

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена»

На правах рукописи



ПЕЛИПКО ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

**АЛКИЛ-3-НИТРО- И 3-БРОМ-3-НИТРОАКРИЛАТЫ
В РЕАКЦИЯХ С ЦИКЛИЧЕСКИМИ СН-КИСЛОТАМИ
И 1,4-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Макаренко Сергей Валентинович

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
 ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
Алкил-3-нитроакрилаты – перспективные субстраты для конструирования карбо- и гетероциклических структур.....	10
1.1 Получение карбоциклических структур на основе 3-нитроакрилатов.....	10
1.1.1 Реакции циклоприсоединения.....	10
1.1.2 Тандемные реакции.....	15
1.2 Получение гетероциклических структур на основе 3-нитроакрилатов.....	20
1.2.1 Реакции циклоприсоединения.....	20
1.2.2 Тандемные реакции.....	24
 ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	 33
2.1 Синтез алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов.....	33
2.2 Взаимодействие алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с циклическими СН-кислотами.....	36
2.2.1 3-Нитроакрилаты в реакциях с циклическими СН-кислотами.....	37
2.2.2 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с циклическими СН-кислотами.....	47
2.3 Взаимодействие алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с 1,4-бинуклеофильными реагентами.....	60
2.3.1 3-Нитроакрилаты в реакциях с замещенными гидразинами и семикарбазидом.....	61
2.3.2 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с замещенными гидразинами и семикарбазидом.....	69

2.3.3 3-Нитроакрилаты в реакциях с ароматическими <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> -, <i>N,S</i> -бинуклеофилами.....	85
2.3.4 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с ароматическими <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> -, <i>N,S</i> -бинуклеофилами (литературная справка).....	97
2.3.5 3-Нитроакрилаты в реакциях с алифатическими <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> - и <i>S,O</i> -бинуклеофилами.....	98
2.3.6 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с алифатическими <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> - и <i>S,O</i> -бинуклеофилами.....	101
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	108
3.1 Условия физико-химических исследований.....	108
3.2 Синтез исходных соединений.....	109
3.3 Продукты взаимодействий с циклическими СН-кислотами.....	113
3.4 Продукты взаимодействий с замещенными гидразинами и семикарбазидом.....	121
3.5 Продукты взаимодействий с ароматическими <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> -, <i>N,S</i> -бинуклеофилами.....	129
3.6 Продукты взаимодействий с алифатическими <i>N,N</i> -, <i>N,O</i> -, <i>S,O</i> -бинуклеофилами.....	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Интерес к химии непредельных нитросоединений сохраняется до настоящего времени, демонстрируя значимость этого класса соединений для развития теоретической органической химии, а также прикладных аспектов химической науки [1-5]. Эфиры 3-нитроакриловой кислоты (алкил-3-нитроакрилаты), содержащие в молекуле нитроэтенный фрагмент, рассматриваются в качестве оригинальных представителей сопряженных нитросоединений [6, 7]. Высокая электрофильность кратной C=C связи создает благоприятные условия для использования этих эффективных субстратов в реакциях циклоприсоединения и взаимодействиях с нуклеофильными реагентами, направленных на получение, в том числе, и практически значимых веществ: антибиотика оризоксимицина, противовирусного средства Tamiflu[®], а также β-аминокислот и др. [8-10]. Исследования в данной области, судя по анализу литературных данных, активно развиваются как в России, так и за рубежом [8-10].

Представители алкил-3-нитроакрилатов, содержащие атом брома в геминальном положении к нитрогруппе – алкил-3-бром-3-нитроакрилаты проявляют еще бóльшие синтетические возможности за счет дополнительной трансформации первоначальных аддуктов по пути дегидробромирования или внутримолекулярного нуклеофильного замещения [11-14].

Вместе с тем, несмотря на наличие в молекулах алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов нескольких электрофильных центров, химические превращения, предполагающие их совместное участие и приводящие к формированию гетероциклов, представлены весьма фрагментарно.

Учитывая вышесказанное, изучение поведения алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов (как полифункциональных субстратов) в реакциях с рядом нуклеофильных реагентов, перспективных с точки зрения формирования гетероциклических соединений, представляется довольно актуальным.

Степень разработанности темы. 3-Нитро- и 3-бром-3-нитроакрилаты в качестве эффективных диенофилов активно изучаются в реакциях циклоприсоединения, а также в качестве электронодефицитных субстратов во

взаимодействиях с рядом гетеромононуклеофилов, приводящих к образованию продуктов присоединения и, в ряде случаев, их дальнейшей трансформации. Реакции нитро- и бромнитроакрилатов с единичными представителями СН-кислот и 1,4-бинуклеофилов описаны довольно фрагментарно, демонстрируя, однако, перспективность использования данных субстратов для конструирования открытоцепных и гетероциклических структур.

Цель диссертационного исследования: изучение закономерностей химического поведения алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов в реакциях с циклическими СН-кислотами и 1,4-бинуклеофильными реагентами; синтез на их основе оригинальных открытоцепных, карбо- и гетероциклических структур.

В соответствии с поставленной целью предусматривалось решение следующих **задач**:

- выявить общие и специфические направления взаимодействия алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с циклическими СН-кислотами, семикарбазидом и замещенными гидразинами, ароматическими и алифатическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-, *S,O*-бинуклеофилами;
- установить перспективные направления, приводящие к синтезу оригинальных открытоцепных, карбо- и гетероциклических структур, и оптимизировать условия их получения;
- охарактеризовать особенности строения синтезированных продуктов данными комплекса физико-химическими методов: спектроскопии ЯМР, ИК, УФ, а также рентгеноструктурного анализа (РСА).

Научная новизна.

Систематически исследованы реакции алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с широким рядом циклических СН-кислот, семикарбазидом, замещенными гидразинами, ароматическими и алифатическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-, *S,O*-бинуклеофилами. Охарактеризованы особенности изученных химических превращений, приводящих к синтезу оригинальных открытоцепных, карбо- и гетероциклических структур.

Показано, что 3-нитроакрилаты в реакциях с циклическими СН-кислотами

образуют аддукты Михаэля, а 3-бром-3-нитроакрилаты реагируют по схеме домино-процесса, включающей стадии Ad_N (по нитроэтенному фрагменту) и внутримолекулярного S_N (по бромнитрометильной группе), приводя к формированию нитроспироциклопропанкарбоксилатов (в случае кислоты Мельдрума или фенилметилпиразолон) или дигидрофуран-карбоксилатов, претерпевающих ароматизацию в соответствующие фуранкарбоксилаты.

Установлено, что взаимодействие 3-нитроакрилатов как с замещенными гидразинами, так и с семикарбазидом протекает с образованием *аза*-аддуктов Михаэля, при этом, на ряде примеров показана возможность элиминирования HNO_2 от полученных замещенных нитропропаноатов и образования гидразонов алкилпируватов. В тоже время, показано, что *аза*-аддукты, получаемые в реакциях 3-бром-3-нитроакрилатов с замещенными гидразинами и семикарбазидом, легко элиминируют HBr и превращаются в гидразоны и семикарбазоны алкил-3-нитропируватов. Обнаружено, что последние образуются в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, способных к изомеризации в растворе $DMCO-d_6$.

Выявлены особенности реакций 3-нитроакрилатов с ароматическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-бинуклеофилами, завершающихся получением в режиме *one-pot* гетероциклов ряда дигидрохиноксалинона или дигидробензотиазинона, а также линейных аддуктов (в случае *o*-аминофенолов и *o*-аминотиофенола), для которых показана возможность гетероциклизации. Предложены условия осуществления реакции 3-нитроакрилата с 2-сульфанилэтанолом, приводящей к синтезу *S*-аддукта, способного к элиминированию HNO_2 и образованию сульфанилакрилата.

Показано, что реакции 3-бром-3-нитроакрилатов с алифатическими 1,4-бинуклеофилами (этилендиамином, пропилендиамином, аминоэтанолом) завершаются получением шестичленных гетероциклов ряда пиперазинона и морфолинона, а взаимодействие с 2-сульфанилэтанолом в зависимости от условий приводит к синтезу смеси легко разделяемых 1,3-оксатиоланкарбоксилатов и 1,4-оксатиан-2-она или только к 1,3-оксатиоланкарбоксилатам.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные экспериментальные результаты вносят существенный вклад в развитие химии

сопряженных нитросоединений, эфиров акриловой кислоты и гетероциклических веществ, а также в теоретические представления по нуклеофильным реакциям в системах с высокоэлектрофильной кратной C=C связью.

Впервые с помощью квантово-химических расчетов [B3LYP/6-311+G(d,p)] проведена оценка регионаправленности циклизации первоначальных аддуктов Михаэля в реакциях бромнитроакрилатов с циклическими СН-кислотами.

Разработаны препаративно удобные методы синтеза нитропропаноатов, содержащих остаток циклической СН-кислоты, дигидрохиноксалинонов, дигидробензотиазинона, пиперазинона и других.

Обнаруженные закономерности могут использоваться при конструировании целевых карбо- и гетероциклических структур с заранее заданными свойствами.

Полученные нитроциклопропаны и гетероциклические структуры ряда фуранкарбоксилатов, хиноксалинонов, бензотиазинона и другие могут представлять интерес в качестве биологически активных веществ. Так, например, известные замещенные хиноксалин-2(1*H*)-оны проявляют антидиабетическую, противовирусную (в том числе против ВИЧ), антибактериальную и противовоспалительную активность.

Представленный анализ систематизированных спектральных данных, в том числе спектроскопии ЯМР ^1H - ^{15}N НМВС, вносит вклад в изучение структуры нитросоединений, в том числе функционализированных нитроциклопропанов и гетероциклов.

Методология и методы исследования. Для определения строения синтезированных в работе соединений использовались современные физико-химические методы исследования: спектроскопия ИК, УФ, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{15}N с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C НМҚС, ^1H - ^{13}C НМВС, ^1H - ^{15}N НМВС). Молекулярные структуры ключевых представителей синтезированных веществ изучены методом РСА. Для оценки маршрутов реакций бромнитроакрилатов с СН-кислотами и семикарбазидом использованы квантово-химические расчеты (B3LYP/6-311+G(d,p) и PBE1PBE/def2-TZVP).

Положения, выносимые на защиту:

- оценка реакционной способности алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов при взаимодействии с циклическими СН-кислотами, семикарбазидом и замещенными гидразинами, ароматическими и алифатическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-, *S,O*-бинуклеофилами;
- методы синтеза оригинальных открытоцепных, карбо- и гетероциклических структур;
- анализ строения полученных веществ на основе данных спектроскопии ИК, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{15}N , в том числе 2D экспериментов и метода PCA.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования, а также квантово-химических расчетов для подтверждения строения синтезированных продуктов и маршрутов их образования, согласованностью полученных и литературных данных.

Результаты работы обсуждены на I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), на XIX молодёжной конференции-школе по органической химии (Кластер конференций по органической химии «ОргХим–2016») (С.-Петербург, 2016), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), на Международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, «Фаворский–2017» (Иркутск, 2017), 1-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), VIII научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Неделя науки–2018» (С.-Петербург, 2018), 15 Международной школе-конференции «Magnetic resonance and its applications. Spinus–2018», (С.-Петербург, 2018), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), научной конференции

«Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Москва, 2019), Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных систем» (Москва, 2019).

По теме диссертации опубликованы 4 оригинальные статьи в центральных реферируемых журналах, рекомендованных ВАК, и 11 сообщений в виде материалов конференций.

* * *

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена по теме «Изучение сопряженных нитроалкенов как стартовых реагентов в синтезе потенциально биологически активных веществ и создании лекарственных средств» при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания (№ 114061970005, 2014-2016 г.).

* * *

Элементный анализ и спектральные характеристики (спектроскопия ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC, $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC, ИК, УФ) получены на оборудовании Центра коллективного пользования факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена.

Рентгеноструктурный анализ выполнен на базе Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН.

Квантово-химические исследования осуществлены на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН.

Искреннею благодарность автор выражает к.х.н. Байчурину Руслану Измаиловичу (РГПУ им. А. И. Герцена), д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН), к.х.н. Кондрашову Евгению Владимировичу (Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН) за неоценимую помощь в исследовании строения полученных соединений и маршрутов изучаемых реакций.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 3-НИТРОАКРИЛАТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СУБСТРАТЫ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Химия нитроакрилатов* в последнее время вызывает все возрастающий интерес [1-5, 8-10, 15-19]. Это обусловлено препаративной доступностью [9, 15, 20-30] и высокой реакционной способностью указанных соединений, сочетающих в структуре электрофильную кратную связь $C=C$ в совокупности с нитро- и сложноэфирной группами. Учитывая уже имеющиеся обзоры по химии 3-нитроакрилатов [8, 9], представляется целесообразным проанализировать опубликованные данные за последнее десятилетие. Отметим, что представленный в начале 2019 года обзор [10] крайне фрагментарно освещает химию 3-нитроакрилатов и в основном посвящен получению ациклических соединений на их основе. В связи с этим в настоящем обзоре систематизируются актуальные сведения по использованию 3-нитроакрилатов в качестве строительных блоков при создании карбо- и гетероциклических структур.

1.1 Получение карбоциклических структур на основе 3-нитроакрилатов

Формирование карбоциклических структур на основе 3-нитроакрилатов осуществляется при использовании реакций [4+2]-циклоприсоединения, а также тандемных процессов, в том числе и MIRC-реакций (от англ. «Michael Induced Ring Closure») – тандемных реакций нуклеофильного присоединения по кратной $C=C$ связи с последующей циклизацией за счет α -СН-кислотного центра аддукта [31]. В первом случае образуются, преимущественно, ненасыщенные шестичленные моно- и бикарбоциклы, тогда как во втором – производные циклогексана и циклопентана.

1.1.1 Реакции циклоприсоединения

В реакциях [4+2]-циклоприсоединения с 3-нитроакрилатами используют как линейные, так и циклические 1,3-диены. Так, кипячение этил-3-нитроакрилата

* Отметим, что в литературных источниках нитроакрилатами называют не только алкил-3-нитропропеноаты, но и их гомологи – алкил-3-нитроалк-2-еноаты.

с 2,3-диметилбута-1,3-диеном приводит к синтезу этил-3,4-диметил-6-нитро-3-циклогексен-1-илкарбоксилата **I** с выходом 90%, а кипячение с изопреном (генерируемом *in situ* из 3-метил-3-тиолен-1,1-диоксида) – к смеси региоизомеров этил-3(4)-метил-6-нитроциклогекс-3-ен-1-илкарбоксилата **II** (**IIa** : **IIb** = 4 : 1) с общим выходом 52% (схема 1.1) [32]. Отмечается, что в реакции с изопреном образуются не только нитроциклогексенкарбоксилаты **II**, но и минорные продукты их дегидрирования и ароматизации.

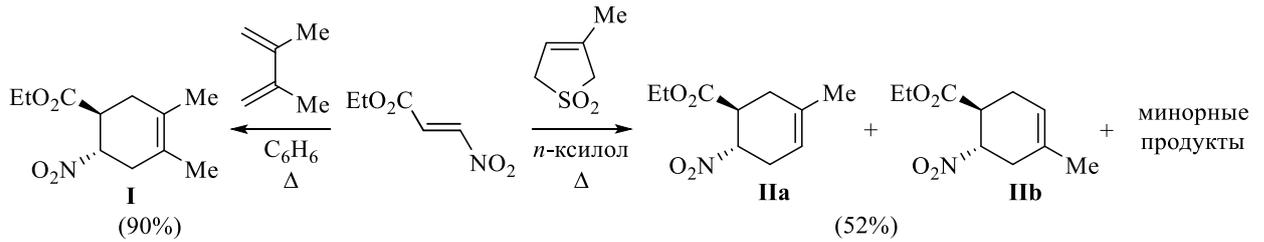


Схема 1.1 – Получение нитроциклогексенкарбоксилатов **I**, **II**

Вместе с тем взаимодействие метил-3-нитроакрилата с рядом структурно близких 1,3-диенов, содержащих эндоциклическую кратную связь С=С, при комнатной температуре позволяет получать трициклические нитроциклогексенкарбоксилаты **III–V** в виде смесей диастереомеров с выходами 90-100% (схема 1.2) [33-35].

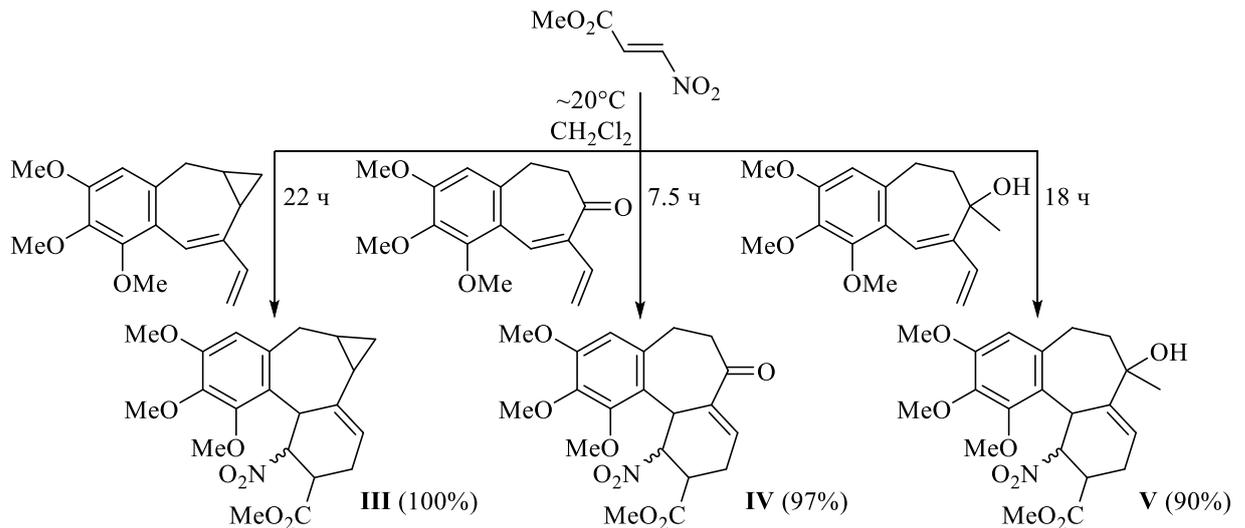


Схема 1.2 – Получение трициклических нитроциклогексенкарбоксилатов **III–V**

Реакция циклопентадиена с изопропил-3-нитроакрилатом в присутствии хирального катализатора (бис-трифторметилсульфонимида оксазаборолония)

при температуре -95°C приводит к смеси *эндо*- и *экзо*-изопропил-3-нитробицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илкарбоксилатов **VI** (**VIa** : **VIb** = 1.5 : 1) (схема 1.3) [36]. Преобладание *эндо*-изомера **VIa** авторы [36] связывают с природой используемого катализатора.

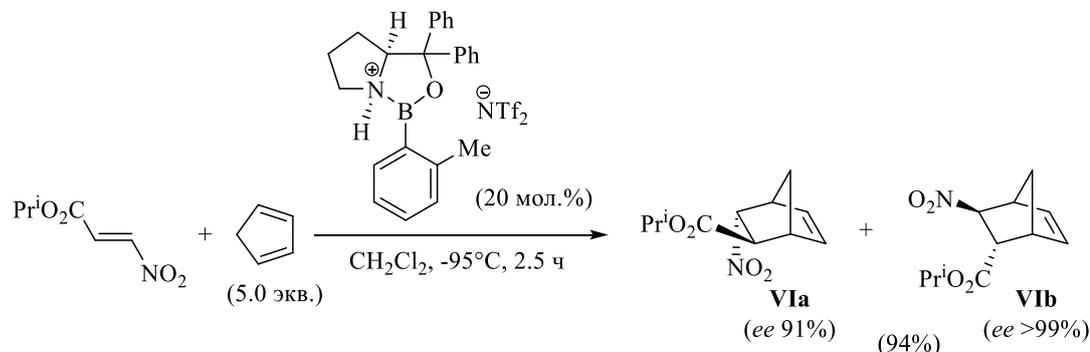


Схема 1.3 – Получение нитробицикло[2.2.1]гептенилкарбоксилатов **VI**

В отсутствие катализатора реакция метил-3-нитроакрилата с циклопентадиеном в растворе толуола при 0°C с последующей выдержкой при комнатной температуре дает рацемический метил-(2*S*,3*S*)-3-нитробицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилат **VII** с выходом 93% (схема 1.4) [30].

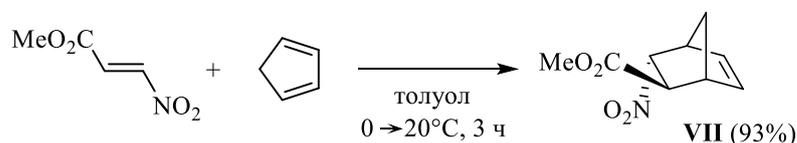


Схема 1.4 – Получение нитробицикло[2.2.1]гептенкарбоксилата **VII**

В то же время взаимодействие аллил-3-нитроакрилата с циклопентадиеном и его спироаналогом в сопоставимых условиях с последующим восстановлением нитрогруппы в однореакторном режиме позволяет получить аллил-3-аминобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилаты **VIII** в виде смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров (**VIIIa** : **VIIIb** = 5 : 1) (схема 1.5) [37].

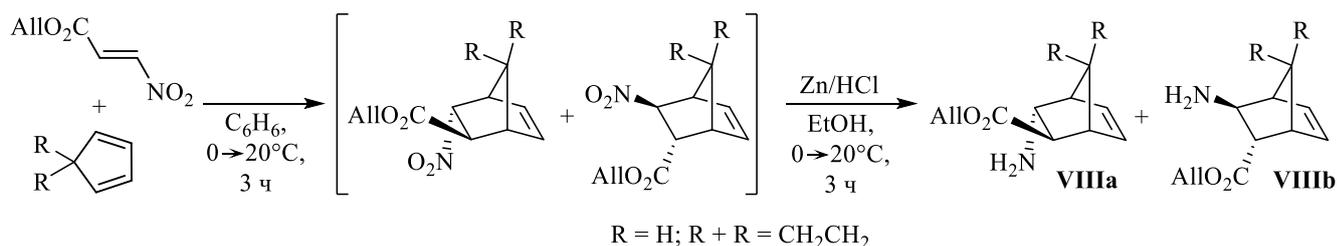


Схема 1.5 – Получение 3-аминобицикло[2.2.1]гептенкарбоксилатов **VIII**

При пониженной температуре (-20°C) 3-нитроакрилат, содержащий остаток объемного асимметрического спирта, в реакции с циклогекса-1,3-диеном образует смесь четырех циклоаддуктов, из которой после двукратного разделения методом флэш-хроматографии на силикагеле выделен основной (1*S*,2*S*,3*S*,3'*R*,4*R*)-[*N*-(4-бензилоксикарбонилфенил)-4,4-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-нитробисцикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат **IX** с выходом 21% (схема 1.6). Конфигурация его стереоцентров определена с помощью РСА [38].

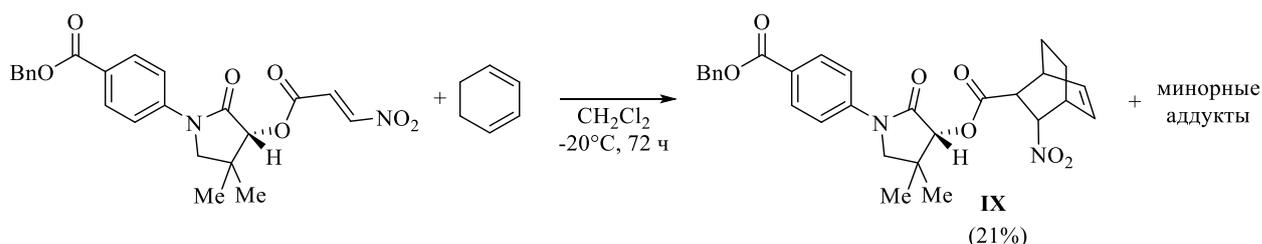


Схема 1.6 – Получение 3-нитробисцикло[2.2.2]окт-5-ен-2-карбоксилат **IX**

Вместе с тем кипячение этил-3-нитроакрилата с циклогекса-1,3-диеном в бензоле приводит к смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров этил-3-нитробисцикло[2.2.2]окт-5-ен-2-илкарбоксилата **X** с выходом 87% (схема 1.7) [39]. Отметим, что *эндо*-изомер **Xa** выделяется в индивидуальном состоянии после двукратного разделения смеси методом колоночной хроматографии.

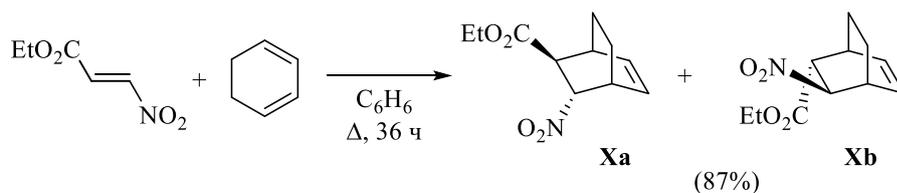
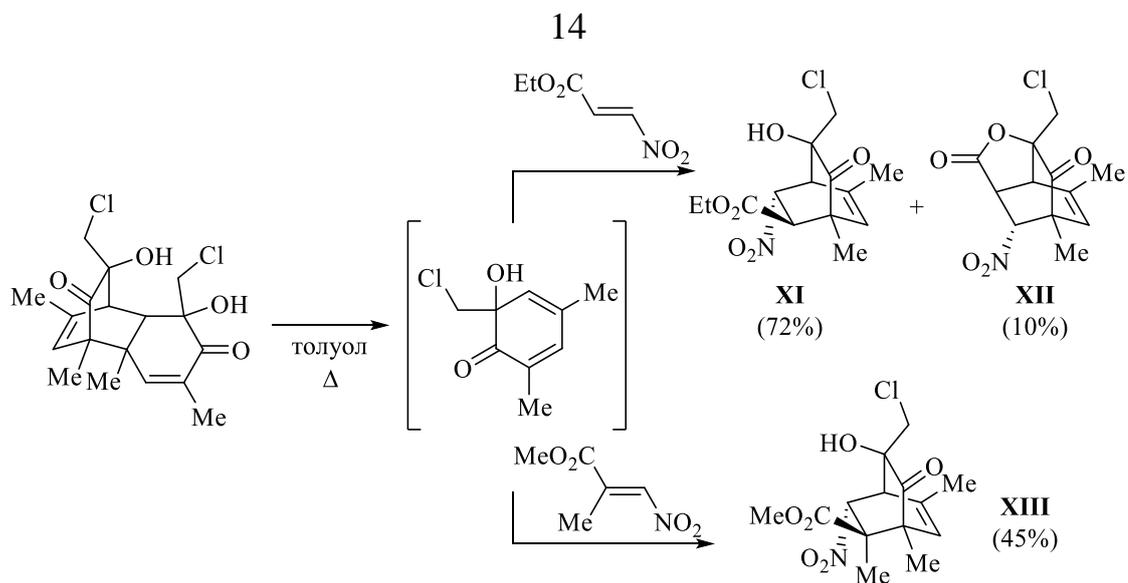


Схема 1.7 – Получение 3-нитробисцикло[2.2.2]октенкарбоксилата **X**

Аналогично кипячение 6-гидрокси-2,4-диметил-6-хлорметилциклогекса-2,4-диен-1-она, генерируемого *in situ*, с этил-3-нитроакрилатом дает региоизомерные циклоаддукты, один из которых претерпевает внутримолекулярную переэтерификацию с образованием 4,6-диметил-8-нитро-7а-хлорметил-3а,7а-дигидро-3,6-метанобензофуран-2,7(3*H*,6*H*)-диона **XII** (схема 1.8). В свою очередь, осуществление этой реакции с использованием метил-2-метил-3-нитроакрилата приводит только к циклоаддукту **XIII** (схема 1.8) [40].



Также с образованием только одного циклоаддукта **XIV** протекает взаимодействие этил-3-нитроакрилата с другими аналогами циклогексадиенона (схема 1.9) [40].

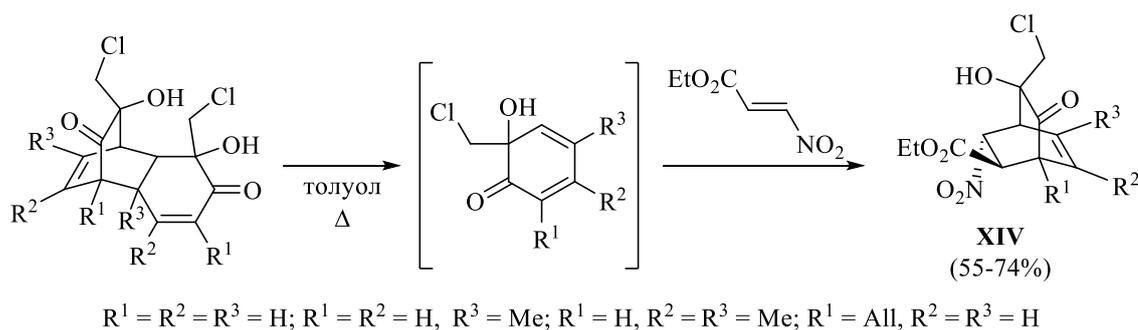


Схема 1.9 – Получение циклоаддукта **XIV**

Вовлечение алкил-3-нитроакрилатов в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с антраценом при кипячении в толуоле позволяет получать 12-нитро-9,10-дигидро-9,10-этанантрацен-11-илкарбоксилаты **XV** с выходами до 89% (схема 1.10) [41].

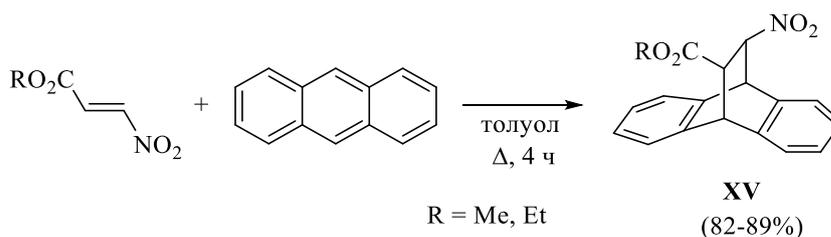


Схема 1.10 – Получение антраценилкарбоксилата **XV**

Взаимодействие этил-2-метил-3-нитроакрилата с (антрацен-9-ил)ацетальдегидом в присутствии хирального производного скварамида и *N,N*-диэтилацетамида дает этил-9-(2-гидроксиэтил)-11-метил-12-нитро-9,10-дигидро-9,10-этанолантрацен-11-илкарбоксилат **XVI** с выходом 96% и высокой энантиоселективностью (*ee* 92%) (схема 1.11) [42].

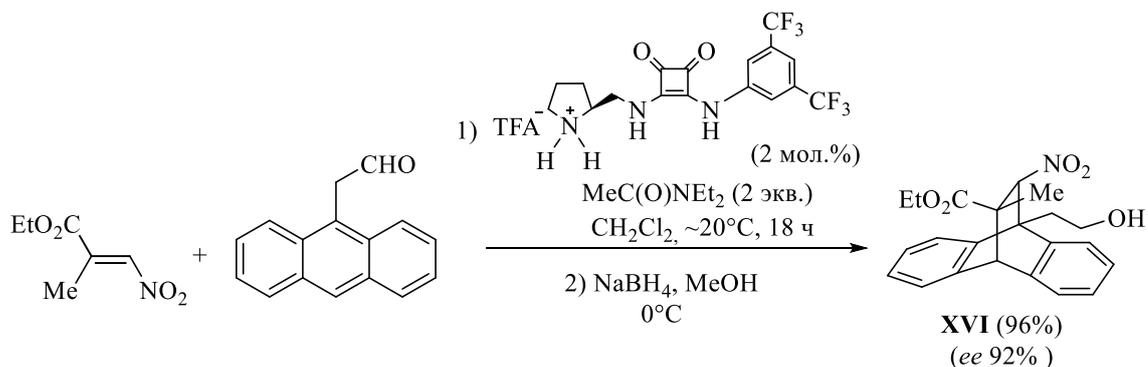


Схема 1.11 – Получение антраценилкарбоксилата **XVI**

Таким образом, использование 3-нитроакрилатов в реакциях [4+2]-циклоприсоединения в качестве активных диенофилов позволяет осуществлять синтез моно- и бикарбоциклов, содержащих нитро- и алкоксикарбонильную функции с достаточно хорошими выходами.

1.1.2 Тандемные реакции

При конструировании карбоциклических структур на основе тандемных процессов, в том числе MIRC-реакций, 3-нитроакрилаты вовлекаются в двухкомпонентные взаимодействия с диальдегидами, α,β -енонами, илиденмалонитрилами, а также в трехкомпонентные реакции с альдегидами и (диэтил)винилфосфонатом.

Взаимодействие *трет*-бутил-3-нитроакрилата с янтарным альдегидом протекает в присутствии силилового эфира дифенилпролинола по пути домино-процесса (реакции Михаэля и Анри) и завершается образованием смеси диастереомеров нитроциклопентанкарбоксилата **XVII** с общим выходом 82%. Их обработка пиридином в присутствии уксусного ангидрида приводит к *трет*-бутил-5-ацетоксиметил-2-нитроциклопент-2-ен-1-карбоксилату **XVIII**

(соотношение *цис/транс* изомеров >95 : 5) с высокой энантиоселективностью основного *цис*-изомера (*ee* 99%) (схема 1.12) [1].

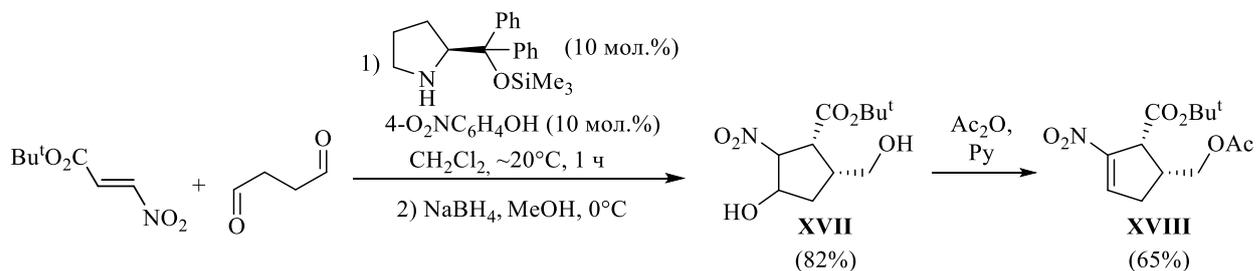


Схема 1.12 – Получение нитроциклопентенкарбоксилата **XVIII**

Процесс предполагает [1] первоначальное взаимодействие катализатора с диальдегидом и образование енамина **A**, реакция которого с нитроакрилатом приводит к формированию аддукта Михаэля в виде иона иминия **B** (схема 1.13). Его внутримолекулярная реакция Анри с последующим гидролизом и восстановлением (NaBH_4) *in situ* промежуточного циклопентанкарбальдегида **C** приводит к нитродиюлу **XVII**, дальнейшая обработка которого Ac_2O в пиридине дает нитроциклопентенкарбоксилат **XVIII** (схема 1.13).

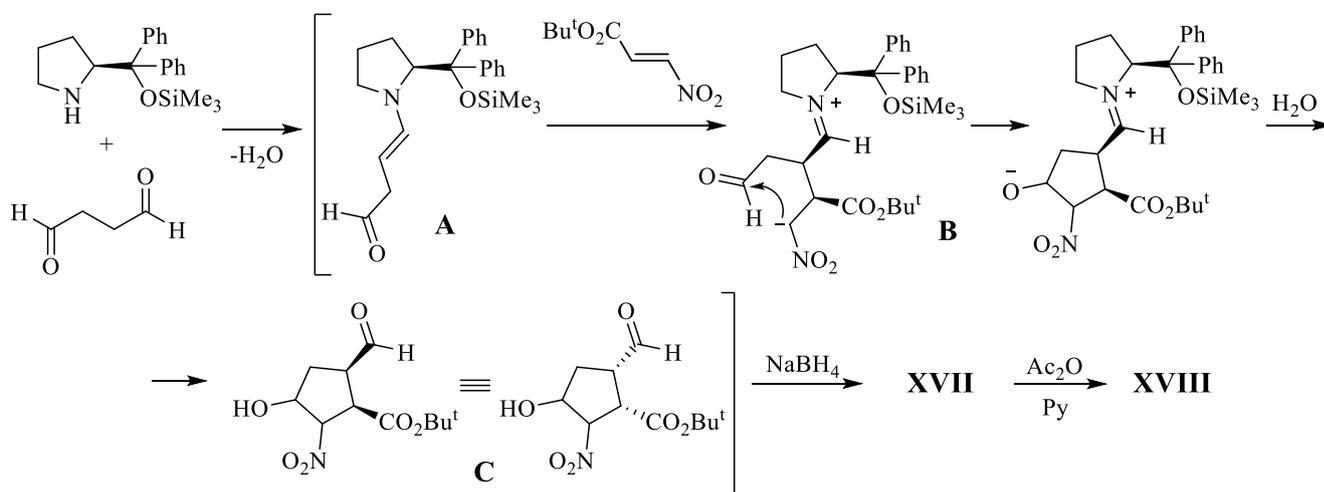


Схема 1.13 – Механизм образования нитроциклопентенкарбоксилата **XVIII**

Реакция этил-3-нитробут-2-еноата (этил-3-метил-3-нитроакрилата) с бензальацетоном протекает в толуоле в присутствии 9-амино-9-дезоксипихинина, привитого на полистирольную подложку, и салициловой кислоты, завершаясь образованием смеси диастереомеров этил-2-метил-2-нитро-5-оксо-3-фенилциклогексан-1-карбоксилата **XIX** (**XIXa** : **XIXb** = 3 : 1) с высокой

энантиоселективностью, хотя их общий выход составляет всего 35% (схема 1.14) [16].

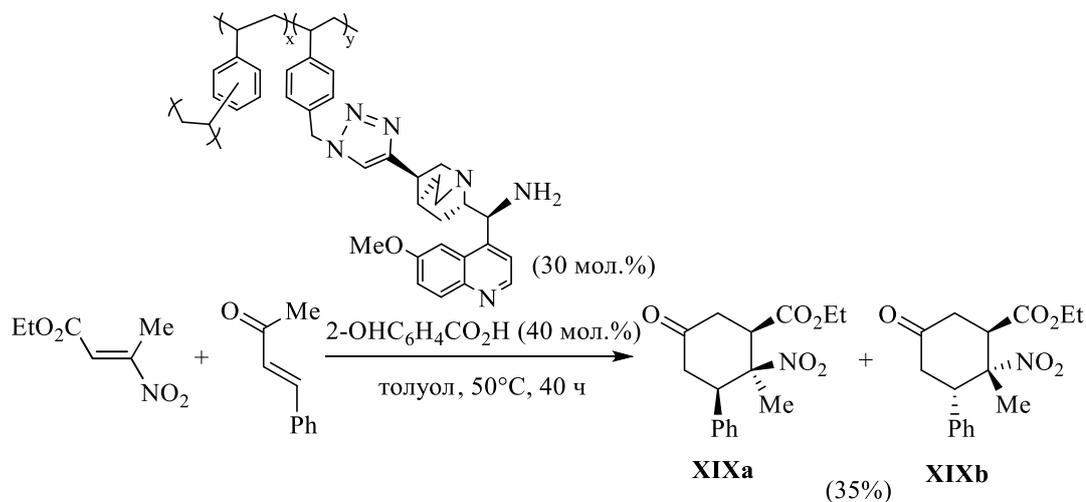


Схема 1.14 – Получение циклогексанонкарбоксилатов **XIX**

Использование 9-амино-9-дезоксипихидина и эвтектических смесей (холин хлорид : мочеви́на = 1 : 2, холин хлорид : фруктоза : вода = 1 : 1 : 1, холинхлорид : глицерин = 1 : 2) в качестве растворителя в реакции этил-3-нитробут-2-еноата с бензальацетоном позволяет получать изомерные нитроциклогексанонкарбоксилаты **XIXa,b** с выходом до 60% (схема 1.15) [17].

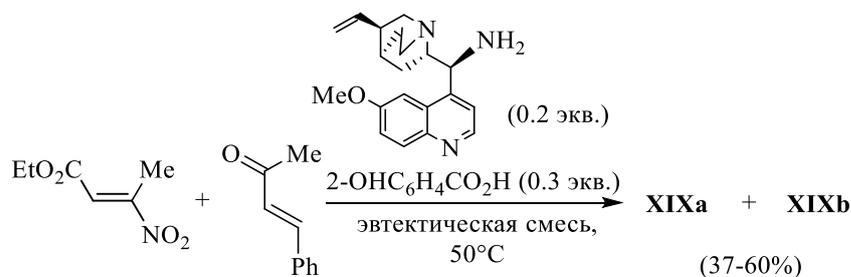


Схема 1.15 – Получение циклогексанонкарбоксилатов **XIX**

Аналогичным образом этил-3-нитробут-2-еноат реагирует с рядом енонов в присутствии 9-амино-9-дезоксипихидина и салициловой кислоты, и хотя процесс протекает при микроволновом облучении, он также приводит к б-замещенным этил-2-метил-2-нитро-5-оксо-3-фенилциклогексан-1-карбоксилатам **XX** в виде двух диастереомеров с высоким энантиомерным избытком ($ee > 90\%$) (схема 1.16) [43].

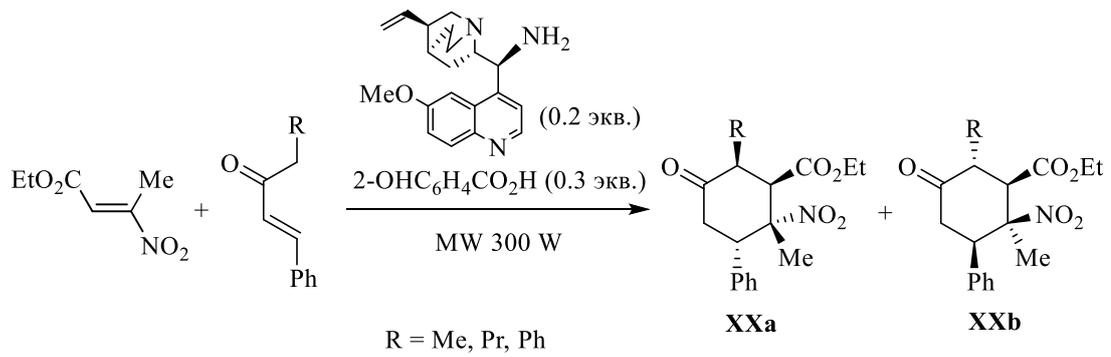


Схема 1.16 – Получение циклогексанкарбоксилатов **XX**

По мнению авторов [43], использование в качестве катализатора соединения, содержащего первичную аминогруппу, приводит к первоначальному образованию енамина, присоединение которого к нитроакрилату и последующая внутримолекулярная циклизация промежуточного биполярного иона с гидролизом иминиевой связи завершается синтезом соответствующего карбоциклического продукта (схема 1.17).

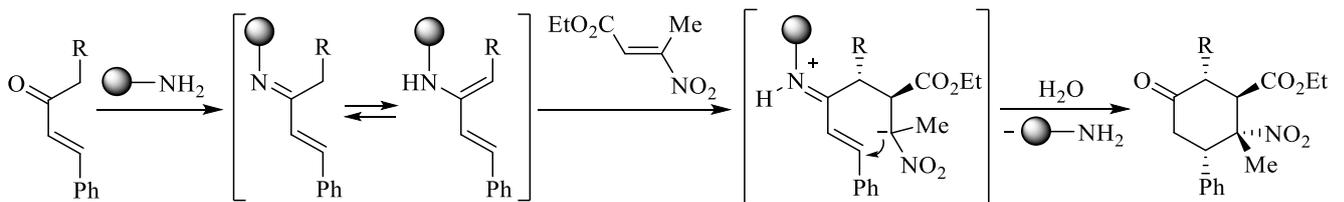


Схема 1.17 – Механизм образования циклогексанкарбоксилатов **XX**

Взаимодействие алкил-3-нитроалк-2-еноатов (3-алкил-3-нитроакрилатов) с илиденмалонитрилами в присутствии Et_3N в однореакторном режиме приводит к полизамещенным анилинам **XXI** с выходами 50-73% (схема 1.18) [44].

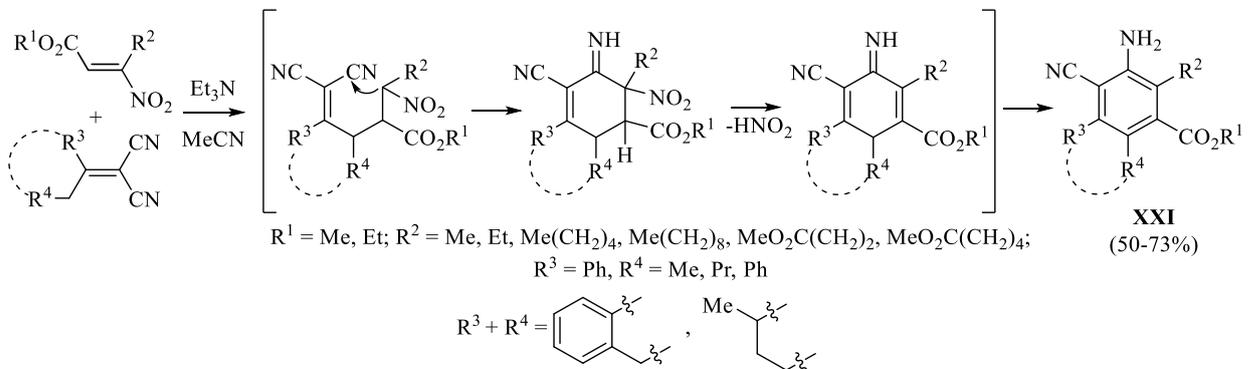


Схема 1.18 – Получение полизамещенных анилинов **XXI**

Авторы [44] предполагают, что первоначально образующийся аддукт Михаэля претерпевает циклизацию при участии СН-кислотного центра и одной из нитрильных групп, а возникший шестичленный карбоцикл элиминирует HNO_2 и за счет енамин-иминного таутомерного превращения формирует ароматическую систему бензола (схема 1.18).

Многокомпонентная реакция *трет*-бутил-3-нитроакрилата, алкоксиуксусного альдегида и производного (диэтил)винилфосфоната после обработки *n*-толуолтиолом в однореакторном режиме приводит к 4-*трет*-бутил-5-нитро-3-(пентан-3-илокси)-2-(*n*-толилсульфанил)-1-этилциклогексан-1,4-дикарбоксилату **XXII** с выходом 70% (схема 1.19) [45], используемого в качестве прекурсора в синтезе лекарственного препарата (-)-Oseltamivir phosphate (Tamiflu®) [45, 46].

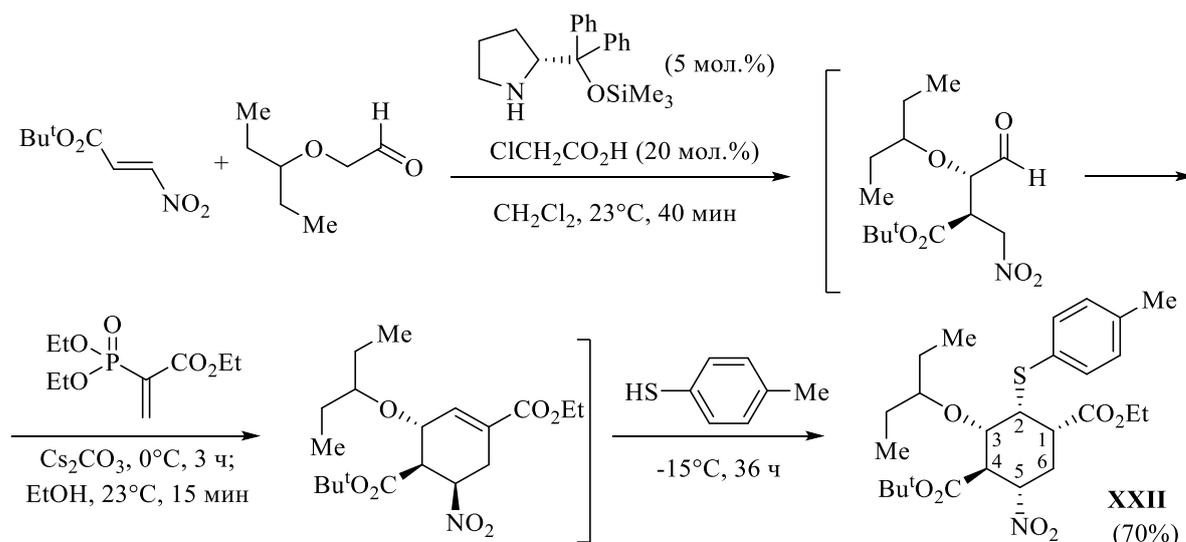


Схема 1.19 – Получение циклогексан-1,4-дикарбоксилата **XXII**

По мнению авторов [45], применение в этом процессе триметилсилилового эфира дифенилпролинола в качестве органокатализатора приводит к получению на первой стадии аддукта Михаэля с количественным выходом и высокой энантиоселективностью, а использование Cs_2CO_3 в EtOH на стадии формирования нитроциклогексановой структуры позволяет избежать образования побочных продуктов (схема 1.19).

Незначительная модификация структуры используемого органокатализатора открывает возможность получения аналогов продукта **XXII** с различными заместителями в положении 3 карбоцикла [47]. Так, реакция этил-3-нитроакрилата с рядом альдегидов в сопоставимых с указанными выше условиями [45, 46] дает 3-замещенные диэтил-5-нитро-2-(*n*-толилсульфанил)-циклогексан-1,4-дикарбоксилаты **XXIII** с выходами 43-51% (схема 1.20) [47].

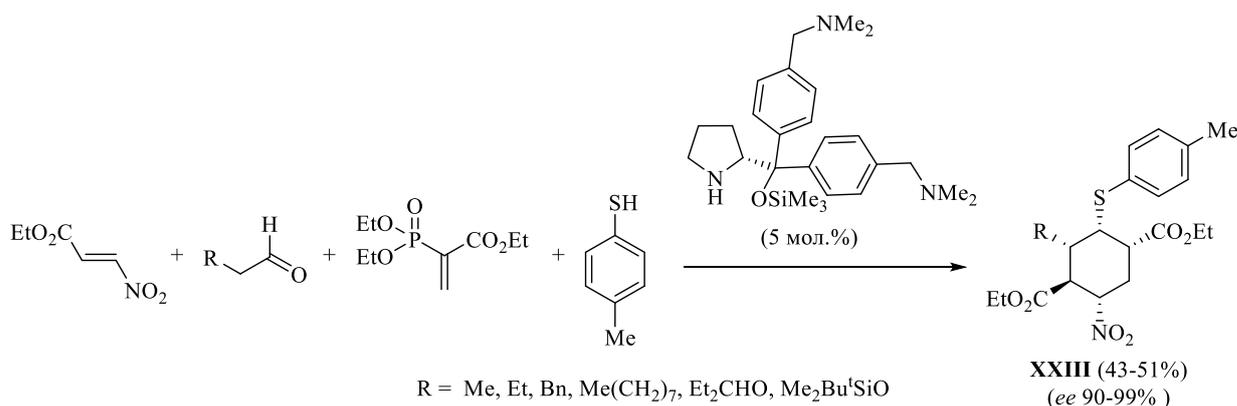


Схема 1.20 – Получение циклогексан-1,4-дикарбоксилатов **XXIII**

Таким образом, на основе тандемных процессов с участием нитроакрилатов могут быть синтезированы представители полифункционализированных нитросодержащих пяти- и шестичленных карбоциклических структур.

1.2 Получение гетероциклических структур на основе 3-нитроакрилатов

Для конструирования гетероциклов на основе 3-нитроакрилатов применяют реакции циклоприсоединения, взаимодействия с бинуклеофильными реагентами, а также реакции MIRC-типа.

1.2.1 Реакции циклоприсоединения

Реакции этил-3-нитроакрилата с перфторалкилсодержащими diazometанами, протекающие по пути [3+2]-циклоприсоединения, в присутствии Ag₂O и Na₃PO₄ приводят к перфторалкилзамещенным этил-1*H*-пиразол-4-карбоксилатам **XXIV** (схема 1.21) [2].

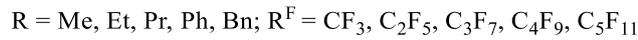
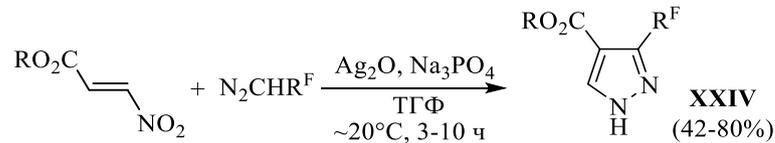


Схема 1.21 – Получение 1*H*-пиразол-4-карбоксилатов типа XXIV

Это превращение авторы [2] представляют как поэтапный процесс, в котором $\text{N}_2\text{CHR}^{\text{F}}$ в присутствии Ag_2O и Na_3PO_4 образует диазоэтилид серебра **A** (схема 1.22). Его дальнейшее взаимодействие с нитроакрилатом приводит к формированию гетероциклического интермедиата **B**, который в условиях реакции элиминирует HNO_2 , а последующий гидролиз завершает процесс образования конечного продукта. Варьирование условий проведения синтеза позволяет получить ряд подобных замещенных 1*H*-пиразол-4-карбоксилатов типа **XXIV** (схема 1.21) [48].

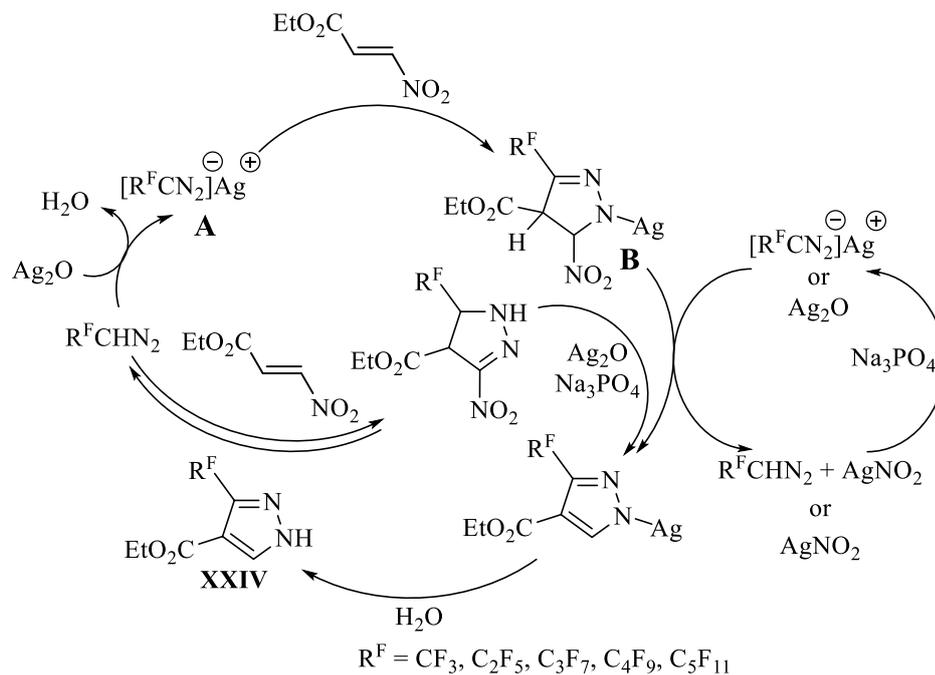


Схема 1.22 – Схема образования 1*H*-пиразол-4-карбоксилатов XXIV

Реакция [3+2]-циклоприсоединения этил-3-нитроакрилата с диазоацетонитрилом в присутствии Cs_2CO_3 приводит к этил-3-циано-1*H*-пиразол-4-карбоксилату **XXV** с выходом 55% (схема 1.23) [3].

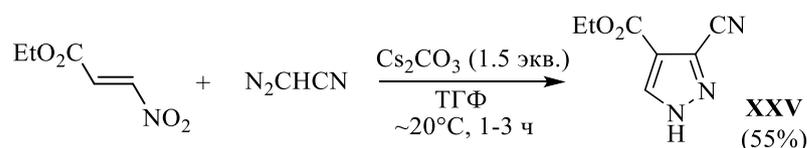


Схема 1.23 – Получение 1*H*-пиразол-4-карбоксилата **XXV**

[3+2]-Циклоприсоединение метил-3-нитроакрилата и представителя нитронов – *N*-(дифенилметилен)-*N*-фениламин-*N*-оксида в мягких условиях дает метил-4-нитро-2,3,3-трифенил-1,2-оксазолидин-5-карбоксилат **XXVI** с выходом 91% (схема 1.24) [4].

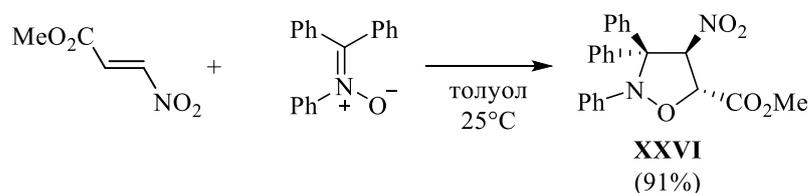


Схема 1.24 – Получение оксазолидин-5-карбоксилата **XXVI**

Реакция [4+2]-циклоприсоединения этил-3-нитроакрилата с фураном, выступающим в роли 1,3-диена, при выдержке в течение 2 недель в растворе хлороформа при -24°C приводит к смеси стереоизомеров этил-3-нитро-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилата **XXVII** (**XXVIIa** : **XXVIIb** = 3.6 : 1) с общим выходом 71% (схема 1.25) [49].

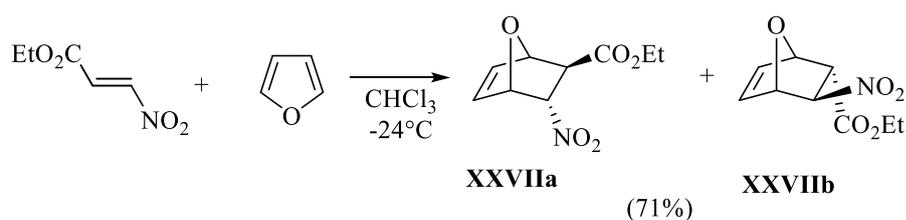


Схема 1.25 – Получение оксабицикло[2.2.1]гептенкарбоксилата **XXVII**

Использование в этой реакции избытка фурана позволяет сократить продолжительность выдержки до 7 дней и после двукратного разделения смеси **XXVIIa,b** методом флэш-хроматографии получить индивидуальный диастереомер **XXVIIa** с выходом 54% (схема 1.25) [50].

В тоже время в реакции этил-3-нитроакрилата и 3-триизопропилсилилоксифурана при комнатной температуре образуется продукт

циклоприсоединения – этил-3-нитро-6-триизопропилсилилокси-7-оксабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксилат **XXVIII** с высокой регио- и стереоселективностью, обработка которого *in situ* избытком трифторуксусной кислоты приводит к смеси изомеров этил-3-нитро-6-оксо-7-оксабицикло[2.2.1]гептен-2-карбоксилата **XXIX** с выходом 85% ((1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-**XXIXa** : (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-**XXIXb** : минорные изомеры = 20 : 4 : 1) (схема 1.26) [51]. Относительная конфигурация стереоцентров выделенного индивидуально продукта **XXIXa** установлена на основе данных спектроскопии ЯМР.

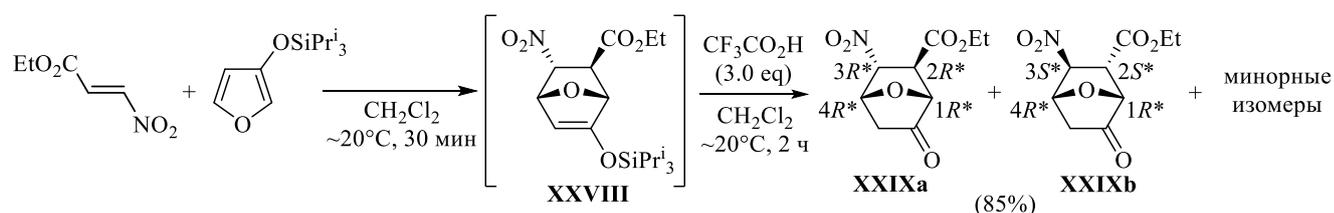


Схема 1.26 – Получение оксабицикло[2.2.1]гептенкарбоксилата **XXIX**

Метил-3-нитроакрилат в реакции [4+2]-циклоприсоединения с замещенным пиазиномом, выступающим в качестве гетеро-1,3-диена, в мягких условиях образует смесь региоизомеров 3-метокси-8-нитро-6-оксо-2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ен-7-карбоксилата **XXX** (**XXXa** : **XXXb** = 1 : 1) с общим выходом 56% (схема 1.27) [18].

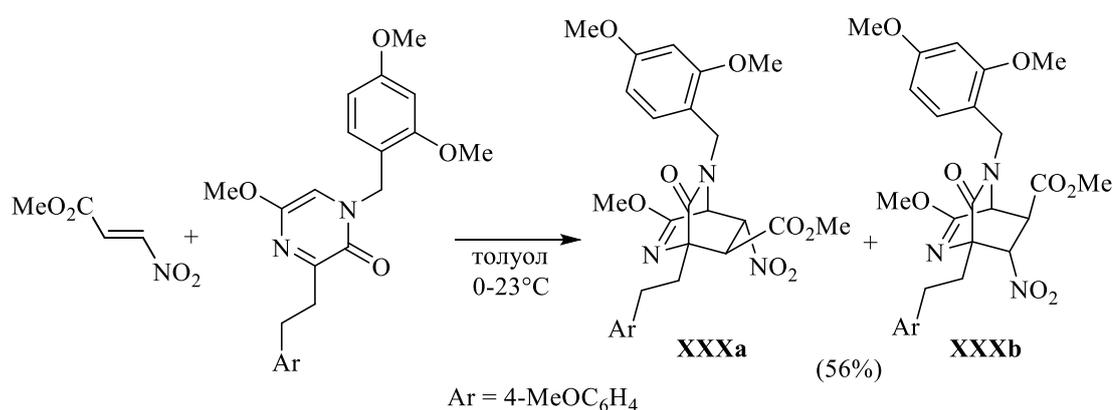


Схема 1.27 – Получение диазабицикло[2.2.2]октенкарбоксилатов **XXX**

Реакция нитроакрилатов с 2-(2-нитроэтенил)фураном, выступающим в качестве 1,3-диена за счет экзоциклического винильного фрагмента, при кипячении в *n*-ксилоле в присутствии AlCl₃ протекает по пути [4+2]-

циклоприсоединения и приводит к смеси региоизомеров алкил-4,6-динитро-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-5-карбоксилата **XXXIa** и -5,6-динитро-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-4-карбоксилата **XXXIb** (**XXXIa** : **XXXIb** = 8 : 1) с общим выходом 13-30% (схема 1.28) [52].

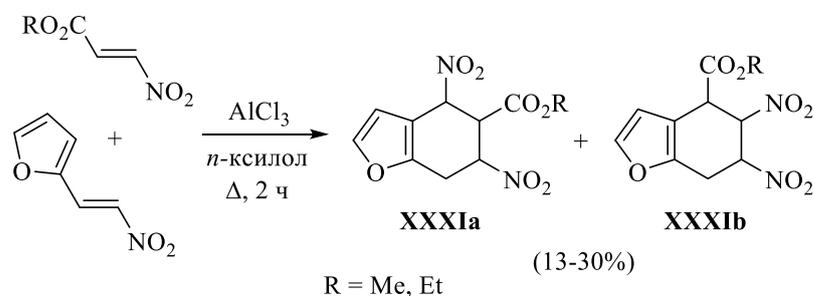


Схема 1.28 – Получение тетрагидробензофуранкарбоксилатов **XXXI**

Таким образом, использование нитроакрилатов в реакциях [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения с 1,3-диполями или гетеро-1,3-диенами позволяет синтезировать функционализированные моно- или бициклические пяти- и шестичленные гетеросистемы.

1.2.2 Тандемные реакции

Синтез гетероциклических соединений на основе нитроакрилатов, используемых в качестве биелектрофилов, реализован в реакциях с 1,4-бинуклеофилами ароматического ряда. Так, взаимодействие этил-3-нитроалк-2-еноатов с 1,4-*N,N*-бинуклеофилом – *o*-фенилендиамином (нитроакрилат : диаминобензол = 1 : 1.25) приводит к формированию шестичленных гетероциклов – 3-(α -нитроалкил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **XXXII** с высокими выходами (схема 1.29) [53].

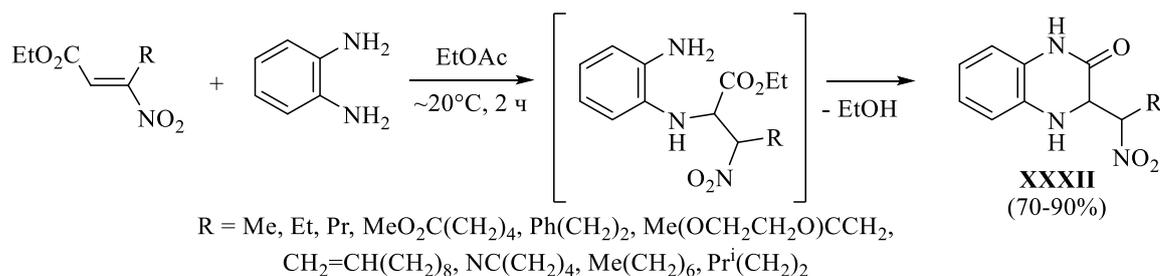


Схема 1.29 – Получение дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **XXXII**

Реакции этил-3-нитроалк-2-еноатов (этил-3-алкил-3-нитроакрилатов) с *o*-аминофенолами в присутствии NaHCO_3 , нанесенного на полимерную подложку, приводят в одnoreакторном режиме к замещенным 2*H*-1,4-бензоксазин-2-онам **XXXIII** с выходами 45-90% (схема 1.30) [54]. Данная реакция рассматривается авторами [54] как домино-процесс, включающий первоначальное образование аддукта Михаэля **A**, внутримолекулярную переэтерификацию, элиминирование азотистой кислоты и последующую прототропную изомеризацию енаминной формы **B** в иминную с образованием конечного продукта.

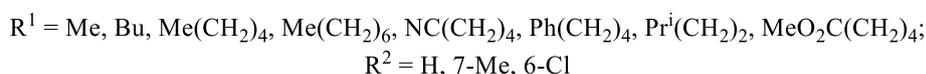
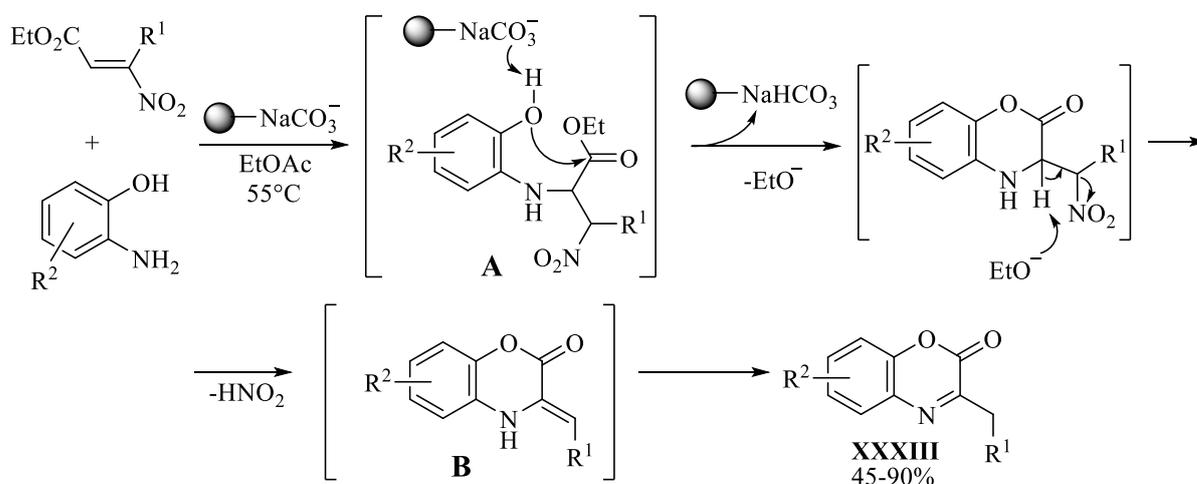


Схема 1.30 – Получение 2*H*-1,4-бензоксазин-2-онов **XXXIII**

Таким образом, взаимодействие алкил-3-нитроалк-2-еноатов с 1,4-бинуклеофилами ароматического ряда *o*-фенилендиамином и *o*-аминофенолами представляет собой эффективный метод получения шестичленных *N,N*- и *N,O*-содержащих гетероциклов. Однако реакции с представителями ароматических *N,S*-бинуклеофилов, а также с алифатическими 1,4-бинуклеофилами в литературе не представлены. В литературе отсутствуют также сведения о реакциях такого рода с простейшими представителями ряда – алкил-3-нитроакрилатами.

Реакция этил-3-нитроакрилата с диэтилброммалонатом в присутствии бромида хирального *N*-спироаммония и Cs_2CO_3 (схема 1.31) вместо ожидаемого изоксазолин-*N*-оксида приводит к триэтил-3-[(1*E*)-*N*-гидроксипропанамидоил]-оксиран-2,2,3-трикарбоксилату **XXXIV** с выходом 73%, что, по мнению авторов

[55], связано с дальнейшей трансформацией изоксазолин-*N*-оксида в этих условиях.

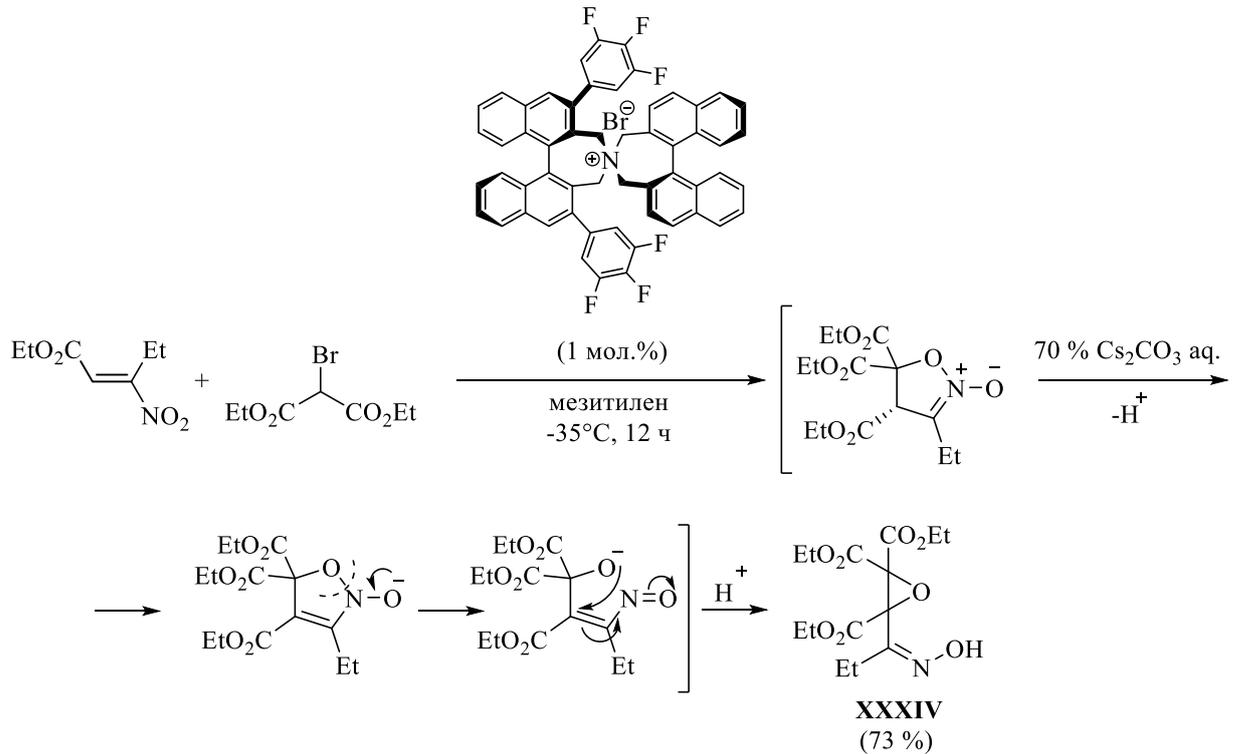


Схема 1.31 – Получение оксиран-2,2,3-трикарбоксилата **XXXIV**

Алкил-3-нитроалк-2-еноаты (алкил-3-алкил-3-нитроакрилаты) в реакциях с α -функционализированными карбонильными соединениями, а также 1,3-циклогександионами в присутствии кислого Al_2O_3 претерпевают тандемные превращения, которые завершаются образованием тризамещенных 3-фуранкарбоксилатов **XXXV** и этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоксилатов **XXXVI** с выходами 48-77% и 50-76%, соответственно (схема 1.32) [56].

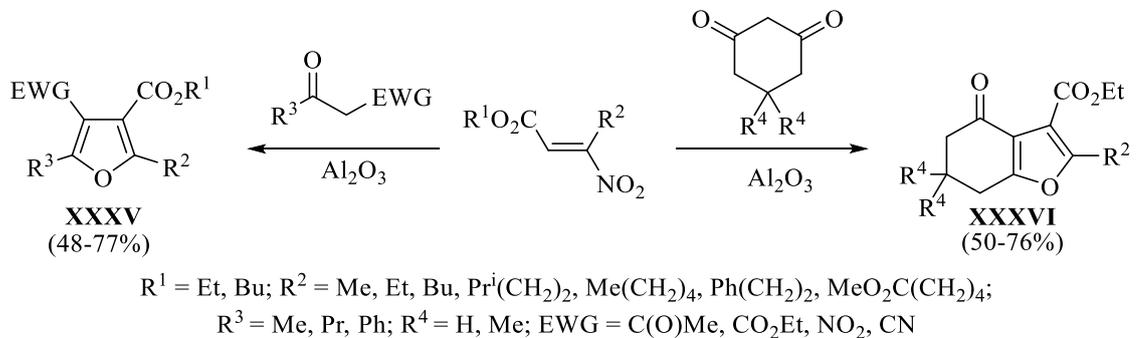


Схема 1.32 – Получение соединений **XXXV** и **XXXVI**

Использование 3-нитроакрилатов, близких по структуре описанным выше

алкил-3-нитроалк-2-еноатам, в реакциях с β -енаминами позволяет получать полизамещенные пиррол-3-карбоксилаты **XXXVII** с высокими выходами (схема 1.33) [57]. По мнению авторов [57], процесс протекает по пути первоначального образования аддукта Михаэля, *аци*-форма которого претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию при участии атома азота аминогруппы, а дальнейшее элиминирование H_2O и HNO приводит к формированию ароматической структуры конечного продукта.

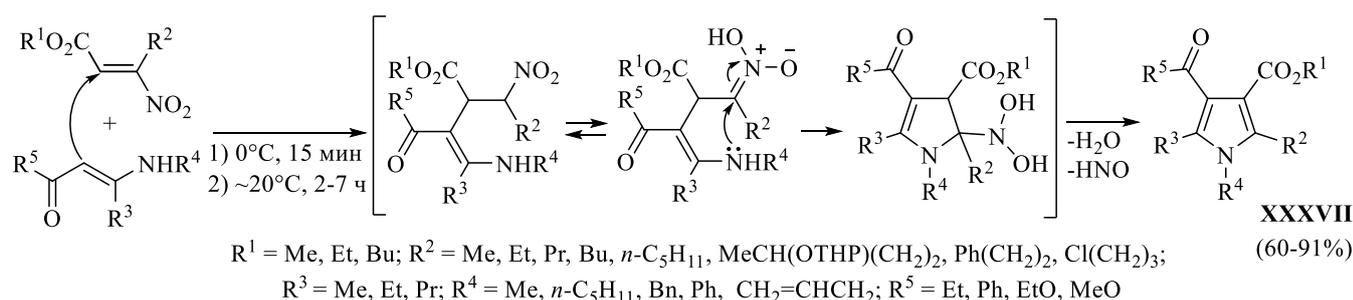


Схема 1.33 – Получение пиррол-3-карбоксилатов **XXXVII**

Взаимодействие алкил-3-нитроалк-2-еноатов с *o*-броманилином и его замещенными аналогами (схема 1.34) в однореакторном режиме протекает по пути первоначального образования *аза*-аддукта Михаэля **A**, который под действием основания (1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ена – TBD) подвергается элиминированию HNO_2 , а получающийся α -ариламиноакрилат **B** претерпевает кросс-сочетание по Хеку и трансформируется в конечный замещенный индолил-2-карбоксилат **XXXVIII** [58].

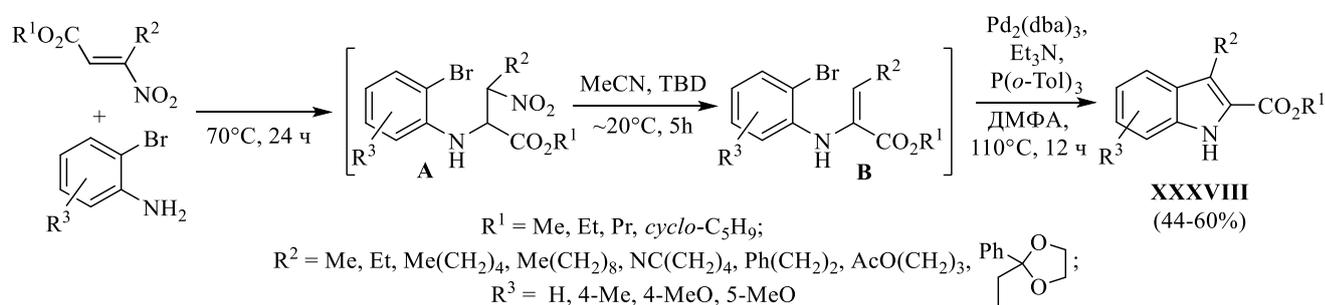


Схема 1.34 – Получение индолил-2-карбоксилатов **XXXVIII**

Тандемная реакция этил-3-нитробут-2-еноата (3-метил-3-нитроакрилата) с 2-замещенными 3-формилиндолами в присутствии DABCO в мягких условиях

приводит к 1-замещенным этил-3-метил-9*H*-карбазол-2-карбоксилатам **XXXIX** с высокими выходами (схема 1.35) [5].

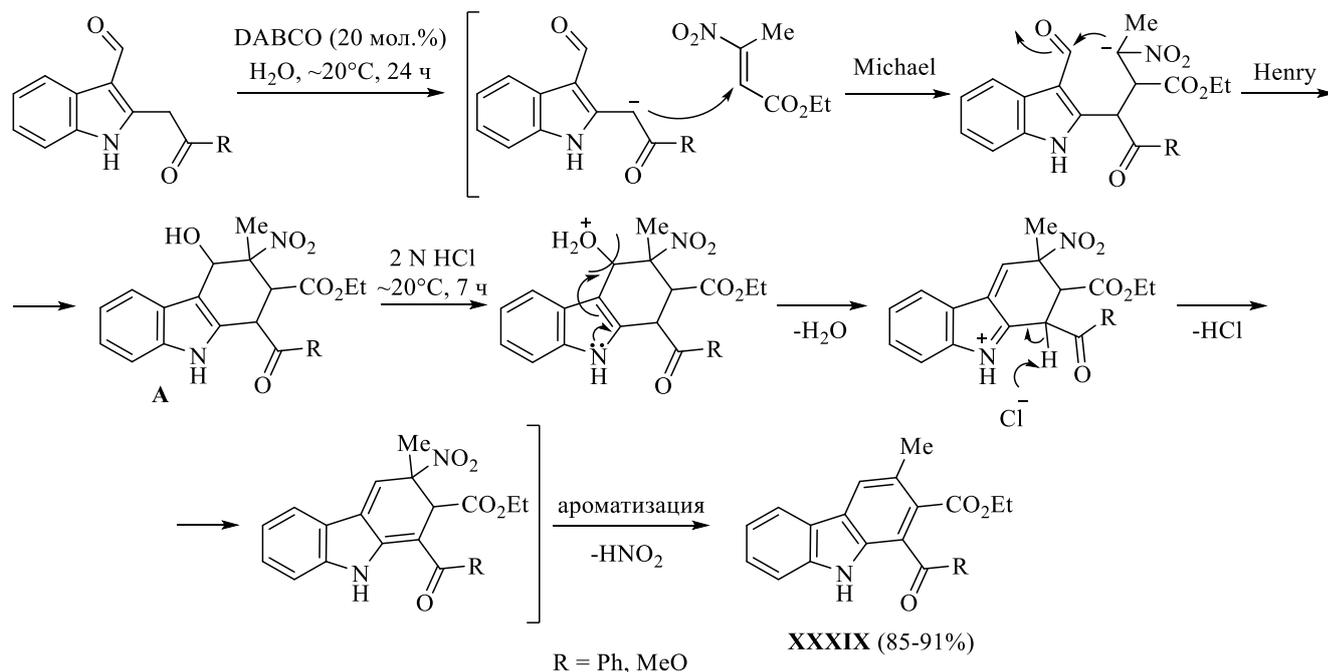


Схема 1.35 – Получение 9*H*-карбазол-2-карбоксилатов **XXXIX**

Взаимодействие рассматривается авторами [5] как тандемный процесс реакций Михаэля и Анри, в котором первоначально образующийся гидрокарбазол **A** под действием соляной кислоты претерпевает элиминирование H_2O и HNO_2 , что приводит к ароматизации системы и получению конечного гетероцикла (схема 1.35).

Однореакторное сочетание реакций Михаэля, Манниха и внутримолекулярного ацилирования на основе этил-3-нитроакрилата, цинкорганического соединения и *N*-(*n*-метоксифенил)защищенных альдиминов получать 1,3,5-тризамещенные 4-нитропирролидин-2-оны **XL** (40 примеров) в виде индивидуальных диастереомеров с выходами до 84% (схема 1.36) [59].

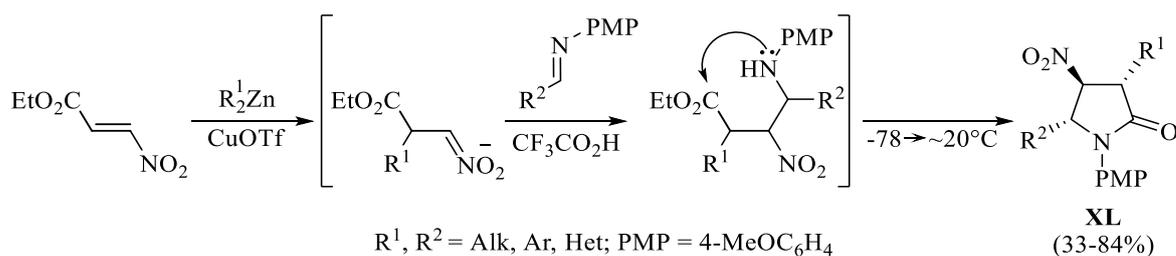


Схема 1.36 – Получение 4-нитропирролидин-2-онов **XL**

Проведение в одном реакторе тандема реакций Михаэля, Анри и внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по карбонильной группе с участием *трет*-бутил-3-нитроакрилата и альдегидов в присутствии триметилсилилового эфира дифенилпролинола в качестве органокатализатора приводит к 5-замещенным 4-(*трет*-бутил)-2-этил-6-гидрокси-3-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2,4-дикарбоксилатам **XLI** с высокой диастерео- и энантиоселективностью (схема 1.37) [60].

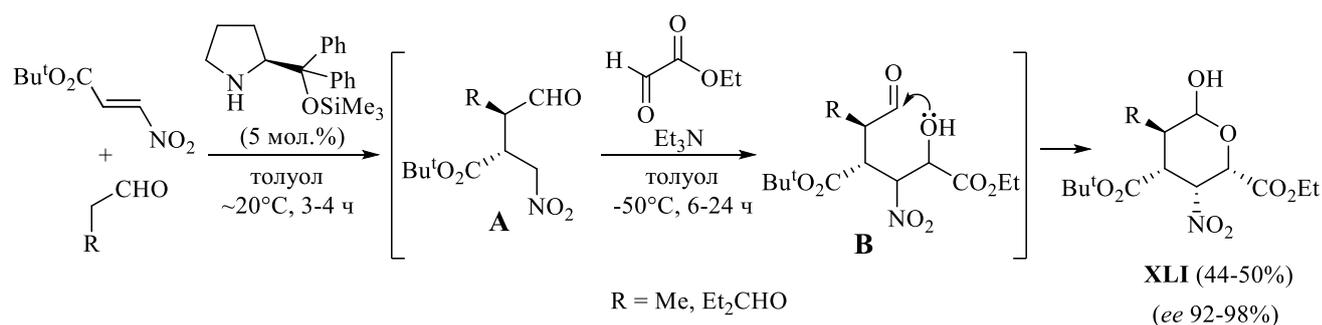


Схема 1.37 – Получение нитротетрагидро-2*H*-пиран-2,4-дикарбоксилатов **XLI**

По-видимому, первоначально образующийся аддукт Михаэля **A** реагирует с этилглиоксидом и формирует ациклический нитроспирт **B**, гидроксильная группа которого атакует карбонильный атом углерода, замыкая цикл тетрагидропиранола (схема 1.37) [60].

Реакция алкил-3-нитроалк-2-еноатов (3-алкил-3-нитроакрилатов) с первичными аминами и фенилизотиоцианатом в ионной жидкости [Hvim]BF₄ приводит к замещенным алкил-2-(фенилимино)-2,3-дигидротиазол-5-карбоксилатам **XLII** (схема 1.38) [61]. Возможный путь процесса включает присоединение *N,N'*-дизамещенной тиомочевины к нитроакрилату, внутримолекулярную циклизацию *аци*-формы **B** аддукта **A** с образованием промежуточного гетероцикла **C** и последующее элиминирование H₂O и HNO, ведущее к целевому тиазол-2-имину **XLII** (схема 1.38).

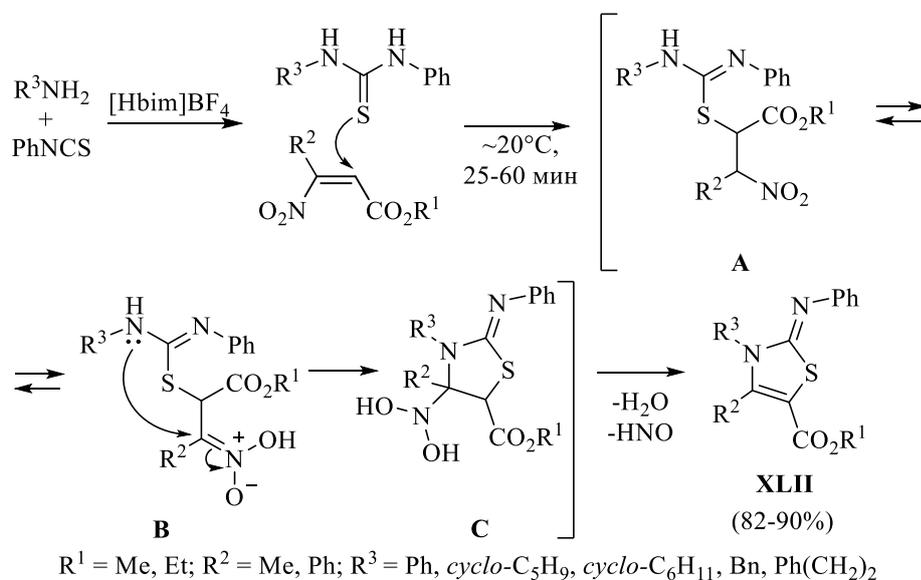


Схема 1.38 – Получение тиазол-2-иминов **XLII**

Вовлечение алкил-3-нитроалк-2-еноатов (3-алкил-3-нитроакрилатов) в реакцию с гидрохлоридом метилглицината с последующим восстановлением *аза*-аддуктов Михаэля в однореакторном режиме приводит к 3-замещенным алкил-5-оксопиперазин-2-карбоксилатам **XLIII** с выходами 48-62% (схема 1.39) [62].

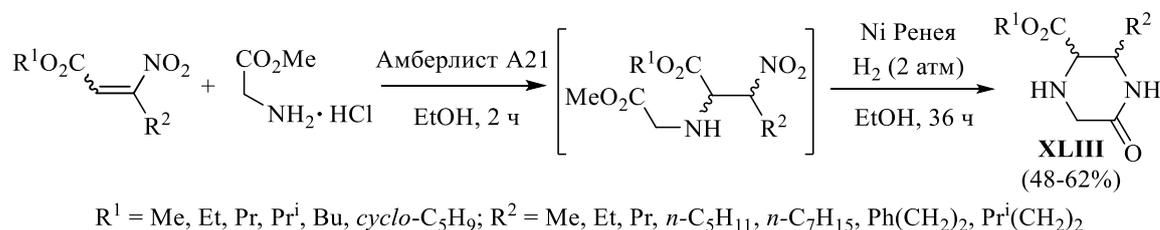


Схема 1.39 – Получение оксопиперазин-2-карбоксилатов **XLIII**

Взаимодействие метил-3-нитроакрилата с гидрохлоридами аминсодержащих сопряженных эфиров в присутствии избытка основания Хунига (DIPEA) в растворе MeCN при комнатной температуре приводит к бициклическим метил-(2-метокси-2-оксоэтил)нитро-1*H*-индолизин-, -октагидро-пирролизин- и -2*H*-хинолизинкарбоксилатам **XLIV** (схема 1.40) [63]. Вовлечение в данное взаимодействие гидрохлорида ациклического вторичного амина завершается образованием метил-1-этил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-нитропиперидин-2-карбоксилата **XLV** с выходом 71% (схема 1.40). Несмотря на присутствие в структурах конечных продуктов нескольких асимметрических центров, реакция характеризуется высокой стереоселективностью.

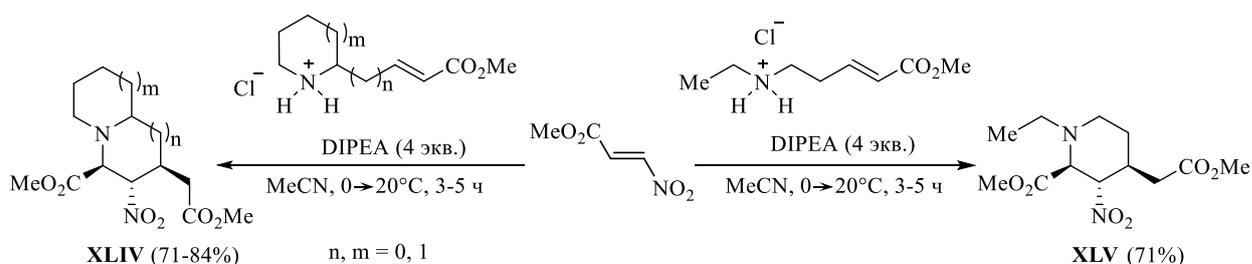
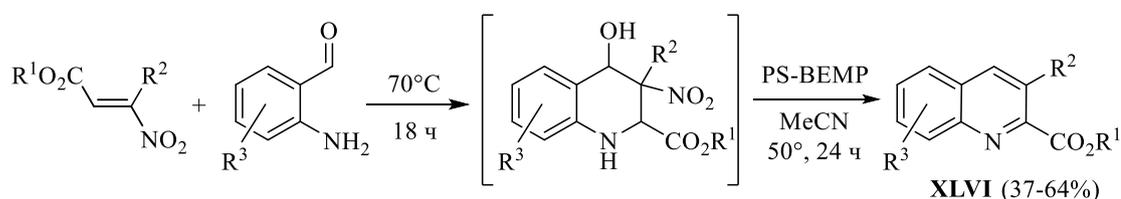


Схема 1.40 – Получение соединений **XLIV**, **XLV**

Взаимодействие алкил-3-нитроалк-2-еноатов (3-алкил-3-нитроакрилатов) с 2-аминобензальдегидами в присутствии полимерносвязанного 2-*tert*-бутилимин-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорина (PS-BEMP) в режиме *one-pot* позволяет получать замещенные хинолин-2-карбоксилаты **XLVI** с выходами 37-64% (схема 1.41) [19].



$R^1 = \text{Et, } cyclo\text{-}C_5H_9, \text{Bn}; R^2 = \text{Me, Et, Pr, } n\text{-}C_5H_{11}, n\text{-}C_6H_{13}, \text{MeO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4, \text{NC}(\text{CH}_2)_4, \text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2; R^3 = \text{H, Me, Cl, CF}_3$

Схема 1.41 – Получение хинолин-2-карбоксилатов **XLVI**

Реакции алкил-3-нитроалк-2-еноатов (3-алкил-3-нитроакрилатов) с 2-аминопиридином, 2-аминотиазолом, аминобензотиазолом и их замещенными аналогами протекают в мягких условиях в ионной жидкости [Hbim]BF₄ и приводят к производным имидазо[2,1-*b*]тиазола **XLVII** и имидазо[1,2-*a*]пиридина **XLVIII** (схема 1.42) [64].

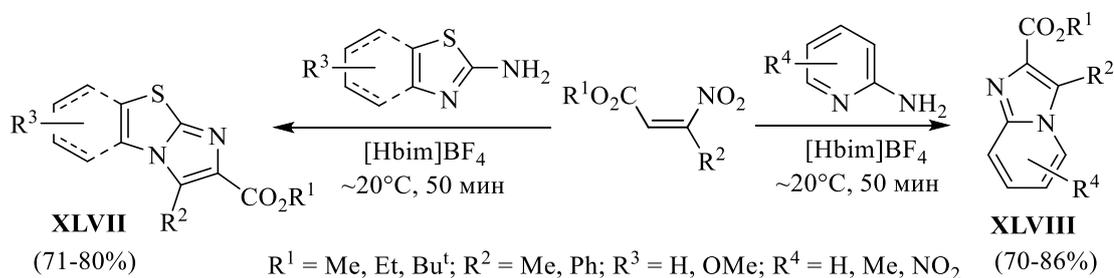


Схема 1.42 – Получение соединений **XLVII** и **XLVIII**

Авторы [64] предполагают, что первоначально образуется *aza*-аддукт Михаэля, *аци*-форма которого претерпевает гетероциклизацию, а элиминирование

H₂O и HNO формирует ароматическую систему имидазо[1,2-*a*]пиридина (схема 1.43).

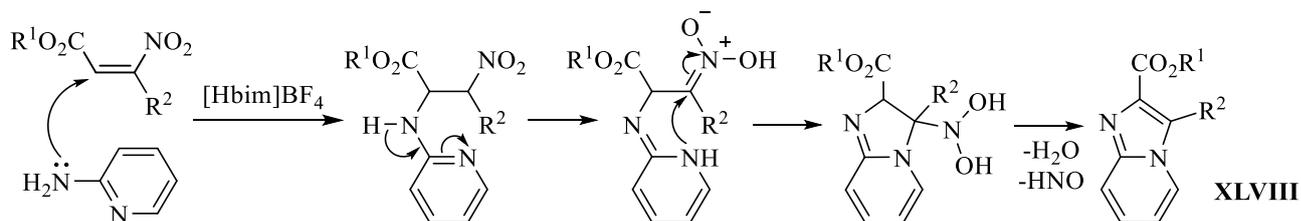


Схема 1.43 – Механизм образования имидазо[1,2-*a*]пиридина **XLVIII**

Таким образом, вовлечение нитроакрилатов во взаимодействия в условиях тандемных процессов, в том числе по типу MIRC-реакций, позволяет синтезировать различные типы гетероциклических структур, преимущественно пяти- и шестичленных, с одним или двумя гетероатомами.

В целом, проведенный анализ и систематизация литературных данных за последние 10 лет свидетельствует об активном развитии химии 3-нитроакрилатов и их аналогов – 3-нитроалк-2-еноатов, направленной на получение широкого ряда функционализированных, преимущественно, пяти- и шестичленных карбо- и гетероциклов. Обращает на себя внимание, что алкил-3-нитроакрилаты представлены, в большинстве своем, в реакциях циклоприсоединения, а тандемные процессы, приводящие к синтезу карбо- и гетероциклических структур, в основном, изучены на примерах с участием алкил-3-нитроалк-2-еноатов. Исходя из этого, очевидно, что синтетический потенциал собственно алкил-3-нитроакрилатов далеко не исчерпан и открывает хорошие перспективы для изучения в тандемных процессах при конструировании карбо- и гетероциклических структур.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов

Пристальное внимание к химии алкил-3-нитроакрилатов находит отражение и в разработке способов их получения [9, 15, 49, 65-70], среди которых наиболее распространенным оказывается синтетический подход «нитроiodирование-дегидроiodирование» [67-70]. Этот метод, впервые предложенный McMurry J.E. и Musser J.H. [67], в дальнейшем подвергался модификациям, причем в основном на стадии дегидрогалогенирования.

Исходя из литературных данных [67, 69, 70] получения объектов исследования – алкил-3-нитроакрилатов, нами использовался указанный выше подход с некоторыми модификациями. Реакция нитроiodирования эфиров акриловой кислоты осуществлялась при -10°C путем добавления раствора акрилата к предварительно охлажденной смеси I_2 и N_2O_4 в безводном диэтиловом эфире (соотношение акрилат : I_2 : $\text{N}_2\text{O}_4 = 3.5 : 1 : 1.3$) и последующей выдержки реакционной смеси при -10°C в течение 1 ч и при $0\div 4^{\circ}\text{C}$ в течение 10 ч (схема 2.1). Алкил-2-iod-3-нитропропаноаты выделяются с выходами 87 и 78%, соответственно. Реакция дегидроiodирования успешно протекала под действием триэтиламина (соотношение йоднитропропаноат : $\text{Et}_3\text{N} = 1 : 0.9$) в безводном диэтиловом эфире при -10°C в течение 2 ч. Целевые алкил-3-нитроакрилаты **1**, **2** получали с выходами 87 и 78%, соответственно.

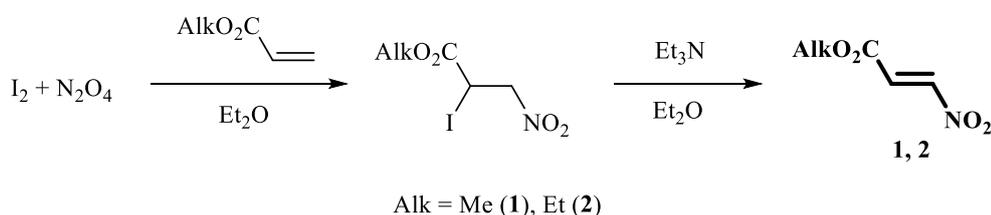
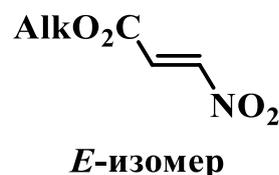


Схема 2.1 – Получение исходных алкил-3-нитроакрилатов **1**, **2**

Физико-химические характеристики нитроакрилатов **1**, **2** согласуются с данными, приведенными в литературе [21, 65, 67, 71], и свидетельствуют о *E*-конфигурации их молекул.



В дополнение к имеющимся данным, проведенное нами изучение нитроакрилатов **1**, **2** методом ^1H - ^{15}N НМВС эксперимента спектроскопии ЯМР (CDCl_3) показало, что атому азота сопряженной нитрогруппы отвечает сигнал при -11.2 и -10.0 м.д., соответственно (таблица 2.1). Такое положение сигнала хорошо согласуется с имеющимися немногочисленными данными для соединений, содержащих нитровинильный фрагмент [72-75] (таблица 2.1, рисунок 2.1).

Бромирование нитроакрилатов **1**, **2** осуществляли по модифицированной методике [76] в растворе ледяной уксусной кислоты (соотношение нитроакрилат : $\text{Br}_2 = 1 : 2.5$). Дибромнитропропаноаты получали с выходами 87-89%. Реакцию дегидробромирования последних проводили под действием триэтиламина в растворе безводного CCl_4 , при этом выходы целевых алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** достигали 75-78% (схема 2.2).

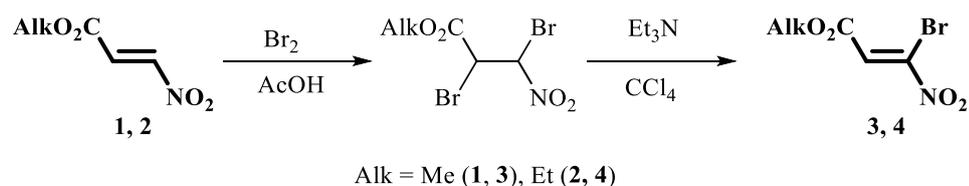
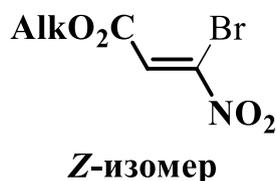


Схема 2.2 – Получение исходных алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4**

Физико-химические характеристики бромнитроакрилатов **3**, **4** соответствуют описанным ранее, характеризуя строение их молекул как *Z*-изомеров, в молекулах которых сложноэфирная и нитрогруппа *транс*-ориентированы, также как и в нитроакрилатах **1**, **2**.



В дополнение к литературным данным нами на основе результатов ^1H - ^{15}N НМВС экспериментов спектроскопии ЯМР определено значение химического сдвига атома азота сопряженной NO_2 группы для соединений **3**, **4** (таблица 2.1, рисунок 2.1).

Таблица 2.1 – Значения $\delta^{15}\text{N}$ (относительно MeNO_2) для нитроакрилатов **1-4** и структурно-близких соединений

№	Соединение	$\delta^{15}\text{N}$, м.д.	Растворитель	Лит-ра
1		-11.18 (NO_2)	CDCl_3	–
2		-10.0 (NO_2)	CDCl_3	–
3		-19.0 (NO_2)	CDCl_3	–
4		-16.45 (NO_2)	CDCl_3	–
M*		-6.1 (NO_2) -283.5 (N)	$\text{DMCO-}d_6$	[72]
M		-5.0 (NO_2) -318.4 (N)		
M		1.6 (NO_2) -259.9 (NH)	$\text{DMCO-}d_6$	[73]
M		0.6 NO_2 (д, J 8.0) -277.1 NH (д, J 98.0), -262.8 NH (д, J 97.0).		
M		3.0 NO_2 (д, J 4), -256.9 NH (д, J 92.6), -111.0 (N).		
M		3.3 NO_2 (д, J 4), -254.6 NH (д, J 86.9), -118.1 (N).		
M		-11.0 (NO_2) -271 (NH)	$\text{DMCO-}d_6$	[74]
M		1.9 NO_2 (д, 2J 7.1Hz) 28.3 CH=N (д, 2J 2.4Hz)	CDCl_3	[75]

* Здесь и далее по тексту в таблицах **M** – модельное соединение.

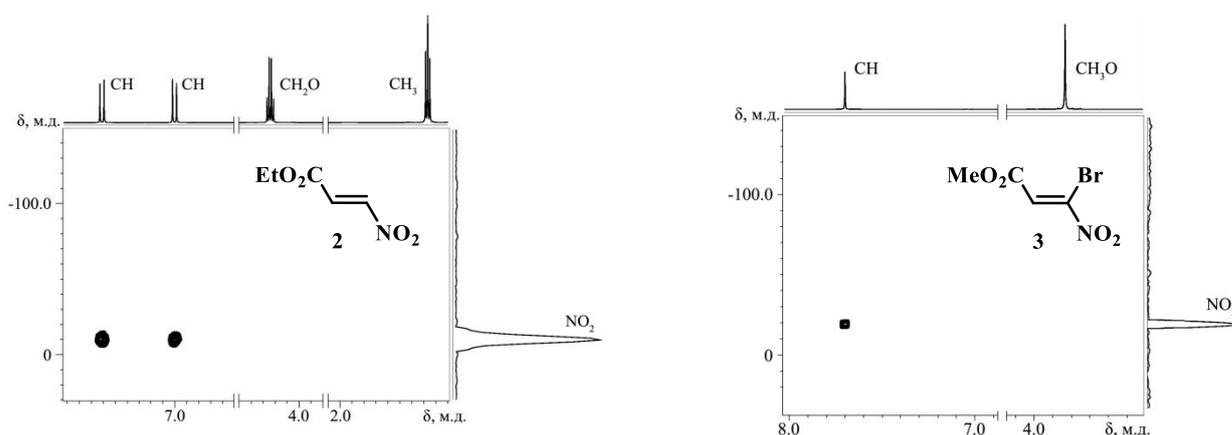


Рисунок 2.1 – Спектры ЯМР ^1H - ^{15}N НМВС соединений **2** и **3** в CDCl_3

2.2 Взаимодействие алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с циклическими СН-кислотами

Для исследования химического поведения нитро- **1**, **2** и бромнитроакрилатов **3**, **4** в реакциях с циклическими СН-кислотами нами использованы представители неенолизирующихся, енолизирующихся или существующих в енольной форме кислот (рисунок 2.2).

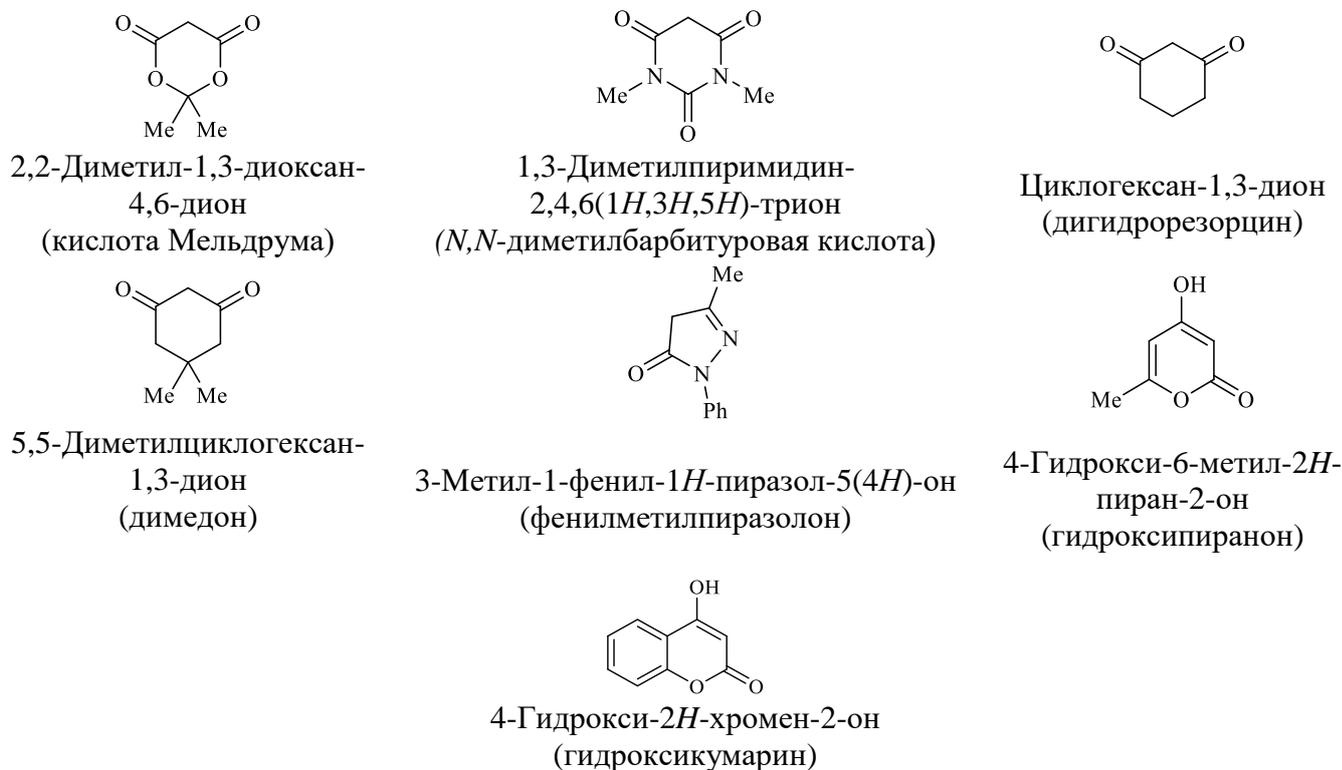


Рисунок 2.2 – Представители циклических СН-кислот, рассматриваемые в работе. В скобках представлены названия соединений, используемые далее по тексту.

2.2.1 3-Нитроакрилаты в реакциях с циклическими СН-кислотами

Первые опыты по изучению взаимодействия алкил-3-нитроакрилатов с представителями СН-кислот в присутствии триэтиламина, метилата натрия и *n*-бутиллития в качестве катализатора оказались эффективным в единичных случаях с 2-фенил-1,3-индандионом [77], *трет*-бутил-1-метил-3,5-диоксоциклогексанкарбоксилатом [78], дигидрорезорцином [79], гексагидро-1*H*-инден-1,3(2*H*)-дионом [80], 3,6-диметокси-2-(пропан-2-ил)-2,5-дигидропиразином [81]. При этом, присоединение других СН-кислот, в том числе и кислоты Мельдрума в предложенных условиях авторами [79] не зафиксировано.

Оказалось, что алкил-3-нитроакрилаты **1**, **2** в растворе безводного метанола в присутствии катализатора Родионова – спиртового раствора гидроксида триметилфениламмония [82] (0.1 моль) – при комнатной температуре успешно присоединяли использованные нами циклические СН-кислоты (**кислоту Мельдрума**, ***N,N*-диметилбарбитуровую кислоту**, **дигидрорезорцин**, **димедон**, **фенилметилпиразолон**, **гидроксипиранон**, **гидроксикумарин**), причем вне зависимости от степени енолизации используемой СН-кислоты во всех случаях получались аддукты Михаэля **5-18** с выходами 58-93% (схема 2.3).

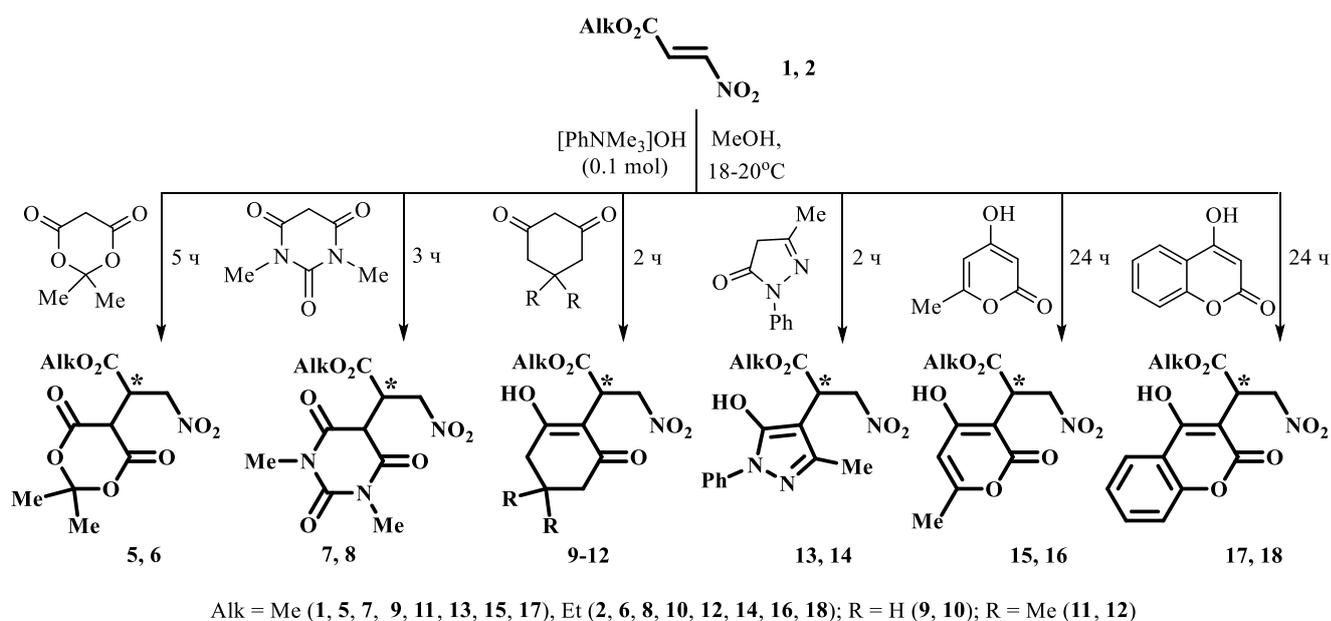
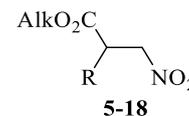


Схема 2.3 – Получение аддуктов Михаэля **5-18**

Синтезированные аддукты **5-8**, содержащие остаток кислоты Мельдрума и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты, в соответствии с литературными данными

[79, 83-88], закономерно демонстрируют кетонное строение остатка соответствующей СН-кислоты (таблица 2.2, 2.3).

Таблица 2.2 – Выходы, температуры плавления и данные ИК спектров замещенных алкил-3-нитропропаноатов **5-18**

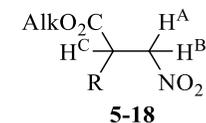


№	Alk	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr		
					NO ₂	AlkO-C=O (O-C=C-C=O)	ОН
5	Me		68	125-128	1391 ср 1558 с	1750 с 1758 пл 1785 ср	—
6	Et		61	97-100	1387 ср 1559 с	1757 с 1785 ср	—
7	Me		69	71-74	1380 с 1558 с	1686 с 1737 с	—
8	Et		58	—	1380 с 1558 с	1685 с 1733 ср	—
9	Me		93	93-96	1385 с 1557 с	1722 с (1597 с)	2577 ср.ш 3412 ср.уш
10	Et		93	99-102	1385 с 1560 с	1712 с (1587 с)	2584 ср.ш 3418 ср.уш
11	Me		90	122-124	1382 с 1556 с	1730 с (1577 пл)	2663 ср.ш 3441 сл.ш
12	Et		92	135-137	1386 с 1553 с	1732 с (1565 пл)	2632 ср.ш 3438 сл.ш
13	Me		61	147-149	1381 с 1560 с	1731 с	2688 ср.ш 3434 ср.уш
14	Et		93	89-92	1378 с 1560 о.с	1726 о.с	2799 ср.ш 3408 ср.уш
15	Me		83	165-168	1381 с 1555 с	1680 с 1735 с	2639 ср.уш 2961 ср.ш
16	Et		87	150-153	1382 ср 1560 с	1681 с 1726 с	2642 ср.уш 2884 ср.ш
17	Me		75	153-154	1382 ср 1556 с	1670 с 1745 с	3245 ср.ш
18	Et		75	97-100	1380 ср 1559 с	1692 с 1734 ср	3085 сл.ш

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C{¹H} продуктов **5-8** содержат сигналы атомов углерода всех структурных фрагментов молекулы (таблица 2.3).

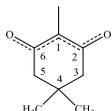
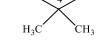
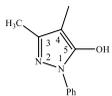
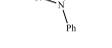
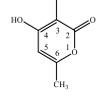
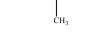
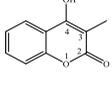
В спектрах ЯМР ¹H аддуктов **5-8** протоны CH₂NO₂ группы (δ 4.75-5.08 м.д.) и два метиновых протона H_C (δ 4.39-4.45 м.д.) и H_M (δ 4.02-4.24 м.д.) проявляются в виде спиновой системы ABCM (²J_{AB} 15.0-15.3, ³J_{AC} 5.3-5.5, ³J_{BC} 7.2-7.8, ³J_{CM} 2.1-2.3 Гц) (таблица 2.3, рисунок 2.3).

Таблица 2.3 – Данные спектров ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ замещенных алкил-3-нитропропаноатов 5-18



№	Alk	R	Спектр ЯМР, δ , м.д., J , Гц, CD_3CN								
			^1H					$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$			
			H^{A} (H^{B})	H^{C}	H^{M} (OH) [CH_2]	CH_3 (Ph) [C^5H]	CH_3O ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)	CH_2NO_2 (CH^{C})	CH_3O ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$) [$\text{C}=\text{O}$]	$\text{C}^1 - \text{C}^6$	CH_3 (Ph)
4	5	6	7	8	9	10	11	12			
5	Me		4.78 дд (5.07 дд) $^2J_{\text{AB}} 15.3$ $^3J_{\text{AC}} 5.5, ^3J_{\text{BC}} 7.2$	4.40 ддд	4.24 д $^3J_{\text{CM}} 2.2$	1.73 с 1.78 с	3.64 с	73.56 (40.86)	52.87 [169.81]	46.48 (C^5) 106.28 (C^2) 164.35 (C^6) 165.03 (C^4)	25.90 27.48
6	Et		4.78 дд (5.08 дд) $^2J_{\text{AB}} 15.3$ $^3J_{\text{AC}} 5.5, ^3J_{\text{BC}} 7.2$	4.39 ддд	4.21 д $^3J_{\text{CM}} 2.1$	1.73 с 1.78 с	(1.14 т 4.04-4.14 м $^3J 7.1$)	73.71 (40.98)	(13.17 62.37) [169.18]	46.46 (C^5) 106.21 (C^2) 164.47 (C^6) 165.17 (C^4)	25.96 27.50
7	Me		4.75 дд 5.05 дд $^2J_{\text{AB}} 15.1$ $^3J_{\text{AC}} 5.3, ^3J_{\text{BC}} 7.8$	4.45 ддд	4.06 д $^3J_{\text{CM}} 2.3$	3.17 с 3.20 с	3.61 с	73.79 (40.93)	52.79 [170.27]	49.04 (C^5) 151.46 (C^2) 166.37 (C_4/C_6) 167.34 (C_4/C_6)	28.13 28.36
8	Et		4.77 дд 5.07 дд $^2J_{\text{AB}} 15.0$ $^3J_{\text{AC}} 5.3, ^3J_{\text{BC}} 7.8$	4.44 ддд	4.02 д $^3J_{\text{CM}} 2.2$	3.17 с 3.21 с	(1.09 т 4.04 дк 4.10 дк $^2J 10.8, ^3J 7.1$)	73.97 (41.28)	(13.18 62.20) [169.56]	48.89 (C^5) 151.45 (C^2) 166.49 (C_4/C_6) 167.50 (C_4/C_6)	28.10 28.36
9	Me		4.26 дд (4.88 дд) $^2J_{\text{AB}} 13.8$ $^3J_{\text{AC}} 5.4, ^3J_{\text{BC}} 8.9$	4.56 дд	(8.41 уш.с) [1.85-1.95 м 2.30-2.45 м]	–	3.55 с	73.76 (37.11)	51.83 [171.84]	20.37 (C^4) 32.34 (C^3, C^5) 110.40 (C^1) 185.32 (C^2, C^6)	–
10	Et		4.25 дд (4.88 дд) $^2J_{\text{AB}} 13.8$ $^3J_{\text{AC}} 5.4, ^3J_{\text{BC}} 9.0$	4.54 дд	(8.46 уш.с) [1.84-1.95 м 2.30-2.45 м]	–	(1.11 т 4.00 дк 4.05 дк $^2J 10.8, ^3J 7.1$)	73.69 (37.22)	(13.42 60.91) [171.31]	20.36 (C^4) 32.33 (C^3, C^5) 110.43 (C^1) 185.43 (C^2, C^6)	–

Продолжение таблица 2.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
11	Me		4.33 дд (4.90 дд) $^2J_{AB}$ 13.5 $^3J_{AC}$ 6.1, $^3J_{BC}$ 8.4	4.56 дд	(8.24 уш.с) [2.26 с]	1.01 с	3.55 с	73.78 (37.07)	51.84 [171.68]	31.89 (C ⁴) 45.95 (C ³ , C ⁵) 109.24 (C ¹) 184.38 (C ² , C ⁶)	27.11
12	Et		4.31 дд (4.90 дд) $^2J_{AB}$ 13.6 $^3J_{AC}$ 6.0, $^3J_{BC}$ 8.5	4.54 дд	(8.34 уш.с) [2.26 с]	1.02 с	(1.10 т 3.98 дк 4.07 дк 2J 10.8, 3J 7.1)	73.77 (37.20)	(13.46 60.92) [171.16]	31.95 (C ⁴) 45.93 (C ³ , C ⁵) 109.40 (C ¹) 184.47 (C ² , C ⁶)	27.10
13	Me		4.64 дд (5.10 дд) $^2J_{AB}$ 14.5 $^3J_{AC}$ 6.3, $^3J_{BC}$ 8.7	4.32 дд	(9.38 уш.с)	2.16 с (7.19 т J 7.5 7.37 дд J 7.5, 8.5 7.57 д J 8.5)	3.64 с	73.28 (37.85)	52.34 [170.81]	99.87 (C ⁴) 149.19 (C ³) 160.94 (C ⁵)	10.57 (119.31, 125.44, 129.12, 136.93)
14	Et		4.63 дд (5.11 дд) $^2J_{AB}$ 14.5 $^3J_{AC}$ 6.1, $^3J_{BC}$ 8.8	4.30 дд	(9.52 уш.с)	2.16 с (7.18 т, 7.37 т 7.57 д J 7.5)	(1.16 т 4.09 дк 4.13 дк 2J 10.9, 3J 7.1)	73.29 (38.04)	(13.47 61.62) [170.32]	99.91 (C ⁴) 149.17 (C ³) 162.42 (C ⁵)	10.62 (119.37, 125.46, 129.11, 136.94)
15	Me		4.51 дд 4.99 дд $^2J_{AB}$ 13.8 $^3J_{AC}$ 6.1, $^3J_{BC}$ 8.3	4.64 дд	(9.13 уш.с)	2.17 д 4J 0.8 [6.01 к 4J 0.8]	3.60 с	73.04 (37.94)	52.23 [170.72]	96.48 (C ³) 99.41 (C ⁵) 163.13 (C ⁶) 163.43 (C ⁴) 166.77 (C ²)	19.05
16	Et		4.49 дд (4.98 дд) $^2J_{AB}$ 13.8 $^3J_{AC}$ 6.1, $^3J_{BC}$ 8.3	4.62 дд	(9.08 уш.с)	2.17 д 4J 0.8 [6.00 к 4J 0.8]	(1.12 т 4.06 дк 4.09 дк 2J 10.8, 3J 7.1)	73.06 (38.12)	(13.41 61.45) [170.17]	96.60 (C ³) 99.36 (C ⁵) 163.36 (C ⁶) 164.07 (C ⁴) 166.67 (C ²)	19.05
17	Me		4.61 дд (5.12 дд) $^2J_{AB}$ 14.4 $^3J_{AC}$ 5.7, $^3J_{BC}$ 8.3	4.85 дд		(7.33-7.40 м 7.64 тд J 1.5, 8.0 7.87 дд J 1.5, 8.0)	3.63 с	73.04 (38.87)	52.45 [170.58]	100.59 (C ³) 162.12 (C ⁴) 162.26 (C ²)	(115.36, 116.82, 123.24, 124.48, 133.05, 152.76)
18	Et		4.60 дд (5.13 дд) $^2J_{AB}$ 14.4 $^3J_{AC}$ 5.7, $^3J_{BC}$ 8.3	4.84 дд		(7.32-7.38 м 7.62 тд J 1.5, 8.0 7.88 дд J 1.5, 8.0)	(1.13 т 4.09 дк 4.12 дк 2J 10.8, 3J 7.1)	73.09 (39.09)	(13.37 61.75) [170.15]	100.54 (C ³) 152.79 (C ⁴) 162.31 (C ²)	(115.51, 116.78, 123.20, 123.29, 124.43, 132.98)

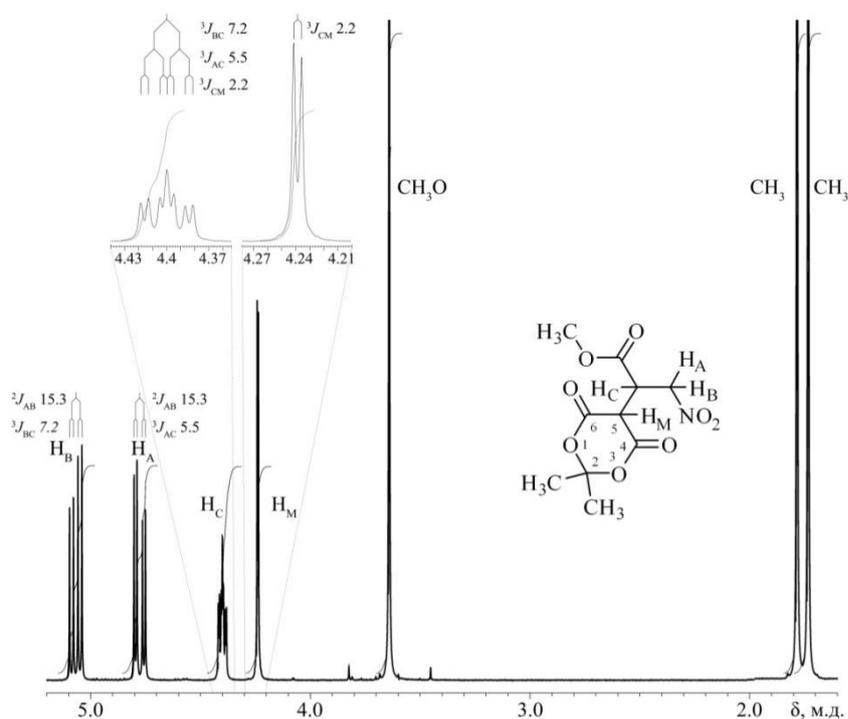


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР ^1H соединения **5** в CD_3CN

Спектры ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ продуктов **5-8** содержат сигналы атомов углерода всех структурных фрагментов молекулы, в том числе и карбонильных групп (C^4 и C^6) остатка соответствующей СН-кислоты (таблица 2.3, рисунок 2.4).

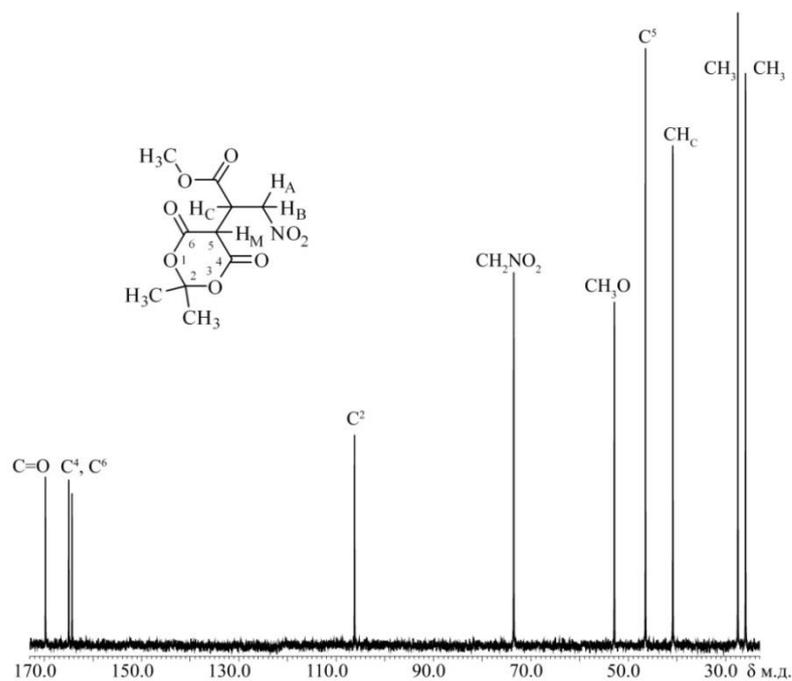


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединения **5** в CD_3CN

Вместе с тем, результаты ^1H - ^{13}C НМЖС эксперимента этого соединения свидетельствуют о наличии кросс-пиков метиновых протонов: H_C (δ 4.40 м.д.)/ CH_C (δ 40.86 м.д.) и H_M (δ 4.24 м.д.)/ C^5 (δ 46.48 м.д.), подтверждая кетонную форму продукта (таблица 2.3, рисунок 2.5).

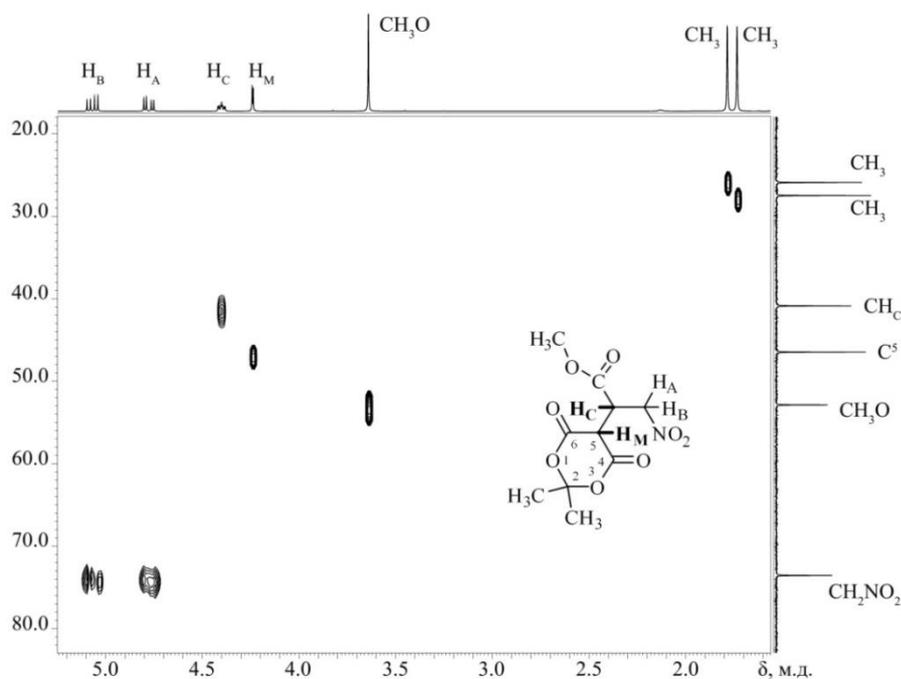


Рисунок 2.5 – Спектр ^1H - ^{13}C НМЖС соединения **5** в CD_3CN

Действительно, в спектре ^1H - ^{13}C НМЖС эксперимента, полученном для соединения **5**, только сигналы метиновых протонов H_C (δ 4.40 м.д.) и H_M (δ 4.24 м.д.) образуют кросс-пики с сигналами C^4 , C^6 (δ 164.35, 165.03 м.д.), а протоны CH_3O (δ 3.64 м.д.) демонстрируют один кросс-пик с самым слабопольным синглетом атома углерода $\text{C}=\text{O}$ (δ 169.81 м.д.), кроме того кросс-пики синглетов 2CH_3 (δ 1.73, 1.78 м.д.) и синглета при 106.28 м.д. позволяют приписать последний C^2 атому цикла (таблица 2.3, рисунок 2.6).

ИК спектры аддуктов **5**, **6** содержат две полосы поглощения сложноэфирных карбонильных групп ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1750-1757 и 1785 cm^{-1}), что, вероятно, является следствием наложения полос поглощения $\text{C}=\text{O}$ группы алкоксикарбонильного фрагмента и остатка кислоты Мельдрума. При этом, наблюдаемое расщепление полос поглощения в области 1750-1785 cm^{-1} типично для β -дикарбонильных структурных фрагментов [83].

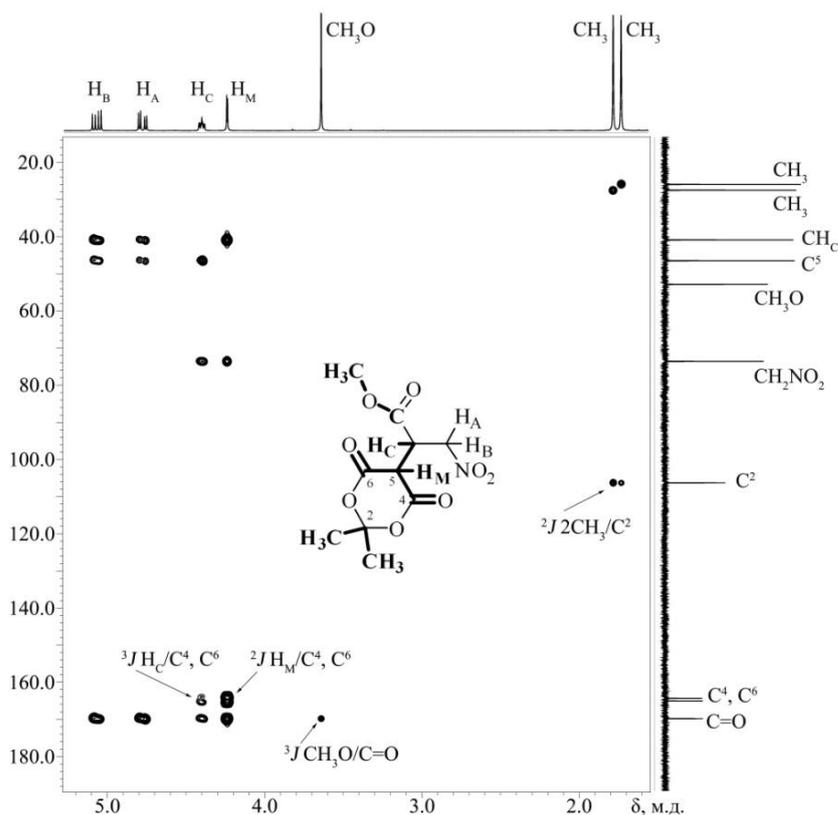


Рисунок 2.6 – Спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения **5** в CD_3CN

В свою очередь, в ИК спектрах аддуктов *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты **7**, **8** присутствуют полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ групп алкоксикарбонильного фрагмента ($1733\text{-}1738\text{ см}^{-1}$) и уширенные полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ групп циклического амида (1685 см^{-1}) (таблица 2.2).

Остаток СН-кислоты в молекуле синтезированных аддуктов **9-18** способен существовать в кетонной или енольной форме. Однако, судя по литературным данным [83, 89, 90], в растворе и твердой фазе для них следовало ожидать наличие енольной формы. Действительно, данные ИК, ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ спектроскопии продуктов **9-18** подтверждают енольную структуру фрагмента 1,3-циклогександиона (соединения **9-12**), пиразолонана (соединения **13, 14**) и пирана (соединения **15-18**) в их молекулах. Так, в ИК спектрах этих веществ присутствует широкая полоса поглощения гидроксигруппы в области $2577\text{-}3245\text{ см}^{-1}$ и сильная полоса сопряженной карбонильной группы (отдельно стоящая при $1587\text{-}1692\text{ см}^{-1}$ или в виде плеча при $1565\text{-}1577\text{ см}^{-1}$) кето-енольного фрагмента, характерные для такого рода

структур [83, 91]. В ИК спектрах соединений **13**, **14** $\nu_{\text{C=O}}$ кетона отсутствует, доказывая существование данных соединений в енольной форме. Вместе с тем, ИК спектры аддуктов **9**, **10** и **11**, **12** демонстрируют некоторые различия. В спектрах соединений **9**, **10**, содержащих фрагмент дигидрорезорцина, полоса поглощения $\nu_{\text{C=O}}$ сложноэфирной группы обнаруживается при 1712-1722 см^{-1} , которая в спектрах соединений **11**, **12**, содержащих фрагмент димедона, проявляется при 1730-1732 см^{-1} . Такая разница значений $\nu_{\text{C=O}}$, вероятно, обусловлена конкуренцией сложноэфирной и кето-енольной карбонильных групп при образовании водородных связей в межмолекулярных ассоциатах. Кроме того, в спектрах веществ **9**, **10** дополнительно присутствует уширенная полоса ν_{OH} при 3412-3418 см^{-1} , не проявляющаяся в спектрах аддуктов **11**, **12**.

В спектрах ЯМР ^1H веществ **9-18** протон енольной OH группы образует слабоинтенсивный широкий сигнал (8.24-9.52 м.д.), а протоны метиленовых групп CH_2NO_2 (в спектрах аддуктов **9-18**) и этильного заместителя сложноэфирной группы (в спектрах аддуктов **10**, **12**, **14**, **16**, **18**) демонстрируют эффект диастереотопии и образуют сигналы в виде двух дублетов дублетов ($^2J_{\text{AB}}$ 13.5-14.5, $^3J_{\text{AC}}$ 5.4-6.3 и $^3J_{\text{BC}}$ 8.3-9.0 Гц) и двух дублетов кватретонов (2J 10.8 и 3J 7.1 Гц), соответственно (рисунок 2.7).

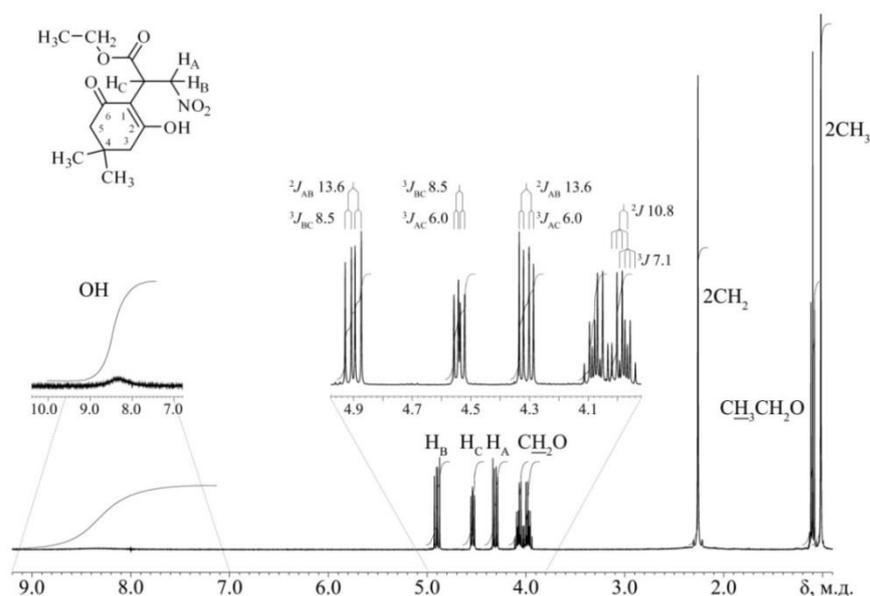


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР ^1H соединения **12** в CD_3CN

Такое отнесение сигналов подтверждают и результаты ^1H - ^1H dqf-COSY эксперимента, выполненного для представителя ряда – соединения **10** (рисунок 2.8).

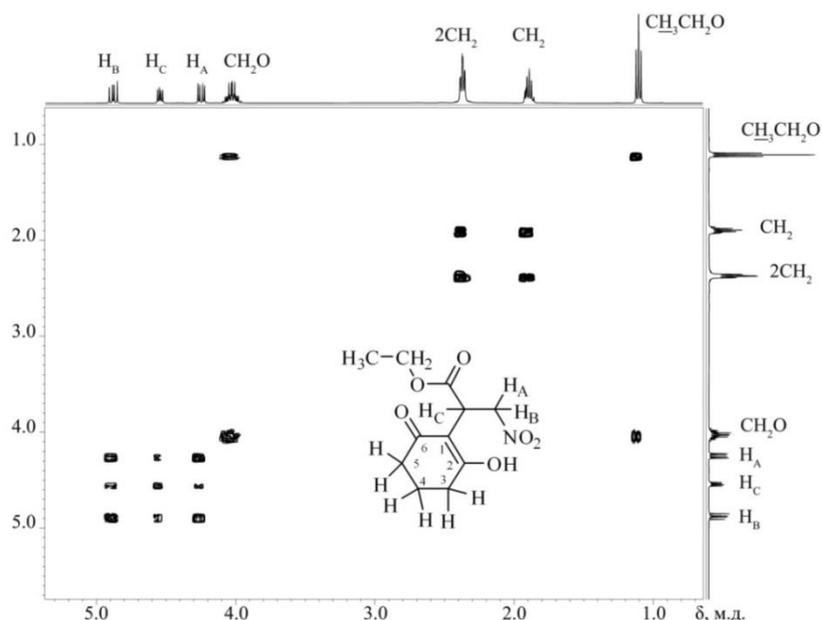


Рисунок 2.8 – Спектр ^1H - ^1H dqf-COSY соединения **10** в CD_3CN

В спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ веществ **9-12** обращает на себя внимание проявление атомов углерода карбонильных групп (C^2 и C^6) в виде одного слабоинтенсивного широкого сигнала при 184.38-185.43 м.д., а также атомов углерода метиленовых групп C^3 и C^5 , дающих один уширенный сигнал в области 32.33-45.95 м.д. (рисунок 2.9). Отнесение последних, а также остальных сигналов в спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ выполнено на основании результатов ^1H - ^{13}C HMQC (рисунок 2.9) и ^1H - ^{13}C HMBC экспериментов.

Действительно, в спектре ^1H - ^{13}C HMQC соединения **12** наблюдаются кросс-пики сигналов магнитно-неэквивалентных метиленовых протонов $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ (3.98 и 4.07 м.д.) и сигнала атома углерода при 60.92 м.д., протонов CH_2NO_2 (4.31, 4.90 м.д.) и сигнала при 73.77 м.д., сигнала двух метиленовых групп циклогександионового кольца (2.26 м.д.) и уширенного сигнала углерода при 45.93 м.д., а также сигнала протона H_C (4.54 м.д.) и сигнала при 37.20 м.д. (рисунок 2.10).

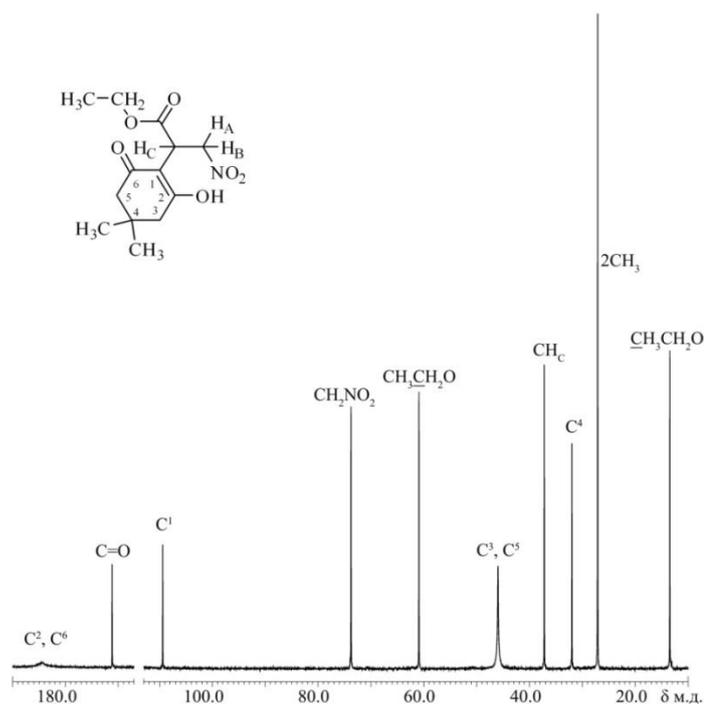


Рисунок 2.9 – Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединения **12** в CD_3CN

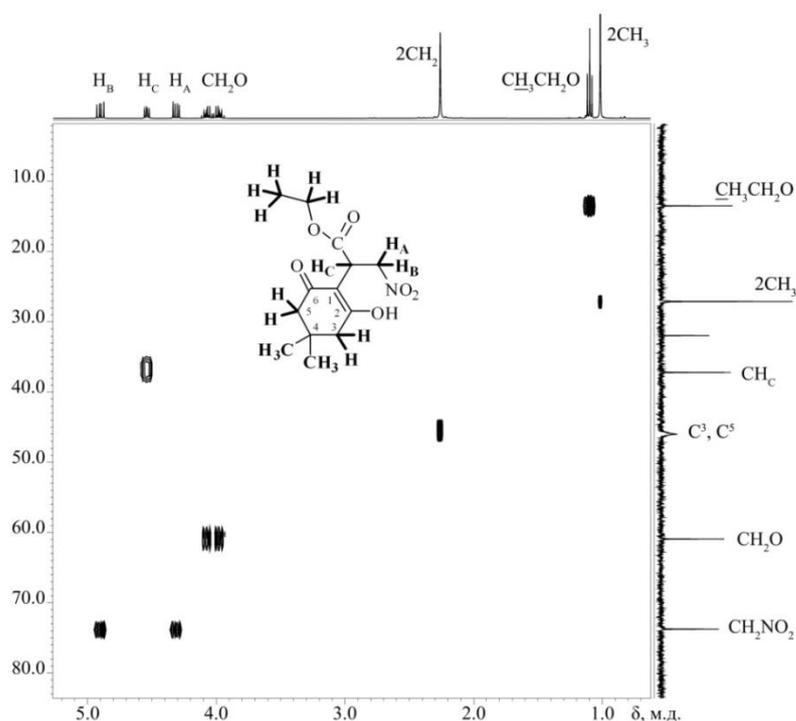
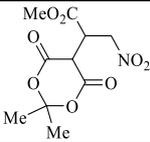
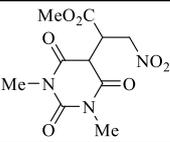
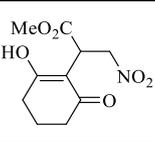
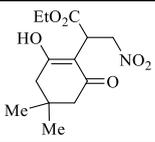
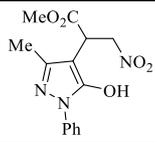


Рисунок 2.10 – Спектр $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC соединения **12** в CD_3CN

Исследование представителей синтезированных аддуктов – соединений **5**, **7**, **9**, **12**, **13** методом $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC в растворе CD_3CN показало, что атом азота нитрометильной группы образует сигнал в области 3.51–8.49 м.д. (таблица 2.4), что согласуется с литературными данными [92, 93].

Таблица 2.4 – Данные $\delta^{15}\text{N}$ для аддуктов **5, 7, 9, 12, 13** в CD_3CN

№ соед.	5	7	9	12	13
Формула					
$\delta^{15}\text{N}$, м.д.	3.51 (NO_2)	4.87 (NO_2) -229.77 (N-CH_3)	8.49 (NO_2)	7.06 (NO_2)	7.1 (NO_2) -52.54 (N^1)

Таким образом, алкил-3-нитроакрилаты успешно образуют аддукты Михаэля в реакциях с представителями СН-кислот – кислотой Мельдрума, *N,N*-диметилбарбитуровой кислотой, дигидрорезорцином, димедоном, фенилметилпиразолоном, гидроксипираноном, гидроксикумарином в присутствии катализатора Родионова в растворе безводного метанола. Спектральными методами установлено существование в енольной форме продуктов, содержащих остаток дигидрорезорцина, димедона, фенилметилпиразолона, гидроксипиранона, гидроксикумарина.

2.2.2 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с циклическими СН-кислотами

Первые опыты по изучению поведения алкил-3-бром-3-нитроакрилатов в реакциях с СН-кислотами, представленные ранее в работах В.М. Берестовицкой с соавторами [77], показали, что они реагируют с 2-фенил-1,3-индандионом при комнатной температуре в среде безводного бензола в присутствии Et_3N с образованием продуктов Ad_N [77], а метил-3-бром-3-нитроакрилат взаимодействует с димедоном и дигидрорезорцином при кипячении в растворе безводного метанола в присутствии AcOK , образуя бензофуран-3-карбоксилаты [94].

В результате проведенного нами исследования на примере этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** оказалось, что он реагирует с **дигидрорезорцином** и **димедоном** также при кипячении в безводном метаноле в присутствии AcOK (соотношение бромнитроакрилат : СН-кислота : AcOK = 1 : 1 : 1.5), в течение 1 ч, завершаясь образованием этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-карбоксилатов **19, 20** с выходами 89-90% (схема 2.4).

Взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** с гидроксипираноном и гидроксикумарином успешно протекает при комнатной температуре в течение 3 ч также в безводном метаноле в присутствии AcOK (соотношение бромнитроакрилат : СН-кислота : AcOK = 1 : 1 : 1.5), приводя к фуран-3-карбоксилатам **21-24** с выходами 77-81% (схема 2.4).

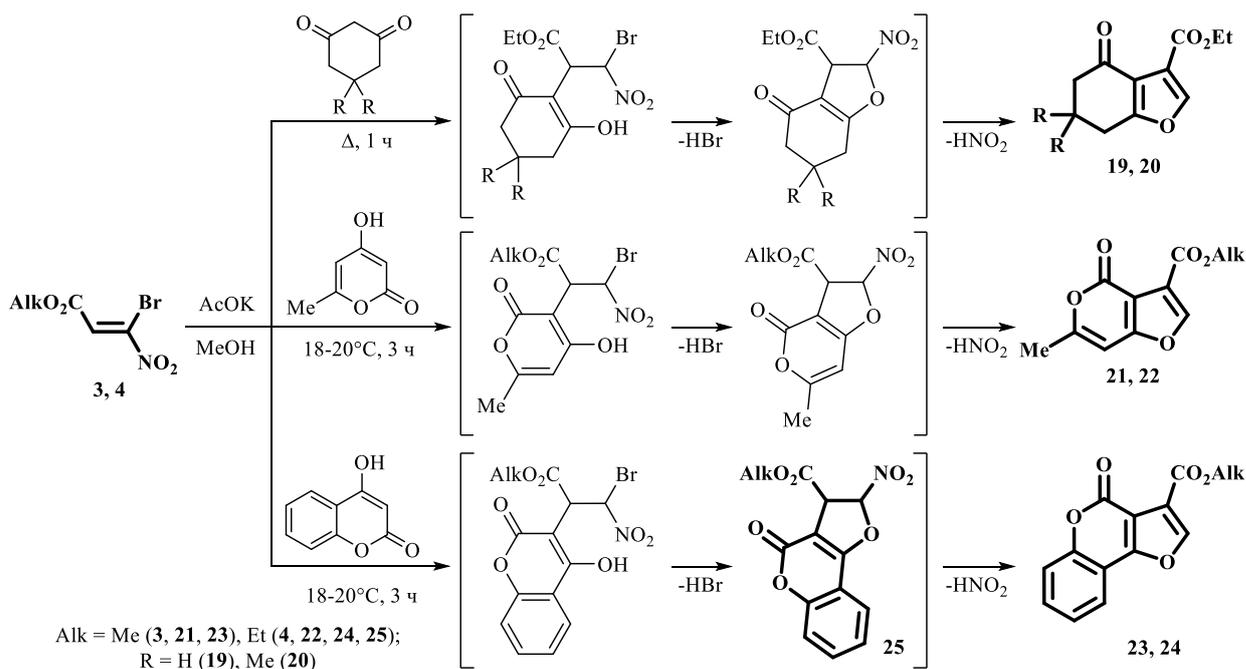


Схема 2.4 – Получение дигидрофуранкарбоксилатов **19-25**

Во всех случаях процесс протекает по схеме домино-реакции и включает первоначальное образование аддукта Михаэля, последующее внутримолекулярное *O*-алкилирование при участии енольного гидроксила и бромнитрометильной группы, а также дальнейшую ароматизацию путем элиминирования HNO_2 . В пользу такой последовательности превращений свидетельствует факт выделения нитросодержащего предшественника – нитродигидрофуранкарбоксилата **25** с выходом 78% при проведении реакции бромнитроакрилата **4** с гидроксикумарином при использовании уменьшенного количества основания (соотношение бромнитроакрилат : СН-кислота : AcOK = 1 : 1 : 1) и времени выдержки (1 ч). Отметим, что выдержка нитродигидрофуранкарбоксилата **25** в присутствии эквимольного количества

АсОК в растворе безводного метанола при комнатной температуре в течение 1 ч приводит к элиминированию HNO_2 и образованию фурукумаринкарбоксилата **24**. Последний получается также при кипячении нитродигидрофуранкарбоксилата **25** в EtOH в течение 3 ч (схема 2.4).

Строение полученных бензофуран-3-карбоксилатов **19-24** и нитродигидрофуранкарбоксилата **25** охарактеризовано данными ИК, ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ спектроскопии с привлечением гетерокорреляционных экспериментов (таблица 2.5, 2.6).

Исследование соединения **25** методом ^1H - ^{15}N HMBC в растворе CDCl_3 показало, что атому азота NO_2 группы отвечает сигнал при 2.31 м.д.

Наблюдаемая в спектре ЯМР ^1H соединения **25**, константа спин-спинового взаимодействия (КССВ) метиновых протонов C^2H и C^3H ($^3J_{\text{H}^2\text{H}^3} = 2.3$ Гц) свидетельствует об их трансoidalном расположении, что согласуется с литературными данными [95].

Исследование представителя ряда бензофуранкарбоксилатов – соединения **24** методом РСА подтвердило принятое строение (рисунок 2.11).

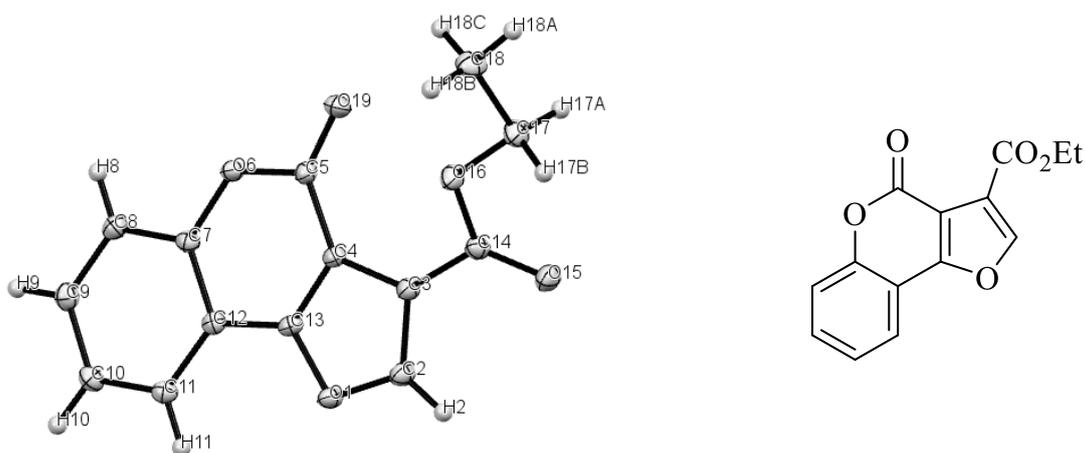
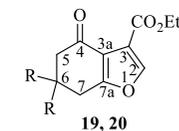


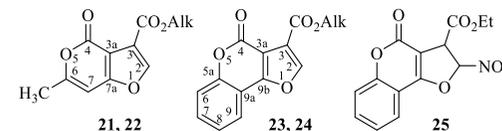
Рисунок 2.11 – Молекулярная структура соединения **24** по данным РСА

Таблица 2.5 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-карбоксилатов **19, 20**



№	R	Выход, %	Тпл, °C (Rf)	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, CDCl ₃									ИК спектр, ν, см ⁻¹ , CHCl ₃
				¹ H				¹³ C{ ¹ H}					C=O
				Alk	C ² H	C ⁵ H ₂ (C ⁷ H ₂)	R	Alk (C=O) [C ⁴ =O]	C ³ (C ²)	C ⁶ (CH ₃)	C ⁷ (C ⁵)	C ^{3a} C ^{7a}	
19	H	89	41-44	1.34 т 4.31 к ³ J 7.1	7.86	2.50-2.56 м (2.89 т ³ J 6.3)	2.16 пент J 6.5	14.29, 61.06 (162.01) [192.21]	117.52 (147.92)	22.25	23.70 (38.79)	118.80 168.49	1687 (плечо) 1693 с 1735 с
20	Me	90	(0.67)	1.33 т 4.30 к ³ J 7.1	7.88 с	2.41 с (2.74 с)	1.11 с	14.30, 61.03 (161.99) [191.75]	117.38 (148.45)	35.02 (28.46)	37.58 (53.19)	117.71 167.64	1687 с 1734 с

Таблица 2.6 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики фуранкарбоксилатов **21-25**



№	Alk	Выход, %	Тпл, °С	Спектр ЯМР, δ , м.д., J , Гц, CDCl ₃								ИК спектр, ν , см ⁻¹ , KBr
				¹ H			¹³ C{ ¹ H}					C=O
				Alk (CH ₃)	C ² H (C ³ H)	Ar	Alk (C=O) [CH ₃]	C ² (C ³) [C ^{3a}]	C ⁴ =O (C ^{5a}) [C ⁶]	C ⁷ (C ^{7a}) [C ⁸]	C ⁹ (C ^{9a}) [C ^{9b}]	
21	Me	77	174-177	3.89 с (2.32 д ⁴ J 0.9)	8.00 с	6.41 к (C ⁷ H) ⁴ J 0.8	52.38 (161.51) [20.32]	148.78 (117.24) [105.44]	157.41 [161.73]	95.26 (163.49)	–	1725 с 1785 о.с
22	Et	81	105-107	1.36 т 4.37 к ³ J 7.1 (2.33 д ⁴ J 0.9)	7.99 с	6.40 к (C ⁷ H) ⁴ J 0.9	14.29 61.41 (161.02) [20.33]	148.56 (117.62) [105.54]	157.42 [161.66]	95.25 (163.44)	–	1751 о.с уш
23	Me	77	171-173	3.94 с	8.20 с	7.36 т.д (C ⁸ H) J 0.9; J 7.7 7.44 д.д (C ⁹ H) J 0.4; J 8.4 7.56 т.д (C ⁷ H) J 1.5; J 7.9 7.88 д.д (C ⁶ H) J 1.5; J 7.8	52.51 (161.33)	149.93 (107.84) [118.43]	155.68 (153.05) [121.19]	131.79 [124.69]	117.35 (112.07) [159.31]	1737 о.с. 1758 о.с.
24	Et	80	118-120	1.39 т 4.40 к ³ J 7.1	8.18 с	7.34 т.д (C ⁸ H) J 1.0; J 7.6 7.42 д.д (C ⁹ H) J 0.4; J 8.3 7.54 т.д (C ⁷ H) J 1.55; J 7.9 7.86 д.д (C ⁶ H) J 1.4; J 7.8	14.31 61.60 (160.83)	149.77 (107.91) [118.76]	155.69 (153.01) [121.18]	131.74 [124.67]	117.31 (112.07) [159.24]	1699 о.с 1751 о.с
25	Et	78	139-141	1.34 т 4.32 к ³ J 7.1	6.65 д (4.66 д) ³ J 2.3	7.39 т.д (C ⁸ H) J 0.9; J 7.6 7.43 д.д (C ⁹ H) J 0.3; J 8.4 7.68 т.д (C ⁷ H) J 1.5; J 7.9 7.81 д.д (C ⁶ H) J 1.5; J 7.9	14.12 63.54 (167.10)	107.20 (52.52) [100.48]	166.30 (155.61) [123.26]	134.36 [124.91]	117.38 (110.92) [157.51]	1725 о.с 1738 о.с

Примечание: в ИК спектре соединения **25** полосы поглощения NO₂ группы проявляются при 1372, 1592 см⁻¹

Изученное нами взаимодействие бромнитроакрилатов **3**, **4** с кислотой Мельдрума и фенилметилпиразолоном в условиях сопоставимых с вышеуказанными (соотношение бромнитроакрилат : СН-кислота : АсОК = 1 : 1 : 1.5, безводный метанол, комнатная температура, 3 ч) в отличие от ранее рассмотренных реакций (схема 2.4) протекало иначе на стадии трансформации аддукта Михаэля, который, в этом случае, претерпевал внутримолекулярное С-алкилирование с формированием спиросочлененных нитроциклопропанкарбоксилатов **26-29** (схема 2.5). Отметим, что некоторые *gem*-бромнитроалкены в реакциях с такими циклическими СН-кислотами, как 1*H*-инден-1,3(2*H*)-дион, фенилметилпиразолон, индолин-2-он и бензофуран-2(3*H*)-он также образуют спиронитроциклопропановые структуры [96-100].

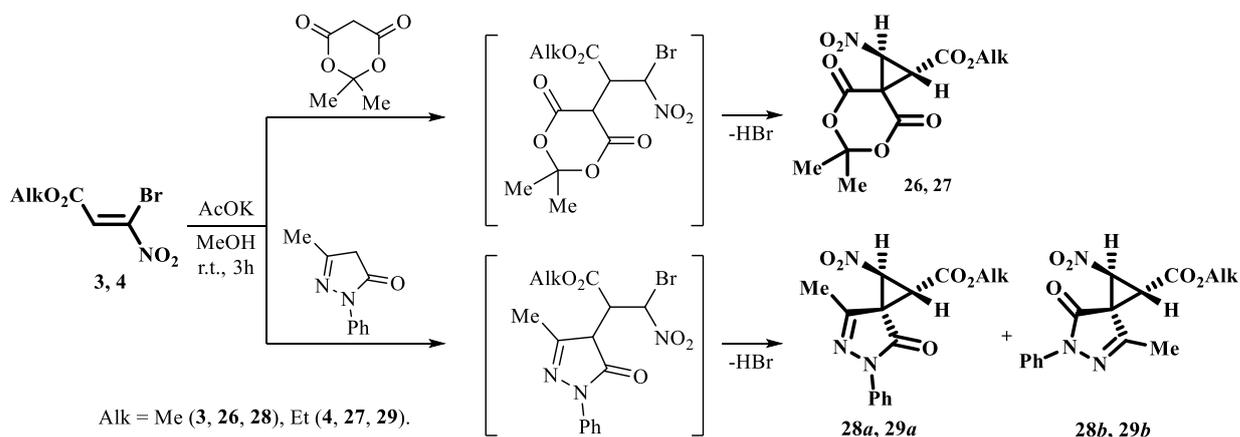
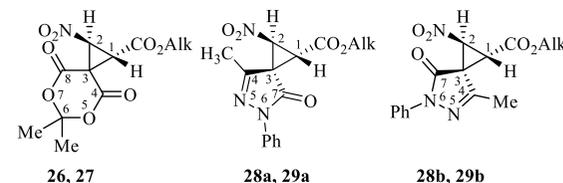


Схема 2.5 – Получение спиронитроциклопропанкарбоксилатов **26-29**

Судя по спектрам ЯМР ^1H , нитроциклопропанкарбоксилаты **26**, **27** образуются в виде одного диастереомера, а соединения **28**, **29** – в виде смеси двух диастереомеров **28a**, **b** и **29a**, **b** (соотношение $a : b = 2 : 1$, таблица 2.7), легко разделяемых методом колоночной хроматографии на силикагеле.

В ИК спектрах нитроциклопропанкарбоксилатов **26-29** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп внециклической ($1743\text{-}1755\text{ см}^{-1}$) и циклической (1781 , 1784 см^{-1}) сложноэфирной функции, циклического амида ($1717\text{-}1723\text{ см}^{-1}$), а также нитрогруппы ($\nu_{\text{as}} 1561\text{-}1570\text{ см}^{-1}$, $\nu_{\text{s}} 1360\text{-}1372\text{ см}^{-1}$) (таблица 2.8).

Таблица 2.7 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики нитроциклопропанкарбоксилатов **26-29**

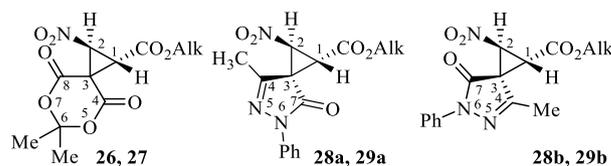


№	Alk	Выход, %	Диастереомер	Тпл, °C (Rf)	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, CDCl ₃									
					¹ H				¹³ C { ¹ H}					
					Alk	C ¹ H (C ² H)	CH ₃	Ph	Alk (CH ₃)	C=O (C ⁷ =O) [C ⁴ =O, C ⁸ =O]	C ¹ (C ²) (C ³)	C ⁶ (C ⁴)	Ph	
26	Me	56	–	144-146	3.80 с	4.04 д 5.37 д ³ J 6.9	1.88 с 1.91 с	–	53.89 (27.74, 27.96)	162.32 [161.07 161.76]	37.47 (68.11) [34.73]	107.45	–	
27	Et	20	–	108-111	1.29 т 4.26 к ³ J 7.2	4.03 д 5.38 д ³ J 6.9	1.89 с 1.91 с	–	14.00 63.42 (27.81, 27.92)	161.78 [161.19 161.70]	37.76 (68.09) [34.75]	107.39	–	
28¹	Me	77	47 ²	a	119-121 (0.42)	3.96 д 5.26 д ³ J 6.3	2.11 с	7.22 т J 7.5 (H ^p) 7.41 дд J 7.5, J 8.5 (H ^m) 7.84 д J 8.5 (H ^o)	53.63 (14.85)	162.40 (165.26)	34.39 (68.34) [43.56]	(152.05)	118.88 (C ^o) 125.99 (C ^p) 129.12 (C ^m) 137.47 (C ⁱ)	
			12 ²	b	97-100 (0.26)	3.84 с	3.75 д 5.37 д ³ J 6.4	2.13 с	7.21 т J 7.5 (H ^p) 7.40 дд J 7.5, J 8.7 (H ^m) 7.84 д J 8.7 (H ^o)	53.70 (15.25)	164.39 (164.83)	36.66 (66.66) [42.85]	(152.86)	118.89 (C ^o) 125.93 (C ^p) 129.09 (C ^m) 137.54 (C ⁱ)
29¹	Et	67	19 ²	a	143-145 (0.6)	1.29 т 4.26 к ³ J 7.2	3.95 д 5.25 д ³ J 6.3	2.11 с	7.22 т J 7.5 (H ^p) 7.41 дд J 7.5, J 8.5 (H ^m) 7.84 д J 8.5 (H ^o)	14.14 63.11 (14.85)	161.89 (165.23)	34.61 (68.42) [43.63]	(152.10)	118.86 (C ^o) 125.94 (C ^p) 129.12 (C ^m) 137.51 (C ⁱ)
			10 ²	b	(0.5)	1.33 т 4.26 дк 4.30 дк ² J 10.8 ³ J 7.2	3.73 д 5.37 д ³ J 6.4	2.13 с	7.21 т J 7.5 (H ^p) 7.39 дд J 7.5, J 8.6 (H ^m) 7.85 д J 8.6 (H ^o)	14.10 63.28 (15.27)	164.31 (164.47)	36.91 (66.70) [42.87]	(152.98)	118.85 (C ^o) 125.89 (C ^p) 129.08 (C ^m) 137.59 (C ⁱ)

Примечания: 1. Для соединений **28**, **29** соотношение диастереомеров **a** : **b** = 2 : 1.

2. Выходы индивидуальных диастереомеров после двукратного разделения методом колоночной хроматографии.

Таблица 2.8 – Данные ИК спектров нитроциклопропанов **26-29**



№	Alk	Диа- стерео- мер	ИК спектр, ν , cm^{-1}				
			Alk-C=O	O-C=O	N-C=O	$\nu_{\text{as}} \text{NO}_2$	$\nu_{\text{s}} \text{NO}_2$
26	Me	–	1755 о.с	1784 с	–	1563 о.с	1364 с
27	Et	–	1744 о.с	1781 ср	–	1570 о.с	1372 ср
28	Me	<i>a</i>	1751 с	–	1717 с	1562 о.с	1366 с
		<i>b</i>	1742 с	–	1722 с	1565 о.с	1360 ср
29	Et	<i>a</i>	1747 с	–	1717 с	1561 о.с	1363 с
		<i>b</i>	1743 пл	–	1723 уш.с	1564 о.с	1370 с

Примечание: ИК спектры соединений **26**, **27** получены в таблетке KBr, а ИК спектры соединений **28**, **29** сняты в растворе CHCl_3 .

Исследование представителей нитроциклопропанкарбоксилатов **26**, **28a**, **29a** методом ^1H - ^{15}N HMBC в растворе CDCl_3 показало, что атому азота NO_2 группы отвечает сигнал в области $-12.1 \div -15.2$ м.д., что согласуется с немногочисленными литературными данными для нитроциклопропановых структур [101] (таблица 2.9). Причем, принимая во внимание близость значений химических сдвигов атомов азота нитрогруппы в нитро- и бромнитроакрилатах **1-4** ($\delta_{\text{N}} -10.0 \div -19.0$ м.д.), а также в нитроциклопропанах ($\delta_{\text{N}} -12.1 \div -15.2$ м.д.), можно предположить, что такая картина спектров свидетельствует об эффективной электронной проводимости циклопропанового кольца.

Наблюдаемая в спектрах ЯМР ^1H соединений **26-29**, константа спин-спинового взаимодействия метиновых протонов (C^1H и C^2H) циклопропанового кольца ($^3J_{\text{H}^1\text{H}^2} = 6.3-6.9$ Гц) свидетельствует об их трансoidalном расположении (таблица 2.8), что согласуется с литературными данными для структурно близких соединений [95, 102, 103] и позволяет приписать им конфигурацию *rel*-1R, 2S.

Таблица 2.9 – Значения $\delta^{15}\text{N}$ для соединений **25**, **26**, **28a**, **29a** в CDCl_3

№ соед.	26	28a	29a
Формула			
$\delta^{15}\text{N}$, м.д.	-15.2 (NO_2)	-12.1 (NO_2) -45.87 (N^5)	-14.3 (NO_2) -46.44 (N^5)
№ соед.	M		M
Формула			
$\delta^{15}\text{N}$, м.д.	-21.0 (NO_2) -85.6 (N)		-16.8 (NO_2) -87.7 (N)
Лит-ра	[101]		

Примечание: Спектры ^{15}N модельных соединений сняты в растворе ДМСО- d_6 .

Результаты ^1H - ^1H NOESY экспериментов для

индивидуальных диастереомеров соединений **28**, **29**, полученные с варьируемым значением mix. time (τ 0.5, 1, 1.5, 2 сек), демонстрируют корреляции NOE

протонов $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_3$ (гетероцикла) для диастереомеров **28a**, **29a** и $\text{C}^2\text{H}/\text{CH}_3$ (гетероцикла) для диастереомеров **28b**, **29b** (рисунок 2.12).

Наличие этих корреляций свидетельствует о реализации для диастереомеров **28a**, **29a** такого расположения спироциклов, при котором метильный заместитель пиразолона и нитрогруппа оказываются по одну сторону от циклопропанового кольца, а для диастереомеров **28b**, **29b** такое положение занимает метильная и алкоксикарбонильная группа. Таким образом, в целом, диастереомерам **28a**, **29a** следует приписать конфигурацию *rel*-1R, 2S, 3S, а диастереомерам **28b**, **29b** – *rel*-1R, 2S, 3R.

Результаты РСА, выполненного для соединений **27**, **28b**, **29a**, подтверждают принятое расположение метиновых протонов и

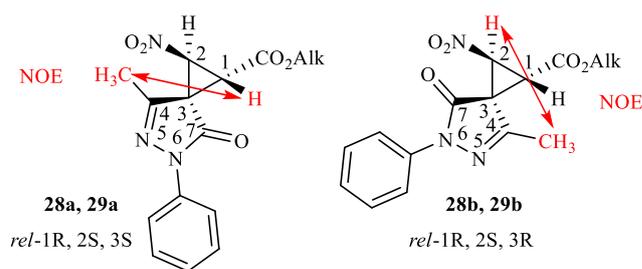


Рисунок 2.12 – NOE корреляции нитроциклопропанов **28**, **29**

относительную конфигурацию стереоцентров, а также полностью согласуются с выводами, сделанными на основании данных спектроскопии ЯМР (рисунок 2.13-2.15).

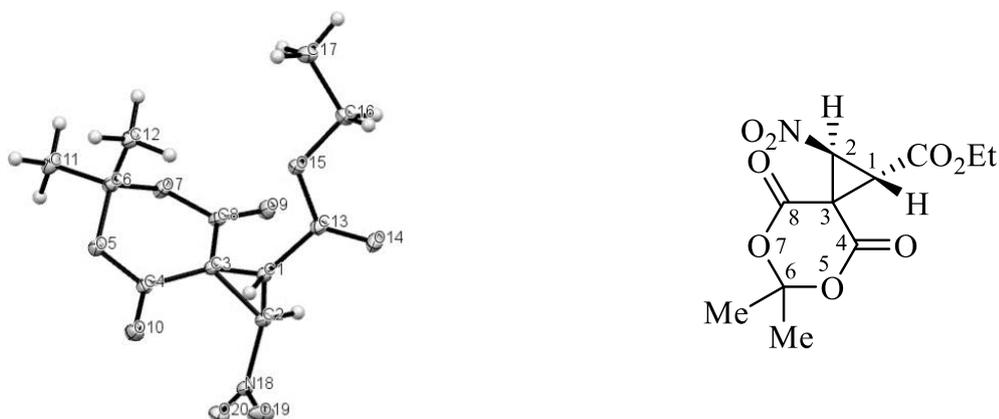


Рисунок 2.13 – Молекулярная структура *rel*-1R, 2S **27** по данным PCA

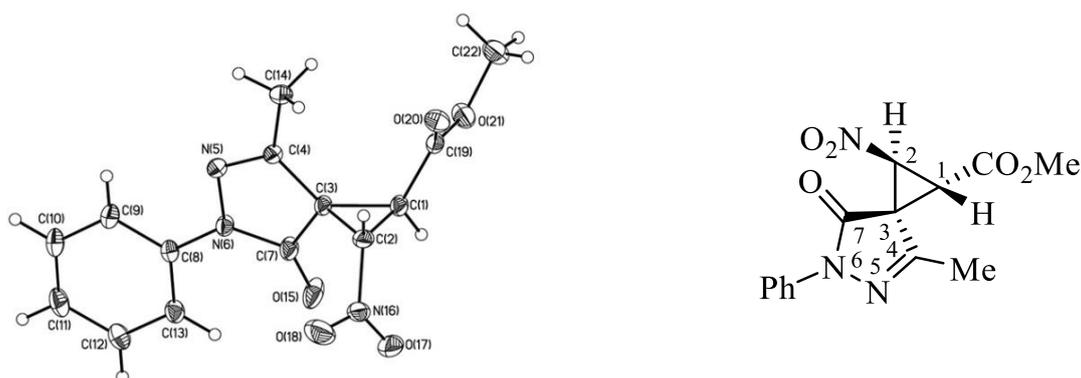


Рисунок 2.14 – Молекулярная структура *rel*-1R, 2S, 3R **28b** по данным PCA

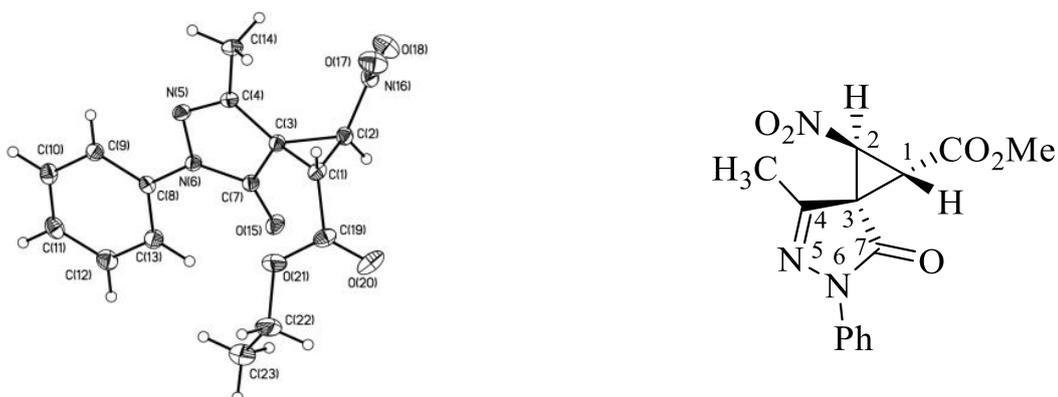


Рисунок 2.15 – Молекулярная структура *rel*-1R, 2S, 3S **29a** по данным PCA

Вместе с тем, обнаруженные значения длин связей C¹-C² (1.464(1)–1.474(2) Å) и C²-NO₂ (1.482(1)–1.485(1) Å) в молекулах нитроспироцикло-

пропанов **27**, **28b**, **29a** оказываются близки таковым в молекулах спироциклопропанов (C^1-C^2 1.4751–1.4782(15) Å) [101, 105] и конденсированного нитроциклопропана (C^1-C^2 1.4903(19) Å и C^2-NO_2 1.4811(17) Å) [101].

Рассмотрение полученных экспериментальных результатов по реакциям бромнитроакрилатов **3**, **4** с циклическими СН-кислотами с использованием квантово-химических расчетов (B3LYP/6-311+G(d,p) с учетом эффектов растворителя) позволяет выявить причины различных направлений взаимодействия.

Действительно, проведенная оценка барьеров образования и термодинамической устойчивости всех возможных конфигурационных изомеров (*цис*-/*транс*-изомеров) дигидрофурановых и циклопропановых структур на примере реакций метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** с дигидрорезорцином и фенилметилпиразолоном показала, что в одном случае направление реакции контролируется термодинамической устойчивостью конечных продуктов (дигидрофураны), а в другом случае – энергетическими барьерами переходных состояний (циклопропаны).

Так, в реакции бромнитроакрилата **3** с дигидрорезорцином циклизация промежуточного аниона (**Adduct2** *S,S* и *S,R*) может протекать через образование близких по энергии переходных состояний **TS2**, **TS3** и **TS4**, **TS5** (рисунок 2.16, 2.17). Однако, более выгодным оказывается образование дигидрофурановых продуктов **Furo3** и **Furo2** (-49.9 ккал/моль и -47.3 ккал/моль), причем наиболее выгодно образование *транс*-изомера (**Furo3**).

В тоже время, взаимодействии бромнитроакрилата **3** и фенилметилпиразолона может протекать с образованием *цис*-/*транс*-изомеров дигидрофуропиразолов – **Furo221**, **Furo213** (-38.1, -34.1 ккал/моль) и спироциклопропанов – **cProp2211**, **cProp221**, **cProp212**, **cProp2121** (-39.9, -40.1, -34.4, -35.8 ккал/моль), разница в термодинамической устойчивости которых невелика (рисунок 2.18, 2.19).

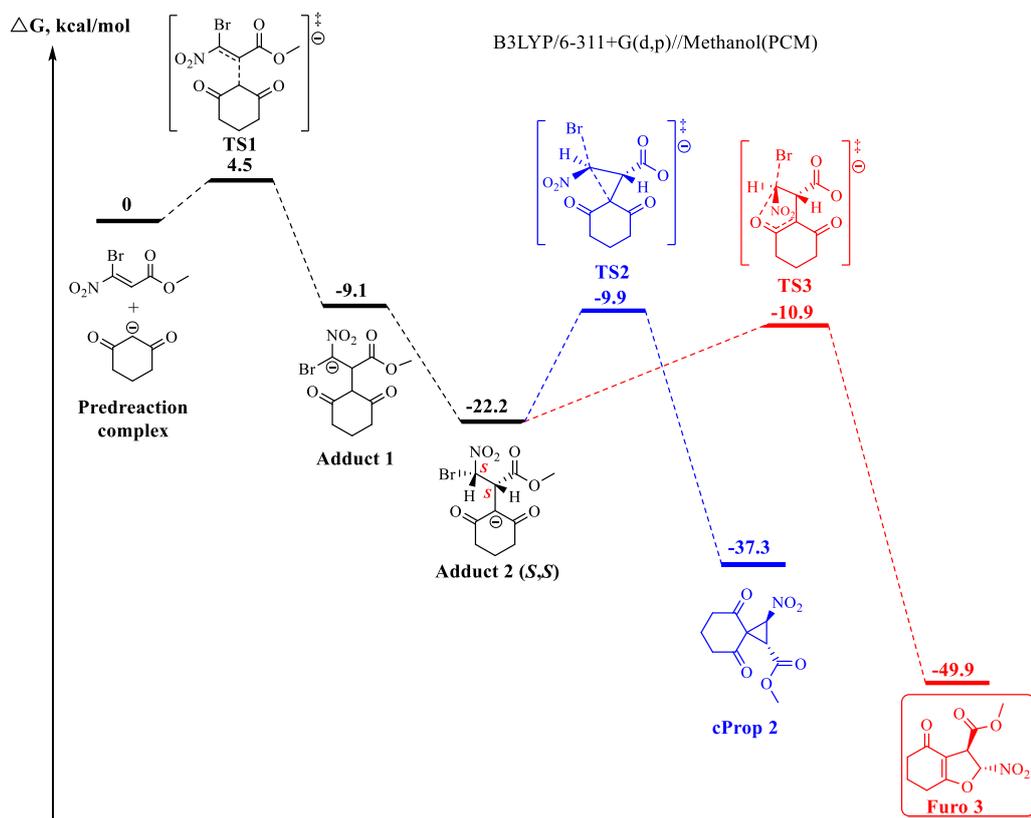


Рисунок 2.16 – Диаграмма изменения свободной энергии реакции бромнитроакрилата **3** с дигидрорезорцином при синтезе *транс*-продуктов

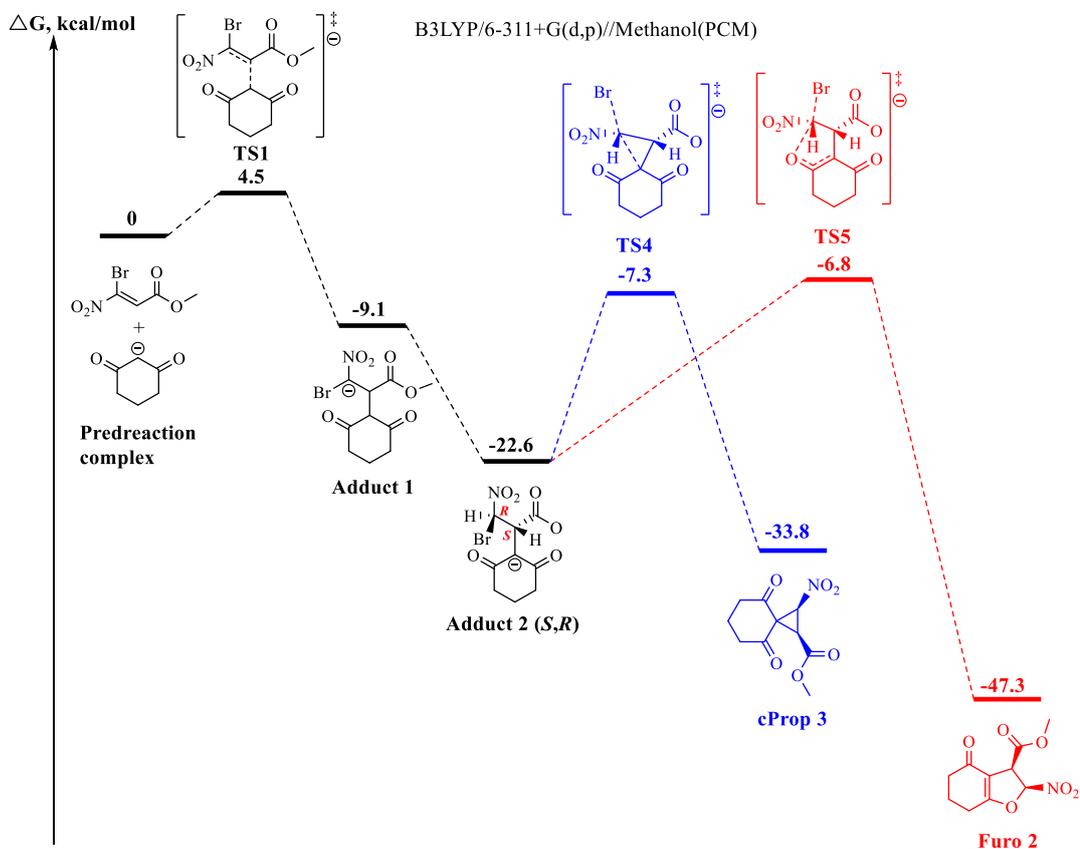


Рисунок 2.17 – Диаграмма изменения свободной энергии реакции бромнитроакрилата **3** с дигидрорезорцином при синтезе *цис*-продуктов

Вместе с тем, энергии переходных состояний при образовании циклопропанов – **TS8**, **TS9**, **TS11**, **TS12** (-11.82, -11.8, -7.9, -8.4 ккал/моль) оказываются существенно ниже таковых для дигидрофурапиразолов – **TS7**, **TS10** (-2.9, -3.2 ккал/моль) [рисунок 2.18, 2.19].

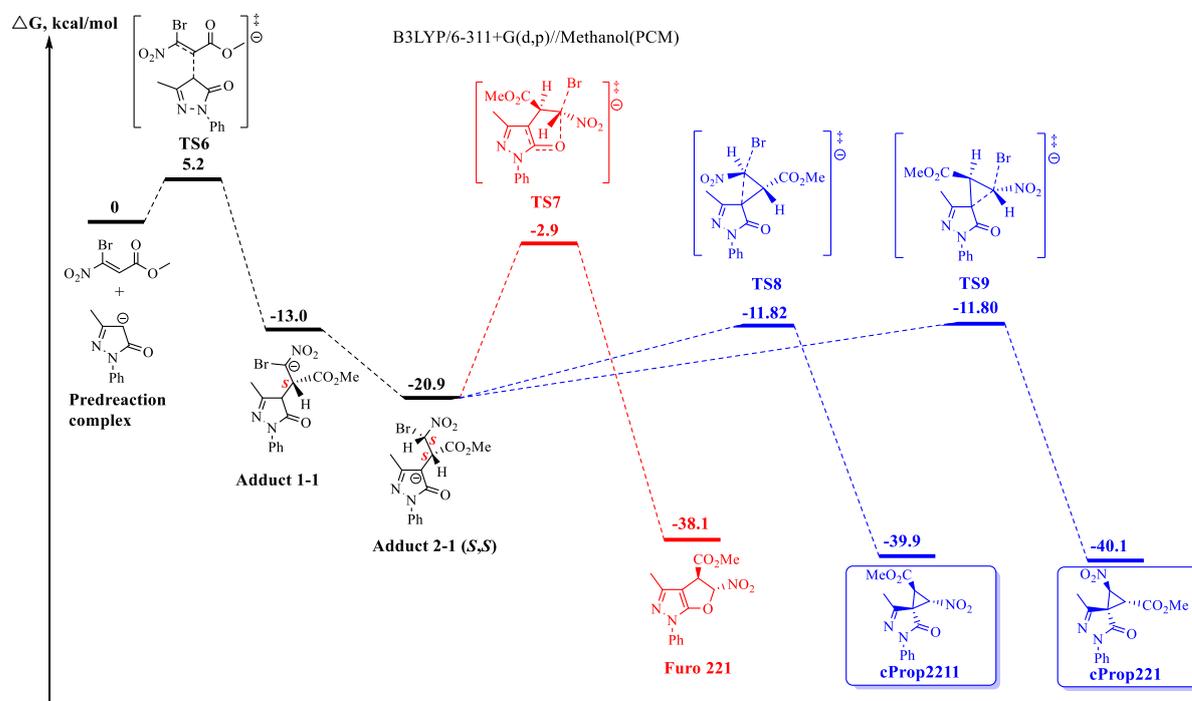


Рисунок 2.18 – Диаграмма изменения свободной энергии реакции бромнитроакрилата **3** с фенилметилпиразолоном при синтезе *транс*-продуктов

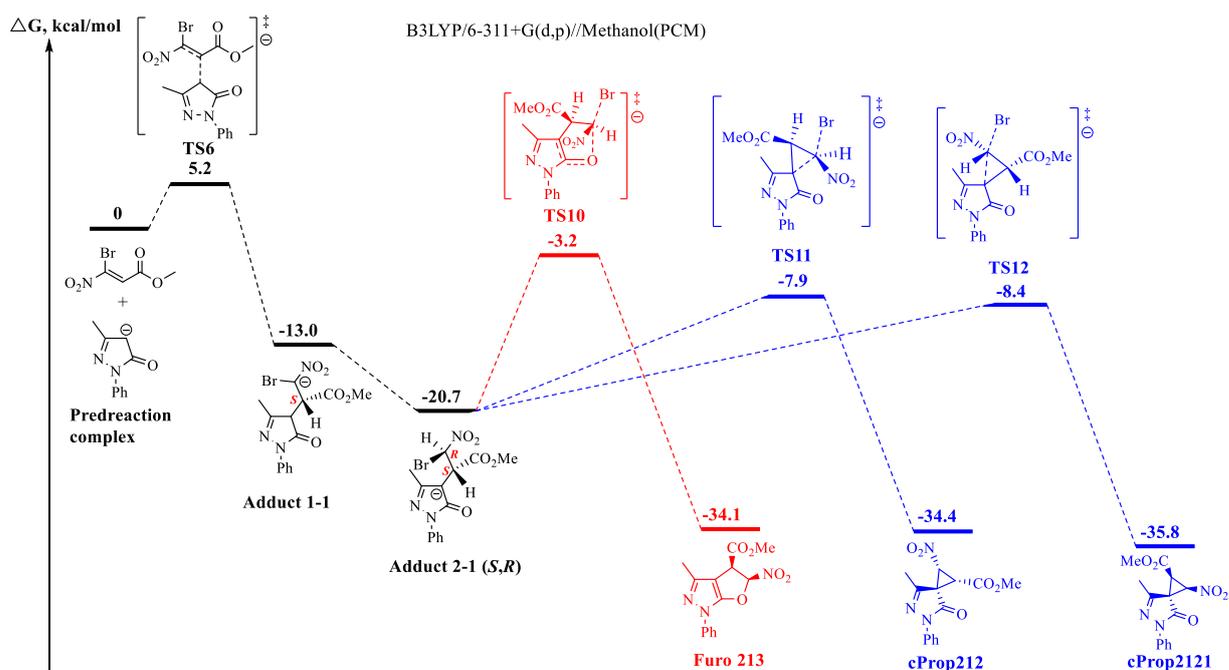


Рисунок 2.19 – Диаграмма изменения свободной энергии реакции бромнитроакрилата **3** с фенилметилпиразолоном при синтезе *цис*-продуктов

Таким образом, исследование реакций алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с широким рядом циклических СН-кислот продемонстрировало возможность синтеза аддуктов Михаэля (в случае нитроакрилатов) и продуктов их последующей трансформации (в случае бромнитроакрилатов), протекающей по пути внутримолекулярного *O*-алкилирования и ароматизации за счет элиминирования HNO_2 , приводящей к образованию конденсированных фуранкарбоксилатов, или внутримолекулярного *C*-алкилирования, завершающегося синтезом спиросочлененных нитроциклопропанкарбоксилатов.

2.3 Взаимодействие алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с 1,4-бинуклеофильными реагентами

Переход от реакций изучаемых нитроакрилатов с СН-кислотами к их взаимодействиям с гетеронуклеофилами продемонстрировал зависимость путей трансформации первоначальных аддуктов от природы нуклеофильных центров и условий проведения реакций.

Ранее, в работах О.Ю. Озеровой [106, 107] показано, что нитро- и бромнитроакрилаты успешно вступают в реакции с аминонитрогуанидином и приводят к получению замещенных гидразонов в случае нитроакрилата либо гетероциклической структуры – нитроиминосодержащему 1,2,4-триазин-5-ону в случае бромнитроакрилата (схема 2.6).

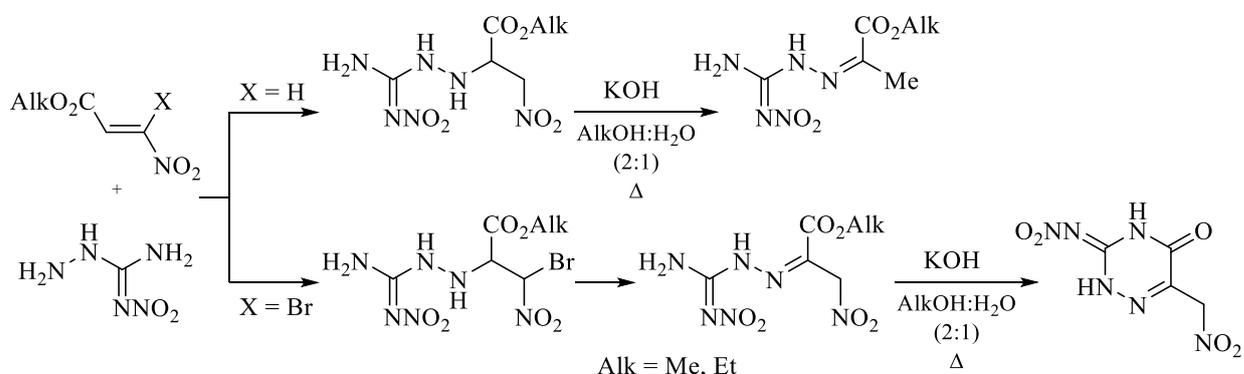


Схема 2.6 – Взаимодействие нитроакрилатов с нитроаминогуанидином

Учитывая тот факт, что нитроаминогуанидин выступает в качестве 1,4-бинуклеофила в реакциях с бромнитроакрилатами, представлялось

целесообразным изучить реакции нитро- и бромнитроакрилатов с аналогом нитроаминогуанидина – семикарбазидом. Вместе с тем, предваряя изучение поведения объектов исследования в реакциях с семикарбазидом, представлялось логичным исследовать их взаимодействие с замещенными гидразинами (гидразиды ароматических карбоновых кислот, 4-нитро- и 2,4-динитрофенилгидразин), поскольку семикарбазид можно рассматривать как замещенный гидразин.

2.3.1 3-Нитроакрилаты в реакциях с замещенными гидразинами и семикарбазидом

Оказалось, что взаимодействие алкил-3-нитроакрилатов **1**, **2** с гидразидами ароматических кислот наиболее успешно протекает в безводном ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 ч и приводит к образованию *аза*-аддуктов Михаэля **30-35** с выходами до 97% (схема 2.7).

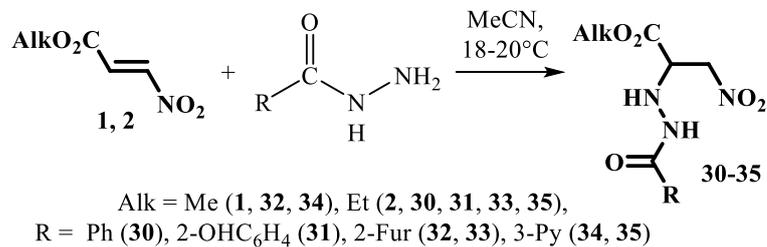


Схема 2.7 – Получение *аза*-аддуктов Михаэля **30-35**

В тоже время, реакции этил-3-нитроакрилата **2** с 4-нитрофенилгидразином и 2,4-динитрофенилгидразином потребовали кипячения исходных веществ в ацетонитриле в течение 1.5 ч, что может быть следствием невысокой растворимости нитрофенилгидразинов. В результате были получены этил-3-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)- и [2-(2,4-динитрофенил)-гидразинил]-пропаноаты **36**, **37** с выходами до 97% (схема 2.8).

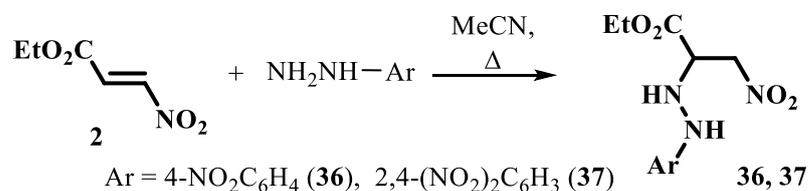
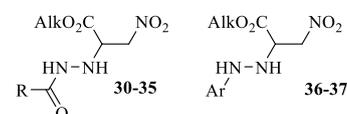


Схема 2.8 – Образование соединений **36**, **37**

Строение полученных *аза*-аддуктов Михаэля **30-37** подтверждают данные ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, в том числе гетерокорреляционные эксперименты ^1H - ^{13}C HMQC и HMBC (таблица 2.10, 2.11).

В ИК спектрах аддуктов **30-37** полосы поглощения несопряженной нитрогруппы находятся в областях $1358\text{-}1383\text{ см}^{-1}$ (ν_s), $1551\text{-}1573\text{ см}^{-1}$ (ν_{as}) и аминогрупп в области $3127\text{-}3426\text{ см}^{-1}$. Полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы сложноэфирного фрагмента проявляется в области $1727\text{-}1744\text{ см}^{-1}$, а амидного карбонила в ИК спектре соединений **30-35** обнаруживается в области $1595\text{-}1676\text{ см}^{-1}$ (таблица 2.10).

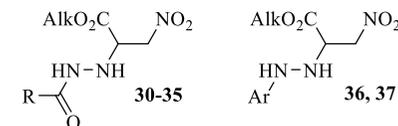
Таблица 2.10 – Выходы, температуры плавления, данные ИК спектров 3-нитропропаноатов **30-37**



№	R (Ar)	Alk	Выход, %	Тпл., °C	ИК спектр, ν , см^{-1} , KBr		
					NO_2 (Ar NO_2)	C=O (N-C=O)	NH (NH $_2$)
30	Et	Ph	60	79-81	1381 ср 1564 с	1742 с (1630 с)	3269 ср 3286 с
31	Et	2-ОНС $_6$ Н $_4$	42	86-88	1374 ср 1551 с	1733 с (1595 с)	3298 ср 3309 ср
32	Me	2-Fur	95	86-89	1383 ср 1573 с	1738 с (1658 с)	3127 сл 3290 с
33	Et		97		1377 ср 1563 о.с	1744 с (1676 с)	3309 сл 3426 сл
34	Me	2-Py	87	125-127	1358 ср 1555 с	1744 с (1631 с)	3241 ср 3269 с
35	Et		36	75-79	1377 ср 1563 с	1727 о.с. (1670 с)	3233 сл 3294 сл
36	Et		97	83-85	1378 сл 1561 с (1317 с 1535 сл)	1734 ср	3315 ср 3374 ср
37	Et		53	110-113	1379 ср 1558 с (1313 с 1341 с 1507 ср 1520 с)	1728 ср	3303 ср 3349 ср

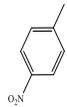
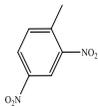
Как и в случае аддуктов циклических СН-кислот наличие асимметрического атома углерода в структуре соединений **30-37** приводит к проявлению в спектрах ЯМР ^1H эффекта диастереотопии протонами CH_2NO_2 и $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ групп (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Спектральные характеристики 3-нитропропаноатов 30-37



№	R (Ar)	Alk	Спектр ЯМР, δ , м.д., J, Гц, CDCl ₃								
			¹ H					¹³ C { ¹ H}			
			Alk	R	H ^c	CH ₂ NO ₂	N ¹ H (N ² H) [NH ₂]	Alk	R	C ² (C ³)	C ¹ =O (N-C=O)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
30	Ph	Et	1.30 т ³ J 7.1 4.23-4.35 м	7.73 д 7.53 т 7.45 т ³ J 7.3	4.23-4.35 м	4.84 д ³ J 4.8	5.48 т ³ J 4.2 (8.04 д ³ J 4.6)	14.12 62.63	127.16 128.90 131.95 132.50	60.18 (74.63)	168.66 (168.33)
31	2-OHC ₆ H ₄	Et	1.31 т 4.29 дк 4.33 дк ² J 10.8 ³ J 7.2	6.86 дд ⁴ J 1.0, ³ J 7.2, ³ J 8.0 6.98 дд ⁴ J 1.0, ³ J 8.4, 7.36 дд ⁴ J 1.4, ³ J 8.0 7.42 дд ⁴ J 1.4, ³ J 7.2, ³ J 8.4	4.35- 4.32 м	4.83 дд ² J 14.5, ³ J 4.4 4.86 дд ² J 14.5, ³ J 5.1	8.20 с 11.50 уш.с (3.79 уш.с OH)	14.11 62.86	112.46 118.81 119.28 125.47 135.22 161.35	60.22 (74.46)	168.67 (170.49)
32	2-Fur	Me	3.84 с	6.51 дд ³ J 3.5, ³ J 1.7 7.16 дд ³ J 3.5, ⁴ J 0.7 7.46 дд ³ J 1.7, ⁴ J 0.7	4.32 т ³ J 4.9	4.83 д ³ J 4.9	4.29 уш.с (8.04 уш.с)	53.29	112.34 116.00 144.91 146.00	60.25 (74.22)	169.01 (159.01)
33		Et	1.31 т 4.24-4.34 м	7.16 д ³ J 3.53 7.46 д ⁴ J 1.54 6.51 дд ³ J 3.51	4.34-4.42 м	4.84 д ³ J 4.9	4.02 уш.с 8.05 уш.с	14.09 62.68	112.34 116.02 144.92 146.00	60.29 (74.28)	168.45 (158.91)
34	2-Py	Me	3.81 с	7.43 дд ³ J 7.9, ³ J 4.8 8.17 дт ⁴ J 1.7, ³ J 7.9 8.72 дд ⁴ J 1.4, ³ J 4.8 9.05 д ⁴ J = 1.4	4.36 т ³ J 4.8	4.84 дд ² J 14.4, ³ J 5.2 4.88 дд ² J 14.4, ³ J 4.3	5.24 уш.с (8.94 уш.с)	53.33	124.02 128.34 136.22 147.69 152.25	60.11 (74.47)	169.11 (166.27)

Продолжение таблица 2.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
35	2-Py	Et	1.29 т 4.22-4.31 м	7.38 ддд ³ J 7.9, ³ J 4.9, ⁵ J 0.3 8.10-8.13 м 8.69 дд ³ J 4.9, ³ J 1.9	4.32-4.34 м	4.85 д ³ J 4.8	9.02 д J 1.7	14.08 62.69	123.87 128.25 135.73 148.06 152.68	60.14 (74.58)	168.70 (166.52)
36		Et	1.32 т 4.30 дк 4.33 дк ² J 10.8 ³ J 7.1	6.82 д 8.05 д ³ J 9.2	4.19-4.23 м	4.83 д ³ J 5.5	4.66 дд J 6.9, J 0.9 (6.47 уш.с)	14.20 62.99	111.48 126.16 140.05 153.89	60.69 (74.43)	169.97
37		Et	1.38 т 4.37 дк 4.40 дк ² J 10.7 ³ J 7.2	7.62 д ² J 9.5 8.27 ддд ⁵ J 0.6, ⁴ J 2.6, ³ J 9.5 9.06 д ³ J 2.6	4.24 дд ³ J 6.7 ³ J 4.1 4.26 дд ³ J 6.7, ³ J 4.1	4.84 дд ² J 14.6 ³ J 6.7 4.88 дд ² J 14.6, ³ J 4.2	4.88 уш.с (9.85 уш.с)	14.16 63.51	115.52 123.68 130.07 130.42 137.75 149.29	60.93 (74.22)	169.17

Так, протоны CH_2NO_2 группы соединений **31**, **34**, **37** образуют в спектре ЯМР ^1H два дублета дублетов в области 4.83-4.88 м.д. (2J 14.4-14.6, 3J 4.2-6.7 Гц), а метиленовые протоны сложноэфирной группы соединений **31**, **36**, **37** проявляются двумя дублетами квартетов в области 4.29-4.40 м.д. (2J 10.7-10.8, 3J 7.1-7.2 Гц) (таблица 2.11).

Оказалось, что полученные нами *аза*-аддукты, на примере соединений **30-34**, также легко элиминируют азотистую кислоту с образованием соответствующих гидразонов пировиноградной кислоты **38-42** (схема 2.9), как и продукты с нитроаминогуанидином [106].

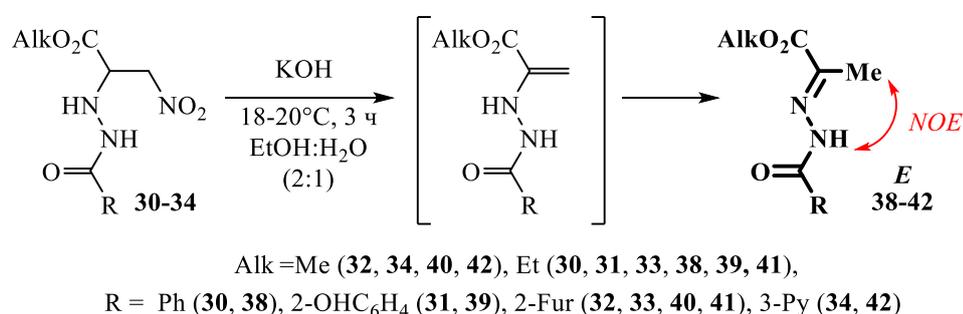


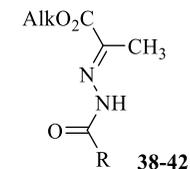
Схема 2.9 – Получение гидразонов **38-42**

Реакция протекает при комнатной температуре в водно-спиртовом растворе в присутствии эквимольного количества гидроксида калия в течение 3 ч. Гидразоны эфиров пировиноградной кислоты **38-42** образуются с выходами 57-93%.

Строение полученных гидразонов алкилпироватов **38-42** подтверждают данные ИК, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ спектроскопии, в том числе гетерокорреляционные эксперименты ^1H - ^{13}C HMQC и HMBC (таблица 2.12).

По данным ЯМР ^1H - ^1H NOESY экспериментов в спектре соединений **40**, **42** корреляции NOE [108] демонстрируют протоны CH_3 и NH групп, что свидетельствует о существовании данных соединений в растворе $\text{DMSO-}d_6$ в виде *E*-изомера (рисунок 2.20).

Таблица 2.12 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики гидразинилиденпропаноатов **38-42**



№	R	Alk	Выход, %	Тпл., °С	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, ДМСО-d ₆								ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr	
					¹ H				¹³ C { ¹ H}				C ¹ =O (N-C=O)	C=N (NH) [OH]
					Alk	R	CH ₃	NH	Alk	R	CH ₃ (C=N)	C ¹ =O (N-C=O)		
38	Ph	Et	57	153-156	1.22 т 4.18 к ³ J 7.1	7.47 т 5.57 т 7.83 д ³ J 7.4	2.14 с	10.92 уш.с	14.61 61.63	128.75 129.18 132.46 133.79	13.67 (144.82)	165.08 (160.06)	1714 с (1674 с)	1615 ср (3246 ср)
39	2-OH-C ₆ H ₄	Et	93	129-132	1.25 т 4.20 к ³ J 7.1	6.64 т ³ J 7.4 6.79 д ³ J 8.2 7.21 т ³ J 7 7.83 д ³ J 7.7	2.05 с	13.91 уш.с	14.72 61.35	116.19 118.58 119.07 130.81 133.53	13.43 (141.75)	165.54 (163.25)	1721 с (1649 ср)	1601 ср (2979 сл) [3421сл]
40	2-Fur	Me	62	157-159	3.75 с	6.68 дд ³ J 3.5, ⁴ J 1.7 7.60 уш. с 7.95 ³ J 1.7, ⁴ J 0.7	2.09 с	10.98 уш. с	52.98	112.74 120.03 145.81 147.33	13.16 (142.16)	165.35 (158.01)	1717 с (1675 с)	1622 ср (3187 ср)
41		Et	60	158-160	1.26 т 4.20 к ³ J 7.1	6.68 дд ³ J 3.5, ⁴ J 1.7 7.66 уш. с 7.95 дд ³ J 1.7, ⁴ J 0.8	2.08 с	11.03 уш.с	14.58 61.68	112.66 120.43 145.81 147.32	13.00 (142.03)	164.83 (158.25)	1717 с (1667 с)	1628 ср (3181 сл)
42	2-Py	Me	60	151-155	3.71 с	7.51 дд ³ J 4.9, ³ J 7.7 8.16 д ³ J 7.7 8.71 д ³ J 3.6 8.96 с	2.14 с	11.15 уш.с	52.92	123.86 129.74 137.00 149.95 152.75	13.81 (145.98)	165.44 (152.81)	1722 с (1672 с)	1616 ср (3237 ср)

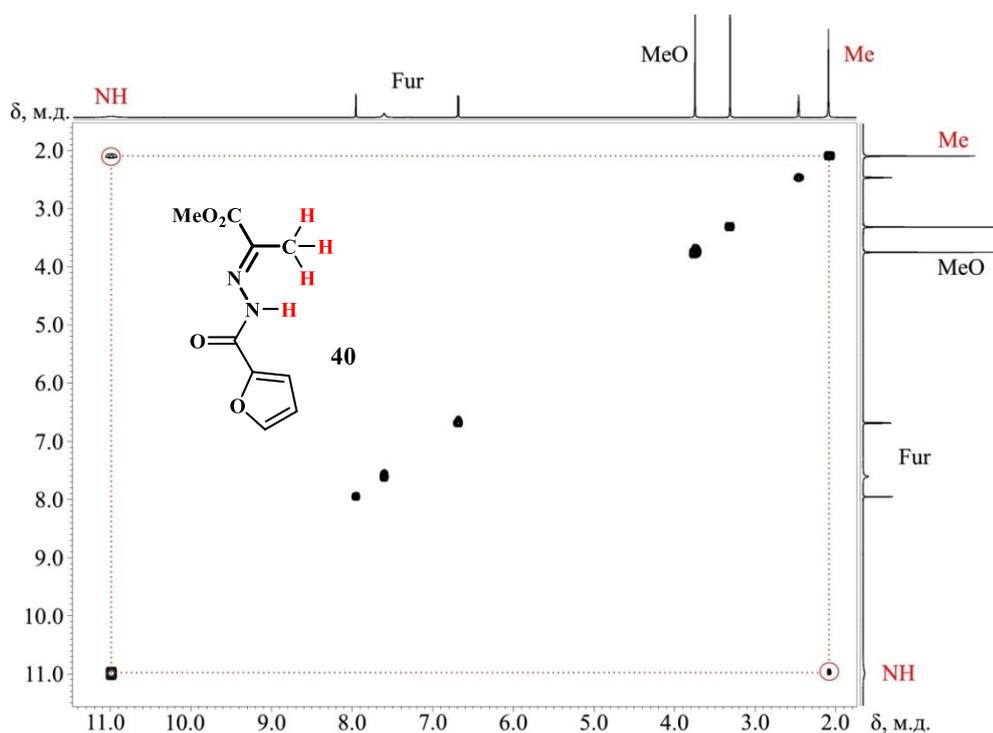


Рисунок 2.20 – Спектр ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединения **40** в CDCl_3

Реакции нитроакрилатов **1**, **2** с **семикарбазидом**, получаемым из его гидрохлорида, протекали при комнатной температуре, также как и с замещенными гидразина, но потребовали подбора используемого растворителя. Оказалось, что наиболее оптимальным является проведение реакции в растворе уксусной кислоты, при этом образуются *аза*-аддукты Михаэля **43**, **44** с выходами 84-87% (схема 2.10).

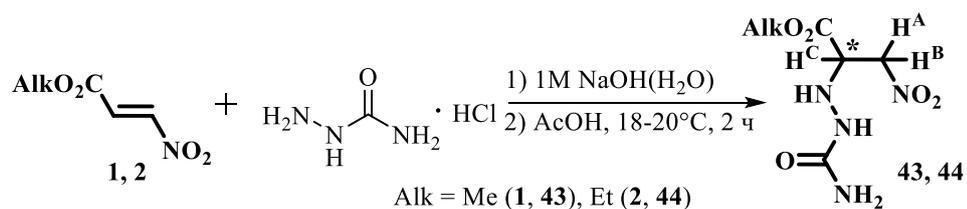


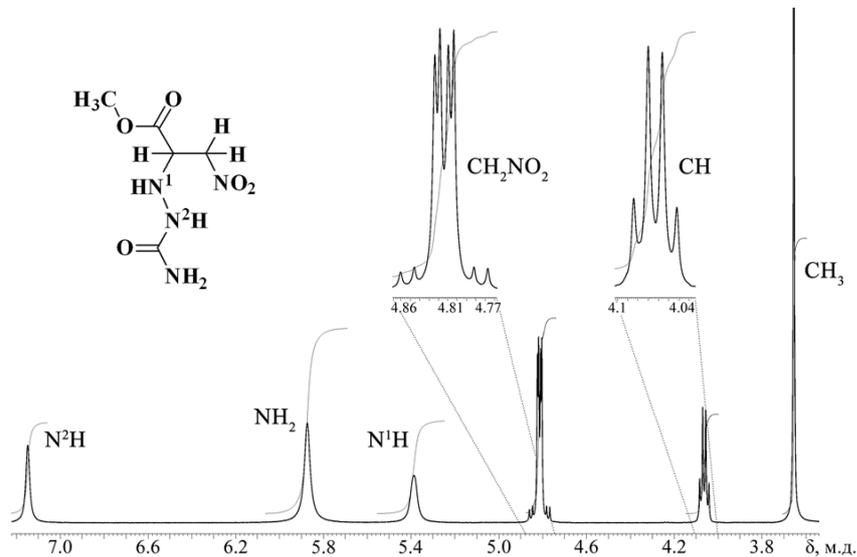
Схема 2.10 – Получение *аза*-аддуктов Михаэля **43**, **44**

Выделяемые *аза*-аддукты **43**, **44** представляют собой бесцветные аморфные вещества с четкими температурами плавления.

В спектрах ЯМР ^1H полученных аддуктов **43**, **44** присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов (таблица 2.13, рисунок 2.21).

Таблица 2.13 – Спектральные характеристики 3-нитропропаноатов **43**, **44**

№	Alk	Выход, %	Тпл., °С	Спектр ЯМР, δ , м.д., J , Гц, ДМСО- d_6				ИК спектр, ν , см $^{-1}$, КВг	
				^1H			$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	NO $_2$ (N-C=O) [C 1 =O]	NH (NH $_2$)
				Alk	H c (CH $_2$ NO $_2$)	N 1 H (N 2 H) [NH $_2$]	Alk (C 2), [C 3] {N-C=O} /C 1 =O/		
43	Me	87	112-114	3.65 с	4.06 дд 3J 5.9, 3J 11.2 (4.79 дд 4.83 дд 3J 5.9, 2J 14.6)	5.39 уш.с (7.15 уш.с) [5.87 уш.с]	52.91 (60.71) [74.56] {160.44} /170.40/	1364 ср 1559 о.с (1661 о.с) [1731 о.с]	3222 ср 3282 ср 3423 с (3313 с 3356 с)
44	Et	84	99-103	1.17 т 4.10 дк 4.13 дк 3J 7.1 2J 10.7	4.04 дд 3J 5.5, 3J 10.5 (4.82 д 3J 5.5)	5.36 уш.с (7.20 уш.с) [5.91 уш.с]	14.40 61.78 (60.77) [74.64] {160.49} /169.89/	1351 ср 1563 о.с (1669 о.с) [1729 о.с]	3223 с 3243 с 3463 с (3294 уш.с)

Рисунок 2.21 – Спектр ЯМР ^1H соединения **51** в ДМСО- d_6

При этом, наличие асимметрического атома углерода в структуре молекулы обуславливает проявление в спектрах ЯМР ^1H сигналами протонов метиленовых групп эффекта диастереотопии и формирование спиновой системы ABC-типа. Так, например, в спектре ЯМР ^1H аддукта **43** протоны метильной группы метоксикарбонильного фрагмента проявляются синглетом при 3.65 м.д., метиновый протон H c прописывается дублетом дублетов при 4.06 м.д. ($^3J = 5.9$ Гц), протоны нитрометильной группы (CH $_2$ NO $_2$) образуют дублеты дублетов при 4.79 и 4.83 м.д. ($^2J = 14.6$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц), протоны

аминной NH, а также амидных NH и NH₂ групп проявляются в спектре уширенными сигналами при 5.39 м.д., 7.15 м.д. и 5.87 м.д. (рисунок 2.20).

В спектрах ЯМР ¹³C{¹H} синтезированных аддуктов **43**, **44** также обнаруживаются сигналы всех атомов углерода в областях, характерных для атомов подобного типа (таблица 2.13).

ИК спектры полученных соединений **43**, **44** содержат интенсивные полосы поглощения валентных колебаний несопряженной нитрогруппы в области 1351-1364 см⁻¹ и 1559-1563 см⁻¹, а также амидной C=O и сложноэфирной C=O групп при 1661-1669 и 1729-1731 см⁻¹, соответственно. Валентные колебания аминных и амидных NH групп проявляются набором полос поглощения в области 3200-3400 см⁻¹ (таблица 2.13).

2.3.2 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с замещенными гидразинами и семикарбазидом

Первые опыты на примере реакции метил-3-бром-3-нитроакрилата показали, что он легко присоединяет бензоилгидразин при температуре 18-20°C в растворе бензола, образуя *аза*-аддукт Михаэля, который при действии триэтиламина подвергался дегидробромированию с образованием гидразона эфира β-нитропировиноградной кислоты (схема 2.11) [109].

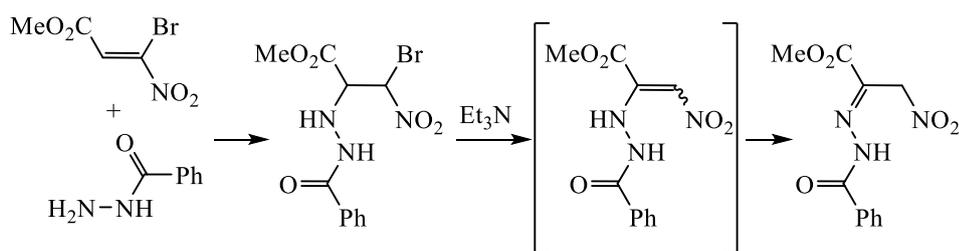


Схема 2.11 – Взаимодействие бромнитроакрилата с бензоилгидразином [109]

Действительно, взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** с **бензоилгидразином** осуществлялось при комнатной температуре в растворе безводного бензола в течение 1.5 ч с использованием эквимольных количеств реагентов. В результате были выделены алкил-2-бензоилгидразинил-3-бром-3-нитропропаноаты **45**, **46** с выходами до 96% (схема 2.12).

Реакции алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** с замещенными фенилгидразинами (**2-нитрофенилгидразином**, **2,4-динитрофенилгидразином**), закономерно, протекали при кипячении в растворе безводного бензола при использовании эквимольных количеств реагентов в течение 14 ч; в результате выделялись ярко-окрашенные алкил-2-арилгидразинил-3-бром-3-нитропропаноаты **47**, **48** с выходами 79, 82%, соответственно.

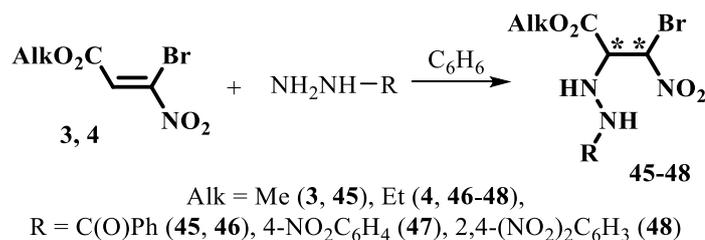


Схема 2.12 – Получение нитропропаноатов **43-46**

Строение синтезированных алкил-2-арил(ароил)гидразинил-3-бром-3-нитропропаноатов **45-48** охарактеризовано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} спектроскопии с привлечением гетерокорреляционных экспериментов (таблица 2.14, 2.15).

Таблица 2.14 – Выходы, температуры плавления и данные ИК спектров замещенных 2-ароил(арил)гидразинил-3-бром-3-нитропропаноатов **45-48**

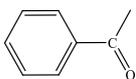
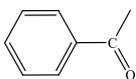
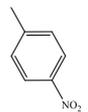
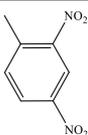
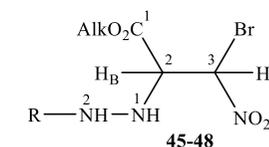
№	Alk	R	Выход, %	Тпл., °C (Rf)	ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr		
					NO ₂ (ArNO ₂)	C=O (N-C=O)	NH
45	Me		73	122-125	1372 ср 1565 с	1715 уш. с (1693 уш. с)	3272 ср
46	Et		96	(0.4)	1371 ср 1572 с	1749 уш. с (1675 уш. с)	3327 сл
47	Et		79	93-95	1317 уш.с 1564 с (1317 уш.с 1603 с)	1733 с	2920 ср 3297 ср 3336 ср
48	Et		82	104-108	1362 с 1567 с (1333 с 1621 с)	1735 ср	3009 ср 3320 ср 3341 ср

Таблица 2.15 – Спектральные характеристики замещенных 2-ароил(арил)гидразинил-3-бром-3-нитропропаноатов **45-48**



№	Alk	R	Диа- стерео- мер	Соотно- шение <i>a:b</i>	Спектр ЯМР, δ , м.д., <i>J</i> , Гц, CDCl ₃								
					¹ H					¹³ C { ¹ H}			
					Alk	H _A	H _B	N ¹ H (N ² H)	R	Alk	C ² (C ³)	C=O (N-C=O)	R
45	Me		<i>a</i>	1	3.84 с	6.26 д 4.41 дд ³ J _{AB} 7.3	5.52 уш.с (7.85 уш.с)	7.44 т 7.54 т 7.72 д ³ J 7.5	53.63	67.97 (77.49)	168.48 (167.65)	127.17, 128.95, 131.61, 132.65	
			<i>b</i>	1	3.86 с	6.46 д 4.75 дд ³ J _{AB} 3.8		7.40-7.45 м 7.50-7.56 м 7.66-7.74 м	53.83	66.17 (81.41)	168.57 (166.83)	127.15, 128.43 132.59, 132.62	
46	Et		<i>a</i>	1	1.32 4.32 м	6.47 д 4.74 дд ³ J _{AB} 3.69	5.66 уш.с (7.88 с)	7.74-7.42 м					
			<i>b</i>	1.6	1.31 4.32 м	6.29 д 4.40 дд ³ J _{AB} 6.87	5.55 уш.с (7.72 с)	7.74-7.42 м					
47	Et		<i>b</i>	1.25	1.33 т 4.26-4.44 м ² J 10.7, ³ J 7.1	6.51 д 4.66 дд ³ J 9.8 ³ J _{AB} 3.3	4.61 д ³ J 9.8 (6.31 с)	6.75 д 8.07 д ³ J 9.2	14.20 63.60	66.27 (79.88)	168.13	111.47 153.23 126.12 уш	
			<i>a</i>	1	1.37 т 4.26-4.44 м ² J 10.7, ³ J 7.1	6.48 д 4.23 дд ³ J 8.7 ³ J _{AB} 4.3	4.74 д ³ J 8.7 (6.45 с)	6.94 д 8.10 д ³ J 9.2	14.10 63.48	67.11 (78.15)	168.10	111.62 153.41 140.35 уш	
48	Et		<i>a</i>	1	1.40 т 4.37 дк 4.47 дк ² J 10.7, ³ J 7.2	6.58 д 4.71 дд ³ J 10.3 ³ J _{AB} 3.3	4.81 д ³ J 10.3 (9.75 с)	7.45 д ³ J 9.5 8.29 дд ³ J 9.5 ⁴ J 2.6 ⁵ J 0.6 9.07 д ⁴ J 2.6	14.18 64.11	66.30 (79.66 уш)	167.42	115.32, 123.61, 130.21, 130.53, 137.94, 148.86	
			<i>b</i>	4	1.38 т 4.37 дк 4.45 дк ² J 10.7, ³ J 7.2	6.56 д 4.16 дд ³ J 9.2 ³ J _{AB} 4.1	5.03 д ³ J 9.2 (9.89 с)	7.90 д ³ J 9.5 8.33 дд ³ J 9.5 ⁴ J 2.6 ⁵ J 0.6 9.09 д ⁴ J 2.6	14.09 64.04	67.25 (79.66 уш)	167.51	115.80, 123.67, 130.13, 130.39, 137.91, 148.99	

ИК спектры соединений **45-48** содержат полосы поглощения симметричных ($1317-1372\text{ см}^{-1}$) и асимметричных ($1565-1572\text{ см}^{-1}$) валентных колебаний несопряженной нитрогруппы (таблица 2.14). Полосы поглощения аминогрупп в ИК спектрах полученных соединений расположены в области $3272-3341\text{ см}^{-1}$, а полосы поглощения валентных колебаний C=O связи сложноэфирной функции проявляются в области $1715-1749\text{ см}^{-1}$, при этом полоса поглощения амидного карбонила в спектрах соединений **45, 46** проявляется при $1693, 1675\text{ см}^{-1}$, соответственно, что является типичным для соединения такого типа [110].

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ продуктов **45-48**, снятые в растворе CDCl_3 , содержат сигналы протонов всех структурных фрагментов, а удвоение сигналов свидетельствует о существовании этих веществ в виде смеси двух диастереомеров **a** и **b** (таблица 2.15).

Судя по соотношению интегральных интенсивностей, в спектрах полученных соединений изомеры (**b**) характеризуются большими значениями констант спин-спинового взаимодействия и преобладают над изомерами (**a**).

Синтезированные алкил-2-бензоилгидразинил-3-бром-3-нитропропаноаты **45, 46** при действии эквимольного количества триэтиламина подвергаются дегидробромированию (при комнатной температуре в безводном бензоле в течение 1.5 ч). В результате получают замещенные кристаллические бензоилгидразоны алкил-3-нитропируватов **49, 50** с выходами 52-56% (схема 2.13). В то же время, проведение в режиме *one-pot* реакции этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** с эквимольным количеством бензоилгидразина и последующей обработкой триэтиламином позволило получить соответствующий бензоилгидразон **50** с выходом 57%.

Вероятно, в процессе реакции первоначально образуется структура нитроенамина, которая в условиях реакции претерпевает енамин-иминное таутомерное превращение и переходит в гидразонную форму, выделяемую в виде конечного продукта.

Дегидробромирование *аза*-аддуктов **47**, **48** под действием триэтиламина также как и при их получении требовало кипячения в течение 7 ч в среде безводного бензола и завершалось образованием гидразонов **51**, **52** с выходами 73, 71% соответственно (схема 2.13).

Синтез гидразонов **51**, **52** также удалось осуществить и одnoreакторно с выходами 83, 71%, соответственно. Реакция протекала при кипячении в среде безводного бензола в течение 7 ч с последующим обработкой эквимолярным количеством триэтиламина (схема 2.13).

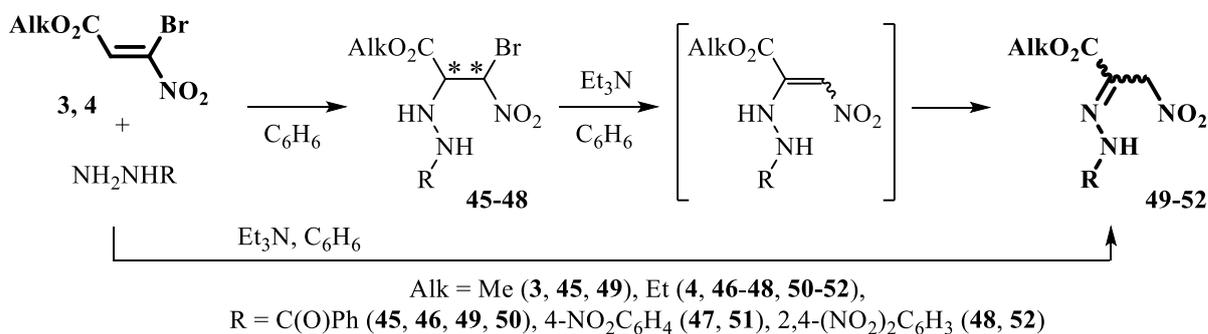


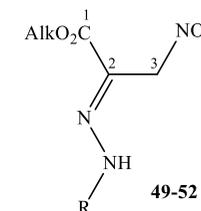
Схема 2.13 – Образование гидразонов **49-52**

Строение синтезированных гидразонов **49-52** охарактеризовано методами ИК, УФ, ЯМР ¹H, ¹³C{¹H} с привлечением гетерокорреляционных экспериментов (таблица 2.16).

Спектры ЯМР ¹H соединений **49-52** содержат сигналы протонов алкильных заместителей сложноэфирных групп при 3.91 м.д. (OMe) у соединения **49**, и в областях 1.34-1.38 и 4.35-4.45 м.д. (OEt) в случае соединений **50-52**. Протоны нитрометильной группы проявляются в виде синглета в области 5.34-5.44 м.д., а протоны аминогруппы смещены в слабое поле (12.73-14.48 м.д.) (таблица 2.16, рисунок 2.22). Наличие одного набора сигнала всех структурных фрагментов в спектрах соединений **49-52** свидетельствует об их стереооднородности.

В спектрах ЯМР ¹³C{¹H} продуктов **49-52** наблюдаются сигналы атомов углерода всех структурных фрагментов (таблица 2.16).

Таблица 2.16 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики замещенных гидразинилен-3-нитропропеноатов **49-52**



№	Alk	R	Выход, %	Тпл., °С	Спектр ЯМР, δ, м. д., CDCl ₃							ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr			УФ спектр, CHCl ₃
					¹ H			¹³ C{ ¹ H}				NO ₂ (ArNO ₂)	C=O (N-C=O)	C=N (NH)	λ _{макс} , нм (ε)
					Alk	CH ₂ NO ₂ [NH]	R	Alk	C ² (C ³)	C=O (N-C=O)	R				
49	Me		56	130-133	3.91 с	5.44 с [13.57 с]	7.52 7.62 7.93	53.45	129.16 (76.10)	161.90 (164.18)	128.02 131.40 133.46	1374 с 1573 с	1715 с (1696 с)	1601 ср (3267 ср)	279 (19000)
50	Et		52	98-100	1.35 т 4.38 к ³ J 7.1	5.44 с [13.62 с]	7.52 т 7.62 т 7.94 д ³ J 7.4	13.92 63.19	129.44 (76.23)	161.52 (164.11)	128.06 129.16 131.50 133.43	1369 ср 1550 с	1712 с (1697 с)	1600 ср (3260 ср)	279 (23200)
51	Et		83	149-152	1.34 т 4.35 к ³ J 7.1	5.34 с [12.73 с]	7.30 д 8.24 д ³ J 9.2	14.04 62.39	122.48 (76.46)	162.34	114.37 125.89 143.42 147.07	1347 с 1559 с (1302 с 1502 с)	1690 ср	1618 с (3180 ср)	269 (9100), 347 (21100), 372 (20800)
52	Et		71	119-121	1.38 т 4.45 к ³ J 7.1	5.43 с [14.48 с]	8.13 д ³ J 9.4, 8.44 ддд ³ J 9.4 ⁴ J 2.5 ⁵ J 0.6, 9.16 д ⁴ J 2.5	14.05 63.33	128.50 (76.33)	160.78	117.29 122.99 130.03 132.78 141.32 143.19	1333 с 1558 с (1304 с 1504 с)	1706 ср	1610 ср (3229 ср)	270 (9300), 348 (23400), 372 (23300)

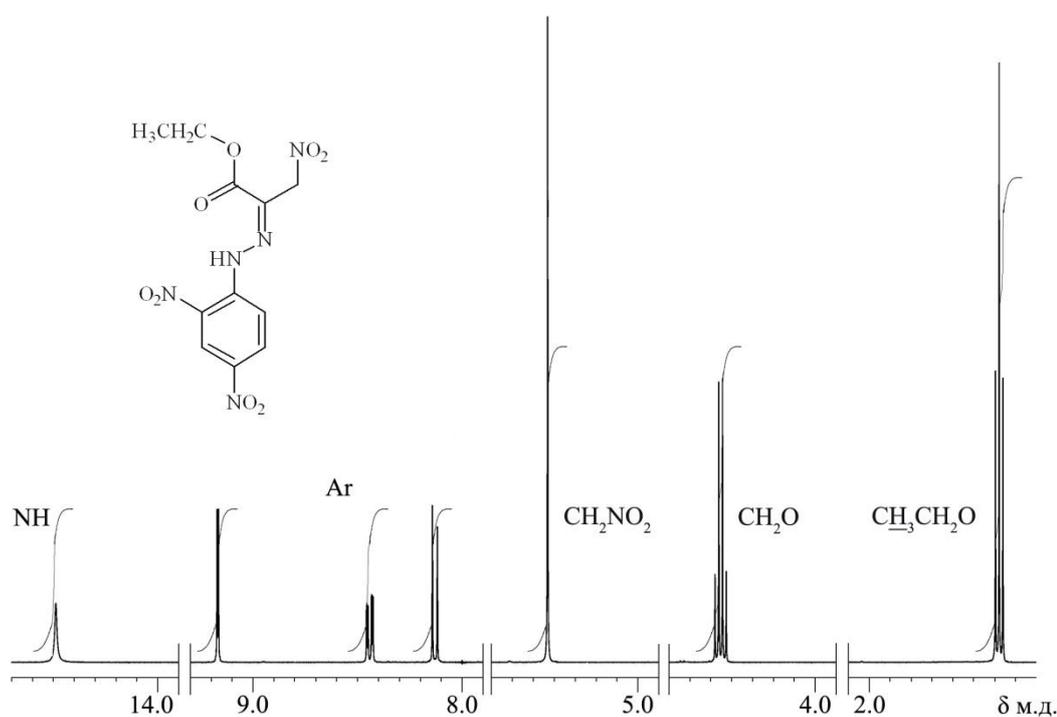


Рисунок 2.22 – Спектр ЯМР ^1H соединения **52** в CDCl_3

В ИК спектрах соединений **49-52** наблюдаются полосы поглощения несопряженной нитрогруппы $1333\text{-}1374\text{ см}^{-1}$ (ν_s), $1550\text{-}1573\text{ см}^{-1}$ (ν_{as}), карбонильной группы в области $1690\text{-}1715\text{ см}^{-1}$, а также полосы поглощения иминной и аминной группы при $1600\text{-}1618\text{ см}^{-1}$ и $3180\text{-}3267\text{ см}^{-1}$, соответственно (таблица 2.16). В ИК спектрах соединений **51, 52** присутствует также набор полос, принадлежащих колебаниям нитрогрупп ароматического кольца.

Полосы поглощения карбонильной группы сложноэфирного фрагмента соединений **49-52** смещены в низкочастотную область ($1690\text{-}1715\text{ см}^{-1}$) за счет возможности образования внутримолекулярной водородной связи с NH-группой, что согласуется с литературными данными [110].

Следует отметить, что молекулы гидразонов **49-52** способны существовать в виде *E*- и *Z*-геометрических изомеров относительно $\text{C}=\text{N}$ связи. Однако, наличие в спектрах ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединений **49-52** одного набора сигналов всех структурных фрагментов, свидетельствует о существовании этих гидразонов в виде только одного изомера.

Результаты эксперимента ^1H - ^1H NOESY, полученные для представителей ряда – гидразонов **50**, **52**, показали отсутствие ЯЭО (NOE) между протоном NH группы (δ 13.62, 14.48 м.д.) и протонами CH_2NO_2 группы (δ 5.44, 5.43 м.д.), что позволяет приписать гидразонам **50**, **52** Z-конфигурацию (рисунок 2.23, 2.24).

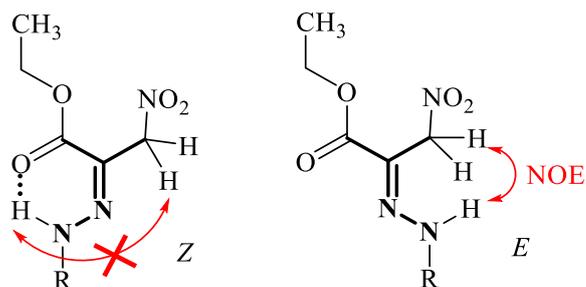


Рисунок 2.23 – NOE в молекулах гидразонов **49-52**

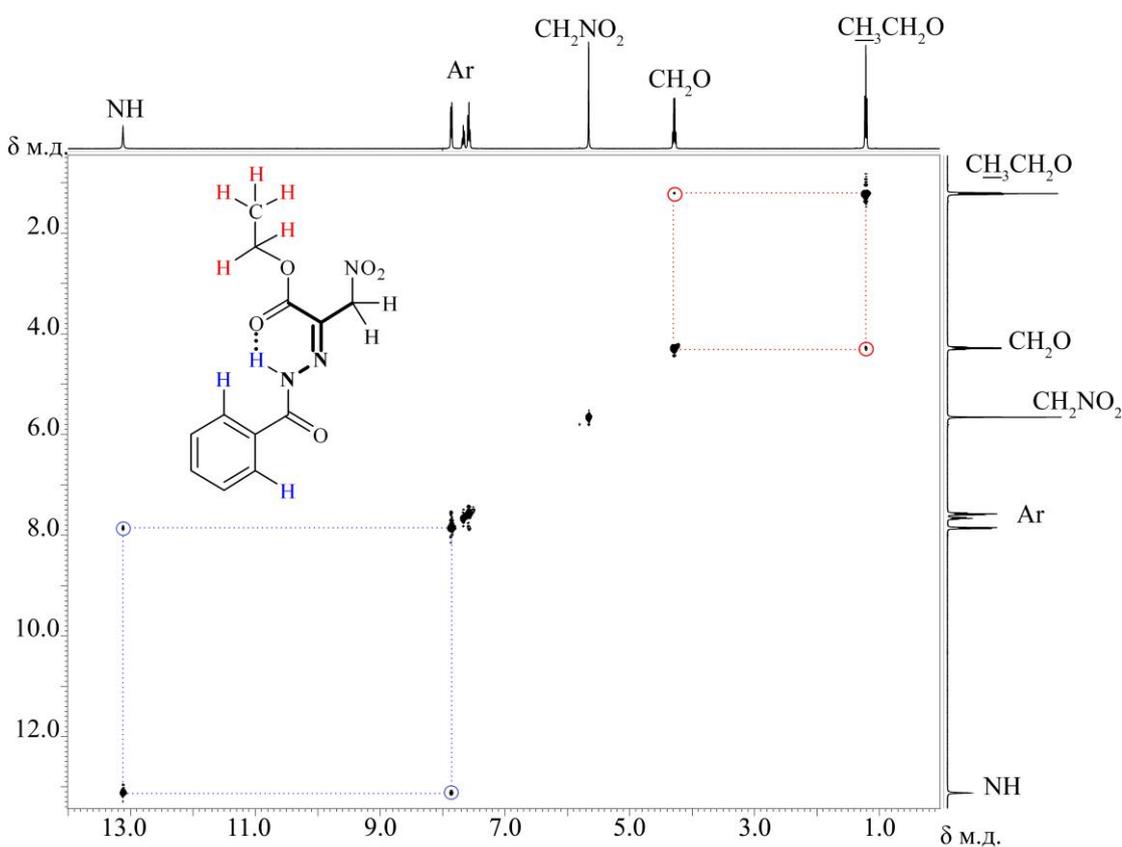


Рисунок 2.24 – Спектр ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединения **50** в CDCl_3

Изученное нами взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** с **семикарбазидом**, получаемым из его гидрохлорида, продемонстрировало зависимость результата реакции от соотношения реагентов и условия проведения синтеза. Оказалось, что в довольно мягких условиях – в растворе этанола при комнатной температуре семикарбазид, получаемый из его гидрохлорида под действием 1М водного раствора NaOH, в реакции с

бромнитроакрилатами **3**, **4** эффективно образует *aza*-аддукты Михаэля – алкил-3-бром-2-(2-карбамоилгидразинил)-3-нитропропаноаты **53**, **54** с выходами до 72% (схема 2.14). Эти продукты выделяются, судя по данным спектроскопии ЯМР ^1H , в виде смеси двух диастереомеров* в соотношении **53a** : **53b** = 1.3 : 1, **54a** : **54b** = 1 : 1.3 (таблица 2.17).

Кипячение веществ **53**, **54** в водно-спиртовом растворе в отсутствии основания (метод *a*) завершается получением алкил-2-(2-карбамоилгидразинилиден)-3-нитропропаноатов **55**, **56** с выходами до 76% (схема 2.14). В их спектрах ЯМР ^1H , снятых в ДМСО-*d*₆, присутствует удвоенный набор сигналов всех структурных фрагментов, что, вероятно, свидетельствует об их существовании в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (соотношение *E* : *Z* для соединения **55** – 1 : 1.8, а для **56** – 1 : 4). В обоих случаях метиленовые протоны CH_2NO_2 группы *E*-изомеров проявляются в спектрах ЯМР ^1H синглетом в сильном поле по сравнению с соответствующим сигналом *Z*-изомера (таблица 2.18).

Синтез семикарбазонов **55**, **56**, также в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, с выходами до 95% удастся осуществить и однореакторно (метод *b*) путем выдержки смеси бромнитроакрилата **3**, **4**, гидрохлорида семикарбазида и ацетата натрия (соотношение акрилат : гидрохлорид : ацетат = 1 : 2 : 2.8) в растворе этанола при комнатной температуре (схема 2.14).

Отметим, что использование эквимольного количества гидрохлорида семикарбазида и ацетата натрия (на примере реакции с бромнитроакрилатом **4**) приводит к синтезу только *aza*-аддукта **54** с выходом 58%.

* Диастереомер, сигналы метиновых протонов C^2H и C^3H которого проявляются в спектре ЯМР ^1H в слабом поле, обозначен нами **53a**, **54a**, а его изомер, сигналы протонов которого прописываются в сильном поле – **53b**, **54b**.

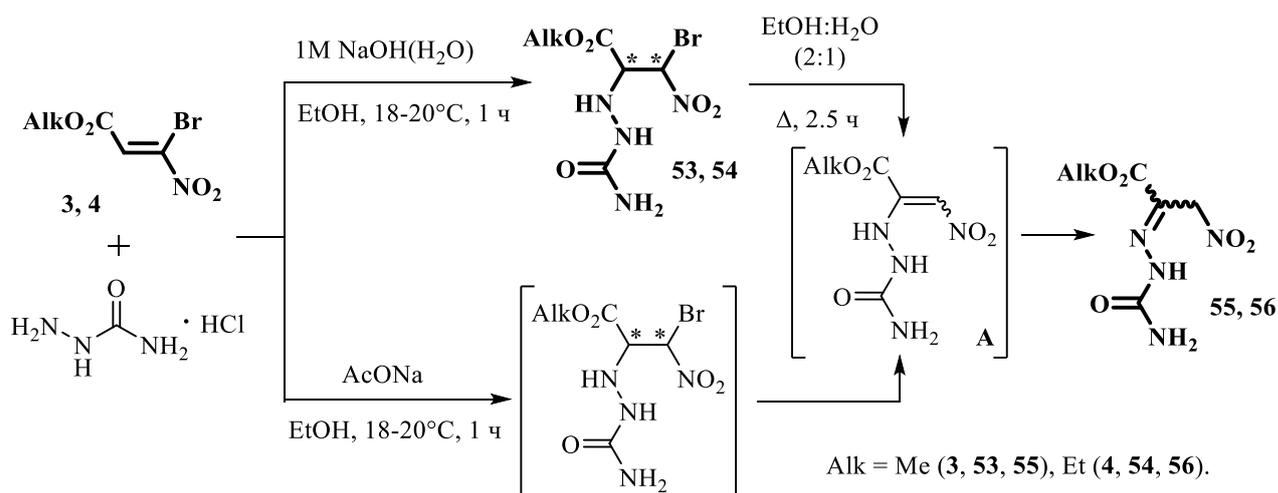


Схема 2.14 – Получение аддуктов **53, 54** и семикарбазонов **55, 56**

Учитывая вышесказанное, процесс образования семикарбазонов **55, 56** предполагает первоначальное формирование *аза*-аддукта, который путем элиминирования HBr превращается, вероятно, в полупродукт **A**, содержащий нитроенаминный фрагмент. Дальнейшее енамин-иминное таутомерное превращение полупродукта **A** формирует конечную структуру семикарбазона.

Действительно, выполненные квантово-химические расчеты (PBE1PBE/def2-TZVP) структуры нитроенамина **A**, а также *E*- и *Z*-изомеров семикарбазона на примере реакции образования продукта **55** свидетельствуют в пользу существенно большей энергетической выгодности последних на 6.7 и 10.1 ккал/моль, соответственно. Вероятно, меньшая энергетическая выгодность структуры полупродукта **A** может быть следствием уменьшения сопряжения в молекуле при образовании водородно-связанного семичленного цикла (рисунок 2.25).

Таблица 2.17 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики семикарбазидов **53, 54**

№	R	Выход, %	Тпл., °С	Диастереомер	Соотношение	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, ДМСО-d ₆								ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr			
						¹ H					¹³ C { ¹ H}			C=O	NH, NH ₂	NO ₂	
						H _A	H _B	N ¹ H	N ² H	NH ₂	R	R	C ² (C ³)				C ¹ (C=O)
53	Me	72	100-103	53a	1.3	6.85 д ³ J 5.7	4.40 д	5.61 уш с	7.16 уш.с	5.84 уш.с	3.68 с	53.46	66.79 (80.69)	168.62 (160.15)	1680 о.с	3197с 3296 с 3468 с	1352 с 1574 о.с
				53b	1	6.69 д ³ J 6.2	4.28 д	5.56 уш с	7.36 уш.с	с	3.66 с	53.19	67.96 (79.49)	168.13 (160.17)	1742 о.с		
54	Et	56	103-106	54a	1	6.86 д ³ J 5.6	4.38 д	5.55 уш.с	7.12 уш.с	5.85 уш.с	1.15-1.20 м, 4.05-4.19 м	14.33 62.21	67.88 (80.93)	168.00 (160.12)	1680 о.с 1740 с	3202 ср 3293 ср 3469 ср	1353ср 1572 о.с
				54b	1.3	6.71 д ³ J 5.9	4.29 д	5.50 уш с	7.32 уш.с			14.31 62.53	66.87 (80.08)	167.53 (160.16)			

Таблица 2.18 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики семикарбазонов **55, 56**

№	R	Выход, %	Тпл., °С	Диастереомер	Соотношение	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, ДМСО-d ₆						ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr			УФ спектр, ДМСО	
						¹ H				¹³ C { ¹ H}		C=O	NH, NH ₂	NO ₂	λ _{макс} , нм (ε)	
						R	CH ₂ NO ₂	NH	NH ₂	R	C ² (C ³)					C ¹ (C=O)
55	Me	90	116-120	E-55	1	3.72 с	5.61 с	10.96 с	7.09 уш.с	53.08	126.28 (68.76)	164.35 (155.88)	1713 уш о.с	3130 ср 3145 ср 3353 о.с 3461 о.с	1344 с 1550 с	273 (12000)
				Z-55	1.8	3.75 с	5.44 с	11.28 с		53.25	123.74 (77.28)	161.76 (154.77)				
56	Et	76	121-126	E-56	1	1.21 т 4.18 к ³ J 7.1	5.61 с	10.94 с	7.08 уш.с	14.52 61.90	126.50 (68.74)	163.75 (155.89)	1731 уш о.с	3154 ср 3216 ср 3256 о.с 3458 о.с	1370 с 1554 о.с	277 (10600)
				Z-56	4	1.17 т 4.22 к ³ J 7.1	5.43 с	11.32 с		14.20 62.34	123.94 (77.32)	161.28 (154.76)				

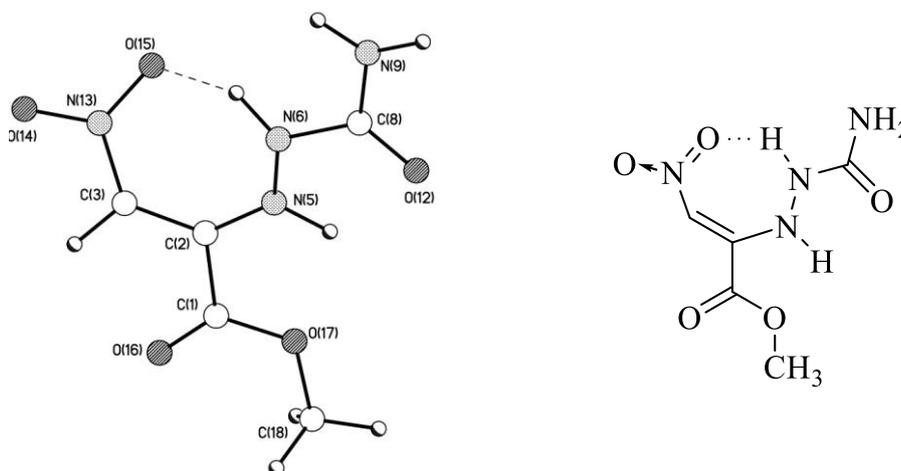


Рисунок 2.25 – Общий вид промежуточного нитроенамина **A** по данным квантово-химических расчетов (PBE1PBE/def2-TZVP)

Двукратная перекристаллизация смесей семикарбазонов **55**, **56** позволяет выделить в индивидуальном виде *E*-изомер соединения **55** и *Z*-изомер соединения **56**.

Их конфигурационная принадлежность легко определяется на основании результатов ^1H - ^1H NOESY экспериментов (варьируемое время смешения 1, 1.5, 2 с) [111, 112]. Так, для изомера *E*-**55** наблюдается наличие *кросс*-пигов сигналов протонов CH_2NO_2 (δ 5.61 м.д.) и NH (δ 10.96 м.д.) групп. В свою очередь, изомер *Z*-**56** не дает *кросс*-пигов сигналов протонов CH_2NO_2 (δ 5.43 м.д.) и NH (δ 11.32 м.д.) групп (рисунок 2.26).

Вместе с тем, оказалось, что при комнатной температуре в растворе ДМСО- d_6 индивидуальные изомеры *E*-**55** и *Z*-**56** претерпевают изомеризацию, превращаясь в смеси *E*- и *Z*-изомеров **55**, **56**. Следует отметить, что *E*-изомер семикарбазона метилпирувата претерпевает превращение в *Z*-изомер при облучении (λ 254 нм) в течение 2 дней [113], а *N*-ацилгидразоны метилпирувата претерпевают частичную изомеризацию (*E*→*Z*) при нагревании до 30-40°C в течение нескольких часов [114]. Исследование обнаруженной нами изомеризации *E*-**55** и *Z*-**56** в растворе ДМСО- d_6 (c 0.217 М) при контроле методом спектроскопии ЯМР ^1H показывает, что скорости изомеризации *E*-**55** и *Z*-**56** несколько отличаются (рисунок 2.27).

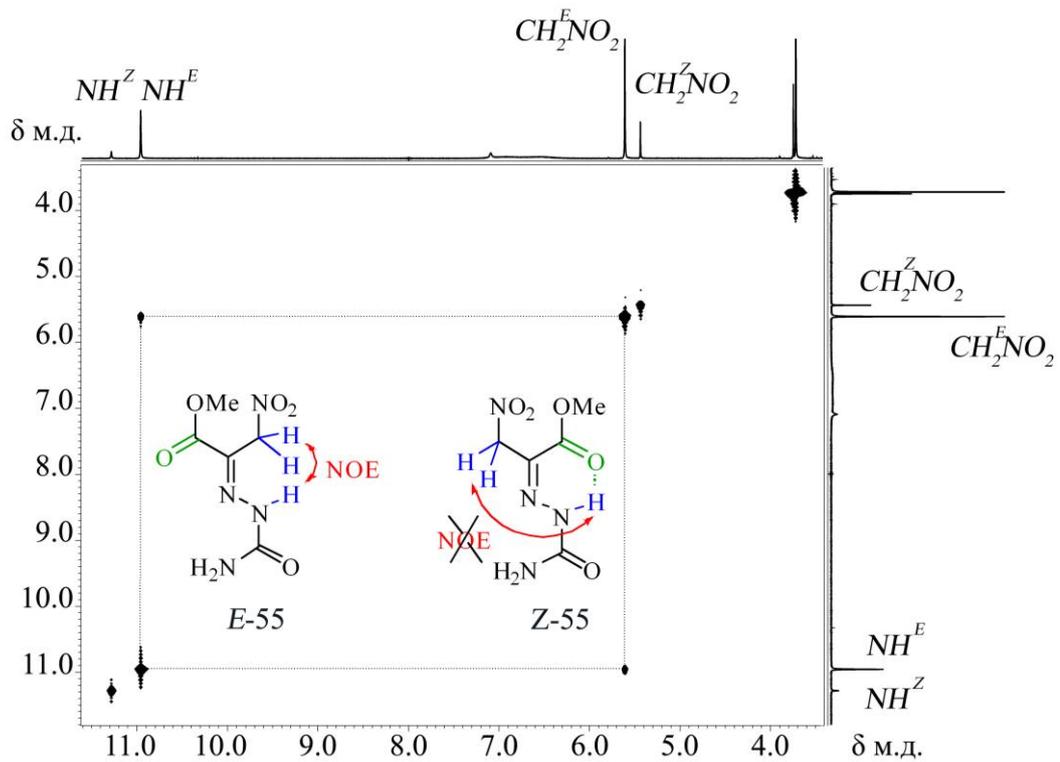


Рисунок 2.26 – Спектр ^1H - ^1H NOESY смеси *E*- и *Z*-изомеров семикарбазона **55** в ДМСО- d_6

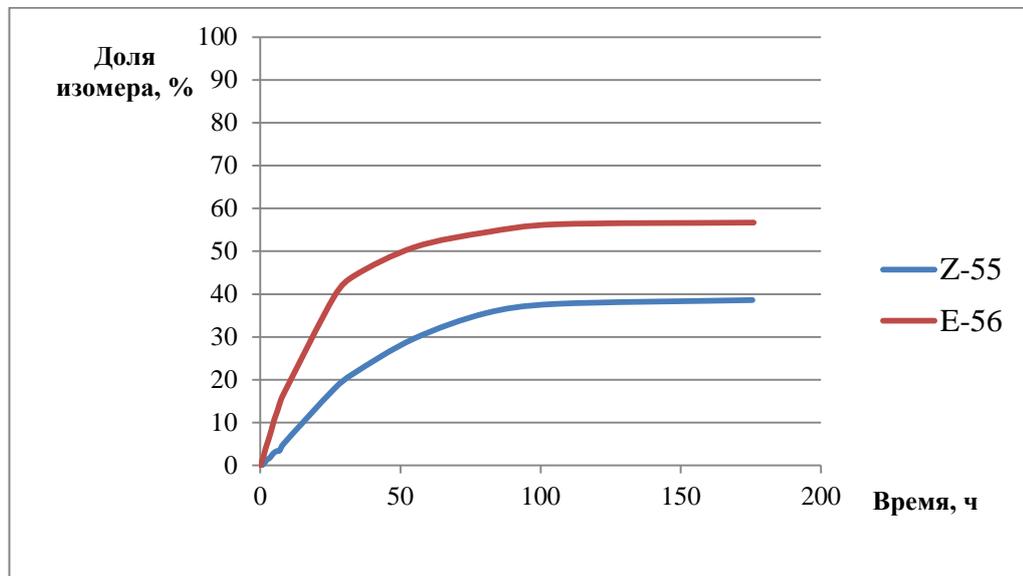


Рисунок 2.27 – Содержание изомеров *Z*-55 и *E*-56 в смеси при выдержке в растворе ДМСО- d_6 индивидуальных *E*-55 и *Z*-56, соответственно

Так, уже через 0.5 ч раствор *Z*-56 содержит ~1% *E*-изомера, в то время как *E*-55 еще остается индивидуальным. В целом, равновесие обоих процессов наступает через ~105 ч, при этом доля *Z*-55 составляет 37.5%, а *E*-56 – 55%.

Вместе с тем, квантово-химические расчеты, выполненные на примере индивидуальных изомеров *E-55* и *Z-55*, свидетельствуют о большей энергетической выгодности в изолированном состоянии *Z-55*. Его антипод *E-55* оказывается на 3.8 ккал/моль менее энергетически выгодным. Дополнительная стабилизация *Z-55* может достигаться за счет наличия прочной внутримолекулярной N-H...O водородной связи (N...O 2.655Å), приводящей к образованию плоского шестичленного цикла (рисунок 2.28). Для сравнения в *E-55* внутримолекулярная N-H...O водородная связь (N...O 2.878Å) существенно длиннее (рисунок 2.29).

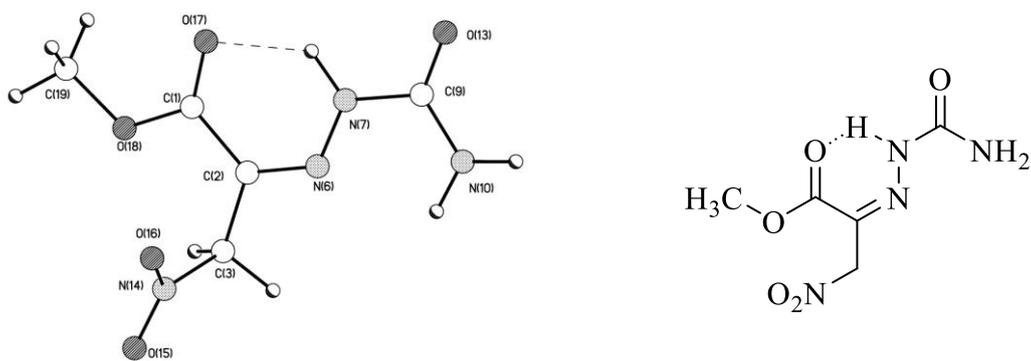


Рисунок 2.28 – Общий вид семикарбазона *Z-55* по данным квантово-химического расчетов (PBE1PBE/def2-TZVP)

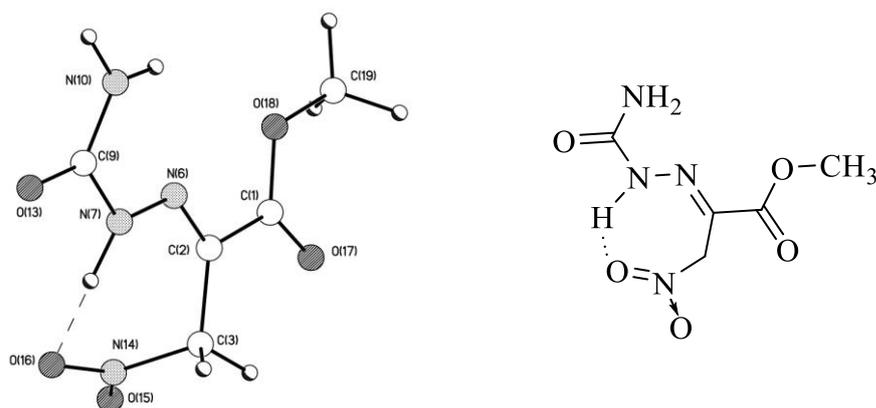


Рисунок 2.29 – Общий вид семикарбазона *E-55* по данным квантово-химического расчетов (PBE1PBE/def2-TZVP)

По величинам дипольных моментов, согласно квантово-химическим расчетам, изомер *E-55* (μ 4.97 Д) превосходит *Z-55* (μ 3.3 Д), что может сказываться на стабильности изомеров в растворе ДМСО-*d*₆. Однако, учет

неспецифической сольватации (SCRF=PCM) привел лишь к незначительному изменению разницы в энергиях *Z-55* и *E-55*, которая составила ~ 3.45 ккал/моль.

Квантово-химические расчеты с учетом сольватации, выполненные для изомеров *E-56* и *Z-56*, также показали несколько большую энергетическую выгодность *Z*-изомера при наблюдаемой незначительной разнице в энергии (~ 3.21 ккал/моль) по сравнению с изомерами *E-55* и *Z-55*.

Проведенная оценка прочности внутримолекулярной водородной связи на примере ассоциата семикарбазона *Z-56* с одной молекулой ДМСО показала, что NH-группа образует бифуркатую водородную связь с С=О (сложноэфирной группы) и S=O (молекулы ДМСО), которая ослабляет внутримолекулярную водородную связь (рисунок 2.30).

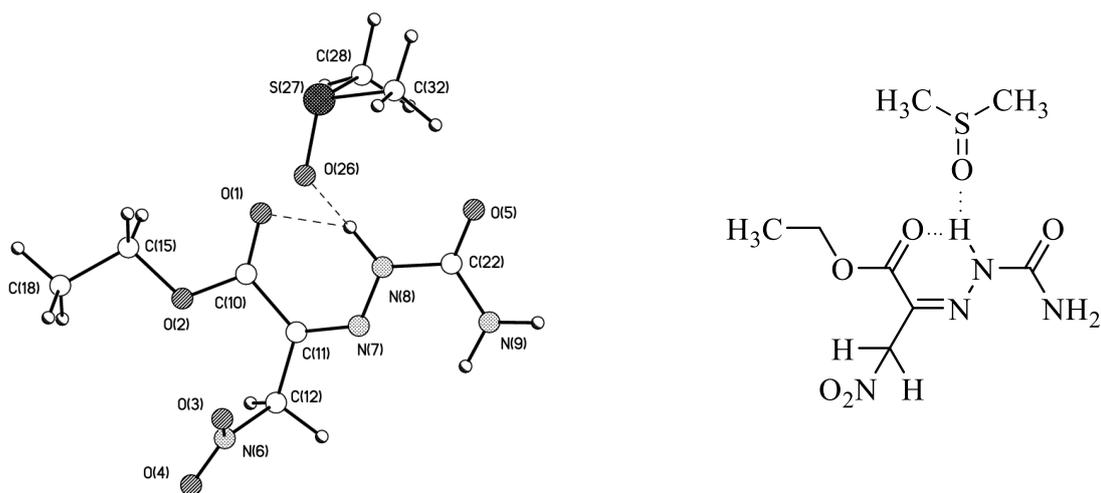


Рисунок 2.30 – Общий вид ассоциата семикарбазона *Z-56* с ДМСО

Проведенное рентгено-дифракционное исследование индивидуальных изомеров семикарбазонов *E-55* и *Z-56* показало, что в кристалле семикарбазона *E-55* внутримолекулярная водородная связь не реализуется, в то время как молекула вовлекается в образование ряда межмолекулярных водородных связей (рисунок 2.31), а в кристалле семикарбазона *Z-56* наблюдается образование внутримолекулярной водородной связи (рисунок 2.32), однако из-за наличия межмолекулярных взаимодействий, расстояние

между донором и акцептором протона в кристалле оказывается больше (2.750Å), чем по результатам квантово-химических расчетов (см. стр. 82).

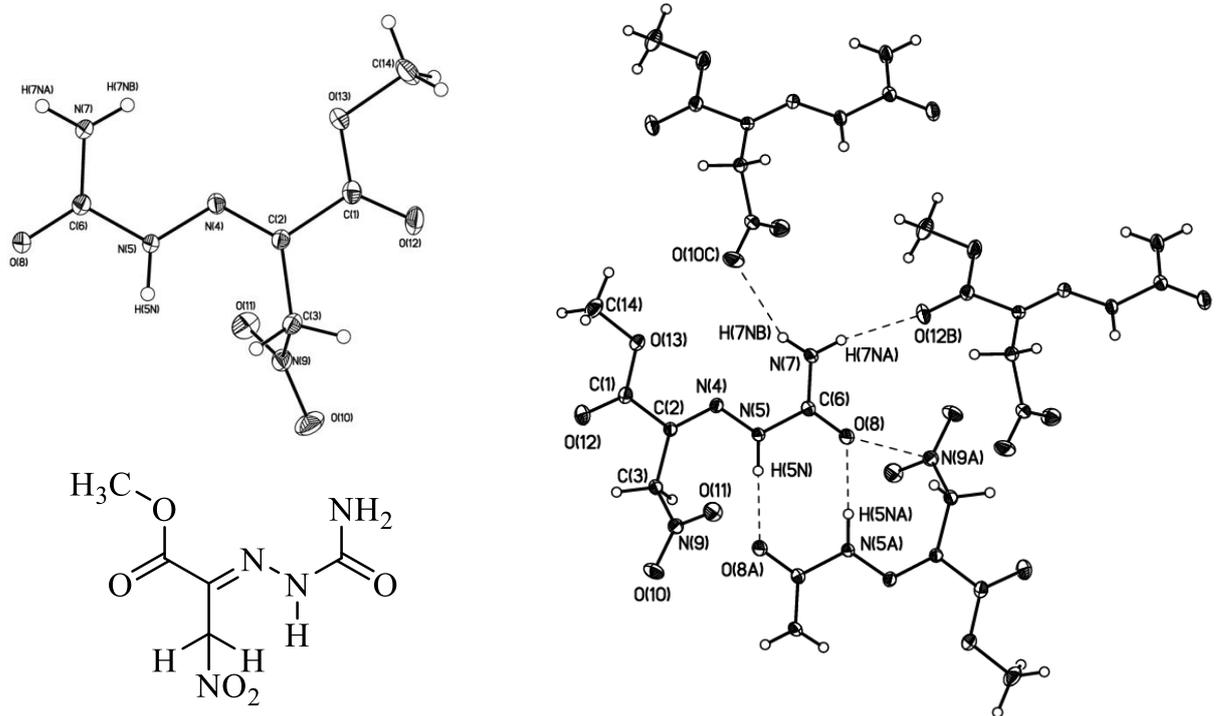


Рисунок 2.31 – Геометрия молекулы соединения *E-55* и фрагмент ее кристаллической упаковки по данным РСА

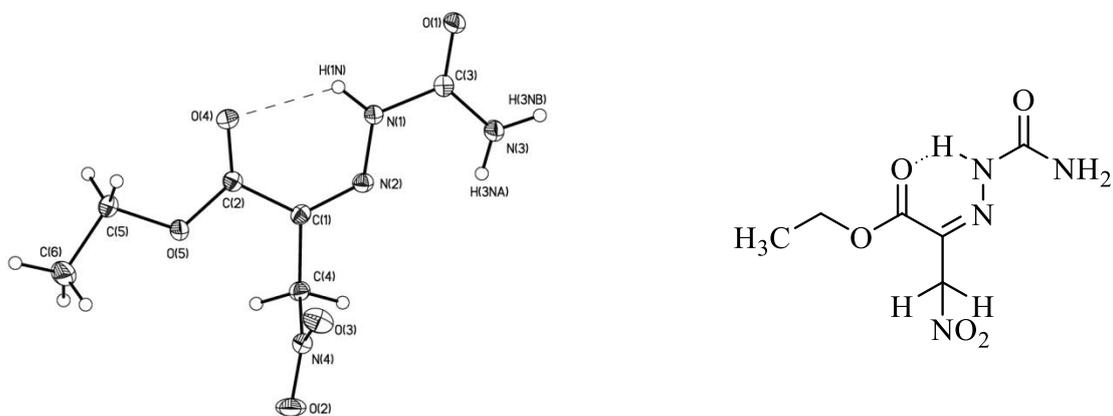


Рисунок 2.32 – Геометрия молекулы соединения *Z-56* по данным РСА

В целом, полученные результаты квантово-химических расчетов и рентгенодифракционных исследований свидетельствуют о большей энергетической выгодности изомеров семикарбазонов *Z-55* и *Z-56*, которая, однако, может нивелироваться за счет ослабления внутримолекулярной водородной связи. Наблюдаемые некоторые различия в динамике изомеризации индивидуальных изомеров семикарбазонов *E-55* и *Z-56* могут

быть следствием наличия влияния этоксикарбонильной группы на взаимодействие с сольватными молекулами.

Таким образом, изученное взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов с гидрохлоридом семикарбазида благодаря варьированию условий осуществления позволяет получать как смеси диастереомеров *аза*-аддуктов Михаэля, так и семикарбазоны алкил-3-нитропируватов в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров с преимущественным содержанием последнего.

2.3.3 3-Нитроакрилаты в реакциях с ароматическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-бинуклеофилами

Как показал анализ литературных данных (см. раздел 1.2.2) сведения о взаимодействиях алкил-3-нитроакрилатов с 1,4-бинуклеофилами ароматического ряда, такими как *o*-фенилендиамин, *o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол и другими отсутствуют.

Оказалось, что представитель изучаемых нитроакрилатов – этил-3-нитроакрилат **2** успешно реагирует с *o*-фенилендиамином, **4,5**-дихлор- и **4,5**-диметил-**1,2**-диаминобензолами в условиях сопоставимых с таковыми для алкил-3-нитроалк-2-еноатов [53]. Так, при использовании соотношения нитроакрилат : ароматический диамин = 1 : 1.25 в растворе безводного этилацетата при комнатной температуре и выдержке в течение 2 ч образуются соответствующие 3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(*1H*)-оны **57-59** с выходами 51-74% (схема 2.15). При этом, осуществление этой реакции с эквимольным количеством реагентов на примере взаимодействия этил-3-нитроакрилата **2** с *o*-фенилендиамином завершается получением дигидрохиноксалинона **57** с выходом 65% вместо 74%. В тоже время, проведение этой реакции в растворе ледяной уксусной кислоты позволяет синтезировать дигидрохиноксалинон **57** с выходом 78%.

Этот процесс протекает по пути первоначального образования аддукта *аза*-Михаэля (**A**), который претерпевает дальнейшую внутримолекулярную гетероциклизацию за счет атаки второго нуклеофильного центра по карбонильному атому углерода сложноэфирной функции.

В отличие от *o*-фенилендиамина и его симметрично замещенных аналогов реакции этил-3-нитроакрилата **2** с 4-метил- и 4-хлор-1,2-диаминобензолами в аналогичных условиях (соотношение нитроакрилат : ароматический диамин = 1 : 1.25, раствор безводного этилацетата, комнатная температура, выдержка 2 ч) приводят к образованию смеси изомерных дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **60a, b** и **61a, b** в соотношении **60a** : **60b** = 1 : 1.7 и **61a** : **61b** = 1 : 2.5 (схема 2.15).

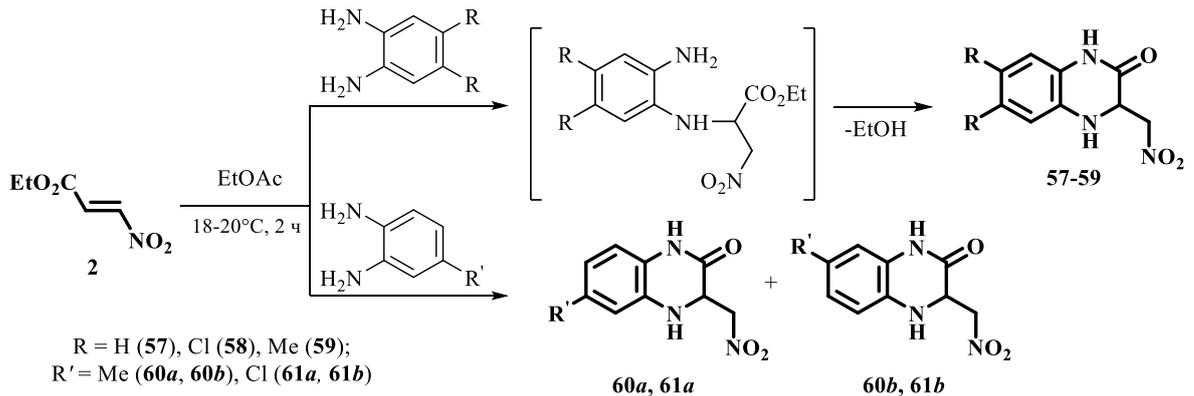


Схема 2.15 – Получение дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **57-61**

Следует отметить, что синтезированные дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **57-61** оказались способны к элиминированию молекулы нитрометана. Так, кипячение соединений **57** и **58** в водном растворе завершалось образованием известных хиноксалин-2(1*H*)-онов **62** и **63** [115, 116] с количественным выходом (схема 2.16).

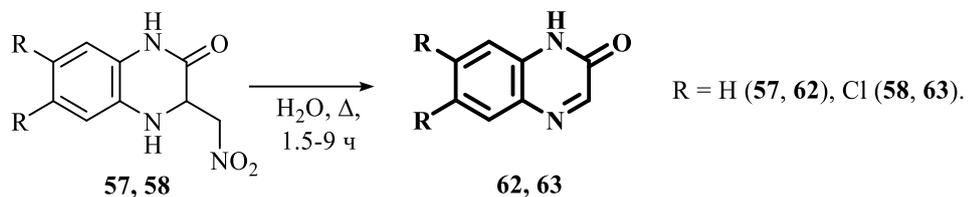


Схема 2.16 – Образование хиноксалин-2(1*H*)-онов **62, 63**

Строение полученных 3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **57-61** подтверждают данные методов ИК, электронной, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC и HMBC спектроскопии, а физико-химические характеристики хиноксалин-2(1*H*)-онов **62, 63**

соответствуют таковым для описанных в литературе образцов [115, 116] (таблица 2.19).

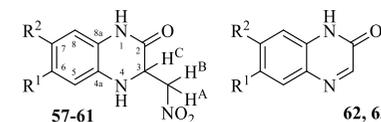
В ИК спектрах соединений **57-61** присутствуют полосы поглощения несопряженной нитрогруппы при 1542-1548 и 1377-1380 см^{-1} ($\Delta\nu$ 162-171 см^{-1}), характерные для предельных нитросоединений [117-119], карбонильной группы амидного фрагмента при 1674-1679 см^{-1} , а также набор полос амидной и аминной NH групп (3183-3188, 3366-3417 см^{-1}).

Наблюдаемые в электронных спектрах соединений **57-61** полосы поглощения при 267-277 нм (ϵ 3000-4100 л/моль· см^{-1}) и 307-325 нм (ϵ 4300-5100 л/моль· см^{-1}) согласуются с данными для близких по строению дигидрохиноксалииновых структур [120-122].

Структурной особенностью молекул синтезированных нитрометилсодержащих дигидрохиноксалиинов **57-61** является наличие хирального атома углерода (C^3). Это обуславливает проявление протонами CH_2NO_2 группы эффекта диастереотопии и формирование спиновой системы ABC типа с метиновым протоном C^3H . Сигнал последнего (H_C) проявляется в виде мультиплета (δ 4.42-4.63 м.д.), а метиленовые протоны H_A и H_B образуют дублеты дублетов при 4.72-4.76 м.д. и 4.82-4.97 м.д. (${}^2J_{\text{AB}} = 13.6-14.1$ Гц, ${}^3J_{\text{AC}} = 4.2-4.7$, ${}^3J_{\text{BC}} = 5.0-5.5$ Гц).

Это находит отражение в ${}^1\text{H}$ - ${}^1\text{H}$ COSY спектрах в виде соответствующих кросс-пиков, а наличие в них кросс-пиков метинового протона H_C и расщепленного уширенного сигнала при 6.06-6.74 м.д. позволяет приписать последний аминному протону N^4H (рисунок 2.28). В пользу такого отнесения свидетельствуют и спектры ${}^1\text{H}$ - ${}^1\text{H}$ NOESY экспериментов, в которых дополнительно наблюдаются кросс-пики слабопольного уширенного синглета N^1H и сигнала протона ароматического кольца C^8H (рисунок 2.33).

Таблица 2.19 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики замещенных 3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **57-61** и гидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **62, 63**



№	R ₁ (R ₂)	Выход, %	Тпл., °C	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆						ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr		УФ спектр, ДМСО
				¹ H				¹³ C { ¹ H}		NO ₂ (C=O)	NH	
				N ¹ H (N ⁴ H)	H ^C [C ³ H]	H ^A (H ^B)	Ar (CH ₃)	C ³ (CH ₂ NO ₂) [C=O]	Ar (CH ₃)			λ _{макс} , нм (ε)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
57	H (H)	74	165- 167	10.51 с (6.32 уш.д ³ J 1.9)	4.49- 4.56 м ³ J _{AC} 4.5, ³ J _{BC} 5.2	4.76 дд (4.89 дд) ² J _{AB} 13.8	6.58 т ³ J 7.5 (C ⁷ H) 6.64 д ³ J 7.3 (C ⁵ H) 6.70 д ³ J 7.9 (C ⁸ H) 6.74 т ³ J 7.5 (C ⁶ H)	54.37 (76.51) [164.51]	114.11 (C ⁵) 115.50 (C ⁸) 118.65 (C ⁷) 123.61 (C ⁶) 125.63 (C ^{8a}) 133.26 (C ^{4a})	1380 с 1542 с (1674 о.с)	3188 сл 3382 сл 3417 ср	268 (3000) 307 (4300)
58	Cl (Cl)	51	264- 266	10.74 с (6.74 уш.д ³ J 1.7)	4.60- 4.66 м ³ J _{AC} 4.2, ³ J _{BC} 5.0	4.77 дд (4.97 дд) ² J _{AB} 14.1	6.80 с (C ⁵ H) 6.82 с (C ⁸ H)	53.80 (76.67) [164.14]	114.35 (C ⁵) 116.09 (C ⁸) 118.89 (C ⁷) 124.69 (C ⁶) 125.83 (C ^{8a}) 133.66 (C ^{4a})	1379 с 1546 с (1675 о.с)	3184 сл 3363 ср 3380 ср 3397 ср	277 (3400) 325 (4900)
59	Me (Me)	73	295	10.38 с (6.06 уш.д ³ J 2.1)	4.38- 4.47 м ³ J _{AC} 4.7, ³ J _{BC} 5.5	4.72 дд (4.82 дд) ² J _{AB} 13.6	6.44 с (C ⁵ H) 6.48 с (C ⁸ H) (2.01 с) (2.02 с)	54.66 (76.41) [164.48]	115.67 (C ⁵) 116.65 (C ⁸) 123.53 (C ^{8a}) 126.11 (C ⁷) 130.85 (C ^{4a}) 130.94 (C ⁶) (19.13, 19.50)	1377 с 1544 с (1679 о.с)	3184 ср 3191 ср 3387 сл 3416 ср	271 (3000) 313 (4600)
60	Me (H)	81	154- 155	1 10.43 с (6.24 уш.д ³ J 2.0)	4.43- 4.51 м ³ J _{BC} 5.2	4.70-4.74 м (4.86 дд) ² J _{AB} 13.7	6.39 дд ³ J 7.8, ⁴ J 1.2 (C ⁷ H) 6.45 уш.с (C ⁵ H) 6.58 д ³ J 7.8 (C ⁸ H) (2.10 с)	54.43 (76.49) [164.28]	114.63 (C ⁵) 115.38 (C ⁸) 119.21 (C ⁷) 123.30 (C ^{8a}) 132.57 (C ⁶) 133.06 (C ^{4a}) (21.18)	1377 с 1548 с (1676 о.с)	3183 ср 3366 ср 3388 с	267 (3500) 311 (4600)

Продолжение таблица 2.19

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
60	H (Me)			1.7	10.46 с (6.15 уш.д ³ J 2.2)	4.43- 4.51 м ³ J _{BC} 5.4	4.74-4.78 м (4.85 дд) ² J _{AB} 13.7	6.51-6.57 м (2.10 с)	54.53 (76.40) [164.76]	114.23 (C ⁵) 115.98 (C ⁸) 124.00 (C ⁶) 125.74 (C ^{8a}) 127.59 (C ⁷) 130.85 (C ^{4a}) (20.81)	1377 с 1548 с (1676 о.с)	3183 ср 3366 ср 3388 с	267 (3500) 311 (4600)
61	Cl (H)	61	182- 185	1	10.64 уш.с (6.60 уш.с)	4.54- 4.61 м ³ J _{AC} 4.3, ³ J _{BC} 5.1	4.761 дд (4.933 дд) ² J _{AB} 13.9	6.59 дд ³ J 8.3, ⁴ J 2.2 (C ⁷ H) 6.65 д ⁴ J 2.2 (C ⁵ H) 6.67 д ³ J 8.3 (C ⁸ H)	53.93 (76.62) [164.11]	113.14 (C ⁵) 116.53 (C ⁸) 117.79 (C ⁷) 124.47 (C ^{8a}) 127.19 (C ⁶) 134.65 (C ^{4a})	1378 с 1544 с (1675 о.с)	3184 ср 3371 ср 3392 ср	273 (4100) 317 (5100)
	H (Cl)			2.5	10.64 уш.с (6.51 д ³ J 1.9)	4.54- 4.61 м ³ J _{AC} 4.4, ³ J _{BC} 5.0	4.757 дд (4.927 дд) ² J _{AB} 13.9	6.63 д ³ J 8.4 (C ⁵ H) 6.71 д ⁴ J 2.3 (C ⁸ H) 6.76 дд ³ J 8.4, ⁴ J 2.3 (C ⁶ H)	54.08 (76.51) [164.49]	114.84 (C ⁸) 115.06 (C ⁵) 121.62 (C ⁷) 122.96 (C ⁶) 126.83 (C ^{8a}) 132.32(C ^{4a})			
62	H (H)	98	263- 265	12.40 уш.с	[8.13 с]	–	7.24-7.30 м 7.48-7.55 м 7.71-7.77 м	152.14 [155.42]	116.22 123.76 129.29 131.27 132.33 132.53	(1680 с)	3079 ср		
63	Cl (Cl)	75	286	12.51 уш.с	[8.18]с	–	7.41 с 8.02 с			(1675 о.с)	3060 ср		

Примечание: 1. Сигналы протонов метильной группы соединения **59** проявились в виде синглетов при 2.01 и 2.02 м.д., а сигналы атомов углерода этих метильных групп при 19.12 и 19.49 м.д.

2. Сигналы протонов метильной группы соединения **60** проявились в виде синглета при 2.10 м.д., а сигналы атомов углерода этих метильных групп при 20.80 и 21.18 м.д.

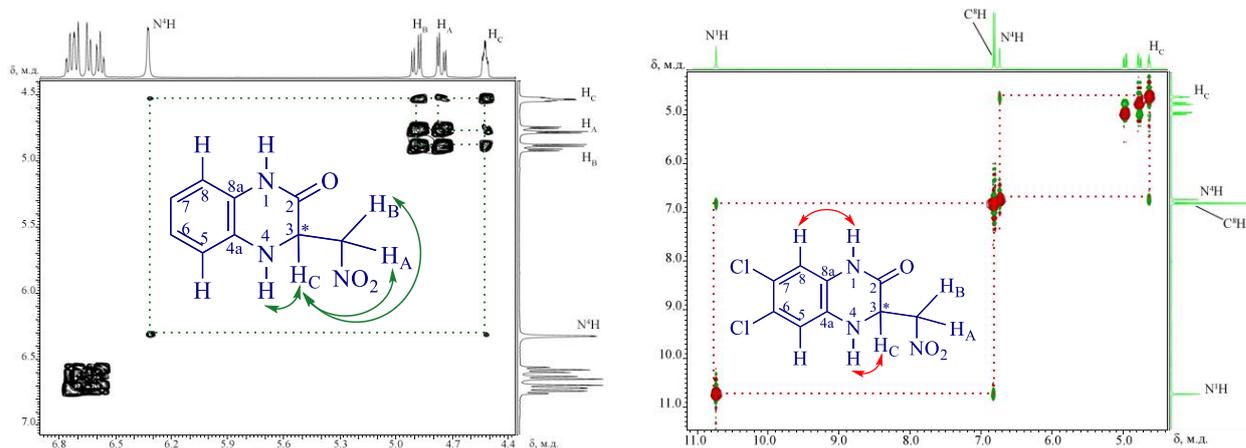
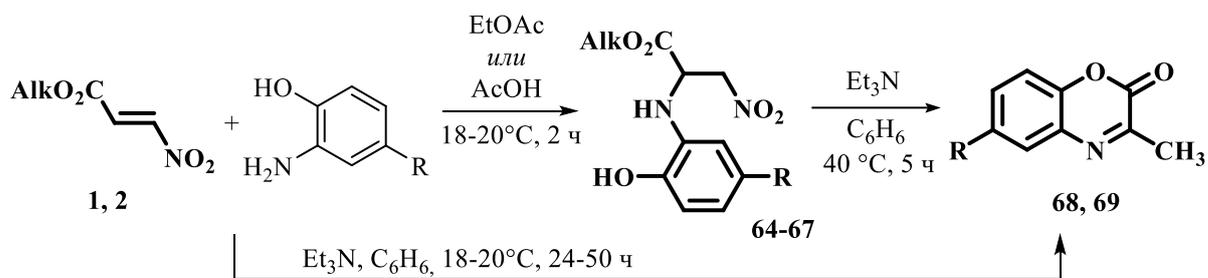


Рисунок 2.33 – Спектр ЯМР ^1H - ^1H COSY соединения **57** и спектр ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединения **58** в ДМСО- d_6

Взаимодействие алкил-3-нитроакрилатов **1**, **2** с *o*-аминофенолом и **4-бром-2-аминофенолом**, нуклеофильность второго реакционного центра (ОН-группы) в молекулах которых меньше, чем у NH_2 -группы, в растворе безводного этилацетата в условиях сопоставимых вышеописанным реакциям (комнатная температура, выдержка 2-4.5 ч) заканчивается образованием *аза*-аддуктов Михаэля **64-67** с выходами 86-98% (схема 2.16), что согласуется с литературными данными для алкил-3-нитроалк-2-еноатов [54] (см. раздел 1.2.2). Замена безводного этилацетата на ледяную уксусную кислоту в этом случае не приводит к формированию гетероцикла, а завершается выделением также только *аза*-аддукты **64-67** с выходами 85-94%.

По аналогии с описанной ранее реакцией [54], аддукты **64-67** под действием эквимольного количества основания (триэтиламина) в растворе безводного бензола при температуре 40°C (выдержка 5 ч) претерпевают дальнейшее превращение и образуют 3-метил-2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны **68**, **69** с выходами 20-69% (схема 2.16). Эти же 1,4-бензоксазин-2-оны **68**, **69** также получают в режиме *one-pot* непосредственно из нитроакрилатов **1**, **2**, *o*-аминофенола и триэтиламина в растворе безводного бензола при комнатной температуре (соотношение нитроарилат : *o*-аминофенол : Et_3N = 1 : 1 : 1, выдержка 24-50 ч) с выходами 43% (схема 2.17).



Alk = Me (1, 64, 66), Et (2, 65, 67); R = H (64, 65, 68), Br (66, 67, 69).

Схема 2.17 – Получение соединений 64-69

Реакция этил-3-нитроакрилата **2** с *o*-аминотиофенолом, нуклеофильность SH-группы которого выше, чем у NH₂-группы завершается образованием только *S*-аддукта – этил-2-[(2-аминофенил)сульфанил]-3-нитропропаноата **70** с выходом 99% (схема 2.18). Процесс протекает в растворе безводного этилацетата при комнатной температуре (соотношение реагентов 1:1) в течение 2 ч, а увеличение времени реакции не приводит к гетероциклизации аддукта **70**.

Вместе с тем, выдержка соединения **70** в растворе ледяной уксусной кислоты в течение 2 ч при комнатной температуре завершается формированием целевого гетероцикла – 2-(нитрометил)-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она **71** с выходом 76% (схема 2.18). Также гетероцикл **71** получается в режиме *one-pot* непосредственно из алкил-3-нитроакрилатов **1**, **2** и *o*-аминотиофенола (соотношение реагентов 1:1) в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре (выдержка 2 ч) с выходом до 85% (схема 2.18).

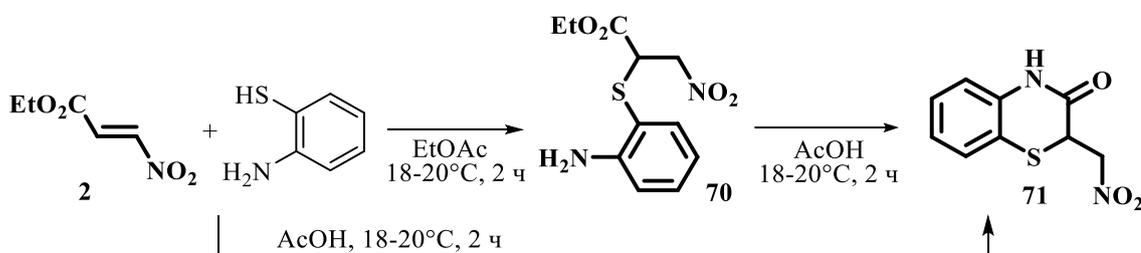


Схема 2.18 – Получение соединений 70, 71

На основании полученных экспериментальных данных процесс образования бензоконденсированных гетероциклов **57-61**, **68**, **69**, **71** на основе нитроакрилатов **1**, **2**, вероятно, можно представить в виде последовательных превращений (схема 2.19): первоначального образования аддукта Михаэля **A** (продукты **64-67** и **70**), его гетероциклизации при участии второго нуклеофильного центра и сложноэфирной группы с формированием продукта **B** (соединения **57-61** и **71**).

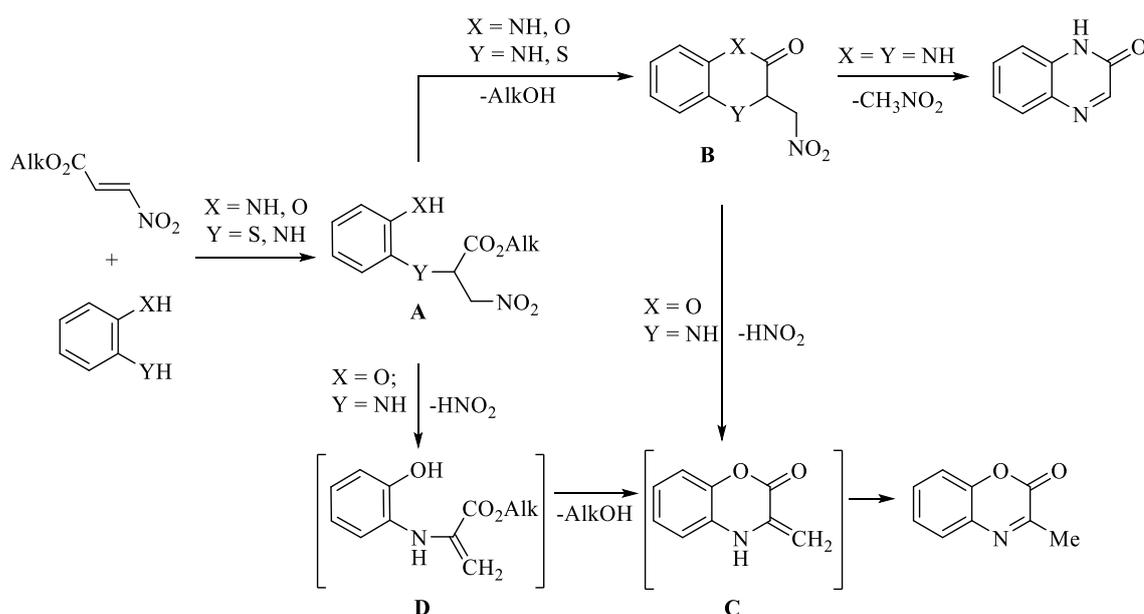


Схема 2.19 – Направления образования бензоконденсированных гетероциклов **57-61**, **68**, **69**, **71**

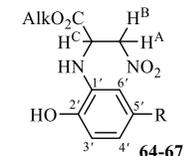
Дальнейшее развитие процесса зависит от структурных элементов промежуточных веществ **A** и **B**, а также условий реакции. Присутствие в структуре полупродукта **B** в качестве гетероатома аминного азота ($Y = NH$) позволяет при нагревании направить реакцию по пути элиминирования молекулы нитрометана (хиноксалин-2(1*H*)-оны **62**, **63**), а наличие кислорода в качестве второго гетероатома ($X = O$) при действии основания (Et_3N) создает условия для элиминирования HNO_2 и образования метилиденсодержащего гетероцикла **C**, прототропное превращение которого завершается получением бензоксазинонов **68**, **69**. Безусловно, что при образовании бензоксазинонов **68**, **69** возможен и альтернативный вариант

протекания реакции – первоначальное элиминирование HNO_2 от аддукта **A** и дальнейшая циклизация в структуру **C**.

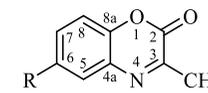
Строение полученных продуктов **64-71** однозначно подтверждают данные спектральных методов (ИК, УФ, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC и HMBC, $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC) (таблица 2.20-2.22). В ИК спектрах аддуктов **64-67**, **70**, а также 1,4-бензотиазин-3-она **71** присутствуют полосы поглощения несопряженной нитрогруппы при 1374–1378 (ν_s) и 1555–1562 (ν_{as}) cm^{-1} ($\Delta\nu$ 177-186 cm^{-1}). Кроме того, в ИК спектрах аддуктов **64-67**, **70** присутствуют полосы поглощения карбонильной группы сложноэфирного фрагмента (1734–1751 cm^{-1}), а также набор полос амино- и гидроксигрупп (3382-3484 и 3595-3600 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H полученных аддуктов **64-67**, **70** и нитрометилсодержащего бензотиазинона **71**, также как и в спектрах гидразинов **30-37** и дигидрохиноксалинонов **57-61** протоны метиленовых групп демонстрируют проявление эффекта диастереотопии, благодаря наличию хирального атома углерода в их молекулах. Так, в спектре ЯМР ^1H соединений **65**, **67**, **70** сигналы протонов метиленовой группы сложноэфирного фрагмента образуют дублеты квартетов в областях 4.19–4.28 и 4.21–4.32 м. д. ($^2J = 10.6-10.8$, $^3J = 7.2$ Гц), а протоны группы CH_2NO_2 в спектрах соединений **64-67**, **70**, **71** образуют спиновую систему *ABCM* с метиновым протоном H^C и проявляются дублетами дублетов в областях 4.60–4.86 и 4.85–4.88 м. д. ($^2J_{AB} = 13.9-15.0$, $^3J_{AC} = 4.9-5.0$, $^3J_{BC} = 5.0-9.8$ Гц) (таблица 2.20, 2.22).

Таблица 2.20 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики алкил-2-[(2-гидроксифенил)амино]-3-нитропропаноатов **64-67**



№	Alk (R)	Выход, %	Тпл., °С	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, CDCl ₃								ИК спектр, ν, см ⁻¹ , CHCl ₃		
				¹ H					¹³ C { ¹ H}			NO ₂	C=O	NH (OH)
				NH	H ^C	H ^A (H ^B)	Ar	Alk	C ² (CH ₂ NO ₂)	Ar	Alk (C=O)			
64	Me (H)	96	85-89	5.63 уш.с.	4.61 т J 5.0 ³ J _{AC} 4.6, ³ J _{BC} 5.1	4.80 дд (4.85 дд) ² J _{AB} 13.9	6.71-6.75 м 6.77-6.82 м 6.82-6.88 м	3.83 с	55.94 (75.81)	115.10 115.66 121.21 121.61 133.78 (C ¹) 145.49 (C ²)	53.53 (170.87)	1378 ср 1561 с	1750 с	3413 ш.сл (3600 уш.ср)
65	Et (H)	87	54-57	4.85 уш.с	4.59 т J 5.0 ³ J _{AC} 5.0, ³ J _{BC} 5.2	4.79 дд (4.85 дд) ² J _{AB} 13.9	6.70-6.75 м 6.76-6.80 м 6.81-6.87 м	1.29 т 4.26 дк 4.30 дк ² J 10.6 ³ J 7.2	56.14 (75.90)	115.35 115.67 121.28 121.59 133.87 (C ¹) 145.65 (C ²)	14.11 62.93 (170.38)	1377 ср 1562 с	1743 с	3410 ш.сл (3600 уш.ср)
66	Me (Br)	98	106-109	5.43 уш.с.	4.56 т J 4.8 ³ J _{AC} 4.5, ³ J _{BC} 5.0	4.82 дд (4.88 дд) ² J _{AB} 14.0	6.64 д ³ J 8.4 (H ^{3'}) 6.78 д ⁴ J 2.2 (H ^{6'}) 6.85 дд ³ J 8.4, ⁴ J 2.2 (H ^{4'})	3.84 с	55.32 (75.68)	113.58 (C ⁵) 116.78 (C ³) 116.82 (C ⁶) 123.07 (C ⁴) 135.51 (C ¹) 143.99 (C ²)	53.71 (170.37)	1377 ср 1562 с	1751 с	3410 ш.сл (3595 уш.ср)
67	Et (Br)	86	84-86	5.56 уш.с.	4.53 т J 4.8 ³ J _{AC} 4.5, ³ J _{BC} 5.0	4.81 дд (4.88 дд) ² J _{AB} 14.0	6.63 д ³ J 8.3 (H ^{3'}) 6.78 д ⁴ J 2.2 (H ^{6'}) 6.84 дд ³ J 8.3, ⁴ J 2.2 (H ^{4'})	1.30 т 4.28 дк 4.32 дк ² J 10.8 ³ J 7.2	55.51 (75.74)	113.54 (C ⁵) 116.78 (C ³) 117.07 (C ⁶) 123.11 (C ⁴) 135.57 (C ¹) 144.13 (C ²)	14.12 63.14 (169.88)	1376 ср 1562 о.с	1746 с	3409 ш.сл (3596 уш.ср)

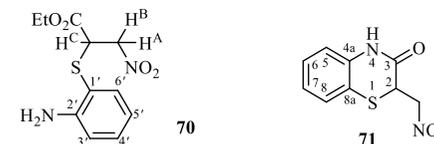


68, 69

Таблица 2.21 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики 3-метил-2H-1,4-бензоксазин-2-онов **68**, **69**

№	R	Выход, %	Тпл., °С	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, ДМСО-d ₆						ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr		УФ спектр, ДМСО-d ₆
				¹ H		¹³ C{ ¹ H}			¹⁵ N	C=N	C=O	λ _{макс} НМ (ε)
				CH ₃	Ar	CH ₃	C=O (C=N)	Ar	N-4			
68	H	43	90-94	2.37 с	7.32-7.38 м (H ⁶ , H ⁸) 7.45-7.53 м (H ⁷) 7.62-7.69 м (H ⁵)	21.58	156.26 (153.45)	116.73 (C ⁸) 125.71 (C ⁶) 128.53 (C ⁵) 130.70 (C ⁷) 131.40 (C ^{4a}) 146.93 (C ^{8a})	-	1614 ср	1727 о.с	286 (7240)
69	Br	69	146-148	2.37 с	7.33 д ³ J 8.7 (H ⁸) 7.64 дд ³ J 8.7, ⁴ J 2.3 (H ⁷) 7.83 д ⁴ J 2.3 (H ⁵)	21.68	157.85 (153.01)	116.87 (C ⁶) 118.78 (C ⁸) 130.59 (C ⁵) 132.57 (C ^{4a}) 133.07 (C ⁷) 146.33 (C ^{8a})	-50.58	1603 ср	1735 о.с	278 (8584) 322 (4853)

Таблица 2.22 – Выходы, температура плавления, значение *R_f* и спектральные характеристики этил-2-[(2-аминофенил)сульфанил]-3-нитропропаноата **70** и 2-(нитрометил)-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она **71**



№	Alk	Выход, %	Тпл., °C (<i>R_f</i>)	Спектр ЯМР, δ, м.д., <i>J</i> , Гц, CDCl ₃								ИК спектр, ν, см ⁻¹ , CHCl ₃	
				¹ H				¹³ C { ¹ H}				NO ₂ (C=O)	NH ₂ (NH)
				NH ₂ (NH)	H ^C	H ^A (H ^B)	Ar	Alk	C ² (CH ₂ NO ₂)	Ar	Alk [C=O]		
70	Et	99	(0.49)	4.95 уш.с	4.17 дд ³ <i>J</i> _{AC} 4.9, ³ <i>J</i> _{BC} 9.8	4.60 дд (4.86 дд) ² <i>J</i> _{AB} 15.0	6.68 дт ⁴ <i>J</i> 1.3, ³ <i>J</i> 7.5 (H ^{5'}) 6.74 дд ⁴ <i>J</i> 1.3, ³ <i>J</i> 8.1 (H ^{3'}) 7.20 ддд ⁴ <i>J</i> 1.6, ³ <i>J</i> 7.3, ³ <i>J</i> 8.1 (H ^{4'}) 7.32 дд ⁴ <i>J</i> 1.5, ³ <i>J</i> 7.7 (H ^{6'})	1.24 т 4.19 дк 4.21 дк ² <i>J</i> 10.7 ³ <i>J</i> 7.2	45.31 (74.27)	111.84 (C ^{1'}) 115.62 (C ^{3'}) 118.84 (C ^{5'}) 132.29 (C ^{4'}) 138.09 (C ^{6'}) 149.69 (C ^{2'})	14.01 62.50 [168.78]	1374 ср 1560 с (1734 с)	3382 уш.сл 3484 уш. сл
71	–	76	145-147	(10.88 с)	4.38 т ³ <i>J</i> _{AC} 6.8 ³ <i>J</i> _{AC} 6.8, ³ <i>J</i> _{BC} 6.8	4.80 дд (4.99 дд) ² <i>J</i> _{AB} 14.3	6.96-7.03 м (H ⁵ , H ⁷) 7.18-7.24 м (H ⁶) 7.31-7.36 м (H ⁸)	–	38.52 (73.43)	117.76 (C ^{8a}) 117.95 (C ⁵) 123.99 (C ⁷) 128.17 (C ⁶) 128.26 (C ⁸) 137.05 (C ^{4a})	[164.32]	1378 с 1555 о.с (1669 о.с)	(3177 ср 3201 ср 3318 сл)

2.3.4 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с ароматическими *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-бинуклеофилами (литературная справка)

Взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** с ароматическими *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилами (**1,2**-диаминобензолами, **2**-аминофенолами, **2**-аминотиофенолом) изучено ранее и представлено в работе К.Д. Садикова [123] и С.В. Макаренко [109]. Было показано, что бромнитроакрилаты в реакциях с этими бинуклеофилами формируют с выходами 64-88% гетероциклические нитрометиленсодержащие структуры ряда 1,4-бензодиазинона, 1,4-бензоксазинона и 1,4-бензотиазинона (схема 2.20) [14, 124].

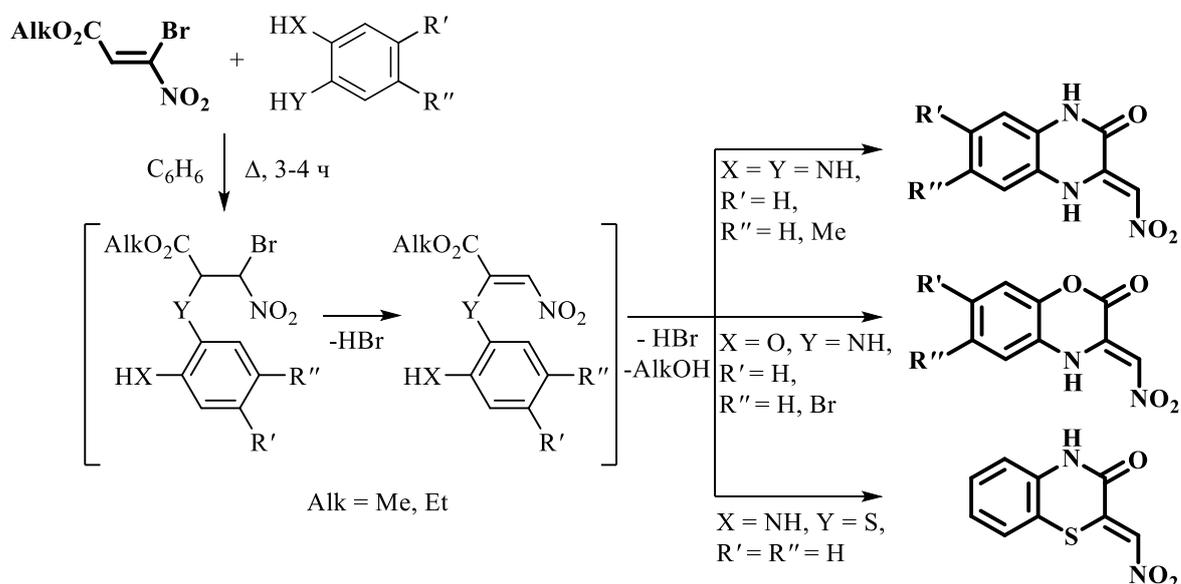


Схема 2.20 – Взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов с ароматическими *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилами [14, 124]

Таким образом, проведенные нами исследования и имеющиеся литературные данные характеризуют изучаемые алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилаты в качестве эффективных 1,2-биэлектрофилов при конструировании шестичленных бензоконденсированных нитрометил- и нитрометиленсодержащих гетероциклов с двумя гетероатомами ряда: хиноксаинонона, 1,4-бензоксазинона и 1,4-бензотиазинона. Синтез 1,4-бензоксазинонов на основе алкил-3-нитроакрилатов, закономерно требует присутствия дополнительного основания, более жестких условий и

сопровождается элиминированием азотистой кислоты, приводя к соответствующим 3-метилзамещенным гетероциклам.

2.3.5 3-Нитроакрилаты в реакциях с алифатическими *N,N*-, *N,O*- и *S,O*-бинуклеофилами

Изучение поведения алкил-3-нитроакрилатов **1**, **2** в реакциях с представителями алифатических 1,4-бинуклеофилов – **1,2-диаминоэтаном** (этилендиамином) и **2-аминоэтанолам** неожиданно не увенчалось успехом. Процессы завершались образованием смеси веществ, осмоляющейся при хранении даже при пониженной температуре, из которой не удалось выделить и охарактеризовать конечные продукты.

Вместе с тем, использование вместо азотсодержащих бинуклеофилов представителя *S,O*-бинуклеофилов – **2-сульфанилэтанола** в реакции с алкил-3-нитроакрилатами **1**, **2** позволило при комнатной температуре в растворе дихлорметана получить *S*-аддукты Михаэля – алкил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-нитропропаноаты **72**, **73** с выходами 62 и 97%, соответственно (схема 2.21).

В свою очередь, осуществление этой реакции в однореакторном режиме на примере этил-3-нитроакрилата **2** с добавлением эквимольного количества основания (Et_3N) сопровождалось элиминированием HNO_2 и образованием этил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]проп-2-еноата **74**, выделяемого методом колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 36% (схема 2.21).

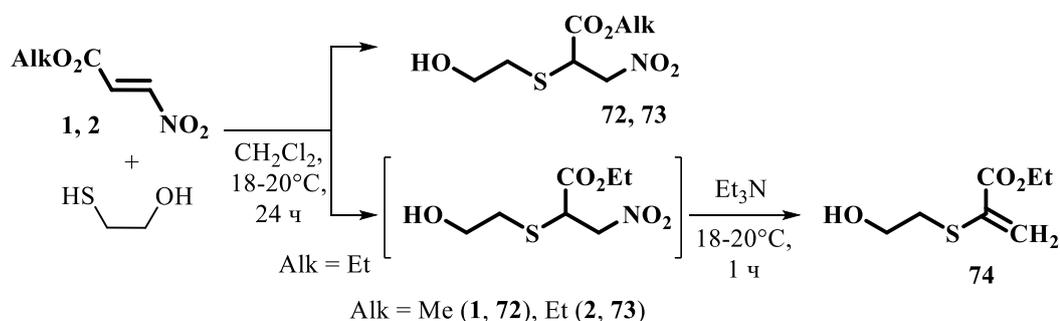


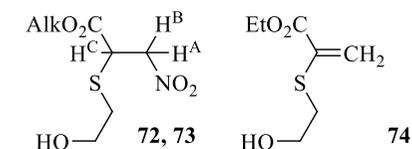
Схема 2.21 – Получение соединений **72-74**

Строение полученных алкил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-нитропропаноатов **72**, **73** и этил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]проп-2-еноата **74** подтверждают данные методов ИК, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC и HMBC спектроскопии (таблица 2.23).

Также как у большинства аддуктов настоящего исследования наличие асимметрического атома углерода в структуре соединений **72**, **73** обуславливает проявление в спектрах ЯМР ^1H эффекта диастереотопии сигналами протонов CH_2NO_2 группы, которые образуют два дублета дублетов в области 4.63-4.88 м.д. (2J 14.9-15.0, 3J 5.5, 3J 9.7-9.8 Гц).

В спектре ЯМР ^1H сульфанилакрилата **74** в отличие от спектров *S*-аддуктов **72**, **73** наблюдаются сигналы протонов $=\text{CH}_2$ группы в виде двух дублетов при 5.58, 6.38 м.д. ($^2J = 0.6$ Гц) и отсутствуют сигналы в областях 4.04-4.08 м.д. и 4.63-4.88 м.д. В спектре ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ соединения **74** сигналы атомов углерода C^2 и C^3 закономерно смещаются в слабое поле и проявляются при 136.56 и 121.65 м.д. В ИК спектре соединения **74** при закономерном отсутствии полос поглощения NO_2 -группы при 1374-1375 и 1560-1562 cm^{-1} присутствуют полосы поглощения при 1733 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) и 3621 cm^{-1} (ν_{OH}) (таблица 2.23).

Таблица 2.23 – Выходы, значения R_f и спектральные характеристики алкил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-нитропропаноатов **72**, **73** и этил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]проп-2-еноата **74**



№	Alk	Выход, %	R_f	Спектр ЯМР, δ , м.д., J , Гц, CDCl_3									ИК спектр, ν , cm^{-1} , CHCl_3		
				^1H					$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$			^{15}N	NO_2	$\text{C}^1=\text{O}$	ОН
				Alk	H^{C}	$\text{H}^{\text{A}}(\text{H}^{\text{B}})$ [CH_2]	CH_2S (CH_2O)	ОН	Alk [$\text{C}^1=\text{O}$]	C^2 (C^3)	CH_2S (CH_2O)	NO_2			
72	Me	62	0.19	3.80 с	4.08 дд $^3J_{\text{AC}} 5.5$	4.64 дд (4.88 дд) $^2J_{\text{AB}} 15.0$ $^3J_{\text{BC}} 9.8$	2.81-2.95 м (3.80-3.86 м)	2.39 уш.с	53.37 [170.24]	42.23 (74.46)	35.13 (61.57)	–	1375 с 1562 о.с	1740 с	3617 сл
73	Et	97	0.33	1.29 т 4.24 к $^3J 7.1$	4.04 дд $^3J_{\text{AC}} 5.5$	4.63 дд (4.87 дд) $^2J_{\text{AB}} 14.9$ $^3J_{\text{BC}} 9.7$	2.81-2.95 м (3.79-3.82 м)	2.32 уш.с	14.04 62.58 [169.74]	42.40 (74.48)	35.19 (61.55)	0.25	1374 с 1560 о.с	1733 с	3621 сл
74	Et	36	0.35	1.29 т 4.23 к $^3J 7.1$	–	[5.58 д 6.38 д $^2J 0.6]$	2.92 т (3.77 т) $^3J 6.1$		14.17 62.06 [164.67]	136.56 (121.65)	34.69 (59.90)	–	–	1733 ср	3612 сл

2.3.6 3-Бром-3-нитроакрилаты в реакциях с алифатическими
N,N-, N,O- и S,O-бинуклеофилами

Первые опыты по изучению реакции метил-3-бром-3-нитроакрилата с этилендиамином в растворе безводного бензола, приводящей к образованию 3-(нитрометилен)пиперазин-2-она, представлены в работе К.Д Садикова [123].

Нами исследовано взаимодействие алкил-3-бром-3-нитроакрилатов **3**, **4** с более широким рядом бинуклеофилов такого типа, а именно, с **1,2-диаминоэтаном**, **1,2-диаминопропаном** и **2-аминоэтанолом**. Оказалось, что процесс успешно протекает в растворе безводного ацетонитрила при комнатной температуре в течение 2 ч при использовании соотношения бромнитроакрилат : бинуклеофил = 1 : 2 и приводит к образованию 3-(нитрометилен)пиперазин-2-онов **75**, **76** и 3-(нитрометилен)морфолин-2-она **77** с выходами до 86%. Необходимо отметить, что реакция с 1,2-диаминопропаном завершается образованием смеси двух региоизомерных пиперазинов **76a**, **76b** (соотношение **76a** : **76b** = 1 : 1.6, по данным спектра ЯМР ^1H), разделить которую на индивидуальные изомеры не удастся (схема 2.22).

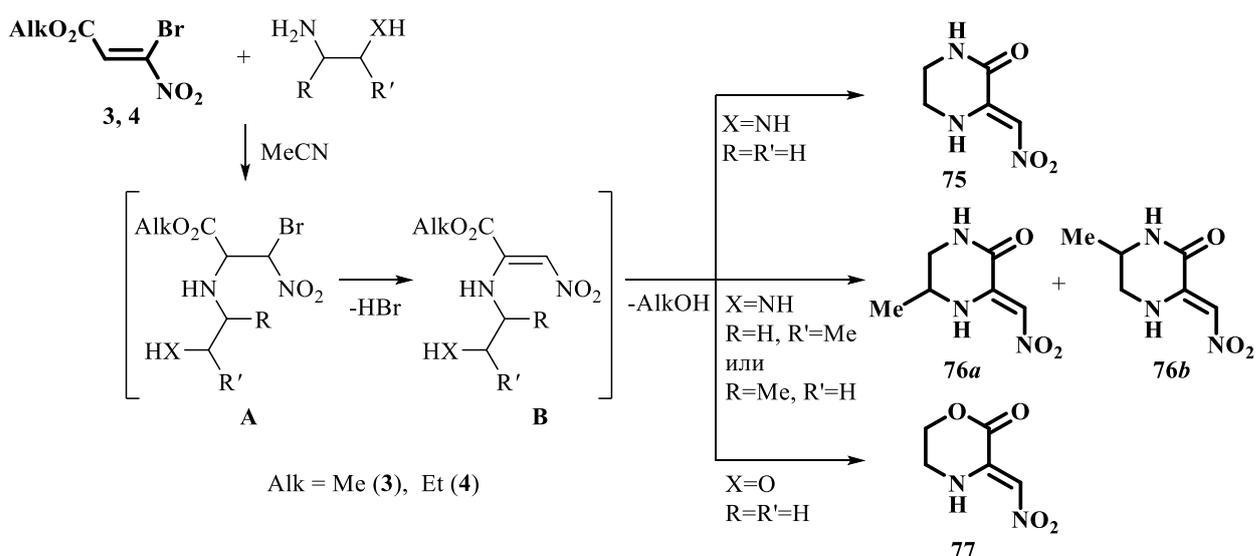


Схема 2.22 – Получение гетероциклов **75-77**

Вероятно, первоначально образующийся *аза*-аддукт Михаэля **A** претерпевает дегидробромирование и превращается в нитроенамин **B**, последний подвергается внутримолекулярной гетероциклизации (схема 2.22).

Взаимодействие бромнитроакрилатов **3**, **4** с 2-сульфанилэтанолом потребовало использования основания – триэтиламина, при этом осуществление реакции (соотношение бромнитроакрилат : бинуклеофил : $\text{Et}_3\text{N} = 1:1:2$) при комнатной температуре в растворе безводного диэтилового эфира завершалось образованием смеси 2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилата **78** или **79** и 3-(нитрометилен)-1,4-оксатиан-2-она **80**. Следует отметить, что на основе метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** образуется смесь в соотношении **78** : **80** = 0.7 : 1, а в случае этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** – соотношение **79** : **80** = 1 : 0.1 (по данным спектроскопии ЯМР ^1H).

В тоже время, замена диэтилового эфира безводным ацетонитрилом и проведение реакции при 75°C позволило получить только алкил-2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилаты **78**, **79** с выходами 30-46% в качестве единственных продуктов (схема 2.23).

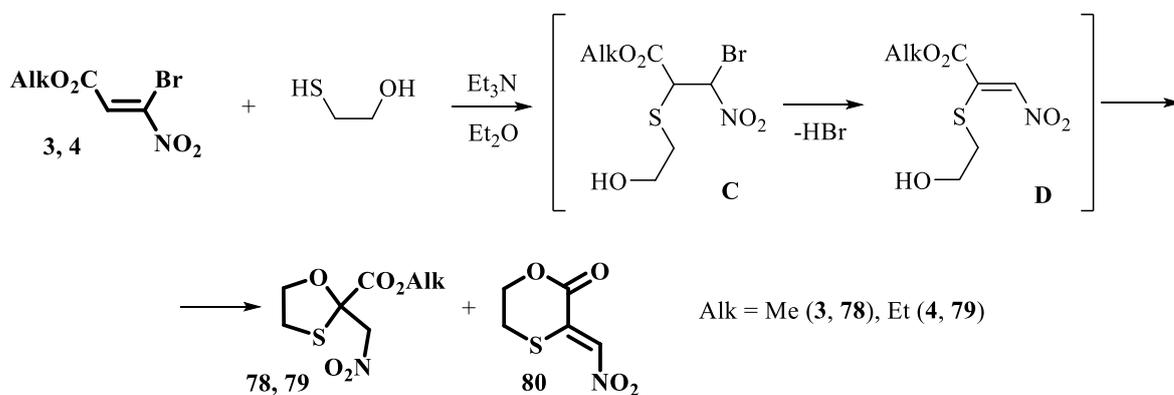


Схема 2.23 – Образование соединений **78-80**

Процесс, по-видимому, протекает по пути образования промежуточного *S*-аддукта **C**, а формирование пятичленного гетероцикла наряду с шестичленным, вероятно, связано с трансформацией интермедиата **D**, электрофильность кратной $\text{C}=\text{C}$ связи которого оказывается выше, чем у промежуточного нитроенамина **B** (схема 2.22), что открывает возможность внутримолекулярной реакции Михаэля (MIRC) (схема 2.23).

В структуре синтезированных нитрометиленсодержащих пиперазинов **75**, **76**, морфолина **77** и оксатианона **80** несомненный интерес вызывает геометрическая конфигурация кратной C=C связи. Наблюдаемый в спектрах ЯМР ^1H гетероциклов **75-77**, **80** сигнал протона группы =CHNO₂ в области 6.89–6.93 м.д. (для соединений **75-77**) и при 8.00 м.д. (для соединения **80**) свидетельствует об одинаковом строении этого фрагмента для всего ряда шестичленных гетероциклов (таблица 2.24). При этом, более слабopольное положение сигнала олефинового протона в случае оксатианона **80**, вероятно, является следствием меньших электронодонорных свойств атома серы в сопряженной системе по сравнению с таковыми у атома азота. Отметим, что в спектре (2*Z*)-2-(нитрометиленден)-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она **80** сигнал олефинового протона также проявляется в слабом поле при 8.15 м.д. [14]. Вместе с тем, спектры ЯМР ^1H пиперазинов **75**, **76** и морфолина **77** характеризуются наличием сигнала NH протона фрагмента нитроенамина в области 9.87-10.23 м.д., что может указывать на его участие в образовании внутримолекулярной водородной связи, а, следовательно, на *Z*-конфигурацию кратной C=C связи (таблица 2.24). В пользу этого же вывода свидетельствуют результаты ^1H - ^1H NOESY спектров, полученные для пиперазинона **75** с разными временами смешения, которые демонстрируют отсутствие ядерного эффекта Оверхаузера между N⁴H и =CH протонами.

Присутствующий в ИК спектрах набор интенсивных полос поглощения ионизированной нитрогруппы в области 1162-1341 см⁻¹ и системы сопряженных кратных C=C и C=N⁺ связей в области 1607-1616 см⁻¹ характеризует фрагмент нитроенамина в молекулах пиперазинона **75**, его метилзамещенных аналогов **76a**, **76b** и морфолина **77** как высокополяризованную систему, в электронное строение которой вносит существенный вклад биполярная форма (рисунок 2.34).

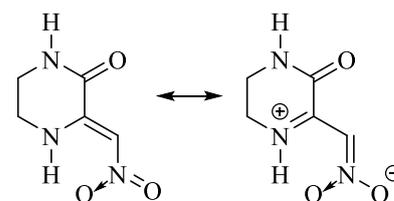
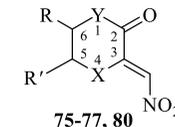


Рисунок 2.34 – граничные структуры пиперазинона **75**

Таблица 2.24 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики (3*Z*)-3-(нитрометилен)пиперазин-2-онов **75**, **76**, (3*Z*)-3-(нитрометилен)морфолин-2-она **77** и (3*Z*)-3-(нитрометилен)-1,4-оксатиан-2-она **80**



№	Y (X)	R (R')		Выход, %	Тпл., °C	Соотношение изомеров	Спектр ЯМР, δ, м.д., J, Гц, ДМСО- <i>d</i> ₆				ИК спектр, ν, см ⁻¹ , KBr			УФ спектр, ДМСО	
							¹ H			¹³ C { ¹ H}		NOO ⁻ (NO ₂)	C=O (C=C, C=N ⁺)	NH	λ _{макс} , нм (ε)
							N ⁴ H (N ¹ H)	CHNO ₂ (Me)	C ⁵ H ₂ , C ⁶ H ₂ (C ⁵ H) [C ⁶ H]	C ³ (CHNO ₂) [C=O]	C ⁵ (C ⁶) [Me]				
75	NH (NH)	H (H)		80	241- 244		10.05 с (8.81 с)	6.89 с	3.42-3.50 м (C ⁵ H ₂), 3.30-3.40 м (C ⁶ H ₂)	146.34 (110.28) [158.24]	39.78 (38.60)	1164 с 1223 с 1259 с 1322 с 1328 с	1696 с (1607 с)	3230 ср 3284 ср	371 (17000)
76	NH (NH)	<i>a</i>	H (Me)	86	185- 189	1	9.87 с (8.76 с)	6.89 с (1.10 д ³ J 6.5)	3.09-3.20 м 3.43-3.55 м (3.76-3.85 м) [3.65-3.75 м]	145.53 (110.40) [157.97]	45.71 (43.99) [18.62]	1162 с 1236 с 1270 с 1299 с 1341 с	1700 с (1612 с)	3199 с 3248 ср	372 (15600)
		<i>b</i>	Me (H)			1.6	9.99 с (8.85 с)	6.90 с (1.22 д ³ J 6.5)		145.73 (110.30) [158.21]	45.68 (45.36) [18.30]				
77	O (NH)	H (H)		86	173- 175		10.23 с	6.93 с	3.54-3.62 м 4.52-4.60 м,	142.41 (112.06) [159.11]	39.05 (67.39)	1213 с 1246 с 1320 с 1340с	1756 с (1616 с)	3218 ср 3247 с	375 (17000)
80	O (S)	H (H)		38	105- 108		–	8.00 с	3.23-3.27 м 4.67-4.71 м	142.83 (138.52) [158.83]	26.43 (69.51)	(1340 с 1559 с)	1712 с	–	370 (11000)

Примечание: δ ¹⁵N для соединения **77** -4.67 м.д. (NO₂), 334.68 м.д. (NH).

В ИК спектре оксатианона **80** наблюдаются некоторые отличия от ИК спектров гетероциклов **75-77**, а именно, в нем отсутствует интенсивная полоса в области 1600 см^{-1} и присутствуют полосы поглощения при 1559 и 1340 см^{-1} , принадлежащие к колебаниям сопряженной нитрогруппы. Такая картина ИК спектра оксатианона **80** свидетельствует о меньшем вкладе биполярной формы в его электронное строение (таблица 2.24).

Результаты РСА кристаллических образцов пиперазинона **75** и морфолинона **77** согласуются с выводами сделанными на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и подтверждают *Z*-конфигурацию их нитроенаминного блока (рисунок 2.35, 2.36).



Рисунок 2.35 – Молекулярная структура (3*Z*)-3-(нитрометилен)-пиперазин-2-она **75** по данным РСА

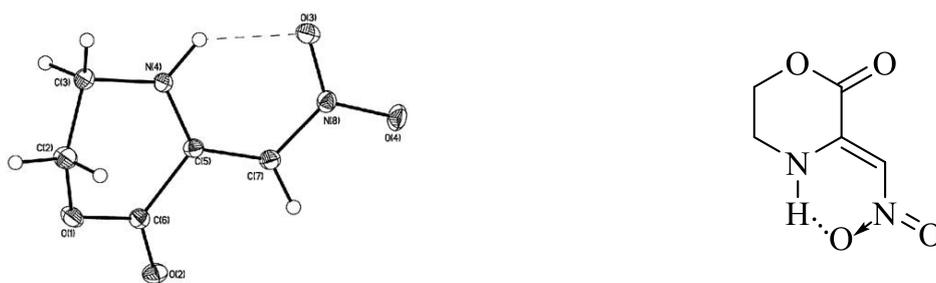


Рисунок 2.36 – Молекулярная структура (3*Z*)-3-(нитрометилен)-морфолин-2-она **77** по данным РСА

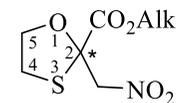
Длины связей $\text{C}^3\text{-N}^4$ [$1.317(2)\text{--}1.322(5)\text{Å}$] и $\text{C}^7\text{-N}^8$ [$1.378(2)\text{--}1.394(4)\text{Å}$] оказались меньше, а $\text{C}^3\text{=C}^7$ [$1.369(2)\text{--}1.372(5)\text{Å}$] больше, чем соответствующие изолированные одинарная $\text{Csp}^2\text{-Nsp}^2$ $1.44\text{--}1.46\text{Å}$ [103] и кратная C=C $1.28\text{--}1.33\text{Å}$ [125] связи. Кроме того, структура фрагмента нитроенамина может дополнительно стабилизироваться за счет

внутримолекулярной водородной связи между сближенными атомами водорода аминогруппы и атомом кислорода нитрогруппы – $\text{N}^4\text{H}\cdots\text{O}^3$ [1.950-2.099 Å], находящихся на расстоянии меньшем, чем сумма их Ван-дер-Ваальсовых радиусов (2.60 Å) [103].

Структурной особенностью алкил-2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилатов **78**, **79** является наличие в их молекуле хирального атома углерода, что обуславливает проявление спектрах ЯМР ^1H сигналами метиленовых протонов эффекта диастереотопии [117]. Так, в спектре ЯМР ^1H сигналы C^4H_2 и C^5H_2 групп гетероцикла образуют два дублета дублетов дублетов в областях 3.10-3.16 м. д. и 4.41-4.51 м. д. ($^2J = 9.3-10.2$, $^3J = 8.8$, $^3J = 3.3-5.7$ Гц), сигналы протонов фрагмента CH_2NO_2 формируют два дублета при 4.68-4.69 и 5.14 м. д. ($^2J = 14.3$ Гц), а метиленовые протоны сложноэфирного фрагмента соединения **79** проявляются в виде двух дублетов кватетов при 4.29 и 4.32 м. д. ($^2J = 10.7$, $^3J = 7.1$ Гц) (таблица 2.25).

Таким образом, на основе реакций алкил-3-бром-3-нитроакрилатов с представителями алифатических *N,N*- и *N,O*-бинуклеофилов предложен эффективный метод синтеза шестичленных (3*Z*)-3-нитрометиленсодержащих гетероциклов ряда пиперазинона и морфолинона. В свою очередь, при взаимодействии алкил-3-бром-3-нитроакрилатов с 2-сульфанилэтанолом показана возможность получения шестичленного (3*Z*)-3-(нитрометилен)-1,4-оксатиан-2-он) и пятичленных (алкил-2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилаты) гетероциклических продуктов, преимущественное образование которых зависит от условий проведения реакции и структуры исходного бромнитроакрилата.

Таблица 2.25 – Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики алкил-2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилатов **78, 79**



78, 79

№	Alk	Выход, %	Rf	Спектр ЯМР, δ , м.д., J, Гц, CDCl ₃								ИК спектр, ν , см ⁻¹ , CHCl ₃	
				¹ H				¹³ C { ¹ H}			¹⁵ N	NO ₂	C=O
				Alk	CH ₂ NO ₂	C ⁴ H ₂	C ⁵ H ₂	C ⁴ (C ⁵)	CH ₂ NO ₂ (C ²)	Alk [C=O]	NO ₂		
78	Me	30	0.58	3.85 с	4.69 д 5.14 д ² J 14.3	3.11 ддд ² J 10.2, ³ J 5.7, ³ J 8.8 3.16 ддд ² J 10.2, ³ J 3.3, ³ J 5.4	4.42 ддд ² J 9.3, ³ J 5.4, ³ J 8.8 4.51 ддд ² J 9.3, ³ J 3.3, ³ J 5.7	33.61 (74.84)	79.86 (87.58)	53.50 [169.65]	–	1373 с 1560 о.с	1737 с 1761 с
79	Et	46	0.44	1.30 т 4.29 дк 4.32 дк ² J 10.7 ³ J 7.1	4.68 д 5.14 д ² J 14.3	3.10 ддд ² J 10.2, ³ J 5.7, ³ J 8.8 3.15 ддд ² J 10.2, ³ J 3.3, ³ J 5.3	4.41 ддд ² J 9.2, ³ J 5.3, ³ J 8.8 4.51 ддд ² J 9.2, ³ J 3.3, ³ J 5.7	33.58 (74.84)	79.88 (87.60)	14.03 62.72 [169.08]	-1.37	1374 с 1562 о.с	1732 с 1757 ср

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Условия физико-химических исследований

Физико-химические исследования проведены в ЦКП при факультете химии «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически-активных веществ и наноструктурированных веществ» РГПУ им. А. И. Герцена

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY (время смешения 1, 1.5, 2 с), $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC, а так же $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A с рабочей частотой 399.78 (^1H), 100.53 (^{13}C) и 40.52 (^{15}N) МГц. В качестве стандарта использованы остаточные сигналы недеитерированного растворителя (для ядер ^1H) или сигналы дейтерированного растворителя (для ядер ^{13}C). Химические сдвиги ^{15}N определены относительно CH_3NO_2 .

ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21.

Электронные спектры поглощения получены на спектрофотометре Shimadzu UV2401PC в кварцевых неразборных кюветах (длина оптического пути 1.01 мм).

Элементный анализ проведен на анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dual).

Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254 в системе гексан–ацетон, 3:1. Проявление в УФ свете (λ 254 нм).

Квантово-химические расчеты соединений **19**, **28** и реакций их получения (рисунок 2.16-2.19) выполнены с использованием программного пакета Gaussian 09 [126] методом теории функционала плотности (DFT), функционал B3LYP, базис 6-311+G(d,p). Расчеты проведены в газовой фазе и в среде метанола. Учет эффектов неспецифической сольватации производился в приближении PCM (поляризационная континуальная модель).

Квантово-химические расчеты соединений **55**, **56** были проведены по комплексу программ Gaussian09 [126] при использовании теории функционала

плотности (PBE0) [127] и базисного набора def-2-TZVP. При оптимизации геометрии молекул в качестве критериев сходимости использовали стандартные значения для максимальной силы и среднеквадратического смещения и учитывали дисперсионную поправку к общей энергии [128] с дампинг коррекцией Бекке-Джонсона (D3) [128]. После оптимизации молекул проводили анализ частот колебаний, который показал, что все рассматриваемые системы являются стационарными точками. Учет неспецифической сольватации проводили в рамках модели SCRF/PCM, в котором в качестве среды рассматривали ДМСО [129].

Топологический анализ функции распределения электронной плотности проводили при использовании программы AIMAll program [130].

Исследование монокристаллов веществ (**24**, **27**, **28b**, **29a**, **E-55**, **Z-56**, **75**, **77**) проведено в Лаборатории дифракционных методов исследования ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова на дифрактометре Bruker APEX II CCD (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS [131, 132]. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в таблице 3.1.

3.2 Синтез исходных соединений

Метил-2-иод-3-нитропропаноат

К охлажденной до -10°C суспензии 97.54 г (384 ммоль) тонкоизмельченного йода в 340 мл безводного диэтилового эфира при интенсивном перемешивании медленно приливали 44.73 г (30 мл, 486 ммоль) безводного тетраоксида азота и выдерживали при указанной температуре 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли по каплям раствор 117.05 г (122.44 мл, 1361 ммоль) метилового эфира акриловой кислоты в 60 мл безводного диэтилового эфира, содержимое колбы выдерживали 1 ч при -10°C , а затем 10 ч при $0\div 4^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь, охлажденную до -4°C , промывали охлажденным насыщенным водным раствором тиосульфата натрия до светло-желтой окраски раствора, сушили безводным сульфатом магния. После упаривания фильтрата на роторном испарителе до половины первоначального объема оставшийся эфирный

раствор охлаждали смесью сухой лед-гексан, выпавший осадок отфильтровывали. Выход метил-2-иод-3-нитропропаноата 182.83 г (87%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 35-37°C (смесь петролейный эфир : диэтиловый эфир = 1 : 1), лит. выход 78-79%, т.пл. 32-35°C [68].

Этил-2-иод-3-нитропропаноат

Получали по методике, использованной для синтеза метил-2-иод-3-нитропропаноата, из 76.41 г (301 ммоль) тонкоизмельченного йода, 35.07 г (23.5 мл, 381 ммоль) безводного тетраоксида диазота и 106.7 г (115.5 мл, 1067 ммоль) этилового эфира акриловой кислоты. После удаления растворителя полученное масло выдерживали при 3-4 мм рт.ст. в течение 30 мин. Выход этил-2-иод-3-нитропропаноата 199.67 г (78%), слабоокрашенное масло, R_f 0.57. В дальнейших синтезах использовали без дополнительной отчистки.

Метил-3-нитроакрилат 1

К раствору 11.92 г (46 ммоль) метил-2-йод-3-нитропропаноата в 200 мл безводного диэтилового эфира при -10°C добавляли по каплям раствор 4.14 г (5.73 мл, 41 ммоль) триэтиламина в 10 мл безводного диэтилового эфира. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при -10°C, затем убрали охлаждение и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок йодистоводородной соли триэтиламина отфильтровывали, а фильтрат упаривали на роторном испарителе до 1/5 первоначального объема. Полученный раствор охлаждали смесью сухой лед-гексан, выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения **1** 4.69 г (87%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 34-35°C (лит. выход 88-91%, т.пл. 34-35°C [68]).

Этил-3-нитроакрилат 2

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **1**, из 33.75 г (123 ммоль) этил-2-иод-3-нитропропаноата и 11.196 г (15.5 мл, 111 ммоль) триэтиламина. Выход соединения **2** 12.6 г (78%), светло-желтые кристаллы, т.пл. ~20°C.

Таблица 3.1 – Основные кристаллографические данные и параметры уточнения

Параметры	№ соединений							
	24	27	28b	29a	E-55	Z-56	75	77
Брутто формула	C ₁₄ H ₁₀ O ₅	C ₁₁ H ₁₃ NO ₈	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₅	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₅	C ₅ H ₈ N ₄ O ₅	C ₆ H ₁₀ N ₄ O ₅	C ₅ H ₇ N ₃ O ₃	C ₅ H ₆ N ₂ O ₄
Молекулярная масса	258.22	287.22	303.27	317.30	204.15	218.18	314.27	158.12
T, K	120(2)	120(2)	120(2)	120(2)	120(2)	120(2)	100(2)	120(2)
Кристаллическая система	monoclinic	monoclinic	monoclinic	triclinic	monoclinic	monoclinic	triclinic	orthorhombic
Пространственная группа	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	<i>C</i> <i>c</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 21/ <i>n</i>	<i>P</i> 21/ <i>n</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 21 21 21
Z (Z')	4	4	4	2	4	4	2	4
a, Å	7.5281(2)	10.3640(4)	10.2121(14)	7.5295(3)	8.0712(9)	12.4559(11)	6.5192(13)	5.6839(11)
b, Å	20.3294(4)	10.6108(4)	18.342(3)	10.3992(4)	7.4649(8)	4.6090(4)	8.3733(17)	6.2842(13)
c, Å	7.9529(2)	11.6311(4)	8.4035(9)	11.0314(4)	14.5531(15)	16.7955(15)	13.049(3)	17.607(4)
α, °	90	90	90	65.5050(10)	90	90	92.39(3)	90
β, °	111.7957(10)	92.6370(10)	118.069(2)	70.6410(10)	99.506(2)	99.660(2)	97.11(3)	90
γ, °	90	90	90	79.8960(10)	90	90	112.38(3)	90
V, Å ³	1130.12(5)	1277.72(8)	1388.9(3)	740.86(5)	864.79(16)	950.54(15)	650.5(3)	628.9(2)
d _{выч} , Г·см ⁻³	1.518	1.493	1.450	1.422	1.568	1.525	1.604	1.670
Число измеренных отражений	50079	15569	10368	16670	9589	11846	5578	6884
Число независимых отражений	3296	3385	4960	4338	2286	2873	3414	1922
Число отражений с I > 2σ(I)	3032	3034	4411	3690	2031	2236	2591	1843

Метил-2,3-дибром-3-нитропропаноат

Раствор 5.0 г (38.2 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** и 4.92 мл (15.27 г, 95.4 ммоль) молекулярного брома в 30 мл ледяной уксусной кислоты выдерживали 2 сут. Реакционную массу упаривали на чашке Петри и остаток перегоняли при пониженном давлении. Выход метил-2,3-дибром-3-нитропропаноата 9.9 г (89%), светло-желтое масло, т. кип. 104-105°C /4 мм рт. ст. (Лит. выход 95% [109]).

Этил-2,3-дибром-3-нитропропаноат

Получали по методике, использованной для синтеза метил-2,3-дибром-3-нитропропаноата, из 6.2 г (42.7 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** и 5.5 мл (17.08 г, 106.7 ммоль) молекулярного брома. Выход этил-2,3-дибром-3-нитропропаноата 11.29 г (87%), светло-желтое масло, т. кип. 79-80°C /1 мм рт. ст. (Лит выход 86% [109]).

Метил-3-бром-3-нитроакрилат 3

К раствору 9.904 г (34 ммоль) метил-2,3-дибром-3-нитропропаноата в 230 мл безводного четыреххлористого углерода при -10°C и интенсивном перемешивании добавляли по каплям раствор 4.76 мл (34 ммоль, 3.44 г) триэтиламина в 45 мл безводного четыреххлористого углерода и выдерживали реакционную смесь 1 час при -10°C и 1 час – при комнатной температуре. Выпавший осадок бромистоводородной соли триэтиламина отфильтровывали на воронке Бюхнера, фильтрат упаривали на ротационном испарителе и перегоняли остаток при пониженном давлении. Выход соединения **3** 5.58 г (78%), подвижная желто-зеленная жидкость, т. кип. 104-105°C/8 мм рт.ст. (Лит. т.кип 102-104°C (10-12 мм рт.ст.) [76]).

Этил-3-бром-3-нитроакрилат 4

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **3**, из 14.157 г (46.4 ммоль) этил-2,3-дибром-3-нитропропаноата и 6.48 мл (46.4 ммоль, 4.69 г) триэтиламина. Выход соединения **4** 7.77 г (75%), подвижная желто-

зеленная жидкость, т. кип. 83-85°C/2-3 мм рт. ст. (Лит. т. кип 110-112°C (10-11 мм рт.ст.) [76]).

3.3 Продукты взаимодействия с циклическими СН-кислотами

Метил 2-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-нитропропаноат 5 [20]

К раствору 0.331 г (2.3 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислоты Мельдрума) [133] и 0.19 мл (0.23 ммоль) катализатора Родионова [82] в 4 мл безводного метанола при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.3 г (2.3 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** в 4 мл безводного метанола и перемешивали 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения **5** 0.43 г (68%), бесцветный порошок, т.пл. 125-128°C (MeOH). Найдено, %: С 44.18; Н 4.27; N 4.88. C₁₀H₁₃NO₈. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.76; N 5.09.

Этил 2-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-нитропропаноат 6 [20]

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **5**, из 0.298 г (2.07 ммоль) кислоты Мельдрума, 0.17 мл (0.207 ммоль) катализатора Родионова и 0.3 г (2.07 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **6** 0.362 г (61%), бесцветный порошок, т. пл. 97-100°C (EtOH). Найдено, %: С 45.80; Н 5.26; N 4.95. C₁₁H₁₅NO₈. Вычислено, %: С 45.68; Н 5.23; N 4.84.

Метил-2-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопиримидин)-3-нитропропаноат 7

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **5**, из 0.253 г (1.62 ммоль) 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона, 0.13 мл (0.162 ммоль) катализатора Родионова и 0.212 г (1.62 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. Реакционную массу перемешивали 3 ч и выливали на крошку льда, экстрагировали 30 мл EtOAc, экстракт упаривали, а остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент EtOAc). Выход соединения **7** 0.32 г (69%), белый порошок, т.пл. 71-74°C. Найдено, %: С 42.52; Н 4.41; N 14.07. C₁₀H₁₃N₃O₇. Вычислено, %: С 41.82; Н 4.56; N 14.63.

Этил-2-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопиримидин)-3-нитропропаноат 8

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **7**, из 0.218 г (1.4 ммоль) 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-триона, 0.12 мл (0.14 ммоль) катализатора Родионова и 0.2 г (1.4 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Реакционную массу перемешивали 24 ч. Выход соединения **8** 0.243 г (58%), светло-желтое масло. Найдено, %: С 43.94; Н 4.93; N 13.67. C₁₁H₁₅N₃O₇. Вычислено, %: С 43.86; Н 5.02; N 13.95.

Метил 2-(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-3-нитропропаноат 9 [20]

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **5**, из 0.256 г (2.3 ммоль) дигидрорезорцина, 0.19 мл (0.23 ммоль) катализатора Родионова, и 0.3 г (2.3 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. Реакционную массу перемешивали 2 ч. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке водой. Выход соединения **9** 0.52 г (93%), бесцветный порошок, т.пл. 93-96°C (Et₂O). Найдено, %: N 6.15; 5.91. C₁₀H₁₃NO₆. Вычислено, %: N 5.76.

Этил 2-(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-3-нитропропаноат 10 [20]

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **9**, из 0.232 г (2.07 ммоль) дигидрорезорцина, 0.17 мл (0.207 ммоль) катализатора Родионова и 0.3 г (2.07 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **10** 0.496 г (93%), бесцветный порошок, т.пл. 99-102°C (H₂O). Найдено, %: N 5.29; 5.20. C₁₁H₁₅NO₆. Вычислено, %: N 5.45.

*Метил 2-(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-**3-нитропропаноат 11 [20]*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **6**, из 0.321 г (2.3 ммоль) димедона, 0.19 мл (0.23 ммоль) катализатора Родионова и 0.3 г (2.3 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. Реакционную массу перемешивали 2 ч. Выход соединения **11** 0.56 г (90%), бесцветный порошок, т.пл. 122-124°C (Et₂O). Найдено, %: С 53.17; Н 6.26; N 5.08. C₁₂H₁₇NO₆. Вычислено, %: С 53.13; Н 6.32; N 5.16.

*Этил 2-(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-
3-нитропропаноат 12 [20]*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **9**, из 0.289 г (2.07 ммоль) димедона, 0.17 мл (0.207 ммоль) катализатора Родионова и 0.3 г (2.07 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **12** 0.541 г (92%), бесцветный порошок, т.пл. 135-137°C (H₂O). Найдено, %: С 54.40; Н 6.51; N 4.61. C₁₃H₁₉NO₆. Вычислено, %: С 54.73; Н 6.71; N 4.91.

Метил-2-(1-фенил-3-метил-5-пиразолон)-3-нитропропаноат 13

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **5**, из 0.305 г (1.75 ммоль) 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она, 0.15 мл (0.175 ммоль) катализатора Родионова и 0.23 г (1.75 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. Реакционную массу перемешивали 2 ч и выливали на крошку льда, выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения **13** 0.321 г (61%), серый порошок, т.пл. 147-149°C (C₆H₆). Найдено, %: С 55.22; Н 5.03; N 13.81. C₁₄H₁₅N₃O₅. Вычислено, %: С 55.08; Н 4.95; N 13.76.

Этил-2-(1-фенил-3-метил-5-пиразолон)-3-нитропропаноат 14

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **13**, из 0.425 г (2.44 ммоль) 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она, 0.2 мл (0.244 ммоль) катализатора Родионова и 0.354 г (2.44 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **14** 0.726 г (93%), серый порошок, т.пл. 89-92°C (C₆H₆). Найдено, %: С 56.04; Н 4.87; N 12.66. C₁₅H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: С 56.42; Н 5.37; N 13.16.

*Метил-2-(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он)-3-нитропропаноат 15*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **5**, из 0.203 г (1.61 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 0.13 мл (0.161 ммоль) катализатора Родионова и 0.211 г (1.61 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. Реакционную массу перемешивали 24 ч и выливали на крошку льда. Выпавший осадок отфильтровывали. Маточный раствор экстрагировали 30 мл EtOAc, экстракт упаривали, а кристаллический остаток объединяли с отфильтрованным осадком. Выход соединения **15** 0.342 г (83%), бесцветный порошок,

т.пл. 165-168°C (H₂O). Найдено, %: С 46.33; Н 4.05; N 5.20. C₁₀H₁₁NO₇.
Вычислено, %: С 46.70; Н 4.31; N 5.45.

Этил-2-(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он)-3-нитропропаноат 16

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **15**, из 0.204 г (1.62 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она, 0.13 мл (0.162 ммоль) катализатора Родионова и 0.235 г (1.62 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **16** 0.381 г (87%), бесцветный порошок, т.пл. 150-153°C (H₂O). Найдено, %: С 48.32; Н 4.55; N 4.90. C₁₁H₁₃NO₇. Вычислено, %: С 48.71; Н 4.83; N 5.16.

Метил-2-(4-гидрокси-2H-хромен-2-он)-3-нитропропаноат 17

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **5**, из 0.256 г (1.6 ммоль) 4-гидрокси-2H-хромен-2-она, 0.13 мл (0.16 ммоль) катализатора Родионова и 0.21 г (1.6 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. Реакционную массу перемешивали 24 ч и выливали на крошку льда, выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения **17** 0.35 г (75%), бесцветный порошок, т.пл. 153-154°C (H₂O). Найдено, %: С 52.43; Н 3.43; N 4.41. C₁₃H₁₁NO₇. Вычислено, %: С 53.25; Н 3.78; N 4.78.

Этил-2-(4-гидрокси-2H-хромен-2-он)-3-нитропропаноат 18

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **8**, из 0.273 г (1.68 ммоль) 4-гидрокси-2H-хромен-2-она, 0.14 мл (0.168 ммоль) катализатора Родионова и 0.244 г (1.68 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **18** 0.39 г (75%), светло-желтый порошок, т.пл. 97-100°C. Найдено, %: С 54.37; Н 4.37; N 4.52. C₁₄H₁₃NO₇. Вычислено, %: С 54.73; Н 4.26; N 4.56.

Этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-карбоксилат 19

К раствору 0.15 г (1.34 ммоль) дигидрорезорцина и 0.197 г (2.01 ммоль) плавленного ацетата калия в 10 мл безводного метанола добавляли раствор 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** в 5 мл безводного метанола и кипятили с обратным холодильником 1 ч. Реакционную массу выливали на крошку льда, экстрагировали хлороформом (3x20 мл), экстракт сушили над

сульфатом магния. После удаления растворителя на ротационном испарителе получали 0.248 г (89%) сырого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1$). Выход соединения **19** 0.19 г (69%), бесцветный порошок, т.пл 41-44°C (C_6H_{14}). Найдено, %: С 63.02, Н 5.71. $C_{11}H_{12}O_4$. Вычислено, %: С 63.45, Н 5.81.

Этил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-3-карбоксилат 20

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.187 г (1.34 ммоль) димедона, 0.197 г (2.01 ммоль) плавленого ацетата калия и 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**. После удаления растворителя на ротационном испарителе получали 0.284 г (90%) сырого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $C_6H_{14} : EtOAc = 3 : 1$). Выход соединения **20** 0.24 г (84%), желтое масло, R_f 0.67 ($C_6H_{14} : EtOAc = 3 : 1$). Найдено, %: С 66.31, Н 6.81. $C_{13}H_{16}O_4$. Вычислено, %: С 66.09, Н 6.83.

Метил-6-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиран-3-карбоксилат 21

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.18 г (1.43 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, 0.21 г (2.14 ммоль) плавленого ацетата калия и 0.3 г (1.43 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда, экстрагировали хлороформом (3x20 мл), экстракт сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя на ротационном испарителе получали кристаллический продукт. Выход соединения **21** 0.23 г (77%), бесцветный порошок, т.пл. 174-177°C (MeOH). Найдено, %: С 58.1, Н 3.64. $C_{10}H_8O_5$. Вычислено, %: С 57.70, Н 3.87.

Этил-6-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиран-3-карбоксилат 22

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **21**, из 0.169 г (1.34 ммоль) 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она, 0.197 г (2.01 ммоль) плавленого ацетата калия и 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**. Выход соединения **21** 0.24 г (81 %), бесцветный порошок, т.пл. 105-107°C (EtOH). Найдено, %: С 60.0, Н 4.27. $C_{11}H_{10}O_5$. Вычислено, %: С 59.46, Н 4.54.

Метил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]хромен-3-карбоксилат 23

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **21**, из 0.232 г (1.43 ммоль) 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она, 0.21 г (2.14 ммоль) плавленого ацетата калия и 0.3 г (1.43 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3**. Выпавший из реакционной массы осадок отфильтровывали, а маточный раствор выливали на крошку льда, получая дополнительное количество осадка. Общий выход соединения **23** 0.27 г (77 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 171-173°C (MeOH). Найдено, %: С 64.33, Н 3.23. C₁₃H₈O₅. Вычислено, %: С 63.94, Н 3.30.

Этил-4-оксо-4Н-фууро[3,2-с]хромен-3-карбоксилат 24

Метод А: Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.217 г (1.34 ммоль) 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она, 0.197 г (2.01 ммоль) плавленого ацетата калия и 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения **24** 0.28 г (80 %), светло-желтые кристаллы, т.пл. 118-120°C (EtOH). Найдено, %: С 65.38, Н 3.86. C₁₄H₁₀O₅. Вычислено, %: С 65.12, Н 3.90.

Метод Б: Раствор 0.2 г (0.66 ммоль) этил-2-нитро-4-оксо-2,3-дигидро-4Н-фууро[3,2-с]хромен-3-карбоксилата **25** в 10 мл этанола кипятили 3 ч на песчаной бане с обратным холодильником, охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок. Выход соединения **24** 0.132 г (78%), светло-желтые кристаллы, т. пл 118-120°C (EtOH).

Проба смешения образцов, полученных по методам **А** и **Б**, депрессии температуры плавления не дает.

Этил-2-нитро-4-оксо-2,3-дигидро-4Н-фууро[3,2-с]хромен-3-карбоксилат 25

К раствору 0.362 г (2.23 ммоль) 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она и 0.218 г (2.23 ммоль) плавленого ацетата калия в 16 мл безводного метанола добавляли раствор 0.5 г (2.23 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** в 14 мл безводного метанола. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения

25 0.53 г (78 %), светло-желтые кристаллы, т.пл. 139-141°C (EtOH). Найдено, %: С 55.31, Н 3.57, N 4.21. C₁₄H₁₁NO₇. Вычислено, %: С 55.09, Н 3.63, N 4.59.

*Метил-(rel-1R, 2S)-6,6-диметил-2-нитро-4,8-диоксо-5,7-диоксаспиро[2.5]
октан-1-карбоксилат 26*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.206 г (1.43 ммоль) кислоты Мельдрума, 0.21 г (2.14 ммоль) плавленного ацетата калия и 0.3 г (1.43 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда, экстрагировали хлороформом (3x20 мл), экстракт сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя получали кристаллическое вещество. Выход соединения **26** 0.22 г (56 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 144-146°C (MeOH). Найдено, %: С 43.61, Н 3.89, N 4.98. C₁₀H₁₁NO₈. Вычислено, %: С 43.96, Н 4.06, N 5.13.

*Этил (rel-1R, 2S)-6,6-диметил-2-нитро-4,8-диоксо-5,7-диоксаспиро[2.5]
октан-1-карбоксилат 27*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.193 г (1.34 ммоль) кислоты Мельдрума, 0.197 г (2.01 ммоль) плавленного ацетата калия и 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда, экстрагировали хлороформом (3x20 мл), экстракт сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя маслообразный остаток кристаллизовали при обработке диэтиловым эфиром, образовавшиеся кристаллы отделяли и сушили. Выход соединения **27** 0.075 г (20 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 108-111°C (EtOH). Найдено, %: С 45.98, Н 4.14, N 4.71. C₁₁H₁₃NO₈. Вычислено, %: С 46.00, Н 4.56, N 4.88.

*Метил (rel-1R, 2S, 3S)- и (rel-1R, 2S, 3R)-4-метил-2-нитро-7-оксо-6-фенил-5,6-
диазаспиро[2.4]гепт-4-ен-1-карбоксилат 28a, 28b*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.249 г (1.43 ммоль) 3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5(4H)-она, 0.21 г (2.14 ммоль)

плавленного ацетата калия и 0.3 г (1.43 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда, экстрагировали хлороформом (3x20 мл), экстракт сушили над сульфатом магния. После удаления растворителя получали 0.33 г (77%) осмоленного остатка смеси диастереомеров соединения **28** (по данным спектроскопии ЯМР ^1H : **28a** : **28b** = 1.7 : 1), которую разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент C_6H_{14} : EtOAc = 3 : 1). После второго хроматографирования получали 0.2 г (47%) диастереомера **28a** и 0.05 г (12%) диастереомера **28b**. Диастереомер *rel*-1R, 2S, 3S **28a**: бесцветные кристаллы, т.пл. 119-121°C (MeOH). Найдено, %: С 55.02, Н 4.13, N 14.07. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 55.45, Н 4.32, N 13.86.

Диастереомер *rel*-1R, 2S, 3R **28b**: желтые кристаллы, т.пл. 97-100°C (MeOH). Найдено, %: С 55.10, Н 4.16, N 14.05. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 55.45, Н 4.32, N 13.86.

Этил (rel-1R, 2S, 3S)- и (rel-1R, 2S, 3R)-4-метил-2-нитро-7-оксо-6-фенил-5,6-диазаспиро[2.4]гепт-4-ен-1-карбоксилат 29a, 29b

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **19**, из 0.233 г (1.34 ммоль) 3-метил-1-фенил-1H-пиразол-5(4H)-она, 0.197 г (2.01 ммоль) плавленного ацетата калия и 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**. Реакционную массу перемешивали 3 ч при комнатной температуре и выливали на крошку льда. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.28 г (67%) смеси диастереомеров соединения **29** (по данным спектроскопии ЯМР ^1H : **29a** : **29b** = 1.7 : 1), которую разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент C_6H_{14} : EtOAc = 3 : 1). После второго хроматографирования получали 0.08 г (19%) диастереомера **29a** и 0.04 г (10%) диастереомера **29b**. Диастереомер *rel*-1R, 2S, 3S **29a**: бесцветные кристаллы, т.пл. 143-145°C (EtOH). Найдено, %: С 56.41, Н 4.49, N 13.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.78, Н 4.77, N 13.24. Диастереомер *rel*-1R, 2S, 3R **29b**: желтое масло, *Rf* 0.5 (C_6H_{14} : EtOAc = 3 : 1). Найдено, %: С 56.30, Н 4.51, N 13.00. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 56.78, Н 4.77, N 13.24.

3.4 Продукты взаимодействия с змещенными гидразинами и семикарбазидом

Этил-2-(2-бензоилгидразинил)-3-нитропропаноат 30

К суспензии 0.56 г (4.1 ммоль) гидразида бензойной кислоты в 5 мл безводного ацетонитрила приливали раствор 0.6 г (4.1 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 5 мл безводного ацетонитрила. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч. После удаления растворителя получали кристаллический остаток. Выход соединения **30** 0.69 г (60%), белый порошок, т.пл. 79-81°C (EtOH). Найдено, %: С 51.25, Н 5.19, N 14.97. C₁₂H₁₅N₃O₅. Вычислено, %: С 51.24, Н 5.38, N 14.94.

Этил-2-[2-(2-гидроксибензоил)гидразинил]-3-нитропропаноат 31

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **30**, из 0.32 г (2.1 ммоль) гидразида салициловой кислоты и 0.3 г (2.1 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **31** 0.26 г (42%), белый порошок, т.пл. 86-88°C (CCl₄). Найдено, %: С 48.31, Н 4.92, N 14.19. C₁₂H₁₅N₃O₆. Вычислено, %: С 48.48, Н 5.09, N 14.14.

Метил-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинил]-3-нитропропаноат 32

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **30**, из 0.6 г (4.6 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** и 0.58 г (4.6 ммоль) фуран-2-карбогидразида. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке метанолом. Выход соединения **32** 1.13 г. (95%), белый порошок, т.пл. 86-89°C (MeOH). Найдено, %: С 41.63, Н 4.13, N 16.37. C₉H₁₁N₃O₆. Вычислено (%): С 42.03, Н 4.31, N 16.34.

Этил-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинил]-3-нитропропаноат 33

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **30**, из 0.3 г (2.1 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** и 0.27 г (2.1 ммоль) фуран-2-карбогидразида. После удаления растворителя получали светло-желтое масло. Выход соединения

33 0.55 г. (97%). Найдено, %: С 43.88, Н 4.68, N 15.09. $C_{10}H_{13}N_3O_6$. Вычислено, %: С 44.28, Н 4.83, N 15.49.

Метил-3-нитро-2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразинил]пропаноат 34

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **30**, из 0.63 г (4.6 ммоль) пиридин-3-карбогидразида и 0.6 г (4.6 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке метанолом. Выход соединения **34** 1.07 г (87%), светло-желтый порошок, т.пл. 125-127°C (MeOH). Найдено, %: С 44.38, Н 4.37, N 21.09. $C_{10}H_{12}N_4O_5$. Вычислено, %: С 44.78, Н 4.51, N 20.89.

Этил-3-нитро-2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразинил]пропаноат 35

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **30**, из 0.29 г (2.1 ммоль) пиридин-3-карбогидразида и 0.3 г (2.1 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **35** 0.21 г (36%), белый порошок, т.пл. 75-79°C (EtOH : CCl_4 = 1 : 4). Найдено, %: С 46.63, Н 4.83, N 19.83. $C_{11}H_{14}N_4O_5$. Вычислено, %: С 46.81, Н 5.00, N 19.85.

Этил-3-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)гидразинил]пропаноат 36

К суспензии 0.21 г (1.4 ммоль) 4-нитрофенилгидразина в 10 мл безводного ацетонитрила добавляли раствор 0.2 г (1.4 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 10 мл безводного ацетонитрила. Реакционную массу кипятили 1.5 ч и после удаления растворителя получали кристаллический остаток. Выход соединения **36** 0.4 г (97%), желтые кристаллы, т.пл. 83-85°C (EtOH). Найдено, %: С 43.88, Н 4.51, N 18.80. $C_{11}H_{14}N_4O_6$. Вычислено, %: С 44.30, Н 4.73, N 18.79.

Этил-3-нитро-2-[2-(2,4-динитрофенил)гидразинил]пропаноат 37

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **36**, из 0.2 г (1.4 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** и 0.27 г (1.4 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина в 20 мл безводного ацетонитрила. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом.

Выход соединения **37** 0.25 г (53%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 110-113°C (EtOH). Найдено, %: С 38.86, Н 3.71, N 20.44. $C_{11}H_{13}N_5O_8$. Вычислено, %: С 38.49, Н 3.82, N 20.40.

Этил-(2E)-2-(2-бензоилгидразинилиден)пропаноат 38

К раствору 0.22 г (0.8 ммоль) соединения **30** в 20 мл этанола добавляли раствор 0.043 г (0.8 ммоль) гидроксида калия в 10 мл воды. Реакционную смесь выдерживали 3 ч при комнатной температуре, затем упаривали на ротационном испарителе. Выход соединения **38** 0.107 г (57%), белый порошок, т.пл 153-156°C (H_2O). Найдено, %: С 61.32, Н 5.86, N 12.01. $C_{12}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: С 61.53, Н 6.02, N 11.96.

Этил-(2E)-2-[2-(2-гидроксибензоил)гидразинилиден]пропаноат 39

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **38**, из 0.35 г (1.2 ммоль) соединения **31** и 0.066 г (1.2 ммоль) гидроксида калия. Выход соединения **39** 0.28 г (93%), белый порошок, т.пл 129-132°C (H_2O). Найдено, %: С 57.72, Н 5.90, N 11.31. $C_{12}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 57.59, Н 5.64, N 11.19.

Метил-(2E)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]пропаноат 40

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **38**, из 0.46 г (1.8 ммоль) соединения **32** и 0.1 г (1.8 ммоль) гидроксида калия. Выход соединения **40** 0.232 г (62%), белый порошок, т.пл 157-159°C (H_2O). Найдено, %: С 51.06, Н 4.62, N 13.37. $C_9H_{10}N_2O_4$. Вычислено, %: С 51.43, Н 4.80, N 13.33.

Этил-(2E)-2-[2-(фуран-2-илкарбонил)гидразинилиден]пропаноат 41

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **38**, из 0.2 г (0.8 ммоль) соединения **33** и 0.043 г (0.8 ммоль) гидроксида калия. Выход соединения **41** 0.108 г (60%), белый порошок, т.пл 158-160°C (H_2O). Найдено, %: С 53.58, Н 5.31, N 12.62. $C_{10}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С 53.57, Н 5.39, N 12.49.

Метил-(2E)-2-[2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразинилиден]пропаноат 42

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **38**, из 0.42 г (1.6 ммоль) соединения **34** и 0.088 г (1.6 ммоль) гидроксида калия. Выход

соединения **42** 0.207 г (60%), белый порошок, т.пл 151-155°C (H₂O). Найдено, %: С 53.89, Н 4.80, N 19.23. C₁₀H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 54.30, Н 5.01, N 19.00.

Метил-2-(2-карбамоилгидразинил)-3-нитропропаноат 43

0.26 г (2.3 ммоль) семикарбазида гидрохлорида растворяли в 2.3 мл 1М водного раствора гидроксида натрия. Полученный раствор добавляли по каплям к раствору 0.3 г (2.3 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** в 8 мл ледяной уксусной кислоты и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке смесью MeOH : H₂O = 1 : 1. Выход соединения **43** 0.41 г (87%), белый порошок, т. пл. 112-114°C (MeOH). Найдено, %: С 28.63; Н 4.72; N 27.25. C₅H₁₀N₄O₅. Вычислено, %: С 29.13; Н 4.89; N 27.18.

Этил-2-(2-карбамоилгидразинил)-3-нитропропаноат 44

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **51**, из 0.54 г (4.8 ммоль) семикарбазида гидрохлорида, 4.8 мл 1М водного раствора гидроксида натрия и 0.7 г (4.8 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **44** 0.89 г (84%), белый порошок, т. пл. 99-103°C (EtOH). Найдено, %: С 32.23; Н 4.99; N 24.95. C₆H₁₂N₄O₅. Вычислено, %: С 32.73; Н 5.49; N 25.45.

Метил-2-(2-бензоилгидразинил)-3-бром-3-нитропропаноат 45

К раствору 0.593 г (2.8 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** в 15 мл безводного бензола добавляли раствор 0.384 г (2.8 ммоль) гидразида бензойной кислоты в 10 мл безводного бензола. Реакционную массу выдерживали 1.5 ч при комнатной температуре, а затем растворитель упаривали на чашке Петри. Выход соединения **45** 0.71 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл 122-125°C (EtOH). Найдено, %: С 38.28; Н 3.52; N 12.11. C₁₁H₁₂BrN₃O₅. Вычислено, %: С 38.17; Н 3.49; N 12.14.

Этил-2-(2-бензоилгидразинил)-3-бром-3-нитропропаноат 46

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **45**, из 0.292 г (1.3 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.177 г (1.3 ммоль) гидразида

бензойной кислоты. Выход соединения **46** 0.45 г (96%), $R_f = 0.4$ (элюент CHCl_3), бесцветное масло. Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl_3). Найдено, %: С 40.08; Н 4.01; N 11.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 40.02; Н 3.92; N 11.67.

Этил-3-бром-3-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)гидразинил]пропаноат 47

Суспензию 0.665 г (2.97 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.45 г (2.97 ммоль) 4-нитрофенилгидразина в 35 мл безводного бензола кипятили 14 ч, а затем растворитель упаривали на чашке Петри. Осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **47** 0.884 г (79%), желтые кристаллы, т.пл. 93-95°C (C_6H_6). Найдено, %: С 35.05; Н 3.48; N 14.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 35.03; Н 3.47; N 14.86.

Этил-3-бром-2-[2-(2,4-динитрофенил)гидразинил]-3-нитропропаноат 48

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **45**, из 1.036 г (4.6 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.92 г (4.6 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина. Выход соединения **48** 1.591 г (82%), желтые кристаллы, т.пл. 104-108°C (C_6H_6). Найдено, %: С 31.23; Н 2.95; N 16.55. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: С 31.30; Н 2.87; N 16.59.

Метил-(2Z)-2-(2-бензоилгидразинилиден)-3-нитропропаноат 49

К раствору 0.252 г (0.73 ммоль) соединения **45** в 10 мл безводного бензола добавляли по каплям раствор 0.073 г (0.73 ммоль) триэтиламина в 8 мл безводного бензола. Реакционную массу выдерживали 1.5 ч при комнатной температуре и отфильтровывали осадок бромид триэтиламмония, фильтрат упаривали на чашке Петри. Полученное масло кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **49** 0.108 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 130-133°C (EtOH). Найдено, %: С 49.87; Н 4.30; N 15.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 49.81; Н 4.18; N 15.84.

Этил-(2Z)-2-(2-бензоилгидразинилиден)-3-нитропропаноат 50

Метод А. Получали по методике, использованной для синтеза соединения

49, из 0.332 г (0.92 ммоль) соединения **46** и 0.093 г (0.92 ммоль) триэтиламина. Выход соединения **50** 0.133 г (52%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98-100°C (EtOH). Найдено, %: С 51.57; Н 4.71; N 15.01. $C_{12}H_{13}N_3O_5$. Вычислено, %: С 51.61; Н 4.69; N 15.05.

Метод Б. К раствору 0.332 г (1.5 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** в 7 мл безводного бензола при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.202 г (1.5 ммоль) гидразида бензойной кислоты в 7 мл безводного бензола и перемешивали 1.5 ч. Затем к реакционной массе при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.152 г (1.5 ммоль) триэтиламина в 7 мл безводного бензола и выдерживали при перемешивании 1.5 ч. Осадок бромида триэтиламмония отфильтровывали, фильтрат упаривали на чашке Петри. Осмоленный остаток кристаллизовали при обрабатывали этанолом. Выход соединения **50** 0.237 г (57%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98-100°C (EtOH).

Проба смешения образцов, полученных по методам *A* и *B*, депрессии температуры плавления не дает.

Этил-(2Z)-3-нитро-2-[2-(4-нитрофенил)гидразинилиден]пропаноат 51

Метод А. К раствору 0.173 г (0.46 ммоль) соединения **47** в 6 мл безводного бензола добавляли по каплям раствор 0.039 г (0.39 ммоль) триэтиламина в 6 мл безводного бензола и кипятили 14 ч. Осадок бромида триэтиламмония отфильтровывали, фильтрат упаривали на чашке Петри. Осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **51** 0.099 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 149-152°C (EtOH : EtOAc = 1 : 1). Найдено, % : С 44.46; Н 4.15; N 18.81. $C_{11}H_{12}N_4O_6$. Вычислено, %: С 44.60; Н 4.08; N 18.91.

Метод Б. Суспензию 0.426 г (1.9 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.29 г (1.9 ммоль) 4-нитрофенилгидразина в 14 мл безводного бензола кипятили 14 ч. Затем, к охлажденной до комнатной температуре реакционной массе добавляли по каплям раствор 0.163 г (1.6 ммоль) триэтиламина в 7 мл безводного бензола и кипятили 7 ч. Осадок бромида триэтиламмония отфильтровывали, фильтрат упаривали на чашке Петри. Осмоленный остаток кристаллизовали при

обработке этанолом. Выход соединения **51** 0.46 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 149-152°C (EtOH : EtOAc = 1 : 1).

Проба смешения образцов, полученных по методам *A* и *B*, депрессии температуры плавления не дает.

Этил-(2Z)-2-[2-(2,4-динитрофенил)гидразинилиден]-3-нитропропаноат 52

Метод A. Получали аналогично методике *A*, использованной для синтеза соединения **51**, из 0.111 г (0.26 ммоль) соединения **48** и 0.023 г (0.22 ммоль) триэтиламина. Выход соединения **52** 0.064 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 119-121°C (EtOH : EtOAc = 1 : 1). Найдено, % : С 38.36; Н 3.41; N 20.33. $C_{11}H_{11}N_5O_8$. Вычислено, %: С 38.72; Н 3.25; N 20.52.

Метод B. Получали аналогично методике *B*, использованной для синтеза соединения **51** из 0.404 г (1.8 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**, 0.357 г (1.8 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина и 0.154 г (1.5 ммоль) триэтиламина. Выход соединения **52** 0.43 г (70%) желтые кристаллы, т.пл. 119-121°C (EtOH : EtOAc = 1 : 1).

Проба смешения образцов, полученных по методам *A* и *B*, депрессии температуры плавления не дает.

Метил-3-бром-2-(2-карбамоилгидразинил)-3-нитропропаноат 53

0.21 г (1.9 ммоль) семикарбазида гидрохлорида растворяли в 1.9 мл 1M водного раствора гидроксида натрия и 5 мл этанола. Полученный раствор добавляли по каплям к раствору 0.4 г (1.9 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** в 10 мл этанола и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке смесью MeOH : H₂O = 1 : 1. Выход соединения **53** 0.39 г (72%), бесцветные кристаллы, смесь диастереомеров **53a** : **53b** = 1.3 : 1, т. пл. 100-103°C (MeOH). Найдено, %: С 20.73; Н 2.89; N 19.06. $C_5H_9BrN_4O_5$. Вычислено, %: С 21.07; Н 3.18; N 19.65.

Этил-3-бром-2-(2-карбамоилгидразинил)-3-нитропропаноат 54

Метод A. Получали аналогично методике, использованной для синтеза соединения **53** из 0.15 г (1.3 ммоль) семикарбазида гидрохлорида и 0.3 г

(1.3 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**. Выход соединения **54** 0.22 г (56%), бесцветные кристаллы, смесь диастереомеров **54a** : **54b** = 1 : 1.3, т. пл. 103-106°C (EtOH). Найдено, %: С 24.02; Н 3.85; N 18.81. C₆H₁₁BrN₄O₅. Вычислено, %: С 24.10; Н 3.71; N 18.73.

Метод Б. Смесь 0.2 г (1.8 ммоль) семикарбазида гидрохлорида и 0.15 г (1.8 ммоль) безводного ацетата натрия растирали в ступке, переносили в круглодонную колбу, добавляли 10 мл этанола и кипятили 30 мин с обратным холодильником. Горячий раствор отфильтровывали, фильтрат охлаждали до 18-20°C и добавляли по каплям к раствору 0.4 г (1.8 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** в 10 мл этанола. Реакционную массу перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Выход соединения **54** 0.31 г (58%), бесцветные кристаллы, смесь диастереомеров **54a**:**54b** = 1 : 1.3, т. пл. 102-105°C (EtOH).

Проба смешения образцов, полученных по методам *А* и *Б*, депрессии температуры плавления не дает.

Метил-2-(2-карбамоилгидразинилиден)-3-нитропропаноат 55

Метод А. Смесь 0.44 г (3.8 ммоль) семикарбазида гидрохлорида и 0.44 г (5.3 ммоль) безводного ацетата натрия растирали в ступке, переносили в круглодонную колбу, добавляли 10 мл этанола и кипятили 30 мин. Горячий раствор отфильтровывали, фильтрат охлаждали до 18-20°C и добавляли по каплям к раствору 0.4 г (1.9 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** в 10 мл этанола. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре, а затем после удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке смесью EtOH : H₂O = 1 : 1. Выход соединения **55** 0.35 г (90%), бесцветные кристаллы, смесь изомеров *E-55* : *Z-55* = 1 : 1.8, т. пл. 116-120°C. После двукратной перекристаллизации из метанола получали индивидуальный *E-55*, т. пл. 141-143 °С. Найдено, %: С 29.30; Н 4.01; N 27.62. C₅H₈N₄O₅. Вычислено, %: С 29.42; Н 3.95; N 27.45.

Метод Б. Раствор 0.15 г (0.5 ммоль) соединения **53** в 9 мл смеси EtOH : H₂O = 2 : 1 кипятили 2.5 ч, охлаждали и упаривали на ротационном испарителе. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход соединения **55** 0.06 г

(55%), бесцветные кристаллы, смесь изомеров **E-55** : **Z-55** = 1 : 3, т. пл. 104-110°C. После двукратной перекристаллизации из метанола получали индивидуальный **E-55**, т. пл. 141-144°C.

Проба смешения образцов индивидуальных изомеров **E-55**, полученных по методам **A** и **B**, депрессии температуры плавления не дает.

Этил-2-(2-карбамоилгидразинилиден)-3-нитропропаноат 56

Метод А. Получали аналогично методике **A**, использованной для синтеза соединения **55** из 0.41 г (3.6 ммоль) семикарбазида гидрохлорида, 0.41 г (5 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.4 г (1.8 ммоль) этил-бром-3-нитроакрилата **4**. Выход соединения **56** 0.25 г (64%), бесцветные кристаллы, смесь изомеров **E-56** : **Z-56** = 1 : 4, т. пл. 124-128°C. После двукратной перекристаллизации из этанола выделен индивидуальный **Z-56** т. пл. 128-131°C. Найдено, %: С 32.98; Н 4.78; N 25.75. $C_6H_{10}N_4O_5$. Вычислено, %: С 33.03; Н 4.62; N 25.68.

Метод Б. Получали аналогично методике **B**, использованной для синтеза соединения **55** из 0.14 г (0.47 ммоль) соединения **54**. Выход соединения **56** 0.08 г (76%), бесцветные кристаллы, смесь изомеров **E-56** : **Z-56** = 1 : 4, т. пл. 121-126°C. После двукратной перекристаллизации из этанола получали индивидуальный **Z-56**, т. пл. 128-131°C.

Проба смешения образцов индивидуальных изомеров **Z-56**, полученных по методам **A** и **B**, депрессии температуры плавления не дает.

3.5 Продукты взаимодействия с ароматическими

N,N-, N,O-, N,S-бинуклеофилами

3-(Нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 57

Методика А. К раствору 0.149 г (1.379 ммоль) *o*-фенилендиамина в 10 мл безводного этилацетата при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.16 г (1.103 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 10 мл безводного этилацетата и выдерживали реакционный раствор 2 ч. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход

соединения **57** 0.169 г (74%), желтый порошок, т. пл. 165-167°C (EtOH). Найдено, %: С 52.20; Н 4.41; N 20.33. $C_9H_9N_3O_3$. Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

Методика Б. К раствору 0.22 г (2.1 ммоль) *o*-фенилендиамина в 10 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.3 г (2.1 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 15 мл ледяной уксусной кислоты и выдерживали при перемешивании 2 ч. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **57** 0.34 г (78%), желтое аморфное вещество, т. пл. 165-167°C (EtOH). Лит. выход 74%, т.пл. 165-167°C (EtOH) [134].

Проба смешения образцов, полученных по методикам **A** и **B**, депрессии температуры плавления не дает.

6,7-Дихлор-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 58 [134]

Получали аналогично методике **A**, использованной для синтеза соединения **57**, из 0.244 г (1.379 ммоль) 4,5-дихлор-1,2-диаминобензола и 0.16 г (1.103 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 20 мл безводного этилацетата. Выход соединения **58** 0.154 г (51%), желтый порошок, т. пл. 264-266°C (EtOH). Найдено, %: С 39.20; Н 2.53; N 15.41. $C_9H_7Cl_2N_3O_3$. Вычислено, %: С 39.15; Н 2.56; N 15.22.

6,7-Диметил-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 59 [134]

Получали аналогично методике **A**, использованной для синтеза соединения **57** из 0.188 г (1.379 ммоль) 4,5-диметил-1,2-диаминобензола и 0.16 г (1.103 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 20 мл безводного этилацетата. Выход соединения **59** 0.189 г (73%), оранжевый порошок, т. разлож. 295°C ($CCl_4 : MeOH = 3 : 2$). Найдено, %: С 56.02; Н 5.63; N 17.82. $C_{11}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 56.16; Н 5.57; N 17.86.

7-Метил-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 60a,

6-метил-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 60b [134]

Получали аналогично методике **A**, использованной для синтеза соединения **57** из 0.316 г (2.586 ммоль) 4-метил-1,2-диаминобензола и 0.3 г (2.069 ммоль)

этил-3-нитроакрилата **2** в 20 мл безводного этилацетата. Выход соединений **60a**, **60b** 0.372 г (81%), желтый порошок, смесь соединений **60a** : **60b** = 17:10, т. пл. 154-155°C (CCl₄ : MeOH = 3 : 1). Найдено, %: С 54.41; Н 5.01; N 18.76. C₁₀H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 54.29; Н 5.01; N 19.00.

7-Хлор-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 61a,
6-хлор-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он 61b [134]

Получали аналогично методике *A*, использованной для синтеза соединения **57** из 0.197 г (1.379 ммоль) 4-хлор-1,2-диаминобензола и 0.16 г (1.103 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 20 мл безводного этилацетата. Выход соединений **61a**, **61b** 0.162 г (61%), коричневый порошок, смесь соединений **61a** : **61b** = 25:10, т. пл. 182-185°C (CCl₄ : MeOH = 3 : 2). Найдено, %: С 44.65; Н 3.47; N 17.28. C₉H₈ClN₃O₃. Вычислено, %: С 44.74; Н 3.39; N 17.39.

Хиноксалин-2(1H)-он 62 [134]

Суспензию 0.1 г (0.483 ммоль) 3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она **57** в 10 мл воды кипятили 1.5 ч на песчаной бане, охлаждали до комнатной температуры и выдерживали 18 ч, а затем отфильтровывали выпавший осадок на фильтре Шотта. Выход соединения **62** 0.069 г (98%) светло-желтые кристаллы, т. пл. 263-265°C (H₂O). Лит. т. пл. 268-269°C (EtOH) [115].

6,7-Дихлорхиноксалин-2(1H)-он 63 [134]

Получали аналогично методике, использованной для синтеза соединения **62**, из 0.1 г (0.362 ммоль) 6,7-дихлор-3-(нитрометил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она **58**, 10 мл воды, кипячение 9 ч. Выход соединения **63** 0.059 г (75%), светло-желтые кристаллы, т. разл. 286°C (H₂O). Лит. т. разл. 275°C (*i*-PrOH) [116].

Метил-2-[(2-гидроксифенил)амино]-3-нитропропаноат 64 [135]

В этилацетате. К раствору 0.33 г (3.03 ммоль) *o*-аминофенола в 10 мл безводного этилацетата при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.397 г (3.03 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** в 5 мл безводного этилацетата и выдерживали при перемешивании 2 ч. После удаления растворителя осмоленный

остаток кристаллизовали при обработке CCl_4 . Выход соединения **64** 0.697 г (96%), желтое аморфное вещество, т. пл. 85–89 °С (CCl_4). Найдено, %: С 49.57; Н 4.76; N 11.54. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 50.00; Н 5.04; N 11.66.

В уксусной кислоте. Получали из 0.344 г (3.16 ммоль) *o*-аминофенола и 0.414 г (3.16 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**, перемешивая в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре 2.5 ч. Выход соединения **64** 0.712 г (94%), желтое аморфное вещество, т. пл. 85–89 °С (CCl_4).

Проба смешения образцов, полученных в растворах этилацетата и уксусной кислоты, депрессии температуры плавления не дает.

Этил-2-[(2-гидроксифенил)амино]-3-нитропропаноат 65 [135]

В этилацетате. Получали по методике, использованной для синтеза соединения **64** в растворе безводного этилацетата, из 0.22 г (2.02 ммоль) *o*-аминофенола и 0.293 г (2.02 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**. Выход соединения **65** 0.446 г (87%), светло-коричневое аморфное вещество, т. пл. 54–57 °С (CCl_4). Найдено, %: С 51.61; Н 5.44; N 10.93. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 51.97; Н 5.55; N 11.02.

В уксусной кислоте. Получали из 0.376 г (3.45 ммоль) *o*-аминофенола и 0.5 г (3.45 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**, перемешивая в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре 2.5 ч. Выход соединения **65** 0.736 г (85%), светло-коричневое аморфное вещество, т. пл. 54–57 °С (CCl_4).

Проба смешения образцов, полученных в растворах этилацетата и уксусной кислоты, депрессии температуры плавления не дает.

Метил-2-[(5-бром-2-гидроксифенил)амино]-3-нитропропаноат 66 [135]

В этилацетате. Получали по методике, использованной для синтеза соединения **64** в растворе безводного этилацетата, из 0.722 г (3.84 ммоль) 2-амино-4-бромфенола и 0.503 г (3.84 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** (перемешивание 2.5 ч). Выход соединения **66** 1.19 г (98%), коричневое аморфное вещество, т. пл. 106–109 °С (CCl_4). Найдено, %: С 37.24; Н 3.08; N 8.58. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 37.64; Н 3.47; N 8.78.

В уксусной кислоте. Получали из 1.13 г (6.00 ммоль) 2-амино-4-бромфенола и 0.79 г (6.00 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**, перемешивая в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре 3 ч. Выход соединения **66** 1.785 г (93%), коричневое аморфное вещество, т. пл. 106–109 °С (CCl₄).

Проба смешения образцов, полученных в растворах этилацетата и уксусной кислоты, депрессии температуры плавления не дает.

*Этил-2-[(5-бром-2-гидроксифенил)амино]-3-нитропропаноат **67** [135]*

В этилацетате. Получали по методике, использованной для синтеза соединения **64** в растворе безводного этилацетата, из 0.36 г (1.91 ммоль) 2-амино-4-бромфенола и 0.277 г (1.91 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** (перемешивание 4.5 ч). Выход соединения **67** 0.547 г (86%), светло-коричневое аморфное вещество, т. пл. 84–86 °С (CCl₄). Найдено, %: С 39.15; Н 3.63; N 8.44. C₁₁H₁₃BrN₂O₅. Вычислено, %: С 39.66; Н 3.93; N 8.41.

В уксусной кислоте. Получали из 0.389 г (2.07 ммоль) 2-амино-4-бромфенола и 0.3 г (2.07 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2**, перемешивая в растворе ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре 2.5 ч. Выход соединения **67** 0.59 г (85%), светло-коричневое аморфное вещество, т. пл. 84–86 °С (CCl₄).

Проба смешения образцов, полученных в растворах этилацетата и уксусной кислоты, депрессии температуры плавления не дает.

*3-Метил-2Н-1,4-бензоксазин-2-он **68** [135]*

Метод А. Из аддукта **64**. К раствору 0.21 г (0.875 ммоль) соединения **64** в 6 мл безводного бензола при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.12 мл (0.088 г; 0.875 ммоль) Et₃N в 3 мл безводного бензола и выдерживали при перемешивании 4 ч при температуре 40 °С. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **68** 0.028 г (20%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 90–94 °С (EtOH). Найдено, %: С 66.98; Н 4.36; N 8.81. C₉H₇NO₂. Вычислено, %: С 67.08; Н 4.38; N 8.69.

Из аддукта 65. Получали аналогично методике, использованной для

синтеза соединения **68** из **64**, из 0.395 г (1.57 ммоль) соединения **65** и 0.22 мл (0.159 г; 1.57 ммоль) Et₃N (перемешивание 5 ч). Выход соединения **68** 0.081 г (32%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 90–94 °С (EtOH).

Метод Б. Из этил-3-нитроакрилата **2**. К суспензии 0.301 г (2.76 ммоль) *o*-аминофенола в 3 мл безводного бензола при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.4 г (2.76 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 3 мл безводного бензола и выдерживали при перемешивании 2 ч. Затем к реакционной массе при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.385 мл (0.279 г, 2.76 ммоль) Et₃N в 3 мл безводного бензола и выдерживали при перемешивании 50 ч. После удаления растворителя осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом. Выход соединения **68** 0.19 г (43%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 90–94 °С (EtOH).

Пробы смешения образцов, полученных по методам *A* и *B*, депрессии температуры плавления не дают.

6-Бром-3-метил-2H-1,4-бензоксазин-2-он 69 [135]

Метод А. Из аддукта **66**. Получали аналогично методу *A*, использованному для синтеза соединения **68** из 0.214 г (0.671 ммоль) соединения **66** и 0.094 мл (0.068 г; 0.671 ммоль) Et₃N. Выход соединения **69** 0.105 г (65%), темно-коричневые кристаллы, т. пл. 146–148 °С (EtOH). Найдено, %: С 44.91; Н 2.53; N 6.10. C₉H₆BrNO₂. Вычислено, %: С 45.03; Н 2.52; N 5.83.

Из аддукта 67. Получали по аналогичной методике синтеза соединения **68**, из 0.193 г (0.580 ммоль) соединения **67** и 0.082 мл (0.059 г, 0.580 ммоль) Et₃N. Выход соединения **69** 0.097 г (69%), темно-коричневые кристаллы, т. пл. 146–148 °С (EtOH).

Метод Б. Из метил-3-нитроакрилата **1**. Получали аналогично методу *B*, использованному для синтеза соединения **68**, из 0.584 г (3.10 ммоль) 2-амино-4-бромфенола, 0.407 г (3.10 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1**, 0.43 мл (0.314 г, 3.10 ммоль) Et₃N (перемешивание 24 ч). Выход соединения **69** 0.32 г (43%), темно-коричневые кристаллы, т. пл. 146–148 °С (EtOH).

Пробы смешения образцов, полученных по методам *A* и *B*, депрессии температуры плавления не дают.

Этил-2-[(2-аминофенил)сульфанил]-3-нитропропаноат 70 [135]

К раствору 0.301 г (2.1 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 6 мл безводного этилацетата при комнатной температуре добавляли раствор 0.26 г (2.1 ммоль) *o*-аминотиофенола в 6 мл безводного этилацетата и выдерживали при перемешивании 2 ч. Растворитель удаляли и получали продукт в виде масла. Выход соединения **70** 0.551 г (99 %), желтое масло, *Rf* 0.49 ($C_6H_{14} : Me_2CO = 3 : 1$). Найдено, %: С 48.89; Н 5.00; N 10.31. $C_{11}H_{14}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 48.88; Н 5.22; N 10.36.

2-(Нитрометил)-2Н-1,4-бензотиазин-3(4Н)-он 71 [135]

Метод А. Из аддукта **70**. 0.502 г (1.86 ммоль) соединения **70** растворяли в 10 мл ледяной уксусной кислоты и выдерживали при перемешивании 2 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали небольшим количеством этанола и отфильтровывали осадок. Выход соединения **71** 0.316 г (76 %), светло-желтое аморфное вещество, т. пл. 145–147 °С ($CCl_4 : MeOH = 3 : 2$). Найдено, %: С 48.29; Н 3.77; N 12.55. $C_9H_8N_2O_3S$. Вычислено, %: С 48.21; Н 3.51; N 12.50.

Метод Б. Из метил-3-нитроакрилата **1**. К раствору 0.3 г (2.3 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** в 10 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.286 г (2.3 ммоль) *o*-аминотиофенола в 10 мл ледяной уксусной кислоты и выдерживали при перемешивании 2 ч. После удаления растворителя осмоленный остаток обрабатывали небольшим количеством этанола и отфильтровывали осадок. Выход соединения **71** 0.437 г (85%), светло-желтое аморфное вещество, т. пл. 145–147 °С ($CCl_4 : MeOH = 3 : 2$).

Из этил-3-нитроакрилата **1**. Получали аналогично из 0.4 г (2.8 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** и 0.345 г (2.8 ммоль) *o*-аминотиофенола. Выход соединения **71** 0.402 г (65%), светло-желтое аморфное вещество, т. пл. 145–147 °С ($CCl_4 : MeOH = 3 : 2$).

Пробы смешения образцов, полученных по методам *A* и *B*, депрессии температуры плавления не дают.

3.6 Продукты взаимодействия с алифатическими *N,N*-, *N,O*-, *S,O*-бинуклеофилами

Метил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-нитропропаноат 72

К раствору 0.4 г (3.05 ммоль) метил-3-нитроакрилата **1** в 5 мл дихлорметана при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.238 г (3.05 ммоль) 2-сульфанилэтанола в 5 мл дихлорметана и перемешивали 24 ч. Растворитель удаляли и получали продукт в виде масла, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1$). Выход соединения **72** 0.395 г (62 %), желтое масло, *Rf* 0.19 ($C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1$). Найдено, %: С 34.15; Н 5.50; N 6.75. $C_6H_{11}NO_5S$. Вычислено, %: С 34.45; Н 5.30; N 6.69.

Этил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]-3-нитропропаноат 73

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **72**, из 0.3 г (2.07 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** и 0.161 г (2.07 ммоль) 2-сульфанилэтанола. Выход соединения **73** 0.446 г (97 %), желтое масло, *Rf* 0.33 ($C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1$). Найдено, %: С 38.17; Н 5.67; N 6.05. $C_7H_{13}NO_5S$. Вычислено, %: С 37.66; Н 5.87; N 6.27.

Этил-2-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]проп-2-еноат 74

К раствору 0.3 г (2.07 ммоль) этил-3-нитроакрилата **2** в 5 мл дихлорметана при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.161 г (2.07 ммоль) 2-сульфанилэтанола в 5 мл дихлорметана и перемешивали 24 ч. Затем к реакционной массе при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.209 г (2.07 ммоль) триэтиламина в 5 мл дихлорметана и перемешивали 1 ч. Растворитель удаляли и получали продукт в виде масла, которое очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1$). Выход соединения **74** 0.13 г (36 %), желтое масло, *Rf* 0.35 ($C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1$). Найдено, %: С 47.62; Н 6.55. $C_7H_{12}O_3S$. Вычислено, %: С 47.71; Н 6.86.

(3Z)-3-(Нитрометилен)пиперазин-2-он 75

Из метил-3-бром-3-нитроакрилата 3. К раствору 0.2 г (0.95 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** в 10 мл безводного ацетонитрила при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 0.13 мл (0.114 г, 1.9 ммоль) этилендиамина в 10 мл безводного ацетонитрила и перемешивали 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.12 г (80%), желтые кристаллы, т. пл. 241-244°C (EtOH). Найдено, %: С 38.16; Н 5.04; N 26.87. C₅H₇N₃O₃. Вычислено, %: С 38.22; Н 4.49; N 26.74.

Из этил-3-бром-3-нитроакрилата 4. Получали по аналогичной методике синтеза из соединения **3**, из 0.2 г (0.9 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.12 мл (0.108 г, 1.8 ммоль) этилендиамина. Выход соединения **75** 0.11 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 241-244°C (EtOH).

Проба смешения образцов, полученных из соединений **3** и **4**, не дает депрессии температуры плавления.

*(3Z)-5-Метил-3-(нитрометилен)пиперазин-2-он 76a,**(3Z)-6-метил-3-(нитрометилен)пиперазин-2-он 76b*

Получали по методике, использованной для синтеза соединения **75**, из 0.3 г (1.3 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.219 мл (0.2 г, 2.6 ммоль) 1,2-диаминопропана. Выход соединений **76a**, **76b** 0.192 г (86%), светло-желтые кристаллы, смесь соединений **76a** : **76b** = 1 : 1.6, т. пл. 185-189°C (EtOH : H₂O = 1 : 1). Найдено, %: С 42.03; Н 5.27; N 24.68. C₆H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 42.10; Н 5.30; N 24.55.

(3Z)-3-(Нитрометилен)морфолин-2-он 77

Из метил-3-бром-3-нитроакрилата 3. Получали по методике, использованной для синтеза соединения **75**, из 0.31 г (1.47 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** и 0.18 мл (2.9 ммоль, 0.18 г) аминоэтанола. Выпавший осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали, осмоленный остаток кристаллизовали при обработке этанолом и выделяли дополнительное количество осадка. Общий выход соединения **77** 0.1 г (44%), желтые кристаллы, т. пл. 173-175 °С (EtOH).

Найдено, %: С 38.38; Н 3.54; N 17.47. $C_5H_6N_2O_4$. Вычислено, %: С 37.98; Н 3.83; N 17.72.

Из этил-3-бром-3-нитроакрилата 4. Получали по аналогичной методике синтеза соединения **77** из соединения **3**, из 0.4 г (1.8 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4** и 0.22 мл (3.6 ммоль, 0.22 г) аминоэтанола. Общий выход соединения **77** 0.243 г (86%), желтые кристаллы, т. пл. 173-175 °С (EtOH).

Проба смешения образцов, полученных из соединений **3** и **4**, не дает депрессии температуры плавления.

Метил 2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат 78,

(3Z)-3-(Нитрометилен)-1,4-оксатиан-2-он 80

Методика А. В диэтиловом эфире. К раствору 0.3 г (1.43 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** в 8 мл безводного Et_2O при комнатной температуре по каплям добавляли раствор 0.1 мл (1.43 ммоль, 0.111 г) 2-сульфанилэтанола в 8 мл безводного Et_2O и перемешивали 2 ч. К реакционной массе по каплям добавляли раствор 0.39 мл (2.8 ммоль, 0.283 г) Et_3N в 4 мл безводного Et_2O и перемешивали 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали и получали остаток, содержащий смесь соединений **78** : **80** = 0.7 : 1 (по данным спектроскопии ЯМР 1H), которую разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1). Выход соединения **78** 0.04 г (17%), желтое масло, R_f 0.58 (C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1). Найдено, %: С 35.18; Н 4.29; N 6.41. $C_6H_9NO_5S$. Вычислено, %: С 34.78; Н 4.38; N 6.76.

Выход соединения **80** 0.09 г (38%), желтые кристаллы, R_f 0.37 (C_6H_{14} : EtOAc = 2 : 1), т. пл. 105-108 °С (EtOH). Найдено, %: С 34.19; Н 2.61; N 7.90. $C_5H_5NO_4S$. Вычислено, %: С 34.29; Н 2.88; N 8.00.

Методика Б. В ацетонитриле. К раствору 0.2 г (0.95 ммоль) метил-3-бром-3-нитроакрилата **3** в 4 мл безводного ацетонитрила добавляли по каплям раствор 0.074 г (0.95 ммоль) 2-сульфанилэтанола в 4 мл безводного ацетонитрила и перемешивали 2 ч при 75°С. К реакционной массе прибавляли по каплям раствор 0.27 мл (0.19 г, 1.9 ммоль) Et_3N в 4 мл ацетонитрила и перемешивали 1 ч при

75°C. Реакционную массу упаривали, а осмоленный остаток растворяли в 30 мл CHCl_3 и промывали H_2O (3 x 20 мл), органический слой сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя на ротационном испарителе остаток (0.14 г) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $\text{C}_6\text{H}_{14} : \text{EtOAc} = 2 : 1$). Выход соединения **78** 0.057 г (30%), желтое масло, R_f 0.58 ($\text{C}_6\text{H}_{14} : \text{EtOAc} = 2 : 1$).

Этил 2-(нитрометил)-1,3-оксатиолан-2-карбоксилат 79

Методика А. Получали аналогично методике **А** синтеза соединений **78** и **80**, из 0.3 г (1.34 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**, 0.09 мл (0.105 г, 1.34 ммоль) 2-сульфанилэтанола и 0.39 мл (0.028 г, 2.7 ммоль) Et_3N . Получают смесь соединений **79:80** = 1:0.1, из которой выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $\text{C}_6\text{H}_{14} : \text{EtOAc} = 2 : 1$) только соединение **79**. Выход соединения **79** 0.183 г (62%), желтое масло, R_f 0.44 ($\text{C}_6\text{H}_{14} : \text{EtOAc} = 2 : 1$).

Методика Б. Получают аналогично методике **Б** синтеза соединения **78**, из 0.2 г (0.89 ммоль) этил-3-бром-3-нитроакрилата **4**, 0.07 г (0.89 ммоль) 2-сульфанилэтанола и 0.25 мл (1.8 ммоль, 0.18 г) Et_3N . Выход соединения **79** 0.09 г (46%), желтое масло, R_f 0.44 ($\text{C}_6\text{H}_{14} : \text{EtOAc} = 2 : 1$). Найдено, %: С 38.06; Н 4.89; N 6.17; S 14.85. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 38.00; Н 5.01; N 6.33; S 14.49

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Исследованы закономерности взаимодействий алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с представителями циклических СН-кислот и 1,4-бинуклеофилов. Установлено, что первичная атака этих реагентов, осуществляемая по β -атому углерода нитроэтенной системы, может завершаться образованием аддуктов Михаэля или сопровождаться их дальнейшими превращениями, определяемыми особенностями строения субстратов и условиями реакции.

2. Обнаружено, что образование продуктов присоединения характерно для реакций алкил-3-нитроакрилатов с циклическими СН-кислотами, замещенными гидразинами, семикарбазидом, *o*-аминофенолом, *o*-аминотиофенолом и 2-сульфанилэтанолом. Действие ароматических *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилов способствует протеканию многостадийных процессов, включающих стадию S_N по сложноэфирной группе аддукта:

- в режиме *one-pot* этот процесс протекает при взаимодействии с *o*-фенилендиамином и его аналогами с образованием производных дигидрохиноксалинона;
- как самостоятельная реакция данная схема гетероциклизации реализуется при участии аддуктов, полученных на основе *o*-аминотиофенола и *o*-аминофенола, в последнем случае акт S_N дополняется элиминированием HNO_2 и изомеризацией енаминового фрагмента в имин.

3. Показано, что наличие атома галогена в молекулах алкил-3-бром-3-нитроакрилатов расширяет диапазон возможных трансформаций первоначально возникающих аддуктов и способствует синтезу разнообразных типов структур:

- при взаимодействии с циклическими СН-кислотами в присутствии основания аддукты Михаэля претерпевают нуклеофильное замещение атома брома; в реакциях с дигидрорезорцином, димедоном, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном и 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-оном происходит *O*-алкилирование при участии енольного гидроксила и последующее элиминирование HNO_2 с образованием конденсированных

фуранкарбоксилатов, в случае 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона и 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она реализуется *C*-алкилирование, приводящее к спиросочлененным нитроциклопропанкарбоксилатам; предпочтительность конкурирующих процессов обоснована данными квантово-химических расчетов [B3LYP/6-311+G(d,p)];

- в реакциях с замещенными гидразинами и семикарбазидом образующиеся *аза*-аддукты под действием основания элиминируют HBr с образованием стереооднородных гидразонов и семикарбазонов алкил-3-нитропируватов, выделяемых в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров;

- домино-процесс в реакциях алкил-3-бром-3-нитроакрилатов с алифатическими 1,4-бинуклеофилами (этилендиамин, пропилендиамин, аминоэтанол) протекает по схеме близкой трансформации алкил-3-нитроакрилатов в реакции с *o*-фенилендиамином, но дополняется стадией элиминирования HBr , что приводит к формированию нитрометиленсодержащих шестичленных гетероциклов;

- при взаимодействии с 2-сульфанилэтанолом наряду с вышеуказанной схемой синтеза шестичленного гетероцикла реализуется конкурирующий процесс, при котором образование аддукта сопровождается отщеплением HBr и последующим нуклеофильным присоединением по нитроэтенному фрагменту с формированием пятичленного оксатиолонового кольца.

4. Оптимизированы условия реакций алкил-3-нитро- и 3-бром-3-нитроакрилатов с циклическими CH -кислотами, семикарбазидом, *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-, *S,O*-бинуклеофилами, что позволило получать оригинальные открытоцепные, карбо- и гетероциклические структуры с синтетически значимыми выходами.

5. Строение всех синтезированных веществ установлено на основе комплексного использования ИК, УФ, ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{15}N спектроскопии с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC). Методом рентгеноструктурного анализа изучены молекулярные структуры ключевых представителей синтезированных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Umemiya, S. Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde and Nitroalkene Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether / S. Umemiya, Y. Hayashi // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – №. 20. – P. 4320-4324.
2. Chen, Z. Use of a Traceless Activating and Directing Group for the Construction of Trifluoromethylpyrazoles: One-Pot Transformation of Nitroolefins and Trifluorodiazaoethane / Z. Chen, Y. Zheng, J. A. Ma // *Angewandte Chemie*. – 2017. – Vol. 129. – №. 16. – P. 4640-4645.
3. Transition-Metal-Free [3+2] Cycloaddition of Nitroolefins and Diazoacetonitrile: A Facile Access to Multisubstituted Cyanopyrazoles / Z. Chen, Y. Zhang, J. Nie et al. // *Organic Letters*. – 2018. – Vol. 20. – №. 7. – P. 2120-2124.
4. Jasiński, R. Experimental and Theoretical DFT Study on Synthesis of Sterically Crowded 2,3,3,(4)5-Tetrasubstituted-4-nitroisoxazolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions Between Ketonitrones and Conjugated Nitroalkenes / R. Jasiński, K. Mróz, A. Kačka // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2016. – Vol. 53. – №. 5. – P. 1424-1429.
5. Access to Substituted Carbazoles in Water by a One-Pot Sequential Reaction of α , β -Substituted Nitro Olefins with 2-(3-Formyl-1*H*-indol-2-yl) acetates / S. Biswas, A. Dagar, A. Srivastava et al // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – №. 20. – P. 4493-4503.
6. Ono, N. *The Nitro Group in organic synthesis*. New-York: John Wiley and Sons, 2001. 373 p.
7. Новиков, С.С. *Химия алифатических и алициклических нитросоединений* / С. С. Новиков, Г. А. Швехгеймер, В. В. Севостьянова, В. А. Шляпочников. – М.: Химия, 1974. 416 с.
8. Реакционная способность 3-нитроалкеноатов / С. В. Макаренко, К. Д. Садиков, А. С. Смирнов и др. // *Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена*. – 2009. – Вып. 95. – С. 169-180.

9. Ballini, R. β -Nitroacrylates as an Emerging, Versatile Class of Functionalized Nitroalkenes for the Synthesis of a Variety of Chemicals / R. Ballini, S. Gabrielli, A. Palmieri // *Current Organic Chemistry*. – 2010. – Vol. 14. – №. 1. – P. 65-83.
10. Gabrielli, S. β -Nitroacrylates: A Versatile and Growing Class of Functionalized Nitroalkenes / S. Gabrielli, E. Chiurchiù, A. Palmieri // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2019. – Vol. 361. – № 4. – P. 630-653.
11. α -Индолил- β -нитроакрилаты. Синтез и строение / В. М. Берестовицкая, С. В. Макаренко, А. С. Смирнов и др. // *Журнал общей химии*. – 2008. – Т. 78. – Вып. 5. – С. 820-827.
12. Способ получения α -пирролил- β -нитроакрилатов / А. С. Смирнов, А. И. Пекки, С. В. Макаренко, В. М. Берестовицкая // *Журнал общей химии*. – 2007. – Т. 77. – Вып. 1. – С. 163-164.
13. Синтез 2-морфолино(пиперидино)-3-нитроакрилатов / К. Д. Садиков, А. С. Смирнов, С. В. Макаренко, В. М. Берестовицкая // *Журнал органической химии*. – 2004. – Т. 40. – Вып. 10. – С. 1591-1592.
14. Синтез и строение 2-нитрометил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-она / В. М. Берестовицкая, С. В. Тафеенко, С. В. Макаренко и др. // *Журнал общей химии*. – 2006. – Т. 76. – Вып. 1. – С. 137-142.
15. Методы синтеза 3-нитроалкенонов и 3-нитроалкеноатов / В. М. Берестовицкая, С. В. Макаренко, К. Д. Садиков и др. // *Известия Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена*. – 2007. – Вып. 8(38). – С. 59-71.
16. Solid Supported 9-Amino-9-deoxy-epi-quinine as Efficient Organocatalyst for Stereoselective Reactions in Batch and Under Continuous Flow Conditions / R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia et al. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2015. – Vol. 357. – №. 2-3. – P. 377-383.
17. Stereoselective organocatalysed reactions in deep eutectic solvents: Highly tunable and biorenewable reaction media for sustainable organic synthesis / E. Massolo, S. Palmieri, M. Benaglia et al. // *Green Chemistry*. – 2016. – Vol. 18. – №. 3. – P. 792-797.

18. Leibowitz, M. K. 3, 4-and 3, 5-disubstituted 2-pyridones using an intermolecular cycloaddition/cycloreversion strategy: toward the synthesis of aristopyridinone A / M. K. Leibowitz, E. S. Winter, J. R. Scheerer // *Tetrahedron Letters*. – 2015. – Vol. 56. – №. 44. – P. 6069-6072.
19. A New One-Pot Synthesis of Quinoline-2-carboxylates under Heterogeneous Conditions / S. Gabrielli, A. Giardinieri, S. Sampaolesi et al. // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – №. 6. – P. 776.
20. Алкил 3-нитроакрилаты: синтез и взаимодействие с 1,3-циклогександионами и кислотой Мельдрума / В. В. Пелипко, С. В. Макаренко, Р. И. Байчурин и др. // *Журнал органической химии*. – 2017. – Т. 53. – Вып. 12. – С. 1765-1773.
21. Pritchard, R. G. Studies related to carba-pyranoses: synthesis of acetylated derivatives of 4-amino-2, 4-dideoxy-3-O-(β -D-glucopyranosyl)- β -1-(and β -D-) altrocarba-pyranose from a D-glucose template / R. G. Pritchard, R. J. Stoodley, W. H. Yuen // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2005. – Vol. 3. – №. 1. – P. 162-171.
22. Readily available hydrogen bond catalysts for the asymmetric transfer hydrogenation of nitroolefins / J. F. Schneider, M. B. Lauber, V. Muhr et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2011. – Vol. 9. – №. 11. – P. 4323-4327.
23. Martin, N. J. Organocatalytic asymmetric transferhydrogenation of β -nitroacrylates: accessing β 2-amino acids / N. J. A. Martin, X. Cheng, B. List // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130. – №. 42. – P. 13862-13863.
24. First iridium-catalyzed highly enantioselective hydrogenation of β -nitroacrylates / S. Li, T. Xiao, D. Li et al. // *Organic Letters*. – 2015. – Vol. 17. – №. 15. – P. 3782-3785.
25. Chiral-at-Metal Octahedral Iridium Catalyst for the Asymmetric Construction of an All-Carbon Quaternary Stereocenter / L. A. Chen, X. Tang, J. Xi et al. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2013. – Vol. 52. – №. 52. – P. 14021-14025.
26. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of α -Substituted β -Nitroacrylates: Access to β 2, 2-Amino Acids Bearing Indolic All-Carbon Quaternary Stereocenters / J. Q. Weng, Q. M. Deng, L. Wu et al. // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – №. 3. – P. 776-779.
27. Enantioselective synthesis of gabapentin analogues via organocatalytic asymmetric Michael addition of α -branched aldehydes to β -nitroacrylates / M. Yoshida, E. Masaki,

H. Ikehara et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – №. 27. – P. 5289-5297.

28. A selective and practical synthesis of nitroolefins / I. Jovel, S. Prateetongkum, R. Jackstell et al. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2008. – Vol. 350. – №. 16. – P. 2493-2497.

29. A simple nitration of electrophilic alkenes with tetranitromethane in the presence of triethylamine. Synthesis of functionalized β -nitroalkenes / Y. A. Volkova, E. B. Averina, Y. K. Grishint et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – Vol. 52. – №. 22. – P. 2910-2913.

30. Pat. 2017/133657 WO. Pyridine and pyrimidine derivatives and their use in treatment, amelioration or prevention of influenza / X. Tan, L. Wang, J. G. Cumming et al. // 2016.02.05

31. Little, R. D. MIRC (Michael Initiated Ring Closure) reactions formation of three, five, six and seven membered rings / R. D. Little, J. R. Dawson // *Tetrahedron Letters*. – 1980. – Vol. 21. – №. 27. – P. 2609-2612.

32. Синтез и строение нитроциклогексенилкарбоксилатов / Н. А. Анисимова, А. А. Кужаева, Г. А. Беркова и др. // *Журнал общей химии*. – 2011. – Т. 81. – Вып. 9. – С. 1507-1514.

33. Boyer, F. D. Gold (I)-Catalyzed Cycloisomerization of 1,7- and 1,8-Enynes: Application to the Synthesis of a New Alcolchicinoid / F. D. Boyer, X. Le Goff, I. Hanna // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 73. – №. 13. – P. 5163-5166.

34. Boyer, F. D. Synthesis of New Alcolchicinoids with Seven- and Eight-Membered B-Rings by Enyne Ring-Closing Metathesis / F. D. Boyer, I. Hanna // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – №. 29. – P. 4938-4948.

35. Synthesis and tubulin-binding properties of new alcolchicinoids / F. D. Boyer, J. Dubois, S. Thoret et al. // *Bioorganic Chemistry*. – 2010. – Vol. 38. – №. 4. – P. 149-158.

36. Mukherjee, S. [4+2] Cycloaddition Reactions Catalyzed by a Chiral Oxazaborolidinium Cation. Reaction Rates and Diastereo-, Regio-, and

- Enantioselectivity Depend on Whether Both Bonds Are Formed Simultaneously / S. Mukherjee, E. J. Corey // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12. – №. 5. – P. 1024-1027.
37. Pat. 2014/256976 US. Process for the preparation of aminoacrylic acid derivatives / d. S. Reddy, K. Komirishetty, S. S. Pandrangi // 2014.09.11
38. Synthesis of enantiopure *trans*-N-Boc-3-aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acids and their bicyclic 1,3-amino alcohol derivatives via the [4+2] cycloaddition of 1,3-cyclohexadiene to a chiral β -nitroacrylate / M. Calmes, F. Escale, C. Didierjean et al. // *Chirality*. – 2011. – Vol. 23. – №. 3. – P. 245-249.
39. Взаимодействие 3-нитро-и 3-бром-3-нитроакрилатов с 1,3-циклогексадиеном / Н. А. Анисимова, А. А. Кужаева, Г. А. Беркова и др. // *Журнал общей химии*. – 2012. – Т. 82. – Вып. 12. – С. 2061-2064.
40. Cycloaddition of cyclohexa-2,4-dienones with β -nitroacrylates: a short and efficient entry into bicyclo[2.2.2]octanes endowed with β -nitro-ester and β -amino ester functionality / T. K. Behera, S. N. Islam, S. M. Mobin et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – №. 37. – P. 5170-5173.
41. Акрилат и его 3-нитропроизводные в реакции с антраценом / Н. А. Анисимова, А. А. Кужаева, Г. А. Беркова и др. // *Журнал общей химии*. – 2010. – Т. 80. – Вып. 2. – С. 283-290.
42. Organocatalytic activation of polycyclic aromatic compounds for asymmetric Diels–Alder reactions / H. Jiang, C. Rodríguez-Esrich, T. K. Johansen et al. // *Angewandte Chemie*. – 2012. – Vol. 124. – №. 41. – P. 10417-10420.
43. Synthesis of highly decorated chiral 2-nitro-cyclohexane carboxylic esters through microwave-assisted organocatalyzed cascade reactions / E. Massolo, M. Benaglia, D. Parravicini et al. // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – №. 49. – P. 6639-6642.
44. β -Nitroacrylates as key starting materials for the one-pot synthesis of densely functionalized penta-substituted anilines / S. Gabrielli, A. Palmieri, D. S. Panmand et al. // *Tetrahedron*. – 2012. – Vol. 68. – №. 39. – P. 8231-8235.
45. Ishikawa, H. High-yielding synthesis of the anti-influenza neuramidase inhibitor (–)-oseltamivir by three “one-pot” operations / H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi // *Angewandte Chemie*. – 2009. – Vol. 121. – №. 7. – P. 1330-1333.

46. Ishikawa, H. Synthesis of (–)-Oseltamivir by Using a Microreactor in the Curtius Rearrangement / H. Ishikawa, B. P. Bondzic, Y. Hayashi // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 2011. – №. 30. – P. 6020-6031.
47. Recyclable tertiary amine modified diarylprolinol ether as aminocatalyst for the sequential asymmetric synthesis of functionalized cyclohexanes and chromenes / H. Shen, K. F. Yang, Z. H. Shi et al. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – №. 26. – P. 5031-5038.
48. Pat. 105461629 CN. Preparation method of 3-fluoroalkyl-1H-pyrazole-4-formic ester / J. Ma, Z. Chen, Y. Zheng // 2016.04.06
49. Development of a stereoselective Ugi reaction starting from an oxanorbornene β -amino acid derivative / L. Banfi, A. Basso, C. Chiappe et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2012. – Vol. 10. – №. 19. – P. 3819-3829.
50. Synthesis of novel ligands targeting phenazine biosynthesis proteins as a strategy for antibiotic intervention / N. Guttenberger, T. Schlatzer, M. Leypold et al. // *Monatshefte für Chemie—Chemical Monthly*. – 2018. – Vol. 149. – №. 4. – P. 847-856.
51. Manabe, A. Toward the total synthesis of tetrodotoxin: stereoselective construction of the 7-oxanorbornane intermediate / A. Manabe, Y. Ohfuné, T. Shinada // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – Vol. 55. – №. 44. – P. 6077-6080.
52. Взаимодействие алкил-3-нитро-и-3-бром-3-нитроакрилатов с 2-(2-нитроэтилен) фураном / В. М. Берестовицкая, Н. А. Анисимова, О. Н. Катаева и др. // *Журнал общей химии*. – 2008. – Т. 78. – Вып. 5. – С. 811-819.
53. Ballini, R. β -Nitroacrylates as key starting materials for the uncatalysed one-pot synthesis of polyfunctionalized dihydroquinoxalinone derivatives, via an anti-Michael reaction / R. Ballini, S. Gabrielli, A. Palmieri // *Synlett*. – 2009. – №. 06. – P. 965-967.
54. Preparation of 2H-1,4-Benzoxazin-2-one Derivatives under Heterogeneous Conditions via Domino Process / R. Ballini, A. Palmieri, M. A. Talaq et al. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009. – Vol. 351. – №. 16. – P. 2611-2614.
55. Catalytic asymmetric synthesis of isoxazoline-*N*-oxides through conjugate addition–cyclization under phase-transfer conditions / T. Kano, A. Yamamoto, S. Song et al. // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2011. – Vol. 84. – №. 10. – P. 1057-1065.

56. Ballini, R. β -Nitroacrylates as precursors of tetrasubstituted furans in a one-pot process and under acidic solvent-free conditions / R. Ballini, S. Gabrielli, A. Palmieri // *Synlett.* – 2010. – №. 16. – P. 2468-2470.
57. Fast, mild, eco-friendly synthesis of polyfunctionalized pyrroles from β -nitroacrylates and β -enaminones / A. Palmieri, S. Gabrielli, C. Cimorelli et al. // *Green Chemistry.* – 2011. – Vol. 13. – №. 12. – P. 3333-3336.
58. β -Nitroacrylates as useful building blocks for the synthesis of alkyl indole-2-carboxylates / A. Palmieri, S. Gabrielli, R. Maggi et al. // *Synlett.* – 2014. – Vol. 25. – №. 01. – P. 128-132.
59. Stereoselective synthesis of densely functionalized pyrrolidin-2-ones by a conjugate addition/nitro-Mannich/lactamization reaction / J. C. Anderson, L. R. Horsfall, A. S. Kalogirou et al. // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2012. – Vol. 77. – №. 14. – P. 6186-6198.
60. Asymmetric one-pot four-component coupling reaction: synthesis of substituted tetrahydropyrans catalyzed by diphenylprolinol silyl ether / H. Ishikawa, S. Sawano, Y. Yasui et al. // *Angewandte Chemie.* – 2011. – Vol. 123. – №. 16. – P. 3858-3863.
61. Kumar, G. S. Catalyst free, regioselective one-pot three-component synthesis of thiazol-2-imine derivatives in ionic liquid / G. S. Kumar, S. P. Ragini, H. M. Meshram // *Tetrahedron Letters.* – 2013. – Vol. 54. – №. 45. – P. 5974-5978.
62. Gabrielli, S. β -Nitroacrylates as key building blocks for the synthesis of alkyl 3-substituted 5-oxopiperazine-2-carboxylates under fully heterogeneous conditions / S. Gabrielli, R. Ballini, A. Palmieri // *Monatshefte für Chemie–Chemical Monthly.* – 2013. – Vol. 144. – №. 4. – P. 509-514.
63. Stereoselective synthesis of *N*-heterocycles through amine addition to nitroalkenes / L. N. Gautam, Q. Wang, N. G. Akhmedov et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry.* – 2013. – Vol. 11. – №. 12. – P. 1917-1920.
64. A mild and novel synthesis of functionalized fused imidazole analogues under environmentally benign reaction media / B. M. Babu, G. S. Kumar, P. B. Thakur et al. // *Tetrahedron Letters.* – 2014. – Vol. 55. – №. 24. – P. 3473-3477.

65. Palmieri, A. Low impact synthesis of β -nitroacrylates under fully heterogeneous conditions / A. Palmieri, S. Gabrielli, R. Ballini // *Green Chemistry*. – 2013. – Vol. 15. – №. 9. – P. 2344-2348.
66. Ballini, R. Nitroalkanes and ethyl glyoxalate as common precursors for the preparation of both β -keto esters and α , β -unsaturated esters / R. Ballini, D. Fiorini, A. Palmieri // *Tetrahedron letters*. – 2004. – Vol. 45. – №. 38. – P. 7027-7029.
67. McMurry, J. E. Ethyl (E)-3-Nitroacrylate / J. E. McMurry, J. H. Musser // *Organic Syntheses*. 1977. – Vol. 56. – P. 65-68.
68. Itoh, K. Concerted and stepwise mechanisms in the Diels Alder and Michael reactions of furans with methyl 3-nitroacrylate Experimental and theoretical studies / K. Itoh, K. Kitoh, S. Kishimoto // *Canadian Journal of Chemistry*. – 2006. – Vol. 84. – №. 3. – P. 392-406.
69. The oxanorbornene approach to 3-hydroxy, 3,4-dihydroxy and 3,4,5-trihydroxy derivatives of 2-aminocyclohexanecarboxylic acid / I. B. Masesane, A. S. Batsanov, J. A. Howard et al. // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 2. – №. 1. – P. 9.
70. From nature, through chemical synthesis, toward use in agriculture: Oryzoxymycin case study / R. N. Bwire, R. R. Majinda, I. B. Masesane et al. // *Pure and Applied Chemistry*. – 2009. – Vol. 81. – №. 1. – P. 105-112.
71. Trost, B. M. Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Pyrroles with Nitroalkenes Using a Dinuclear Zinc Catalyst / B. M. Trost, C. Müller // *Journal of the American Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130. – №. 8. – P. 2438-2439.
72. Intramolecular interactions in nitroamines studied by ^1H , ^{13}C , ^{15}N and ^{17}O NMR spectral and quantum chemical methods / R. Gawinecki, E. Kolehmainen, R. Dobosz et al. // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2014. – Vol. 11. – №. 1. – P. 17-25.
73. Kozerski, L. Molecular processes in 2-nitroenamines studied as neutral molecules and under cationic and anionic activation conditions; ^1H , ^{13}C and ^{15}N NMR / L. Kozerski, A. Krówczyński // *Magnetic resonance in chemistry*. – 1987. – Vol. 25. – №. 1. – P. 46-52.

74. Studies on the Stereochemistry of 2-(Nitromethylidene)-Heterocycles / S. Rajappa, K. Nagarajan, K. Venkatesan et al. // *Helvetica Chimica Acta*. – 1984. – Vol. 67. – №. 7. – P. 1669-1680.
75. Synthesis of β -functionalized α,β -unsaturated oximes via silylation of nitro compounds / V. M. Danilenko, A. A. Tishkov, S. L. Ioffe et al. // *Synthesis*. – 2002. – №. 5. – P. 635-647.
76. Способ получения 3-бром-3-нитроакрилатов / З. М. Саркисян, К. Д. Садигов, А. С. Смирнов и др. // *Журнал органической химии*. – 2004. – Т. – 40. Вып. – 6. – С. 944-945.
77. 3-Нитро- и 3-бром-3-нитроакрилаты в реакциях с 2-фенил-1,3-индандионом / А. С. Смирнов, С. В. Макаренко, В. М. Берестовцкая и др. // *Журнал органической химии*. – 2006. – Т. – 42. Вып. – 8. – С. 1259-1260.
78. A template for stabilization of a peptide α -helix: synthesis and evaluation of conformational effects by circular dichroism and nmr / R. E. Austin, R. A. Maplestone, A. M. Seffler et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – Vol. 119. – №. 28. – P. 6461-6472.
79. Anderson, J. C. Conjugate addition nitro-Mannich reaction of carbon and heteroatom nucleophiles to nitroalkenes / J. C. Anderson, A. S. Kalogirou, G. J. Tizzard // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70. – №. 49. – P. 9337-9351.
80. Северина, Т. А. Гидриндандионы-1,3 в реакциях Михаэля / Т. А. Северина, А. Н. Иванова, В. Ф. Кучеров // *Известия Академии Наук СССР, Серия Химическая*. – 1967. – Вып. 5. – С. 1111.
81. Asymmetric synthesis via heterocyclic intermediates 49. Asymmetric synthesis of diastereomerically and enantiomerically pure α -amino- γ -nitro carboxylic esters via Michael addition of the titanated bislactim ether of cyclo (-L-Val-Gly-) to nitroolefines / K. Busch, U. M. Groth, W. Kühnle et al. // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol. 48. – №. 27. – P. 5607-5618.
82. Родионов, В. М. Простой лабораторный способ приготовления β -аланина / В. М. Родионов, Н. Г. Ярцева // *Известия АН СССР*. – 1948. – №. 2. – С. 251-255.

83. Нейланд, О. Я. Циклические β -дикетоны / О. Я. Нейланд, ред. Г. Ванага. – Рига: АН Латв. ССР, 1961. – 41 с.
84. New multicomponent reaction for the direct synthesis of β -aryl- γ -nitroesters promoted by hydrotalcite-derived mixed oxides as heterogeneous catalyst / C. R. M. D'Oca, F. F. Naciuk, J. C. Silva et al. // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. – 2017. – Vol. 28. – №. 2. – P. 285-298.
85. Li, J.-H. Michael addition of nitromethane to isopropylidene 5-alkylidenemalonates / Li J.-H., Li Z.-G., Chen Q.-G. // *Journal of Chemical Research*. – 2004. – №. 11. – P. 758-759.
86. Zia-Ebrahimi, M. Synthesis and utility of a novel methylene Meldrum's acid precursor / M. Zia-Ebrahimi, G. W. Huffman // *Synthesis*. – 1996. – Vol. 1996. – №. 02. – P. 215-218.
87. Solvent-free Michael addition to non-protected 3-(2-Nitrovinyl) indole by ultrasound activation / M. Baron, E. Métaу, M. Lemaire // *The Journal of organic chemistry*. – 2012. – Vol. 77. – №. 7. – P. 3598-3603.
88. Kataja, A. O. Asymmetric organocatalytic Michael addition of Meldrum's acid to nitroalkenes: probing the mechanism of bifunctional thiourea organocatalysts / A. O. Kataja, A. M. P. Koskinen // *ARKIVOC*. – 2010. – №. 2. – P. 205.
89. Трухин, Е. В. β,β -Динитростиро́лы в реакциях с циклогексан-1,3-дио́нами / Е. В. Трухин, Е. А. Шеремет, В. М. Берестовицкая // *Известия РАН, Серия химическая*. – 2009. – Вып. 10. – С. 1973-1976.
90. Геминально активированные β -нитростиро́лы в реакциях с циклическими β -дикетонами / В. М. Берестовицкая, Р. И. Байчу́рин, Л. В. Байчу́рина и др. // *Журнал общей химии*. – 2013. – Т. 83. – №. 9. – С. 1538-1546.
91. Казицына, Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979.
92. Martin, G. J. ^{15}N -NMR Spectroscopy / G. J. Martin, M. L. Martin, J.-P. Gouesnard Book serie: NMR Basic Principles and Progress. – Berlin: Springer-Verlag, – Vol. 18, 1981.

93. Klapötke, T. M. Polynitroethyl-and fluorodinitroethyl substituted boron esters / T. M. Klapötke, B. Krumm, R. Moll // *Chemistry—A European Journal*. – 2013. – Vol. 19. – №. 36. – P. 12113-12123.
94. Однореакторный способ получения тетрагидробензофуран-3-карбоксилатов / А. И. Пекки, С. В. Макаренко, К. В. Алтухов и др. // *Журнал общей химии*. – 2010. – Т. 80. – Вып. 5. – С. 877-878.
95. Pretsch, E. Structure determination of organic compounds / E. Pretsch, P. Buehlmann, C. Affolter. – Berlin: Springer-Verlag, 2000.
96. Сопова, А. С. Исследование реакции вицинальных и геминальных галогеннитроэтанов с некоторыми СН-кислотами // *Дисс. ... докт. хим. наук: 02.00.03*. Ленинград. 1973. 239 с.
97. Das, U., Tsai, Y.-L., Lin, W. An efficient organocatalytic enantioselective synthesis of spironitrocyclopropanes / U. Das, Y.-L. Tsai, W. Lin // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – Vol. 11. – №. 1. – P. 44-47.
98. Берестовицкая, В. М. Взаимодействие β -бром- β -нитроалкенов с некоторыми циклическими β -дикетонами и кетонами // *Дисс. канд. хим. наук: 02.00.03*. Ленинград. 1967. 175 с.
99. Dou, X. Diastereodivergent synthesis of 3-spirocyclopropyl-2-oxindoles through direct enantioselective cyclopropanation of oxindoles / X. Dou, Y. Lu // *Chemistry—A European Journal*. – 2012. – Vol. 18. – №. 27. – P. 8315-8319.
100. Roy, S. An Expedient Stereoselective Synthesis of Spirocyclopropyl Oxindoles from Indolin-2-One/N-Protected Indolin-2-Ones and Bromonitroalkenes / S. Roy, K. Chen // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2013. – Vol. 60. – №. 6. – P. 597-604.
101. Selective ortho methylation of nitroheteroaryls by vicarious nucleophilic substitution / M. Achmatowicz, O. R. Thiel, G. Gorins et al. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 73. – №. 17. – P. 6793-6799.
102. Synthesis of nitrocyclopropanedicarboxylic acid derivatives by addition of α -bromonitroalkanes to methylidene malonic, methylidene cyanoacetic or maleic acid

- derivatives / G. V. Kryshnal, G. M. Zhdankina, A. S. Shashkov et al. // Russian Chemical Bulletin. – 2011. – Vol. 60. – №. 11. – P. 2279-2285.
103. Gordon, A. J. The Chemist's Companion / A. J., Gordon, R. A. Ford. – New York: Wiley, 1972.
104. Ren, Z. Highly stereoselective construction of spiro [cyclopropane-1, 4'-pyrazolin-5'-one] with 4-arylidene-3-methyl-1-phenyl-pyrazolin-5-one and arsonium ylide / Z. Ren, W. Cao, J. Chen, et al. // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – №. 22. – P. 5156-5161.
105. Fillion, E. Sequential Rh (I)/Pd-Catalyzed 1, 4-Addition/Intramolecular Allylation: Stereocontrolled Construction of γ -Butyrolactones and Cyclopropanes / E. Fillion, S. Carret, L. G. Mercier et al. // Organic Letters. – 2008. – Vol. 10. – №. 3. – P. 437 – 440.
106. Озерова, О. Ю. Аминонитрогуанидин в синтезе открытоцепных и гетероциклических полиазотистых соединений: дисс.... канд. хим. наук: 02.00.03. / Озерова Ольга Юрьевна. – СПб., 2016. – 173 с.
107. Озерова, О. Ю. Синтез новых представителей нитроаминосодержащих 1,2,4-триазинов в реакциях 1-амино-2-нитрогуанидина с α -дикетонами / О. Ю. Озерова, Т. П. Ефимова, Т. А. Новикова // Журнал общей химии.– 2018. – Т. 88. – Вып. 7. – С. 1088-1091.
108. Воловенко, Ю. М. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков / Ю. М. Воловенко и др. – М.: МБФНП, 2011. – 704 с.
109. Макаренко, С. В. β -Функционализированные гем-бромнитроэтенны в реакциях с нуклеофильными реагентами: Дисс.... докт. хим. наук: 02.00.03. / Макаренко Сергей Валентинович. – СПб. 2014. – 395 с.
110. Беллами, Л. Новые данные по ИК спектрам сложных молекул / Л. Беллами. – М.: Мир, 1971. – 318 с.
111. Claridge, T. D. High-resolution NMR techniques in organic chemistry / T. D. Claridge. – Elsevier, 2016.
112. Braun, S. 150 and more basic NMR experiments: a practical course / S. Braun, H. O. Kalinowski, S. Berger. – Wiley-Vch, 1998.

113. Just, G. C-Nucleosides and related compounds. XI. The synthesis of the 2-deoxy carbocyclic analogue of D, L-pyrazofurin A / G. Just, S. Kim // Canadian Journal of Chemistry. – 1976. – Vol. 54. – №. 18. – P. 2935-2939.
114. Conformational behaviour and *E/Z* isomerization of *N*-acyl and *N*-aroylhydrazones / G. Palla, G. Predieri, P. Domiano et al. // Tetrahedron. – 1986. – Vol. 42. – №. 13. – P. 3649-3654.
115. Asymmetric induction in the reactions of azinones with C-nucleophiles / O. N. Chupakhin, I. N. Egorov, V. L. Rusinov et al. // Russian Chemical Bulletin. – 2010. – Vol. 59. – №. 5. – P. 991-1001.
116. Kazimierczuk, Z. Nucleoside, XXXVIII. Synthese und Eigenschaften von 1-(β -D-Ribofuranosyl)-2-chinoxalinonen und -2,3-chinoxalindionen / Z. Kazimierczuk, W. Pfleiderer // Liebigs Annalen der Chemie. – 1982. – №. 4. – P. 754-761.
117. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений : пер. с англ. / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 558 с.
118. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблица спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Афвольтер. – Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний: Москва, 2006.
119. Slovetskii, V. I. Infrared Absorption Spectra of Aliphatic Nitro-compounds and Their Derivatives / V. I. Slovetskii // Russian Chemical Reviews. – 1971. – Vol. 40. – №. 4. – P. 393.
120. Dawson, W. Quinoxaline oxides. Part II. The action of hydrochloric acid on 3-ethoxy-2-methylquinoxaline 1-oxide / W. Dawson, G. T. Newbold, F. S. Sprin // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1949. – P. 2579-2582.
121. Pfflegel, P. Polarographische Reduktion von Chinoxalonen / P. Pfflegel, G. Wagner // Zeitschrift fuer Chemie. – 1968. – Bd. 8. – Hf. 5. – S. 179-180.
122. Marxer, A. Die Aminoalkylierung von Chinoxalinen und Chinoxalonen 6. Mitteilung über grignard-reaktionen mit halogenalkylaminen [1] / A. Marxer, U. Salzmann, F. Hofer // Helvetica Chimica Acta. – 1971. – Vol. 54. – №. 8. – P. 2507-2516.

123. Садиков, К. Д. 3-Бром-3-нитропропеноаты и -пропеноны: синтез, строение и реакции с N-, O- и S-нуклеофилами: дисс...канд. хим. наук: 02.00.03 / Садиков Кирилл Дмитриевич. – СПб, 2006. – 172 с.
124. Макаренко, С. В. Алкил-3-бром-3-нитроакрилаты – удобные строительные блоки для конструирования бензоконденсированных шестичленных *N,N*-, *N,O*- и пятичленных *O,O*-гетероциклов / С. В. Макаренко, К. Д. Садиков, Р. И. Байчурин // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54. – № 5. – С. 502-507.
125. Pedireddi, V. R. Crystal engineering and solid state chemistry of some β -nitrostyrenes / V. R. Pedireddi, J. A. R. P. Sarma, G. R. Desiraju // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – 1992. – №. 2. – P. 311-320.
126. Gaussian 09, Revision D. 01 / M. J.Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel et al. // 2009. Gaussian. Inc.: Wallingford, CT.
127. Perdew, J. P. Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations / J. P. Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke // The Journal of Chemical Physics. – 1996. – Vol. 105. – №. 22. – P. 9982-9985.
128. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich et al. // The Journal of Chemical Physics. – 2010. Vol. 132. – №. 15. – P. 154104.
129. Miertuš, S. Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects / S. Miertš, E. Scrocco, J. Tomasi // Chemical Physics. – 1981. Vol. 55. – P. 117-129.
130. AIMAll (Version 16.08.17), T. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2016 (aim.tkgristmill.com)
131. Sheldrick G.M. SHELX-97. Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). University of Gottingen, Germany, 1997. 154 p.
132. Sheldrick G.M., SHELXTL-97, Version 5.10, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, USA.
133. Титце, Л. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер. – М: Мир, 2015. – 157 с.

134. 3-(Нитрометил)-3, 4-дигидрохиноксалин-2 (1H)-оны: синтез и строение / В. В. Пелипко, С. В. Макаренко, В. М. Берестовицкая и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т. 52. – Вып. 8. – 574-577.

135. Синтез нитрометил-, *N*-метилиндолил- или *N*-метилиндолил-нитрометилзамещенных 1,4-бензотиазин(дiazин)онов и 3-метил-1,4-бензоксазинонов на основе алкил-3-нитроакрилатов / В. В. Пелипко, Р. И. Байчурин, Р. П. Кустин и др. // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т. 54. – №. 7. – С. 729-735.