

*На правах рукописи*

УДК 547.332+547.391.1+547.586.5

**БАЙЧУРИНА**  
Лариса Васильевна

**α,β-НИТРОАКРИЛАТЫ**  
**В РЕАКЦИЯХ С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Специальность: 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук



24 ОКТ 2013



Санкт-Петербург

2013

Работа выполнена на кафедре органической химии  
Федерального государственного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования «Российский государственный  
педагогический университет им. А. И. Герцена»

**Научный руководитель:** Заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой органической химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена

**Берестовицкая Валентина Михайловна**

**Официальные оппоненты:** Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химической технологии органических красителей и фототропных соединений Санкт-Петербургского государственного технологического института (Технического университета)

**Рамш Станислав Михайлович**

Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного лесотехнического университета им. С. М. Кирова

**Васильев Александр Викторович**

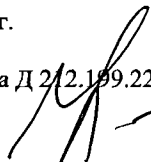
**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д.Зелинского Российской академии наук

Защита состоится «31» октября 2013 года в 15<sup>15</sup> часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.199.22 при Российском государственном педагогическом университете им. А. И. Герцена по адресу: 191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, корп. 3, ауд. 21.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена (191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, 48, корп. 5).

Автореферат разослан «26» сентября 2013 г.

Учёный секретарь диссертационного совета Д 212.199.22  
доктор педагогических наук, доцент



Ю. Ю. Гавронская

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Сопряженные нитроэтенны являются весьма реакционноспособными веществами и удобными синтонами для получения различных классов органических соединений. Введение в молекулы нитроэтеннов сложноэфирной группы в *гем*-положение к нитрофункции значительно расширяет диапазон их синтетических возможностей вследствие возрастания электрофильности кратной связи и участия алкоксикарбонильной функции в дополнительных трансформациях.

$\beta$ -Замещенные *гем*-нитроакрилаты –  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилаты (эфиры  $\alpha$ -нитрокоричных кислот и их гетероаналоги) следует рассматривать и как перспективные реагенты для получения веществ с практически полезными свойствами. Достаточно отметить, что путем гидрирования и последующего гидролиза они могут быть превращены в  $\alpha$ -аминокислоты; еще большие возможности открывают продукты их взаимодействия с нуклеофилами. Важное значение имеет введение в рассматриваемые структуры гетероциклических фармакофорных блоков, например, пиррола и индола.

Особое внимание к химии исследуемых полифункциональных сопряженных систем связано с возможностью формирования на основе их реакций с бинуклеофилами гетероциклических структур, поскольку в *гем*-нитроакрилатах могут быть задействованы оба электрофильных центра – кратная  $C=C$  связь и карбонильная группа сложноэфирной функции.

**Целью** настоящей работы является изучение особенностей химического поведения  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов в реакциях с *S*-, *N*- и *C*-нуклеофильными реагентами.

**Объекты исследования.** В соответствии с поставленной целью в качестве объектов исследования были выбраны  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилаты.

**Научная новизна.** Предложена и реализована оригинальная методика синтеза  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов прямым алкенилированием нитроуксусного эфира ароматическими альдегидами (кроме *m*-нитробензальдегида) и их гетероаналогами путем кипячения смеси реагентов в бензоле в присутствии уксусной кислоты и  $\beta$ -аланина, что повысило доступность этих веществ.

Впервые  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилаты введены в реакции с представителями *S*-моноклеофилов – 4-метил- и 4-хлортнфенолами; взаимодействие протекает в мягких условиях ( $MeOH$ , 16-18°C, 1 ч) и приводит к линейным *S*-аддуктам с выходами до 97%.

Изучение поведения исследуемых *гем*-нитроакрилатов в реакциях с *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофильными реагентами – гидразином, *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом – показало, что все процессы идут с атакой аминогруппы (гидразин, *o*-фенилендиамин, *o*-аминофенол) или тиольной серы (*o*-аминотиофенол) по кратной  $C=C$  связи. Однако продукты  $Ad_N$  удается выделить препаративно лишь при образовании *S*-аддуктов, которые легко циклизуются в 2-замещенные бензотиазолы; последние получены и одnoreакторно – непосредственно из  $\alpha$ -нитроакрилатов и *o*-аминотиофенола, но в более жестких условиях. В случае *N*-аддуктов наблюдается их спонтанное превращение в линейные азиновые (гидразин) и азометиновые (*o*-фенилен-

диамин, *o*-аминофенол) либо гетероциклические бензимидазольные (*o*-фенилендиамин) структуры. Легкость таких трансформаций объяснена повышенной склонностью к элиминированию резонансно-стабилизированного аниона нитроуксусного эфира и энергетической выгодностью образующихся систем.

Выявлена специфика поведения в реакции с *o*-фенилендиамином  $\alpha$ -нитрокоричного эфира, содержащего в бензольном кольце нитрогруппу. Появление под влиянием этого акцептора сильного электрофильного центра в первоначально образующемся моноазометине делает опережающим маршрут реакции, приводящей к 2-монозамещенному бензимидазолу, в отличие от альтернативного варианта для других изучаемых  $\beta$ -арил- $\alpha$ -нитроакрилатов – формирования в аналогичных условиях 1,2-дизамещенных бензимидазолов.

На базе реакций  $\alpha$ -нитроакрилатов с пирролом, индолом и их замещенными разработаны методы синтеза оригинальных нитропропаноатов, которые содержат фармакофорные блоки пиррола и индола и являются нитропредшественниками модифицированных аналогов  $\alpha$ -аминокислот – пирролилзамещенных фенилаланинов и арилзамещенных триптофанов. Продукт присоединения 1-метил-индола к  $\alpha$ -нитрокоричному эфиру превращен в этил-2-(ацетиламино)-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноат – предшественник метилированного по азоту индольного кольца фенилзамещенного триптофана.

Выявлены основные закономерности реакций  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов с представителями СН-кислот. Показано, что в зависимости от природы СН-кислоты и условий взаимодействие может завершаться образованием михазевских аддуктов (малоновый и ацетиламиномалоновый эфиры, ацетил-ацетон), продуктов пералкилирования (малондинитрил и циануксусный эфир) или замещенных дигидрофуран-, гексагидробензофуран- и дигидрофурукумарин-карбоксилатов (высокоенолизирующиеся ацетилацетон, дигидрорезорцин, димедон и 4-гидроксикумарин).

Комплексно методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  спектроскопии с привлечением  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМҚС и НМВС экспериментов охарактеризовано строение исходных  $\alpha$ -нитроакрилатов и всех впервые синтезированных соединений.

**Теоретическая значимость.** Полученные результаты расширяют теоретические представления об особенностях строения и химического поведения  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов и позволяют прогнозировать условия и маршруты взаимодействия этих субстратов (и структурно близких к ним объектов) с представителями *S*-, *N*- и *C*-нуклеофилов. Систематизированный набор спектральных данных и их анализ вносят вклад в изучение строения функционально замещенных нитроалкенов и нитроалканов, а также гетероциклических структур дигидрофуранового, гексагидробензофуранового, дигидрофурукумаринового рядов.

**Практическая значимость.** Впервые на основе реакций *гем*-нитроакрилатов с представителями *S*-, *N*- и *C*-нуклеофилов получена серия арилсульфанил-, пирролил- и индолилнитропропаноатов, а также найдены условия синтеза гетероциклических структур ряда дигидрофурана, гексагидробензофурана, дигидрофурукумарина, бензимидазола и бензотиазола.

Всего на базе исследуемых объектов синтезировано около 60 новых веществ, причем большинство из них можно рассматривать как потенциально биологически активные. Предложенные методики их синтеза являются удобными для использования в лаборатории и возможного масштабирования.

**На защиту выносятся:**

- общие закономерности химического поведения  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов в реакциях с представителями *S*-, *N*- и *C*-нуклеофилов, оценка их синтетического потенциала;
- методы синтеза серии функционально замещенных линейных и гетероциклических структур, представляющих интерес в прикладном аспекте;
- анализ особенностей строения  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов и синтезированных на их основе групп соединений методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  спектроскопии с привлечением 2D экспериментов.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на Всероссийских и международных конференциях: «Вклад университетов в развитие органической химии» (С.-Петербург, 2009), «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлорганической химии XXI века» (С.-Петербург, 2010), «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010), «Менделеев-2012» (С.-Петербург, 2012), «Современные проблемы химической науки и образования» (Чебоксары, 2012), «Менделеев-2013» (С.-Петербург, 2013).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 5 оригинальных статей в центральных Российских реферируемых журналах и 11 сообщений в виде материалов российских и международных конференций.

**Структура и объём работы.** Диссертация изложена на 189 страницах, содержит 20 таблиц и 17 рисунков. Она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 260 источников.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры органической химии и проблемной лаборатории нитросоединений РГПУ им. А.И. Герцена по теме: «Исследование особенностей строения и закономерностей реакционной способности вициально и геминально замещенных нитроалкенов» (номер государственной регистрации 0120.0711439), а также в рамках выполнения персонального гранта правительства Санкт-Петербурга (диплом ПСП №11036, 2011 г.) и гранта поддержки научно-исследовательских работ аспирантов и молодых научно-педагогических работников РГПУ им. А.И. Герцена (2012 г).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** дается обоснование актуальности, научной и практической значимости выбранной темы, сформулирована цель исследования.

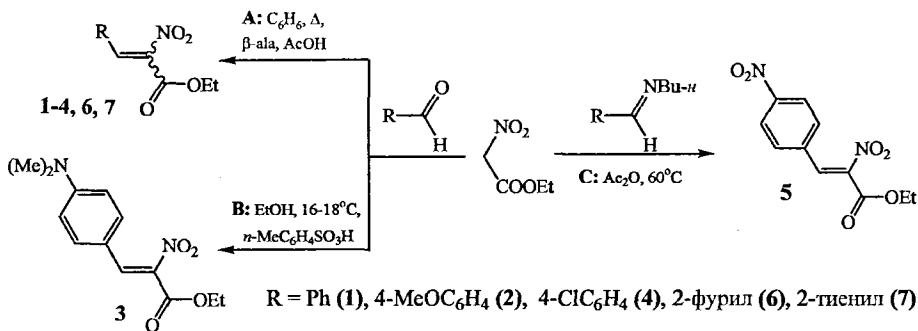
В **главе 1** «Химические превращения  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов» обобщены и систематизированы литературные сведения по реакциям *gem*-нитроакрилатов, выполненным за последние полтора десятилетия.

Представленные данные свидетельствуют о высокой реакционной способности объектов исследования. Эфиры  $\alpha$ -нитрокоричных кислот и их гетероаналоги гидрируются, участвуют в реакциях Дильса-Альдера, биполярного циклоприсоединения, а также взаимодействуют с представителями *O*-, *C*- и *N*-нуклеофильных реагентов. Особое внимание в исследованиях уделялось их использованию для синтеза  $\alpha$ -аминокислот и практически значимых гетероциклических структур. Однако синтетический потенциал *гем*-нитроакрилатов к настоящему времени далеко не исчерпан, и их химия требует дальнейшего изучения.

В главе 2 «Обсуждение результатов» проведен анализ выполненного исследования.

### 1. Синтез и строение $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов

Синтез большинства исходных  $\alpha$ -нитроакрилатов (**1-4**, **6**, **7**) осуществлялся по разработанной нами методике путем прямого алкенилирования этилового эфира нитроуксусной кислоты ароматическими и гетероциклическими альдегидами в оригинальных условиях кислотного катализа – реакция проводилась кипячением реагентов в бензоле в присутствии уксусной кислоты и  $\beta$ -аланина в колбе с насадкой Дина-Старка (путь А). Отметим, что основным преимуществом этого метода является одnoreакторность и простота его аппаратного оформления.

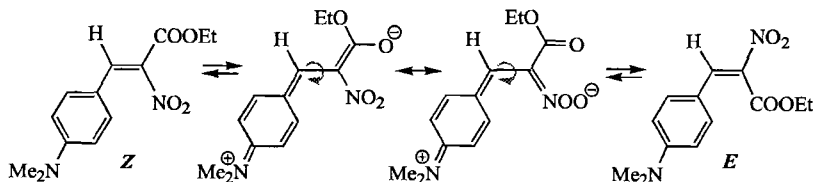


Соединение (**3**) синтезировано также в этаноле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (путь В).  $\alpha$ -Нитроакрилат (**5**) получен по литературной методике конденсацией нитроуксусного эфира с основанием Шиффа, предварительно синтезированным из *n*-нитробензальдегида и бутиламина (путь С).

Температуры плавления соединений (**1-5**, **7**) соответствуют приведенным в литературе; фурильный аналог (**6**), описанный ранее как маслообразное вещество, выделен нами впервые в кристаллическом состоянии с т. пл. 46-48°C.

Комплексный анализ строения *гем*-нитроакрилатов (**1-5**, **7**), проведенный методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , УФ и ИК спектроскопии в сравнении с модельными *E*-нитроэтенами, убедительно подтвердил их *Z*-конфигурацию; лишь  $\beta$ -(фурил)- $\alpha$ -нитроакрилат (**6**) получен в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении *Z*:*E* = 2 : 1. Для нитрокоричного эфира (**3**), содержащего в *пара*-

положении бензольного кольца сильный электронодонорный заместитель – диметиламиногруппу, логично ожидать (вследствие значительного вклада в основное состояние биполярной структуры) снижение барьера «внутреннего вращения» вокруг углерод-углеродной связи и как результат – увеличение скорости взаимопревращения *Z*- и *E*-форм по сравнению с незамещенным аналогом (1).



Действительно, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (3) в  $\text{CDCl}_3$  после выдержки раствора в течение 2-3 суток наблюдается удвоение сигналов, что говорит о присутствии в растворе одновременно двух изомеров. В нем обнаружены сигналы олефиновых протонов при 7.39 м.д. (*Z*-форма) и 8.00 м.д. (*E*-форма); соотношение *Z*- и *E*-изомеров  $\sim 1 : 1.1$ . В более полярных растворителях – метаноле- $d_4$  и ДМСО- $d_6$  – соединение (3) практически сразу после растворения становится эквимольной смесью *Z*- и *E*-изомеров.

## 2. Химические превращения $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов

Представлялось целесообразным изучить химическое поведение  $\alpha$ -нитрокоричных эфиров и их фурильного и тиенильного аналогов в реакциях с широким рядом ранее не использованных нуклеофилов – ароматическими *S*-мононуклеофилами, серией *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилов,  $\pi$ -электроноизбыточными гетероциклами, а также с представителями СН-кислот.

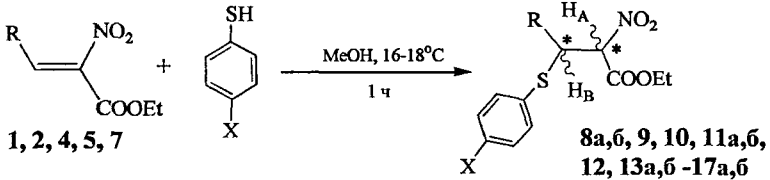
### 2.1. Взаимодействие с ароматическими *S*-мононуклеофилами

Широкий спектр практически полезных свойств органических соединений серы (лекарственные препараты, пестициды, антиоксиданты и т.д.) обуславливает повышенный интерес к разработке методов синтеза их новых представителей.

Нами показано, что  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилаты (1, 2, 4, 5, 7) успешно реагируют с ароматическими *S*-нуклеофилами 4-метил- и 4-хлортнитофенолами в мягких условиях – в метаноле без катализатора при температуре 16-18°C в течение 1 часа; выходы линейных *S*-аддуктов (8-17) достигают 97%.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  веществ (8-17) полностью соответствуют принятому строению. Синтезированные  $\beta$ -арилсульфанил- $\alpha$ -нитропропаноаты представляют собой диастереомерно чистые вещества (9, 10, 12) или смеси двух диастереомеров (8а,б, 11а,б, 13а,б-17а,б).<sup>\*</sup> Путем многократной перекристаллизации

<sup>\*</sup> Здесь и далее стереоизомеры с меньшими значениями величин  $^3J_{\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}}$  обозначены «а», а с большими – «б».



R = Ph (**1**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**4**), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**), 2-тиенил (**7**)  
 R = Ph: X = Me (**8a,б**), Cl (**9**); R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: X = Me (**10**), Cl (**11a,б**);  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: X = Me (**12**), Cl (**13a,б**); R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: X = Me (**14a,б**), Cl (**15a,б**);  
 R = 2-тиенил: X = Me (**16a,б**), Cl (**17a,б**)

соединения (**8a,б**) [в нем соотношение а : б ~ 1 : 2] удалось получить индивидуальный диастереомер (**8б**). В его спектре ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) присутствуют два дублетных сигнала метиновых протонов H<sub>A</sub> и H<sub>B</sub> при 5.54 и 4.88 м.д., J<sub>AB</sub> 11.60 Гц; протонам метильной и метиленовой групп в сложноэфирном фрагменте отвечают триплет при 1.37 м.д. и два дублета кватрето (вследствие магнитной незэквивалентности диастереотопных метиленовых протонов) при 4.30 и 4.36 м.д. (<sup>3</sup>J 7.15, <sup>2</sup>J 10.75 Гц)\*.

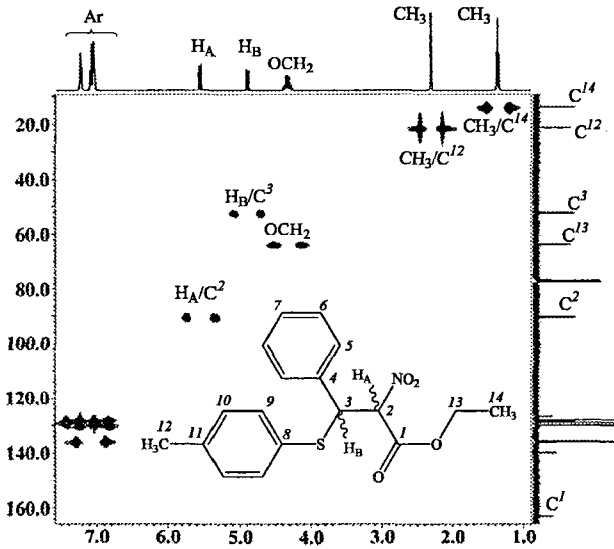


Рис. 1. Спектр <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМРС соединения (**8б**) в CDCl<sub>3</sub>.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C синтезированных аддуктов (**8-17**) обнаружены сигналы всех атомов углерода. Так, сигналы атомов C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup> проявляются в областях 89.52-91.36 и 47.92-53.36 м.д., соответственно. Правильность отнесения метиновых протонов подтверждена <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМРС экспериментами. Например, в <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМРС спектре соединения (**8б**) [рис. 1] более слабый сигнал протона H<sub>A</sub> (5.54 м.д.) коррелирует с более слабым сигналом атома C<sup>2</sup> (90.43 м.д.), а сигнал H<sub>B</sub> (4.88 м.д.) – с сигналом атома C<sup>3</sup> (52.28 м.д.).

\* Такое проявление метиленовых протонов в этоксикарбонильной группе характерно для всех синтезированных в работе замещенных α-нитропропаноатов и гетерилкарбоксилатов.

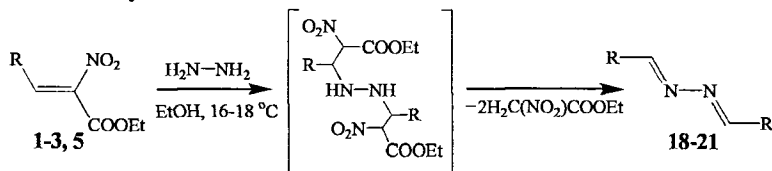


## 2.2. Взаимодействие с *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилами

Литературные данные о реакциях *gem*-нитроакрилатов с *N*-мононуклеофилами весьма ограничены и свидетельствуют о неоднозначности их результатов. Так, конденсация  $\alpha$ -нитрокоричных эфиров с фталимидом и оксазолин-2-оном завершается образованием продуктов  $Ad_N$ . Однако взаимодействие  $\beta$ -индолил- $\alpha$ -нитроакрилата с анилином в различных растворителях при комнатной температуре приводит к расщеплению аддукта до соответствующего азометина, а при действии избытка бутиламина на  $\alpha$ -нитроакрилаты при кипячении в этаноле образуются замещенные изоксазолы.

В этой связи несомненный интерес представляет выявление особенностей реакций изучаемых объектов с представителями бинуклеофилов – гидразином, *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом.

Оказалось, что взаимодействие  $\beta$ -арил- $\alpha$ -нитроакрилатов (1-3, 5) с гидразином протекает в мягких условиях – в этаноле при комнатной температуре и завершается образованием азinov соответствующих альдегидов (18-21). В случае  $\alpha$ -нитроакрилата (3) с *n*-диметиламинофенильным заместителем выход азина *n*-диметиламинобензальдегида (20) приближается к количественному.



R = Ph (1, 18), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2, 19), 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3, 20), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5, 21)

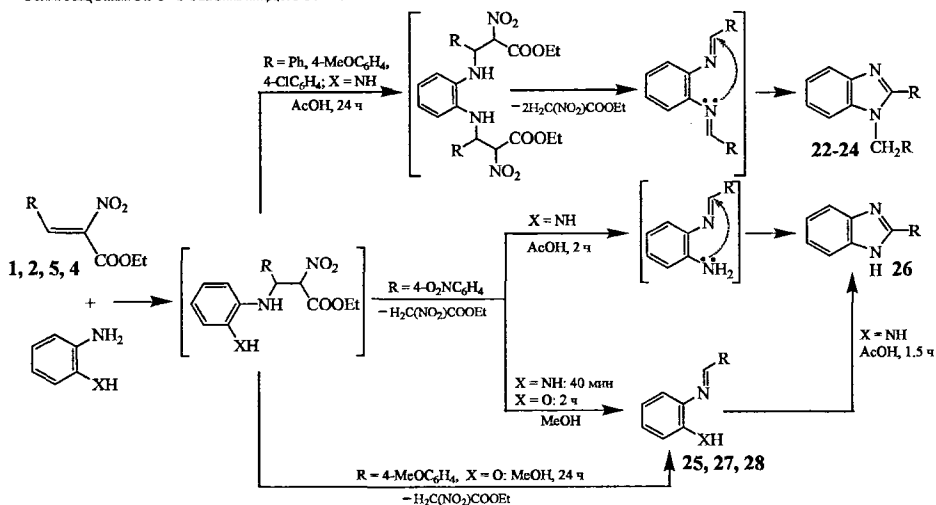
По-видимому, движущей силой процесса превращения первоначально образующихся *bis*-аддуктов в азины является легкость элиминирования резонансно-стабилизированного аниона нитроуксусного эфира и энергетическая выгодность сопряженных азинных систем.

Соединения (18-21), синтезированные из  $\alpha$ -нитроакрилатов (1-3, 5), идентичны по физико-химическим характеристикам образцам, ранее полученным другими способами.

По аналогичному маршруту протекало взаимодействие эфиров  $\alpha$ -нитрокоричных кислот (1, 2, 4) с другим *N,N*-бинуклеофилом – *o*-фенилендиамином, то есть при 16-18°C в растворе уксусной кислоты. Однако в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H выделенных соединений (22-24) отсутствуют слабopольные сигналы азометиновых протонов (~8.50 м.д.), а проявляются четкие синглетные сигналы метиленовых протонов в области 5.38-5.45 м.д. Вероятно, первоначально образующиеся *bis*-аддукты отщепляют две молекулы нитроуксусного эфира и превращаются в линейные диазометины, которые в кислой среде самопроизвольно циклизуются в известные 1,2-дизамещенные бензимидазольные структуры\*.

\* Процесс гетероциклизации диазометинов, согласно литературным данным, включает атаку иминогруппы по протонированному азометиновому фрагменту с последующим 1,3-гидридным сдвигом и депротонированием.

В отличие от  $\beta$ -арил- $\alpha$ -нитроакрилатов (**1, 2, 4**) представитель этого ряда (**5**), содержащий в *para*-положении бензольного кольца нитрогруппу, взаимодействует с *o*-фенилендиамином с образованием не ди-, а монозамещенного бензимидазола.



R = Ph (**1, 22**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2, 23**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**4, 24**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5, 26**)

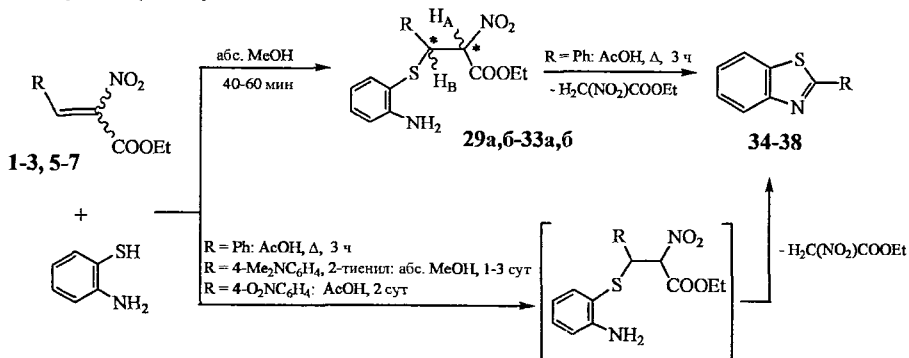
X = NH: R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**25**); X = O: R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**27**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**28**)

Процесс протекает в тех же условиях (уксусная кислота, температура 16-18°C), что и с участием нитроалкенов (**1, 2, 4**), но уже через 2 часа приводит к 2-(4-нитрофенил)бензимидазолу (**26**). Существенно, что проведение реакции соединения (**5**) с *o*-фенилендиамином в метаноле при 16-18°C и непродолжительной выдержке (40 мин), позволило получить промежуточный моноазометин (**25**), который при обработке уксусной кислотой в течение 1.5 часов (или при более длительной выдержке в метаноле) претерпевает превращение в бензимидазол (**26**) за счет внутримолекулярной гетероциклизации и последующего дегидрирования. По-видимому, в случае  $\alpha$ -нитроакрилата (**5**) атака второй аминогруппы *o*-фенилендиамина по азометиновому фрагменту, имеющему в фенильном заместителе сильный акцептор – нитрогруппу, становится опережающей по сравнению с альтернативным вариантом – межмолекулярной атакой аминогруппы по С=С связи второй молекулы нитроалкена и дальнейшим формированием 1,2-дизамещенных бензимидазолов типа (**22-24**).

Возможность взаимодействия  $\alpha$ -нитроакрилатов с представителем *N,O*-бинуклеофилов реализована на примере реакций соединений (**2, 5**) с *o*-аминофенолом. Так, *gem*-нитроакрилат (**2**) реагирует с *o*-аминофенолом в метаноле при комнатной температуре в течение 24 часов, а соединение (**5**) – в течение 2 часов. Однако в указанных условиях и даже при кипячении в уксусной кислоте взаимодействие останавливается на стадии образования моноазометинных (**27, 28**), что связано, по-видимому, с меньшей нуклеофильностью фенольного кислорода по сравнению с азотом аминогруппы.

Следовательно, реакции  $\alpha$ -нитроакрилатов с *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолом вследствие повышенной склонности первоначально образующихся *N*-аддуктов к элиминированию нитроуксусного эфира идут по пути тандемного процесса  $Ad_N-E$  и завершаются образованием моноазометинов или бензимидазольных структур.

Интересные перспективы открывает реакция  $\alpha$ -нитроакрилатов с представителем *N,S*-бинуклеофилов – *o*-аминотиофенолом. Вследствие большей нуклеофильности тиольной серы по сравнению с азотом аминогруппы на первой стадии логично ожидать формирование *S*-аддуктов. Действительно, в абсолютном метаноле при комнатной температуре и непродолжительной выдержке (до 1 ч)  $\alpha$ -нитрокоричные эфиры (**1-3**) и их фурановый и тиофеновый аналоги (**6**, **7**) реагируют с *o*-аминотиофенолом с образованием линейных *S*-аддуктов (**29-33**) с выходами до 71%.



R = Ph (**1**, **29a, 6**, **34**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2**, **30a, 6**), 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**3**, **31a, 6**, **35**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**, **36**), 2-фурил (**6**, **32a, 6**, **37**), 2-тиенил (**7**, **33a, 6**, **38**)

Ужесточение условий путем увеличения выдержки смеси реагентов при комнатной температуре в растворе метанола или уксусной кислоты до 1-3 суток, либо путем кипячения реакционной смеси в уксусной кислоте приводит одnoreакторно к  $\alpha$ -арил(гетерил)бензотиазолам (**34-38**). По-видимому, процесс протекает по пути первоначального образования продукта присоединения, который далее претерпевает внутримолекулярное *N*-алкилирование с выбросом аниона нитроуксусного эфира и последующим дегидрированием. Отметим, что даже в мягких условиях при взаимодействии  $\beta$ -(*n*-нитрофенил)- $\alpha$ -нитроакрилата (**5**) с *o*-аминотиофенолом *S*-аддукт выделить не удается (в его молекуле реакционный центр, атакуемый аминогруппой, наиболее электронодефицитен) – получен сразу продукт гетероциклизации (**36**).

Линейный *S*-аддукт (**32**), содержащий фурановый цикл, самопроизвольно гетероциклизуется в 2-(2-фурил)бензотиазол (**37**) при хранении (~1 месяц). Этот процесс может идти и быстрее, например, сульфанилнитропропанат (**29**) превращен нами в 2-фенилбензотиазол (**34**) путем кипячения (~3 ч) в уксусной кислоте.

Впервые синтезированные линейные *S*-аддукты (**29-33**) являются кристаллическими веществами; их состав и строение подтверждены результатами элементных анализов и методами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

По данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , соединения (**29а,б-33а,б**) представляют собой смеси диастереомеров. Например, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) соединения (**29а,б**) [смесь диастереомеров **а** : **б** в соотношении 1 : 9] протоны  $\text{H}_\text{A}$  и  $\text{H}_\text{B}$  проявляются в виде дублетов: для диастереомера **а** при 5.60, 4.85 м.д.,  $^3J_{\text{AB}}$  10.99 Гц, а для диастереомера **б** – при 5.65, 4.88 м.д.,  $^3J_{\text{AB}}$  11.60 Гц; протоны аминогруппы обоих диастереомеров резонируют при 4.12 м.д.

Температуры плавления и спектральные характеристики 2-арил(гетерил)-бензотиазолов (**34-38**) соответствуют образцам, описанным в литературе и полученным другими методами.

Итак, взаимодействие  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов с представителем *N,S*-бинуклеофилов – *o*-аминотиофенолом в зависимости от условий реакции и природы арильного (гетерильного) заместителя приводит к линейным *S*-аддуктам или продуктам их дальнейшей гетероциклизации – бензотиазольным структурам.

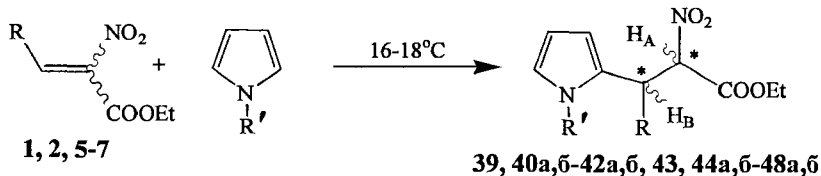
### 2.3. Взаимодействие с *C*-нуклеофилами

#### 2.3.1. Реакции с $\pi$ -электрононзбыточными гетероциклическими системами

В последнее время большое внимание уделяется изучению реакций нитроэтеннов и их функционально замещенных аналогов с пирролом, фураном и индолом, гетероциклические системы которых входят в состав многих веществ природного происхождения и синтетических лекарственных средств.

##### *Реакции с пирролом, 1-метилпирролом и 2-метилфураном*

Проведенные нами исследования показали, что используемые  $\pi$ -электрононзбыточные гетероциклы – пиррол, фуран и индол – в реакциях с  $\alpha$ -нитроакрилатами, как и с другими нитроалкенами, являются *C*-нуклеофилами. Реакции  $\alpha$ -нитроакрилатов (**1, 2, 5-7**) с пирролом и 1-метилпирролом протекают при температуре 16-18°C в избытке пиррольного агента и не требуют присутствия катализатора. В результате образуются продукты алкилирования («заместительного присоединения») – пирролилнитропропаноаты (**39-48**) с выходами до 72 %.



$\text{R} = \text{Ph}$  (**1**), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (**2**), 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  (**5**), 2-фурил (**6**), 2-тиенил (**7**);

$\text{R} = \text{Ph}$ :  $\text{R}' = \text{H}$  (**39**),  $\text{Me}$  (**40а,б**);  $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ :  $\text{R}' = \text{H}$  (**41а,б**),  $\text{Me}$  (**42а,б**);

$\text{R} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ :  $\text{R}' = \text{H}$  (**43**),  $\text{Me}$  (**44а,б**);  $\text{R} = 2\text{-фурил}$ :  $\text{R}' = \text{H}$  (**45а,б**),  $\text{Me}$  (**46а,б**);

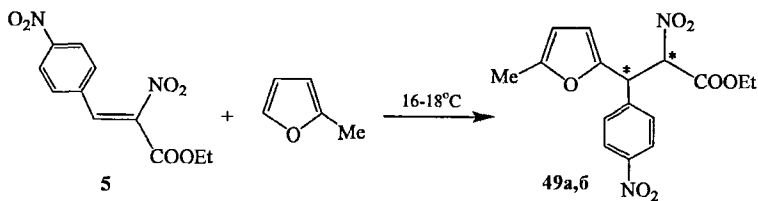
$\text{R} = 2\text{-тиенил}$ :  $\text{R}' = \text{H}$  (**47а,б**),  $\text{Me}$  (**48а,б**)

Показана принципиальная возможность получения соединения (47) из  $\beta$ -тиенил- $\alpha$ -нитроакрилата и пиррола на поверхности силикагеля в условиях так называемой «сухой реакции». Следует отметить, что достоинством этой методики является значительная экономия пиррольного реагента (эквимольное количество вместо десятикратного избытка), ускорение процесса (30 минут вместо 2 дней), меньшее осмоление реакционной массы, простота выделения продукта реакции и увеличение его выхода (~ на 10 %).

В ИК спектрах веществ (39-48) присутствуют интенсивные полосы поглощения валентных колебаний несопряженных нитро- (1565-1570, 1350-1380  $\text{см}^{-1}$ ) и карбонильной (1750-1755  $\text{см}^{-1}$ ) групп. Валентным колебаниям группы NH пиррольного цикла в соединениях (39, 41, 43, 45, 47) соответствуют полосы при 3450-3470  $\text{см}^{-1}$ .

Соединения (40а,б-42а,б, 44а,б-48а,б) выделены в виде смеси диастереомеров, а пирролилнитропропаноаты (39, 43) являются диастереомерно чистыми веществами. Спектральные характеристики полученного ряда структурнооднотипных соединений довольно близки. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) продукта (43) присутствуют два дублетных сигнала  $\text{H}_\text{A}$  и  $\text{H}_\text{B}$  при 5.74 и 5.19 м.д. с  $^3J_{\text{AB}}$  10.80 Гц; протоны сложнэфирной группы проявляются при 1.21, 4.21 и 4.25 м.д. Протонам *para*-замещенного фенильного цикла соответствуют два дублета при 7.51 и 8.19 м.д., протонам пиррольного кольца – мультиплеты при 5.98, 6.12 и 6.72 м.д.; протон NH группы резонирует при 8.37 м.д.

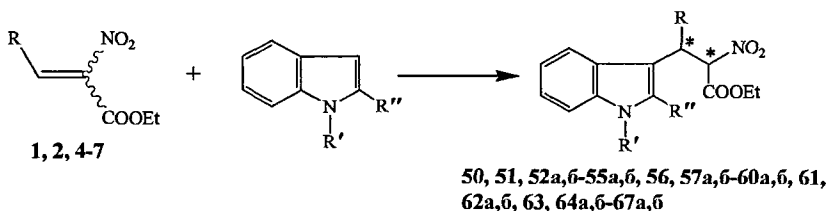
По аналогичной схеме, характерной для пирролов, с  $\alpha$ -нитроакрилатами взаимодействует и 2-метилфуран.



В частности, его реакция с  $\beta$ -(*p*-нитрофенил)- $\alpha$ -нитроакрилатом (5) протекает при комнатной температуре в избытке фуранового агента; в результате выделен аддукт (49а,б), представляющий собой смесь диастереомеров в соотношении ~1 : 1.

#### Реакции с индолом и его замещенными

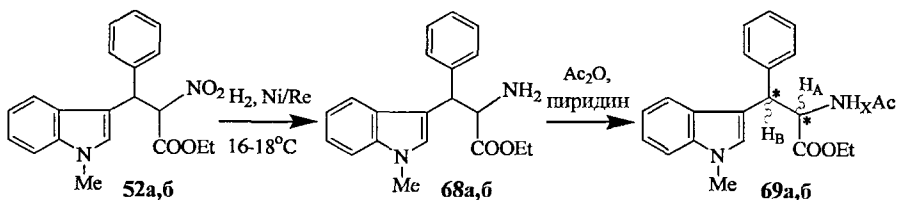
Взаимодействие  $\alpha$ -нитроакрилатов (1, 2, 4-7) с индолом и его алкильными замещенными наиболее эффективно идет при сплавлении эквимольными количествами исходных веществ в отсутствие растворителя и завершается образованием  $\text{C}^3$ -аддуктов – индолилнитропропаноатов (50-67) с выходами до 91%.



R = Ph (**1**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**4**), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**), 2-фурил (**6**), 2-тиенил (**7**)  
 R = Ph: R' = R'' = H (**50**), R' = H, R'' = Me (**51**), R' = Me, R'' = H (**52a,b**), R' = Et, R'' = H (**53a,b**);  
 R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R' = R'' = H (**54a,b**), R' = H, R'' = Me (**55a,b**), R' = Me, R'' = H (**56**), R' = Et, R'' = H (**57a,b**);  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R' = R'' = H (**58a,b**), R' = Me, R'' = H (**59a,b**);  
 R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R' = H, R'' = Me (**60a,b**), R' = Me, R'' = H (**61**);  
 R = 2-фурил: R' = H, R'' = Me (**62a,b**), R' = Me, R'' = H (**63**), R' = Et, R'' = H (**64a,b**);  
 R = 2-тиенил: R' = H, R'' = Me (**65a,b**), R' = Me, R'' = H (**66a,b**), R' = Et, R'' = H (**67a,b**)

Состав и строение полученных индолилнитропропаноатов подтверждены данными элементного анализа и спектральными методами (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопия). Аддукты (**50, 51, 56, 61, 63**) выделены в виде индивидуальных, а (**52a,b-55a,b, 57a,b-60a,b, 62a,b, 64a,b-67a,b**) – в виде смеси диастереомеров.

Принципиальная возможность превращения синтезированных индолилнитропропаноатов в предшественники аналогов триптофана показана на примере восстановления продукта (**52a,b**). Его гидрирование проводилось на скелетном никелевом катализаторе при комнатной температуре и привело к индолиламинопропаноату (**68a,b**), выделенному в виде маслообразного вещества с выходом ~91%. Путем ацилирования последнего уксусным ангидридом в пиридине получен кристаллический этил-2-(ацетиламино)-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноат (**69a,b**) – предшественник β-фенилзамещенного *N*-ацилированного триптофана (выход 45%).



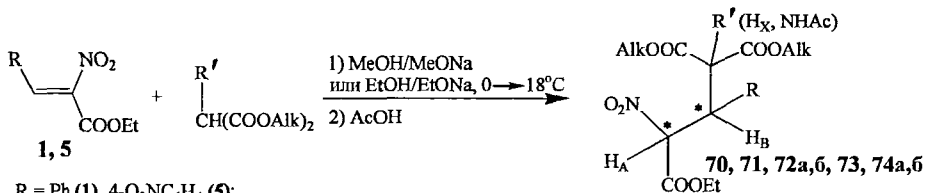
В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (**69a,b**) [a : b = ~ 1 : 1] протоны H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>, H<sub>X</sub> трехспинной системы *ABX* проявляются для диастереомера а при 5.44, 4.88 и 5.74 м.д. (<sup>3</sup>J<sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> 5.42 Гц, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>A</sub>H<sub>X</sub> 9.28), а для диастереомера б – при 5.30, 4.68 и 5.98 м.д. (<sup>3</sup>J<sub>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub> 8.60 Гц, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>A</sub>H<sub>X</sub> 8.54), соответственно. Протонам метильной и метиленовой групп в сложноефирном фрагменте отвечают сигналы при 1.10, 3.88 и 3.94 м.д. (диастереомер а) и при 0.93, 4.06 и 4.09 м.д. (диастереомер б). Протоны метильных групп, принадлежащие индольному циклу и ацетильной группе резонируют при 3.768 м.д. и 1.95 м.д. (диастереомер а), 3.769 м.д. и 1.90 м.д. (диастереомер б). Протоны фенильного и индольного колец регистрируются в виде мультиплетов в области 6.90-7.38 м.д.</sub></sub></sub></sub>

Таким образом, реакции  $\alpha$ -нитроакрилатов с  $\pi$ -электроноизбыточными гетероциклами ряда пиррола, фурана и индола идут в отсутствие катализатора и приводят к продуктам «заместительного присоединения». Полученные пиррол-, фуран- и индолсодержащие нитропропаоаты являются синтетическими предшественниками арил(гетерил)замещенных  $\alpha$ -аминокислот (аланина, триптофана). Особый интерес представляют биядерные системы, содержащие в молекулах два фармакофорных цикла, например, фуран (или тиофен) и пиррол, а также фуран (или тиофен) и индол.

### 2.3.2. Реакции с СН-кислотами

С целью дальнейшего изучения условий и маршрутов реакций *гем*-нитроакрилатов с *С*-нуклеофилами  $\alpha$ -нитрокоричные эфиры и их фурановый и тиофеновый аналоги вводились во взаимодействие с серией СН-кислот, отличающихся константами кислотности и степенью енолизации, а именно – с малоновым, *N*-ацетиламиномалоновым, циануксусным эфирами, малондинитрилом, ацетилацетоном, дигидрорезорцином, димедоном и 4-гидроксикумарином.

На примерах соединений (1) и (5) нами показано, что *гем*-нитроакрилаты взаимодействуют с эфирами малоновой и ацетиламиномалоновой кислот в абсолютном метаноле или этаноле в присутствии метилата или этилата натрия и образуют аддукты Михаэля (70-74) с хорошими (до 83%) выходами.



R = Ph (1), 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5);

R = Ph: R' = H, Alk = Me (70); R' = H, Alk = Et (71); R' = NHAc, Alk = Et (72a,b);

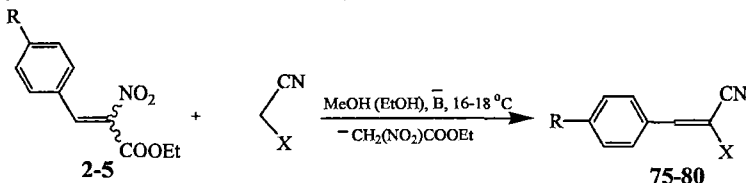
R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: R' = H, Alk = Me (73); R' = NHAc, Alk = Et (74a,b)

По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединения (72a,b, 74a,b) являются смесью диастереомеров в соотношении а : б = ~ 2 : 1 и ~ 15 : 1, соответственно; вещества (70, 73) стереооднородны. Например, в спектре соединения (73), снятом в CDCl<sub>3</sub>, протоны H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub> и H<sub>X</sub> трехспиновой системы ABX проявляются при 5.96, 4.58 и 4.21 м.д. (<sup>3</sup>J<sub>AB</sub> 8.40, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> 8.68 Гц). Протонам этоксикарбонильной группы отвечают сигналы при 1.31, 4.27 и 4.30 м.д., а метоксикарбонильных – при 3.58 и 3.76 м.д. Ароматические протоны регистрируются в виде двух дублетов при 7.57 и 8.19 м.д.

Полученные вещества (70-74) представляют несомненный интерес в прикладном аспекте, так как являются синтетическими предшественниками аналогов  $\gamma$ -аминоасляной и глутаминовой кислот, широко используемых в медицинской практике.

Реакции  $\alpha$ -нитроакрилатов (2-5) с циансодержащими активными метиленовыми компонентами – динитрилом малоновой кислоты и эфирами (метилловым, этиловым) циануксусной кислоты – также успешно протекают в метаноле в присутствии оснований (метилат натрия или пиперидин), но

завершаются образованием соответствующих бензилиденмалодинитрилов (75, 76) и бензилиденцианоацетатов (77-80).



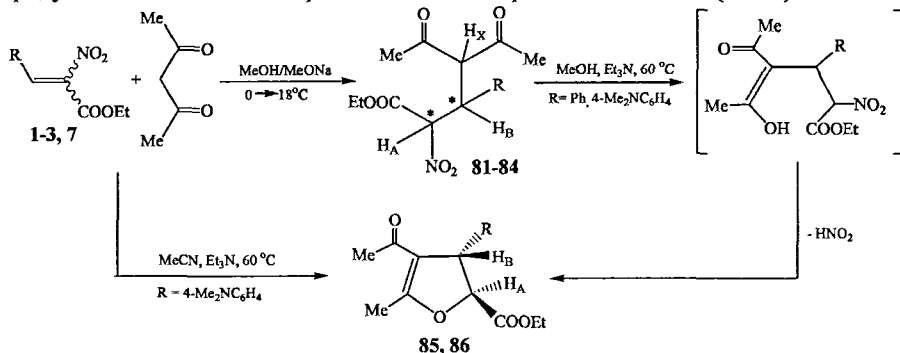
R = OMe (2), NMe<sub>2</sub> (3); Cl (4), NO<sub>2</sub> (5);

X = CN: R = NMe<sub>2</sub> (75), Cl (76); X = COOMe: R = OMe (77), NMe<sub>2</sub> (78);

X = COOEt: R = NMe<sub>2</sub> (79), NO<sub>2</sub> (80)

Вероятно, рассмотренные реакции α-нитрокоричных эфиров с цианосодержащими СН-кислотами не останавливаются на стадии образования продуктов присоединения, а сопровождаются в присутствии оснований выбросом аниона нитроуксусного эфира и приводят к энергетически выгодным α-замещенным нитрилам коричных кислот, то есть протекает процесс пералкилирования («арилметиленовый перенос»).

Исследование реакции α-нитрокоричных эфиров (1-3) и их тиофенового аналога (7) с представителем линейных β-дикетонов – ацетилацетоном (высокоенолизирующаяся СН-кислота) показало, что процесс успешно протекает в среде абсолютного метанола в присутствии метилата натрия и приводит к продуктам михазелевского присоединения по кратной С=С связи (81-84).



R = Ph (1, 81, 85), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2, 82), 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3, 83, 86), 2-тиенил (7, 84)

Аддукты (81, 83) при нагревании в метаноле в присутствии триэтиламина (60 °С, 2 ч) превращаются в соответствующие тетразамещенные дигидрофураны (85, 86). По-видимому, их образование является результатом внутримолекулярного *O*-алкилирования енольной формы продуктов Ad<sub>N</sub>, сопровождающегося отщеплением азотистой кислоты.

Соединение (86) удалось синтезировать и односторонне – непосредственно из α-нитроакрилата (3) и ацетилацетона путем нагревания (60 °С, 2 ч) смеси взаимодействующих реагентов в растворе ацетонитрила в присутствии триэтиламина.



Состав и строение впервые полученных аддуктов (**81-84**) подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. В их ИК спектрах присутствуют интенсивные полосы поглощения карбонильных групп ацетильного и сложнэфирного фрагментов ( $1700, 1740-1755 \text{ см}^{-1}$ ), а также несоединенной нитрогруппы ( $1560-1565, 1360 \text{ см}^{-1}$ ). По данным спектров ЯМР $^1\text{H}$  все вещества (**81-84**) представляют собой индивидуальные диастереомеры и имеют близкие спектральные характеристики. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  аддукта (**84**) в  $\text{CDCl}_3$  метиновые протоны  $\text{H}_A$ ,  $\text{H}_B$  и  $\text{H}_X$  трехспиновой системы  $ABX$  проявляются при 5.59, 4.59 и 4.79 м.д., соответственно ( $^3J_{AB}$  6.10 Гц,  $^3J_{BX}$  10.68 Гц). Протоны метильных групп ацетильных фрагментов резонируют при 2.01 и 2.25 м.д. Протоны тиофенового кольца регистрируются в виде трех дублетов дублетов при 6.90, 6.93 и 7.24 м.д.

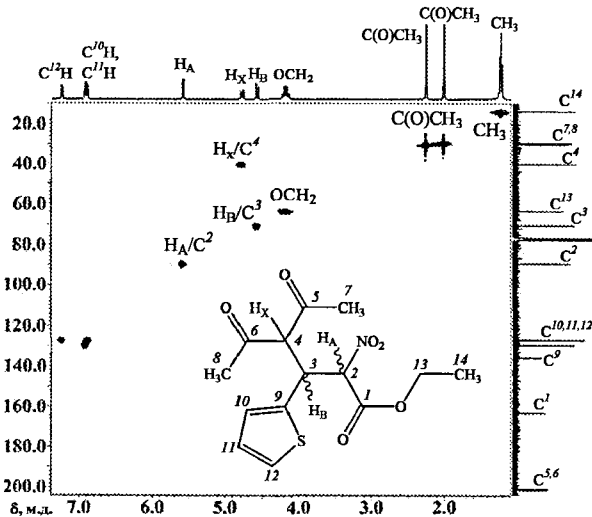


Рис. 2. Спектр  $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HMQC соединения (**84**) в  $\text{CDCl}_3$ .

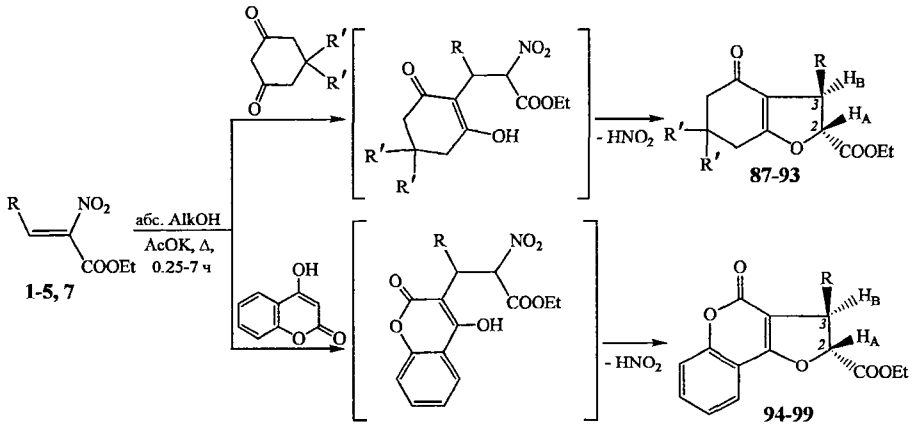
Правильность отнесения сигналов метиновых протонов подтверждена  $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HMQC экспериментом для соединения (**84**); в спектре наблюдаются кросс-пики между следующими сигналами протонов и атомов углерода:  $\text{H}_A$  (5.59 м.д. и  $\text{C}^2$  (89.30 м.д.),  $\text{H}_B$  (4.59 м.д.) и  $\text{C}^3$  (70.55 м.д.),  $\text{H}_X$  (4.79 м.д.) и  $\text{C}^4$  (40.27 м.д.) [рис. 2].

Принятое строение дигидрофурановых структур (**85, 86**) подтверждает близость физико-химических характеристик этих веществ и образцов, описанных в литературе,

но полученных другими методами. Величины констант спин-спинового взаимодействия метиновых протонов  $\text{H}_A$  и  $\text{H}_B$  (4.88-4.98 Гц) свидетельствуют в пользу их *транс*-ориентации.

Реакции  $\alpha$ -нитроакрилатов (**1-5, 7**) с представителями циклических  $\beta$ -дикетонных — дигидрорезорцином, димедоном и 4-гидроксикумаринном, являющихся преимущественно енолами, протекают в абсолютном этаноле (метаноле) при кипячении (0.25-7 ч) в присутствии ацетата калия и приводят к выделению только продуктов гетероциклизации — замещенным гексагидробензофуранам (**87-93**) и дигидрофурукумаринам (**94-99**).

Температуры плавления и спектральные характеристики соединений (**87-89, 94**) соответствуют таковым для литературных образцов, синтезированных другими способами.



Состав и строение впервые полученных соединений (90-93, 95-99) подтверждены данными элементного анализа, ИК и ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} спектроскопии с привлечением гетерокорреляционных экспериментов.

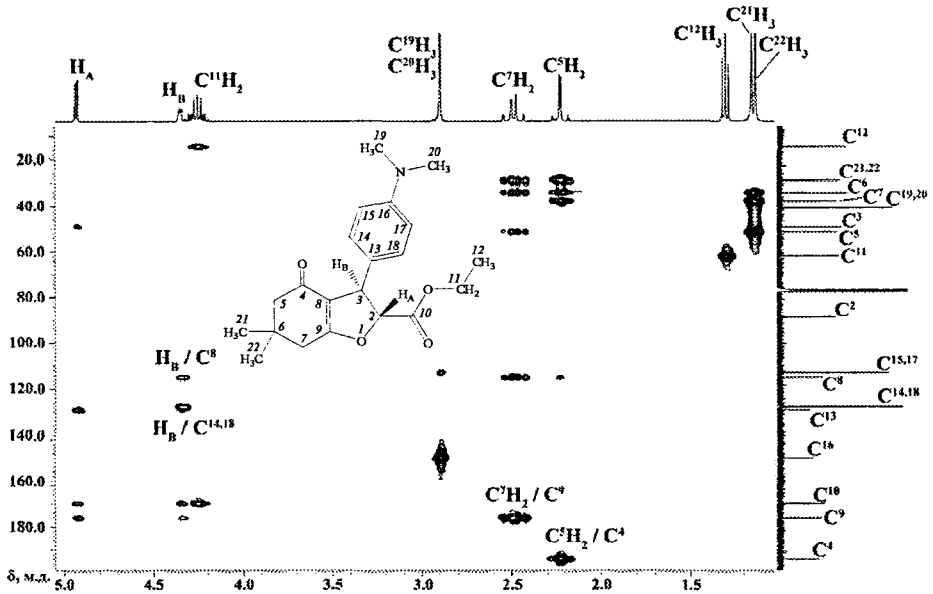


Рис. 3. Фрагмент спектра <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} НМВС соединения (91) в CDCl<sub>3</sub>.

Так, в спектре  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС соединения (91) более слабополюный сигнал протона  $\text{H}_\text{A}$  (4.93 м.д.) коррелирует с более слабополюным сигналом атома углерода  $\text{C}^2$  (88.56 м.д.), а сигнал протона  $\text{H}_\text{B}$  (4.35 м.д.) – с сигналом углерода  $\text{C}^3$  (49.16 м.д.); метиленовые протоны димедонового кольца, проявляющиеся в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в виде двух сильносвязанных *AB*-систем при 2.21, 2.25 ( $^2J$  16.17 Гц) и 2.46, 2.53 м.д. ( $^2J$  17.70 Гц), коррелируют с соответствующими атомами углерода  $\text{C}^5$  (51.33 м.д.) и  $\text{C}^7$  (37.77 м.д.). Дополнительным подтверждением правильности сделанных отнесений являются данные спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС (рис. 3), в котором присутствуют следующие кросс-пики: 2.21, 2.25 м.д. ( $\text{C}^5\text{H}_2$ ) и 193.92 м.д. ( $\text{C}^4$ ), 2.46, 2.53 м.д. ( $\text{C}^7\text{H}_2$ ) и 176.08 м.д. ( $\text{C}^9$ ), 4.35 м.д. ( $\text{H}_\text{B}$ ) и 114.90 м.д. ( $\text{C}^8$ ), 4.35 м.д. ( $\text{H}_\text{B}$ ) и 127.66 м.д. ( $\text{C}^{14,18}$ ).

Значения констант спин-спинового взаимодействия метиновых протонов  $\text{H}_\text{A}$  и  $\text{H}_\text{B}$  в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  диастереооднородных соединений (87-99), равные 4.43-5.34 Гц, позволяют отнести их к *транс*-изомерам.

Следует отметить, что синтезированные вещества (87-99) могут представить практический интерес, поскольку их гетероциклические структуры являются ключевыми в составе ряда широко используемых лекарственных препаратов.

Таким образом, нами установлено, что взаимодействие  $\alpha$ -нитроакрилатов с СН-кислотами приводит к михазевским аддуктам (малоновый и ацетиламномалоновый эфиры, ацетилацетон) или к продуктам их дальнейших превращений – то есть сопровождается переалкилированием (динитрил малоновой кислоты и циануксусный эфир) либо гетероциклизацией (ацетилацетон, дигидрорезорцин, димедон, 4-гидроксикумарин).

В главе 3 «Экспериментальная часть» приводится описание методик выполненных химических превращений и условий получения физико-химических характеристик.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Усовершенствован метод синтеза  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов путем применения оригинальных условий конденсации альдегидов с нитроуксусным эфиром (кипячение реагентов в бензоле в присутствии уксусной кислоты и  $\beta$ -аланина), что позволило повысить их препаративную доступность.

2. Показано, что изучаемые этил- $\beta$ -арил(фурил, тиенил)- $\alpha$ -нитроакрилаты, существующие преимущественно в *Z*-форме, проявляют склонность к  $Z \rightleftharpoons E$ -изомеризации при введении в  $\beta$ -положение электронодонных заместителей, увеличении длительности выдержки их в растворителях и повышении полярности последних.

3. Установлено, что  $\alpha$ -нитрокоричные эфиры эффективно взаимодействуют с ароматическими *S*-моноуклеофилами (4-метил- и 4-хлортиофенолы) и образуют с высокими выходами ранее не известные *S*-аддукты –  $\beta$ -арил(гетерил)- $\beta$ -(арилсульфанил)- $\alpha$ -нитропропаноаты.

4. Выявлены особенности реакций  $\alpha$ -нитроакрилатов с серией  $N,N$ -,  $N,O$ - и  $N,S$ -бинуcleoфилов – гидразином, *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом. Установлено что:

- все процессы идут регионаправленно с атакой аминогруппы (гидразин, *o*-фенилендиамин, *o*-аминофенол) или тиольной серы (*o*-аминотиофенол) по  $\beta$ -атому активированной  $C=C$  связи;
- в случае *o*-аминотиофенола образующиеся *S*-аддукты выделены препаративно и путем ужесточения условий превращены в 2-арил(гетерил)бензотиазолы; найдены условия, при которых тандемный процесс «присоединение-гетероциклизация» протекает одnoreакторно.
- в случае гидразина, *o*-фенилендиамина, *o*-аминофенола *N*-аддукты в условиях проведения реакции сразу претерпевают спонтанные трансформации в линейные (азиновые, азометиновые) или гетероциклические (бензимидазольные) структуры.

5. Показана возможность использования  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов в качестве алкилирующих агентов для  $\pi$ -электроноизбыточных гетероциклов – пиррола ( $C^2$ ), индола ( $C^3$ ) и их замещенных аналогов. Простота аппаратного оформления этих синтезов позволяет предложить их в качестве препаративно удобных способов получения пиррол(индол)содержащих нитропропаноатов – потенциально биологически активных веществ. Один из представителей соединений этого ряда превращен в этил-2-ацетиламино-3-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-3-фенилпропаноат – предшественник метилированного по азоту индольного кольца фенилзамещенного триптофана.

6. Найдены оптимальные условия и выявлены основные закономерности реакций  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов с  $SH$ -кислотами, протекающих в присутствии оснований (MeONa, пиперидин, триэтиламин, ацетат калия). Показано, что:

- взаимодействие с малоновым и ацетиламиномалоновым эфирами приводит к михаэлевским аддуктам;
- реакции с цианосодержащими  $SH$ -кислотами – малодинитрилом и циануксусным эфиром – сопровождаются «арилметиленовым переносом» и приводят к продуктам переалкилирования – бензилиденмалодинитрилам и –цианоацетатам;
- конденсации с высокоенолизующимися  $\beta$ -дикетонами завершаются образованием линейных аддуктов и гетероциклических структур (ацетилацетон), либо только гетероциклических систем – замещенных дигидрофуранов, гексагидробензофуранов и дигидрофурукумаринов (дигидрорезорцин, димедон, 4-гидроксикумарин). Одnoreакторный синтез гидрированных фуранов представляет собой тандемный процесс, включающий реакции  $Ad_N$  и внутримолекулярное *O*-алкилирование с отщеплением  $HNO_2$ .

7. Строение впервые синтезированных линейных аддуктов и гетероциклических структур охарактеризовано методами ИК и ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$  спектроскопии с привлечением гетерокорреляционных ( $^1H$ - $^{13}C$  HMQC и HMBSC) экспериментов. Полученные спектральные характеристики обобщены

и систематизированы (в виде таблиц), что позволит их использовать при изучении строения новых представителей замещенных арилсульфанил-, пирролил- и индолилнитропропаноатов, функционализированных гетероциклов ряда дигидрофурана, гексагидробензофурана, дигидрофурукумарина, а также родственных им структур.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Байчурина, Л.В. Взаимодействие эфиров  $\alpha$ -нитрокоричных кислот с пирролом / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова, Г.А. Беркова, В.М. Берестовицкая // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 6. – С. 937-938. (0.125 п.л./0.025 п.л.)

2. Байчурина, Л.В. Синтез пиррол- и индолсодержащих нитропропаноатов на основе  $\beta$ -гетерил- $\alpha$ -нитроакрилатов / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова, В.М. Берестовицкая // Журнал общей химии. – 2010. – Т. 80. – Вып. 10. – С. 1712-1717. (0.375 п.л./0.094 п.л.)

3. Байчурина, Л.В. Эфиры  $\alpha$ -нитрокоричных кислот в реакциях с индолом и его замещенными / Л.В. Байчурина, Н.И. Абоскалова, Е.В. Трухин, В.М. Берестовицкая // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81. – Вып. 3. – С. 491-495. (0.313 п.л./0.078 п.л.)

4. Байчурина, Л.В.  $\alpha$ -Нитроакрилаты в реакции с ацетилацетоном / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова, М.М. Зобачева, В.М. Берестовицкая // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 7. – С. 1007-1008. (0.125 п.л./0.025 п.л.)

5. Байчурина, Л.В. Особенности взаимодействия  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов с *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилами / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, М.В. Филиппенко, Н.И. Абоскалова, В.М. Берестовицкая // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82. – Вып. 8. – С. 1321-1329. (0.563/0.113 п.л.)

6. Байчурина, Л.В. Особенности взаимодействия эфиров  $\alpha$ -нитрокоричных кислот с гидразином и цианосодержащими СН-кислотами / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова, В.М. Берестовицкая // Вклад университетов в развитие органической химии / Материалы V международной конференции по органической химии для молодых ученых (InterYCOS-2009). – СПб., Изд-во «ЛЕМА». – 2009. – С. 100. (0.063 п.л./0.016 п.л.)

7. Байчурина, Л.В. 3-Арил-2-нитропропаноаты в реакции с индолом и его замещенными / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова, В.М. Берестовицкая // Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века / Материалы конференции-школы. – СПб. – 2010. – С. 48. (0.063 п.л./0.016 п.л.)

8. Байчурина, Л.В. Особенности реакций гем-ацил(алкоксикарбонил)нитроэтеннов с бинуклеофилами / В.М. Берестовицкая, Н.И. Абоскалова, Р.И. Байчурин, Л.В. Байчурина // Химия гетероциклических соединений / Материалы III международной конференции. – М. – 2010. – У9. (0.063 п.л./0.016 п.л.)

9. Байчурина, Л.В. Особенности взаимодействия этил-2-нитро-3-(4-нитрофенил)пропаноата с орто-фенилендиамином и его гетероаналогами / М.В. Филиппенко, Л.В. Байчурина // Химия и химическое образование XXI века /

Материалы межвузовской студенческой конференции. – СПб., Изд-во Политехнического университета. – 2011. – С. 38. (0.063 п.л./0.032 п.л.)

10. Байчурина, Л.В.  $\beta$ -Арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилаты в реакции с орто-аминогидроксибензолом / Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин // Менделеев-2012 // Материалы VI всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием. – СПб. – 2012. – Секция 3. – С. 170-171. (0.125 п.л./0.063 п.л.)

11. Байчурина, Л.В. Эфиры  $\alpha$ -нитрокоричных кислот в реакциях с циклическими  $\beta$ -дикетонами / Л.В. Байчурина, М.А. Семенов, Р.И. Байчурин, Н.И. Абскалова, В.М. Берестовицкая // Современные проблемы химической науки и образования / Материалы всероссийской конференции с международным участием. – Чебоксары, Издательство Чувашского государственного университета. – 2012. – Т. 1. – С. 24. (0.063 п.л./0.013 п.л.)

12. Байчурина, Л.В. 3-Арил-2-нитропропеноаты в реакциях с малоновым и ацетиламино말로новым эфирами / Л.В. Байчурина, М.В. Филиппенко, Р.И. Байчурин // Менделеев-2013 / Материалы VII всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам. – СПб, Изд-во Соло. – 2013 (апрель). – Секция 4. – С. 118-119. (0.125 п.л./0.042 п.л.)

13. Байчурина, Л.В. Изомерные превращения  $\beta$ -арил(гетерил)- $\alpha$ -нитроакрилатов / Д.Б. Берестовицкая, Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин // Химия и химическое образование XXI века / Материалы II Всероссийской студенческой конференции с международным участием. – СПб. – 2013 (апрель). – С. 23. (0.063 п.л./0.021 п.л.)

14. Байчурина, Л.В. Взаимодействие  $\alpha$ -нитроакрилатов с 4-гидроксикумарином / Л.В. Карпова, Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин // Химия и химическое образование XXI века / Материалы II Всероссийской студенческой конференции с международным участием. – СПб. – 2013 (апрель). – С. 41. (0.063 п.л./0.021 п.л.)

15. Байчурина, Л.В.  $\alpha$ -Нитроакрилаты в реакциях с 4-метил(хлор)тиофенолами / О.С. Манякина, Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин // Химия и химическое образование XXI века / Материалы II Всероссийской студенческой конференции с международным участием. – СПб. – 2013 (апрель). – С. 46. (0.063 п.л./0.021 п.л.)

16. Байчурина, Л.В. Некоторые химические превращения  $\beta$ -(*n*-нитрофенил)- $\alpha$ -нитроакрилата / М.В. Филиппенко, Л.В. Байчурина, Р.И. Байчурин, Н.И. Абскалова // Химия и химическое образование XXI века / Материалы II Всероссийской студенческой конференции с международным участием. – СПб. – 2013 (апрель). – С. 60. (0.063 п.л./0.016 п.л.)

Подписано к печати 10.09.2013  
Формат 60x84/16.Бумага офсетная. Печать офсетная.

Объем: 1 п.л. Тираж:100 экз.

Заказ №. 51-45

Отпечатано в типографии ООО «Копи-Р Групп»  
190000, Россия, Санкт-Петербург, пер. Гривцова, д. 6, лит. Б