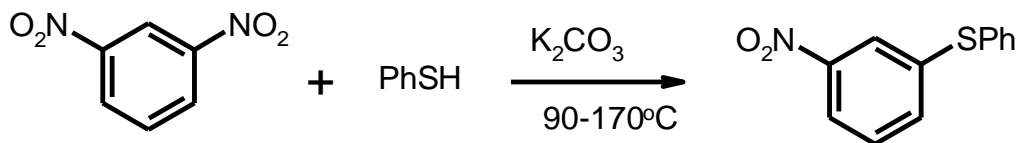


Схема 1.49

При действии алкантиолов [84] или арентиолов [85] на 2,4,6-тринитротолуол, 1,3,5-тринитробензол или 3,5-динитро-1-фенилсульфонилбензол в среде диполярных апротонных растворителей в присутствии щелочей или поташа происходит селективное замещение только одной нитрогруппы. Для 2,4,6-тринитротолуола замещается только *орто*-нитрогруппа, а при использовании двух эквивалентов тиола возможно замещение и второй *орто*-нитрогруппы.

#### ***1.1.1.6. Региоселективность в реакциях активированного нуклеофильного замещения***

Проблема региоселективности в реакциях ароматического активированного нуклеофильного замещения вызывает особый интерес. Она была уже затронута при рассмотрении относительной подвижности уходящих групп в этих процессах. Далее приведены примеры реакций, описанных, главным образом, в последнее время. Так, например, при взаимодействии 1,2-динитро-4-хлорбензола с аминсоединениями основными продуктами реакции являются продукты замещения нитрогруппы во втором положении ароматического кольца [86].



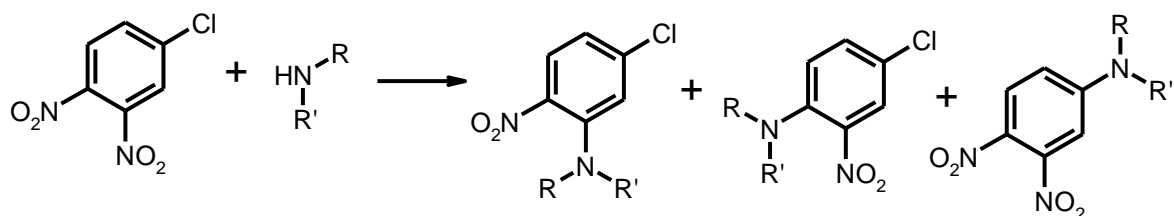


Схема 1.50

Соотношение продуктов реакции лишь незначительно меняется при повышении температуры и смене растворителя.

Для 2,4-динитробензонитрила и 2,4-дихлорнитробензола нуклеофильное замещение нитрогруппы или галогена метоксид-анионом протекает тоже преимущественно в *орто*-положение к активирующей группе, что является следствием более сильного индуктивного эффекта для этого положения [87].

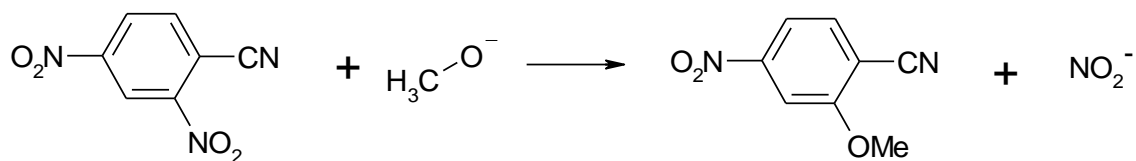


Схема 1.51

Но в 2,4-дихлорнитробензоле в условиях межфазного катализа фенилбутиронитрил замещает в основном атом хлора в *пара*-положение к активирующей нитрогруппе [88].

Использование полифторированных пиридинов в процессах ароматического нуклеофильного замещения позволяет осуществлять селективную модификацию ароматического остова реагентами различной природы (фенолями, аминами и др.) и создавать комбинаторные библиотеки для высокопроизводительного биологического скрининга [89, 90]. Для всех субстратов первоначально происходит замещение атомов фтора в положении 4 пиридинового кольца [89].

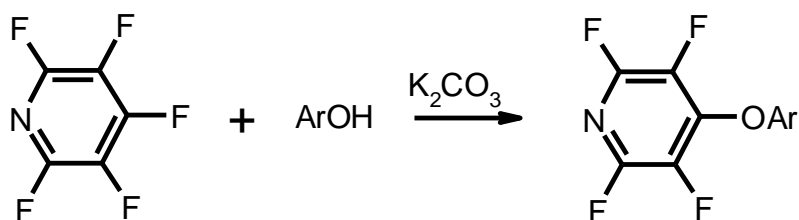


Схема 1.52

Аналогичная региоселективность наблюдается и при взаимодействии  $C_6F_5CF_3$  с  $PhC\equiv CLi$  или другими металлорганическими реагентами [91].

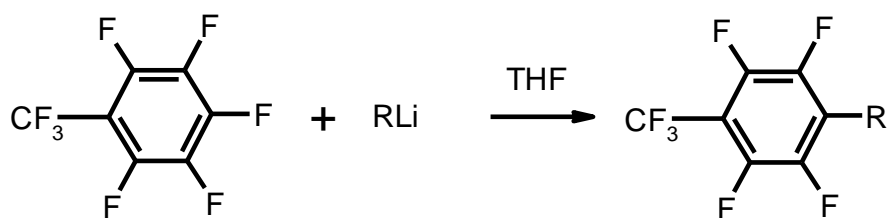


Схема 1.53

При действии различных анионных *S*-нуклеофилов на 4,6-динитробензаннелированные гетероциклы происходит региоспецифическое нуклеофильное замещение нитрогруппы в положении 4 [92-98].

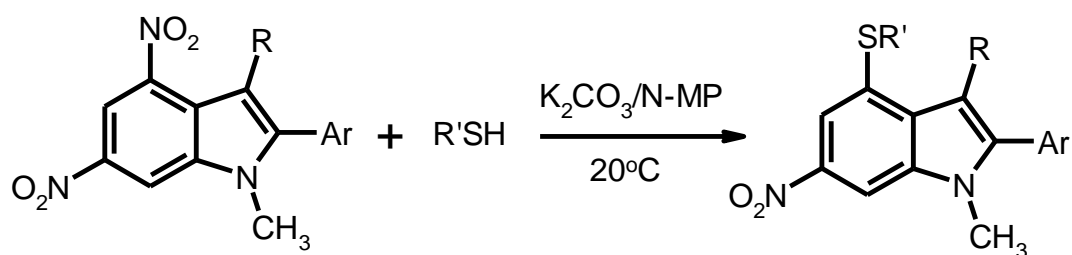


Схема 1.54

При этом нитрогруппа в положении 6 не затрагивается как при использовании избытка нуклеофила, так и при ужесточении условий реакции. Только в случае высокоэлектрофильных 3-*R*-4,6-динитробензо[*d*]изоксазолов (где  $R = CN, CH=NOMe$ ) нитрогруппа в положении 6 способна также замещаться под действием избытка тиолов [99].

При взаимодействии 3-винилтио-1,2,4,5-тетрафтор-6-хлорбензола с 2-меркаптоэтанолом в ДМФА при комнатной температуре в присутствии NaOH происходит замещение двух атомов фтора (во втором и четвертом положениях), а не хлора [100].

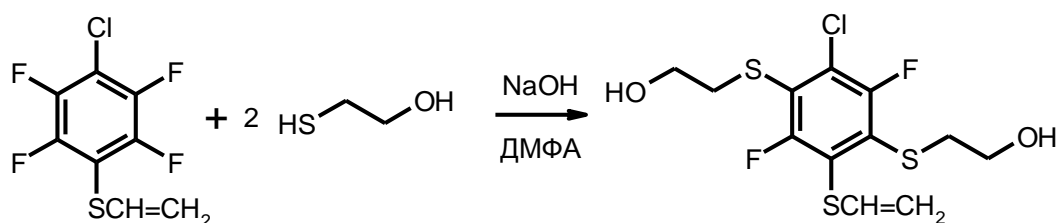


Схема 1.55

Обработка 5,7-дибромбензо-1,2,3,4-тетразин-1-*N*-оксида нуклеофильными реагентами приводит к замещению атома брома в 7-положении бензтетразинового кольца [101].

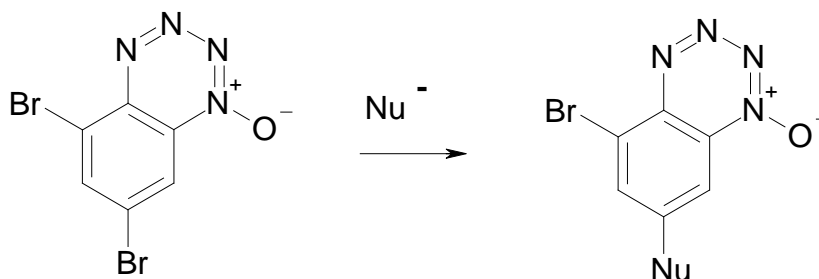


Схема 1.56

В отдельных случаях нуклеофильное замещение в менее активированное *мета*-положение к электроноакцепторной группе может преобладать над замещением в более активированное *пара*-положение. Например, кипячение 3,4-F<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> в CH<sub>3</sub>OH в присутствии CH<sub>3</sub>ONa приводит к образованию 4-CH<sub>3</sub>O-3-F-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (выход 7 %) и 3-CH<sub>3</sub>O-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (выход 37 %) [102]. Объяснение полученных результатов по направлению нуклеофильного замещения дано на основе выполненных квантово-химических расчетов методом AM1 распределения зарядов и вкладов атомных орбиталей в HСМО субстрата. Авторы отмечают, что

образование продукта замещения фтора в *мета*-положение к активирующей NO<sub>2</sub>-группе является результатом "зарядового контроля" реакции, а замещение в *пара*-положении – орбитального контроля. Аналогично в 3,5-дифтор-4-хлорнитробензоле под действием метилата натрия замещается фтор, тогда как под действием бензолтиолат-аниона замещается хлор. Изменение направления реакции при переходе от жестких *O*-анионов к мягким *S*-анионам определяется сменой зарядового контроля реакции на орбитальный [102].

Преобладание нуклеофильного замещения нитрогруппы в *мета*-положении над замещением хлора в *пара*-положении к активирующей группе в 2,4-динитрохлорбензоле при взаимодействии с боргидридом натрия связано с первоначальной атакой незамещенного положения ароматического кольца и последующим внутримолекулярным замещением нитрогруппы гидрид-ионом [103].

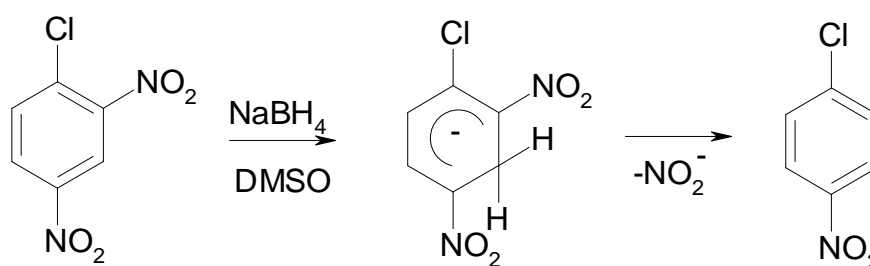


Схема 1.57

Очень часто конкуренцию *ипсо*-замещению составляет нуклеофильное замещение водорода (см. раздел 1.2.1). Это связано с тем, что при действии заряженных нуклеофилов на электронодефицитные арены вначале происходит быстрое и обратимое образование анионных  $\sigma$ -комплексов по незамещенному атому углерода ( $\sigma^H$ -комплексов), стабильность которых зависит от природы нуклеофила, субстрата и других факторов, и в ряде случаев они успевают претерпеть различные превращения, например, вступить в окислительно-восстановительные реакции с участием нитрогруппы.

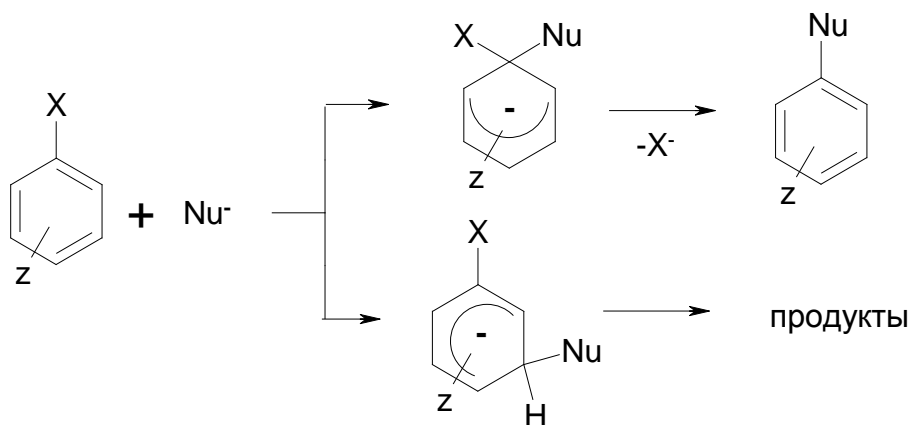


Схема 1.58

Поэтому всегда существует конкуренция между реакциями  $S_NAr$  и замещения водорода, причем, увеличение избытка нуклеофила или основания приводит к преобладанию процессов нуклеофильного замещения водорода.

#### ***1.1.1.7. Получение гетероциклов в реакциях активированного нуклеофильного замещения***

Одновременное или последовательное замещение двух нуклеофугов позволяет получать различные гетероциклические конденсированные соединения.

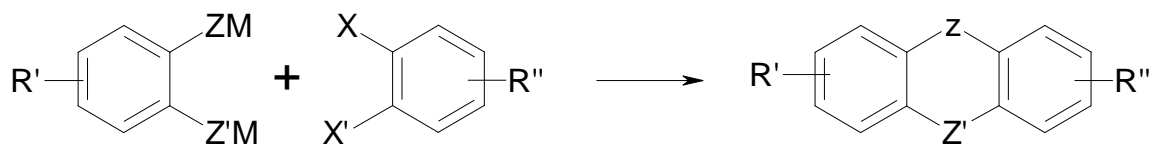


Схема 1.59

Как правило, на завершающей стадии образования цикла происходит замещение нитрогруппы.

4-Бром-5-нитрофталонитрил является одним из удобных субстратов для осуществления данной методологии и получения 6-, 7- и 8-членных

конденсированных гетероциклических соединений ряда диоксина, диоксепина, диоксоцина и др.

Синтез гетероциклов с двумя атомами кислорода может быть осуществлен нуклеофильным замещением брома и нитрогруппы в 4-бром-5-нитрофталонитриле различными ароматическими дигидроксисоединениями в присутствии как минимум двойного избытка карбоната калия [104].

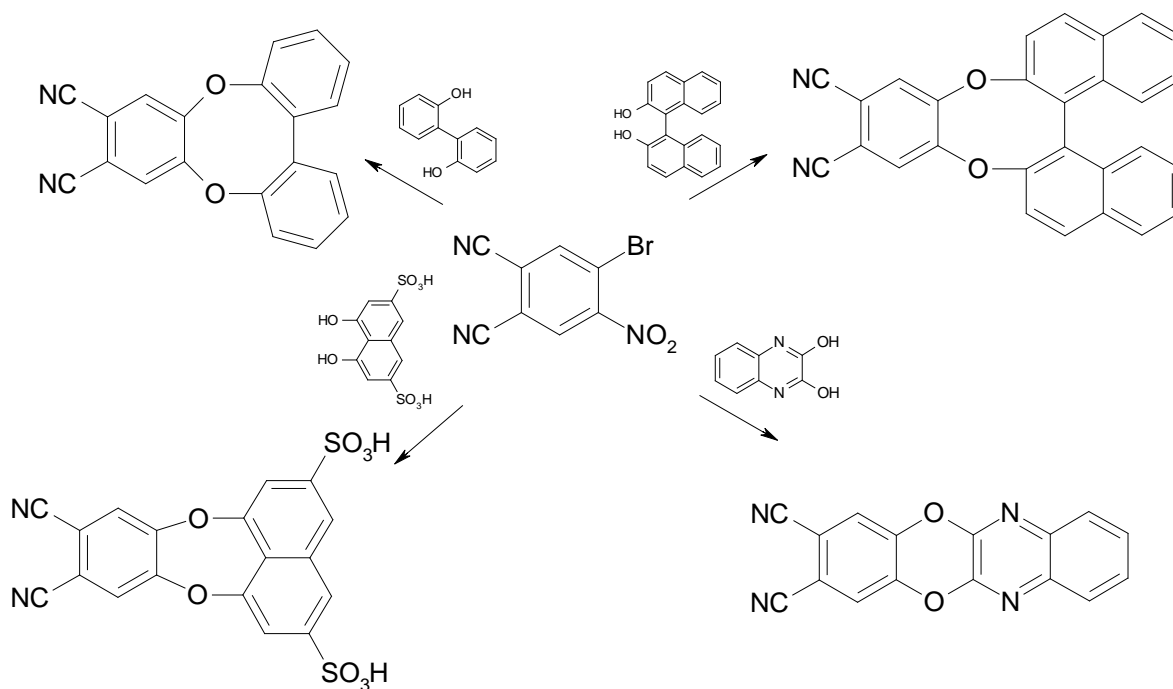


Схема 1.60

Взаимодействие 4-бром-5-нитрофталонитрила с тиомочевинной или тиацетамидом в присутствии триэтиламина приводит к образованию соответствующего 5,5'-динитро-4,4'-тиодифталонитрила, который при избытке основания превращается в 2,3,7,8-тиантрентетракарбонитрил [105, 106].

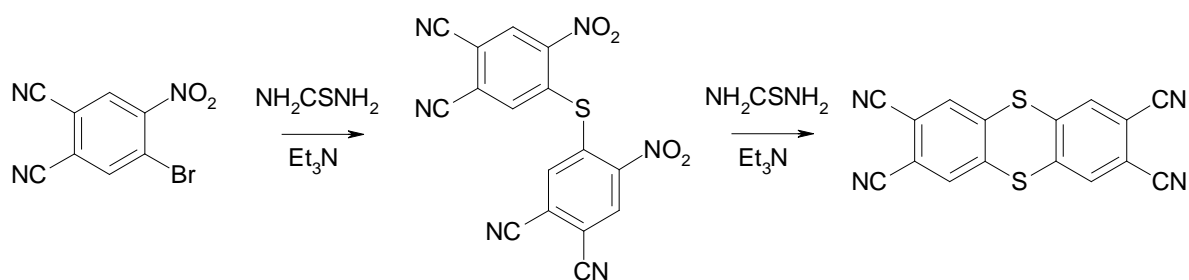


Схема 1.61

Другим примером циклизации 5,5'-динитро-4,4'-тиодифталонитрила служит образование 2,3,7,8-феноксатиинтетракарбонитрила с выходом 58% в присутствии  $K_2CO_3$  и  $KNO_2$  [106].

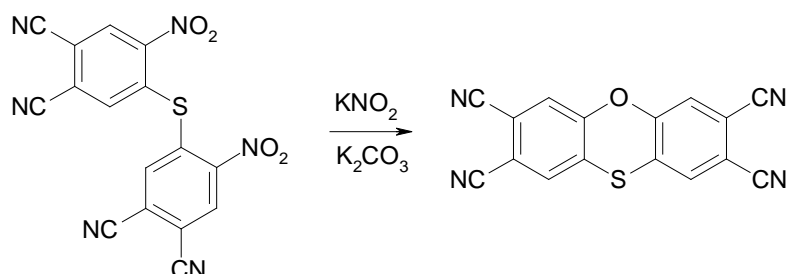
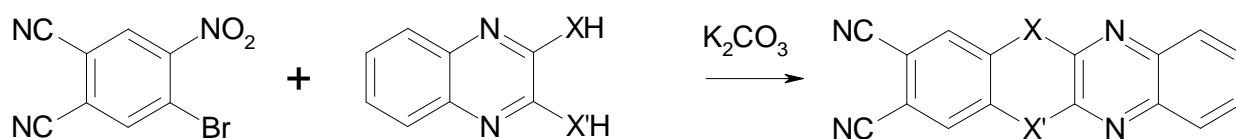


Схема 1.62

Тиантреновый и феноксатиинный циклы были получены взаимодействием 4-бром-5-нитрофталонитрила с 2,3-хиноксалиндитиолом и 3-меркапто-2-хиноксалинолом [107].



где  $X = S$ ,  $X' = S$  или  $O$

Схема 1.63

Реакция взаимодействия 4-бром-5-нитрофталонитрила с 1*H*-1,3-бензимидазол-2-тиолами протекает через ряд стадий, включая перегруппировку Смайла, и завершается образованием бензимидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-1,2-дикарбонитрила [24].

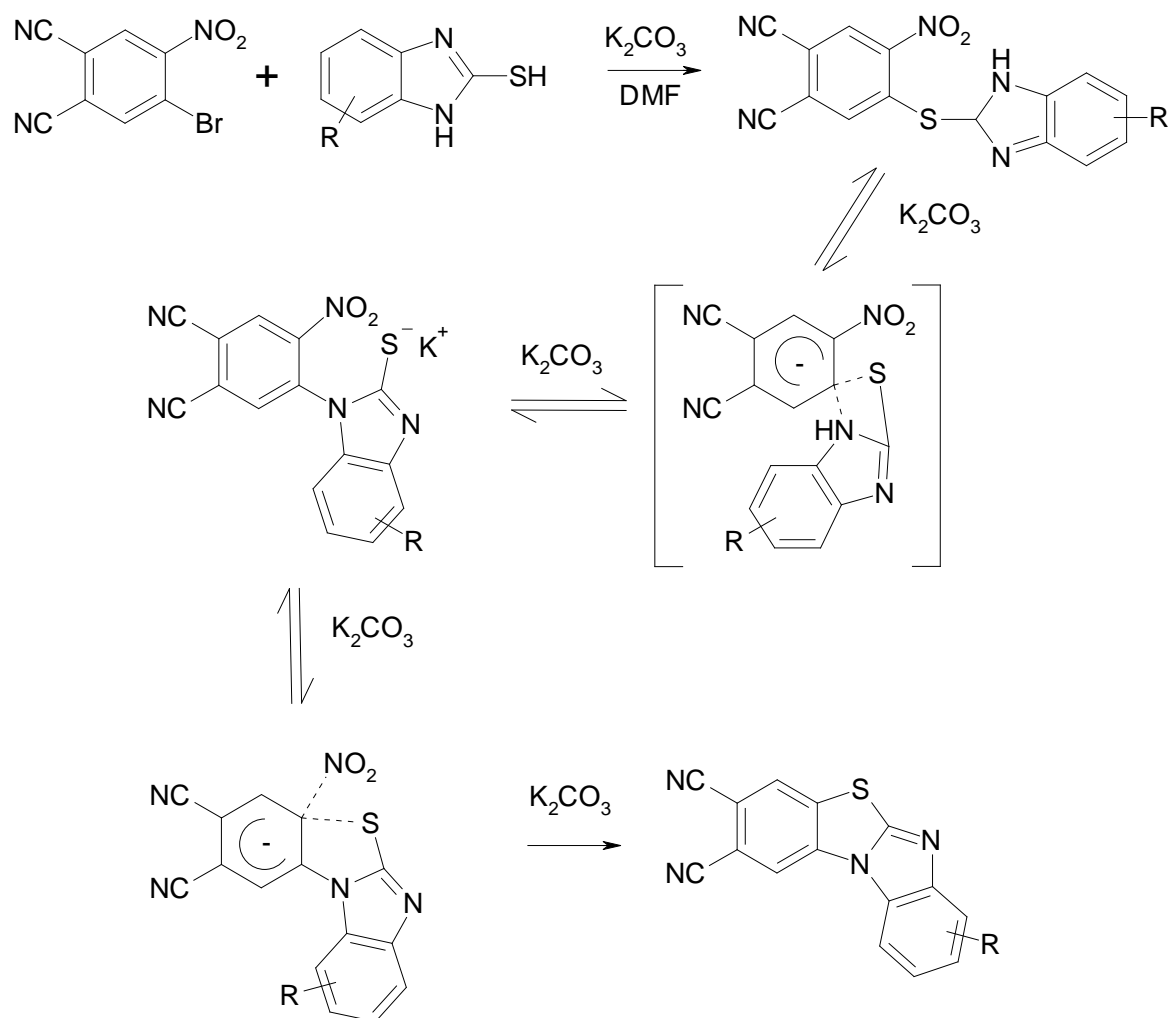
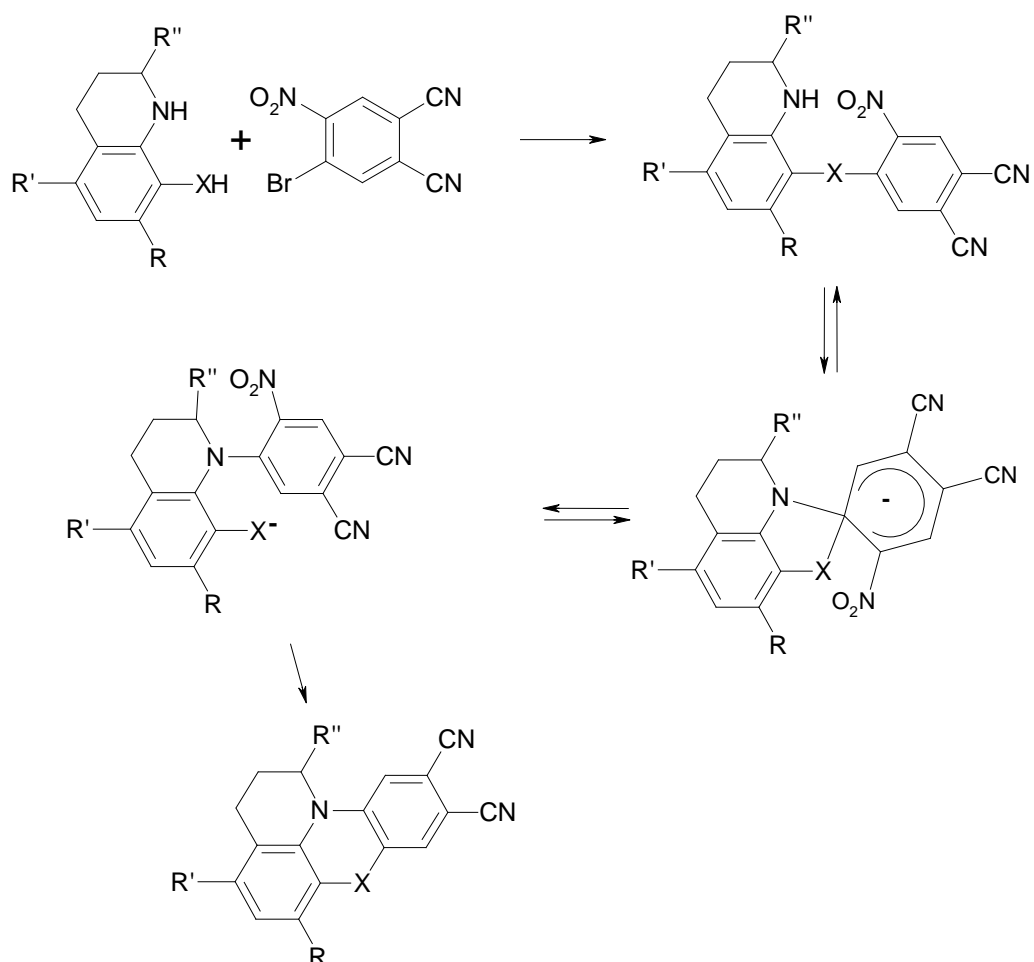


Схема 1.64

При использовании в этой реакции в качестве реагента 4,5-дифенил-1*H*-имидазол-2-тиола наблюдается более низкая скорость процесса, а с 4,5-дифенил-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-оном реакция вообще не идет.

Синтез замещенных азинов из 4-бром-5-нитрофталонитрила также протекает через ряд стадий, включая перегруппировку Смайлса [108].





где  $X = O, S, NH$ ;  $R, R'$  и  $R'' = H, Cl, CH_3$

Схема 1.65

Варьируя структурой реагента, можно конструировать различные сложные конденсированные гетероциклические системы.

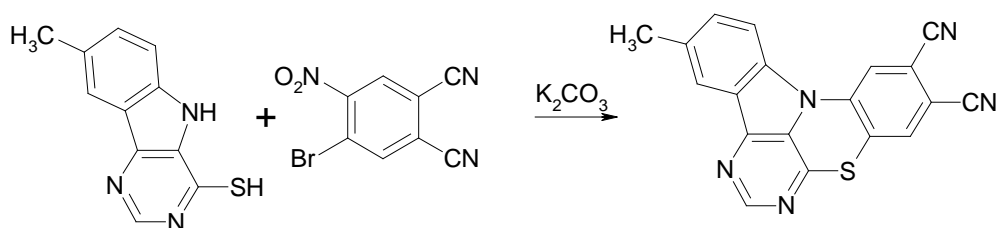


Схема 1.66

Используя 4-бром-5-нитрофталонитрил можно получать и замещенные дибензоксазепины [109].

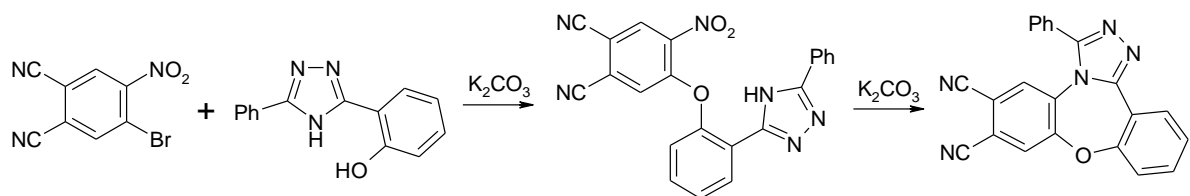
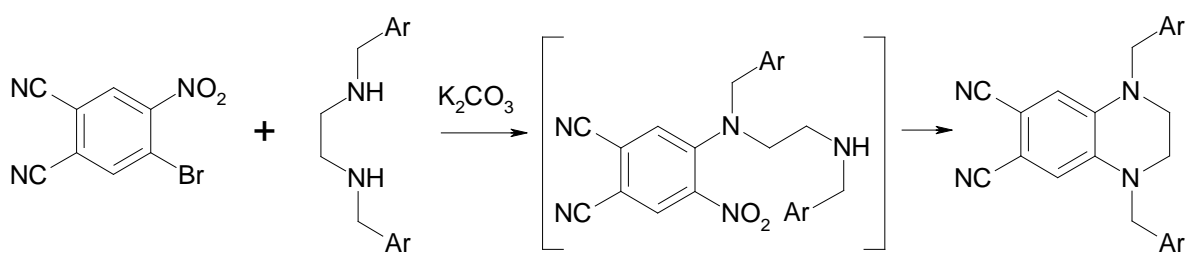


Схема 1.67

С вторичными алифатическими диаминами в присутствии карбоната калия 4-бром-5-нитрофталонитрил реагирует с образованием тетрагидрохиноксалинов [78].



где Ar = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 1.68

Используя циклические диамины в этой реакции можно получать более сложные конденсированные системы [108].

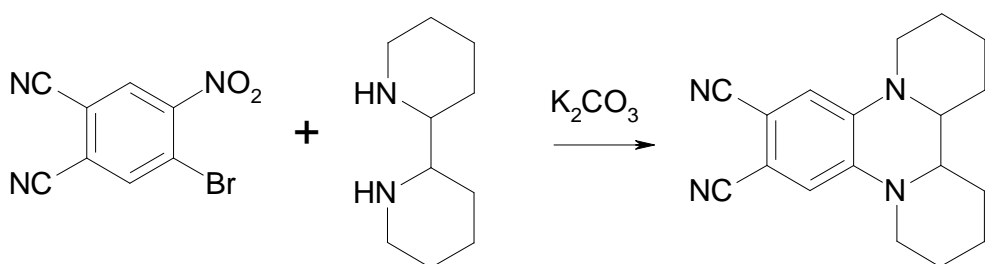


Схема 1.69

На основе 4-бром-5-нитрофталонитрила разработан способ получения бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-7,8-дикарбонитрила [110].

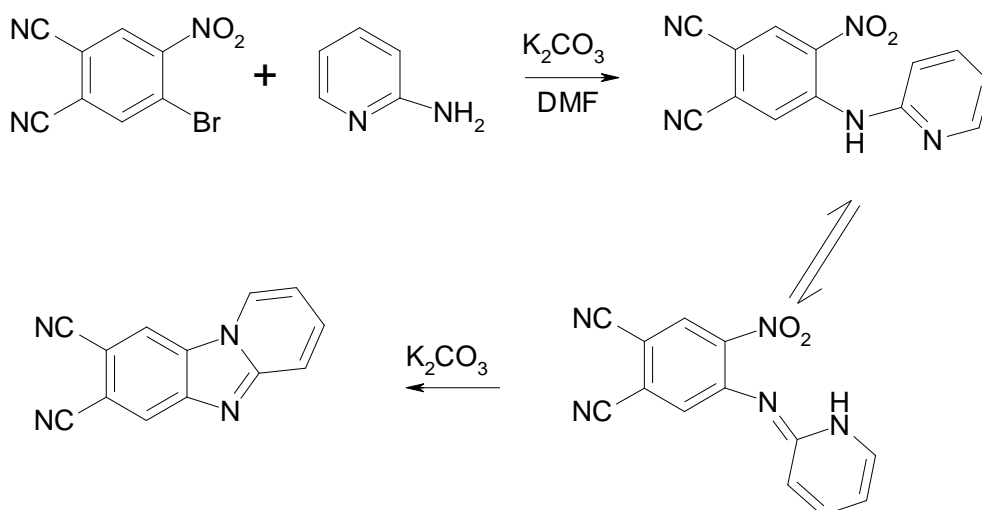


Схема 1.70

Достаточной активностью для осуществления подобных реакций и получения различных конденсированных гетероциклических соединений обладают 2,4-динитро- и 2,4,6-тринитрогалогенбензолы, 2,6-динитро-4-трифторметилгалогенбензолы и т.п.

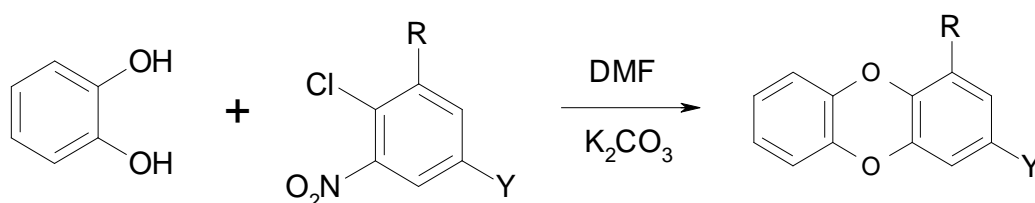


Схема 1.71

Интересно, отметить, что даже в 1,2-дихлор-3-нитробензоле при взаимодействии с 1,2,3,4-тетрагидро-8-оксихинолином замещаются хлор в положении 2 и нитрогруппа, что приводит к образованию соединения феноксазинового ряда [111].

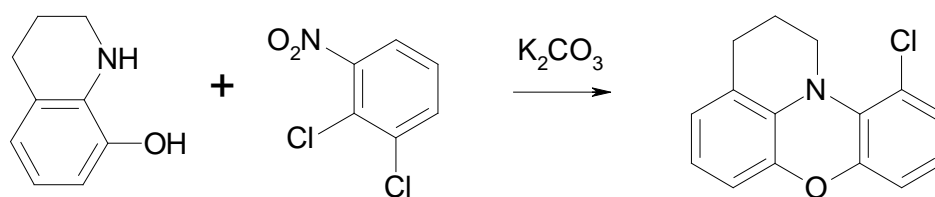


Схема 1.72

Перфторарены также при взаимодействии с амбидентными анионами образуют циклические соединения. Так, например, анионы ацетоуксусного эфира и ацетофенона реагируют с гексафторбензолом и перфтортолуолом при 80-140°C с образованием 4,5,6,7-тетрафторбензофуранов [112].

Взаимодействие 1,3,5-тринитробензола с *o*-аминофенолами в присутствии эквимолярного количества депротонирующего агента ( $K_2CO_3$ ) завершается одновременным нуклеофильным замещением нитрогруппы и водорода и приводит к образованию с выходами до 52% 1,3-динитрофеноксазинов [98].

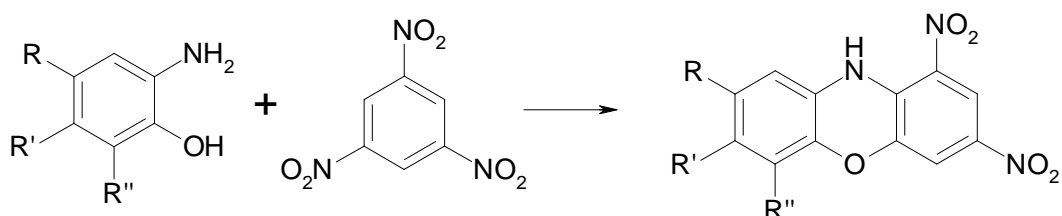


Схема 1.73

Получать различные гетероциклические конденсированные соединения можно и реакцией внутримолекулярного активированного ароматического нуклеофильного замещения. Так, например, определенный интерес представляет синтез замещенных дибензофуранов и подобных систем на основе 2,2'-дизамещенных бифенилов [113].

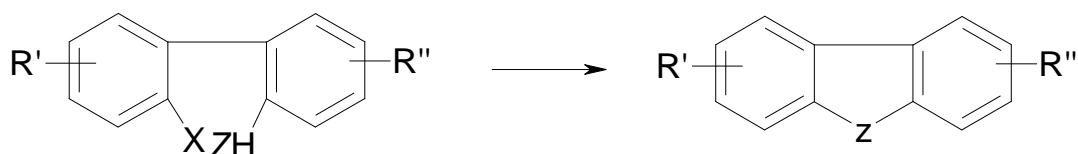


Схема 1.74

Исходный продукт может быть генерирован *in situ* из 2,2'-ди-X-замещенных бифенилов и бифункциональных нуклеофилов.

Подобная методология позволяет получать также соединения с лактамной группировкой и шестичленными циклами [48, 114].

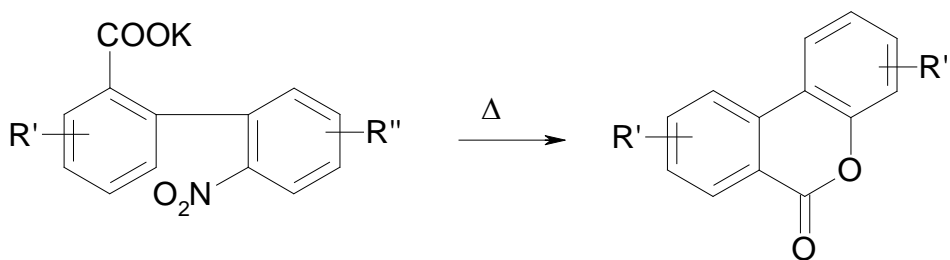


Схема 1.75

Образование конденсированных гетероциклических систем с двумя лактонными группировками происходит в случае дизамещения в молекулах 6,6'-динитро-2,2'-дифенилдикарбоновой кислоты и их 2',6-динитро-2,6'-аналога [115].

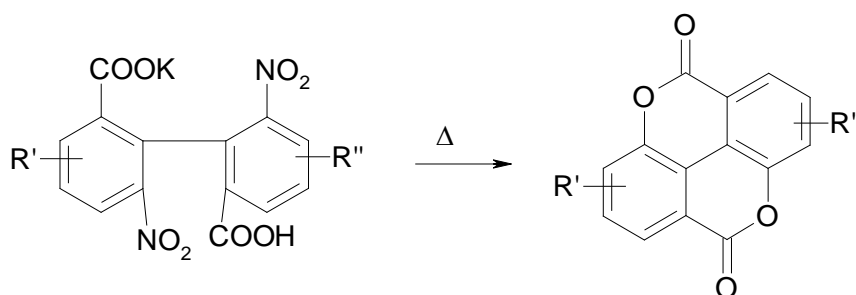


Схема 1.76

Во всех случаях выходы лактонов превышают 90%. Интересно отметить, что в случае 2'-бром-3,3',4,4',5,5',6,6'-октафтор-2-дифенилдикарбоновой кислоты при ее обработке двумя эквивалентами бутиллития при -78°C и последующим подкислением с выходом 53% выделяется октафторфлуоренон [116].

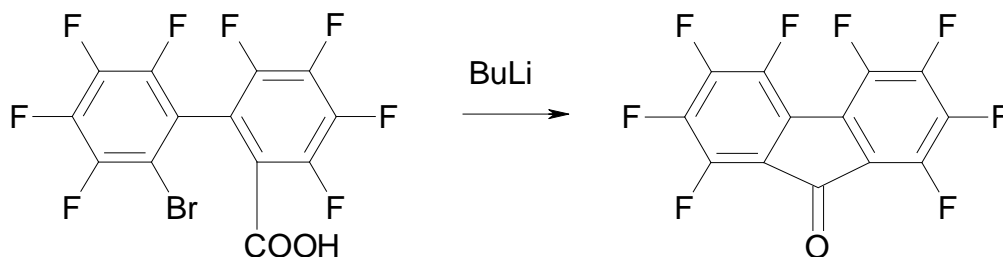


Схема 1.77

Под действием алкоголятов 2,3-динитроацетанилид превращается в соответствующий бензоксазол [117].

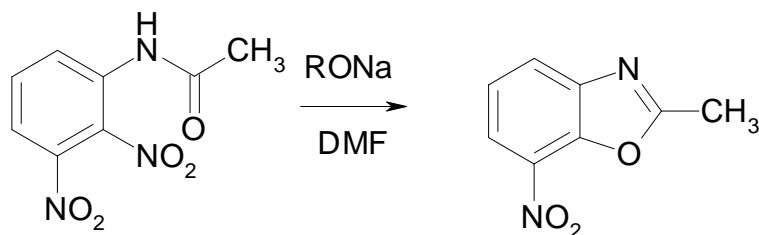


Схема 1.78

Простой синтез неизвестных ранее производных имидазо[5,1-*b*]оксазолов заключается во внутримолекулярном нуклеофильном замещении активированного нитрогруппой брома, протекающем при нагревании 5-бром-2-метил-4-нитро-1-фенацилимидазола с безводным поташом и в безводном ДМФА [118].

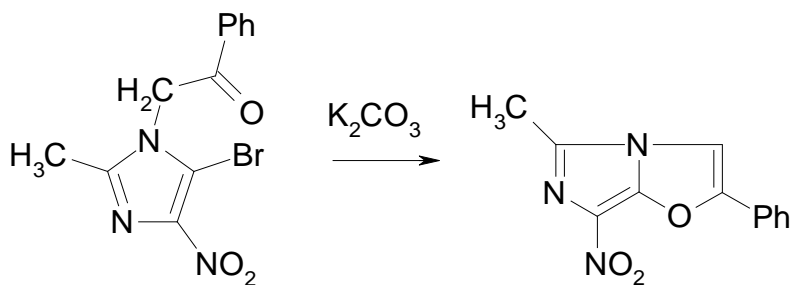
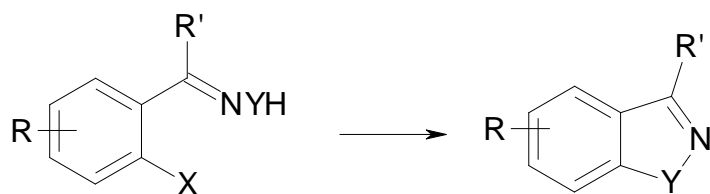


Схема 1.79

Циклизация оксимов или гидразонов *o*-нитрофенилкарбонильных соединений под действием оснований приводит к образованию 1,2-бензизоксазолов или бензпиразолов с выходами до 96% [119, 120].



где  $X = \text{NO}_2, \text{Hal}$ ;  $Y = \text{O}$  или  $\text{NR}''$

Схема 1.80

Известны реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения нитрогруппы карбанионами, в результате которых происходит образование гетероциклов [121].

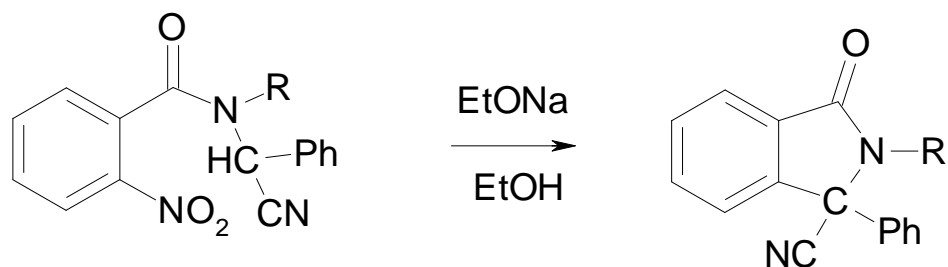


Схема 1.81

Для синтеза фторированного флуорена можно использовать анион полифторированного бифенилэтилацетата [116].

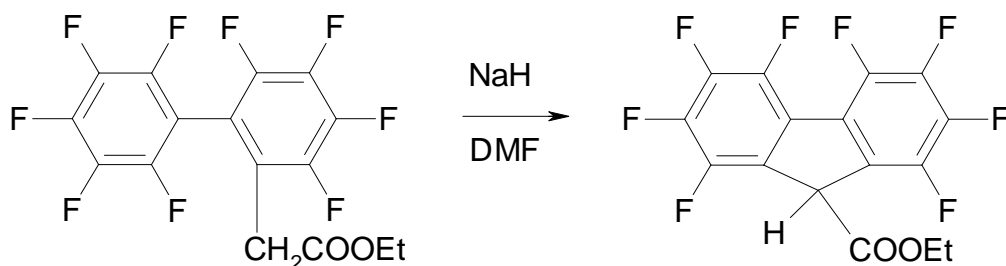


Схема 1.82

Образующийся этил октафторфлуоренкарбоксилат быстро подвергается гидролизу и декарбоксилированию в кислой или щелочной среде с превращением в октафторфлуорен.

Используя данный метод внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора можно получать производные индана, аценафтена, 9,10-дигидрофенантрена и др. Для синтеза фторсодержащих аннелированных хиназолинонов также можно использовать внутримолекулярное нуклеофильное замещение фтора [122].

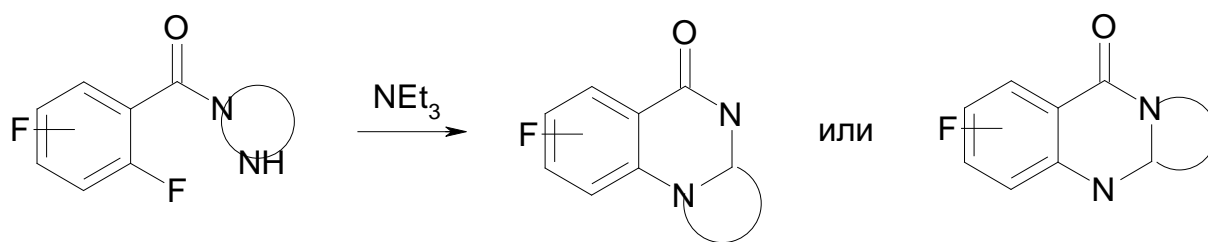


Схема 1.83

Реакции внутримолекулярного ароматического нуклеофильного замещения, заканчивающиеся образованием гетероциклических соединений, могут осуществляться и по «ариновому» механизму. Например, *о*- и *м*-хлоранилиды превращаются в соответствующие бензоксазолы в среде жидкого аммиака в присутствии амида натрия [123].

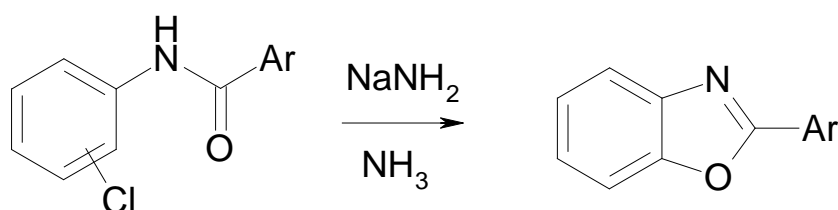


Схема 1.84

Еще одним вариантом реакции, позволяющей получать гетероциклические соединения, является внутримолекулярное нуклеофильное замещение диазогруппы. Соли диазония, полученные из *о*-аминодиариловых эфиров, превращаются в соответствующие гетероциклические соединения [124].

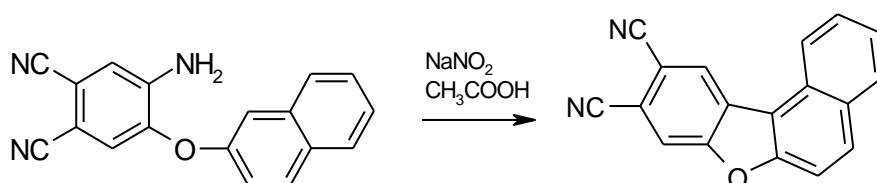


Схема 1.85



### 1.1.1.8. Реакции активированного нуклеофильного замещения и комбинаторная химия

Реакции активированного ароматического нуклеофильного замещения нашли применение и в комбинаторной химии – быстро развивающемся направлении синтетической органической химии. Это связано с рядом преимуществ, которыми обладают твердофазные методы комбинаторного синтеза, таких как одновременное взаимодействие различных веществ с одним реагентом, отсутствие необходимости выделения промежуточных продуктов, простота очистки конечных соединений [125].

Замещение галогена, активированного акцепторными заместителями, используется для получения дифениловых эфиров и соответствующих аминов.

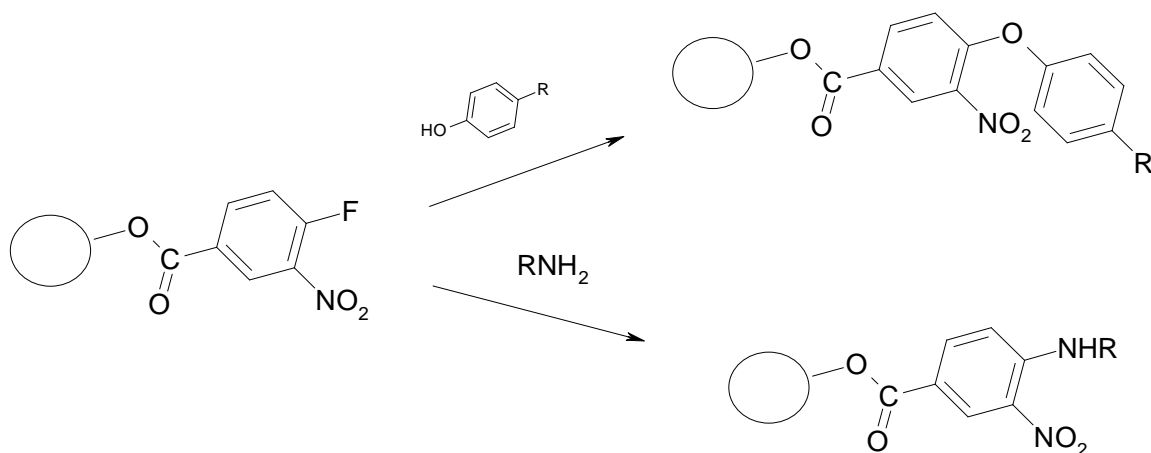


Схема 1.86

В некоторых случаях реакции нуклеофильного замещения используются для одновременного введения нуклеофила и отщепления синтезируемого продукта от смолы.

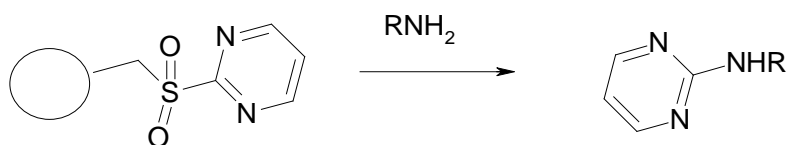


Схема 1.87

Синтез ариловых эфиров, сульфидов, аминов замещением атома галогена (либо другого легкоуходящего фрагмента, например, нитрогруппы), активированного сильной электроакцепторной группой, ограничивается использованием определенного круга исходных соединений. При формировании целевых молекул активирующие группы сами должны являться необходимыми функциями или превращаться в последние минимальными средствами. Переход от продуктов реакций активированного ароматического нуклеофильного замещения к соединениям с иными функциональными заместителями зачастую весьма сложен. Поэтому получили развитие направления нуклеофильного замещения галогенов без использования сильных электроакцепторных групп в структуре субстрата.

### 1.1.2. Каталитическая активация

Для осуществления ароматического нуклеофильного замещения галогена в слабо активированных системах, например электронодефицитных гетероциклах, требуется использование сильных оснований (в этом случае процесс протекает по механизму элиминирование – присоединение), катализаторов или высоких температур [126-131]:

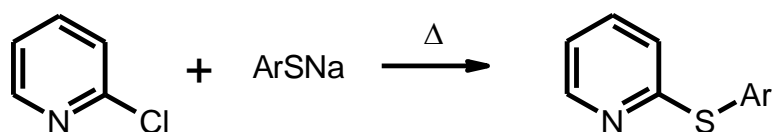


Схема 1.88

Чтобы расширить функциональный диапазон ариловых эфиров, сульфидов, аминов замещение атома галогена (хлора, брома, йода) активируют воздействием непосредственно на связь галоген – углерод ароматического кольца. Есть два варианта такого воздействия: с внешней стороны на атом галогена, ослабляющие эту связь, и путем внедрения в нее.

Первый вариант реализуется при использовании в качестве катализаторов соединений меди.

Со времени первой работы Ульмана [132] в 1903 году и до 70-х годов считалось, что медь и ее соединения являются уникальными катализаторами реакции ароматического нуклеофильного замещения. Представления о механизме каталитической реакции в большинстве работ, прежде всего Н.Н. Ворожцова [133], базируются на предположении о координации соединений меди, как кислоты Льюиса, по замещаемому атому галогена, что облегчает как присоединение нуклеофила, так и отщепление аниона галогена в виде лиганда, координированного с ионом меди.

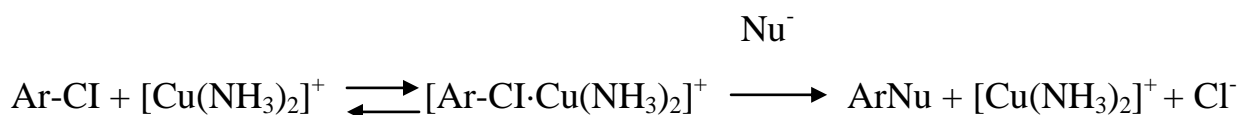


Схема 1.89

Ответ на вопрос о характере ключевой стадии механизма каталитического действия меди затруднен тем, что стабильные интермедиаты образуются лишь на низких стационарных концентрациях. Авторами предложены три различные структуры интермедиата:

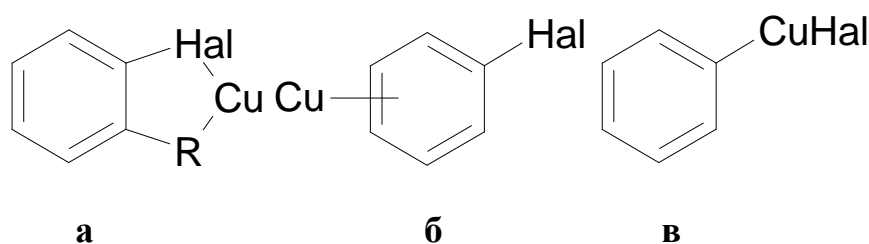


Рис. 1.3. Возможные структуры интермедиатов

Структура (а), предложенная впервые в работе [134], качественно объясняет различия в реакционной способности *орто*- и *пара*-галогенбензойных кислот  $k_{\text{орто}} \gg k_{\text{пара}}$  за счет стабилизации интермедиата хелатообразованием [135], ряд подвижности галогенов:  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$ , а также слабое влияние *мета*- и *пара*-заместителей [136]. Однако возможность

ионов меди координироваться с атомом галогена, свободная электронная пара которого входит в систему сопряжения с ароматическим кольцом, неочевидна и требует дополнительных исследований. Кроме того, если в комплексе (а) происходит поляризация связи C-Hal вследствие координации с ионами меди, то трудно объяснить, почему ионы Cu (II), для которых этот эффект должен быть сильнее, чем для ионов Cu (I), обладают меньшей каталитической активностью [136]. Структура комплекса (б), предложенная в работе [137] по аналогии с  $\pi$ -ареновыми комплексами других металлов [138], дает возможность объяснить наличие катализа, однако не объясняет ряд подвижности галогенов, который для  $\pi$ -комплексов галогенбензолов является обратным наблюдаемому при катализе соединениями меди [139]. Кроме того, существование сендвичего  $\pi$ -комплекса меди представляется сомнительным, т.к. такие комплексы имеют  $\pi$ -олефиновую координацию. Структура комплекса (в), основанная на предположении, что ионы меди внедряются в связь C-Hal по механизму окислительного присоединения [140-142], не объясняет влияние *мета*-, *пара*-заместителей, т.к. в реакциях, катализируемых соединениями меди, чувствительность к влиянию *мета*- и *пара*-заместителей низка, для процессов же, катализируемых комплексами Ni и Pd, где ключевой стадией служит окислительное присоединение, она велика.

#### ***1.1.2.1. Каталитическая активация за счет координации металла с атомом галогена***

Если принять структуру комплекса (а), как наиболее полно описывающую особенности реакционной способности галогенариллов, то схема ароматического нуклеофильного замещения в присутствии медных катализаторов будет выглядеть так, как представлено на схеме 1.90 [143].

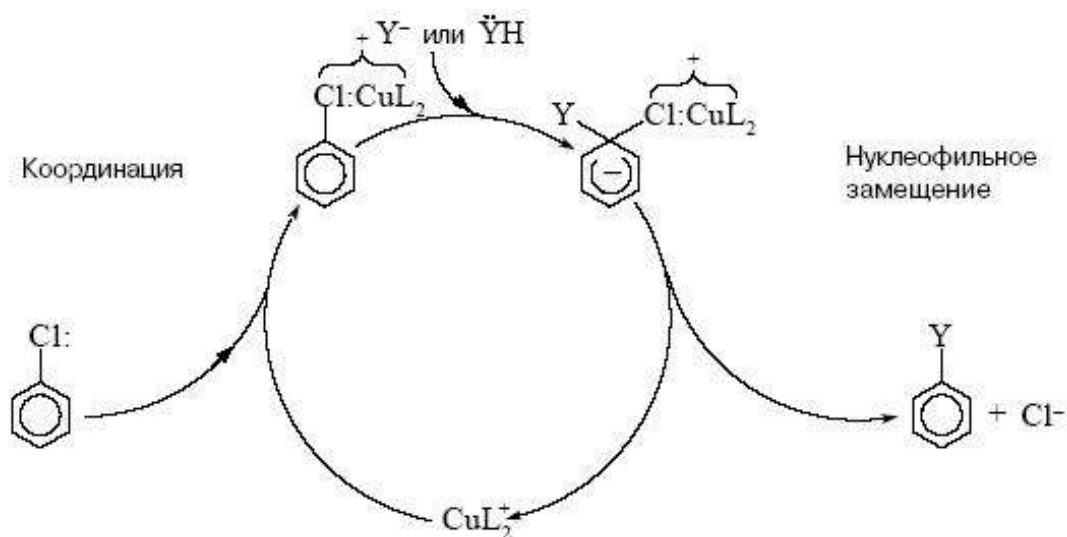


Схема 1.90

Вопрос каталитической активности соединений меди различной степени окисления изучен на примере реакции галогенбензойных кислот с аммиаком и аминами [144-146]. Однако, полученные результаты могут иметь общее значение. В этих процессах наблюдается отчетливое различие в каталитической активности Cu (I) и Cu (II). В реакции аммонолиза 2-галогенбензойной кислоты с водным аммиаком соли Cu (I) на несколько порядков активнее солей Cu (II). Методом ЭПР показано, что в этих реакциях соли Cu (II) частично восстанавливаются в соединения Cu (I), служащие катализаторами [147, 148]. Катализ реакции только соединениями Cu (I) подтверждается тем, что при проведении процесса под давлением воздуха, вызывающего окисление Cu (I) в Cu (II), наблюдается индукционный период, величина которого симбатна начальному давлению воздуха [149].

Координация соединений меди с органическими лигандами также сильно влияет на каталитическую активность. Координация с такими бидентатными лигандами, как глицин, 2,2'-дипиридил, салициловая кислота, 8-оксихинолин, 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион [150] приводит к усилению каталитической активности.

В работе [151] выбрана эффективная каталитическая система – хлорид меди (I)- $\alpha,\alpha'$ -бипиридил - для активации нуклеофильного ароматического замещения атома брома в *m*-дибромбензоле *O*-нуклеофилом. На основе

данных экспериментальных и теоретических исследований сделаны заключения о факторах каталитической активации субстратов медьсодержащими агентами в нуклеофильном ароматическом замещении галогенов *O*-нуклеофилами. Основной фактор воздействия каталитической активации субстратов медьсодержащими компонентами в нуклеофильном ароматическом замещении галогенов заключается в понижении энергии НСМО субстрата и увеличение вклада в нее атома углерода - реакционного центра - при сохранении энергии ВЗМО реагента.

В более поздней работе [152] для модельной реакции бромбензола с фенолом установлено, что в зависимости от используемого органического лиганда медьсодержащего катализатора реализуются различные пути взаимодействия.

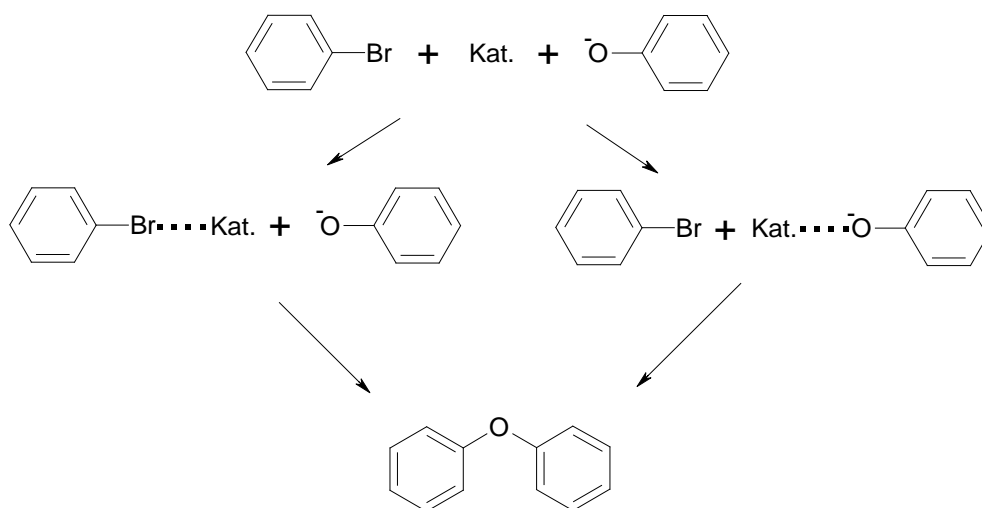


Схема 1.91

Приведенные данные свидетельствуют, что механизм процесса, катализируемого солями меди, весьма сложен. Скорее всего, комплекс субстрат – катализатор - реагент в процессе реакции претерпевает серию превращений, вклад которых в механизм определяется природой субстрата, реагента и катализатора. В отдельных случаях соль меди может являться одновременно и реагентом, и катализатором, если ион меди входит в состав реагента как противоион к анионному нуклеофилу. Примером может

служить взаимодействие йодпентафторбензола с фенилацетиленидом меди (I) в пиридине, в результате которого образуется продукт нуклеофильного замещения йода с выходом 55% [153].

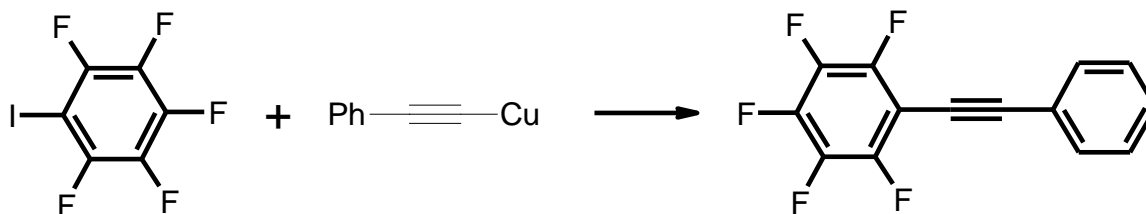


Схема 1.92

Подобная реакция бромпентафторбензола с фенилацетиленидом меди приводит к образованию продукта нуклеофильного замещения с выходом 33% и значительных количеств димера фенилацетилена  $\text{PhC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CPh}$ .

Эффективность катализа солями меди существенно зависит от природы замещаемого галогена, что и позволяет при наличии в молекуле субстрата различных галогенов селективно замещать более подвижный из них.

#### ***1.1.2.2. Каталитическая активация окислительным присоединением металла к разрываемой связи***

Второй вариант активации связи углерод ароматического кольца – галоген основан на внедрении металла (комплексы никеля и палладия) в связь  $\text{C} - \text{Hal}$  [154]. В настоящее время катализ этими комплексами интенсивно изучается [136, 140, 149, 155-161]. На примере реакции цианирования галогенбензолов [154, 162], которая хорошо изучена в присутствии триарилфосфиновых комплексов никеля и палладия, схема каталитического процесса выглядит следующим образом (схема 1.93).

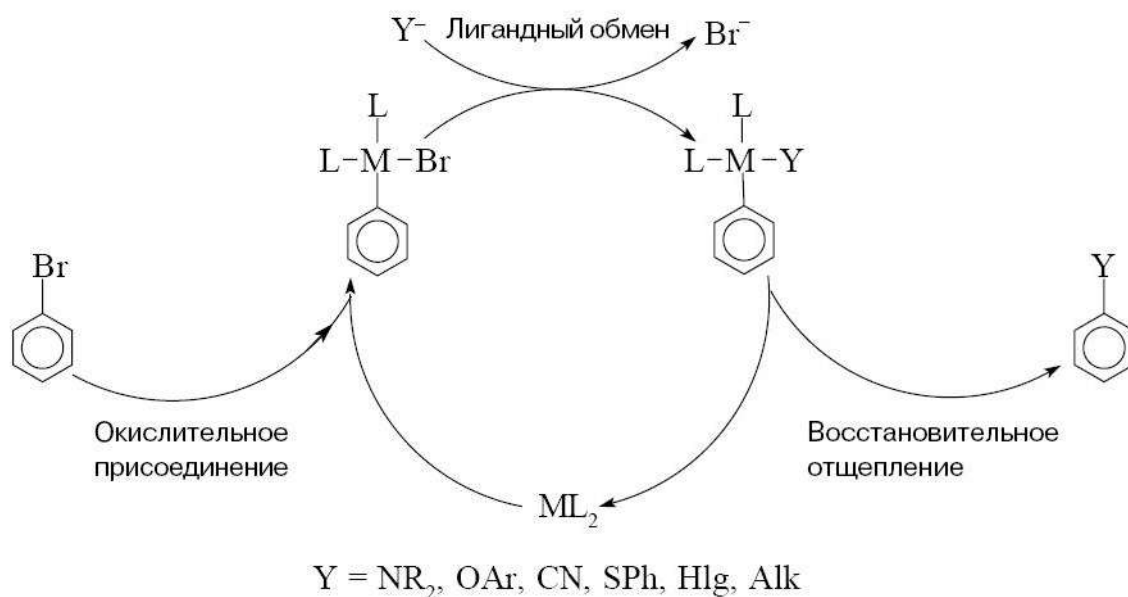


Схема 1.93

Она включает в себя стадии окислительного присоединения металла, лигандного обмена, при котором нуклеофил вытесняет из координационной сферы металла анион замещаемого галогена, и восстановительного отщепления металла с формированием продукта реакции.

Эффективный метод синтеза N,N'-диарил- и N-арил- N'-фенилмочевин с выходом до 92% предложен на основе реакции арилгалогенидов, содержащих электроноакцепторные группы, с мочевиной в присутствии системы  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  – Xantphos –  $Cs_2CO_3$  в диоксане [163].

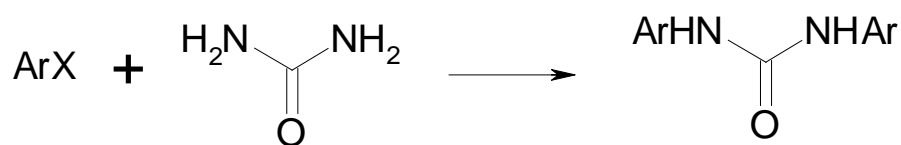
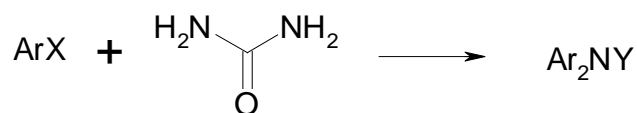


Схема 1.94

Замена в каталитической системе Xantphos на объемные алкилфосфины и использование более сильного основания (t-BuOK) приводит к превращению неактивированных арилбромидов в ди- (для *пара*- и *мета*-замещенных арилгалогенидов) и триариламины (для *орто*-замещенных арилгалогенидов) [164].





где Y = H, Ar

Схема 1.95

В присутствии комплексов палладия происходит N-арилирование *n*-метилбезамида [165].

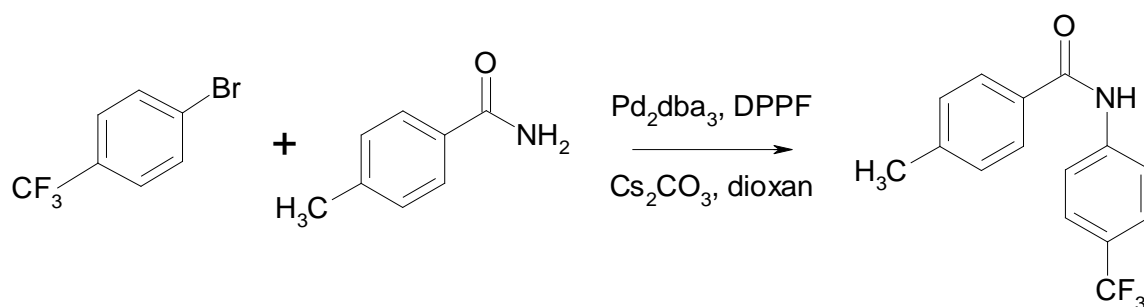


Схема 1.96

Интересно, что в этих же условиях с фталимидом такая реакция не протекает.

Комплексы палладия, никеля, реже кобальта эффективно катализируют реакции ароматических галогенпроизводных с алкенами [158, 159], алкинами [156], окисью углерода [159], элементоорганическими соединениями, тиолами. В отдельных случаях эти реакции позволяют получать сложные полициклические соединения [166].

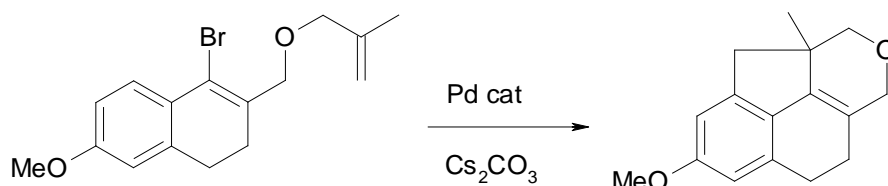
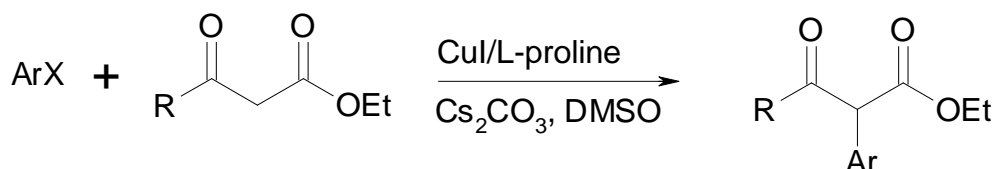


Схема 1.97

В реакциях с кислородсодержащими нуклеофилами, например с феноксидом калия, соединения меди, как катализаторы, более эффективны,

чем комплексы никеля [167]. Соединения меди могут быть успешно применены и в реакциях ароматических галогенпроизводных с C-нуклеофилами. Так, например, 2-арил-1,3-дикарбонильные соединения синтезированы с высокими выходами реакцией галогенаренов с этилацетоацетатом, этилбензоилацетатом и диэтилмалоноатом в ДМСО в присутствии медного катализатора при температуре 40-50°C [168].



где X = Br, I; R = Me, Ph, OEt

Схема 1.98

Использование медьсодержащих катализаторов позволяет с отличными выходами получать 2-R-бензо[b]фураны из соответствующих кетонов как в органических, так и в смешанных водно-органических растворителях [169, 170].

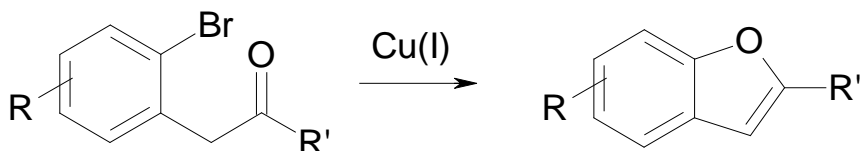


Схема 1.99

Несмотря на значительный успех в использовании медных, палладиевых или никелиевых катализаторов в реакциях нуклеофильного ароматического замещения, исследователи не прекращают поиск более дешевых каталитических систем. В работе [171] показана возможность использования хлорида железа (III) с подходящим лигандом в качестве катализатора реакции арилийодидов, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители, с замещенными ацетанилидами.

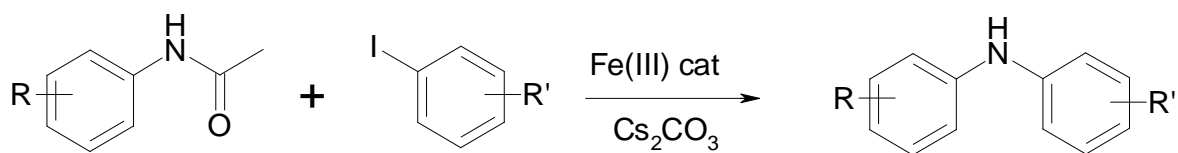


Схема 1.100

Синтез диариламинов, представляющий тандем реакций нуклеофильного замещения катализируемого железосодержащим катализатором и снятия ацетильной защиты, осуществляется с выходом более 90% (табл. 1.3). Наиболее эффективной для этого процесса является каталитическая система хлорид железа (III) – N,N'-диметилэтилендиамин, другие типы лигандов (L-пролин,  $PPh_3$ , N-метилимидазол и др.) неэффективны. Арилбромиды, арилхлориды, тозилаты, трифлаты не реагируют в этих условиях с ацетанилидами.

**Таблица 1.3.** Выходы диариламинов (толуол, 135°C, хлорид железа (III) : N,N'-диметилэтилендиамин = 1 : 2)

Диариламин	Выход, %	Диариламин	Выход, %
	91		66
	88		92
	47		82
	94		91
	50		55

Каталитическая система хлорид железа (III) – N,N'-диметилэтилендиамин эффективно катализирует нуклеофильное замещение галогена в арилйодидах карбанионами арилацетиленов [172].

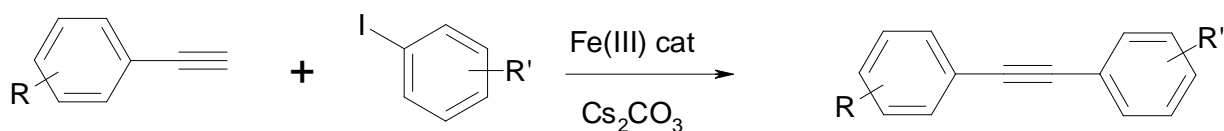


Схема 1.101

Арилбромиды и тозилаты не образуют в этих условиях диарилацетиленов, тогда как арилйодиды реагируют с хорошими или отличными выходами продуктов реакции (табл. 1.4).

**Таблица 1.4.** Выходы диарилацетиленов (толуол, 135°C, 72 ч, хлорид железа (III) : N,N'-диметилэтилендиамин = 1 : 2)

Диарилацетилен	Выход, %	Диарилацетилен	Выход, %
PhC≡CPh	68		74
	60		89
	69		89
	90		99.9
	77		15

Использование 2-йодфенола в этой реакции приводит к образованию соответствующих бензофуранов [172].

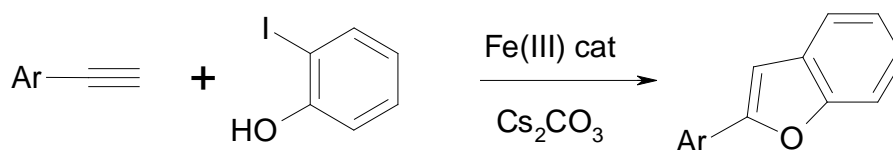


Схема 1.102

### 1.1.2.3. Каталитическая активация за счет $\pi$ -комплексобразования

Еще одним из подходов к решению проблемы активации галогенаренов в реакции ароматического нуклеофильного замещения является  $\pi$ -комплексобразование аренов с переходными металлами, т.е. воздействие непосредственно на  $\pi$ -электронную систему молекулы субстрата. Перспективность этого подхода обусловлена большой величиной (более 16 порядков) [173] активирующего эффекта, вызванного  $\pi$ -координацией аренов с металлокомплексными фрагментами ( $ML_n$ ), возможностью использования активации  $\pi$ -комплексобразованием в каталитическом варианте [174], мягкими условиями синтеза ( $T = 50 - 90^\circ C$ ) [175, 176], особенно в апротонных диполярных растворителях ( $T = 20 - 25^\circ C$ ). Электроноакцепторное влияние фрагментов  $ML_n$  определяется степенью окисления металла и соответственно зарядом комплекса, природой лигандов и металла. В большинстве случаев выходы продуктов реакции нуклеофильного замещения достаточно высоки (до 80%) [175, 176].

Реакцию  $\pi$ -координированных галогенаренов с нуклеофилами можно представить схемой 1.103.

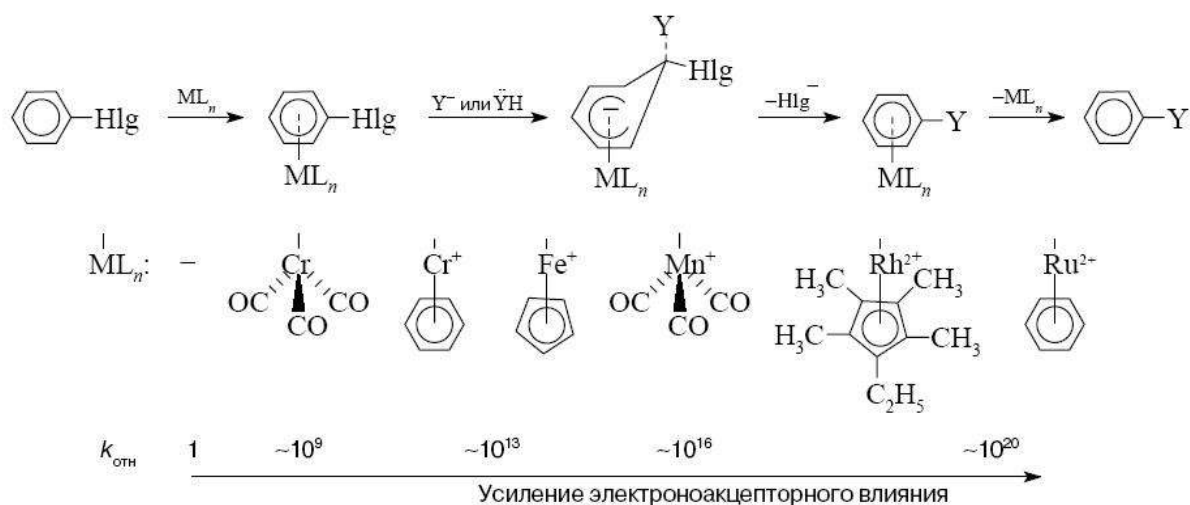
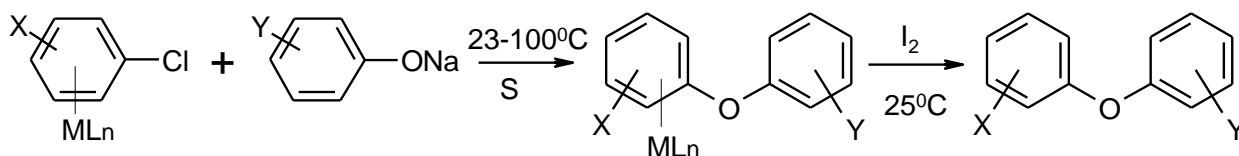


Схема 1.103

Полагают, что эти реакции протекают по двух стадийному механизму, но лимитирующей стадией, по-видимому, является присоединение нуклеофила к  $\pi$ -комплексу. В пользу этого свидетельствует близость величин «Е» (энергии активации) и «lgA» для  $\pi$ -комплексов и соответствующих им по реакционной способности нитрогалогенбензолов, большая подвижность атома фтора по сравнению с хлором, установленная для аренхромтрикарбониллов. При исследовании влияния заместителей как в субстрате, так и в реагенте на скорость замещения атомов галогенов в  $\pi$ -ареновых комплексах переходных металлов при действии алкоксидов и феноксидов щелочных металлов были получены результаты, которые важны для понимания природы переходного состояния реакции координированных аренов с нуклеофилами. Оказалось, что для замещения атомов фтора или хлора на метоксигруппу в комплексах хрома и железа могут реализоваться как обычные, так и отличные от наблюдаемых для некоординированных аренов соотношения влияния заместителей. Для *мета*- и *пара*-замещенных аренхромтрикарбонильных комплексов наблюдаются хорошие линейные зависимости между  $\lg k$  и  $\sigma$ -константами Гаммета. Для взаимодействия ареноценовых комплексов с замещенными феноксидами была обнаружена существенно более высокая чувствительность скорости реакции к влиянию заместителей в нуклеофиле ( $\rho = -3,5$ ), чем для аналогичных реакций динитрохлорбензола ( $\rho = -1,8$ ), значительно превышающая также чувствительность величин  $pK_a$  фенолов к влиянию заместителей ( $\rho = -2,0$ ). Этот факт свидетельствует в пользу предположения об интермедиатоподобном переходном состоянии, в котором отрицательный заряд в циклогексадиенильной системе вследствие его «нейтрализации» катионным металлоорганическим фрагментом значительно меньше, чем в переходном состоянии реакций некоординированных аренов. В тоже время чувствительность скорости этой реакции к влиянию заместителей в ареновом лиганде мала, что обусловлено, вероятно, сравнительно слабым и

приблизительно одинаковым влиянием заместителей на энергии переходного и исходного состояний.

Описаны синтезы диарилowych эфиров этим способом с использованием в качестве  $ML_n$ :  $Fe^+C_5H_5$  и  $Mn^+(CO)_3$  [177-179]. Синтез диарилowych эфиров замещением атома галогена в производных хлорбензола,  $\pi$ -координированных с различными фрагментами  $ML_n$ , чаще всего осуществляют, как и в некоординированных арилгалогенидах, в апротонных биполярных растворителях. Это позволяет проводить синтез в мягких (25 – 50°C) условиях (схема 1.104).



$ML, X, Y, S = Cr(CO)_3, H, H, DMFA$ ;

$Fe(\eta-C_5H_5)^+, H, H, \text{ацетон}$ ;  $Mn(CO)_3^+, H, H, \text{ацетон}$

Схема 1.104

Выход ароматических эфиров достаточно высок (до 82%), после выделения обработкой йодом – до 72%.

Активация *para*-дихлорбензола  $\pi$ -координацией с фрагментом  $Ru(\eta-C_5H_5)^+$  в реакциях с солями моно- и бисфенолов позволяет осуществить синтез практически важных ароматических эфиров. Реакции протекают при 40 – 85°C в ацетоне, ДМФА или ДМСО, некоординированный эфир выделяют нагреванием реакционной массы до 160°C в том же растворителе.

К недостаткам синтеза ариловых эфиров этим способом можно отнести то обстоятельство, что в результате синтеза получаемые продукты прочно координированы с  $ML$ .

Некоординированные ариловые эфиры получают обработкой реакционной массы йодом, повышением температуры после проведения реакции или продолжительным выдерживанием реакционной массы после окончания процесса при температуре реакции. При этом теряется

металлокомплексный фрагмент, который берется, по меньшей мере, в эквимолекулярных количествах. Кроме того,  $\pi$ -координированные металлокомплексы чрезвычайно токсичны и дороги. В последнее время появилась возможность осуществления  $\pi$ -координированной активации в каталитическом варианте. Для этого фрагмент ML должен сочетать два свойства: проявлять сильный активирующий эффект для того, чтобы максимально облегчить замещение атома галогена и обеспечить возможность легкого вытеснения аренового лиганда после замещения в нем галогена. Оказалось [174], что указанным требованиям удовлетворяют дикатионы:  $\text{RhC}_5\text{EtMe}_4^{2+}$  и  $\text{RuC}_6\text{H}_6^{2+}$ , благодаря чему удалось осуществить замещение атома фтора при действии столь слабых нуклеофилов, как спирты. Синтез замещенных ариловых эфиров в каталитическом варианте в литературе не описан.

Протекание нуклеофильного замещения по различным направлениям в зависимости от используемого амина установлено для комплексов нитрохлорбензолов с цикlopентадиенилжелезом [180]. Селективность реакции определяется, в первую очередь,  $pK_b$  амина – анилином замещается исключительно нитрогруппа, а алифатическими аминами (бутиламин, пирролидин), в основном, атомы хлора.

## 1.2. Нуклеофильное ароматическое замещение «нетрадиционных» уходящих групп

Реакции нуклеофильного замещения в аренах и гетероаренах в сравнении с процессами ароматического электрофильного замещения отличаются большим разнообразием нуклеофугов. В этих реакциях наряду с традиционными замещаемыми группами, в качестве которых, как было рассмотрено выше, выступают атомы галогена или нитрогруппа, алкоксиды и т.п., возможно осуществление замещения различными нуклеофилами



«нетрадиционных» уходящих групп, таких как атомы водорода, цианогруппа и др.

### 1.2.1. Нуклеофильное замещение водорода

Одним из наиболее существенных недостатков метода нуклеофильного замещения галогена, нитрогруппы и др. является необходимость предварительного введения в ароматическое ядро нуклеофугов, причем обладающих достаточной мобильностью. Этого недостатка лишен способ функционализации аренов путем нуклеофильного замещения водорода ( $S_NAr^H$ ). Процессы  $S_NAr^H$  – эффективные методы построения связей C-C( $sp^3$ ), C-C( $sp^2$ ), C-C( $sp$ ), C-N, C-O, C-P, C-S, C-Hal и конструирования разнообразных органических соединений путем атаки нуклеофила на незамещенный атом  $\pi$ -дефицитных аренов и гетероаренов. Кроме этого, использование реакций нуклеофильного замещения водорода позволяет не только вводить новые группы в ароматическое или гетероароматическое ядро, но и создавать новые гетероциклические фрагменты, обеспечивающие синтезированным соединениям уникальные свойства.

Основные аспекты ароматического нуклеофильного замещения водорода рассмотрены в ряде обзорных работ [181-183]. В представленной работе основное внимание уделено не вошедшим в эти работы процессам.

Нуклеофильное замещение водорода может протекать через образование комплексов с переносом заряда, ион-радикальных солей или другие элементарные стадии, но чаще всего оно включает в себя образование  $\sigma^H$ -комплекса и его превращение в продукты реакции [184-186]:

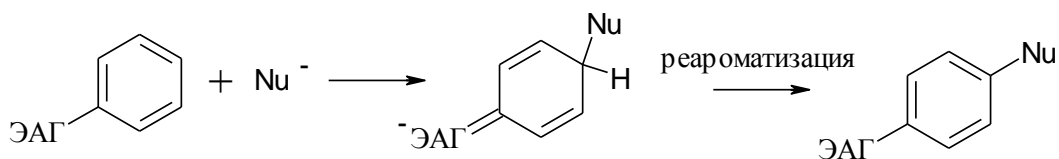


Схема 1.105

Даже тогда, когда электронодефицитный арен содержит атомы галогена и водорода в одинаково активированных положениях, образование  $\sigma^H$ -комплекса происходит быстрее чем  $\sigma$ -комплексов Мейзенгеймера по другим положениям [187, 188]. Нуклеофильная атака может закончиться образованием  $\sigma^H$ -комплекса и его диссоциацией на исходные реагенты или привести к продуктам замещения водорода. Это зависит во многом от участия электроноакцепторной группы (чаще всего нитрогруппы) в делокализации отрицательного заряда. Для ди- и тринитроаренов  $\sigma^H$ -комплексы выделены в виде калиевых солей [189, 190].

Следует отметить, что при осуществлении нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах, стадия реароматизации иногда сопровождается внутримолекулярными процессами циклизации, приводящими к получению конденсированных гетероароматических систем. Многие из подобных реакций являются ценными препаративными методами синтеза гетероциклов из доступных исходных веществ в одну стадию.

Хотя образование  $\sigma^H$ -комплекса происходит быстрее чем других  $\sigma$ -комплексов Мейзенгеймера [191], существенное затруднение вызывает его дальнейшее превращение в продукты замещения (реароматизация), поскольку уходящая группа – гидрид-анион термодинамически неустойчивая не склонная к сольватации частица, и процесс ее замещения является высоко эндотермическим и кинетически маловероятным. К тому же энергия связи C-H достаточно высока. Фактически, такой путь не осуществляется, вместо этого имеют место различные варианты протекания процесса, при которых в виде аниона отщепляется не водород, а какая-либо другая частица. Основными разновидностями таких взаимодействий на сегодняшний день являются *викариозное*, *кине*, *теле* и окислительное нуклеофильное замещение водорода. В тоже время, в некоторых случаях нуклеофильное замещение идет с отрывом гидрид-иона, например аминирование азинов амидом калия по Чичибабину [181]. В этих реакциях отщепление гидрид-

иона облегчается депротонированием  $\sigma^H$ -комплексов и ассоциацией с противоионом – катионом калия или натрия. Реакции типа ANRORC можно также рассматривать как один из путей превращения  $\sigma^H$ -комплексов в продукты нуклеофильного замещения.

### 1.2.1.1. Викариозное нуклеофильное замещение водорода

Способ превращения  $\sigma^H$ -комплексов в продукты замещения водорода ароматического кольца за счет отщепления легкоуходящей группы (например, хлорид-аниона) от карбанионного центра был разработан Макошей с сотрудниками и получил название “викариозное (или викариальное) нуклеофильное замещение водорода” (vicarious nucleophilic substitution) -  $VS_NAr^H$  [46, 181, 182, 192]. Стехиометрия данного процесса аналогична алкилированию ароматических соединений по реакции Фриделя-Крафтса. Однако, если реакция Фриделя-Крафтса осуществляется в результате электрофильной атаки карбокатионов на нуклеофильное ароматическое кольцо с образованием  $\sigma$ -комплекса, превращающегося в конечный продукт элиминированием катиона водорода, то в случае викариозного нуклеофильного замещения результатом атаки карбаниона на ароматическое кольцо является анионный  $\sigma$ -комплекс, дающий продукт реакции при элиминировании аниона. Эти две реакции имеют противоположную полярность [193].

Характерными примерами подобных процессов служит взаимодействие нитроаренов с карбанионами в ДМСО, ДМФА, ТГФ, жидком аммиаке или алифатических спиртах в присутствии основания (KOH, NaOH, *t*-BuOK и др.) [182, 194, 195]:

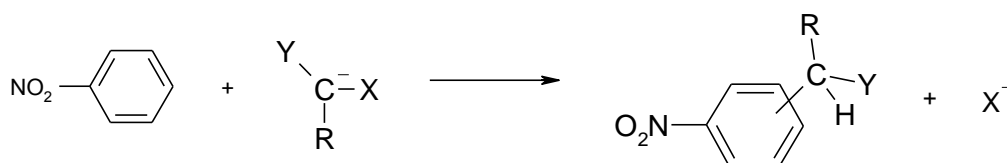


Схема 1.106

В этой реакции атомы водорода в *орто*- и/или *пара*-положениях к нитрогруппе замещаются карбанионной частью, однако, вместо водорода от  $\sigma^H$ -комплекса отщепляется викариозная (vicarious - заместительный, замещающий) уходящая группа X, связанная с карбанионным центром.

Механизм этой реакции на примере взаимодействия нитробензола с карбанионом хлорметилфенилсульфона включает в себя следующие стадии:

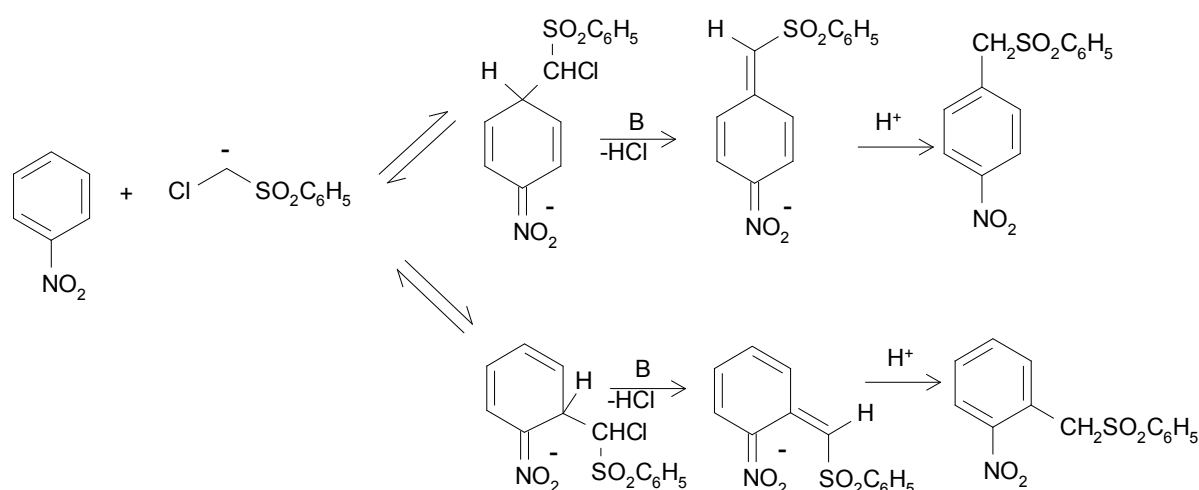


Схема 1.107

Характерной особенностью реакций этого типа является то, что традиционное ароматическое нуклеофильное замещение галогена при этом практически не наблюдается из-за значительно большей скорости процесса  $VS_NAr^H$  [192, 196]. Даже в 2- и 4-нитрофторбензолах, 1,4-динитробензоле, 2,4-динитрофторбензоле, нитрохлорпиридинах, где присутствуют такие легко уходящие группы, как F и  $NO_2$ , преобладает замещение водорода [197]. Направление процесса существенным образом зависит от количества применяемого основания. При 4-х кратном и больше избытке основания (KOH, *t*-BuOK) образуются исключительно продукты викариозного нуклеофильного замещения водорода.

Некоторые ограничения этого метода обусловлены дезактивирующим эффектом отрицательно заряженных заместителей, стерическими

препятствиями, создаваемыми объемистыми заместителями на стадиях присоединения и особенно элиминирования.

Область применения реакции  $VS_NAr^H$  определяется, главным образом, электрофильностью ароматического субстрата. Данный тип реакций разработан в основном для соединений ряда бензола, активированных нитрогруппой. Однако в роли субстрата могут выступать и производные нафталина, гетероароматические, небензоидные ароматические системы и некоторые неароматические системы [198]. Ароматические гетероциклические соединения (тиофен, фуран, N-алкилпиррол, пиридин, хинолин, имидазол, пиразол, индол, бензтриазол, бензфуроксан, бензоксазол), содержащие нитрогруппу, также активно вступают в реакции викариозного нуклеофильного замещения водорода [199-206]. Некоторые более электрофильные гетероциклические соединения, такие как 1,2,4-триазин, 1,2,3-триазин, акридин, птеридин, пиридазин, даже в отсутствии активации нитрогруппой реагируют по схеме  $VS_NAr^H$  [182, 207]. Хиноксалин в тех же самых условиях дает продукты бис-аннелирования [208]:

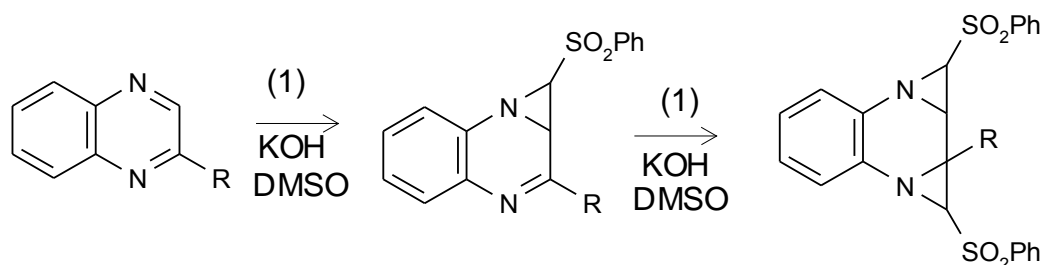
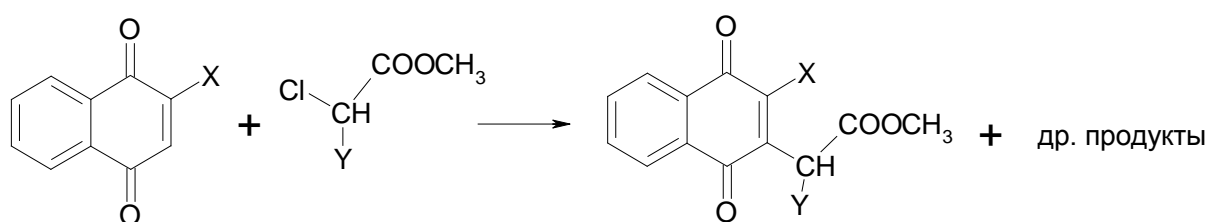


Схема 1.108

Такое направление реакции связано с низкой, по сравнению с нитроароматическими системами, делокализацией отрицательного заряда в  $\sigma^H$ -комплексе, и как следствие преобладание внутримолекулярного  $S_NAr$  процесса над  $\beta$ -элиминированием. Этот вывод подтверждается образованием продуктов  $VS_NAr^H$  для N-оксида хиноксалина, в  $\sigma^H$ -комплексе которого заряд более делокализован.

Описан интересный синтез 1,3,4,5-тетрагидропирроло-[4,3,2-de]-хинолинов с помощью викариозного нуклеофильного замещения водорода [209]. Небензоидные ароматические системы, обладающие достаточной электрофильностью, также способны вступать в  $VS_NAr^H$  процесс, например, производные 1,6-метано[10]аннулена [210], катион тропиллия [211]. Для нафтохинона и его галогензамещенных производных при взаимодействии с соответствующими карбанионами процесс  $VS_NAr^H$  преобладает над винильным нуклеофильным замещением [212].

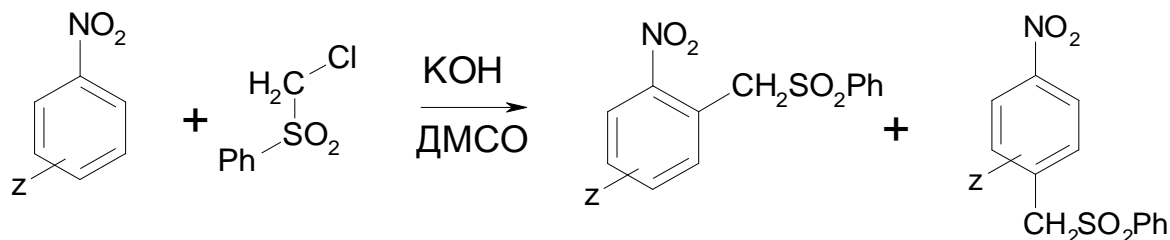


Где  $X = H, Cl, F$ ;  $Y = COOCH_3, COCH_3$

Схема 1.109

Однако катионные комплексы арен-железо и хром содержащие комплексы бензола в реакцию викариозного нуклеофильного замещения не вступают [213, 214].

Для нитроаренов характер заместителей в *орто*-, *мета*- или *пара*-положениях к нитрогруппе, не препятствующих протеканию викариозного нуклеофильного замещения, практически не ограничен, хотя их влияние на скорость процесса и ориентацию несомненно [215]:



где  $Z = F, Cl, Br, I, OAlk, OPh, SAlk, Alk, Ph, N(CH_3)_2, CN, CF_3, COOH$  и др.

Схема 1.110

В некоторых случаях с процессом  $VS_NAr^H$  может конкурировать взаимодействие самого заместителя  $Z$  с карбанионом. Для 4-нитробензофенона ( $Z = 4-PhCO$ ) характерно преобладание конденсации Дарзана или Виттига-Хорнера, однако для 2-нитробензофенона ( $Z = 2-PhCO$ ) протекает исключительно процесс  $VS_NAr^H$ , а для 3-нитробензофенона ( $Z = 3-PhCO$ ) направление реакции зависит от условий ее проведения [216, 217].

При проведении реакции с 4- $Z$ -нитробензолами образуется только один конечный продукт, а для 2- $Z$ - и 3- $Z$ -нитробензолов может получаться два и три изомера соответственно. Структура карбаниона тоже существенным образом влияет на направление нуклеофильной атаки. Так, если для вторичных карбанионов образуется смесь *орто/пара*-изомеров, соотношение которых зависит от групп  $X$ ,  $Y$  и  $Z$ , то для третичных карбанионов замещение, как правило, идет в *пара*-положение к нитрогруппе.

Особенностью реакций  $VS_NAr^H$  в ряду нитронафталинов является направление нуклеофильной атаки. Для 1-нитронафталина характерно то, что вторичные карбанионы предпочитают атаковать положение 2, а реакция 2-нитронафталина с вторичными карбанионами происходит исключительно по положению 1. Для 1-метокси-2-нитронафталина реакция  $VS_NAr^H$  с вторичными карбанионами не происходит, а замещается метоксигруппа, с третичными карбанионами реакция вообще не идет.

Поскольку первая стадия процесса состоит в генерации карбаниона, данный тип реакций протекает только в присутствии основания, роль которого могут играть  $KOH$ ,  $NaOH$ ,  $t-BuOK$  и  $NaN$  [71, 197]. Многие исследователи отмечают сложное участие основания при этих взаимодействиях [6]. Исходя из того, что основание необходимо помимо генерации карбаниона еще и на стадии элиминирования, необходим, по крайней мере, его 2-х кратный избыток. Однако, на практике реакции проводятся обычно в заведомо большем избытке основания (в 10-15 раз). Высказываются предположения, что реакция протекает на поверхности тонкодисперсной щелочи.

Немаловажную роль играет и растворитель. Он должен обеспечивать высокую активность, как основания, так и карбаниона. Наибольшей реакционной способностью обладают сольватно-разделенные ионные пары или свободные ионы. Поэтому для осуществления реакций викарного нуклеофильного замещения водорода наиболее часто используют ДМСО, ТГФ, ДМФА, спирты, жидкий аммиак [71, 195, 197]. Характерной особенностью применения системы ТГФ/*t*-BuOK является селективное замещение водорода в *орто*-положение к нитрогруппе. Это связано с тем, что в ТГФ, в отличие от ДМСО и др., карбанионы находятся в основном в виде контактных ионных пар или агрегатов с ионом калия, который образует связь с отрицательно заряженным кислородом нитрогруппы и направляет ассоциированный карбанион в *орто*-положение.

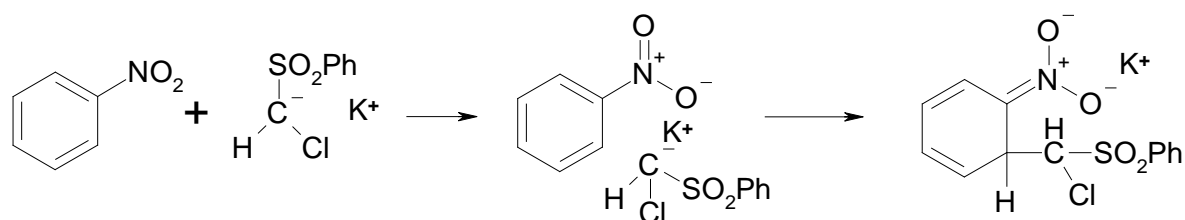


Схема 1.111

Присутствие *трет*-бутоксид меди (I) в реакции 1,3-динитробензола с йодметилфенилсульфоном также приводит к образованию исключительно 2,6-динитробензилфенилсульфона [218].

Продукты реакции  $\text{VS}_\text{N}\text{Ar}^\text{H}$  образуются в виде нитробензильных карбанионов, которые обычно очень сильно окрашены (красный, фиолетовый, голубой и др. цвета). Эти карбанионы продуктов, хотя и обладают умеренной нуклеофильностью, могут реагировать с некоторыми электрофилами (например, алкилгалогенидами). Для выделения продуктов замещения водорода реакционную смесь обрабатывают протонодонорными агентами (вода, кислота и др.).



Часто карбанионы СН-кислот и образующихся продуктов нестабильны, что требует проведения реакции при низких температурах и немедленной нейтрализации реакционной массы после окончания реакции [182].

Для проведения процесса  $VS_NAr^H$  карбанионы имеют следующую общую структуру [182]:  $XYC^R$  (X - уходящая группа, Y - карбанионстабилизирующая группа, R - заместитель), где  
 $Y = SO_2Ph, SO_2C(CH_3)_3, SO_2OPh, SO_2OCH_2C(CH_3)_3, SO_2N(CH_2CH_2)_2O, SPh, POPh_2, P(OEt)_2, CN, COOR, -NC, PhS, Cl,$   
 $X = Cl, I, SPh, SC(S)N(CH_3)_2, OPh, OCH_3,$   
 $R = H, alk, Ar, PhS, Cl.$

Назначенные функции X, Y, R, конечно, приблизительные, их комбинирование позволяет получать большой ряд карбанионов, реагирующих по схеме викариозного нуклеофильного замещения водорода. Тем не менее, для достижения хороших результатов эти комбинации надо тщательно подбирать, т.к. существуют некоторые ограничения по структуре карбаниона:

- 1) высокая алкилирующая активность некоторых СН-кислот (для  $X = Cl$ ), может приводить к конкуренции реакций  $VS_NAr^H$  и самоконденсации;
- 2) некоторые группы Y (например  $SO_2Ph$ ) способны элиминировать под действием основных агентов вместо  $HX$ ;
- 3) недостаточная нуклеофильность карбаниона, вследствие значительной его стабилизации, затрудняет стадию присоединения;
- 4) большая объемность некоторых карбанионов может затруднять стадии присоединения и элиминирования.

Карбанион для реакции викариозного нуклеофильного замещения водорода может быть и циклического строения, например, 2-цианотетрагидрофуран [219]. В нитробензолах и нитропиридинах возможно замещение водорода в *пара*-положении к нитрогруппе анионом 9-хлорфлуорена [220].

Встречаются и усложненные случаи реакции  $VS_NAr^H$ , например, когда уходящей группой является карбоксилатная, которая образуется в процессе взаимодействия кетонов с 2-нитрофеназин-10-N-оксидом.

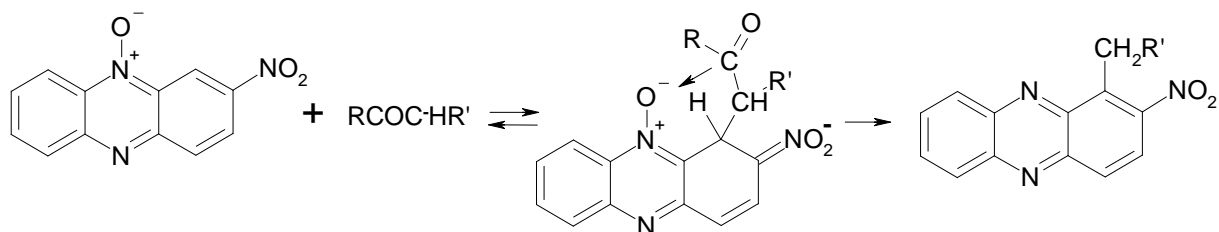


Схема 1.112

Некоторые ароматические соединения могут одновременно выступать в роли карбаниона и электрофильного арена. В этом случае протекают внутримолекулярные  $VS_NAr^H$  реакции, в результате которых получают различные изоциклические и гетероциклические соединения [221].

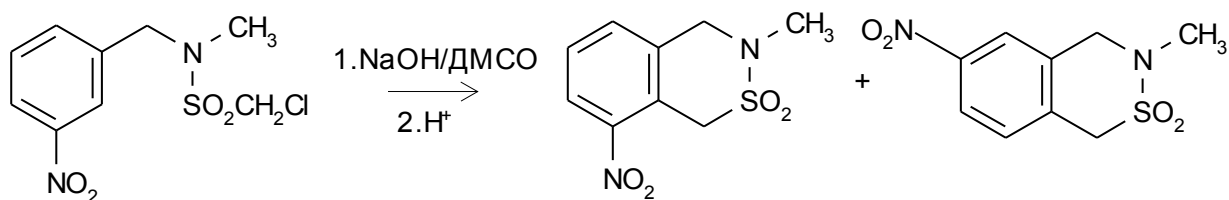


Схема 1.113

Методом викарizного нуклеофильного замещения водорода можно вводить в ароматическое ядро не только алкильные или арильные, но и другие заместители.

Примером является давно известная реакция *m*-динитрбензола с гидроксиламином как способ получения ароматических аминов.

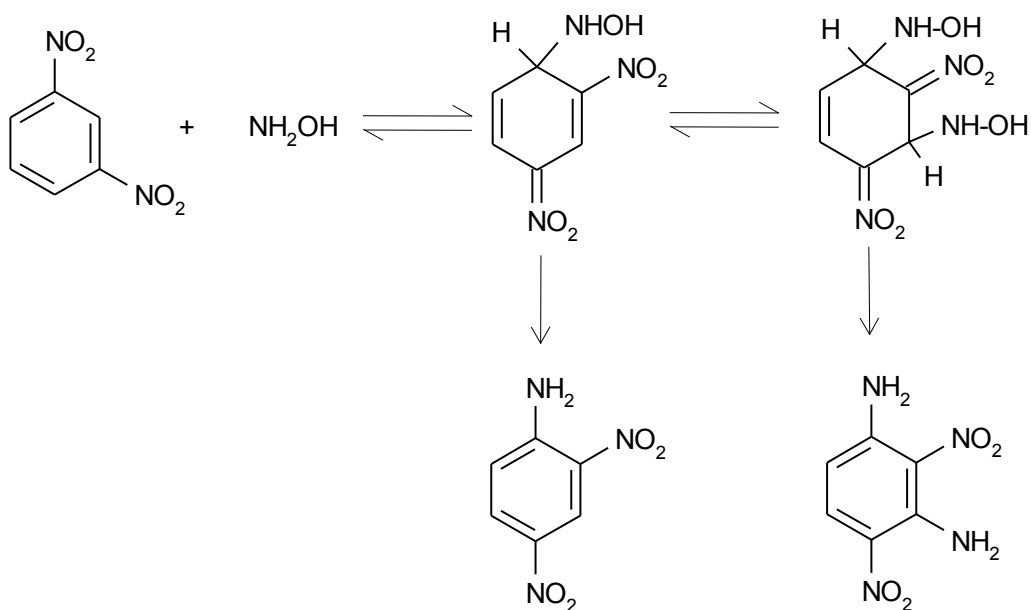


Схема 1.114

В этой реакции группа  $\text{OH}$  выступает как викариозная уходящая группа. Известно, что происходит миграция водорода из кольца к аминогруппе, однако точный механизм стадии реароматизации до сих пор не установлен. В работе [222] описано аминирование нитробензола *O*-алкилгидроксиламинами в присутствии меди, которая играет роль катализатора.

В работе [223] предложен метод викариозного нуклеофильного аминирования, используя 4-амино-1,2,4-триазол и соответствующие 4-алкиламино-1,2,4-триазолы:

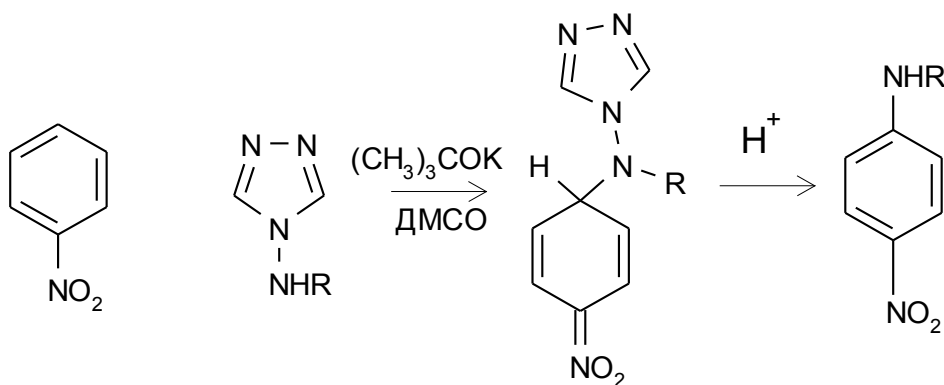


Схема 1.115

В этих реакциях для нитробензола образуются исключительно 4-нитроанилины с хорошими выходами. Однако похожее аминирование 1-нитронафталина, 2-нитронафталина и 2-нитротиофена протекает предпочтительно в *орто*-положение к нитрогруппе [224].

В качестве аминирующего агента могут быть использованы сульфенамиды [225] или 1,1,1-триметилгидразин иодид [226]. Реакция замещения водорода сульфенамидами является простым и удобным методом введения желаемых групп NHR в нитроарены.

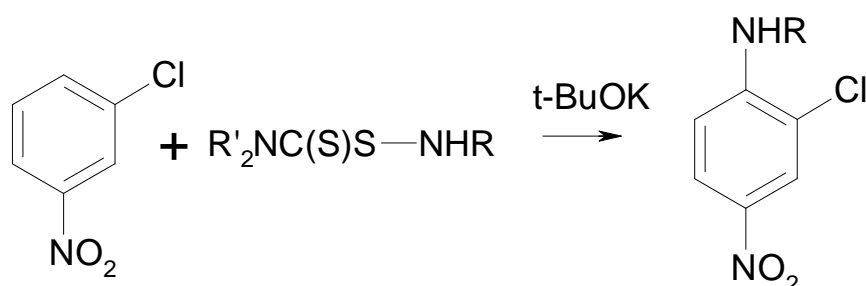
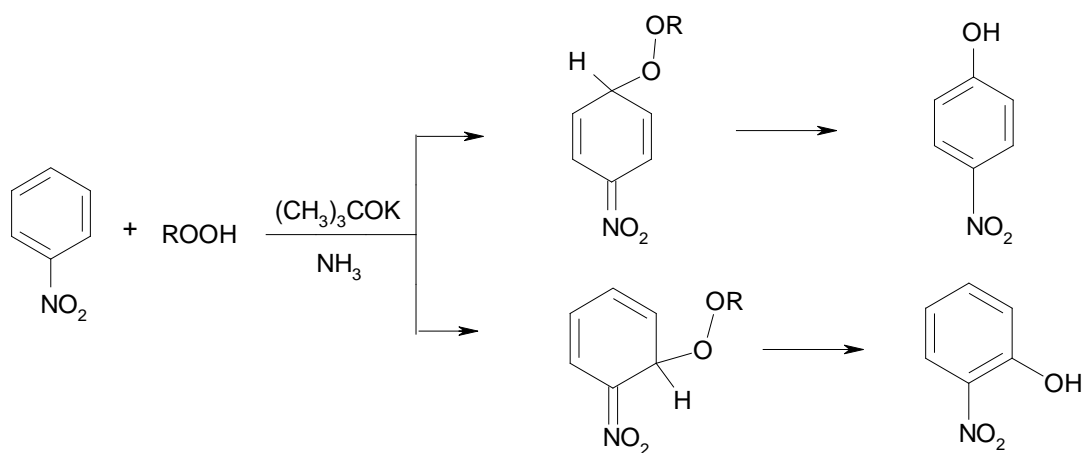


Схема 1.116

Реакции викариозного нуклеофильного замещения могут быть использованы для прямого гидроксирования электронодефицитных аренов. Алкилгидропероксиды реагируют по схеме  $\text{VS}_\text{N}\text{Ar}^\text{H}$  с различными нитроаренами в смеси t-BuOK/ТГФ/жидкий аммиак [227, 228]:



где R = t-Bu, PhC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Схема 1.117

Этот процесс является наиболее эффективным методом синтеза нитрофенолов. Гидроксилирование 1-нитронафталина в зависимости от условий имеет разную ориентацию. При проведении процесса в присутствии избытка *t*-BuOK гидроксилирование происходит в основном по атому С-2, а при использовании ROOH и *t*-BuOK в эквимольных количествах имеет место гидроксилирование в *para*-положение.

Таким образом, процесс  $VS_NAr^H$  является очень эффективным методом введения в нитроароматическое кольцо различных функциональных групп. При этом образующиеся соединения могут иногда вступать в дополнительные превращения, которые ведут к продуктам, которые классическими методами синтезируются более трудно [46, 229]. Прекрасный пример - синтез производных индола:

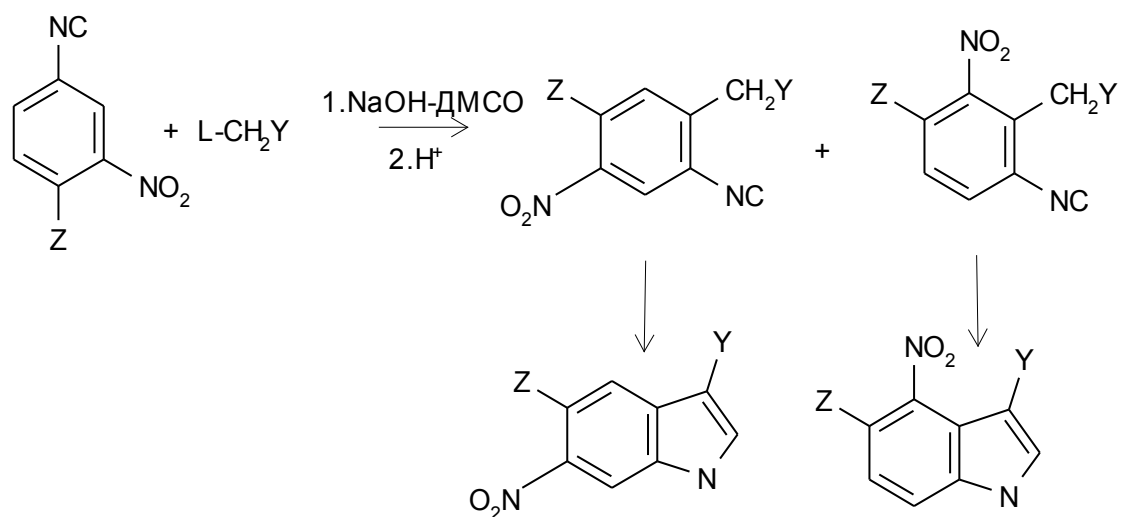


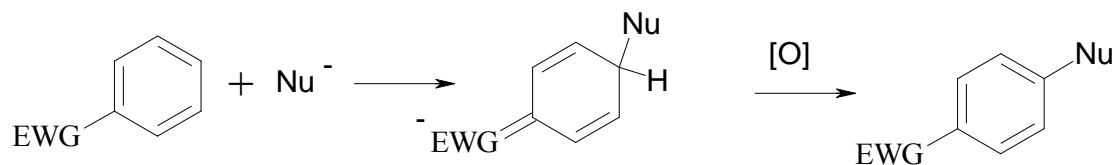
Схема 1.118

В этом примере продукты викариозного нуклеофильного замещения водорода циклизуются в замещенные индолы.

#### 1.2.1.2. Окислительное нуклеофильное замещение водорода

Еще одним из способов осуществления нуклеофильного замещения водорода в ароматических системах является окисление анионного  $\sigma^H$ -

комплекса, образующегося при присоединении нуклеофила к ароматическому кольцу.



где EWG - электроноакцепторная группа

Схема 1.119

Оно может протекать как под действием молекул самого субстрата (внутри- или межмолекулярное окисление), так и с участием внешних неорганических и органических окисляющих агентов, в том числе и для  $\sigma^{\text{H}}$ -комплексов, содержащих в ароматическом кольце хорошие уходящие группы (например, галогены). В этом случае наблюдается конкуренция между окислительным нуклеофильным замещением водорода и  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ . Так, например, *n*-нитрохлорбензол реагирует с KOH и кислородом в жидком аммиаке с образованием продукта окислительного замещения – 2-нитро-5-хлорфенола, а в случае *n*-нитрофторбензола замещается исключительно фтор [230]. Для гладкого окисления кислородом  $\sigma^{\text{H}}$ -комплексы должны быть депротонированы [13].

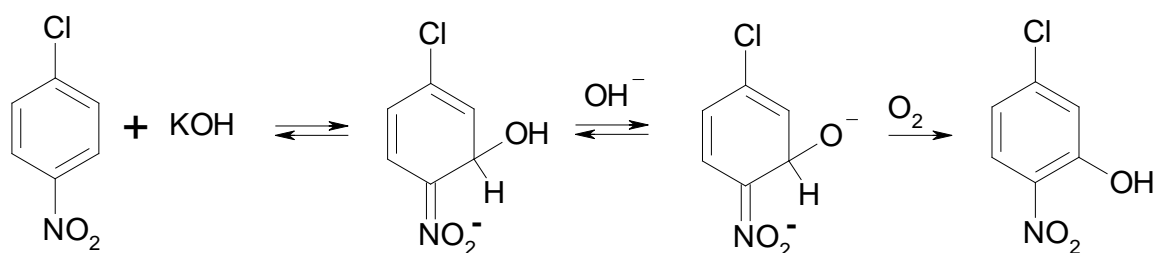


Схема 1.120

Ароматизацию  $\sigma^{\text{H}}$ -комплексов можно осуществить и электрохимически. Но в тоже время, окисление  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов внешними агентами не может иметь общего значения из-за низкой концентрации  $\sigma^{\text{H}}$ -комплексов и высокой чувствительности нуклеофилов к окислению. Такой

процесс можно осуществить, применяя неокисляющиеся нуклеофилы, типичный представитель устойчивых к окислению нуклеофилов – гидроксид-анион, или обеспечивая высокую концентрацию  $\sigma^H$ -комплексов. Это имеет место в случае субстратов, содержащих несколько электроноакцепторных групп (полинитросоединений, трифторметилсульфонилбензолов и др.) [231], а также когда образующиеся  $\sigma$ -аддукты стабилизированы *o*-силированием отрицательно заряженной нитрогруппы [232] или специфическим взаимодействием с катионами [233].

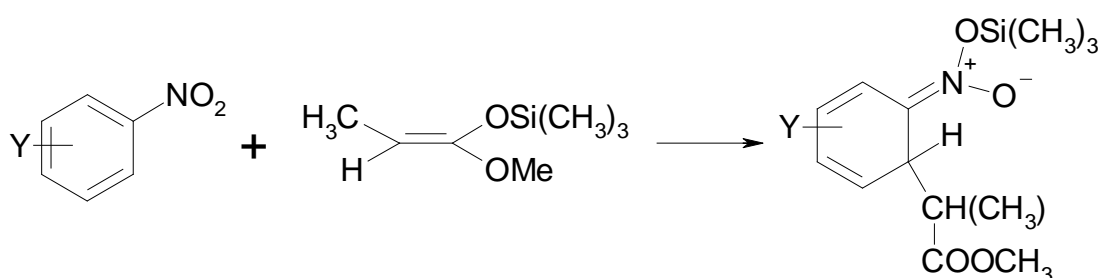
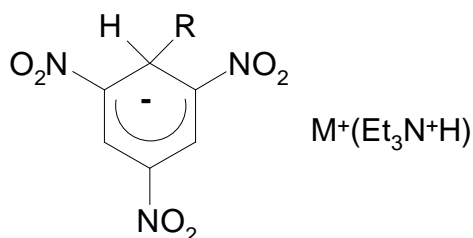


Схема 1.121

$\sigma$ -Комплексы азинов обладают повышенной устойчивостью, благодаря стабилизации электроноакцепторной аза-группой, отсутствием заряда за счет протонирования анионных форм и перехода их в электрически нейтральные дигидросоединения.

Устойчивые  $\sigma^H$ -комплексы могут быть охарактеризованы с помощью спектроскопии ЯМР или выделены в виде солей осаждением эфиром, например:



где  $R = \text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COEt}$ , и др.

Рис. 1.4

Высокая концентрация  $\sigma^H$ -аддуктов может быть достигнута действием на моонитроарены алкиллитиевыми нуклеофильными агентами или реактивами Гриньяра [234].

В качестве внешних окислительных агентов могут быть использованы  $\text{KMnO}_4$  [235-237], хиноны [238],  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  и другие катионы металлов, система  $\text{CuBr}-\text{CCl}_4$  в присутствии 18-краун-6-эфира [239], хлоранил в бензоле [240], галогены, N-бромсукцинимид, сера, перекись водорода,  $\text{CrO}_3$  в кислой среде [241], уксусный ангидрид, диметилдиоксиран [242, 243], нитрат аммония [244], озон [245] и др.

Авторы работы [246] описали оригинальный случай окислительного замещения водорода, протекающего при взаимодействии нитроаренов и карбаниона бензодитиолансульфоксида. При этом окислителем является периодат натрия. Особенностью этой реакции является то, что вместо ожидаемого викариозного нуклеофильного замещения водорода протекает окислительное. Превращение  $\sigma^H$ -аддуктов, генерированных из нитробензолов и третичных карбанионов замещенных фенилацетонитрилов в жидком аммиаке, в продукты реакции викариозного нуклеофильного замещения или окислительного нуклеофильного замещения водорода зависит от структуры исходных нитрилов и реакционных условий [237].

В качестве внешнего окислителя может быть использован молекулярный кислород. Окислению кислородом способствует избыток основания, что указывает на то, что окислению подвергаются депротонированные  $\sigma^H$ -комплексы [247].

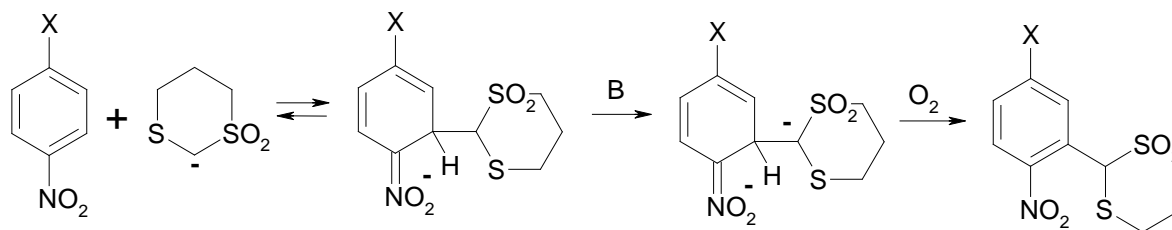


Схема 1.122



Механизмы всех этих реакций, протекающих с участием внешних окисляющих агентов, в общем сходны, например, процесс окисления под действием сукцинамидного иона, образующегося в результате перехода атома брома от *N*-бромсукциамида к  $\sigma$ -комплексу приведен на схеме [248]:

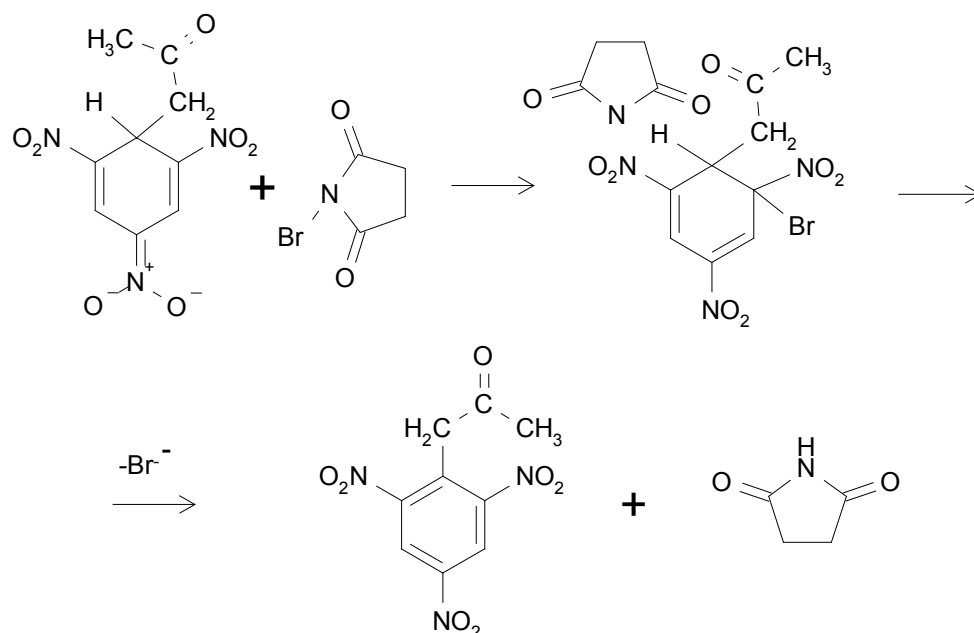


Схема 1.123

Аналогичный механизм реализуется почти во всех случаях окисления  $\sigma$ -комплексов внешними агентами. На основании изучения изотопного эффекта в окислительном нуклеофильном замещении водорода в нитроаренах карбанионном 2-фенилпропионитрила было установлено, что разрыв связи  $\text{C}_{\text{аром}}\text{-H}$  является скоростью лимитирующей стадией процесса [249]. Поэтому эффективность и селективность реакций окислительного нуклеофильного замещения водорода, главным образом, связаны с выбором подходящего окислителя [235].

Наиболее часто этот метод функционализации используется для окислительного аминирования гетероциклических соединений [185, 236] или 1,3-динитробензолов в системе жидкий аммиак – перманганат калия [250].

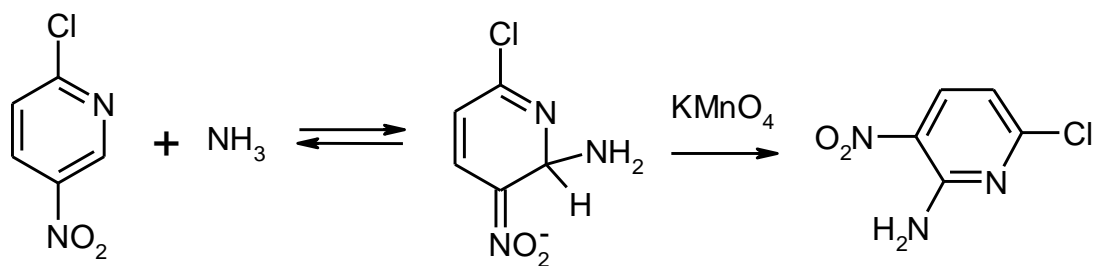


Схема 1.124

Интересно отметить, что региоселективность аминирования в 5-положение 1,2,4-триазин-4-оксидов объясняется не распределением электронной плотности, а структурой НСМО [12].

Окислительное нуклеофильное замещение водорода в 2-нитробензо[b]тиофене первичными аминами позволяет получать в водном ацетонитриле 2-нитро-3-аминобензо[b]тиофены [244].

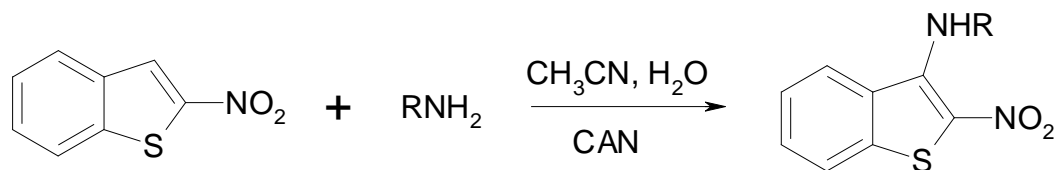


Схема 1.125

Эффективный метод введения остатков различных алифатических, ароматических и гетероароматических *C*-нуклеофилов в 1,2,4-триазиновое ядро с использованием внешних окислителей предложен в работе [251].

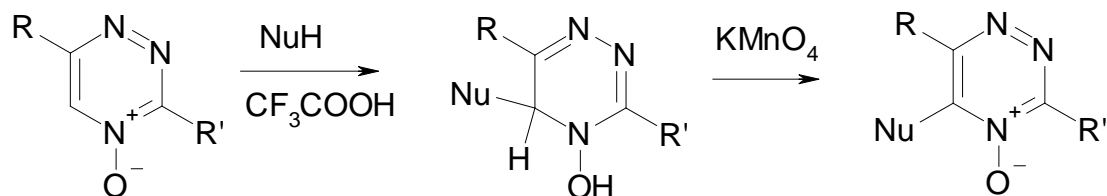


Схема 1.126

Фенол и резорцин в этих реакциях ведут себя как *C*-нуклеофилы.

Алкилирование нитробензола карбанионом метилфенилацетонитрила в жидком аммиаке при использовании в качестве внешнего окислителя

перманганата калия протекает исключительно в *пара*-положение к нитрогруппе [252], что связано со стерическим фактором.

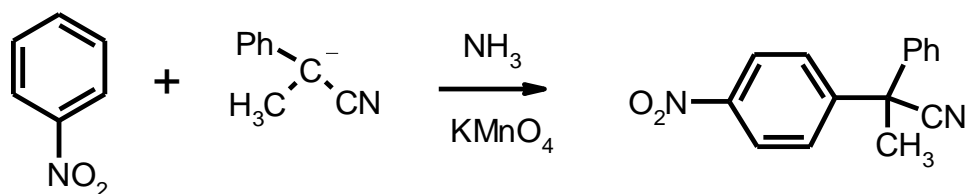


Схема 1.127

В работах [253] описывается получение целой гаммы различных продуктов взаимодействия силил-енольных эфиров с ароматическими нитросоединениями окислительным нуклеофильным замещением водорода с использованием внешних окислителей.

Окисление  $\sigma^H$ -аддуктов реакций между нуклеофилами и  $\eta^6$ -комплексами аренов с переходными металлами позволяет не только превращать их в продукты окислительного нуклеофильного замещения водорода, но и освободить арен от связанного с ним в комплекс карбонила металла. При наличии в составе комплексов аренов с переходными металлами активных нуклеофугов (галогенов) направление реакции определяется стабильностью  $\sigma^H$ -комплексов. Если они достаточно стабильны, то их окисление йодом или другими окислителями приводит к выделению соответствующих замещенных галогенбензолов, в противном случае протекает реакция  $S_NAr$ , что характерно для слабых нуклеофилов [254].

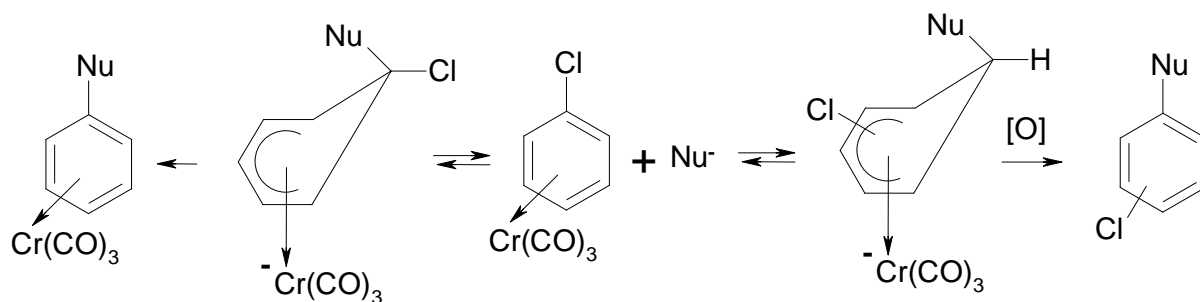


Схема 1.128

Моно- и дизамещенные гетарилпроизводные ферроцена с высоким выходом получены окислительным нуклеофильным замещением водорода в пиридине и других азогетероаренах литиевыми солями монозамещенных ферроценов [255].

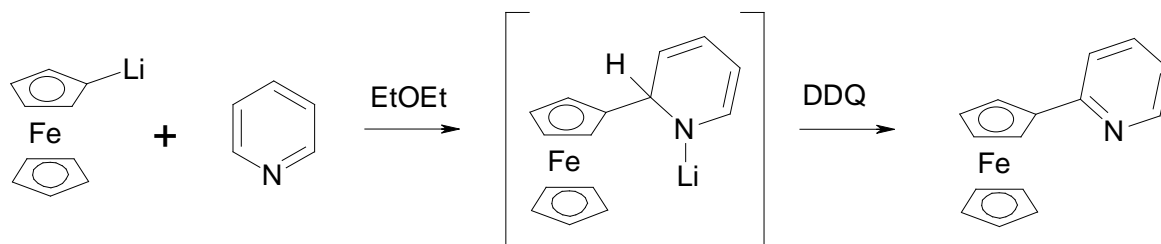
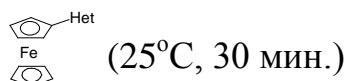


Схема 1.129

Данный метод позволяет функционализировать 2,2'-бипиридил, 1,10-фенантролин, 8-гидроксихинолин и другие хорошо известные аналитические реагенты (табл. 1.5).

**Таблица 1.5.** Строение и выходы монозамещенных азинилферроценов



Het	Выход, %	Het	Выход, %
	67		70
	67		68
	60		78
	80		80
	79		85

При взаимодействии 1,1'-дилитийферроцена с двойным избытком азинов (гексан, 60°C, 1 час) выделяются соответствующие 1,1'-бис-азинилферроцены с выходом 60-65%.

Метод окислительного нуклеофильного замещения водорода с использованием в качестве внешнего окислителя 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинона (DDQ) позволяет функционализировать ароматические макроциклы, например порфирины [256].

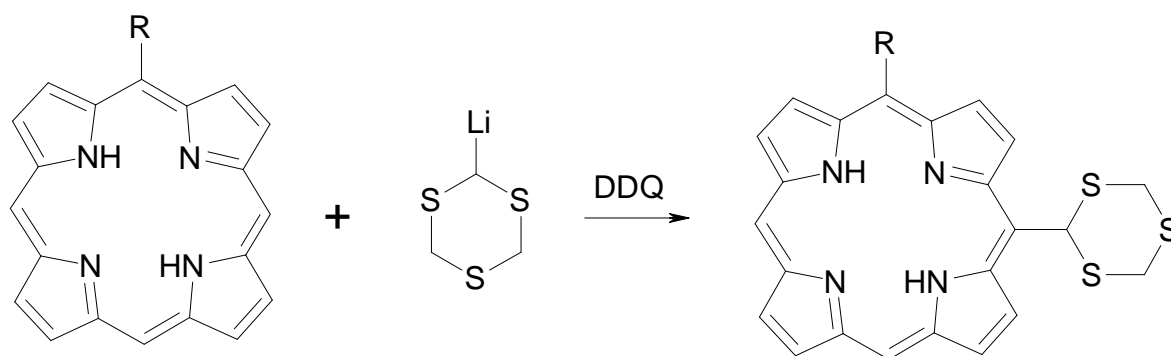


Схема 1.130

Замещением двух атомов водорода в 1,2,4-триазилах удастся получить конденсированные 1,2,4-триазины [257].

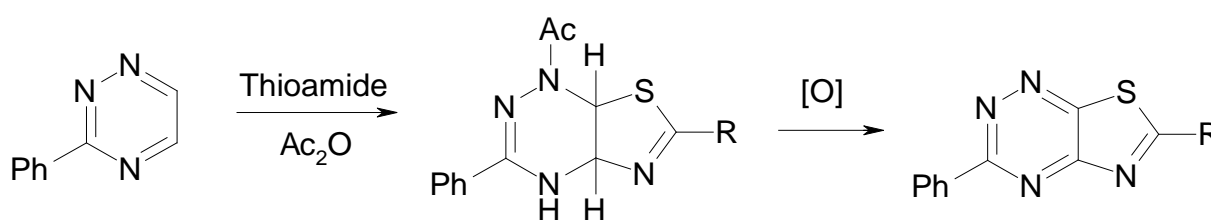


Схема 1.131

В отдельных случаях функции окислителя выполняют молекулы кислорода воздуха, например, так протекает следующий процесс [258]:

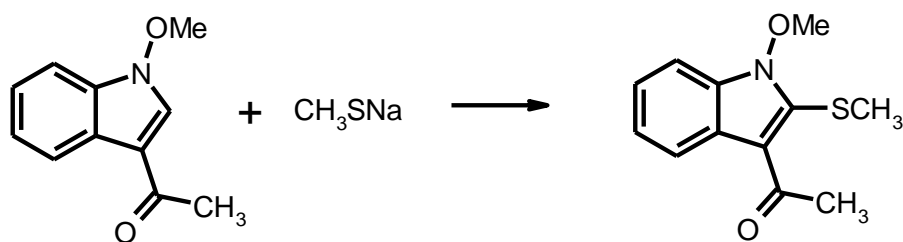
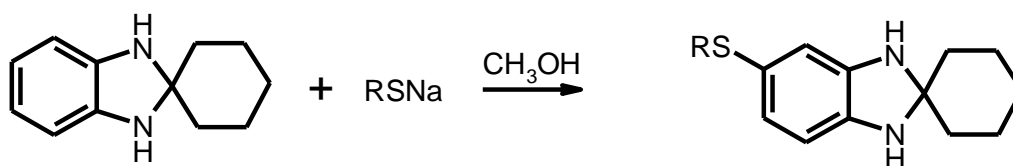


Схема 1.132

Замещение водорода в 2-*H*-бензимидазол-2-спироциклогексане группой RS происходит также с участием кислорода воздуха [259]:



где R = Pr, *t*-Bu, Ph, 2-пиридил

Схема 1.133

Функции окислителя наряду с молекулами кислорода воздуха могут выполнять молекулы нитросубстрата, например, при действии 4-пиколиламида на 2-хлор-3-нитропиридин в присутствии *трет*-бутилата калия [260, 261]:

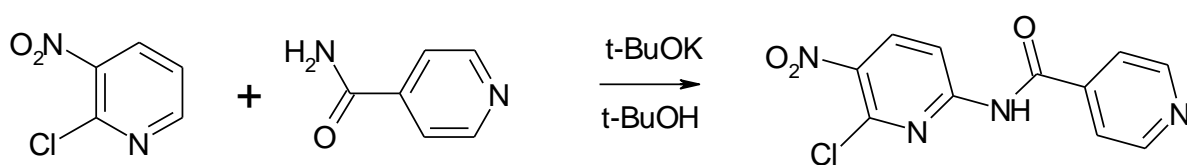


Схема 1.134

Механизмы реакций окисления  $\sigma^H$ -комплексов молекулами субстрата более разнообразны. Традиционными субстратами для подобных реакций являются нитроарены, т.к. содержат активный внутренний окисляющий агент - нитрогруппу.

Классическим примером подобных реакций является реакция Циммермана, где происходит взаимодействие *m*-динитробензола с ацетоном

в основной среде [231]. При избытке *m*-динитробензола происходит его восстановление до 3-нитроанилина, а  $\sigma^H$ -комплекс окисляется до 2,4-динитрофенилацетона. Продукт восстановления (3-нитроанилин) может быть выделен, что подтверждает данный механизм этой реакции.

Аналогично протекает реакция замещения водорода в *n*-нитрохлорбензоле [262], взаимодействие диэтилмалоноата натрия с 4-нитрохинолин-*N*-оксидом и нитрометана с 1-нитронафталином, в последнем случае образуются продукты замещения водорода в положении 2.

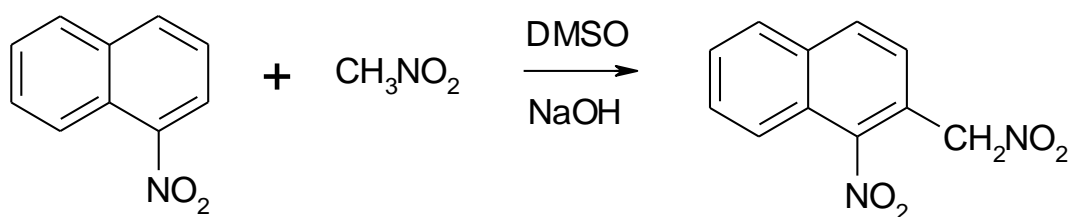


Схема 1.135

Молекулы растворителя (ДМСО) вполне вероятно выступают в этой реакции также и в роли окислителя. В целом ряде случаев природа окисляющего агента (атмосферный воздух, нитроарен, ДМСО и т.д.) точно не установлена. Молекулы диметилсульфоксида в некоторых случаях могут быть и растворителем, и реагентом, и окислителем.

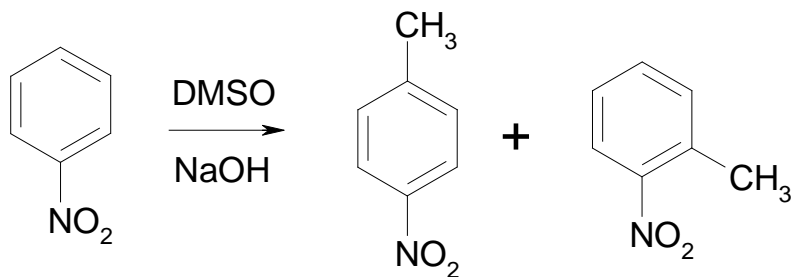


Схема 1.136

Процесс нуклеофильного замещения водорода карбанионами в отдельных случаях преобладает над нуклеофильным замещением активированных нитрогруппы и фтора. Подобным примером является

взаимодействие аниона 2-ацетилнафталина с 2-нитро-6-фторбензонитрилом, приводящее к образованию продукта замещения водорода с выходом 18% [263].

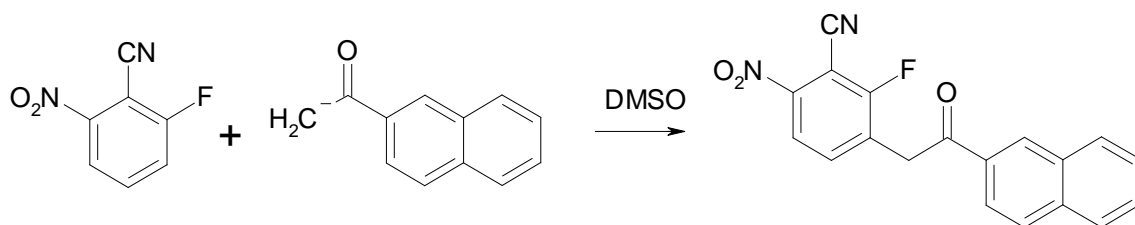
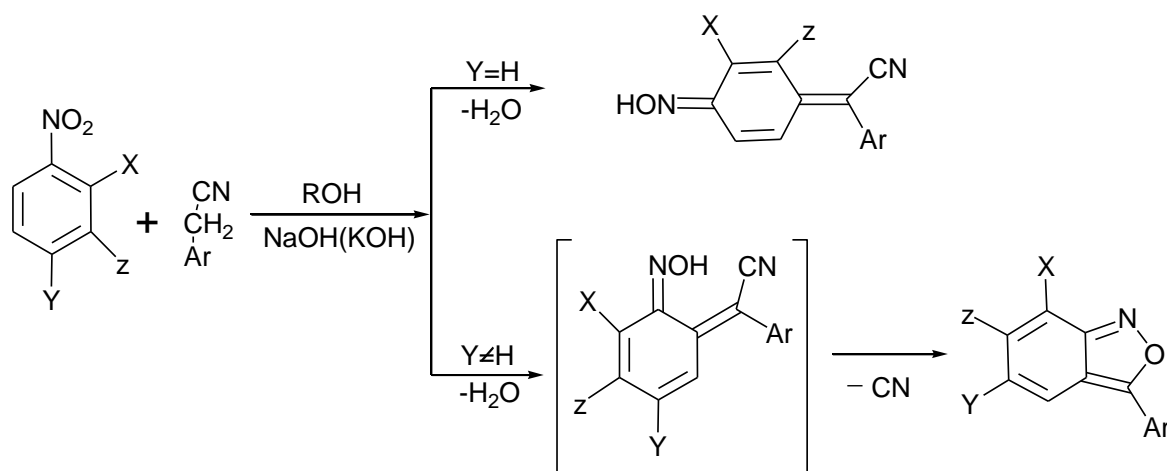


Схема 1.137

Реакции самопроизвольного окисления  $\sigma$ -комплексов протекают в отдельных случаях и в кислой среде. Так, были получены те же продукты замещения водорода для *m*-динитробензола и тринитробензола, при их взаимодействии с ацетоном [253], с *n*-бутиллитием, фенилэтинил медью [264]. Для некоторых нуклеофилов (например, индена в присутствии  $\text{Ag}_2\text{O}$ , 2,6-диметоксифенила меди или серебра [248]) предполагается протекание реакции через протонирование нитрогруппы в кислой среде и только затем происходит окисление  $\sigma$ -комплекса с образованием продуктов замещения.

Окисление  $\sigma^{\text{H}}$ -комплексов может происходить и внутримолекулярно с участием нитрогруппы в протонных средах [265-267]:



где  $\text{X}, \text{Y}, \text{Z} = \text{H}, \text{Hal}, \text{OCH}_3$  и др.

Схема 1.138



Особенностью данной реакции является ее региоспецифичность. Для нитросубстратов со свободным *пара*-положением осуществляется атака нуклеофилом исключительно в *пара*-положение к нитрогруппе с формированием 2-[4-(гидроксиимино)циклогекса-2,5-диен-1-илиден]арилацетонитрилов. А для нитроаренов, имеющих заместитель в *пара*-положении к нитрогруппе, происходит *орто*-атака карбанионом арилацетонитрила с последующим формированием 2,1-бензизоксазолов (через промежуточное образование 2-[6-(гидроксиимино)циклогекса-2,4-диен-1-илиден]арилацетонитрилов). Этот процесс будет рассмотрен ниже.

Подробное исследование закономерностей реакции арилацетонитрилов с нитроаренами со свободным *пара*-положением позволило предложить механизм формирования арилцианометилен-*пара*-хинонмонооксимов, включающий обратимость всех стадий многостадийной реакции и непосредственное участие частиц растворителя в процессе образования целевых продуктов (схема 1.154) [268]. Нитрогруппа превращается при этом в нитрозо через протонирование и последующее элиминирование воды.

Выделение конечных продуктов (арилцианометилен-*пара*-хинонмонооксимов) с высокими выходами (до 98%) свидетельствует о том, что равновесие смещено в сторону образования конечного хиноноксима. Данная реакция протекает и в отсутствии растворителя, даже в тех случаях, когда все реагирующие вещества твердые. В этом случае реализуется альтернативный механизм, и выходы хиноноксимов не превышают 50%. В полярных апротонных растворителях (пиридин, ДМСО и др.) при наличии галогена или других нуклеофугов имеет место реакция  $S_NAr$ .

Направление процесса взаимодействия нитроаренов с арилацетонитрилами в протонной среде существенным образом зависит от стерического фактора. Так, например, взаимодействие *мета*-нитрохлорбензола с 2-метоксифенилацетонитрилом приводит к образованию азоксисоединения с выходом 50 % [268].

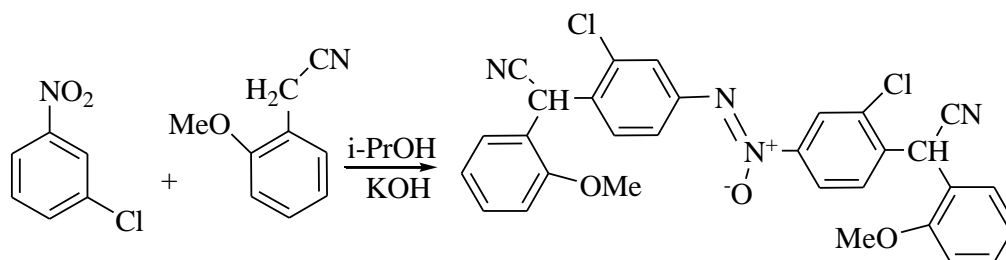


Схема 1.139

Вероятная схема образования азоксисоединения включает в себя стадии внешнего окисления  $\sigma^H$ -комплекса *m*-нитрохлорбензолом до соответствующего нитросоединения и восстановления последнего в условиях реакции.

Нахождение объемного заместителя в структуре нитросубстрата (2,6-диметил-2'-нитродифениловый эфир) также приводит к смене направления протекания процесса и образованию 4-амино-3-(2,6-диметилфенокси)дифенилкетона с низким выходом (7%). Последний является, вероятно, продуктом диспропорционирования  $\sigma^H$ -комплекса.

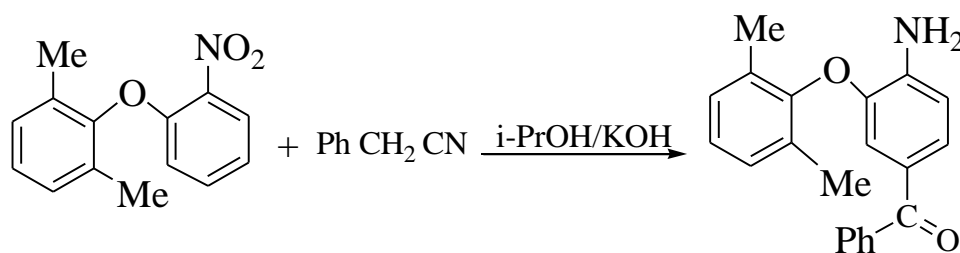


Схема 1.140

Замещенные в  $\alpha$ -положении фенилацетонитрилы при взаимодействии с нитроаренами со свободным *para*-положением не могут образовывать арилцианометилен-*para*-хинонмонооксимы. При использовании дифенилацетонитрила с высоким выходом образуются нитроны (через промежуточное нитрозосоединение) [88].

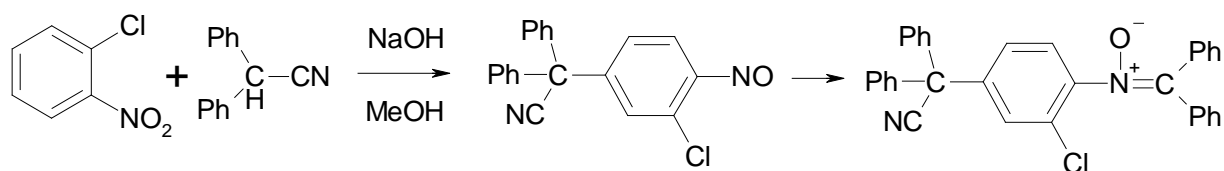


Схема 1.141

При взаимодействии  $\alpha$ -алкилфенилацетонитрилов с нитроаренами образуются сложные смеси продуктов, среди которых есть и продукты замещения гидрид-иона.

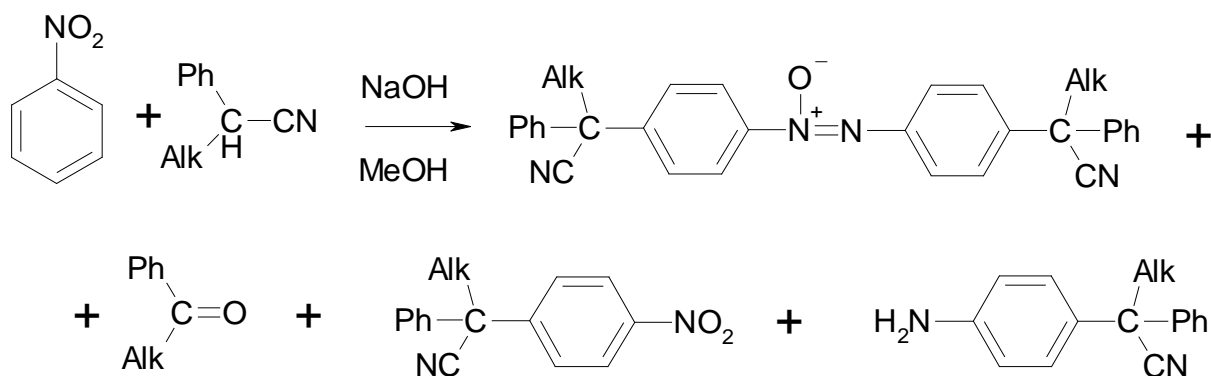


Схема 1.142

Взаимодействию замещенных в  $\alpha$ -положении фенилацетонитрилов с ароматическими нитросоединениями очень часто предшествует процесс переноса электрона, что и объясняет получение в результате сложной смеси продуктов, среди которых азоксисоединения, динитрил тетрафенилбутандиовой кислоты и др. Вообще, направление реакции дифенилацетонитрила с *o*-хлорнитробензолом сильно зависит от природы используемых основания и растворителя. В системе KOH/DMCO происходит замещение хлора, в метаноле в присутствии KOH или CH<sub>3</sub>ONa образуется соответствующий нитрон, а в условиях межфазного катализа или в системе NaNH<sub>2</sub>/ТГФ имеет место электронный перенос и формирование динитрила тетрафенилбутандиовой кислоты и продуктов восстановления *o*-хлорнитробензола [88].

Внутримолекулярное окисление  $\sigma^H$ -комплекса кислородом нитрогруппы наблюдается в реакции нитробензола с анилид-ионом, протекающей в ДМСО и приводящей к образованию 4-нитрозодифениламина [269].

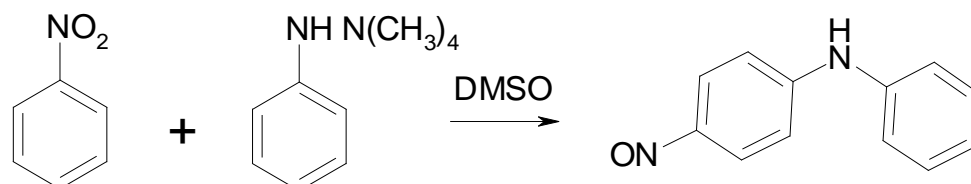


Схема 1.143

При реакциях нитробензола, 1- и 2-нитронафталина и нитрохинолина с цианкарбоновыми кислотами (например, этилцианоацетатом) образуется продукт, представляющий собой результат замещения водорода на цианогруппу и восстановления нитрогруппы [270]. Аналогично протекает внутримолекулярное окисление  $\sigma^H$ -комплексов нитрогруппой при взаимодействии 2-нитроизохинолина с тиофенолом в щелочной среде. При этом образуется продукт нуклеофильного замещения водорода в 7-положении и восстановления нитрогруппы в амина [271].

Взаимодействие *m*-динитробензола и его производных с первичными нитроалканами в 1,3-диметил-2-имидазолизиноне в присутствии *tert*-бутоксид лития приводит к образованию смеси продуктов нуклеофильного замещения водорода 4-нитроалкил- и 4-[1-(гидроксиимино)алкил]производных с умеренным выходом [245]:

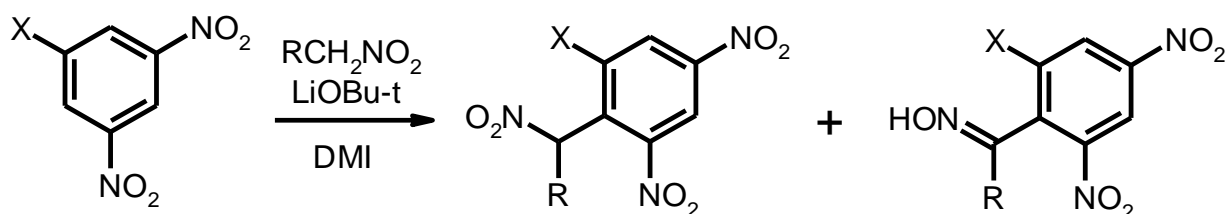


Схема 1.144

В этом случае превращение  $\sigma^H$ -комплексов в продукты реакции осуществляется за счет нитрогруппы реагента. Образованием оксимов с участием нитрогруппы нуклеофила завершается и взаимодействие 1,2,4-триазинов с нитроалканами [272].

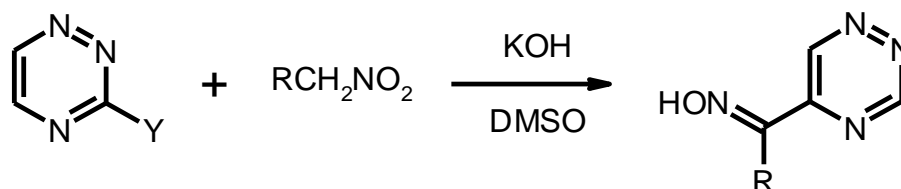
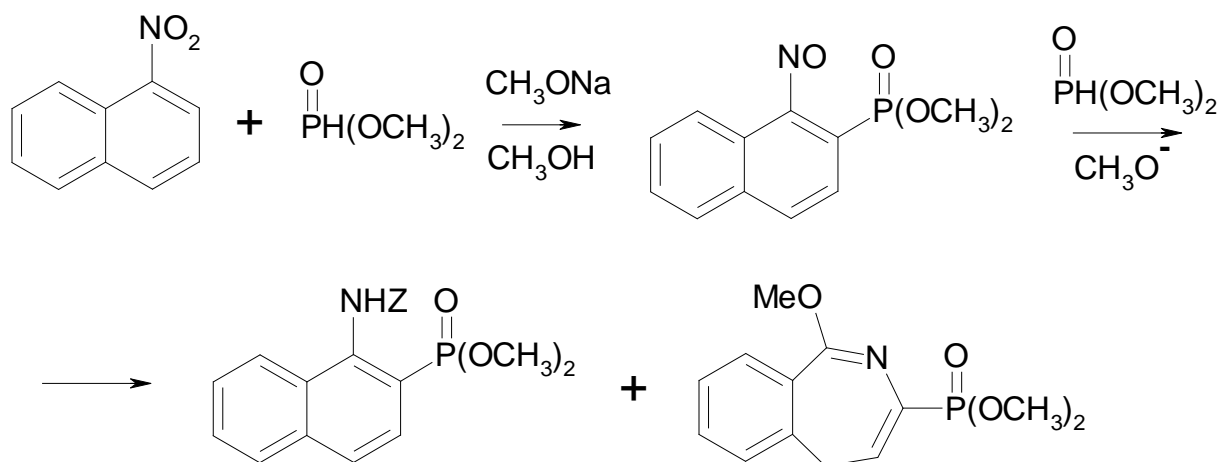


Схема 1.145

В этой реакции  $\sigma^H$ -комплексы претерпевают трансформацию в оксимы – более стабильные изомеры нитрозоалкенов.

Превращение  $\sigma^H$ -аддуктов через соответствующие нитрозосоединения в 1*H*-, 3*H*- или 5*H*-2-бензазепиновые производные происходит при взаимодействии диметилфосфитного аниона с бициклическими нитроаренами [273].



где Z = H, PO(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Схема 1.146

Аналогичные продукты образуются из 5- и 8-нитрохинолинов, 1-нитро-4-хлорнафталина, но в тоже время 1-нитро-2-хлорнафталин неактивен в условиях реакции и выделяется неизменным.

Предполагается, что взаимодействие бициклических нитроаренов с этилцианоацетатом также протекает через нитрозосоединения [13].

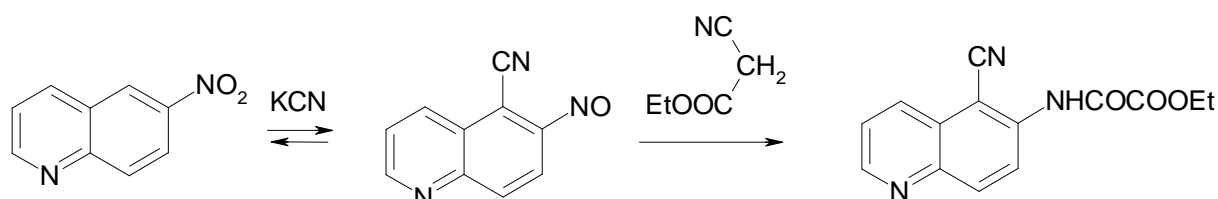


Схема 1.147

По другому механизму протекает внутримолекулярное окислительное замещения водорода для *o*- и *p*-нитробензонитрилов. Вероятный механизм реакции представлен на следующей схеме:

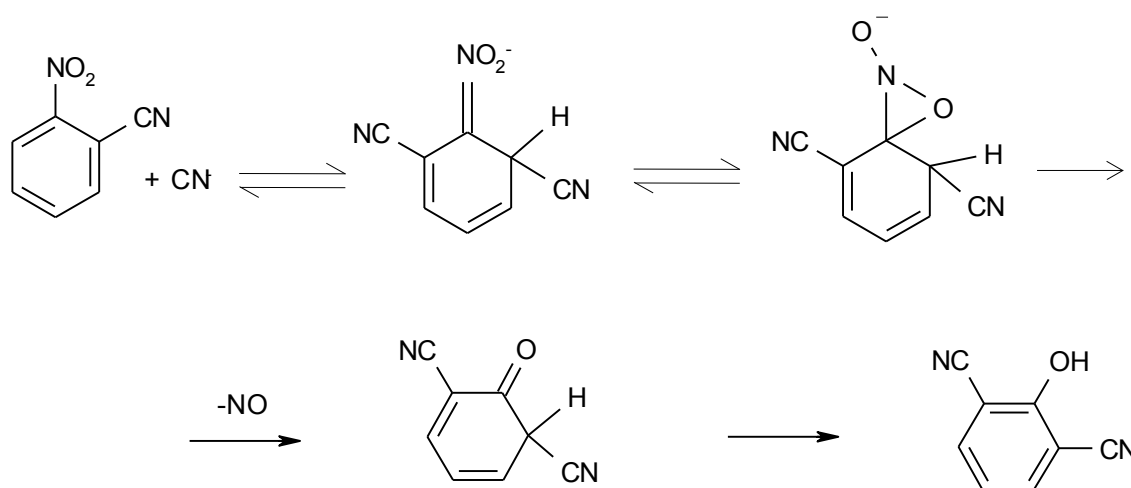


Схема 1.148

Согласно этой схеме ключевой стадией этого процесса является изомеризация σ-комплекса, который образуется при присоединении цианид-иона к *o*-нитробензонитрилу, в оксазиридин, разрушающийся в продукт реакции.

Нуклеофильное замещение водорода в N-оксидах азинов осуществляется с элиминированием кислородного фрагмента [251].

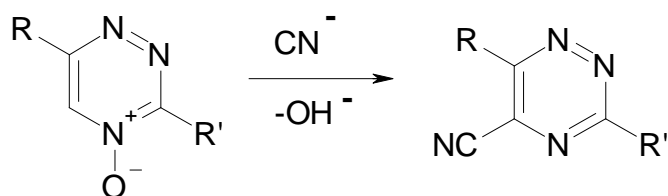


Схема 1.149

Карбанионы, генерированные из карборанов, замещают водород в 5-положении 3-пиридил-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида в присутствии ацилирующего агента [274].

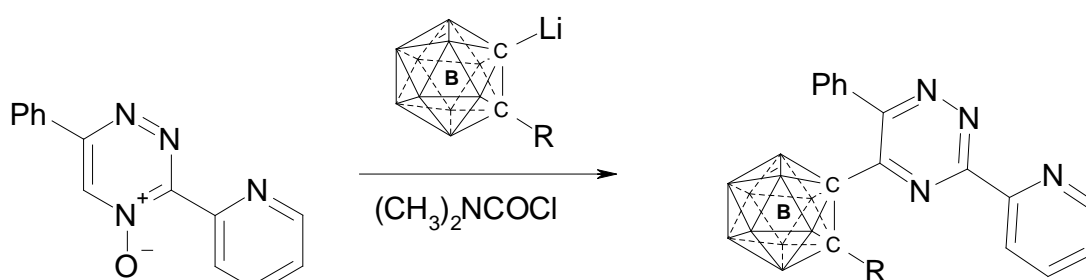


Схема 1.150

Часто продукты окислительного замещения водорода претерпевают дальнейшие превращения. Например, замещение водорода на цианогруппу в нитрохинолинах и нитрохиноксалинах [275, 276] приводит к изоксазольным производным. Описан синтез N-оксидов хинолинов и N-гидроксииндолов при использовании *o*-нитроарилаллильных карбанионов. При этом так же протекает окислительная внутримолекулярная циклизация. Удобным методом получения индолов является взаимодействие *m*-нитроанилинов с различными карбанионами в ДМСО в присутствии KOH или *t*-BuOK [261, 277].

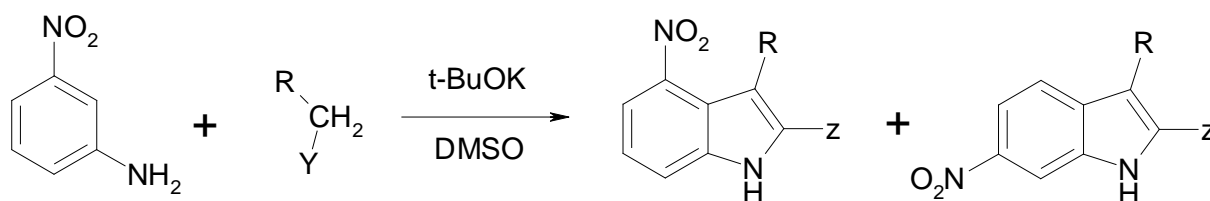


Схема 1.151

Интересно реагируют 4-нитрохлорбензол и 4-нитробромбензол с фенилацетонитрилом в различных растворителях [6]:

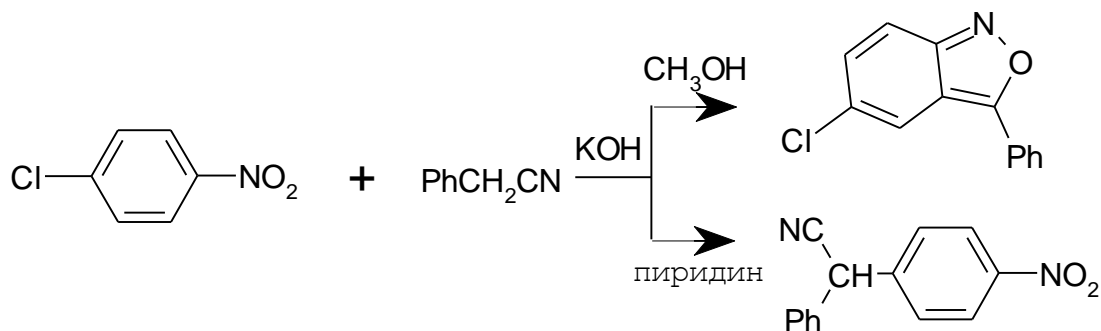


Схема 1.152

В пиридине происходит нуклеофильное замещение галогена, а в метаноле нуклеофильное замещение водорода сопровождается циклизацией в соответствующий 2,1-бензизоксазол.

Последний процесс включает в себя реакции нуклеофильного замещения водорода и внутримолекулярной окислительной циклизации. В работе [278] эта реакция была отнесена к процессам викариозного нуклеофильного замещения водорода, другие авторы [6] предложили для нее следующий механизм:

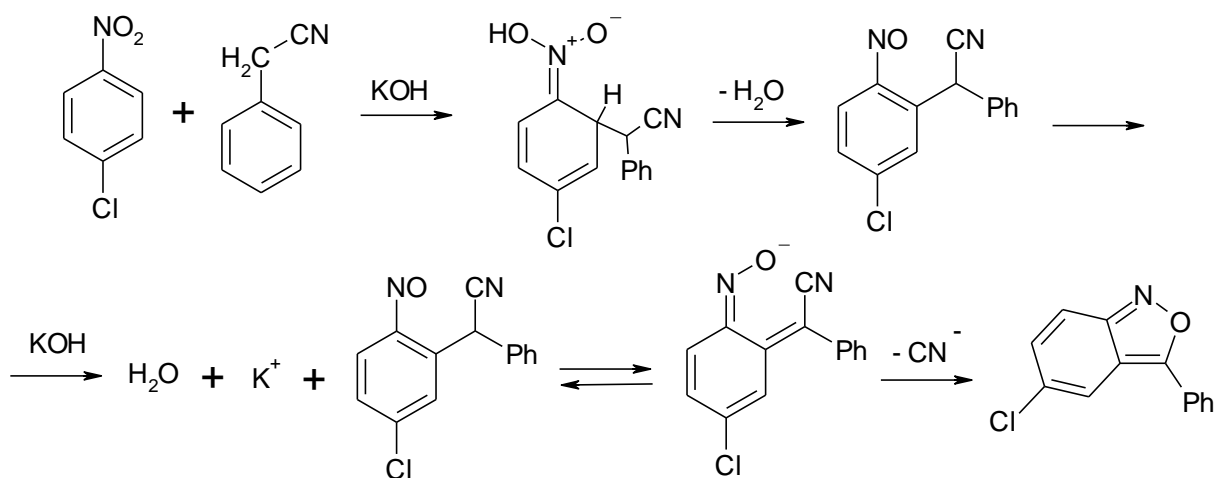


Схема 1.153



Однако, с учетом того, что реакции образования 2,1-бензизоксазолов и арилцианометилен-*para*-хинонмонооксимов (была рассмотрена выше) имеют общие стадии, то механизм этого процесса представляется следующим [268]:

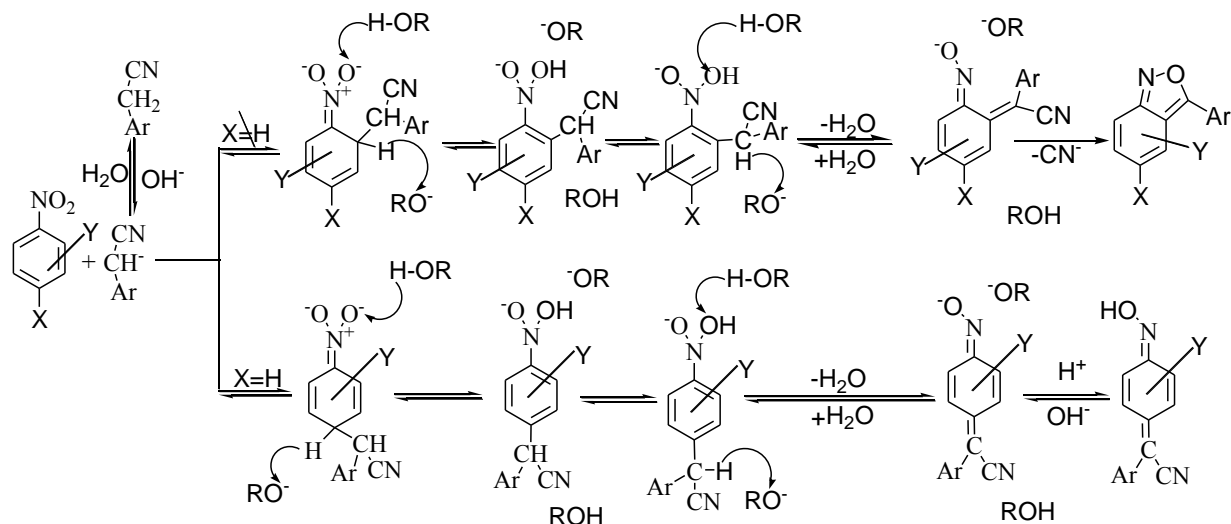


Схема 1.154

Метод синтеза 2,1-бензизоксазолов из *para*-замещенных нитроаренов нуклеофильным замещением водорода карбанионами арилацетонитрилов в метаноле в присутствии щелочей выглядят очень перспективным из-за доступности исходных соединений и одностадийности процесса. Проведение данной реакции с некоторыми нитрогетероароматическими соединениями позволяет синтезировать аннелированные антранилы. Так, были получены 2,1-бензизоксазолы из 5-нитробензимидазола и нитробензтриазола с невысокими выходами [186, 191, 279]. Реакция протекает избирательно, и в этих случаях образуются только антранилы ангулярного строения (схема 1.155).

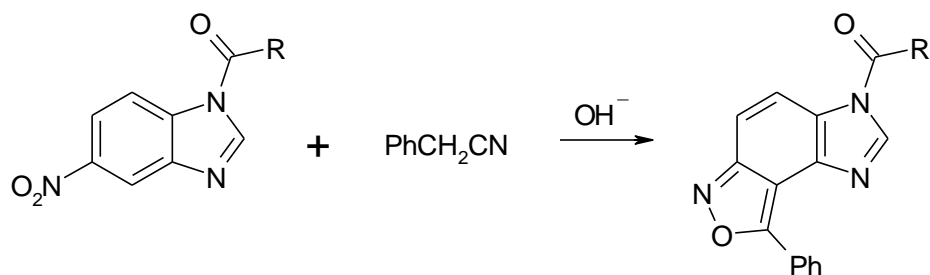


Схема 1.155

Для несимметричных нитроароматических соединений данная реакция нуклеофильного замещения водорода всегда протекает региоселективно. Из 2-нитродибензодиоксина и 1,2-дихлор-4-нитробензола образуются антранилы исключительно линейного строения [267, 280].

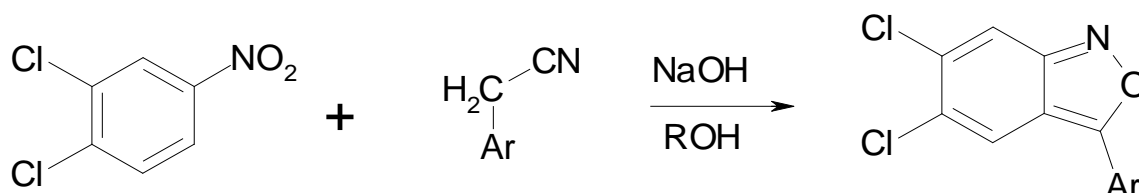
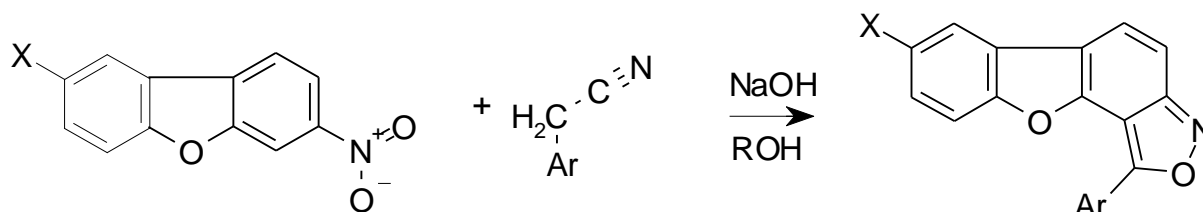


Схема 1.156

В тоже время, взаимодействие с арилацетонитрилами 3-нитродибензофуранов (как и в случаях с 5-нитробензимидазолом и нитробензтриазолом) приводит к 2,1-бензизоксазолам ангулярного строения (схема 1.157) [267].

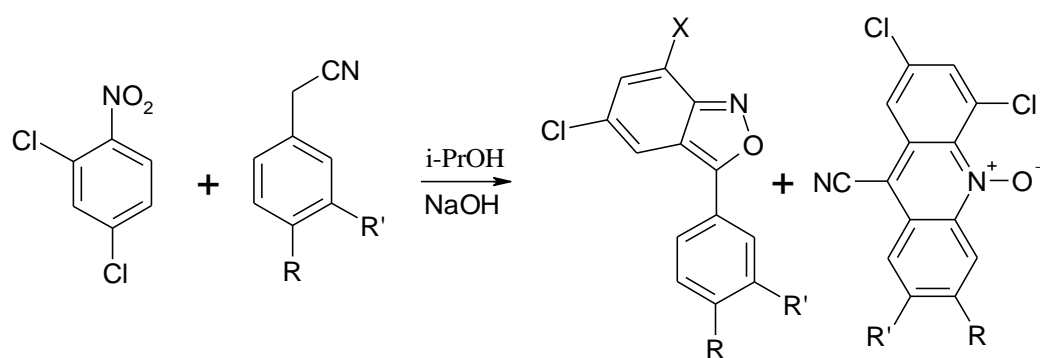


где X = H, 2-метилдиоксолан-2-ил

Схема 1.157

Данная региоселективность хорошо объясняется структурой низшей вакантной молекулярной орбитали субстрата в рамках модели орбитальных взаимодействий [267].

Реакция 2,4-дихлорнитробензола с арилацетонитрилами завершается образованием смеси веществ, среди которых выделены и идентифицированы, кроме антранилов, соединения ряда 9-циано-10-акридин-N-оксида [281].



где R и R' = H, OCH<sub>3</sub>

Схема 1.158

Проведенные исследования позволили определить общие ограничения по структуре субстрата для осуществления целевой реакции синтеза 2,1-бензизоксазолов [267]:

- а) необходимо наличие заместителя в *пара*-положении к нитрогруппе;
- б) нитроароматическое соединение не должно проявлять свойств СН-, NH-, или -ОН кислот в условиях реакции;
- в) заместитель не должен быть очень активным нуклеофугом в условиях реакции;
- г) заместитель не должен создавать дополнительных реакционных центров.

Влияние структуры реагента на взаимодействие *пара*-замещенных нитроаренов с арилацетонитрилами носит сложный характер [280]. Установлено, что введение практически любых заместителей в ароматическое ядро фенилацетонитрила приводит к снижению выхода целевых продуктов, что связано с протеканием параллельных основному процессов образования побочных продуктов. Введение двух, даже небольших по объему заместителей (атомы хлора и фтора) в оба *орто*-положения бензольного кольца к ацетонитрильной группе приводит к полному ингибированию процесса образования антранила. В результате реакции 2-хлор-6-фторфенилацетонитрила с 4-галогеннитробензолами был

получен продукт нуклеофильного замещения галогена – 2-(2-фтор-6-хлорфенил)-2-(4-нитрофенил)ацетонитрил [267].

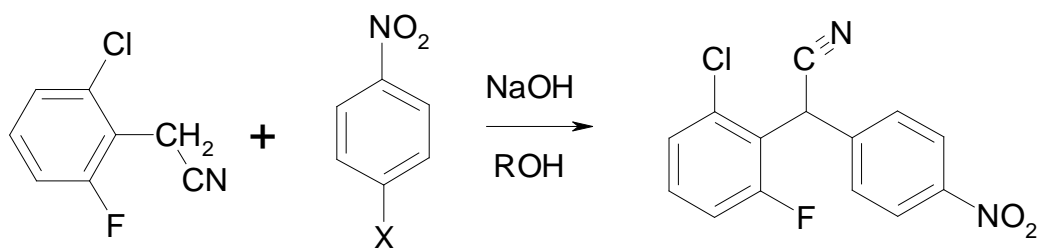


Схема 1.159

Реакция 4-нитрохлобензола с 2-метоксифенилацетонитрилом приводит к образованию смеси веществ [280].

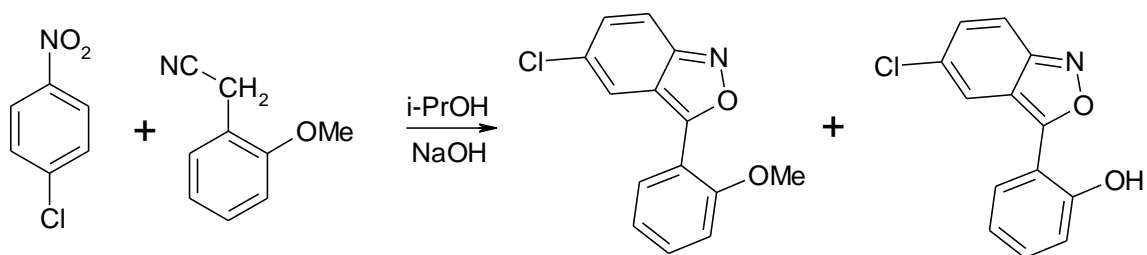


Схема 1.160

Основным продуктом реакции является не 5-хлор-3-(2-метоксифенил)-2,1-бензизоксазол (выход 16.7%), а 5-хлор-3-(2-гидроксифенил)-2,1-бензизоксазол (выход 54%). При этом следует отметить, что замещение метокси-группы происходит не в 5-хлор-3-(2-метоксифенил)-2,1-бензизоксазоле, а на одной из промежуточных стадий процесса.

Данная закономерность наблюдается в реакциях 2-метоксифенилацетонитрила и с другими *para*-замещенными нитроаренами, а также с конденсированным нитрогетероциклическим соединением – 3-нитродибензофураном [280].

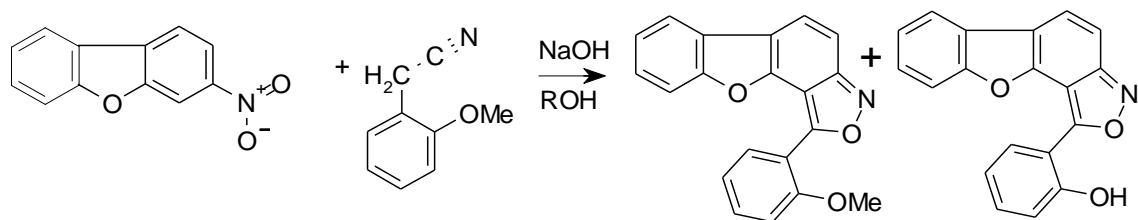


Схема 1.161

Переход к более сложным субстратам – многоядерным динитросоединениям обусловлен возможностью превращений *бис*-2,1-бензизоксазолов в мономеры для полихинолинов (одного из наиболее термостойких классов органических полимеров). Полиядерные динитроарены реагируют с арилацетонитрилами в спиртовом растворе избытка гидроксида натрия с образованием *бис*-3-арил-2,1-бензизоксазолов [267, 280, 281].

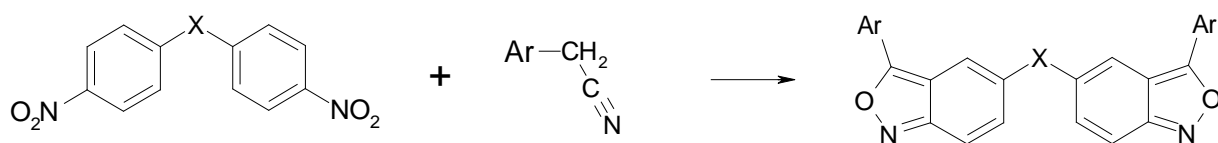


Схема 1.162

Кроме целевой реакции в этих случаях протекают процессы деструкции мостикового звена, что приводит в ряде случаев к образованию трудноотделимых смолообразных примесей.

### 1.2.1.3. Кине- и теле-замещение

Сущность этого типа реакций заключается в том, что замещению водорода сопутствует отщепление какой либо уходящей группы, находящейся в одном из положений ароматического кольца или в боковой цепи. Различают два случая расположения уходящей группы относительно места присоединения нуклеофила – у соседнего атома и в более удаленном

положении. По номенклатуре ИЮПАК подобный тип замещения в соседнее положение к отщепляемой группе получил название *кине*-, а в другие положения - *теле*-замещение [46].

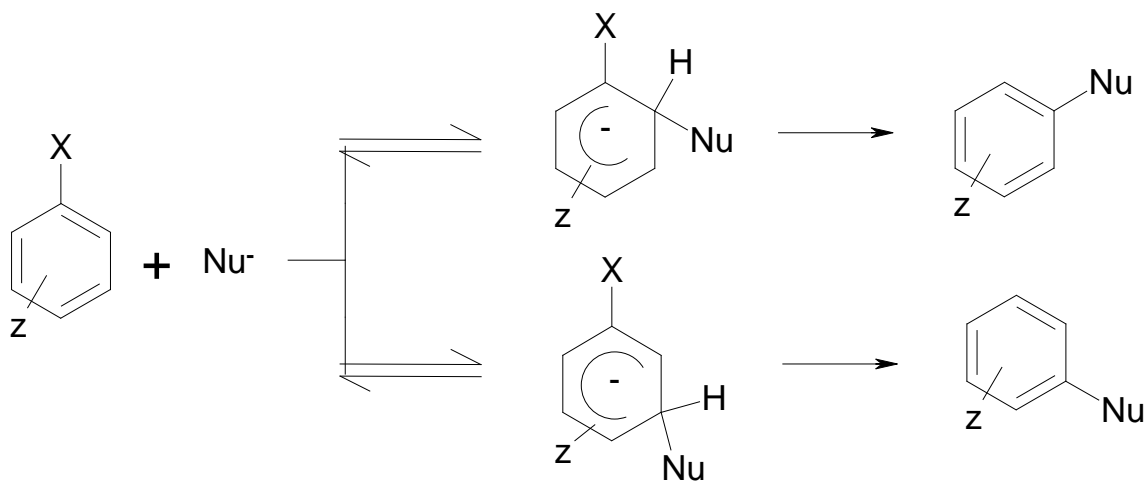


Схема 1.163

Реакции *кине*- и *теле*-замещения в аренах, гетероаренах и даже в алифатических системах при действии нуклеофильных реагентов обобщены в обзоре [282].

Характерным примером реакций *кине*-замещения является реакция Фон Рихтера, заключающаяся в превращении замещенных нитроароматических соединений в ароматические кислоты под действием иона  $\text{CN}^-$  в водно-спиртовой среде [46, 181]. Характерно, что замещение водорода на карбоксильную группу происходит в *орто*-положение к уходящей нитрогруппе:

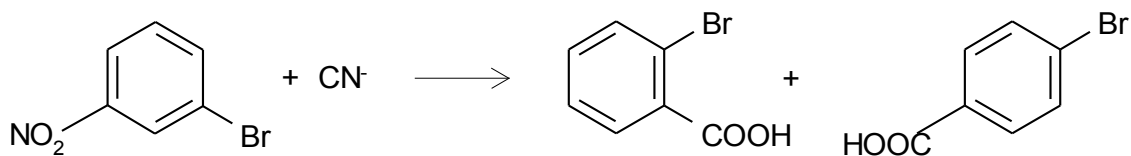


Схема 1.164

Механизм этой реакции был предложен в работах [283, 284]:

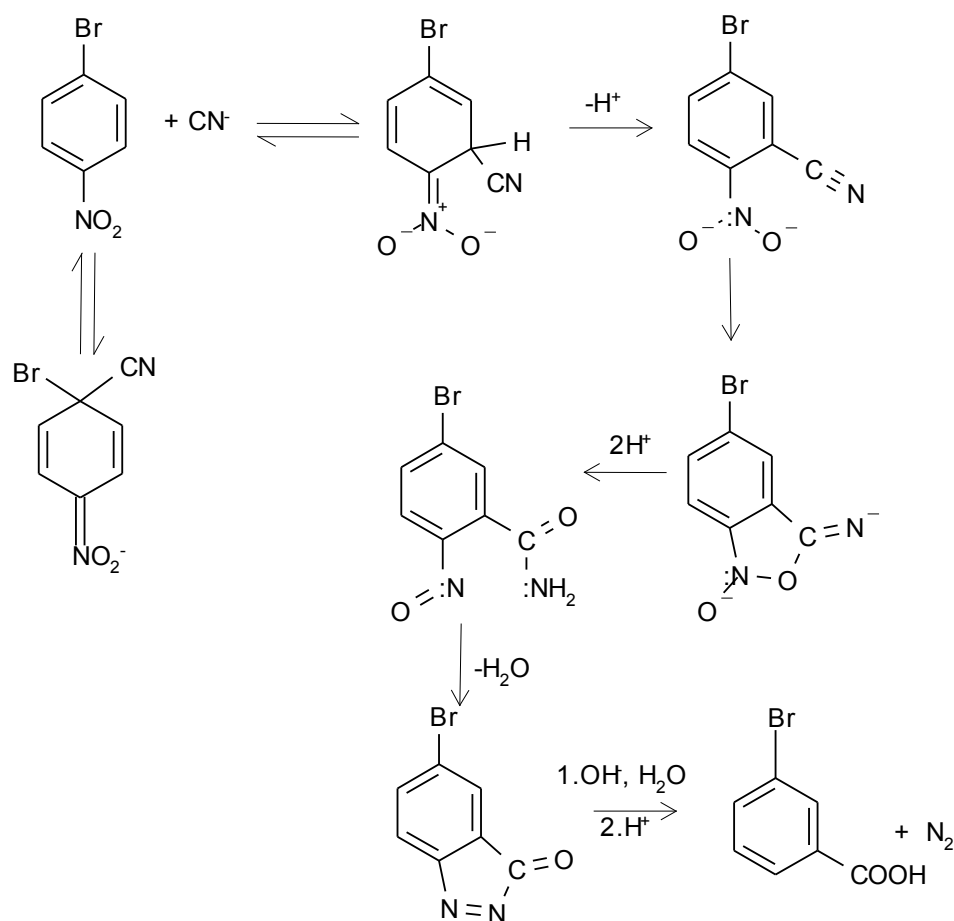


Схема 1.165

Реакция начинается с атаки цианид-иона по свободному *орто*-положению относительно нитрогруппы. В результате этого образуется  $\sigma^H$ -комплекс. Под действием цианогруппы и нитрогруппы водород, связанный с  $sp^3$ -гибридным атомом углерода отщепляется в виде протона и образуется соответствующий дианион. Далее в результате внутримолекулярных реакций восстановления и конденсации образуется индазолон. Последующий гидролиз этого соединения приводит к отщеплению молекулярного азота и образованию кислоты. Для образования индазолона необходимо присутствие протонов в среде, поэтому эта реакция протекает только в протонных растворителях. В апротонных растворителях (ДМСО и др.) направление реакции более сложное и данные по закономерностям отсутствуют.

Протекание реакции замещения водорода в реакции Рихтера предпочтительнее, чем нуклеофильное замещение групп в *пара*-положении к нитрогруппе [283]. Для таких нуклеофилов, как алкоксиды и тиоалкоксиды,

$\sigma^H$ -комплексы также образуются, однако скорость образования дианиона ниже, чем преобразования  $\sigma^{Br}$ -комплекса, поэтому при атаке кольца этими нуклеофилами преобладает процесс  $S_NAr$ . Введение еще одной нитрогруппы увеличивает активность кольца к атаке цианид-ионом, но не влияет на выбор пути процесса между  $S_NAr$  и реакцией Рихтера.

Многие *o*-динитроароматические соединения вступают в реакции *кине*-замещения водорода с отрывом одной из нитрогрупп. Примером служит взаимодействие 2,3-динитронафталина с различными нуклеофилами [270]:

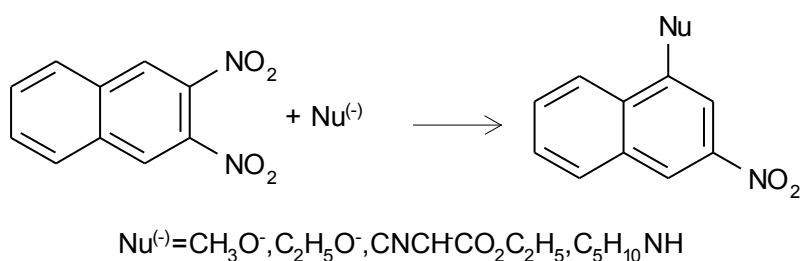


Схема 1.166

Необычно взаимодействует 1,4-диметил-2,3-динитронафталин с вторичными аминами (пиперидином, морфолином) и арентиоксидами ( $\text{ArS}^-$ ), образуя 1-диалкиламинометил- или 1-арилтиометил-4-метил-3-нитронафталины [285]:

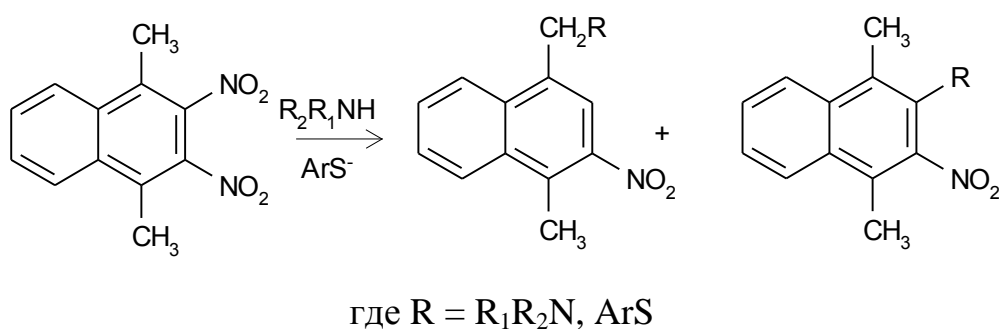


Схема 1.167

Эта реакция может рассматриваться как *теле*-замещение атома водорода в боковой цепи у  $\alpha$ -углеродного атома, с отщеплением находящейся рядом в ароматическом кольце нитрогруппы.



Для *o*-динитробензола и его производных легко протекают как *кине*-так и *теле*-замещение водорода. 2,3-Динитроанилин реагирует с аминами с образованием трех замещенных нитроанилинов [286]:

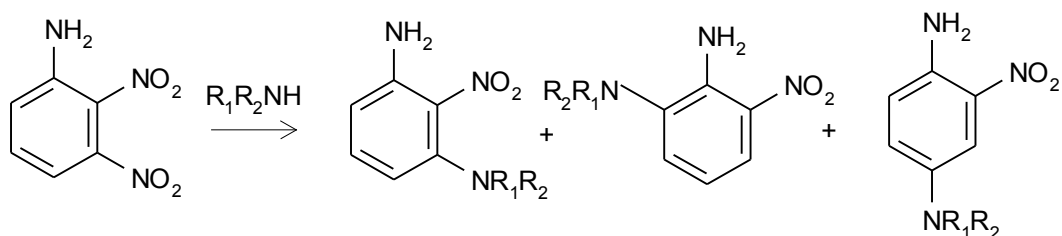


Схема 1.168

Природа амина определяет направление и селективность этой реакции. Первичные амины реагируют с динитроанилином с образованием только продуктов обычного нуклеофильного замещения нитрогруппы, вторичные циклические амины типа пирролидина образуют как продукты замещения нитрогруппы, так и продукты *кине*-замещения, другие циклические вторичные амины, например пиперидин, морфолин, образуют также и продукты *теле*-замещения [287].

Интересна реакция между 2,3-динитрофенолом и вторичными аминами с образованием продуктов *теле*-замещения 2-(N,N-диалкиламино)-5-нитрофенолов [288]. В отличие от замещения в 2,3-динитроанилине аминогруппа вступает в *мета*-положение к уходящей нитрогруппе:

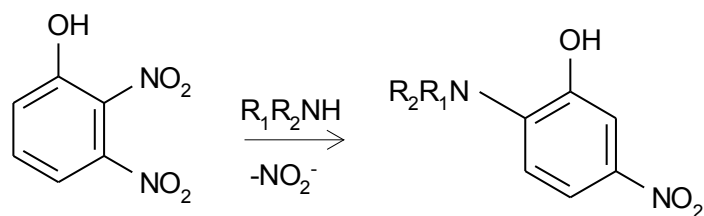


Схема 1.169

Кроме нитрогруппы отщепляться в данном типе реакций могут и галогены. Взаимодействие 3-нитробензилидендихлорида с алкоксидами

протекает как *теле*-замещение водорода и приводит к образованию 3-нитро-4-алкоксибензилхлоридов [289]:

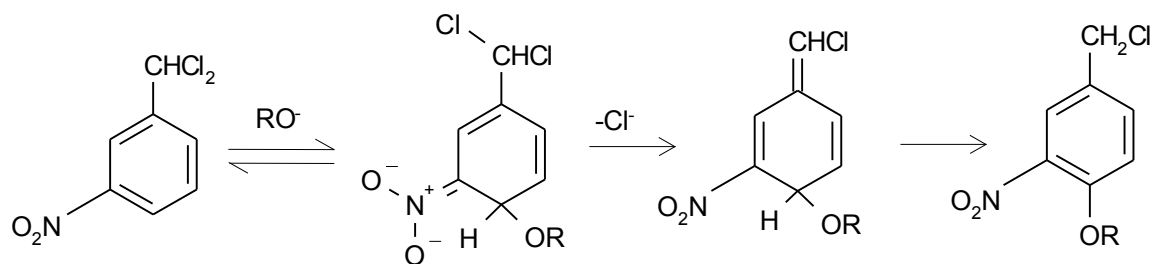


Схема 1.170

Атомы хлора в боковой цепи субстрата выступают в этом процессе как викарные уходящие группы. Аналогично протекает реакция 3-нитробензилидендихлорида с 1-нитропропаном в ДМСО [290] или 3-трихлорметилнитробензола, 1,3-динитро-5-трихлорметилбензола, 3-трихлорметилбензонитрила с метоксидом натрия [291].

Интересно отметить, что в некоторых случаях *теле*-замещение преобладает над реакцией  $S_NAr$ .

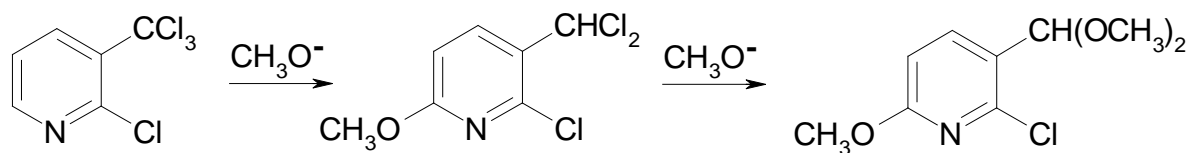


Схема 1.171

Интересный пример нечетного *теле*-замещения (между местом нуклеофильной атаки и атомом, от которого отрывается уходящая группа, лежит нечетное число атомов) наблюдается при нагревании 3-диалкиламино-6-R-1,2,4-триазин-4-оксидов с аммиаком [236].

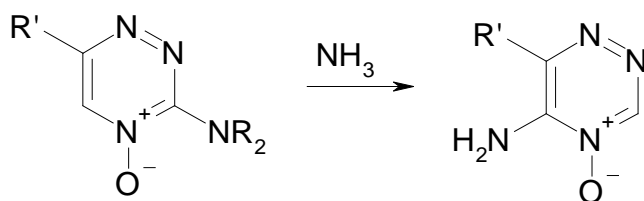


Схема 1.172

Механизм данной реакции включает [1,5]-сигматропный сдвиг водорода, что доказано выделением и идентификацией ключевых интермедиатов процесса.

Пятичленные гетероциклические соединения также способны вступать в процессы *кине*- и *теле*-замещения [292].

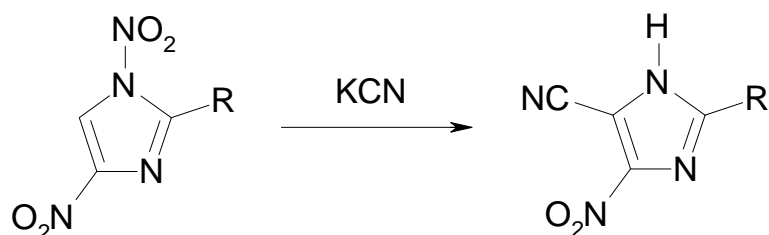


Схема 1.173

Среди примеров *кине*-замещения в ряду пятичленных гетероциклических соединений можно отметить реакцию 3,4-динитрофенола с тиолатными анионами, приводящую к образованию 2-алкилтио-4-нитрофенола. Осуществление процесса нуклеофильного замещения водорода по тому или иному направлению существенно зависит от структуры и типа нуклеофила.

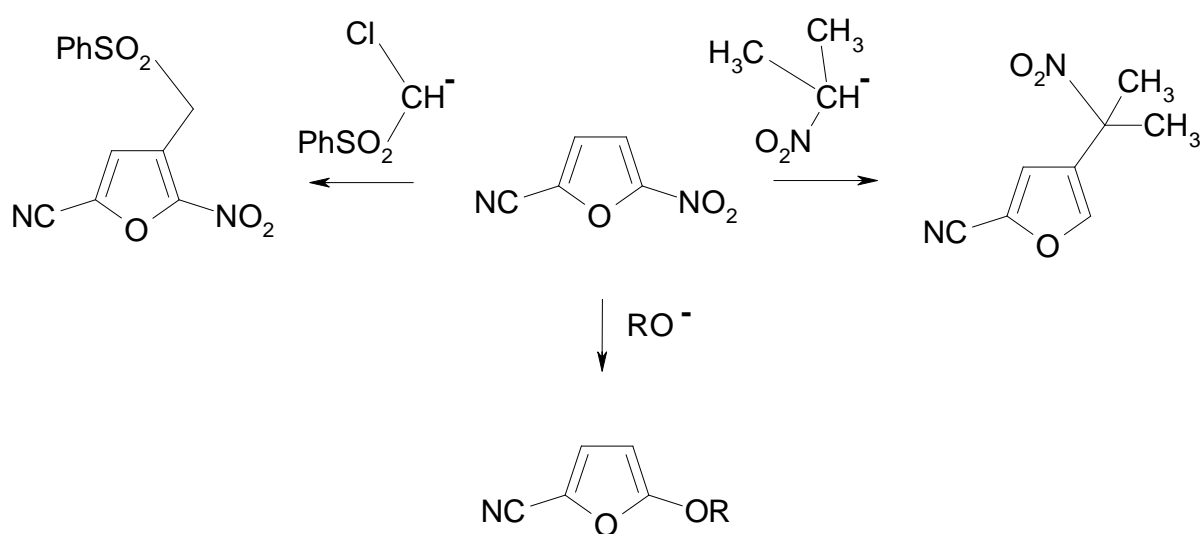


Схема 1.174

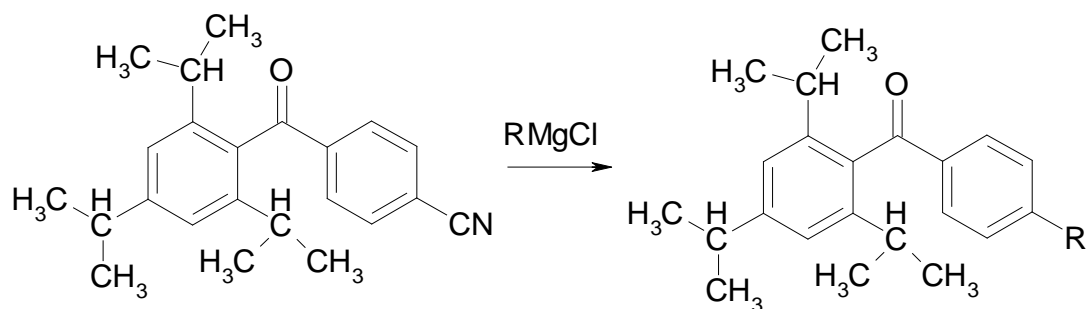
Основная проблема широкого практического использования данной методологии заключается в трудности предсказании направления протекания процесса.

### **1.2.2. Нуклеофильное замещение циано-, альдегидной групп**

Широкое применение ароматических нитрилов в качестве полупродуктов и мономеров для полимерных материалов, химических реактивов, исходных соединений для органических красителей, гетероциклических соединений, обуславливает необходимость поиска методов их получения и функционализации. Цианогруппа, также как и нитрогруппа, может быть использована для активации аренов к нуклеофильному замещению (примеры этих процессов рассмотрены в разделе 1.1.1).

Сведения об ароматическом нуклеофильном замещении цианогруппы немногочисленны. В работе [293] исследовано протекание нуклеофильного замещения в 4-нитрофталонитриле димедоном. Авторы отмечают, что наряду с продуктами нуклеофильного замещения нитрогруппы и водорода выделяется продукт нуклеофильного замещения цианогруппы. Еще одним примером образования продукта нуклеофильного замещения цианида является реакция 3-трихлорметилбензонитрила с метилтиогликолятом [291].

4-Цианофенил-2,4,6-триизопропилфенилкетон реагирует с магнием органическими соединениями с образованием соответствующих продуктов ароматического нуклеофильного замещения цианогруппы [294].



где  $R = (CH_3)_3C, PhCH_2$

Схема 1.175

Выходы продуктов реакции составляют 35-45%. Аналогичные реакции замещения цианогруппы протекают для 4-цианохинолина при взаимодействии с этилмагний бромидом, а также 4-цианофенил-2,3,5,6-тетраметилфенилкетона с метилмагний йодидом и бензилмагний хлоридом. Для *мета*- и *орто*-замещенных субстратов реакция протекает по другим маршрутам и нуклеофильного замещения цианида не происходит. Отличие в поведении *о*- и *п*-цианофенилдурилкетонов при взаимодействии с реактивами Гриньяра связано вероятно со стерическим фактором (препятствие *орто*-замещению) [295].

Продукт нуклеофильного замещения цианогруппы образуется с выходом около 3% наряду с продуктом замещения водорода при взаимодействии аниона 2-ацетилнафталина с 2-нитро-6-фторбензонитрилом [263].

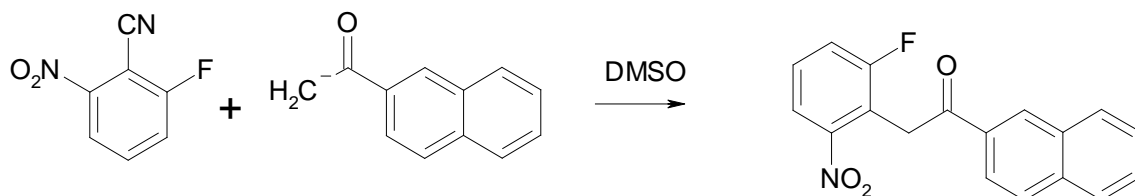


Схема 1.176

Необычно протекает взаимодействие фталонитрила с фенилацетонитрилом в системе ДМСО/NaOH, в результате которого образуется 2,3-бис(2-цианофенил)-2,3-дифенилсукцинамид [296]:

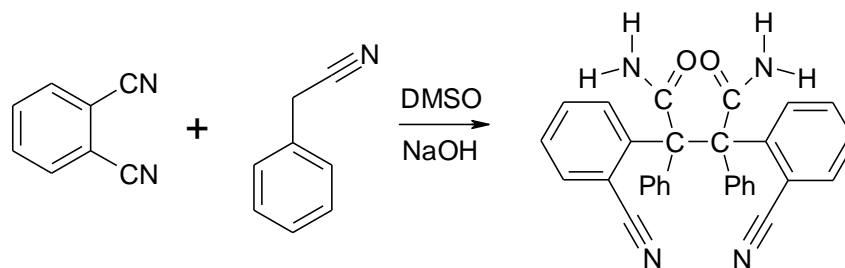


Схема 1.177

Синтезированное вещество представляет собой продукт реакций нуклеофильного замещения цианогруппы и димеризации.

Новые лиганды и агенты для нейтрон-захватной терапии рака были получены нуклеофильным замещением цианогруппы в 5-циано-3-пиридил-6-фенил-1,2,4-триазине карбанионом, генерированным из соответствующего карборана, с выходом 47% [274].

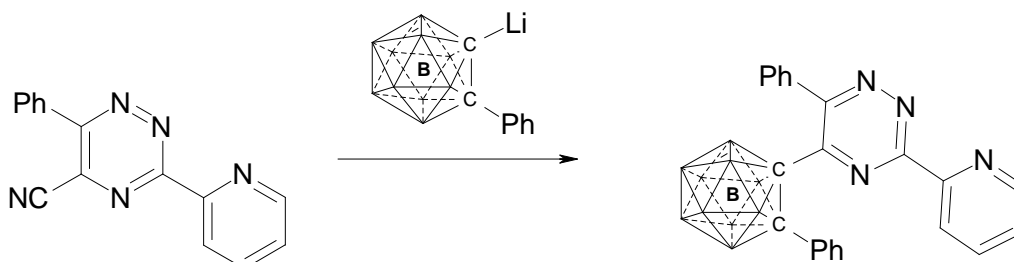
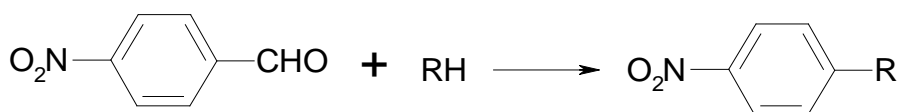


Схема 1.177

Необычно протекает взаимодействие *n*-нитробензальдегида с *CH*-кислотами в системе *трет*-BuOK / NH<sub>3</sub>(жидк.). Вместо нуклеофильного замещения нитрогруппы происходит разрыв углерод-углеродной связи, и образуются продукты замещения альдегидной группы с выходами до 71% [297].



где R = CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>COBu-t, CH(CN)Ph и др.

Схема 1.178

Механизм реакции не известен, а при проведении процесса в системе BuLi / ТГФ образуются с высоким выходом соответствующие спирты - продукты нуклеофильного присоединения по карбонильной группе.

### 1.3. Литература

1. Bunnett J.F., Zahler R.E. *Chem. Rev.* **1951**. 49, 273.
2. Баннет Д.Ф. Нуклеофильное замещение при ненасыщенных центрах. Теоретическая органическая химия: Пер. с англ. под ред. Фрейндлиной Р.Х. М.: Иностранная литература. **1963**. 365 с.
3. Miller J. Aromatic nucleophilic substitution. Elsevier: Amsterdam, **1968**. 537 p.
4. Князев В.Н., Дрозд В.Н. *Журн. Орг. химии*. **1995**. 31, 3.
5. Bordwell F.G., Hughes D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**. 108, 5991.
6. Davis R.B., Pizzini L.C. *J. Org. Chem.* **1960**. 25, 1884.
7. Макоша М. Тез. докл. IV Междун. конф. "Современные направления в органическом синтезе". Токио, 1982. Пер. с англ. М.: Мир, **1986**. 518.
8. Bernasconi C.F. *Chimia*. **1980**. 34, 1.
9. Nudelman N.S., Mancini P.M.E., Martinez R.D., Vottero L.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1987**. 951.
10. Mancini P.M.E., Martinez R.D., Vottero L.R., Nudelman N.S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1984**. 1133.
11. Van der Plas H.C. *Acc. Chem. Res.* **1978**. 11, 462.
12. De Bie D.A., Geurtsen B., Van der Plas H.C. *J. Org. Chem.* **1985**. 50, 484.
13. Макоша М. *Изв. АН. Сер. хим.* **1996**. 531.
14. Марковский Л.Н., Фурин Г.Г., Шермолевич Ю.Г., Якобсон Г.Г. *Изв. АН СССР*. **1981**. 867.
15. Bacaloglu R., Blasko A., Bunton C.A, Dorwin E., Ortega F., Zucco C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**. 113, 238.

16. Bacaloglu R., Blasko A., Bunton C.A., Ortega F., Zucco C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992.** 114, 7708.
17. Cantos A., Marquet J., Moreno-Manas M., Gonzalez-Lafont A., Lluch J.M., Bertran J. *J. Org. Chem.* **1990.** 55, 3303.
18. Гаммет Л. Основы физической органической химии: Пер. с англ. под ред. Эфроса Л.С. М.: Мир. **1972.** 354 с.
19. Эфрос Л.С., Горелик М.В. Химия и технология промежуточных продуктов. Л.: Химия. **1979.** 544 с.
20. Birch A., Hinde A., Radom L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980.** 21, 6430.
21. Stahly P. *J. Org. Chem.* **1985.** 50, 3091.
22. Bazzano F., Mencarelli P., Stegel F. *J. Org. Chem.* **1984.** 49, 2375.
23. Barlin G. *Aromat. And Heteroaromat Chem.* **1976.** 4, 277.
24. Воронько М.Н. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук "Синтез гетероциклических орто-дикарбонитрилов, содержащих бензотиазольный, бензимидазольный и бензоксазольный фрагменты". Ярославль, **2009.**
25. Романова С.А. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Фторсодержащие бензазолы: синтез и свойства». Екатеринбург, **2004.**
26. Meyers A.I., Gabel R., Mihelich E.D. *J. Org. Chem.* **1978.** 43, 1372.
27. Meyers A.I., Lutomski K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982.** 104, 879.
28. Meyers A.I., Himmelsbach R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985.** 107, 682.
29. Meyers A.I., Flisak J.R., Aitken R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987.** 109, 5446.
30. Iwasaki G., Saeki S., Hamana M. *Chem.Lett.* **1986.** 31.
31. Iwasaki G., Saeki S., Hamana M. *Heterocycles.* **1984.** 22, 1811.
32. Власов В.М. *Успехи химии.* **2003.** 72, 764.
33. Terrier F. *Chem. Rev.* **1982.** 82, 78.
34. Gorvin J.H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985.** 238.
35. Kaplan L.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964.** 86, 740.
36. Lamson D.W., Ulrich P., Hutchins R.O. *J. Org. Chem.* **1973.** 38, 2928.



37. Gore P.H., Hammond S.D., Morris D.F.C. *Tetrahedron Lett.* **1970.** 11, 2747.
38. Табацкая А.А., Береговая И.В., Власов В.М. *Журн. Орг. химии.* **1998.** 34, 912.
39. Schmidtchen F.P. *Chem. Ber.* **1984.** 117, 725.
40. Broxton T. J., Muir D. M., Parker A. J. *J. Org. Chem.* **1975.** 40, 2037.
41. Broxton T. J., Muir D. M., Parker A. J. *J. Org. Chem.* **1975.** 40, 3230.
42. Nishi Bhati, Arvind Kabra, Chander K. Narang, Nawal K. Mathur *J. Org. Chem.* **1991.** 56, 4967.
43. Giles D.E., Parker A.J. *Austr. J. Chem.* **1973.** 26, 273.
44. Greizerstein W., Brioux J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1962.** 84. 1032.
45. Buncel E., Crampton M., Strauss M. Electron-deficient aromatic- and heteroaromatic – base interaction/ Amsterdam: Elsevier, **1984.** 295 p.
46. Terrier F. Nucleophilic aromatic displacement: the influence of the nitro group. Ed. Gutman I. VCH: New York, **1991.** 426 p.
47. Dixon I., Bruise T. *J. Amer. Chem. Soc.* **1972.** 94, 2052.
48. Плахтинский В.В. Автореферат диссертации на соискание степени доктора химических наук «Ароматическое нуклеофильное замещение в синтезе многоядерных мостиковых систем». Ярославль, **1990.**
49. Bartoli G., Todesco P.E. *Acc. Chem. Res.* **1977.** 10, 125.
50. Charles H. Depuy, Scott Cronert, Amy Mullin, Bierbaum Veronica M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990.** 112, 8650.
51. Целинский И.В., Колецкая Т.И. *Журн. Орг. химии.* **1973.** 9, 2471.
52. Паркер А.Д. *Успехи химии.* **1971.** 40, 2203.
53. Smyth T.P., Carey A., Hodnett B.K. *Tetrahedron.* **1995.** 51, 6363.
54. De Rossi R., De Vargas E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981.** 103, 1533.
55. Пальм В.А. Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, **1979.** 359 с.
56. Литвак В.В., Шейн С.М. *Журн. Орг. химии.* **1976.** 12, 1723.

57. Паркер А.Д. В кн.: Успехи органической химии, т.5. М.: Мир. **1968**. 316 с.
58. Педерсон К.Д., Фрешдорф Х.К. *Успехи химии*. **1973**. 42, 492.
59. Юфит С.С. Механизмы межфазного катализа. М.: Наука, **1984**. 264 с.
60. Рейнхардт Х. Растворители в органической химии. Л.: Химия. **1973**. 152 с.
61. Артамкина Г.А., Мильченко А.Ю., Белецкая И.П., Реутов О.А. *ДАН СССР*. **1989**. 304, 616.
62. Germain C. *Tetrahedron*. **1976**. 32, 2389.
63. Дорогов М.В., Ясинский О.А., Плисс Е.М., Плахтинский В.В. *Журн. Орг. химии*. **1998**. 34, 1071.
64. Абрамов И.Г. Автореферат диссертации на соискание степени доктора химических наук «*Ароматическое нуклеофильное замещение в синтезе полифункциональных орто-дикарбонитрилов*». Ярославль, **2003**.
65. Абрамов И.Г., Плахтинский В.В., Миронов Г.С. и др. *Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технология*. **1997**. 40, 31.
66. Franz Effenberger, Wolfgang Agster, Peter Fischer, Kurt H. Jogun, John J. Stezowski, Ewald Daltrozzi, and Georg Kollmannsberger-Von Nell J. *Org. Chem.* **1983**, 48, 4649.
67. Гридунова Г.В., Петров В.Н., Стручков Ю.Т. и др. *Кристаллография*. **1989**. 35, 59.
68. Апасов Э.Т., Джетигенов Б.А., Шепелев Е.В., Стреленко Ю.А., Калинин А.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **1993**. 739.
69. Persson J., Matsson O. J. *Org. Chem.* **1998**. 63, 9348.
70. Курц А.Л., Давыдов Д.В., Бундель Ю.Г. *Вестник МГУ. Сер 2. Химия*. **1984**. 68.
71. Шевелев С.А. *Успехи химии*. **1970**. 32, 1773.
72. Дьюар М., Догерги Р. Теория возмущения молекулярных орбиталей в органической химии. Пер. с англ. под ред Л.А. Яновской. М.: Мир, **1977**. 695 с.

73. Клопман Г. Реакционная способность и пути реакций. М.: Мир, **1977**. 383 с.
74. Русаков А.И. Автореферат диссертации на соискание степени доктора химических наук *«Структура и реакционная способность радикальных и анионных промежуточных частиц в реакциях функциональных производных органических соединений»*. Иваново, **2005**.
75. Мильто В.И. Автореферат диссертации на соискание степени доктора химических наук *«Синтез полиядерных ароматических соединений, содержащих оксидные и карбонильные мостиковые звенья»*. Иваново, **2007**.
76. Абрамов И.Г., Гусева В.В., Балагурова Е.В., Захаркин Л.И. *Журн. общ. химии*. **1999**. 69, 1753.
77. Плахтинский В.В., Ясинский О.А., Лысков В.Б. *Изв. Вузов. Химия и хим. технология*. **2007**. 50, 11.
78. Абрамов И.Г., Смирнов А.В., Абрамова М.Б. и др. *Химия гетероциклических соединений*. **2002**. 660.
79. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Морошкина Е.Н., Орлова Т.Н. *Известия вузов. Химия и химическая технология*. **2007**. 50, 197.
80. Ивановский С.А. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук *«Синтез производных 4-бром-5-нитрофталонитрила»*. Ярославль, **2000**.
81. Рыбакова И.А., Прилежаева Е.Н., Литвинов В.П. *Успехи химии*. **1991**. 60, 2506.
82. Xavier Creary, Anthony F. Sky, Gillian Philips, David E. Alonso *J. Am. Chem. Soc.* **1993**. 115, 7584.
83. Yizhen Sun, Cathy S. Cutler, Arthur E. Martell, Welch Michael J. *Tetrahedron*. **1999**. 55, 5733.
84. Дутов М.Д., Серушкина О.В., Шевелев С.А. *Журн. орг. химии*. **2007**. 43, 1174.

85. S.G. Zlotin, P.G. Kislitsin, A.V. Samet, E.A. Serebryakov, L.D. Konyushkin, V.V. Semenov *J. Org. Chem.* **2000.** 65, 8430.
86. Зотова Н.В., Кушакова П.М., Кузнецов В.А., Родин А.А., Гарабаджиу А.В. *Журн. орг. химии.* **2004.** 40, 1522.
87. Campton M.R., Elsegood S.E., Atherton I.H. *J. Chem. Res. Symp.* **1992.** 182.
88. Makosza M., Jagusztyn-Grochowska M., Ludwikow M., Jawdosiuk M. *Tetrahedron.* **1974.** 30, 3723.
89. Литвак В.В., Майнагашев И.Я., Буханец О.Г. *Изв. АН. Сер. химическая.* **2007.** 945.
90. Litvak V.V., Korshunova O.A., Saikovich E.G. *Chemosphere.* **2001.** 43, 493.
91. Давыдов Д.В., Белецкая И.П. *Металлорг. химия.* **1988.** 1, 899.
92. Бастряков М.А., Старосотников А.М., Качала В.В., Нестерова Е.Н., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. химическая.* **2008.** 1543.
93. Виноградов В.М., Далингер И.Л., Старосотников А.М., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. химическая.* **2001.** 445.
94. Vinogradov V.M., Starosotnikov A.M., Shevelev S.A. *Mendeleev Commun.* **2002.** 198.
95. Старосотников А.М., Качала В.В., Лобач А.В., Виноградов В.М., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. химическая.* **2003.** 1690.
96. Старосотников А.М., Лобач А.В., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. химическая.* **2004.** 537.
97. Dalinger I.L., Cherkasova T.I., Shevelev S.A. *Tetrahedron Lett.* **2001.** 42, 8539.
98. Воробьев С.С. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Синтез бензаннелированных гетероциклов на основе 1,3,5-тринитробензола». Москва, **2006.**
99. Старосотников А.М., Лобач А.В., Хомутова Ю.А., Шевелев С.А. *Изв. АН. Сер. химическая.* **2006.** 523.

100. Гостевская В.И., Амосова С.В., Гаврилова Г.М., Афонин А.В., Ларина Л.И., Гостевский Б.А. *Журн. орг. химии*. **1999**. 35, 443.
101. Липилин Д.Л. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Синтез и реакции производных бензо-1,2,3,4-тетразина». Москва, **2002**.
102. Cervera M., Marguet J., Martin X. *Tetrahedron*. **1996**. 52, 2557.
103. Gold V., Miri A.Y., Robinson S.R. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 2*. **1980**. 243.
104. Abramov I.G., Smirnov A.V., Ivanovskii S.A., Abramova M.B., Plakhtinskii V.V., Belysheva M.S. *Mendeleev Commun.* **2001**. 80.
105. Abramov I.G., Dorogov M.V., Ivanovskii S.A., Smirnov A.V., Abramova M.B. *Mendeleev Commun.* **2000**. 78.
106. Abramov I.G., Smirnov A.V., Ivanovskii S.A., Abramova M.B., Plakhtinskii V.V. *Heterocycles*. **2001**. 55, 1161.
107. Абрамова М.Б. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Ароматическое нуклеофильное замещение в синтезе кислород и серосодержащих гетероциклических фталонитрилов». Ярославль, **2002**.
108. Abramov I.G., Zhandarev V.V., Smirnov A.V., Kalandadze L.S., Goshin M.E., Plakhtinskii V.V. *Mendeleev Commun.* **2002**. 120.
109. Abramov I.G., Smirnov A.V., Kalandadze L.S., Plakhtinskii V.V., Sakharov V.N. *Heterocycles*. **2003**. 60, 1611.
110. Воронько М.Н., Бегунов Р.С., Рызванович Г.А., Ноздрачева О.И., Плахтинский В.В., Абрамов И.Г. Патент РФ № 2303599. *Бюл. №21*. **2007**.
111. Гошин М.Е. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Гидрогенизационный синтез и модификация замещенных анилинов и тетрагидрохинолинов». Ярославль, **2005**.

112. Рожков И.Н., Кулешова Н.Д. *Изв. АН СССР. Сер. Химическая.* **1975.** 2048.
113. Маевский Ю.А., Мигачев Г.И. *Химия гетероциклических соединений.* **1986.** 852.
114. Мигачев Г.И. *Журн. орг. химии.* **1979.** 15, 567.
115. Мигачев Г.И. *Журн. орг. химии.* **1978.** 14, 668.
116. Filler R., Fiebig A.E., Pelister M.Y. *J. Org. Chem.* **1980.** 45, 1290.
117. Пиотровский Л.Б. *Химия гетероциклических соединений.* **1980.** 3, 417.
118. Александрова Е.В., Кочергин П.М. *Химия гетероциклических соединений.* **2007.** 792.
119. Schimmelschmidt K., Hoffman H. *Ann Chem.* **1964.** 667, 157.
120. Wunsh K.H., Boulton A.J. *Adv. Heterocycl.Chem.* **1967.** 8, 277.
121. Spence T.W.M., Tennaut G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1972.** 835.
122. Лаева А.А. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Фторхинолоны, их аза- и тиааналоги: синтез и свойства». Екатеринбург, **2008.**
123. Katritzky A. Structure of five-membered rings with two or more heteroatoms. 5. 457.
124. Абрамов И.Г., Смирнов А.В., Абрамова М.Б., Бегунов Р.С., Каландадзе Л.С., Смирнова О.В., Плахтинский В.В. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* **2001.** 44, 134.
125. Коваленко С.Н., Друшляк А.Г., Черных В.П. Основы комбинаторной органической химии. Харьков, Изд-во НФаУ: Золотые страницы. **2003.** 108 с.
126. Tadao Shibutani, Hisashi Fujihara, Naomichi Furukawa, Shigeru Oae. *Heteroatom Chem.* **1991.** 2, 521.
127. Barlin G.B., Davies L.P., Ireland S.J., Ngu M.M.L., Zhang J.K. *Austral. J. Chem.* **1992.** 45, 877.

128. Коваль И.В. *Журн. Орг. химии*. **2007**. 3, 327.
129. Evangelos Filippatos, Aspasia Papadaki-Valiraki, Christos Roussakis, Jean-Francois Verbist. *Arch. Pharm.* **1993**. 326, 451.
130. Arcadi A., Marinelli F., Rossi E. *Tetrahedron*. **1999**. 55, 13233
131. Palomo C., Oiarbide M., López R., Gómez-Bengoa E. *Tetrahedron Lett.* **2000**. 41, 1283.
132. Ullmann F. *Ber.* **1903**. 36B, 2382.
133. Ворожцов Н.Н., Коболев В.А. *Журн. общ. химии*. **1939**. 9, 1569.
134. Goldberg S. J. *Chem. Soc.* **1952**. 12. 4368.
135. Mayer W., Fikentscher R. *Ber.* **1958**. 91B, 1536.
136. Шейн С.М., Литвак В.В. *ЖВХО им. Д.И.Менделеева*. **1976**. 21, 274.
137. Weingarten H. *J. Org. Chem.* **1964**. 29, 3624.
138. Литвак В.В., Штейнгарц В.Д. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.* **1983**. 59.
139. Несмеянов А.Н. Методы элементоорганической химии. М.: Наука. **1974**. 1, 11.
140. Lindley J. *Tetrahedron*. **1984**. 40, 1433.
141. Cohen T., Tirak J. *Tetrahedron Lett.* **1975**. 143.
142. Cohen T., Lewin A., Cristea J. *J. Org. Chem.* **1975**. 40, 3649.
143. Штейнгарц В.Д. *Соросовский образовательный журнал*. **1996**. 51.
144. Вайнштейн Ф.М., Томиленко Е.И., Шилов Е.А. *ДАН СССР*. **1966**. 170, 1077.
145. Вайнштейн Ф.М., Томиленко Е.И., Шилов Е.А. *Кинетика и катализ*. **1969**. 10. 777.
146. Томиленко Е.И., Вайнштейн Ф.М. *Укр. хим. журн.* **1973**. 52, 7.
147. Чумак В.Т., Шейн С.М. Механизмы реакций и структура органических соединений. Киев: Наукова думка. **1984**. 139 с.
148. Чумак В.Т., Шейн С.М. *Кинетика и катализ*. **1984**. 26, 1473.
149. Мороз А.А., Шварцберг М.С. *Успехи химии*. **1974**. 43, 1446.

150. Buck E., Song Z.J., Tschaen D., Dormer P.G., Volante R.P., Reider P.J. *Org.Lett.* **2002.** 9, 1623.
151. Криницина Г.В. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Реакции нуклеофильного ароматического замещения атома галогена О- и N-нуклеофилами в условиях каталитической активации». Ярославль, **2006.**
152. Волков Е.М. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Реакция нуклеофильного ароматического замещения галогенов о-нуклеофилами в условиях каталитической активации». Ярославль, **2009.**
153. Marvin D. Rausch, Armand Siegel, and L. P. Kelmann *J. Org. Chem.* **1969.** 34, 468.
154. Cassar L., Ferrara S., Foa M. *Adv. Chem. Series.* **1974.** 132, 252.
155. Sheng Q., Ogata T., Hartwig J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008.** 130, 6586.
156. Шварцберг М.С. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.* **1983.** 9, 98.
157. Fors B.P., Krattiger P., Strieter E., Buchwald S.L. *Org. Lett.* **2008.** 10, 3505.
158. Кожевников И.В. *Успехи химии.* **1983.** 52, 206.
159. Heck R.F. *Adv. Catal.* **1977.** 26, 323.
160. Negishi E. *Aspects of mechanisms in organometallic chem.* N.Y.: Plenum Press. **1978.** 285 p.
161. Sheng Q., Hartwig J. F. *Org. Lett.* **2008.** 10, 4109.
162. Ito T., Watanabe K. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1968.** 41, 419.
163. Galina A Artamkina, Alexey G Sergeev and Irina P Beletskaya *Tetrahedron Letters.* **2001.** 42, 4381.
164. Артамкина Г.А., Сергеев А.Г., Штерн М.М., Белецкая И.П. *Журн. орг. химии.* **2006.** 42, 1695.
165. Sergeev A.G., Artamkina G.A., Khrustalev V.N., Antipin M.Yu., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2007.** 17, 142.



166. Rathin Jana, Shubhankar Samanta, Jayanta K. Ray. *Tetrahedron Lett.* **2008.** 49, 851.
167. Cramer R., Coulson D. *J. Org. Chem.* **1975.** 40, 2267.
168. Xiaoran Xie, Guorong Cai, Daei M. *Organic Lett.* **2005.** 7, 4693.
169. Carril M., SanMartin R., Tellitu I., Domingues E. *Organic Letters.* **2006.** 8, 1467.
170. Chen C.-Y., Dormer P.G. *J. Org. Chem.* **2005.** 70, 6964.
171. Correa A., Carril M., Bolm C. *Chemistry - A European Journal.* **2008.** 14, 10919.
172. Mónica Carril, Arkaitz Correa, Carsten Bolm. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008.** 47, 4862.
173. Литвак В.В., Штейнгарц В.Д. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.* **1987.** 17, 89.
174. Горюнов Л.И., Иванников М.В., Олейник И.И. и др. *Информ. Бюлл. РФФИ.* **1996.** 4, 273.
175. Rosca S.J., Rosca S. *Rev. Chem.* **1974.** 25, 461.
176. Knipe A.S., Mc Ginnes S.J., Watts W.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans II.* **1981.** 193.
177. Кун П.П., Литвак В.В., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии.* **1984.** 20, 768.
178. Harris R.L. *J. Organomet. Chem.* **1986.** 299, 105.
179. Кун П.П., Литвак В.В., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии.* **1984.** 20, 759.
180. Abd-El-Aziz Alaa S., Piorko Adam, Lee Choi Chuck, Sutherland Ronald G. *Can. J. Chem.* **1989.** 67, 1618.
181. Chupakhin O.N., Charushin V.N., Plas van der H.C. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. San Diego; Academic Press. **1994.** 367 p.
182. Макоша М. *Успехи химии.* **1989.** 58, 1298.
183. Chupakhin O.N., Beresnev D.G. *Russ Chem Rev.* **2002.** 71 (9), 707.

184. Sato Fumie, Arai Kazutaka, Miyaji Katsuaki. Пат. 295880 Eur, кл. C 07D 261/20. *C.A.* **1990.** 112, 96955z.
185. Bolvig T., Larsson O.M., Pickering D.S., Nelson N., Falch E., Krogsgaard-Larsen P., Schousboe A. *Eur. J. Pharmacol.* **1999.** 375, 367.
186. Manderville R.A., Buncel E. *J. Org. Chem.* **1997.** 62, 7614.
187. Golinski J., Makosza M. *Tetrahedron Lett.* **1978.** 19, 3495.
188. Artamkina O.A., Egorov M.P., Beletskaya I.P. *Chem. Rev.* **1982.** 82, 427.
189. Strauss M.G. *Tetrahedron Lett.* **1969.** 10, 2021.
190. Каминский А.Я., Гитис С.С. *Ж. общей химии.* **1964.** 34, 37.
191. Коваленко С.В., Артамкина Г.А., Белецкая И.П., Реутов О.А. *Успехи химии.* **1990.** 59, 1288.
192. Makosza M., Winiarski J. *Account Chem. Res.* **1987.** 20, 282.
193. Makosza M. *Mitteilugsbe Chem. Ges. (DDR).* **1986.** 33, 74.
194. Makosza M., Bialecki M. *Synlett.* **1991.** 181.
195. Makosza M., Wojciechowski K. *Liebigs Ann. Chem.* **1997.** 1805.
196. Makosza M., Golinski J., Baran J. *J. Org. Chem.* **1984.** 49, 1484.
197. Makosza M., Stalewski J. *Liebigs Ann. Chem.* **1991.** 605.
198. Talik Z., Talik T. *Roczn. Chem.* **1967.** 41, 279.
199. Makosza M., Slomka E. *Bull. Pol. Acad., Ser. Sci. Chim.* **1984.** 32, 69.
200. Kwast E., Makosza M. *Tetrahedron Lett.* **1990.** 31, 121.
201. Makosza M. *Synthesis (BRD).* **1991.** 103.
202. Makosza M., Chylinska B., Mudryk B. *Liebigs Ann. Chem.* **1984.** 8.
203. Makosza M., Sienkiewicz R., Wojeciechowski K. *Synthesis (BRD).* **1990.** 850.
204. Makosza M., Szoja C., Wrziciano U. *Liebigs Ann. Chem.* **1990.** 755.
205. Itoh Takashi, Nagata Kazuhiro, Okada Mamiko, Ohsawa Akio. *Chem. and Pharm. Bull.* **1993.** 41, 220.
206. Ostrowski S., Wojeciechowski K. *Can. J. Chem.* **1990.** 68, 2239.
207. Makosza M., Ostrowski S. *J. Pract. Chem.* **1988.** 330, 516.

208. Makosza M., Golinski J., Ostrowski S., Rykowski A., Sahasrabudhe Arvind B. *Chem. Ber.* **1991**. 124, 577.
209. Makosza M., Stalewski J. *Tetrahedron*. **1995**. 51, 7263.
210. Vogel E. Recent synthetic development in annulene chemistry. Current trends on organic synthesis. Ed. H. Nozaki. Oxford: Pergamon Press. **1983**. 379.
211. Ostrowski S., Makosza M. *Liebigs. Ann. Chem.* **1989**. 95.
212. Makosza M., Nizamov S. *Tetrahedron*. **2001**. 57, 9615.
213. Muller P., Bernardinelli G., Motallebi S. *Helv. Chem. Acta*. **1990**. 73, 1242.
214. Ostrowski S., Makosza M. *J. Organomet. Chem.* **1989**. 367, 95.
215. Makosza M., Kinowski A. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1989**. 37, 127.
216. Makosza M. *Chem. Lett.* **1984**. 1623.
217. Makosza M., Baran J., Dziewonska-Baran D., Golinski J. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**. 825.
218. Haglund O., Nilsson M. *8<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis*. Helsinki, **1990**. 207.
219. Makosza M., Sypniewski M., Glinka T. *Tetrahedron*. **1996**. 52, 3189.
220. Wojciechowski K. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1988**. 36, 235.
221. Wojciechowski K., Makosza M. *Synthesis (BRD)*. **1992**. 571.
222. Shinzo Seko, Norio Kawamura. *J. Org. Chem.* **1996**. 61, 442.
223. Katrizky A.R., Lorenzo K.S. *J. Org. Chem.* **1988**. 53, 3978.
224. Katrizky A.R., Lorenzo K.S. *J. Org. Chem.* **1986**. 51, 5039.
225. Makosza M., Bialecki M. *J. Org. Chem.* **1998**. 63, 4878.
226. Pagoria P.F., Mitchell A.R., Schmidt R.D. *J. Org. Chem.* **1996**. 61, 2934.
227. Makosza M., Podraza R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**. 193.
228. Makosza M., Sienkiewicz K. *J. Org. Chem.* **1998**. 63, 4199.
229. Makosza M., Zbigniew W. *Heterocycles*. **1992**. 33, 585.

230. Малыхин В.В., Колесниченко Г.А., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1985**. 21, 1150.
231. King T.J., Newall C.E. *J. Chem. Soc.* **1962**. 367.
232. Rajanbabu T.V., Reddy G.S., Fukunaga T.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**. 107, 5473.
233. Kienzle F. *Helv. Chim. Acta*. **1978**. 61, 449.
234. Bartoli G. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17 (3), 109-115.
235. Makosza M., Sulikowski D. *J. Org. Chem.* **2009**. 74, 3827.
236. Кожевников В.Н. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Прямое аминирование и сопутствующие трансформации 1,2,4-триазин-4-оксидов». Екатеринбург, **2000**.
237. Makosza M., Paszewski M., Sulikowski D. *Synlett*. **2008**. 2938.
238. Makosza M., Sulikowski D., Maltsev O. *Synlett*. **2008**. 1711.
239. Коваленко С.В. *Химия гетероциклических соед.* **1990**. 412.
240. Fukazawa Y., Usui S., Kurata Y., Takeda Y., Saito N. *J. Org. Chem.* **1989**. 54, 2982.
241. Makosza M., Danikiewicz W. *Tetrahedron Lett.* **1985**. 26, 3599.
242. Adam W., Makosza M., Stalinski K., Cong-Gui Zhao. *J. Org. Chem.* **1998**. 63, 4390.
243. Adam W., Makosza M., Cong-Gui Zhao, Surowiec M. *J. Org. Chem.* **2000**. 65, 1099.
244. Surange S.S., Rajappa S. *Tetrahedron Lett.* **1998**. 39, 7169.
245. Kawakami T., Suzuki H. *Tetrahedron Lett.* **1999**. 40, 1157.
246. Makosza M., Sypniewski M. *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1995**. 80, 89.
247. Makosza M., Sypniewski M. *Tetrahedron*. **1994**. 50, 4913.
248. Bjorklund C., Nilsson M., Wennerström O. *Acta Chem. Scand.* **1970**. 24, 482.
249. Makosza M., Stalinski K. *Tetrahedron Letters*. **1998**. 39, 3575.
250. Szpakiewicz B., Grzegozek M. *Журн. орг. химии*. **2004**. 869.

251. Кожевников Д.Н. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Прямая функционализация 1,2,4-триазин-4-оксидов в реакциях с C-нуклеофилами». Екатеринбург, **1998**.
252. Makosza M., Stalinski K., Klopka C. *Chemical Communications*. **1996**. 837.
253. Kimura M., Obi N., Kawasoi M. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**. 20, 452.
254. Kuendig E.P., Desobry V., Simmons D.P., Wenger E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**. 111, 1804.
255. Chupakhin O.N., Utepova I.A., Kovalev I.S., Rusinov V.L., Starikova Z.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**. 857.
256. Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Mendeleev Commun.* **2007**. 17, 249.
257. Krayushkin M.M., Yarovenko V.N., Sedishev I.P., Andreiko A.A., Mochulskaya N.N., Charushin V.N. *Mendeleev Commun.* **2005**. 15, 151.
258. Somei M., Nakajou M., Taramoto T., Tanimoto A., Yamada F. *Heterocycles*. **1999**. 51, 1949.
259. Hazelton C.J., Iddon B., Suschitzky H., Woollew H.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **1992**. 685.
260. Kurita K., Williams R.L. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**. 14, 673.
261. Makosza M., Moskalev N. *Tetrahedron Lett.* **1999**. 40, 5395.
262. Hamana M., Iwasaki G., Saehi S. *Heterocycles*. **1982**. 17, 177.
263. Nour-Eddine Guedira, Rene Beugelmans. *J. Org. Chem.* **1992**. 57, 5577.
264. Wennerström O. *Acta Chem. Scand.* **1971**. 25, 2871.
265. Davis Bv.R.B., Pizzini L.C., Benigni J.D. *J. Org. Chem.* **1960**. 25, 2913.
266. Makosza M., Jagusztyn-Grochowska M., Ludwikov M. *Tetrahedron*. **1974**. 30, 3723.
267. Котов А.Д. Автореферат диссертации на соискание степени доктора химических наук «Синтез и свойства производных 3-арил-2,1-бензизоксазола». Москва. **2001**.

268. Коновалова Н.В. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Синтез и свойства 2-[4-(гидроксиимино)циклогекса-2,5-диен-1-илиден]арилацетонитрилов». Москва. **2009**.
269. Stern M.K., Hileman F.D., Bashkin J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**. 114, 9237.
270. Tomioka Y., Miyake J., Yamazaki M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**. 30, 851.
271. Hayashi B., Akahochi Y., Yamamoto Y. *J. Pharm. Soc. Japan.* **1967**. 1342.
272. Rykowski A., Makosza M. *Tetrahedron Lett.* **1984**. 25, 4795.
273. Danikiewicz W., Makosza M. *J. Org. Chem.* **1991**. 56, 1283.
274. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Glukhov I.V., Antipin M.Yu., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A. *Organometallics*. **2006**. 25, 2972.
275. Okamoto T. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**. 17, 140.
276. Wrobel Z., Makosza M. *Tetrahedron*. **1993**. 49, 5315.
277. Moskalev N., Makosza M. *Heterocycles*. **2000**. 52, 533.
278. Makosza M., Winiarski J. *J. Org. Chem.* **1980**. 45, 1534.
279. Граник В.Г., Печенина В.М., Мухина Н.А. *Хим.-фарм. журн.* **1991**. 25, 57.
280. Ганжа В.В. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Синтез азотсодержащих гетероциклических соединений методом ароматического нуклеофильного замещения водорода». Ярославль. **2003**.
281. Соколов В.Г. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата химических наук «Синтез и модификация 3-арил-2,1-бензизоксазолов». Ярославль. **2006**.
282. Suwinski J., Swierczek K. *Tetrahedron*. **2001**. 57, 1639.
283. Bunnett J.F., Cormack J.F., Mc Kay F.C. *J. Org. Chem.* **1950**. 15, 481.

284. Rosenblum M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960.** 62, 3796.
285. Novi M., Guanti G., Thea S., Sancassan F., Calabro D. *Tetrahedron.* **1979.** 35, 1783.
286. Sell D.F., West D.E., Stilling M.R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980.** 281.
287. Bunnett J.F., Sckiguchi S., Smith I.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981.** 103, 4865.
288. Markwell R.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979.** 428.
289. London J.D., Smith D.M. *J. Chem. Soc.* **1964.** 2806.
290. Norris R.K., Smyth-King R.J. *Austral. J. Chem.* **1979.** 32, 1949.
291. Thomas Giannopoulos, John R. Ferguson, Basil J. Wakefield, George Varvounis *Tetrahedron.* **2000.** 56, 447.
292. Jerzy Suwinski, Krzysztof Swierczek. *Tetrahedron Letters.* **1998.** 39, 3331.
293. Розе М., Берзиньш Е., Нейланд О. *Журн. орг. химии.* **1987.** 23, 2629.
294. Fuson R.C., Friedlander W.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953.** 75, 5410.
295. Fuson R.C., Emmons W.D., Tull R. *J. Org. Chem.* **1951.** 16, 648.
296. Orlov V.Yu., Kotov A.D., Budanov N. *Mendeleev Communications.* **2000.** 76.
297. Iwasaki G., Saeki S., Hamama M. *Chem. Lett.* **1986.** 173.

## **Глава 2.**

# **Современные подходы к использованию электрофильного замещения как эффективного инструмента функционализации ароматических соединений**

Эффективным методом функционализации гетеро- и карбоароматических соединений является электрофильное замещение и, в частности, реакция нитрования. Введение нитрогруппы в структуру ароматической молекулы позволяет получить в составе этого объекта функцию, обеспечивающую ей многообразие синтетических превращений [1-3] и, соответственно, многоплановость применения [4-7]. Кроме того, при проведении этого процесса для ароматических соединений, в зависимости от условий может реализоваться целый набор дополнительных превращений, позволяющих получать перспективные конечные продукты.

В основе промышленных способов получения нитросоединений лежит процесс жидкофазного нитрования ароматических углеводородов и их производных смесью концентрированных азотной и серной кислот, открытый Е. Митчерлихом в 1834 г.

Как традиционный инструмент функционализации реакция нитрования ароматических соединений в кислой среде и ее механизм изучены достаточно хорошо и представлены в целом ряде монографий [8-13]. Однако, необходимость регенерации серной кислоты и утилизации больших количеств сернокислотных отходов является огромным недостатком метода жидкофазного нитрования. Кроме того, для производных ароматических



углеводородов зачастую наблюдается низкая селективность в образовании целевого изомера.

Поэтому задачи повышения экологичности технологических решений и проблемы региоселективности реакции нитрования вызвали к жизни целый ряд исследований, направленных на дальнейшее развитие способов реализации введения нитрогруппы в ароматические системы. Это, прежде всего, применение различных регенерируемых катализаторов, например, на основе лантаноидов [14, 15]; проведение процесса на твердых катализаторах с сильноокислотными свойствами (фторированные смолы, содержащие сульфокислотные группы [16]), на глиноземе [17-19], цеолитах [20-25].

В последние десятилетия исследования нитрования карбо- и гетероароматических систем сконцентрировались на следующих направлениях: уточнение механизма процесса с целью усовершенствования его как эффективного инструмента органического синтеза, изучение факторов и поиск способов повышения управляемой селективности процесса, поиск новых нитрующих агентов, катализаторов и реакционных сред. И как отдельную область можно отметить изучение реализации этого процесса в природной среде [26], приводящего к образованию весьма токсичных ксенобиотиков.

## **2.1. Конкуренция механизмов электрофильного нитрования ароматических соединений.**

Классический  $S_E2Ar$  (полярный) механизм, реализующийся при протекании процесса электрофильного нитрования, был предложен Ингольдом и Хьюзом [27-29] и может быть представлен следующей последовательностью стадий:

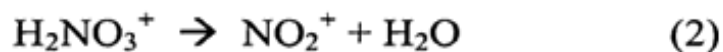
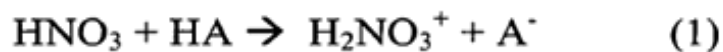


Схема 2.1

Согласно этой схеме, при нитровании ароматических соединений в кислых средах субстрат атакуется нитроний-катионом (формирующимся на стадиях 1, 2) с образованием промежуточного  $\sigma$ -комплекса (стадия 3), после чего происходит быстрая передача протона основанию  $\text{A}^-$  (стадия 4). При этом лимитирующей стадией является образование  $\sigma$ -комплекса. Формирование связи C-N происходит по донорно-акцепторному механизму, при котором пару электронов предоставляет  $\pi$ -электронная система ароматического субстрата. Поэтому в ряде источников этот механизм идентифицируют как связанный с двухэлектронным переносом.

Указанная выше схема (2.1) была модифицирована в работах Ола с сотрудниками, которые предположили существование дополнительных стадий и соответственно достаточно устойчивых интермедиатов до этапа формирования  $\sigma$ -комплекса [30-33] (схема 2.2). Введение в схему нового промежуточного соединения было необходимо для объяснения низкой субстратной селективности, которая наблюдается в нитрование ароматических соединений солями нитрония [30, 31, 34], (такими как  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$  и  $\text{NO}_2^+\text{PF}_6^-$ ), при том, что позиционная селективность (региоселективность) процесса остается высокой и неизменной. Этот дополнительный интермедиат был идентифицирован как  $\pi$ -комплекс [30, 31, 34]. Именно формирование последнего на скорость определяющей стадии процесса [34] позволяло дать адекватное объяснение низкой субстратной

селективности в реакции нитрования ароматических соединений при сохранении позиционной селективности.



Схема 2.2

Кроме классического полярного механизма, в связи с общим развитием концепции одноэлектронного переноса в химических реакциях, рассматривается также возможность реализации альтернативного пути, включающего стадию одноэлектронного переноса с субстрата на электрофил [35-39]. Впервые подобный механизм был предложен Кеннером [35] и Вайсом [36]. Возможность протекания одноэлектронного переноса в процессе нитрования ароматических систем была рассмотрена в работе [37], посвященной электрохимическому нитрованию нафталина. И хотя возможность реализации такой стадии вызывала сомнение [40-42], тем не менее, полностью исключить вероятность подобного процесса было нельзя. В дальнейшем появились данные, позволяющие достаточно уверенно идентифицировать этот путь в реакции электрофильного нитрования. Механизм с участием стадии одноэлектронного переноса включает в себя после сближения двух реагентов (первая фаза процесса), этап перехода электрона от ароматического субстрата к иону нитрония (схема 2.3, стадия 3b). Рекомбинация ароматических катион-радикалов и радикала  $\text{NO}_2$  [38, 39] ведет к образованию соответствующего  $\sigma$ -комплекса как это предлагается в механизме по Ингольду-Хьюзу.

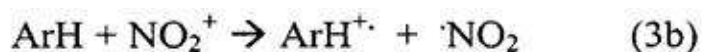


Схема 2.3

В рамках исследования процесса одноэлектронного переноса в реакциях нитрования ароматических соединений, авторы работ [38, 39] изучали структуру комплексов, формирующихся между ароматическими субстратами и связанными катионами нитрония ( $\text{NO}_2\text{Y}$ ) при фотохимической и тепловой активации процесса нитрования. Полосы поглощения, наблюдающиеся при смешивании реагентов, были идентифицированы как аналитические сигналы соответствующих комплексов с переносом заряда. Этот интермедиат включает в себя нитрующей агент (акцептор) и ароматическую систему (донор). Был предложен механизм, содержащий в качестве ключевой стадии одноэлектронный перенос (схема 2.4).

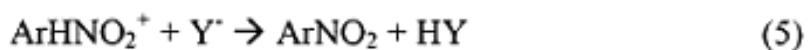
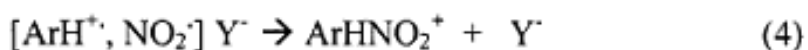
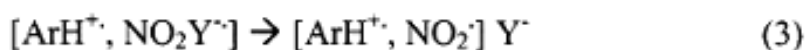
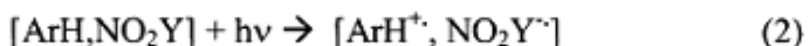
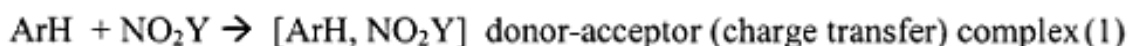


Схема 2.4

Лимитирующей стадией в этом механизме предполагается образование ионной пары  $[\text{ArH}^{\bullet+}, \text{NO}_2\text{Y}^{\bullet-}]$ , то есть, стадия 2, которая и определяет субстратную избирательность. Позиционная селективность (региоселективность), по мнению авторов работы, определяется значением спиновой плотности на различных реакционных центрах в ароматических катион-радикалах ( $\text{ArH}^{\bullet+}$ ). Этот параметр и является определяющим при

формировании из комплекса  $[\text{ArH}^{+\bullet}, \text{NO}_2^{\bullet}]$   $\sigma$ -комплекса. Определенные сомнения по поводу этого механизма вызывает то, что скорости реакций по оценкам теории Маркуса гораздо ниже, чем скорости реально наблюдаемые в растворе, а энергия, необходимая для извлечения электрона из  $\pi$ -электронной системы бензола (или деактивированных электронакцепторными заместителями ароматических соединений) имеет очень высокое значение. Однако для электронизбыточных ароматических субстратов энергетика процесса становится более благоприятной. Другая проблема связана с тем, что при редко наблюдаемом *ипсо*-замещении, именно в этом положении фиксируется высокая спиновая плотность [43-46].

Достаточно неожиданные результаты были получены при экспериментальном исследовании взаимодействия нитроний-катиона с ароматическим субстратом в газовой фазе. Проведение ион-молекулярной реакции (метод анализа - ион-циклотронная резонансная спектроскопия) показало, что при взаимодействии нитроний-катиона с бензолом образуются не продукты нитрования, а  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}^{+\bullet}$  (схема 2.5) [47].



Схема 2.5

В этом проявляются амбидентные свойства нитрониевого иона, который может реагировать как по атому кислорода, так и азота. С другой стороны, если в качестве нитрующих агентов используются  $\text{NO}_2^+$ , связанные с органическим с переносчиком ("комплексы"  $\text{NO}_2^+$ , такие как  $\text{CH}_3\text{OH}\text{-NO}_2^+$  и  $\text{CH}_2\text{O}\text{-NO}_2^+$ ), в сходных газофазных условиях преобладающим является процесс нитрования, при этом образование продуктов идет с той же позиционной селективностью, что и в конденсированных фазах [48-51] (схема 2.6). В этих реакциях было отмечено образование двух интермедиатов. Структуру первого авторам установить не удалось, однако было отмечено, что далее он преобразуется в  $\sigma$ -комплекс.

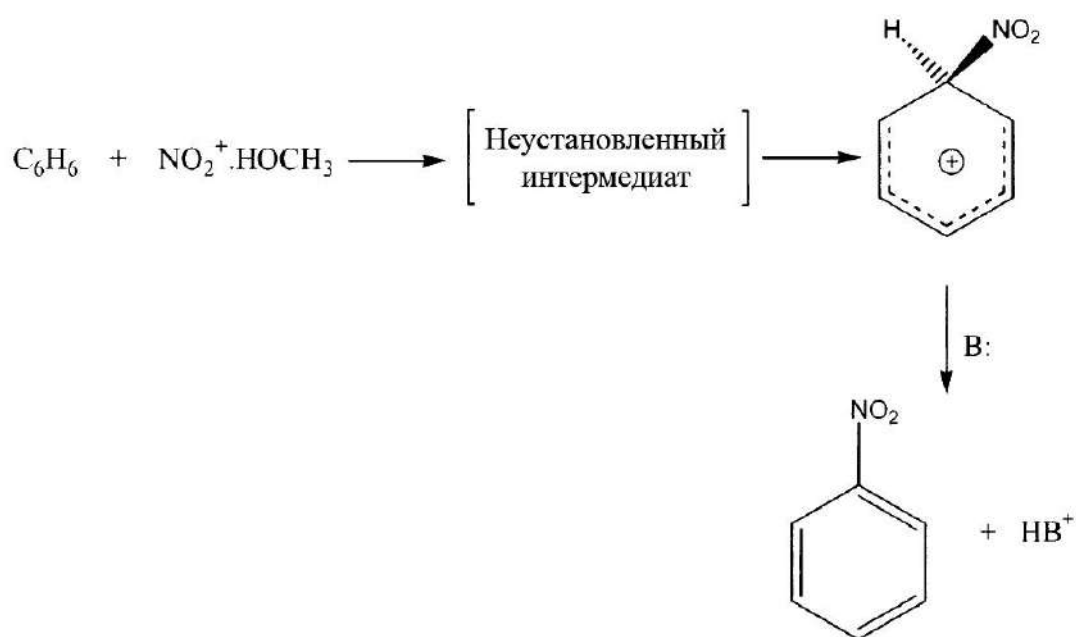


Схема 2.6

Мощным средством исследования механизмов химических процессов является квантово-химическое моделирование, поэтому неудивительно, что ряд авторов применил этот подход для изучения реакции нитрования. В значительном числе работ моделирование осуществлялось в газофазном приближении [48, 52-54]. Однако, длительное время не удавалось получить однозначных данных. Расчеты поверхности потенциальной энергии процесса сближения изолированных  $\text{NO}_2^+$  и бензола по Хартри-Фоку показали сразу образование  $\sigma$ -комплекса без четко выраженного активационного барьера [38, 39, 55]. Формирование  $\pi$ -комплекса было отмечено только при предварительной оптимизации реакционной системы [56] или при расчете процесса с участием сольватированного нитроний-катиона [55]. В более поздних квантово-химических исследованиях взаимодействия  $\text{NO}_2^+$  и ароматических субстратов [57, 58] при использовании методов расчетов высокого уровня авторам удалось наблюдать переходы из основного состояния ароматика – нитроний-ион комплекс ( $\text{ArH} \cdots \text{NO}_2^+$ ) в ароматический катион-радикал – нейтральный  $\text{NO}_2$  ( $\text{ArH}^{\bullet+} \cdots \text{NO}_2^{\bullet}$ ) комплекс, что находится в соответствии с механизмом одноэлектронного переноса. При этом было установлено (на основе расчетов *ab initio*), что активационный барьер для

электронного переноса может иметь весьма малые значения - 3,3 ккал/моль [57] - при довольно высоких первых потенциалах ионизации бензола и его замещенных производных.

О наличии стадии одноэлектронного переноса в процессе нитрования на основе данных квантово-химических расчетов (*ab initio*) сделали заключение и авторы работы [59].

В целом, резюмируя вышеуказанное, результаты целого ряда исследований позволили сделать заключение, что при протекании электрофильного ароматического нитрования образуются два интермедиата, из которых вторым является соответствующий  $\sigma$ -комплекс. Депротонирование этого промежуточного соединения и образование конечного продукта всегда считается быстрым процессом, поскольку для него отсутствуют первичные изотопный эффект по водороду [60]. Открытым остается вопрос о природе первого интермедиата, поскольку к образованию  $\sigma$ -комплекса могут приводить различные пути. Особенно это относится к реакциям с участием слабоактивированных ароматических субстратов. Основной вопрос, который сформулирован целым рядом авторов: является ли первая стадия процесса прямым (полярным) присоединением  $\text{NO}_2^+$  к ароматическому субстрату, что включает двухэлектронный процесс или это процесс одноэлектронного переноса с ароматической системы на нитроний-катион? Хотя экспериментальные данные не сходятся четко на одном из вариантов [38, 39, 61-63], теоретические исследования приходят к выводу, что одноэлектронный перенос является предпочтительным механизмом, по крайней мере, для сильно активированных (имеющих электрондонорные заместители) по сравнению с бензолом субстратов [57, 61].

Обобщение уже имеющихся данных, а также подробное экспериментальное и теоретическое изучение механизма электрофильной реакции нитрования бензола и его производных нитроний катионом проведено в работах [63, 64]. Авторам удалось в значительной степени продвинуться в понимании соотношений различных механизмов и

предложить граничные условия их реализации. В статье [64] на основе обширного экспериментального базиса и использования современных методов квантово-химических расчетов высокого уровня (B3LYP/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31++G\*\*) была сделана попытка детально представить процесс превращения в реакции нитроний катиона и бензола. Авторам удалось получить картину поверхности потенциальной энергии процесса (рис. 2.1), на основе которой была предложена модификация существующего механизма изучаемой реакции.

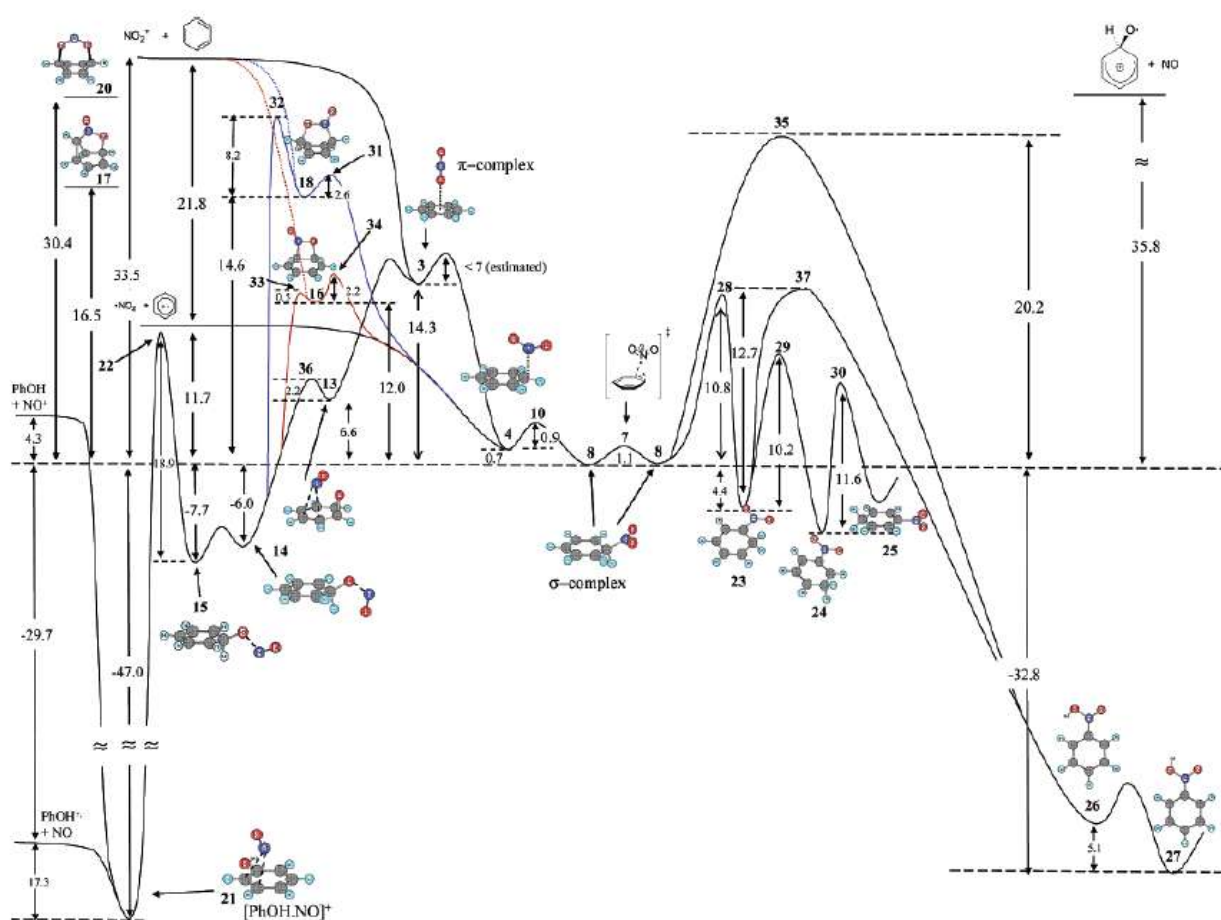


Рис. 2.1. Поверхность потенциальной энергии процесса взаимодействия бензола и нитроний катиона.

Из приведенных данных следует, что первоначальное взаимодействие бензола с нитроний катионом может протекать либо через одноэлектронный перенос, либо по полярному электрофильному механизму (двухэлектронный



перенос) с участием  $\pi$ -комплекса, так как оба формирующихся при этом интермедиата являются минимумами на поверхности потенциальной энергии. Лимитирующей стадией может быть либо образование начального комплекса, либо перенос электрона в зависимости от реакционной системы и условий. Т.е., формируется единое поле процесса нитрования, в котором различные типы механизмов являются некими крайними точками, а взаимоисключающими вариантами.

Для реализации механизма, протекающего через одноэлектронный перенос, было идентифицировано три отдельных интермедиата на диаграмме поверхности потенциальной энергии процесса взаимодействия нитроний катиона и бензола. Во-первых, предполагается образование неориентированного  $\pi$ -комплекса (электронный донорно-акцепторный комплекс (КПЗ)) (рис. 2.2, структура 1), что предполагает высокий вклад электростатического взаимодействия и перенос электрона между ионами нитрония и  $\pi$ -электронной системой ароматического субстрата. Первоначальный T-образный  $\pi$ -комплекс 1 сформирован за счет электростатического взаимодействия между ионом нитрония и ароматической системой бензола, в котором один из атомов кислорода  $\text{NO}_2^+$  взаимодействует с ареном. Это объясняет наблюдаемую низкую субстратную селективность в процессе нитрования солями нитрония при сохранении высокой позиционной селективности, а также наблюдаемые реакции переноса кислорода при проведении реакции в газовой фазе.

Второй интермедиат (рис. 2.2, структура 2) образуется после одноэлектронного переноса с ароматического субстрата на нитрония ион в первом комплексе, и может быть охарактеризован как тесная пара ароматический катион-радикал /  $\text{NO}_2$ . Второй интермедиат, изначально считающийся ориентированным  $\pi$ -комплексом, в работе представлен как тесная катион-радикал-молекулярная пара  $\text{C}_6\text{H}_6^{+\bullet}/\text{NO}_2$  (SET комплекс, формирующийся в результате одноэлектронного переноса с ароматической  $\pi$ -электронной системы на  $\text{NO}_2^+$ ).

Комплекс 2 затем разрушается через переходное состояние и дает  $\sigma$ -комплекс 3.

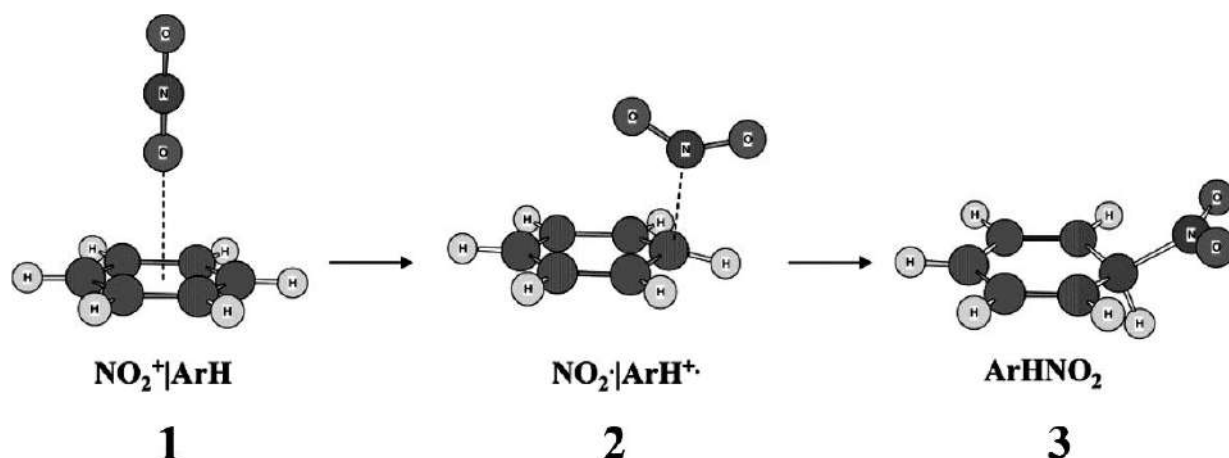


Рис. 2.2. Интермедиаты процесса взаимодействия нитроний катиона и бензола

Предложенная модель механизма аналогична, предложенной Кочи в работе [65], в которой он указывает на существование предорганизующей стадии с участием метастабильных комплексов с переносом заряда в качестве прекурсоров в реакции электрофильного ароматического замещения. Используя его терминологию, структура 1 будет прекурсор-комплексом (ПК), который формирует "комплекс-посредник", которому соответствует структура 2 (рис. 2.2).

Предлагаемый механизм процесса нитрования, отличающийся образованием трех интермедиатов (электростатически связанный  $\pi$ -комплекс, ион-радикальная пара и  $\sigma$ -комплекс) вполне согласуется с ранее предложенными моделями, включающими только два промежуточных соединения ( $\pi$ -комплекс или ион-радикальная пара и  $\sigma$ -комплекс) если их рассматривать как предельные случаи континуума возможных траекторий процесса. Соотношение этих механизмов (представленных на схеме 2.7) будет варьироваться в зависимости от растворителя, экспериментальных

условий, а также от структуры субстрата. Могут реализоваться сразу оба пути либо один из них будет преобладать.



Схема 2.7

Не противоречат предполагаемым механизмам, по мнению авторов статьи [64], и упомянутые выше экспериментальные данные по циклотронной резонансной спектроскопии, согласно которым в газовой фазе наблюдается переход кислорода от  $\text{NO}_2^+$  на ароматическое кольцо субстрата (схема 2.5). В отсутствие противоиона и сольватационных эффектов, кислород переходит от  $\text{NO}_2^+$  на ароматическое кольцо, что и происходит в газовой фазе. Взаимодействие между  $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}^+$  и  $\text{NO}$  фрагментами ведет к комплексам с переносом заряда. Наиболее стабильным интермедиатом этой реакции согласно расчетам поверхности потенциальной энергии является комплекс фенол/ $\text{NO}^+$ . Затем этот комплекс, по всей вероятности, и дает продукты реакции, наблюдаемые в эксперименте.

В развитие рассмотренных исследований, авторы [66] изучали нитрование замещенных бензолов. Инструментами служили как экспериментальные методы (масс-спектрометрический анализ), так и теоретические (квантово-химические расчеты методом B3LYP/6-311++G\*\*//B3LYP/6-31++G\*\*). В результате был сделан вывод, что *орто/пара*-ориентирующие группы направляют реакцию через механизм

одноэлектронного переноса, в то время как *мета*-ориентирующие заместители смещают процесс в пользу классического полярного механизма.

Однако эти заключения противоречат выводам по работе [67], посвященной квантово-химическому моделированию (метод DFT, B3LYP/6-311G\*\*) процесса нитрования толуола. Авторы исследовали аспекты региоселективности процесса и пришли к заключению, что роль заместителя выражается в стабилизации изомерных толуол- $\text{NO}_2^+$  комплексов. Устойчивость комплексов располагается в следующий ряд *пара*-толуол- $\text{NO}_2^+$  > *орто*-толуол- $\text{NO}_2^+$  > *мета*-толуол- $\text{NO}_2^+$  > бензол- $\text{NO}_2^+$ . Анализ результатов вычислительного эксперимента и значения колебательных сигналов связей C-N и C-H позволили авторам предположить, что нитрование толуола протекает по  $\text{S}_{\text{E}}2\text{Ar}$  механизму.

Авторы [68] также использовали региоселективность процесса нитрования как индикатор протекания реакции по какой либо из альтернативных траекторий. Они пришли к выводу, что образование *пара*-замещенных продуктов при взаимодействии  $\text{NO}_2\text{BF}_4$  и метилнафталинов указывает на реализацию одноэлектронного переноса, в то время как формирование *орто*-замещенных соединений – на классический механизм.

Для диагностики механизма электрофильного нитрования и установления возможности реализации стадии одноэлектронного переноса используются и другие методы, базирующиеся на оценке субстратной селективности процесса. Так, индикационным подходом является проведение конкурентного нитрования двух соединений (1,3,5-триметилбензол (мезитилен) / 1,2,4,5-тетраметилбензол (дурол), *м*-диметокси- / *п*-диметоксибензол, мезитилен / нафталин и других), отличающихся по ионизационным потенциалам и основности, и установление соотношения констант скоростей процесса.

Тест "мезитилен/дурол" ( $k_{\text{мез}}/k_{\text{дур}}$ ) подвергался критике [69] на том основании, что мезитилен способен реагировать в реакции трансалкилирования с *инсо*- $\sigma$ -комплексом дурола с образованием дурола и

*ipso*- $\sigma$ -комплекса мезитилена (диспропорционирование  $\sigma$ -комплексов), поэтому их наблюдаемая относительная реакционная способность искажена за счет этого процесса. Кроме того, такое диспропорционирование считается вероятным и для других ароматических углеводородов. Величина  $k_{\text{мез}}/k_{\text{дур}}$  с этой точки зрения определяется не только относительной реакционной способностью углеводородов, а и степенью устойчивости интермедиатов, которая зависит от реакционной среды. Однако, измерения абсолютных, а не конкурентных констант скоростей других электрофильных процессов (хлорирование, бромирование, таллирование и ртутирование) позволило сделать заключение о достоверности метода [70].

Отмечены случаи, когда реализация того или иного механизма определяется направлением процесса. По данным [71] в системе  $\text{MeCN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  нитрование 1,8-диметилнафталина в различные положения происходит по разным механизмам. 2-Замещение происходит по классическому  $\text{S}_{\text{E}}2\text{Ar}$ , а 4-замещение - по механизму, включающему стадию одноэлектронного переноса. Попытка обнаружить границу между механизмами при нитровании нафталина методом ЯМР на ядрах  $^{15}\text{N}$  [72] показала, что одноэлектронный перенос играет небольшую, но заметную роль.

Авторы [66] отметили и роль природы среды при реализации той или иной траектории превращений. По их мнению, механизм, включающий стадию одноэлектронного переноса, с большей очевидностью наблюдается в полярных апротонных растворителях (например, нитрометан, схема 2.8).

В апротонных полярных средах, таких, как нитрометан, сольватация  $\text{NO}_2^+$  носит в основном характер взаимодействия с нуклеофилом. Таким образом, взаимодействие происходит в основном по положительно заряженному атому азота, что делает последний менее доступными для взаимодействия с  $\pi$ -электронами ароматической системы и реализации полярного механизма. Протекание же процесса одноэлектронного переноса приводит к изменению зарядов атомов в системе. На  $\text{NO}_2$  (нейтральном

вследствие одноэлектронного переноса) атомы кислорода несут отрицательный заряд, а заряд атома азота варьируется от нулевого до небольших положительных значений. При этом органический субстрат имеет природу катион-радикала. Далее возможна как атака атомами кислорода, приводящая к продуктам его переноса, так и взаимодействие по азоту приводящее к  $\sigma$ -интермедиатам со связью C-N, которые в конечном итоге формируют нитропродукт.

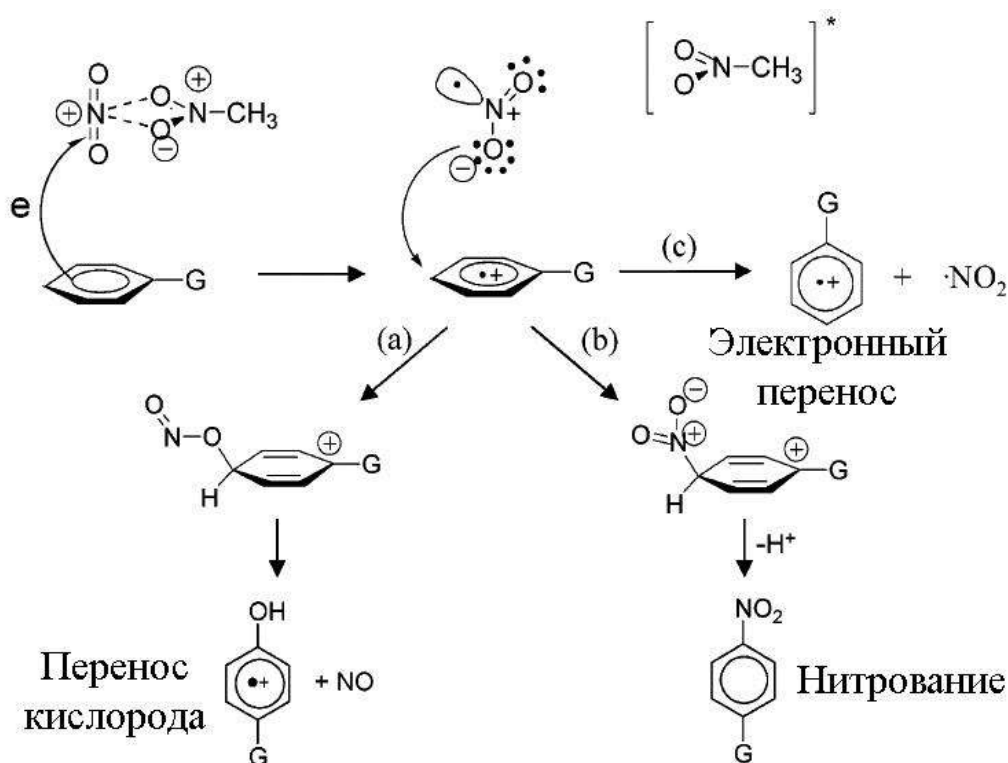


Схема 2.8

При проведении реакции нитрования в протонных полярных растворителях, нитроний катионы сольватируются по атомам и кислорода и азота и набор превращений может отличаться от выше рассмотренного (схема 2.9).

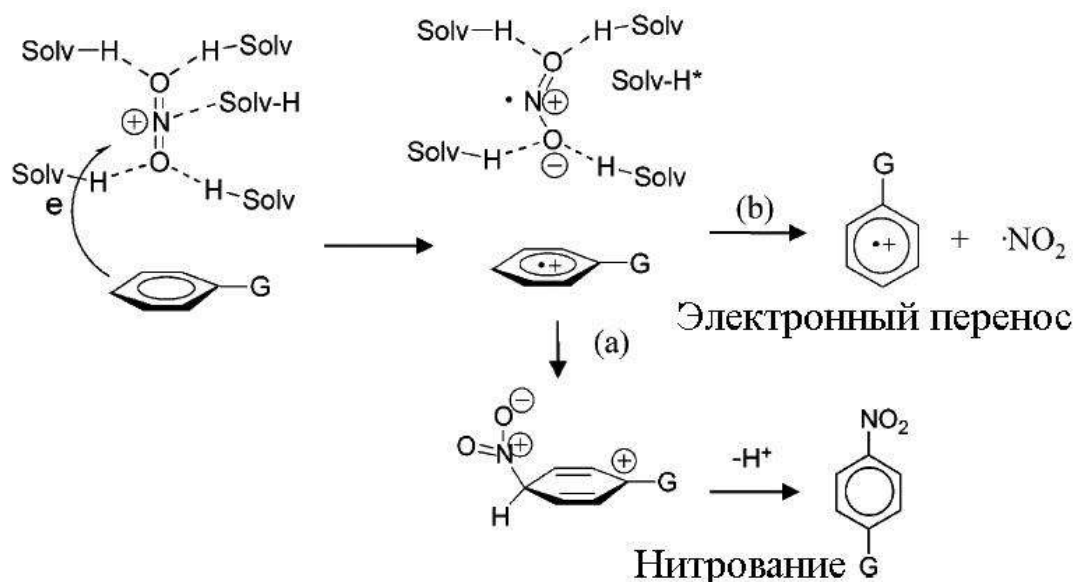


Схема 2.9

Наконец, невозможно не упомянуть и о механизме достаточно нового способа реализации процесса нитрования – т.н. Киодай-нитрования, которое заключается во взаимодействии карбо- и гетероароматических систем с низшими оксидами азота и озоном в инертном растворителе ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeNO}_2$ ,  $\text{MeCN}$ ) в присутствии катализаторов (соли  $\text{Fe(III)}$ ,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ) и обеспечивает практически количественный выход нитропродуктов [73, 74]. Некоторые примеры этого процесса приведены на схеме 2.10. Рассматривая возможные механизмы, авторы пришли к заключению об образовании комплекса катион-радикал - нитрат-анион (в результате взаимодействия с ароматической системой сильного окислителя триоксида азота, образовавшегося при реакции оксида азота (IV) с озоном) и соответственно, протекании нитрования через стадию одноэлектронного переноса.

Таким образом, на сегодняшний день сформировалось понимание реализации различных механизмов процесса электрофильного нитрования как крайних случаев континуума возможных траекторий процесса, однако влияние структурных и внешних факторов на выбор механизма носит гипотетический характер.

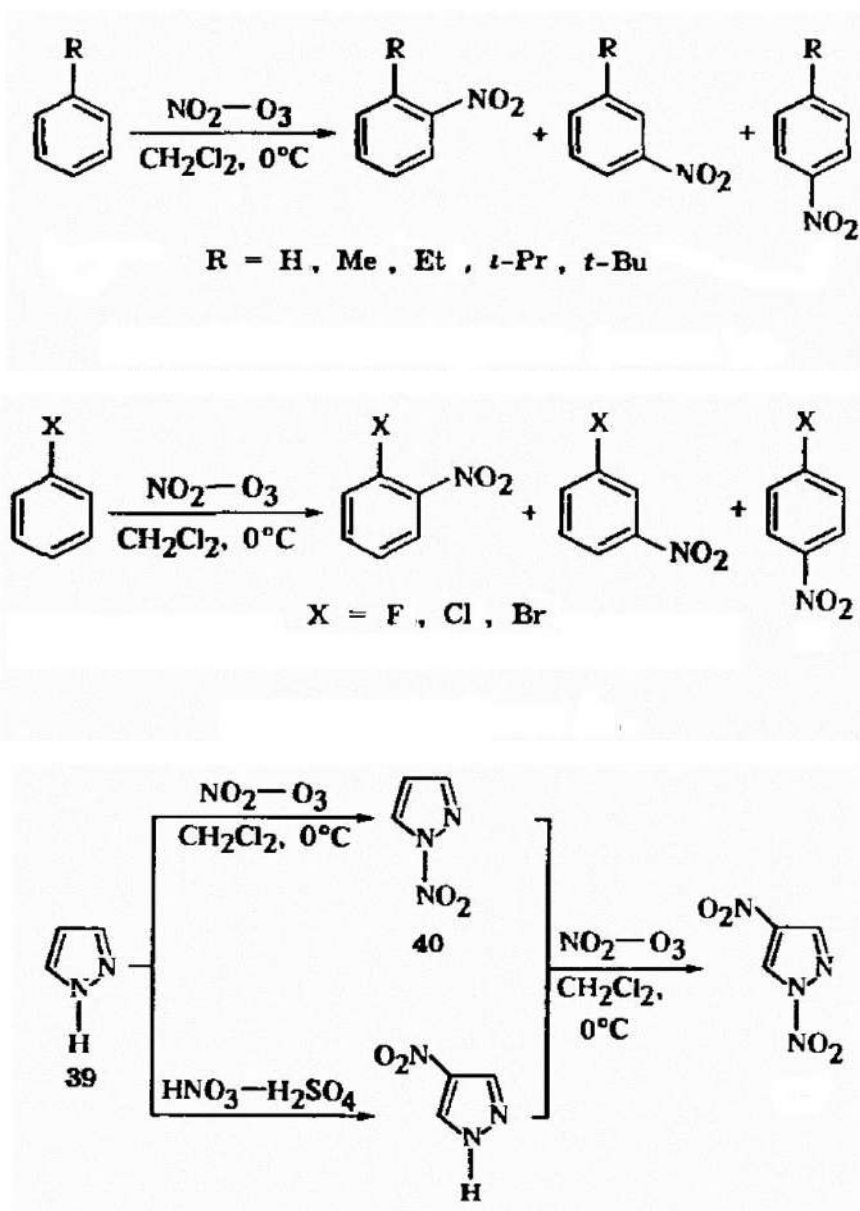


Схема 2.10

## 2.2. Современные подходы к синтетической реализации нитрования карбо- и гетероароматических структур

Стремление исследователей повысить управляемость, региоселективность синтетических методик нитрования замещенных бензолов, нафталина и др. привели к использованию в этом процессе различных катализаторов, нетривиальных реакционных сред и методов



активации (например, воздействие микроволнового излучения [75]). Это относится как к жидкофазному, так и газофазному способам реализации процесса.

Прежде всего, следует отметить гетерофазные методологии осуществления реакции нитрования, в частности, проведение процесса на гетерогенных катализаторах. Основным требованием к последним является то, что определяющим фактором должно быть наличие у катализатора высокой бренstedовской (протонной) кислотности, поскольку именно на них должны реализоваться стадии 1 и 2, представленные на схеме 2.1 [76].

### 2.2.1. Реакция нитрования на цеолитах

Авторы целого ряда оригинальных работ и обзоров последних лет сходятся во мнении, что в качестве катализаторов нитрования вполне успешно могут быть использованы самые различные цеолиты [76]. При этом процессы могут быть реализованы как в жидкой (при минимальном количестве растворителя), так и в газовой фазе.

Немаловажно, что цеолиты могут быть успешно использованы для управления селективностью реакций электрофильного замещения в замещенных бензолах. Известно, что в их присутствии для целого ряда процессов превалирует *para*-ориентация [77-80].

Вполне удовлетворительное сочетание высоких выходов и высокой *para*-селективности электрофильного замещения при весьма ограниченных объемах используемых растворителей достигается в реакционной системе, состоящей из азотной кислоты, цеолита H $\beta$  в качестве катализатора и уксусного ангидрида [81] или трифторуксусного ангидрида [82] в качестве активатора.

Хорошие результаты дает использование в качестве реагента N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> в сочетании с кислородом или озоном [83] (схема 2.11). Однако недостатком этого метода является низкая региоселективность процесса.



Схема 2.11

Высокорегииоселективное нитрование замещенных бензолов системой  $\text{N}_2\text{O}_4/\text{O}_2$  в присутствии цеолитов в среде 1,2-дихлорэтана описано в работе [84]. Для галогенбензолов при выходах 94-95 % и 100% конверсии получено соотношение *о-:м-:п-* = 15:0:85 (цеолиты H $\beta$  и Na $\beta$ ).

Отмечено, что смена растворителя или добавки 1%  $\text{MeNO}_2$  в  $\text{CCl}_4$  сильно влияет на субстратную селективность нитрования алкилбензолов [85]. В последнем случае можно предположить образование микрореакторов-мицелл из  $\text{MeNO}_2$ , углеводорода и азотной кислоты, вероятно, как следствие селективной сольватации в супермолекулярных микрореакторах [86, 87]. Использование краун-эфиров при нитровании ароматических соединений заметно уменьшает как *орто/пара*, так и *мета/пара*-соотношение - в первом случае по стерическим, во втором - по энергетическим соображениям [88]. Внесение арилиодидов в реакционную массу при нитровании алкилбензолов нитратом калия в трифторуксусной кислоте увеличивают *пара*-селективность, вследствие образования арилнитроидониевых ионов, переносящих  $\text{NO}_2^+$  [89]. Это связано с тем, что большие размеры переносчика электрофила затрудняют *орто*-замещение.

Значительное число работ, связанных с применением цеолитов в реакциях нитрования ароматических соединений посвящено газофазной версии реализации этого процесса. В качестве нитрующих веществ выступают оксиды азота, в частности  $\text{NO}_2$ . Этот вопрос подробно рассмотрен в обзоре [76].

Возможность использования различных цеолитов (ZSN-5, ZSM-11, Zeolon-900H и др.) для газофазного нитрования ароматических углеводородов обсуждена и в работе [90]. Авторами установлена зависимость изомерного состава получаемых продуктов от условий реакции.

В выбранных условиях ( $\text{NO}_2$ , 100—200 °C) отчетливо проявляется *пара*-ориентирующий эффект цеолитных катализаторов. По мнению авторов, парофазное нитрование на цеолитах протекает по электрофильному механизму. Но при этом делается оговорка, что при повышении температуры может происходить либо смена механизма реакции на радикальный, либо изменение лимитирующей стадии процесса.

Цеолит Zeolon-900H использовали и для газофазного нитрования толуола азотной кислотой [91]. Реакцию вели при 200 °C и мольном отношении толуол :  $\text{HNO}_3 = 1,4$ . Цеолит оказался достаточно устойчивым к действию  $\text{HNO}_3$ . Успешному применению цеолитов в качестве катализаторов нитрования азотной кислотой посвящены также работы [92—94].

В целом, можно отметить, что применение цеолитов в качестве катализаторов процесса нитрования способствует ориентации процесса в *пара*-положение.

### **2.2.2. Металлсодержащие каталитические системы в нитровании ароматических систем**

Металлсодержащие и, в первую очередь, оксидные катализаторы можно считать наиболее перспективными каталитическими системами для процессов нитрования, особенно газофазных. Это связано с тем, что они более устойчивы к кислой среде, чем цеолиты и поэтому в качестве нитрующего агента можно использовать как оксиды азота, так и азотную кислоту. Главным фактором, определяющим активность твердых катализаторов нитрования, является наличие у них высокой бренстедовской кислотности [76]. По своим свойствам большинство оксидных катализаторов можно отнести к твердым суперкислотам с кислотностью выше, чем у концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

В работе [95] описан процесс электрофильного ароматического нитрования с использованием смешанных катализаторов, содержащих соли

лития, молибдена, иттрия на силикагеле и аналогичных катализаторов на основе Hg(II), Tl(III) и Pb(IV) [96]. Приводятся интересные данные, которые позволяют в некоторой степени управлять направлением процесса: изомерный состав продуктов реакции зависит от степени конверсии, а соотношение *пара*-/*орто*-селективность увеличивается при разбавления системы водой.

Перспективными катализаторами представляются трифлаты лантанидов (III) [97]. Их несомненным преимуществом является возможность регенерации и многократного использования. Эти реагенты позволяют избежать образования отходов серной кислоты, характерных для классического способа нитрования, однако региоселективность реакции нитрования алкилбензолов с участием этих катализаторов мало отличается от классической. Так, например, соли циркония и гафния катализируют нитрование толуола до 2,4- и 2,6-динитротолуолов, приводя к статистическому распределению изомеров (66:34) [98].

Лучшие результаты по селективности процесса дает нитрование толуола на монтмориллоните K10, содержащем  $\text{CuNO}_3$ , с помощью системы  $\text{HNO}_3/\text{Ac}_2\text{O}/\text{CCl}_4$ . При этом образуются динитротолуолы с выходом 85% при соотношении изомеров 2,4-/2,6-=9/1 [99]. Однако указанный метод требует использования избытка азотной кислоты, длительного времени реакции и невозможности регенерации растворителя. Прямое нитрование толуола азотной кислотой на цеолите H $\beta$  с азеотропным отгоном воды позволяет достичь соотношения 2,4-/2,6-, равного 14 [100].

Присутствие сульфата меди изменяет *пара*-/*орто*-соотношение при одновременном увеличении выхода нитротолуолов при нитровании толуола в классических условиях от 1.53 до 0.74 [101, 102]. Высокоселективным реагентом нитрования является комплекс  $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$  с краун-эфирами [103, 104].

Азотная кислота реагирует с ароматическими соединениями в присутствии перфторсульфонатов лантана и иттербия, однако селективность

процесса невысока [95]. Для нитрования алкилбензолов используются также системы  $\text{CeNH}_4(\text{NO}_3)_4/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{SiO}_2$  и  $\text{VO}(\text{NO}_3)_3$  [105].

Ранее было отмечено, что ион  $\text{Fe(III)}$  может катализировать нитрование аренов в системе  $\text{NO}_2\text{-O}_2$  [106]. Позиционированное позднее как Киодай-нитрование, взаимодействие ароматических углеводородов (в т. ч. алкилбензолов) с низшими оксидами азота и озоном в инертном растворителе ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeNO}_2$ ,  $\text{MeCN}$ ) в присутствии катализаторов [соли  $\text{Fe(III)}$ ,  $\text{MeSO}_3\text{H}$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ] обеспечивает практически количественный выход нитропродуктов [74]. Однако региоселективность этого процесса совпадает с обычной, наблюдаемой в среде традиционно применяемой нитрующей смеси. Относительный выход *орто*-изомера при нитровании метил-, этил-, изопропил- и *трет*-бутилбензола составляет 57, 44, 23 и 13% соответственно. *Орто*-/*пара*-соотношение при таком нитровании хлорбензола составляет 1.14 при концентрации субстрата в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $3 \cdot 10^{-3}$  М и уменьшается до 0.45 в отсутствие растворителя. Для реакции, проводимой в системе азотная кислота - 80%-ная серная кислота, этого не наблюдается. Объяснение этому факту было найдено в стабилизации димерной формы катион-радикала  $\text{PhCl}^{+\bullet}$  при высоких концентрациях субстрата и отсутствии таковой при низких в среде хлорированных углеводородов.

Нитрование толуола с помощью  $\text{N}_2\text{O}_4/\text{O}_2$  без растворителя на цеолите Н $\beta$  протекает неселективно (*п*-/*о*- = 0.9) [107]. Региоселективность нитрования толуола азотной кислотой (60-90%) на цеолитах, промотированных солями  $\text{Al(III)}$  и  $\text{Fe(III)}$  невысока, однако в таких системах удается регулировать величину соотношения *орто*-/*пара*- от 30:67 до 56:38.

При нитровании алкилбензолов *N*-нитропиразолом в присутствии  $\text{BF}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{AgNO}_3$  в  $\text{MeCN}$  изомерный состав изменяется, причем наблюдается падение степени *орто*-замещения и активности алкилбензолов при увеличении размера алкила [108], более ярко выраженное при нитровании *N*-нитропиразолом и мало заметное при нитровании с использованием  $\text{AgNO}_3$ .

В газофазном нитровании замещенных ароматических соединений высокую активность проявляют смешанные оксиды металлов VB и IIIB групп Периодической таблицы [109—112]. В качестве нитрующего агента используют 25—70%  $\text{HNO}_3$  либо оксиды азота. При этом соотношение *пара*-/*орто*-изомеров составляло 2 : 1.

Применение оксидной фосфорванадиевой системы [113] (с атомным соотношением фосфора и ванадия от 1 : 2 до 2 : 1) позволило получить отношение *пара*-нитротолуол : *орто*-нитротолуол ~ 2.

Расширяет возможности нитрования сульфатированный  $\text{ZrO}_2$  [114, 115]. По данным [116] такой катализатор позволяет нитровать даже ароматические вещества с низкой реакционной способностью.

Авторами работ [117, 118, 119, 120] для нитрования бензола и хлорбензола оксидами азота предложены катализаторы, представляющие собой смесь двух или более оксидов, в частности,  $\text{MoO}_3\text{--WO}_3$ ,  $\text{MoO}_3\text{--TiO}_2$ ,  $\text{WO}_3\text{--TiO}_2$ ,  $\text{TiO}_2\text{--ZrO}$ ,  $\text{TiO}_2\text{--SiO}_2$  и др. Катализаторы характеризуются высокой активностью и селективностью в образовании нитробензолов, причем активность сохраняется в течение длительного времени.

При использовании гетерополикислот в качестве катализаторов нитрования [121] установлено, что исходные гетерополикислоты  $\text{H}_3(\text{PW}_{12}\text{O}_{40})$  и  $\text{H}_3(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40})$  проявляют сравнительно низкую активность. Однако она резко повышается после ионного обмена гетерополикислот с солями цезия и талия, в результате которого часть атомов водорода гетерополикислот замещается на катионы  $\text{Cs}^+$  или  $\text{Tl}^+$ . Наблюдаемый эффект, по мнению авторов, обусловлен увеличением активной поверхности твердой кислоты, которое компенсирует даже потерю активных протонов.

Среди оксидных систем, способных активировать реакцию нитрования, наиболее изучены катализаторы на основе  $\text{TiO}_2$  и  $\text{ZrO}_2$  [122—124]. Интересно, что сами оксиды характеризуются сравнительно слабой протонной кислотностью [125]. Усиление брэнстедовской кислотности  $\text{TiO}_2$

и  $\text{ZrO}_2$  наблюдается при образовании смешанных оксидных систем, которые наряду с  $\text{TiO}_2$  или  $\text{ZrO}_2$  содержат также  $\text{WO}_3$ ,  $\text{MoO}_3$  и др. [123-125].

Как известно, одним из способов повышения кислотности оксидных систем является введение в них сульфат-ионов, или сульфатирование. Так, при введении  $\text{SO}_4^{2-}$  в оксиды  $\text{TiO}_2$  и  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  их кислотность увеличивается [126, 127]. Наиболее сильные суперкислоты получаются при введении сульфат-ионов в гидроксиды циркония и титана.

В работах [113, 114, 128] катализатором нитрования служил  $\text{SO}_4^{2-}/\text{ZrO}_2$ . Чтобы повысить *para*-селективность этой системы при нитровании толуола азотной кислотой, авторы [116, 129, 130] наносили на поверхность катализатора слой поливинилового спирта, обладающего молекулярно-ситовым действием. В результате удалось при 20 °С получить конверсию толуола 94—98%, но при сравнительно небольшой селективности по *para*-нитротолуолу - 43-46%.

### 2.2.3. Нитрование с использованием реагентов, иммобилизованных на твердых носителях

Целое направление в развитии синтетических возможностей нитрования представлено применением реагентов, иммобилизованных на твердых носителях. При этом появляются новые возможности управления закономерностями процесса, в том числе и региоселективностью.

Так, направление нитрования алкилбензолов ацилнитратами, нанесенными на твердый носитель, зависит как от вида носителя, так и растворителя [131]. Толуол реагирует с ацетилнитратом на хризотиле, образуя *орто*-, *мета*- и *пара*-нитротолуолы в соотношении *о*:-*м*:-*п* = 19:3:78 и выходом 90% от теоретического. Использование бензоилнитрата, несмотря на его большие молекулярные размеры, приводит к увеличению степени *орто*-замещения (*о*:-*м*:-*п* = 56:1:43, выход 95%), зато меньший по размеру пропионилнитрат на цеолите HZMS обладает наивысшей *para*-

селективностью (*o*:-*m*:-*n*-~5:0:95), но при значительно меньшем выходе - 54%. Увеличение размера алкильного заместителя повышает селективность до *o*:-*m*:-*n* = 3:2:95 в случае нитрования кумола  $\text{AcONO}_2$  на хризотиле (выход 97%). Применение  $\text{PrONO}_2$  иммобилизованном на ZMS-5 позволяет пронитровать толуол с высокой *para*-селективностью (*o*:-*m*:-*n* = 5:0:95), но с достаточно низким выходом [132]. Так же, преимущественно в *para*-положение протекает процесс для толуола при использовании  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  на монтморрилоните в присутствии  $\text{As}_2\text{O}$  [133].

При нитровании фенола ацетилнитратом, нанесенном на  $\text{SiO}_2$ , наивысшая селективность по *орто*-/*пара*-соотношению получена в среде  $\text{CHCl}_3$  [134]. Такая высокая степень ориентации в *орто*-положение была объяснена авторами работ [135, 136] в терминах т.н. эффекта сопровождения (*cheperon effect*), который заключается в наличии вблизи *орто*-положения функциональной группы, способной временно связать нитроний-катион. За счет этого эффекта при нитровании  $\text{PhCH}_2\text{COOH}$ , их производных (эфиров и амидов) и других ароматических соединений со слабым акцептором в боковой цепи азотной кислотой в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:10) образуется неожиданно много *орто*-изомера.

При нитровании ароматических углеводородов иммобилизованными ацилнитратами величина отношения 2 *пара*-/*орто*- меняется от 1.23 в серной кислоте до 8.78 при иммобилизации реагента на цеолите. Региоселективность реакции нитрования в присутствии цеолитов [137], монтмориллонита K10 [138, 139] и модифицированной глины [140, 141] сдвигается в сторону *пара*-изомера. Высокоселективное нитрование алкилбензолов (в основном толуола) в присутствии ионообменной смолы IR-120 описано в патенте [142] (при отсутствии воды образуется до 95% 4-нитротолуола). При исследовании электрофильного ароматического замещения нитратами металлов в  $\text{As}_2\text{O}$  авторами [143] постулировано образование комплекса реагента и растворителя и отмечено сильное влияние природы металла на изомерное распределение продуктов при нитровании салицилового ангидрида.



Несмотря на то, что подавляющее большинство работ в области нитрования ароматических систем посвящена разработке гетерогенных катализаторов, позволяющих вести этот процесс без использования  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , часть работ направлена на модифицирование традиционного подхода с использованием неорганических кислот в качестве катализаторов. При этом преследуется цель уменьшить количество используемой кислоты, чтобы сделать процесс экологически более безопасным. Одним из решений этой проблемы является нанесение  $\text{H}_2\text{SO}_4$  на инертный носитель, который не разрушается под ее действием, например на  $\text{SiO}_2$  [144, 145]. Установлено, что нанесенная на силикагель серная кислота является эффективным катализатором нитрования в жидкой фазе.

Авторами работы [146] для нитрования аренов предлагалось использовать  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и некоторые алюмосиликаты с нанесенными на них кислотами ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ). Подобные каталитические системы описаны также в [147, 148]. В готовом катализаторе содержится до 70%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Нитрование ведут в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; нитрующим агентом служит 70—90%  $\text{HNO}_3$ . В выбранных условиях бензол и толуол превращаются в соответствующие нитросоединения с практически количественными выходами (не более, чем за 1 ч). При этом процесс высокоселективен.

Интересным вариантом решения процесса нитрования толуола является использование  $\text{HNO}_3$  в паровой фазе при 80—180 °С и пониженном давлении [149]. В качестве катализаторов выступают  $\text{SiO}_2$  или  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , пропитанные  $\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{H}_3\text{PO}_4$  и содержащие также добавки солей этих кислот. Выход нитротолуола составляет 77%, причем отношение *пара-/орто*-изомеров достигает 1,84. Скорость нитрования замещенных аренов (толуол, ксилолы) удастся повысить путем введения в систему небольшого количества безводного  $\text{CaSO}_4$  или  $\text{CaO}$ .

Весьма перспективные результаты показало использование в качестве нитрующей смеси раствора  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2$  в дихлорметане [150, 151], содержащего небольшую добавку серной кислоты. Особенно высокая

активность этой системы проявилась при нитровании нафталина: скорость этого процесса для указанного субстрата почти в 7500 раз превосходит скорость нитрования бензола. Причем, существует возможность применять эту смесь либо в виде жидкости, либо нанесенной на силикагель.

В целом, иммобилизация компонентов нитрующих смесей на твердые носители позволяет существенно повысить экологическую дружелюбность процессов нитрования.

#### **2.2.4. Проведение реакции нитрования в ионных жидкостях**

Попытка повысить экологичность такого традиционно опасного для окружающей среды процесса как нитрование привела к появлению работ, в которых показано применение целого ряда реакционных сред, до недавнего времени весьма экзотических. К ним можно отнести так называемые ионные жидкости. Интерес к ним как к реакционным средам резко возрос в последнее десятилетие. Этот термин означает вещества, которые являются жидкостями при температуре ниже 100°C и состоят из органических катионов, например, 1,3-диалкилимидазолия, N-алкилпиридиния, тетраалкиламмония, тетраалкилфосфония, триалкилсульфония и разнообразных анионов:  $\text{Cl}^-$ ,  $[\text{BF}_4]^-$ ,  $[\text{PF}_6]^-$ ,  $[\text{SbF}_6]^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{ROSO}_3^-$ ,  $\text{RSO}_3^-$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  и др. [152-160]. Использование ионных жидкостей в качестве реакционных сред обозначает перспективу решения проблемы эмиссии растворителей и повторного использования катализаторов. Помимо этого, реализация традиционных процессов в новом окружении может изменить закономерности реакции и дать новые возможности управления химическими превращениями.

В целом ряде работ показана возможность осуществления реакции электрофильного замещения, в частности, нитрования ароматических соединений в ионных жидкостях. Одна из первых успешных попыток

использования этой реакционной системы описана в работе [161]. Нитрование ароматических соединений проводили в системе хлорид 1-этил-3-метилимидазония -  $\text{AlCl}_3$ , используя  $\text{KNO}_3$  в качестве нитрующего агента. Генерация нитроний-катиона осуществлялась согласно схеме 2.12. Авторам удалось достичь 55% выхода нитробензола.

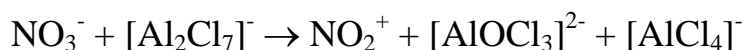
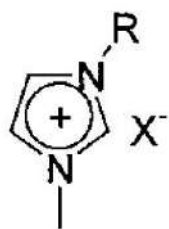


Схема 2.12

В работе [162] приведены данные по проведению нитрования замещенных бензолов (где заместитель:  $\text{CH}_3$ -,  $\text{CH}_3\text{O}$ -,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -,  $\text{F}$ -,  $\text{CF}_3$ -) в расплавах солей 1-этил-3-метилимидазония и 1-бутил-3-метилимидазония.

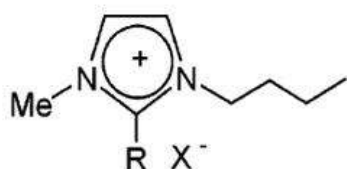


В качестве анионов  $\text{X}$  в солях использованы  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AlCl}_4^-$ ,  $\text{Al}_2\text{Cl}_7^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{FSO}_3^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ . Нитрующими агентами являлись  $\text{NH}_4\text{NO}_3/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}_2/\text{TfOH}$ ,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  и  $\text{AgNO}_3/\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}$ . Использованные реагенты обладают различной региоселективностью. Так, при использовании  $i\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}_2$  в среде  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OH}/\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$  и анионе  $\text{NO}_3^-$  нитрование толуола осуществляется с соотношением  $o$ -/ $n$ - = 1.43. В  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  толуол реагирует с  $o$ -/ $n$ -соотношением 0.92. Сходный результат получен при использовании  $\text{AgNO}_3$  (1.16) и  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  (1.15).

Выходы продуктов нитрования в зависимости от структуры и реакционной системы достигают 60 - 99%, однако по изомерному распределению реакции не отличаются высокой селективностью (соотношение [ $o$ :- $m$ :- $n$ -] составляет в реакции с толуолом 58.0:2.1:39.9, что сходно с результатом для обычного нитрования его в среде серной кислоты). Нитрование *трет*-бутилбензола приводит к изомерному распределению 12.1:7.5:80.4; 7.9:6.8:85.3; 8.4:6.2:85.4 для сред [1-этил-3-метилимидазолий][ $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$ ], [1-этил-3-метилимидазолий][ $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ] и  $[\text{Et}(i\text{-Pr})_2\text{NH}][\text{CF}_3\text{COO}^-]$

соответственно. Реакция с фторбензолом приводит к преимущественному образованию *para*-изомера с соотношениями *o*-: *m*-: *p*- в зависимости от реакционной системы 9,4: 3,2: 87,4 - 3,8 : 3,4: 92,8.

Повышенная, по мнению авторов [163] региоселективность *para*-ориентации нитрования показана для различных замещенных бензолов (схема 2.13) в ионных жидкостях указанной общей структуры (где bmim - 1-



бутил-3-метилимидазаний) при использовании в качестве нитрующего агента системы азотная кислота - уксусный ангидрид.

- 1 R = H, X = BF<sub>4</sub>, [bmim]BF<sub>4</sub>
- 2 R = H, X = PF<sub>6</sub>, [bmim]PF<sub>6</sub>
- 3 R = Me, X = BF<sub>4</sub>, [bdmim]BF<sub>4</sub>

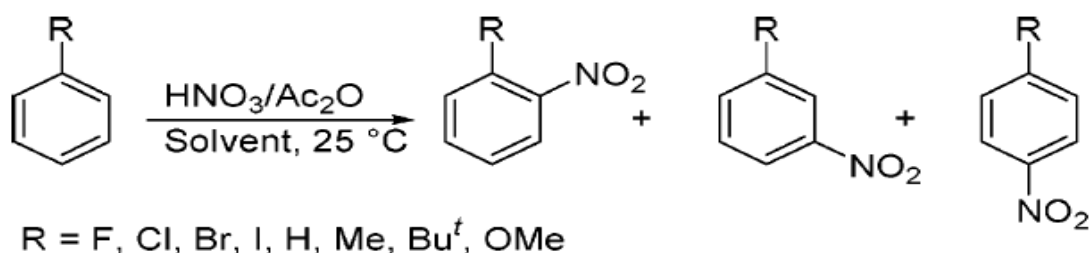


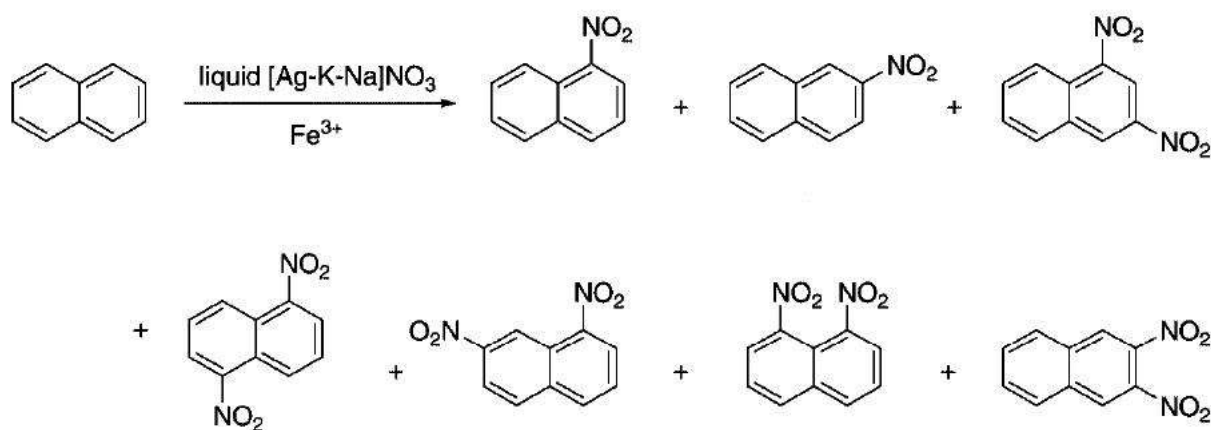
Схема 2.13

Самое высокое соотношение *para*-/*орто*- для фторбензола получено для ионной жидкости 2 и составило 18 при общем выходе 96 % от теории. Для большинства других субстратов (за исключением иодбензола) для этой системы также представлены достаточно высокие выходы (таблица 2.1). Наблюдается и некоторый (хотя и не столь значительный) сдвиг в сторону *para*-ориентации процесса, несравнимый с достигнутыми другими методами. Например, при нитровании толуола NaNO<sub>3</sub> в CF<sub>3</sub>COOH образуется до 95% *para*-изомера [163].

**Таблица 2.1.** Значения выходов и соотношения *пара*-/*орто*-изомеров в процессе нитрования замещенных бензолов ( $R-C_6H_5$ ) системой азотная кислота - уксусный ангидрид в среде ионной жидкости.

R	Выход, %	Соотношение <i>пара</i> -/ <i>орто</i> -
Cl	81	4,4
Br	70	3,7
I	14	2,2
Me	95	0,64
<i>t</i> -Bu	96	7,9
OMe	63	0,75

В последнее время осуществлены попытки использования неорганических ионных жидкостей для проведения нитрования ароматических систем. Авторы работы [164] использовали в качестве реакционной среды смесь нитратов серебра, калия и натрия с брутто-формулой  $Ag_{0.51}K_{0.42}Na_{0.07}NO_3$ . В качестве катализатора были добавлены соли железа. В целом, отмечено протекание процесса для целого ряда ароматических субстратов (схема 2.14), хотя значения выходов нитропродуктов нельзя назвать высокими.



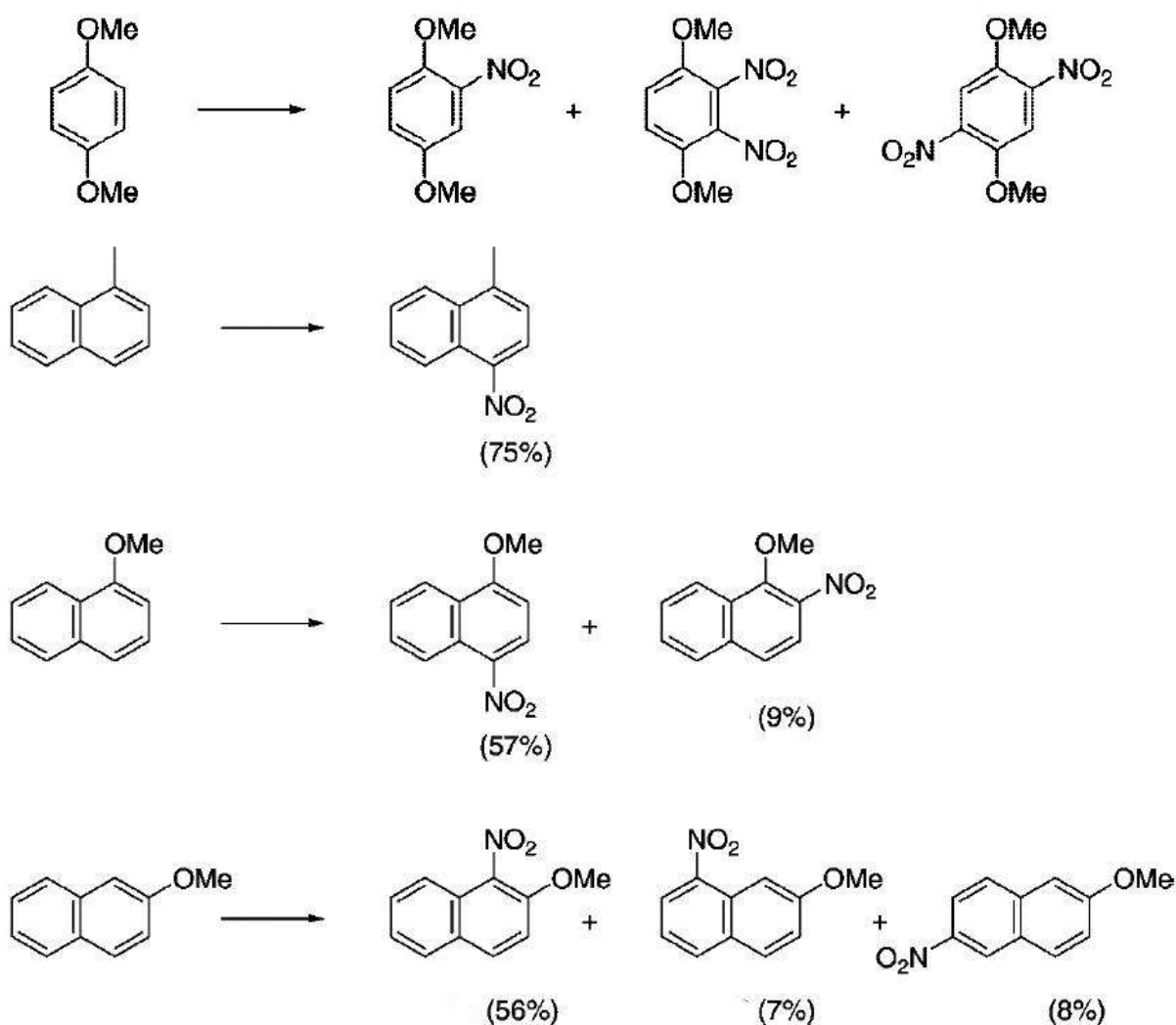


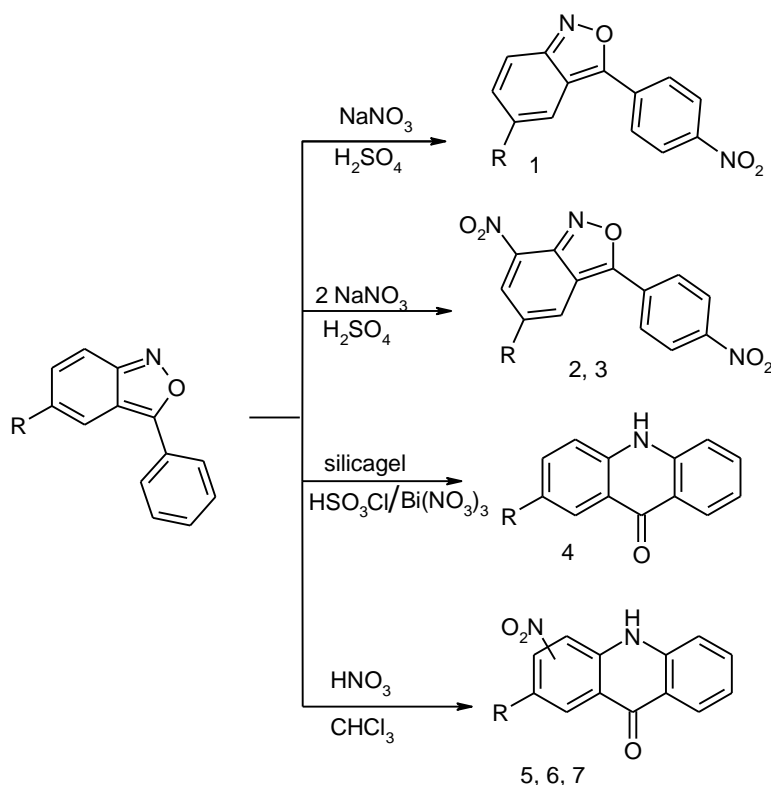
Схема 2.14

### 2.2.5. Параллельные превращения в реакции нитрования

Введением нитрогруппы в структуру ароматического соединения можно функционализировать не только карбоароматические, но и различные, в том числе и электронодефицитные, гетероциклические субстраты [165-167]. При проведении процесса нитрования для некоторых гетероциклических структур, в зависимости от условий, может реализоваться целый набор превращений, приводящий к образованию разных конечных продуктов.

Так, авторами [168-170] показано, что проведение реакции нитрования 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов приводит, в зависимости от

применяемых условий, к различным продуктам, а также показана ключевая роль серной кислоты в данных процессах. Обнаружено, что при осуществлении взаимодействия гетероциклических структур с нитратом натрия или концентрированной азотной кислотой в среде серной кислоты в зависимости от соотношения субстрат : нитрующий агент формируются соответствующие моно- или динитропроизводные 5-галоген-3-фенил-2,1-бензизоксазолов:



Где: **1**: R=Cl (74.3 %), **2**: R=Cl (89.2 %), **4**: R=Cl (75.6 %) **3**: R=Br (59.3 %), **5**: R=Cl (76.7 %), **6**: R=Br (49.8%), **7**: R= I (33.4 %)

Схема 2.15

Интересно отметить, что при соотношении субстрат : реагент 1:1, не наблюдается образование изомерных нитропродуктов, и нитрогруппа селективно направляется в *пара*-положение 3-фенильного фрагмента.

При проведении реакции с концентрированной азотной кислотой в среде хлороформа происходит одностадийное формирование соответствующих нитропроизводных акридинона. Таким образом, имеет

место трансформация исходной гетероциклической системы, с одновременным введением одной или двух нитрогрупп.

В условиях твердофазной реакционной системы следовало бы ожидать формирования нитропроизводного 3-фенил-5-хлор-2,1-бензизоксазола **1**, выбранного в качестве модельного объекта, поскольку данный маршрут реализуется при проведении взаимодействия данного субстрата с азотной кислотой или нитратом натрия в среде концентрированной серной кислоты. Однако, проведение комплексного анализа конечного продукта, образующегося в используемой реакционной системе, показало, что вместо ожидаемого продукта нитрования **1** с сохранением гетероциклической системы, происходит трансформация в 2-хлор-9,10-дигидро-9-акридинон **4** без введения нитрогруппы с выходом 75.6%:

Таким образом, становится возможной управляемая дивергенция реакционного маршрута процесса нитрования 5-хлор-3-фенил-2,1-бензизоксазола.

## 2.3. Литература

1. Химия нитро- и нитрозогрупп. Под ред. Г.Фоейра; перевод с англ. М.: Мир, **1972**.
2. Ono N. The nitro group in organic synthesis. Wiley-VCH, **2001**. 372 p.
3. *Российский химический журнал*. **2006**. 3.
4. Сборник тезисов Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем». М.: **2009**. 164 с.
5. Русанов А.Л., Комарова Л.Г., Лихачев Д.Ю., Шевелев С.А. *Успехи химии*. **2003**. 72 (10), 1011.
6. Hans-Ulrich Blaser, Heinz Steiner, and Martin Studer. *ChemCatChem*. **2009**, 1, 210.
7. Зайцев А.А., Далингер И.Л., Шевелев С.А. *Успехи химии*. **2009**. 78 (7), 643.



8. Hoggett J. G., Moodie R. B., Penton J. R., Schofield K. Nitration and aromatic reactivity. Cambridge University Press. **1971**. 246 p.
9. Schofield, K. Aromatic Nitration. Cambridge University Press: Cambridge, **1980**.
10. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ. Л.: Химия, **1973**. 688 с.
11. Орлова Е.Ю. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ. Л.: Химия, **1981**. 311 с.
12. Olah G. A., Malhotra R., Narang S. C. Nitration, Methods and Mechanisms. VCH: New York, **1989**.
13. Taylor R. Electrophilic Aromatic Substitution; John Wiley and Sons: Chichester, **1990**.
14. Barrett A. G. M., Braddock D. C., Ducray R., McKinnell R. M., Waller F. J. *Synlett*. **2000**, 57.
15. Waller F. J., Barrett A. G. M., Braddock D. C., Ramprasad D. *Chem. Commun.* **1997**, 613.
16. Olah G. A., Malhotra R., Narang S. C. *J. Org. Chem.* **1978**. 43, 4628.
17. Gigante B., Prazeres A. O., Marcelo-Curto M. J. *J. Org. Chem.* **1995**. 60, 3445.
18. Delaude L., Laszlo P., Smith K. *Acc. Chem. Res.* **1993**. 26, 607.
19. Cornelis A., Delaude L., Gerstmans A., Laszlo P. *Tetrahedron Lett.* **1988**. 29, 5657.
20. Dagade S. P., Waghmode S. B., Kadam V. S., Dongare M. K. *Appl. Catal., A* **2002**. 226, 49.
21. Choudary B. M., Sateesh M., Lakshmi Kantam M., Koteswara Rao K., Ram Prasad K. V., Raghavan K. V., Sarma J. A. *Chem. Commun.* **2000**, 25.
22. Vessena D., Kogelbauer A., Prins R. *Catal. Today*. **2000**. 60, 275.
23. Kwok T. J., Jayasuriya K., Damavarapu R., Brodman B. W. *J. Org. Chem.* **1994**. 59, 4939.
24. Nagy S. M., Yarovoy K. A., Shubin V. G., Vostrikova L. A. *J. Phys. Org. Chem.* **1994**. 7, 385.

25. Nagy S. M., Yarovoy K. A., Shakirov M. M., Shubin V. G., Vostrikova L. A., Ione K. G. *J. Mol. Catal.* **1991.** 64, 31.
26. Vione D., Maurino V., Minero C., Lizzetti E. *Environ. Sci. Technol.* **2005.** 39, 1101.
27. Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*; Cornell University Press: New York, **1969.**
28. Ingold C. K., Hughes E. D. *J. Chem. Soc.* **1950,** 2400.
29. Ингольд К. Основы теоретической органической химии. М.: Мир. **1973.** 1077 с.
30. Olah G. A., Kuhn S., Flood S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961.** 83, 4571.
31. Olah G. A. *Acc. Chem. Res.* **1971.** 4, 240.
32. Coombes R. D., Moodie R. B., Schofield K. *J. Chem. Soc. B* **1968,** 800.
33. Schofield K. *Aromatic Nitration*; Cambridge University Press: Cambridge, **1980.**
34. Olah G. A., Malhotra R., Narang S. C. *Nitration Methods and Mechanisms*; VCH: New York, **1989.**
35. Kenner J. *Nature* **1945.** 156, 369.
36. Weiss J. *Trans. Faraday Soc.* **1946.** 42, 116.
37. Perrin C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977.** 99, 5516.
38. Kochi J. K. *Acc. Chem. Res.* **1992.** 25, 39.
39. Kim E. K., Bockman T. M., Kochi J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993.** 115, 3091.
40. Eberson L., Jonsson L., Radner F. *Acta Chem. Scand. B* **1978.** 32, 749.
41. Eberson L., Radner F. *Acta Chem. Scand. B* **1980.** 34, 739.
42. Eberson L., Radner F. *Acc. Chem. Res.* **1987.** 20, 53.
43. Fukuzumi S., Kochi J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981.** 103, 7240.
44. Takeshita K. *J. Chem. Phys.* **1994.** 101, 2192.
45. Raghavachari K., Haddon R. C., Miller T. A., Bondbey V. E. *J. Chem. Phys.* **1983.** 79, 1387.
46. Attina M., Cacace F., Ricci A. *J. Phys. Chem.* **1996.** 100, 4424.

47. Esteves P. M., Cardoso S. P., Barbosa A. G. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**. 125 (16), 4836.
48. Attina M., Cacace F., Yanez M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**. 109, 5092.
49. Aschi M., Attina M., Cacace F., Ricci A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**. 116, 9535.
50. Attina M., Cacace F., de Petris G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**. 26, 1177.
51. Cacace F. *Acc. Chem. Res.* **1988**. 21, 215.
52. Benezra S. A., Hoffman M. K., Bursey M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**. 92, 7501.
53. Morrison, J. D., Stanney K., Tedder J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1981**. 967.
54. Dunbar R. C., Shen J., Olah G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**. 94, 6862.
55. Szabo K. J., Hornfeldt A. B., Gronowitz S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**. 114, 6827.
56. Politzer P., Jayasuriya K., Sjoberg P., Laurence P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**. 107, 1174.
57. Alburnia A. R., Borrelli R., Peluso A. *Theor. Chem. Acc.* **2000**. 104, 218.
58. Feng J., Zheng X., Zerner M. C. *J. Org. Chem.* **1986**. 51, 4531.
59. Gwaltney S. R., Rosokha S. V., Head-Gordon M., Kochi J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**. 125, 3273.
60. Melander L. *Isotope Effects on Reaction Rates*; Ronald Press: New York, **1960**.
61. Peluso A., Del Re G. *J. Phys. Chem.* **1996**. 100, 5303.
62. Lund T., Eberson L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*. **1997**. 1435.
63. Eberson L., Hartshorn M. P., Radner F. *Acta Chem. Scand.* **1994**. 48, 937.
64. Esteves P. M., Carneiro J. W., Olah G. A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**. 125, 4836.
65. Rosokha S. V., Kochi J. K. *J. Org. Chem.* **2002**. 67, 1728.
66. de Queiroz J. F., Carneiro J. W., Esteves P. M. et al. *J. Org. Chem.* **2006**. 71, 6192.
67. Chen L., Xiao H., Xiao J. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**. 18, 62.

68. Tanaka M., Muro E., Ando H. et al. *J. Org. Chem.* **2000.** 65, 2972.
69. Bockman T.M., Kochi J.K. *J. Phys. Org. Chem.* 7 (1), 325.
70. Baciocchi E., Galii C. *J. Phys. Org. Chem.* **1995.** 8, 563.
71. Tanaka M., Muro E., Ando H., Xu Q., Fujita M., Souma Y., Yamaguchi Y. *J. Org. Chem.* **2000.** 65. 2972.
72. Johnston J.F., Ridd J.H., Sandall J.P.B. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989.** 244.
73. Suzuki H., Takeuchi T., Mori T. *J. Org. Chem.* **1996.** 61, 5944.
74. Нонояма Н., Мори Т., Судзуки Х. *ЖОрХ.* **1998.** 34 (11), 1591.
75. S. A. Shackelford, M. B. Anderson, L. C. Christie et al. *J. Org. Chem.* **2003.** 68, 267.
76. Грейш А.А. *Росс. хим. журнал.* **2004.** 6. 92.
77. Smith K., Butters M., Paget W. E., Goubet D., Fromentin E., Nay B. *Green Chem.* **1999.** 1, 83.
78. Smith K., He P., Taylor A. *Green Chem.* **1999.** 1, 35.
79. Smith K., Zhenhua Z., Hodgson P. K. G. *J. Mol. Catal. A*, **1998.** 134, 121.
80. Smith K., Ewart G. M., Randles K. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997.** 1085.
81. Smith K., Musson A., DeBoos G. A. *J. Org. Chem.* **1998.** 63, 8448.
82. Smith K., Gibbins T., Millar R. W., Claridge R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000.** 2753.
83. Suzuki H., Mori T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994.** 479.
84. Smith K., Almeer S., Black S.J., Peters C. *J. Mater. Chem.* **2002.** 12. 3285.
85. Hirose A. *Bull. Chem. Soc. Japan.* **1972.** 45 (9). 2955.
86. Shtykov S.N. YII International Conference The Problems of solvation and complex formation in solution. Abstracts. Ivanovo. **1998.** 258.
87. Rein-houdt D.N. YI European Symposium on Organic Reactivity. Louvain-la-Nerve. Book of Abstracts. **1997.** P. 7.
88. Masci B. *J. Org. Chem.* **1985.** 50 (21). 4081.
89. Чепраков А.В., Махоньков И.Н., Белецкая И.П. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1983.** 3, 714.

90. Салахутдинов Н.Ф., Ионе К.Г., Кобзарь Е.А., Малышева Л.В. *ЖОрХ*. **1993**. 29 (3). 546.
91. US Patent 4418230, **1983**
92. Berteau I.E., Kouwenhoven H.W., Prim R. *Ibid.* **1993**. 78, 607.
93. Berteau L. E., Kouwenhoven H.W., Prim R. *Appl. Catal., A: Chemical*, **1995**. 129, 229.
94. Serteau I.E., Kouwenhoven H.W., Prins R. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1994**. 84, 1973.
95. Shi M., Shi-Cong Cui. *Adv. Synt. and Catalyst*. **2003**. 345. 1329.
96. Greenop M.W., Thomas C.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**. 2. 1595.
97. Waller F J., Barret A.G.M., Braddock D.C., Ramprasad D. *Chem. Commun.* **1997**. 6. 613.
98. Waller F.J., Barret A.G.M., Braddock D.C., Ramprasad D. *Tetrahedron Lett.* **1998**. 39. 1641.
99. Loguori L., Bjorsvik H.-R., Fontana F., Bosco D., Galimberti L., Minisci F.J. *J. Org. Chem.* **1999**. 64. 8812.
100. Vasenna D., Kogelblauer A., Prins R., Armor J. *Abstracts of EUROPACAT 4. Rimini*. **1999**. 222.
101. Coombes R. Aromatic compounds. *Ann. Repts. Progr. Chem.* **1976**. B73. 201.
102. Milligan B. *J. Org. Chem.* **1983**. 48 (9). 1495.
103. Masci B. *Tetrahedron*. **1989**. 45 (9), 2719.
104. Masci B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**. 1262.
105. Dove M.F.A., Manz B., Montgomery G., Pattenden G., Wood S.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**. 1589.
106. Olah G.A., Krishnamurthy W., Narang S.C. *J. Org. Chem.* **1982**. 47 (3). 596.
107. Smith K., Almeer S., Peters Ch. *Chem. Commun.* **2001**. 2748.
108. Olah G.A., Narang S.C., Fung A.P. *Org. Chem.* **1981**. 46 (13). 2706.
109. US Patent 4600702, **1986**.
110. US Patent 461733, **1986**.
111. US Patent 462813, **1986**.

112. EP 0078247 A2,B1, **1983**.
113. US Patent 4347389, **1982**.
114. Наги Ш.М., Зубков Э.А., Шубин В.Г. *Вестник АН УССР. Химия*, **1990**. 39 (7), 1500.
115. Panda K.M., Pattnayak P.K. *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1998**. 113, 247.
116. Наги Ш.М., Зубков Э.А., Шубин В.Г. *Изв. АН СССР. Сер. Хим.*, **1990**. 1650.
117. Sato H., Hirose K., Nagai K. e. a. *Appl. Catal., A: Chemical*, **1998**. 175, 201.
118. Sato H., Hirose K. *Appl. Catal., A: Chemical*, **1998**. 174, 77.
119. US Patent 4551568, **1985**.
120. US Patent 5004846, **1991**.
121. Sato H., Nagai K., Yoshioka H., Nagaoka Y. *Appl. Catal., A: Chemical*, **1998**. 175, 209.
122. Busca G. *Catal. Today*, **1998**. 41, 191.
123. Zhang Y., Xiong G., Yang W., Fu X. *Ibid.*, **2001**. 68, 89.
124. Nova I., Lietti L., Casagrande L. et al. *Appl. Catal., B: Environmental*, **1998**. 17, 245.
125. Танабе К. *Катализаторы и каталитические процессы*. М.: Мир, **1993**.
126. Arata K *Adv. in Catal.*, **1990**. 37, 165.
127. Yamaguchi T. *Appl. Catal., A: General*, **1991**. 61, 1.
128. Panda K.M., Pattnayak P.K. *Catal. Lett.*, **1997**. 47. 255.
129. Yadav G.D., Nair J.J. *Catal. Let.*, **1999**. 62, 49.
130. Yadav G.D., Nair J.J. *Microporous and Mesoporous Materials*, **1999**. 33, 1.
131. Rodrigues J.A.R., Filho A. P.O, Moran P.J.S. *Synt. Comm.* **1999**. 29 (12), 2169.
132. Kwok T.J., Yayasuriya K., Damavarapu R., Brodman B.W. *J. Org. Chem.* **1994**. 59. 4939.
133. Gigante B., Prazeres A.O., Marcelo-Curto M.J., Laszlo P. *J. Org. Chem.* **1995**. 60. 3445.

134. Rodrigues J.A.R., Filho A.P.O., Moran P.J.S, Custodio R. *Tetrahedron*. **1999**. 55. 6733.
135. Strazzolini P., Giumanini A. G., Runcio A., Scuccato M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 952.
136. Кофанов Е.Р. Закономерности нитрования карбоновых кислот дифенила. *Автореф. Дисс... докт. хим. наук*. Ярославль. **2003**, 42 с.
137. Наги А.М., Зубков Э.А., Шубин В.Г. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1989**. 1933.
138. Laszlo P., Vandormael J. *Chem. Lett.* **1988**. 1843.
139. Laszlo P., Pennetrau P. *J. Org, Chem.* **1987**. 52. 2407.
140. Cornells A., Gerstmans A., Laszlo P. *Chem. Lett.* **1988**. 1839.
141. Cornells A., Delaude L., Gerstmans A., Laszlo P. *Tetrahedron Lett.* **1988**. 29. (46), 5909.
142. US Patent 2948759, **1961**.
143. Шытов Г.М., Берг В.К. *ЖФХ*. **1974**. 48 (10). 2452.
144. US Patent 5030776, **1991**.
145. Smith A.C., Narvaez L.D., Akins E.G. e. a. *Synth. Commun.*, **1999**. 29 (23), 4187.
146. US Patent 3928476, **1975**.
147. Kogelbauer A., Vassena D., Prince R., Armor J.N. *Catal. Today*, **2000**. 55, 151.
148. Riego J.M., Sedin Z., Zaldivar J.M. et al. *Tetrahedron Lett.*, **1996**. 37, 513.
149. US Patent 4112006, **1978**.
150. Mellor J.M., Mittoo S., Parkes R., Millar R.W. *Tetrahedron*, **2000**. 56, 8019.
151. Dincturc S., Ridd J.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1982**. 8, 965.
152. Sheldon R. *Chem. Commun.*, **2001**. 2399.
153. Ionic Liquids. Industrial Applications to Green Chemistry. Eds. R.D Rogers, K.R. Seddon. ACS Symposium Series 818, American Chemical Society, Washington, DC, **2002**.
154. Ionic Liquids in Synthesis. Eds. P. Wasserscheid, T. Welton. Wiley-VCH Verlag, **2002**.

155. Earle M.J., Seddon K.R. *Pure Appl. Chem.*, **2000**. 72 (7), 1391.
156. Wasserscheid P., Keim W. *Angew. Chem.*, **2000**. Bd. 112, 3926.
157. Welton T. *Chem. Rev.*, **1999**. 92, 2071.
158. Hagiwam R., Ito Ya. *J. Fluorine Chem.*, **2000**. 5, 221.
159. Кустов Л. М., Васина Т. В., Ксенофонтов В. А. *Рос. хим. ж.* **2004**. № 6. 13.
160. Игнатъев Н. В., Вельц-Бирман У., Вильнер Х. *Рос. хим. ж.* **2004**. № 6. 36.
161. Boon J. A., Lander S. W., Leviski J. A. et al. *Proc. Electrochem. Soc.*, 87- 7 (*Proc. Jt. Int. Symp. Molten Salts*) **1987**. 979.
162. Laali K.K., Gettvert V.J. *J. Org. Chem.* **2001**. 66. 35.
163. Stewart R. *J. Org. Chem.* **1974**. 39 (26). 3936.
164. Mascal M., Yin L., Edwards R., Jarosh M. *J. Org. Chem.* **2008**. 73, 6148.
165. Shackelford S. A., Anderson M. B., Christie L. C. et al. *J. Org. Chem.* **2003**. 68, 267.
166. Duffyt J. L., Laali K. K. *J. Org. Chem.*, 56 (9), **1991**. 3006
167. Шастин А.В., Годовикока Т.И., Корсунский Б.Л. *Успехи химии*. **2003**. 72 (3), 311.
168. Соколов В. Г. Синтез и модификация 3-арил-2,1-бензизоксазолов.- *Автореферат диссертации на соискание ученой степени к. х. н.* - Ярославль, **2006**.
169. Орлов В.Ю., Котов А.Д., Ганжа В.В., Соколов В.Г. *Журнал органической химии*. **2007**. 42 (10). 1509.
170. Патент РФ, № 2356894. **2009**. Бюл. № 15.



## **Глава 3.**

# **Радикальные процессы при функционализации карбо- и гетероароматических систем**

Радикальные процессы являются идеальным инструментом функционализации ароматических соединений. Вследствие наличия свободнорадикального центра, зачастую связанного с атомом углерода и формирующегося в результате распада связи С-Н либо одноэлектронного переноса, образующиеся промежуточные продукты (радикальные частицы) обладают высокой реакционной способностью и легко подвергаются дальнейшим превращениям, связанным с введением различных функциональных групп на место атома водорода. Область химии радикальных частиц чрезвычайно обширна, поэтому в настоящей монографии, в которой ранее представлены реакции, протекающие преимущественно по ионным механизмам, рассмотрены только процессы с участием ион-радикальных частиц, в частности, анион-радикалов (АР) и ведущие к замещению атома водорода на ту или иную функциональную группу в карбо- и гетероароматических системах.

### **3.1. Общие подходы к активации процессов функционализации, идущих через образование ион-радикальных частиц**

Процессы, идущих через образование ион-радикальных частиц, обычно реализуются в условиях электрохимической, фотохимической, реже химической активации. Природа активации заключается в генерации ион-

радикальных частиц, которые затем претерпевают дальнейшие превращения. Анион-радикалы в большинстве случаев образуются в результате присоединения одного электрона незаряженной молекулой:

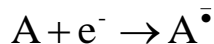


Схема 3.1

Источником электронов может быть либо катод (электрохимическая активация), либо вещество, легко отдающее электрон (химическая активация). Однако, встречаются варианты электрохимической активации процесса функционализации с образованием радикальных частиц, которые протекают при переходе электрона с интермедиата на анод (см. раздел 3.4).

Генерация ион-радикалов либо радикалов ароматических субстратов при воздействии электромагнитного излучения в видимой области может протекать по целому ряду механизмов: фотодиссоциация связи при реакционном центре, возбуждение молекул субстрата, фотоэжекция сольватированных электронов и фотосенсибилизация.

Одним из распространенных фотохимических способов генерации радикалов является фотодиссоциация связи арил-галоген. При условии, что энергия разрыва связи меньше энергии возбуждения молекулы происходит гомолитическая диссоциация наиболее реакционноспособной связи Ar-X. Ниже (раздел 3.3) будет показано, как подобный процесс ведет к функционализации по связи C-H. В процессе фотодиссоциации связи Ar-X образуются соответствующие радикалы [1], которые инициируют стадию развития цепи по механизму  $S_{RN}1$ .

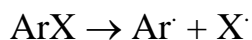
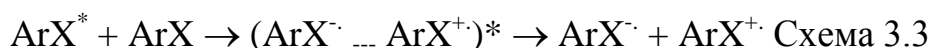


Схема 3.2

Возбужденное состояние ароматических соединений является  $\pi^*, \pi^*$ -состоянием, и фотодиссоциация связи углерод-галоген в галогенароматических соединениях происходит по механизму преддиссоциации при сближении потенциальной поверхности  $\pi^*, \pi^*$ -состояния с диссоциативным или  $\pi^*, \sigma^*$ -состоянием связи арил-галоген [2]. Энергии связи C-Hal для галогенбензолов убывают в ряду  $F > Cl > Br > I$ . Видно, что наиболее легко фотодиссоциация должна протекать для иодбензола. Ароматические радикалы, образующиеся в результате фотодиссоциации, являются более реакционноспособными по отношению к нуклеофилам, чем исходные молекулы [3] и способны вступать в реакции присоединения, что позволяет вводить в структуру ароматической молекулы функциональные группы различной природы.

Другим способом фотоактивации, приводящем к генерированию радикальных и ион-радикальных частиц является взаимодействие возбужденных ароматических молекул с реагентами либо добавками-донорами (акцепторами) электрона, не участвующими в фотореакции. При возбуждении ароматических молекул значительно изменяются их донорно-акцепторные свойства: уменьшается потенциал ионизации и возрастает сродство к электрону [4], поэтому перенос электрона между возбужденной ароматической молекулой и реагентами (например, нуклеофилами) становится более предпочтительным по сравнению с другими взаимодействиями. Реакции переноса электрона приводит к образованию ион-радикалов и радикалов ароматических молекул, которые в свою очередь могут участвовать в цепных процессах. В работе [5] показано, что фотохимическая реакция замещения хлора трифенилстаннатом в хлорпроизводных нафталина, пиридина и бензола протекает по  $S_{RN}1$ -механизму с образованием анион-радикала субстрата при взаимодействии нуклеофила с возбужденной молекулой субстрата. Аналогичный механизм фотоинициирования наблюдается для реакции иодбензола и иоднафталина с анионом N-ацетилтиоморфолина [6].

Распространенным путем образования ион-радикалов при фотоинициации является реакция переноса электрона при взаимодействии возбужденной молекулы ароматического субстрата с молекулой субстрата в основном состоянии:



Примеры реализации подобных механизмов показаны в [7-9] для 4-хлор и 4-фторанизола, а также при замещении галогена на нуклеофил или водород в галогенпроизводных нафталинах.

Другим механизмом является инициирование процессов сольватированными электронами. При этом образуются анион-радикалы, которые могут участвовать в реакции по  $S_{RN}1$ -механизму [10].

Сольватированные электроны могут генерироваться в среде при возбуждении ряда соединений вследствие фотоэжекции электрона. Так, при возбуждении фенолов и фенолятов [11] отмечено образование сольватированных электронов.

Достаточно часто фотоинициирование реакций замещения происходит при участии ионов металлов переменной степени окисления, которые играют роль фотосенсибилизатора. Так, комплекс рутения (II) обладает целым рядом свойств, удобных для его использования в качестве сенсибилизатора.

Таким образом, стадии фотоинициирования реакций ароматического замещения протекает в основном с участием процессов переноса электрона. Первичными продуктами реакций переноса электрона являются ион-радикальные пары, реакционная способность которых, т.е. соотношение констант скорости их диссоциации и рекомбинации, определяет эффективность стадии фотоинициирования. Применение подобного типа активации в процессах ароматического нуклеофильного замещения для функционализации ароматических систем будет показано ниже (раздел 3.3).

### 3.2. Функционализация ароматических систем в процессах с участием электрофильных агентов

Одним из перспективных путей введения функциональных групп в молекулы ароматических и ненасыщенных соединений является генерация их АР в средах, содержащих электрофильные агенты. Наличие у АР органических соединений высоко лежащей ВЗМО делает эти частицы склонными к присоединению разнообразных электрофильных агентов [12]. Наиболее изученным из этих процессов является присоединение к АР ароматических углеводородов диоксида углерода в условиях катодного восстановления с образованием соответствующих карбоксилатов (гл. 6 в [13]) (в качестве примера см. схему 3.4). В оптимальном варианте этот процесс оказывается конкурентоспособным по отношению к традиционным методам [14] введения карбоксигруппы.

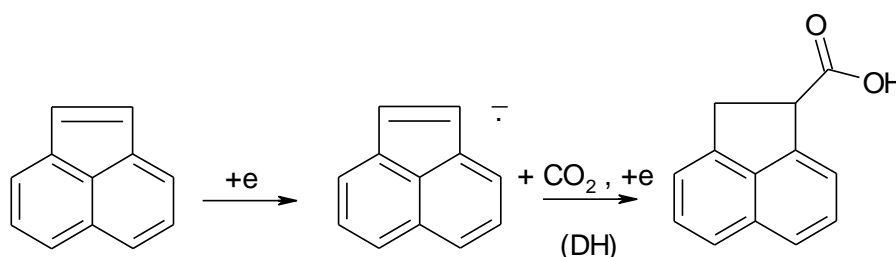


Схема 3.4

Менее эффективно протекает электрохимическое карбоксилирование гетероциклических соединений. В случае хинолина [15] максимальный выход монокарбоксипроизводного не превышает 50–60%. Низкая селективность процесса обусловлена, по-видимому, наличием побочных реакций образования дикарбоксипроизводных и продуктов гидрирования. С близким выходом (60%) протекает и карбоксилирование 1,4-бенздиазепинов

[16]. В то же время в реакции электрохимически генерируемых АР эфира 2-тиофенкарбоновой кислоты с диоксидом углерода [17] выход 2-метилового эфира 4,5-дигидро-2,5-дикарбоновой кислоты достигает 80%. Указанный результат позволяет надеяться, что высоко селективные методы катодного карбоксилирования могут быть разработаны и для гетероароматических соединений.

Примером удачного использования фотовозбуждения с образованием АР для процесса карбоксилирования может служить присоединение диоксида углерода к АР ароматических углеводородов [18]. В этой работе рассмотрено влияние различных факторов на селективность карбоксилирования, проводимого в насыщенных диоксидом углерода апротонных растворителях в присутствии доноров протонов. В ряде случаев авторам удалось достигнуть 90%-го выхода целевого продукта.

Апротонные растворители, как правило, инертны по отношению к АР органических соединений. Тем не менее в отдельных случаях при катодном генерировании АР в указанных растворителях были получены продукты, образование которых может быть следствием электрофильной атаки АР молекулой растворителя.

Как и процессы с участием анионов, реакции между АР и электрофилами могут протекать либо по синхронному механизму ( $S_N2$ ), либо включать стадию переноса электрона (механизм  $S_{RN}1$ ). Часто это реализуется для введения углеводородных фрагментов в ароматические системы.

В работе [19] было показано, что реакция бензофенона с реактивом Гриньяра протекает через образование ион-радикальной пары  $Ph_2CO^\bullet / RMgBr^{+}$ . Согласно предложенному механизму процесс алкилирования предшествует диссоциации этой пары, то есть протекает в клетке растворителя. Выход же АР бензофенона из клетки, по мнению авторов [19], ведет к образованию побочного димерного продукта.

Алкилирование бензофенона по *орто*- и *пара*-положениям наблюдается и при взаимодействии между ионной парой его АР с катионом щелочного металла и алкилгалогенидами [20]:

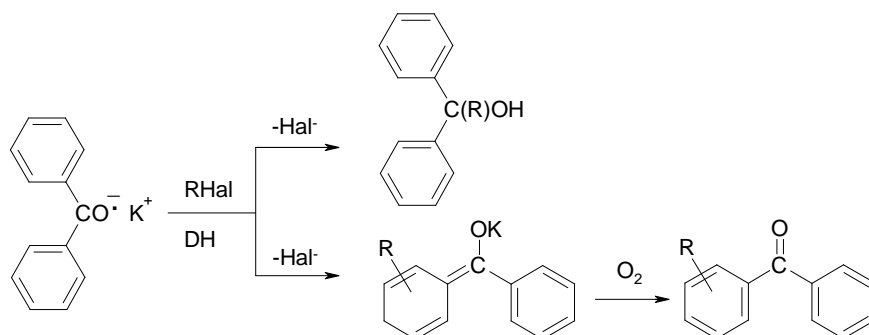


Схема 3.5

Для объяснения низкой селективности этого процесса было высказано предположение [20], что он протекает по  $S_{RN}1$ -механизму и включает стадию присоединения свободного радикала к АР.

При исследовании конкуренции процессов  $S_N2$  и  $S_{RN}1$  с участием АР бензофенона в качестве модельного электрофила был выбран [21] перхлорат N,N,N-триметилариламмония ( $Me_3ArN^+$ ), для которого характерен при переносе электрона разрыв связи N-Ar, а при нуклеофильном замещении – связи N-Me. На основании полученных данных была предложена общая схема процесса [21], описывающая пути образования продуктов фенилирования и метилирования калиевой соли АР бензофенона в ТГФ и рассмотрены возможные побочные реакции. Дальнейшие исследования [22] позволили выявить влияние природы арильного фрагмента соли аммония на конкуренцию  $S_N2$  и  $S_{RN}1$  реакций. В частности, было показано, что увеличение электроноакцепторных свойств арильной группы в большей степени благоприятствует переносу электрона, чем реакции замещения. Так, например, если арильным заместителем является *n*-метоксифенил, то процесс протекает по  $S_{N2}$ -механизму и наблюдается практически количественное образование продуктов *O*- или *C*-метилирования бензофенона. В то же время

реакция с солью 1-нафтилтриметиламмония приводит (с высоким выходом) к соответствующим фенилпроизводным.

В работе [23] исследовано влияние заместителей в АР производных бензофенона на соотношение конкурирующих путей реакции и состав продуктов взаимодействия их калиевых солей с перхлоратом N,N,N-триметилфениламмония. Был сделан вывод, что использование различных заместителей в одном из фенильных колец бензофенона, в принципе, позволяет плавно менять распределение электронной плотности не только на карбонильной группе, но и в незамещенном кольце. Однако особенности химического поведения АР накладывают ряд существенных ограничений на природу используемых для этой цели заместителей. Например, АР ароматических кетонов, содержащих атомы хлора, брома и иода, нестабильны и подвергаются реакции с отщеплением аниона галогена.

Природа уходящей группы в значительной степени влияет и на соотношение констант скорости реакций  $S_N2$  и  $S_{RN}1$  АР антрацена с производными 2-октила [24]. Вклад  $S_N2$ -реакции в общий механизм процесса растет в ряду заместителей  $I < Br < Cl < CH_3SO_3$ , по-видимому, за счет снижения скорости переноса электрона из-за увеличения разности стандартных потенциалов реагентов.

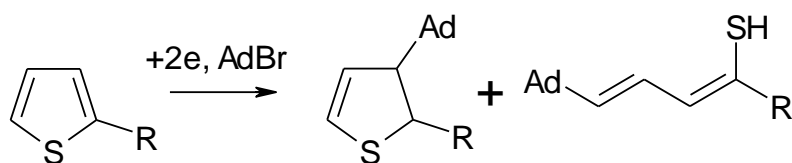
Процессы ионной ассоциации сказываются на региоселективности обеих рассматриваемых реакций, причем более чувствительной по отношению к данному фактору является процесс  $S_N2$  [25]. Снижение выхода продуктов  $S_{RN}1$ -реакции с ростом радиуса катиона и понижением полярности растворителя [25] можно интерпретировать как следствие общей тенденции уменьшения константы скорости окисления АР при образовании ионных пар. Следует, однако, отметить, что такого рода зависимость не наблюдалась в случае реакции АР антрацена с оптически активными 2-октилгалогенидами [24]. Для этой реакции, приводящей к 9-(2-октил)-9,10-дигидроантрацену, соотношение продуктов инверсии и рацемизации, отражающее конкуренцию



$S_N2$  и  $S_{RN}1$ -процессов, было практически одинаково в ДМФА, содержащем катионы тетраалкиламмония, и в эфире, содержащем катион лития.

Фактором, заметно влияющим на конкуренцию процессов замещения и переноса электрона, является температура. Так, например, в случае упомянутой выше реакции алкилирования АР антрацена повышение температуры от 25° до 50°С сопровождается увеличением в 2–5 раз выхода продуктов  $S_N2$ -замещения [24]. Наблюдаемый эффект является следствием того, что реакции, в которых образование и разрыв связей происходит синхронно, должны иметь более низкие по сравнению с переносом электрона энергии активации.

Многочисленные реакции катодного алкилирования ароматических и гетероароматических соединений, протекающие по механизму  $S_{RN}1$ , описаны в обзоре [26]. Как правило, селективность этих процессов не очень высока [27], и поэтому практического интереса они не представляют. Одним из немногих исключений является катодное адамантилирование карбонил- и карбоксипроизводных тиафена [28], протекающее с удовлетворительным для такого типа процессов выходом. Однако и в этом случае наряду с дигидротиофеновым адамантилпроизводным образуются (и даже с более высоким выходом) адамантилдиены [28]:



R = CO<sub>2</sub>Me, COMe; Ad = адамантил

Схема 3.6

Региоселективность алкилирования при взаимодействии по  $S_{RN}1$ -механизму алкилгалогенидов с АР существенным образом зависит от структуры последнего. В отличие от АР 1-нафтонитрила, алкилирование которого не затрагивает функциональную группу [29], реакция АР

бензофенона сопровождается присоединением алкильных радикалов как к фенильной, так и к карбонильной группам [21, 22], а в случае нитробензола [30] – только к нитрогруппе. В [31] показано, что выход изомерных продуктов алкилирования, образующихся при электролизе стирола и стирилпиридина в присутствии галоидалкилов, определяется распределением электронной плотности на ГМО соответствующих АР.

Не менее сильное влияние на региоселективность рассматриваемого процесса оказывают и внешние факторы, в частности, взаимодействие АР с противоионами. Существенную роль при этом может играть экранировка одного из реакционных центров при образовании ионных пар. Так, например, относительный выход продуктов С-метилирования бензофенона максимален (>95%) при использовании литиевой соли АР и ТГФ в качестве растворителя. Увеличение же полярности растворителя (переход к ГМФА, в котором образование тесных ионных пар обычно не имеет места) приводит [25] к резкому возрастанию выхода О-метилированного продукта (>70%) и нивелирует влияние природы противоиона.

Однако в большинстве случаев отличие в региоселективности процессов алкилирования с участием «свободных» АР и их ионных пар связано не с экранировкой реакционного центра, а с влиянием катиона на распределение электронной плотности. В частности, для ионных пар АР карбонильных соединений характерно наличие повышенной электронной плотности на карбонильной группе. Поэтому взаимодействие *трет*-бутиллития с циклогексеном-2 в диэтиловом эфире и ТГФ (т.е. в условиях, когда образующиеся при этом АР существуют в виде тесных ионных пар) приводит практически с количественным выходом к 1-*трет*-бутилциклогексену-2 [32]. Однако в присутствии ГМФА, способствующего диссоциации ионных пар, наблюдается образование изомерного 3-*трет*-бутилциклогексанона, выход которого растет с увеличением концентрации ГМФА (таблица 3.1).

**Таблица 3.1.** Взаимодействие *трет*-бутиллития с циклогексеном-2

Растворитель	1-трет- бутилциклогексенол-2	3-трет- бутилциклогексанон
Диэтиловый эфир	100%	0%
ТГФ	95%	5%
ТГФ+5% ГМФА	65%	35%
ТГФ+20% ГМФА	10%	90%

Значительное число публикаций посвящено вопросам восстановительной активации арилкарбонитрилов, арилполонитрилов и нитроаренов в процессе алкилирования. В этой серии работ [33–40] авторы рассматривают альтернативные процессы, протекающие при действии электрофильных агентов на активированные исходные продукты, роль АР и влияние различных факторов на реакционную способность частиц, образующихся при восстановительной активации. Показана возможность алкилирования ароматических мононитрилов в варианте замещения цианогруппы и/или *ипсо*-присоединения при действии первичных алкилгалогенидов на продукты одно- и двухэлектронного восстановления ароматических мононитрилов (бензонитрила, 1-нафтонитрила, 9-цианоантрацена) [33–36]. При этом было установлено, что АР, дианионы и образующиеся в результате протонирования цианодигидроалкильные анионы взаимодействуют с первичными алкилгалогенидами как нуклеофилы. Принципиально иная картина реакционной способности реализуется при наличии второго электронакцепторного заместителя. Введение второй цианогруппы в 2- или 4-положение бензонитрила приводит к тому, что результатом взаимодействия АР терефталодинитрила и фталодинитрила с алкилгалогенидами являются продукты замещения цианогруппы и атома водорода в соотношении  $\approx 4/1$  [37, 40].

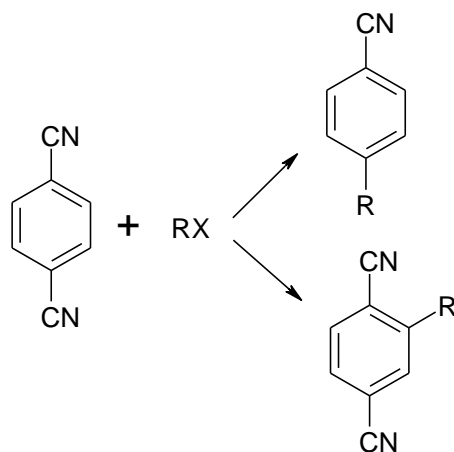


Схема 3.7

По мнению авторов, механизм процесса включает стадию диссоциативного переноса электрона с АР динитрила на алкилгалогенид (RHal) и последующую рекомбинацию образующегося алкильного радикала с АР. Двухэлектронная активация *p*-динитрила металлическим калием в жидком аммиаке [39], помимо указанной выше конкуренции реакций алкилирования по различным центрам, приводит к конкуренции процессов переноса электрона и нуклеофильного замещения, которая зависит от структуры RHal. Ниже приведена общая схема обсуждаемого процесса:

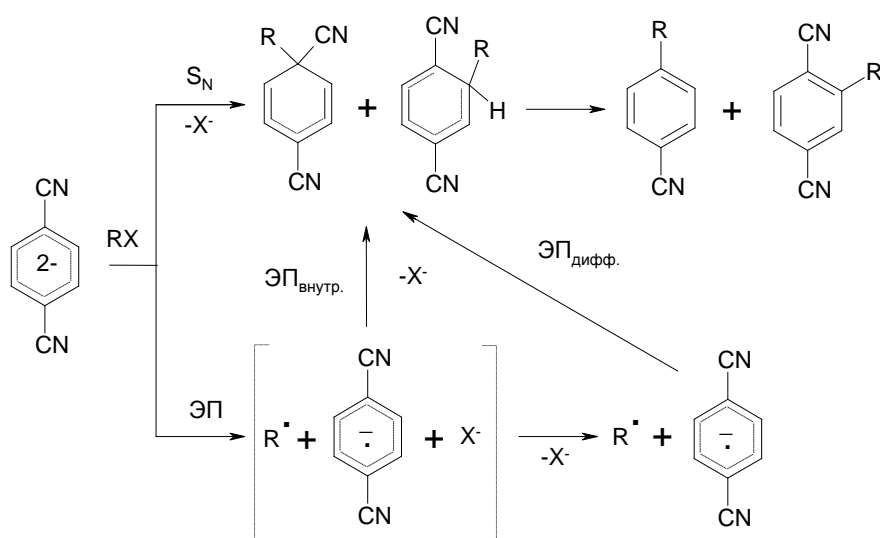


Схема 3.8

Авторами [39] установлено, что селективность замещения цианогруппы алкилом определяется строением RHal: возрастает с уменьшением степени разветвленности алкила при  $\alpha$ -углеродном атоме и при переходе от иодидов к хлоридам. В значительной степени это связано с конкуренцией процессов переноса электрона и нуклеофильного замещения. Таким образом, для дианиона установлена двойственная реакционная способность в зависимости от природы галогенпроизводного.

С целью интерпретации описанных выше экспериментальных результатов [33–40] реакции АР и дианиона *p*-бензодинитрила были исследованы методами квантовой химии. Показано, что разность величин энтальпии процессов нуклеофильного замещения и переноса электрона в случае метилбромидов и АР динитрила составляет -13 ккал/моль, а в случае дианиона динитрила -36 ккал/моль. Таким образом, степень термодинамической предпочтительности механизма нуклеофильного замещения выше в случае дианиона. Для оценки кинетической предпочтительности конкурирующих механизмов были сопоставлены энергии ГМО анионных частиц и НВМО бромистого метила (рис. 3.1).

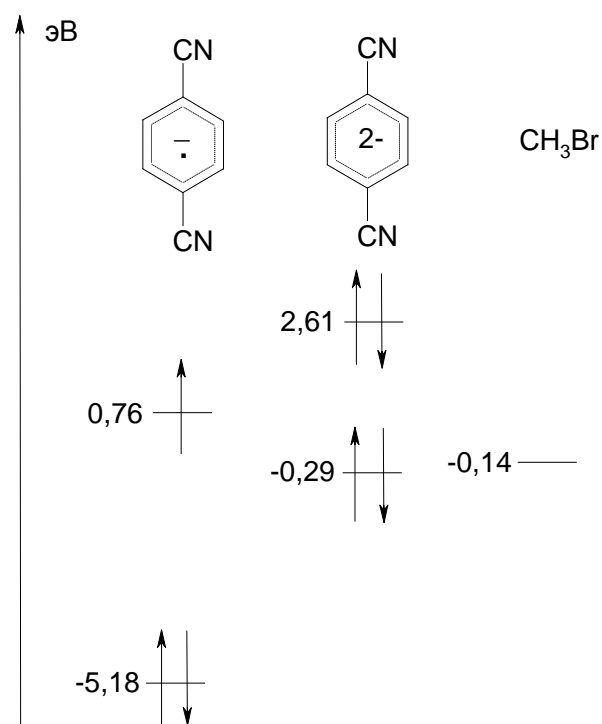


Рис. 3.1. Соотношение энергий ВЗМО АР и дианиона терефталонитрила и НВМО бромистого метила (метод РМ3)

При этом авторы [39] исходили из того, что скорость переноса электрона определяется разностью энергий однократно занятой МО АР и НВМО галогенпроизводного, тогда как скорость нуклеофильного замещения зависит от разности энергий последней и высшей двукратно занятой МО АР. Как видно из приведенных на рисунке данных (рис. 3.1), в случае ДА должна преобладать реакция переноса электрона, тогда как для АР наиболее характерной будет реакция нуклеофильного замещения.

Сходные закономерности были отмечены для продуктов восстановительной активации 9,10-дицианоантрацена в реакции с бутилбромидом [41].

Следует отметить, что при взаимодействии АР некоторых производных ароматических соединений, например нитробензола [38], с алкилгалогенидами имеет место конкуренция реакций алкилирования по ароматическому ядру и функциональной группе.

### 3.3. Функционализация нуклеофилов в реакциях нуклеофильного замещения

С точки зрения органического синтеза большой интерес представляет взаимодействие ароматических субстратов с замещенными и незамещенными феноксидами в условиях реализации  $S_{RN}1$  механизма. Последний может быть представлен следующей схемой [42]:

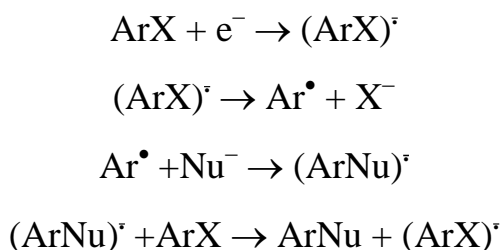


Схема 3.9

Он был предложен независимо Корнблумом [43] и Расселом [44] в 1966 году, развит в работах Баннета [45, 46] и Росси [42] и получил название мономолекулярное радикальное нуклеофильное замещение (unimolecular radical nucleophilic substitution –  $S_{RN}1$ ). Для нуклеофилов, содержащих в качестве реакционных центров самые различные гетероатомы (серу, фосфор, селен и др.), карбанионов реализуется достаточно привычный путь реализации процесса, заключающийся в образовании связи С-гетероатом либо С-С [47].

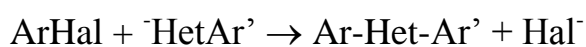


Схема 3.10

Однако при использовании в качестве реагентов феноксидов функционализируемым объектом становятся последние, а отнюдь не субстрат. При этом в условиях реализации механизма, включающего стадию переноса электрона, происходит формирование С-С-связи ( $\text{ArX} = 4\text{-C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_4\text{Br}$ , электролиз в жидком аммиаке [48, 49],  $\text{ArX} = p\text{-NCC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{SR}$ , ДМСО, термическая или фотоинициация [50]) вместо образования простого эфира, который должен был наблюдаться в случае классического механизма.

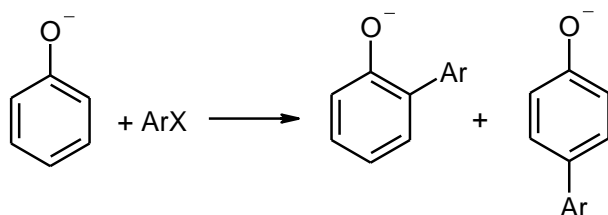


Схема 3.11

Так, в работе [49] рассмотрено замещение галогена в условиях электролиза у целого ряда ароматических структур (п-бромбензофенон, п-хлорбензонитрил, 2-хлорхинолин) феноксид-анионом. Реакции проводили в жидком аммиаке и в ДМСО. При этом встает вопрос о региоселективности

процесса, что связано с наличием нескольких потенциальных реакционных центров. Авторами отмечено образование двух продуктов замещения по углероду при C-H связи в анионе: 2- и 4-замещенного феноксида (схема 3.11, таблица 3.2). Только при использовании в качестве субстрата 2-хлорхинолина образуется исключительно *орто*-замещенный продукт ( $\approx 27\%$ ).

Авторы статьи [49] на основе кинетических данных и изучения электрохимического поведения исходных и промежуточных частиц сделали предположение о возможных стадиях реализации этого процесса.

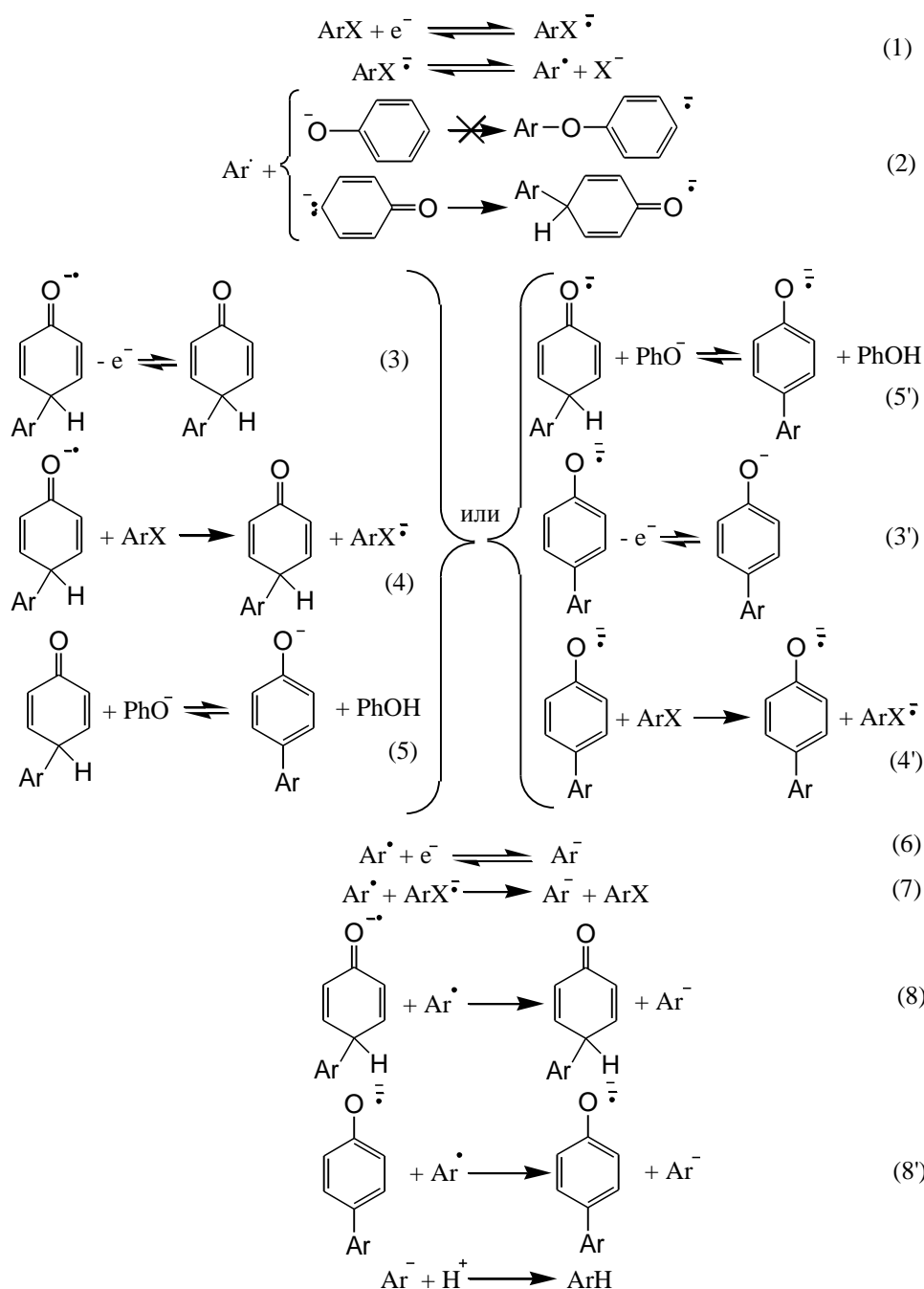


Схема 3.12



Стадия 1, по мнению авторов, состоит из двух последовательных этапов: образования анион-радикала соответствующего галогенпроизводного вследствие переноса электрона и распад АР с образованием галогенид-аниона и органического радикала. Последний взаимодействует с феноксид-анионом (в форме циклогексадиенона) по 2- или 4-положениям (стадия 2). Дальнейшее превращение образовавшегося интермедиате в конечный продукт формально может протекать по пути отщепления водородного атома. Однако, по мнению авторов статьи этого не происходит по следующей причине: единственным связывающим отщепляющийся атом водорода агентом в рассматриваемой среде является сам арильный радикал (схема 3.13).

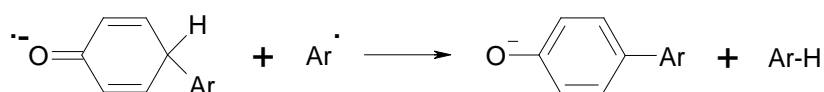
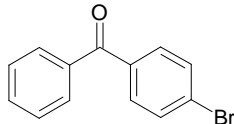
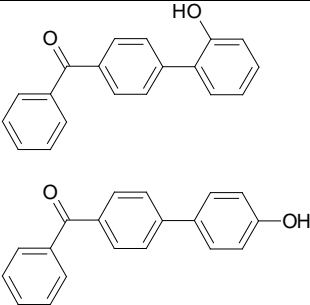
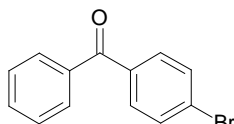
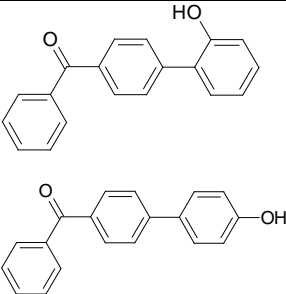

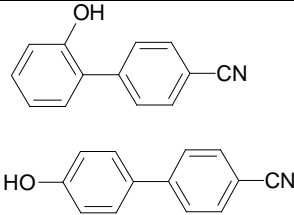
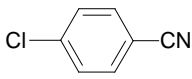
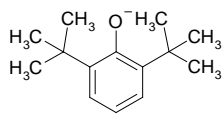
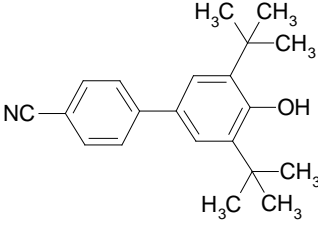



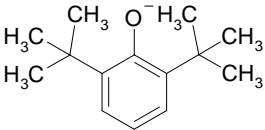
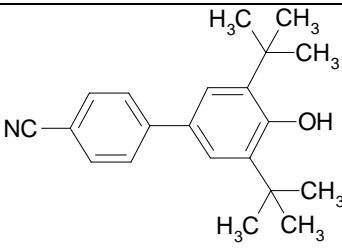
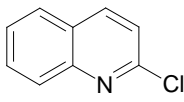
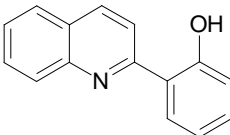
Схема 3.13

Реализация такого механизма приводила бы не более, чем к 50 % выходу конечного продукта по исходному галоген производному (одна частица из двух – образование конечного продукта, другая незамещенного арила), что зачастую фактически не наблюдается (см. табл. 3.2).

Поэтому формирование продуктов функционализации феноксид-анионов представляет, по мнению авторов статьи, скорее комбинацию процессов депротонирования и окисления.

**Таблица 3.2.** Замещение галогенов феноксид-анионом в условиях электролиза (процесс прекращали после передачи количества электричества, эквивалентного 0,65-0,68 электрона на молекулу субстрата) [49] (\* - реагентом является указанный замещенный феноксид-анион)

Субстрат	Среда	Продукты замещения галогена (2- и 4-изомеры)	Суммарн. выход продукт. замещ., %	Соотн. выходов: 2-изомер/4-изомер
1	2	3	4	5
	Жидкий аммиак		57	2/1
	ДМСО		47	Не представлено
	Жидкий аммиак		9	2/1
 <b>Реагент *</b> 	Жидкий аммиак		22	-

1	2	3	4	5
 Реагент * 	Жидкий аммиак (в присутствии 4,4'-бипиридина качестве переносчика зарядов)		78	-
	ДМСО		27	

Окисление может предшествовать депротонированию (набор стадий 3, 4, 5; левая часть схемы) или наоборот (3', 4', 5'; правая часть схемы). Окисление может происходить либо на электроде (стадия 3) либо в растворителе (стадия 4). В последнем случае окислителем может служить исходная молекула ArX.

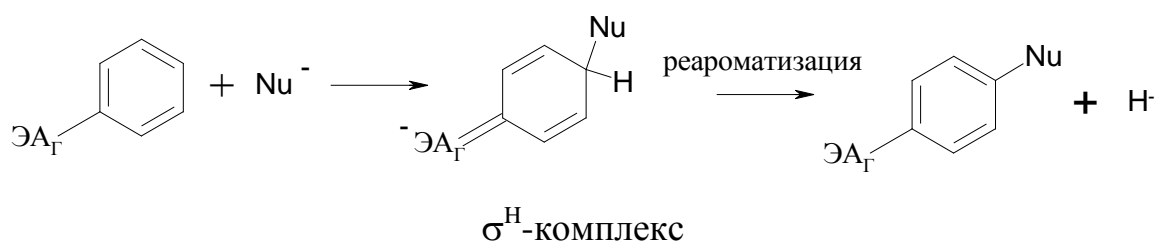
Подобные процессы наблюдаются при термической и фотоинициации феноксид анионов с ArX [50] ( $\text{ArX} = 4\text{-NCC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{SR}$ , ДМСО). В этом случае также отмечается образование смеси *орто*- ( $\approx 40\%$ ) и *пара*-замещенных ( $\approx 20\%$ ) феноксид-анионов.

В целом, следует отметить перспективность этого необычного процесса функционализации для целей органического синтеза.

### 3.4. Радикальные частицы в реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода

Нуклеофильное ароматическое замещение водорода ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}^{\text{H}}$ ), являющееся эффективным инструментом функционализации, подробно

описано в Главе 1. В настоящем разделе будут рассмотрены теоретические и синтетические аспекты реализации этого процесса с участием ион-радикальных частиц, что придает ему как определенные особенности, так и новые потенциальные возможности. В общем виде эту реакцию можно представить следующей схемой.



где ЭАГ - электроноакцепторная группа.

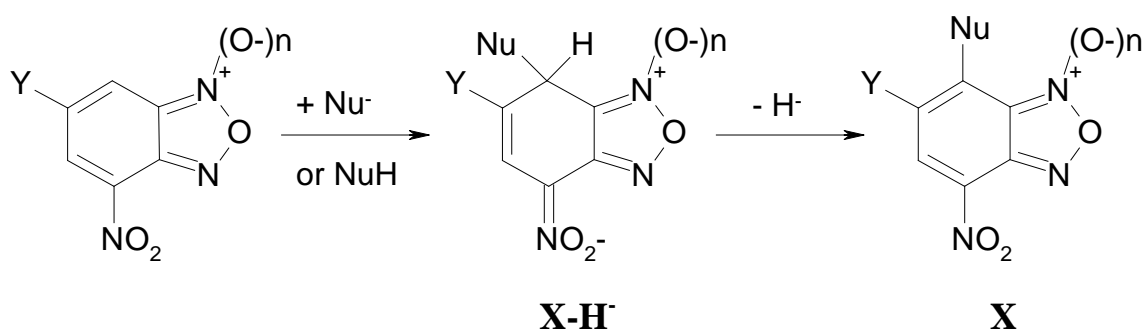
Схема 3.14

Как указано в разделе 1.2.1, при конкуренции процессов замещения по С-Н и С-Нal связям, т.е. даже тогда, когда электронодефицитный арен содержит атомы галогена и водорода в одинаково активированных положениях, образование  $\sigma^{\text{H}}$ -комплекса происходит быстрее чем  $\sigma$ -комплексов Мейзенгеймера по другим положениям [51, 52]. При этом, нуклеофильная атака может закончиться образованием  $\sigma^{\text{H}}$ -комплекса и его диссоциацией на исходные реагенты или привести к продуктам замещения водорода. Реализация того или иного маршрута в значительной степени зависит от участия электроноакцепторной группы (чаще всего нитрогруппы) в делокализации отрицательного заряда.

Однако, хотя образование  $\sigma^{\text{H}}$ -комплекса происходит быстрее чем других  $\sigma$ -комплексов Мейзенгеймера [53], существенное затруднение вызывает его дальнейшее превращение в продукты замещения (реароматизация). Это связано с тем, что уходящая группа, представленная на схеме 3.14 - гидрид-анион - термодинамически неустойчивая, не склонная к сольватации частица, и процесс ее замещения является высоко эндотермическим и кинетически маловероятным. К тому же энергия связи С-

Н достаточно высока. Фактически, такой путь не осуществляется - вместо этого имеют место различные варианты протекания процесса, при которых в виде аниона отщепляется не водород, а какая-либо другая частица. Выше (раздел 1.2.1) рассмотрен целый ряд путей реализации нуклеофильного замещения водорода. Среди них следует отметить механизм, связанный с окислением  $\sigma^H$ -комплекса, образующегося при присоединении нуклеофила к ароматическому кольцу [54, 55]. Такой подход снимает проблему необходимости отрыва неустойчивой частицы, формируя в качестве уходящего фрагмента более устойчивый и вероятный объект (например, молекулу воды). Окисление может протекать как под действием молекул самого субстрата, так и в присутствии внешних окисляющих агентов. Окислительный путь нуклеофильного замещения водорода с участием химических окислителей был успешно реализован для целого ряда нитрозамещенных карбо- и гетероциклических систем.

В последние годы сделан ряд попыток применять электрохимическое (анодное) окисление  $\sigma^H$ -комплексов в процессах нуклеофильного ароматического замещения водорода. В 2001 году была опубликована работа [56], авторы которой исследовали использование и закономерности электрохимического окисления этого ключевого интермедиата в процессе, представленном на схеме.



где  $n = 0, 1$ ;  $\text{Y} = \text{NO}_2, \text{H}, \text{SO}_2\text{CF}_3, \text{CF}_3, \text{CN}$

Схема 3.15



исследованных превращений считать эффективными инструментами управления факторы, характерные для радикальных реакций.

Подобный подход, связанный с электрохимической активацией процессов нуклеофильного ароматического замещения водорода в последние годы разрабатывается как для целей препаративной функционализации, так и для уточнения механизма процесса (особенно на этапе анодного окисления). При этом исследователям удалось получать продукты функционализации с заметными выходами.

Авторам работы [59] удалось провести цианирование ряда нитропроизводных в условиях электрохимически промотированного нуклеофильного замещения (таблица 3.3). Процесс осуществляли в 2 стадии. Первоначально добавлением к нитросоединению цианида тетраэтиламмония в среде ДМФА получали соответствующие  $\sigma^H$ -комплексы, а затем проводили электрохимическое окисление сформировавшихся интермедиатов.

Авторы этой работы предложили три возможных варианта реализации превращений, также, как и в [56] кинетически идентичных (схема 3.17).

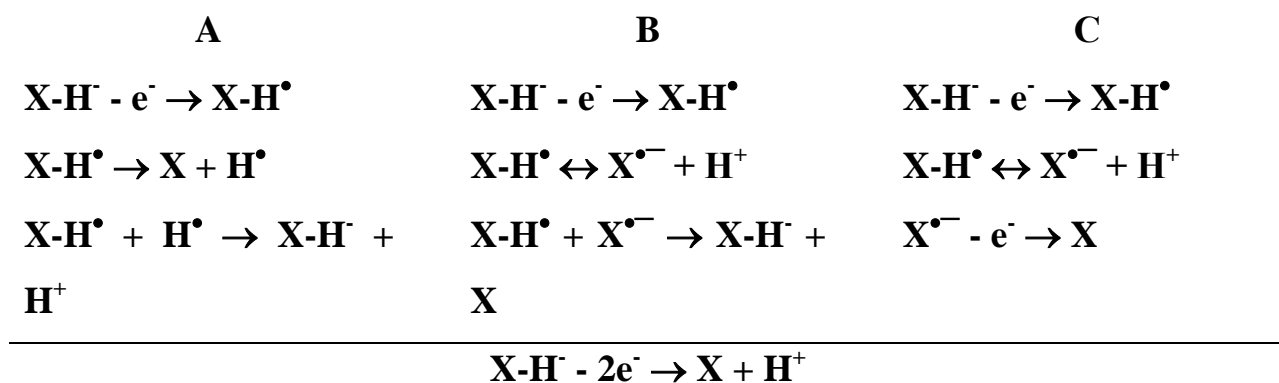
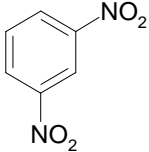
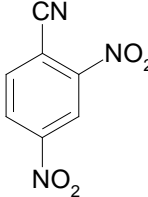
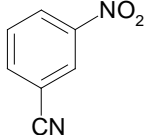
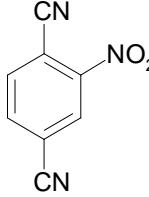
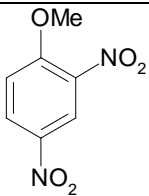
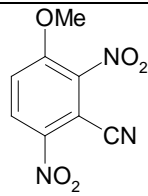
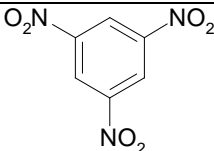
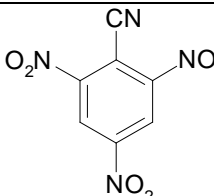
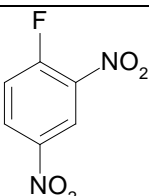
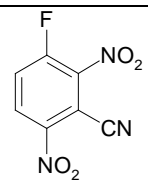
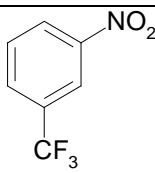
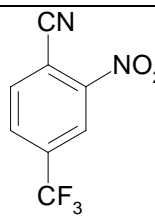
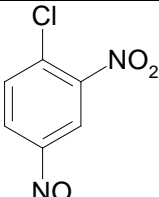
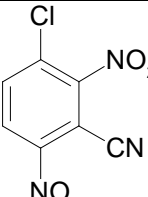
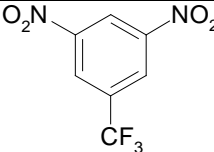
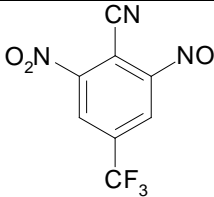
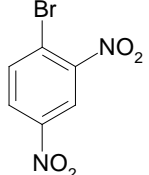
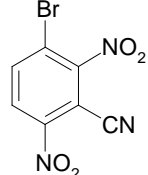
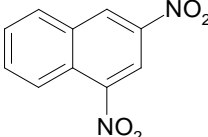
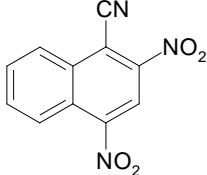
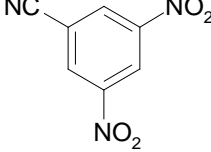
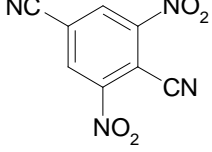
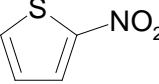
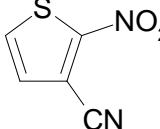


Схема 3.17

**Таблица 3.3.** Проведение нуклеофильного замещения водорода в условиях анодной активации [59].

Исходное соединение	Продукт реакции	Выход, %	Исходное соединение	Продукт реакции	Выход, %
		48			45
		15			60
		8			35
		7			43
		6			35
		40			35



При этом более вероятными в исследованных условиях они считают пути **В** и **С**, для которых характерно образование радикальных частиц. Мотивируют это авторы в ходе дискуссии с работой Terrier.

Так, с большой долей вероятности только первая стадия процесса связана с уходом электрона с  $\sigma^H$ -комплекса на анод. Образование соответствующего анион-радикала происходит в объеме растворителя при распаде радикальной частицы. Дальнейшее превращение  $X^{\bullet-}$ , по мнению авторов, протекает либо по пути взаимодействия с радикалом вследствие высокой кислотности его С-Н связи [60] (конкурируя с присоединением протона) – механизм **В**, либо через отрыв электрона на поверхности анода – схема **С**.

Аналогичный вышеуказанному подход применили те же авторы для синтеза нитроалкиламинов и нитроамидов [61]. Прямое введение аминогруппы в бензойное кольцо является весьма привлекательным методом функционализации ароматических соединений, тем более, что нитроамины – весьма востребованные химические продукты). Одним из немногих примеров может служить реакция Чичибабина [62], которую используют для непосредственного аминирования некоторых электронодефицитных гетероциклов:

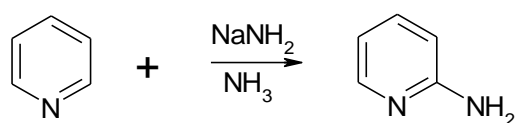


Схема 3.18

Подавляющее количество методик, описывающих введение аминогруппы, базируются на замещении не атома водорода, а на нуклеофильном ароматическом замещении таких традиционных нуклеофугов, как атомы галогенов [63]. Однако имеется ряд работ, в которых для аминирования ароматических систем использованы процессы викариозного нуклеофильного замещения водорода [64-66] (раздел 1.2.1.1). В

них отмечено образование аминированных нитробензолов с заметными выходами, однако исходные структуры (чаще нуклеофил) требуют наличия дополнительных функциональных групп, что неизбежно удлиняет синтетическую цепочку. Отсюда понятен интерес и к другим подходам нуклеофильной функционализации.

В работе [67] авторы провели аминирование м-динитробензола в условиях фотоактивации в присутствии фторид-ионов.

Применение анодного окисления  $\sigma^H$ -комплексов позволило синтезировать целевые нитроанилины с заметными выходами [61]. В первую очередь получали соответствующие  $\sigma^H$ -комплексы осторожным добавлением амина в раствор нитросоединения в ДМФА в атмосфере инертного газа при температуре 13 °С. Основной характер среды формировался либо добавкой избытка амина либо внесением в реакционную массу какого-либо агента (фторидов тетраалкиламмония, гидроксидов, *трет*-бутилата калия). Затем проводилось анодное окисление образовавшегося  $\sigma^H$ -комплекса. При этом реализовалась схема превращений, пример которой представлен на схеме 3.19.

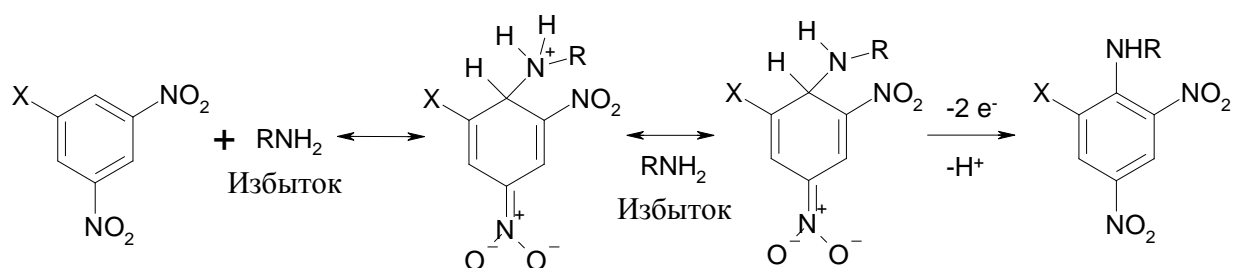
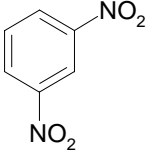
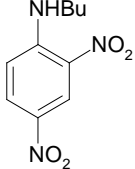
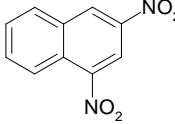
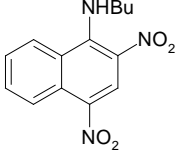
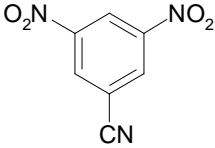
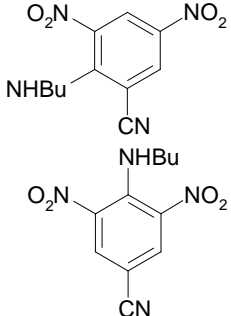
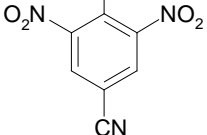
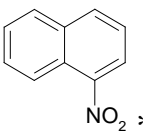
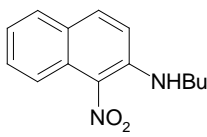
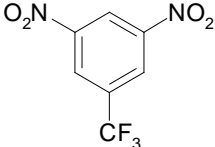
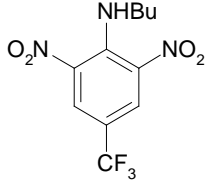
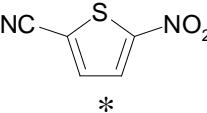
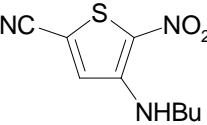
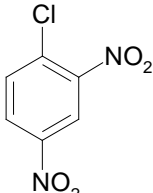
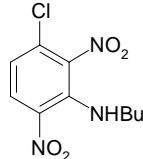
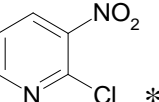
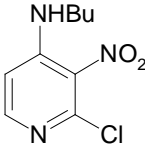
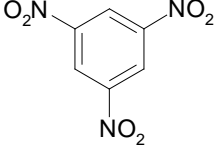
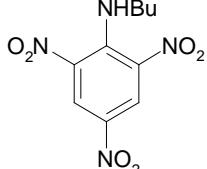


Схема 3.19

Результаты синтетических исследований представлены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4.** Проведение нуклеофильного замещения водорода в условиях анодной активации (избыток бутиламина по отношению к нитросоединению)

Исходное соединение	Продукт реакции	Выход, %	Исходное соединение	Продукт реакции	Выход, %
		30			84
	 	39 10	 *		15
		34	 *		50
		15	 *		30
		30			

\* - формирование  $\sigma^H$ -комплексов в присутствии *трет*-бутилата калия (соотношение нитросоединение : BuNH<sub>2</sub> : *t*-BuOK = 1:5:2)

Этот подход в работе [61] был использован и для введения другого, высокореакционного и перспективного с точки зрения развития дальнейших

синтетических возможностей, фрагмента – амидного. Формирование  $\sigma^H$ -комплексов из 1,3,5-тринитробензола осуществлялось при соотношении нитросоединение :  $\text{AcNH}_2$  :  $t\text{-BuOK}$  = 1:5:2. Дальнейшее анодное окисление приводило к образованию 2,4,6-тинитроацетанилида с выходом до 66 %.

Весьма интересным является получение таких востребованных соединений как нитроароматические кетоны. При этом, в литературе имеется весьма ограниченный набор примеров, показывающий формирование таких продуктов взаимодействием нитроароматических структур с анионами на основе кетонов как нуклеофилов. В качестве нитросоединений упоминается преимущественно *n*-нитрохлорбензол [68]. Авторы публикации [69] описывают функционализацию нитроароматических соединений кетонами в условиях нуклеофильного ароматического замещения водорода при внешнем окислителе (перманганате калия) и промотировании фторид-ионами. При этом выход продуктов составлял от 29 до 49 %. Известны также сходные процессы для условий фотохимической активации [70].

Расширение синтетических возможностей функционализации карбонилсодержащими группами на основе нуклеофильного ароматического замещения водорода с последующим электрохимическим окислением образующихся  $\sigma^H$ -комплексов показано в статье [71]. Авторы сообщили о введении в структуру нитросоединения вместо водородного атома кетонов с различными алифатическими и ароматическими фрагментами:

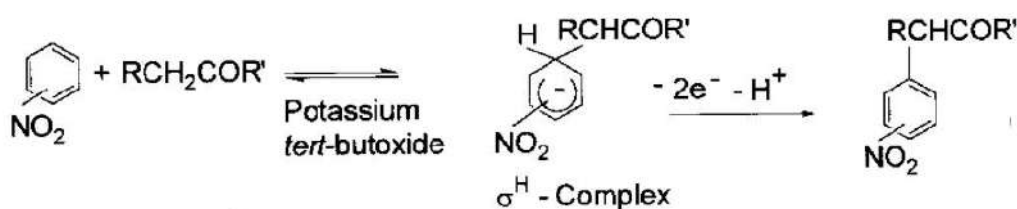
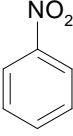
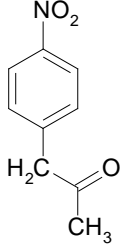
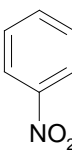
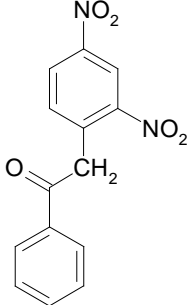
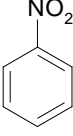
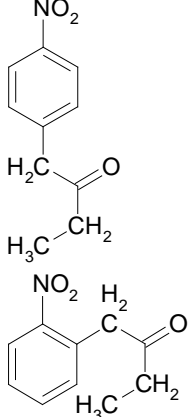
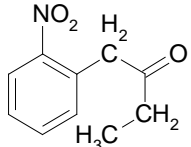
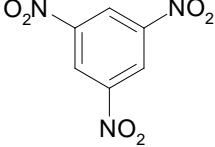
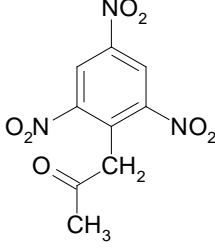
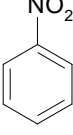
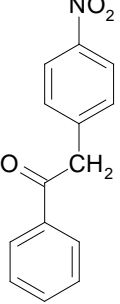
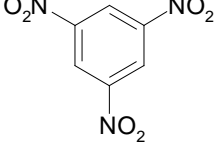
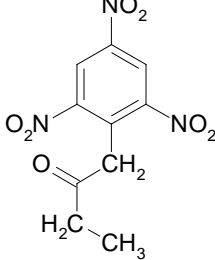
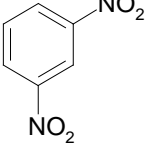
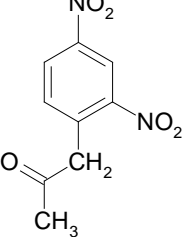
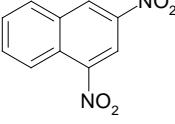
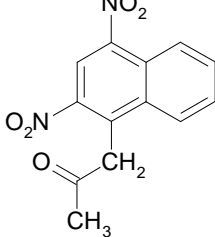
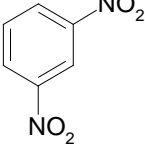
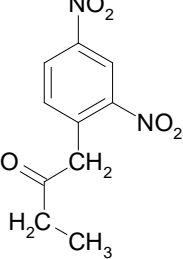
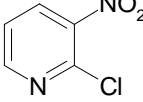
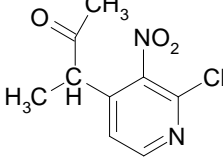


Схема 3.20

Конечные продукты были получены с достаточно высокими выходами (табл. 3.5).

**Таблица 3.5.** Проведение нуклеофильного замещения водорода в условиях анодной активации – синтез нитробензилкарбонильных производных

Исходное соединение	Продукт реакции	Выход, %	Исходное соединение	Продукт реакции	Выход, %
		80			85
	 	60 20			60
		90			70
		90			80
		91			60

В работе [72] проведено обобщение данных по стадиям процесса и сделаны предположения по механизму нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах с последующим электрохимическим окислением образующегося  $\sigma^H$ -комплекса:

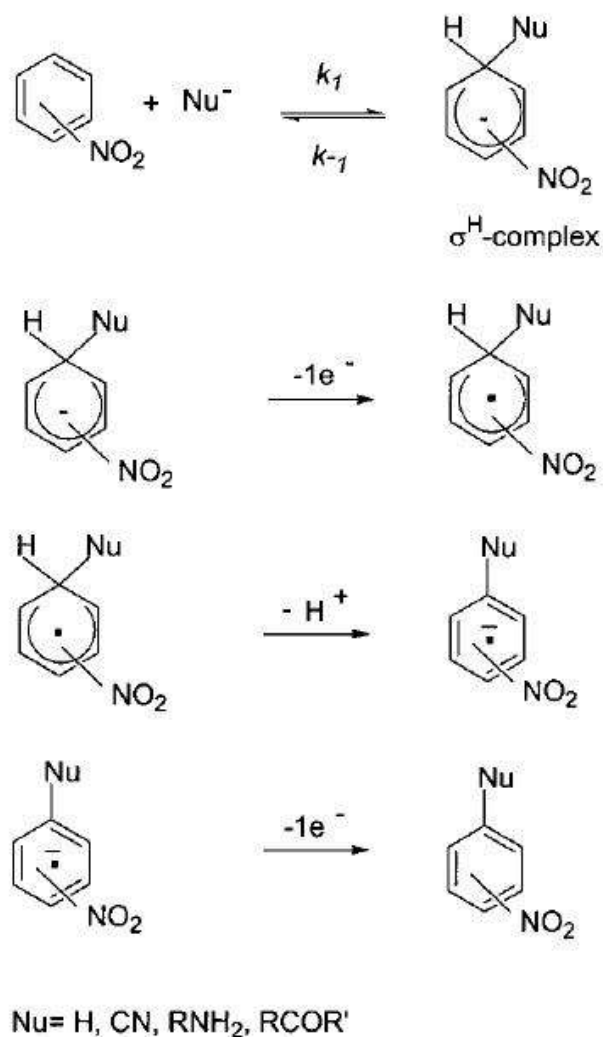


Схема 3.21

Рассмотренный выше подход и полученные данные по закономерностям процессов позволил расширить химическое разнообразие продуктов реакции и получить путем функционализации исходных нитропродуктов алкилзамещенные продукты [73], что является весьма непростой задачей для традиционных методологий.

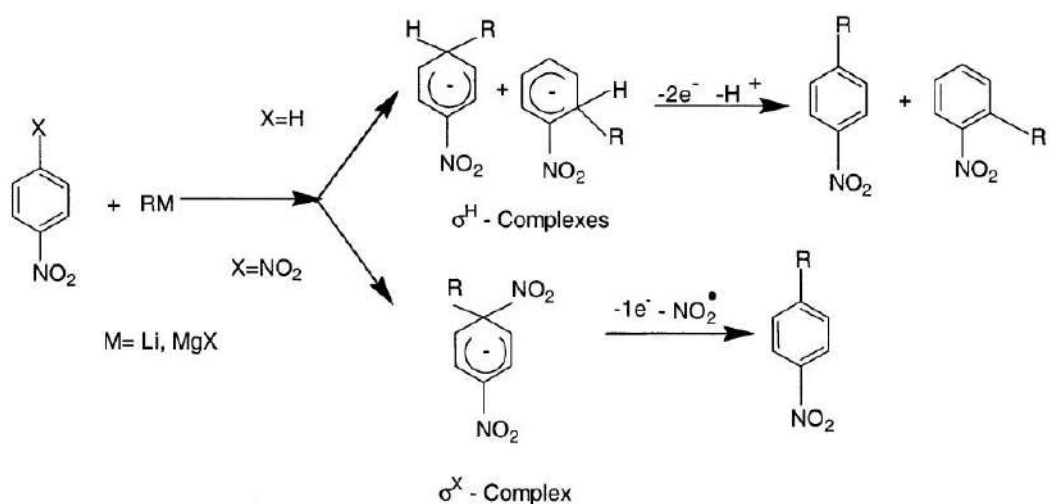


Схема 3.22

Формирование  $\sigma^{\text{H}}$ -комплекса было осуществлено взаимодействием с металлоорганическими реагентами. Далее процесс протекал согласно схеме 3.21. Продукты функционализации были получены с указанными ниже выходами (таблица 3.6).

**Таблица 3.6.** Проведение нуклеофильного замещения водорода в условиях анодной активации – синтез алкилнитроароматических соединений

Продукт реакции	Выход, %	Продукт реакции	Выход, %
1-бутил-4-нитробензол*	41	4-бутил-1,3-динитробензол*	43
2,4-дибутилнитробензол*	47	4,6-дибутил-1,3-динитробензол*	30
1-бутил-2-нитробензол**	35	4-бутил-1,3-динитробензол**	36
1-бутил-4-нитробензол**	40	5-бутил-1,3-динитробензол*	<5
2,4-дибутилнитробензол**	10	5-бутил-1,3-динитробензол**	<5

\* - реагент BuLi    \*\* - реагент BuMgCl

В вышерассмотренных работах, как правило, параллельно с процессом замещения водорода отмечается и нуклеофильное замещение различных функциональных групп. Это и является одним из факторов образования целевых соединений с достаточно низкими выходами. Авторы исследования [74] постарались оценить возможность реализации того или иного направления реакции. Они оценили термодинамические характеристики процесса образования сигма-комплексов по С-Н и С-Х связям с точки зрения оценки эффективности реализации синтетического процесса по тому или иному направлению. Основной задачей было создание гипотезы, которая позволит прогнозировать полезность или бесполезность использования нуклеофильного ароматического замещения как ключевого элемента синтетического пути получения целевого продукта. Однако существенного улучшения характеристик процесса авторами достигнуто не было.

Рассмотренное выше анодное окисление способствует распаду уже образовавшихся  $\sigma^H$ -комплексов и радикальные частицы генерируются на завершающих стадиях процесса. Достаточно ограниченные выходы целевых соединений связаны с конкуренцией процессов образования сигма-комплексов по С-Н и С-Х связям. Авторами статьи [75] предложен другой подход к электрохимической активации функционализации ароматических структур методом нуклеофильного ароматического замещения водорода, повышающий степень образования  $\sigma^H$ -комплексов. В работе [75] рассмотрен альтернативный механизм активации, основанный на катодных процессах. Он основан на генерации анион-радикалов как первой стадии реакции и позиционирован авторами как «восстановительная активация полярного механизма» (reductively activated polar mechanism). Получаемый при катодном восстановлении субстрата анион-радикал взаимодействует, образуя соответствующий  $\sigma^H$ -комплекс. Этот интермедиат затем легко окисляется также электрохимически, давая с высоким выходом продукт нуклеофильного замещения. В качестве субстрата использовали полинитроарены, в качестве



нуклеофила рассматривали незаряженный N-метилформамид, играющий также роль растворителя. Стадии формирования анион-радикала и его взаимодействия с нуклеофилом представлены на схеме 3.23.



Схема 3.23

Исследование взаимодействия тринитробензола с N-метилформамидом позволили авторам предложить пути превращения при химической (путь А) и катодной активации (путь В) (схема 3.24).

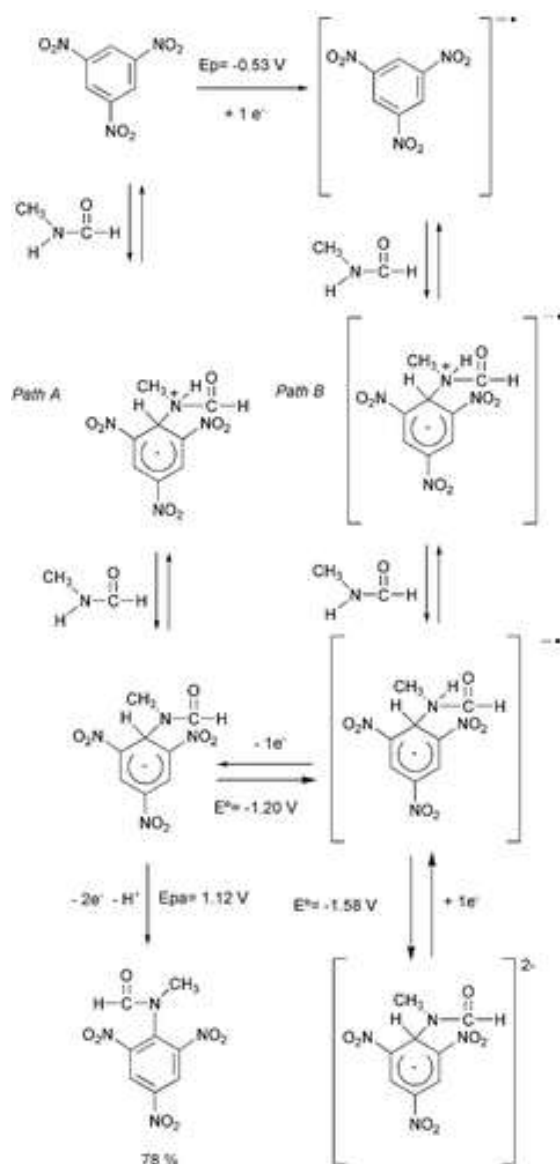
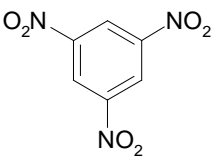
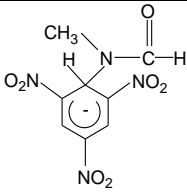
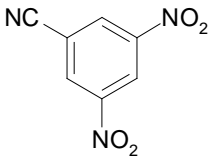
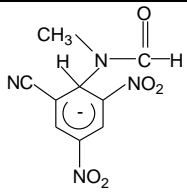
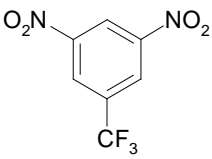
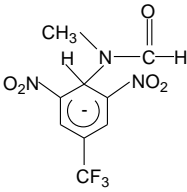
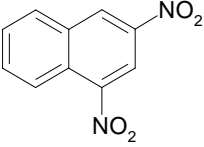
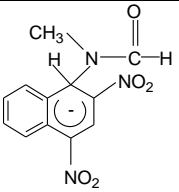


Схема 3.24.

При этом оба пути при дальнейшем электрохимическом окислении интермедиатов дают продукты функционализации по нуклеофильному замещению водорода. Однако, катодная активация процесса позволяет повысить степень образования  $\sigma^H$ -комплекса и, как результат этого, достичь достаточно высокий выход конечного продукта замещения водорода (таблица 3.7).

**Таблица 3.7.** Нуклеофильное замещение водорода в полинитроаренах в условиях катодной активации

Нитросубстрат	Выход $\sigma^H$ - комплекса без катодной активации, %	Выход $\sigma^H$ - комплекса при катодной активации, %	Структура $\sigma^H$ - комплекса	Выход продукта замеще- ния, %
	20	80		78
	4	50		46
	2	40		33
	-	60		56

Расширение ряда субстратов (таблица 3.7) показало возможность применения метода для сильноактивированных субстратов различной природы с заметными выходами.

Изложенное выше позволяет сделать заключение, что хотя на сегодняшний день процессы функционализации ароматических систем на основе реакции нуклеофильного замещения с участием радикальных частиц и не обеспечивают высоких выходов целевых соединений для широкого ряда структур, тем не менее, они обладают высоким синтетическим потенциалом. На это указывают возможности замещения водорода на различные функциональные группы как в субстратах, так и в реагентах.

Однако, данные о стадиях реализуемых превращений носят в настоящее время в значительной степени предположительный характер. Расширение синтетических возможностей связано с получением достоверных данных о механизмах протекания процессов, структурах промежуточных частиц, влиянии на направление реакции структурных факторов и параметров среды. Есть все основания полагать, что развитие теории реакционной способности ион-радикалов будет содействовать развитию методов синтеза, включающих стадию нуклеофильного замещения.

### 3.5. Литература

1. Davidson R.S., Goodin J.W., Kemp G. *Tetrahedron Lett.* **1980**.
2. Dzvonik M., Yang S., Bersohn R. *J. Chem. Phys.* **1974**. 61. 4408.
3. Amatore C., Chaussard J., Pinson J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**. 101. 6012.
4. Бугаенко Л.Т., Кузьмин М.Г., Полак Л.С. *Химия высоких энергий*. М., **1988**.
5. Lockhart M.T., Chopa A.B., Rossi R.A. *J. Organomet. Chem.* **1999**. 229.
6. Murguia M.C., Rossi R. *Tetrahedron Lett.* **1997**. 38. 1355.

7. Lemmetyinen H., Konijnenberg J., Cornelisse J., Cyril A. *J.Photochem.* **1985.** 30. 315.
8. Иванов В.Л., Эггерт Л., Кузьмин М.Г. *Журн. орг. химии.* **1986.** 22. 1493.
9. Иванов В.Л., Ляшкевич С.Ю. *Химия высоких энергий.* **1997.** 31. 33.
10. Eggert L., Kuzmin M.G., Ivanov V.L. *Z. Chemie.* **1987.** 27. 385.
11. Ebbesen T.W., Previtali C.M. *J. Photochem.* **1985.** 31. 193.
12. Русаков А.И., Мендкович А.С., Гультяй В.П., Орлов В.Ю. Структура и реакционная способность органических анион-радикалов. М.:Мир, **2005.** 295 с.
13. Органическая электрохимия. Под ред. Байзера М.и Лунда Х.. Пер. с англ. под ред. Петросяна В.А. и Феоктистова Л.Г. М.:Химия, **1988.** 1024 с.
14. Общая органическая химия. Под общ. ред. Бартона Д., Оллиса У.Д.. Пер. с англ.под ред. Кочеткова Н.К.. М.: Химия, **1983.** 4, 727 с.
15. Fuchs P., Hess U., Holst H., Lund H. *Acta chem.scand. B.* **1981.** 35(3), 185.
16. Hess U., Grantitza D., Thiele R. *Ztschr. Chem.* **1988.** 28, 188.
17. Коротаева Л.М., Моисеенков А.М., Богданов В.С., Гультяй В.П. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1988.** 637.
18. Tazuke S., Kazama S., Kitamura N. *J. Org. Chem.* **1986.** 51, 4548.
19. Maruyama K., Hayami J., Katagiri T. *Chem. Lett.* **1986.** 601.
20. Garst J.F., Smith C.D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1976.** 98, 1520.
21. Селиванов Б.А., Билькис И.И., Данилов И.С., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии.* **1982.** 18, 2143.
22. Селиванов Б.А., Билькис И.И., Варанд В.Л., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии.* **1985.** 21, 952.
23. Селиванов Б.А., Штейнгарц В.Д., Билькис И.И. *Журн. орг. химии.* **1992.** 28, 1700.
24. Hebert E., Mazaleyrat J.-P., Welvart Z. *Nouv. J. chim.* **1985.** 9, 75.

25. Билькис И.И., Селиванов Б.А., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1986**. 22, 794.
26. Lund H. *Denki Kagaku*. **1977**. 1. 2.
27. Kristensen L.H., Lund H. *Acta chem. scand. B*. **1979**. 33, 735.
28. Коротаева Л.М., Рубинская Т.Я., Гультай В.П., Ботников М.Я. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1988**. 637.
29. Билькис И.И., Ваганова Т.А., Денисов А.Ю., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1987**. 23, 2062.
30. Данилова Н.К., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1986**. 22, 785.
31. Hess U., Komenda J., Sauman P. *Ztschr. phys. Chem.(DDR)* **1988**. 269, 81.
32. Still W.C., Mitra A. *Tetrahedron Lett.* **1978**. 2659.
33. Билькис И.И., Ваганова Т.А., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1990**. 26, 2044.
34. Билькис И.И., Ваганова Т.А., Бобылева В.И., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1991**. 27, 48.
35. Билькис И.И., Ваганова Т.А., Пименов С.В., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1991**. 27, 1722.
36. Билькис И.И., Ваганова Т.А., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1994**. 30, 882.
37. Билькис И.И., Пантелеева Е.В., Танашкин А.П., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1994**. 30, 892.
38. Селиванов Б.А., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1995**. 31, 1414.
39. Билькис И.И., Пантелеева Е.В., Тананакин А.П., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1997**. 33, 711.
40. Билькис И.И., Пантелеева Е.В., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **1998**. 34, 1702.
41. Ваганова Т.А., Покровский Л.М., Штейнгарц В.Д. *Журн. орг. химии*. **2001**. 37, 72.

42. Росси Р.А., де Росси Р.Х. Ароматическое замещение по механизму  $S_{RN}1$ . Пер. с англ. М.: Мир, **1986**. 302 с.
43. Kornblum N., Michel R.E., Kerber R.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**. 88, 5662.
44. Russell G.A., Danen W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**. 88, 5663.
45. Bunnet J.F., Kim J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**. 92, 7463.
46. Bunnet J.F. *Ass.Chem.Res.* **1978**. 11, 413.
47. Rossi R. A., Pierini A.B. Penenory A.B. *Chem. Rev.* **2003**. 103, 71.
48. Amatore C., Combellas C., Saveant J. et al *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 7.
49. Alam N., Amatore C., Combellas C. et al *J. Org. Chem.* **1988**. 53, 1496.
50. Petrillo G., Novi M., Dell'Erba C. et al. *Tetrahedron*. **1990**. 46, 7977.
51. Golinski J., Makosza M. *Tetrahedron Lett.* **1978**. 37. 3495.
52. Artamkina O.A., Egorov M.P., Beletskaya I.P. *Chem. Rev.* **1982**. 4. 427.
53. Коваленко С.В., Артамкина Г.А., Белецкая И.П., Реутов О.А. *Успехи химии*. **1990**. 8. 1288.
54. Sybert P.D., Beever W.H., Stille J.K. *Macromolecules*. **1981**. 3. 493.
55. Vejdelek Z., Protiva M. Пат. 227485 ЧССР. *C.A.* **1986**. 105. 208543.
56. Moutiers G., Pinson J., Terrier F. *Chem. Eur. J.* **2001**. 7, 1712.
57. Sosonkin I. M., Kalb G. L., *Zh. Org. Khim.* **1974**, 10, 1341.
58. Sosonkin I. M., Strogov G. N., Kaminskii A. Ya., Troshin G. E., Lakomov F. F. *Zh. Org. Khim.* **1980**. 16, 1711.
59. Gallardo I., Guirado G., Marquet J. *Chem. Eur. J.* **2001**. 7, 1759.
60. Rusell C. A., Chen P., Kim B. H., Rajaratnam R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**. 119. 8795.
61. Gallardo I., Guirado G., Marquet J. *Chem. Eur. J.* **2001**. 7, 1759.
62. Чичибабин А.Е. *ЖРФХО*. **1914**. 46. 1216.
63. Горелик М.В., Эфрос Л.С. *Основы химии и технологии органических соединений*. М.: Химия. 1992. 640 с.
64. Katritzky A. R., Lorenzo K. S. *J. Org. Chem.* **1986**. 51. 5039.

65. Katritzky A. R., Lorenzo K. S. *J. Org. Chem.* **1988**. 53. 3978.
66. Makosza M., Bialecki M. *J. Org. Chem.* **1992**. 57. 5039.
67. Huertas I., Gallardo I. Marquet J. *Tetrahedron Lett.* **2000**. 41. 279.
68. Hamana M., Iwasaki G., Saeki S. *Heterocycles* **1982**. 17. 177.
69. Huertas I., Gallardo I. Marquet J. *Tetrahedron Lett.* **2001**. 42. 3439.
70. Cervera M., Marquet J. *Tetrahedron Lett.* **1996**. 37. 59.
71. Gallardo I., Guirado G., Marquet J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**. 67. 2612.
72. Gallardo I., Guirado G., Marquet J. *J. Org. Chem.* **2002**. 6, 2548.
73. Gallardo I., Guirado G., Marquet J. *J. Org. Chem.*, **2003**. 68, 631.
74. Gallardo I., Guirado G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**. 73. 2463.
75. Gallardo I., Guirado G., Marquet J. *Chem. Commun.* **2002**. 2638.

Научное издание

Орлов Владимир Юрьевич

Котов Александр Дмитриевич

Русаков Александр Ильич

Функционализация карбо-, N, O-содержащих гетероароматических систем

Редактор, корректор

Компьютерный набор, верстка

Подписано в печать

Формат 60 × 90 1/16. Бумага офсетная № 1

Печать офсетная. Усл. печ. л. . Усл. издат. л. 10,0.

Тираж 150 экз. Заказ