

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ІВАНА ФРАНКА

На правах рукопису

УДК 547.732.6+547.332

РАДЬ
Назар Іванович

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

Спеціальність 02.00.03 – органічна хімія

Д и с е р т а ц і я
на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:
доктор хімічних наук,
професор **Обушак М.Д.**

Львів 2016

ЗМІСТ

| | |
|--|-----------|
| ПЕРЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ | 4 |
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ І НІТРОГЕТЕРОЦИКЛІВ З С- НУКЛЕОФІЛАМИ | 9 |
| 1.1. Стереоселективна взаємодія нітроетенів з 1,3-дикетонами | 9 |
| 1.1.1. Пролінові каталізатори | 10 |
| 1.1.2. Гуанідинові каталізатори | 11 |
| 1.1.3. Каталізатори на основі тіосечовини..... | 12 |
| 1.1.4. Каталізатори на основі квадратної кислоти | 17 |
| 1.1.5. Інші каталізатори..... | 18 |
| 1.2. Реакції приєднання нітроетенів з наступним перетворенням нітрогрупи | |
| 1.2.1. Циклічні β -дикетони. | 19 |
| 1.2.2. β -Кетони і нециклічні β -дикетони. | 26 |
| 1.2.3. Тіоаміди..... | 28 |
| 1.2.4. Використання ферментів..... | 29 |
| 1.3. Утворення 1,2-бензоксазин-2-оксидів..... | 29 |
| 1.4. Взаємодія нітрогетероциклів з метиленактивним сполуками | |
| 1.4.1. Взаємодія нітроаренів з фенілацетонітрилами | 33 |
| 1.4.2. Взаємодія нітрогетероциклів з метиленактивними сполуками..... | 35 |
| РОЗДІЛ 2 РЕАКЦІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ І ЗАМІЩЕНИХ 2-НІТРОТІОФЕНІВ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ | 38 |
| 2.1. Взаємодія нітроетенів з циклічними β -дикетонами | 38 |
| 2.1.1. Дослідження і оптимізація умов проведення реакції..... | 38 |
| 2.1.2. Перетворення адукту Міхаеля в оксим 2-фуранону..... | 46 |
| 2.1.3. Будова та фізико-хімічні властивості фураноноксимів. | 47 |
| 2.1.4. Перетворення фураноноксимів..... | 49 |
| 2.1.5. Розширення сфери застосування реакції 1,3-дикетонів з | |

| | |
|---|------------|
| 1-нітроетенами | 51 |
| 2.2. Взаємодія ніторетенів з нециклічними СН-кислотами..... | 57 |
| 2.3. Реакції похідних 2-нітротіофену з метиленактивними сполуками..... | 65 |
| 2.3.1. Уточнення структури тієноноксиму | 65 |
| 2.3.2. Взаємодія 5-йод-2-нітротіофену з арилацетонітрилами | 66 |
| 2.3.3. Взаємодія 5-арил-2-нітротіофенів з арилацетонітрилами | 68 |
| 2.4.4. Взаємодія 5-йод-2-нітротіофену з гетарилацетонітрилами, похідними ціаноцтової кислоти та іншими СН-кислотами, | 69 |
| 2.4. Про механізм досліджуваних реакцій..... | 74 |
| РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА..... | 90 |
| ВИСНОВКИ | 127 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 129 |
| ДОДАТОК А..... | 147 |
| ДОДАТОК Б | 155 |
| ДОДАТОК В | 156 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|--------------------|---|
| Ac ₂ O | - оцтовий ангідрид |
| CH ₃ Ph | - толуен |
| DBU, ДБУ | - 1,8-діазобіциклоундец-7-ен |
| DIPEA | - діізопропілетиламін |
| DME | - диметилловий ефір |
| DMSO | - диметил сульфоксид |
| Et ₂ O | - діетилловий ефір |
| EtOAc | - етилацетат |
| MeOH | - метанол |
| NaOMe | - метилат натрію |
| NEt ₃ | - триетиламін |
| PTSA | - толуолсульфокислота |
| TEA | - триетиламін |
| TFA | - трифтороцтова кислота |
| THF | - тетрагідрофуран |
| Pu | - піридин |
| DMCO | - диметилсульфоксид, Me ₂ S=O |
| DMFA | - <i>N,N</i> -диметилформамід, Me ₂ NCHO |
| THF | - тетрагідрофуран |
| TMEDA | - тетраметилендіамін |
| мм рт.ст. | - міліметри ртутного стовпа |
| м.ч. | - мільйонні частки |
| T.кип. | - температура кипіння |
| T.пл. | - температура плавлення |
| T.розкл. | - температура розкладу |
| ТШХ | - тонкошарова хроматографія |

ВСТУП

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-нітрогіофенів, 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 взаємодії нітроетенів та нітроароматичних сполук з метиленактивними сполуками, виявленні закономірностей їх перебігу та розширенні меж застосування цих реакцій.

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.

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

Об'єкт 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-тіопропіонаміду з 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.

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. Обушаком.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідалися на XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010 р.), V International conference on chemistry of nitrogen containing heterocycles (Харків, 2009 р.), IV та VI Українських конференціях “Домбровські хімічні читання” (Львів, 2010 р. та Чернівці, 2015 р.), XIII Ogólnopolskie Sympozjum „Postępy w Chemii Związków Heteroorganicznych” (Лодзь, 2010 р.), XIV науковій конференції “Львівські хімічні читання–2013”, IV Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські читання” (Харків, 2012 р.).

Публікації. Результати дисертаційної роботи викладені у шести статтях, з них 2 статті у міжнародних фахових виданнях і 3 статті у фахових виданнях України, а також у семи тезах доповідей на наукових конференціях.

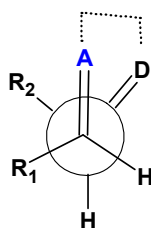
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних літературних джерел, що нараховує 196 найменувань. Загальний обсяг дисертації 157 сторінки, містить 17 таблиць і три додатки.

РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ ТА НІТРОГЕТЕРОЦИКЛІВ З С-НУКЛЕОФІЛАМИ

Приєднання С-нуклеофілів до 1-нітроетенів з утворенням адуктів Міхаеля протягом останніх п'ятидесяти років вивчали досить інтенсивно, що стало, зокрема, поштовхом до розробки низки ефективних каталізаторів асиметричного синтезу пролінового, гуанідинового, тіокарбамідного ряду та інших. Значно менше уваги приділяли дослідженню тих реакцій приєднання метиленактивних сполук до 1-нітроетенів та нітроароматичних сполук, які супроводжуються відновленням нітрогрупи і циклізацією.

1.1. Стереоселективна взаємодія нітроетенів з 1,3-дикетонами

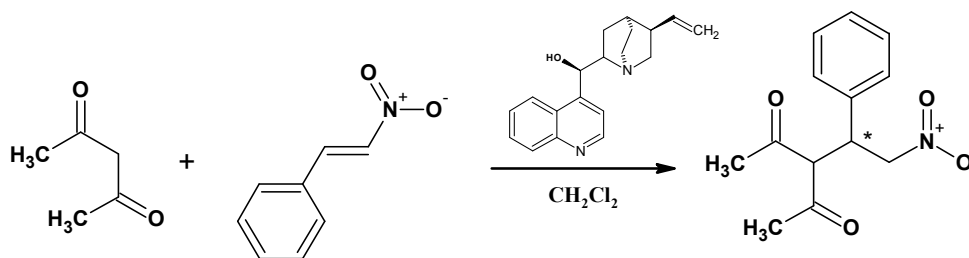
Перші роботи, що стосувались застосування нітроетенів у реакції Міхаеля, проводилися з використанням енамінів циклогексанону [1]. Подальші дослідження дозволили розробити топологічні правила стереоселективних кінетично контрольованих реакцій в апротонних розчинниках [2]. Згідно цих правил дві молекули взаємно розташовуються так, щоб донорна група енаміну та нітрогрупа акцептора перебували у *gаш*-конформації, а атом гідрогену – в *анти*-положенні до акцептора.



Однак при використанні (триметилсилокси)циклогексанону за наявності кислоти Льюїса *ul*-підхід реагентів переважав над *lk*-підходом з утворенням циклічних нітронатів [3; 4].

Перший асиметричний адукт Міхаеля при взаємодії нітроетену з ацетилацетоном був отриманий лише в 1996 році Г. Бруннером та Б. Кімелем [5]. У реакції випробовували чотири різні асиметричні каталізатори: (–)-хінін, (+)-хінідин, (+)-цинхонін та (–)-цинхонідин. Найефективнішим виявився

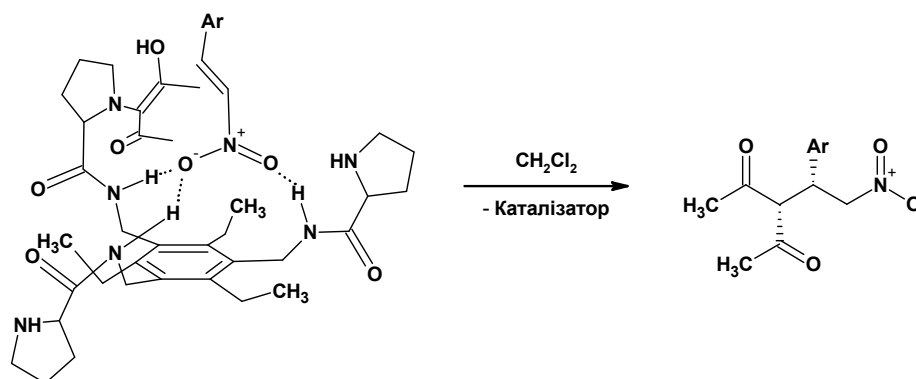
останній. Так, за наявності (-)-цинхонідину енантіоселективність реакції між нітростиреном та ацетилацетоном становила 26,7%:



Згадані вище Н-донорні асиметричні каталізатори, що містили цинхоніновий фрагмент, виявляли співмірну активність у реакції нітростирену з ацетилацетоном, яку проводили у двофазній системі дихлорметан – водний соляний розчин. Ефективнішим виявився каталізатор на основі квадратної кислоти [6]. Каталізатор на основі тіосечовини теж був ефективним при низьких температурах: -40°C [7] та -20°C [8]. Найдокладніше дослідили асиметричний синтез адукту Міхаеля при взаємодії нітроетенів з малоновим ефіром модифікації з використанням цинхонінових каталізаторів [9–14].

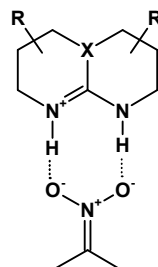
1.1.1. Пролінові каталізатори

Пролінові каталізатори, незважаючи на їх популярність в асиметричному синтезі Міхаеля у реакціях нітроетенів з кетонами, майже не використовувалися у випадку 1,3-дикетонів, що можна пояснити особливістю їх дії: пролінові каталізатори активують карбонільну сполуку, але не нітроалкен, як решта ефективних каталізаторів для цього типу реакцій. Відомо про застосування складного пролінового каталізатора у випадку β -дикетону, який, за задумом авторів, активує нітроалкен двома бензиламініними групами, а розташований неподалік проліновий фрагмент відповідає за активацію карбонільної сполуки. За даними авторів [15], було отримано *син*-діастереомери з енантіомерним виходом 76–78%:



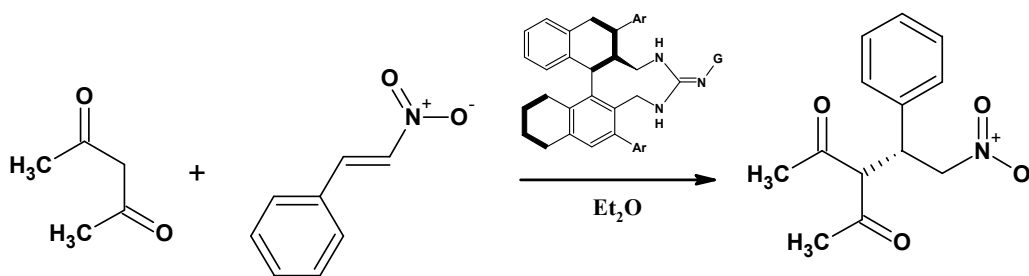
1.1.2. Гуанідинові каталізатори

Звертаючи увагу на подібність між карбоксилат-аніоном та нітронат-аніоном А. Девіс припустив можливість використання органокаталізаторів гуанідинового типу в асиметричному синтезі, зокрема в реакції Генрі та приєднанні нітроалканів до ненасичених сполук, через утворення зв'язків між двома атомами гідрогену гуанідинового каталізатора та згенерованого під дією основи нітронат-аніону. При приєднанні нітроалканів до вінілметилкетону енантіомерний вихід становив лише 9–12% [16]:



Концепція, запропонована А. Девісом, стала основною точкою опори пошуків хіральных органокаталізаторів для отримання асиметричних адуктів Міхаеля з нітроалкенів, хоча сама схема взаємодії між гуанідином і нітронат-аніоном згадувалася раніше Дж. Дюрантом при розгляді принципів дії гуанідинових основ на гістамінові рецептори [17].

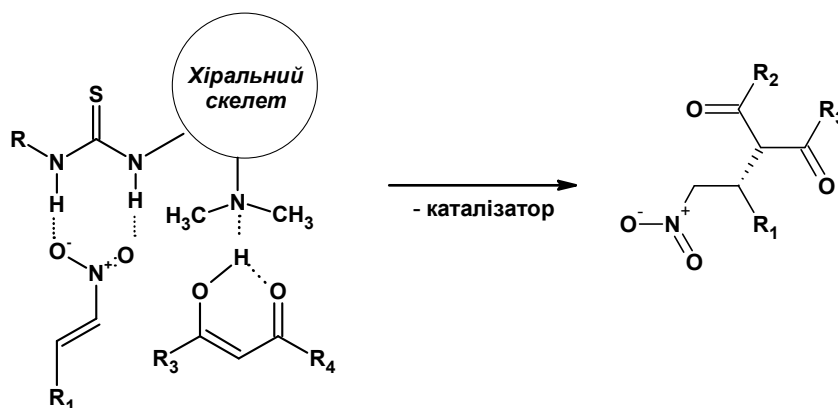
Модифікований гуанідиновий каталізатор був успішно використаний при взаємодії нітростирену з ацетилацетоном групою М. Терада. Енантіоселективний вихід реакції становив 91% [18]:



Вплив гуанідиноподібних каталізаторів досліджували також у реакціях нітроетенів з малондіестерами [19; 20; 21].

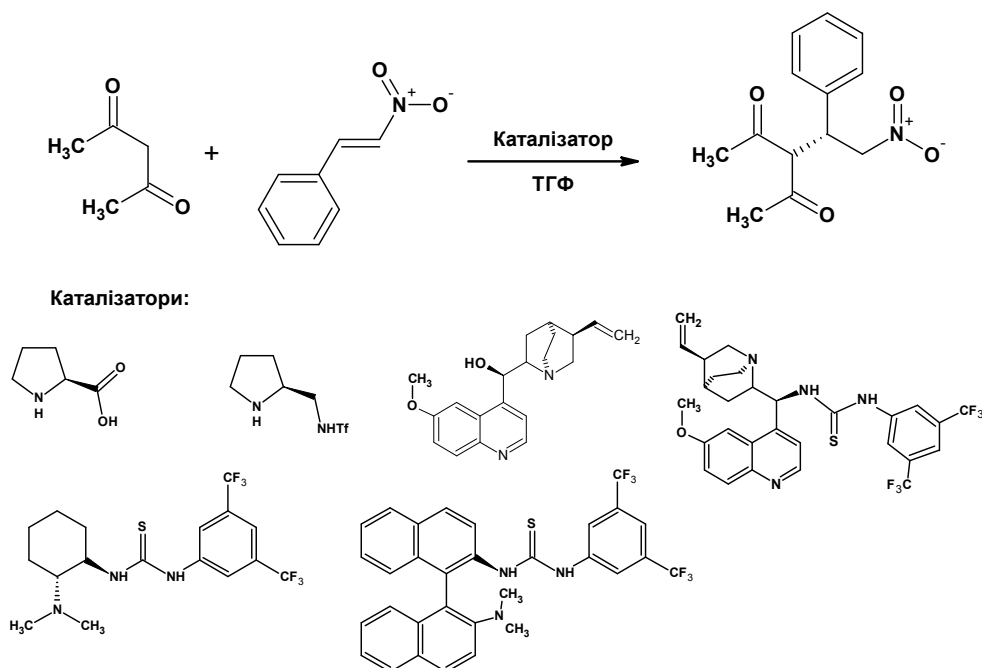
1.1.3. Каталізатори на основі тіосечовини

З початку третього тисячоліття стали широко застосовувати каталізатори асиметричного синтезу на основі тіосечовини, зокрема каталізатор Якобсена [22] та Текамото [23, 24], які, як і гуанідинові каталізатори, координуються з нітрогрупою, і, окрім того, амінний фрагмент додатково зв'язується з β-дикетоном:

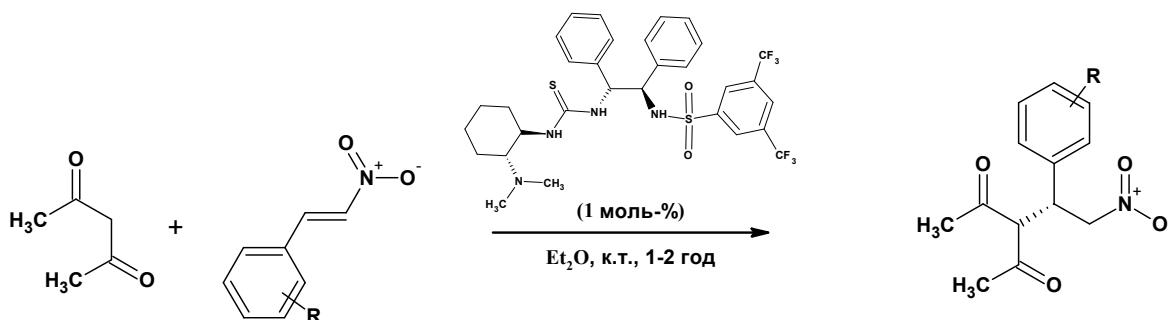


Перевагу дизаміщеної тіосечовини у реакції нітроетенів з ацетилацетоном продемонструвала група Ванга Вей. Науковці порівняли активність L-проліну, 2-метиламінопроліну, модифікованого цинхоніну, цинхоніну з фрагментом тіосечовини та двох інших каталізаторів на основі тіосечовини в реакції нітростирену з ацетилацетоном в ТГФ. Пролінові каталізатори були найменш ефективні – вихід продукту становив менше 10%, а тому енантіоселективність не визначалася. Енантіоселективність модифікованого цинхоніну та цинхоніну з тіосечовиною становила відповідно 17% і 96%, а для двох каталізаторів на основі тіосечовини 84% і 95%. Останній каталізатор, що містив бінафтильний фрагмент, досліджували детальніше, зокрема вивчали вплив апротонного

розчинника на енантіоселективність цієї реакції: ДМСО виявився найменш ефективним, реакції в етерах дали дещо кращі результати, ніж в толуені [25]:



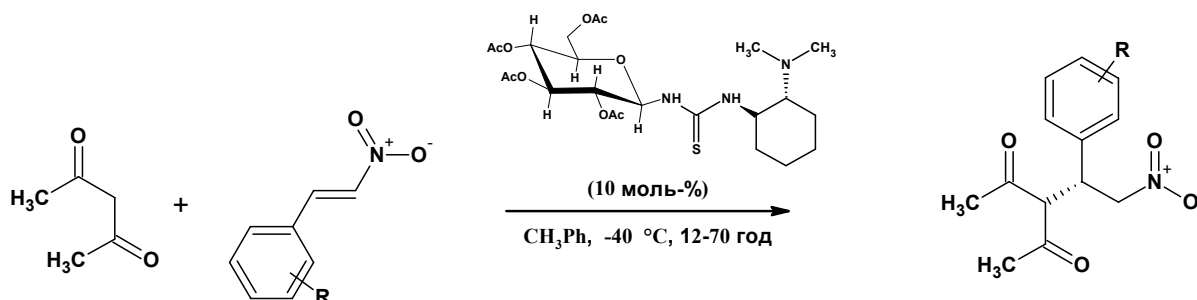
У 2008 році було опубліковано три статті різних наукових груп, які модифікували каталізатор Текамото. Група Ванга Чун-Джіанга додала до нього сульфамідний фрагмент з сильним електроноакцепторним фрагментом, що мав слугувати додатковим центром для координації нітросполуки. Було випробувано кілька модифікацій каталізатора в середовищі ефіру і вибрано один, використання якого дало найкращий результат. Помічено, що ефективність найкращого каталізатора зростає із зменшенням полярності розчинника: ДМСО (0%), MeOH (18%), ТГФ (35%), CH₃CN (86%), CH₂Cl₂ (89%), CH₃Ph (95%), Et₂O (97%), а кількість каталізатора у діапазоні 2–0,1 мольних відсотків не сильно впливає на енантіомерний надлишок, лише збільшує тривалість реакції, коли каталізатора менше 1 мольного відсотка [26]:



Зменшення активності каталізатора в полярних розчинниках пояснюють переважанням неактивного конформера каталізатора у полярному середовищі, що сприяє руйнуванню внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між тіоамідним атомом гідрогену та сусідньою аміною групою. Саме конформація, в якій аміногрупа і Н-донорний центр знаходяться поряд, вважається активною формою Н-донорних каталізаторів [27].

Каталізатор на основі тіосечовини та азобензену, конформацію, а отже і активність, якого можна контролювати дією світла, розроблений іспанськими хіміками. Принцип його дії ґрунтується на тому, що при опроміненні (365 нм) каталізатор переходить в ізомер, у якому Н-донорний центр блокується прикріпленою до іншого бензенового ядра естерною групою [28].

У 2008 році було розроблено каталізатор із ацильованим глюкопіранозним фрагментом з метою збільшити енантімерний надлишок у ході реакції:

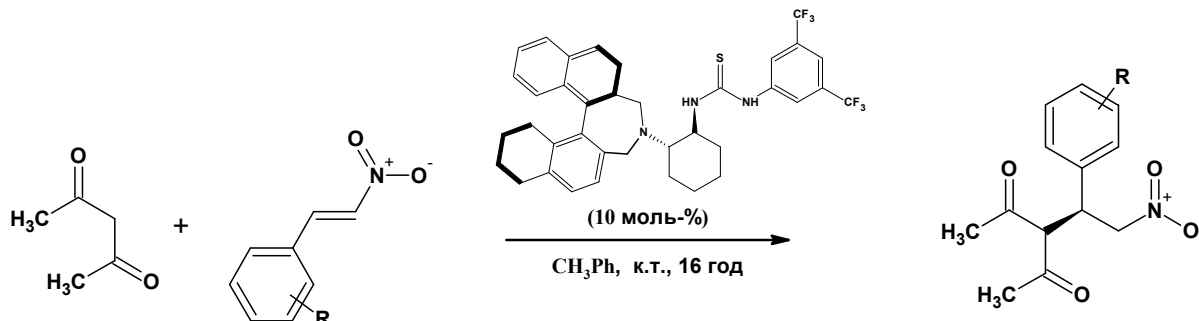


Ефективність використання розчинника зростала у ряді: EtOAc (64%), ТГФ (66%), гексан (67%), Et₂O (74%), CH₂Cl₂ (78%), CH₃Ph (87%). Реакції між нітроетеном та ацетилацетоном з використанням 10 мольних відсотків розробленого каталізатора проводили при -40°C тривалістю 12–70 год. Для акцепторних нітроетенів тривалість реакції менша [29].

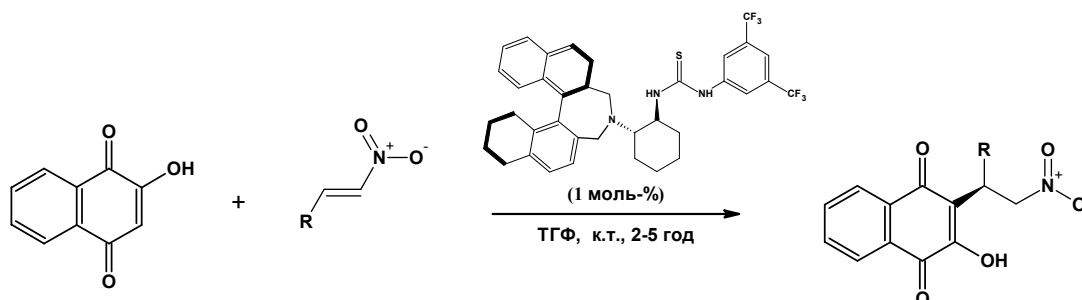
Заміщені глюкопіранозою тіоамідні каталізатори у реакції між нітростиренами та ацетилацетоном досліджували також інші наукові групи [30; 31; 32].

Шао Жі у праці [33] модифікував амінний фрагмент каталізатора, який координується з β-дикетоном. Ефективність розчинника теж зростала із

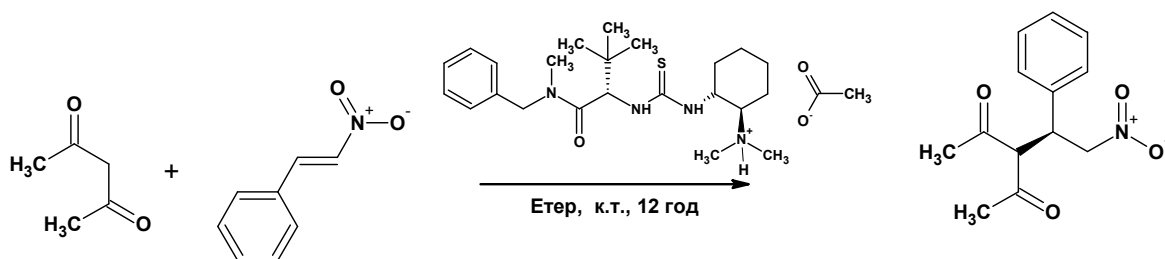
зменшенням його полярності і толуен був вибраний як найефективніший. Реакції для різних нітrostиренів проводили з однаковою тривалістю (16 год) при кімнатній температурі. Вихід мало залежав від типу замісника в нітrostирені:



Асиметричні каталізатори на основі дизаміщеної тіосечовини, що містить бінафтильний фрагмент, випробовували у реакції 2-гідрокси-1,4-ніфтохінону із заміченими нітроетенами. Найкращим з них виявився згаданий вище каталізатор [33], однак як середовище використали ТГФ [34]:



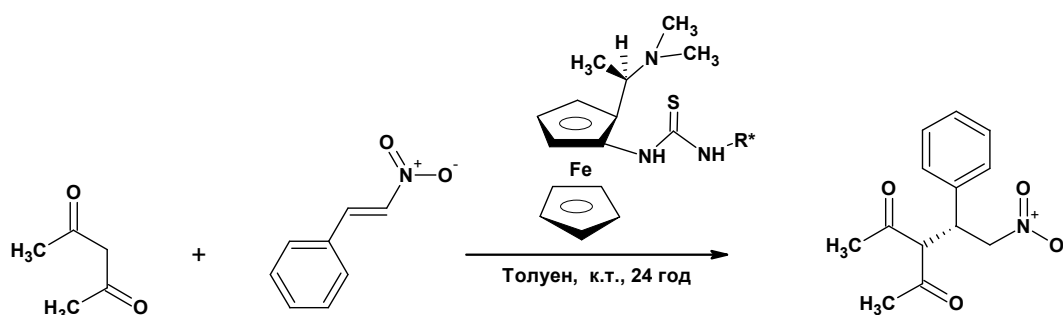
Група науковців з Італії успішно застосувала каталізатор, розроблений для отримання оксазінонів [35] і виявила, що його сіль з оцтовою кислотою в етерних розчинниках (діетиловий ефір, ТГФ, діоксан) проявляє високу енантіоселективну дію в реакції нітrostирену з ацетилацетоном [36]:



Той самий каталізатор, лише закріплений на полімері, сприяв утворенню іншого енантіомеру [37].

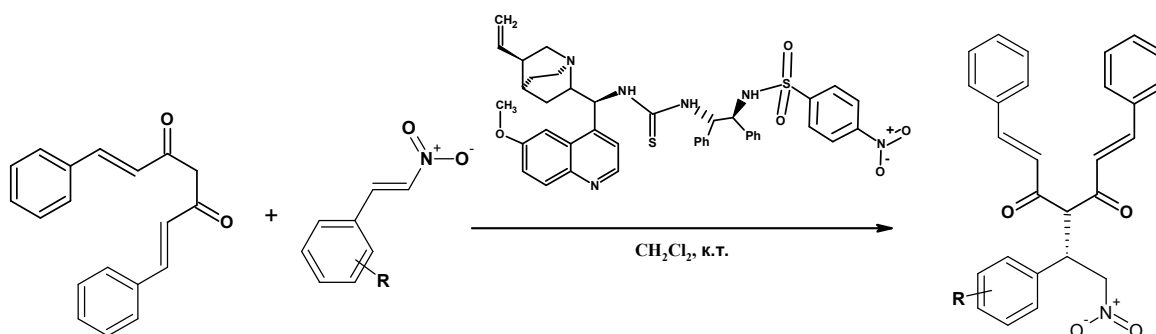
Група Тао Джінг-Чао використала схожий каталізатор, у якому до іншого атома нітрогену прикріплений ще один хіральний скелет – фрагмент ізостевіолу. Вплив розчинника на реакцію між ацетилацетоном та нітrostиреном був помітним: енантіомерний надлишок *ee* коливався у межах від 63% (вода) до 89% (толуен) при кімнатній температурі [38]. Ефективним виявився каталізатор з прикріпленим абієтиновим фрагментом [39].

Нещодавно розроблено каталізатор на основі дизаміщеної тіосечовини із фероценовим фрагментом. Цікаво, що неузгоджена хіральність в іншому фрагменті тіосечовини (R^*) критично зменшувала вихід енантіомеру [40]:



Був розроблений гуанідино-тіосечовиний каталізатор [41], але він не виявив високої енантіоселективності в реакції нітrostирену з ацетилацетоном (*ee* лише 25%), проте був ефективний в реакції з диетилмалонатом.

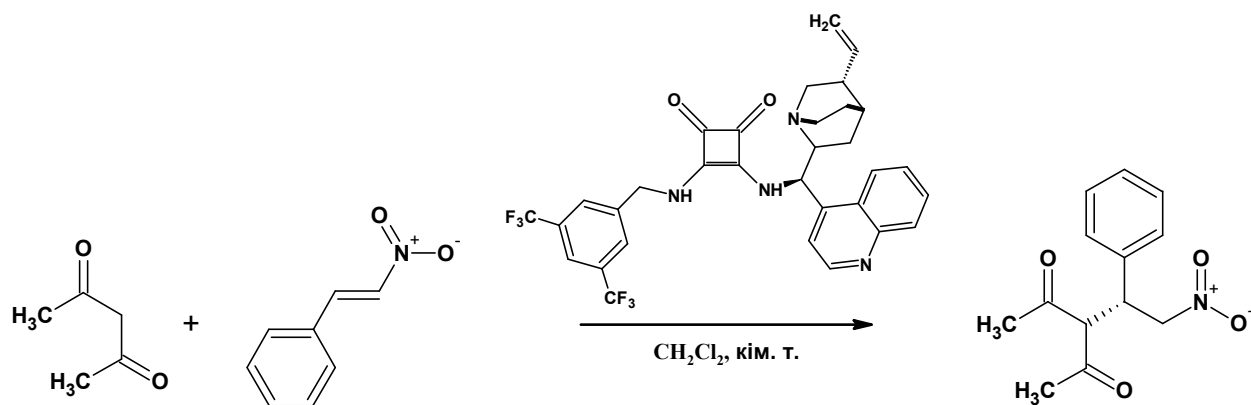
Каталізатор, у якому замісниками в тіосечовині були цинхоніновий та сульфамідний фрагменти, виявився ефективним у реакції похідного куркуміну з нітроетенами [42]:



Схожий дисульфамідний каталізатор на фоні інших каталізаторів, розроблених для реакції нітроетенів з β -дикетонами, виглядає недостатньо ефективним. Так, у реакції нітrostирену з ацетилацетоном адукт Міхаеля отримано з енантіомерним виходом 49% [43]. Цинхонадіамінометиленмалонодинітрили можна вважати новим типом каталізаторів цього типу [44]. Вони виявили каталітичну активність у реакції ацетилацетону з нітроетенами.

1.1.4. Каталізатори на основі квадратної кислоти

У 2008 році В. Раваль з колегами запропонував новий тип Н-донорного каталізатора на основі квадратної кислоти. Відстань між двома атомами гідрогену у діамідному каталізаторі на 0,06 Å більша, ніж у каталізаторах на основі тіосечовини, що покращило зв'язування з нітрогрупою [45]. Розроблений “скверамідний” каталізатор, у якому в амідних частинах є цинхоніновий та заміщений бензильний фрагменти, у середовищі дихлорметану проявив себе як надзвичайно ефективний в реакції між ацетилацетоном та 2-арил-1-нітроетенами. Виходи продуктів реакції Міхаеля склали 96–99%, а енантіоселективність – 97–98%:

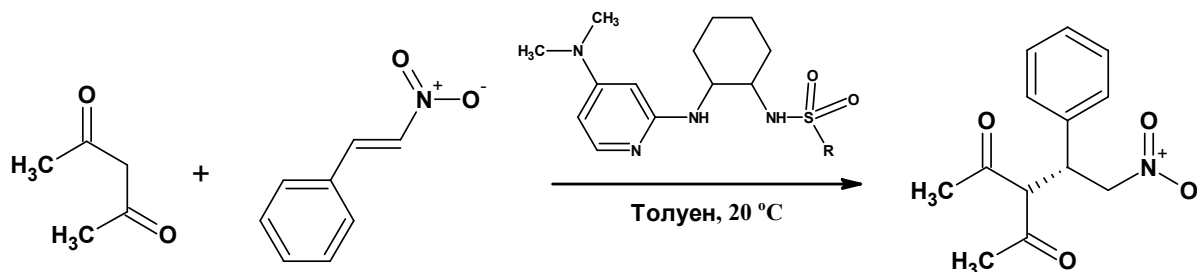


Цей каталізатор був також ефективним у реакціях інших метиленактивних сполук з нітроетенами [45]. Оскільки запропонований В. Равалем каталізатор був надзвичайно ефективним і відносно доступним, у подальшому його вдосконалювали хіба що вводячи поряд з Н-донорним центром аміногрупу за аналогією з каталізатором Текамото, щоб зменшити кількості каталізатора

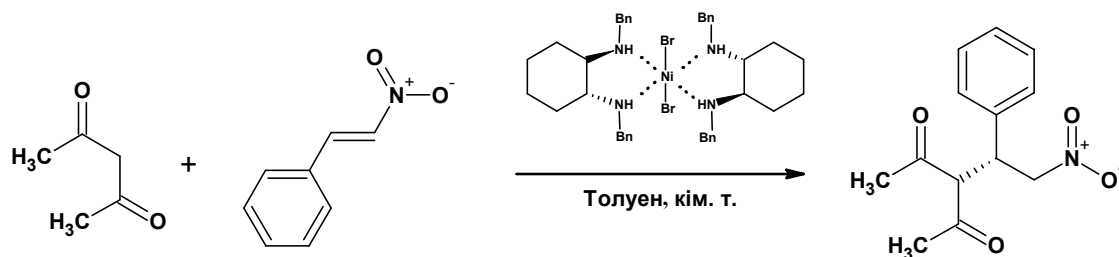
[46, 47], зафіксували на полімері [48, 49], модифікували для багаторазового використання [50], використовували у соляному розчині [51] або без розчинника [52], пробували в реакціях з іншими субстратами (2-гідрокси-1,4-нафтохіноном [53], β -кетоамідами [54], тіоестером маленової кислоти [55]).

1.1.5. Інші каталізатори

За аналогією з діамідом квадратної кислоти Ц. Таніелі запропонував каталізатор на основі 1,2-діаміноциклогексану з сульфамідним та 4-диметиламінопіридиновим фрагментами [57]. Однак він виявив середню енантіоселективну активність, очевидно через невисоку кислотність:



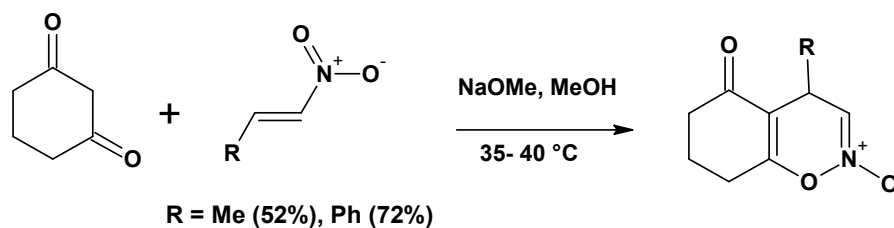
Була зроблена спроба асиметричного приєднання ацетилацетону до нітростирену за наявності металоорганічного каталізатора на основі нікель броміду та заміщеного 1,2-діаміноциклогексанового ліганду. Однак порівняно з іншими метиленактивними активними сполуками у випадку ацетилацетону реакція проходила з помірним виходом (84%) та середньою стереоселективністю (*ee* 86%) [58].



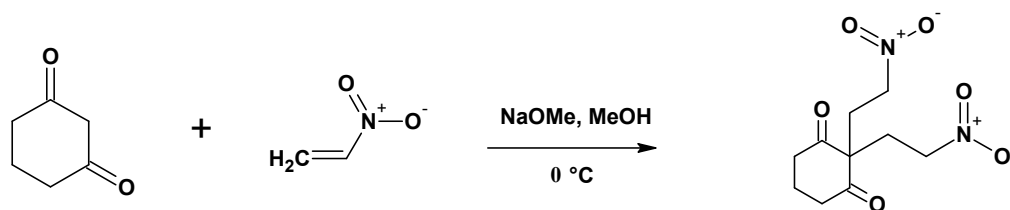
1.2. Реакції приєднання нітроетенів із наступним перетворенням нітрогрупи

1.2.1. Циклічні β -дикетони

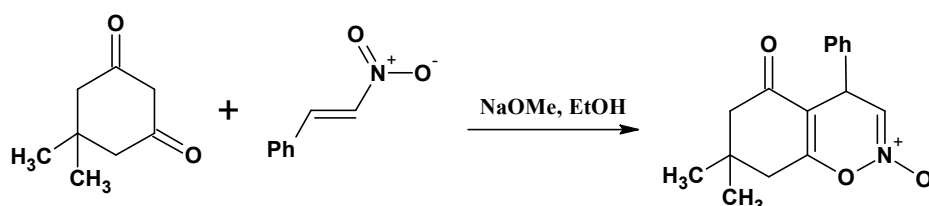
Проводячи реакцію дигідрорезорцину (1,3-циклогександіону) з 2-фенілнітроетеном з метою розробити новий метод синтезу довголанцюгових амінокислот, Г. Стеттер і К. Гойне виділили замість очікуваного продукту реакції Міхаеля сполуку, молекулярна маса якої була меншою від очікуваної на 18 дальтон, тобто на молекулярну масу води [59]. Вони припустили, що дана сполука може бути 4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-1,2,4-бензоксазин-N-оксидом. Аналогічну реакцію провели і з 2-метил-нітроетеном:



Натомість, у випадку незаміщеного нітроетену було отримано продукт приєднання двох еквівалентів нітроетену до дигідрорезорцину з виходом 32%:

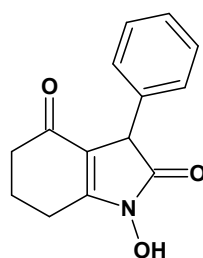


Аналогічний, на думку Перекаліна та співробітників, оксазин виділено з виходом 62% в реакції нітростирену з димедоном при перемішуванні реагентів за наявності 6% метилату натрію при кімнатній температурі протягом 22–25 год [60]. В іншій спробі після кип'ятіння в етанолі з 6% метилатом натрію ці ж автори отримали той самий продукт лише з меншим виходом (39%):

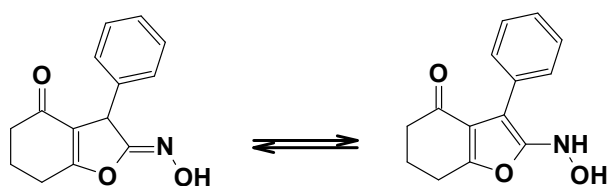


Слід зазначити, що в той час хімія нітронатів не була достатньо розвинута. Про нуклеофільні властивості кисню нітрогрупи доводилось вперше йдеться лише у статті за 1966 рік [61].

Сумніви в тому, що продукти наведених вище реакцій мають будову циклічних нітронатів, виникли у авторів роботи [62], адже згідно даних ІЧ-спектроскопії у молекулі повинні міститися ОН-група (широка смуга при 2,93–3,20 мкм), С=О (6,13 мкм) та лактамне кільце (5,89 мкм). Крім того, продукт реакції давав позитивну реакцію з ферум(III) хлоридом. Тому як альтернативну структуру продукту було запропоновано циклічну гідроксамову кислоту [62]:

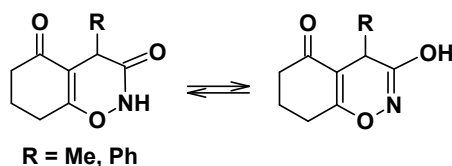


Також Ларсон та співробітники за результатами визначення молекулярної маси отриманої сполуки припустили існування її у вигляді димеру [62]. При розгляді інших можливих варіантів структур вони запропонували структуру фураноноксиму, яку підтримав рецензент цієї статті. Однак вона була відкинута, оскільки у випадку фураноноксиму, на думку авторів, повинна була спостерігатися оксимно-гідроксимна таутомерія, якої не було помічено:

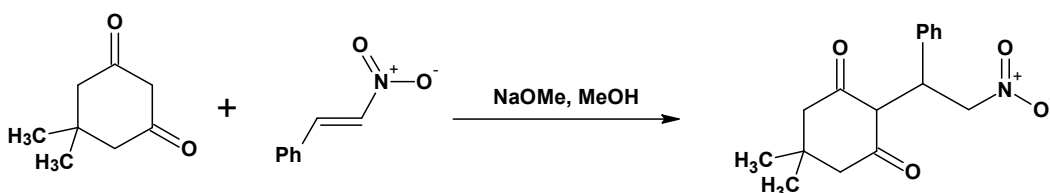


За 10 років після відкриття реакції циклізації при взаємодії арилнітроетенів з циклічними 1,3-дикетонами А. Нільсен і Т. Арчібалд відтворили методики Г. Стеттера і К. Гойне [59], проводячи реакції між 1,3-циклогександіоном і нітропропеном та нітростиреном, щоправда, при 25°C протягом 30 хв у випадку нітропропену і 2 доби – у випадку нітростирену [63]. На основі спектрів ІЧ (1640 см⁻¹, С=О – амід; відсутність С=N коливань) і Н¹ ЯМР (сигнал “кислого” протону біля 13 м.ч і відсутність вінільного протона)

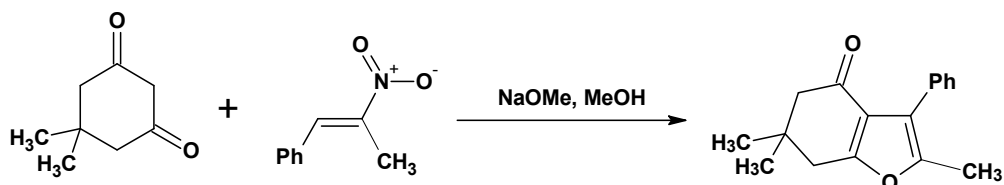
зроблено висновок, що продуктами цих реакцій є 1,2-бензоксазини, які перебувають у таутомерії, характерній для естерів гідроксамових кислот [63]:



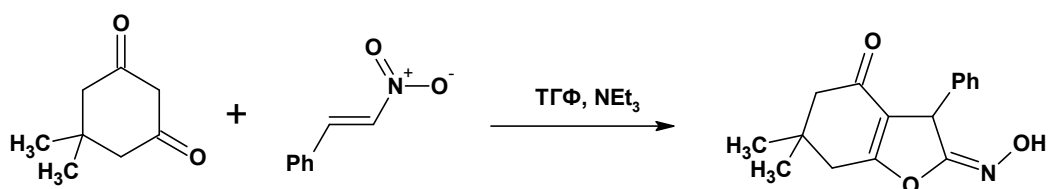
Також Нільсен і Арчібалд виробували інші дикетони в реакції з нітроетенами. Дивно, що за аналогічних умов (24 год при 25°C та ще один тиждень при 0°C) при взаємодії димедону з нітростиреном було отримано лише адукт реакції Міхаеля і – жодного сліду інших продуктів:



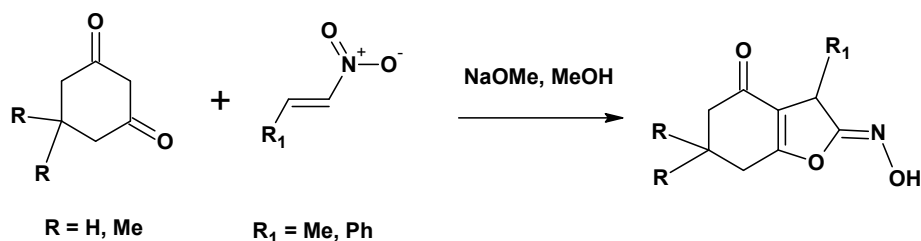
Автори пояснювали це більшою схильністю 1,3-циклогександіону перебувати у кето-формі порівняно із димедоном, для якого характерна енольна-форма. Зате 2-феніл-1-нітро-1-пропен, реагуючи з димедоном, утворював бензофуранон (реакція проходила із відщепленням нітрогрупи) [63]:



У жовтні 1970 року Д. Ноель та співробітники подали до друку статтю, в якій стверджували, що в “їхніх руках” адукт димедону і нітростирену циклізувався, коли проводили реакцію в теплому метанолі за наявності слідів метилату натрію та в ТГФ з триетиламіном [64]. Проведено рентгеноструктурний аналіз, за результатами якого виявили *анти*-ізомер оксиму 2-фуранону:

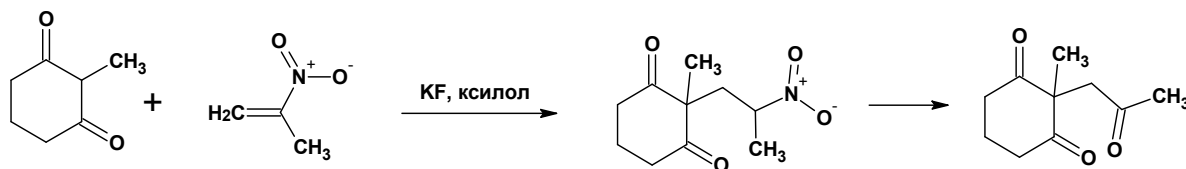


Згодом опис структури та більш детальний її розгляд Д. Ноель подав у наступній своїй публікації [65]. А. Нільсен, незнайомий зі статтею Д. Ноеля, продовжив працювати над встановленням будови сполук, що утворюють 2-заміщені-1-нітроетени у реакціях з циклічними дикетонами, і в наступних своїх статтях [66; 67] опублікував дані рентгеноструктурного аналізу, які підтвердили, що продуктами таких реакцій є оксими:

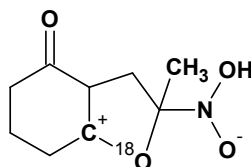


Причому вдалося розділити *син*- і *анти*- ізомери одного з продуктів ($R = \text{H}$, $R^1 = \text{Br-C}_6\text{H}_4$) методом фракційної кристалізації. Вчений висловив припущення, що утворення оксимів обмежується лише взаємодією між циклічними β -дикетонами і нітроетенами, незаміщеними в α -положенні. Автори запропонували можливий механізм перетворення, згідно з яким після утворення адукту атом кисню енолізованого фрагмента дикетону атакує α -атом карбону нітронатного фрагменту із наступним відщепленням води. Слід сказати, що дотепер цей механізм залишається загальноприйнятим для цієї реакції.

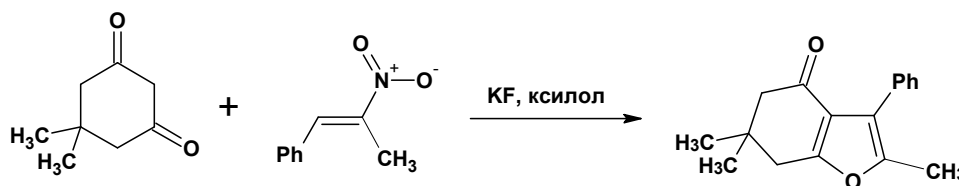
Йошікоші та співробітники вивчали взаємодію димедону і нітроетенів за наявності калій фториду. Зокрема, вони виявили, що при кип'ятінні в ксилолі 2-метил-1,3-циклогексадіону і 2-нітропропену з домішкам калій фториду, утворюється спочатку адукт Міхаеля, який при подальшому нагріванні перетворюється в трикетон [68]:



Було частково досліджено механізм утворення трикетону методом міченого атома. Виявилось, що мічений атом кисню 2-метил-1,3-циклогександіону у деяких трикетонах переходив на місце нітрогрупи, що можливо при утворенні такого проміжного інтермедіату [69]:



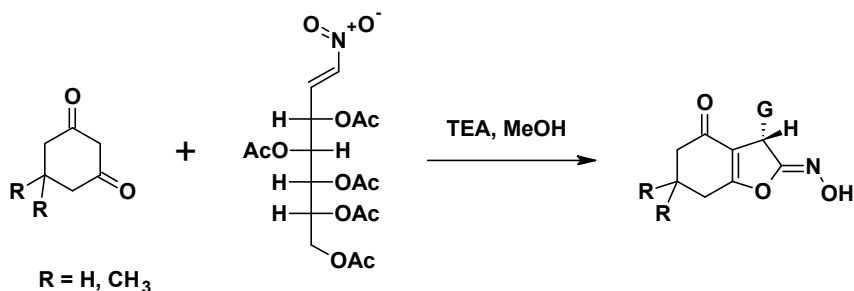
Димедон за аналогічних умов взаємодіє з 2-нітропропеном, формуючи фурановий цикл [68]:



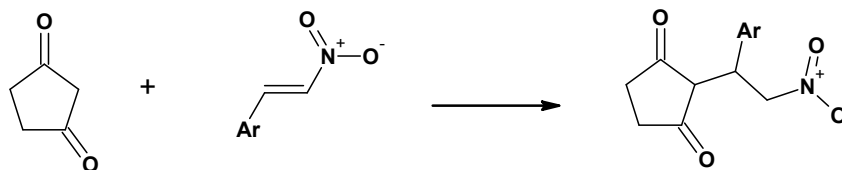
Згодом японські вчені, досліджуючи каталітичну дію калій фториду в диметоксиетані на реакцію Міхаеля, при взаємодії димедону з 1-нітропропеном теж отримали *син*- і *анти*- ізомери оксиму, які були розділені з використанням колонкової хроматографії із загальним виходом 80%. Натомість, з 1-алкіл-1-нітропропену отримано 2-заміщений фуран [70].

Нітроетен, отриманий конденсацією пентаацетилглюкози з нітрометаном, випробували у реакції з дигідрорезоорцином і димедоном, у результаті чого виділили лише 3*R*-стереоізомери оксимів. Автори зазначають, що, очевидно, на першій стадії утворюється *S*-адукт Міхаеля, який при циклізації перетворюється в *R*-стереоізомер. Слід звернути увагу, що автори виділяли лише один епімер з виходами більше, ніж 50%, незважаючи на те, що реакції

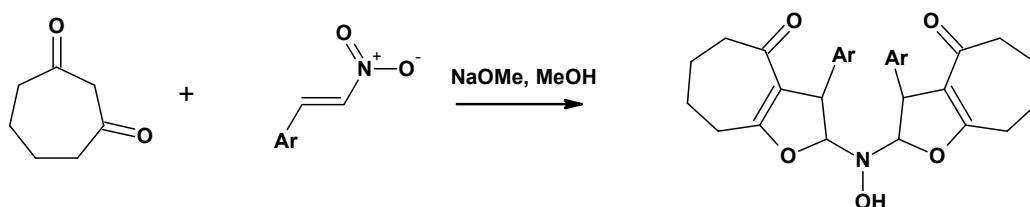
проводили при кип'ятінні у метанолі за наявності каталітичних кількостей триетиламіну [71]:



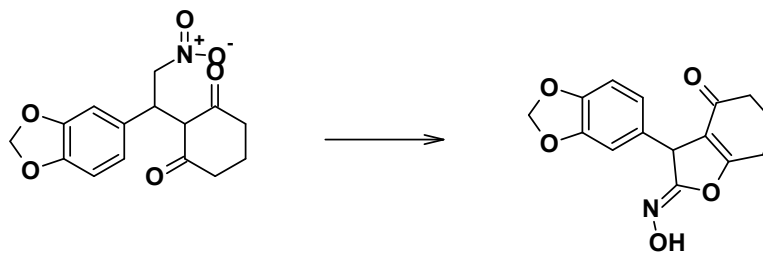
За результатами досліджень І. Чулака виявилось, що перебіг взаємодії циклічних β -дикетонів з нітроетенами залежить від розміру циклу [72]. Так, у випадку циклопентадіонів навіть при збільшенні тривалості реакції, чи температури, чи концентрації основи завжди отримували класичний адукт Міхаеля:



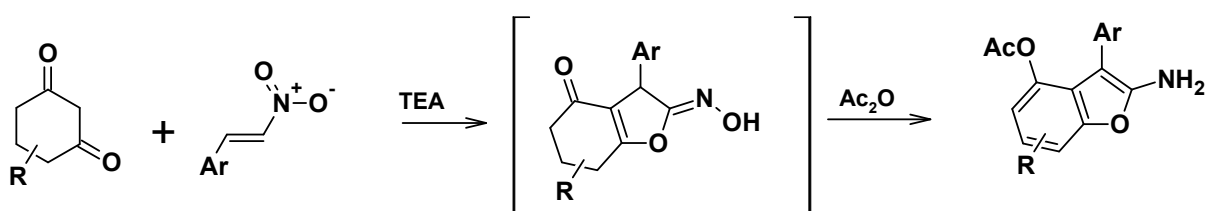
Натомість з циклогептадіонів можна отримати два різні продукти. При використанні еквівалентної кількості циклогептадіону та 0,2 еквівалентів основи виділяли фураноноксими, однак при надлишкові дикетону і основи утворювався з виходами 50–54% незвичний дифурилзаміщений гідроксиламін [72]:



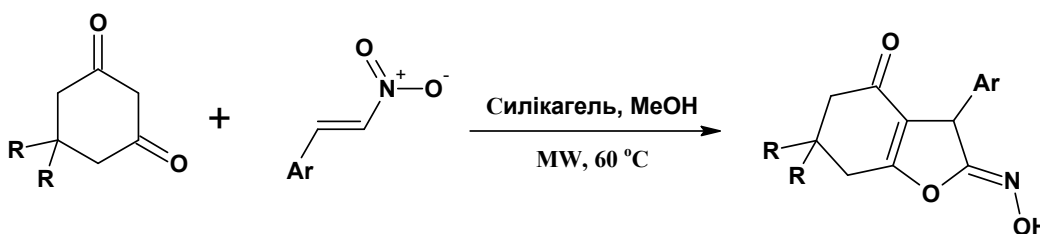
У результаті реакції циклогексанону з нітrostиреном за наявності каталітичних кількостей ДБУ з кількісним виходом було виділено адукт Міхаеля, який при стоянні самовільно циклізувався [73]:



Взаємодією похідних циклогекса-1,3-діонів із арилнітроетенами було отримано оксими, які одразу, без виділення, кип'ятінням в оцтовому ангідриді перетворювали в 2-аміно-3-арилбензофурані. Запропонований авторами механізм аналогічний механізму Нільсена [74]:

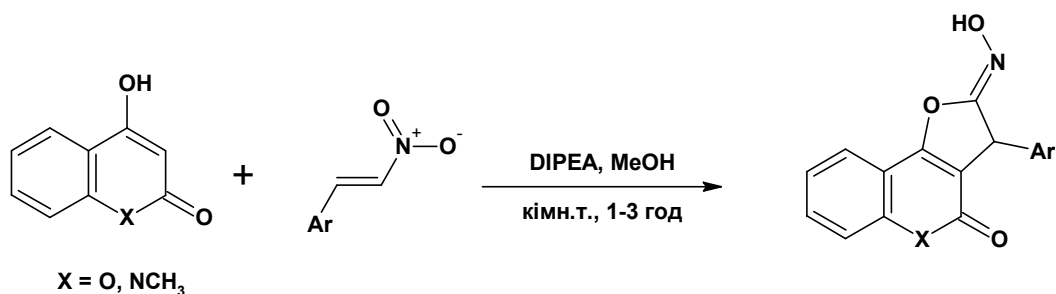


Утворюються оксими і в реакції арилнітроетенів як з димедоном, так і з 1,3-циклогександіоном у мікрохвильовому реакторі за наявності силікагелю [75]:



Використовуючи колонкову хроматографію, вдалося розділити *син*- і *анти*-ізомери. Загальний вихід оксимів становив 70–90%. Однак при застосуванні ацетилацетону і 1,3-дикетоциклопентанону як метиленактивних сполук утворення оксимів не спостерігали [75].

Взаємодію 4-гідроксикумаринів з нітrostиренами досліджувала група Чінь-Фа Яо (Тайвань) [76]. Встановлено, що утворюються оксими і виходить найвищі, якщо реакцію проводити в метанолі при кімнатній температурі за наявності 0,1 еквівалента DIPEA як каталізатора:

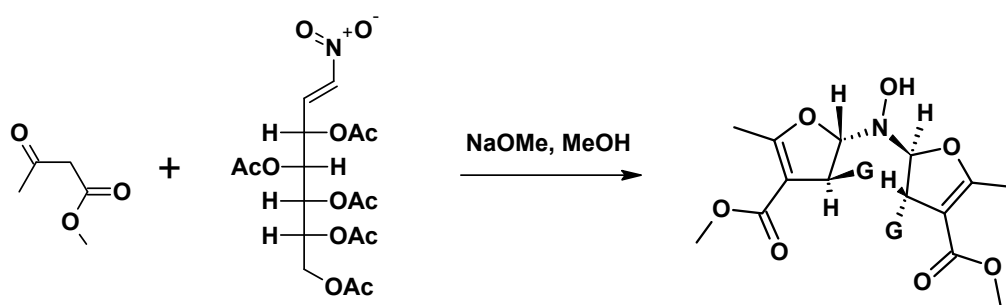


Випробувані й інші каталізатори. Зокрема, непогані результати одержали, застосовуючи триетиламін, поташ чи ДБУ. Спроби використати в ролі каталізатора такі кислоти як TFA, PTSA і NH_2SO_3H не дали позитивних результатів [76].

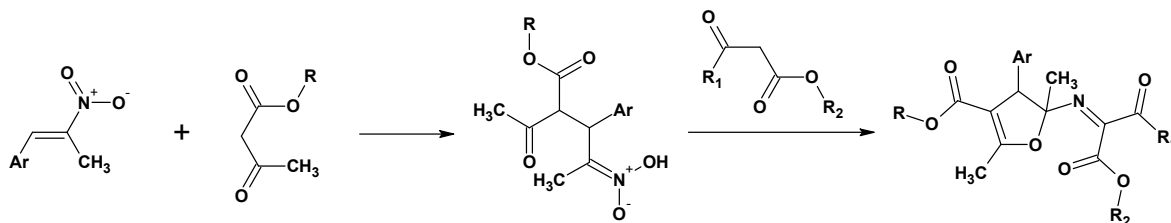
1.2.2 β -Кетони і нециклічні β -дикетони

Як згадано вище, реакції β -кетонів і нециклічних β -дикетонів з метиленактивними сполуками зупиняються на стадії утворення адукту Міхаеля. Але у деяких випадках таки вдалося продовжити цю реакцію.

Так А. Гомес-Санчес з колегами встановили, що нітроетени, отримані з цукру і нітрометану, реагують з ацетооцтовим естером при каталітичних кількостях натрій метилату і кімнатній температурі, утворюючи адукти Міхаеля. У випадку ж використання еквімолярної кількості основи основним продуктом є похідне дифурилгідроксиламіну (54%) [77]:

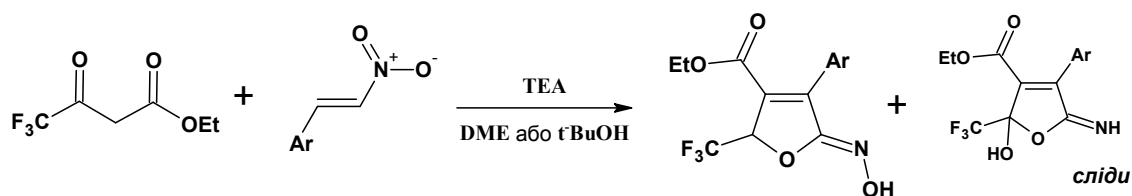


Досліджуючи взаємодію 2-нітро-2-алкілстиренів з метиленактивними сполуками, Боберг отримав продукти ймовірної конденсації метиленактивної сполуки з нітросо-фураном [78]:



Боберг виділив інтермедіат – нітронатну кислоту, яку потім конденсував з іншою метиленактивною компонентою [78]. Це єдиний випадок, коли α -заміщені нітrostирени перетворювалися в нітрозопохідні в умовах оснóвного каталізу. У більшості подібних випадках відбувається утворення фуранового циклу із відщепленням нітритної кислоти. Цікаво, що в подальших працях Боберг оптимізував умови проходження реакції [79] та продемонстрував можливість перетворення отриманих продуктів у піроли [80; 81].

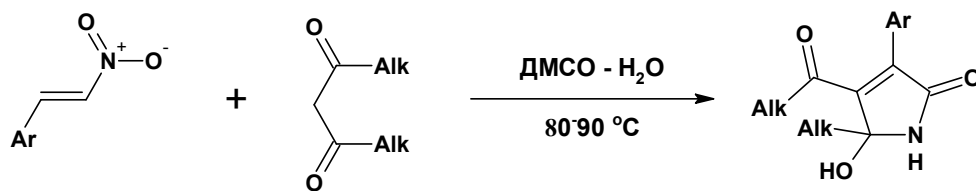
Оксими вдалося отримати реакцією фторованого аналога ацетооцтового естеру з арилнітроетенами при кип'ятінні еквімолярних кількостей реагентів з триетиламіном у диметоксиетані (т.кип. 85°C) або в *трет*-бутиловому спирті (т. кип. 83°C). Структура цих оксимів відмінна від попередньо синтезованих, адже подвійний зв'язок у ній локалізований між 3 і 4 атомами карбону, а не, як звично, між 4 і 5. Автори пояснюють це сильною електроноакцепторністю трифторометильної групи. У випадку використання незаміщеного нітrostирену вихід оксиму становив 85%. Виділено також побічний продукт [82]:



Про поведінку фторованих кетонів у цій реакції більше даних є у праці [83].

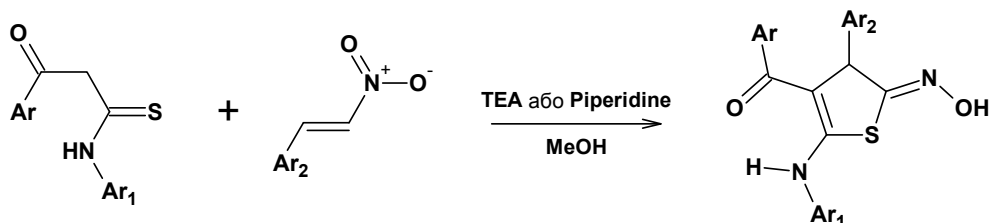
Не зупинялася реакція на стадії утворення продукту Міхаеля, коли взаємодіяли між собою нітrostирени з ацетилацетоном у суміші ДМСО–H₂O (1:1) при 80–90°C. У результаті такої взаємодії з виходами 40–90% виділено піролони. При цьому зазначають, що на проміжній стадії за допомогою

хромато-мас-спектрометрії зафіксовано утворення оксимів, які далі перетворюються у виділені продукти [84]:



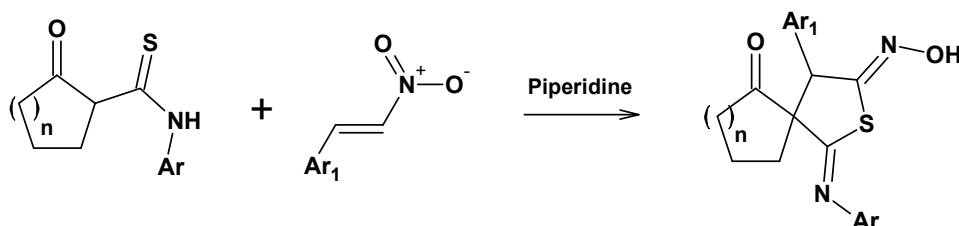
1.2.3 Тіоаміди

У результаті реакції арилоїл(тіоацетанілідів) з нітроетенами у киплячому метанолі за наявності каталітичних кількостей триетиламіну або піперидину утворюються оксими 2-фуранону з виходами 65–90% [85]:

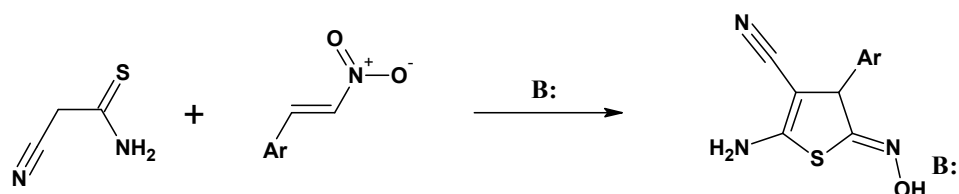


Аналогічні вступають у цю реакцію піридоїл(тіоацетаніліди) [86].

Цікавим є варіант такої реакції з використанням циклічних тіоацетанілідів. У результаті взаємодії цих сполук із нітроетенами, як показала К. Богданович-Швед зі співробітниками, утворюються спіроциклічні оксими [87]:

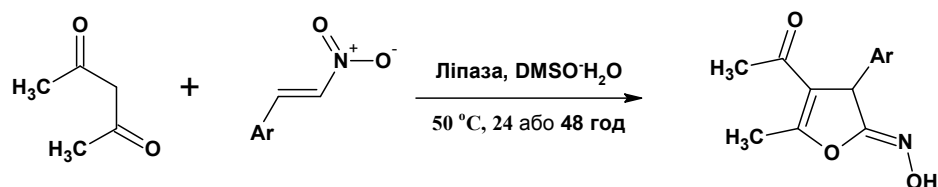


Тіоамід ціаноцтової кислоти взаємодіє з 2-арил-1-нітроетенами за наявності еквівалентної кількості морфоліну або ж 0,5 еквівалентів ТМЕДА, утворюючи комплекси оксимів із відповідною основою з виходами 50–80%. У випадку проведення реакції при кімнатній температурі з каталітичною кількістю морфоліну виділено оксими [88]:



1.2.4 Використання ферментів

Використання ліпаз як каталізаторів дозволило отримати оксими не лише із циклічних дикетонів, але і з ацетилацетону. Причому виходи продуктів співмірні і становлять 48–80% [89]. Реакції проводили у суміші ДМСО–вода (3:2) при 50°C протягом 24 або 48 год.:



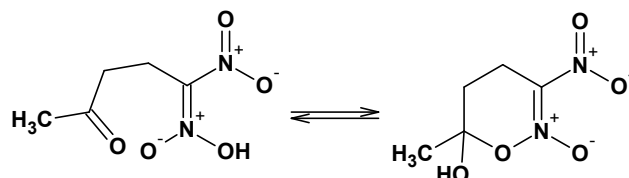
Автори не помітили якихось кореляцій між характером замісника у 2-арил-1-нітроетенах і виходами оксимів [89]. Ацетооцтовий і малоновий естери у запропонованих умовах гідролізують, а 1,3-циклопентандіон утворює лише продукт приєднання за Міхаелем.

1.3 Утворення 1,2-бензоксазин-2-оксидів в реакціях 1-нітроетенів з кетонами

Як видно з наведеного вище, деякі дослідники перетворень нітросполук в реакціях з 1,3-дикетонами у ранніх публікаціях припускали, що кетонітроалкани здатні за певних умов утворювати стабільні циклічні нітронати. У декількох сучасних публікаціях теж описано утворення сполук такого типу.

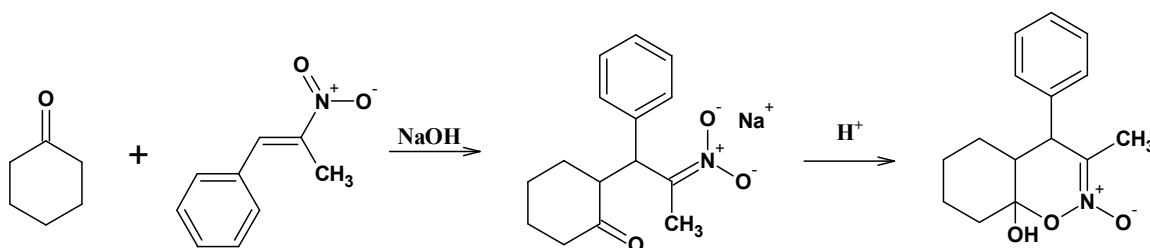
Уперше про утворення 1,2-бензоксазин-2-оксидів згадується у праці [90]. При дослідженні взаємодії між нітроалканами і ненасиченими сполуками, автори виділили продукт, який важко відновлювався борогідридом натрію

навіть у кислому середовищі. Скориставшись з поради Каплана Р.Б. автори статті припустили, що утворений 5,5-динітро-2-пентанон здатний до кільцево-ланцюгової таутомерії, подібно до кето-лактонової таутомерії у β -формілпропіоновій, 2-бензоїлбензойній, фталонової кислот та деяких інших подібних кислотах [91–93] чи їх амідах [94]:



Слід звернути увагу, що в інших адуктах реакції Міхаеля, зокрема і в 5-нітро-2-пентаноні, такої таутомерії не спостерігали. Зауважимо, що спроби повторити цей експеримент іншими науковцями були невдалими [95].

Ходж і Аббот, коли намагалися синтезувати нітрокетони реакцією між 2-нітро-1-фенілпропеном і циклогексаноном, виливши приготовлений розчин у суміш метанолу і оцтової кислоти, виділили продукт, що не розчинявся в органічних розчинниках і у воді, лише у лужному розчині:



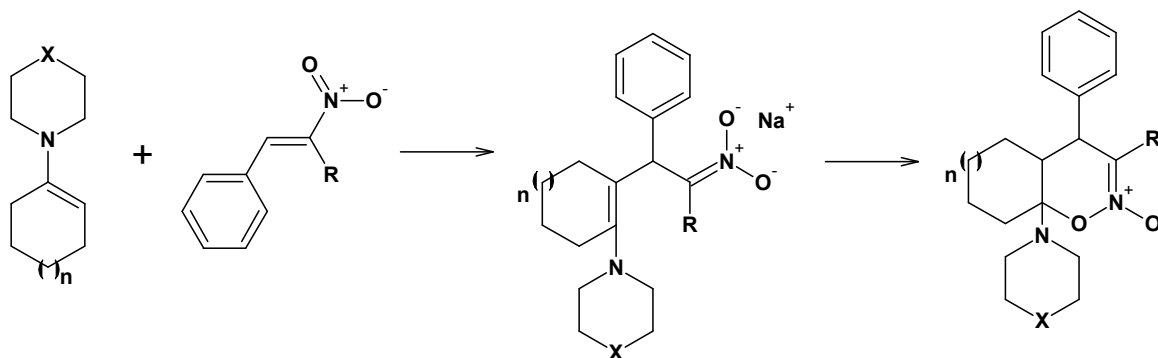
В ІЧ-спектрах продуктів не було сигналів, характерних для нітрогрупи (1700 , 1540 і 1350 cm^{-1}), зате помічені інтенсивні сигнали $\text{C}=\text{N}$ зв'язку (1615 і 3145 cm^{-1}) і гідроксильної групи [96].

Італійські хіміки виділили оксазини, коли в ефірі перемішували енаміни і α -метилнітропропен [97]. Автори відзначають чутливість цих продуктів до температури і вологи. Натомість з α -незаміщеного нітропропену виділено лише адукт Міхаеля [97].

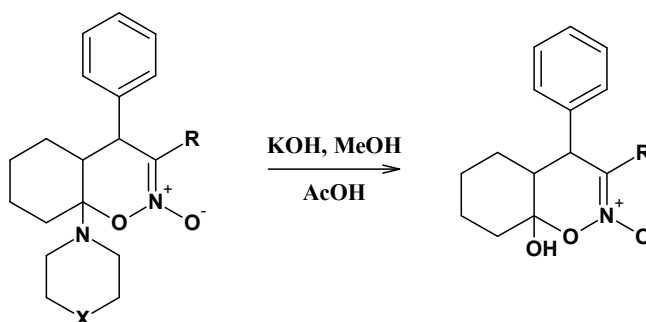
Нільсен і Арчібальд підтвердили результати Ходжа і Аббота, провівши ще аналіз ЯМР-спектру виділеного 1,2-бензоксазин-2-оксиду [95]. Вони також

намагалися виділити аналогічний продукт, використовуючи замість циклогексанону 2-метилциклогексанон, однак дійшли висновку про нестабільність продукту, що ускладнювало опис його характеристик [95].

Ті ж автори вивчили декілька реакцій утворення 1,2-оксазин-2-оксидів між енамінами і α -заміщеними нітроолефінами [98]. За результатами експериментів вони дійшли висновку, що для утворення 1,2-оксазин-2-оксидів необхідно, аби в α -положенні нітроетенів знаходився замісник, а кетони повинні бути циклічними, з розмірами циклу від 4 до 8 атомів карбону. Стабільність продукту зменшується, залежно від розміру циклічного кетону: 5-циклічні > 6-циклічні > 7-циклічні. Продукти утворювалися при стоянні як в неполярних, так і в полярних розчинниках, але лише в апротонних.

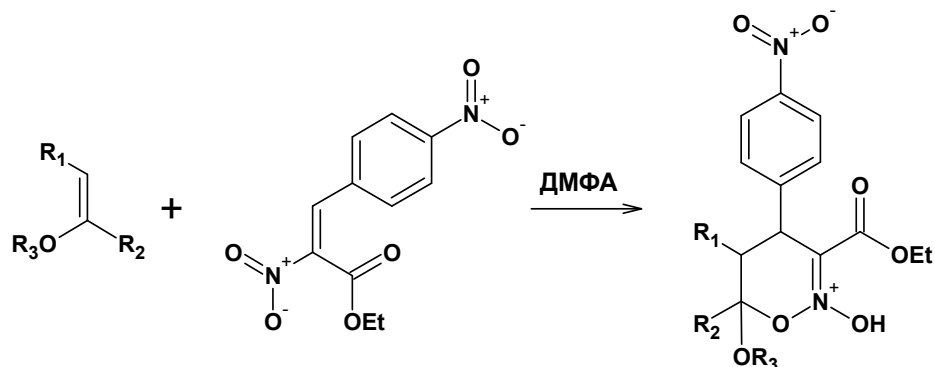


У спиртовому розчині гідроксиду калію отриманий продукт гідролізує, але при цьому 1,2-бензоксазиновий цикл зберігається [98]:

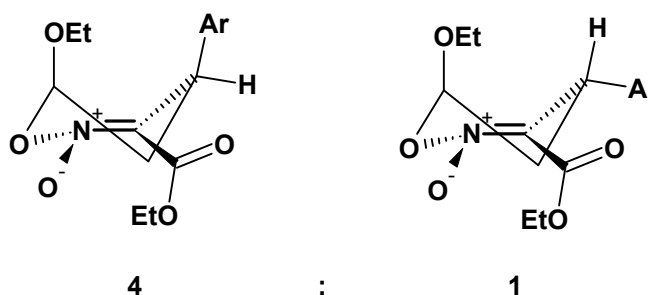


Щоб отримати стабільний 1,2-бензоксазин-2-оксид з енолятів, японські науковці використали естер 2-нітро-*n*-нітрокоричної кислоти. Наявність електроноакцепторної естерної групи зменшила електронну густину на α -атомі

карбону, що попередило розщеплення циклу 1,2-бензоксазину по C(6)-O(1)-зв'язку [99]:

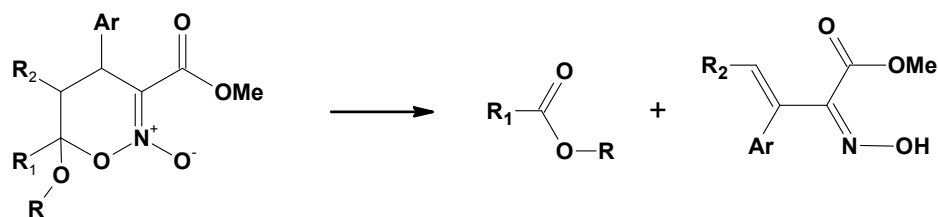


Використовуючи ЯМР-спектроскопію, встановили, що співвідношення між стереоізомерами продукту приєднання етилвінілового етеру становить 4:1 з переважанням того ізомеру, у якому фенільне кільце розташоване у *псевдо*-аксіальному положенні [99]:



Відзначена незвична стійкість отриманих продуктів, які не розкладаються навіть при нагріванні до 100°C. Подібні оксазини, в яких замість етоксильної групи атом C(6) з'єднаний з аміном, менш стабільні [97], що пояснюється меншою електроноакцепторністю аміногрупи. Однак оксазини не вдалося виділити у реакції естеру 3-(4-нітрофеніл)-2-нітроакрилової кислоти з морфоліноциклогексеном у бензені при 0°C, що пояснюється нестабільністю продукту в бензолі. Відзначають, що деякі оксиди оксазинів у бензольних розчинах розкривають оксазинове кільце, утворюючи адукти Міхаеля [99]. Розкриттю циклу сприяє кисле середовище [99]. Якщо перемішувати при кімнатній температурі розчин оксазину у ДМСО за наявності каталітичних

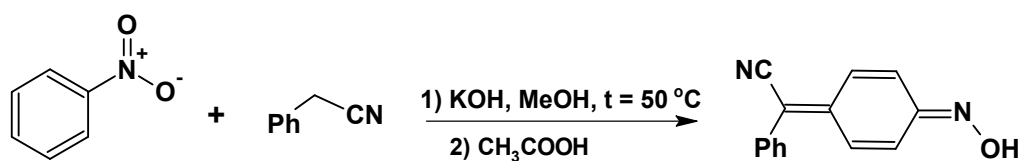
кількостей гідроксиду натрію, то відбувається миттєве розщеплення як C(6)-O зв'язку, так і зв'язку C(6)-C(5) з утворенням оксиму та естеру [99]:



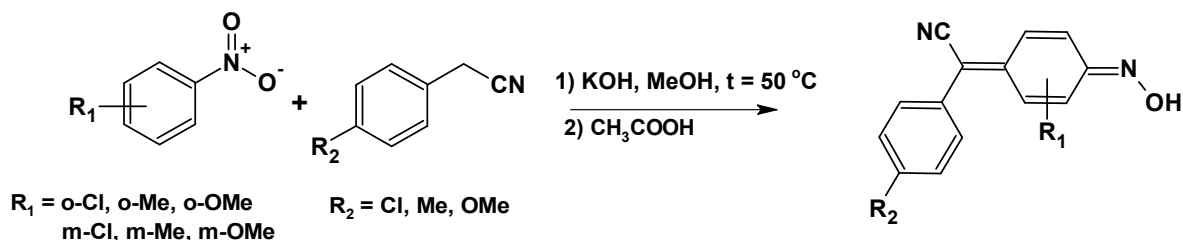
1.4 Взаємодія нітрогетероциклів з метиленактивними сполуками

1.4.1 Взаємодія нітроаренів з фенілацетонітрилами

Першим кроком у вивчення взаємодії між нітроаренами і метиленактивними сполуками можна вважати праці Девіса. У результаті взаємодії незаміщеного нітробензолу з фенілацетонітрилом у метанольному розчині гідроксиду калію було отримано оксим фенілціанометилена *p*-хінону [100]:

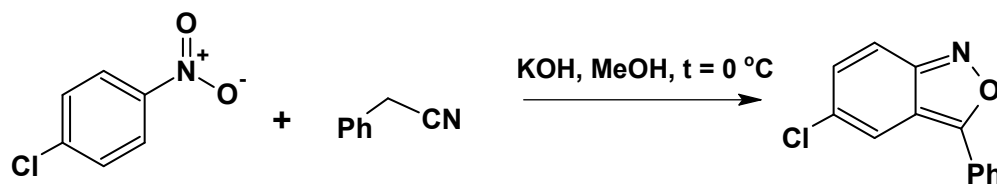


У подальших працях детальніше дослідили взаємодію *para*-незаміщених нітроаренів із метил-, метокси- і хлор-замісниками в *орто*- і *мета*-положенні до нітрогрупи з різними заміщеними арилацетонітрилами. У всіх випадках одержано з високими виходами відповідні метиленхіноноксими [101]:



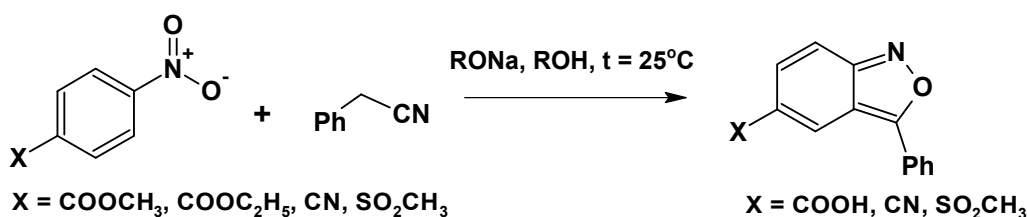
Нітроарени, які в *пара*-положенні містять замісник (X), в реакціях із арилацетонітрилами в спиртових розчинах лугів утворюють 2,1-бензізоксазоли. Цю реакцію у 1960 році вперше описав Девіс на прикладі взаємодії 4-

хлорнітробензолу із фенолацетонітрилом. Утворюється 5-хлор-3-арил-2,1-бензізоксазол [102]:

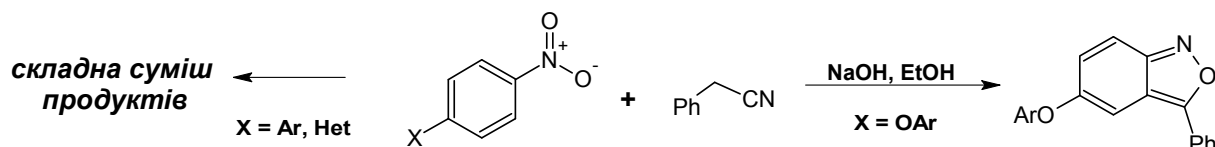


Аналогічно до 4-хлорнітробензолу в реакцію вступають 4-бром- і 4-йоднітробензоли. 4-Нітротолуол в умовах реакції утворює продукт самоконденсації, а у випадку *m*-нітроанізоли спостерігали вікаріозне нуклеофільне заміщення метоксигрупи [102].

У реакцію Девіса успішно вступають похідні 4-нітробензойної кислоти. У процесі реакції із фенолацетонітрилом естери омилюються до 5-карбокси-3-феніл-2,1-бензізоксазолу. Нітрил *m*-нітробезойної кислоти не гідролізує і дає відповідний антраніл (2,1-бензізоксазол). Вдало проходить реакція з *m*-нітрофенілметил сульфеном [103]:

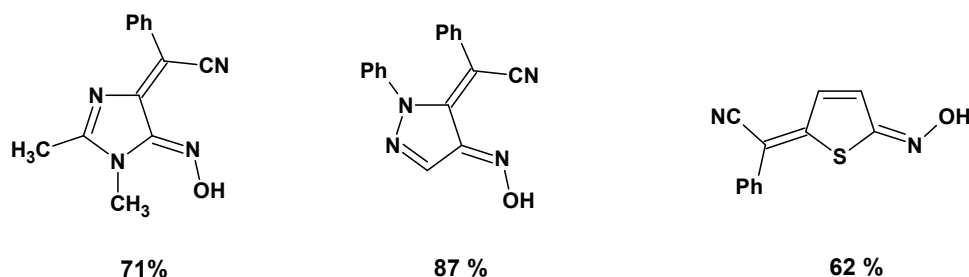


Із 4-арил- і 4-гетарилнітробензолів, як правило, отримати бажані бензізоксазоли вдається рідко [104], проте із 4-арилоксинітробензолами реакція проходить успішно [105]:

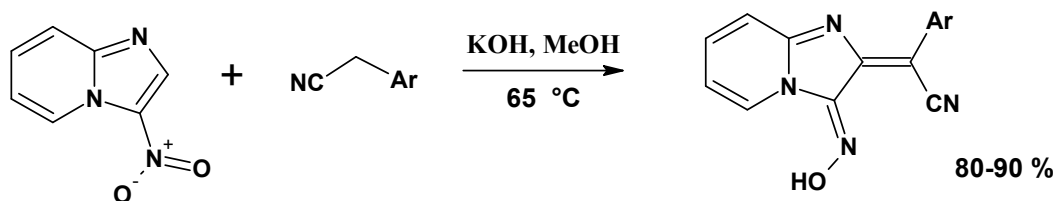


У реакції Девіса досліджували *s*-анельовані нітробензоли. Встановлено, що у заміщених 3-нітробензофуранів [106] та 3-нітробензімідазолів [107] атака арилацетонітрильного аніону проходить в *орто*-положення до нітрогрупи поряд із анельованим кільцем і з подальшим утворенням фууро- чи імідазо[2,1]-бензізоксазолів:

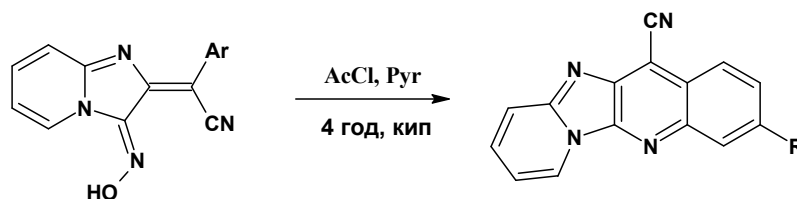
Подібного типу реакції досліджували польські науковці. Проводячи реакцію між 1,2-диметил-4-нітроімідазолом і гідроксиламіном в метанольному розчині метилату калію, вчені виділили неочікуваний продукт – похідне 1,2,3-триазол-1-оксиду [110]. У подальшому досліджували взаємодію фенілацетонітрилу з тим же 4-нітро-імідазолом, 4-нітро-1-фенілпіразолом і 2-нітротіофеном. Отримані продукти виявилися такими оксимами [111]:



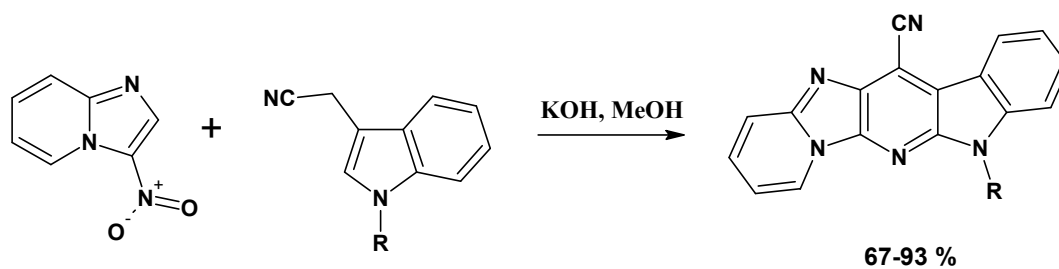
У результаті взаємодії анельованого нітроімідазолу з арилацетонітрилами в киплячому метанольному розчині калій гідроксиду з високими виходами отримано оксими [112]:



При спробі ацилювати отримані оксими було виділено піридо[2',1',2,3]імідазо[4,5-b]хінолін-12-іл ціаніди з виходами понад 90% [112]:



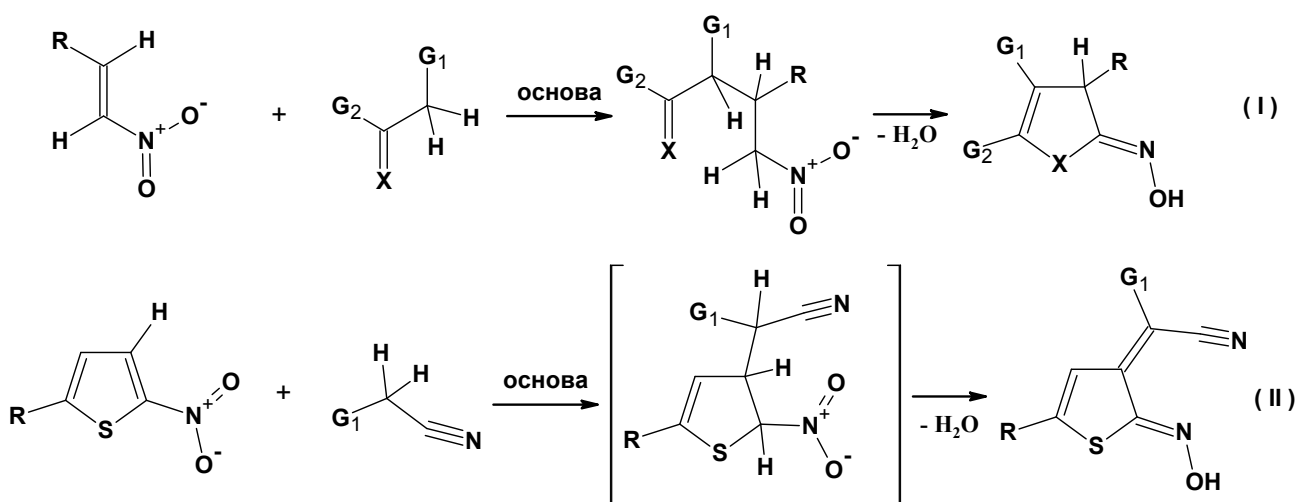
Згодом ті ж науковці встановили, що аналогічний анельований нітроімідазол при взаємодії з різноманітними індоліацетонітрилами відразу перетворюється в піридо[1'',2'' : 1',2']імідазо[4',5',5,6]піридо[2,3-b]індол і оксими на проміжній стадії не виділялися [113].



Таким чином, аналіз літературних джерел вказує на схожі аспекти реакцій 1-нітроолефінів і нітрогетаренів з метиленактивними сполуками. При цьому закономірності перебігу таких реакцій у випадку 1-нітроетенів достеменно не з'ясовані, а стосовно використання нітрогетаренів є лише кілька публікацій.

РОЗДІЛ 2 РЕАКЦІЇ 1-НІТРОЕТЕНІВ І ЗАМІЩЕНИХ 2-НІТРОТІОФЕНІВ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ СПОЛУКАМИ

Ми досліджували реакції метиленактивних сполук з 1-нітроетенами та 2-нітротіофенами в умовах реакцій Міхаеля (I) та Девіса (II) відповідно. Ці дві реакції мають такі спільні ознаки: 1) атака СН-кислоти відбувається в β -положення до нітрогрупи, що зв'язана з sp^2 -гібридизованим атомом карбону; 2) на другій стадії нітрогрупа інтрамолекулярно, за рахунок елімінування двох атомів гідрогену, відновлюється до оксимної групи з виділенням молекули води; 3) реакції проходять за наявності основи, здебільшого у спирті при кімнатній температурі. Друга з наведених ознак подібності є основною, зважаючи на рідкісність такої трансформації органічних сполук. Схематичний перебіг цих реакцій:



2.1 Взаємодія нітроетенів з циклічними β -дикетонами

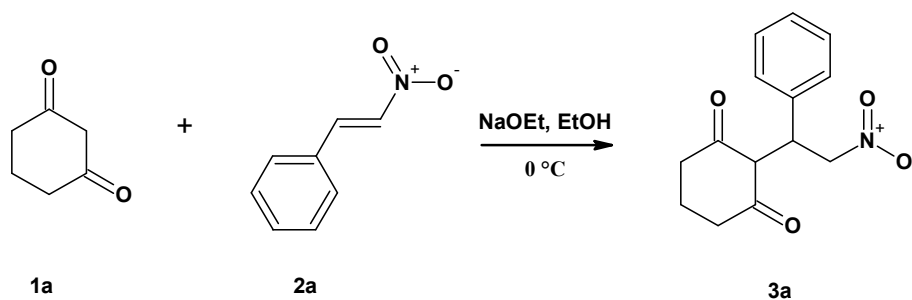
2.1.1 Дослідження і оптимізація умов проведення реакції

При взаємодії циклічних β -дикетонів з незаміщеними в α -положенні нітроетенами за наявності метилату чи етилату натрію спостерігали утворення двох продуктів: адукту Міхаеля та фураноноксиму. Умови, при яких утворювався кожен з них залишалися визначеними нечітко, та все ж помічалася тенденція, що утворення фураноноксиму відбувається при підвищенні температури проведення реакції. Винятки зустрічалися у працях Ніельсена,

коли при взаємодії циклогександіону з нітростиреном при кімнатній температурі було виділено з виходом 88% лише фураноноксим [63], а при взаємодії в аналогічних умовах із довшою витримкою з виходом 55% отримано лише адукт Міхаеля [63]. Перекалін за кімнатної температури при тій же кількості основи з димедону отримав фураноноксим з виходом 62% [60].

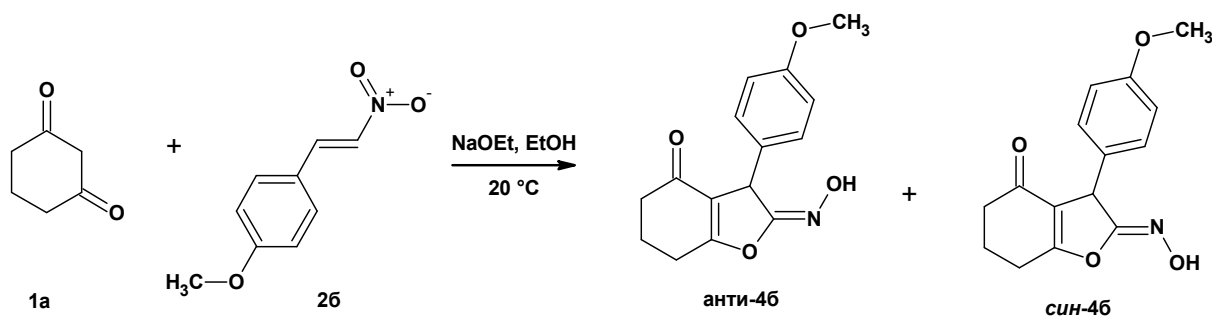
Утворення фураноноксимів в умовах каталізу алкоголями натрію

При проведенні реакції між 1,3-циклогександіоном **1a** і нітростиреном **2a** в етанолі за наявності 0,2 екв. етилату натрію при 0°C протягом 15 хв з наступним перемішуванням реакційної суміші при кімнатній температурі протягом 30 хв ми виділили адукт Міхаеля **3a** з виходом 61% у вигляді білого порошку:



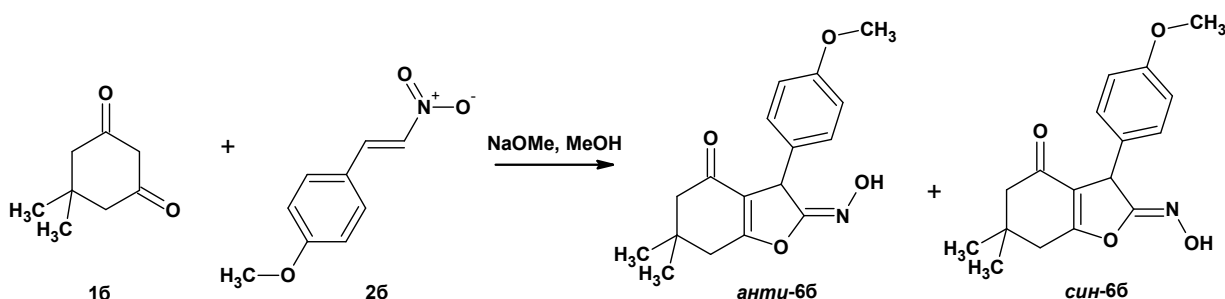
Незважаючи на простоту отриманого продукту **3a**, в літературі про його синтез ніде не згадується. У результаті реакції між **1a** та **2a** при нагріванні двома групами науковців було виділено продукт, якому приписували структуру циклічного оксазину [59; 62].

За кімнатної температури (20°C) 1,3-циклогександіон **1a** взаємодіє з 2-(4-метоксифеніл)нітростиреном **2b** протягом 30 хв за наявності основи з утворенням суміші *син*-/*анти*-ізомерів фураноноксиму **4b** у співвідношенні 1:1 (за результатами аналізу ¹H ЯМР спектра). Фураноноксими **4b** очищували перекристалізацією із суміші метанол-вода.



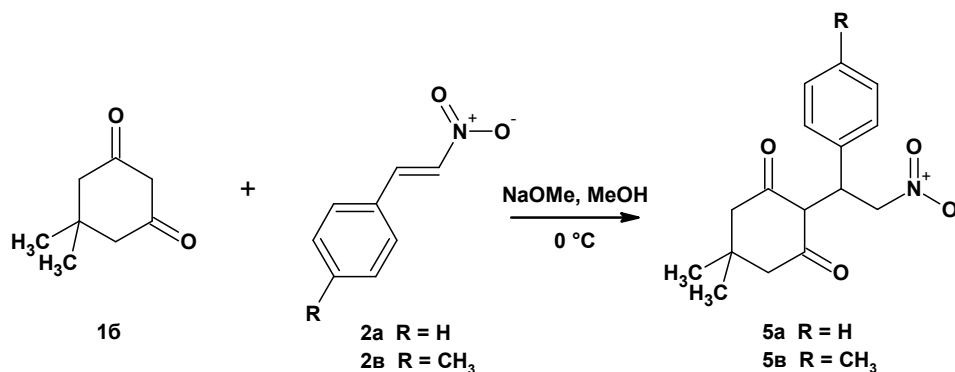
Натомість з димедоном **16** за аналогічних умов та тривалості реакції з 2-(4-метоксифеніл)нітростиреном **26** виділено суміш вихідних реагентів, адукту Міхаеля **56** та фураноноксиму **66**.

З тих самих вихідних реагентів вдалося з виходом 89% отримати суміш ізомерних оксимів **66** без домішки адукту Міхаеля. Для цього реакцію спочатку проводили при 0°C, додаючи при кімнатній температурі до метанольного розчину димедону **16** і метилату натрію нітроетен **26** протягом 1 год, а потім перемішували ще 1,5 год при 0°C. За ходом реакції слідкували з використанням ТШХ: утворювався адукт Міхаеля, а оксимів у реакційній суміші не виявили. Потім додали кілька крапель оцтової кислоти, перемішували 5–10 хв при кімнатній температурі і додали воду. Залишили у морозилці (–20°C) на ніч для кристалізації. Утворилась в'язка маса, яку змішали з водою і залишили коагулюватися при кімнатній температурі. Через два дні відфільтрували оранжевий осад, який за результатами ¹H ЯМР відповідає суміші ізомерних фураноноксимів **66**:



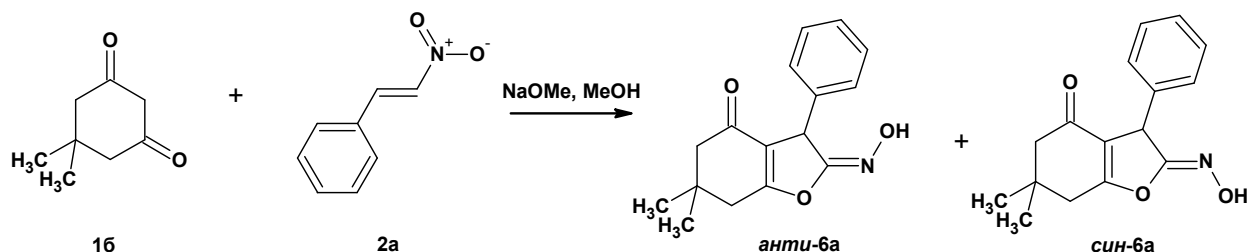
За аналогічних умов, за яких було отримано фураноноксими **66**, провели реакцію димедону з двома іншими нітроетенами – з нітростиреном **2a** та з 2-(4-

метилфеніл)нітроетенем **2в**. В обидвох випадках виділено адукти Міхаеля **5а** та **5в** з виходами 78% та 76% відповідно:



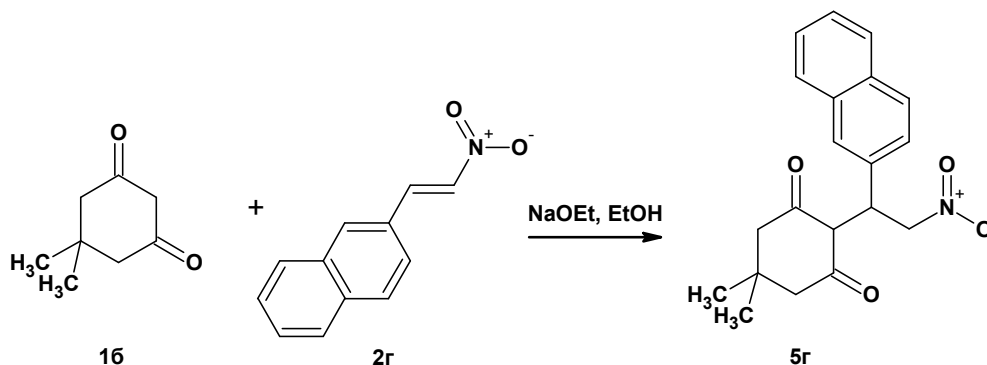
Хоча реакції нітроетенів **2а** і **2в** проходили за тих самих умов що й **2б**, однак методи виділення дещо відрізнялися. Зокрема у випадку застосування реагентів **2а** і **2в** після витримки у холодильнику випадав білий осад, який відфільтровували, а у випадку **2б** утворилася в'язка маса, яку залишили при кімнатній температурі (25°C) ще на два дні.

Ми зменшили тривалість реакції між димедоном **1б** та нітростиреном **2а** до 30 хв, а після нейтралізації оцтовою кислотою і додавання води витримали реакційну суміш при кімнатній температурі (25°C) протягом доби. Утворився світло-оранжевий осад, який виявився оксимом 2-фуранону **6а**. Вихід становив 88%, а співвідношення *син*- та *анти*-ізомерів ~ 1:1.



Якщо реакцію між димедоном **1б** та 2-(4-метилфеніл)нітроетенем **2в** проводити при температурі 15°C, то навіть після 8 год перемішування з етилатом натрію і наступним витриманням нейтралізованої реакційної суміші при 15°C протягом 12 год, вдалося виділити лише адукт Міхаеля **5в**, щоправда з низьким виходом 37%.

Адукт Міхаеля **5г** отримано також за аналогічних умов проведення та виділення при взаємодії димедону **16** з 2-(2-нітровініл)нафталеном **2г**. Однак для нейтралізації етилату натрію у цьому випадку використали кілька крапель хлоридної кислоти. Вихід **5г** після холодного випарювання – 32%.



Холодне випарювання – спосіб очищення, який інколи використовують для очищення продуктів, які можуть змінюватися під час нагрівання. Він полягає в тому, що отриману суміш розчиняють у леткому розчиннику (часто спирт), потім при перемішуванні краплями додають інший розчинник (часто вода) до утворення суспензії. До мутного розчину додають ще кілька крапель леткого розчинника до прозорості розчину. Залишають стояти при кімнатній температурі. При випарюванні з поверхні більш леткого «доброго» розчинника з розчину випадає менш розчинна сполука суміші. Цей спосіб дозволяє очистити продукти від краще розчинних вихідних реагентів.

Слід сказати, що за нашими спостереженнями, адукт Міхаеля **5** менш розчинний у спирті, ніж відповідний фураноноксим **6**, тому навіть якщо адукт Міхаеля виділено методом холодного випарювання, то не можна стверджувати, що в суміші не було фураноноксиму. Однак, якщо виділено лише фураноноксим, малоймовірно, що суміш містить ще й адукт Міхаеля. Тому у реакції з утворенням **5г** можна лише стверджувати, що не весь адукт Міхаеля циклізувався до фураноноксиму за даних умов.

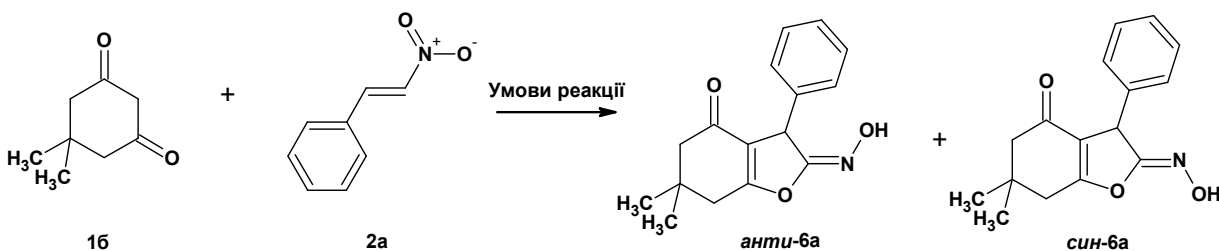
Підсумовуючи вплив температури на реакцію між 2-арилнітроетенами і циклічними β -дикетонами, можна зробити висновок, що утворений адукт

Міхаеля починає помітно циклізуватися з утворенням фураноноксиму при температурі вищій 20°C у випадку димедону **16**, а у випадку циклогександіону реакція проходить при нижчій температурі. До того ж етилат натрію не є необхідним для цього: або ж циклізація відбувається без основи, або ацетат натрію, який утворюється при нейтралізації алкоголяту натрію оцтовою кислотою, є достатньо сильною основою для цього процесу. Зважаючи на чутливість до підвищеної температури та можливість перетворення в оксими, адукт Міхаеля, отриманий з циклічного β-дикетону та нітроетену, неможливо очистити перекристалізацією зі спирту.

Утворення фураноноксимів за наявності інших каталізаторів

Відомо, що 1-незаміщені нітроетени взаємодіють з ароїл(тіо)ацетанілідами при кипінні за наявності каталітичних кількостей триетиламіну (ТЕА) або піперидину [65; 86]. Також при кип'ятінні у метанолі димедону з нітроетеном за наявності каталітичної кількості ТЕА одержували фураноноксим, що містив поліацильний фрагмент глюкози [71].

Ми спробували провести у подібних умовах реакцію між димедоном **16** та нітростиреном **2a**. Після двох годин кип'ятіння в етанолі з каталітичними кількостями піперидину і перекристалізації виділено з виходом 40% фураноноксими **6a** (таблиця 2.1, дослід 1).



Апробовано також інші умови реакції між димедоном **16** та нітростиреном **2a** (таблиця 2.1). За перебігом реакція слідкували, використовуючи ТШХ.

Таблиця 2.1

Умови проведення реакції димедону з β -нітростиреном і виходи продуктів

| Номер досліджу | Розчинник | t, °C | Тривалість | Добавка | Продукт | Вихід, % |
|----------------|-------------------|-------|------------|------------------------------|--------------------------------|----------|
| 1 | EtOH | 78 | 2 год | Піперидин (кат.) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 40 |
| 2 | MeOH | 64 | 10 год | – | суміш | – |
| 3 | MeOH | 20 | 30 діб | NaF (1 екв) | суміш | – |
| 4 | MeOH | 64 | 5 год | NaF (1 екв) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 77 |
| 5 | MeOH | 20 | 7 діб | NH ₄ Cl (1,1 екв) | 5a | 76 |
| 6 | MeOH | 64 | 4 год | NH ₄ Cl (1,1 екв) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 68 |
| 7 | MeOH | 20 | 5 год | NaOAc (1,1 екв) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 89 |
| 8 | MeOH | 5 | 14 діб | NaOAc (1,1 екв) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | – |
| 9 | EtOH | 20 | 3 год | NH ₄ OAc 1,1 екв) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 88 |
| 10 | EtOH | 20 | 24 год | L-пролін (5 %) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 30 |
| 11 | CHCl ₃ | 6 | 20 діб | L-пролін (5 %) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 43 |
| 12 | бензол | 25 | 2 доби | TEA (кат.) | <i>анти-ба</i> + <i>син-ба</i> | 63 |

У всіх випадках при нагріванні утворювався фураноноксим **ба**. Адукт Міхаеля **5a** виділений лише після перемішування реагентів за наявності амоній хлориду протягом 7 діб (дослід 5), хоча якщо нагрівати реакційну суміш за наявності одного еквіваленту цієї солі, то утворюється оксим (дослід 6). Помічено, що циклізація відбувалася навіть за відсутності добавок при кип'ятінні в метанолі, однак виділити фураноноксими не вдалося, можливо через утворення продуктів побічних реакцій (дослід 2).

Натрій фторид, як виявилось, при кімнатній температурі слабо каталізує приєднання до нітроетену (дослід 3), зате при нагріванні вдалося отримати суміш ізомерних оксимів з виходом 77% (дослід 4).

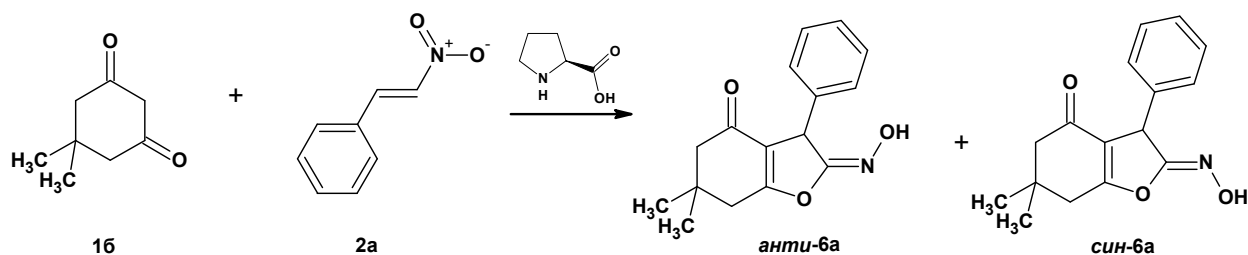
На підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що при підвищеній температурі циклізація відбувається завжди, навіть за відсутності основи.

Щоб перевірити роль основи у циклізації, ми провели реакцію в з добавкою одного еквіваленту порівняно слабкої основи – натрій ацетату. Виявилось, що реакція проходить досить швидко навіть при кімнатній температурі і вже через дві години у реакційній суміші практично не було вихідних реагентів (ТШХ), лише два продукти. Реакційну суміш витримували ще 3 години, щоб адукт Міхаеля **5a**, який міг ще залишитися, повністю перетворився у фураноноксим **6a** (дослід 7). При витримуванні суміші реагентів у спиртовому розчині ацетату натрію (1 екв) при температурі 5°C протягом 14 днів теж утворювалися оксими **6a** (дослід 8).

Легко проходила циклізація при використанні амоній ацетату за кімнатної температури (дослід 9).

Виходячи з того, що натрій ацетат каталізує утворення фураноноксимів, можна пояснити, чому у випадку реакції димедону **1b** з 2-(4-метоксифеніл)нітроетеном **2b**, коли після нейтралізації оцтовою кислотою реакційна суміш стояла при кімнатній температурі протягом 2 діб, виділено оксим **6b**, а у випадку нітроетенів **1a** та **1в**, коли осадки були відфільтровані відразу після нейтралізації, виділено відповідні адукти Міхаеля **5a** та **5в**.

Зважаючи на наявність асиметричного центру в оксимах **6**, ми провели реакцію димедону **1b** 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.



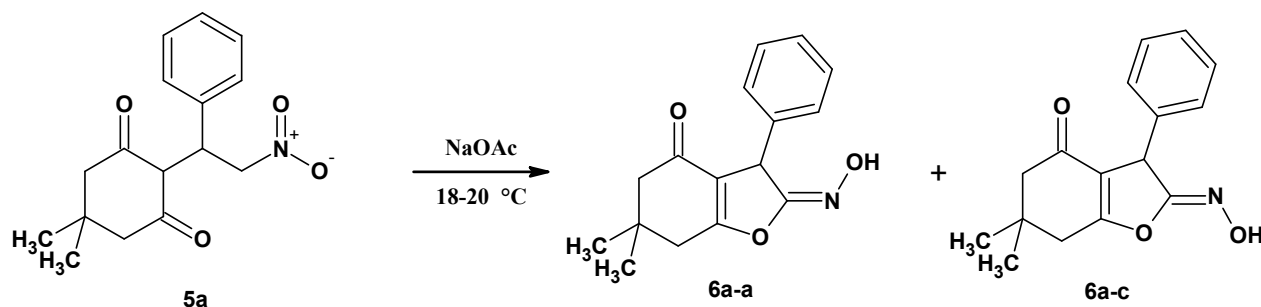
Реакція проходила повільно. Реакційну суміш хроматографували через 24 год. Ізомери *анти-6a* та *син-6a* виділили з виходами 6% та 24% відповідно (дослід 10).

При довшому перебігу реакції у хлороформі при 6°C (дослід 11) виділено окремі оксими із сумарним вищим виходом – 43%. Оксими **6a** утворилися також при проведенні реакції у бензені (не висушували) за наявності каталітичних кількостей триетиламіну; їх виділили після 2 діб стояння реакційної суміші при кімнатній температурі (дослід 12).

Отож із проведених досліджень слід зробити висновок, що циклізації до фураноноксимів сприяють два фактори – підвищена температура та наявність основи.

2.1.2 Перетворення адукту Міхаеля в оксим 2-фуранону

Щоб перевірити ефективність використання натрій ацетату за кімнатної температури (18–20°C) провели такий експеримент. Адукт Міхаеля **5a**, розчинений в спирті з добавкою натрій ацетату, залишали на 1 добу. У контрольному досліді натрій ацетат не додавали. З'ясували, що через добу адукт Міхаеля перетворився у фураноноксим **6a**, а в контрольному досліді без ацетату натрію циклізація практично не відбувається.



Помічено також, що оксими утворюються з твердого адукту Міхаеля. Подібний факт побіжно згадувався у літературі [73]. У нашому випадку адукт Міхаеля **5a**, який впродовж 2 місяців зберігався при температурі 17–20°C без змін, при температурі 25°C менше як за 7 діб трансформувалася у суміш ізомерних оксимів **6a**. Забарвлення при цьому змінилось із білого на жовтий. Адукт **5b** також перетворився в оксим **6b** протягом місяця за температури 20–25°C.

Мабуть, перетворення у твердій фазі адукту Міхаеля **5** в оксим **6** залежить лише від температури, а не від слідів основи, що могли би залишитися при виділенні адукту Міхаеля **5**. Про це свідчить той факт, що сполука **5a**, отримана при додаванні амоній хлориду (дослід 5), при стоянні теж перетворювалася в оксим **6a**.

2.1.3 Будова та фізико-хімічні властивості фураноноксимів

Для підтвердження структури отриманих оксимів 2-фуранону було проведено аналіз одно- і двовимірних ЯМР-спектрів ізомерів *син-6a* та *анти-6a*.

У таблиці 2.2 наведено хімічні зсуви у ^1H ЯМР-спектрах *анти-* та *син-* ізомерів **6a**. Помітно, що найбільша різниця у хімічних зміщеннях спостерігається для сигналу атомів гідрогену у гідроксильній групі та у положенні 3 дигідрофуранового циклу. В *анти-*ізомері 3- $\text{H}_{\text{дигідрофуран}}$ зміщений у слабше поле, що можна пояснити його внутрішньомолекулярною взаємодією з атомом оксигену гідроксильної групи (водневий зв'язок). Натомість, дезекранування протона гідроксильної групи атомом оксигену фуранового кільця у *син-*ізомері робить його “кислішим”.

Таблиця 2.2

Дані спектрів ^1H ЯМР *анти-* та *син-*ізомерів оксиму **6a**

| 6a | CH₃ | CH₃ | CH₂ | CH₂ | CH | OH | Ar |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>анти-</i> | 1.15 | 1.16 | 2.21 | 2.50, 2.56 | 5.11 | 7.19 | 7.23–7.33 |
| <i>син-</i> | 1.15 | 1.17 | 2.29 | 2.56, 2.64 | 4.88 | 7.52 | 7.15–7.30 |

У ^{13}C ЯМР-спектрах цих ізомерів найвагоміша різниця у хімічних зсувах помічена для оксимного атома карбону та атома карбону фенільного ядра, який з'єднаний з фурановим кільцем. В *анти*-ізомері відчутний вплив атома кисню оксимної групи.

Проведено аналіз гетероядерної кореляції НМВС і НМҚС. (рис. 2.1)

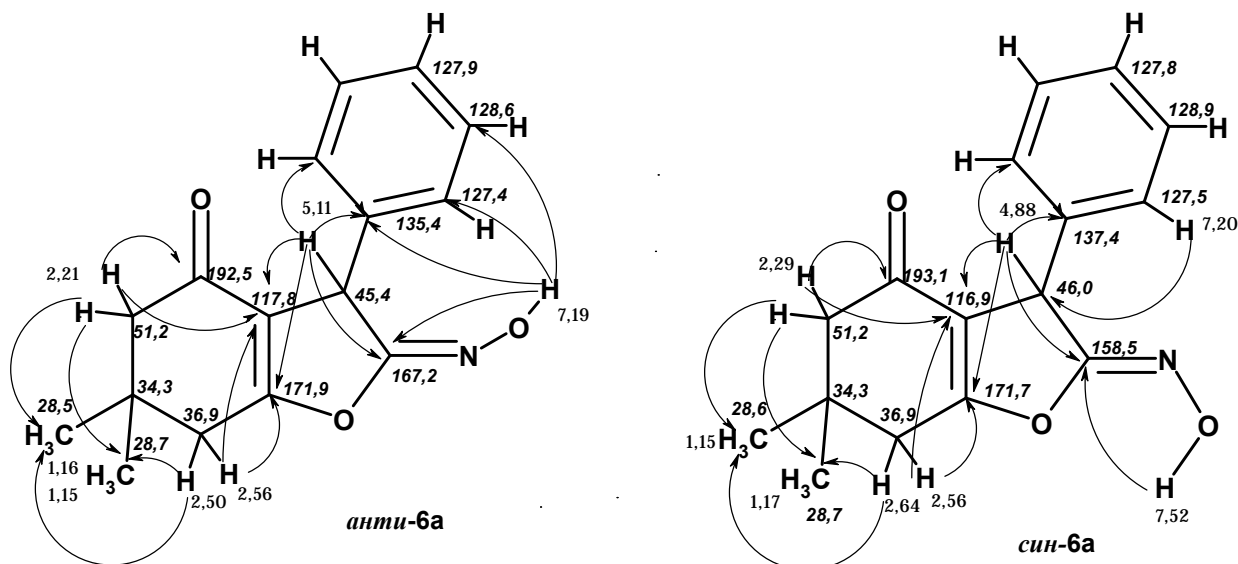


Рисунок 2.1 Кореляційний аналіз НМВС і НМҚС для 2-гідроксіміно-6,6-диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідробензофуран-4-ону **6a**

На COSY-спектрах обох ізомерів помітна взаємодія між атомами гідрогену фуранового кільця та метиленою групою димедонового фрагменту. Константа спин-спінової взаємодії між ними ($J = 2,4$ Гц) дає підстави стверджувати, що атом гідрогену фуранового кільця розташований не у сусідньому до метиленою групи положенні 5, а у положенні 3. Для *анти*-ізомеру слід би було очікувати взаємодію атома гідрогену оксимної групи з атомами карбону фуранового та фенільного кілець. Така взаємодія є, хоча і не надто сильна.

Отримані фураноноксими **6** переважно не плавляться чітко, у вузькому інтервалі температури, оскільки є сумішами двох (*син/анти*) ізомерів, і температура плавлення залежить від співвідношення ізомерів.

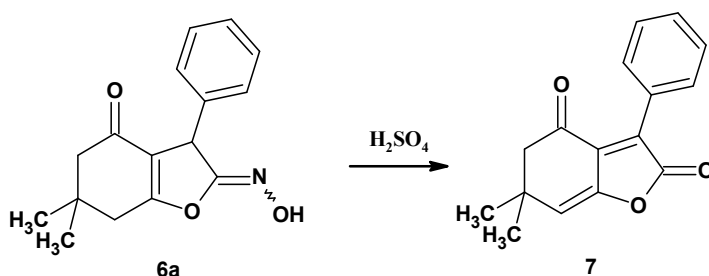
У своїх дослідженнях ми часто послуговувалися тонкошаровою хроматографією на силікагелевій пластинці для спостереження за перебігом

реакції та ідентифікації отриманих продуктів, зокрема оксимів **6**. Значення Rf будь-якого *син*-ізомеру на силікагелевій пластинці при застосуванні елюенту етилацетат–гексан було завжди меншим, ніж для *анти*-ізомеру. Тому вважаємо, що *син*-ізомер є полярнішим. У випадку *син*-ізомеру гідроксильна група здатна утворювати водневі зв'язки з силікагелем, що сповільнює просування речовини шаром сорбенту, натомість в *анти*-ізомеру гідроксильна група екранована фенільним ядром, а тому у меншій мірі зв'язується із сорбентом і швидше вимивається елюентом.

2.1.4 Перетворення фураноноксимів

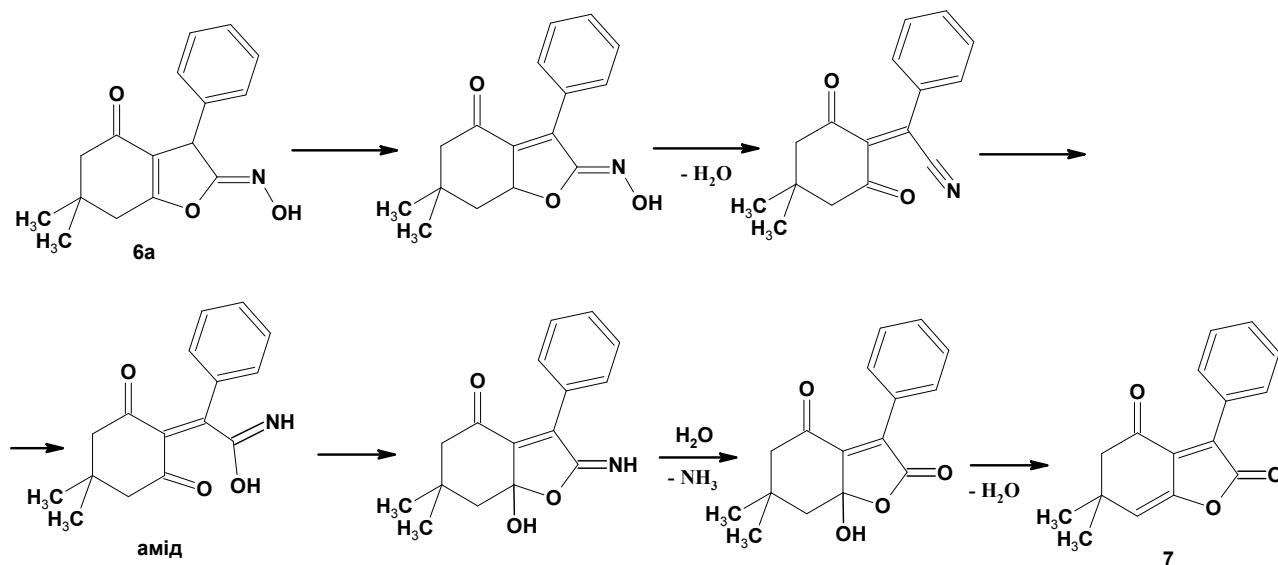
син-Фураноноксим **6a** при стоянні за кімнатної температури здатний частково перетворюватися в *анти*-ізомер **6a**, натомість *анти*-оксим подібним чином не трансформується. Більше того, *анти*-оксим не переходив у *син*-ізомер навіть при 12-годинному кип'ятінні в метанолі чи при стоянні у розчині натрій ацетату. З огляду на цей факт припускаємо, що в умовах досліджуваної реакції *син*-оксим **6a** може утворюватися безпосередньо лише у процесі циклізації, а не ізомеризації.

Оксимна група у сполуках **6** може бути використана для подальших трансформацій. У результаті розчинення в концентрованій сірчаній кислоті суміші оксимів **6a** було виділено новий продукт. За результатами аналізу ^1H ЯМР-спектру встановлено, що оксим перетворюється у лактон – 6,6-диметил-3-феніл-5,6-дигідробензофуран-2,4-діон **7**:



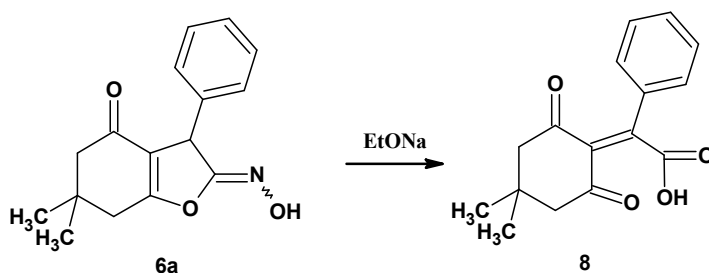
Утворення лактону **7** відбувалося також, коли оксим **6a** перемішувати при кімнатній температурі протягом 5 діб у діоксані за наявності 3 молів

тіонілхлориду (дослід 13). Утворення сполуки **7** можна пояснити наступним каскадом перетворень:



Подібна стадійність перетворень запропонована для реакції β -нітростирену з ацетилацетоном у суміші ДМСО–вода при нагріванні [74].

Надлишок етилату натрію сприяє перетворенню оксимів **6a** у нову сполуку. У результаті проведеної реакції виділено дві речовини **8a** і **8b**, 1H ЯМР-спектри яких майже не відрізняються (лише у **8b** сигнали атомів гідрогену в *орто*-положенні сильніше розщеплені, а сигнали димедонового фрагменту більш розмиті). Сполука **8b** має вигляд світло-жовтих кристалів і плавиться при $113^\circ C$, а **8a** – червона порошкоподібна речовина з температурою плавлення $75\text{--}77^\circ C$. Реакцію проводили при кімнатній температурі за наявності 2 еквівалентів етилату натрію протягом 6 год з наступною нейтралізацією реакційної суміші оцтовою кислотою. Сумарний вихід становив 44% (27% – **8b** і 17% – **8a**).

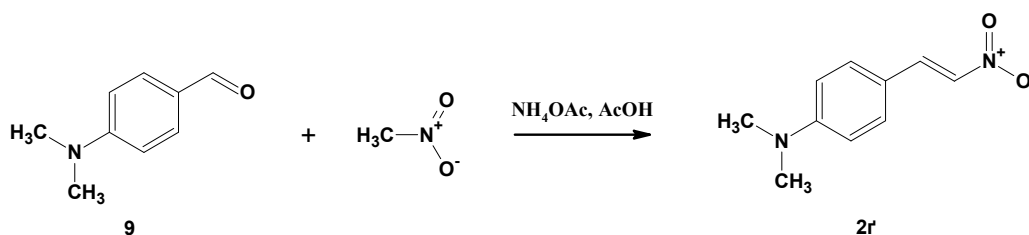


Очевидно, що сполука **8a** – це кислота, а **8b** – її натрієва сіль, яка залишається у розчині через те, що pK_a кислоти **8a** співмірна з константою

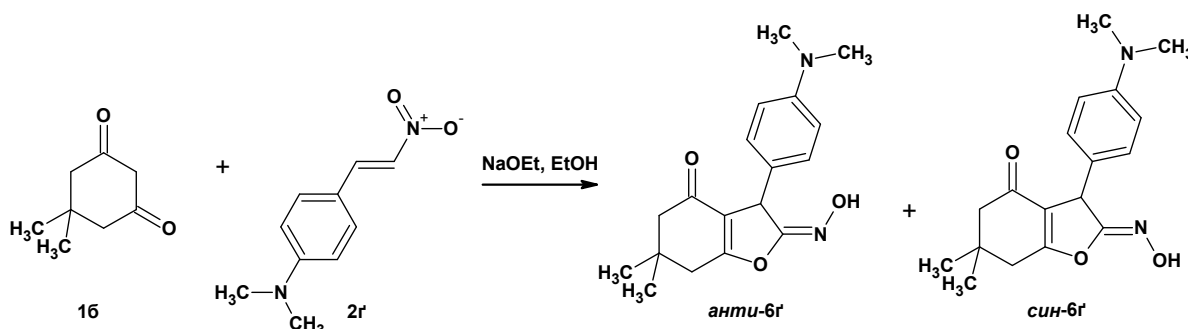
кислотності оцтової кислоти. Утворення кислоти **8a** вдасться зрозуміти, якщо поглянути на наведену вище схему формування лактону **7**. На одній зі стадій, ймовірно, утворюється амід, який гідролізує до її кислоти **8a**.

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

До наших досліджень не було даних про синтез оксиму **6** чи навіть адукту Міхаеля **5**, виходячи з 2-(4-диметиламінофеніл)-1-нітроетену **2г**. Спроба отримати відповідний стартовий нітроетен **2г** з використанням звичної методики [114] виявилася невдалою. Однак при кип'ятінні 4-диметиламінобензальдегіду **9** та нітрометану за наявності амоній ацетату протягом 1,5 год в оцтовій кислоті вдалося виділити необхідний нітроетен **2г** з виходом 30%:

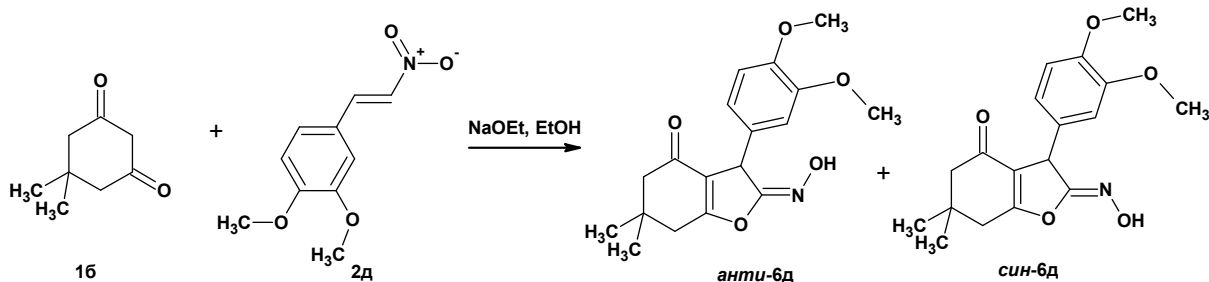


Реакція між нітроетеном **2г** та димедоном **16** проходила повільно. Але після 24 год перемішування реагентів при 20°C вдалося виділити очікувані оксими **6г** із сумарним виходом 92%:



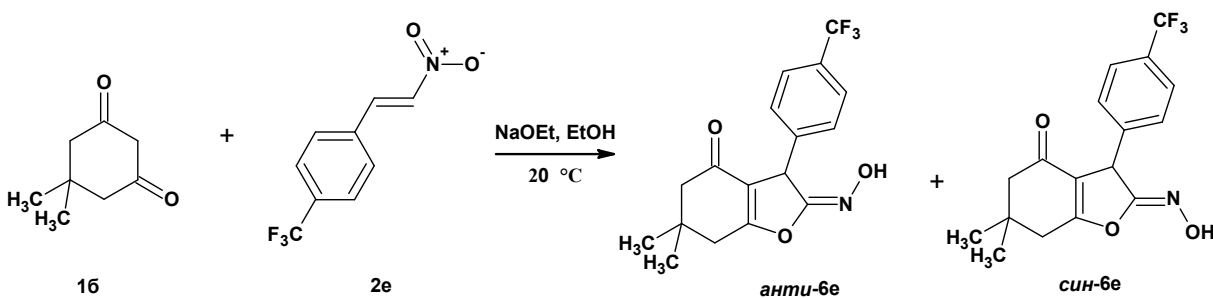
При 0°C 2-(3,4-диметоксифеніл)нітроетен **2д** та димедон **16** в розчині етилату натрію не реагують між собою навіть після 4 год перемішування, що можна пояснити недостатньою розчинністю нітроетену **2д**. При збільшенні

температури до кімнатної (20°C) конверсія вихідних сполук відбулася впродовж 1 год. Реакційну суміш виливали без нейтралізації у холодну воду і витримували при кімнатній температурі протягом 6 год. Після перекристалізації отримано суміш *анти*- і *син*-оксимів **6д** у співвідношенні 3:2 із сумарним виходом 86%.

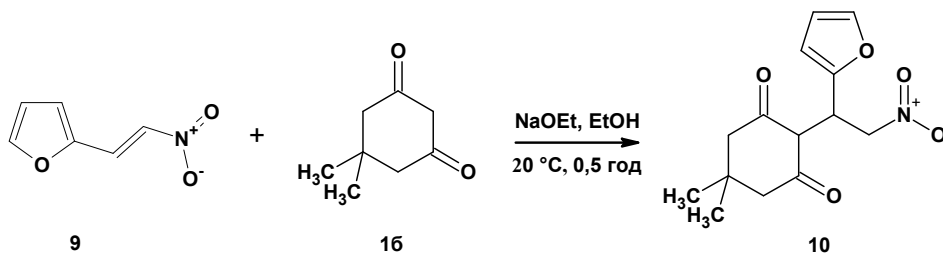


Цю ж суміш за результатами ТШХ виділено після перемішування реагентів **2д** та **16** в етанолі за наявності ацетату натрію протягом 48 год при 18-20 °С з виходом 92% (дослід 14).

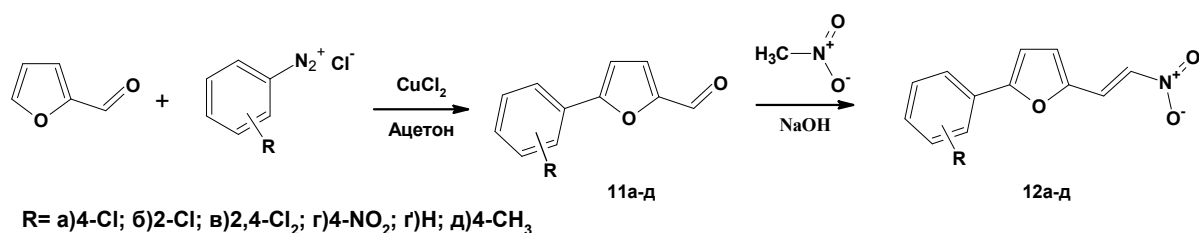
У результаті реакції димедону **16** та 2-(4-трифторметилфеніл)нітроетену **2е**, виділено суміш *син*-/*анти*-ізомерів оксиму **6е**, які проявляють високу антибактеріальну та антимікотичну дію (додаток В).



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 [115]:



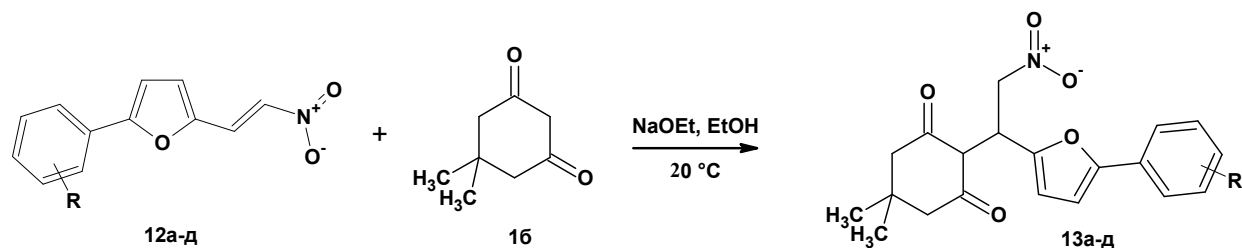
Виходи сполук **11** і **12**, а також температури плавлення нітроетенів **12** наведені у табл. 2.3

Таблиця 2.3

Характеристики сполук **11** і **12**

| R | Сполука | Вихід, % | Сполука | Вихід, % | Тпл, °C |
|---------------------|------------|----------|------------|----------|---------|
| 4-Cl | 11а | 34 | 12а | 40 | 150–151 |
| 2-Cl | 11б | 30 | 12б | 40 | 126–127 |
| 2,4-Cl ₂ | 11в | 45 | 12в | 39 | 137–140 |
| 4-NO ₂ | 11г | 60 | 12г | 43 | 234–236 |
| H | 11ґ | 18 | 12ґ | 20 | 108–111 |
| 4-CH ₃ | 11д | 15 | 12д | 15 | 115–117 |

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 (табл. 2.4):



Таблиця 2.4

Виходи сполук **13** і тривалість реакцій

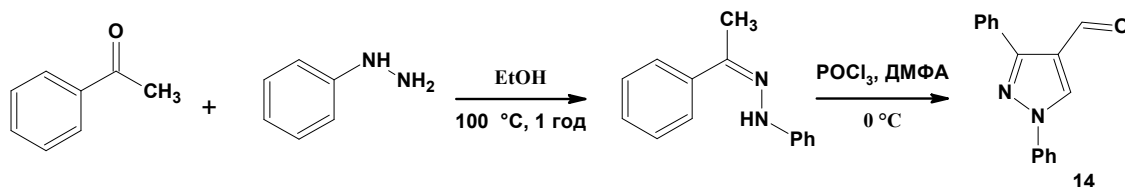
| Сполука | R | Тривалість, год | Вихід, % |
|---------|---|-----------------|----------|
| | | | |

| | | | |
|------------|-------------------|-----|----|
| 13a | 4-Cl | 3 | 85 |
| 13б | 2-Cl | 2 | 74 |
| 13в | 2,4-diCl | 12 | 59 |
| 13г | 4-NO ₂ | 12 | 58 |
| 13г | H | 0,5 | 67 |
| 13д | 4-CH ₃ | 1 | 62 |

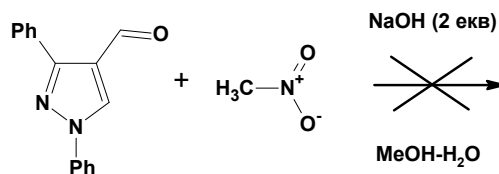
Із даних таблиці помітно, що реакція значно швидше проходить у випадку електронодонорних замісників. Акцепторні замісники сповільнюють реакцію приєднання, хоча, ймовірно тут відіграє роль не лише електронний ефект, але й гірша розчинність сполук **12** з такими замісниками у суміші етанол–діоксан.

У реакції з димедоном **16** випробувано нітроетени і з іншими п'ятичленими гетероциклами у β-положенні, а саме 4-(2-нітровініл)-1,3-дифенілпіразол **15** та 2-(2-нітровініл)тіофен **17**.

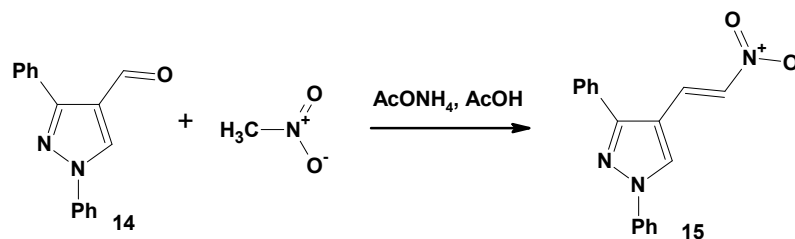
1,3-Дифенілпіразол-4-карбальдегід **14** був синтезований за такою схемою:



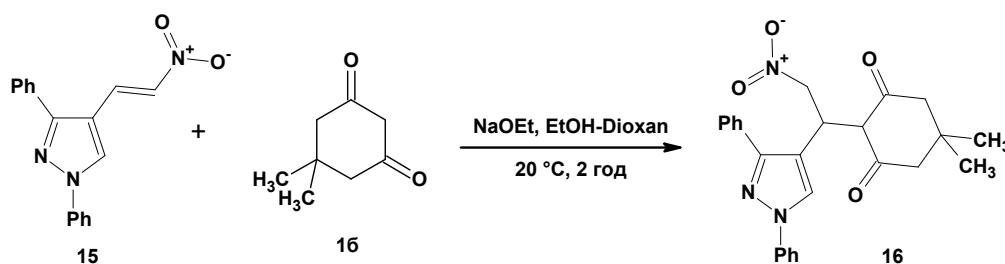
Нітроетен **15** не вдалося отримати взаємодією альдегіду **14** з нітрометаном за умов, в яких синтезували нітrostирени **2**. Збільшення кількості гідроксиду натрію до 2 еквівалентів та продовження часу реакції до 1 год при 0°C не дало бажаного результату.



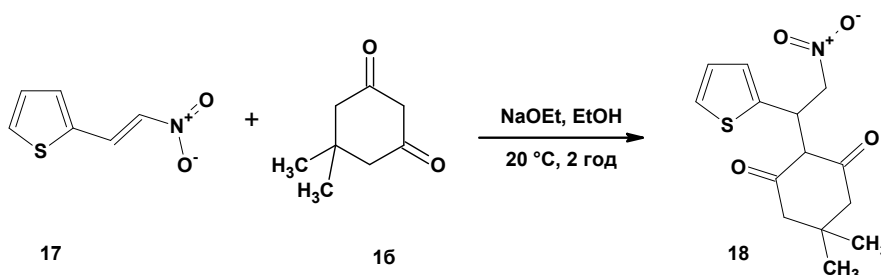
Однак в середовищі оцтової кислоти за наявності ацетату амонію вдалося отримати продукт конденсації **15** з виходом 72%:



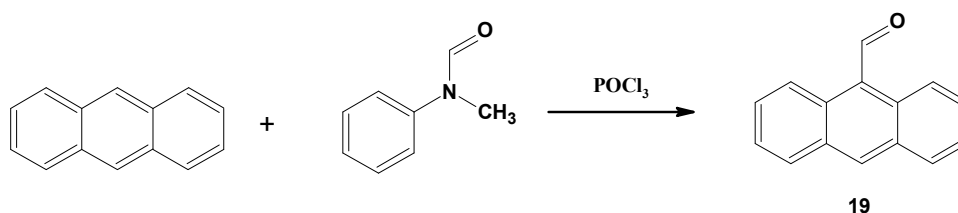
У результаті взаємодії 4-(2-нітровініл)-1,3-дифенілпіразолу **15** з димедоном **16** у розчині етанол–діоксан за наявності етилату натрію при 20°C протягом 2 год виділено адукт Міхаеля **16** з виходом 93%.



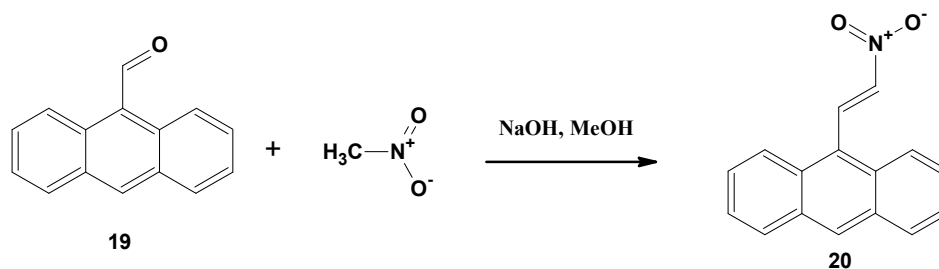
2-(2-Нітровініл)тіофен **17**, отриманий з тіофен-2-карбальдегіду та нітрометану у метанольно-водному розчині натрій гідроксиду, взаємодіє в етанольному розчині етилату натрію з димедоном **16** аналогічно з утворенням лише адукту Міхаеля **18** з виходом 87%:



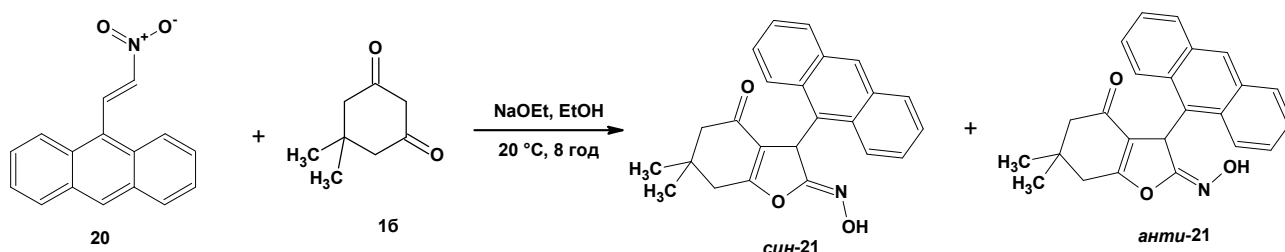
Антраценальдегід **19** був отриманий формілюванням антрацену за допомогою N-метил-N-фенілформальдегіду згідно методу Вільсмера з виходом 86 %:



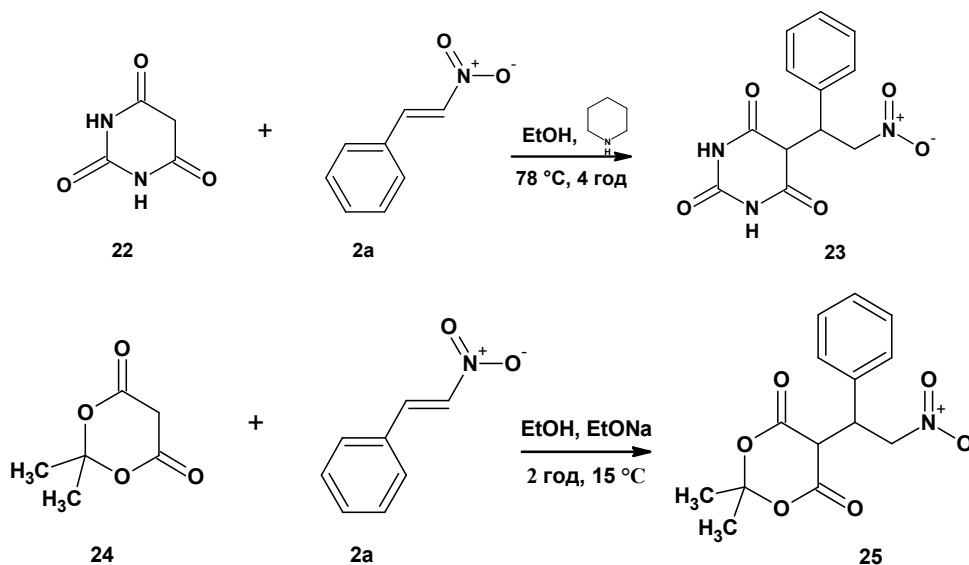
Необхідний 9-(2-нітровініл)антрацен **20** синтезовано взаємодією альдегіду **19** та нітрометану в метанольному розчині натрій гідроксиду з виходом 45 %:



З'ясовано, що 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:



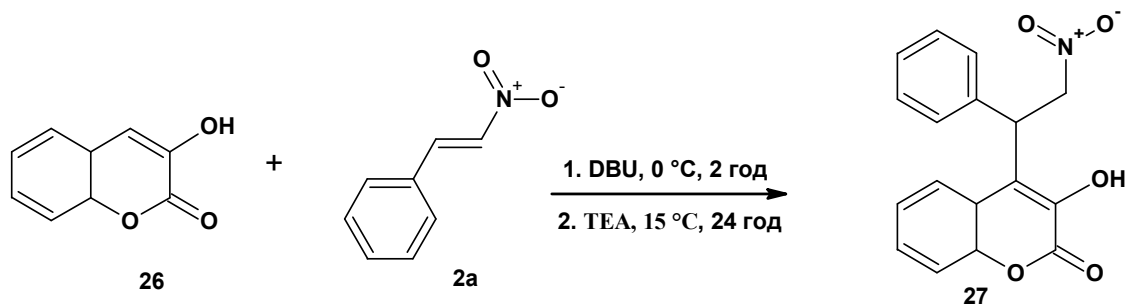
Окрім димедону та дигідрорезорцину випробовувалися в реакції й інші циклічні шестичленні СН-кислоти. Зокрема, при застосуванні барбітурової кислоти **22** та кислоти Мельдрума **24** були виділені адукти Міхаеля **23** і **25** з виходами 46% і 45% відповідно:



Сполука **25** виявилась нестійкою до нагрівання і розкладається вже при висушуванні.

При взаємодії 3-гідроксикумарину **26** з нітrostиреном **2a** при 0°C за наявності сильної основи (DBU) утворюється адукт Міхаеля **27** (79%), який

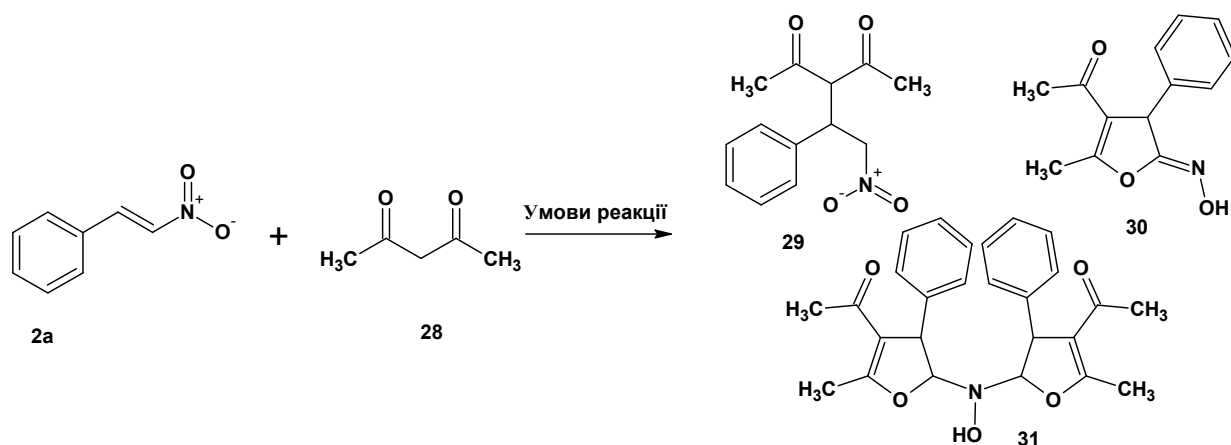
також був виділений з виходом 85% після проведення реакції при 15°C протягом 24 год з каталітичною кількістю триетиламіну:



2.2. Взаємодія 1-нітроетенів з нециклічними СН-кислотами

З літературних джерел відомо, що такі СН-кислоти як ацетилацетон та естери ацетооцтової кислоти реагують з нітростиреном, утворюючи зазвичай адукти Міхаеля. Виняток описаний лише один [77], де зафіксували утворення дифурилоксиму.

З'ясовуючи особливості застосування у досліджуваній реакції нециклічних дикетонів, ми дослідили взаємодію ацетилацетону **28** з нітростиреном. Зважаючи на результати реакцій між димедоном та нітростиреном, ми спробували отримати взаємодією нітростирену з ацетилацетоном ще невідомий дотепер оксим **30**, аналогічний до оксиму **6**. Встановлено, що, залежно від умов проведення реакції (табл. 2.5), утворюються продукти **29–31**:



Таблиця 2.5

Умови проведення реакцій β -нітrostирену з ацетил ацетоном і виходи продуктів

| Номер досліду | Розчинник | t, °C | Тривалість | Добавка | Продукт | Вихід, % |
|---------------|---------------------------------|-------|------------|-----------------------------|-------------------|----------|
| 15 | EtOH | 15 | 5 хв | EtONa (0,1 екв) | 29 | 60 |
| 16 | EtOH | 78 | 24 год | – | 31 та інші | – |
| 17 | EtOH | 15 | 30 хв | TEA (0,1 екв) | 29 | 80 |
| 18 | EtOH | 78 | 8 год | L-Пролін (0,03 екв) | 30-а | 11* |
| | | | | | 30-с | 11* |
| 19 | MeOH | 20 | 25 хв | ДБУ (2 краплі) | суміш | – |
| 20 | MeOH | 25 | 24 год | NH ₄ OAc (1 екв) | суміш | – |
| 21 | MeOH | 20 | 3 доби | L-Пролін (0,2 екв) | 29 | 63 |
| 22 | MeOH | 64 | 24 год | L-Пролін (0,2 екв) | суміш | – |
| 23 | CH ₃ CN | 20 | 5 год | TEA (2 краплі) | 29 та інші | – |
| 24 | CH ₃ CN | 20 | 25 год | TEA (2 краплі) | суміш | – |
| 25 | CHCl ₃ | 20 | 24 год | L-Пролін (0,03 екв) | вихідні | – |
| 26 | CH ₂ Cl ₂ | 3 | 5 діб | TEA (0,05 екв) | 29 | 55 |
| 27 | піридин | 20 | 7 діб | – | 30 та інші | 9 |

* виділено за допомогою хроматографічної колонки.

Майже в усіх апробованих умовах спостерігали утворення адукту Міхаеля. Реакція не проходила лише у випадку використання хлороформу з мізерними кількостями проліну (дослід 25), що можна пояснити малою розчинністю амінокислоти в неполярному розчиннику.

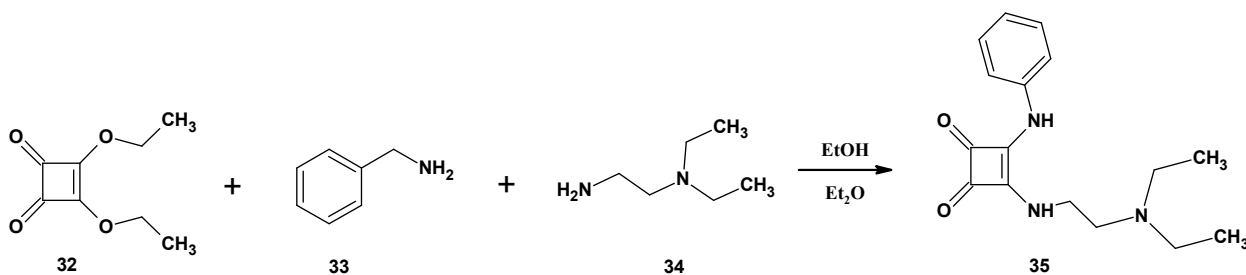
На наступній стадії адукт Міхаеля міг піддаватися перетворенням з утворенням оксимів **30** і **31**, якщо реакційну суміш перетримувати, нагрівати

протягом певного часу, або використовувати сильну основу. Перетворення адукту Міхаеля значно легше проходить в протонних розчинниках.

Цільовий оксим **30** був виділений з використанням хроматографічної колонки лише у досліді 16. При цьому вдалося розділити *син*- і *анти*-ізомери. Зважаючи на дані тонкошарової хроматографії, ми припускаємо, що оксими **30** можна виділити хроматографунням на колонці і у дослідях 19, 20, 22, 24, 27. Складність отримання індивідуального оксиму пояснюється конкурентною реакцією утворення біфурилоксиму **31** та можливістю перетворення самого оксиму **30** в інший ізомер із міграцією подвійного зв'язку, що спостерігали у піридині (дослід 27), або ж внаслідок рециклізації [84].

Біфурилоксим **31** можна виділити при нагріванні реагентів в протонному розчиннику. Виявилось, що для цього не завжди потрібна основа (дослід 16).

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



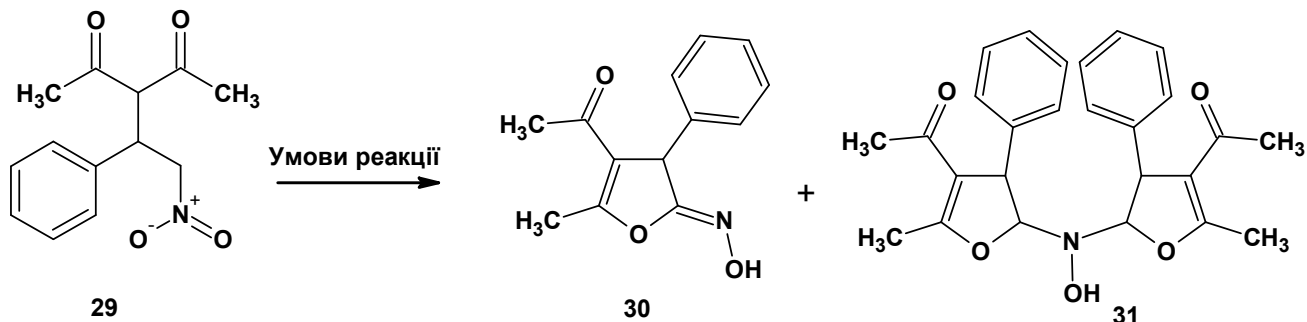
Відомо, що такі сполуки використовують як асиметричні каталізатори у подібних реакціях. Загалом, хімія каталізаторів на основі амідів квадратної кислоти останнім часом інтенсивно розвивається. Їх використовували, зокрема, і як каталізатори у реакціях Міхаеля при приєднанні СН-кислот до нітроетенів.

Проводячи реакцію з цим каталізатором у середовищі толуену 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**.

Синтез оксимів з адукту Міхаеля

З'ясовано, що при кип'ятінні в етанолі впродовж 24 год без каталізатора адукт Міхаеля **29** перетворюється в оксими **30** та **31** (дослід 28). Випробувані й

інші умови циклізації (табл. 2.6). При додаванні натрій ацетату чи ДБУ ця ж реакція відбувається за 3 год при кімнатній температурі, причому утворення обидвох продуктів йде паралельно:



Таблиця 2.6

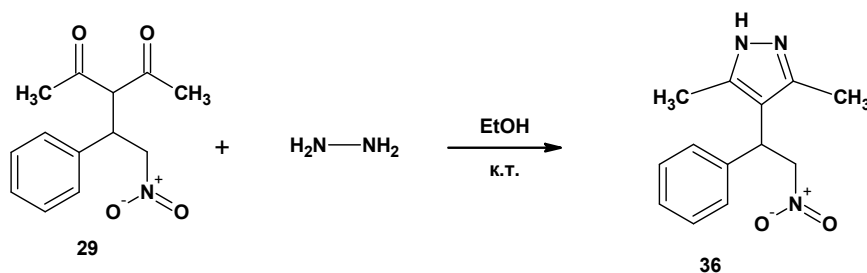
Умови циклізації сполуки **29**

| Номер досліду | Розчинник | Добавка | T, °C | Тривалість | Продукт |
|---------------|-------------------|--------------------|-------|------------|---------------|
| 28 | EtOH | – | 78 | 24 год | 30+31 |
| 29 | EtOH | AcONa | 25 | 3 год | 30+31 |
| 30 | MeOH | NH ₄ Cl | 64 | 8 год | складна суміш |
| 31 | Pyridine | – | 60 | 20 год | складна суміш |
| 32 | Ac ₂ O | ДБУ (1 краплі) | 25 | 24 год | 30+31 |
| 33 | - | ДБУ (5 краплі) | 25 | 10 хв | 31+30 |
| 34 | Толуен | ДБУ (1 краплі) | 20 | 2 доби | 31 |

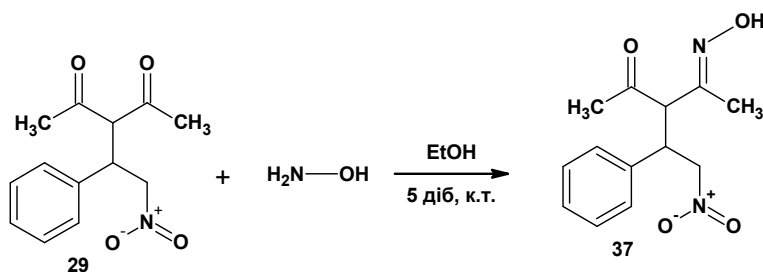
За наявності натрій ацетату вже за 3 год при кімнатній температурі адукт Міхаеля майже повністю перетворився на суміш **30** і **31**. Утворення обидвох продуктів йде паралельно (дослід 29). Утворення оксимів відбувається за наявності ДБУ при кімнатній температурі. При цьому переважає процес утворення дифурилоксиму **31**.

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



Для підтвердження структури отриманих оксимів **30** та **31** проведено аналіз одно- і двовимірних ЯМР-спектрів. Для оксиму *син-30* наведена структура не є настільки очікуваною, як для оксиму *син-6а*, оскільки у цьому випадку можливе зміщення подвійного зв'язку з локалізацією його між атомами С3–С4. Аналіз COSY-спектру (рис. 2.2) підтверджує будову сполуки **30**:

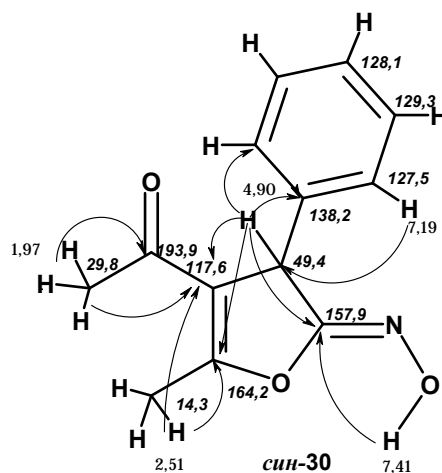


Рисунок 2.2 Кореляційний аналіз НМВС і НМҚС для (2*Z*)-гідроксіміно-4-ацетил-5-метил-3-фенілфуран-2(3*H*)-ону **30**

Проведено також аналіз двовимірних ЯМР-спектрів дифурилгідроксиламіну **31** (рис 2.3), який підтвердив запропоновану будову.

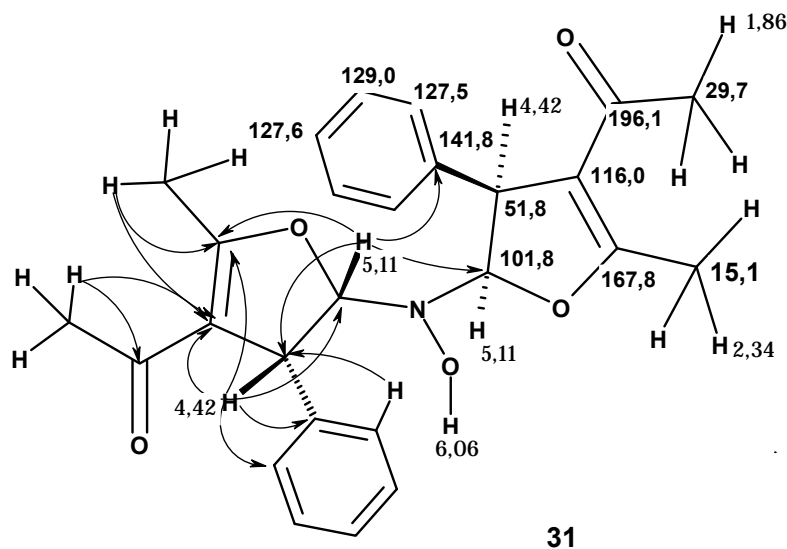


Рисунок 2.3 Кореляційний аналіз НМВС і НМҚС для сполуки **31**

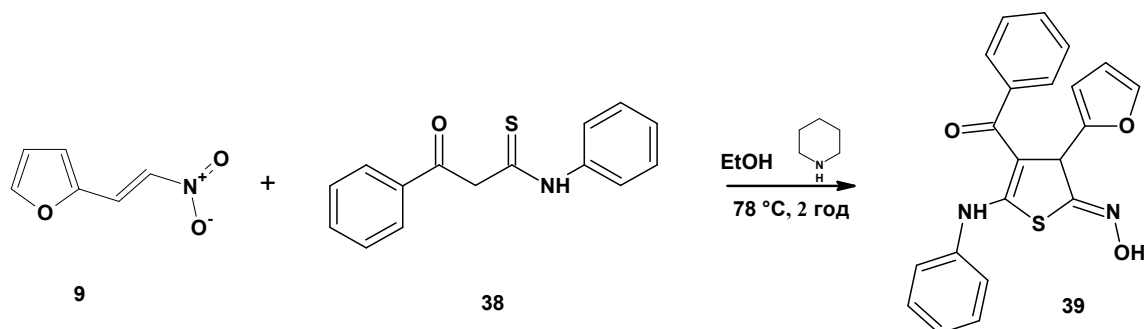
Як і для оксимів **6** та **30**, для атома гідрогену у положенні 3 фуранового кільця сполуки **31** (δ 4.42 м.ч.) характерна взаємодія з атомами С1 і С2 у фенільному ядрі та зі всіма атомами карбону цього фуранового циклу. Цікаво виглядає просторова взаємодія атома гідрогену у другому положенні фуранового кільця (δ 5.11 м.ч.) з тим же “другим” атомом карбону іншого фуранового циклу (δ = 101.8 м.ч.) та “першим” атомом карбоном фенільного ядра (δ 141.8 м.ч.).

Взаємодія нітроетенів з тіоамідами

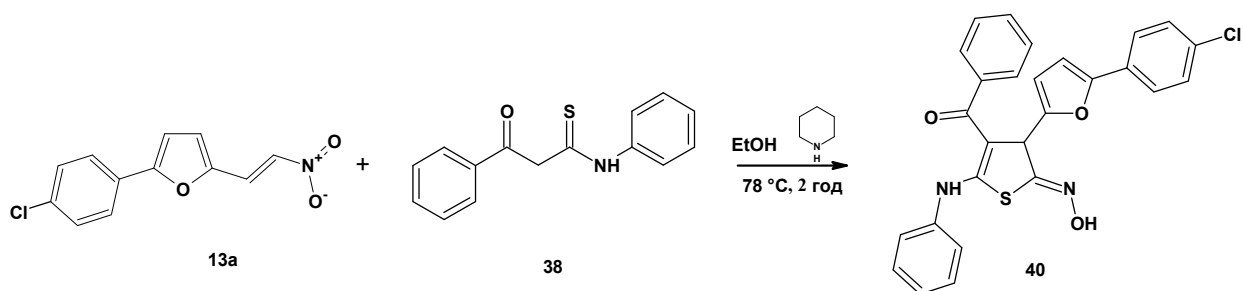
Досліджено взаємодію низки гетарил- та арилнітроетенів з 3-оксо-3,*N*-дифеніл-тіопропіонамідом **38**. При нагріванні 2-арил-1-нітроетенів **2** тіоамідом **38** за наявності каталітичних кількостей третинних амінів утворюються тієноноксими. Цю реакцію раніше частково дослідила група Христини Богданович-Швед [85–87].

У тих самих умовах ми провели реакцію між 2-фурил-1-нітроетеном **9** та бензоїлтіоацетанлідом **38**. Після 2 год кип'ятіння у спиртовому розчині з

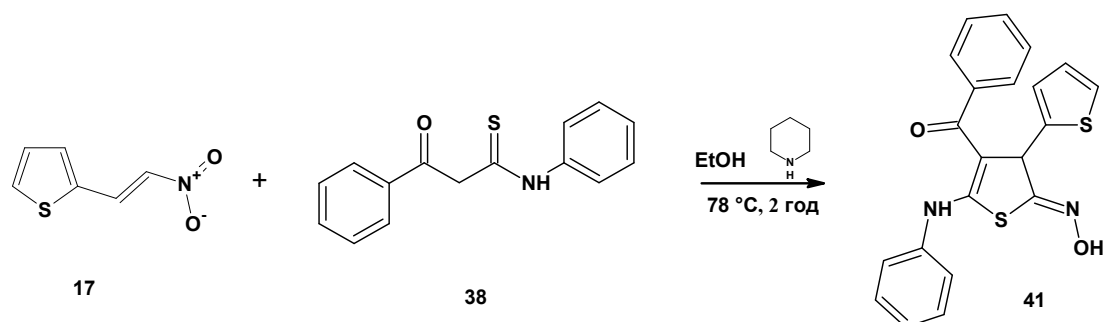
каталітичними кількостями піперидину виділено тієноноксим **39** з виходом 48%:



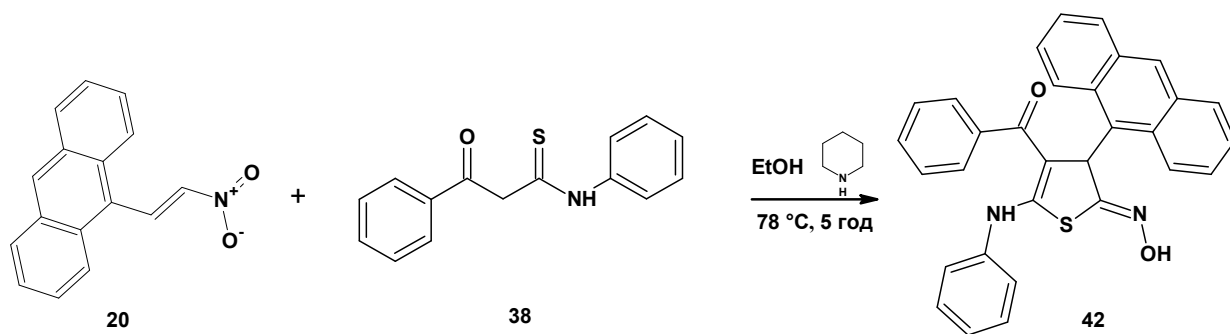
Тієноноксим утворився також при використанні 2-[5-(4-хлорфеніл)-2-фурил]-1-нітроетену **13**, але із значно кращим виходом 83%:



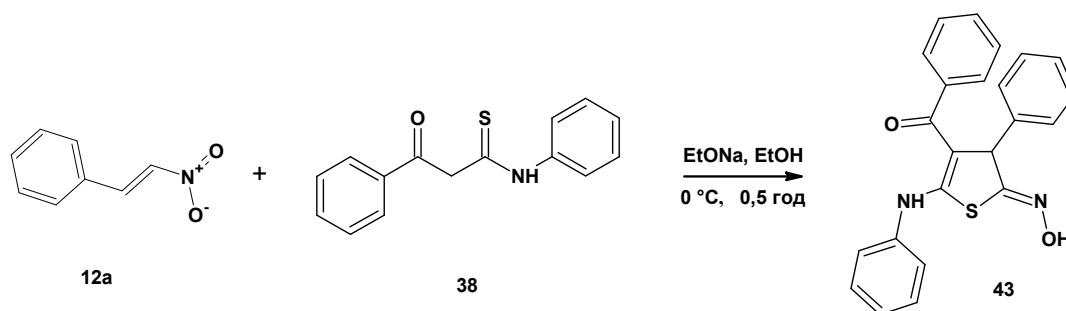
У результаті реакції 2-тієнілнітроетену **17** з бензоїлтіоацетанлідом **38** отримано тієноноксим **41** з виходом 42%:



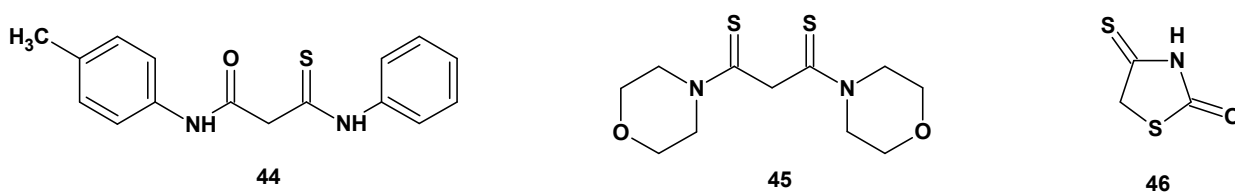
У цій реакції перевірили також нітроетен із об'ємним замісником у положенні 2. 9-(2-Нітровініл)антрацен **20** виявився найменш активним у цій реакції (сполуку **42** виділили з виходом 30% після п'ятигодинного кип'ятіння реагентів), що можна пояснити стеричними ефектами.



Встановлено, що тієноноксими утворюються і в умовах, які є оптимальними для реакції між нітростиренами та циклічними β-дикетонами. Так нітростирен **2a** при перемішуванні протягом 30 хв з бензоїлтіоацетанілідом **38** утворює тієноноксим **43** з виходом 45%. Реакційну суміш охолоджували льодом; при кімнатній температурі ця суміш чорніла.



Окрім бензоїлтіоацетаніліду **38** у реакції з нітроетенами перевіряли й інші тіоаміди: тіоамід малонової кислоти **44**, дитіоморфолід **45** та ізороданін **46**:



Встановлено, що ні тіоамід малонової кислоти **44**, ні дитіоморфолід **45** не реагують з нітроетеном **2a**. Після 2 год кип'ятіння у спиртовому розчині з піперидином в обидвох випадках виділено вихідні реагенти. Не помічено взаємодії і після додавання етилату натрію при 0°C, а при кімнатній температурі у випадку **44** спостерігали почорніння реакційної суміші.

Розчин ізороданін **46** та нітроетену **2a** при нагріванні з піперидином відразу темніє, а при проведенні реакції за кімнатної температури не вдалося виділити індивідуальний продукт.

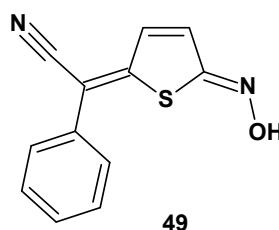
Відзначимо, що у результаті взаємодії нітроетенів з тіоанлідом бензоїлоцтової кислоти у всіх випадках було виділено лише один ізомер – *син*-оксим. Утворення іншого не виявляли навіть за допомогою ТШХ. Про утворення іншого геометричного ізомеру не згадується і в літературі [85–87].

2.3. Реакції похідних 2-нітротіофену з метиленактивними сполуками

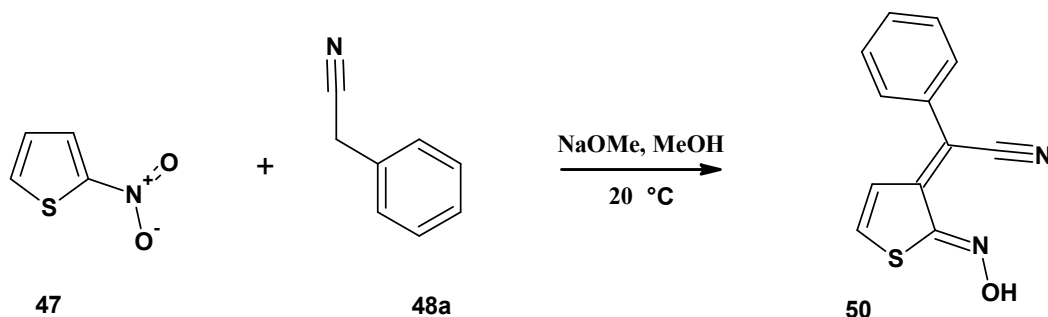
розширюючи сферу застосування реакції нітроетенів з метиленактивними сполуками, як аналог нітроетенів використали 2-нітротіофен, який теж містить нітрогрупу, зв'язану з sp^2 -гібридизованим атомом карбону. аналіз літературних джерел показує, що, на відміну від реакцій нітроетенів з СН-кислотами, продукт приєднання СН-кислот до нітротіофенів нестабільний, що пояснюється необхідністю додаткової енергії для компенсації деароматизації тіофенового кільця. Тому для того, щоб приєднання СН-кислоти до нітротіофену відбулося, необхідно, щоб реакція перетворення адукту в інший продукт, зокрема оксим, була значно швидшою, ніж реакція розпаду утвореного σ -комплексу.

2.3.1. Уточнення структури тієнооксиму

У 2003 році вийшла стаття Є. Сувінського, в якій вперше описується реакція арилацетонітрилу з 2-нітротіофеном. У ній зазначено, що при взаємодії 2-нітротіофену **47** з арилацетонітрилом **48a** у спиртовому розчині алкоголяту натрію утворюється тієнооксим **49** з виходом 62% [111].



При спробі відтворити дослід ми отримали інший ізомер тієнооксиму **50**, щоправда з нижчим виходом – 28%, у якому арилацетонітрильний фрагмент приєднаний у третє положення тіофенового кільця, а не в положення 5 [116]:

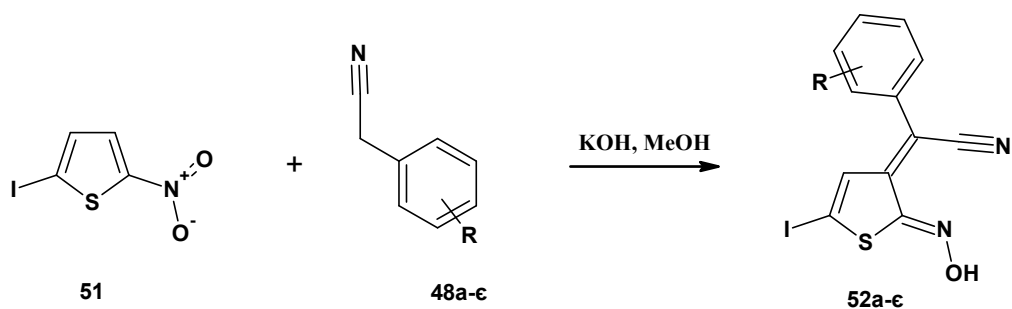


Будова сполуки **50** була підтверджена ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами, а також рентгенографічним аналізу (див. додатки А, Б). Хімічні зсуви сигналів протонів на спектрах оксимів, отриманих Є. Сувінським, і нами приблизно однакові (відхилення $\pm 0,02$ м.ч.), константи спин-спінової взаємодії тіофенових протонів в обидвох випадках рівні – 7 Гц. Тому припускаємо, що насправді група Є. Сувінського теж виділила оксим **50**, а не **49**.

Надалі, для того щоб зосередити увагу на перебігу самого процесу відновлення нітрогрупи у реакціях з СН-кислотами і не відволікатися на докази регіоселективності реакції, за об'єкт дослідження вибрали 5-заміщені 2-нітротіофени. Зазначимо, що навіть при встановленій регіоселективності теоретично можуть утворюватись 4 геометричних ізомери оксимів 2-тієнону, враховуючи *син-/анти*-ізомерію по оксимній групі та *Z-/E*-ізомерію по метиліденовій групі.

2.3.2. Взаємодія 5-йод-2-нітротіофену з арилацетонітрилами

З'ясовано, що при взаємодії 5-йод-2-нітротіофену **51** з арилацетонітрилами **48** у спиртовому розчині лугу відбувається відновлення нітрогрупи з одночасним приєднанням в β -положення арилацетонітрильного фрагменту та виділенням молекули води. Утворюються оксими 2-тіофенону **52** (табл. 2.7) з виходами 53–67% [117].

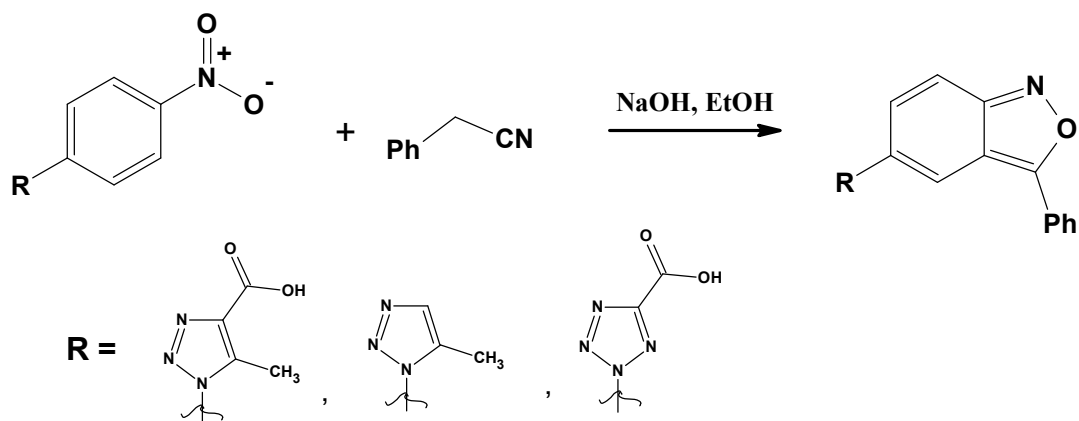


Таблиця 2.7

Виходи і температури плавлення сполук **52**

| Сполука | R | Вихід, % | Т.пл., °С |
|------------|-------------------|----------|-----------|
| 52a | H | 67 | 175–178 |
| 52б | 4-CH ₃ | 53 | 187–190 |
| 52в | 4-F | 67 | 163–167 |
| 52г | 4-Cl | 66 | 198–202 |
| 52г | 4-Br | 61 | 221–222 |
| 52д | 4-CN | 63 | 140–142 |
| 52e | 2-Cl | 58 | 216–217 |
| 52є | 2,4-diCl | 52 | 210–212 |

Попередньо ми дослідили реакції 4-заміщених нітроаренів з арилацетонітрилами, що проходять з утворенням бенз[с]ізоксазолів [118]:



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

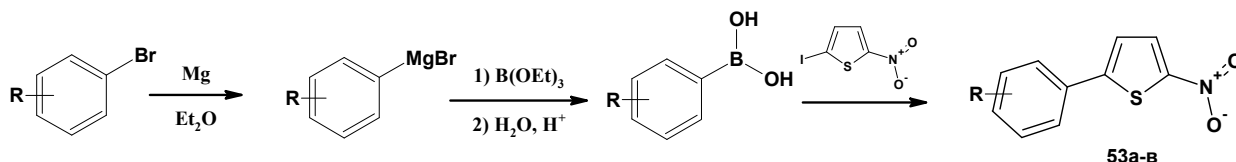
утворюється. Це можна, зокрема, пояснити більшим кутом (77°) між замісниками у сусідніх положеннях (2- і 3-) тіофенового циклу, ніж у випадку бензольного ядра (60°), що ускладнює анелювання ізоксазольного циклу до тіофенового.

Отримані оксими **52a–e** мають *син*-конфігурацію, хоча в спектрах ^1H ЯМР неочищених продуктів видно незначні кількості й *анти*-ізомеру, який втрачається при виділенні і очистці.

Отримані тієнооксими **52** плавляться з розкладом, інколи при цьому спостерігається виділення бурого диму (NO_2). При контакті з розжареною мідною дротиною сполука **52a** спонтанно розкладається з утворенням NO_2 та чорного залишку.

2.3.3. Взаємодія 5-арил-2-нітротіофенів з арилацетонітрилами

У реакції з фенілацетонітрилом **48a** було випробувано 5-арил-2-нітротіофени **53a–в** (табл. 2.8). Їх отримували арилюванням 5-йод-2-нітротіофену **51** за реакцією Сузукі з відповідними арилборними кислотами за нижче наведеною схемою [117]:

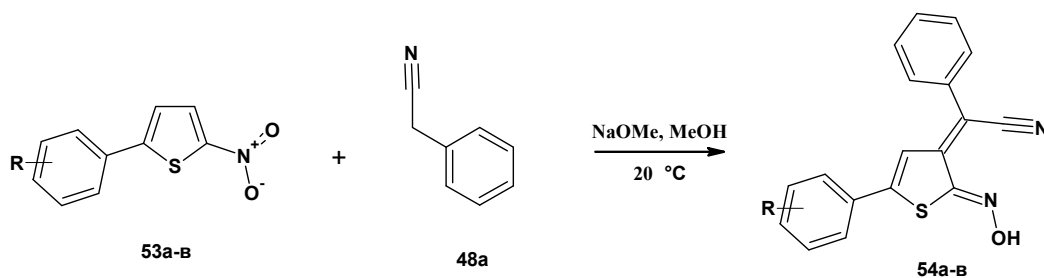


Таблиця 2.8

Виходи і температури плавлення сполук **52**

| Сполука | R | Вихід, % | Т.пл., °C |
|------------|-------|----------|-----------|
| 53a | H | 88 | 119–120 |
| 53б | 2-OMe | 63 | 103–104 |
| 53в | 2-OEt | 60 | 91 |

Отримані 5-арил-2-нітротіофени **53** взаємодіють з фенілацетонітрилом з утворенням оксимів тіофен-2-онів **54a–в** з виходами 41–49%:



Таблиця 2.9

Виходи і температури плавлення сполук **54**

| Сполука | R | Вихід, % | Т.пл., °C |
|------------|-------|----------|-----------|
| 54a | H | 41 | 173 |
| 54б | 2-OMe | 43 | 238 |
| 54в | 2-OEt | 49 | 228 |

Будова сполук **54a–в** підтверджена даними спектрів ^1H ЯМР, а оксиму **54a** – ще й даними рентгеноструктурного дослідження (див. додаток А, Б) [117]. Молекула оксиму **54a** не планарна: площина бензольного ядра ацетонітрильного фрагменту відхиляється від площини фуранового циклу на 45.06° , а бензольне кільце у 5-положенні – на 7.4° . У кристалі є лише *анти*-ізомер оксиму **54a**, дві молекули якого утворюють центросиметричний димер, що утримується Ван-дер-Ваальсівською взаємодією та міжмолекулярними зв'язками O–H...N оксимних груп. Молекули групуються в завдяки π - π -взаємодії.

2.3.4 Взаємодія 5-йод-2-нітротіофенів з гетарилацетонітрилами, похідними ціан оцтової кислоти та іншими СН-кислотами

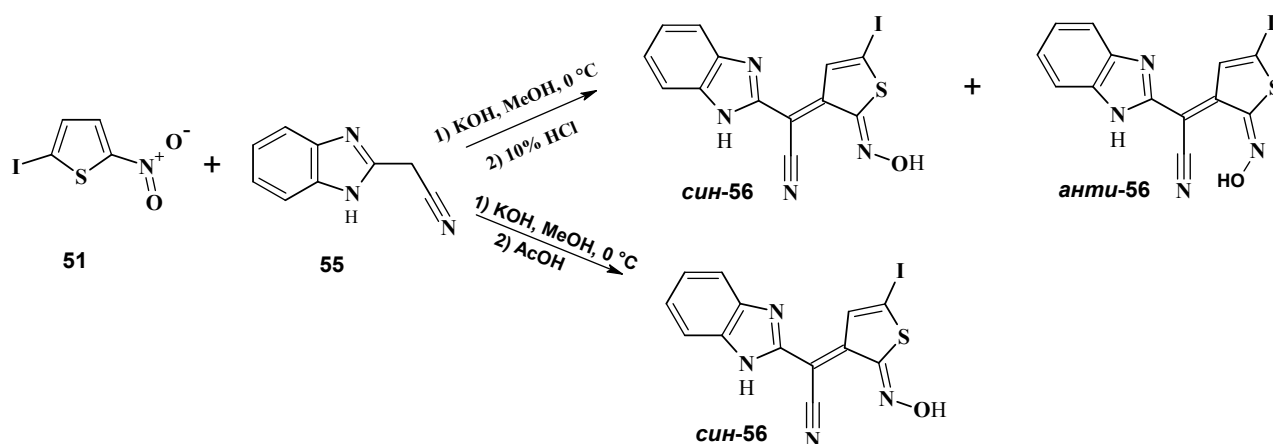
З метою докладнішого вивчення реакції 2-йод-5-нітротіофену **51** з метиленактивними нітрилами та пошуку нових шляхів її перебігу ми використали гетарилацетонітрили різної будови та варіювали умови проведення реакції [119].

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**. З огляду на наявність NH-фрагмента в бензімідазоліацетонітрилі **55** для зменшення кількості побічних продуктів реакцію проводили в м'якших умовах за температури 0°C. У реакційну суміш 2-йод-5-нітротіофен **51** вносили твердим, а не у вигляді розчину, оскільки очікували, що весь субстрат перейде у добре розчинний у цьому випадку комплекс Мейзенгеймера. Червоний розчин перемішували протягом 30 хв, доки не прореагував 2-йод-5-нітротіофен **51**. За перебігом реакції стежили, використовуючи ТШХ.

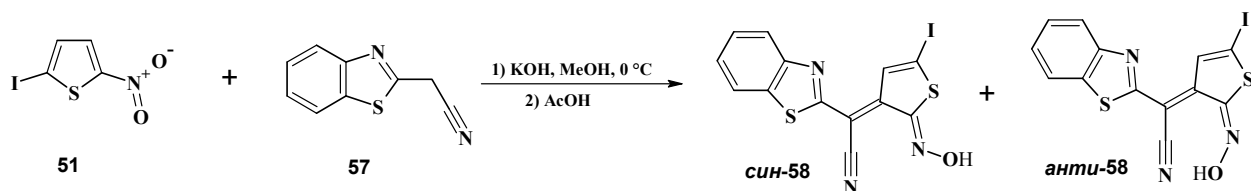
Залежно від методу виділення отримували один або суміш двох ізомерів. Немає певності, чи це два *Z/E*-ізомери чи *син/анти*-ізомери, однак зважаючи на попередні наші дослідження, ми припускаємо, що і в даному випадку утворюється суміш *син/анти*-ізомерів. Оскільки у попередніх дослідженнях виділяли лише продукти, в яких нітрильна та оксимна групи знаходилися у "цис"-положенні стосовно інтернального C=C-зв'язку (це підтвердив і рентгеноструктурний аналіз), то припускаємо, що ця закономірність не порушується і утворюються *E*-ізомери.

Помічено, що коли реакційну суміш виливали у крижану воду і підкислювали 10% HCl, продуктами виявилися два ізомери **56**. Натомість, якщо реакційну суміш нейтралізувати еквівалентною кількістю оцтової кислоти з подальшим виливанням у крижану воду, то утворюється лише один ізомер:

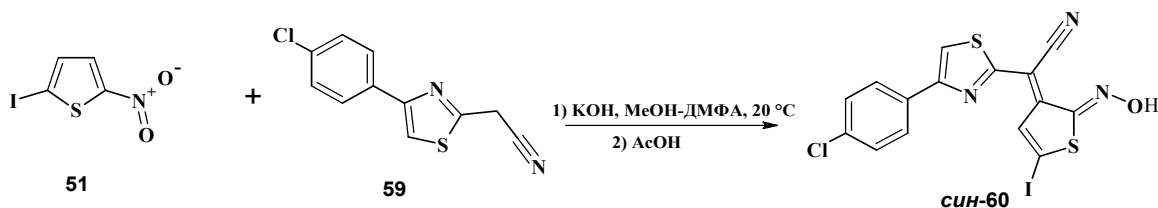


Розроблена методика успішно використана для проведення взаємодії між 2-йод-5-нітротіофеном **51** та бензотіазоліацетонітрилом **57**. Синій розчин

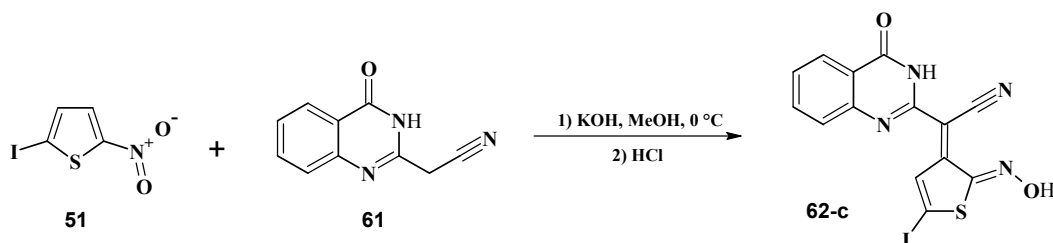
перемішували протягом 30 хв. У результаті реакції виділено суміш *анти*- (*анти*-**58**) та *син*-оксимів (*син*-**58**) з сумарним виходом 93%:



4-(4-Хлорофеніл)тіазол-2-іацетонітрил **59** не розчинявся у спиртовому розчині, тому реакцію проводили за кімнатної температури у суміші метанол–ДМФА. Реакція закінчилась через 30 хв, отримали лише один ізомер оксиму **60**:

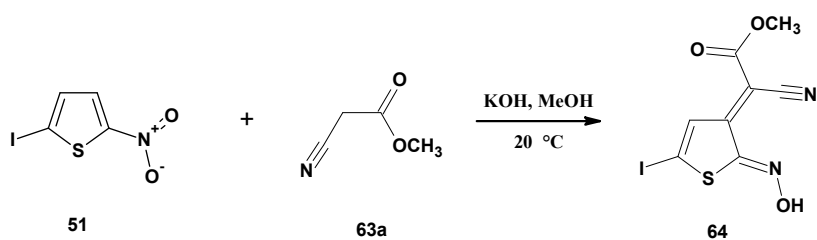


Один ізомер було зафіксовано і у реакції 5-йод-2-нітротіофену **51** з (4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)ацетонітрилом **61**. Після перемішування впродовж 1 год і підкислення 10% HCl (оцтова кислота була заслабкою для осадження продукту) отримали продукт *син*-**62** малиново-оранжевого забарвлення:



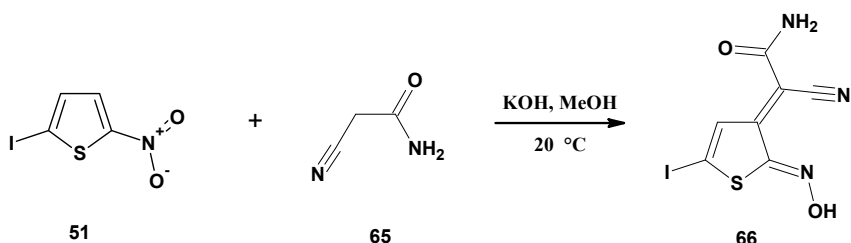
Синтезовані сполуки **56**, **58**, **60** і **62** чутливі до нагрівання, що ускладнює їхнє очищення методом перекристалізації, та розкладаються при вимірюванні температури плавлення.

У літературі немає даних про взаємодію похідних ціаноцтової кислоти ні з нітробенzenом, ні з нітрогетаренами. Ми з'ясували, що при взаємодії 5-йод-2-нітротіофену **51** з метиловим естером ціаноцтової кислоти **63a** з виходом 52% утворюється оксим тіофен-2-ону **64** [120]:



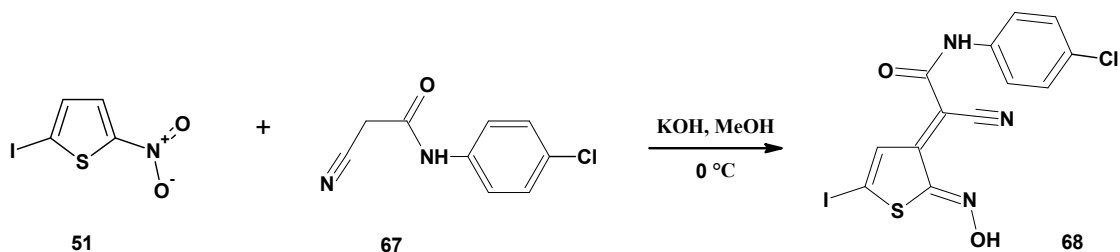
Відзначимо, що метиловий естер (сполука **64**) одержували також з етилового та ізопропілового естерів ціаноцтової кислоти, що пояснюється переестерифікацією первинного продукту в умовах проведення реакції.

Успішним у цій реакції виявилось використання амиду ціаноцтової кислоти **65**. У результаті його взаємодії з 5-йод-2-нітротіофеном **51** виділено оксим **66** з виходом 73%:



Встановлено, що перехідний комплекс Мейзенгеймера, який утворюється на першій стадії цієї реакції, поглинає світло при довжині хвилі 472,7 нм. У процесі проведення вимірювання, коли концентрація комплексу в метанолі була рівна 0,05 моль/л, також відбулося утворення оксиму **66**.

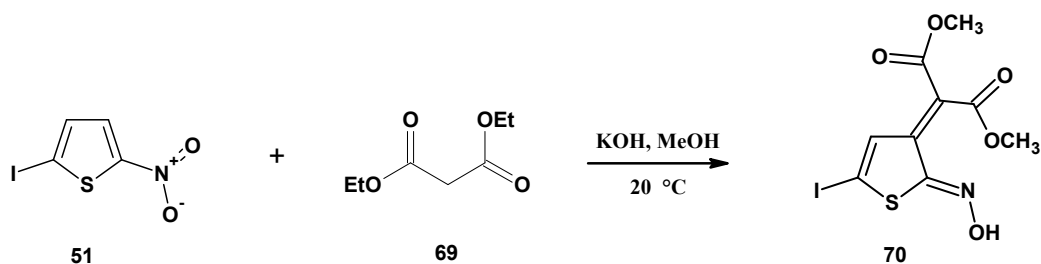
Не вдалося отримати оксим у реакції 5-йод-2-нітротіофену **51** з гідразидом ціаноцтової кислоти. Натомість 4-хлоранілід ціаноцтової кислоти **67** швидко реагує навіть при 0°C; оксим **68** виділено з виходом 82%:



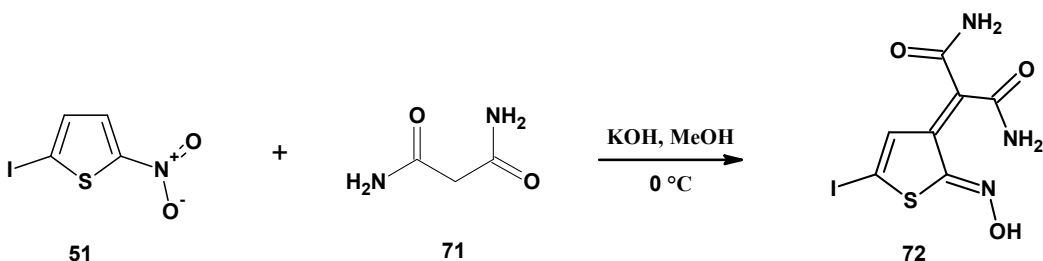
У попередніх реакціях використовували СН-кислоти одного типу – метиленактивні нітрили. Щоб перевірити межі застосування та універсальність досліджуваної реакції, ми випробували також й інші метиленактивні сполуки.

Вивчаючи взаємодію 5-йод-2-нітротіофену **51** з метиленактивними дикарбонільними сполуками, ми встановили, що будова останньої суттєво впливає на перебіг реакції. З'ясували, що димедон **16**, який легко взаємодіє з нітроетенами, не утворював очікуваного оксиму з 5-йод-2-нітротіофеном **51**. Крім того у цьому випадку навіть не спостерігали інтенсивного забарвлення розчину, яке характерне для проміжного комплексу Мейзенгеймера. Подібну пасивність у цій реакції виявляють ацетилацетон **28** та метиловий естер ацетооцтової кислоти.

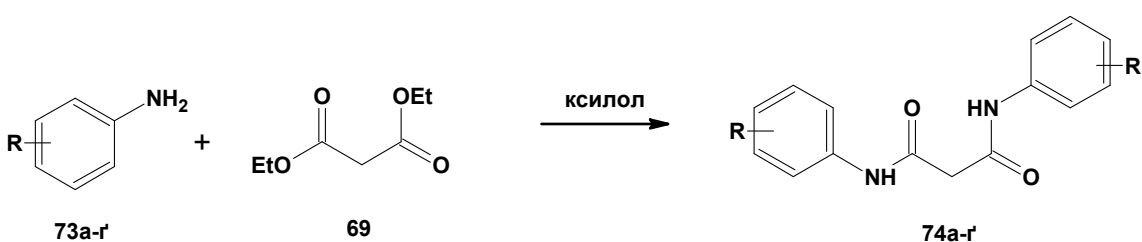
Однак діетиловий естер маленової кислоти **69** взаємодіє з 5-йод-2-нітротіофеном **51** з утворенням очікуваного оксиму. При проведенні реакції в метанолі відбувалася переестерифікація. В результаті виділено продукт **70** з виходом 80%. [120]:



З'ясовано, що й малонамід **71** взаємодіє з 5-йод-2-нітротіофеном **51** аналогічно, утворюючи оксим **72** з високим виходом (86%):



Взаємодією діетилмалонату **69** з похідними аніліну **73a–г** за відомою методикою було отримано відповідні діаніліди маленової кислоти **74a–г** з виходами 26–78%.

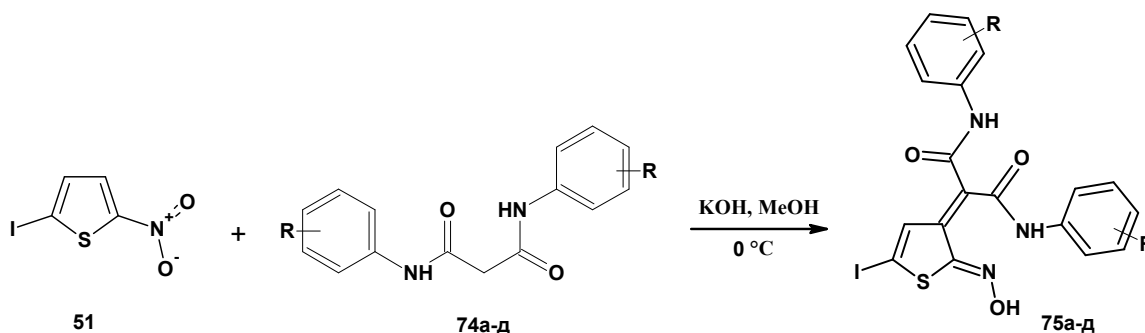


Таблиця 2.10

Виходи і температури плавлення сполук **74**

| Сполука | R | Вихід | Т.пл., °С |
|------------|-------------------|-------|-----------|
| 74а | H | 78 | 226–227 |
| 74б | 4-CH ₃ | 41 | 242–243 |
| 74в | 4-Cl | 68 | 250–251 |
| 74г | 2-CH ₃ | 74 | 189–190 |
| 74г | 2-NO ₂ | 31 | 173–175 |

N,N-Діарилмалонаміди **74а–г** взаємодіють з 5-йод-2-нітротіофеном **51** аналогічно, утворюючи оксими **75а–г** з високими виходами (табл. 2.11).



Таблиця 2.11

Виходи і температури плавлення сполук **75**

| | | Вихід, % | Т _{пл} |
|------------|-------------------|----------|-----------------|
| 75а | H | 65 | 183 |
| 75б | 4-CH ₃ | 96 | 139 |
| 75в | 4-Cl | 96 | 158 |
| 75г | 2-CH ₃ | 92 | 207 |
| 75г | 2-NO ₂ | 84 | 190 |

2.4. Про механізм досліджуваних реакцій

Утворення фуранонксимів при взаємодії нітроетенів з циклічними 1,3-дикетонами та утворення тієнооксимів у реакції 2-нітротіофену з

ацетонітрилами мають спільну рису – в обидвох реакціях нітрогрупа відновлюється до нітрозогрупи внаслідок переносу електронів з метиленактивної сполуки, що приєднується до сусіднього з нітрогрупою атома карбону. Саме ця обставина, а не структурна подібність отриманих продуктів, була причиною одночасного вивчення цих двох реакцій.

Окрім зазначеної спільної ознаки є й інші:

- у реагенті нітрогрупа зв'язана з sp^2 -гібридизованим атомом карбону;
- метиленактивна сполука приєднується в положення сусіднє до нітрогрупи;
- при відновленні до нітрозогрупи атом нітрогену залишається зв'язаним з тим самим атомом карбону;
- крім основного продукту, утворюється молекула води;
- реакції проходять за каталітичної дії основи у спиртовому розчині (хоча, як показали наші дослідження, це не є необхідною умовою для відновлення нітроетенів).

Поряд з тим варто відзначити дві суттєві відмінності:

- у кінцевому продукті у випадку нітроетенів α -атом карбону зв'язується з атомом кисню;
- нітроетени та 2-нітротіофен добре реагують з різними метиленактивними сполуками.

Оскільки відновлення нітрогрупи ініціюється переносом електрона, що має необхідну енергію, і діапазон коливань відповідної енергії мігруючого електрона мав би бути вузьким, про що свідчить рідкість подібного відновлення нітрогрупи метиленактивним сполуками, то логічно припустити, що ініціювання обидвох розглянутих реакцій відбувається через однаковий перехідний стан, тобто лімітуюча стадія двох механізмів однакова.

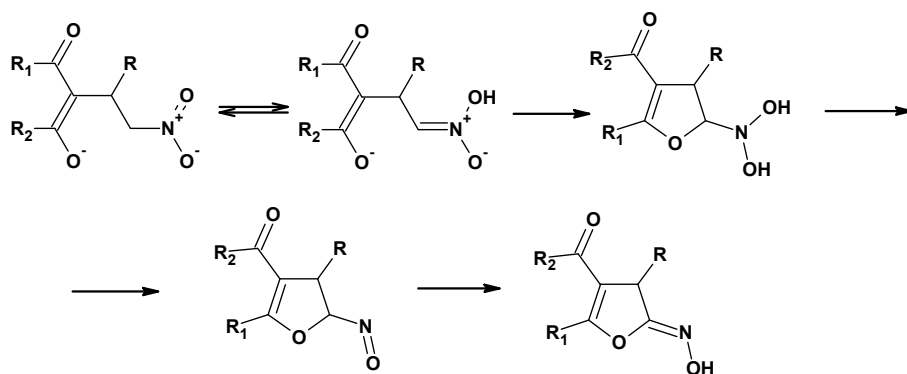
Для знаходження версії спільного перехідного стану:

- 1) розглянемо, чи один із прийнятих механізмів для двох різних реакцій, може бути універсальним;

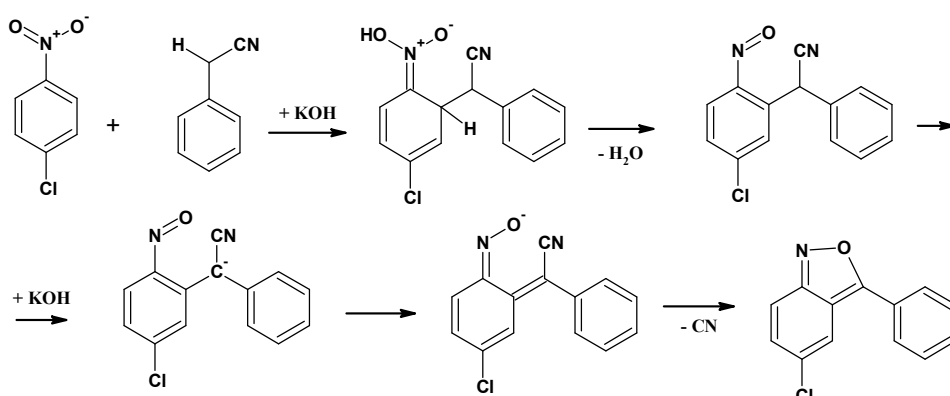
2) проаналізуємо механізми, які пропонувалися для цих двох реакцій, але не були прийняті, зокрема через утворення циклічного нітронату;

3) запропонуємо інший механізм, на основі електроноакцепторних властивостей нітрогрупи та електронодонорних властивостей метиленактивних сполук.

1. На сьогоднішній день для реакції нітроетенів з СН-кислотами прийнятим є механізм, запропонований А. Ніельсеном, згідно якого атом кисню еноляту приєднаного 1,3-дикетону атакує атом карбону *α*-нітрогрупи з одночасним відновленням нітрогрупи [5]. Цього механізму дотримувалися й інші наукові групи, що займалися дослідженням цієї реакції [19; 20]:



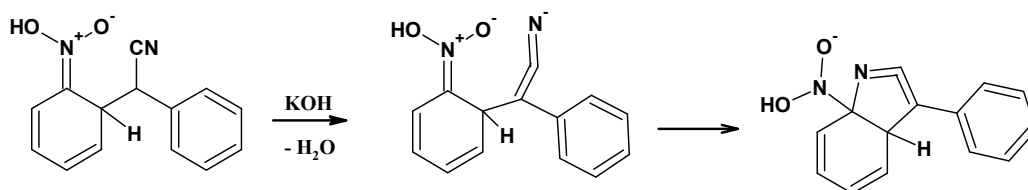
Механізм утворення бензоізоксазолу при взаємодії 4-заміщених нітроаренів з арилацетонітрилами був запропонований Девісом [42] і відтоді не переглядався:



Стадія відновлення нітрогрупи в запропонованих механізмах викликає сумніви, оскільки атака нуклеофілу в α -положення до нітрогрупи в основному

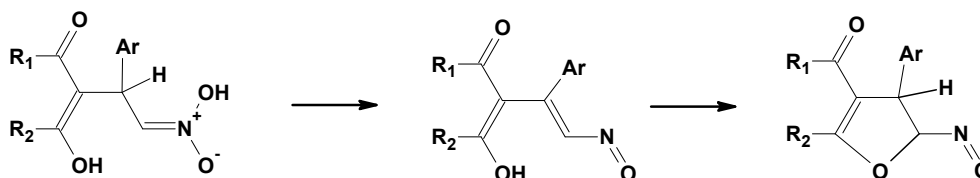
середовищі ніколи не супроводжується її відновленням, як і [1,4]-заміщення гідрогену у випадку нітроаренів не описано в літературі.

Якщо вважати, що у ключовій стадії відновлення нітрогрупи послідовно реалізуються подібні перехідні стани для обидвох реакцій, то для нітроаренів слід припустити можливість нуклеофільної атаки атомом нітрогену нітрильної групи на α -атом карбону в утвореному комплексі Мейзенгеймера, як показано нижче:



Така послідовність виглядає химерною з точки зору просторової можливості самої атаки, слабкої нуклеофільності нітрильного атома нітрогену та проблематичності розриву новоутвореного C–N зв'язку, що необхідно для утворення нітрозопохідного. Також було показано, що ціаногрупа не бере участі (або її участь незначна) у делокалізації негативного заряду в аніоні ацетонітрилу, тобто перехід α -ціаноканбаніону в таутомер кетенімін не відбувається [121]. Однак встановлено, що при взаємодії (2-хлорофеніл)- [122] та (2-метоксифеніл)ацетонітрилу [123] з 4-хлорнітробенzenом з виходом 25% та 10% утворюються похідні індолу.

Можна піти й іншим шляхом і запропонувати для циклізації адуктів Міхаеля 5 шлях [1,4]-зміщення атома гідрогену:

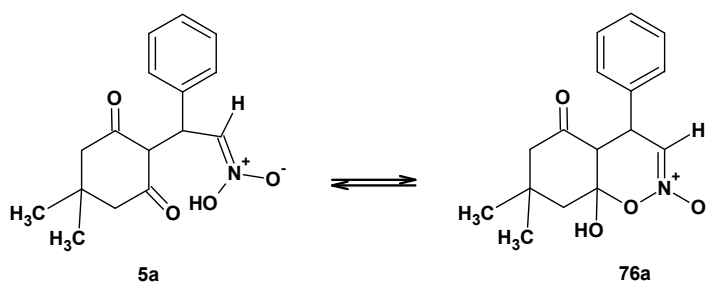


За такого механізму мала би спостерігатися кореляція між електронегативністю замісника у фенільному ядрі та швидкістю утворення фураноноксиму, унаслідок впливу цього замісника на кислотність бензильного атома гідрогену. Однак такої закономірності ми не помітили. Нестабільність нітрозокалкенів [124–126] теж свідчить проти такого перебігу реакції.

Отож, варто відмовитися від приписування механізму однієї реакції іншій і спробувати запропонувати такий, який би відповідав закономірностям перебігу обох реакцій.

2. Безпосередня атака нуклеофіла на зв'язаний з нітрогрупою атом карбону в нейтральному або основному середовищі відбувається, коли в α -положенні є такий добрий нуклеофуг, як хлор чи бром [61; 127–130], однак при цьому проходить лише заміщення галогену. Відновлення спостерігається, коли нуклеофіл атакує α -атом карбону в силіл- [131–133], ацетил- [134], алкіл- [135] нітронатах, коли атака йде на нітронат-аніон в сильнокислому середовищі (реакція Нефа – [136–138]), та коли нуклеофіл атакує відразу після приєднання електрофілу до атома кисню *аци*-нітросполуки (дисилілювання [139–141], протонування (поліфосфорна кислота) [142]). В усіх випадках для відновлення нітрогрупи на першій стадії її *аци*-форма повинна приєднати електрофіл до атома кисню, тільки після того атака нуклеофілу на α -карбон супроводжується відновленням нітрогрупи до N,N-дигідроксиламіну. Безпосередня атака нуклеофіла на α -атом карбону нітросполук викликає сумнів [143]. Однак, якщо в ролі нуклеофіла виступає гідрокси- чи аміно-радикал [144] або карборадикал (при рН=1.8) [145], їх приєднання відбувається до α -карбону за радикальним механізмом. За наявності сильних дегідратуючих агентів відновлення може проходити через стадію утворення нітрилоксида із наступним приєднанням нуклеофіла до нього [146, 147], наприклад, димедону [148].

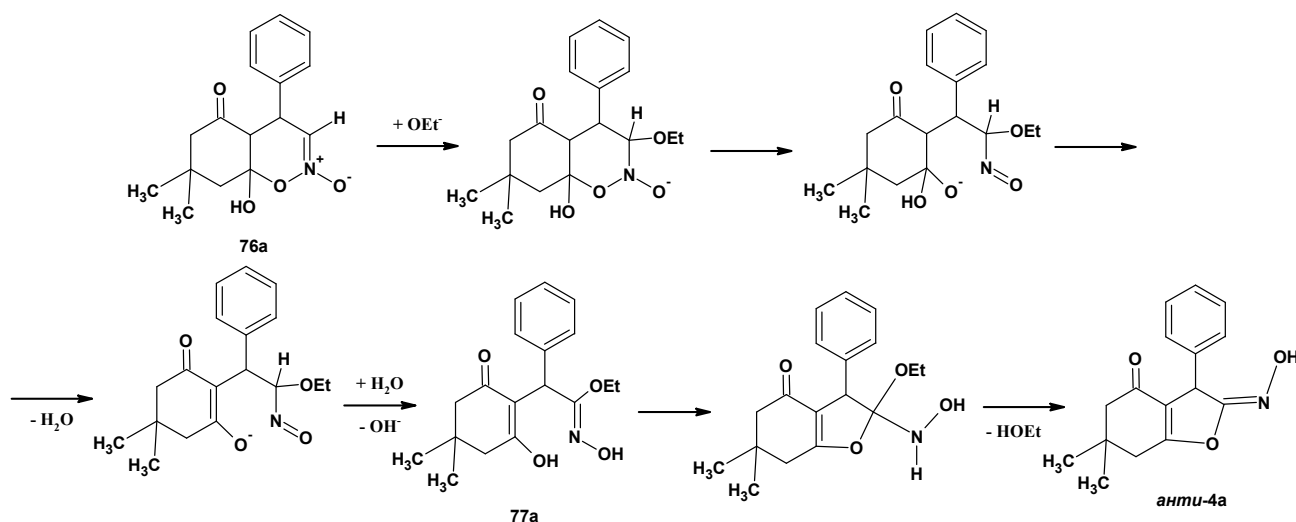
Враховуючи наведене вище, можна припустити, що при циклізації адукту Міхаеля **5** у фураноноксим **4** атака енольного атома кисню на α -карбон повинна відбуватися після утворення нітронату. Однак у реакційному середовищі немає алкілюючих, ацилюючих чи протонуючих реагентів, тому виглядає найбільш імовірним утворення циклічного нітронату – 1,2-оксазин-2-оксиду **76**. Варто згадати, що спочатку саме 1,2-оксазин-2-оксиди вважалися продуктами взаємодії циклічних 1,3-дикетонів з нітроетенами [59]:



Такі 1,2-оксазин-2-оксиди утворюються в апротонних розчинниках, а стабільність їх зростає зі зростанням електроноакцепторності α -замісника. Деякі з них навіть вдалося виділити. Хоча 1,2-оксазин-2-оксиди, які можуть утворюватися з адукту Міхаеля **5**, будуть нестабільними, оскільки не містять в α -положенні замінника і реакція проходить у спиртовому розчині.

Для проходження окремих реакцій, що супроводжуються відновленням нітрогрупи, також пропонували утворення проміжного циклічного нітронату. В одних випадках автори схильні вважати, що утворений нітронат відновлюється внаслідок зміщення α -атома гідрогену на атом оксигену [149, 150], в інших – що N–O зв'язок циклічного нітронату розривається без попереднього відновлення з утворенням нітрилоксиду [151, 152, 153, 154].

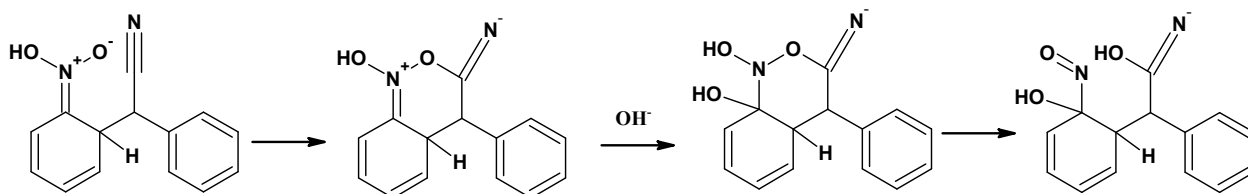
Якщо припустити утворення оксазину у випадку досліджуваної реакції, то його перетворення у фураноноксим **4** могло би виглядати таким чином:



Для розпаду нітронату, як бачимо, необхідна наявність нуклеофіла, що, за результатами наших досліджень, не є обов'язковою умовою. Нітронат також може розпадатися при підвищенні температури з розривом N–O-зв'язку, що

могло б пояснити непотрібність основи при кип'ятінні адукту Міхаеля в розчиннику. Однак дивно, що ні ми, ні інші дослідники не зафіксували утворення естеру гідроксамової кислоти **77a** чи самої кислоти. Також важко пояснити розпад нітронату при кімнатній температурі за наявності ацетату натрію, що не проявляє сильних нуклеофільних властивостей.

Механізм взаємодії арилацетонітрилів з нітроароматичними сполуками, на проміжній стадії якого утворюється нітронат, не виглядає достатньо імовірним, оскільки в такому випадку нам би не вдалося отримати оксими зі збереженою нітрильною групою, що спостерігається при взаємодії 5-заміщеного 2-нітротіофену з ацетонітрилами, хоча він би задовольнив у певній мірі утворення бензо[с]ізоксазолу:



Тож слід відмовитися від утворення на проміжній стадії циклічного нітронату і шукати відповіді серед реакцій, в яких відновлення нітрогрупи проходить в умовах, за яких є неможливим його утворення, або воно вважається несуттєвим.

3. Для обидвох реакцій лімітуючою стадією є відновлення нітрогрупи до N,N-дигідроксиламіну, тому виникає питання: що є донором електронів у цій реакції? В ролі донорів електронів, очевидно, виступають різні метиленактивні сполуки. Енергія йонізації для нітропохідного вища (для нітроетану – 10,9 eV), ніж для димедону (9,28 eV) та фенілацетонітрилу (9,39 eV) [155], що мало би свідчити про легше відривання електрона від метиленактивного фрагменту. Окрім того, в електрохімічних реакціях нітрогрупа завжди виступає в ролі окисника [156].

Нітрогрупа в утвореному комплексі Мейзенгеймера чи адукті Міхаеля відділена від СН-кислотного фрагменту sp^3 -гібридизованим атомом карбону, що дозволяє розглядати ці групи як окрему окисно-відновну пару. При

відновленні нітрогрупи в адукті Міхаеля електрони переносяться до нітрогрупи разом з двома атомами гідрогену: α -атомом та атомом, що знаходиться між двома кетогрупами. Натомість в комплексі Мейзенгеймера відновлення відбувається за участю *орто*-атома гідрогену та ще одного – від ацетонітрилу. Тобто в обидвох варіантах відновлення бере участь один атом гідрогену від метиленактивної сполуки, що знаходиться на відстані трьох атомів карбону від нітрогрупи (у γ -положенні), та атом гідрогену, який знаходиться в α - або β -положенні до нітрогрупи.

Розглянуті вище полярні механізми перетворень не задовольняють усіх умов, тому спробуємо застосувати механізм одноелектронного переносу (SET). Тим більше, що нітрогрупа вважається добрим акцептором електрона, що легко утворює аніон-радикал [157]. Серед реакцій одноелектронного переносу добре вивчені взаємодії нітробензену з фтораденіном [158], триалкілметал гідридів з тетраціанетеном [159], реакції нуклеофільного заміщення [160; 161].

Якщо припустити, що відновлення в обидвох досліджуваних реакціях проходить за подібною послідовністю зміни енергетичних станів, а лімітуюча стадія для них однакова, то слід вважати першою стадією обох процесів міграцію γ -атома гідрогену зі своїм електроном на нітрогрупу, а міграція α - чи β -атомів гідрогену відбувається задля стабілізації утвореного йон-радикалу. З точки зору популярних на сьогоднішній день механізмів одноелектронного переносу (SET) перехід атома гідрогену зі своїм електроном (PCET) може проходити за однією з трьох послідовностей: 1) перехід електрона, а потім протона (ETPT), 2) одночасний перехід і електрона, і протона (HAT або CPET), 3) перехід протона, з наступним переходом електрона (PTET) [162–166]. Часто їх важко розрізнити між собою, чи довести перевагу одного з них. Однак є випадки, коли механізм проходження реакції чітко визначається типом індукції. Електрохімічне відновлення нітрогрупи відбувається за механізмом ETPT: спочатку утворюється аніон-радикал, який на наступній стадії приєднує протон, або піддається іншим перетворенням [167]. У фотохімічних реакціях нітросполук згадується про реалізацію механізму HAT [168, 169] чи

перенесення атома гідрогену від триізопропіламіну за участі комплексу рутенію(II) [170]. Реакція Нефа, що проходить у сильноокислому середовищі, відбувається очевидно за механізмом РТЕТ [171–174].

Якщо порівнювати інші реакції, в яких нітрогрупа відновлюється за умов подібних до досліджуваних, то прикладів знаходимо не так вже й багато. У реакції 2-хлоро-3-нітротіофену з бензилімідазоліном було запропоновано послідовність ЕТРТ, очевидно з огляду на неможливість проходження реакції за відсутності кисню [175]. Участь кисню помічена також у трансформуванні нітрогрупи в карбонільну в апротонному розчиннику під дією DABCO. Для пояснення перетворення автори припустили одноелектронний механізм з перенесенням електрона від нітросполуки до молекули кисню [176]. Для внутрішньомолекулярного відновлення нітрогрупи в 1-(нітроарил)-піролізидин-3-оні при нагріванні в піридині за наявності піридиній гідрохлориду автори запропонували гідридне зміщення від δ -атома карбону на атом кисню [177].

У момент переходу електрона (чи атома гідрогену) обидва учасники реакції – нітрогрупа та метиленактивна група – повинні перебувати у своїй активнішій формі для проходження окисно-відновної реакції. Тобто метиленактивна група має бути готова віддати електрон (або атом гідрогену), а нітрогрупа – готова його прийняти.

Активний стан метиленактивної сполуки

Про потенційні відновлювальні властивості карбонільних сполук та похідних ацетонітрилу відомо достатньо багато. Зокрема ряд експериментальних досліджень та розрахунків показують, що утворення катіон-радикалу 1,3-дикарбонільних сполук, тобто віддача ними електрона, проходить значно легше у енольній формі. Різниця потенціалу окиснення (чи відновлення) між кето- і енольною формою становить близько 1 V. Крім того, катіон-радикал у енольній формі термодинамічно стійкіший, ніж в кетонній [178; 179]. Утворені катіон-радикал проявляють сильні кислотні властивості.

Відновні властивості еноляту сильніші, ніж відповідного енону. Якщо потенціал окиснення димедону у енольній формі становить 1,45 V [180], то для

відповідного еноляту лише 0,47 V [179]. Різниця між потенціалами кетону та еноляту настільки велика (більша 2 V), що навіть за наявності основи кетон окиснюється через утворення еноляту.

Якщо для карбаніона карбонільної сполуки можлива делокалізація негативного заряду завдяки утворенню еноляту, то для карбаніона з метиленактивного нітрилу такий шлях стабілізації неможливий. Про відсутність нітрил-кетоімінної таутомерії та розподіл на ній негативного заряду в похідних ацетонітрилу свідчать експериментальні факти [121].

Окисний потенціал фенілацетонітрилу значно вищий (3,15 V), ніж відповідного карбаніону (-0,034 V) [174], що вказує на сильніші відновні властивості карбаніона.

Отож, димедон відновлюватиме нітрогрупу найлегше, якщо перебуватиме у формі еноляту, а ацетонітрил у вигляді карбаніону.

Активний стан нітрогрупи

Окисний потенціал нітрометану становить 1,06 V [181], що недостатньо для самовільного перебігу реакції з димедоном чи фенілацетонітрилом. Сильнішим окисні властивості проявлятиме нітронат-катіон, однак його утворення неможливе в нейтральному чи лужному середовищі. Тож слід знайти інший активний стан нітрогрупи, окисний потенціал якого був би менший 0 (відновний – більше 0).

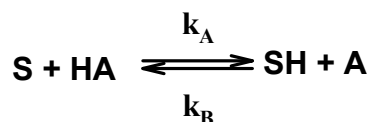
Відомо, що нітрогрупа, яка в α -положенні містить гідроген, може перебувати в двох формах: нітро- та *аци*-нітро-. Послідовність елементарних стадій нітро–*аци*-нітро-таутомерії на сьогоднішній день залишається нез'ясованою, однак було зроблено ряд припущень щодо можливого механізму нітро–*аци*-нітро-таутомерії. З'ясовано, що коефіцієнт Бренстеда α , який характеризує відношення впливу замісника на вільну енергію активації (ΔG^\ddagger) до впливу замісника на стандартну вільну енергію реакції (ΔG°), при депротонуванні нітроалкану у спиртово-водному середовищі такою сильною основою як гідроксид натрію, виходить за нормальні межі значень, що повинні бути між 0 (для екзотермічного процесу) та 1 (для ендотермічного процесу):

$$\alpha = \frac{\delta\Delta G^\ddagger}{\delta\Delta G^\circ} = \frac{\lg k}{\lg K_a}$$

Для арилнітроалканів коефіцієнт Бренстеда більший одиниці і становить для арилнітрометану $\alpha=1,54$ [182], для 1-арил-2-нітропропану – 1,16 та для 1-арилнітроетану – 1,37 [183]. У випадку алкілнітроалканів рівна - 0,5 [184]. Аномалія спостерігається для нітроалканів у протонних полярних розчинниках за наявності сильних основ. Натомість, якщо одна з цих умов не витримана, коефіцієнт Бренстеда реакції депротонування знаходиться в нормальних межах (0 – 1).

Для пояснення аномалії нітроалканів проведено ряд аналітичних міркувань на основі отриманих експериментальних результатів [185–189] та розрахунків [190–192]. У літературі відсутнє єдине пояснення цієї аномалії, хоча варто відзначити деякі з них.

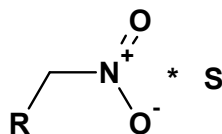
Кресге, пояснюючи можливі випадки, в яких α може бути більше одиниці, ствердив, що аномально високе значення коефіцієнту Бренстеда виникає, коли реакція переносу протона каталізується кислотою (або основою) в обидві сторони [184]. Висновок був зроблений на основі того, що сума коефіцієнтів Бренстеда реакції протонування та зворотної реакції повинна дорівнювати одиниці: $\alpha + \beta = 1$. Якщо α більше одиниці, $k_A = G_A(K_A)^\alpha$, тоді швидкість реакції зростає зі збільшенням кислотності (K_A) донора протонів, тобто пряма реакція каталізується кислотою:



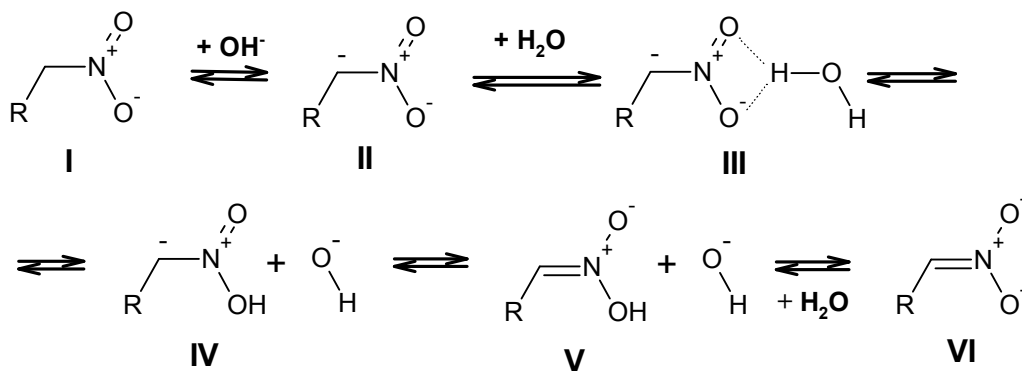
Але тоді β повинно бути менше 0, оскільки $\beta = 1 - \alpha$, і $k_B = G_B(K_B)^{-\beta} = G_B'(K_A)^\beta$. Як результат k_B також зростає зі збільшенням кислотності реакції.

Автори [187] після елегантного порівняння утворення перехідних станів шляхом двох паралельних процесів – реорганізації електронів та перенесення протона – а також вважаючи, що первинним процесом є перенесення протона,

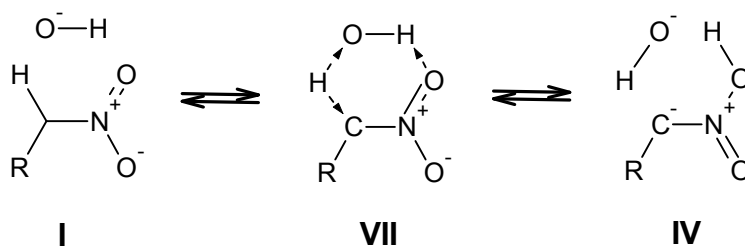
припустили, що нітро-*аци*-нітро-таутомерія проходить через перехідний стан, в якому молекула нітроалкану зв'язана з розчинником:



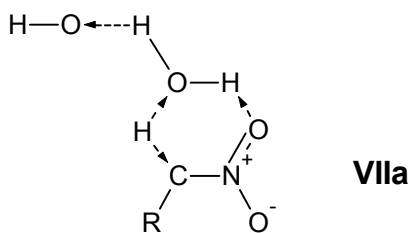
Згодом було підраховано, що в нейтральному середовищі кінетичне протонування нітроаніону відбувається на атом оксигену, але через нестабільність утвореної нітронової кислоти вклад цього процесу у загальну реакцію незначний [191]. Для реакції Нефа, яка проходить без основи, запропоновано стадію атаки протона на атом оксигену нітрогрупи [193].



Протонування карбаніону **II**, що на перший погляд виглядає нелогічним з огляду на наявність гідроксил-аніону у реакційному середовищі, можна зобразити через перехідний комплекс **VII**, в якому депротонування СН-кислоти і протонування нітрогрупи проходить синхронно за участі основи:



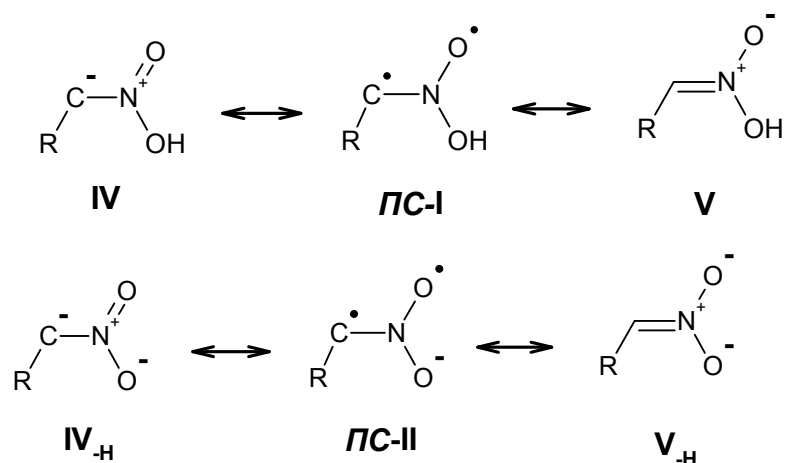
За наявності води можливе проходження протонування через складніший комплекс **VIIa**, подібно до механізму Гротгуса (Grotthuss):



Кислотність α -атома гідрогену мала би збільшувати імовірність утворення комплексу **VII**, отже пришвидшувати протонування і зміщення процесу вправо. СН-кислотність залежить від впливу замісника. Натомість вплив замісника на зворотну реакцію, протонування нітронат-аніону, значно менший через віддаленість замісника.

Аномалія проявляється за наявності сильних основ напевно через те, що сильніша основа дозволяє сильніше проявити стабілізуючий ефект замісника R, отже й більшою буде різниця в ΔG° для різних замісників. В апротонних розчинниках, за відсутності інших сильніших СН-кислот, швидкість відриву гідрогену від α -атома карбону і його перенесення на атом оксигену нітрогрупи мав би проходити через утворення іншого перехідного комплексу, ніж у випадку протонних розчинників (**III** чи **VII**).

Причину необхідності стадії протонування нітроаніону перед електронним зміщенням навіть за наявності сильної основи можна пояснити меншою стабільністю резонансної структури депротонованої нітрогрупи (**ПС-II**) у порівнянні з відповідною протонованою (**ПС-I**), у зв'язку з меншим відштовхуванням між парами вільних електронів атомів нітрогену та оксигену в останній.



У запропонованому механізмі нітро-*аци*-нітро-таутомерії структура **ПС-I** має найвищу потенціальну енергію, що свідчить про високу її реакційну здатність і малий час життя. Якщо пришвидшити процес таутомерії, а саме етап **IV**→**V**, то можна умовно продовжити час життя **ПС-I**, тобто час її існування протягом якогось іншого визначеного проміжку часу зросте. Життю перехідного стану **ПС-I** сприяє збільшення температури, оскільки при цьому зростає енергія системи, отже і швидкість подолання енергетичного бар'єру. Інша можливість – присутність у реакційному середовищі слабкої основи, що кислотність її спряженої кислоти співмірна з кислотністю нітросполуки (рКа 2-фенілнітроетану = 7,39 [156]). Відщепивши протон від α-атома карбону, основа перетворюється в кислоту, яка на наступній стадії протонує нітрогрупу (**II**→**IV**), а також *аци*-нітрогрупу для зворотної реакції (**VI**→**V**). Основа не може бути сильною, щоб не сповільнювати протонування. Таким вимогам відповідає ацетат-аніон.

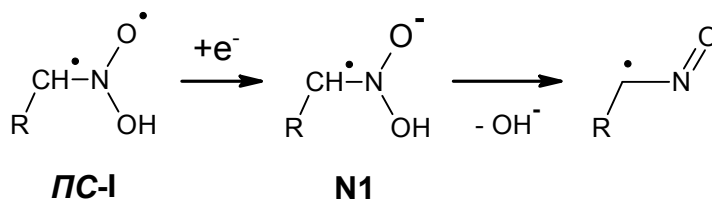
Підвищення температури та використання ацетату натрію як основи сприяє проходженню реакції циклізації адукту Міхаеля у фураноноксим, що дає підстави припустити, що активна форма нітрогрупи, яка відновлюється атомом гідрогену, утворюється на одній зі стадій нітро-*аци*-нітро-таутомерії. Найімовірніше, що це інтермедіат **IV** або **V**, оскільки вони найбільш нейтральні з-поміж інших, тому повинні володіти найвищим відновним потенціалом. Енергія C=N зв'язку (147 Кдж/моль) майже рівна енергії N=O зв'язку (145

Кдж/моль) [194], тому, щоб не звертати увагу на розташування подвійного зв'язку, зручно використовувати усереднену резонансну структуру **ПС-I**.

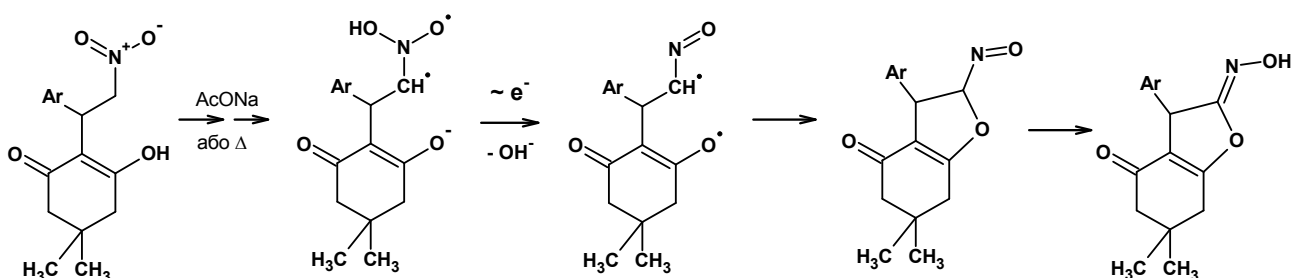
Для реакцій, що проходять в нейтральних умовах за участю більш кислих відновників, ніж нітросполука, відновлення нітрогрупи може формально відбуватися і за участю інших інтермедіатів. Однак у будь-якому випадку перенос електрона відбуватиметься лише на **ПС-I**, тобто вслід за протонуванням чи то розчинником, чи відновником, за РТЕТ послідовністю. Синхронне перенесення електрона і протона (НАТ) можливе за однакової кислотності окисника та відновника і їх просторового зближення.

Послідовність відновлення нітрогрупи

У реакції циклізації адукту Міхаеля до фораноноксиму безпосередній перенос електрона від енолізованого карбонільного фрагмента на **ПС-I** приведе до утворення нестабільного перехідного інтермедіату нітрогрупи **N1**, який розпадеться з утворенням відносно стабільного нітрузо-радикалу та гідроксил-аніону:

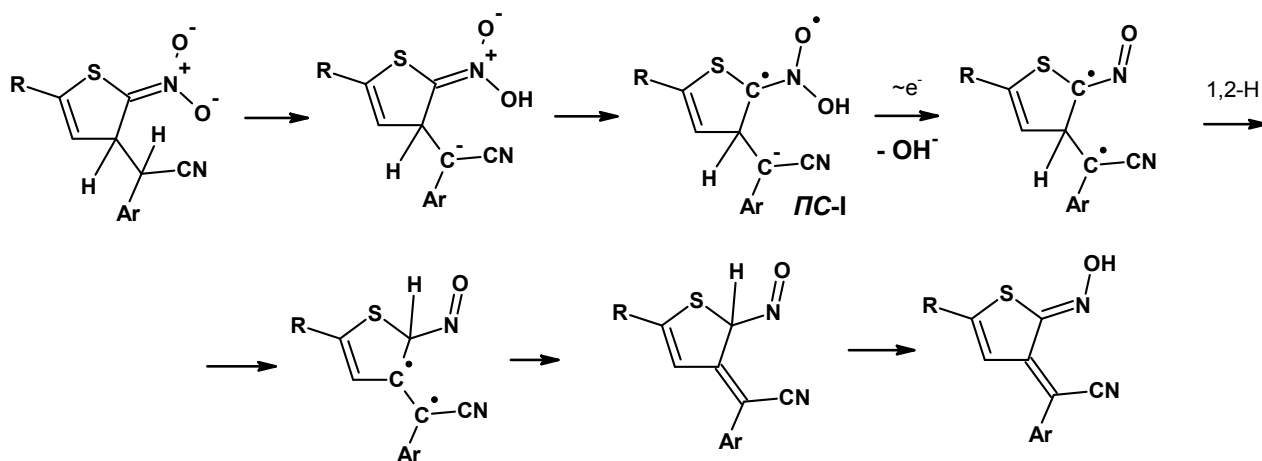


Константа кислотності 2-метилдимедону $pK_a = 11,7$ [195], що значно менше кислотності 1-аринітроетану ($pK_a = 7,39$ [182]), тому за наявності ацетату натрію слід очікувати, що електрон від еноляту переходитиме на **ПС-I**, залишаючи неспареним електрон атома кисню в димедоні та атома карбону в α -положенні до нітрузогрупи, які на наступній стадії утворюють між собою зв'язок:



Утворений 2-нітрозодигідрофуран перетворюється у стабільніший фураноноксим, який і був виділений в результаті реакції.

Взаємодія 2-нітротіофену з арилацетонітрилами проходить у сильнолужному середовищі. З огляду на це ймовірність протонування нітрогрупи середовищем з утворенням *ПС-I* виглядає низькою. Інший шлях протонування – перенесення протона від фенілацетонітрилу до нітрогрупи, що дійсно може відбуватися з огляду на швидкий протонний обмін, який властивий фенілацетонітрилу в протонному розчиннику [121], хоча в ДМСО рKa фенілацетонітрилу рівне 21,9 [196]. У сформованому комплексі Мейзенгеймера при перенесенні протона від ацетонітрильного фрагменту до нітрогрупи утворюється ацетонітрильний карбаніон, від якого на наступній стадії відривається електрон. Перенос електрона йде вслід за протоном з утворенням нітросокарборадикала і гідроксилу, подібно як у випадку циклізації адукту Міхаеля через стадію *ПС-I*. Однак карборадикал у цій реакції стабілізується за рахунок 1,2-зміщення гідрогену і утворення π -зв'язку між неспареними електронами:



Інтервал між перенесенням протона і електрона може бути настільки малим, що реакцію слід би було віднести до послідовності НАТ. Доказом синхронного перенесення атома гідрогену у цьому випадку мало б бути ініціювання реакції дією світла, що в наших експериментах спостерігалось, однак окремих досліджень для доведення цього факту не проводили.

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C , наведені у роботі, записували на приладах Bruker, Varian Gemini 200 Dual та Varian Mercury 400 (робочі частоти для спектрів ЯМР ^1H – 400, 500 та 600 МГц, для спектрів ЯМР ^{13}C – 100, 120 та 150 МГц відповідно). Розчинник – CDCl_3 або $\text{DMSO-}d_6$. Внутрішній стандарт – ТМС, або ж хімізміщення наводили відносно сигналу розчинника (CDCl_3 – 7.27 та 77.0 м.ч. для спектрів ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C відповідно, DMSO – 2.50 та 39.5 м.ч. для спектрів ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C відповідно). Константи спин-спінової взаємодії (J) наведені в Гц. Кристалічну структуру сполуки **50** та **54a** досліджено при 293 К на дифрактометрі Oxford Diffraction Xcalibur CCD. Індивідуальність речовин встановлювали методом ТШХ за допомогою алюмінієвих пластинок, покритих силікагелем 60 F254; товщина шару – 200 μm . Аналіз елементів С, Н, N, S виконано на приладі Perkin-Elmer 240. Нижче наведено опис методик синтезів та характеристики сполук. У додатку А наведено копії характерних спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C різних типів синтезованих сполук. Додаток Б містить копії структур на основі рентгено-структурного аналізу. У додатку В наведено протоколи дослідження антибактеріальної та антимікотичної дії синтезованих сполук.

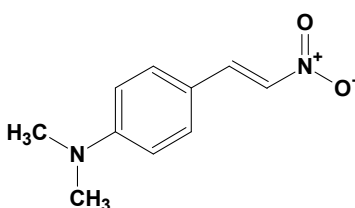
Синтез нітроетенів 2a–г, д

Синтез проводили за методикою, близькою до описаної у [114].

У склянку місткістю 0,6 л, яка розміщена у льодяній бані на магнітній мішалці, вносять 30,5 г (0,5 моль) нітromетану, 0,5 моль відповідного бензальдегіду і 200 мл метанолу. У реакційну суміш занурюють термометр. Окремо готують розчин натрій гідроксиду розчиненням 21 г NaOH у 21 мл води з наступним додаванням 50 льоду. Приготовлений розчин переливають у крапельну лійку і поступово прикрапають у реакційну суміш, підтримуючи температуру в межах 10–15°C. У разі появи густого осаду, що унеможливує

перемішування, в реакційну суміш доливають метанол. Після додавання усього розчину гідроксиду пастоподібну суміш залишають на 15 хв, після чого доливають 300 мл води з льодом. В іншій склянці ємністю 1 л змішують 100 мл концентрованої соляної кислоти із 150 мл води. До цього розчину через крапельну лійку при постійному перемішуванні повільно (крапля за краплею) додають реакційну суміш. Утворений осад нітроетену **2** відфільтровують і перекристалізують зі спирту.

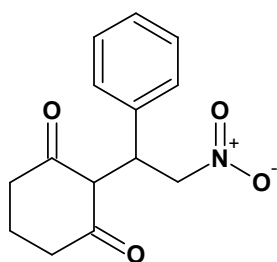
N,N-Диметил-4-(2-нітровініл)анілін **2г**



У круглодонну колбу на 25 мл вносять 1,5 г *N,N*-диметиламінобензальдегіду 9,1 г амоній ацетату, 20 мл оцтової кислоти та 1,6 мл нітрометану. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1,5 год зі зворотним холодильником. Після охолодження червоний розчин виливають у крижану воду. Осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід 30%. $T_{пл}$ 178°C. Знайдено, %: С 62.38, Н 6.27, N 14.54. $C_{10}H_{12}N_2O_2$. Обчислено, %: С 62.49, Н 6.29, N 14.57.

Синтез адуктів Міхаеля з циклогександіонів **1** та нітроетенів **2**

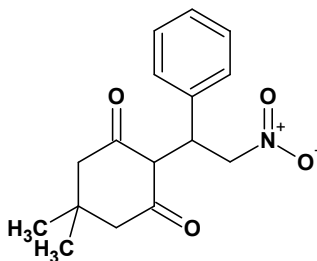
2-(2-Нітро-1-фенілетил)циклогексан-1,3-діон (**3a**)



До 5 мл абсолютного етилового спирту додають 20 мг металічного натрію. Отриманий розчин етилату натрію охолоджують до 0°C і при перемішуванні послідовно досипають 0,45 г (4 ммоль) 1,3-циклогександіону **1a** і 0,6 г (4 ммоль) нітроетену **2a** у вигляді порошку. Перемішування продовжують до випадіння білого осаду, після чого реакційну суміш виливають у крижану воду і відфільтровують утворений осад. Вихід 61%. $T_{пл}$ 145–147°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.90–1.97 (м, 2H, циклогексан), 2.35–2.42 (4H, м, циклогексан), 5.02–5.08 (2H, м, CH_2), 5.18–5.22

(1H, м, CH), 7.20–7.36 (5H, м, феніл). Знайдено, %: С 64.32, Н 5.82, N 5.21. C₁₄H₁₅NO₄. Обчислено, %: С 64.36, Н 5.79, N 5.36

5,5-Диметил-2-(2-нітро-1-фенілетил)циклогексан-1,3-діон (5a)

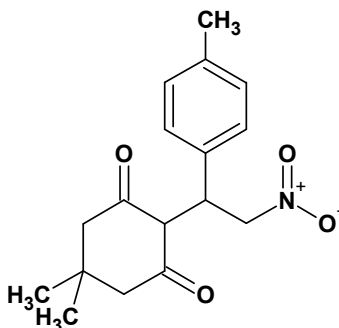


У 10 мл метанолу розчиняють 46 мг металічного натрію, додають 1,4 г (10 ммоль) димедону **16** і протягом 30 хв досипають 1,49 г порошкоподібного нітроетену (10 ммоль) **2a**. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і перемішують при цій температурі протягом 2 год.

Додають 0,2 мл оцтової кислоти, перемішують протягом 5 хв, прикrapують 3 мл води і ставлять у морозильну камеру на 16 год. Осад, що утворився, відфільтровують. Для отримання додаткових кількостей продукту фільтрат ще двічі залишають у морозилці. Вихід 78%. T_{пл} 153–155°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.92 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.22 (4H, с, 2CH₂-димедон), 4.89–4.98 (1H, м, CH), 5.14–5.26 (2H, м, CH₂), 7.11–7.31 (5H, м, Ph), 11.22 (1H, с, OH). Спектр ¹³C ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 27.75, 31.63, 37.71, 46.77, 77.50, 111.91, 126.41, 127.56, 128.23, 140.62. Знайдено, %: С 66.37, Н 6.59, N 4.75. C₁₆H₁₉NO₄. Обчислено, %: С 66.42, Н 6.62, N 4.84

Дослід 5. У 8 мл метанолу розчиняють 0,15 г амоній хлориду і додають 0,37 г нітроетену **2a** та 0,35 г димедону **16**. Суміш перемішують при кімнатній температурі і після 7 діб виливають у воду. Білий осад відфільтровують. Вихід 76%. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 1.02 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.29 (4H, с, 2CH₂-димедон), 4.99 (1H, дд, J = 12.4, 6.7, CH₂), 5.06–5.13 (1H, м, CH), 5.32 (1H, дд, J = 12.3, 9.2, CH), 7.16–7.36 (5H, м, Ph).

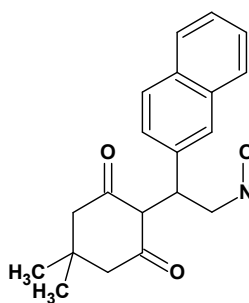
5,5-Диметил-2-[1-(4-метилфеніл)-2-нітроетил]циклогексан-1,3-діон (5b)



У 10 мл метанолу розчиняють 46 мг металічного натрію, додають 1,4 г (10 ммоль) димедону **16** і протягом 30 хв досипають 1,6 г (10 ммоль) порошкоподібного

нітроетену **2в**. Реакційну суміш охолоджують до 0°C і перемішують при цій температурі протягом 2 год. Додають 0,2 мл оцтової кислоти, перемішують протягом 5 хв, після чого прикрапають 3 мл води і витримують у морозильній камері 16 год. Осад, який утвориться, відфільтровують. Для отримання додаткових кількостей продукту фільтрат ще двічі залишають у морозилці. Вихід 76%. $T_{пл}$ 170-172°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 1.02 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.28 (4H, с, 2CH₂-димедон), 2.29 (3H, с, CH₃), 4.95-5.07 (2H, м, CH₂), 5.28 (1H, дд, J = 12.0, 8.5, CH), 7.08 (2H, д, J = 7.5, C₆H₄), 7.23 (2H, д, J = 7.5, C₆H₄). Знайдено, %: С 67.20, Н 7.03, N 4,52. C₁₃H₂₁NO₄. Обчислено, %: С 67.31, Н 6.98, N 4.64.

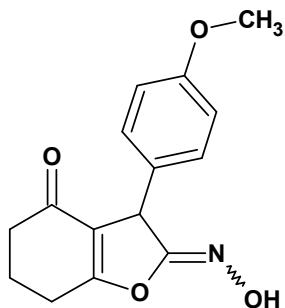
5,5-Диметил-2-[1-(2-нафтил)-2-нітроетил]циклогексан-1,3-діон (5г)



У 7 мл абсолютного етанолу розчиняють 40 мг металічного натрію, охолоджують до 0°C і додають 0,52 г (3,7 ммоль) димедону **1б**. Протягом 30 хв при перемішуванні досипають 0,73 г (3,7 ммоль) порошкоподібного нітроетену **2г** і ще перемішують 30 хв при 15°C. Реакційну суміш виливають у воду, додають кілька крапель 10% хлоридної кислоти до слабокислої реакції і осад відфільтровують. Блідо-жовтий осад розчиняють в 5 мл етанолу і при перемішуванні прикрапають воду до утворення суспензії, додають ще кілька крапель спирту, щоб розчин став прозорим. Залишають на 24 год при кімнатній температурі. Білий осад відфільтровують. Вихід 32%. $T_{пл}$ 155-161°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0.90 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.23 (4H, с, 2CH₂-димедон), 5.19-5.39 (1H, м, CH), 5.67-5.81 (2H, м, CH₂), 7.38-7.66 (4H, м, нафтил), 7.72-7.98 (2H, м, нафтил), 8.26 (1H, с, нафтил), 11.26 (1H, с, OH). Знайдено, %: С 70.53, Н 6.15, N 4,04. C₂₀H₂₁NO₄. Обчислено, %: С 70.78, Н 6.24, N 4.13.

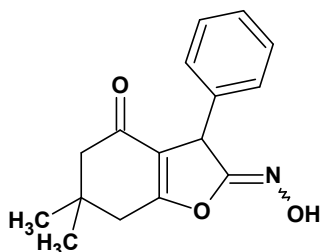
Синтез оксимів з циклогександіонів 1 та нітроетенів 2

3-(4-Метоксифеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксими (4б)



До 7 мл абсолютного етилового спирту додають 30 мг металічного натрію. До отриманого розчину етилату натрію при кімнатній температурі (20°C), перемішуючи на магнітній мішалці, послідовно досипають 0,56 г (5 ммоль) 1,3-циклогександіону **1a** і 0,90 г (5 ммоль) нітроетену **2b** у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі ще 15 хв після розчинення реагентів, потім виливають у крижану воду, відфільтровують і перекристалізують із суміші вода-метанол. Вихід 31%. $T_{\text{пл}}$ 195-198°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 2.10-2.21 (2H, м, циклогексан), 2.33-2.48 (2H, м, циклогексан), 2.65-2.82 (2H, м, циклогексан), 3.77 (3H, с, OCH_3), 4.85 (0.5H, с, *син*-CH), 5.11 (0.5H, с, *анти*-CH), 6.81-6.86 (2H, м, *син/анти*-3,5-Ar), 7.15 (1H, д, $J = 8.5$, *анти*-2,6-Ar), 7.23 (д, $J = 8.5$, 1H, *син*-2,6-Ar). Знайдено, %: C 65.88, H 5.68, N 4.95. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Обчислено, %: C 65.92, H 5.53, N 5.13.

6,6-Диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (6a)



У 30 мл метанолу розчиняють 0,46 г металічного натрію і досипають 5,6 г (20 ммоль) димедону **1b**. Розчин охолоджують до 0°C і при перемішуванні протягом 10 хв досипають порціями 6 г (20 ммоль) порошкоподібного нітроетену **2a**. Реакційну суміш перемішують ще 30 хв при кімнатній температурі (25°C) і залишають на 16 год в морозилці. Розчин виливають у крижану воду, через 2 год декантують воду і залишок розчиняють у 10 мл метанолу. При перемішування прикрапають 3 мл води і залишають на 24 год при кімнатній температурі. Оранжевий осад відфільтровують. Вихід 80%. $T_{\text{пл}}$ 155-157°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 1.09-1.25 (6H, м, 2CH_3 -димедон), 2.12-2.30 (2H, м, CH_2 -димедон), 2.55-2.73 (2H, м, CH_2 -димедон), 4.83 (0.45H, с, *син*-CH), 4.99 (0.55H, с, *анти*-CH), 7.15-7.37 (5H, м, Ph), 10.10 (0.45H, с, *анти*-OH), 10.30 (0.42H, с, *син*-OH). Знайдено, %: C 70.68, H 6.21, N 5.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Обчислено, %: C 70.83, H 6.32, N 5.16.

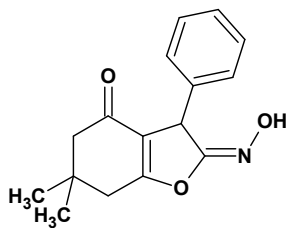
Дослід 1. У круглодонну коблу місткістю 25 мл заливають 10 мл етанолу, досипають 0,7 г (5 ммоль) димедону **1б** та 0,75 г (5 ммоль) нітроетену **2а** і додають 2 краплі піперидину. Реакційну суміш кип'яють протягом 2 год, слідкуючи за перебігом реакції. Після охолодження оранжевий розчин розводять водою. Утворений осад перекристалізують з 6 мл суміші метанол–вода (2:1). Вихід 40%. Продукти ідентифіковані з використанням порівняльної ТШХ.

Дослід 4. У круглодонну колбу місткістю 25 мл заливають 10 мл метанолу, досипають 0,7 г (5 ммоль) димедону **1б** та 0,75 г (5 ммоль) нітроетену **2а** і додають 0,21 г натрій фториду. Реакційну суміш кип'яють протягом 5 год. Після охолодження оранжевий розчин розводять водою. Оранжевий в'язкий залишок залишають на 2 год у воді. Потім декантують, кілька разів промивають водою. Утворений осад перекристалізують з 10 мл суміші метанол–вода (7:3). Вихід 77%. Продукти ідентифіковані з використанням порівняльної ТШХ.

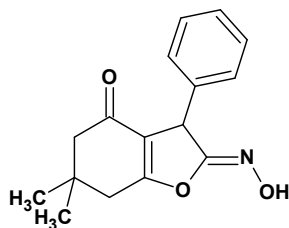
Дослід 7. У 10 мл метанолу розчиняють 0,54 г (5,5 ммоль) плавленого натрій ацетату, додають 0,7 г (5 ммоль) димедону **1б** та 0,75 г (5 ммоль) нітrostирену **2а**. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до зникнення вихідних реагентів (приблизно 5 год) і виливають у воду. Суспензію залишають на 5 год для коагуляції. Білий осад відфільтровують. Вихід 89%. Продукти ідентифіковані з використанням порівняльної ТШХ.

(2E)-6,6-Диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (анти-6а) та (2Z)-6,6-Диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (син-6а)

Дослід 10. У 10 мл абсолютного етанолу розчиняють 0,98 г (7 ммоль) димедону **1б** та 1,04 г (7 ммоль) нітrostирену **2а**. Додають 25 мг L-проліну та перемішують при кімнатній температурі (20°C) протягом 24 год. Додають силікагель і при низькому тиску випаровують етанол. Суміш очищають на хроматографічній колонці з елюентом етилацетат–гексан 1:3.

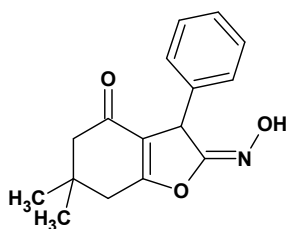


анти-ба. Вихід 12%. $T_{\text{пл}}$ 165-173°C. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.11 (3H, с, CH_3), 1.12 (3H, с, CH_3), 2.19 (1H, д, $J = 16.2$, CH_2), 2.25 (1H, д, $J = 16.2$, CH_2), 2.47-2.57 (2H, м, CH_2), 5.09-5.12 (1H, м, CH), 7.10 (1H, с, OH), 7.18-7.28 (5H, м, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 28.53, 28.73, 34.32, 36.95, 45.52, 51.18, 117.80, 127.45, 127.78, 128.59, 135.41, 167.27, 171.89, 192.49.

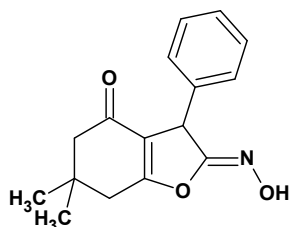


син-ба. Вихід 18%. $T_{\text{пл}}$ 154-162°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 1.16 (3H, с, CH_3), 1.18 (3H, с, CH_3), 2.27 (1H, д, $J = 24.6$, CH_2), 2.32 (1H, д, $J = 24.6$, CH_2), 2.54-2.67 (2H, м, CH_2), 4.87-4.90 (1H, м, CH), 7.15-7.30 (5H, м, Ph), 7.49 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 28.63, 28.74, 34.35, 36.92, 45.93, 51.22, 116.93, 127.50, 127.79, 128.90, 137.40, 158.49, 171.87, 193.25.

Дослід 11. У 7 мл хлороформу розчиняють 0,28 г (2 ммоль) димедону **16** та 0,30 г (2 ммоль) нітrostирену **2a**. Додають 10 мг L-проліну та перемішують при кімнатній температурі (20°C) протягом 24 год, потім залишають у холодильнику на 19 діб. Додають силікагель і при низькому тиску випаровують хлороформ. Суміш очищають на хроматографічній колонці з елюентом етилацетат-гексан 1:3.



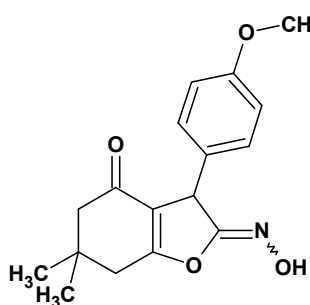
анти-ба. Вихід 14%. $T_{\text{пл}}$ 152-170°C. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.11 (3H, с, CH_3), 1.12 (3H, с, CH_3), 2.19 (1H, д, $J = 24.6$, CH_2), 2.23 (1H, д, $J = 24.6$, CH_2), 2.46-2.57 (2H, м, CH_2), 5.09-5.12 (1H, м, CH), 7.19 (1H, с, OH), 7.23-7.28 (5H, м, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 28.56 (CH_3), 28.74 (CH_3), 34.32 (C), 36.93 (CH_2), 45.41 (CH), 51.17 (CH_2), 117.78 (C), 127.46 (CH), 127.80 (CH), 128.62 (CH), 135.40 (C), 167.23 (C), 171.90 (C), 192.55 (C).



син-ба. Вихід 29%. $T_{\text{пл}}$ 153-155°C. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.15 (3H, с, CH_3), 1.17 (3H, с, CH_3), 2.26 (1H, д, $J = 24.6$, CH_2), 2.31 (1H, д, $J = 24.6$, CH_2), 2.52-2.66 (2H, м, CH_2),

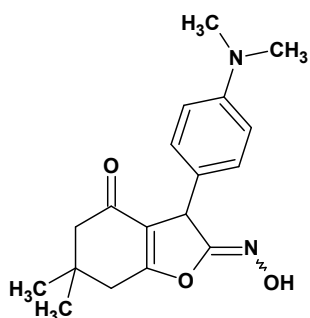
4.86-4.90 (1H, м, CH), 7.16-7.32 (5H, м, Ph), 7.52 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 28.63 (CH_3), 28.73 (CH_3), 34.33 (C), 36.91 (CH_2), 45.95 (CH), 51.23 (CH_2), 116.94 (C), 127.50 (CH), 127.78 (CH), 128.90 (CH), 137.42 (C), 158.51 (C), 171.72 (C), 193.12 (C).

3-(4-Метоксифеніл)-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксими (6б)



У 15 мл метанолу розчиняють 90 мг металічного натрію, розчин метилату натрію охолоджують до 0°C і додають 2,1 г димедону **16**. До суспензії протягом 1 год при кімнатній температурі досипають порціями 2,7 г нітроетену **26** і перемішують ще 1,5 год при 0°C . Реакційну суміш нейтралізують 0,2 мл оцтової кислоти, перемішують ще 10 хв, додають 7 мл води і ставлять у морозилку на 16 год. В'язку масу виливають у воду і залишають на 48 год при кімнатній температурі. Оранжевий осад відфільтровують. Вихід 89%. $T_{\text{пл}}$ $132\text{-}134^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 0.87-1.13 (6H, м, 2CH_3 -димедон), 2.09-2.25 (2H, м, CH_2 -димедон), 2.51-2.71 (2H, м, CH_2 -димедон), 3.63-3.75 (3H, м, OCH_3), 4.84 (0.5H, с, *син*-CH), 5.15 (0.5H, с, *анти*-CH), 6.75-6.90 (2H, м, Ph), 6.98-7.20 (2H, м, Ph), 10.14 (0.5H, с, *анти*-OH), 10.39 (0.5H, с, *син*-OH). Знайдено, %: C 67.71, H 6.34, N 4.62. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Обчислено, %: C 67.76, H 6.36, N 4.65.

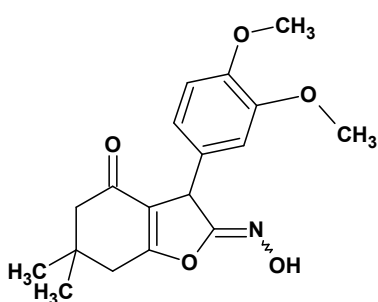
3-[4-(Диметиламіно)феніл]-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (6г)



У 10 мл абсолютного етанолу розчиняють 10 мг металічного натрію, досипають послідовно 0,28 г димедону (2 ммоль) та 0,38 г (2 ммоль) нітроетену **26**. Додають 2 мл 1,4-діоксану і перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш нейтралізують оцтовою кислотою, виливають на лід, утворений осад

відфільтрують. Вихід 92 %. $T_{пл}$ 107-108°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0.87-1.13 (6H, m, 2CH₃-димедон), 2.09-2.25 (2H, m, CH₂-димедон), 2.51-2.71 (2H, m, CH₂-димедон), 3.63-3.75 (3H, m, NCH₃), 4.84 (0.5H, c, *син*-CH), 5.15 (0.5H, c, *анти*-CH), 6.75-6.90 (2H, m, Ph), 6.98-7.20 (2H, m, Ph), 10.14 (0.5H, c, *анти*-OH), 10.39 (0.5H, c, *син*-OH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): 28.14, 32.00, 34.29, 37.51, 66.81, 78.45, 112.67, 112.77, 112.87, 112.92, 128.37, 128.42, 128.57, 128.72, 149.57. Знайдено, %: C 68.78, H 7.02, N 8,85. C₁₈H₂₂N₂O₃. Обчислено, %: C 68.77, H 7.05, N 8.91.

(2Z)-3-(3,4-Диметоксифеніл)-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (6d)

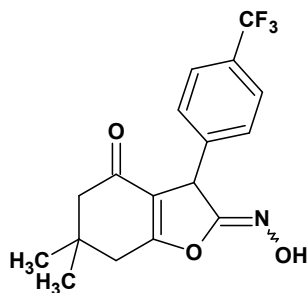


У 10 мл абсолютного етанолу розчиняють металічний натрій, досипають 0,28 г (2 ммоль) димедону **16** та 0,42 г (2 ммоль) нітроетену **2д**. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год, залишають на 16 год в холодильнику (5°C). Додають 0,1 мл оцтової кислоти, перемішують 5 хв і виливають у крижану воду. Жовту в'язку масу залишають стояти у воді, щоб стала твердою (близько 5 год). Осад відфільтровують і перекристалізують при нагріванні зі суміші етанол-вода 2:1. Вихід 86%. $T_{пл}$ 112-117°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1.10-1.21 (6H, m, 2CH₃-димедон), 2.07-2.25 (2H, m, CH₂-димедон), 2.52-2.67 (м, 2H, CH₂-димедон), 3.71 (6H, c, OCH₃), 4.85 (0.6H, c, *син*-CH), 5.11 (0.4H, c, *анти*-CH), 6.68-6.84 (3H, m, C₆H₃), 6.88 (0.4H, c, *анти*-OH), 7.15 (0.6H, c, *син*-OH). Спектр 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 1.00-1.18 (6H, m, 2CH₃-димедон), 2.25 (1H, c, CH₂-димедон), 2.31 (1H, c, CH₂-димедон), 2.50-2.65 (2H, m, CH₂-димедон), 3.80-3.87 (6H, m, OCH₃), 4.85 (0.6H, c, *син*-CH), 5.10 (0.4H, c, *анти*-CH), 6.70-6.85 (3H, m, Ph), 6.88 (0.4H, c, *анти*-OH), 7.15 (0.6H, c, *син*-OH). Знайдено, %: C 65.28, H 6.33, N 4,22. C₁₈H₂₁NO₅. Обчислено, %: C 65.24, H 6.39, N 4.23.

Дослід 14. У конічну колбу на 25 мл додають 0,28 г (2 ммоль) димедону **16**, 0,42 г (2 ммоль) нітроетену **2д** та 0,18 г (2,2 ммоль) плавненого натрій ацетату.

Перемішують при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш виливають у воду, осад відфільтровують. Вихід 93%. $T_{пл}$ 109-113°C. Продукт ідентифікований з використанням порівняльної ТШХ.

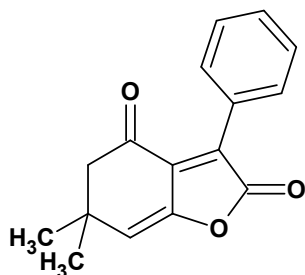
3-(4-Трифторметилфеніл)-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (6e)



У 7 мл абсолютного етанолу розчиняють 15 мг металічног натрію, досипають 0,35 г (2,5 ммоль) димедону **16** та 0,54 г (2,5 ммоль) нітроетену **2e**. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год, виливають у воду. Додають 0,2 мл оцтової кислоти і перемішують. Суспензію залишають стояти протягом 20 год при температурі 20°C. Осад відфільтровують і перекристалізують при нагріванні з суміші етанол-вода. Вихід 32%. $T_{пл}$ 97-101°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0.85-1.17 (6H, м, 2CH₃-димедон), 2.08-2.31 (2H, м, CH₂-димедон), 2.59-2.73 (2H, м, CH₂-димедон), 5.08-5.22 (1H, м, *син*-CH + *анти*-CH), 7.38-7.81 (4H, м, C₆H₄), 10.34 (0.25H, с, *анти*-ОН), 10.58 (0.75H, с, *син*-ОН). Знайдено, %: С 60.10, Н 4.68, N 4,07. C₁₇H₁₆F₃NO₃. Обчислено, %: С 60.18, Н 4.75, N 4.13.

Перетворення оксимів ба

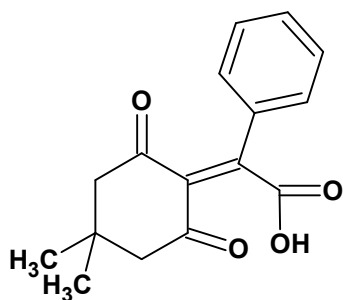
6,6-Диметил-3-феніл-5,6-дигідро-1-бензофуран-2,4-діон (7)



Розчиняють 0,271 г суміші оксимів **ба** у 3 мл концентрованої сульфатної кислоти і залишають при кімнатній температурі. Через 20 год виливають темно-червоний розчин у крижану воду. Білий осад відфільтровують. Перекристалізують з мінімальної кількості етанолу. Вихід 74%. $T_{пл}$ 90-91°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1.30 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.71 (2H, с, CH₂-димедон), 6.04 (1H, с, CH-димедон), 7.41-7.50 (3H, м, Ph), 8.00-8.07 (2H, м, Ph).

Дослід 13. У 5 мл абсолютного 1,4-діоксану розчиняють 0,65 мл тіонілхлориду. Розчин охолоджують до 5°C і порціями при перемішуванні досипають 0,81 г оксиму **ба**. Червоний розчин залишають стояти при кімнатній температурі протягом 5 діб. Реакційну масу виливають на лід, жовтий осад відфільтровують. Вихід 45 %. $T_{пл}$ 89-91°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1.23 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.77 (2H, с, CH₂-димедон), 6.35 (1H, с, CH-димедон), 7.42-7.61 (3H, м, Ph), 7.79-7.93 (2H, м, Ph). Масс-спектр: 254 (M), 239 (M – CH₃⁺), 211, 129. Знайдено, %: С 77.63, Н 5.62. C₁₆H₁₄O₃. Обчислено, %: С 75.57, Н 5.55.

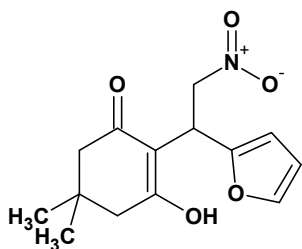
(4,4-Диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)фенілоцтова кислота (8a) та **натрій (4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)фенілоцетат (8б)**



У 3 мл абсолютного етанолу розчиняють 60 мг металічного натрію, досипають 0,4 г суміші оксимів **ба** і перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Червоний розчин розводять у великій кількості води, нейтралізують оцтовою кислотою до слабокислого середовища і залишають коагулюватися. Утворені жовті кристали солі **8б** збирають. Вихід 27 %. $T_{пл}$ 113°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 1.16 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.28-2.72 (4H, м, 2CH₂-димедон), 7.37-7.43 (2H, м, *meta*-H C₆H₅), 7.47-7.54 (3H, м, C₆H₅). Червоний порошок **8a**, що залишився на дні, відфільтровують. Вихід 17%. $T_{пл}$ 75-77°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 1.15 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.39 (2H, с, 2CH₂-димедон), 2.64 (2H, с, 2CH₂-димедон), 7.36-7.42 (2H, м, *meta*-H C₆H₅), 7.47-7.53 (3H, м, C₆H₅). Знайдено, %: С 70.55, Н 5.96. C₁₆H₁₆O₄. Обчислено, %: С 70.57, Н 5.92.

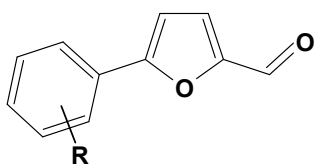
Синтез адуктів Міхаеля з димедону **1a** та 2-(2-фурил)нітроетенів **2**

2-[1-(2-Фурил)-2-нітроетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон (10)



У 7 мл абсолютного етанолу розчиняють 10 мг металічного натрію, досипають 0,42 г (2 ммоль) димедону **16** та 0,42 г (2 ммоль) фурилнітроетену **9**. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. Виливають у воду і нейтралізують оцтовою кислотою. Осад відфільтровують. Вихід 48 %. $T_{пл}$ 123-126°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 0.96 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.06-2.38 (4H, м, 2CH₂-димедон), 4.99-5.06 (2H, м, CH₂), 5.09-5.17 (1H, м, CH), 6.02 (1H, д, J = 3.0, 3-CH-фуран), 6.31 (1H, дд, J = 3.0, 2.0, 4-CH-фуран), 7.47 (1H, д, J = 2.0, 5-CH-фуран), 11.16 (1H, с, OH-димедон). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): 28.13, 28.13, 32.01, 32.41, 76.49, 106.00, 109.77, 110.84, 141.82, 153.54,.

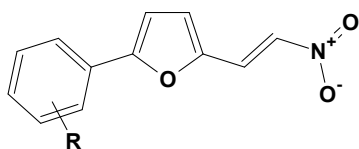
Синтез 5-арилфурфуролів 11а-д



У склянці змішують 30 мл концентрованої хлоридної кислоти та 0,1 моль ароматичного аміну. В іншій склянці готують розчин з 7 г (0,1 моль) нітриту натрію та 10 мл води. При охолодженні (0–5°C) з добрим перемішуванням до солі аніліну прикrapують розчин нітриту натрію. У колбі з крапельною лійкою змішують 11 мл (0,1 моль) фурфуролу, 1,5 г пентагідрату купрум хлориду(II) та 60 мл ацетону і до цього розчину при перемішуванні додають краплями отриманий перед тим розчин діазосоли так, щоб азот виділявся помірно. Після завершення реакції додають 50 мл води, органічний шар відділяють, промивають водою. Після упарювання розчинника осад перекристалізують із суміші етанол-ДМФА, рідкі продукти переганяють у вакуумі.

Отримання 2-арил-5-(2-нітровініл)фуран 12а-д

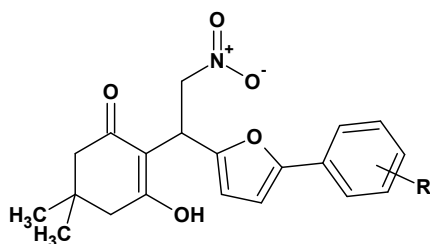
У склянку місткістю 100 мл, яка розміщена у льодяній бані на магнітній мішалці, вносять 3,05 г (0,05 моль) нітрометану, 0,05 моль відповідного бензальдегіду, 30 мл метанолу та 15 мл діоксану. У реакційну суміш занурюють



термометр. Окремо готують розчин натрій гідроксиду розчиненням 2,1 г гідроксиду в 2,1 мл воді та з наступним додаванням 5 г льоду. Приготовлений розчин переливають у крапельну лійку і поступово прикрапають у реакційну суміш, підтримуючи температуру в межах 10–15°C. У разі появи густого осаду, що унеможливило перемішування, в реакційну суміш доливають діоксан. Після додавання усього розчину гідроксиду суміш залишають на 15 хв, після чого доливають 30 мл води з льодом. В іншій склянці ємністю 0,1 л змішують 10 мл концентрованої соляної кислоти із 15 мл води. До цього розчину через крапельну лійку при постійному перемішуванні повільно (крапля за краплею) додають реакційну суміш. Утворений осад нітроетену **12** відфільтровують і перекристалізують зі спирту.

2-(4-Нітрофеніл)-5-(2-нітровініл)фуран (12г). Вихід 43%. $T_{пл}$ 234-236°C. Спектр ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆): 7.42 (1H, д, J = 3.6, фуран), 7.55 (1H, д, J = 3.6, фуран), 8.04 (1H, д, J = 16.2, СН-вініл), 8.12 (1H, д, J = 16.2, СН-вініл), 8.19 (2H, д, J = 10.2, C₆H₄), 8.30 (2H, д, J = 10.2, C₆H₄). Знайдено, %: С 55.24, Н 3.15, N 10.764. C₁₂H₈N₂O₅. Обчислено, %: С 55.39, Н 3.10, N 10.77.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-арил-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діони 13а-д



У 5 мл абсолютного етанолу розчиняють 5 мг металічного натрію, додають 2 мл абсолютного діоксану, досипають 0,14 г (1 ммоль) димедону **16** та 1 ммоль фурилнітроетену **12**. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до зникнення вихідних реагентів. Нейтралізують оцтовою кислотою і виливають у крижану воду. Осад відфільтровують.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-(4-хлорфеніл)-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13а) Вихід 85%. $T_{пл}$ 112-113°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 1.00 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.30 (4H, м, 2CH₂-димедон), 5.00-5.15 (2H, м, CH₂), 5.17-

5.27 (1H, м, СН), 6.15 (1H, д, J = 2.8, фуран), 6.85 (1H, д, J = 2.8, фуран), 7.45 (2H, д, J 8.4, C₆H₄), 7.58 (2H, д, J = 8.4, C₆H₄), 11.26 (с, 1H, ОН-димедон). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): 27.73, 31.69, 32.15, 66.37, 75.94, 107.45, 108.15, 109.17, 124.53, 125.30, 128.96, 129.32, 131.54, 150.29, 153.58. Знайдено, %: С 61.78, Н 5.25, N 3.52. C₂₀H₂₀ClNO₂. Обчислено: С 61.62, Н 5.17, N 3.59.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-(2-хлорфеніл)-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13б) Вихід 74%. T_{пл} 66-68°C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1.00 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.29 (4H, м, 2CH₂-димедон), 5.02-5.17 (2H, м, CH₂), 5.21-5.29 (1H, м, СН), 6.21 (1H, д, J 2.8, фуран), 7.01 (1H, д, J = 2.8, фуран), 7.26-7.34 (1H, м, C₆H₄), 7.36-7.46 (1H, м, C₆H₄), 7.51 (1H, д, J = 7.6, C₆H₄), 7.70 (1H, д, J = 7.6, C₆H₄), 11.30 (1H, с, ОН-димедон). Знайдено, %: С 61.49, Н 5.10, N 3.72. C₂₀H₂₀ClNO₂. Обчислено: С 61.62, Н 5.17, N 3.59.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-(2,4-дихлорфеніл)-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13в) Вихід 59%. T_{пл} 135-138°C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1.00 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.31 (4H, м, 2CH₂-димедон), 5.00-5.17 (2H, м, CH₂), 5.24-5.33 (1H, м, СН), 6.24 (1H, д, J = 3.2, фуран), 7.12 (1H, д, J = 3.2, фуран), 7.35 (1H, дд, J = 8.4, 1.6, C₆H₃), 7.55 (1H, д, J = 8.4, C₆H₃), 7.70 (1H, д, J = 1.6, C₆H₃), 11.32 (1H, с, ОН-димедон). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): 27.74, 31.58, 31.12, 66.42, 75.74, 108.32, 108.85, 113.29, 126.27, 127.05, 128.02, 129.81, 132.26, 132.55, 146.28, 154.33.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-(4-нітрофеніл)-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13г) Вихід 58 %. T_{пл} 95-98°C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.98 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.27 (4H, с, 2CH₂-димедон), 5.01-5.19 (2H, м, CH₂), 5.22-5.31 (1H, м, СН), 6.26 (1H, д, J = 3.6, фуран), 7.16 (1H, д, J = 3.6, фуран), 7.80 (2H, д, J = 8.4, C₆H₄), 8.24 (2H, д, J = 8.4, C₆H₄). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 1.00 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.29 (4H, с, 2CH₂-димедон), 4.95-5.06 (2H, м, CH₂), 5.15-5.22 (1H, м, СН), 6.18 (1H, дд, J = 3.5, J = 1.0, фуран), 6.69 (1H, д, J = 3.5, фуран), 7.58-7.63 (2H, м, C₆H₄), 8.10-8.15 (2H, м, C₆H₄). Спектр ¹³С ЯМР

(100 МГц, DMSO- d_6): 28.15, 32.05, 32.64, 66.80, 76.26, 109.05, 109.35, 111.81, 123.89, 124.92, 136.48, 146.05, 149.81, 156.39.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-феніл-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13г)

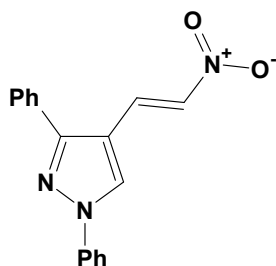
Вихід 67%. $T_{пл}$ 79-81°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0.99 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.80 (4H, с, 2CH₂-димедон), 4.98-5.15 (2H, м, CH₂), 5.17-5.27 (1H, м, CH), 6.13 (1H, д, J = 3.2, фуран), 6.79 (1H, д, J = 3.2, -фуран), 7.19-7.28 (1H, м, Ph), 7.33-7.42 (2H, м, Ph), 7.57 (2H, д, J = 7.6, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): 28.12, 32.07, 32.57, 76.46, 106.97, 108.30, 109.53, 123.41, 127.58, 129.26, 130.78, 151.79, 153.55. Знайдено, %: C 67.56, H 5.99, N 3.92. C₂₀H₂₁NO₅. Обчислено, %: C 67.59, H 5.96, N 3.94.

5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(5-(4-метилфеніл)-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13д)

Вихід 62%. $T_{пл}$ 85-87°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 0.95 (6H, с, 2CH₃-димедон), 2.21-2.31 (7H, м, CH₃+2CH₂-димедон), 4.96-5.09 (2H, м, CH₂), 5.13-5.21 (1H, м, CH), 6.06 (1H, д, J = 1.2, фуран), 6.69 (1H, д, J = 1.2, фуран), 7.15 (2H, д, J = 8.0, C₆H₄), 7.42 (2H, д, J = 8.0, C₆H₄), 11.18 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): 21.23, 28.12, 32.05, 32.58, 76.58, 106.12, 108.12, 109.54, 123.43, 128.19, 129.80, 136.92, 152.04, 153.04. Знайдено, %: C 68.21, H 6.27, N 3.74. C₂₁H₂₃NO₅. Обчислено, %: C 68.28, H 6.28, N 3.79.

Синтез адуктів Міхаеля з піразоліл- та тієнілнітроетенів

4-(2-Нітровініл)-1,3-дифеніл-1H-піразол (15)

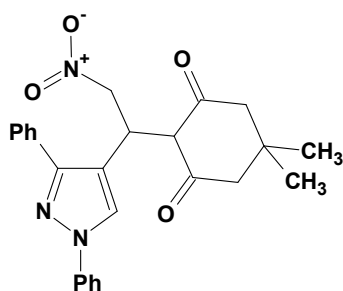


До 25 мл оцтової кислоти додають 1,68 г (13 ммоль) піразол-4-карбальдегіду **14**, 2,4 мл (39 ммоль) нітрометану та 1,12 г амоній ацетату. Суміш кип'ятять протягом 50 хв, а після охолодження виливають у воду. Осад, що випав, відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід

72%. $T_{пл}$ = 152°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 7.34-7.42 (1H, м, Ph),

7.43-7.57 (5H, м, Ph), 7.60-7.66 (2H, м, Ph), 7.82-7.92 (3H, м, CH+ Ph), 7.98 (1H, д, J = 13.2, CH), 9.32 (1H, с, CH-піразол). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 112.79, 119.54, 128.05, 128.90, 129.47, 129.56, 130.23, 130.51, 130.66, 131.69, 136.82, 139.11, 154.24. Знайдено, %: С 70.02, Н 4.65, N 14.30. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 70.09, Н 4.50, N 14.42.

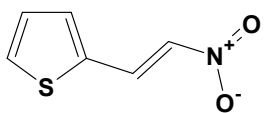
2-[1-(1,3-Дифеніл-1Н-піразол-4-іл)-2-нітроетил]-5,5-диметилциклогексан-1,3-діон (16)



У 5 мл абсолютного етанолу розчиняють 5 мг металічного натрію, додають 2 мл абсолютного діоксану, досипають 0,14 г (1 ммоль) димедону **16** та 0,29 г нітроетену **15** (1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Нейтралізують оцтовою кислотою і виливають у крижану воду. Залишають на 24 год при кімнатній температурі для коагуляції, осад відфільтровують. Вихід 93%. $T_{\text{пл}} = 102\text{-}103^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 0.84 (6H, с, 2CH_3 -димедон), 2.12 (4H, с, 2CH_2 -димедон), 4.87-5.00 (1H, м, CH), 5.04-5.16 (2H, м, CH_2), 7.27 (1H, т, J = 7.2, Ph), 7.32-7.51 (5H, м, Ph) 7.62 (2H, д, J = 6.8, Ph), 7.76 (2H, д, J = 8.0, Ph), 8.35 (1H, с, піразол), 11.07 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 27.97, 29.25, 31.76, 66,81 78.13, 111.10, 118.63, 120.13, 126.68, 128.31, 128.88, 129.77, 133.26, 139.79, 151.31. Знайдено, %: С 69.51, Н 5.95, N 9.52. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Обчислено, %: С 69.59, Н 5.84, N 9.74.

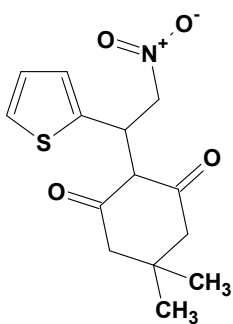
2-(2-Нітровініл)тіофен (17)

У склянку місткістю 100 мл, яка розміщена у льодяній бані на магнітній мішалці, вносять 2,7 мл (0,05 моль) нітрометану, 4,9 мл (0,05 моль) тіофенкарбальдегіду та 10 мл метанолу. У реакційну суміш занурюють термометр. Окремо готують розчин натрій гідроксиду розчиненням 2,2 г гідроксиду в 2,2 мл воді та з наступним додаванням 5 г льоду. Приготовлений розчин переливають у крапельну лійку і поступово прикrapують у реакційну суміш, підтримуючи



температуру в межах 10–15°C. У разі появи густого осаду, що унеможлиблює перемішування, в реакційну суміш доливають діоксан. Після додавання усього розчину гідроксиду суміш залишають на 15 хв, після чого доливають 30 мл води з льодом. В іншій склянці ємністю 0,1 л змішують 10 мл концентрованої соляної кислоти із 15 мл води. До цього розчину через крапельну лійку при постійному перемішуванні повільно (крапля за краплею) додають реакційну суміш. Утворений осад сполуки **17** відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід 53%. $T_{пл} = 76^\circ\text{C}$.

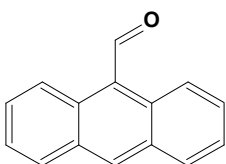
5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(2-тієніл)етил]циклогексан-1,3-діон (18)



У 5 мл абсолютного етанолу розчиняють 5 мг металічного натрію, досипають 0,56 г (4 ммоль) димедону **16** та 0,62 г нітроетену **17** (4 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Нейтралізують оцтовою кислотою і виливають у крижану воду. Залишають на 24 год при кімнатній температурі, осад відфільтровують. Вихід 87%. $T_{пл} = 146^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 0.95 (6H, с, 2 CH_3 -димедон), 2.24 (4H, с, 2 CH_2 -димедон), 5.12-5.20 (3H, м, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 6.84-6.91 (2H, м, тіофен), 7.28 (1H, дд, $J = 3.6, 1.6$, тіофен), 11.29 (1H, с, OH). Знайдено, %: C 56.75, H 5.64, N 4.68. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Обчислено, %: C 56.93, H 5.80, N 4.74.

Взаємодія 9-(2-нітровініл)антрацену з димедоном

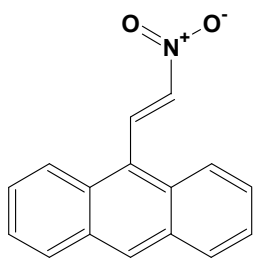
Антрацен-9-карбальдегід (19)



У двошійкову колбу на 0,5 л з механічною мішалкою і зворотним холодильником вносять 15 мл метилформаніліду, 10 мл оксихлориду фосфору, 15 мл хлорбензену і 10,7 г антрацену. Суміш нагрівають при перемішуванні протягом 20 хв на водяній бані при 90-95°C. Антрацен розчиняється з утворенням темно-червоного розчину і виділенням хлороводню. Нагрівання продовжують ще протягом 2 годин. До охолодженого розчину додають розчин 65 г амоній ацетату у 120 мл

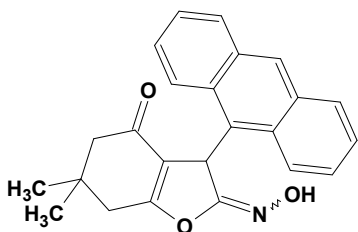
води і швидко (15-20 хв) відганяють з водяною парою хлорбензен і більшу частину форманіліду. Густа рідина червоного кольору після охолодження затвердіває. Воду зливають, залишок подрібнюють, промивають двома порціями 6 н хлоридної кислотию по 40 мл (щоб відмити від аміну), а потім водою. Осад перекристалізують з 20 мл крижаної оцтової кислоти.

9-(2-Нітровініл)антрацен (20)



У склянку місткістю 100 мл, яка розміщена у льодяній бані на магнітній мішалці, вносять 23,2 г (15,75 ммоль) антрацен-9-карбальдегіду **19**, 0,8 мл (15 ммоль) нітрометану, 10 мл метанолу та 4 мл 1,4-діоксану. У реакційну суміш занурюють термометр. Окремо готують розчин натрій гідроксиду розчиненням 0,66 г NaOH в 1 мл води та з наступним додаванням 2 г льоду. Приготовлений розчин переливають у крапельну лійку і поступово прикрапують у реакційну суміш, підтримуючи температуру в межах 10–15°C. Після 40 хв перемішування додають 15 мл води. В іншій склянці ємністю 0,1 л змішують 4 мл концентрованої соляної кислоти із 7 мл води. До цього розчину через крапельну лійку тонкою цівкою при постійному перемішуванні додають реакційну суміш. Утворений осад сполуки **20** відфільтровують і перекристалізують зі суміші етанол-ДМФА (2:1). Вихід 46%. $T_{пл} = 161^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 7.57-7.69 (4H, м, антрацен), 7.94 (1H, д, $J = 13.6$, СН-вініл), 8.14-8.20 (2H, м, антрацен), 8.27 (2H, д, $J = 8.4$, антрацен), 8.77 (1H, с, антрацен), 8.99 (1H, д, $J = 13.6$, СН-вініл). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): 124.31, 125.32, 126.25, 127.77, 129.39, 129.75, 130.25, 131.17, 135.67, 144.14.

3-(9-Антрил)-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон оксими (21)

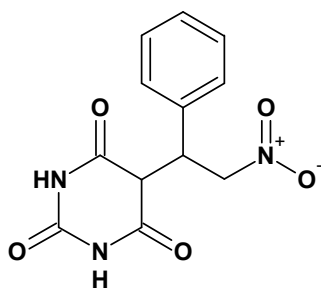


До 7 мл абсолютного етилового спирту додають 7 мг натрію. До отриманого розчину етилату натрію при

кімнатній температурі (20°C), перемішуючи на магнітній мішалці, послідовно досипають 0,21 г (1,5 ммоль) димедону **16**, 0,37 г (1,5 ммоль) нітроетену **20** у вигляді порошку та 2 мл абсолютного 1,4-діоксану. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год і залишають на 16 год при кімнатній температурі. Потім виливають у крижану воду, відфільтровують і перекристалізують зі суміші гексан-ацетон. Вихід 45%. $T_{пл}$ 198-200°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 0.91-1.20 (6H, м, 2CH₃-димедон), 1.93-2.25 (2H, м, CH₂-димедон), 2.67-2.90 (2H, м, CH₂-димедон), 6.60 (0,34H, с, СН-*син*), 6.65 (0.66H, с, СН-*анти*), 7.37-7.69 (5H, м, антрацен), 8.02-8.16 (2H, м, антрацен), 8.49-8.63 (1H, м, антрацен), 9.71 (0.64H, с, СН-антрацен-*анти*), 10.22 (0.20H, с, СН-антрацен-*син*). Спектр ^{13}C ЯМР (120 МГц, DMSO- d_6): 21.67, 27.62, 28.51, 34.04, 36.18, 48.68, 50.76, 117.7, 122.71, 124.76, 125.02, 125.41, 125.77, 125.88, 127.40, 128.46, 128.97, 129.70, 130.68, 131.09, 131.36, 165.38, 171.34, 191.81. Знайдено, %: С 77.38, Н 5.61, N 3.84. C₂₄H₂₁NO₃. Обчислено, %: С 77.61, Н 5.70, N 3.77

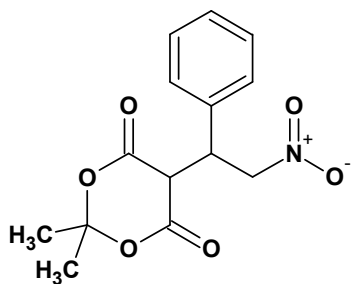
Реакції інших дикетонів з (2-нітровініл)бензолом **12a**

5-(2-Нітро-1-фенілетил)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (23)



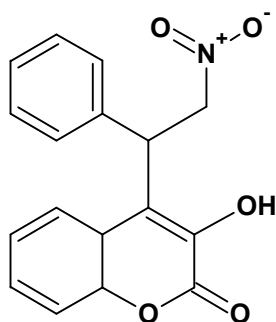
У круглодонну колбу вносять 0,75 г (5 ммоль) нітроетену **2a**, 0,64 г (5 ммоль) барбітурової кислоти, додають 7 мл етанолу і 1 краплю піперидину. Кип'ятять 4 год. Холодний розчин виливають у 20 мл води. Через 1 год емульсія затвердіває. Осад відфільтровують. Перекристалізують з етанолу. Вихід 46%. $T_{пл}$ 196-198°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 5.16-5.47 (3H, м, СН і CH₂), 7.03-7.44 (5H, м, Ph), 10.58 (1H, с, OH), 11.26 (1H, с, NH), 11.31 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 52.03, Н 3.95, N 15.11. C₁₂H₁₁N₃O₅. Обчислено, %: С 51.99, Н 4.00, N 15.16.

2,2-Диметил-5-(2-нітро-1-фенілетил)-1,3-діоксан-4,6-діон (25)



У 7 мл абсолютного етанолу розчиняють 20 мг натрію. До отриманого розчину при кімнатній температурі (20°C), перемішуючи на магнітній мішалці, послідовно досипають 0,43 г (3 ммоль) кислоти Мельдрума **24** та 0,45 г (3 ммоль) нітроетену **2a** у вигляді порошку. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год і залишають на 16 год при кімнатній температурі. Виливають у крижану воду, додають краплю хлоридної кислоти, осад відфільтровують і перекристалізують зі суміші етилацетат-гексан (1:3). Вихід 45%. $T_{пл}$ 102-105°C. Сполука **25** на повітрі не стабільна.

3-Гідрокси-4-(2-нітро-1-фенілетил)-4а,8а-дигідро-2H-хромен-2-он (27)



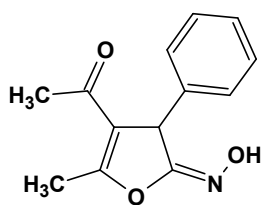
а) До суспензії 0,81 г (5 ммоль) гідроксикумарину у 7 мл етанолу додають 0,08 г (0,5 ммоль) ДБУ і при 0°C протягом 15 хв порціями додають 0,75 г (5 ммоль) нітроетену **2a**. Через 30 хв усе розчиниться, а ще через 15 хв появиться білий осад. Перемішують ще 15 хв. Знімають охолодження і перемішують 30 хв при кімнатній температурі. Реакційну суміш залишають на 16 год у холодильнику. Осад відфільтровують. Вихід 79%. $T_{пл}$ 147-148°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 5.13-5.22 (1H, м, CH_2), 5.23-5.31 (1H, м, CH_2), 5.47-5.56 (1H, м, CH), 6.86 (1H, с, OH), 7.27-7.48 (8H, м, феніл+кумарин), 7.73 (1H, д, $J = 8.0$, кумарин). Знайдено, %: С 65.05, Н 4.94, N 4.29. $C_{17}H_{15}NO_5$. Обчислено, %: С 65.17, Н 4.83, N 4.47.

б) У колбу вносять 0,5 г (3 ммоль) 3-гідроксикумарину та 0,45 г (3 ммоль) нітроетену **2a**, додають 8 мл абсолютного етанолу та 0,1 мл (0,75 ммоль) триетиламіну. Суміш кип'ятять протягом 2 год. Холодний розчин виливають у воду, підкислюють 10% HCl і відфільтровують оранжевий осад. Вихід 81%. $T_{пл}$ 143-145°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 5.14-5.22 (1H, м, CH_2), 5.23-5.31 (1H, м, CH_2), 5.47-5.56 (1H, м, CH), 7.27-7.48 (8H, м, феніл+кумарин), 7.73 (1H, д, $J = 8.0$, кумарин).

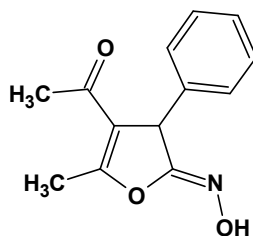
Синтез оксимів 30

(2E)-4-ацетил-5-метил-3-фенілфуран-2(3H)-он оксими (анти-30) та **(2Z)-4-ацетил-5-метил-3-фенілфуран-2(3H)-он оксим (син-30)**

У круглодонну колбу на 25 мл вносять 1,04 г (7 ммоль) нітроетену **2a**, 0,73 мл (7,1 ммоль) свіжоперегнаного ацетилацетону **28**, додають 15 мл етанолу та 24 мг L-проліну. Кип'ячать протягом 12 год. До холодного розчину додають силікагель і при низькому тиску випаровують етанол. Суміш очищають на хроматографічній колонці з елюентом етилацетат–гексан 1:3.



Вихід 11 %. $T_{пл} = 72-75^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.97 (3H, с, CH_3), 2.47 (3H, д, $J = 2.4$, CH_3), 5.12-5.16 (1H, м, CH), 7.09 (1H, с, OH), 7.25-7.34 (5H, м, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 14.43, 29.78, 48.50, 118.46, 127.76, 128.42, 128.74, 129.37, 135.96, 164.68, 193.62.



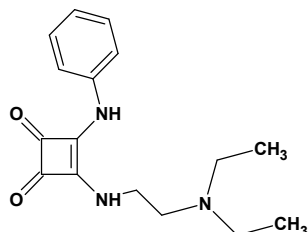
Вихід 11 %. $T_{пл} = 78-82^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.97 (3H, с, CH_3), 2.51 (3H, д, $J = 2.4$, CH_3), 4.88-4.93 (1H, м, CH), 7.15-7.22 (2H, м, Ph), 7.25-7.37 (3H, м, Ph), 7.41 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 14.34, 29.85, 49.35, 117.58, 127.53, 128.13, 129.27, 138.19, 157.93, 164.22, 193.95.

Дослід 27. Розчин отриманий після семиденного перемішування при кімнатній температурі 0,15 г (1 ммоль) нітроетену **1a** та 0,15 г (1,5 ммоль) ацетилацетону **28** в 2 мл піридину розводять водою, екстрагують трьома порціями хлороформу (20 мл). Екстракти об'єднують, двічі промивають хлоридною кислотою, а потім розчином натрій гідрокарбонату, висушують над натрій сульфатом і пропускають через хроматографічну колонку з елюентом етилацетат–гексан 1:2. Вихід 9 %. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 1.98 (3H, с, CH_3), 2.52 (3H, д, $J = 2.0$, CH_3), 4.89-4.93 (м, 1H, CH), 7.15-7.23 (2H, м, Ph), 7.25-7.37 (3H, м, Ph), 7.43 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (120 МГц, CDCl_3): 14.36, 29.85, 49.36, 117.71,

127.63, 128.09, 129.25, 138.34, 157.92, 164.14, 193.84. Знайдено, %: С 67.55, Н 5.78, N 6.21. $C_{13}H_{13}NO_3$. Обчислено, %: С 67.52, Н 5.67, N 6.06

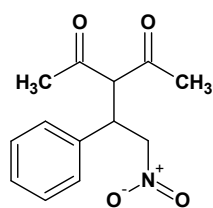
Діамід квадратної кислоти як каталізатор

3-Аніліно-4-{2-(диетиламіно)етил}аміно}циклобут-3-ен-1,2-діон (35)



В 1 мл абсолютного етилового спирту розчиняють 170 мг ефіру квадратної кислоти **32** і додають розчин 107 мг бензиламіну **33** та 116 мг N,N-діетилетандіаміну **34** в 2 мл абсолютного ефіру. Отриманий розчин розмішують і залишають на ніч у холодильнику. Білий осад відфільтровують. Вихід 36%.

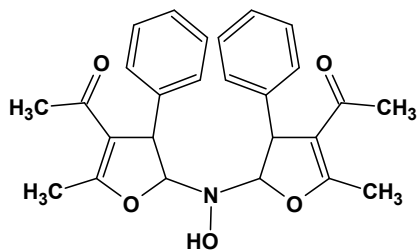
3-(2-Нітро-1-фенілетил)пентан-2,4-діон (29)



У 3 мл сухого толуену розчиняють 74,5 мг нітроетену **2a**, 51 мг ацетилацетону **28** та 5 мг діаміду квадратної кислоти **35**. Розчин перемішують при 60°C протягом 5 год. Толуен випаровують при низькому тиску, а залишок перекристалізовують з мінімальної кількості етанолу. Вихід 53%. Тпл 109–110°C

Перетворення адукту Міхаеля 29

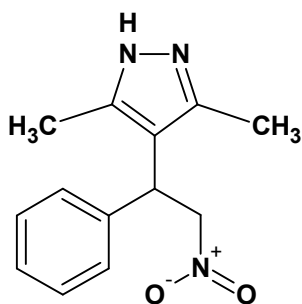
1,1'-[(Гідроксиіміно)біс(5-метил-3-феніл-2,3-дигідрофуран-2,4-диіл)]діетанон (31)



В атмосфері азоту у 2 мл сухого толуену розчиняють 75 мг адукту Міхаеля **29** і додають 1 краплю ДБУ. Розчин перемішують 2 доби при кімнатній температурі. Толуен випаровують під низьким тиском. Залишок очищають на хроматографічній колонці з використанням елюенту етилацетат–гексан 1:1. Вихід 40%. Тпл 75°C. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.86 (6H, с, 2 CH_3), 2.34 (6H, с, 2 CH_3), 4.39-4.44 (2H, м, 2CH), 5.11 (2H, д, J = 6,6, 2CH), 6.06 (1H, с, OH), 7.09-7.28 (10H, м, 2Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (150

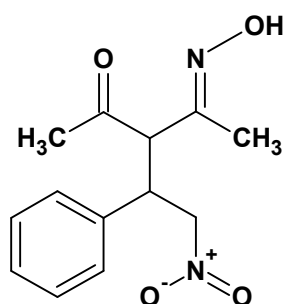
МГц, CDCl₃): 15.06 (CH₃), 29.71 (CH₃), 51.75 (CH), 101.82 (CH), 116.00, 127.45 (CH), 127.63 (CH), 129.00 (CH), 141.78, 167.84, 196.08. Знайдено, %: С 71.81, Н 6.36, N 3.08. C₂₆H₂₇NO₅. Обчислено, %: С 72.04, Н 6.28, N 3.23

3,5-Диметил-4-(2-нітро-1-фенілетил)-1Н-піразол (36)



У 3 мл етанолу розчиняють 0,15 мл (3 ммоль) гідрозин гідрату і додають суспензію, отриману змішуванням 0,75 г (3 ммоль) порошкоподібного нітроетену **2a** та 6 мл етанолу. Суспензію перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Прозорий розчин виливають у воду і залишають до наступного дня. Осад відфільтровують. Вихід 71%. T_{пл} = 112-113°C. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 2.02 (3H, с, CH₃); 2.11 (3H, с, CH₃), 4.70-4.79 (1H, м, CH), 5.08 (1H, дд, J = 12.5, 8.0, CH₂), 5.35 (1H, дд, J = 12.5, 9.0, CH₂), 7.19-7.35 (5H, м, феніл), 12.10 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 63.50, Н 6.21, N 17.04. C₁₃H₁₅N₃O₂. Обчислено, %: С 63.66, Н 6.16, N 17.13

3-(2-Нітро-1-фенілетил)пентан-2,4-діон оксим (37)

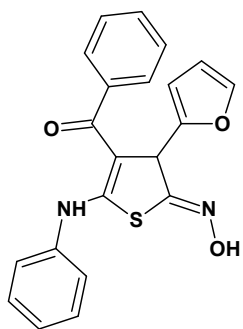


Готують суспензію з 0,4 г (1,6 ммоль) нітроетену **2a** та 5 мл етанолу, і до неї додають 0,11 г (1,6 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну. Перемішують, додають 2 мл розчину етилату натрію, що містить 34 мг натрію. Розчин залишають стояти при кімнатній температурі протягом 5 днів. Розводять водою і чекають поки випаде осад. Білий осад відфільтровують і перекристалізують з невеликої кількості етанолу. Вихід 76%. T_{пл} = 187°C. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 1.79 (3H, с, CH₃), 1.86 (3H, с, CH₃), 3.96-4.06 (2H, м, CH₂), 4.73-4.82 (2H, м, CH+CH), 7.15-7.52 (5H, м, Ph), 11.21 (1H, с, OH). Знайдено, %: С 59.01, Н 6.11, N 10.54. C₁₃H₁₆N₂O₄. Обчислено, %: С 59.08, Н 6.10, N 10.60

Взаємодія нітроетенів з тіоамідами

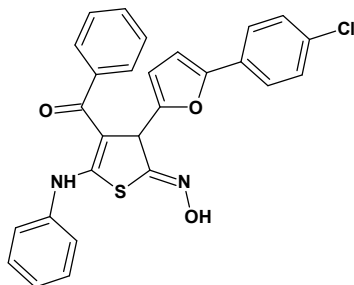
У колбу вносять 1 ммоль нітроетену та 0,26 г (1 ммоль) тіоаніліду бензоїлоцтової кислоти **38**, додають 7 мл етанолу та 1 краплю піперидину. Розчин кип'ячать протягом 2 год. Охолоджують і виливають у воду. Осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу.

5-Аніліно-4-бензоїл-3-(2-фурил)тіофен-2(3H)-он оксим (39)



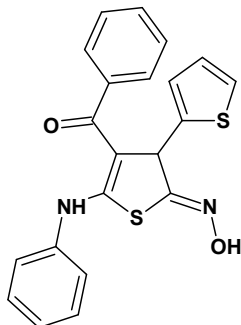
Вихід 48%. $T_{пл} = 170-172^{\circ}C$. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): 5.49 (1H, с, СН-фуран), 5.76 (1H, д, $J = 3.5$, фуран), 6.09 (1H, дд, $J = 3.5, 2.0$, фуран), 7.17-7.19 (1H, м, СН), 7.27-7.37 (9H, м, Ph+OH), 7.40-7.44 (2H, м, Ph), 12.97 (1H, с, NH). Знайдено, %: С 66.86, Н 4.39, N 7.23. $C_{21}H_{16}N_2O_3S$. Обчислено, %: С 67.00, Н 4.28, N 7.44.

5-Аніліно-4-бензоїл-3-[5-(4хлорофеніл)-2-фурил]тіофен-2(3H)-он оксим (40)



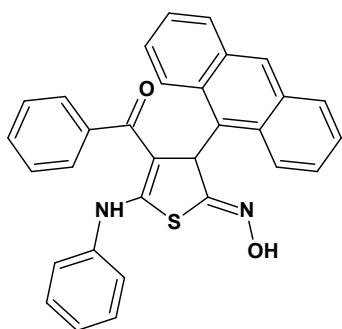
Вихід 83%. $T_{пл} = 190-193^{\circ}C$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): 5.77 (1H, с, фуран), 5.87 (1H, д, $J = 3.2$, фуран), 6.67 (1H, д, $J = 3.2$, фуран), 7.27-7.54 (14H, м, Ph), 11.89 (1H, с, NH), 12.74 (1H, с, OH). Знайдено, %: С 66.47, Н 3.81, N 5.65. $C_{27}H_{19}ClN_2O_3S$. Обчислено, %: С 66.59, Н 3.93, N 5.75

5'-Аніліно-4'-бензоїл-2,3'-бітіофен-2'(3'H)-он оксим (41)



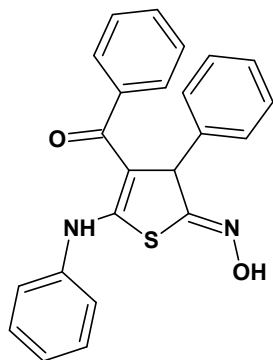
Вихід 42%. $T_{пл} = 203^{\circ}C$. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): 5.84 (1H, с, дигідротіофен), 6.50-6.56 (1H, м, тіофен), 6.68-6.74 (1H, м, тіофен), 7.18-7.52 (11H, м, феніл+тіофен), 11.82 (1H, с, NH), 12.70 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): 48.56, 106.24, 123.52, 125.03, 125.20, 126.86, 127.02, 128.38, 130.12, 139.64, 141.46, 46.21, 152.37, 162.26, 188.87. Знайдено, %: С 64.27, Н 4.16, N 7.10. $C_{21}H_{16}N_2O_2S_2$. Обчислено, %: С 64.26, Н 4.11, N 7.14.

5-Аніліно-3-(9-антрил)-4-бензоїлтіофен-2(3H)-он оксим (42)



Реакційну суміш кип'ятили протягом 7 год. Вихід 30%. Тпл 189-192°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 6.44-7.71 (5H, м, Ph), 7.21 (1H, с, CH), 7.25-7.60 (8H, м, Ph +антрацен), 7.77-7.86 (2H, м, антрацен), 7.92-8.02 (2H, м, антрацен), 8.26 (1H, с, CH-антрацен), 8.39-8.47 (1H, м, антрацен), 10.80 (1H, с, NH), 11.46 (1H, с, OH). Знайдено, %: С 76.53, Н 4.50, N 5.70. $\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: С 76.52, Н 4.56, N 5.76.

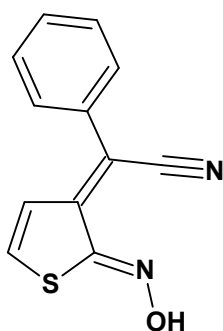
5-Аніліно-4-бензоїл-3-фенілтіофен-2(3H)-он оксим (43)



У 10 мл абсолютного етанолу розчиняють 70 мг натрію, додають 0,77 г (3 ммоль) тіоаніліду **38**. Реакційну суміш охолоджують льодом і досипають 0,45 г (3 ммоль) нітроетену **2a**. Перемішують при 0°C. Через 30 хв, основу нейтралізують 0,2 мл оцтової кислоти і продовжують перемішування ще протягом 10 хв. Виливають у воду, осад відфільтровують і перекристалізують зі суміші етанол-ДМФА. Вихід 30%. Тпл = 203-205°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 5.37 (1H, с, CH), 6.79-7.55 (15H, м, Ph), 8.54 (1H, с, OH), 11.48 (1H, с, OH). Знайдено, %: С 71.33, Н 4.74, N 7.38. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 71.48, Н 4.69, N 7.25.

Синтез оксиму 2-тієнону

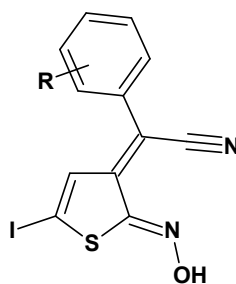
(2Z)-[(2Z)-2-(Гідроксиіміно)-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрил (50)



Синтез проводили за методикою, близькою до [23]. У 50 мл метанолу розчиняють 1,2 г натрію, додають 0,27 мл (2,4 ммоль) фенілацетонітрилу **48a**, потім 0,26 г (2 ммоль) 2-нітротіофену

47. Перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Виливають у воду і нейтралізують крижаною оцтовою кислотою. Продукт з розчину екстрагують хлороформом трьома порціями по 15 мл. Екстракт промивають водою, висушують над натрій сульфатом і розчинник випаровують. Отримують червоні кристали. Вихід 20%. $T_{пл}$ 174°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 6.60 (1H, д, J = 6.5, тіофен), 7.44 (1H, д, J = 6.5, тіофен), 7.46-7.54 (5H, м, Ph), 13.23 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (120 МГц, DMSO- d_6): 104.73, 119.70, 123.04, 129.56, 129.60, 129.90, 135.00, 136.76, 146.10, 152.35. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$): 6.61 (1H, д, J = 6.5, тіофен), 6.97(1H, д, J = 6.5, тіофен), 7.37-7.55 (5H, м, Ph), 9.71 (1H, с, OH). Спектр ^{13}C ЯМР (120 МГц, CDCl $_3$): 106.38, 118.70, 122.75, 129.02, 129.31, 129.58, 134.59, 146.07, 153.25. Знайдено, %: С 63.10, Н 3.50, N 12.16. C $_{12}$ H $_8$ N $_2$ OS. Обчислено, %: С 63.14, Н 3.53, N 12.27.

Взаємодія 5-йод-2-нітротіофену з арилацетонітрилами



У 40 мл метанолу розчиняють 3.36 г (0,06 моль) КОН, додають 0,01 моль арилацетонітрилу **48**. Готують розчин 0,01 моля 5-йод-2-нітротіофену в метанолі при нагріванні і теплий розчин доливають до попереднього. Розчин перемішують при кімнатній температурі. Після появи осаду суспензію перемішують ще 20 хв, нейтралізують крижаною оцтовою кислотою. Осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу або суміші етанол-ДМФА.

[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-феніл)ацетонітрил (52a)

Вихід 67%. $T_{пл}$ 175-178°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 7.00 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.47-7.58 (5H, м, феніл), 13.12 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 40.62; Н 1.97; N 7.86. C $_{12}$ H $_7$ IN $_2$ OS. Обчислено, %: С 40.70; Н 1.99; N 7.91

[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-метилфеніл)ацетонітрил (52б)

Вихід 53%. $T_{\text{пл}}$ 187-190°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 2.40 (3H, с, CH_3), 6.92 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.28 (2H, д, $J = 7.6$, 3,5- H_2 C_6H_4), 7.37 (2H, д, $^3J = 7.6$, 2,6- H_2 C_6H_4), 13.12 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 42.13; Н 2.33; N 7.82. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 42.41; Н 2.46; N 7.61.

[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-флуорофеніл)ацетонітрил (52в)

Вихід 67%. $T_{\text{пл}}$ 163-167°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 6.90 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.23-7.28 (2H, м, 2,6- H_2 C_6H_4), 7.50-7.58 (2H, м, 3,5- H_2 C_6H_4), 13.19 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 38.84; Н 1.58; N 7.48. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{FIN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 38.73; Н 1.63; N 7.53.

[[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-хлорофеніл)ацетонітрил (52з)

Вихід 66%. $T_{\text{пл}}$ 198-202°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 6.90 (с, 1H, 4-Н тіофен), 7.45 (2H, д, $J = 8.8$, 3,5- H_2 C_6H_4), 7.48 (2H, д, $J = 8.8$, 2,6- H_2 C_6H_4), 13.19 (1H, с, =N-OH).). Знайдено, %: С 36.88; Н 1.47; N 7.44. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClIN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 37.09; Н 1.56; N 7.21

[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-бромфеніл)ацетонітрил (52г)

Вихід 61%. $T_{\text{пл}}$ 221-222°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 6.93 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.44 (2H, д, $J = 8.8$, 3,5- H_2 C_6H_4), 7.64 (2H, д, $J = 8.8$, 2,6- H_2 C_6H_4), 13.24 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 33.11; Н 1.49; N 6.25. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrIN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 33.28; Н 1.40; N 6.47.

[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-ціанофеніл)ацетонітрил (52д)

Вихід 63%. $T_{\text{пл}}$ 140-142°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 6.92 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.25 (1H, с, =N-OH), 7.60-7.63 (2H, м, C_6H_4), 7.74-7.78 (2H, м, C_6H_4). Знайдено, %: С 41.14; Н 1.50; N 11.02. $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{IN}_3\text{OS}$. Обчислено, %: С 41.18; Н 1.59; N 11.08.

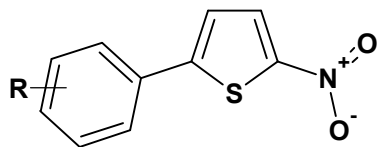
[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](2-хлорофеніл)ацетонітрил (52е)

Вихід 58%. $T_{\text{пл}}$ 216-217°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 6.47 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.27 (1H, с, =N-OH), 7.30-7.44 (4H, м, C_6H_4). Знайдено, %: С 37.02; Н 1.43; N 7.18. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClIN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 37.09; Н 1.56; N 7.21

[2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](2,4-діхлорофеніл)ацетонітрил (52є)

Вихід 52%. $T_{\text{пл}}$ 210-212°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 6.46 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.25 (1H, с, =N-OH), 7.44-7.46 (2H, м, C_6H_3), 7.54 (1H, м, C_6H_3). Знайдено, %: С 33.72; Н 1.07; N 6.48. $\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{IN}_2\text{OS}$. Обчислено, %: С 34.07; Н 1.19; N 6.62

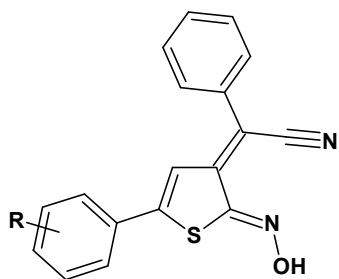
Арилювання за Сузукі



У конічну колбу зі зворотним холодильником додають 0,01 моль арилборної кислоти, 5-йод-2-нітротіофену (2,12 г, 8,3 ммоль), 6 мг (0,026 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 18,8 мг (0,072 ммоль) PPh_3 та 30 мл пропанолу.

Перемішують та нагрівають до кипіння. Додають розчин 2 г Na_2CO_3 у 9,6 мл води. Реакційну суміш кип'ятять, не припиняючи перемішування, 3 год, проводять гаряче фільтрування, фільтрат розводять у 150 мл води, підкислюють крижаною оцтовою кислотою. Продукти відфільтровують та перекристалізують з суміші спирт-ДМФА.

Взаємодія 5-арил-2-нітротіофенів з фенілацетонітрилами



У 40 мл метанолу розчиняють 3.36 г (0,06 моль) KOH , додають 0,01 моль фенілацетонітрилу **48a**. Готують розчин 0,01 моля 5-арил-2-нітротіофену в метанолі при нагріванні і теплий розчин доливають до попереднього. Розчин перемішують при кімнатній температурі. Після появи осаду суспензію перемішують ще 20 хв, нейтралізують крижаною оцтовою кислотою. Осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу або суміші етанол-ДМФА.

[2-(Гідроксиламіно)-5-феніл-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрил (54a)

Вихід 55%. $T_{пл}$ 180-183°C; ІЧ-спектр: 3296 OH, 2193 CN, 1652 NO cm^{-1} ; Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 7.01 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.42–7.47 (4H, м, C_6H_5), 7.50-7.54 (2H, м, C_6H_5), 7.55–7.60 (4H, м, C_6H_5), 13.11 (1H, с, =N-OH); Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, Ацетон- d_6): 149.23, 146.78, 135.73, 132.32, 131.16, 129.64, 129.42, 126.89, 119.25, 117.93; MS: m/z 304 (M^+), 287 (M^+ -OH), 227 (M^+ -Ph), 121 ($PhCS^+$), 77. Знайдено, %: С 70.82; Н 3.87; N 9.33. $C_{18}H_{12}N_2OS$. Обчислено, %: С 71.03; Н 3.97; N 9.20.

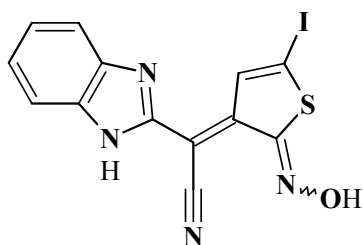
[2-(Гідроксиламіно)-5-(2-етоксифеніл)-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрил (54в)

Вихід 49 %. $T_{пл}$ 225-227°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1.29 (3H, т, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 4.07 (2H, кв, $J = 6.8$, CH_2), 6.98 (1H, т, $J = 7.6$, 5-Н C_6H_4), 7.04 (1H, д, $J = 8.3$, 3-Н C_6H_4), 7.36 (1H, д, $J = 7.6$, 6-Н C_6H_4), 7.39 (1H, с, 4-Н тіофен), 7.43 (2H, д, $J = 7.6$, 2,6- H_2 C_6H_5), 7.47-7.56 (4H, м, $C_6H_5 + C_6H_4$), 12.97 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 68.66; Н 4.48; N 7.92. $C_{20}H_{16}N_2O_2S$. Обчислено, %: С 68.95; Н 4.63; N 8.04.

Взаємодія 5-йод-2-нітротіофенів з гетарилацетонітрилами

У 8 мл метанолу розчиняють 9 ммоль КОН. Розчин охолоджують до 0°C і додають 1,6 ммоль нітрилу. Після гомогенізації до забарвленого розчину додають 1,5 ммоль 2-йод-5-нітротіофену **51**. Реакційну суміш перемішують до зникнення реагенту **51**, перебіг реакції відстежують з використанням ТШХ. Після завершення реакції додають 10 ммоль оцтової кислоти. Осад, одержаний після виливання суспензії у крижану воду, відфільтровують.

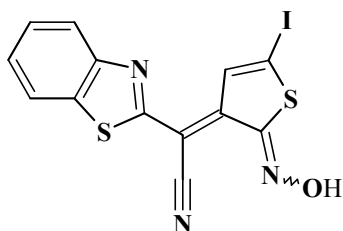
1H-Бензімідазол-2-іл[(2-(гідроксиіміно)-5-йодотіофен-3(2H)-іліден]ацетонітрил (56).



Вихід 68%; $T_{пл} = 195-200^\circ C$. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 7,18-7,36 (3H, м, $C_6H_4 +$ тіофен); 7,58-7,72

(2H, м, C₆H₄); 8,68 (1H, с, NH); 13,67 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 39.48, Н 1.82, N 14.04. C₁₃H₇IN₄OS. Обчислено, %: С 39.61, Н 1.79, N 14.21.

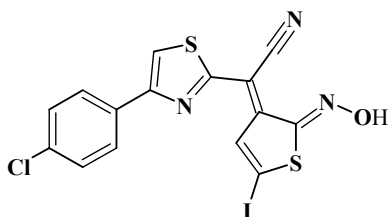
1,3-Бензтіазол-2-іл[(2-(гідроксиіміно)-5-йодотіофен-3(2H)-іліден]ацетонітрил (58).



Вихід 87%; T_{пл} = 173–180°C. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 7,52 (1H, т, J=6,0 Гц, C₆H₄); 7,60 (1H, т, J=6,0 Гц, C₆H₄); 8,14 (1H, д, J=6,0 Гц, C₆H₄); 8,18 (1H, д, J=6,0 Гц, C₆H₄); 8,71 (1H, с, тіофен); 13,94 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 37.89, Н 1.53, N 10.06. C₁₃H₆IN₃OS₂.

Обчислено, %: С 37.97, Н 1.47, N 10.22

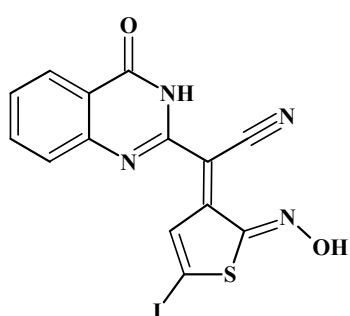
[4-(4-Хлорофеніл)-1,3-тіазол-2-іл][2-(гідроксиіміно)]-5-йодотіофен-3(2H)-іліден]ацетонітрил (60).



Вихід 92%; T_{пл} = 212–214°C. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 7,55 (2H, д, J=6,8 Гц, C₆H₄); 7,95 (2H, д, J=6,8 Гц, C₆H₄); 8,44 (1H, с, тіофен); 8,57 (1H, с, СН-тіазол); 13,76 (1H, с, =N-OH). Знайдено, %: С 38.02, Н 1.63, N 8.76. C₁₅H₇ClIN₃OS₂. Обчислено, %: С 38.19, Н

1.50, N 8.91

[2-(Гідроксиіміно)-5-йодо-3(2H)-тієніліден](4-оксо-3,4-гідроксиназолін-2-іл)ацетонітрил (62)



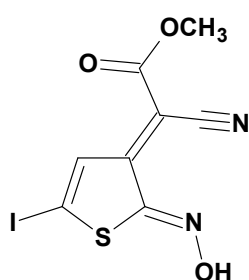
Вихід 95%. T_{пл} 180°C. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 7.26 (0.5H, с, тіофен), 7.33 (0.5H, с, тіофен), 7.49-7.63 (1H, м, СН), 7.72 (1H, д, J = 7.5, СН), 7.81-7.90 (1H, м, СН), 8.14 (1H, д, J = 7.5, СН), 13.77 (0.5H, с, OH), 13.97 (0.5H, с, OH).

Взаємодія 5-йод-2-нітротіофенів з похідними ціаноцтової кислоти

До розчину 60 ммоль КОН в 15 мл метанолу додають розчин 10 ммоль 5-йод-2-нітротіофену **51** у 5 мл метанолу. Через 2–3 хв додають розчин похідного

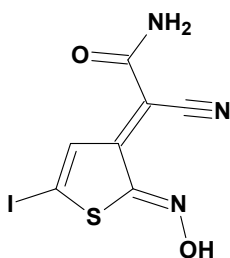
ціаноцтової кислоти **67**. Реакційну суміш перемішують до утворення осаду, після чого розводять водою і підкислювали 10% розчином HCl. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують. Продукти очищують перекристалізацією з суміші етанол–ДМФА.

Метил-(2E)-ціано[2Z)-2-(гідроксіміно)-5-йод-3-(2H)-тієніліден]ацетат (64).



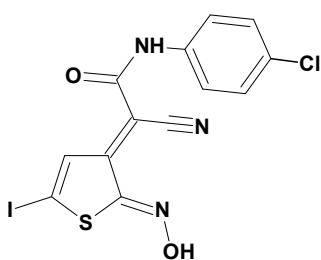
Вихід 52%. $T_{\text{пл}}$ 196–198°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 3,81 (3H, с, CH₃), 8,12 (1H, с, тіофен), 14,20 (1H, с, OH-оксим). Знайдено, %: С 28.46, Н 1.38, N 8.34. C₈H₅IN₂O₃S. Обчислено, %: С 28.59, Н 1.50, N 8.33.

(2E)-Ціано[(2Z)-2-(гідроксіміно)-5-йод-3-(2H)-тієніліден]ацетамід (66). Вихід



73%. $T_{\text{пл}}$ 183–185°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 7,76 (1H, с, тіофен), 7,88 (1H, с, NH₂), 7,94 (1H, с, NH₂), 13,74 (1H, с, OH-оксим). Знайдено, %: С 26.26, Н 1.19, N 12.96. C₇H₄IN₃O₂S. Обчислено, %: С 26.18, Н 1.26, N 13.09.

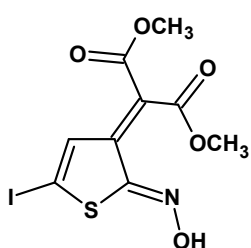
(2E)-N-(4-хлорфеніл)-2-ціано-2-[(2Z)-2-(гідроксіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]ацетамід (68)



Вихід 82%. $T_{\text{пл}}$ 225–227°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 7.22-7.88 (5H, м, C₆H₄+тіофен), 10.73 (1H, с, NH), 13.82 (1H, с, OH). Знайдено, %: С 36.33, Н 1.72, N 9.58. C₁₃H₇ClIN₃O₂S. Обчислено, %: С 36.17, Н 1.63, N 9.74.

Взаємодія 5-йод-2-нітротіофенів з СН-кислотами

Диметил [(2Z)-2-(гідроксіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]малонат (70)

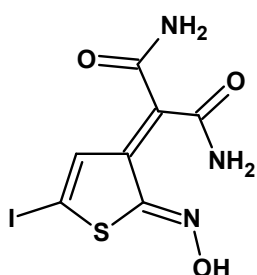


Вихід 80%. $T_{\text{пл}}$ 195–19°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 3,73 (3H, с, CH₃), 3,76 (3H, с, CH₃), 7,89 (1H, с, тіофен), 13,36

(1H, c, OH-оксим). Знайдено, %: C 29.33, H 2.04, N 3.46. C₉H₈INO₅S. Обчислено, %: C 29.28, H 2.18, N 3.79.

Взаємодія 5-йод-2-нітротіофенів з малонодіамамідами

2-[2(Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]малонамід (72)



У 8 мл метанолу розчиняють 0,67 г калій гідроксиду, додають 0,16 г малонодіаміду **71** і 0,38 г 5-йод-2-нітротіофену **51**. Червоний розчин перемішують при кімнатній температурі 1,5 год. Додають 0,8 мл крижаної оцтової кислоти і через 3 хв виливають у воду. Жовтий осад відфільтровують і перекристалізують з 25 мл метанолу. Вихід 86%. Т_{пл} 195–197°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 7.12 (1H, c, NH₂), 7.30 (1H, c, NH₂), 7.45 (1H, c, CH), 7.53 (1H, c, NH₂), 7.89 (1H, c, NH₂), 12.78 (1H, c, OH). Знайдено, %: C 24.572, H 1.91, N 12.32. C₇H₆IN₃O₅S Обчислено, %: C 24.79, H 1.78, N 12.39.

Отримання малонодіамідів 74а-д

У колбу вносять 52 ммоль свіжоперегнаного диетилмалонату **69**, 80 ммоль аніліну **73а-д** та 30 мл *n*-ксилолу. Розчин кип'ятять, поки весь анілін не прореагує. За перебігом реакції слідкують, використовуючи ТШХ. Розчин охолоджують до кімнатної температури, осад відфільтровують і промивають чистим ксилолом.

N,N'-Біс(4-нітрофеніл)малонамід (74г)

Тривалість реакції 4 дні. Вихід 26%. Т_{пл} 246-248°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 3.64 (2H, c, CH₂), 7.86 (4H, д, J = 7.2, C₆H₄), 8.23 (4H, д, J = 7.2, C₆H₄), 10.82 (2H, c, NH).

N,N'-Біс(2-метилфеніл)малонамід (74г)

Тривалість реакції 4 дні. Вихід 74%. $T_{пл}$ 189-190°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2.22 (6H, с, CH₃), 3.57 (2H, с, CH₂), 7.02-7.27 (5H, м, C₆H₄), 7.51 (1H, д, J = 6.0, C₆H₄), 9.67 (2H, с, NH). Знайдено, %: С 72.26, Н 6.31, N 9.68. C₁₇H₁₈N₂O₂ Обчислено, %: С 72.32, Н 6.43, N 9.92.

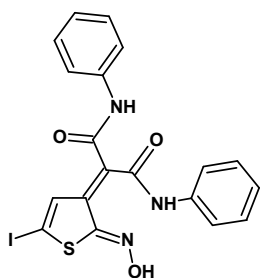
N,N'-Біс(2-нітрофеніл)малонамід (74д)

Тривалість реакції 5 днів. Вихід 31%. $T_{пл}$ 173-175°C. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 3.65 (2H, с, CH₂), 7.33-7.42 (2H, м, C₆H₄), 7.69-7.74 (2H, м, C₆H₄), 7.83 (2H, д, J = 6,4, C₆H₄), 8.00 (2H, д, J = 6,4, C₆H₄), 10.66 (2H, с, NH).

Взаємодія 5-йод-2-нітротіофенів з діанілідами маленової кислоти

У 6 мл метанолу розчиняють 0,43 г КОН, розчин охолоджують до 0°C і додають послідовно 0,27 г (1 ммоль) діаміду та 0,26 г (1 ммоль) 5-йод-2-нітротіофену. Розчин перемішують при 0°C протягом 2,5 год. Нейтралізують 0,5 мл крижаної оцтової кислоти, виливають у льодяну воду. Осад відфільтровують і перекристалізують з метанолу.

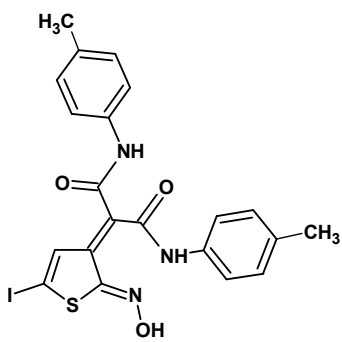
2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]-N,N'-дифенілмалонамід (75а)



Вихід 65%. $T_{пл}$ 191–193°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 7.15 (1H, с, тіофен), 7.25-7.40 (5H, м, C₆H₅), 7.60 (1H, д, J=8,0, C₆H₅), 7.63-7.69 (4H, м, C₆H₅), 10.21 (1H, с, NH), 10.53 (1H, с, NH), 12.69 (1H, с, =N-OH). Спектр ^{13}C ЯМР (120 МГц, DMSO- d_6): 91.52, 119.14, 199.85, 120.15, 124.23, 126.66, 128.84, 132.02, 136.79, 138.48, 139.26, 152.90, 162.97, 163.48, 165.49.

Знайдено, %: С 46.38, Н 2.94, N 8.28. C₁₉H₁₄I_N₃O₃S Обчислено, %: С 46.45, Н 2.87, N 8.55.

2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]-N,N'-біс(4-метилфеніл)малонамід (75б)

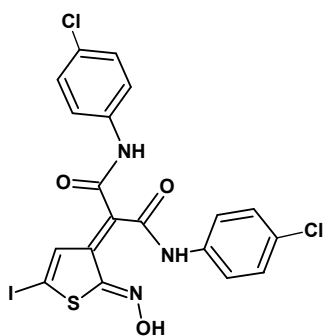


Вихід 96%. $T_{пл}$ 132–135°C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6): 3.24 (6H, с, CH₃), 7.00-7.08 (5H, м, CH + C₆H₄),

7.35-7.47 (4H, м, C₆H₄), 10.16 (1H, с, NH), 10.46 (1H, с, NH), 12.70 (1H, с, =N-OH). Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 2.27 (3H, с, CH₃), 2.32 (3H, с, CH₃), 7.07 (2H, д, J=8.0, C₆H₄), 7.12 (2H, д, J=8.0, C₆H₄), 7.32 (2H, д, J=8.0, C₆H₄), 7.44 (2H, д, J=8.0, C₆H₄), 7.77 (1H, с, тіофен), 8.97 (1H, с, OH), 8.27 (1H, с, NH), 9.67 (0.2H, с, OH). Спектр ¹³C ЯМР (120 МГц, DMSO-*d*₆): 21.0, 21.5, 91.9, 120.0, 120.5, 127.2, 129.5, 129.6, 132.4, 133.0, 133.7, 136.4, 137.2, 153.3, 163.7, 165.7, 172.5.

2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]-N,N'-біс(4-хлорфеніл)

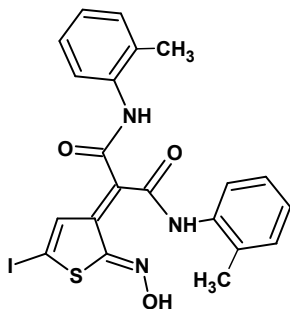
малонамід (75в)



Вихід 96%. T_{пл} 157–158°C. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): 7.13 (1H, с, CH), 7.28 (2H, д, J = 8.5, C₆H₄), 7.32 (2H, д, J = 8.5, C₆H₄), 7.58 (2H, д, J = 9.0, C₆H₄), 7.62 (2H, д, J = 9.0, C₆H₄), 10.41 (1H, с, NH), 10.67 (1H, с, NH), 12.70 (1H, с, =N-OH). Спектр ¹³C ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 92.6, 121.8, 122.3, 126.5, 127.7, 128.3, 129.1, 132.4, 137.7, 137.9, 138.7, 153.3, 163.5, 163.9, 172.5.

2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]-N,N'-біс(2-метилфеніл)

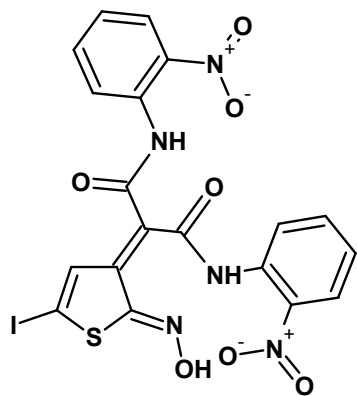
малонамід (75г)



Вихід 92%. T_{пл} 205–207°C. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): 2.20 (с, 6H, CH₃), 7.06-7.27 (м, 6H, C₆H₄), 7.54 (д, J=11.2, 1H, C₆H₄), 7.61 (с, 1H, CH), 7.67 (1H, д, J=5.6, C₆H₄), 9.44(с, 1H, NH), 10.06 (с, 1H, NH), 12.84 (с, 1H, =N-OH). Знайдено, %: С 48.41, Н 3.27, N 8.02. C₂₁H₁₈IN₃O₃S
Обчислено, %: С 48.56, Н 3.49, N 8.09.

2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден]-N,N'-біс(2-нітрофеніл)

малонамід (75д)



Вихід 84%. $T_{\text{пл}}$ 188–190°C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 7.28–7.37 (4H, м, C_6H_4), 7.62 (1H, с, CH), 7.66–7.69 (2H, м, C_6H_4), 7.87–7.94 (2H, м, C_6H_4), 8.03 (1H, дд, $J=8.0, 1.5$, C_6H_4), 8.08 (1H, д, $J=8.0$, C_6H_4), 10.64 (1H, с, NH), 10.85 (1H, с, NH), 12.92 (1H, с, =N-OH). Спектр ^{13}C ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): 95.88, 115.53, 119.24, 122.91, 124.18, 124.96, 125.51, 126.33, 130.79, 131.90, 132.11, 134.17, 134.98, 135.77, 140.15, 141.00, 142.66, 153.13, 161.88, 164.16.

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 α -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-тіопропіонаміду 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 нециклическими 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-іліден)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 малонової 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Risaliti A. Vinylamines – VIII. The Reaction of Cyclohexanone Amines with 1- and 2-nitropropene. / A. Risaliti, M. Forchiassin, E. Valentin // *Tetrahedron*. – 1968. – Vol. 24. – pp. 1889-1898.
2. Seebach D. Synthesis of Open-Chain 2,3-Disubstituted 3-nitroketones by Diastereoselective Michael-addition of (E)-Enamines to (E)-Nitroolefins. A topological Rule for C,C-Bond Forming Processes between Prochiral Centres. / D. Seebach, J. Golinski // *Helvetica Chimica Acta* – 1981. – Vol. 64. - №130. – pp. 1413-1423.
3. Seebach D. Reversed Stereochemical Course of the Michael Addition of Cyclohexanone to *b*-Nitrostyrene by Using 1-(Trimethylsiloxy)cyclohexene/Dichloro(diisopropoxy)titanium. – 1985. – Vol. 68. – pp. 319-324.
4. Brook M. Cyclic nitronates from the diastereoselective addition of 1-trimethylsilyloxycyclohexene to nitroolefins. Starting materials for stereoselective Henry reaction and 1,3-dipolar cycloaddition. / M.A. Brook, D. Seebach // *Can. J. Chem.* – 1987. – Vol. 65. – pp. 836-850.
5. Brunner H. Asymmetric Catalysis, VIII[1]: Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Conjugated Nitroalkenes. / H. Brunner, B. Kimel // *Moatshefte für Chemie*. – 1996. – Vol. 127. – pp. 1063-1072.
6. Bae H.Y. Hydrogen bondinh mediated enantioselective organocatalysis in brine: significant rate acceleration and enhanced stereoseletivity in enantioselective Michael reactions of 1,3-dicarbonyls to α -nitroolefins. / H.Y. Bae, S. Some, J.S. Oh et al. // *Chem Comm.* – 2011. – Vol. 47. – pp. 9621-9623.
7. Shi X. Highly efficient and enantioselective Michael addition of acetylacetone to nitroolefins catalyzed by chiral bifunctional organocatalyst bearing multiple hydrogen-bonding donors. / X. Shi, W. He, X. Zhang et al. // *Tetrahedron Let.* – 2011. – Vol. 52. – pp. 3204-3207.
8. Li H. Modular Bifunctional Chiral Thioureas as Versatile Organpcatalysts for Highly Enantioselective Aza-Henry Reaction and Michael Addition. / H. Li, X. Zhang, X. Shi et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – pp. 2264-2276.
9. Li H. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Malonate and *b*-Ketoester to Nitroalkenes: Asymmetric C-C Bond Formation with New Bifunctional

- Organic Catalysts Based on Cinchona Alkaloids. / H. Li, Yi Wang, Liang Tang, Li Deng. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – pp. 9906-9907.
10. Ye J. Enantioselective organocatalytic Michael addition of malonate esters to nitro olefin using bifunctional cinchonine derivatives. / J. Ye, D. J. Dixon, P.S. Hynes // *Chem. Comm.* – 2005. – pp.4481-4483.
 11. Chen Fu-Xin. An enantioselective Michael addition of malonate to nitroalkenes catalyzed by low loading dimethylguanidine salts in water. / *Tetrahedron Let.* – 2007. – Vol. 48. – pp.8456-8459.
 12. Zhang Lei. Novel Cinchona-Aminobenzimidazole Bifunctional Organocatalysts. / Lei Zhang, Myoung-Mo Lee, Soo-Mi Lee et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – Vol. 351. – pp. 3063-3066.
 13. Gleeson O. The immobilisation of chiral organocatalysts on magnetic nanoparticles: the support particle cannot always be considered inert. / O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli et al. // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2011. – Vol. 9. – pp. 7929-7940.
 14. Li Fei. Biscinchona alkaloids as highly efficient bifunctional organocatalysts for the asymmetric conjugate addition of malonates to nitroalkenes at ambient temperature. / Fei Li, Ying-Zi Li, Zhen-Shan Jia et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – pp. 10186-10194.
 15. Moorthy J.N. C₃-Symmetric Proline-Functionalized Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition Reactions. / J.N. Moorthy, S. Saha // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – pp. 6359-6365.
 16. Davis A.P. Synthesis and Investigation of a Hindered, Chiral, Bicyclic Guanidine. / A.P. Davis, K.J. Dempsey // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1995. – Vol. 6. - №11. – pp. 2829-2840
 17. Durant G.J. Guanidine derivatives acting at histaminergic receptors. / G.J. Durant // *Chem. Soc/ Rev.* – 1985. – Vol. 14. – pp. 375-398..
 18. Terada M. Axially Chiral Guanidine as Enantioselective Base Catalyst for 1,4-Addition Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Conjugated Nitroalkenes. M. Terada, H. Ube, Yu. Yaguchi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – pp. 1454-1455.
 19. Ye W. 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) catalysed Michael reactions. / W. Ye, J. Xu, C.-T. Tan, C.-H. Tan // *Tetrahedron Let.* – 2005. – Vol. 46. – pp. 6875-6878.

20. Naicker T. Microwave-Assisted Synthesis of Guanidine Organocatalysts Bearing a Tetrahydroisoquinoline Framework and Their Evaluation in Michael Addition Reactions. / T. Naicker, P. I. Arvidsson, H.G. Kruger et al. // *Eur J. Org. Chem.* – 2012. – pp. 3331-3337
21. Suez G. Design and Development of Bioinspired Guanine-Based Organic Catalyst for Asymmetric Catalysis. G. Suez, V. Bloch, G. Nisnevich, M. Gandelman // *Eur J. Org. Chem.* – 2012. – pp. 2118-2122.
22. Sigman M.S. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. / M.S. Sigman, E.N. Jacobsen // *J. A. Chem. Soc.* – 1998. – Vol. 120. – pp. 4901-4902.
23. Okino T. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. / T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – pp. 12672-12673.
24. Okino T. Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalysed by a Bifunctional Thiourea. / T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa et al. // *J. A. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – pp. 119-125.
25. Wang J. Organocatalytic Asymmetric Michael Addition of 2,4-Pentandione to Nitroolefins. / J. Wang, H. Li, W. Duan et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. - №21. – pp. 4713-4716.
26. Wang C.-J. Chiral amine-thioureas bearing multiple hydrogen bonding donors: highly efficient organocatalysts for asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins. / C.-J/ Wang, Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, X.-J. Wu // *Chem. Comm.* – 2008. – pp. 1431-1433.
27. TarKanyi G. Active Conformation in Amine-Thiourea Bifunctional Organocatalysis Performed by Catalyst Aggregation. / G. Tarkanyi, P. Kiraly, T. Soos, S. Varga // *Chem. Eur. J.* – 2012. – Vol. 18. – pp. 1918-1922.
28. Osorio-Planes L. Photoswitchable Thioureas for the External Manipulation of Catalytic Activity. / L. Osorio-Planes, C. Rodriguez-Esrich, M.A. Pericas // *Org. Lett.* – 2014. – 1704-1707.
29. Gao P. Sugar-Derived Bifunctional Thiourea Organocatalyzed Asymmetric Michael Addition of Acetylacetone to Nitroolefins. / P. Gao, C. Wang, Y. Wu et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – pp. 4563-4566.

30. Pu X. Asymmetric Conjugated Addition of Acetylacetone to Nitroolefins with Chiral Organocatalysts Derived from Both α -Amino Acids and Carbohydrates. / X. Pu, P. Li, F. Reng et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – pp. 4622-4626.
31. Pu X.-W. Doubly stereocontrolled asymmetric conjugate addition of acetylacetone to nitroolefins catalysed by bifunctional tertiary amine-thiourea catalysts derived from both acyclic α -amino acids and carbohydrates. / X.-W. Pu, F.-Z. Peng, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66. – pp. 3655-3661.
32. Agoston K. Preparation of new type of organocatalysts having a carbohydrate scaffold. / K. Agoston, P. Fügedi. // *Carbohydrate Research*. – 2014. – Vol. 389. – pp. 50-56.
33. Peng F.-Z. Organocatalytic Enantioselective Michael Addition of 2,4-Pentandione to Nitroalkenes Promoted by Bifunctional Thioureas with Central and Axial Chiral Elements. / Peng F.-Z., Shao Z.-H., Fan B.-M et al. // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73. – pp. 5202-5205.
34. Woo S.B. Enantioselective Michael addition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones to nitroalkenes catalysed by binaphthyl-derived organocatalysts. / S.B. Woo and D.Y. Kim // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 8. – pp. 699-704.
35. Berkessel A. Kinetic Resolution of Oxazinones: An Organocatalytic Approach to Enantiomerically Pure β -Amino Acids. / A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee // *Angew. Chem. Inter. Ed.* – 2005. – Vol. 44. – Issue 45. – pp. 7466-7469.
36. Puglisi A. Stereoselective nucleophilic addition to imines catalysed by chiral bifunctional thiourea organocatalysts. / A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, D. Rossi // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2008. – Vol. 19. – pp. 2258-2264.
37. Puglisi A. Immobilization of Chiral Bifunctional Organocatalysts on Poly(methylhydrosiloxane). / A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, J.S. Siegel // *Chem. Cat. Chem.* – 2012. – pp. 972-977.
38. Ma Z.-W. Doubly stereocontrolled asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins promoted by an isosteviol-derived bifunctional thiourea. / Z.-W. Ma, Y.-X. Liu, L.-J. Hao et al. // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2012. – Vol. 23. – pp. 443-448.

39. Jiang X. Enantio- and Diastereoselective Asymmetric Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes in Doubly Stereocontrolled Manner Catalyzed by Bifunctional Rosin-Derived Amine Thiourea Catalysts. / X. Jiang, Y. Zhang, X. Liu et al. // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – pp. 5562-5567.
40. Ren X. Novel ferrocene-based binctional amine-thioureas for asymmetric Michael addition of acetylacetone to nitroolefins. / X. Ren, C. He, Y. Feng et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – pp. 5054-5060.
41. Shubina T.E. Synthesis and evaluation of new guanidine-thiourea organocatalyst for the nitro-Michael reaction: Theoretical studies on mechanism and enantioselectivity. T.E. Shubina, M. Freund, S. Schenker et al. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 8. – pp. 1485-1498.
42. Li W. Catalytic asymmetric Michael addition with curcumin derivative. / W. Li, W. Wu, F. Yu et al. // *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2011. – Vol. 9. – pp. 2505-2512.
43. McGarraugh P.G. Novel bifunctional sulfonamides catalyzed an enantioselective conjugate addition. / P.G. McGarraugh, S.E. Brenner // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – pp. 449-455.
44. Hirashima S.-I. Cinchona-diaminomethylenemalononitrile organocatalyst for asymmetric conjugate addition of 1,3-diketone to nitroalkene. / S.-I. Hirashima, K. Nakashima, Y. Fujino et al. // *Tetrahedron Let.* – 2014. – pp.4619-4623.
45. Malerich J.P. Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. / J.P. Malerich, K. Hagihara, V.H. Rawal // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 130. – pp.14416-14417.
46. Dong Z. Chiral squaramide as multiple H-bond donor organocatalysts for the asymmetric Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins. / Z. Dong, G. Hai, H.-B. Zhou, C. Dong // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2012. – Vol. 23. – pp. 1550-1556.
47. Tanyeli C. Modularly Evolved 2-AminoDMAP/Squaramides as Highly Active Bifunctional Organocatalysts in Michael Addition. / C. Tanyeli // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – pp. 828-835.
48. Kasaplar P. A Polystyrene-Supported, Highly Recyclable Squaramide Organocatalyst for the Enantioselective Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to *o*-Nitrostyrenes. / P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M.A. Pericas // *Adv.Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354. – pp. 2905-2910.

49. Xu X. Chiral Squaramide-Functionalized Imidazolium-Based Organic-Inorganic Hybrid Silica Promotes Asymmetric Michael Addition of 1,3-Dicarbonyls to Nitroalkenes in Brine. / X. Xu, T. Cheng, X. Li et al. / ACS Catalysis. – 2014. – Vol. 4. – pp. 2137-2142.
50. Min C. C₃-Asymmetric Cinchonine-Squaramide as New Highly Efficient, and Recyclable Organocatalyst for Enantioselective Michael Addition. / C. Min, X. Han, Z. Liao et al. // Adv. Synth. Catal. – 2011. – Vol. 353. – pp. 2715-2720.
51. H.Y. Bae. Hydrogen bonding mediated enantioselective organocatalysis in brine: significant rate acceleration and enhanced stereoselectivity in enantioselective Michael addition reactions of 1,3-dicarbonyls to β -nitroolefins. / H.Y. Bae, S. Some, J.S. Oh et al. // Chem. Comm. – 2011. – Vol. 47. – pp. 9621-9623.
52. Wang Y.-F. Fast, solvent-free and hydrogen-bonding-mediated asymmetric Michael addition in a ball mill. / Y.-F. Wang, R.-X. Chen, K. Wang et al. / Green Chem. – 2012. – Vol. 14. – pp. 893.
53. Tang W. Chiral Squaramide-Catalyzed Highly Enantioselective Michael Addition of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinones to Nitroalkenes. / W. Yang, D.-M. Du // Adv. Synth. Catal. – 2011. – Vol. 353. – pp. 1241-1246.
54. Du H. Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Conjugate Addition to Nitroolefins: When α -Ketoamides Surpass β -Ketoesters. / H. Du, J. Rodriguez, X. Bugaut, T. Constantieux // Chem. Eur. J. – 2014. – Vol. 20. – pp. 8458-8466.
55. Bae H.Y. Organocatalytic Enantioselective Michael-Addition of Malonic Acid Half-Thioesters to β -Nitroolefins: Form Mimicry of Polyketide Synthases to Scalable Synthesis of γ -Amino Acids. / H.Y. Bae, S. Some, J.H. Lee et al. // Adv. Synth. Catal. – 2011. – Vol. 353. – pp. 3196-3202.
56. Evans D.A. Scope and Mechanism of Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Nickel(II)-Diamine Complexes. / D.A. Evans, S. Mito, D. Seidel // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 129. – pp. 11583-11592.
57. Isik M. Cu-Catalyzed Selective Mono-N-pyridylation: Direct Access to 2-AminoDMAP/Sulfonamides as Bifunctional Organocatalysts. / M. Isik, C. Tanyeli // J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 78. – pp. 1604-1611.
58. Evans D.A. Scope and Mechanism of Enantioselective Michael Additions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes Catalyzed by Nickel (II) – Diamine

- Complexes. / D.A. Evans, S. Mito, D. Seidel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129. – pp. 11583-11592.
59. Stetter H. Über den Verlauf der Michael-Addition von Dihydroresorcine an Nitroolefine / H. Stetter, K. Hoehne // *Chem. Ber.* – 1958 – s. 1344-1347.
60. Berestovitskaya V.M. Synthesis of oxygen and nitrogen heterocyclic rings from bromonitroalkenes and cyclic β -diketones / V.M. Berestovitskaya, A.S. Sopova, V.V. Perekalin // *Chem. Het. Comp.* – 1967. – P. 313-317.
61. Ерашко В.И. Двойственная реакционная область нитросоединений в реакциях алкилирования и ацилирования / В.И. Ерашко, С.А. Шевелев, А.А. Файнзильберг // *Усп. хим.* – 1966. – Вып. 10 – С.1740-1770.
62. Larson H.O. A cyclic hydroxamic acid from 1,3-cyclohexanedione and ω -nitrostyrene / H.O. Larson, T.-C. Ooi, A.K.Q. Siu et al. // *Tetrahedron.* – 1969. – Vol. 25. – pp. 4005-4010.
63. Nielsen A.T. Intramolecular reactions of nitroolefin- β -diketone Michael adducts: formation of 3-oxo-2,3-dihydro-4H-1,2-benzoxazoline and 4-(5H)-benzofuranone derivatives / A.T. Nielsen, T.G. Archibald // *Tetrahedron.* – 1969. – Vol. 25 – pp. 2393-2400.
64. Samuel J.D. Base catalysed condensation of Dimedone with β -Nitrostyrene. / J.D. Samuel, O.Ch. Michael, D.J. Noel // *Tetrahedron Letters.* – 1970. – №54. – pp. 4735-4736.
65. Noel J.D. The crystal and molecular structure of a Lactone oxime. / J.D. Noel, O.Ch. Michael // *Act Cryst.* – 1972. – Vol. B28. – pp. 3190-3196.
66. Ansell G.B. Formation and Crystal Structure of 3-(4-Bromophenyl)-2-hydroxyimino-6,7-dihydro-4(5H)-benzofuranone. Michael Addition of Cyclohexane-1,3-dione to 4-Bromo- ω -nitrostyrene / G.B. Ansell, D.W. Moore, A.T. Nielsen // *Chem. Comm.* – 1970. – pp. 1602- 1603.
67. Ansell G.B. Intramolecular Reactions of Nitro-olefin-Cyclohexane-1,3-dione Michael Adducts: Crystal Structure of 3-(4-Bromophenyl)-6,7-dihydro-2-hydroxyiminobenzofuran-4(5H)-one / G.B. Ansell, D.W. Moore, A.T. Nielsen // *J. Chem. Soc. (B)* – 1971. – pp.2376-2382.
68. Tetsuji Y. Fluoride-catalysed Michael Addition of Simple Nitro-olefins to β -diketones. / Y. Tetsuji, K. Michiharu, Y. Yoshikoshi // *Chem. Comm.* – 1975. – pp. 726-727.
69. Tetsuji Y. Oxygen Transfer Reaction in Acetylation of 2-Methylcyclohexane-

- 1,3-dione with 2-Nitropropene. / Y. Tetsuji, K. Michiharu, M. Masaaki et al. // *J. Org. Chem.* – 1977. – Vol. 42. – №16. – pp. 2779-2781.
70. Miyashita M. 1-Nitro-1-(phenylthio)propene as a New Nitro Olefin Reagent for 3-Methylfuran Annulation and Its Application to the Synthesis of Some Furanoterpenoids / M. Miyashita, T. Kumazawa, A. Yoshikoshi // *J. Org. Chem.* – 1980. – Vol. 45. – pp. 2945-2950.
71. Gómez-Sánchez A. Studies on Sugar Nitro-olefins. Part 6. Synthesis of (3R)-3,5,6,7-Tetrahydro-2-hydroxyimino-3-(penta-O-acetylpenitol-1-yl)benzofuran-4(2H)-ones from 3,4,5,6,7-Penta-O-acetyl-1,2-dideoxy-1-nitrohept-1-enitols and Cyclohexane-1,3-diones / A. Gómez-Sánchez, Galán J., M. Rico, J. Bellanato // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* – 1985. – pp. 2695-2700.
72. Hrnčiar P. Michael Addition of 1,3-Cyclopentanedione, 1,3-Cyclohexanedione and 1,3-Cycloheptanedione to 1-(X-Phenyl)-2-Nitroethylenes. / P. Hrnčiar, I. Culak // *Collection Czechoslovak Chem. Commun.* – 1984. – Vol. 49. – pp. 1421-1431.
73. Banwell M.G. An operationally simple and fully regiocontrolled formal total synthesis of the montanine-type Amaryllidaceae alkaloid (\pm)-pancracine / M.G. Banwell, A.J. Edwards, K.A. Jolliffe, M. Kemmler // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* – 2001 – pp. 1345-1348.
74. Ishikawa T. One-Pot Multistep Synthesis of 4-Acetoxy-2-amino-3-arylbenzofurans from 1-Aryl-2-nitroethylenes and Cyclohexane-1,3-diones / T. Ishikawa, T. Miyahara, M. Asakura et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7 – № 7 – 1211-1214.
75. Barange D.K. A mild and convenient one-pot two-step synthesis of hydroxyiminodihydrobenzofurans mediated by silica gel under microwave activation conditions / D.K. Barange, B.R. Raju, V. Kavala et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – pp. 3754-3760.
76. Barange D.K. Synthesis of C3-nitroalkylated-4-hydroxycoumarin and hydroxyiminodihydrofuroquinolinone derivatives via the Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to *o*-nitrostyrenes / D.K. Barange, V. Kavala, Ch.-W. Kuo et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – pp. 2870-2877.
77. Sanchez A.G. Reactions of sugar nitro-alkenes with acetoacetic esters / A.G. Sanchez, M. Mancera, F. Rosado, M. Rico // *Carbohydrate Research.* – 1984. – Vol. 134. – pp. 75-82.

78. Boberg F. 4,5-Dihydro-5-(methylamino)-3-furancarbonsäureester / F. Boberg, M. Ruhr, A. Garming // *Liebigs Ann. Chem.* – 1984. – s. 223-227.
79. Boberg F. 4,5-Dihydro-2-methyl-5-methylenamino-3-furancarbonsäureester aus α -Nitroolefinen, Acetessigestern und Verbindungen mit aktiver Methylengruppe / F. Boberg, K.-H. Garburg, K.J. Görlich et al. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1984. – s. 911-919.
80. Boberg F. 2-Methyl-3-pyrrolcarbonsäureester aus α -Nitroolefinen und Acetessigestern / F. Boberg, K.-H. Garburg, K.J. Görlich et al. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1985. – s. 239-250.
81. Boberg F. N-Substituierte 3-Pyrrolcarbonsäureester aus 4,5-Dihydro-5-(methylenamino)-3-furancarbonsäureestern / F. Boberg, K.-H. Garburg, A. Garming et al. // *Liebigs Ann. Chem.* – 1985. – s.1119-1135.
82. Song Liping. Fluorine-Containing Furan Derivatives from the Michael Addition of Ethyl 4,4,4-Trifluoro-3-oxobutanoate with β -Nitrostyrenes / L. Song, X. Li, Ch. Xing et al. // *Synlett.* – 2010. – № 5. – pp. 830-834.
83. Gambaryan N.P. Reactions of the Carbonyl Group in Fluorinated Ketones. // N. P. Gambaryan, E. M. Rokhlin, Yu. V. Zeifman et al. // *Angewandte Chemie International Edition.* – 1966. – Vol. 5. – №11. – pp. 947-956.
84. Wu Ming-Yu. A Novel Catalyst-Free Tandem Reaction for the Synthesis of 5-Hydroxy-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones in Water Medium / Ming-Yu Wu, K. Li, Na Wang // *Synthesis.* – 2011. - № 12. – pp. 1831-1839.
85. Bogdanowicz-Szwed Kr. The Conjugate Addition of Benzoyl(thioacetanilides) to Nitroalkenes Synthesis of Functionalized Thiophenes and Pyrroles / Kr. Bogdanowicz-Szwed, J. Grochowski, A. Pałasz // *Liebigs Ann.* – 1996. – pp. 1457-1462.
86. Bogdanowicz-Szwed Kr. The Conjugate Addition-Cyclisation of 3-Oxoacid Thioanilides to β -Nitrostyrenes. An Efficient Synthesis of Functionalized Thiophenes and their Transformation to Pyrroles / Kr. Bogdanowicz-Szwed, R. Gil, P. Serda // *Monatshefte für Chemie.* – 2006. – 137. – pp. 219-229.
87. Bogdanowicz-Szwed Kr. Synthesis of Functionalized Spiro[cycloalkanono-2,3'-thiophenes] *via* Tandem Conjugate Addition-Cyclization of 3-Oxoacid Thioanilides to Nitroalkenes / Kr. Bogdanowicz-Szwed, R. Gil // *Monatshefte für Chemie.* – 2004. – 135. – pp. 1415-1425.
88. Chunikhin K.S. Synthesis of 2-amino-4-aryl-3-cyano-5-hydroxyimino-4,5-

- dihydrothiophenes / K.S. Chunikhin, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov // *Chem. Het. Comp.* – 2007. – Vol. 43. – pp. 1247-1251.
89. Wu Ming-Yu. A novel enzymatic tandem process: utilization of biocatalytic promiscuity for high stereoselective synthesis of 5-hydroxyimino-4,5-dihydrofurans / Ming-Yu Wu, K. Li, Ting He et al. // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – pp. 2681-2688.
 90. Shechter H. Addition Reactions of Nitroalkanes with Acrolein and Methyl Vinyl Ketone. Selective Reduction of Nitrocarbonyl Compounds to Nitrocarbinols. / H. Shechter, D.E. Ley, L. Zeldin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1952. – pp. 3664-3668.
 91. Qudrat-Khuda M. Studies in Keto-lactol Tautomerism. Part I. Ring-chain Tautomerism in α -Carboxy- γ -acetyl- β,β -dimethylbutyric Acid and a Synthesis of α -Acetyl- β,β -dimethylbutyric Acid. / M. Qudrat-Khuda // *J. Chem. Soc.* – 1929. – pp. 201-209.
 92. Qudrat-Khuda M. Studies in Keto-lactol Tautomerism. Part III. Influence of Bulky Substituents on the Tautomerism of α -Carboxy- γ -acetyl- β -methyl- β -ethyl-butyrac and β,β -diethylbutyric Acids. / M. Qudrat-Khuda // *J. Chem. Soc.* – 1929. – pp. 1913-1920.
 93. Qudrat-Khuda M. Studies in Keto-lactol Tautomerism. Part IV. Chemistry of 5-Acetyl-1:1:2-trimethylcyclopentane-2-carboxylic Acid. Observations on the Constitutions of the Acid Ester of Camphoric Acid, and a Synthesis of Homoepicamphor. / M. Qudrat-Khuda // *J. Chem. Soc.* – 1930. – pp. 206-213.
 94. Stachel H.-D. Zur Ring-Ketten-Tautomerie bei γ -Ketosäure-Derivaten; Derivate der Tetraäthyl-3,4-diketo-adipinsäure. / H.-D. Stachel // *Archiv der Pharmazie.* – 1961. - №12. – pp. 775-783.
 95. Nielsen A.T. The 6-Hydroxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine 2-Oxide System. Absence of Ring-Chain Tautomerism in 5,5-Dinitro-2-pentanone. / A.T. Nielsen, T.G. Archibald // *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol. 34. - № 5. – pp. 1470-1473.
 96. Hodge E.B. The Reaction between 2-Nitro-1-phenylpropene and Cyclohexanone. / E.B. Hodge, R. Abbott // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27. – pp. 2254-2255.
 97. Risaliti A. Vinylamines – VIII. The reaction of Cyclohexanone Enamines with 1- and 2-Nitropropene. / A. Risaliti, M. Forchiassin, E. Valentine // *Tetrahedron.* – 1968. – Vol. 24. – pp. 1889-1898.

98. Nielsen A.T. Cyclic Nitronic Esters. Synthesis of Substituted 5,6-Polymethylene-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine 2-Oxides by Reaction of Enamines with Nitroolefins. / A.T. Nielsen, T.G. Archibald // *Tetrahedron*. – 1970. – Vol. 26. – pp. 3475-3485.
99. Yasuo T. Synthesis and a Novel Fragmentation of 6-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine 2-Oxide. / T. Yasuo, Y. Norihiko, M. Hiroko et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1988. – Vol. 61. – pp. 461-465.
100. Davis R.B. The Condensation of Aromatic Nitro Compounds with Arylacetonitriles. I. Nitrobenzene / R.B. Davis, L.C. Pizzini, J.D. Benigni // *J. Am. Chem. Soc.* – 1960. – Vol. 82. – P. 2913-2915.
101. Davis R.B. The Condensation of Aromatic Nitro Compounds with Arylacetonitriles. III. Some ortho- and meta-Substituted Nitrobenzene / R.B. Davis, L.C. Pizzini, E.J. Bara // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26. – P. 4270-4274.
102. Davis R.B. The Condensation of Aromatic Nitro Compounds with Arylacetonitriles. II. Some para-Substituted Nitrobenzenes / R.B. Davis, L.C. Pizzini // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25. – P. 1884-1888.
103. Małkosza M. Reakcje anionow organicznych. XL. Nowe pochodne 2-aminobenzofenonow z podstawnikami elektronoakceptorowymi w pozycji 5 / M. Małkosza, A. Zielinska // *Roczn. Chim.* – 1972. – Vol. 46. – P. 955-961.
104. Седова В.Ф. Нитрофенилпиримидины в реакции с бензилцианидом. Синтез пиримидинильных производных 2H-индазола восстановительной циклизацией замещенных дибензоилазоксibenзолов / В.Ф. Седова, О.П. Шкурко // *Химия гетероцикл. соед.* – 1995. – № 4. – С. 540-546.
105. Орлов В.Ю. Закономерности реакции нуклеофильного замещения водорода в активированных нитроаренах карбанионом фенилацетонитрила / В.Ю. Орлов, Я.В. Соковиков, А.Д. Котов // *Ж. орган. хим.* – 2000. – Т. 36, Вып. 12. – С. 1788-1791.
106. Орлов В.Ю. Ориентация нуклеофильного замещения водорода в ароматических нитросоединениях / В.Ю. Орлов, А.Д. Котов, В.В. Копейник та ін. // *Ж. орган. хим.* – 1996. – Т. 32, Вып. 9 – С. 1378-1381.
107. Печенина В.М. Производные имидазо[4,5-е]бензизоксазола-2,1 и синтез на их основе замещенных бензимидазолов / В.М. Печенина, Н.А. Мухина,

- В.Г. Клименко, В.Г. Граник // Химия гетероцикл. соед. – 1986. – № 8. – С. 1082-1085.
108. Орлов В.Ю. Закономерности реакции нуклеофильного замещение водорода в активированных нитроаренах карбанионом фенилацетонитрила. / В.Ю. Орлов, Я.В. Соковиков, А.Д. Котов, А.А. Стариков // Ж. орган. хим. – 2000. – Т. 36. – Вып. 12 – сс. 1788-1791.
109. T. Tukahiko. Studies of Aromatic Nitro Compounds I. Reaction of 6-Nitroquinoline with Active Methylene Compounds in the Presence of Bases. / T. Yukahiko, M. Akihumi, H. Junko, Y. Motoyoshi // Chem. Pharm. Bull. – 1981. – Vol. 29. – pp. 1286-1291.
110. Suwiński J. Nucleophilic Alkylation and Ring transformation in 4-Nitroimidazoles. / J. Suwiński, Kr. Świerczek // Хим. гет. соед. – 1998. - № 6. – сс. 762-767.
111. Suwiński J. Oximes as intermediates or Final Products in Reaction of Nitrohetarenes with Nucleophiles in the Presence of Sodium Methoxide-Methanol System. / J. Suwiński, Kr. Świerczek, P. Wagner et al. // J. Heterocyclic Chem. – 2003. – Vol. 40. – pp. 523-528.
112. Rahimizadeh M. The synthesis of highly fluorescent heterocyclic compounds: Pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]quinoline-12-yl cyanides. / M. Rahimizadeh, M. Pordel, M. Bakavoli, H. Eshghi // Dyes and Pigments. – 2010. – Vol. 86. – pp. 266-270.
113. Rahimizadeh M. An Efficient One-Pot Synthesis of a New Heterocyclic System with High-Fluorescent Properties. / M. Rahimizadeh, M. Pordel, M. Ranaei, M. Bakavoli // J. Heterocyclic Chem. – 2012. – Vol. 49. – pp. 208-211.
114. Worrall D.E. Nitrostyrene / D.E. Worrall // Organic Synthesis. – 1929. – Vol. 9. – pp. 66-68.
115. Горак Ю. Гетероциклізація продуктів арилювання похідних фурану. / Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата наук. – 2009 р.
116. N. Rad. 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.
117. 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 // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2011. – p.1371-1374

118. Тесленко Ю. Синтез 3-арилбензо[с]ізоксазолів із фрагментами азолів у положенні 5 / Тесленко Ю. Радь Н., Походило Н. та ін. // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.. 2006. Вип. 47. С. 162–168.
119. 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.
120. 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.
121. Abbotto A. Charge Mapping in Carbanions. Weak Charge Demand of the Cyano Group As Assessed from a ^{13}C NMR Study of Carbanions of α -Activated Acetonitriles and Phenylacetonitriles: Breakdown of a Myth. / A. Abbotto, S. Bradamante and G. A. Pagani // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58. – pp. 449-455.
122. Vejdelek Z. Psychotropic derivatives of 5-phenyl-7-chloro-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one and contribution to the synthesis of its 5-(2-chlorophenyl) analogue / Z. Vejdelek, M. Rajsner, A. Dlabac // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1980. – Vol. 45. – P. 3593-3615.
123. Vejdelek Z. Reactions of 4-chloro-1-nitrobenzene with o-substituted phenylacetonitriles; synthesis of 8-chloro-1-methyl(and methulthiomethyl)-6-(2-substituted phenyl)-4H-s-triazolo[4,3-1]-1,4-benzodiazepines / Z. Vejdelek, J. Holubek, M. Ryska // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1987. – Vol. 52. – P. 2545-2563
124. Lyapkalo I. Conjugated nitrosoalkenes. / I.M. Lyapkalo, S.L. Ioffe // Russian Chemical Reviews. – 1998. – Vol. 67. - № 6. – pp. 467-484.
125. Francotte E. Nitrosoalkenes: Synthesis and Reactivity. / E. Francotte, R. Merenyi, B. Vandenbulcke-Coyette and H.-G. Viehe // Helvetica Chimica Acta. – 1981. – Vol. 64. – pp. 1208-1218.
126. Adam W. The Nitroso Ene Reaction: A Regioselective and Stereoselective Allylic Nitrogen Functionalization of Mechanistic Delight and Synthetic Potential. / W. Adam, O. Krebs // Chem. Rev. – vol. 103. – pp. 4131-4146.
127. Трухин Е. 1-Бром-1-нитро-2-(п-хлорфенил)этан, синтез и реакции с 1,3-циклогександионами. / Е.В. Трухин, Дж. Тэбби, С.В. Макаренко, В.М. Берестовицкая // Журнал органической химии. – 1996. – Т. 32. – Вып. 3. – ст. 478-479.

128. Трухин Е. Взаимодействие 1-бром-1-нитро-2-(п-хлорфенил)этан с СН-кислотами. / Е.В. Трухин, С.В. Макаренко, В.М. Берестовицкая. // Журнал органической химии. – 1998. – Т. 34. – Вып. 1. – ст. 72-80.
129. Rueping M. Fast, Efficient, Mild, and Metal-Free Synthesis of Pyrroles by Domino Reactions in Water / M. Rueping, A. Parra // *Org. Let.* – 2010. – Vol. 12. – №22. – p. 5281-5283.
130. Wahid F. Synthesis and Biological Evaluation of 5-Arylfuro[2,3-d]pyrimidines as Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors / F. Wahid., C. Monnfret, D. Dauzonne // *Chem. Pharm. Bull.* – 1999. – Vol. 47 (2). – pp. 156-164.
131. Colvin E. The Reactions of Silyl Nitronates with Organolithium Reagents. / E.W. Colvin, A.D. Robertson, D. Seebach, A.K. Beck // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* – 1981. – № 18. – pp. 952-953.
132. Keller H. A new glucosinolate synthesis. / T.H. Keller, L.J. Yelland, M.H. Benn // *Can. J. Chem.* – 1984. – Vol. 62. – pp. 437-440.
133. Keinan E. Reactions in Dry Media. A simple Conversion of Nitro Groups into Carbonyls. / E. Keinan, Y. Mazur // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 99. - № 11. – pp. 3861-3862.
134. McKillop. An Investigation of the Reaction of Primary Nitroalkanes with Acetic Anhydride/Sodium Acetate / A. McKillop, R.J. Kobylecki. // *Tetrahedron.* – Vol. 30. – pp. 1365-1371.
135. Feuer H. Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis. – John Wiley & Sons. – 2008. – p. 751.
136. Noland W. The Nef Reaction. / W.E. Noland // *Chem. Rev.* – 1955. – pp. 137-155.
137. Laali K. Nitro and Nitroso transformations in superacids. / K.K. Laali // *Coordination Chemistry Reviews.* – 2000. – Vol. 210. – pp. 47-71.
138. Kornblum N. The Action of Acids on Nitronic Esters and Nitroparaffin Salts. Concerning the Mechanisms of the Nef and the Hydroxamic Acid Forming Reactions of Nitroparaffins. / N. Kornblum, A. Brown // *J. Am. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87. - № 8. – pp. 1742-1747.
139. Hwu R. Counterattack Reagents: Thiosilanes in the Conversion of Nitro Compounds to Thiohydroxamic Acids and Thiohydroximates. / J.R. Hwu, S.-C. Tsay // *Tetrahedron.* – 1990. – Vol. 46. - № 21. – pp. 7413-7428.

140. Hwu R. Mono-deoxygenation of Nitroalkanes, Nitrones, and Heterocyclic N-Oxides by Hexamethyldisilane through 1,2-Elimination: Concept of "Counterattack Reagent". / J.R. Hwu, W.N. Tseng, H.V. Patel et al. // J. Org. Chem. – 1999. – Vol. 64. – pp. 2211-2218.
141. Hwu R. Silicon reagents in chemical transformations: the concept of 'counterattack reagent'. / J.R. Hwu, S.-C. Tsay, K.Y. King, D.-N. Horng // Pure Appl. Chem. – 1999. – Vol. 71. - № 3. – pp. 445-451.
142. Aksenov A. Metal-free transannulation reaction of indoles with nitrostyrenes: a simple practical synthesis of 3-substitued 2-quinolones. / A.V. Aksenov, A.N. Smirnov, N.A. Aksenov et al. // Chem. Comm. – 2013. – Vol. 49. – pp. 9305-9307.
143. Ioffe S.L. Nitronates. // Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in Organic Synthesis: novel strategies in synthesis. – 2nd. Ed./ Edited by Henry Feuer. – 2008. – John Wiley and Sons. – p. 753 (див ст. 626).
144. Edge D.J. Electron Spin Resonance Study. Part XVIII. Reactions of Some Aldehydes and Ketones, the Corresponding Oximes, and Some Nitroalkane Anions with the Titanium(III)-Hydroxylamine System. / D.J. Edge and R.O.C. Norman. // J. Chem. Soc. (B). – 1969. – pp.182-185.
145. McMillan M. Electron Spin Resonance Studies. Part XVII. Reactions of Some Free Radicals with Nitroalkanes. / M. McMillan and R.O.C. Norman // J. Chem. Soc. (B). – 1968. – pp.182-185.
146. Dignam K.J. Reactivity of 1,3-Dipoles in Aqueous Solution.2. Stereospecific Reactions of Benzonitrile Oxides with Oxygen, Carbon, and Nitrogen Nucleophiles. / K.J. Dignam, A.F. Hegarty, P.L. Quain. // J. Org. Chem. – 1978. – Vol. 43. - №3. – pp.388-393.
147. Nguyen M.T. Nucleophilic Addition to Nitrile Oxides: Concerted or Stepwise? / M.T. Nguyen, S. Malone, A.F. Hegarty. // J. Org. Chem. – 1991. – Vol. 56. – pp. 3683-3687.
148. Akhrem A.A. Reaction of some aromatic nitrile oxides with dimedone. / A.A. Akhrem, V.A. Khripach, F.A. Lakvich. // Chem. Het. Comp. – 1974. – Vol.10. – Is.7. – pp.784-787.
149. Giorgi G. Unique Michael Addition-Initiated Domino Reaction for the Stereoselective Synthesis of Functionalized Macrolactones from □-Nitroketones

- in Water. / G. Giorgi, S. Miranda, P.Lopez-Alvarado et al. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7. - №11. – pp. 2197-2200.
150. Adib M. Reaction between isocyanide and nitrostyrenes in water: a novel and efficient synthesis of 5-(alkylamino)-4-aryl-3-isoxazolecarboxamides./ M. Adib, M. Mahdavi, S. Ansari et al. // *Tetrahedron Letters.* – 2009. – Vol. 50. – pp. 7246-7248.
151. Shigemitsu Y. Synthesis of 3-Methylthio-4-aryl-3-pyrroline-2,5-diones and 3-Arylpyrrolidine-2,5-diones by Reaction of Nitroketene Dithioacetal with Arylacetonitriles. / Y. Shigemitsu and Y. Tominaga. // *Heterocycles.* – 2001. – Vol. 55. - №12. – pp. 2257-2260.
152. Tominaga Y. Synthesis of Methylthiomaleimides for the Preparation of Pyridazines and Related Compounds. // Y. Tominaga, Y. Shigemitsu, K. Sasaki. // *J. Heterocyclic. Chem.* – 2002. – Vol. 39. – pp.571-591.
153. Zhang M.-Xi. Nitroacetylene: HCCNO₂. / M.-Xi Zhang, P.E. Eaton, I. Steele, R. Gilardi. // *Synthesis.* – 2002. – №14. – pp. 2013-2018.
154. Wit A. D. Reduction of the Nitro Group versus Insertion in the C-O Bond of Nitrobenzofuran by Ynamines. Synthesis and X-Ray Crystal Structure Determination of a 1-Benzoxepin and a Quinoline 1-Oxides. / A.D. de Wit, W.P. Tropenaars, M.L.M. Pennings and D.N. Reinhuodt. // *J. Org. Chem.* – 1981. – Vol.46. - №1. – pp. 172-175.
155. NIST Webbook.
156. Fry A. The electrochemistry of nitro, nitroso and related compounds. // Patai series. *The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups.* – 1996.
157. Todres Z.V. *Organic ion-radicals.* – Taylor & Francis Group, LLC. – Boca Raton. – 2009. - p. 476
158. Guthrie R.D. Carbanions, Electron Transfer vs. Proton Capture. 6. Determination of the Effect of Ion Pairing on the Electron-Transfer Equilibrium between Fluoradenide Ion and Nitrobenzene. / R.D. Guthrie and N.S. Cho. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – Vol.101. – Is. 16. - pp. 4698-4705.
159. Klinger R.J. Mechanism of Hydrogen Transfer from Metal Hydrides. / R.J. Klinger, K. Mochida, J.K. Kochi. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1979. – Vol. 101. – Is. 22. – pp. 6626-6637.

160. Rossi R.A. Nucleophilic Substitution Reactions by Electron Transfer. / R.A. Rossi, A.B. Pierini and A.B. Penory. // *Chem. Rev.* – 2003. – Vol. 103. – pp. 71-167.
161. Saveant J.-M. Single Electron Transfer and Nucleophilic Substitution. / J.-M. Saveant. // *Advances in Physical Organic Chemistry.* – 1990. – Vol. 26. – pp. 1-130.
162. Warren J. Thermochemistry of Proton-Coupled Electron Transfer Reagents and its implication. / J.J. Warren, T.A. Tronic, J.M. Mayer // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110. – pp. 6961-1700.
163. Cuckier R. A Theory for the Rate Constant of a Dissociative Proton-Coupled Electron-Transfer Reaction. / R.I. Cuckier // *J. Phys. Chem.* – 1999. – Vol. 103. – pp. 5989-5995.
164. Hammes-Schiffer S. Comparison of Hydride, Hydrogen Atom, and Proton-Coupled Electron Transfer Reactions. / S. Hammes-Schiffer // *Chem. Phys. Chem.* – 2002. – pp. 33-42.
165. Hammes-Schiffer S. Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions. / S. Hammes-Schiffer and A. Stuchebruchov // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110. – pp. 6939-6960.
166. Hammes-Schiffer S. When electrons and protons get excited. / S. Hammes-Schiffer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – pp. 8531-8532.
167. Squella J.A. Recent Developments in the Electrochemistry of Some Nitro Compounds of Biological Significance. / J.A. Squella, S. Bollo, L.J. Nunez-Vergara. // *Current Organic Chemistry.* – 2005. – Vol. 9. – pp. 565-581.
168. Mayo De P. Photochemical rearrangements and related transformation. / P. De Mayo and S.T. Reid. // *Q. Rev. Chem. Soc.* – 1961. – V.15. – pp. 393-417.
169. Morrison H. Photochemical Hydrogen Abstraction by the Nitro Group. / H. Morrison and B.H. Migdalof. // *J. Org. Chem.* – 1965. – Vol. 30. – Is. 11. – pp. 3996.
170. Cai Sh. New Approach to Oximes through Reduction of Nitro Compounds Enabled by Visible Light Photoredox Catalysis. / Sh. Cai, Sh. Zhang, Y. Zhao, D.Z. Wang // *Org. Let.* – 2013. – Vol.15. - №11. – pp.2660-2663.
171. Pinnick H.W. The Nef Reaction. / H.W. Pinnick. // *Organic Reactions.* – 1990, Vol. 38. – John Wiley & Sons. – pp. 655.

172. Ballini R. Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction). / R. Ballini, M. Petrini. // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60. – pp. 1017-1047.
173. Ballini R. The Nitro to Carbonyl Conversion (Nef Reaction): New Perspectives for a Classical Transformation. / R. Ballini, M. Petrini. // *Adv. Synth. Catal.* – 2015. – Vol. 357. – pp. 2371-2402.
174. Uchimiya M. One-electron standard reduction potentials of nitroaromatic and cyclic nitramine explosives. / M. Uchimiya, L. Gorb, O. Isayev et al. // *Environmental Pollution*. – 2010. – Vol. 158. – Is. 10. – pp. 3048-3053.
175. Hamlyn R.J. Carbon-carbon bond formation via thermal intermolecular hydrogen atom transfer: two serendipitous heterocyclic examples. / R.J. Hamlyn, R.H. Jones and C.A. Ramsden. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 2000. – pp. 1811-1813.
176. Umemiya Sh. Nef Reaction with Molecular Oxygen in the Absence of Metal Additives, and Mechanistic Insights. / Sh. Umemiya, K. Nishino, I. Sato, Yu. Hajashi. // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – Is. 28. – pp. 15753-15759.
177. Rees C.W. A new redox-denitration reaction of aromatic nitro compounds. / C.W. Rees, S.C. Tsoi. // *Chem. Commun.* – 2000. – pp. 415-416.
178. Schmittel M. α -Umpolung of Ketones via Enol Radical Cations: A Mechanistic Study. / M. Schmittel, A. Abufarag, O. Luche, M. Levis. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1990. – Vol. 29. - № 10. – pp.1144-1146.
179. Schmittel M. Umpolung of Ketones via Enol Redical Cations. / M. Schmittel. // *Topics in Current Chemistry*. – Vol. 169. – pp. 183-230.
180. Yoshida J.-C. Oxidative [3+2] Cycloaddition of 1,3-Diketone and Olefin Using Electroorganic Chemistry. / J.-C. Yoshida, K. Sakaguchi, S. Isoe. // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53. - №11. – pp. 2525-2533.
181. Meisel D. One-Electron Redox Potentials of Nitro Compounds and Radiosensitizers. Correlation with Spin Densities of Their Radical Anions. / D. Meisel, P. Neta. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – Vol. 97. – Is. 18. – pp. 5198-5203.
182. Bordwell F.G. Acidities, Brønsted Coefficients, and Transition State Structures for 1-Arylnitroalkanes. / F.G. Bordwell and William J.B. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – Vol.94. – Is.11. – 3907-3911.

183. Bordwell F.G. Equilibrium and Kinetic Acidities of Nitroalkanes and Their Relationship to Transition State Structures. / F.G. Bordwell, W.J. Boyle, K.C. Yee. // J. Am. Chem. Soc. – 1970. – Vol. 92. – Is. 20. – pp. 5926-5932.
184. Kresge A.J. The Nitroalkane Anomaly. / A.J. Kresge. // Can. J. Chem. – 1974. – Vol. 52. – pp. 1897-1903.
185. Marcus R.A. Unusual Slopes of Free Energy Plots in Kinetics. / R.A. Marcus. // J. Am. Chem. Soc. – 1969. – Vol. 91. – Is. 26. – pp. 7224-7225
186. Agmon N. Is There a Nitroalkane Anomaly? / N. Agmon. // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – Vol. 102. – Is. 7. – pp. 2164-2167.
187. Albery W.J. Marcus-Grunwald theory and the Nitroalkane Anomaly. / W.J. Albery, C.F. Bernasconi, A.J. Kresge. // J. Phys. Org. Chem. – 1988. – Vol. 1. – pp.29-31.
188. Backstrom N. Primary kinetic hydrogen isotope effects in deprotonations of a nitroalkane by intramolecular phenolate groups. / N. Backstrom, N.A. Burton and C.F.Watt. // J. Phys. Org. Chem. – 2010. – Vol. 23. – pp. 711-722.
189. Li Zhao. Reactions of the simple nitroalkanes with hydroxide ion in water. Evidence for a complex mechanism. / Z. Li, J.-P. Cheng, V.D. Parker. // Org. Biomol. Chem. – 2011. – Is.2. – pp. 4563-4569.
190. Bernasconi C.F. Intrinsic Barriers and Transition State Structures in Gas Phase Carbon-to-Carbon Identity Proton Transfers from Nitromethane to Nitromethide Anion and from Protonated Nitromethane to *aci*-Nitromethane. An ab Initio Study. / C.F. Bernasconi, P.J. Wenzel, J.R. Keefe, S. Gronert. // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – Vol. 119. – pp. 4008-4020.
191. Sato M. Proton-Transfer Reactions of Nitroalkanes: The Role of *aci*-Nitro Species. / M. Sato, Y. Kitamura, N. Yoshimura, H. Yamataka. // J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 74. – pp. 1268-1274.
192. Yamataka H. Nitroalkane anomaly: computational study with cluster and continuum modeling. / H. Yamataka, S.C. Ammal. // ARKIVOC. – 2003. – pp. 59-68.
193. Feuer H. Acid-Catalyzed *aci*-Nitro Tautomerism. Epimerization of α,ω -bis-Hydroxymethyl- α,ω -Dinitroalkanes. / H. Feuer, A.T. Nielsen. // Tetrahedron. – 1963. – Vol. 19. – pp. 65-75.
194. Bordwell F.G. Acidities of Sulfones. / F.G. Bordwell, R.H. Imes, E.C. Steiner. // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – Vol. 89 – Is. 15 – pp. 3905-3906.

195. Arnett E.M. Ion Pairing and Reactivity of β -Ketoenols. / E.M. Arnett, V. DePalma, S. Maroldo, L.S. Small. // Pure & Appl. Chem. – 1979. – Vol. 51. – pp. 131-137.
196. Bordwell F.G. Acidity-Oxidation-Potential (AOP) Values as Estimates of Relative Bond Dissociation Energies and Radical Stabilities in Dimethyl Sulfoxide Solution. F.G. Bordwell, M.J. Bausch. // J. Am. Chem. Soc. – 1986. – Vol. 108. – pp. 1979-1985.

Додаток А

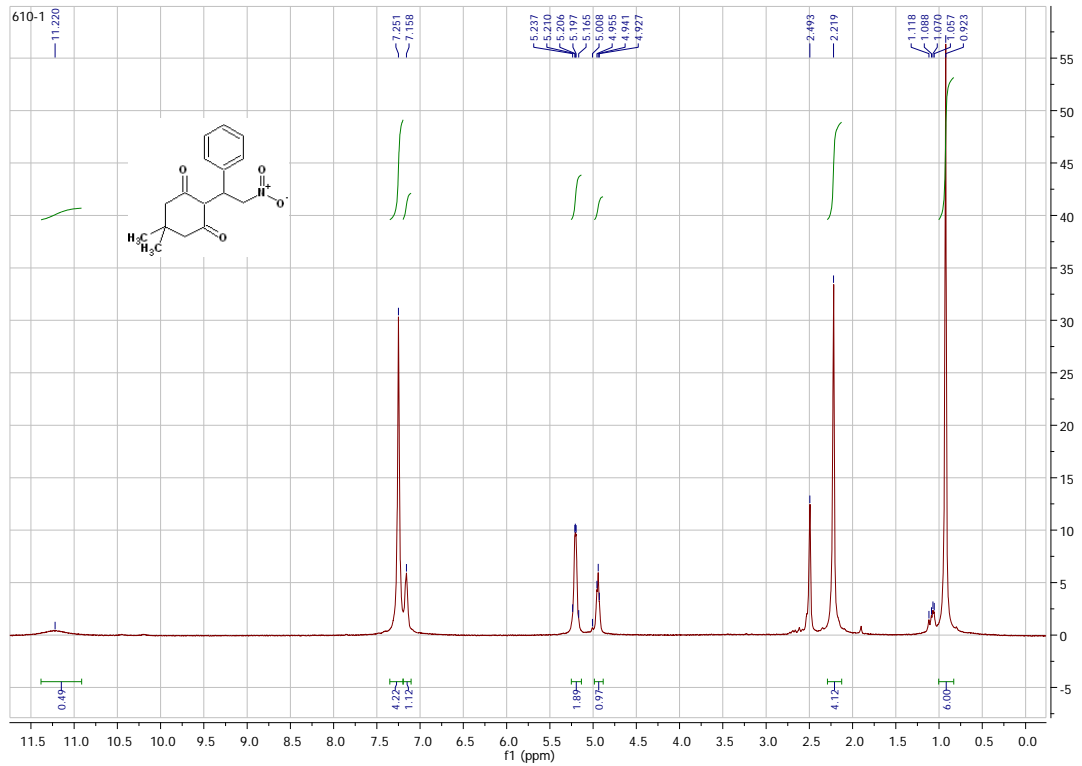


Рис. А1. ^1H ЯМР. 5,5-Диметил-2-(2-нітро-1-фенілетил)циклогексан-1,3-діон

(5a)

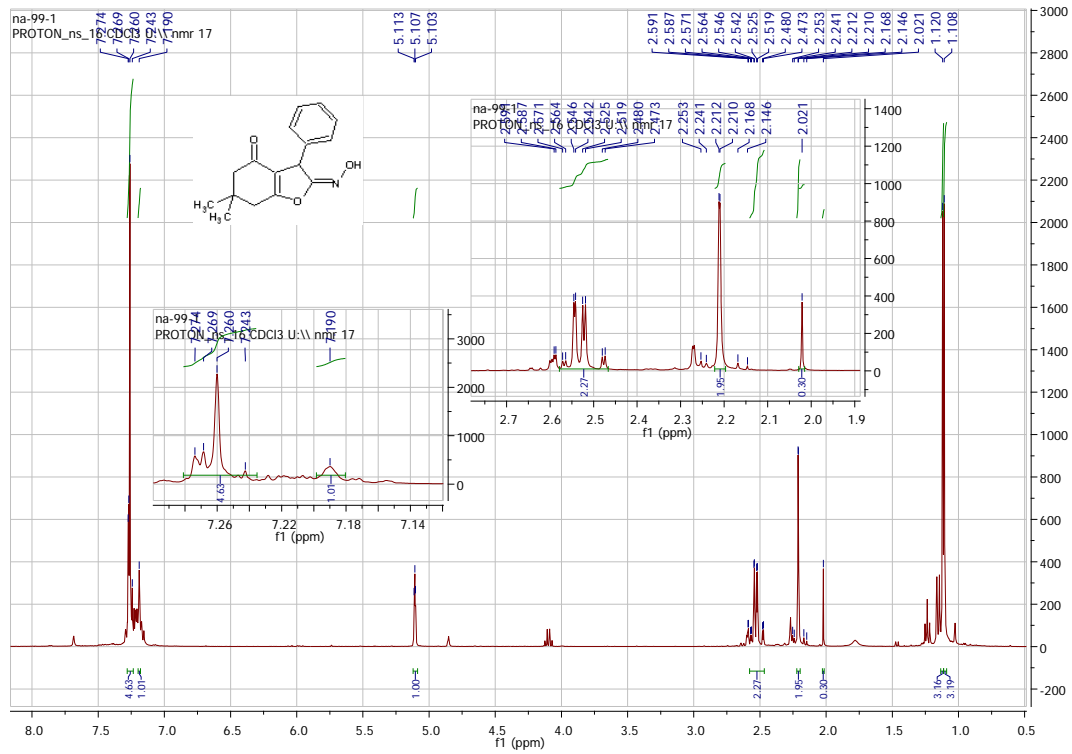


Рис. А2. ^1H ЯМР. (2E)-6,6-Диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (ба-а)

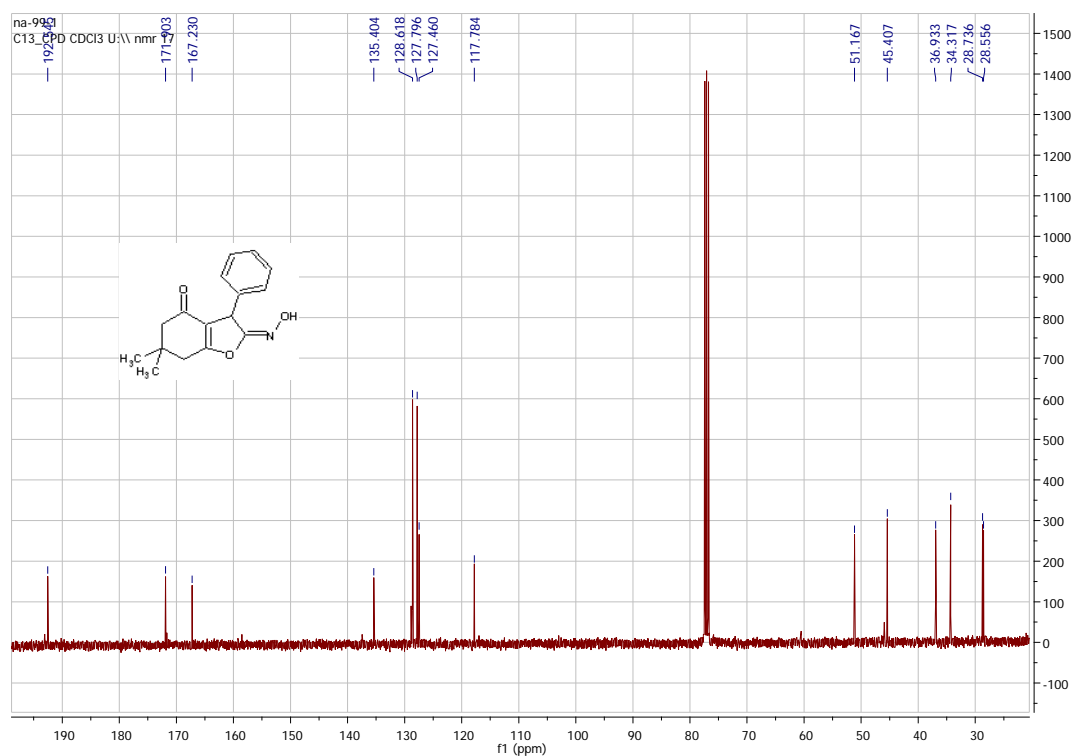


Рис. А3. ^{13}C ЯМР. (2E)-6,6-Диметил-3-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксим (ба-а)

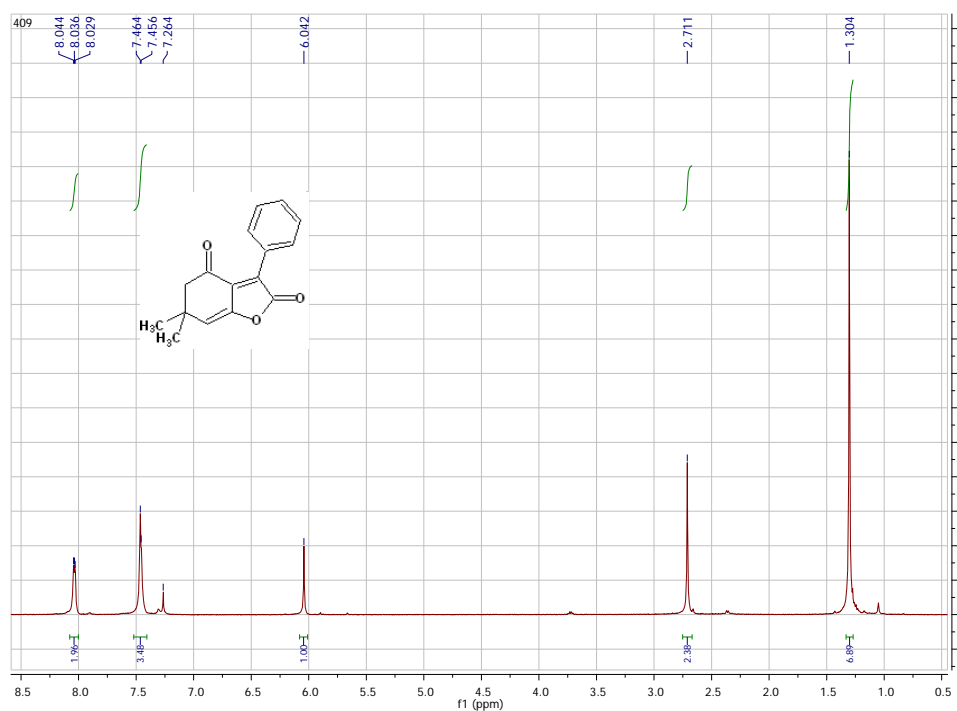


Рис. А4. ^1H ЯМР. 6,6-Диметил-3-феніл-5,6-дигідро-1-бензофуран-2,4-діон

(7)

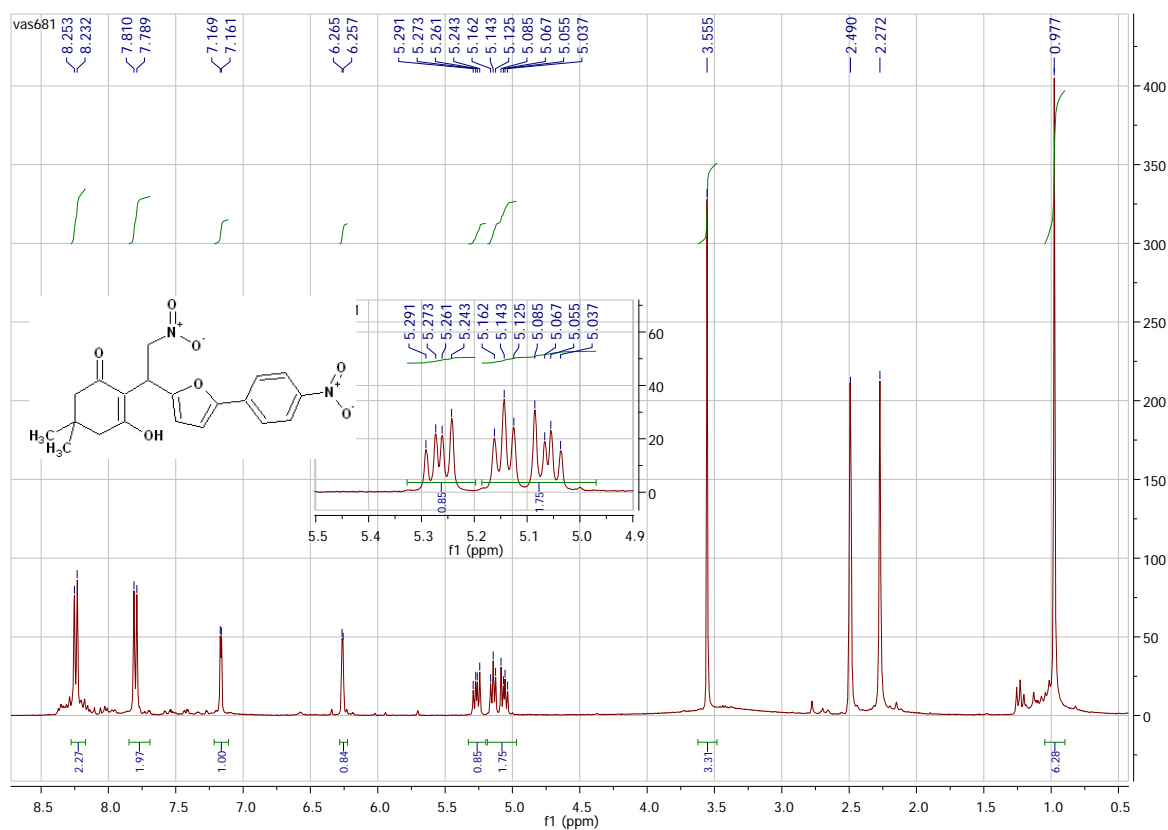


Рис. А5. ^1H ЯМР. 5,5-диметил-2-[2-нітро-1-(5-(4-нітрофеніл)-2-фурил)етил]циклогексан-1,3-діон (13г)

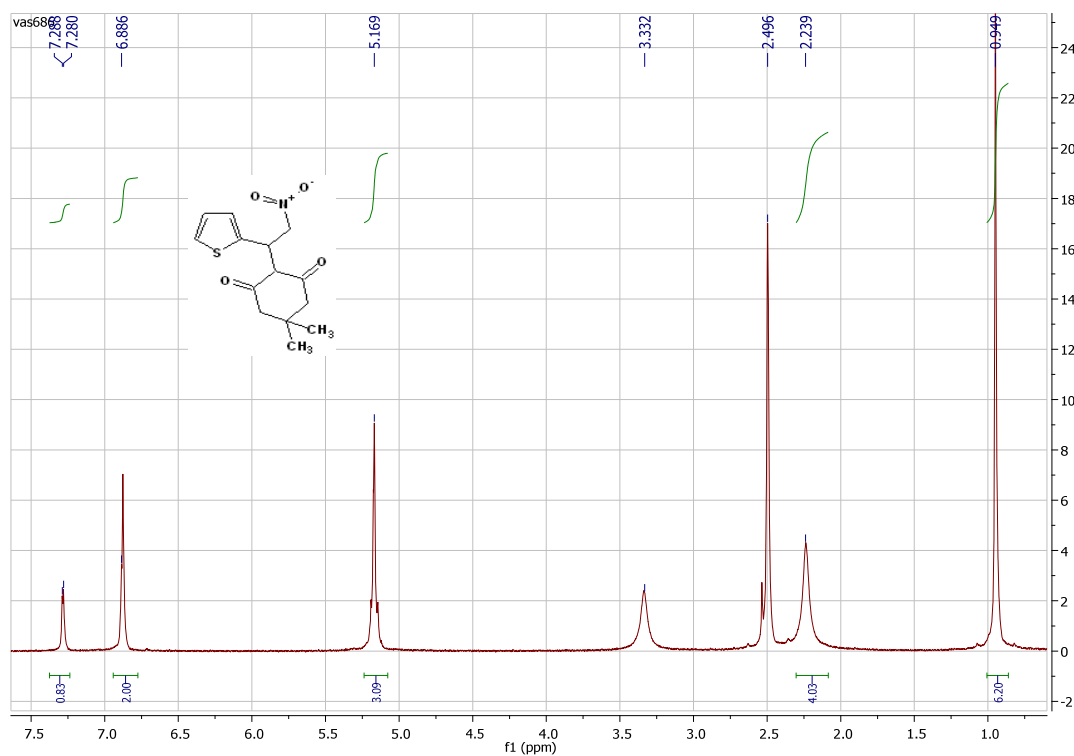


Рис. А6. ^1H ЯМР. 5,5-Диметил-2-[2-нітро-1-(2-тієніл)етил]циклогексан-1,3-діон (18)

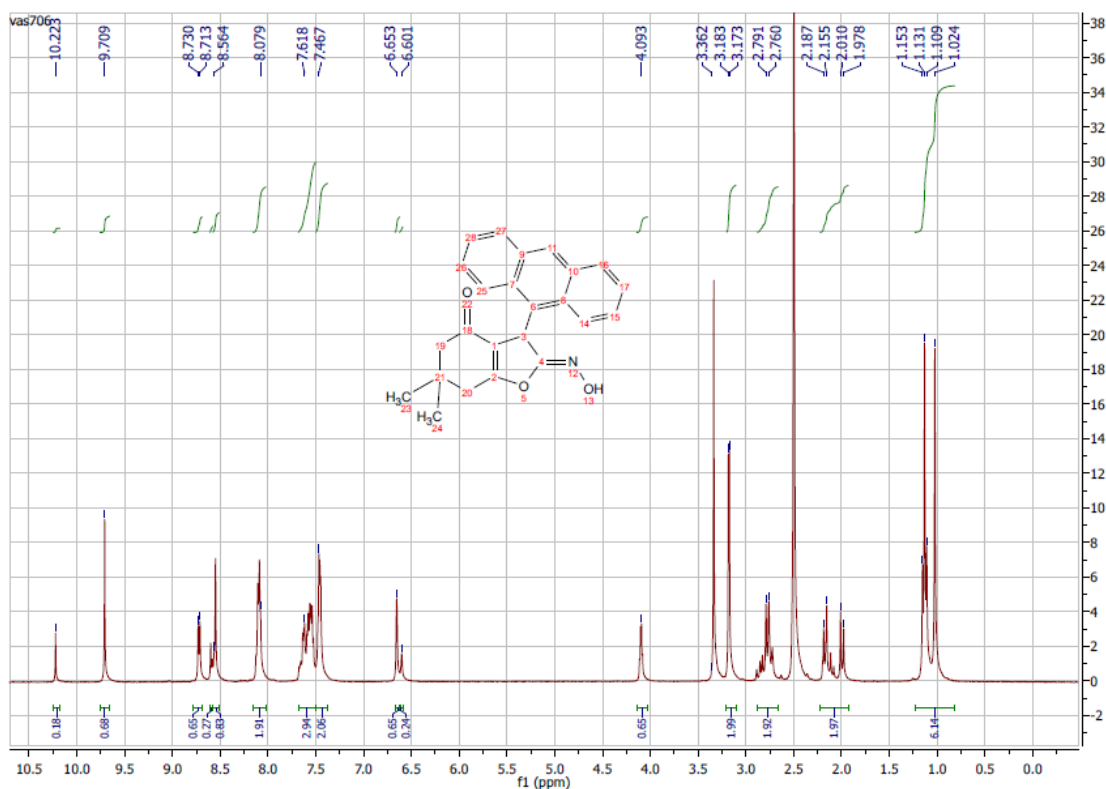


Рис. А7. ^1H ЯМР. 3-(9-Антрил)-6,6-диметил-3,5,6,7-тетрагідро-1-бензофуран-2,4-діон 2-оксими (21)

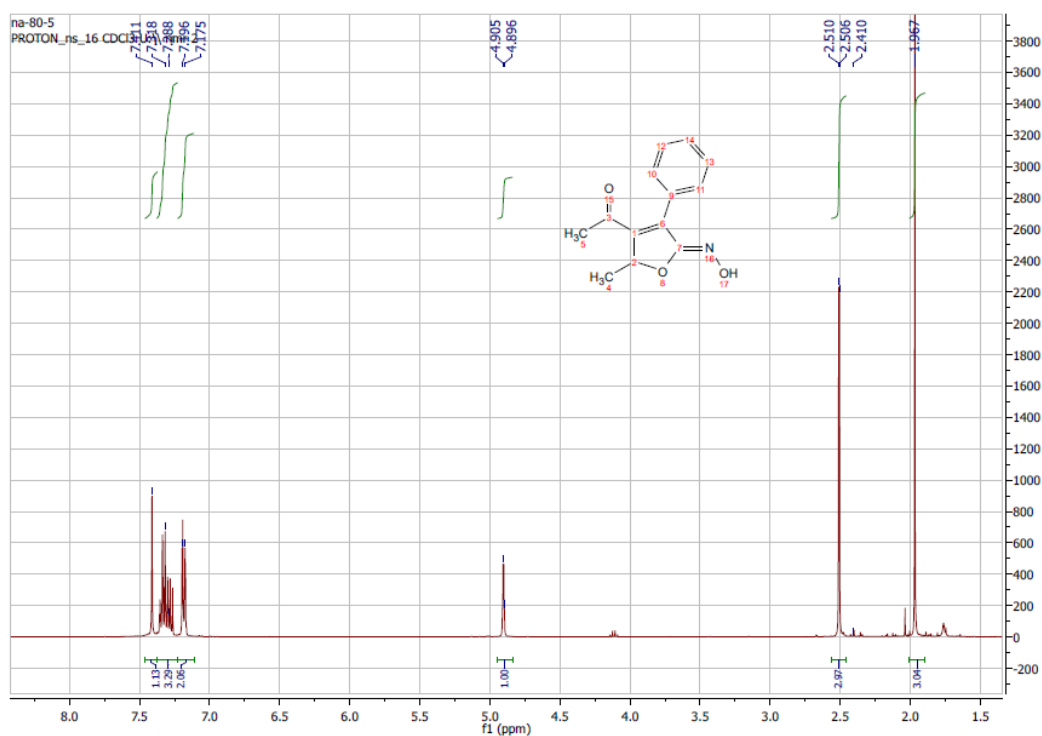


Рис. А8. ^1H ЯМР. (2E)-4-ацетил-5-метил-3-фенілфуран-2(3H)-он оксими (30-а)

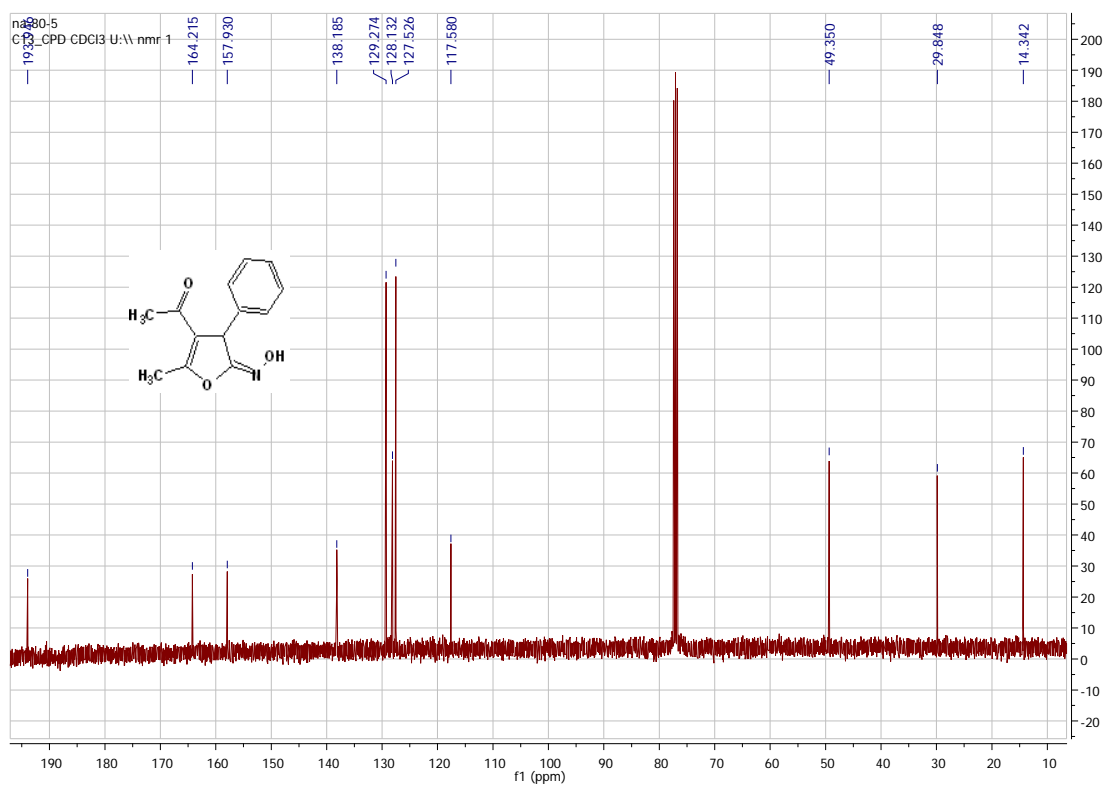


Рис. А9. ^{13}C ЯМР. (2E)-4-ацетил-5-метил-3-фенілфуран-2(3H)-он оксими (анти-30)

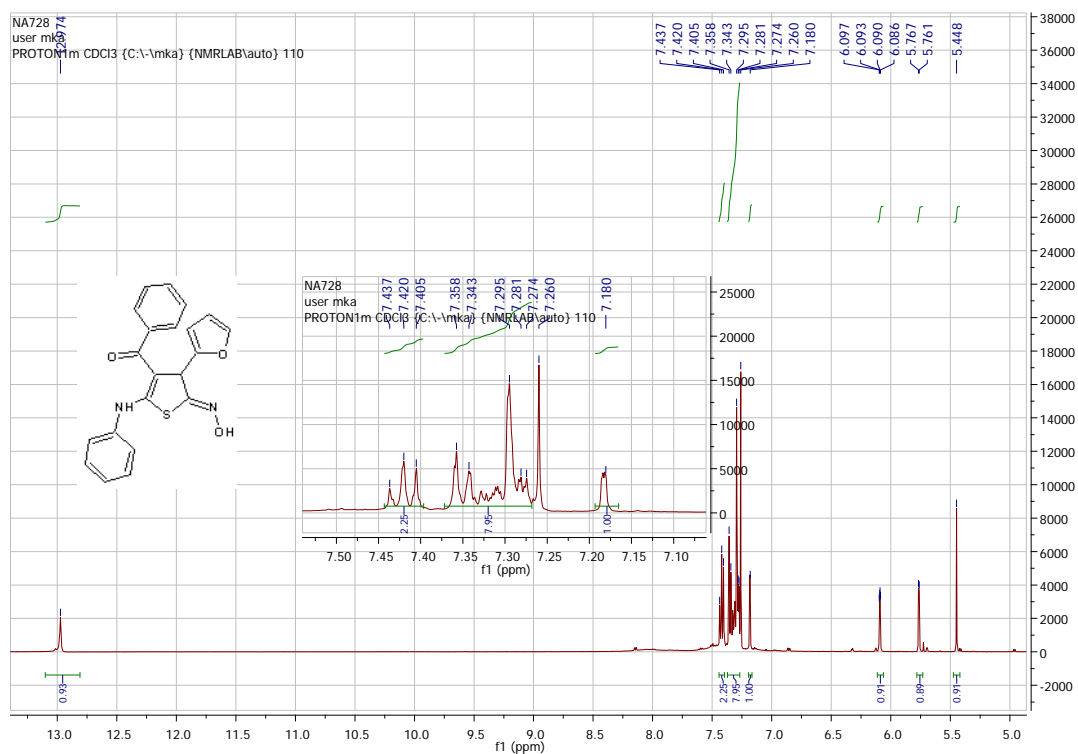


Рис. А10. ^1H ЯМР. 5-Аніліно-4-бензоїл-3-(2-фурил)тіофен-2(3H)-он оксим (39)

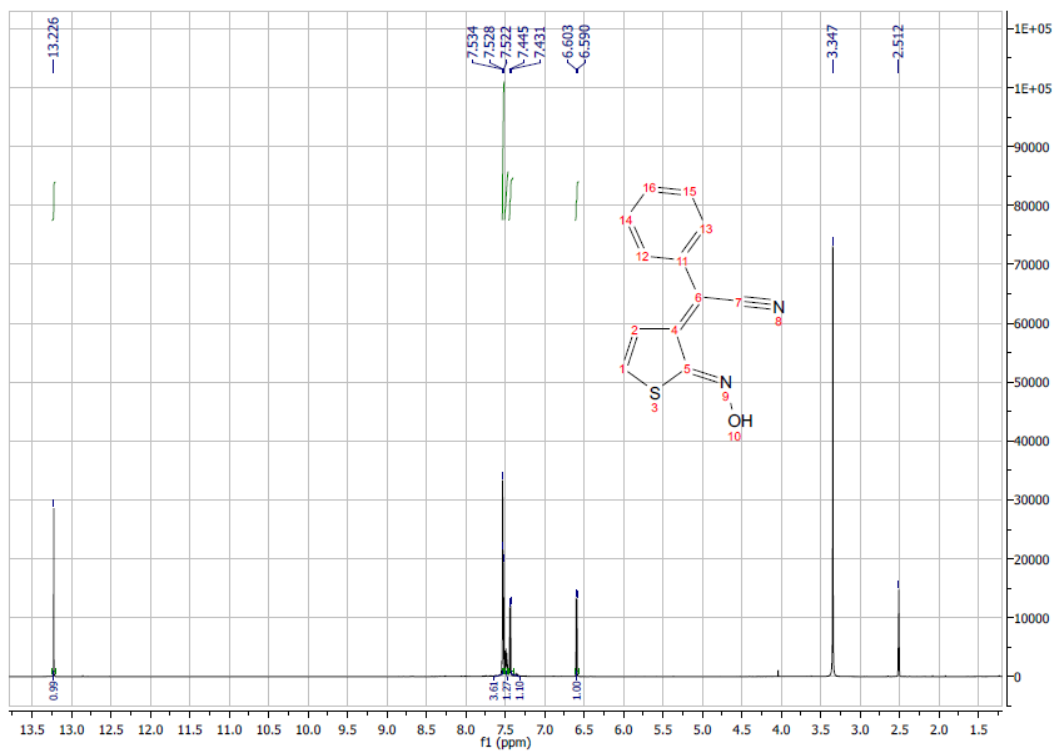


Рис. А11. ^1H ЯМР. (2Z)-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрил (50)

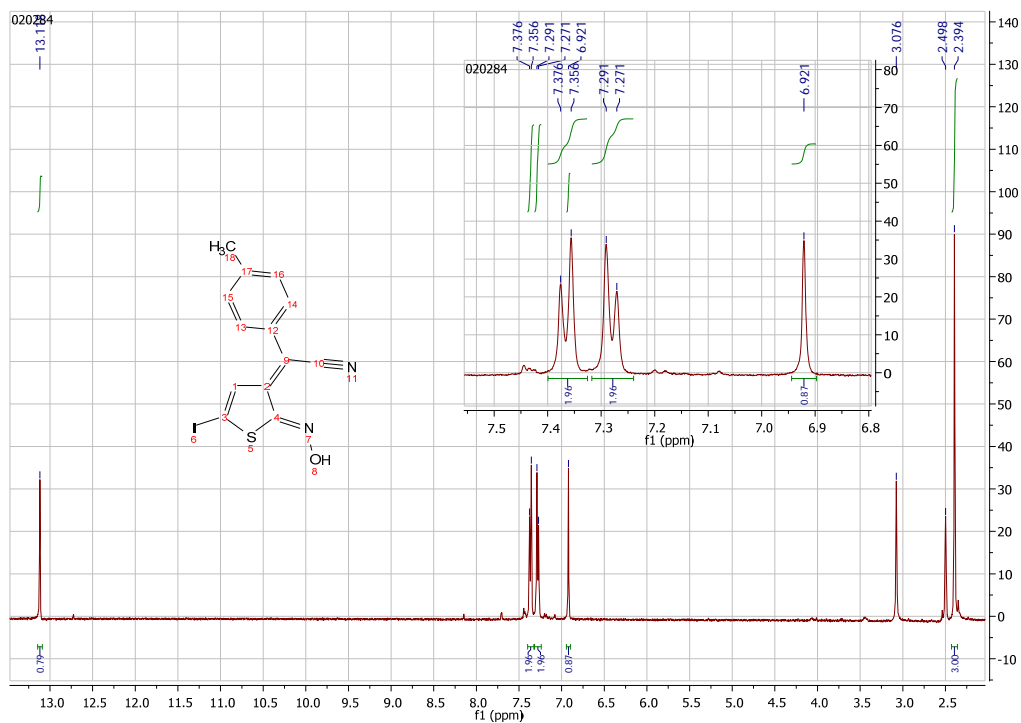


Рис. А12. ^1H ЯМР. [2-(Гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієніліден](4-метилфеніл)-ацетонітрил (526)

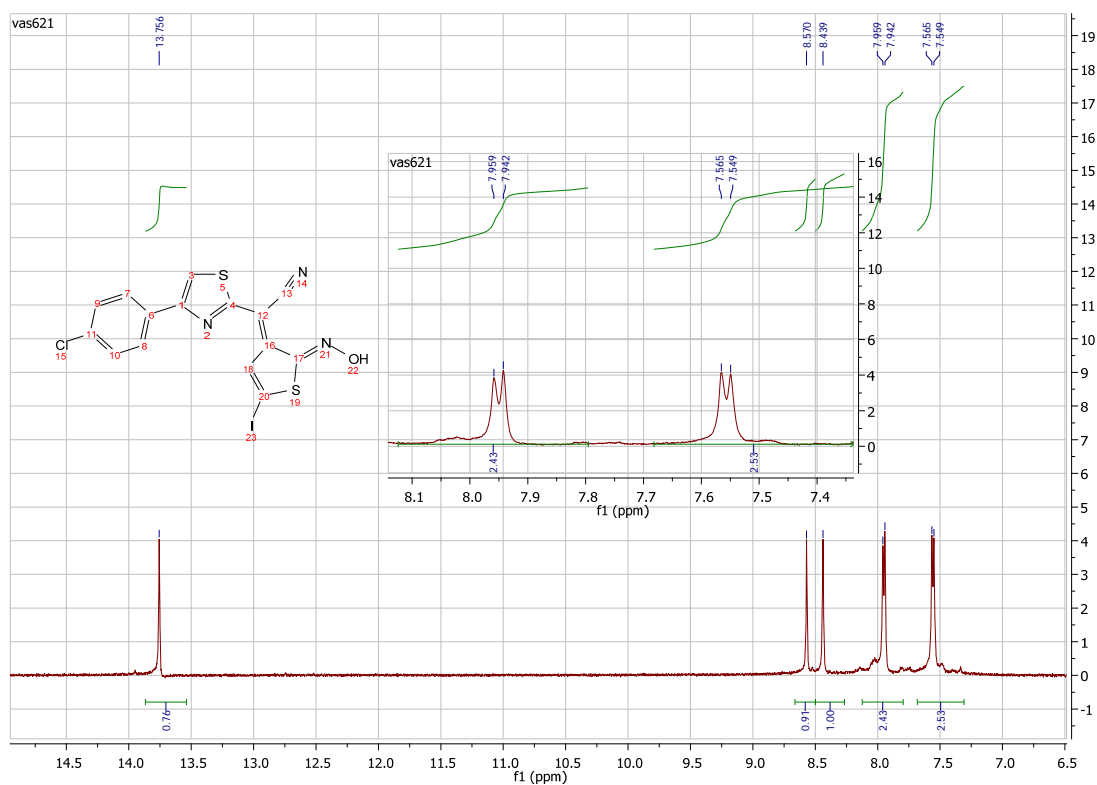


Рис. А13. ^1H ЯМР. [4-(4-Хлорофеніл)-1,3-тіазол-2-іл][2-(гідроксиіміно)]-5-йодотіофен-3(2Н)-іліден]ацетонітрил (60).

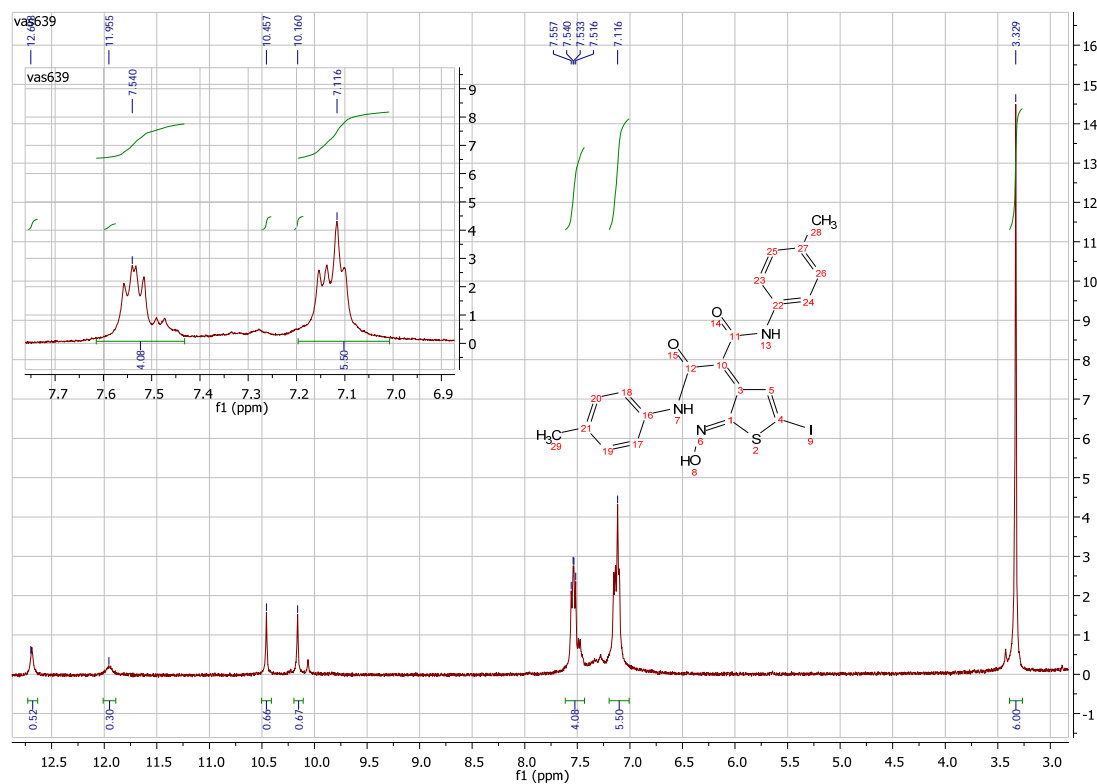


Рис. А14. ^1H ЯМР. 2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2Н)-тієніліден]-N, N'-біс(4-метилфеніл)малонамід (756)

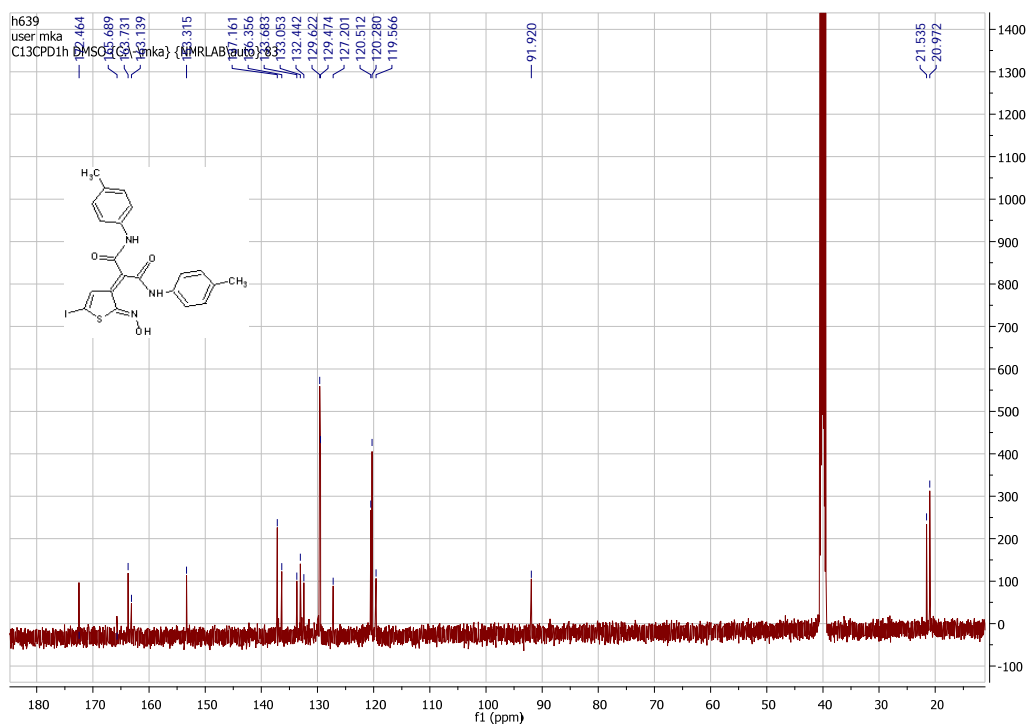


Рис. А15. C^{13} ЯМР. 2-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-5-йод-3(2H)-тієнілідєн]-N, N'-біс(4-метилфєніл)малонамід (**756**)

Додаток Б

Рентгеноструктурний аналіз сполук 50 і 54а

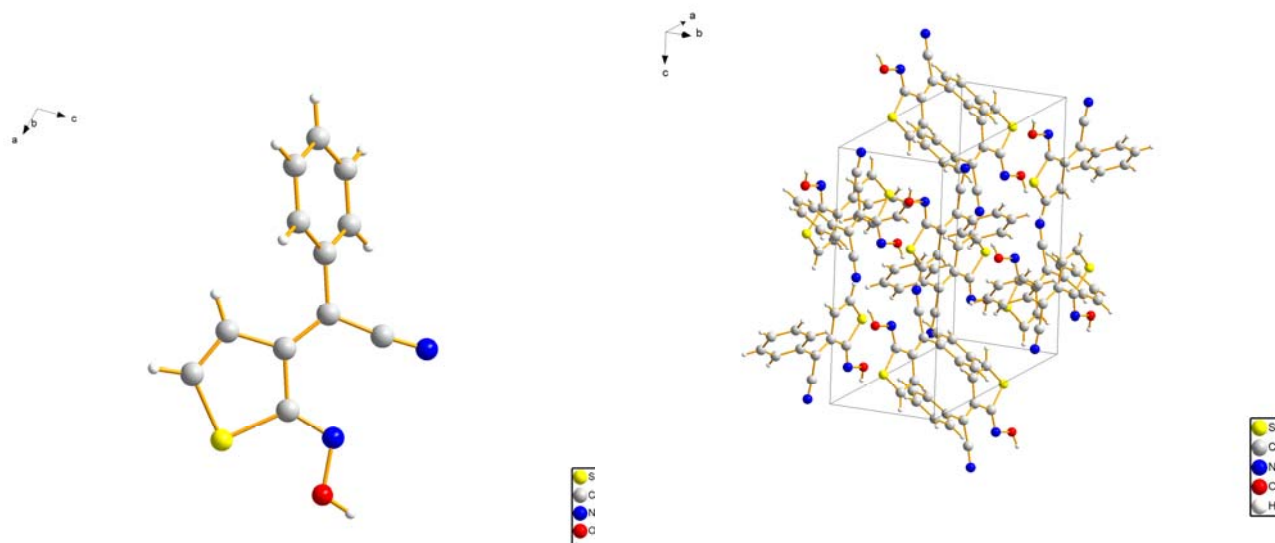
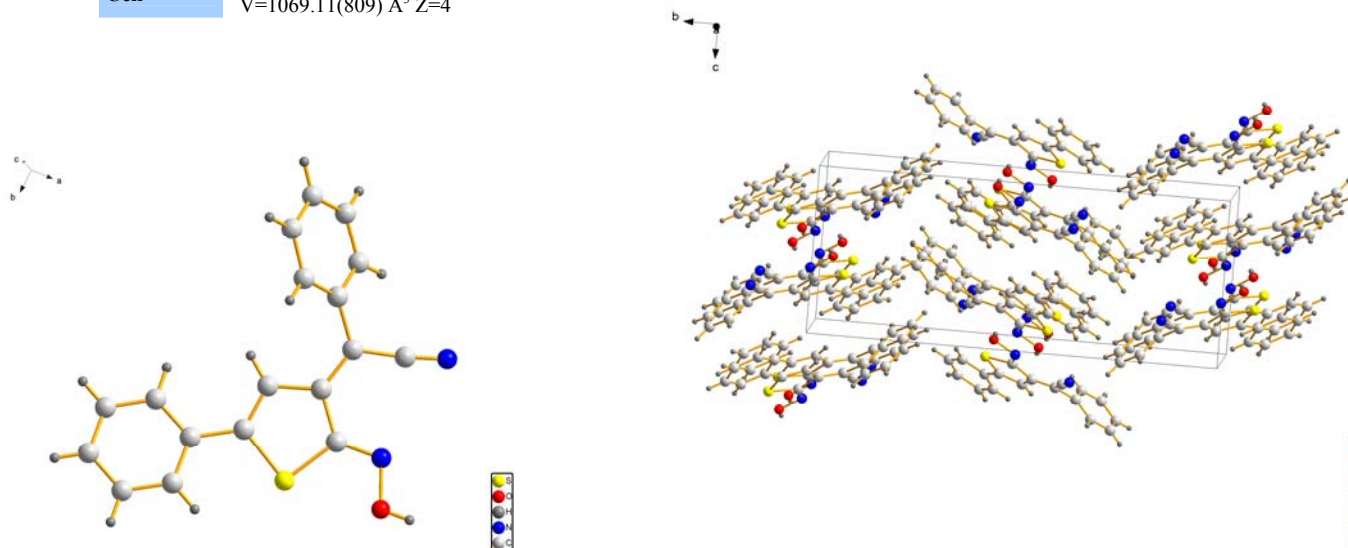


Рис. Б1. Структура *(2Z)-[(2Z)-2-(гідроксиіміно)-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрилу (50)*

Phase data

| | |
|--------------------|--|
| Space-group | P 1 21/c 1 (14) - monoclinic |
| Cell | a=10.857(3) Å b=7.232(2) Å c=14.041(4) Å β=10 V=1069.11(809) Å ³ Z=4 |



Phase data

| | |
|--------------------|--|
| Space-group | P 1 21/c 1 (14) - monoclinic |
| Cell | a=7.9826(5) Å b=21.3400(7) Å c=8.7253(5) Å β=90.47(1)° V=1486.29(16) Å ³ Z=6 |

Рис.Б2. Структура *[2-(Гідроксиіміно)-5-феніл-3(2H)-тієніліден](феніл)ацетонітрил (54а)*

Додаток В

Вивчення антимікробної активності хімічних сполук

Частину нових синтезованих сполук тестували на протимікробну активність. Перспективними у цьому плані виявились оксими **ба** та **бе**, активність яких дослідили докладніше.

Обґрунтування вибору тест-штамів мікроорганізмів.

Як тест-штами використано п'ять штамів бактерій та два штами мікроскопічних грибків:

- 1) *S.typhimurium* 4414;
- 2) *P.mirabilis* 410;
- 3) *S.aureus* ATCC №25923;
- 4) *P.aeruginosa* ATCC №27853;
- 5) *B.subtilis* ATCC №6633;
- 6) *C.albicans*;
- 7) *S.cerevisiae* 61.

Штами № 1 і 2 належать до родини ентеробактерій і можуть викликати інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту людини. Золотистий стафілокок (штам № 3) часто є причиною гнійно-запальних захворювань. На відміну від попередніх штамів, які є грамнегативними, він належить до грампозитивних бактерій. Псевдомонади (штам № 4) часто зустрічаються у навколишньому середовищі, але можуть викликати захворювання у іммуноскомпрометованих людей. Штам № 5 є сапрофітом, який не спричиняє шкоди здоров'ю людини. Але він здатний утворювати спори, як і деякі високопатогенні для людини бактерії. Штами № 6 і 7 належать до мікроскопічних грибків. Кандіди (№ 6) є патогенними для людини, а сахароміцети (№ 7) належать до „істинних” грибів і не патогенні.

Розчинення речовин для дослідження.

Речовини водонерозчинні. Тому спочатку наважку розчиняли у диметилформаміді (ДММ) з таким розрахунком, який дозволяв отримати концентрацію досліджуваної речовини 20 мг в 1 мл. Потім додавали стерильну дистильовану воду, щоб отримати розведення у 20 разів і,

відповідно, концентрацію речовини 1 мг в 1 мл. робочого розчину. Концентрація ДММ у робочому розчині становила 5%. Досліджувані речовини повністю розчинились.

Методика визначення антимікробної активності.

Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі. Тест штами бактерій вирощували протягом 4 годин в поживному бульйоні (ПБ) при температурі +37° С. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18-20 годин при температурі +30° С. Отримані вихідні суспензії розведені до робочої концентрації, яка була близькою до $1 \cdot 10^3$ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, з використанням рідких поживних середовищ – ПБ (для бактерій), та рідкого середовища Сабуро (для грибків).

В лунки одоразового стерильного полістиролового планшету вносили по 0,05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3,9 мкг/мл).

Планшети з тест штамами бактерій інкубували у вологій камері при $t^\circ +37^\circ$ С протягом 18-20 годин, з тест штамами грибків при $t^\circ +30^\circ$ С протягом 42-44 годин, після чого проведено облік результатів.

Отримані дані наведені у таблиці В1.

Таблиця В1

Антимікробна і протигрибкова активність (мінімальні інгібуючі концентрації, мкг/мл)

| № п/п | Сполуки | Штам № 1 | Штам № 2 | Штам № 3 | Штам № 4 | Штам № 5 | Штам № 6 | Штам № 7 |
|----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | ба | 31,3 | 15,6 | ≤ 3,9 | 7,8 | ≤ 3,9 | 31,3 | ≤ 3,9 |
| 2 | бе | 125 | н/а* | ≤ 3,9 | н/а | ≤ 3,9 | 125 | 31,3 |

*н/а – речовина не виявила дії у найвищій застосованій концентрації – 500 мкг/мл.

Дослідження антимікробної активності виконав О.В. Бліндер у відділі медико-екологічних проблем Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя, м. Чернівці.