

Геминально активированные галогенолефины в реакциях с N-нуклеофилами

А.Ю.Рулёв

Иркутский институт химии Сибирского отделения Российской академии наук
664033 Иркутск, ул.Фаворского, 1, факс (395) 235–6046

Рассмотрены реакции галогенолефинов, атом галогена которых находится в α -положении по отношению к электроноакцепторной группе, с азотистыми нуклеофилами. Особое внимание уделено выявлению зависимости направления реакции от природы нуклеофила и субстрата, а также от условий эксперимента. Обсуждены возможные механизмы нуклеофильного замещения винильного атома галогена в олефинах, содержащих активирующую и уходящую группы у одного и того же углеродного центра.

Библиография — 169 ссылок.

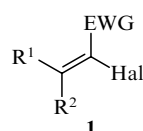
Оглавление

I. Введение	317
II. Реакции геминально активированных галогенолефинов с N-нуклеофилами	318
III. Реакции геминально активированных галогенолефинов с бинуклеофилами	324
IV. Реакции полигалогенолефинов с N-нуклеофилами	326
V. Механизм реакции нуклеофильного замещения атома галогена в геминально активированных галогенолефинах	328
VI. Заключение	329

I. Введение

Современная стратегия органического синтеза базируется на использовании полифункциональных, но вместе с тем достаточно простых строительных блоков, в хемо-, регио- и стереоселективном синтезе сложных молекул. В последние годы интенсивно развивается методология тандемных и домино трансформаций, позволяющая минимизировать число стадий синтеза, затраты и количество отходов и максимально ускорить продвижение к целевым объектам.^{1,2} При конструировании разнообразных сложных молекул могут оказаться полезными базисные исходные соединения с так называемыми «композиционными функциональными группами». Так, «симбиоз» карбонильной (или криптокарбонильной) группы и атома галогена у α -углеродного атома субстратов способствует не только активации каждой функциональной группы в отдельности, но и открывает новые перспективы применения таких субстратов в синтезе.^{4,5} Представителями этого типа соединений являются геминально замещенные галогенолефины **1**, содержащие электроноакцепторную группу (electron withdrawing group, EWG). Эти соединения нередко используются в качестве исходных веществ в синтезе производных аминокислот,

разнообразных биологически важных азотсодержащих гетероциклов и аналогов природных соединений.

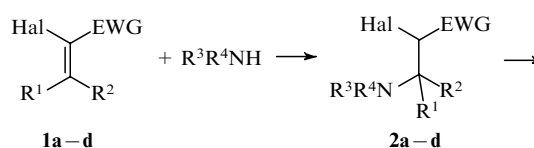


EWG = CN, COOR, C(O)R.

Начало изучения взаимодействия геминально активированных галогенолефинов с азотистыми нуклеофилами (в дальнейшем, N-нуклеофилами) относится, вероятно, к 1904 г., когда Уотсоном⁶ была обнаружена способность пиперидина реагировать с бром(бензилиден)ацетофеноном с образованием моно- и диаминопроизводных. Дальнейшее развитие исследований в этой области представляется чередой проб и ошибок, находок и заблуждений, о чем свидетельствует сделанный впоследствии^{7–9} критический анализ ранних публикаций.

В настоящем обзоре сделана попытка проследить общие закономерности реакций геминально активированных галогенолефинов **1** с N-нуклеофилами, описанных в основном за последние полтора десятилетия.

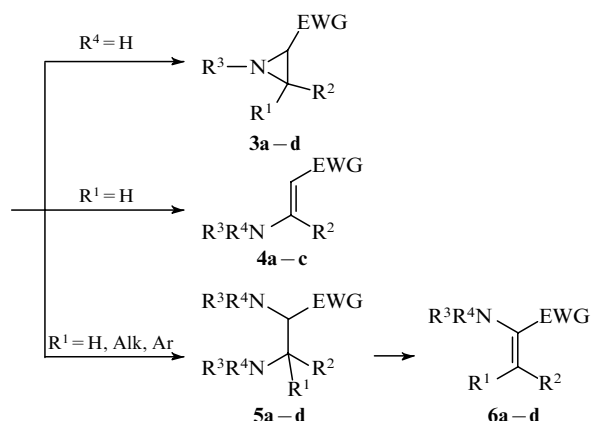
В большинстве случаев взаимодействие галогенолефинов **1** с N-нуклеофилами может быть представлено следующей упрощенной схемой:



А.Ю.Рулёв. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник ИРИХ СО РАН. Телефон: (395)246–0685.

Область научных интересов: олефины пуш-пульного типа, прежде всего аминокислоты с геминальной формильной группой, реакции нуклеофильного винильного замещения.

Дата поступления 9 июня 1997 г.



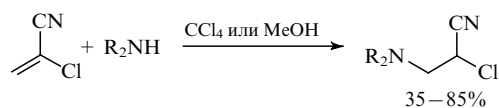
Hal = Cl, Br; EWG = CN (a), COOR (b), C(O)R (c), CHO (d).

Среди продуктов реакции — аддукты Михаэля **2**, замещенные азиридины **3**, аминоолефины с вицинальной (4) или гемеальной активирующей группой (6), α,β-диаминопроизводные **5**. Возможны и другие направления превращений, либо затрагивающие активирующую группу, либо протекающие с участием функциональных групп заместителя. Нередко даже незначительные изменения в строении исходного субстрата, природе азотистого нуклеофила или растворителя, варьирование температуры и мольного соотношения реагентов, порядка их смешения и т.п. приводят к совершенно разнотипным продуктам реакции. Несмотря на определенные затруднения в прогнозировании, выявлены некоторые общие закономерности, касающиеся реакционной способности галогенолефинов **1** в реакциях с N-нуклеофилами. Одним из определяющих факторов во всех рассматриваемых случаях является природа активирующей функции EWG. Анализ имеющихся в литературе данных позволяет однозначно утверждать, что реакционная способность гемеально замещенных галогенолефинов **1** возрастает с усилением электроноакцепторных свойств EWG. По степени активирующей способности эти группы располагаются в ряд $CN \leq COOR < C(O)R < CHO$,¹⁰ который хорошо коррелирует с рядом активности непредельных соединений типа $CH_2=CH-EWG$ в реакции Михаэля с участием аминов.¹¹

II. Реакции гемеально активированных галогенолефинов с N-нуклеофилами

1. Галогенолефины, активированные цианогруппой

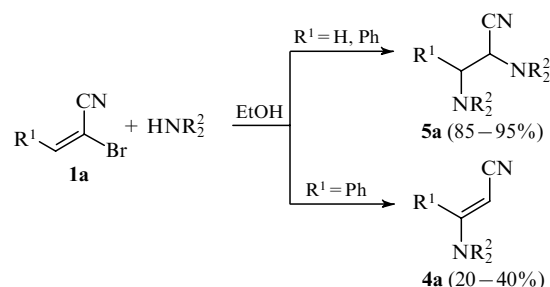
Как и следовало ожидать, галогенолефины **1a**, содержащие в *gem*-положении цианогруппу, вступают в реакцию Михаэля с вторичными аминами, образуя первоначально β-амино-α-галогенпроизводные **2a**. В случае хлорпроизводных они были выделены в индивидуальном состоянии.¹² Вторичные амины и фталимид присоединяются к α-хлоракрилонитрилу при кипячении в метаноле.¹³ (Дифенилметилиден)амин присоединяется к тому же субстрату в мягких условиях и без образования побочных продуктов.¹⁴



R₂N = Me₂N, Et₂N, Pr₂N, Bu₂N, Ph₂C=N,

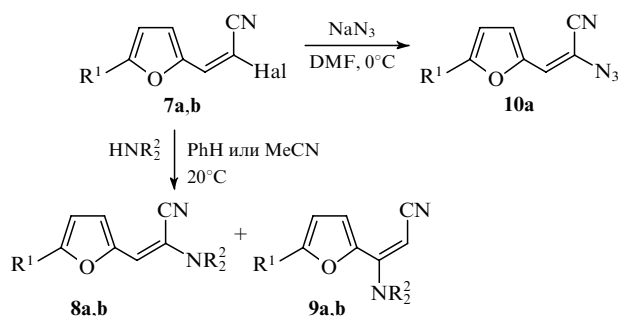
Замена атома хлора в исходном нитриле на бром снижает стабильность михаэлевских аддуктов настолько, что образование соответствующего β-амино-α-бромпроизводного

типа **2a** не удается даже зарегистрировать. В этом случае присоединение амина сопровождается либо замещением атома галогена с образованием α,β-диаминопроизводного **5a**, либо элиминированием бромистого водорода, приводящим к замещенным β-аминоакрилонитрилам **4a**.¹⁵



R¹ = H, Ph; NR₂ = NMe₂, NEt₂, , .

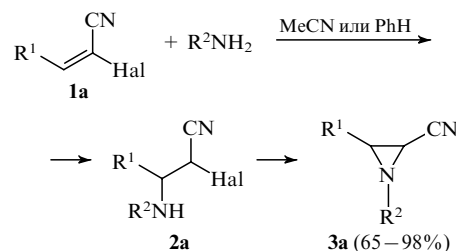
Использование в реакции стерически затрудненных аминов (бензимидазол, 1,2,4-триазол) или введение в β-положение молекулы субстрата объемных заместителей, как правило, приводит к образованию исключительно^{16–18} или предпочтительно^{19,20} β-аминоакрилонитрилов **4a**. Однако имеется и ряд исключений. Например, при обработке фурил-галогенакрилонитрилов **7a,b** вторичными аминами (пиперидином, морфолином, диэтиламино) образуется смесь α- (**8a,b**) и β-аминопроизводных (**9a,b**),^{19,20} а при обработке азидом — только α-замещенные акрилонитрилы **10a**.²¹



R¹ = NO₂, Hal = Cl (**7a**); R¹ = Br, Hal = Br (**7b**);

NR₂ = NEt₂, , .

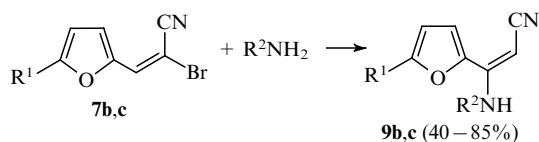
Реакции цианоолефинов **1a** с первичными аминами в целом протекают в соответствии с приведенной общей схемой. Вместе с тем в этом случае имеется возможность внутримолекулярной циклизации первичных продуктов **2a** в соответствующие азиридины. Действительно, первичные алифатические и ароматические амины и даже аммиак легко взаимодействуют с α-галогенакрилонитрилами **1a**, давая с высокими выходами азиридины **3a**.^{22–26} Стереохимия и механизм присоединения изучены в работах^{22,26}.



Hal = Cl, Br; R¹ = H, Me, Ph, гликозидный остаток;
R² = H, Me, Pr, Prⁱ, Buⁱ, Am, C₆H₁₃, cyclo-C₆H₁₁, Bn, Ph, Ar.

Доказательством того, что образование азиридиновых производных **3a** происходит через аддукт Михаэля **2a**, служит

регистрация последнего спектральными методами,²² а также выделение его в виде соли.²⁷ Однако известны примеры, когда ожидаемые азиридины не образуются, а аддукт **2a** либо остается неизменным,^{13, 28} либо после дегидрогалогенирования превращается в 3-аминоакрилонитрил типа **4a** со вторичной аминогруппой. Эта редкая ситуация реализуется, например, в случае нитрилов **7b, c**, взаимодействие которых с первичными аминами приводит исключительно к β -аминоакрилонитрилам **9b, c** с хорошим выходом.²⁹

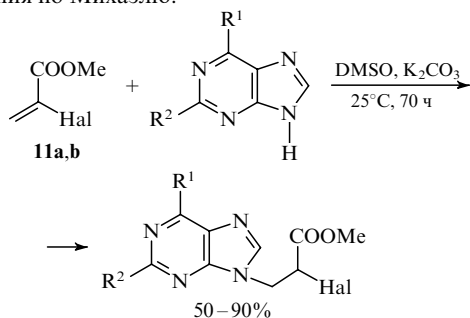


$R^1 = \text{Br}$ (**b**), NO_2 (**c**); $R^2 = \text{H}$, Bu, Bn, HOCH_2CH_2 ,

2. Галогенолефины, активированные сложноэфирной группой

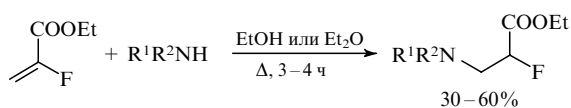
Сходные превращения наблюдаются в ряду галогенолефинов **1b**, активированных геминальной сложноэфирной группой. Их отличительной особенностью является то, что в некоторых случаях активирующая группа вступает во взаимодействие с аминами. Как и в ряду α -галогенакрилонитрилов **1a**, результат реакции зависит от природы амина, строения субстрата (наличия заместителей, природы галогена) и условий эксперимента.

Использование стерически объемных или слабоосновных нуклеофилов, а также очень активных акцепторов Михаэля позволяет остановить реакцию на начальной стадии образования продуктов присоединения по двойной связи. Например, реакция пуриновых оснований с метиловыми эфирами α -хлор- (**11a**) или α -бромакриловой кислот (**11b**) приводит с высоким выходом к соответствующему продукту присоединения по Михаэлю.³⁰



$\text{Hal} = \text{Cl}$ (**a**), Br (**b**); $R^1 = \text{NH}_2$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$; $R^1 = R^2 = \text{Cl}$.

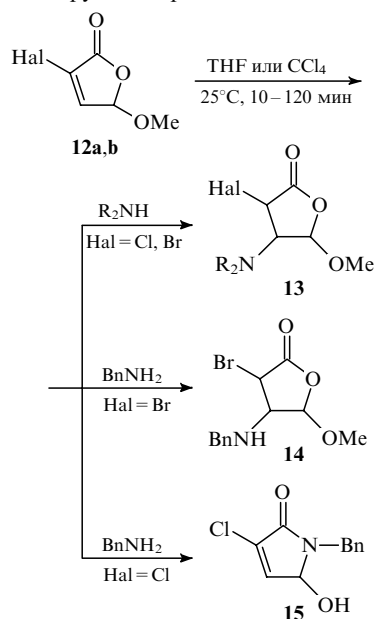
Аналогичная картина наблюдается при использовании галогенакрилатов, содержащих низконуклеофугный атом фтора. Высказанное в работе³¹ предположение о возможности аммонолиза вторичными или первичными аминами, а также аммиаком сложноэфирной группы α -фторакрилатов оказалось ошибочным. Атака N-нуклеофила происходит по β -атому углерода двойной связи, приводя к эфирам N-моно- или N,N-дизамещенных α -фтор- β -аланина.³² Амиды не были обнаружены.



$R^1, R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_2$; $R^1 = R^2 = \text{Et}$; $R^1 = \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$, $R^2 = \text{H}$.

Смесь диастереомерных продуктов сопряженного присоединения **13** была получена при взаимодействии эквимольных количеств вторичного амина и 3-хлор(бром)-5-метокси-

5H-фуран-2-она (**12a, b**). При этом атака нуклеофила происходит преимущественно с противоположной по отношению к метоксигруппе стороны.³³

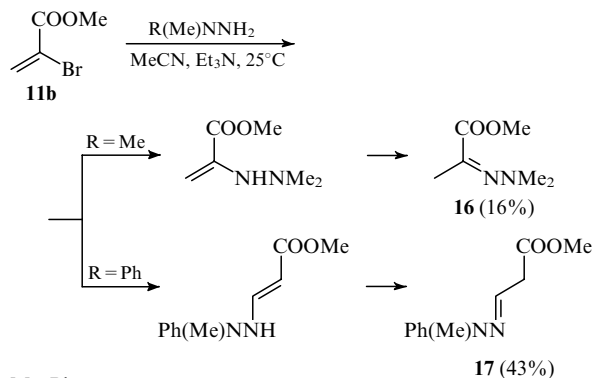


$R_2\text{N} = \text{pyrrolidine}, \text{piperidine}, \text{Et}_2\text{N}$.

Первичные амины и аммиак легко реагируют с α -галогенакрилатами **1b**, что приводит обычно к соответствующим азиридинам типа **3b**.³⁴⁻³⁸ Образование продуктов присоединения было зарегистрировано с помощью спектроскопии ЯМР,³³ а в случае α -галогенакриловых кислот аддукты были выделены в виде солей.³⁹

Следует подчеркнуть, что строение субстрата и нуклеофила, а также условия эксперимента настолько сильно влияют на ход реакции, что даже незначительные модификации нередко имеют принципиально важные последствия. Так, замена атома брома на хлор в бромфураноне **12b** приводит к изменению направления нуклеофильной атаки: основным продуктом реакции 3-хлор-5-метокси-5H-фуран-2-она **12a** с бензиламином неожиданно оказывается не аддукт Михаэлевского типа **14**, а пирролинон **15**.³³

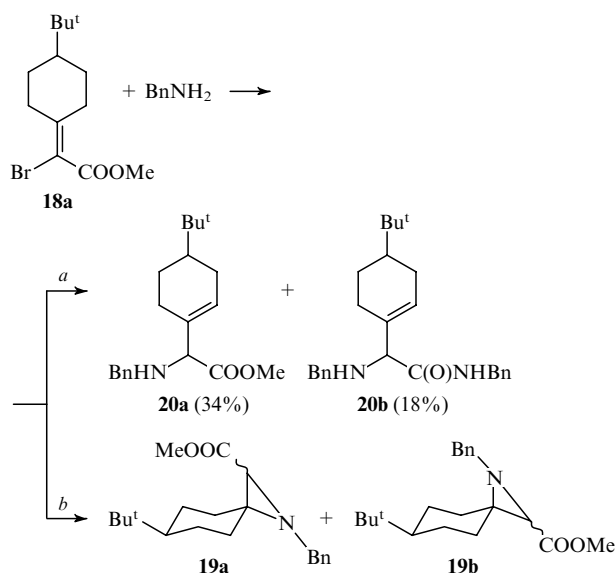
Полученный из метилового эфира α, β -дибромпропионовой кислоты α -бромакрилат **11b** при взаимодействии с 1,1-дизамещенными гидразинами в зависимости от основности N-нуклеофила образует гидразоны **16** или **17**.⁴⁰



$R = \text{Me}, \text{Ph}$.

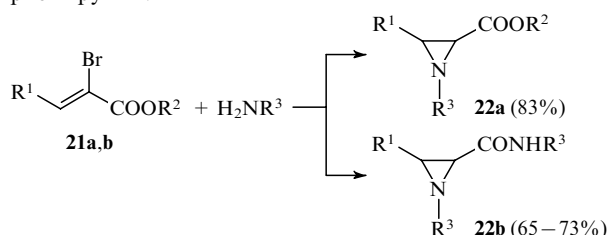
Влияние экспериментальных условий на взаимодействие α -галогенакрилатов с N-нуклеофилами ярко иллюстрируется реакцией метил-4-мет-бутилциклогексиденбромацетата **18a** с бензиламином. При комнатной температуре и атмосферном давлении единственными продуктами реакции являются изомерные спирогетероциклические соединения

19a,b (выход 83–85%). Высокое давление существенно увеличивает как скорость реакции, так и стереоселективность присоединения: соотношение диастереомеров с экваториальным (**19a**) и аксиальным (**19b**) положением атома азота изменяется от 1.7:1 при атмосферном давлении до 10:1 при 11 кбар. Кипячение метанольного раствора эфира **18a** с двумя эквивалентами бензиламина приводит к смеси α -аминоэфира **20a** и соответствующего амида **20b**.^{36–38}



a) MeOH , Δ , 18 сут; b) MeOH , 11 кбар, 25°C , 4 сут.

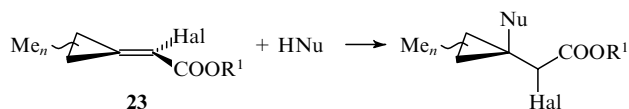
Производные азиридинов могут быть легко получены реакцией первичных аминов с α -галоген- α,β -ненасыщенными эфирами.^{41–43} При этом соотношение *цис*- и *транс*-азиридинов заметно зависит от используемого растворителя. Например, в метаноле главным продуктом реакции метилового эфира α -бромкоричной кислоты (**21a**) с первичными аминами оказывается *цис*-изомер соединения **22a**, тогда как в бензоле доля *транс*-изомера возрастает до 45%.^{41,42} В случае субстратов **21b**, содержащих в β -положении фторалкильную группу, замыкание азиридинового цикла сопровождается амидированием с образованием соединений **22b**. Этот факт авторы⁴³ связывают с влиянием акцепторного полифторалкильного заместителя, существенно повышающего реакционную способность сложноэфирной группы.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, CHF_2CF_2 ; $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**b**); $\text{R}^3 = \text{Me}$, C_6H_{13} , Bn .

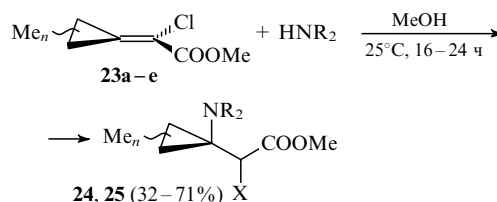
В этой области интересные результаты получены А. де Майере с соавт.^{44–46} В качестве модели им были выбраны 2-галогенциклопропилиденацетаты **23** — высоко-реакционноспособные акцепторы Михаэля. Их значительно более высокую активность по сравнению с другими 3,3-дизамещенными акрилатами авторы^{3,45,47} объясняют уменьшением общего напряжения системы при образовании аддукта Михаэля, так как в результате реакции *sp*-гибридизованный атом углерода цикла переходит в состояние *sp*²-

гибридизации. Действительно эфиры **23** легко присоединяют один эквивалент N-нуклеофила, образуя 1'-замещенные 2-циклопропил-2-хлор(бром)ацетаты, как правило, с хорошим выходом и без побочных продуктов.^{14,47–50}



$n = 0–4$; $\text{Hal} = \text{Cl}$; $\text{R}^1 = \text{Me}$, Bn , Bu^t ; $\text{Hal} = \text{Br}$; $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{HNu} = \text{NH}_2\text{R}^2$, HNR_2^2 , HNAc_2 , $\text{HN}=\text{CPh}_2$, $\text{HN}=\text{CAr}_2$, $\text{HN}=\text{C(R)Ar}$, фталимид.

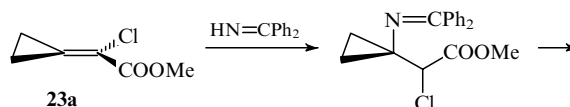
Однако в случае первичных аминов гладкое присоединение к субстратам **23** часто сопровождалось вторичными реакциями по хлорметиновой или по алкоксикарбонильной группе. Менее нуклеофильные ацетамид и фталимид либо совсем не вступали в реакцию, либо давали аддукты Михаэля с низким выходом.⁴⁷ Наилучшие результаты были получены при взаимодействии хлорзамещенных эфиров **23** с высокоосновными вторичными аминами, а также с (дифенилметилен)амином в метаноле. Апротонные и менее полярные растворители (DMF , Et_2O , CH_2Cl_2) заметно снижали скорость присоединения.¹⁴ Образующиеся аддукты склонны к замещению атома галогена другим нуклеофилом, в том числе и амином. Так, при взаимодействии метилциклопропилиденхлорацетатов **23a–e** с пяти- или семикратным избытком вторичного амина удается выделить продукты присоединения-замещения **25** с хорошим выходом.⁵¹

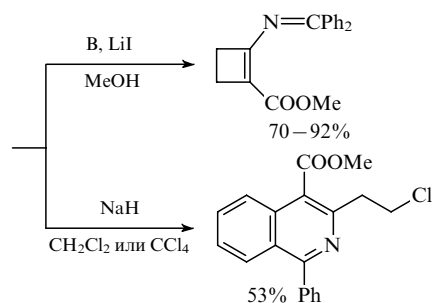


$n = 0$ (**23a**), 1 (**23b**), 2 (**23c**), 3 (**23d**), 4 (**23e**); $\text{X} = \text{OMe}$ (**24**), NR_2 (**25**); $\text{NR}_2 = \text{NMe}_2$, NEt_2 , N (cyclohexyl).

Результат взаимодействия диэтиламина — наиболее объемного из всех использованных нуклеофилов — с эфирами **23a–e** зависит от степени замещенности циклопропанового кольца субстрата. Тетраметилзамещенный циклопропилиденхлорацетат **23e** не реагирует с диэтиламином даже при продолжительном кипячении (24 ч, 70°C). Субстрат **23d** с тремя метильными группами в кольце образует продукт **24** ($\text{R} = \text{Et}$). Его образование объясняется первоначальным присоединением диэтиламина и последующим замещением атома хлора метанолом. Диметилпроизводное **23c** с диэтиламином в тех же условиях дает два продукта — **24** и **25**. Наконец, незамещенный в кольце циклопропилиденхлорацетат **23a** реагирует с диэтиламином, приводя к соответствующему аддукту Михаэля и диаминоэфиру **25** ($n = 0$, $\text{R} = \text{Et}$).

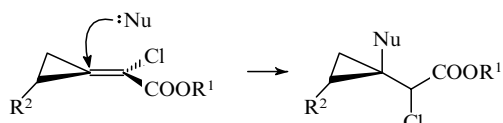
Циклопропилиденхлорацетат **23a** легко присоединяет (дифенилметилен)амин, образуя соответствующий аддукт с выходом 98%. Последний при определенных условиях претерпевает внутримолекулярное замещение атома хлора и последующую перегруппировку с образованием β -аминоциклобутенкарбоксилата или производного изохинолина.^{52–54}





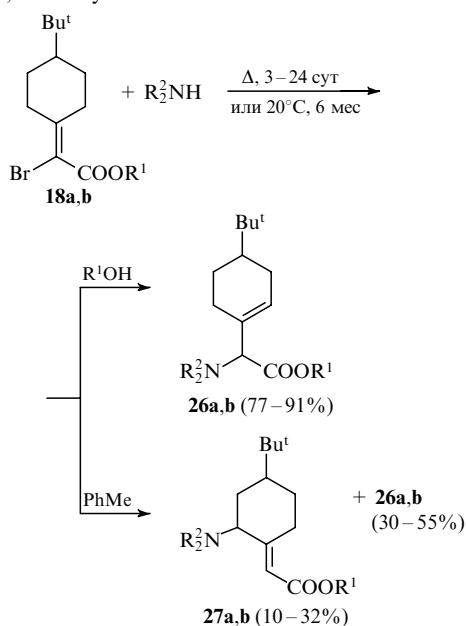
B — основание.

Присоединение N-нуклеофилов по двойной связи соединений **23** и их аналогов, содержащих иные, нежели метильная группа заместители, обычно протекает с высокой диастереоселективностью. Нуклеофильная атака происходит по *транс*-положению по отношению к наиболее объемному заместителю циклопропилового фрагмента.^{51, 55, 56}



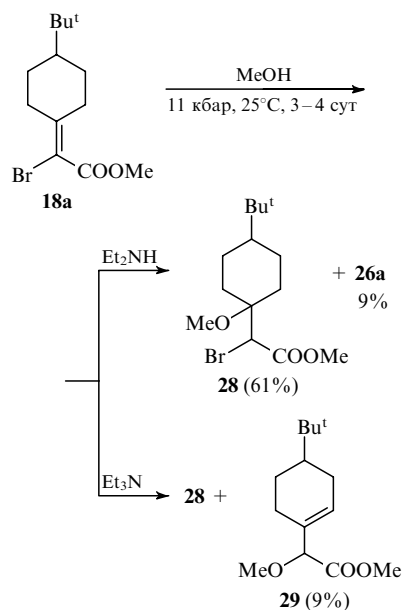
R¹ = Me, Bn; R² = Me, Et, CH₂OMe, CH₂OBn, SMe.

При переходе от циклопропилиденхлор(бром)ацетатов **23** к алкиловым эфирам циклогексилиденбромуксусной кислоты **18a,b** наблюдаются принципиальные изменения в ходе реакции. Так, длительное (3–24 сут) кипячение метил- (**18a**) или этил-(4-*т*реп-бутилциклогексилиден)бромацетата (**18b**) как с ациклическими, так и с гетероциклическими вторичными аминами дает в зависимости от растворителя или единственный продукт замещения атома брома, или смесь двух продуктов. При использовании в качестве растворителя соответствующего спирта (метанол или этанол) с хорошим выходом образуется только метил- или этил-(4-*т*реп-бутилциклогекс-1-енил)аминоацетат (**26a,b**). Напротив, в толуоле всегда получается смесь аминоэфира **26a,b** и его изомера **27a,b**.³⁸ Аддукт Михаэля типа **2b** и продукт *инсо*-замещения атома галогена типа **6b** зарегистрированы не были. Стерически затрудненные вторичные амины (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин) в реакцию с эфирами **18a,b** не вступают.

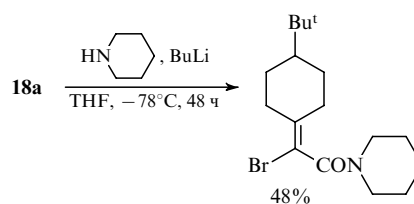


R¹ = Me (**a**), Et (**b**); R₂N = , , Et₂N, Bn₂N.

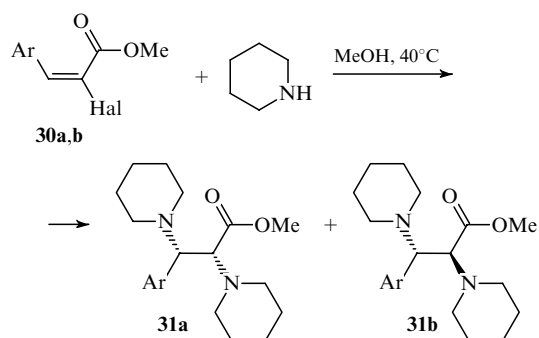
Реакция аминов с тем же субстратом **18a** при повышенном давлении приводит к совершенно иным результатам.^{37, 38} В этом случае в качестве реагента выступает растворитель (метанол), образуя с выходом 60–67% аддукт **28** наряду с небольшим (до 9%) количеством аминоэфира **26a** (R² = Et) или соединения **29** (для реакции в присутствии ди- и триэтиламина соответственно). Любопытно, что как и в случае бензиламина, нуклеофильная атака метанола приводит к преимущественному (до 90%) образованию изомера **28** с экваториальным положением метоксигруппы. В отсутствие аминов, а также при использовании в качестве растворителя дихлорметана в тех же условиях (11 кбар, 25°C) исходный субстрат **18a** остается неизменным.



Наконец, пиперидид лития неожиданно взаимодействует с олефином **18a** только по сложнойэфирной группе, превращая ее в амидную. При этом ни двойная связь, ни атом галогена не затрагиваются.



По классической схеме присоединения-замещения протекает взаимодействие пиперидина с метил-2-галоген-3-арил-акрилатами **30a,b**, приводящее к смеси изомерных 2,3-дипиперидинопроизводных **31a** и **31b** с преимущественным содержанием *трео*-изомеров **31b**.⁵⁷



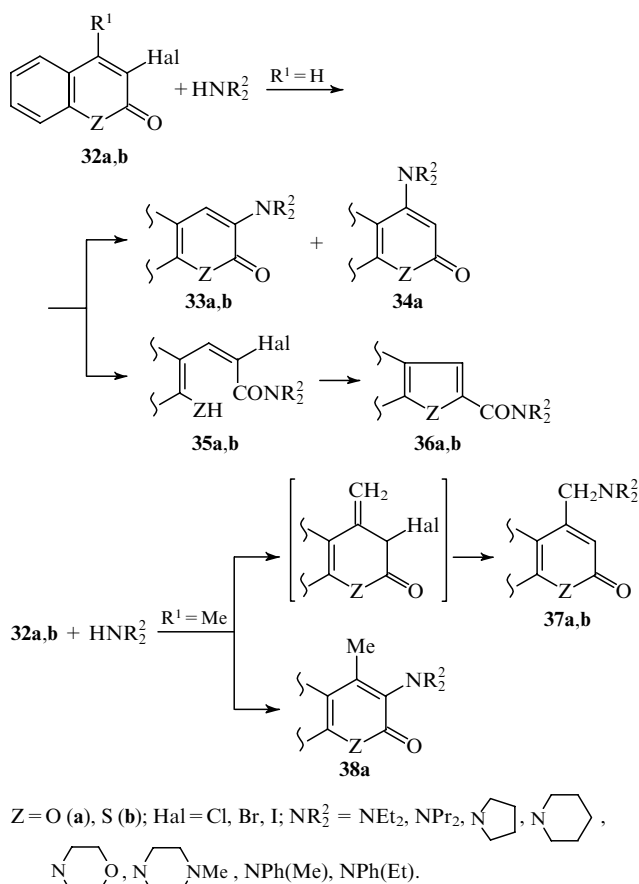
Hal = Cl (**a**), Br (**b**); Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄.

Кинетические исследования⁵⁷ показали, что скорость этой реакции зависит от природы заместителя в бензольном кольце, конфигурации олефиновой системы и природы галогена. Например, при 40°C *E*-изомер метил-2-бром-3-фенил-акрилата **30b** (Ar = Ph) реагирует с пиперидином в 1200 раз быстрее, чем *Z*-изомер. Замена атома брома в субстрате **30b** (Ar = 4-O₂NC₆H₄) на хлор вызывает уменьшение константы скорости реакции в ~6 раз. На основании кинетических измерений авторы⁵⁷ заключили, что скорость-лимитирующей стадией всего процесса является нуклеофильная атака по β-атому углерода олефинов **30a,b**.

Большая серия работ^{58–68} посвящена 3-галогенкумаринам **32a** и тиокумаринам **32b**, которые можно рассматривать как циклические эфиры. Полемика о путях их трансформации под действием N-нуклеофилов продолжается и в настоящее время. В принципе нуклеофильная атака может быть направлена по любому из трех электрофильных центров — в положения 2, 3 или 4.

Действительно, взаимодействие высокоосновных аминов с 3-галогенкумарином **32a**, содержащими в положении 4 атом водорода (R¹ = H), приводит к образованию сложных смесей (схема 1). Основными их компонентами являются продукты *umso*- (**33a,b**) и *син*-замещения (**34a**).^{58, 59, 67} Однако в некоторых случаях наблюдалось сужение пиридинового цикла с образованием производных бензофурана **36a**.^{60, 63} В ряду тиопроизводных **32b** бензотиофен **36b**, как правило, оказывается единственным продуктом реакции.^{62, 63}

Схема 1



Вполне вероятно, что реакция сужения цикла протекает по типу домино превращений. Первоначально в результате раскрытия кольца образуются амиды **35a,b**, которые иногда удается выделить.^{60, 64} Возникающая при этом фенольная (тиофенольная) группа участвует в реакции замещения атома брома, приводя соответственно к фурановым (**36a**) или тиофеновым (**36b**) производным. Движущей силой этих

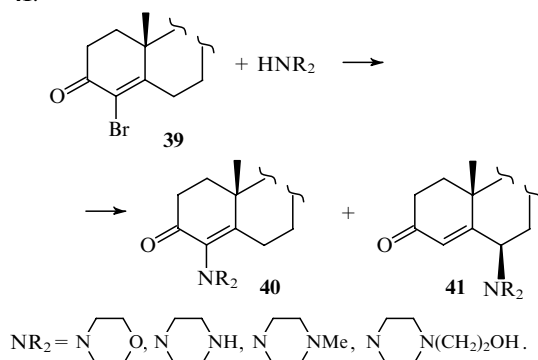
превращений является создание ароматической системы. Это направление легче реализуется в случае тиопроизводных **32b** вследствие большей нуклеофильности тиофенольной группы промежуточного амида **35b**.^{62, 63}

Превращение галогенкумаринов **32a** и -тиокумаринов **32b**, содержащих метильную группу в положении 4, включает первоначальный 1,3-сдвиг метильного протона. Последующее замещение аллильного атома галогена приводит в зависимости от природы амина к образованию либо исключительно соответствующих аминотильных производных **37a,b**,⁶⁵ либо их смесей с продуктами нуклеофильного винильного замещения **38a**.^{66–68}

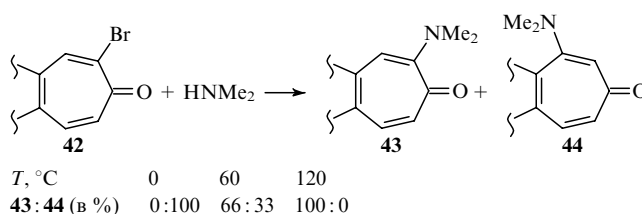
3. Галогенолефины, активированные карбонильной группой

Галогенолефины **1c** и **1d** с геминальной ацильной или формильной группой наиболее активны в реакциях с N-нуклеофилами. Возможность конденсации по кето- и, особенно, альдегидной группе расширяет спектр наблюдаемых превращений.

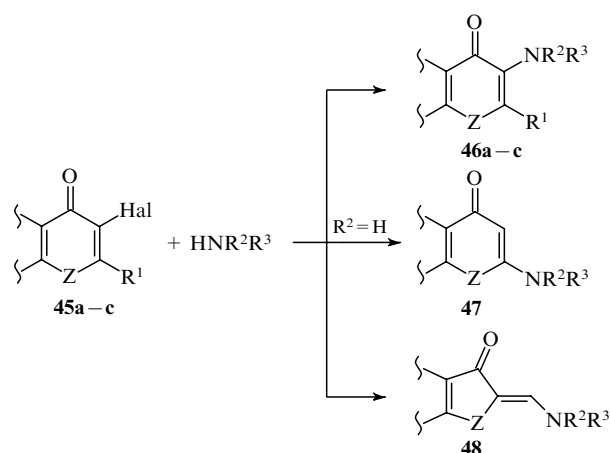
Подобно эфирам и нитрилам, α-галоген-α,β-ненасыщенные альдегиды и кетоны взаимодействуют с вторичными аминами, образуя α-, β- или γ-аминопроизводные α,β-ненасыщенных карбонильных соединений.^{16, 69–83} Так, 4-бромхолест-4-ен-3-он (**39**) реагирует с гетероциклическими аминами, давая смесь 4- (**40**) и 6-аминозамещенных (**41**) холестенонов, причем во всех исследованных случаях предпочтительно образуется изомер **41**.^{77, 78}



Впечатляющие результаты были получены при исследовании температурной зависимости региоселективности аминирования бромбензотропона **42** диметиламином.⁸¹ Повышение температуры благоприятствует образованию продукта *umso*-замещения **43**. Если при 0°C специфично образуется β-аминопроизводное **44**, то при 120°C единственным продуктом реакции оказывается аминокетон **43**.



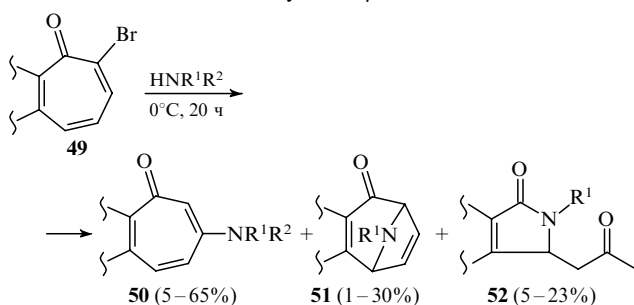
Реакции 3-галогенхроманов **45b,c** с аминами во всех случаях приводят к образованию только 3-аминохроманов **46b,c**. В то же время при использовании в качестве исходных субстратов соединений **45a** в зависимости от природы нуклеофила образуются как продукты *umso*-замещения (**46a**), так и соединения **47**. В некоторых случаях реакция сопровождается сужением γ-пиридинового цикла, приводя к производным **48**.^{70–74, 82, 83} Такое различие в поведении этих соединений до настоящего времени не получило удовлетворительного объяснения.



Z = O, S; Hal = Cl, Br; R¹ = H (a), Me (b), Ph (c);

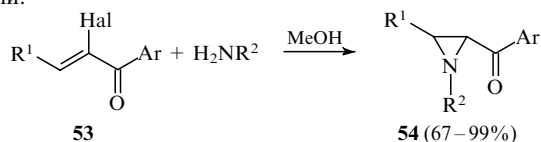
NR²R³ = N(Me)Et, NEt₂, N-cyclohexyl, N-morpholino, N-pyrrolidinyl, BnNH, cyclo-C₆H₁₁NH.

Сложные смеси, содержащие продукты *син*-замещения **50**, мостиковые соединения **51** и лактамы **52**, образуются в мягких условиях при взаимодействии α -бромкетона **49** с первичными аминами. Вторичные амины с тем же субстратом дают исключительно соответствующие β -енаминокетоны **50**.⁸⁰



R² = H; R¹ = H, Me, Et, Prⁱ, (CH₂)_nNMe₂, где n = 2, 3; R¹ = R² = Me; R¹, R² = (CH₂CH₂)₂O.

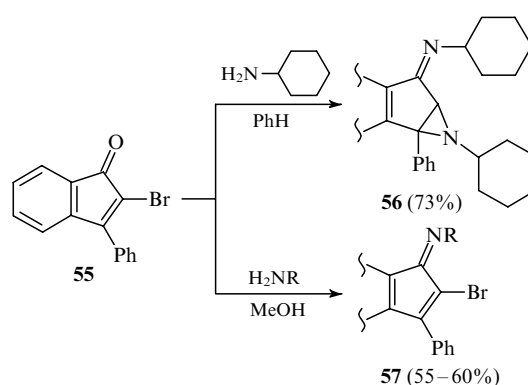
И все-таки в большинстве случаев реакция 2-галоген-2-алкенонов **53** с аммиаком и первичными аминами, как и реакции нитрилов и эфиров, оказалась универсальным и эффективным методом синтеза азиридинокетонов **54**.^{84,85} в том числе и содержащих полифторалкильные заместители.^{86,87}



Hal = Cl, Br; R¹ = Me, Ph, CF₃; R² = Me, Bn, cyclo-C₆H₁₁, C₆H₁₃; Ar = Ph, 4-PhC₆H₄.

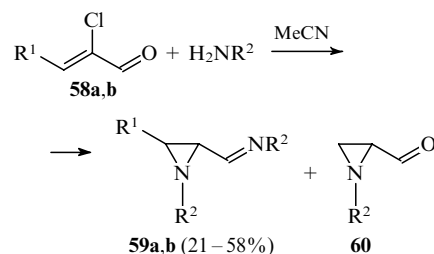
Основным ограничением при получении азиридинов **54** является стерическая доступность атома азота. Атом углерода, связанный с аминогруппой, не должен быть третичным.⁸⁵ Так, *трет*-бутиламин не образует с α -бромхалконами соответствующих азиридинов **54**,⁸⁵ хотя с некоторыми нитрилами типа **1a** и альдегидами типа **1d** удается выделить азиридиновые производные с Bu^t-группой.^{24,88}

В то же время в реакцию нередко вовлекается карбонильная группа. Например, 2-бром-3-фенилинден-1-он (**55**) реагирует с N-нуклеофилами, содержащими первичную аминогруппу, образуя кетиминовые производные азиридинов **56**⁷⁵ или исходного бромкетона **57**.⁸⁹



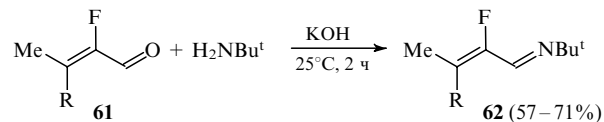
R = OH, NHPh.

Аналогичная картина наблюдается и в ряду 2-галоген-2-алкеналей типа **1d**.^{88,90,91} Например, 2-хлорпропеналь (**58a**) и 2-хлор-2-бутеналь (**58b**) реагируют с тремя эквивалентами первичного амина, образуя азометиновые производные азиридинов **59a,b**.⁸⁸ Интересно отметить, что при реакции альдегида **58a** с двукратным избытком амина наряду с азометином **59a** образуется небольшое количество азиридинового производного **60**.⁸⁸



R¹ = H (a), Me (b); R² = Et, Prⁱ, Bu^t.

Конденсация 3-алкиламещенных 2-фтор-2-бутеналей **61** с *трет*-бутиламином протекает исключительно по альдегидной группе с образованием альдиминов **62**.⁹¹ В этом случае ни двойная связь, ни атом фтора не затрагиваются.

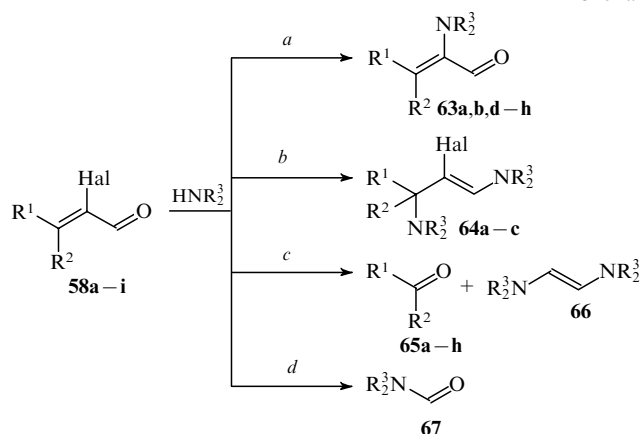


R = Me, Et, Bu^t.

Вторичные амины реагируют с 2-галоген-2-алкеналями **58a-i** весьма своеобразно, образуя гамму полифункциональных ненасыщенных соединений.^{9,92-95}

Преобладающее направление реакций определяется прежде всего строением исходного субстрата. Например, взаимодействие 2-хлорпропенала (**58a**) с вторичными аминами протекает с образованием преимущественно 1,3-диамино-2-хлорпропенов (**64a**) (схема 2, путь b). Это же направление реакции реализуется в случае 2-фтор-2-бутенала **58c**. Напротив, основными продуктами реакции 3-моноалкил(арил)замещенных 2-хлор(бром)-2-алкеналей **58b,d-g** с высокоосновными вторичными аминами, как правило, являются продукты *ин*-замещения **63b,d-g** (путь a). Конкурирующим процессом в этом случае оказывается реакция фрагментации (путь c), приводящая к образованию карбонильных соединений **65b-h** и сндиаминов **66**. При наличии второго алкильного заместителя в β -положении молекулы исходного субстрата (альдегид **58h**) наряду с продуктом замещения **63h** в сопоставимых количествах образуется N-формильное производное исходного амина **67** (путь d). Наличие двух фенильных групп обуславливает инертность субстрата **58i** к реакциям с вторичными аминами.

Схема 2

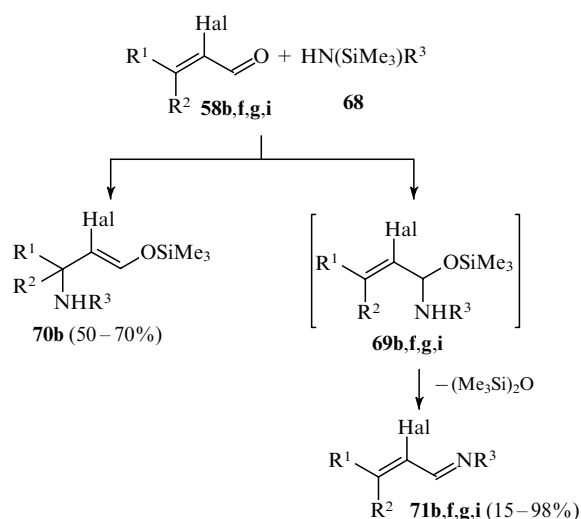


$R^1 = R^2 = H$, Hal = Cl (a); $R^1 = Me$, $R^2 = H$, Hal = Cl (b), F (c), Br (d); $R^1 = Pr$, $R^2 = H$, Hal = Cl (e); $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, Hal = Cl (f), Br (g); $R^1 = R^2 = Me$, Hal = Cl (h); $R^1 = R^2 = Ph$, Hal = Cl (i);

$NR_2^3 = NEt_2, NBu_2$, , , .

Селективность взаимодействия не коррелирует с основностью нуклеофила. Например, пиперидин, пирролидин и диэтиламин, имеющие близкие по основности и стерической доступности атомы азота, реагируют с одним и тем же субстратом **58b** по одному из трех путей *a*, *b* или *c*.⁹⁴ Апротонные растворители (бензол, ТГФ, пиридин) благоприятствуют протеканию реакции *umco*-замещения (путь *a*), тогда как в протонных растворителях доминирующим оказывается путь *c*.^{94,95}

Несомненный интерес представляла реакция 2-галоген-2-алкеналей с алкиламинотриметилсиланами **68**, содержащими связь N—H. Эти нуклеофилы, подобно вторичным аминам, могут проявлять либо свойства аминов, участвуя, например, в реакции *umco*-замещения атома галогена, либо вести себя подобно аminosиланам с третичной аминогруппой, образуя продукт 1,2- или 1,4-присоединения.⁹⁶ Оказалось, что альдегиды **58b,f,g,i** легко взаимодействуют с одним эквивалентом алкиламинотриметилсилана **68**, образуя продукты 1,2- (**69b,f,g,i**) и(или) 1,4-присоединения (**70b**). Аддукты **69b,f,g,i** неустойчивы и, отщепляя силоксан, превращаются в альдимины **71b,f,g,i**. Эта реакция представляет собой эффективный и простой способ получения ценных азометиновых производных 2-галоген-2-алкеналей.⁹⁷



$R^1 = Me$, $R^2 = H$, Hal = Cl (b), $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, Hal = Cl (f); $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, Hal = Br (g); $R^1 = R^2 = Ph$, Hal = Cl (i); $R^3 = cyclo-C_6H_{11}$, Bn, Ph.

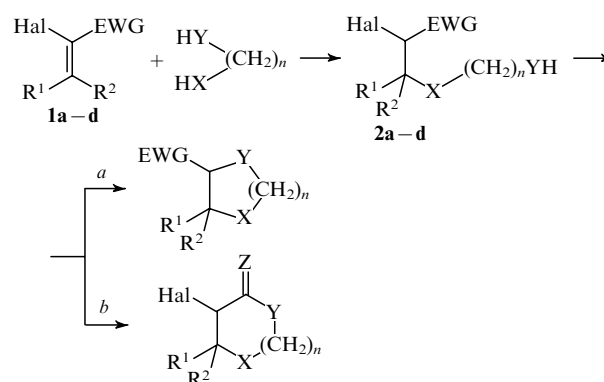
Суммируя изложенное, необходимо подчеркнуть, что несмотря на единую для большинства реакций схему превращений, результат взаимодействия гемаинально активированных галогенолефинов с N-нуклеофилами нередко предсказать не удастся. Вместе с тем выявленные закономерности в значительной степени способствуют интенсивному использованию галогенолефинов типа **1a–d** в синтезе разнообразных гетероциклических соединений.

III. Реакции гемаинально активированных галогенолефинов с бинуклеофилами

Широкий круг N-, S- или O-содержащих гетероциклов был получен на основе взаимодействия галогенолефинов **1** с бидентатными нуклеофилами разного типа (от α,α - до α,ω -). Немаловажно, что эти реакции протекают, как правило, с высокой хемо- и региоселективностью.

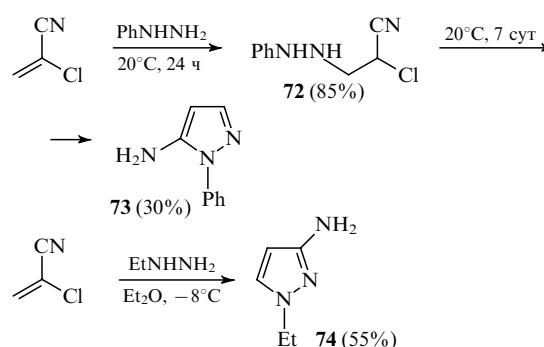
Одно из возможных направлений взаимодействия олефинов **1a–d** с бинуклеофилами — сопряженное присоединение по двойной связи исходного субстрата. В зависимости от активности электроноакцепторного заместителя реакция на этой стадии либо завершается, либо аддукт Михаэля **2a–d** претерпевает дальнейшие превращения. Это может быть нуклеофильное замещение атома галогена (схема 3, путь *a*), или нуклеофильная атака по активирующей группе с образованием галогенсодержащего гетероцикла, нередко вступающего в последующие реакции (путь *b*). Изменяя тип активирующей группы, природу нуклеофила или экспериментальные условия, процесс можно направить в ту или иную сторону.

Схема 3

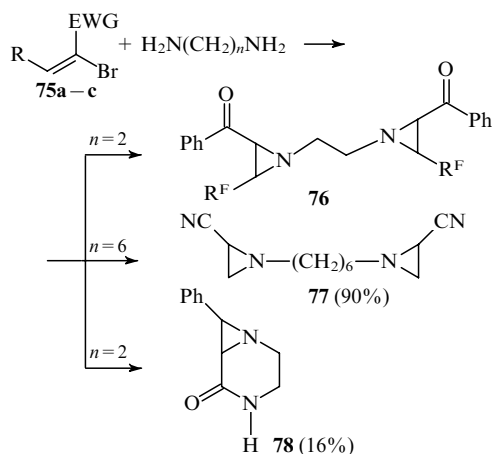


$n = 0–6$; $X = Y = NR^3$; $X = NR^3$, $Y = O$; $X = S$, $Y = NR^3$; $R^3 = H$, Alk, Ar; $Z = O$, NH.

Так, фенилгидразин легко присоединяется по двойной связи 2-хлоракрилонитрила, образуя с высоким выходом 2-хлор-3-фенилгидразинопропионитрил (**72**), который далее циклизуется в 1,5-дизамещенный пиразол **73**. В случае более основного этилгидразина присоединение по двойной связи происходит за счет вторичной аминогруппы гидразина, что в итоге приводит к 1,3-дизамещенному пиразолу **74**.²⁸

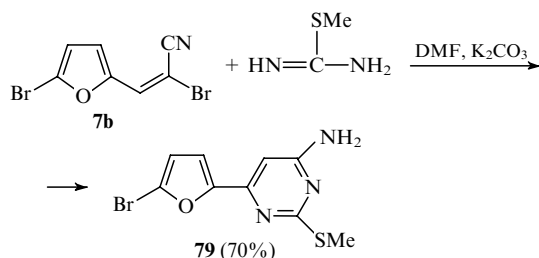


Несмотря на то что мономолекулярные реакции энтропийно выгодны, взаимодействие галогенолефинов **1a–d** с N,N-бинуклеофилами может приводить к образованию продуктов как внутри-, так и межмолекулярной циклизации. Например, реакция α -бром- α,β -ненасыщенного кетона **75a** с этилендиамином приводит к производному **76**.⁹⁸ Аналогично протекает взаимодействие 2-бромакрилонитрила (**75b**) с гексаметилендиамином; при этом с высоким выходом образуется бисазиридин **77**.²⁴ Напротив, этил α -бромакрилат **75c** с этилендиамином сначала реагирует обычным образом, но на последней стадии замыкается амидный цикл с образованием 5-оксо-7-фенил-1,4-дизазаноркарана (**78**).⁹⁹



EWG = C(=O)Ph, R = R^F (**75a**); EWG = CN, R = H (**75b**);
EWG = COOEt, R = Ph (**75c**).

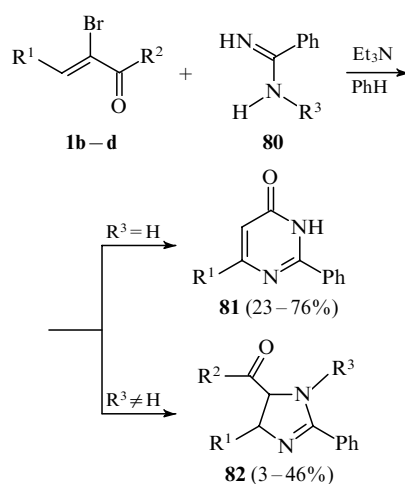
Реакция замещенного 2-бромакрилонитрила **7b** с S-метилизотиомочевинной приводит к пиримидину **79**.¹⁰⁰



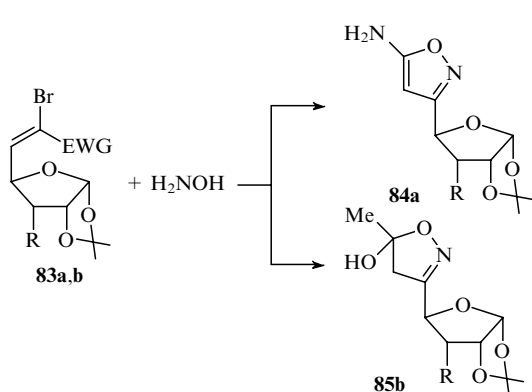
Производные пиримидина были получены также в реакциях мочевины и тиомочевины с β -замещенными α -галоген-акрилатами.^{101–104}

О влиянии стерической доступности атома азота нуклеофила на направление атаки свидетельствуют результаты работ^{103–105}. Так, бензамидин **80** (R³ = H) с первичной аминогруппой превращает галогенолефины **1b–d** в пиримидиноны **81**. Моно-N-замещенные амидины с теми же субстратами и в тех же условиях образуют производные 2-имидазолина **82** (схема 4).

Гидроксиламин, как N,O-бинуклеофил, взаимодействует с β -гликозил- α -бром- α,β -ненасыщенными нитрилами **83a** и кетонами **83b**, образуя соответственно производные изоксазола **84a** или изоксазолина **85b** (схема 5).^{20, 106, 107} По положению заместителей в N,O-гетероцикле можно сделать заключение о направлении первичной нуклеофильной атаки. Как правило, в N,O-бинуклеофилах более нуклеофильным оказывается атом азота. Редкие примеры образования изоксазолов, атом кислорода которых связан с β -углеродным атомом олефина, можно найти в работах^{20, 108}.

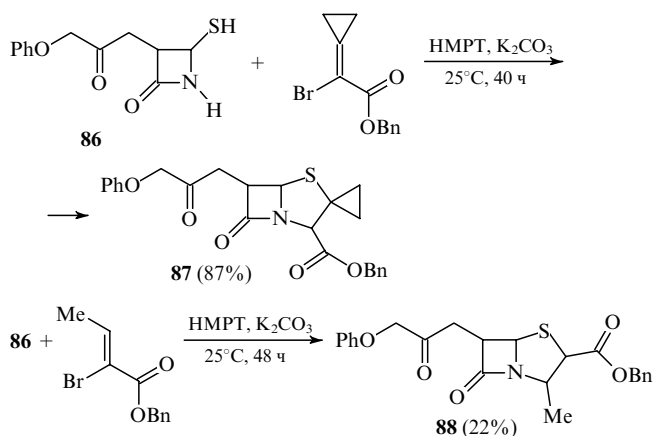


R¹ = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄; R² = H, Me, Bu^t, Ph, OMe, OEt;
R³ = H, Me, Prⁱ, Bn.

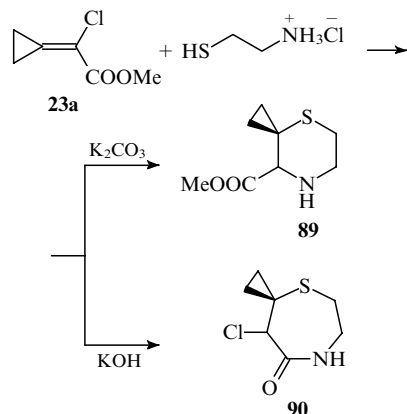


EWG = CN (**a**), Ac (**b**); R = H, OMe, OBn, CF₃CONH.

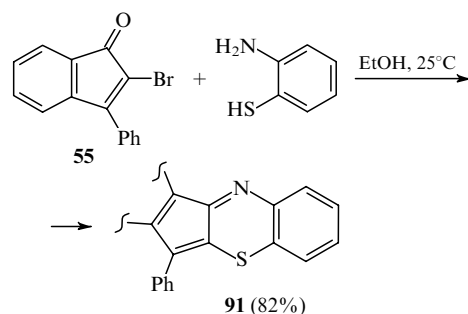
Напротив, в случае N,S-бинуклеофилов более нуклеофильный атом серы присоединяется по двойной связи. Образующийся аддукт Михаэля со свободной аминогруппой участвует в реакции циклоконденсации либо по α -углеродному атому, либо по активирующей группе.^{52, 109–113} Так, взаимодействие 4-меркаптоазетидинона (**86**) с бензил-2-бромциклопропилиденацетатом дает смесь эпимерных циклопропанспиро-2-биснорпеницилланатов (**87**).¹¹³ Образование эфира **88** из бензил- α -бромкротоната и того же бинуклеофила **86** авторы¹¹² связывают с изомеризацией возникающего на промежуточной стадии продукта S-присоединения нуклеофила.



Яркой иллюстрацией влияния природы используемого основания на регионаправленность циклизации являются результаты работы⁵². Обработка α -хлоракрилата **23a** 2-аминоэтантолом в присутствии K_2CO_3 дает производное 1,4-тиазина **89**, тогда как использование KOH в тех же условиях приводит к образованию семичленного гетероцикла **90**.



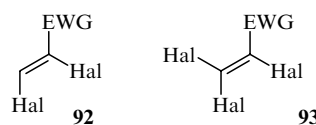
N,N-, N,C- и N,S-Бинуклеофилы реагируют с α -галоген- α,β -ненасыщенными кетонами **1c**, замещая атом галогена. Затем следует внутримолекулярное взаимодействие свободной аминогруппы с карбонильным атомом углерода, приводящее к циклизации.^{89, 114–118} По этому пути проходит, например, взаимодействие *o*-аминотиофенола с 2-бром-3-фенилинденоном **55**, приводящее к созданию 1,4-бензтиазинового цикла в соединении **91**.^{89, 115}



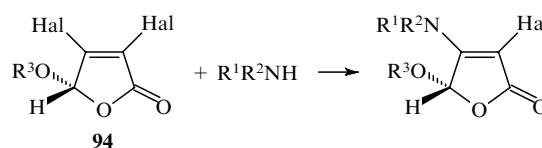
Как правило, реакции галогенолефинов **1** с бинуклеофилами приводят к образованию гетероциклических соединений. Однако известны примеры^{18, 29, 80, 119}, когда продуктами этой реакции оказываются β -аминоолефины типа **4**. Подобный результат не всегда удается объяснить пространственными затруднениями у электрофильного центра субстрата или стерической недоступностью того или иного гетероатома бинуклеофила.

IV. Реакции полигалогенолефинов с N-нуклеофилами

Ди- и тригалогенолефины **92** и **93** являются еще более реакционноспособными и широко используются в органическом синтезе. Наличие атома галогена у β -углеродного центра резко меняет общую картину взаимодействия галогенолефинов типа **1a–d** с N-нуклеофилами. Как известно, атом галогена, находящийся в β -положении к активирующей группе замещается легко. Поэтому подобные соединения стали основой для синтеза разнообразных β -функционально замещенных α,β -ненасыщенных карбонильных соединений и их аналогов.^{120, 121}

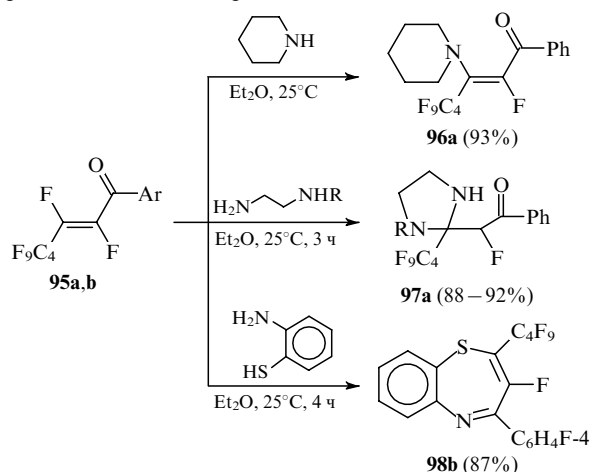


Различия в реакционной способности атомов галогена, находящихся в разных положениях по отношению к активирующей группе, настолько велико, что реакции N-нуклеофилов с α,β -ди- (**92**) и α,β,β -тригалогенолефинами (**93**) почти всегда протекают с участием β -атома галогена при абсолютной инертности галогена в α -положении. Так, первичные и вторичные амины участвуют в тандемной реакции присоединения-элиминирования с хиральным (ментилокси)дигалогенфураноном **94**, с высокой энантиоселективностью, замещая β -атом галогена.^{122–124}



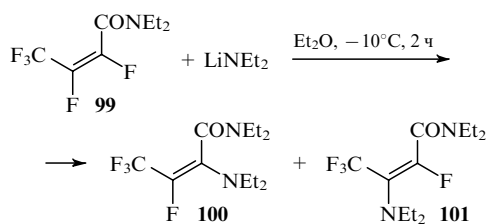
Hal = Cl, Br; $R^1R^2N = (CH_2)_4N$, $O(CH_2CH_2)_2N$, $BnNH$, $PhCH(Me)NH$; $R^3 = 1$ -ментил.

Вторичные амины в мягких условиях замещают только β -атом галогена в трифторакрилонитриле.¹²⁵ Из всех возможных направлений взаимодействия непрелых перфторкетон **95a,b** с аминами или бинуклеофилами реализуется лишь хемоселективное замещение вицинального атома фтора. С пиперидином реакция заканчивается образованием продукта **96a**. В случае бинуклеофилов протекает последующая циклизация по Михаэлю, приводящая к имидазолидинам **97a**.^{126, 127} Реакция кетона **95b** с *o*-аминотиофенолом приводит к замещенному бензотиазепину **98b**. При этом первичная атака тиольной функцией была подтверждена ЯМР-мониторингом.¹²⁷

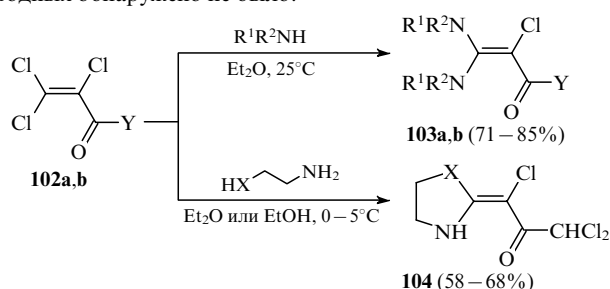


R = H, Me; Ar = Ph (**a**), 4-FC₆H₄ (**b**).

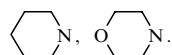
Эти данные, на первый взгляд, противоречат результатам, полученным в работе¹²⁸. Взаимодействие диэтиламида перфторкетонной кислоты (**99**) с диэтиламидом лития в мягких условиях привело к смеси изомерных α - (**100**) и β -диэтиламинопроизводных (**101**) в соотношении ~3:1. Несомненно, в данном случае на региоселективность нуклеофильного замещения оказала влияние высокоэлектроноакцепторная трифторметильная группа.



Реакции первичных и вторичных аминов, а также N,N- и N,O-бидентатных нуклеофилов с α,β,β -трихлорзамещенными непредельными кетонами **102a,b** протекают исключительно по β -атомам хлора. При этом образуются полифункциональные соединения **103a,b** и **104**.^{129, 130} Тризамещенные продукты или производные по карбонильной группе не образуются даже при использовании избытка нуклеофильного реагента. При уменьшении соотношения нуклеофил:субстрат до 1:2 остается непрореагировавший исходный кетон. Монозамещенных производных обнаружено не было.¹³⁰

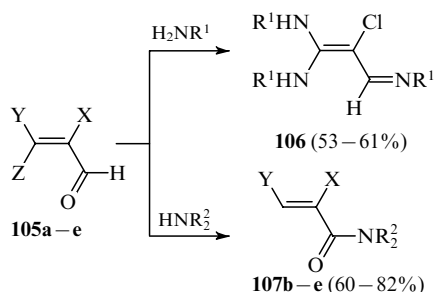


Y = CHCl₂ (a), CF₃ (b); X = NH, O; R¹R²N = Ph(Me)N, PhNH, BuⁿNH,

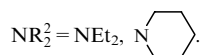


При действии первичных аминов на α -хлор- β,β -бромхлоракролеин **105a** одновременно с замещением β -атомов галогена протекает конденсация по альдегидной группе, что приводит к замещенным 1,1-диамино-3-имино-2-хлор-1-пропенам (**106**).¹³¹ Атом хлора в α -положении не удается заместить, ни увеличивая избыток амина, ни повышая температуру реакционной смеси.

Под действием вторичных аминов тригалогенакролеины **105b-e** неожиданно превращаются в амиды дигалогенакриловых кислот **107b-e**,¹³² причем элиминирование галогена происходит от β -углеродного атома.¹³³ На этом основании ими был предложен возможный механизм реакции, включающий первичную нуклеофильную атаку на карбонильную группу субстрата.



X = Y = Cl, Z = Br (a); X = Y = Z = Cl (b); X = Br, Y = Z = Cl (c); X = Cl, Y = Z = Br (d); X = Y = Z = Br (e); R¹ = Ph, Bn, 2,4-Me₂C₆H₃;

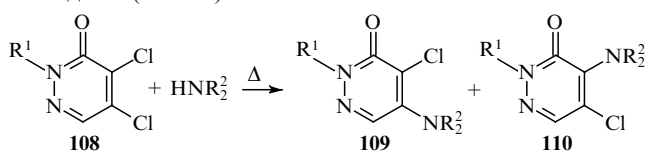


В редких случаях удается вовлечь в реакцию α -атом галогена α,β -дигалогенолефинов типа **92**. Например, реакция 4,5-дихлор-3(2H)-пиридинонов (**108**) с N-нуклеофилами приводит либо к продукту замещения только β -атома

Таблица 1. Реакция пиридинонов **108** с N-нуклеофилами.

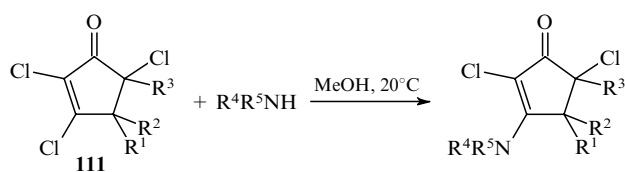
HNR ₂ ²	R ¹	Растворитель	t, ч	Выход, %		Ссылки
				109	110	
	H	EtOH, Et ₃ N	4	40	—	134
	Me			50	—	134
	Ph			50	—	134
	H	BuOH	4	60	0	135
	Me	EtOH	4	73	7	135
	BnOCH ₂	H ₂ O	11	41	4	136
		PhMe	11	21	13	136

галогена **109**,¹³⁴ либо к смеси изомерных α - и β -аминопроизводных **110** и **109** с существенным (до 1:10) преобладанием последнего (табл. 1).^{135, 136}



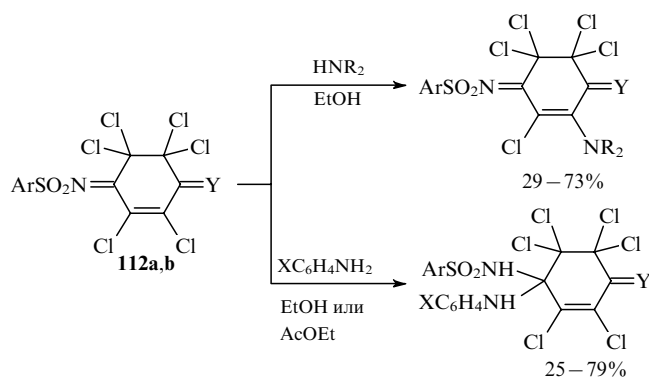
Под действием N-нуклеофилов, а также N,N-, N,O- и N,S-бинуклеофилов в 5,6-дигалогенпиридинах замещаются оба атома галогена.¹³⁷⁻¹³⁹

Атомы галогена, находящиеся при двойной связи, могут и не затрагиваться при взаимодействии галогенолефинов типа **1** с нуклеофилами, если в молекуле исходного субстрата имеются другие, более электрофильные центры.^{140, 141} Представляет интерес случай, когда в соединении помимо атомов галогена при двойной связи содержатся и атомы галогена, связанные с sp^3 -углеродным атомом. Последние, как правило, замещаются намного легче, чем винильные.^{142, 143} Для замещения у винильного центра требуются более жесткие условия. Это позволяет разделить эти два процесса и вводить в молекулу разные аминные фрагменты.¹⁴⁴ Иногда замещение β -атома галогена протекает легко, не затрагивая при этом другие центры (см., например, работы¹⁴⁵⁻¹⁵⁰). Так, взаимодействие 2,3,5-трихлорпроизводных 2-циклопентенона **111** с разнотипными аминами протекает гладко и региоспецифично по ожидаемой схеме N-кетовинилирования; при этом α -олефиновый атом хлора оказывается инертным.



R¹ = R² = OMe; R¹ = OH, R² = Me; R³ = CH₂CH=CH₂, CH=C=CH₂; R⁴ = Me, R⁵ = H; R⁴ = HO(CH₂)₂, R⁵ = H; R⁴ = R⁵ = Me, Et; R⁴, R⁵ = MeN(CH₂CH₂)₂; R⁴, R⁵ = O(CH₂CH₂)₂; R⁴, R⁵ = (CH₂)₅.

При взаимодействии полихлорпроизводных **112a,b** с гетероциклическими аминами (пиперидин, морфолин) происходит нуклеофильное замещение атома хлора при двойной связи.¹⁵¹ Аналогично протекает реакция соединения **112b** с пиридином.¹⁵² Анилин и его производные не образуют продукта замещения, неожиданно присоединяясь по связи C=N.^{151, 153}

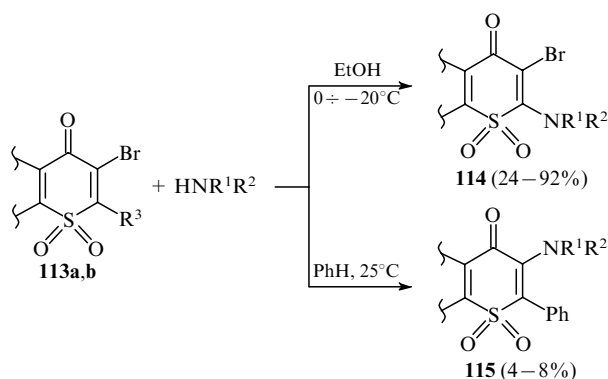


Y = O (a), NSO₂Ar (b); Ar = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄;

X = H, 4-Me, 3-Me; NR₂ = , .

Реакция 2,3-дибром-4H-1-бензотиопиран-4-он-1,1-диоксида (113a) с алкил-, диалкиламинами, анилином и его производными дает только продукты замещения атома брома, находящегося в β-положении по отношению к карбонильной группе, 114.^{154, 155}

Замещение атома брома в субстрате 113b протекает с образованием соединения 115 с низким выходом.¹⁵⁶



V. Механизм реакции нуклеофильного замещения атома галогена в геминально активированных галогенолефинах

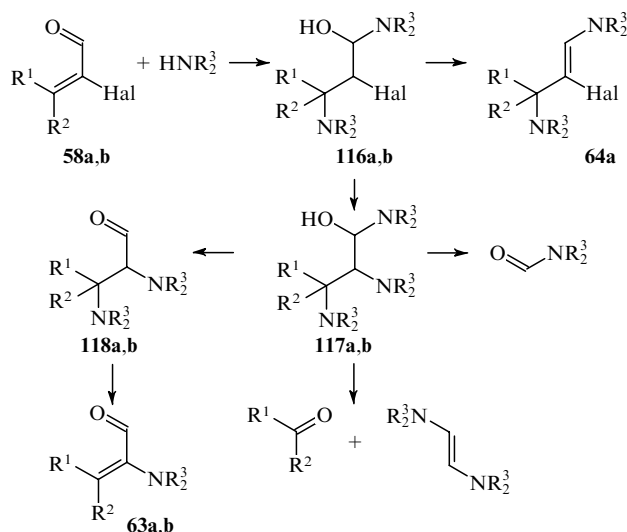
Механизм нуклеофильного винильного замещения (S_NVin) в олефинах, содержащих уходящую группу в β-положении к активирующей, изучен достаточно подробно.¹⁵⁷ Было предложено ~30 различных вариантов этой реакции. В то же время механизм этой реакции для олефинов с активирующей и уходящей группами у одного и того же атома углерода изучен в значительно меньшей степени. Разнообразие продуктов взаимодействия галогенолефинов 1a–d с аминами однозначно свидетельствует о том, что это не одностадийный процесс. Общепринятая к настоящему времени схема, позволяющая интерпретировать абсолютное большинство полученных результатов, достаточно очевидна. Амин присоединяется по двойной связи галогенолефинов 1a–d, образуя аддукты 2a–d, которые и определяют направление дальнейших превращений. При применении первичных аминов, как правило, происходит внутримолекулярное замещение атома галогена с образованием азиридинов 3a–d. В случае вторичных аминов протекает либо замещение атома галогена, приводящее к α,β-диаминопроизводным 5a–d, либо дегидрогалогенирование до β-аминоолефинов 4a–d. Эта схема, впервые рассмотренная в обзорной статье Кромвелла⁷ как наиболее вероятная, в последующие годы

получила экспериментальное доказательство и дальнейшее развитие. Сильным аргументом в ее пользу несомненно стала регистрация, а в некоторых случаях и выделение, основных интермедиатов. Аддукты Михаэля 2 были выделены в ряду нитрилов 1a, эфиров 1b и кетонов 1c.^{158–160} Привлекательная гипотеза об участии на промежуточной стадии азиридиновой соли была подтверждена лишь после выделения и полной идентификации этого интермедиата спектральными методами.^{160, 161} Наконец, показанное в ряде работ^{95, 162} превращение диаминопроизводного 5 в соответствующее неопределенное соединение 6 окончательно утвердило представление о механизме реакции как последовательности трех стадий: Ad-S_N-E.

Общая схема превращений была недавно подтверждена и для ряда наиболее реакционноспособных субстратов типа 1d.¹⁶² В отличие от всех других геминально активированных галогенолефинов, эти соединения в ходе трансформаций не сохраняют неизменной активирующую группу.

С помощью спектроскопии ЯМР была прослежена последовательность превращений 2-хлорпропеналя (58a) и 2-хлор-2-бутеналя (58b) в реакции с пиперидином. При низких температурах зарегистрировано образование нескольких основных интермедиатов, объясняющих появление всей гаммы продуктов реакции. Хотя природу продукта присоединения одного эквивалента амина выяснить не удалось, ряд фактов, а также электронное строение исходных субстратов¹⁶³ косвенно свидетельствуют о первоначальном 1,4-присоединении нуклеофила.

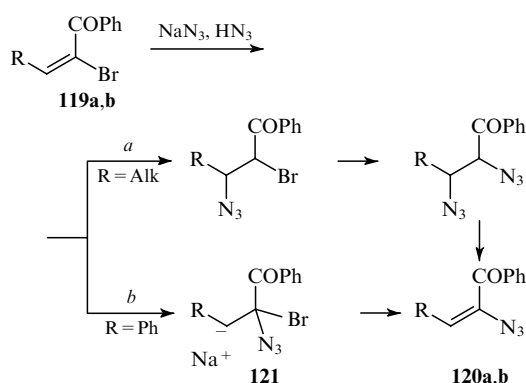
При взаимодействии субстрата 58b с пиперидином первым промежуточным продуктом, который удалось зарегистрировать при 5°C, был полуаминаль 116b. В присутствии взятого в избытке амина он легко вступает в реакцию бимолекулярного нуклеофильного замещения атома галогена, приводя к триаминопроизводному 117b. При повышении температуры до 25°C последний принимает участие в нескольких параллельных реакциях. Среди них доминирующей оказывается снятие полуаминальной защиты с регенерацией альдегидной группы. Образующийся при этом 2,3-диаминоальдегид 118b претерпевает β-элиминирование молекулы амина, превращаясь в конечный продукт 63b. Аналогичная последовательность превращений наблюдается при использовании в качестве субстрата соединения 58a. Однако в этом случае первоначально образующийся полуаминаль 116a преимущественно дегидратируется, давая олефин 64a. Последовательность превращений 116a → 117a → 118a → 63a не является преобладающей. В целом предложенная схема позволяет понять причину многообразия продуктов реакции с участием галогенолефинов, активированных формильной группой. Она



объясняет также отсутствие подобных превращений в ряду субстратов типа **1a–c**.

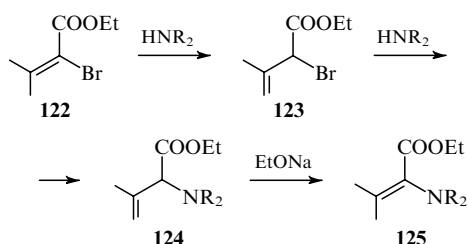
Несмотря на то что многостадийная схема нуклеофильного винильного замещения в подобных системах является в настоящее время общепринятой, в некоторых случаях не отрицается возможность и прямого замещения.^{164, 165} Полагают, например, что замещение атома брома азид-ионом в олефине **119a** включает стадии Ad-S_N-E (схема 6, путь *a*). Однако при введении в β-положение фенильного заместителя (субстрат **119b**) становится возможной стабилизация отрицательного заряда в β-положении аддукта **121**. Поэтому наряду с многостадийным замещением (путь *a*) может реализоваться и прямое α-присоединение азид-иона к двойной связи (путь *b*), приводящее к тому же продукту замещения **120b**.

Схема 6



R = Alk (a), Ph (b).

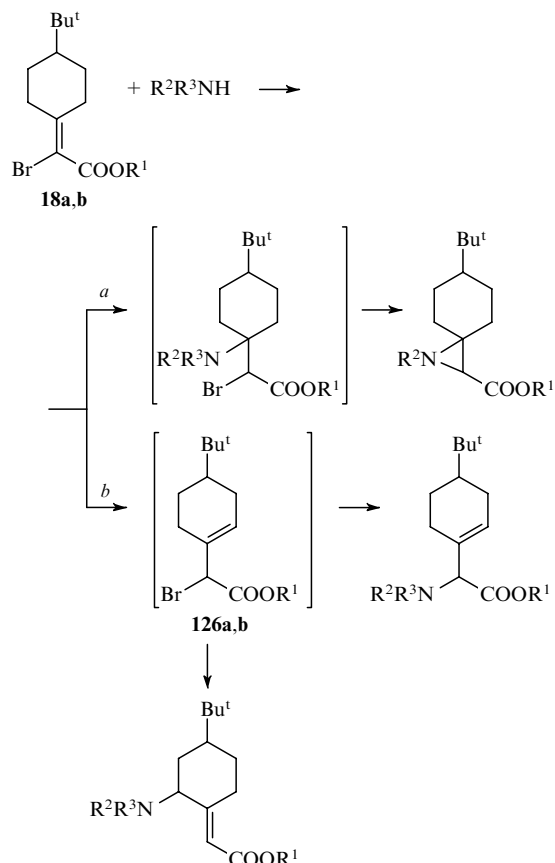
Возникает вопрос: всегда ли реакция нуклеофильного замещения в геминально активированных галогенолефинах протекает через стадию сопряженного присоединения или возможно другое ее направление, когда по каким-либо причинам (прежде всего стерическим) β-олефиновый атом углерода оказывается труднодоступным? Первая попытка ответить на этот вопрос была предпринята еще в середине 50-х годов группой французских химиков.¹⁶⁶ Изучая действие вторичных аминов на этил-2-бром-3-метилкротонат (**122**), они предположили, что первоначально происходит прототропное превращение исходного α,β-непредельного карбонильного соединения **122** в его β,γ-изомер **123**, затем в результате бимолекулярного замещения аллильного атома галогена образуется аминопроизводное **124**. Последнее под действием сильного основания изомеризуется в конечный продукт **125**.



Однако после проведения тщательных исследований авторы¹⁶⁷ отдали предпочтение классическому механизму Ad-S_N-E, включающему образование этилениммониевого интермедиата. Это единственная возможность правдоподобно объяснить перемещение в α-положение аминного фрагмента, первоначально фиксирующегося у β-углеродного атома.

Высказанная в работе¹⁶⁶ идея о возможном первоначальном 1,3-сдвиге была подтверждена позже на других примерах.^{38, 65–68} Так, разнообразие продуктов взаимодействия эфиров **18a,b** с первичными и вторичными аминами, а также отсутствие трансформации спироазиридинового производного **19a,b** в изомерный эфир **20** привели авторов работы³⁸ к

выводу, что реакция может протекать по разным механизмам, определяемым типом нуклеофила и экспериментальными условиями. С первичными аминами при комнатной температуре при высоком или атмосферном давлении реализуется классическая последовательность Ad-S_N-E (путь *a*). Напротив, ключевыми стадиями реакции с участием вторичных аминов, а также с первичными аминами при кипячении являются изомеризация исходного эфира **18a,b**, приводящая к эфиру с эндоциклической двойной связью **126a,b**, и последующее легкое замещение аллильного атома галогена амином (путь *b*). Примеры подобных изомеризаций в ряду производных α-галоген-α,β-ненасыщенных кислот, протекающих под действием аминов в очень мягких условиях, приведены в работе¹⁶⁸.



VI. Заключение

В основе высокой и разнообразной реакционной способности галогенолефинов, содержащих в α-положении электроакцепторную группу, лежит феномен, названный Л.Анри «функциональной солидарностью» (см.¹⁶⁹). Суть этого явления заключается в том, что при наличии в молекуле нескольких функциональных групп у одного атома углерода их взаимное влияние нередко вызывает значительные изменения химических свойств и появление реакций, не характерных для изолированных функций.

Легко доступные *гем*-активированные галогенолефины, используемые как полифункциональные строительные блоки, занимают одно из ключевых мест в современном органическом синтезе. Анализ имеющихся данных свидетельствует, что реакции нуклеофильного винильного замещения в геминально активированных галогенолефинах существенно отличаются от родственных типов реакций в ряду олефинов с вицинальным расположением уходящей и активирующей групп. Эти реакции имеют специфические закономерности, однако предсказать результат того или иного превращения не всегда удастся.

Несмотря на то что такие полидентатные системы уже широко используются в синтезе, их возможности далеко не исчерпаны. Следует полагать, что синтетические и теоретические аспекты химии *гем*-активированных галогеноолефинов будут оставаться в центре внимания исследователей как часть общей проблемы химии неопределенных гетероатомных соединений с геминальной электроноакцепторной группой.

Литература

- L.F.Tietze. *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996)
- P.J.Parsons, C.S.Penkett, A.J.Shell. *Chem. Rev.*, **96**, 195 (1996)
- A. de Meijere. In *New Aspects of Organic Chemistry. Vol. II.* (Eds Z.Yoshida, Y.Ohshiro). Tokyo, 1992. P.181
- N.De Kimppe, R. Verhè. *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines*. Wiley, New York, 1988
- И.К.Монсеев, М.Н.Земцова, Н.В.Макарова. *Химия гетероцикл. соединений*, 867 (1994)
- E.R.Watson. *J. Chem. Soc.*, **85**, 1319 (1904)
- N.H.Cromwell. *Chem. Rev.*, **38**, 83 (1946)
- E. Van Loock. *Ind. Chim. Belg.*, **38**, 803 (1973)
- А.Ю.Рудев. Дис. канд. хим. наук. ИГУ, Иркутск, 1988
- Б.А.Шаинян. *Успехи химии*, **55**, 942 (1986)
- С.И.Суминов, А.Н.Кост. *Успехи химии*, **38**, 1933 (1969)
- А.Е.Калайджян, Г.А.Чухаджян. *Арм. хим. журн.*, **25**, 663 (1972)
- K.D.Gundermann, G.Holtmann. *Chem. Ber.*, **91**, 160 (1958)
- L.Wessjohann, G.McGaffin, A.de Meijere. *Synthesis*, 359 (1989)
- L.Petit, P.Touratier. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1136 (1968)
- C.Kashima, T.Tajima, Y.Omote. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 137 (1984)
- K.Jähnisch, H.Seeboth, E.Krause, N.Catasus. *J. Prakt. Chem.*, **326**, 676 (1984)
- J.M.J.Tronchet, O.R.Martin. *Helv. Chim. Acta*, **60**, 585 (1977)
- K.Jähnisch, H.Seeboth, E.Krause, D.R.Callejas. *J. Prakt. Chem.*, **326**, 556 (1984)
- K.Jähnisch, H.Seeboth, E.Krause, D.R.Callejas, N.Catasus. In *Topics of Furan Chemistry. (Proceedings of the 4th Symposium on Furan Chemistry)*. (Ed. J.Kovač). Slovak. Tech. Univ., Bratislava, 1983. P.86
- K.Jähnisch, E.Gründemann. *J. Prakt. Chem.*, **328**, 389 (1986)
- G.Bouteville, Y.Gelas-Mialhe, R.Vessiere. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3264 (1971)
- K.Burzin, K.Enderer. *Angew. Chem.*, **84**, 108 (1972)
- K.D.Gundermann, K.Burzin, F.J.Sprenger, H.Schulze. *Chem. Ber.*, **105**, 312 (1972)
- J.M.J.Tronchet, O.R.Martin. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 945 (1976)
- J.M.J.Tronchet, O.R.Martin. *Carbohydr. Res.*, **96**, 167 (1981)
- Th.Wagner-Jauregg. *Helv. Chim. Acta*, **44**, 1237 (1961)
- С.А.Гиллер, А.В.Еремеев, И.Я.Калвиныш, Э.Э.Лициныш, Д.А.Тихомиров. *Химия гетероцикл. соединений*, 246 (1975)
- K.Jähnisch, H.Seeboth, A.Weigt, D.R.Callejas, N.Catasus. *J. Prakt. Chem.*, **329**, 171 (1987)
- A.J.H.Nollet, U.K.Pandit. *Tetrahedron*, **25**, 5983 (1969)
- Б.Л.Дяткин, Ю.А.Котикян, И.Л.Кнуянц. *Докл. АН СССР*, **199**, 1066 (1971)
- Ю.А.Котикян, Б.Л.Дяткин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2362 (1975)
- F.Farina, M.V.Martin, F.Sanchez. *Heterocycles*, **20**, 1761 (1983)
- Б.А.Дмитриев, Н.Э.Байрамова, Н.К.Кочетков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2691 (1967)
- J.W.Lown, T.Itoh, N.Ono. *Can. J. Chem.*, **51**, 856 (1973)
- A.Yu.Rulev, J.Maddaluno, J.C.Plaquevent, L.Duhamel. In *The 34th Workshop on Chemical Processes and Reactions under Extreme or Non-Classic Conditions. (Abstracts of Reports)*. Chambery, 1996. P.108
- A.Yu.Rulev, J.Maddaluno, J.C.Plaquevent, L.Duhamel. In *Processes and Reactions under Extreme or Non-Classic Conditions. (COST Action D6)*. (Eds J.L.Luche, C.Balny, S.Benefice, J.M.Denis, C.Pertier). Europ. Comis., Luxemburg, 1998. P.107
- A.Yu.Rulev, J.Maddaluno, G.Plé, J.C.Plaquevent, L.Duhamel. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1998) (in the press)
- Л.Ф.Головяшкина, Ш.А.Исраилова. *Узб. хим. журн.*, 34 (1969)
- Л.В.Просьяник, В.И.Марков, С.В.Бондаренко. *Журн. орг. химии*, **19**, 2480 (1983)
- I.Nakamura, K.Harada. *Heterocycles*, **9**, 473 (1978)
- А.В.Еремеев, В.Г.Семенихина. *Химия гетероцикл. соединений*, 937 (1980)
- О.Г.Хомутов, В.И.Филякова, К.И.Пашкевич. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2795 (1996)
- T.Liese, F.Seyed-Mahdavi, A. de Meijere. *Org. Synth.*, **69**, 148 (1990)
- D.Spitzner, A.Engler, P.Wagner, A. de Meijere, G.Bengtson, A.Simon, K.Peters, E.M.Peters. *Tetrahedron*, **43**, 3213 (1987)
- F.Seyed-Mahdavi, S.Teichmann, A. de Meijere. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6185 (1986)
- L.Wessjohann, N.Krass, D.Yu, A. de Meijere. *Chem. Ber.*, **125**, 867 (1992)
- N.Krass, L.Wessjohann, D.Yu, A. de Meijere. In *Strain and its Implications in Organic Chemistry*. (Eds A.de Meijere, S.Blechert). Kluwer Academic, Dordrecht, 1989. P.509
- K.Giller, M.S.Baird, A. de Meijere. *Synlett*, 524 (1992)
- M.Es-Sayed, T.Heiner, A. de Meijere. *Synlett*, 57 (1993)
- T.Liese, S.Teichmann, A. de Meijere. *Synthesis*, 25, (1988)
- L.Wessjohann, A. de Meijere. *Synlett*, 20 (1990)
- L.Wessjohann, L.Skattebøl, A. de Meijere. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 574 (1990)
- L.Wessjohann, K.Giller, B.Zuck, L.Skattebøl, A. de Meijere. *J. Org. Chem.*, **58**, 6442 (1993)
- M.Es-Sayed, C.Gratkowski, N.Krass, A.I.Meyers, A. de Meijere. *Synlett*, 962 (1992)
- M.Es-Sayed, C.Gratkowski, N.Krass, A.I.Meyers, A. de Meijere. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 289 (1993)
- E.A.Hamed, S.M.Sharaf, F.E.Z.M.El-Hagazy. *J. Chem. Res. (S)*, 134 (1992)
- C.Oh, I.Yi, K.P.Park. *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 841 (1994)
- В.А.Загоревский, В.Л.Савельев, С.Л.Портнова. *Журн. орг. химии*, **1**, 1936 (1965)
- В.А.Загоревский, В.Л.Савельев, Н.В.Дудыкина, С.Л.Портнова. *Журн. орг. химии*, **3**, 568 (1967)
- В.А.Загоревский, В.Л.Савельев, Л.М.Мещерякова, В.Г.Винокуров. В кн. *Химия гетероциклических соединений. Т.2.* (Под ред. С.А.Гиллера). Зинатне, Рига, 1970. С.166
- В.Л.Савельев, Т.Г.Афанасьева, В.А.Загоревский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1340 (1978)
- E.S.El-Kholy, M.M.Mishriky, H.M.Feid-Allah. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 105 (1981)
- В.А.Загоревский, В.Л.Савельев. В кн. *Химия гетероциклических соединений. Т.2.* (Под ред. С.А.Гиллера). Зинатне, Рига, 1970. С.148
- H.Nakazumi, Y.Kobara, T.Kitao. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 135 (1992)
- R.M.Kelkar, U.K.Joshi, M.V.Paradkar. *Synthesis*, 214 (1986)
- М.А.Кирпиченко, Л.Ю.Фомина, И.И.Грандберг. *Химия гетероцикл. соединений*, 609 (1991)
- S.S.M.Rao, K.N.Trivedi. *Indian J. Chem.*, **B30**, 920 (1991)
- H.H.Keller, F.Zymalkowsky. *Arch. Pharm.*, **304**, 543 (1971)
- Э.К.Орлова, Н.С.Толмачева, Л.М.Мещерякова, В.А.Загоревский. *Хим.-фарм. журн.*, **7**, 14 (1973)
- P.Cozzi, A.Pillan. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 441 (1985)
- P.Cozzi, A.Pillan. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1613 (1988)
- M.K.Rastogi, R.P.Kapoor, C.P.Garg. *Indian J. Chem.*, **B16**, 245 (1978)
- M.K.Rastogi, K.Chaudhary, R.P.Kapoor, C.P.Garg. *Indian J. Chem.*, **B16**, 895 (1978)
- A.E.Pohland, M.C.McMaster, R.C.Badger, N.H.Cromwell. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2510 (1965)
- N.H.Cromwell, M.C.McMaster. *J. Org. Chem.*, **32**, 2145 (1967)
- T.Koga, S.Yamanaka. *Synthesis*, 461 (1986)
- T.Koga, Y.Nogami, N.Toh, K.Nishimura. *Synth. Commun.*, **13**, 1013 (1983)
- Пат. 03112961 Япония; *Chem. Abstr.*, **116**, 95232 (1992)
- J.Iriarte, C.Camargo, P.Crabbe. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2077 (1980)
- I.N.N.Namboothiri, S.N.Balasubrahmayam. *Indian J. Chem.*, **B32**, 1029 (1993)
- J.Colonge, A.Guyot. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 329 (1958)
- R.B.Gammill, S.A.Nash, S.A.Mizsak. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3435 (1983)

84. P.Tarburton, P.B.Woller, R.C.Badger, E.Doomes, N.H.Cromwell. *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 459 (1977)
85. P.Tarburton, L.Wolpa, R.K.Loersch, T.L.Folsom, N.H.Cromwell. *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1203 (1977)
86. О.Г.Хомутов, В.И.Филякова, К.И.Пашкевич. *Изв. АН. Сер. хим.*, 282 (1994)
87. О.Г.Хомутов, К.И.Пашкевич. *Изв. АН. Сер. хим.*, 684 (1996)
88. Y.Gelas-Miathe, R.Hierle, R.Vessière. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 347 (1974)
89. S.Nan'ya, T.Kitahara, K.Fujii, A.C.Bajji, Y.Butsugan. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1525 (1992)
90. L.Wartski. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1663 (1975)
91. T.M.T.Truong-Nguyen, H.Togo, M.Schlosser. *Tetrahedron*, **50**, 7827 (1994)
92. Н.А.Кейко, А.Ю.Рулев, И.Д.Калихман, М.Г.Воронков. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1801 (1987)
93. N.A.Keiko, A.Yu.Rulev, I.D.Kalikhman, M.G.Voronkov. *Synthesis*, 446 (1989)
94. А.Ю.Рулев, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 135 (1996)
95. J.L.Klein, J.C.Combret. *Bull. Soc. Chim. Fr., Part 2*, 28 (1983)
96. А.Ю.Рулев, Т.А.Кузнецова, А.С.Моков, Л.В.Шерстянникова, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Журн. орг. химии*, **33**, 36 (1997)
97. А.Ю.Рулев, Т.А.Кузнецова, А.С.Моков, Л.В.Шерстянникова, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Журн. орг. химии*, **32**, 364 (1996)
98. К.И.Пашкевич, В.И.Филякова, В.Г.Ратнер, О.Г.Хомутов. *Башк. хим. журн.*, **3**, 93 (1996)
99. H.Moureu, P.Chovin, L.Petit. *C. R. Acad. Sci.*, **243**, 910 (1956)
100. K.Jähnisch, H.Seeboth, R.J.Kuban. *J. Prakt. Chem.*, **329**, 113 (1987)
101. C.W.Bills, S.E.Gebura, J.S.Meek, O.J.Sweeting. *J. Org. Chem.*, **27**, 4633 (1962)
102. S.J. De Melo, C. Luu-Duc. *J. Chem. Res. (S)*, 286 (1992)
103. A.Marsura, C.Luu-Duc. *Synthesis*, 595 (1982)
104. A.Marsura, C.Luu-Duc, G.Gellon. *Synthesis*, 537 (1985)
105. WO PCT 94 06776; *Chem. Abstr.*, **120**, 323572d (1994)
106. J.M.J.Tranchet, O.R.Martin, A.Grouiller, N.Sarda. *Helv. Chim. Acta*, **62**, 833 (1979)
107. J.M.J.Tranchet, O.R.Martin, J.B.Zumwald, N.Le-Hong, F.Perret. *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1735 (1975)
108. K.Jähnisch, H.Seeboth, N.Catasus. *Z. Chem.*, **24**, 93 (1984)
109. B.S.Holla, K.Shridhara, B.Kalluraya. *Indian J. Chem.*, **B30**, 672 (1991)
110. A.Eidem, K.Undheim, K.R.Reistad. *Acta Chem. Scand.*, **25**, 1 (1971)
111. K.Undheim, R.Lie. *Acta Chem. Scand.*, **27**, 1749 (1973)
112. N.F.Osborne. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 150 (1980)
113. N.F.Osborne. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1435 (1980)
114. C.W.Greengrass, D.W.T.Hoople, M.S.Nobbs. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2419 (1982)
115. A.C.Bajji, S.Nan'ya, Y.Butsugan. *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 361 (1993)
116. S.Nan'ya, H.Ishida, E.J.Moiji, Y.Butsugan. *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 401 (1994)
117. T.Nozoe, K.Shindo, H.Wakabayashi, S.Ishikawa. *Heterocycles*, **29**, 1459 (1989)
118. M.Nitta, S.Mori, Y.Iino. *Heterocycles*, **32**, 23 (1991)
119. В.Д.Орлов, Н.Н.Колос, М.Туэни, Е.Ю.Юрьева, С.М.Ивков. *Химия гетероцикл. соединений*, 947 (1992)
120. Я.Ф.Фрейманис. *Химия енаминокетоноров, енаминоиминов, енаминотионов*. Зинатне, Рига, 1974
121. М.И.Рыбинская, А.Н.Несмеянов, Н.К.Кочетков. *Успехи химии*, **38**, 961 (1969)
122. Q.-H.Chen, Z.Geng. *Chin. Sci. Bull.*, **38**, 791 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 280481 (1994)
123. Q.-H.Chen, Z.Geng. *Youji Huaxue*, **13**, 299 (1993); *Chem. Abstr.*, **120**, 134162 (1994)
124. Q.-H.Chen, Z.Geng, B.Huang. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 401 (1995)
125. И.Л.Кнунянц, Б.Л.Дяткин, Л.С.Герман. *Хим. наука и пром-сть*, **3**, 828 (1958)
126. B.Dondy, P.Doussot, C.Portella. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 409 (1994)
127. B.Dondy, P.Doussot, M.Iznaden, M.Muzard, C.Portella. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4357 (1994)
128. T.Nguyen, M.Rubinstein, C.Wakselman. *J. Fluorine Chem.*, **11**, 573 (1978)
129. O.Scherer, G.Horlein, H.Millaue. *Chem. Ber.*, **99**, 1966 (1966)
130. В.И.Поткин, Р.В.Кабердин. *Журн. орг. химии*, **30**, 187 (1994)
131. В.И.Поткин, В.И.Гоголинский, Н.И.Нечай, В.А.Запольский, Р.В.Кабердин. *Журн. орг. химии*, **31**, 1816 (1995)
132. C.Raulet, E.Levas. *C. R. Acad. Sci.*, **254**, 3222 (1962)
133. C.Raulet, E.Levas. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2139 (1963)
134. S.Corsano, R.Scapicchi, G.Strappaghetti, G.Marucci, F.Paparelli. *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 647 (1993)
135. I.Varga, G.Jerkovich, P.Matyus. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 493 (1991)
136. E.Zara-Kaczian, P.Matyus. *Heterocycles*, **36**, 519 (1993)
137. R.Totani, M.Sako, K.Hirita, Y.Maki. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 833 (1994)
138. T.Sugimoto, S.Matsuura. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 3385 (1980)
139. W.Pfleiderer, H.Deiss. *Chem. Ber.*, **104**, 780 (1971)
140. G.Xie, J.W.Lown. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5555 (1994)
141. K.Jähnisch, H.Seeboth, D.Pinon. *Z. Chem.*, **24**, 94 (1984)
142. T.Kinoshita, N.Nakahata, A.Kouchi, S.Furukawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3887 (1988)
143. T.Kinoshita, Y.Takaishi, T.Okunaka, T.Ohwada, S.Furukawa. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 741 (1992)
144. T.Koga, Y.Nogami, N.Toh, K.Nishimura. *Synth. Commun.*, **16**, 195 (1986)
145. М.С.Мифтахов, Р.М.Халиков, Р.Р.Ахметвалеев, Г.А.Толстиков. *Журн. орг. химии*, **31**, 207 (1995)
146. М.С.Мифтахов, Н.А.Иванова, С.А.Юмагулова, С.А.Торосян, Н.С.Востриков. *Журн. орг. химии*, **31**, 1639 (1995)
147. Г.А.Толстиков, С.А.Исмаилов, З.Б.Бадретдинова, Г.Г.Балезина, М.С.Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **27**, 1878 (1991)
148. Г.А.Толстиков, С.А.Исмаилов, Е.В.Прищепова, М.С.Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **27**, 2015 (1991)
149. Г.А.Толстиков, С.А.Исмаилов, Е.В.Прищепова, М.С.Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **27**, 2334 (1991)
150. Г.А.Толстиков, С.А.Исмаилов, Е.В.Прищепова, М.С.Мифтахов. *Журн. орг. химии*, **27**, 2539 (1991)
151. А.П.Авдеенко, А.Л.Юсина. *Журн. орг. химии*, **29**, 1394 (1993)
152. А.П.Авдеенко, А.Л.Юсина. *Журн. орг. химии*, **31**, 458 (1995)
153. А.П.Авдеенко, А.Л.Юсина. *Журн. орг. химии*, **31**, 753 (1995)
154. S.Watanabe, H.Nakazumi, T.Kitao. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1829 (1988)
155. S.Watanabe, H.Nakazumi, N.Akagi, K.Maeda, T.Kitao. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1241 (1990)
156. W.Ried, H.Bopp. *Liebigs Ann. Chem.*, 1280 (1978)
157. Z.Rapport. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **104**, 309 (1985)
158. N.H.Cromwell, R.A.Wankel. *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1320 (1948)
159. R.H.Jordan, R.E.Lutz, D.F.Hinkley. *J. Org. Chem.*, **16**, 1442 (1951)
160. H.Inokawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 568 (1964)
161. N.J.Leonard, R.Y.Ning, R.L.Booth. *J. Org. Chem.*, **30**, 4357 (1965)
162. А.Ю.Рулев, С.В.Зинченко, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 139 (1996)
163. А.Ю.Рулев, А.С.Моков, Л.Б.Кривдин, Н.А.Кейко, М.Г.Воронков. *Журн. орг. химии*, **31**, 1634 (1995)
164. A.Hassner. *Azides and Nitriles. Reactivity and Utility*. (Ed. E.Scriven). Academic Press, Orlando, 1984. P.35
165. Th.Kauffmann, A.Risberg, J.Schulz, R.Weber. *Tetrahedron Lett.*, 3563 (1964)
166. H.Moureu, P.Chovin, M.Ducros. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 586 (1953)
167. H.Moureu, P.Chovin, L.Petit. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1573 (1955)
168. G.Caddillo, A.De Simone, A.Mingardi, C.Tomasini. *Synlett*, 1131 (1995)
169. A.Kirrmann. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 657 (1961)

HALOALKENES ACTIVATED BY GEMINAL GROUPS IN REACTIONS WITH N-NUCLEOPHILES

A.Yu.Rulev

Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

1, Ul. Favorskogo, 664033 Irkutsk, Russian Federation, Fax +7 (395)235-6046

Reactions of haloalkenes, in which the halogen atom occupies an α -position with respect to an electron-withdrawing group, with nitrogen nucleophiles are considered. Primary attention is devoted to elucidation of the dependence of the reaction route on the nature of the nucleophile and substrate and on the reaction conditions. Possible mechanisms of nucleophilic substitution of the vinylic halogen atoms in alkenes, in which the activating and leaving groups are attached to the same carbon atom, are discussed.

Bibliography — 169 references.

Received 9 June 1997