

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"

РАДЬ
Назар Іванович



УДК 547.732.6+547.332

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ І ЗАМІЩЕНИХ
2-НІТРОТІОФЕНІВ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ**

02.00.03 – органічна хімія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Обушак Микола Дмитрович,
Львівський національний університет
імені Івана Франка,
завідувач кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Богза Сергій Леонідович
Інститут органічної хімії НАН України,
завідувач лабораторії конденсованих
гетероциклічних сполук

доктор хімічних наук
Гевусь Орест Іванович
Національний університет
«Львівська Політехніка» МОН України
доцент кафедри органічної хімії

Захист відбудеться 10 жовтня 2016 року о 14⁰⁰ год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, Львів, пл. Св. Юра 3/4, ауд. 240.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного університету "Львівська політехніка" (вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий "08" вересня 2016 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01



О.Г. Будішевська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Взаємодією нітроетенів з метиленактивними сполуками здебільшого отримують продукти приєднання за реакцією Міхаеля. Але інколи в умовах реакції утворені адукти Міхаеля здатні до подальшого перетворення в результаті внутрішньомолекулярних окисно-відновних реакцій. При цьому нітрогрупа відновлюється до нітрозогрупи. З іншого боку, подібне внутрішньомолекулярне окисно-відновне перетворення можливе і в комплексах Мейзенгеймера, які утворюються при взаємодії деяких нітроароматичних сполук з арилацетонітрилами. У цьому випадку нітрогрупа також відновлюється, а реакція проходить з відщепленням молекули води. Обидві ці реакції недостатньо вивчені і, крім того, раніше вони не порівнювалися між собою, хоча, на нашу думку, для цього є підстави. Дотепер не були з'ясовані умови, за яких адукт Міхаеля здатний перетворюватися в оксим. Не було також відомостей про можливість утворення оксимів у разі застосування у реакції нециклічних β -дикетонів. Взаємодія арилацетонітрилів обмежувалася переважно реакціями з нітроаренами і зрідка зустрічаються дослідження, де б використовували гетарилнітросполуки. Не вивчали у цих реакціях і відмінні від арилацетонітрилів метиленактивні сполуки.

Тому дослідження взаємодії нітроетенів та нітрозаміщених гетероциклів, зокрема 2-нітротіофенів, з метиленактивними сполуками, з'ясування закономірностей перебігу цих реакцій є актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота виконана у Львівському національному університеті імені Івана Франка Міністерства освіти і науки України і є частиною досліджень з держбюджетних тем "Гетероциклізації продуктів арилювання ненасичених сполук" (№ держреєстрації 0109U002073) та „Конструювання гетероциклічних систем на основі реагентів, одержаних з арендіазонієвих солей” (№ держреєстрації 0112U001282).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи полягала у вивченні реакцій нітроетенів та 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками, виявленні закономірностей їх перебігу та розширенні меж застосування.

Для досягнення мети передбачалося вирішити такі завдання:

- встановити умови, за яких адукти Міхаеля, утворені в результаті взаємодії нітростиренів з димедоном, перетворюються у відповідні оксими;
- з'ясувати можливість утворення оксиму 2-фуранону в реакції між нітростиреном та ацетилацетоном;
- здійснити реакції фурил- і тієнілнітроетенів та інших 2-заміщених нітроетенів з димедоном та з'ясувати напрями їхнього перебігу залежно від умов;
- отримати оксими 2-тіофенону з 2-нітротіофену та його похідних при взаємодії з арилацетонітрилами;
- розробити методи одержання оксимів 2-тіофенону взаємодією 5-йод-2-нітротіофену з метиленактивними сполуками різної будови;
- порівняти умови перебігу взаємодії 1-нітроетенів та 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками і механізми цих двох реакцій.

Об'єкт дослідження: реакції 1-нітроетенів та 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками за наявності основ.

Предмет дослідження: 2-арил-1-нітроетени, 2-гетарил-1-нітроетени, 2-нітротіофени, метиленактивні сполуки, оксими 2-фуранону і 2-тіофенону.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, тонкошарова та колонкова хроматографія.

Наукова новизна одержаних результатів.

Встановлено умови, за яких в результаті взаємодії 1-нітроетенів з циклічними 1,3-дикетонами утворюються оксими 2-фуранону. Виявлена можливість безпосередньої трансформації адуктів Міхаеля у фураноноксими в умовах реакції приєднання.

Одержано нові оксими 2-фуранону реакцією 2-арил-1-нітроетенів з димедоном та неописані раніше адукти Міхаеля взаємодією 2-гетарил-1-нітроетенів з димедоном. Виявлено вплив стеричного ефекту на трансформування нітрогрупи у цих реакціях.

Вперше показана можливість отримання оксимів 2-фуранону взаємодією нітроетенів з нециклічними 1,3-дикетонами. Встановлено, що в реакції 3-оксо-3,N-дифеніл-тіопропіонамід у нітроетенами формується дигідротіофеновий цикл, в результаті чого утворюються заміщені оксими тіофен-2-ону.

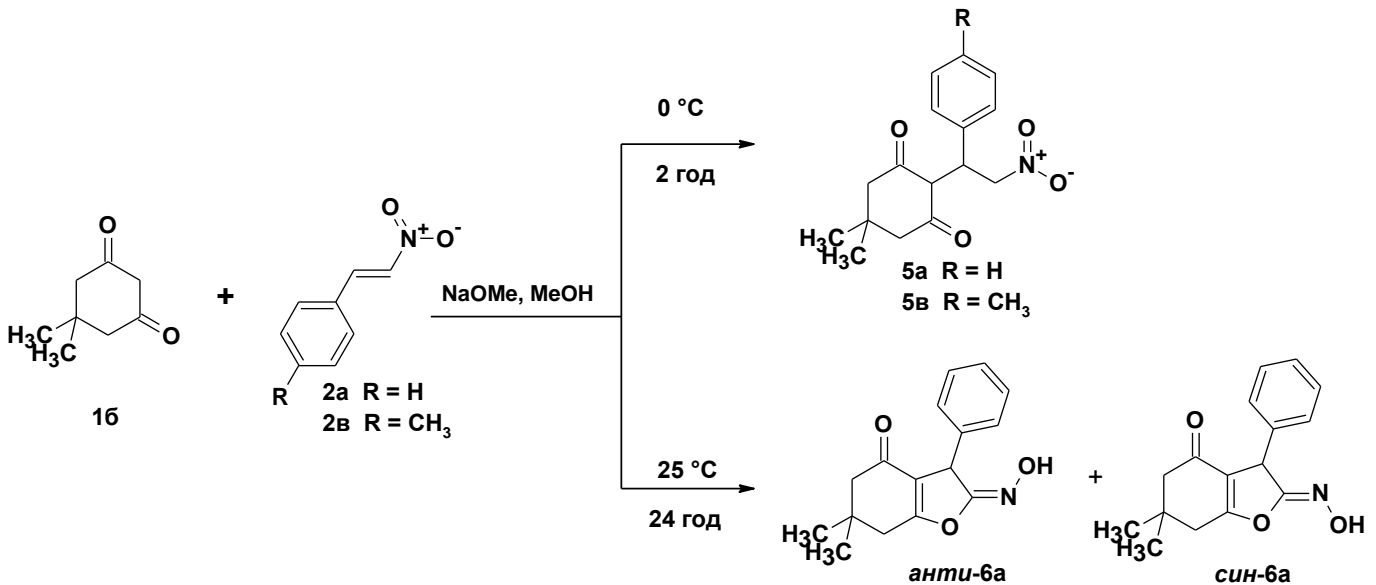
Уточнена регіонаправленість взаємодії фенілацетонітрилу з 2-нітротіофеном і показано, що, на відміну від літературних даних, у цій реакції утворюється (2-гідроксімінотіофен-3-іліден)ацетонітрил, тобто нуклеофіл атакує положення 3 тіофенового кільця, а не положення 5. З'ясовано, що такою ж є регіоселективність реакцій арилацетонітрилів із заміщеними 2-нітротіофенами. Розроблено спосіб одержання заміщених оксимів тіофен-2-ону з 5-йод-2-нітротіофену та гетарилацетонітрилів. Встановлено, що тієноноксими утворюються також в реакціях 2-нітро-5-йоднітротіофену з похідними малонової кислоти.

Вперше у реакціях нітроетенів, що проходять з внутрішньомолекулярним відновленням нітрогрупи у результаті нуклеофільної атаки, крім заміщених ацетонітрилів успішно використано інші СН-кислоти.

Запропоновано механізм внутрішньомолекулярного відновлення нітрогрупи у досліджуваних реакціях.

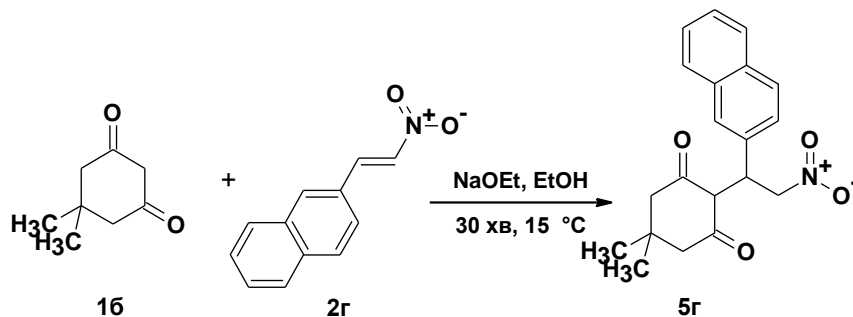
Практичне значення одержаних результатів. Значно розширено сферу застосування реакцій 1-нітроетенів з метиленактивними сполуками, що дало змогу одержувати нові адукти Міхаеля та оксими 2-фуранону і виявляти їхні практично корисні властивості. Розроблено доступні методики одностадійного синтезу оксимів 2-фуранону та 2-тіофенону, які дотепер не були отримані, а ймовірні шляхи їх синтезу вимагали багатостадійних перетворень. Доступність синтезованих оксимів дає змогу вивчити їхні фармакологічні властивості, зокрема радикалпоглинаючу здатність. Знайдено сполуки, які виявили антимикробну активність.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних даних, експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних та висновки щодо будови синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом. Обговорення та інтерпретація результатів досліджень проводилися спільно з науковим керівником проф. М.Д. Обушак.



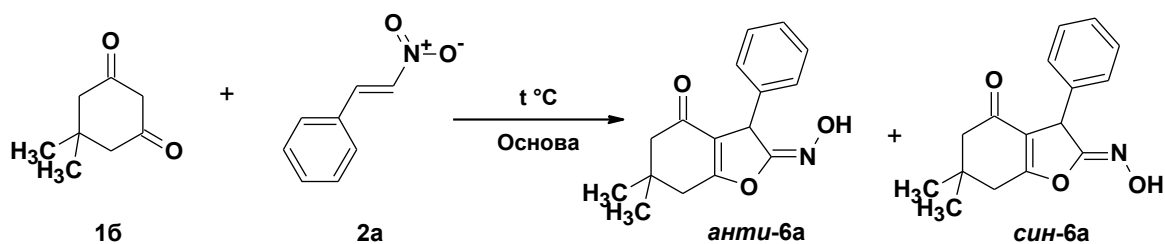
Відзначимо, що коли реакцію між димедоном **16** та 2-(4-метилфеніл)нітроетеном **2в** проводити при 15°C, то навіть після 8 год перемішування з етилатом натрію і наступним витриманням нейтралізованої реакційної суміші при 15°C протягом 12 год циклізація не відбувається, виділено лише адукт Міхаеля **5в** з виходом 37%.

Адукт Міхаеля **5г** отримано також за подібних умов проведення реакції між димедоном **16** та 2-(2-нітровініл)нафталеном **2г**. Однак для нейтралізації етилату натрію у цьому випадку використали розведену хлоридну кислоту:



Отже, при взаємодії 2-арилнітроетенів з циклічними β-дикетонами утворений адукт Міхаеля помітно циклізується до оксиму 2-фуранону при температурі вищій 20°C у випадку димедону **16**, при застосуванні ж циклогександіону реакція проходить за нижчої температури. З'ясовано також, що етилат натрію не є необхідним для другої стадії процесу: циклізації може сприяти ацетат натрію, який утворюється при нейтралізації оцтовою кислотою. Через чутливість до підвищення температури та легкість перетворення в оксими, адукт Міхаеля, отриманий з циклічного β-дикетону та нітроетену, неможливо очистити перекристалізацією зі спирту.

На прикладі взаємодії димедону **16** з 2-фенілнітроетеном **6а** досліджено вплив інших каталізаторів на перебіг процесу (піперидин, NaF, NH₄Cl, CH₃COONa, Et₃N, L-пролін). У всіх випадках при нагріванні утворювалися *син*- і *анти*-ізомери фураноноксиму **6а**:

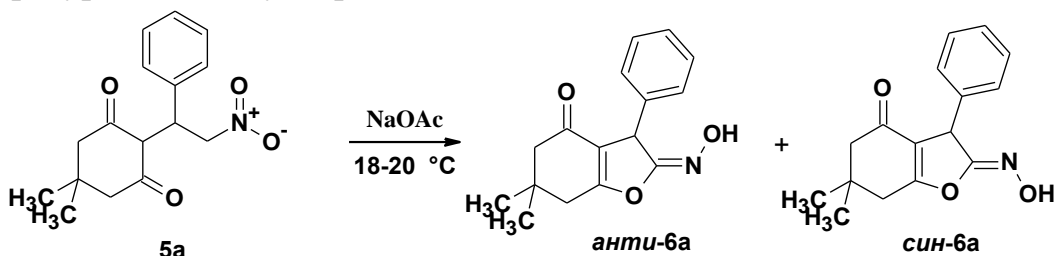


За перебігом реакцій слідували за допомогою ТШХ. Адукт Міхаеля **5a** виділено лише після перемішування реагентів за наявності амоній хлориду протягом 7 діб, хоча якщо реагенти нагрівати за наявності одного еквіваленту NH_4Cl , то утворюється оксим **6a**.

Після двогодинного кип'ятіння реагентів в етанолі з каталітичними кількостями піперидину виділили оксим **6a** з виходом 40%. Натрій фторид при кімнатній температурі виявляє слабкі каталітичні властивості, зате при нагріванні вдалося отримати суміш ізомерів оксиму **6a** з виходом 77%. За наявності одного еквівалента слабкої основи – натрій ацетату вже через дві години у реакційній суміші виявлено лише оксим **6a**. При витримуванні суміші реагентів у спиртовому розчині ацетату натрію (1 екв.) при 5°C протягом 14 днів теж утворюється оксим **6a**. Легко проходила циклізація і при використанні амоній ацетату за кімнатної температури. Оксим **6a** утворюється також після двох діб стояння реакційної суміші при кімнатній температурі в бензені при додаванні каталітичної кількості триетиламіну. Помічено, що циклізація відбувається навіть за відсутності добавок при кип'ятінні в метанолі, однак виділити оксими 2-фуранону у цьому разі складно через побічні реакції.

Зважаючи на наявність асиметричного центру в оксимах **6**, ми провели реакцію димедону **16** з 2-фенілнітроетеном **6a** в умовах органокаталізу (L-пролін), перевіряючи можливість здійснення асиметричного синтезу у цьому випадку. З використанням колонкової хроматографії виділили два чистих ізомери *анти-6a* та *син-6a*. Однак у випадку *анти*-ізомеру енантіомерного надлишку не спостерігали, а для *син*-ізомеру він був незначним.

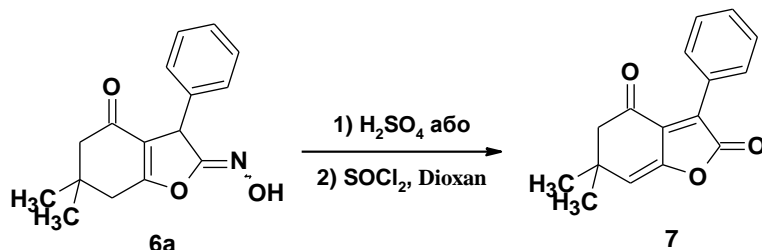
Те, що продукти приєднання 1,3-дикетонів до 1-нітроетенів є інтермедіатами при одержанні оксими 2-фуранону, підтверджено окремими експериментами. У спиртовому розчині адукту Міхаеля **5a** і еквімолярної кількості AcONa через 1 добу при температурі $18\text{--}20^\circ\text{C}$ утворювався оксим **6a**:



У контрольному досліді, без ацетату натрію, циклізація майже не відбувалась. Трансформація адуктів Міхаеля в оксими відбувається і в твердому стані. Сполуки **5a,в** які тривалий час зберігаються при температурі $18\text{--}20^\circ\text{C}$ без змін, при 25°C за кілька діб перетворюються в оксими **6a, в**.

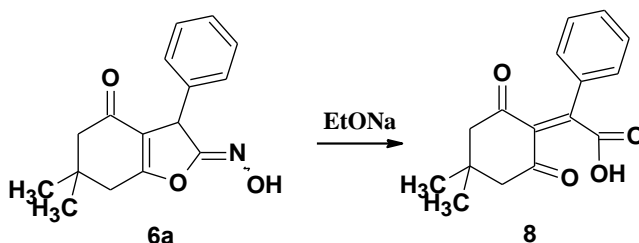
Перетворення 2-гідроксіміно-6,6-диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідробензофуран-4-ону

Оксимна група у сполуках **6** може бути використана для подальших трансформацій. Так, при розчиненні у концентрованій сірчаній кислоті оксиму **6a** утворюється 6,6-диметил-3-феніл-5,6-дигідробензофуран-2,4-діон **7**:



Утворення лактону **7** відбувалося також при дії 3 молів тіонілхлориду на оксим **6a** в діоксані.

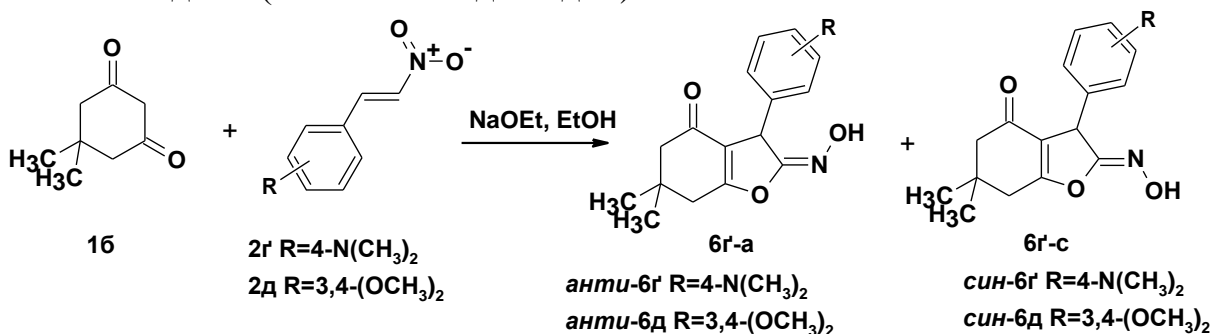
У результаті перемішування при кімнатній температурі сполуки **6a** зі спиртовим розчином етилату натрію дигідрофурановий цикл розкривається і утворюється кислота **8** (44%):



Така реакція є побічною при одержанні фуранонів **6**, якщо при взаємодії 1,3-дикетону з нітроетенном використовувати надлишок етилату натрію.

Розширення сфери застосування реакції 1,3-дикетонів з 1-нітроетенами

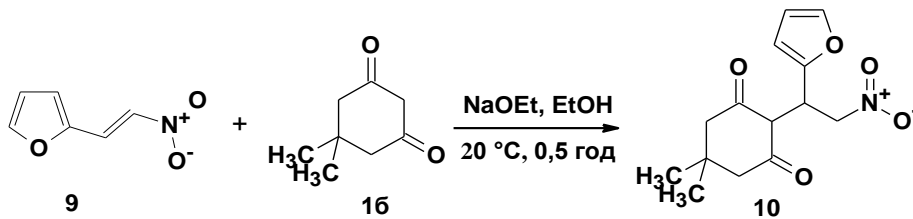
З'ясовано, що 2-арилнітроетени з електронодонорними замісниками у бензольному кільці реагують з димедоном, утворюючи оксими 2-фуранонів **6г, д** з високими виходами (92% і 86% відповідно):



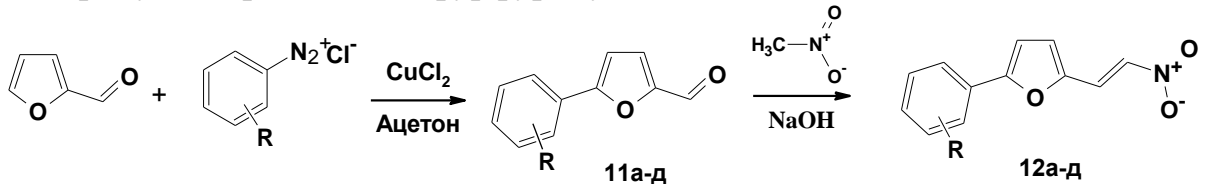
Якщо реакцію димедону зі сполукою **2д** проводили за наявності еквівалентної кількості ацетату натрію протягом 48 год при 18–20°C, то оксим **6д** одержали з виходом 92%.

Ми дослідили також реакційну здатність низки 2-гетарилнітроетенів, використовуючи димедон як модельний 1,3-дикетон.

З'ясовано, що 2-фурилнітроетен **9** реагує з димедоном, утворюючи лише адукт Міхаеля **10** з виходом 48%; циклізації не відбувається:

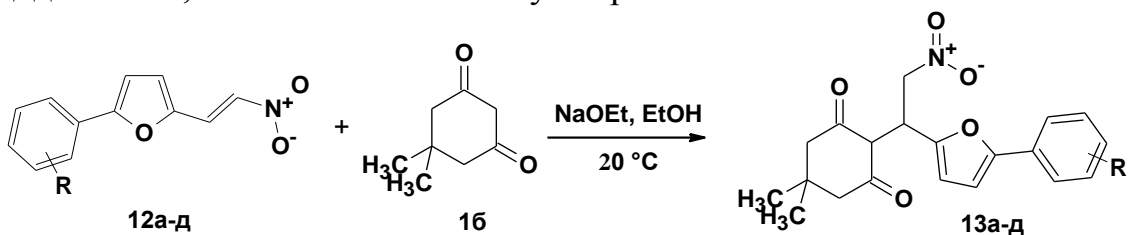


В реакції були випробувані також 5-арил-2-(2-нітровініл)фурани **12а–д**, отримані з продуктів арилювання фурфуролу **11 а–д** за такою схемою:



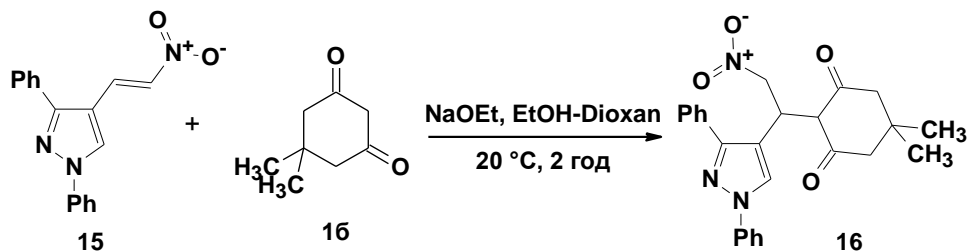
R= а)4-Cl; б)2-Cl; в)2,4-Cl₂; г)4-NO₂; ґ)H; д)4-CH₃

Утворення фураноноксимів в реакціях фурилнітроетенів **12а–д** з димедоном **16** не спостерігали. Вони зупиняються на стадії утворення адукту Міхаеля **13б–е**. З кращими виходами (58–85%) сполуки **13** утворюються в середовищі спирт–діоксан (2:1) при додаванні 0,2 еквівалентів етилату натрію:

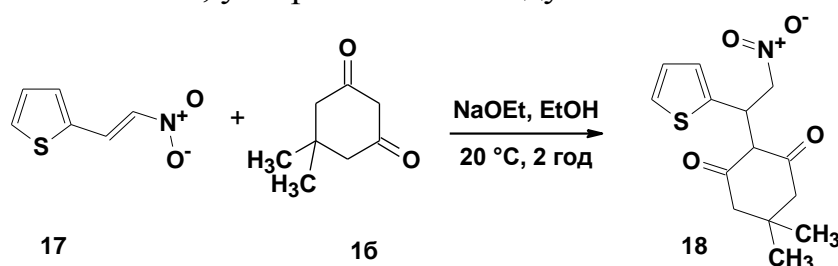


Реакція значно швидше проходить у випадку електродонорних замісників (R = 4-CH₃, H).

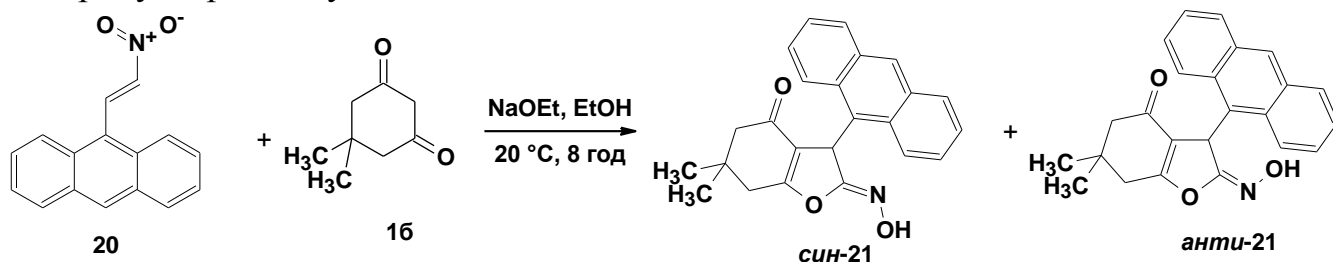
Конденсацією 1,3-дифенілпіразол-4-карбальдегіду **14** з нітрометаном синтезували 4-(2-нітровініл)-1,3-дифенілпіразол **15**, який у реакції з димедоном дає продукт приєднання **16** з виходом 93%:



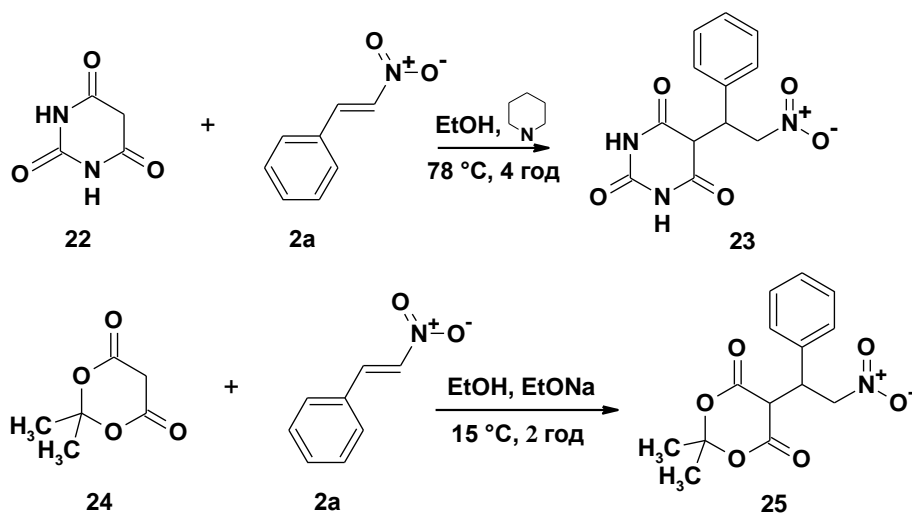
2-(2-Нітровініл)тіофен **17**, отриманий з тіофен-2-карбальдегіду та нітрометану, реагує з димедоном аналогічно, утворюючи лише адукт Міхаеля **18** з виходом 87 %:



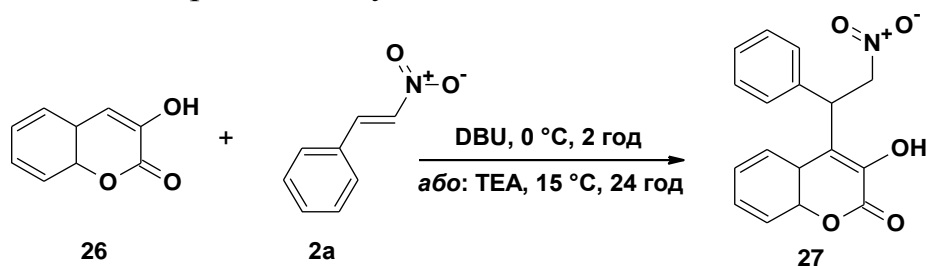
Натомість 9-(2-нітровініл)антрацен **20** реагує з димедоном, утворюючи оксим **21**, який виділено з виходом 45%. За даними ^1H ЯМР спектроскопії *анти*- і *син*-ізомери утворились у співвідношенні 3:1.



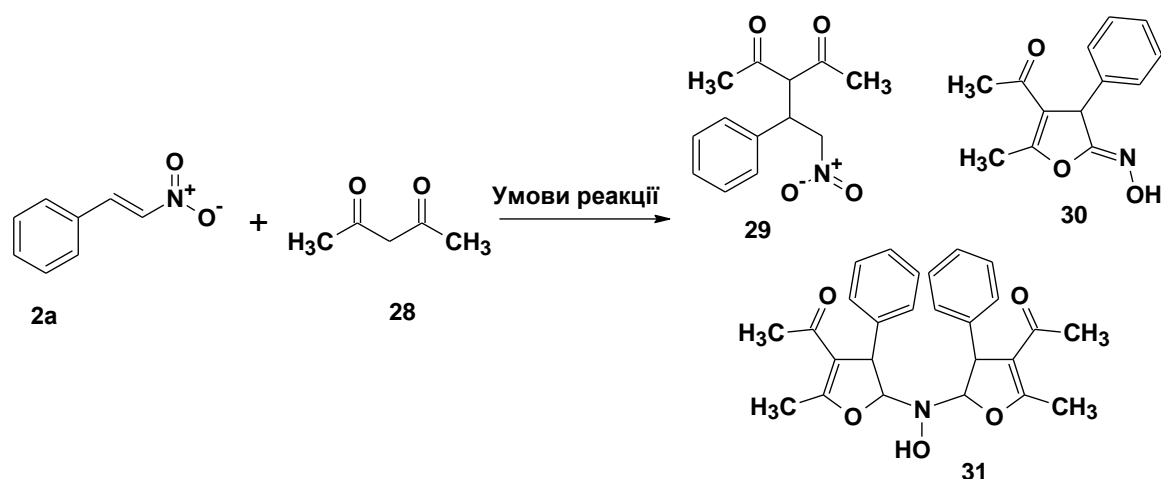
Окрім димедону та дигідрорезорцину (1,3-циклогександіону) в реакції з (2-нітровініл)бензолом **2a** випробували й інші СН-кислоти. Зокрема, при застосуванні барбітурової кислоти **22** та кислоти Мельдрума **24** були виділені адукти Міхаеля **23** і **25** з виходами 46% і 45% відповідно:



При взаємодії 3-гідроксикумарину **26** з нітrostиреном **2a** при 0°C за наявності сильної основи (DBU) утворюється адукт Міхаеля **27** (79%), який також був виділений з виходом 85% після проведення реакції при 15°C протягом 24 год з каталітичною кількістю триетиламіну:

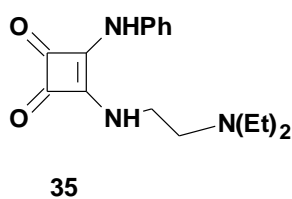


З'ясовуючи особливості застосування у досліджуваній реакції нециклічних дикетонів, ми дослідили взаємодію ацетилацетону **28** з нітrostиреном. Встановлено, що, залежно від умов, утворюються продукти **29–31**:



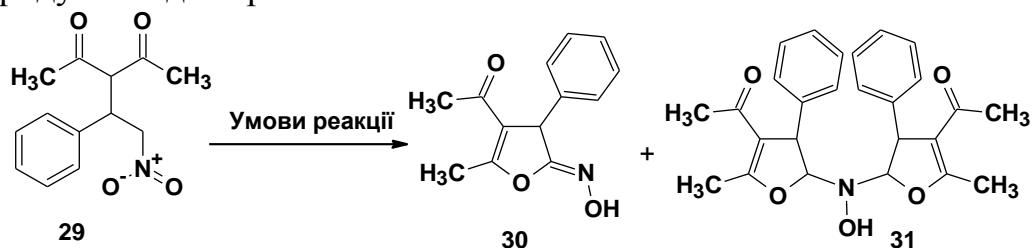
Практично в усіх випадках утворюється адукт Міхаеля **29**. Помічено, що він трансформується у сполуки **30** і **31** при збільшенні температури і тривалості процесу та при застосуванні сильної основи, причому таке перетворення значно легше відбувається у протонних розчинниках. Оксим **30** виділили колонковою хроматографією і при цьому вдалося розділити *син*- та *анти*-ізомери. Димерний продукт **31** виділили при нагріванні реагентів у протонному розчиннику.

Один з каталізаторів, який ми використали в реакції ацетилацетону з нітростиреном – діамід квадратної кислоти **35**, який одержали взаємодією квадратної кислоти з бензиламіном і триетиламіном.



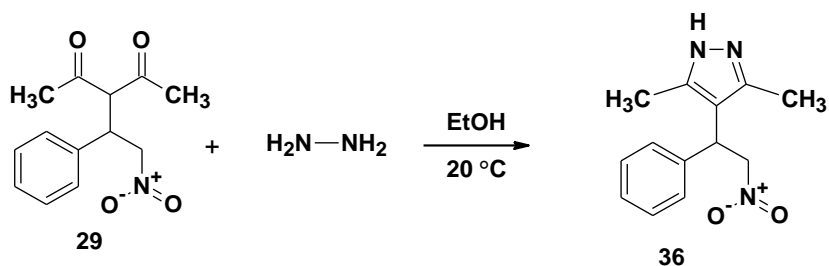
Відомо, що такі сполуки використовують як асиметричні каталізатори у подібних реакціях. Проводячи реакцію з цим каталізатором у середовищі толуєну при 60°C одержали лише адукт Міхаеля **29**. При кімнатній температурі в метанолі через 5 діб утворюється суміш продуктів **29–31** з переважанням оксиму **30**.

З'ясовано, що при кип'ятінні в етанолі впродовж 24 год без каталізатора адукт Міхаеля **29** перетворюється в оксими **30** та **31**. При додаванні натрій ацетату чи ДБУ ця ж реакція відбувається за 3 год при кімнатній температурі, причому утворення обидвох продуктів йде паралельно:

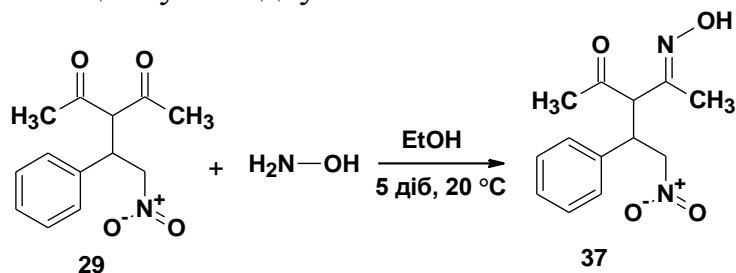


Отже, експерименти показали, що напрям досліджуваних реакцій залежить як від умов їх проведення, так і від будови обидвох реагентів.

При спробі застосувати гідразин, щоб перевірити можливість нуклеофільної атаки атома нітрогену на активну метиленову групу, одержали лише похідне піразолу **36** з виходом 71 %:

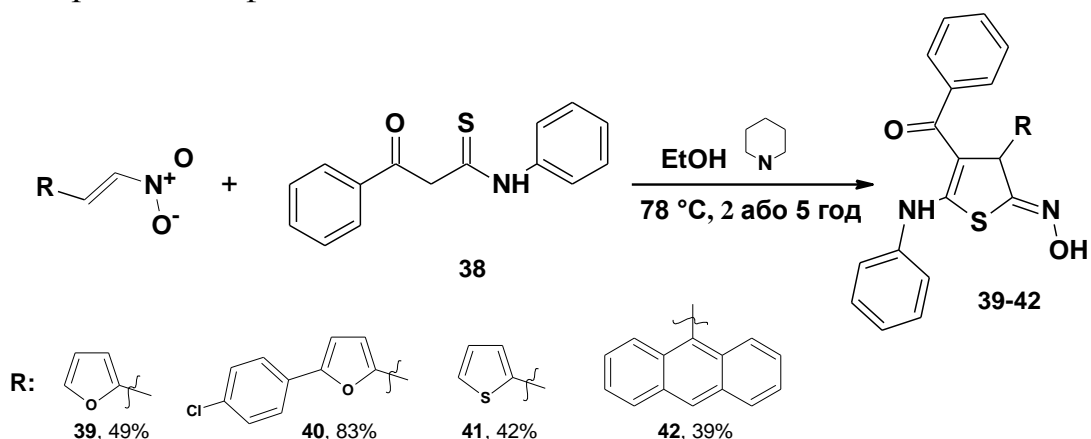


В реакції з гідроксиламіном сполука **29** утворює продукт конденсації **37** з виходом 76%. Ймовірна взаємодія оксимної й активної метиленової груп з утворенням пірольного циклу не відбувається:

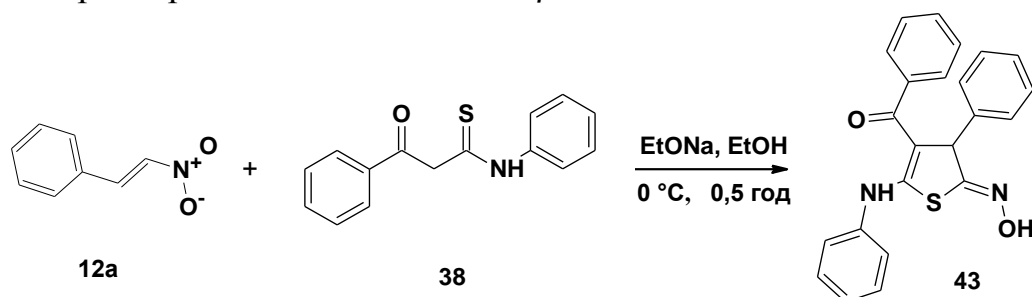


Взаємодія нітроетенів з тіоамідами

Досліджено взаємодію низки гетарил- та арилнітроетенів з 3-оксо-3,N-дифенілтіопропіонамідом **38**. В усіх випадках після 2 год кип'ятіння у спиртовому розчині з каталітичними кількостями піперидину відбувається циклізація за участю тіоксогрупи і утворенням заміщених оксимів тіофен-2-ону **39–42**. 9-(2-Нітровініл)антрацен **20** виявився найменш активним у цій реакції (сполуку **42** виділили з виходом 30% після п'ятигодинного кип'ятіння реагентів), що можна пояснити стеричними ефектами.

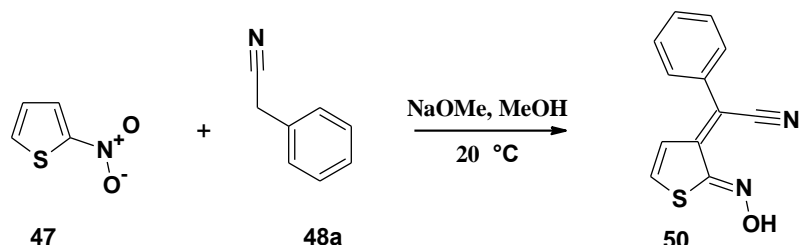


Встановлено, що тієнооксим **43** утворюється в умовах, які є оптимальними для реакції між нітrostиренами та циклічними β-дикетонами:



Реакції похідних 2-нітротіофену з метиленактивними сполуками

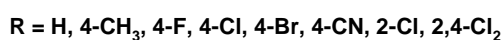
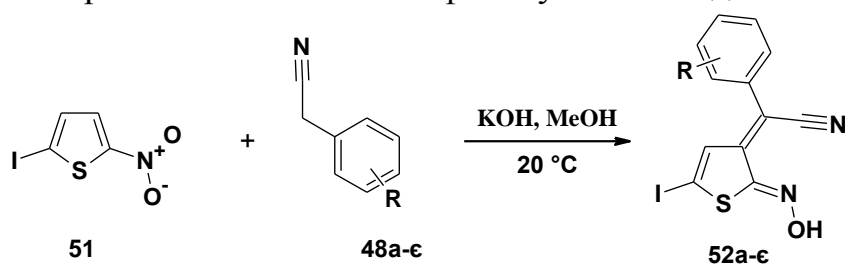
При спробі відтворити описану в літературі реакцію між 2-нітротіофеном **47** та фенілацетонітрилом **48a** отримано інший ізомер тієнооксиму **50**, в якому арилацетонітрильний фрагмент приєднується у положення 3 тіофенового кільця, а не у положення 5, як повідомлялось:



Будова сполуки **50** була підтверджена даними ^1H - та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, а також рентгеноструктурним аналізом. Варто зауважити, що значення хімічних зсувів і констант спин-спінової взаємодії протонів тіофенового циклу (7 Гц) у спектрах ЯМР ^1H , наведених в літературі і одержаних нами, практично співпадають.

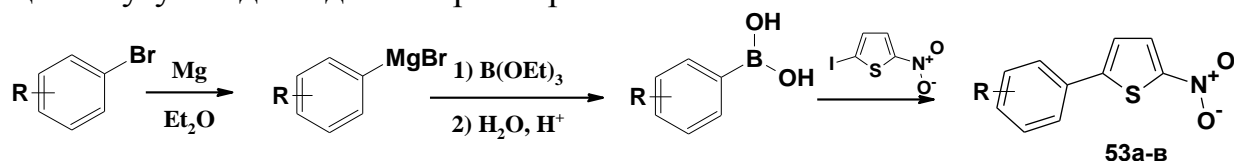
Ми детальніше дослідили цю реакцію, зокрема випробували у ній заміщені 2-нітротіофени та різні метиленактивні нітрили.

З'ясовано, що при взаємодії 5-йод-2-нітротіофену **51** з арилацетонітрилами **48** у спиртовому розчині луку відбувається відновлення нітрогрупи з одночасним приєднанням в β -положення арилацетонітрильного фрагменту та виділенням молекули води. Утворюються оксими 2-тіофенону **52** з виходами 53–67%.

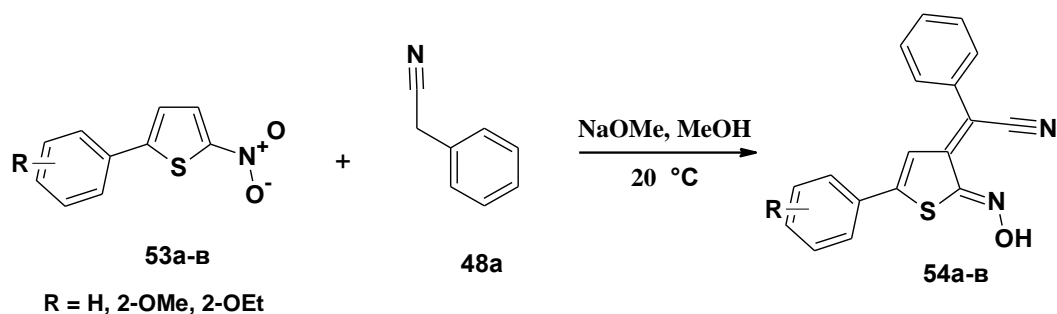


Відзначимо, що на відміну від *para*-заміщених нітробензенів, які реагують з арилацетонітрилами за механізмом вікаріозного нуклеофільного заміщення, утворюючи бензо[*b*]ізоксазоли, у цій реакції ізоксазольний цикл не утворюється. Це можна, зокрема, пояснити більшим кутом (77°) між замісниками у сусідніх положеннях (2- і 3-) тіофенового циклу, ніж у випадку бензольного ядра (60°), що ускладнює анелювання ізоксазольного циклу до тіофенового.

У реакції з фенілацетонітрилом **48a** було випробувано також 5-арил-2-нітротіофени **53a–в**. Їх отримували арилюванням 5-йод-2-нітротіофену **51** за реакцією Сузукі відповідними арилборними кислотами:

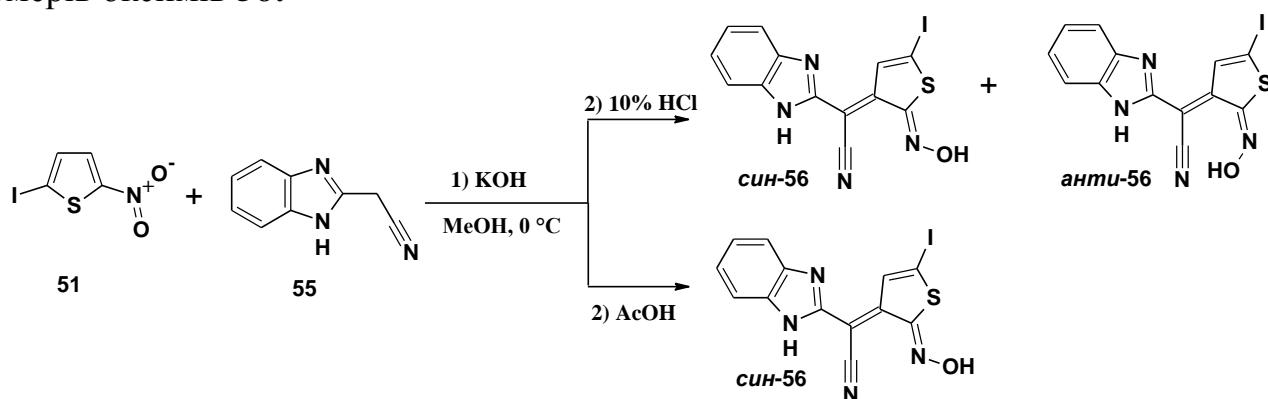


Отримані 5-арил-2-нітротіофени **53** взаємодіють з фенілацетонітрилом з утворенням оксимів тіофен-2-онів **54a–в** з виходами 43–49%:

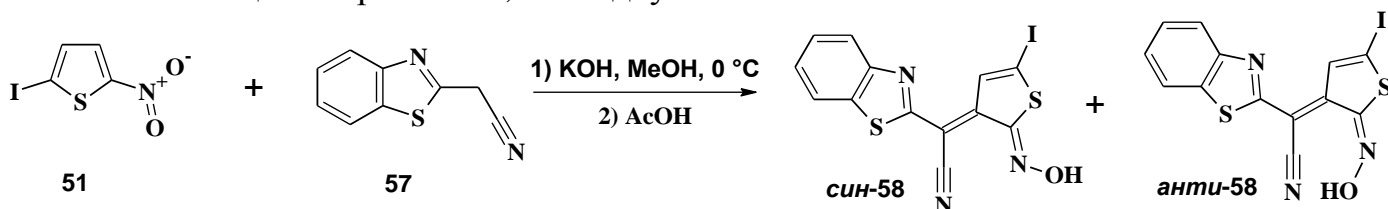


З метою докладнішого вивчення реакції 2-йод-5-нітротіофену **51** з метиленактивними нітрилами та пошуку нових шляхів її перебігу ми використали гетарилацетонітрили різної будови та варіювали умови проведення реакції.

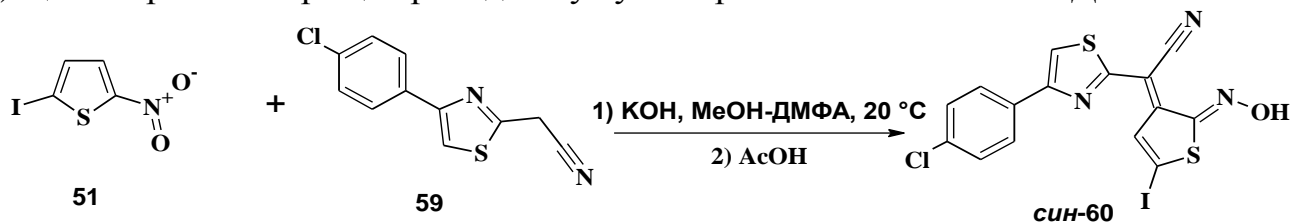
Так, при взаємодії сполуки **51** з (бензімідазол-2-іл)ацетонітрилом **55**, залежно від методу виділення, отримували один ізомер, або суміш двох (*син*- і *анти*-) ізомерів оксимів **56**:



Розроблена методика успішно використана в реакції 2-йод-5-нітротіофену **51** з бензотіазоліацетонітрилом **57**, яка відбувається за такою ж схемою:



На одному прикладі показано, що у цій реакції можна застосувати (тіазол-2-іл)ацетонітрили і її краще проводити у суміші розчинників метанол-ДМФА:

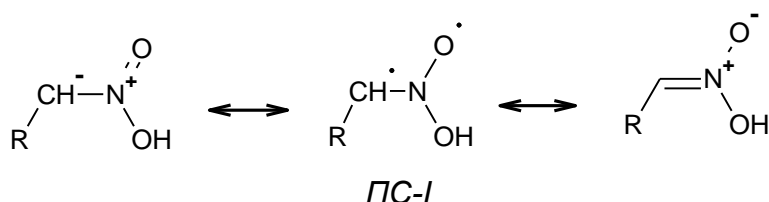


(4-Оксо-3,4-дигідріназолін-2-іл)ацетонітрил **61** реагує з 5-йод-2-нітротіофеном **51** з утворенням *син*-ізомеру оксиму **62**:

До механізму досліджуваних реакцій

Запропоновані в літературі механізми обидвох досліджуваних реакцій не можуть пояснити наші експериментальні спостереження і одержані дані. Зокрема, незважаючи на те, що в процесі реакції нітроетану з основою на α -атомі карбону генерується негативний заряд, більшість авторів припускають, що при взаємодії нітроетенів з димедоном на другій стадії атом оксигену димедону нуклеофільно атакує саме атом карбону в α -положенні до нітрогрупи. Наші спостереження показують, що атом оксигену відривається від нітрогрупи лише після приєднання до нього електрофілу (протона), а це не враховували раніше запропоновані механізми. Загалом, спроби пояснити перебіг реакції полярним механізмом були незадовільними.

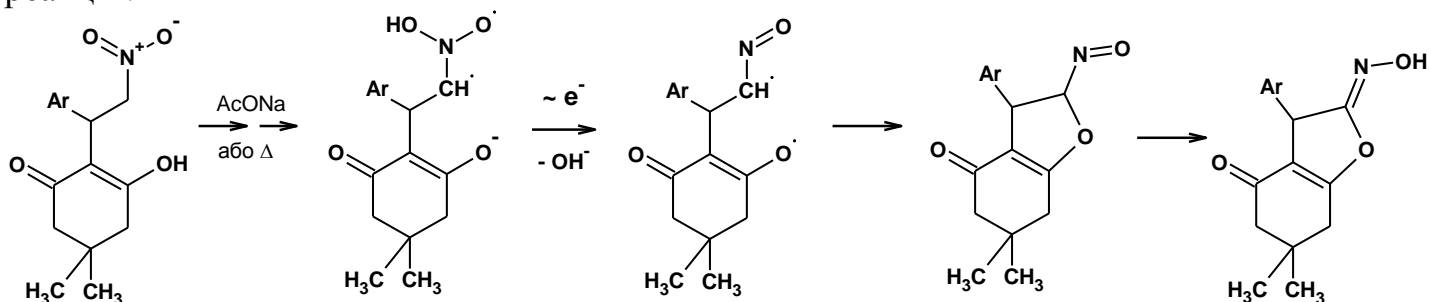
На основі одержаних даних ми пропонуємо механізм одноелектронного переносу з урахуванням теорії Маркуса. Враховано також нітро-*аци*-нітро-таутомерію, яка стає можливою після утворення адуктів Міхаеля на першій стадії досліджуваних реакцій. В активному перехідному стані нітрогрупа перебуває в *аци*-формі (*ПС-І*):

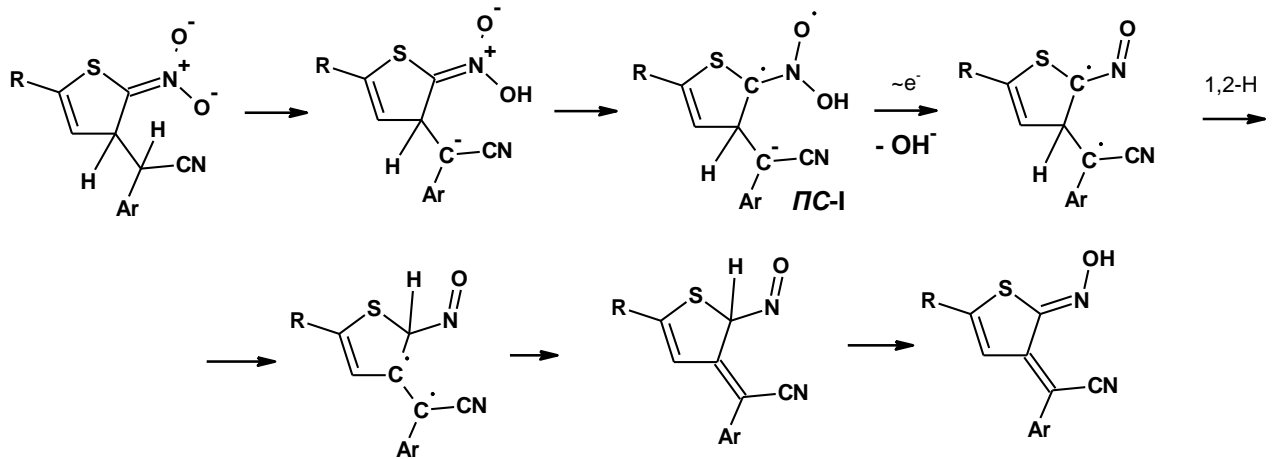


Підвищення температури та наявність слабкої основи, спряжена кислота якої виявляє співмірні з нітросполукою кислотні властивості, сприяють швидшій міграції протона (нітро-*аци*-нітро-таутомерія). Як показують експерименти, ці ж фактори сприяють перетворенню адукту Міхаеля в циклічний фураноноксим. Очевидно, що *ПС-І* (нейтральна молекула) легше прийматиме електрон, ніж депротонована форма (аніон), що підтверджує припущення про перебування нітрогрупи в *ПС-І* під час відновлення.

При циклізації адукту Міхаеля фрагмент 1,3-дикетону, очевидно, перебуває у енольній формі. У реакції арилацетонітрилів з 5-заміщеними 2-нітротіофенами утворення кетенімінної форми для стабілізації карбаніону в комплексі Мейзенгеймера неможливе, тому доречно припустити, що перенесення електрона йде зразу ж за протонуванням, або й одночасно (НАТ послідовність).

З огляду на вищесказане запропоновано такі механізми перебігу досліджуваних реакцій:





ВИСНОВКИ

У результаті досліджень досягнуто мету дисертаційної роботи: виявлено закономірності перебігу реакцій нітроетенів та 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками та розширено межі їхнього застосування.

1. З'ясовані спільні ознаки реакцій метиленактивних сполук з 1-нітроетенами та з 2-нітротіофенами, в яких атака СН-кислоти відбувається в β -положенні до нітрогрупи, яка на другій стадії інтрамолекулярно відновлюється до оксимної групи.

2. При взаємодії 1-нітроетенів з β -дикетонами за наявності основ відбувається циклізація і утворюються оксими 2-фуранону. Встановлено, що інтермедіатами такого перетворення є продукти реакції Міхаеля. Адукти Міхаеля вдається виділити як основний продукт, коли реакція проходить при охолодженні ($\sim 0^\circ\text{C}$), а реакційну суміш нейтралізують хлоридною кислотою. При підвищенні температури та збільшенні тривалості процесу кінцевими продуктами є фураноноксими.

3. Можливість циклізації в реакціях 1-нітроетенів з β -дикетонами визначається об'ємом замісника у β -положенні до нітрогрупи. Якщо у β -положенні до нітрогрупи знаходяться фурильний, тієнільний чи піразольний фрагмент, то фураноноксими не утворюються; реакція закінчується на стадії адукту Міхаеля.

4. Якщо циклізація на другій стадії відбувається за участю не карбонільної, а тіоксогрупи, то природа замісника у другому положенні 1-нітроетенів не впливає на результат реакції. Так, при взаємодії 3-оксо-3,N-дифеніл-тіопріонаміду з 2-арил- і 2-гетарил-1-нітроетенами в усіх випадках формується дигідротіофеновий цикл, в результаті чого утворюються заміщені оксими тіофен-2-ону.

5. Вперше показано, що при взаємодії 1-нітроетенів з нециклічними 1,3-дикетонами можуть утворюватись не лише продукти реакції Міхаеля, але й оксими 2-фуранону.

6. Уточнена регіонаправленість взаємодії фенілацетонітрилу з 2-нітротіофеном і доведено, що у цій реакції утворюється (2-гідроксімінотіофен-3-ілден)ацетонітрил, тобто нуклеофіл атакує положення 3 тіофенового кільця, а не положення 5, як вважали раніше. З'ясовано, що такою ж є регіоселективність реакцій арил- та гетарилацетонітрилів із 5-заміщеними 2-нітротіофенами. Комплекси Мейзенгеймера, сформовані у результаті взаємодії 5-заміщених 2-нітротіофенів з метиленактивними нітрилами, в умовах реакції перетворюються в

оксими тіофен-2-ону. Такі ж сполуки утворюються і в реакціях 2-нітро-5-йоднітротіофену з похідними маленової кислоти.

7. Значно розширено сферу застосування реакцій 1-нітроетенів з метиленактивними сполуками, що дало змогу одержувати нові адукти Міхаеля та оксими 2-фуранону і досліджувати їхні властивості. Розроблено доступні методики одностадійного синтезу оксимів 2-фуранону та 2-тіофенону, які дотепер не були отримані.

8. На основі отриманих експериментальних даних запропоновані ймовірні механізми перебігу двох досліджуваних реакцій Обґрунтовано припущення щодо необхідності протонування нітрогрупи по атому оксигену перед її відновленням.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Радь Н. Синтез тієнооксимів у реакції 5-йод-2-нітротіофену з гетарилацетонітрилами. Н. Радь, Ю. Тесленко, М. Обушак. // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2015. – Вип. 56. – 280–283. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
2. Rad N. Oximes as Products in the Reactions of 5-Substituted 2-Nitrothiophenes with Arylacetonitriles / N. Rad, Yu. Teslenko, M. Obushak, V. Matiychuk, R. Lytvyn // J. Heterocycl. Chem. – 2011. – Vol. 48, № 6. – p.1371–1374. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
3. Rad N. 2-[(2Z,3E)-2-Hydroxyimino-5-phenyl-2,3-dihydro-3-thienylidene]-2-phenylacetonitrile / Rad N., Teslenko Yu., Obushak M., Pavlyuk V., Marciniak B. // Acta Cryst. E. – 2010. - E66. - o1924. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, підготовка статті до друку).*
4. Радь Н. Взаємодія 2-йод-5-нітротіофену з СН-кислотами / Н. Радь, М. Обушак, Ю. Тесленко, В. Матійчук // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2011. – Вип. 52. – 225–228. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
5. Тесленко Ю. Синтез 3-арилбензо[с]ізоксазолів із фрагментами азолів у положенні 5 / Ю. Тесленко, Н. Радь, Н. Походило, В. Матійчук, М. Обушак // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім. – 2006. – Вип. 47. – С. 162–168 *(Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
6. Радь Н.І. Про взаємодію заміщених 2-нітротіофенів з арилацетонітрилами / Радь Н.І., Тесленко Ю.О., Обушак М.Д. // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2009. – № 15. – С. 12-15. *(Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальних досліджень, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку).*
7. Радь Н.І. Ефективний метод синтезу 3-заміщених оксимів 5-йод-3Н-тіофен-2-ону взаємодією 5-йод-2-нітротіофену з маленодіанілідами / Н.І. Радь, М.Д. Обушак // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання–2015» / Тези доп., 22–25 вересня, 2015. Чернівці. – С. С-36.

8. Радь Н.І. Взаємодія арилнітроетенів з 1,3-дикетонами / Н.І. Радь, В.С. Матійчук, М.Д. Обушак // XIV наукова конференція “Львівські хімічні читання – 2013 / Тези доп., 26–29 травня, 2013. Львів. – С. 053.
9. Радь Н.І. Вплив будови СН-кислот на їх взаємодію з 2-нітротіофенами. / Н.І. Радь, М.Д. Обушак // Четверта Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання–2012" / Тези доп., 23–26 квітня, 2012. Харків, – С. 205–206.
10. Rad N. Oximes formation in reactions of 5-Substituted-2-Nitrothiophenes with Arylacetonitriles / N. Rad, Yu. Teslenko, M. Obushak, V. Matiychuk // XIII Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych”, 19 listopada 2010. Łódź. – P. 36.
11. Радь Н.І. Взаємодія 5-йод-2-нітротіофену з метиленактивними сполуками / Н.І. Радь, Ю.О. Тесленко, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук, В.В. Павлюк // IV Українська конференція „Домбровські хімічні читання 2010” / Тези доп., 17–20 травня, 2010. Львів. – С. 112.
12. Тесленко Ю.О. Синтез і перетворення 3-фенілбензо[с]ізоксазол-5-карбальдегіду / Ю.О. Тесленко, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук, Н.І. Радь // XXII Українська конференція з органічної хімії / Тези доп., 20–25 вересня, 2010. Ужгород. – С. 225.
13. Rad' N.I. Reaction of 5-Substituted-2-Nitrothiophenes with Arylacetonitriles / N.I. Rad', Yu.O. Teslenko, M.D. Obushak, V.S. Matiychuk // V International conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” / Book of Abstracts, October 5–9th, 2009. Kharkiv. – P. P-171.

АНОТАЦІЯ

Радь Н.І. Дослідження взаємодії 1-нітроетенів і заміщених 2-нітротіофенів з метиленактивними сполуками. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2016.

У дисертаційній роботі розглянуто два типи реакцій (взаємодія метиленактивних сполук з 1-нітроетенами і 2-нітротіофенами), що супроводжуються внутрішньомолекулярним двоелектронним відновленням нітрогрупи до нітрозогрупи з виділенням молекули води. В одній з них адукт Міхаеля, утворений в результаті взаємодії 2-заміщених нітроетенів з β-дикетонами, перетворюється в умовах реакції в оксим 2-фуранону. З'ясовано вплив температури, природи реагентів та каталізатора – основи на перебіг цієї реакції. Запропоновано умови одержання продуктів реакції Міхаеля та фураноноксимів для різних її варіантів. Доведена можливість синтезу фураноноксимів з нециклічних β-дикетонів на прикладі ацетилацетону. Вивчено межі застосування цієї реакції.

Встановлено, що при взаємодії 3-оксо-3,N-дифеніл-тіопропіонамідру з гетарилнітроетенами утворюються заміщені оксими тіофен-2-ону.

Уточнена регіонаправленість взаємодії фенілацетонітрилу з 2-нітротіофеном і доведено, що у цій реакції утворюється (2-гідроксімінотіофен-3-іліден)ацетонітрил, тобто нуклеофіл атакує положення 3 тіофенового кільця, а не положення 5, як

вважали раніше. З'ясовано, що такою ж є регіоселективність реакцій арилацетонітрилів із заміщеними 2-нітротіофенами. Комплекси Мейзенгеймера, сформовані у результаті взаємодії 5-заміщених 2-нітротіофенів з метиленактивними нітрилами, в умовах реакції перетворюються в тієноноксими. Встановлено, що тієноноксими утворюються і в реакціях 2-нітро-5-йоднітротіофену з похідними малонової кислоти.

Запропоновано механізм внутрішньомолекулярного відновлення нітрогрупи у досліджуваних реакціях.

Ключові слова: 1-нітроетени, 2-нітротіофен, димедон, оксими, реакція Міхаеля, метиленактивні нітрили, внутрішньомолекулярне відновлення нітрогрупи.

SUMMARY

Rad N.I. Investigation of reaction of 1-nitroethenes and substituted 2-nitrothiophens with active methylene compounds. – Manuscript.

Dissertation for the Candidate of Chemical Sciences degree in speciality 02.00.03 – Organic Chemistry. – Lviv Polytechnic National University of Ukrainian Ministry of Education and Science, Lviv, 2016.

Dissertation is devoted to research the two types of the reactions that involved intramolecular reduction of nitro group to nitroso group under condition of nucleophilic attack on the unsaturated nitro compounds such as 1-nitroethenes and 2-nitrothiophenes in order to find common features of the reduction. The isolated products of the common known Michael reaction between 2-aryl-1-nitroethenes and cyclic β -dicarbonyl compounds are not always Michael adducts, but also the formation of furanone oximes are observed. The influence of different factors (temperature, type of applied base, structure of β -dicarbonyl compound, kind of substituent in the position 2 of the nitroethene) on the reaction was studied. Developed reaction condition lead to separated synthesis of the Michael adduct and furanone oxime from 2-aryl-1-nitroethens. Only Michael adducts were obtained in the reactions of dimedone with 2-furyl-, 2-thienyl-, 2-pyrazolyl-1-nitroethenes, however oxime was isolated in the case of 2-antracylnitroethene. It was shown that appropriate 4-acetyl-3-phenyl-4-methylfuran-2-one oxime could be obtained in the reaction of acyclic β -dicarbonyl compound with nitrostyrene. Thiophene-2-one oximes were always product of the reaction between 3-oxo-3,N-diphenylpropanethioamide and different 2-substituted nitroethenes. The influence of base and acid on the isolated oximes was investigated.

2-Nitrothiophen and its 5-substituted derivatives were applied as substrates for investigation of another type of reaction known as Davis reaction. It was shown that attack of nucleophile generated from phenylacetonitrile goes at third position of 2-nitrothiophen, but not at fifth as was postulated early. The influence of substituent in the *para*-position of arylacetonitrile on the rate of its reaction with 5-iod-2-nitrothiophen was noted. The 5-aryl-2-nitrothiophens obtained by Suzuki arylation were successfully applied in this reaction. The scope of acetonitriles was expanded to benzothiazolyl-, benzimidazolyl- and thiazolylacetonitriles and new thienone oximes were synthesized. The reactions between 5-iodo-2-nitrothiophen and cyanoacetic acid derivatives were carried out. The cyano group of obtained thienon oximes is always located close to oxime group. It was shown that in

the reactions of 5-iod-2-nitrothiophen with malonic acid derivatives thienon oximes were formed.

Mechanism of intramolecular reduction of nitro group for both reactions was proposed.

Key words: 1-nitroethens, 2-nitrothiophen, dimedone, oximes, Michael reaction, methylene aktive nitriles, intramolecular reduction of nitro group.

АННОТАЦИЯ

Радь Н.И. Исследование взаимодействия 1-нитроэтенон и замещенных 2-нитротииофенов с метиленактивными соединениями. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет "Львовская политехника" Министерства образования и науки Украины, Львов, 2016.

В диссертационной работе рассматриваются два типа реакций, сопровождающиеся внутримолекулярным двухэлектронным восстановлением нитрогруппы до нитрозогруппы с выделением молекулы воды. В одной из них аддукт Михаэля, образующийся в результате взаимодействия 2-замещенных нитроэтенон с β -дикетонами, превращается в условиях реакции в оксим 2-фуранона. Выяснено влияние температуры, природы реагентов и катализатора – основания на протекание этой реакции. Предложены условия получения продуктов реакции Михаэля и фураноноксимов для различных ее вариантов. На примере ацетилацетона доказана возможность синтеза фураноноксимов, исходя из нециклических β -дикетонон. Изучена область применения этой реакции.

Установлено, что при взаимодействии 3-оксо-3,N-дифенил-тиопропионамида с гетарилнитроэтенон образуются замещенные оксимы тиофен-2-она.

Уточнена регионарность взаимодействия фенилацетонитрила с 2-нитротииофеном и доказано, что в этой реакции образуется (2-гидроксиаминотиофен-3-илиден)ацетонитрил, т.е. нуклеофил атакует положение 3 тиофенового кольца, а не положение 5, как предполагалось ранее. Выяснено, что такой же является региоселективность реакций арилацетонитрилов с замещенными 2-нитротииофеном. Комплексы Мейзенгеймера, образующиеся в результате взаимодействия 5-замещенных 2-нитротииофенов с метиленактивными нитрилами в условиях реакции превращаются в тиеноноксимы. Установлено, что тиеноноксимы образуются и в реакциях 2-нитро-5-йоднитротииофена с производными малононой кислоты.

Предложен механизм внутримолекулярного восстановления нитрогруппы в исследуемых реакциях.

Ключевые слова: 1 нитроэтенон, 2-нитротииофен, димедон, оксимы, реакция Михаэля, метиленактивные нитрилы, внутримолекулярное восстановление нитрогруппы.