

УДК 547.1

ВИКАРИОЗНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ВОДОРОДА

Макоша М.

Обсуждены реакции викариозного нуклеофильного замещения водорода в ароматических нитросоединениях и некоторых электрофильных гетероциклах. Рассмотрены области применения реакции, ее ограничения, вопросы механизма и ориентации, а также возможности практического применения этого нового метода в органическом синтезе.

Библиография — 101 ссылка.

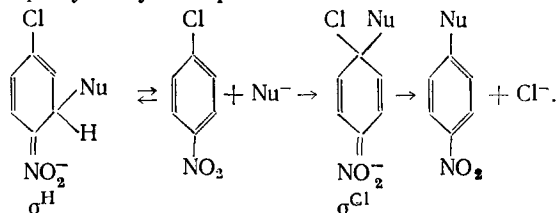
ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1298
II. Область применения реакции	1301
III. Механизм реакции	1307
IV. Проблема ориентации	1309
V. Практическое применение	1313
VI. Заключение	1314

I. ВВЕДЕНИЕ

Реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ядре [1—5] отличаются от реакций алифатического нуклеофильного замещения не только богатством механизмов, но и разнообразием групп, которые могут подвергаться замещению нуклеофильными реагентами. Такой группой может быть даже гидрид-ион, но, несмотря на многочисленные примеры [6, 7], общий метод нуклеофильного замещения водорода в ароматических системах до последнего времени отсутствовал, если не считать реакции Чичибабина, область применения которой ограничена аминированием отдельных гетероциклов [8]. Известные в литературе примеры реакций нуклеофильного замещения водорода достаточно специфичны, а их механизмы весьма различаются [7, 9—12].

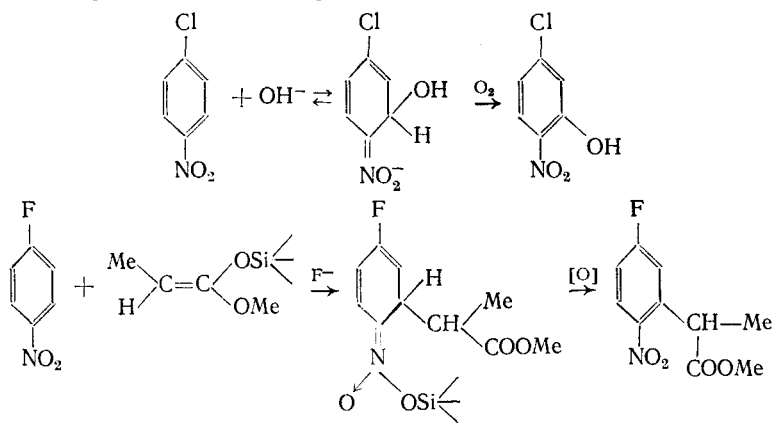
В конце 70-х годов мы начали разрабатывать новый метод непосредственного замещения водорода в нитроароматических соединениях и других электрофильных аренах, основываясь на реакциях с карбанионами. Отправной точкой в наших поисках была наиболее общая реакция нуклеофильного замещения галогенов и других уходящих групп в нитроаренах, протекающая по механизму присоединения-элиминирования [1, 2]. Например, взаимодействие нуклеофильного реагента с *p*-хлорнитробензолом начинается с присоединения реагента к атому углерода, связанному с хлором, причем образуется анионный σ^{Cl} -аддукт (часто называемый комплексом Мейзенгеймера), который быстро распадается на хлорид-ион и продукт нуклеофильного замещения.



Очевидно, что образование σ^{Cl} -аддукта обусловлено присутствием нитрогруппы, которая способна эффективно делокализовать отрица-

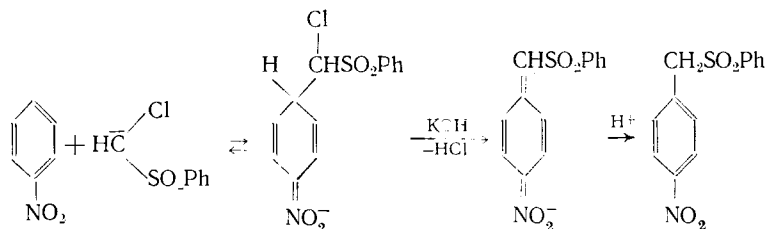
тельный заряд. По этой же причине нуклеофил может присоединиться и к атому углерода, находящемуся в орто-положении к нитрогруппе. Хотя примеры образования таких σ^H -аддуктов известны [11, 13], они обычно неспособны к дальнейшим превращениям из-за невозможности ухода гидрид-иона.

Из многочисленных исследований по химии стабильных σ -аддуктов полинитросоединений следует, что присоединение нуклеофилов к незамещенному углеродному атому протекает быстрее, чем к содержащему заместители, даже такие как галогены. В то же время σ -аддукты, образованные в последней реакции, обычно термодинамически более стабильны [14, 15]. Обобщение этих наблюдений на короткоживущие σ -аддукты моонитросоединений приводит к выводу, что в большинстве случаев нуклеофильного замещения галогена в нитроаренах нуклеофил первоначально присоединяется к углеродным атомам, связанным с водородом, и образуются σ^H -аддукты. Так как у последних, в общем, нет возможности дальнейшего превращения из-за неспособности к уходу гидрид-иона, образование этих аддуктов остается незамеченным даже в многочисленных кинетических исследованиях [1], а наблюдаемой реакцией является замещение галогена путем более медленного образования σ^X -аддукта. Отсюда следует, что разработка общего метода нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах вполне возможна и целесообразна и должна основываться на быстром дальнейшем превращении σ^H -аддуктов, включающем процесс отрыва водорода. Самый, казалось бы, очевидный подход к решению этой проблемы, а именно окисление σ^H -аддуктов, не может иметь общего значения ввиду обратимости присоединения, неблагоприятного положения равновесия и, обычно, чувствительности нуклеофилов к окислению. Тем не менее такой процесс можно провести, применяя неокисляющиеся нуклеофилы [9] или обеспечивая высокую концентрацию σ^H -аддуктов. Это имеет место в случае полинитросоединений [16], в реакциях магнийорганических соединений с нитроаренами [17], а также когда образующиеся σ -аддукты карбанионов стабилизированы O-силилированием [18].



Наш подход к решению этой проблемы основывался на предположении, что σ^H -аддукты, образованные карбанионами, содержащими уходящую группу X (например, хлор) при карбанионном центре, могут подвергаться дальнейшему превращению путем ухода аниона X^- за счет 1,2-миграции гидрид-иона от кольца к атому углерода вступающего заместителя. В результате должен образоваться продукт замещения водорода остатком дегалогенированного карбаниона. Образование α -галогенкарбанионов часто сопровождается автоконденсацией, поэтому при первых попытках осуществления этого процесса мы выбрали в качестве реагента хлорметилфенилсульфон, довольно устойчивый в этом отношении [19]. Реакция нитробензола с этим сульфеном в присутствии порошкообразного гидроксида калия в диметилсульфоксиде протекала с сильным экзотермическим эффектом и сопровождалась очень глубоким

синие-фиолетовым окрашиванием реакционной смеси. В результате получена смесь *o*- и *p*-нитробензилфенилсульфонов с хорошим выходом [20].



В этой реакции произошло замещение водородного атома в *o*- и *p*-положении к нитрогруппе остатком карбаниона, но с точки зрения стехиометрии из промежуточного σ^H -аддукта ушел галогенид-ион, а не гидрид-ион. Таким образом, галоген выполнил роль уходящей группы вместо водорода кольца, который неспособен к отщеплению в виде аниона. Поэтому мы обозначили этот процесс по английски как «vicarious nucleophilic substitution of hydrogen», т. е. «викариозное нуклеофильное замещение (ВНЗ) водорода»*. Исследование механизма реакции показало, что σ -аддукты превращаются в конечные продукты не путем гидридного переноса, как первоначально предполагалось, а вследствие β -элиминирования хлористого водорода (или HX в общем случае) [21]. Высказанная ранее важная гипотеза о более быстром присоединении нуклеофила к незамещенному, а не к галогензамещенному атому углерода кольца получила полное подтверждение. В реакции *p*- и *o*-хлорнитробензола с хлорметилсульфоном в присутствии избытка основания замещается исключительно водород; продуктов замещения хлора обнаружить не удалось [20]. Большая скорость ВНЗ водорода, обычно превышающая скорость обычного замещения галогена — одна из наиболее существенных особенностей данной реакции. Здесь следует отметить, что и ранее было известно несколько примеров ВНЗ. К ним принадлежат метилирование нитроаренов и некоторых гетероциклов карбанионами из ДМСО [22—24] и из метилсульфона [25], диметилсульфониевым [26] и сульфоксониевым [27, 28] илидами, а также дихлорметилирование *p*-галогеннитробензолов трихлорметиллитием [29]. Аминирование некоторых нитроаренов гидроксиламином в присутствии оснований [30, 31] тоже принадлежит к этому типу реакций. Однако эти немногочисленные наблюдения не получили дальнейшего развития, так что общий характер таких превращений не был вскрыт, а предлагаемые спекулятивные механизмы обычно не соответствовали действительности [25, 27, 31].

В дальнейших наших исследованиях показан общий характер этой новой реакции, найдены ее специфичные черты, основные элементы механизма, правила ориентации, а также условия, необходимые для ее успешного проведения [32—34].

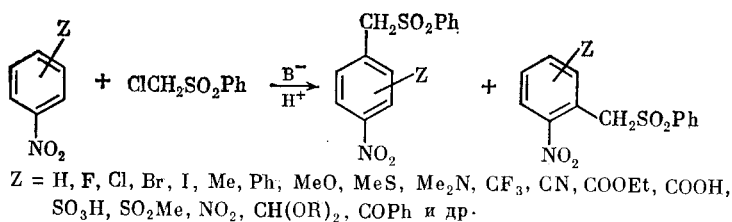
Обычно карбанион генерируется непосредственно в реакционной смеси в присутствии ароматического нитросоединения действием основания на соответствующую СН-кислоту. Для проведения элиминирования требуется второй эквивалент основания, в связи с чем основание употребляется, по крайней мере, в двойном избытке по отношению к другим реагентам. Продукты реакции образуются в виде интенсивно окрашенных нитробензильных карбанионов, производных сильных СН-кислот. Они протонируются только при обработке реакционной смеси кислотой. Успех реакции сильно зависит от природы основания, характера растворителя, температуры и других условий. Основание должно обеспечить депротонирование СН-кислот и быстрое элиминирование, а растворитель — высокую активность карбаниона и основания. Хорошие результаты получаются, когда карбанионы находятся в виде сольватно-разде-

* Vicarious — замещающий другого, выполненный за другого.

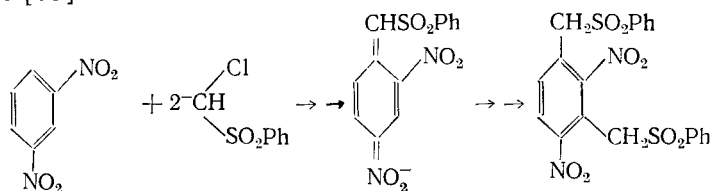
ленных ионных пар, так что наиболее часто употребляются гидроксид натрия, гидроксид калия, *трет*-бутилат калия, метилат натрия в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, жидком аммиаке и иногда в тетрагидрофуране. Часто карбанионы исходных СН-кислот и продуктов нестабильны, что требует проведения реакции при низких температурах и немедленной нейтрализации реакционной смеси после окончания реакции.

II. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАКЦИИ

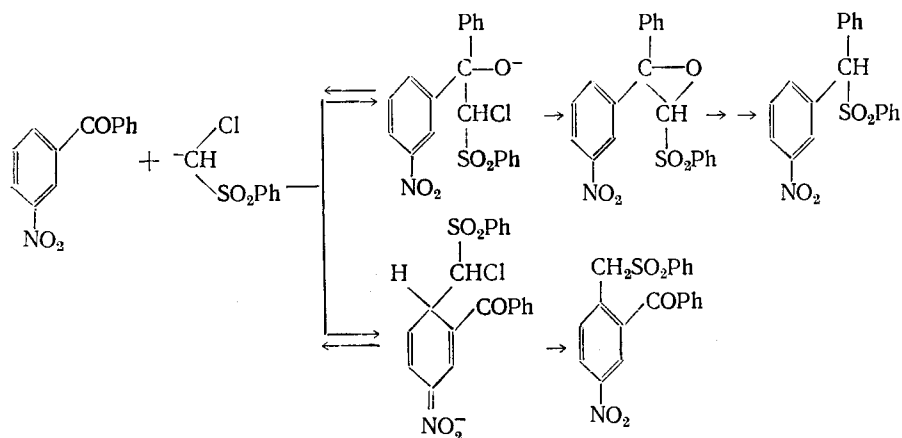
В реакции ВНЗ участвуют два реагента, так что область ее применения должна определяться их характером, а именно: электрофильностью аренов (обычно нитроаренов) и устойчивостью карбанионов, т. е. в конечном счете, их строением. Для определения структурных требований по отношению к нитроаренам применялся хлорметилсульфон, который, как отмечалось ранее, не подвергается автоконденсации в присутствии оснований [19], а его сопряженный карбанион довольно устойчив. Этот сульфон реагирует очень эффективно с нитробензолом и его замещенными, образуя продукты замещения водорода в орто- и пара-положениях по отношению к нитрогруппе [20, 35]



В случае *n*-галогеннитробензолов ($\text{Z} = n\text{-Hal}$) образуется только продукт орто-замещения. Лишь при $\text{Z} = \text{F}$ реакция ВНЗ сопровождается нуклеофильным замещением фтора. Как показано ниже, этот процесс можно подавить, проводя реакцию в специальных условиях [21, 36]. Конечно, в случае, когда заместители Z находятся в орто- и мета-положениях к нитрогруппе, возможно образование двух или даже трех изомерных продуктов замещения. Характер заместителей в нитроароматическом кольце, не препятствующих реакции, практически неограничен, хотя их влияние на скорость реакции и ориентацию замещения несомненно. К немногочисленным заместителям, ингибирующим ВНЗ, принадлежат такие, которые в сильно основных условиях реакции депротонируются с образованием анионов, содержащих свободную электронную пару в положении, сопряженном с ароматическим кольцом и нитрогруппой, как, например, гидроксил в нитрофенолах, меркаптогруппа в нитротиафенолах и др. В случае заместителей COO^- [37] и SO_3^- [38], где такое сопряжение отсутствует, их наличие не препятствует ВНЗ. Так как продукты ВНЗ существуют в реакционной смеси в виде нитробензильных карбанионов, эта реакция очень селективна по отношению к монозамещению. Ингибирующее влияние сопряженных отрицательно заряженных заместителей может компенсироваться присутствием второй нитрогруппы. В то время как нитрофенолы не вступают в реакцию ВНЗ, в динитрофенолах замещение протекает достаточно гладко [39]. Активирующее влияние второй нитрогруппы демонстрируется также реакцией *m*-динитробензола с избытком сульфона, которая приводит к продуктам дизаменения, а в 1,3,5-тринитробензоле возможно даже тризамещение [39].

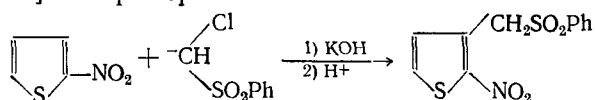


Надо подчеркнуть, что скорости замещения первого, второго и третьего водородных атомов в полинитроаренах сильно различаются, чем обеспечивается селективность процесса. Некоторые ограничения ВНЗ могут возникать вследствие присутствия заместителей, способных реагировать с карбанионами. Например, в реакции с нитробензофенонами направление реакции определяется главным образом строением субстрата: пара-изомер вступает исключительно в конденсацию Дарзана, орто-изомер — в реакцию ВНЗ, а в случае мета-изомера эти реакции конкурируют, причем условия, обеспечивающие высокую концентрацию основания, способствуют замещению водорода [40].



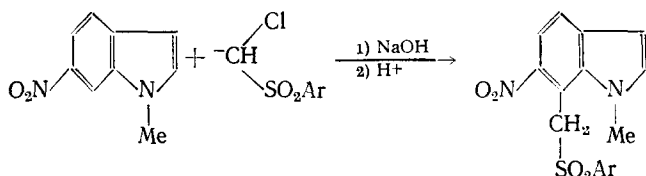
Можно сказать, что не только в монозамещенном, но и в любом нитроарене, имеющем хотя бы один атом водорода в орто- или пара-положениях к нитрогруппе, возможна реакция ВНЗ водорода. При этом надо подчеркнуть, что во всех этих случаях ВНЗ водорода протекает быстрее, чем обычное нуклеофильное замещение галогена, как наблюдалось, например, в реакциях хлорнитробензойных [37] и хлорнитросульфоновых кислот [38].

Особо высокой активностью в реакции ВНЗ отличаются нитронафталины, что несомненно связано с увеличением стабилизации σ -аддуктов вторым ароматическим кольцом. 1-Нитронафталин образует смесь 2- и 4-замещенных продуктов, в которой 2-изомер значительно преобладает. В 2-нитронафталине замещение водорода происходит исключительно в положении 1 [41]. Реакции ВНЗ характерны и для соединений гетероциклического ряда. Нитропроизводные ароматических гетероциклов обычно очень активны в реакции с карбанионом хлорметилфенилсульфона. Так, реакция ВНЗ протекает легко и дает продукты замещения с хорошими выходами в случае 2-, 3- и 4-нитропиридинов, а также с их хлор-, метил- и метоксипроизводными [42]. В случае хлорнитропиридинов, в которых, как известно, нуклеофильное замещение хлора протекает с большой скоростью, наблюдается исключительно ВНЗ водорода [42]. Очень гладко реакция ВНЗ протекает в нитропроизводных пятичленных гетероциклов: 2-нитротииофене [43], 2-нитрофуране и его производных [43]; N-замещенных 2- и 3-нитропирролах [43] и нитроимидазолах [44]. Например



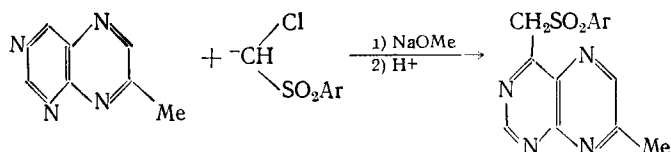
Нитропроизводные хинолина очень активны в реакции ВНЗ, причем в них, аналогично нитронафталинам, замещается преимущественно или исключительно водород, находящийся в орто-положении к нитрогруппе; например, в случае 5-, 6- и 8-нитрохинолина — соответственно в положениях 6, 5 и 7 [45]. Замещение водорода по схеме ВНЗ можно провести

и в N-производных нитроиндолов [46].

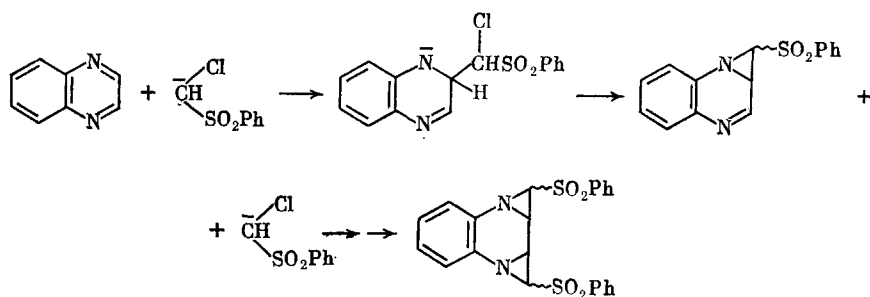


Некоторые гетероциклы и при отсутствии нитрогруппы обладают достаточно высокой электрофильностью для протекания реакции ВНЗ. Так, ранее отмечалось метилирование акридина, хинолина и некоторых других гетероциклов анионами ДМСО и метилфенилсульфона [23, 25].

Карбанион хлорметилфенилсульфона менее нуклеофилен в сравнении с двумя предыдущими, но он также способен замещать водород в акридине, бензтиазоле и бензоксазоле [47]. Особенно интересны 1,2,4-триазин и его производные, так как в этом случае нуклеофильная атака может направляться в положения 5, 3 или даже 6 кольца, причем активность атомов водорода по отношению к нуклеофильным реагентам падает в ряду 5-H > 3-H > 6-H [48]. Применяя соответствующие замещенные триазины, можно провести реакцию ВНЗ во всех этих положениях [48, 49]. Сравнительно высокую активность в реакции ВНЗ проявляют производные птеридина. С незамещенным птеридином эту реакцию провести не удалось, по-видимому, вследствие нестабильности кольца в сильно основных условиях реакции, но с 5-метил- и 5-фенилптеридинами реакция протекает достаточно легко [50].

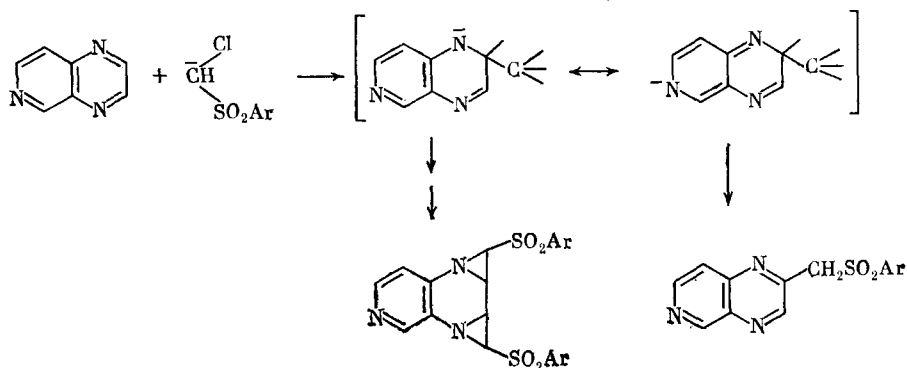


Попытки распространить реакцию ВНЗ на некоторые другие электрофильные гетероциклы, не содержащие нитрогруппы, такие как хиноксалин и нафтиридины, не увенчались успехом: реакции пошли в ином направлении, а именно по пути *бис*-аннелирования [51]. Первая стадия этого процесса — образование σ -аддукта — несомненно общая с ВНЗ: отличным является путь его дальнейшего превращения. Вместо β -элиминирования происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение хлора, а образующийся продукт моноаннелирования, содержащий активную алифатическую двойную связь C=N, быстро реагирует со второй молекулой карбаниона.



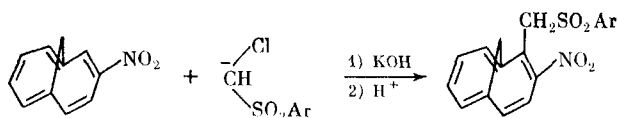
Вследствие частичной делокализации отрицательного заряда в σ -аддукте хиноксалина соседний атом азота обладает достаточно высокой нуклеофильностью, способствующей замещению и, одновременно, затрудняющей β -элиминирование. Эта ситуация отсутствует в хиноксалин-N-оксиде, который образует σ -аддукт с небольшим отрицательным зарядом на атоме азота, благодаря чему происходит исключительно ВНЗ [52]. Плотность отрицательного заряда на атоме N(1) в соответствующем σ -аддукте понижается вследствие сопряжения с атомом N(6), бла-

годаря чему наблюдается конкуренция между реакцией ВНЗ и реакцией *бис*-аннелирования, причем направление превращения σ -аддукта можно контролировать, варьируя условия реакции. Высокая концентрация и избыток основания, а также низкая температура способствуют бимолекулярному элиминированию, приводящему к ВНЗ, в то время как понижение концентрации основания и повышение температуры способствуют *бис*-аннелированию [53].



Сходные явления наблюдались при варьировании заместителей в субстрате. Так, при взаимодействии 1-цианонафталина с карбанионом хлорметилфенилсульфона образуется исключительно продукт *бис*-аннелирования. Введение второй группы CN увеличивает делокализацию отрицательного заряда в σ -аддукте, что способствует β -элиминированию и ВНЗ; таким образом, направление реакции поддается контролю [52].

Наконец, надо отметить, что небензоидные ароматические системы, обладающие достаточной электрофильностью, также способны к ВНЗ. Самый интересный пример — производные 1,6-метано[10]аннулена, который по свойствам является аналогом нафталина [54]. Так, в реакции 2- или 3-нитро-1,6-метано[10]аннуленов с хлорметилфенилсульфоном замещается атом водорода в положении 3- или 2-соответственно. Циано-производные метаноаннулена менее активны в этой реакции. Но циан-1,6-диформетано[10]аннулены претерпевают ВНЗ, хотя выходы про-

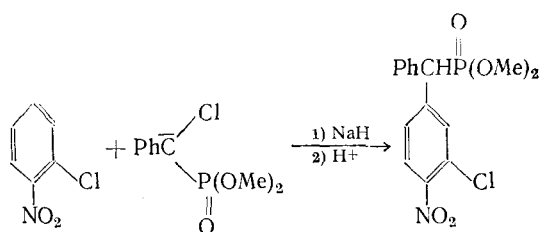


дуктов невысоки [55]. На немногочисленных примерах удалось продемонстрировать возможность ВНЗ в катионе тропилия [56].

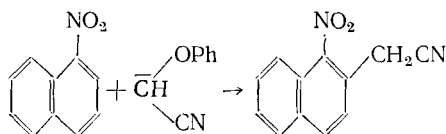
Концепцию ВНЗ можно также распространить на электрофильные алкены (так называемые акцепторы Михаэля). Эти соединения реагируют с α -галогенкарбанионами обычно по схеме присоединение — внутримолекулярное замещение с образованием производных циклопропана [57]. Подбирая алкен и условия реакции, все же удастся вызвать β -элиминирование в продуктах присоединения и провести ВНЗ водорода и в алифатических системах [58].

На основании приведенных выше результатов очевидно, что викарное нуклеофильное замещение водорода в электрофильных ароматических соединениях имеет весьма общий характер. Аналогично, карбанионы хлорметил-, *n*-толил- и хлорметил-*трет*-бутилсульфонов реагируют с различными электрофильными аренами так же как и карбанион хлорметилфенилсульфона [35], однако, надо сказать, что другие хлорметилалкилсульфоны обычно не применяются в этой реакции, а также и в других реакциях, протекающих через карбанионы, поскольку они подвержены быстрой перегруппировке Рамберга — Беклунда [59]. Дру-

гие хлорметилсульфонильные соединения: *N,N*-диалкиламида [35] и феноловый или неопентиловый эфиры хлорметансульфоновой кислоты [60], также служат хорошими предшественниками карбанионов в реакции ВНЗ. Третичные карбанионы, образованные из α -хлоралкил- или α -хлорбензилсульфонов, реагируют с нитроаренами согласно схеме ВНЗ, но отличаются от хлорметильных производных сульфонов активностью и особенно предпочтительной пара-ориентацией замещения [35]. В карбанионах, стабилизированных сульфониальными группами, хлор является самой удобной уходящей группой; другие галогенметилсульфонильные соединения менее доступны и легче подвергаются побочным реакциям [35]. Не только галогены, но и некоторые другие заместители, такие как PhS, Me₂NCS₂ или PhO способны к β -элиминированию, но применимость соответствующих замещенных сульфонов в реакциях ВНЗ ограничена вследствие небольшой скорости элиминирования, что часто приводит к преимущественному отщеплению бензолсульфокислоты [53]. Хлор является самой удобной и эффективной уходящей группой и в других карбанионах, стабилизированных фенилсульфинильной [61], дифенилфосфиноксидной и диэтоксифосфониальной [62] группами. Например, диметилэфир α -хлорбензилфосфоновой кислоты реагирует эффективно со многими нитроаренами, образуя эфиры *p*-нитробензгидрилфосфоновых кислот [62].



Несмотря на то, что α -хлорнитрилы, особенно хлорацетонитрил, довольно неустойчивы в присутствии оснований, они способны вступать в реакцию ВНЗ, но удовлетворительные результаты получаются только с активными нитроаренами [63, 64]. Так, цианметилирование хлорнитробензолов или нитронафталина хлорацетонитрилом протекает с хорошим выходом. В реакции с нитробензолом достигнуты умеренные выходы, а менее активные алкоксинитробензолы не реагируют с хлорацетонитрилом по схеме ВНЗ [63, 64]. Цианметилирование менее активных нитроаренов можно осуществлять при помощи таких замещенных нитрилов, как PhSCH₂CN или PhOCH₂CN, которые более стабильны в присутствии оснований [63—65].

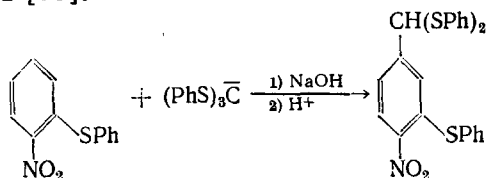


Реакция α -хлорпропионитрила со многими нитроаренами обычно приводит к продуктам ВНЗ с хорошими выходами [63, 64].

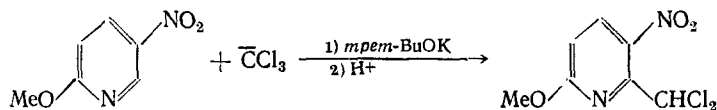
Карбанионы эфиров хлоруксусной [66], дихлоруксусной [67] и α -хлоралкановых кислот [68] довольно активны в реакции карбалкок-силькирования нитроаренов по схеме ВНЗ, но процесс очень чувствителен к условиям реакции и электрофильности аренов. И в этом случае более общее применение находят более стабильные сложные эфиры, содержащие в качестве уходящих группы PhS или Me₂NCS₂ [64]. Известен пример карбалоксиметилирования, когда уходящей группой является аммониевый заместитель [69].

Большинство уходящих групп стабилизирует соответствующие карбанионы, в связи с чем многие из этих соединений являются достаточно сильными СН-кислотами, способными под действием оснований депротонироваться и далее реагировать с нитроаренами по схеме ВНЗ. К та-

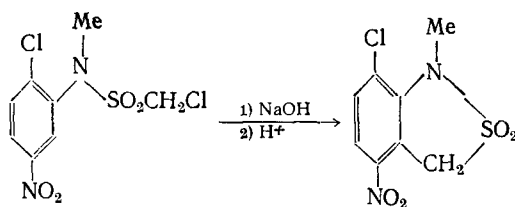
ким группам принадлежит, например, PhS. В самом деле, тритиофенилметан замещает атом водорода, находящийся в пара-положении к нитрогруппе, у многих нитроаренов, образуя дифенилдитиоацетали *p*-нитробензальдегидов [70].



В подобной реакции дифенилдитиоацеталей альдегидов или фенилбензилтиоэфиров с нитроаренами образуются соответственно фенилнитробензилтиоэфиры [71] и производные диарилметана [72]. Несомненно, самый большой интерес представляет реакция ВНЗ с тригалогенметильными карбанионами ввиду большей доступности исходных галоформов, а также возможности дальнейших превращений вводимых дигалогенметильных групп. Анализируя возможности этих реакций, надо учитывать неустойчивость тригалогенметильных анионов, которые быстро диссоциируют с образованием дигалогенкарбенов [73], а также неустойчивость карбанионов нитробензильдендихлоридов [74]. Как упоминалось выше, авторы [29] осуществили дихлорметилирование *p*-галогеннитробензолов трихлорметиллитием при температурах $-100 \div -65^\circ \text{C}$ и предложили карбеновый механизм реакции [29]. Нами найдено, что при использовании *трет*-бутилата калия в смеси тетрагидрофуран—диметилформаид при температурах $-65 \div -70^\circ \text{C}$ можно провести дихлорметилирование и даже дибромметилирование многих нитроаренов соответствующими галоформами часто с высокими выходами [75, 76]. Реакция дигалогенметилирования очень чувствительна к условиям и активности нитроаренов. Нет сомнения, что она протекает по типичному для реакции ВНЗ механизму — присоединение анионов CX_3^- и элиминирование HX от образующегося σ -аддукта [76].



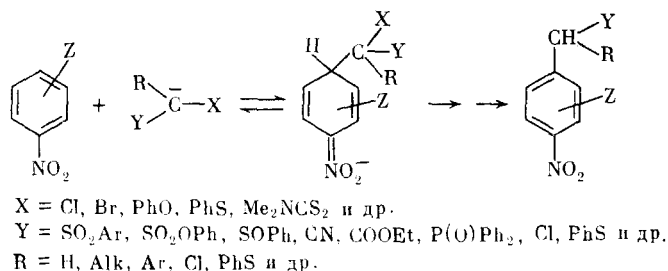
Известны примеры ВНЗ, протекающего с раскрытием или замыканием кольца. Так, карбанионы фенилцианоксиранов реагируют с 1-нитронафталином, образуя σ -аддукты, последующее β -элиминирование в которых сопровождается раскрытием оксиранового кольца [77]. Более многочисленны примеры внутримолекулярных процессов, приводящих к образованию кольца. К ним принадлежит внутримолекулярное ВНЗ в хлорметансульфонамида, образованных из производных *m*-нитробензиламина и *m*-нитроанилина [78].



Очень интересен синтез тетрациклических производных антрахинона путем внутримолекулярного ВНЗ, следующего за присоединением по Михаэлю [79].

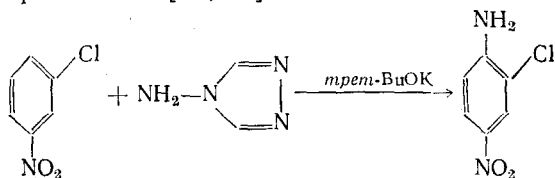
На основании приведенных выше примеров очевиден обширный набор карбанионов для реакций ВНЗ. Необходимое требование к структуре карбанионов — присутствие при карбанионном центре группы X, способной под действием оснований подвергаться β -элиминированию в виде HX из промежуточного σ -аддукта. Таким образом, карбанионы, способ-

ные к реакции ВНЗ, можно представить общей формулой $X-\bar{C}YR$, где X — уходящая группа, Y — группа, стабилизирующая карбанион, а R — заместитель. Ниже приведена схема ВНЗ в общем виде (примеры группы Z были приведены выше).



Практически любая комбинация X , Y и R , представленная на схеме, дает карбанион, способный реагировать согласно схеме ВНЗ. Некоторые ограничения в применении таких карбанионов связаны с тенденцией некоторых из них к автоконденсации (ClCH_2CR) или распаду карбанионов (CCl_3^-). Такие карбанионы гладко реагируют лишь с активными нитроаренами. Кроме того значительная стабилизация вызывает пониженную нуклеофильность карбанионов, что тоже может препятствовать реакции. Наконец, объемистые третичные карбанионы ($R \neq \text{H}$) часто неспособны к реакции замещения водорода в орто-положении к нитрогруппе или к другим объемистым заместителям, главным образом, из-за стерических препятствий на стадии элиминирования.

Викариозное нуклеофильное замещение водорода не ограничивается реакциями углеродных нуклеофилов-карбанионов. По такой же схеме присоединения— β -элиминирования протекает аминирование нитроаренов гидроксиламином [30], и особенно эффективно — 1-амино- и 1-алкиламино-1,3,4-триазолами [80, 81].



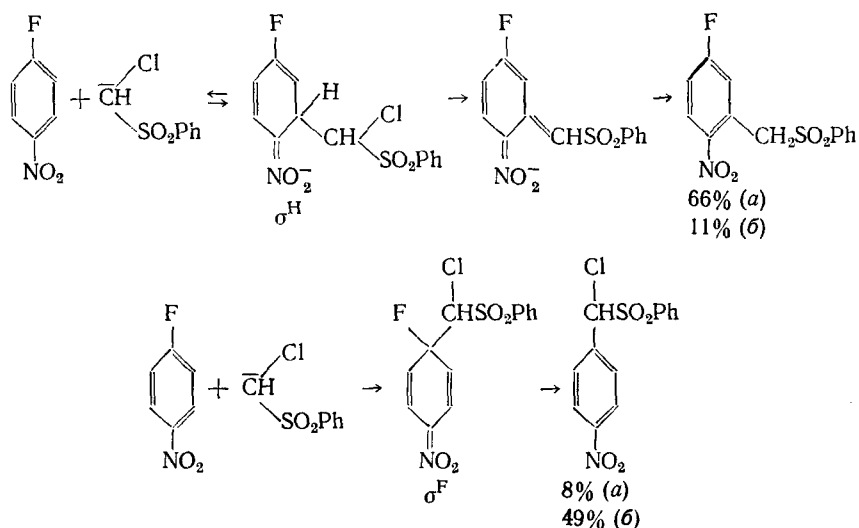
III. МЕХАНИЗМЫ РЕАКЦИИ

Реакция ВНЗ — несомненно многостадийный процесс, включающий прежде всего образование σ -аддукта карбаниона с нитроареном и его дальнейшие превращения. Таким образом, схема механизма реакции должна ответить на вопросы, как образуется σ -аддукт и каким образом он превращается в продукт. Кроме того, надо определить соотношения между скоростями этих стадий.

σ -Аддукты могут образоваться двумя альтернативными путями: в результате прямой нуклеофильной атаки или двухстадийно, путем переноса электрона от карбаниона к нитроарену с последующей рекомбинацией образующихся анион-радикала и радикала [82]. Вопрос, по какому пути протекает образование σ -аддуктов в реакции ВНЗ, подробно не исследовался, но некоторые наблюдения и предварительные опыты говорят о том, что здесь имеет место прямая нуклеофильная атака. К этому выводу приводит, например, наличие орто-ориентации в реакциях ВНЗ, обусловленное существованием карбанионов в виде тесных ионных пар [36], в то время как образование σ -аддуктов магниорганических соединений с нитроаренами путем одноэлектронного переноса [17, 83] дает обычно статистическую смесь орто- и пара-изомеров. Предположение, что ВНЗ протекает путем непосредственного присоединения нуклеофила, а не как одноэлектронный перенос, подтверждается результатами исследования реакций с использованием так

называемых свободнорадикальных часов, поскольку эти реакции протекали без заметной конкуренции со свободнорадикальными процессами.

По нашему мнению, значительно более существен вопрос, каким путем σ -аддукты превращаются в продукты ВНЗ. Среди различных возможностей наиболее вероятными казались 1,2-гидридный сдвиг, согласованный с уходом аниона X^- , и индуцированное основанием β -элиминирование HX . Исследование влияния концентрации основания на скорость реакции привело к выводу, что ВНЗ протекает путем элиминирования [21]. Влияние основания на скорость реакции изучалось методом конкурирующих реакций — исследовалась конкуренция между замещением фтора и водорода в *n*-фторнитробензоле.



а) высокая концентрация *tert*-BuOK,

б) низкая концентрация *tert*-BuOK.

Скорости образования σ^F - и σ^H -аддуктов, а также превращения σ^F -аддукта в продукт замещения фтора не зависят от концентрации основания, так же как скорость превращения σ^H -аддукта в продукт путем гидридного переноса, в то время как скорость превращения σ^H -аддукта в продукт путем β -элиминирования HCl должна быть прямо пропорциональна концентрации основания. Таким образом, повышение концентрации основания должно значительно увеличивать долю продукта замещения водорода, что и наблюдается. Аналогично, при межмолекулярной конкуренции замещения *n*-H в нитробензоле и *n*-F в *n*-фторнитробензоле карбанионом фенилфеноксиацетонитрила (этот третичный карбанион замещает только водород, находящийся в пара-положении к нитрогруппе) направление реакции определяется концентрацией основания. При отсутствии избытка основания наблюдалось обычное замещение фтора, тогда как в присутствии избытка основания образовывался исключительно продукт ВНЗ водорода в нитробензоле, а *n*-фторнитробензол оставался без изменения [21]!

Эти результаты свидетельствуют не только о том, что превращение σ^H -аддуктов в продукты ВНЗ ускоряется основанием, и, следовательно, оно протекает путем β -элиминирования HX , но также и о том, что образование σ -аддуктов — процесс обратимый и быстрый по сравнению с β -элиминированием, и что скорость образования σ^H -аддуктов выше, чем σ^F -аддуктов. Как известно из многочисленных кинетических исследований нуклеофильного ароматического замещения, скорость замещения фтора намного превышает скорость замещения хлора и других уходя-

ших групп, что еще более увеличивает отношение скоростей образования σ^H и других соответствующих аддуктов [1].

Основываясь на таком отношении, можно контролировать направление реакции хлорметилфенилсульфона с *m*-нитробензофеноном [40] и азахиноксалином [53]: высокая концентрация основания способствует ВНЗ, использование более разбавленных растворов и отсутствие избытка оснований приводят к другим процессам.

Важные данные о механизме реакций, протекающих с разрывом С—Н-связи, получены при изучении кинетического изотопного эффекта [84]. Для двухстадийного процесса ВНЗ, в котором разрыв связи С—Н происходит, как это показано выше, на второй стадии, лимитирующей общую скорость реакции, мы ожидали проявления отчетливого первичного эффекта, когда отношение $k_H/k_D > 1$. Неожиданно отношение k_H/k_D для *p*-D-нитробензола (определенное путем сравнения отношения *o*- и *p*-изомеров в реакциях хлорметилфенилсульфона с *p*-D-нитробензолом и нитробензолом) оказалось ниже единицы и составило 0,9. Таким образом, наблюдается вторичный изотопный эффект, возможный на стадии присоединения, но не элиминирования. Эти, на первый взгляд, противоречивые результаты можно объяснить, анализируя энергетический профиль процесса, который в случае моонитропроизводных при условии их стабильности включает образование нестабильного промежуточного соединения (σ -аддукта). Последующее β -элиминирование HCl превращает этот аддукт в сильно стабилизированный нитробензильный карбанион, и потому структура раннего переходного состояния на этой стадии должна быть несимметричной.

Как известно, для таких процессов различие в скоростях разрыва связей С—Н и С—D незначительно. Иначе говоря, в этом случае для β -элиминирования $k_H/k_D \approx 1$, благодаря чему на стадии присоединения может проявиться вторичный изотопный эффект. В самом деле, присоединение карбаниона к нитробензольному кольцу сопровождается изменением гибридизации атома углерода кольца от sp^2 (в исходном нитробензоле) к sp^3 (в σ -аддукте), чему, как известно, способствует замена водорода на дейтерий. Так как присоединение обратимо, а дейтерий замедляет диссоциацию, то константа равновесия, определяющая концентрацию σ -аддуктов, выше для σ^D -аддукта, т. е. $k_D > k_H$.

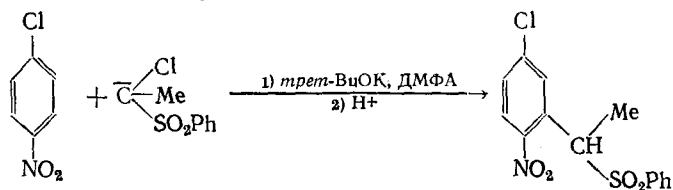
При условии отсутствия изотопного кинетического эффекта на стадии элиминирования наблюдаемая скорость замещения дейтерия превышает скорость замещения водорода, т. е. $k_H/k_D \approx 0,9$. Эти рассуждения, отчасти спекулятивные, подтверждаются результатами изучения кинетического изотопного эффекта для реакций ВНЗ, в которых элиминирование проходит через симметричное переходное состояние. Кинетические эффекты, т. е. отношения k_H/k_D в зависимости от конкретных примеров достигают значительных величин (3—7) [85, 86].

Сделанные выше выводы об особенностях механизма реакции ВНЗ — результат пока довольно простых исследований на качественном уровне. Они нуждаются в дальнейших уточнениях и исправлениях, особенно, основанных на количественных измерениях. В частности, многие наблюдения указывают на то, что найденные выше соотношения скоростей присоединения и элиминирования могут меняться.

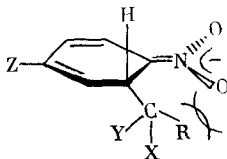
IV. ПРОБЛЕМА ОРИЕНТАЦИИ

Предложенный механизм ВНЗ, хотя и носит предварительный характер, тем не менее хорошо показывает сложность проблемы ориентации. Как правило, реакция протекает путем быстрого и обратимого образования σ -аддуктов, которые подвергаются затем более медленному β -элиминированию. В связи с этим относительные скорости замещения водорода в различных положениях нитроарена зависят от отношения скоростей образования изомерных σ -аддуктов, соответствующих констант равновесия и констант скорости элиминирования. Общая картина усложняется тем, что карбанионы тоже могут действовать как основа-

ния при элиминировании, а их концентрация меняется во время реакции. Кроме того, к вопросу ориентации можно подойти феноменологически, анализируя влияние на ориентацию главных переменных параметров: структуры карбанионов, структуры нитроаренов и условий реакций. Отношение продуктов орто- и пара-замещения, образующихся при ВНЗ атомов водорода в нитробензоле карбанионами α -галогеналкилфенилсульфонов, сильно зависит от стерических эффектов. Вторичные карбанионы типа $\text{Hal}\bar{\text{C}}\text{HSO}_2\text{Ph}$ замещают водород в орто- и пара-положениях к нитрогруппе, причем доля орто-изомера уменьшается с увеличением размера галогена, т. е. в ряду $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$, тогда как третичные карбанионы $\text{Cl}\bar{\text{C}}\text{RSO}_2\text{Ph}$ ($\text{R} = \text{Me}$, Ph и др.) образуют исключительно или главным образом пара-замещенные продукты [35, 87]. Это не означает, что третичные карбанионы неспособны замещать водород в орто-положении к нитрогруппе. В случае пара-замещенных нитробензолов, например, *p*-хлорнитробензола, карбанион α -хлорэтилфенилсульфона [87] и некоторые другие третичные карбанионы гладко замещают водород в орто-положении [64, 66].



Замещение третичными карбанионами в орто-положении к нитрогруппе наблюдается также в производных нитробензола, имеющих в мета-положении объемистую группу [87]. Многие наблюдения свидетельствуют о том, что ВНЗ более чувствительно к стерическим препятствиям, чем классическое нуклеофильное замещение галогена. По этой причине можно предполагать, что в реакции ВНЗ они сильнее сказываются на стадии элиминирования, а не присоединения. Так как переходное состояние элиминирования требует антиперипланарного расположения водорода и уходящей группы, чувствительность этого процесса к размеру групп R и Y очевидна.



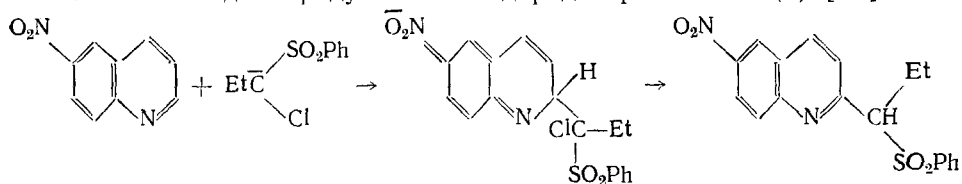
Стерические эффекты, затрудняющие элиминирование из орто- σ -аддуктов, образованных третичными карбанионами, обычно могут компенсироваться повышенной нуклеофильностью таких карбанионов (что увеличивает константы равновесия присоединения), а также наличием нескольких уходящих групп и др. Хорошим примером является реакция замещения с участием третичного трихлорметильного карбаниона, протекающая преимущественно в орто-положении к нитрогруппе даже с нитробензолом [76].

Для ВНЗ наиболее благоприятны условия, в которых карбанионы находятся в виде сольватно-разделенных ионных пар, что имеет место в случае натриевых и калиевых солей депротонированных нуклеофильных реагентов в ДМСО, ДМФА, жидком аммиаке и др., в присутствии избытка растворимого основания. В этих условиях соотношение продуктов орто- и пара-замещения мало зависит от природы катиона и растворителя и определяется, в основном, строением карбаниона и нитроарена. Природа основания также может оказывать существенное влияние на ориентацию в этих условиях. Например, часто используемые NaOH и KOH практически нерастворимы в этих растворителях, так что они применяются в порошкообразном состоянии в большом избытке.

Надо предполагать, что в этих случаях элиминирование происходит, в основном, на поверхности твердой фазы, и, частично, при действии карбаниона как основания. Экспериментально показано, что, в зависимости от характера основания, отношение орто- и пара-изомеров — продуктов ВНЗ водорода нитробензола калиевой солью хлорметилфенилсульфона меняется от 1,80 (когда элиминирование происходит под действием избытка *трет*-BuOK) до 0,86 (когда оно вызывается избытком карбаниона) [88].

Очень сильное влияние на отношение продуктов орто- и пара-замещения при ВНЗ оказывает степень ассоциации ионных пар. Так, в реакции хлорметилфенилсульфона с нитробензолом в системе *трет*-BuOK—ТГФ наблюдается практически только орто-замещение. Даже в случае *о*-хлорнитробензола образуется исключительно продукт замещения второго орто-водорода [36]. Подобные эффекты наблюдались также в реакциях с другими карбанионами [89]. Эти явления вызваны сильной ассоциацией ионных пар катион—карбанион в умеренно сольватирующем растворителе типа тетрагидрофурана. Катион K^+ этой тесной ионной пары притягивается отрицательно заряженными кислородными атомами нитрогруппы, что приводит к образованию орто- σ -аддукта и к орто-замещению. Сольватационный характер этого эффекта доказан добавлением к системе эквимольного количества краун-эфира, сильно комплексирующего катион K^+ , что приводит к образованию смеси продуктов орто- и пара-замещения, характерной для диполярных растворителей [36].

Рассматривая влияние строения нитроаренов на ориентацию, надо учитывать электронное строение кольца и влияние заместителей. Соотношения продуктов орто- и пара-замещения в реакции ВНЗ с нитробензолом и нитропиридинами отличаются незначительно вследствие сходства электронного строения этих ароматических систем. В менее симметричных ароматических системах это отношение обычно изменяется в пользу орто-изомера, что имеет место, например, в бициклических системах нафталина и хинолина. В случае 1-нитронафталина [41], 5- и 8-нитрохинолинов [45] реакция протекает преимущественно в орто-положении к нитрогруппе, т. е. при атомах С(2), С(6) и С(7) соответственно. Пара-изомеры образуются лишь в небольших количествах. В то же время 2-нитронафталин и 6-нитрохинолин реагируют исключительно по положениям 1 и 5 соответственно и только со вторичными карбанионами. Реакция с третичными карбанионами не происходит, видимо, из-за существенных стерических затруднений, вызванных нитрогруппой и атомом водорода в *пери*-положении. По той же причине в реакции 6-нитрохинолина с α -хлорпропил-*п*-толилсульфоном получен с небольшим выходом продукт ВНЗ водорода при атоме С(2) [45].



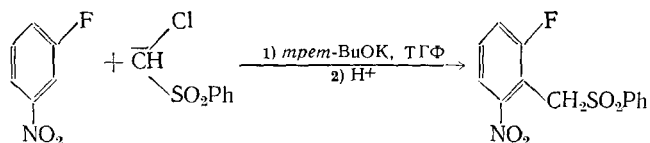
Причиной преимущественной или исключительной орто-ориентации в реакции ВНЗ с нитропроизводными бициклических аренов является существенный двойной характер связей С(1)—С(2) в нафталине, а также С(5)—С(6) и С(7)—С(8) в хинолине, что вызывает присоединение нуклеофилов преимущественно по указанным выше положениям в соответствующих нитропроизводных. В случае 2-нитронафталина и 6-нитрохинолина присоединение к атомам С(3) и С(7) также гораздо менее выгодно, поскольку стабилизация σ -аддукта сопряжением с нитрогруппой привела бы к нарушению ароматичности второго кольца. Сходная ситуация имеет место в пятичленных гетероциклах, таких, как тиофен, пиррол, фуран и др., в которых связи С(2)—С(3) и С(4)—С(5) имеют значительный двойной характер. Поэтому в 2-нитропроизводных ВНЗ

происходит преимущественно при атоме С(3), а в 3-нитропроизводных — исключительно при С(2) [43]. Надо подчеркнуть, что эта «орто»-ориентация имеет место также в реакциях с третичными карбанионами, чему способствует геометрия пятичленного кольца, в котором стерические эффекты соседних заместителей слабее, чем в шестичленном.

Вопрос о влиянии заместителя Z в нитробензольном кольце на ориентацию ВНЗ довольно сложен. Эта проблема, конечно, отсутствует в 4-Z-нитробензолах и довольно просто решается в 2-Z-нитробензолах. Отношение продуктов орто- и пара-замещения в последнем случае изменяется, главным образом, за счет статистического фактора. Стерически объемистые заместители могут препятствовать реакции, затрудняя копланарность кольца и группы, необходимую для эффективной стабилизации σ -аддукта (так называемый вторичный стерический эффект). Но все же реакция протекает с удовлетворительным выходом даже с о-нитробензойной и с о-нитробензолсульфоновой кислотами [37, 38].

Самый сложный вопрос — это ориентация в 3-Z-нитробензолах, где, в принципе, можно ожидать образования трех изомерных продуктов замещения водорода в положениях 2, 4 и 6. Относительные количества этих изомеров зависят от природы заместителя Z, карбаниона и условий реакции, что приводит к довольно сложной картине. В реакционной серии с участием хлорметилсульфона в качестве источника карбаниона заместители Z независимо от условий реакции способствуют замещению либо у соседнего атома С(2) или С(4) (первая группа), либо у более удаленного атома С(6) (вторая группа) [35, 36, 42, 90]. К первой группе заместителей принадлежат галогены, Me, MeO, Me₂ и др., ко второй — CF₃, COOEt, NO₂ и др.

Такое влияние заместителей на ориентацию наблюдается также в реакциях с некоторыми другими вторичными карбанионами [64, 89]. Учитывая, что использование *трет*-BuOK в тетрагидрофуране приводит к орто-замещению, можно во многих случаях синтезировать 2,3-дизамещенные производные нитробензола [36].

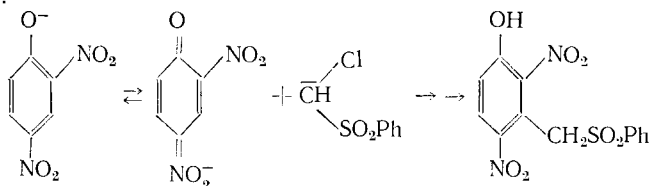


Влияние заместителя Z на ориентацию может быть обусловлено его влиянием на скорость присоединения, константу равновесия, скорость элиминирования, электронные и стерические факторы. Влияние заместителя Z на электронные эффекты иллюстрируется квантовохимическим расчетом, выявившим некоторую корреляцию между параметрами низших свободных МО субстрата и характером ориентации; однако привлечение классических электронных эффектов для объяснения этого влияния дало лучшие результаты [90]. В целом указанные эффекты могут объяснить влияние заместителя Z на скорость присоединения нуклеофила и, в меньшей степени, на константу равновесия, однако его влияние на скорость присоединения нуклеофила, объяснимое на основе стерических эффектов, менее понятно с точки зрения электронных эффектов.

Попытки объяснить указанный сильный ориентирующий эффект заместителей первой группы (Me, MeO) на основе их поляризуемостей (так называемый эффект Баннетта — Рейнхеймера [91]) оказались безуспешными, так как многие неполяризуемые заместители (например, F) оказывают сходное действие.

Очень интересно влияние на ориентацию заместителей, обладающих сильным электронодонорным действием. Как отмечалось ранее, в отличие от моонитрофенолов, динитрофенолы вступают в реакцию ВНЗ [39]. В этих случаях наблюдается необычная ориентация. Так, в 2,4-динитрофеноле замещение происходит у атома С(3), в то время как в 2,4-динитроанизоле — у С(5). В последнем случае замещаемый водо-

род находится в пара-положении по отношению к одной и в орто-положении по отношению к другой нитрогруппе, как и в случае замещения при атоме С(4) в 1,3-динитробензоле [35]. Особая ориентация ВНЗ в 2,4-динитрофеноле вызвана тем, что в сильно основной среде он реагирует в виде динитрофенолятного аниона, в котором отрицательный заряд рассредоточен, главным образом, между кислородными атомами нитрогрупп.



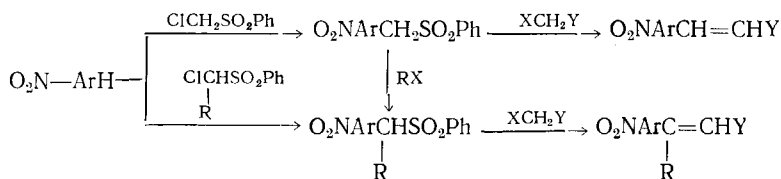
Отсюда очевидно, что нуклеофильная атака должна направляться на атом С(3) [35]. По той же причине в реакции *m*-динитробензола с избытком хлорметилфенилсульфона образуется 1,3-ди(фенилсульфонил)метил-2,4-динитробензол; в этом случае замещение второго водорода происходит в динитробензильном анионе, сходном по электронной структуре с 2,4-динитрофенолятным анионом [35]. Особенности ориентации ВНЗ в аминокислотах динитробензола, алкоксинитропиридинах, *N*-алкил-2-нитропирролах и других структурно-родственных соединениях можно объяснить аналогичным образом.

V. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Викариозное нуклеофильное замещение водорода представляет собой новую, пока мало исследованную реакцию в органической химии. Наши работы были направлены главным образом на выявление сферы ее применения, решение проблем механизма, ориентации и других общих вопросов. Однако по этим результатам можно судить и о некоторых возможностях практического применения ВНЗ. Для реакции ВНЗ необходимы доступные исходные вещества, ее проведение не требует сколько-нибудь сложных условий, а результатом является непосредственное замещение водорода в нитроароматическом кольце функционализированными алкильными заместителями. Поэтому перспективы практического применения реакции ВНЗ представляются весьма благоприятными.

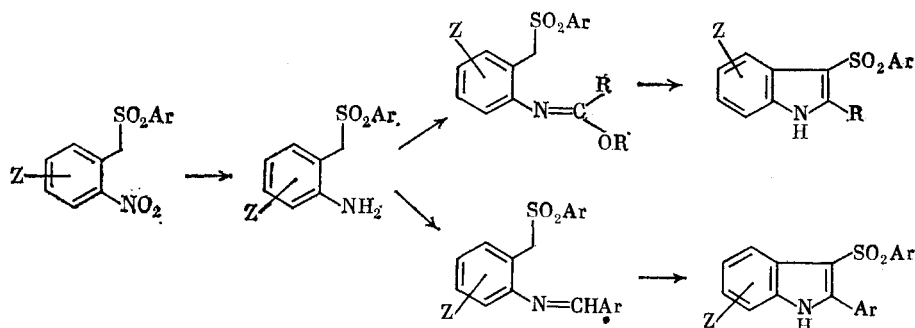
Прежде всего, продукты ВНЗ — довольно сильные СН-кислоты; под действием оснований они легко превращаются в соответствующие карбанионы. Последние, несмотря на умеренную нуклеофильность, обусловленную эффективной стабилизацией, способны вступать во многие реакции, характерные для карбанионов. Например, карбанионы нитробензильных сульфонов и нитрилов, получаемых по реакции ВНЗ, легко алкилируются и присоединяются к акцепторам Михаэля [92]. Эти реакции особенно хорошо протекают в условиях межфазного катализа [93].

Очень интересна возможность синтеза производных нитрокоричной кислоты и других замещенных нитростирола путем ВНЗ. Алкилирование нитробензильных сульфонов эфирами α -галогенкарбоновых кислот и другими алкилирующими агентами, содержащими электроноакцепторную группу, сопровождается элиминированием фенилсульфиновой кислоты, что приводит к образованию производных нитростирола [94]. Таким образом, осуществляется двухстадийное замещение водорода винильным остатком.



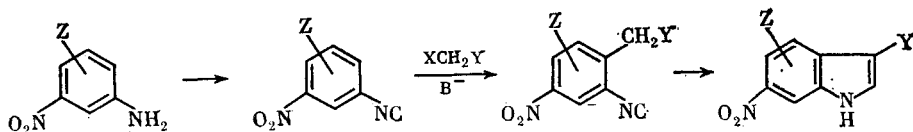
Существенный интерес представляют возможность введения углеродных функциональных групп в нитроароматические кольца путем ВНЗ и дальнейшие превращения полученных продуктов. Так, в реакции с тритиофенилметаном образуются дитиоацетали *o*-нитробензальдегидов, которые при гидролизе дают альдегиды, а при алкилировании с последующим гидролизом — нитроарилалкилкетоны [70]. Еще более удобный синтез нитроарилальдегидов основан на дигалогенметилировании нитроаренов галоформами с последующим гидролизом [75, 76]. Продукты ВНЗ можно легко перевести в нитроароматические кислоты путем окисления или галогенирования-гидролиза и, таким образом, осуществить двухстадийное карбоксилирование нитроаренов [95].

Благодаря возможности введения различных функционализированных заместителей в орто-положение к нитрогруппе, очень перспективно применение реакции ВНЗ в синтезе гетероциклических систем, особенно индолов. Например, восстановление замещенных *o*-нитробензилфенилсульфонов, благодаря ВНЗ, приводит к соответствующим аминопроизводным, которые в результате превращения в изонитрилы, имидаты [96] или основания Шиффа [97] и последующей конденсации в присутствии основания превращаются в замещенные индолы.



Известный метод синтеза индолов путем каталитической гидрогенизации производных *o*-нитроарилацетонитрилов [98] имеет ограниченное значение вследствие малой доступности исходных соединений. Возможность получения различных *o*-нитроарилацетонитрилов непосредственным цианометилированием по реакции ВНЗ [64, 65, 89] придает большую ценность этому методу. Таким путем были синтезированы все изомерные гидрокси- и алкоксиндолы [65].

Нитроиндолы можно получать непосредственно по реакции ВНЗ, исходя из *m*-нитроанилина.

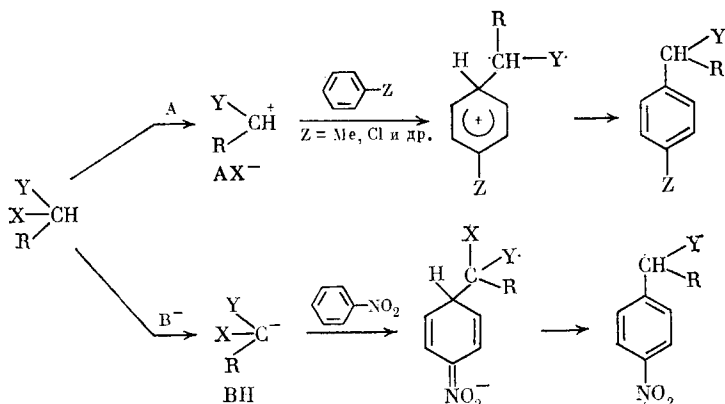


Полученный *m*-нитробензоизонитрил вводят в реакцию ВНЗ с различными карбанионами; образующиеся продукты ВНЗ, в которых функционализированные метильные заместители находятся в соседних положениях к изонитрильной группе, подвергаются циклизации, ведущей к нитропроизводным индола [99].

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании материала, представленного в этом обзоре, можно заключить, что ВНЗ — весьма общий процесс замещения водорода в электрофильных аренах (преимущественно в нитроаренах) α -функционализированными алкильными группами. В этом отношении можно найти существенное сходство реакции ВНЗ с реакцией Фриделя—Крафтса, протекающей по механизму электрофильного замещения.

В самом деле, стехиометрия реакций ВНЗ и Фриделя—Крафтса аналогична, сходны и типы получаемых продуктов, но эти процессы отличаются коренным образом по механизму и влиянию полярности реагентов.



Таким образом, ВНЗ в смысле стехиометрии и результатов можно рассматривать как процесс, аналогичный реакции Фриделя—Крафтса, но с обращенной полярностью реагентов. В связи с этим вполне уместно применение термина «Умполунг» (обращение полярности), введенного Зеебахом [100] для определения принципа обращения полярности реагентов в органическом синтезе. Расширяя этот термин на реакции, протекающие с обращением полярности, можно сказать, что ВНЗ представляет собой «Умполунг» реакции Фриделя—Крафтса. Помимо этих терминологических рассуждений, следует подчеркнуть, что ВНЗ — это процесс, комплементарный реакции Фриделя—Крафтса, так как он предоставляет возможность замещать атом водорода углерод-центрированными заместителями в тех аренах, которые неспособны к электрофильному замещению. Таким образом, создается возможность замещения водорода углеродными остатками практически в любых ароматических системах. Общий характер ВНЗ, которое протекает намного быстрее, чем обычное нуклеофильное замещение галогенов, окончательно доказывает несостоятельность общепринятого мнения [1], что нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах — явление возможное, но необычное. Наоборот, учитывая, что присоединение нуклеофильных агентов к углеродным атомам галогензамещенного ароматического кольца происходит с большей скоростью по тем положениям, в которых имеются атомы водорода, а не галогена, а также учитывая многие возможности дальнейших превращений образуемых этим путем σ^H -аддуктов, традиционное нуклеофильное замещение галогена в галогеннитроаренах часто можно считать побочным процессом, развивающимся на фоне указанных выше реакций [101].

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller J. // Aromatic nucleophilic substitution. Amsterdam, London: Elsevier, 1968. 374 p.
2. De Boer T. J., Dirks J. P. // Chemistry of the nitro and nitroso group / Ed. H. Pauer. L.: Intersci. Publ., 1969.
3. Bernasconi C. F. // Chimia. 1980. V. 34. P. 1.
4. Bunnet J. F. // Accounts Chem. Res. 1978. V. 11. P. 413.
5. Plas H. C. van der // Ibid. 1978. V. 11. P. 462.
6. Chupahkin O. N., Charushin V. N., Plas H. C. van der // Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 1.
7. Чупахин О. Н., Постовский И. Я. // Успехи химии. 1976. Т. 45. С. 908.
8. Abramovitch R. A., Saha J. G. // Adv. Heterocycl. Chem. 1966. V. 6. P. 293.
9. Малыхин Е. В., Колесниченко Г. А., Штейнгарц В. Д. // Журн. орг. химии. 1985. Т. 21. С. 1150.
10. Danikiewicz W., Makosza M. // Tetrahedron Lett. 1985. P. 3599.
11. Iwasaki G., Wada K., Saeki S., Hamana M. // Heterocycles. 1984. V. 22. P. 1811.
12. Makosza M., Jagusztyn-Grochowska M., Ludwikow M., Jawdosiuk M. // Tetrahedron. 1974. V. 30. P. 3723.

13. Davis R. B., Pizzini L. C.//J. Org. Chem. 1960. V. 25. P. 1884.
14. Terrier F.//Chem. Revs. 1982. V. 82. P. 77.
15. Artamkina O. A., Egorov M. P., Beletskaya I. P.//Ibid. 1982. V. 82. P. 427.
16. King T. J., Nexal C. E.//J. Chem. Soc. 1962. P. 367.
17. Bartoli G.//Accounts Chem. Res. 1984. V. 17. P. 109.
18. RajanBabu T. V., Reddy G. S., Fukunaga T. J.//J. Amer. Chem. Soc. 1985. V. 107. P. 5473.
19. Bordwell F. G., Cooper G. D.//Ibid. 1951. V. 73. P. 5184.
20. Golinski J., Makosza M.//Tetrahedron. Lett. 1978. P. 3495.
21. Makosza M., Glinka T.//J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 3860.
22. Argabright P. A., Hofmann J. E., Schriesheim A.//Ibid. 1965. V. 30. P. 3233.
23. Russel G. A., Weiner S. A.//Ibid. 1966. V. 31. P. 248.
24. Nozaki H., Yamamoto Y., Noyori R.//Tetrahedron Lett. 1966. P. 1123.
25. Nozaki H., Yamamoto Y., Nisimura T.//Ibid. 1968. P. 4625.
26. Trost B.//Ibid. 1966. P. 5716.
27. Metzger M., König H., Seelert K.//Ibid. 1964. P. 867.
28. Traynelis V. J., McSweeney J. V.//J. Org. Chem. 1966. V. 31. P. 243.
29. McBee E. T., Wesseler E. P., Hodgins T.//Ibid. 1971. V. 36. P. 2907.
30. Price C. C., Voong S. T.//Org. Synth. 1955. V. 3. P. 664.
31. Пахомова Н. А., Грудцын Я. Д., Гутус С. С.//Журн. орг. химии. 1974. Т. 10. С. 1046.
32. Makosza M.//Current trends in organic synthesis/Ed. H. Nozaki. Oxford etc.: Pergamon Press, 1983. P. 401.
33. Makosza M.//Mitt. Chem. Ges. DDR. 1986. B. 33. S. 74.
34. Makosza M., Winiarski J.//Accounts Chem. Res. 1987. V. 20. P. 282.
35. Makosza M., Golinski J., Baran J.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 1488.
36. Makosza M., Glinka T., Kinowski A.//Tetrahedron. 1984. V. 40. P. 1863.
37. Makosza M., Ludwiczak S.//Synthesis. 1986. P. 50.
38. Makosza M., Kinowski A.//Bull. pol. Acad. Sci. Ser. Sci. Chim. (in press).
39. Makosza M., Ludwiczak S.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 4562.
40. Makosza M., Golinski J., Baran J., Dziewonska-Baran D.//Chem. Lett. 1984. P. 1619.
41. Makosza M., Danikiewicz W., Wojciechowski K.//Lieb. Ann. Chem. 1987. S. 711.
42. Makosza M., Chylinska B., Mudryk B.//Ibid. 1984. S. 8.
43. Makosza M., Stomka E.//Bull. pol. Acad. Sci. Ser. Sci. Chim. 1984. V. 32. P. 69.
44. Makosza M., Kwast E.//Ibid. 1987. P. 57.
45. Makosza M., Kinowski A., Danikiewicz W., Mudryk B.//Lieb. Ann. Chem. 1986. S. 69.
46. Wojciechowski K., Makosza M.//Synthesis (in print).
47. Makosza M., Golinski J., Rykowski A.//Tetrahedron Lett. 1983. P. 3277.
48. Shepherd R. G., Fedrick J. L.//Adv. Heterocycl. Chem. 1965. V. 4. P. 145.
49. Rykowski A., Makosza M.//Lieb. Ann. Chem. 1988. S. 627.
50. Makosza M., Ostrowski S.//J. prakt. Chem. 1988. B. 330. S. 789.
51. Golinski J., Makosza M., Rykowski A.//Tetrahedron Lett. 1983. P. 3279.
52. Makosza M., Glinka T., Ostrowski S., Rykowski A.//Chem. Lett. 1987. P. 61.
53. Ostrowski S., Makosza M.//Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 1721.
54. Vogel E.//Current trends on organic synthesis/Ed. H. Nozaki. Oxford etc: Pergamon Press, 1983. P. 379.
55. Makosza M., Vogel E., Moritz R. et al.//In preparation.
56. Ostrowski S., Makosza M.//Lieb. Ann. Chem. (in press).
57. Яновская Л. А., Домбровский В. А., Хусид А. С. Циклопропаны с функциональными группами. М.: Наука, 1980.
58. Makosza M., Kwast A.//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977. V. 25. P. 1.
59. Paquette L. A.//Org. React. 1977. V. 25. P. 1.
60. Makosza M., Golinski J.//Synthesis. 1983. P. 1023.
61. Makosza M., Golinski J., Pankowski J.//Ibid. 1983. P. 40.
62. Makosza M., Golinski J.//Angew. Chem. 1982. B. 94. S. 468.
63. Makosza M., Winiarski J.//J. Org. Chem. 1980. V. 45. P. 1534.
64. Makosza M., Winiarski J.//Ibid. 1984. V. 49. P. 1494.
65. Makosza M., Danikiewicz W., Mojciechowski K.//Lieb. Ann. Chem. 1988. S. 23.
66. Mudryk B., Makosza M.//Synthesis. 1988. P. 1007.
67. Пат. 265645 Польша. 1987.
68. Stahly G. B., Stahly B. C., Lilje J.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 578.
69. Tanaka A., Usui T.//J. Heterocycl. Chem. 1979. V. 16. P. 1409.
70. Makosza M., Winiarski J.//Chem. Lett. 1984. P. 1623.
71. Makosza M., Winiarski J.//J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 5272.
72. Makosza M., Kinowski A., Pankowski J.//Synthesis (in preparation).
73. Kirmse W.//Carbene chemistry. N. Y.; L.: Acad. Press, 1971.
74. Ida H., Ooki N., Takahashi K.//Nippon Kagaku Kaishi. 1974. P. 2127; C. A. 1975. V. 83, 27739.
75. Makosza M., Owczarczyk Z.//Tetrahedron Lett. 1987. P. 3021.
76. Makosza M., Owczarczyk Z.//J. Org. Chem. (in press).
77. Makosza M., Pankowski J.//Bull. Soc. chim. belg. 1985. V. 94. P. 235.
78. Makosza M., Wojciechowski K.//Tetrahedron Lett. 1984. P. 4791.
79. Murphy R., Cava M.//Ibid. 1984. P. 803.
80. Katrizky A. R., Laurenzo K. S.//J. Org. Chem. 1986. V. 51. P. 5039.
81. Katrizky A. R., Laurenzo K. S.//Ibid. 1988. V. 53. P. 3978.
82. Тодрес Э. В.//Успехи химии. 1978. Т. 47. С. 260.

83. Bartoli G., Bosco M., Dal Pozzo R., Ciminale F.//Ibid. 1982. V. 47. P. 5227.
84. Isotopes in organic chemistry/Eds E. Buncl, C. C. Lee. Amsterdam: Elsevier, 1976. V. 2.
85. Stahly G. P., Stahly B. C., Maloney J. R.//J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 690.
86. Glinka T., Mudryk B., Makosza M.//J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. (in press).
87. Mudryk B., Makosza M.//Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 209.
88. Glinka T.//Phylosophy Doctor Theses. Warsaw, 1984. Polish. Acad. Sci. Institute of Organic Chemistry.
89. Makosza M., Wenall M., Golinski M., Kinowski A.//Bull. Acad. pol. Sci. Ser. Sci. Chim. 1985. V. 33. P. 427.
90. Makosza M., Golinski M.//Tetrahedron (in preparation).
91. Reinheimer J. D., Bunnett J. F.//J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. P. 315.
92. Makosza M., Tyrala A.//Synth. Commun. 1986. V. 16. P. 419.
93. Makosza M., Fedorynski A.//Adv. Catal. 1987. V. 35. P. 375.
94. Makosza M., Tyrala A.//Synthesis. 1987. P. 1142.
95. Makosza M., Tyrala A.//Ibid. (in preparation).
96. Wojciechowski K., Makosza M.//Synthesis. 1986. P. 651.
97. Wojciechowski K., Makosza M.//Bull. Soc. chim. belg. 1986. V. 95. P. 671.
98. Stamos I. K.//Synthesis. 1980. P. 663.
99. Wojciechowski K., Makosza M.//Tetrahedron Lett. 1984. P. 4793.
100. Seebach D.//Angew. Chem. Intern. Ed. 1979. V. 18. P. 239.
101. Makosza M.//31st IUPAC Congress Sofia. 1987. Section 6. P. 118.

Институт органической химии
Польской Академии наук
ПНР, Варшава