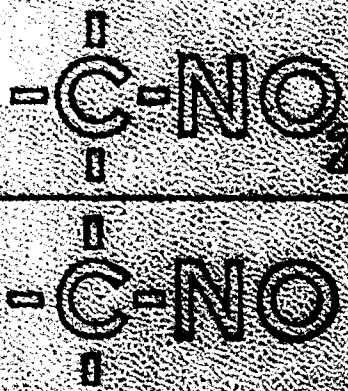
ХИМИЯ НИТРО- И НИТРОЗОГРУПП

2



THE CHEMISTRY OF THE NITRO AND NITROSO GROUPS

Edited by HENRY FEUER

Purdue University, Lafayette,
Indiana

INTERSCIENCE PUBLISHERS
a division of John Wiley & Sons

PART 2

1970
New York — London —
Sydney — Toronto

ХИМИЯ НИТРО- И НИТРОЗОГРУПП

Под редакцией **Г. ФОЙЕРА**

Перевод с английского
канд. хим. наук В. И. ЕРАШКО,
М. В. ЕРШОВА

Под редакцией
доктора хим. наук В. А. ТАРТАКОВСКОГО

ТОМ **2**

1973
Издательство «Мир» Москва

УДК 547.1+546.17

Второй том двухтомного издания, в котором обобщен обширный новый материал по химии нитросоединений, представляющих огромный теоретический и особенно практический интерес в качестве взрывчатых веществ и порохов, компонентов ракетных топлив и зажигательных составов, анилиновых красителей, фармацевтических препаратов, компонентов антикоррозионных составов, промышленных растворителей, антибиотиков и др. (Том 1 опубликован в русском переводе изд-вом «Мир» в 1972 г.)

Книга предназначена для инженерно-технических работников оборонных отраслей промышленности, а также для научных работников — химиков-органиков, биохимиков, занимающихся антибиотиками, фармакологов.

Редакция литературы по химии

© Перевод на русский язык, «Мир», 1973.

X $\frac{0253-091}{041(01)-73}$

1

Введение нитрогруппы в ароматические системы

У. УИВЕР

Department of Chemistry, John Carroll University, Cleveland, Ohio

Ароматические нитросоединения чаще всего получают с помощью реагентов, способных образовывать ион нитрония NO_2^+. Эти реагенты довольно разнообразны, а условия реакций меняются в зависимости от характера нитруемых ароматических соединений. Помимо обычно используемой для получения NO_2^+ смеси серной и азотной кислот (так называемой нитрующей смеси), реагентами, нитрующей частицей в которых, как полагают, служит ион нитрония, являются также фторборат и другие соли нитрония, эфиры азотной кислоты, N_2O_4, N_2O_5 и нитраты металлов в присутствии H_2SO_4 или кислот Льюиса.

На первый взгляд аналогичным образом должна вести себя и азотная кислота в уксусном ангидриде. Однако образующийся при этом ацетилнитрат действует до некоторой степени аномально. Более того, неизвестно, что́ является фактической нитрующей частицей в смеси азотная кислота — уксусный ангидрид; возможно, что протонированный ацетилнитрат, а не ион нитрония.

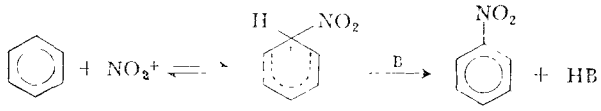
Другие, менее общие способы введения нитрогруппы в ароматические системы включают окисление нитрозо- и аминосоединений, замещение иона диазония, перегруппировку нитраминов, нуклеофильное замещение при действии арил-анионов на эфиры азотной кислоты или другие подходящие реагенты, такие, как N_2O_4 и тетранитрометан, а также свободнорадикальные процессы с участием $\cdot NO_2$. Эти приемы чаще всего используются для того, чтобы обойти проблемы ориентации; кроме того, чувствительность некоторых ароматических систем к окислению в обычных нитрующих средах заставляет использовать и другие методы получения нитроароматических соединений.

1. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ НИТРОВАНИЕ

В препаративных целях электрофильное нитрование проводят в различных средах, но наиболее часто используют смесь азотной и серной кислот, водную азотную кислоту, а также азотную кислоту в уксусной кислоте или уксусном ангидриде. С целью выяснения закономерностей процесса были изучены и другие электрофильные нитрующие агенты в различных растворителях. Превосходными нитрующими агентами являются тетрафторборат (или аналогичные соли P, As и Sb) нитрония и N_2O_5; их препаративное значение повысилось бы, если бы они были более доступными.

А. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ РАССМОТРЕНИЕ

Согласно общепринятым представлениям, нитрование ароматических соединений является типичной реакцией электрофильного замещения под действием иона нитрония NO_2^+:



1

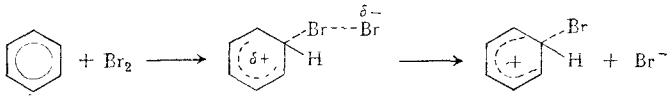
Образование σ-комплекса (1) — ионный бимолекулярный процесс, зависящий как от собственной реакционной способности ароматического соединения, так и от эффектов сольватации. Соотношение образующихся продуктов подчиняется обычным правилам ориентации при электрофильном замещении, а сильная сольватация иона нитрония замедляет скорость нитрования. Скорость образования σ-комплекса слишком велика, чтобы эта стадия могла определять скорость реакции. Поскольку потеря протона σ-комплексом также происходит очень быстро, и поэтому даже частично не может определять скорость процесса, то первичный изотопный эффект при нитровании не наблюдается. Исключение из этого правила наблюдал Мире [1] при нитровании симметричного нитротри-*трет*-бутилбензола, пространственные препятствия в котором делают реакцию образования σ-комплекса обратимой в такой степени, что изотопный эффект становится заметным.

Доказательства, свидетельствующие о том, что нитрование протекает через стадию образования иона нитрония, были собраны в основном Ингольдом и сотр. к 1950 г. и неоднократно обобщались [2—5]. Ингольд полагал, что N_2O_5 в четыреххлористом углероде и ацилнитраты ведут себя аномально и что ответственными за нитрование могут быть и иные частицы, нежели ион нитрония. Некоторые авторы [5—7], однако, пытались упростить картину и представить дело так, что нитрование всегда протекает через стадию образования иона нитрония. Такая упрощенная точка зрения кажется нам нереальной. Следует иметь в виду, что в зависимости от условий нитрования меняется не только природа собственно нитрующего агента, но и сам переход к σ-комплексу.

σ-Комплексу, или промежуточному комплексу Уэланда [8], соответствует минимум на кривой энергия—координата реакции. При подходящих условиях этот комплекс можно выделить. Так, σ-комплекс был выделен в реакции трифторметилбензола, фтористого нитрила и трехфтористого бора при —50 °С [9]. В результате взаимодействия иона нитрония с π-электронами ароматического соединения [12] в реакционной системе (если σ-комплекс еще не образовался) возможно возникновение другого менее стабильного промежуточного соединения — π-комплекса [10—11]. Ола [13] привел доказательства того, что стадия образования π-комплекса может определять скорость нитрования фторборатом нитрония в сульфолане.

Скорости реакций, строго говоря, контролируются энергиями активации, определяемыми как разность между энергиями исходных реагентов и переходных состояний, а не промежуточных соединений. Бесспорно, определение строения промежуточного соединения способствует пониманию механизма реакции, однако, основываясь лишь на кинетических данных, мы не можем ясно представить, каким образом это соединение образуется [14]. В ходе нитрования этот процесс является электрофильным,

однако в некоторой степени может обладать и нуклеофильным характером, поскольку электрофил получает электронную пару от допора-нуклеофила. Гораздо важнее тот факт, что электрофил, достаточно активный для того, чтобы преодолеть энергию резонансной стабилизации бензола, ассоциирует с обогащенными электронами частицами, вытесняемыми при образовании σ-комплекса. Так, бромирование ароматических соединений протонированной бромноватистой кислотой и молекулярным бромом протекает по-разному, так как процесс вытеснения бромид-иона электронодонорным ароматическим соединением вносит существенный вклад в переходное состояние [15]:



Согласно другой точке зрения, электрофилы в зависимости от среды могут находиться в различных основных состояниях. Приведем два крайних случая: 1) электрофил координируется с основанием путем образования ковалентной связи и по существу представляет собой молекулу и 2) электрофил, окруженный несколькими частицами основного характера, удерживаемыми за счет непрямого электростатического взаимодействия (подобно катиону в кристалле или катиону щелочного металла в водном растворе), представляет собой «свободный» катион. Ионные пары, а также другие типы частиц, образующихся в результате различных видов взаимодействий (от слабых до сильных, от непрямых до непосредственных) электрофилов с электронодонорными субстратами, занимают промежуточное положение.

К настоящему времени достаточно изучены три нитрующие системы, и можно утверждать, что существуют по крайней мере три различных электрофильных нитрующих агента:

1. Комплекс фторсодержащих солей нитрония, в частности фторборат нитрония в сульфолане, который действует как сольватированная ионная пара.
2. Азотная кислота в уксусном ангидриде, образующая при реакции с ним ацетилнитрат, протонированная форма которого и является нитрующим агентом.
3. Азотная кислота в концентрированной серной кислоте — нитрующая кислотная смесь, которая в протонной среде с высокой диэлектрической проницаемостью приводит к образованию сольватированного иона нитрония.

То, что эти три системы содержат различные нитрующие частицы, доказывает их различное поведение по отношению как к самому субстрату, так и к положению, в котором идет нитрование.

Нитрование бензола и его производных показало, что как фторборат нитрония, так и нитрующая кислотная смесь обладают низкой селективностью по отношению к субстрату. Отношение скоростей близко к 1 (табл. 1) [16]. Нитрование в уксусном ангидриде обнаруживает гораздо большую селективность по отношению к субстрату: толуол оказался в 27, а бифенил в 16 раз более реакционноспособным, чем бензол. Низкая селективность фторбората нитрония по отношению к субстрату была интерпретирована Ола как доказательство того, что скорость процесса определяется стадией образования в переходном состоянии π-комплекса. Такая интерпретация вполне разумна, если предположить, что переходное состояние (π-переходное состояние)

Таблица 1

Распределение изомеров и относительные скорости нитрования фторборатом нитрония, нитрующей кислотной смесью и ацетилнитратом [16]

	Нитроизомер	Выход нитроизомера, %		
		NO_2BF_4—сульфолан (25 °С)	HNO_3—H_2SO_4 (25 °С)	HNO_3—$(CH_3CO)_2O$ (0 °С)
о-Ксилол	3-Изомер (*орто, мета*)	79,7 [16, а]	55 [16, в]	33 [16, г]
	4-Изомер (*пара, мета*)	20,3	45	67
	k_{Ar}/k_B	1,75 [16, б]	1,02 [16, в]	—
Бифенил	2-Изомер	75 [16, б]	37 [16, д] (35—40 °С)	68 [16, е] (58 [16, ж], 53 °С)
	4-Изомер	23,8	63	32 (42, 53 °С)
	k_{Ar}/k_B	2,08 [16, б]	—	16 [16, е]
Толуол	2-Изомер	65,4 [16, а]	56,4 [16, в]	61,4 [16, з]
	4-Изомер	31,8	38,8	37,0
	k_{Ar}/k_B	1,67 [16, б]	1,24 [16, в]	27
Хлорбензол	2-Изомер	22,7 [16, а]	30 [16, и]	10 [16, к]
	4-Изомер	76,6	70	90
	k_{Ar}/k_B	0,14 [16, а]	—	0,033 [16, л]
Ацетанилид	2-Изомер	—	19 [16, м]	68 [16, м] (20 °С,
	4-Изомер	—	79 (20 °С)	30 (20 °С)
Анизол	2-Изомер	69 [16, н]	31 [16, о]	71 [16, н]
	4-Изомер	31	67	28

близко по структуре к исходным веществам (см. рис. 1) и уровень энергии нитрующей частицы достаточно велик.

В уксусном ангидриде фактический нитрующий агент находится на гораздо более низком энергетическом уровне, и переходное состояние, определяющее скорость реакции, напоминает в этом случае по структуре σ-комплекс. Рис. 1 иллюстрирует это положение.

Распределение изомеров в продуктах реакции также может быть совершенно различным в зависимости от среды, в которой происходит нитрование. Такая селективность различных нитрующих агентов по отношению к атому, по которому идет атака, наиболее наглядно проявляется при нитровании *о*-ксилола и лишь в небольшой степени — при нитровании толуола. Относительно постоянное распределение изомеров при нитровании толуола часто используется [17] как доказательство действия простейшей активной нитрующей частицы — иона нитрония. Однако такого рода нечувствительность толуола является общей для всех электрофильных замещений и свойственна всем моноалкилированным бензолам. Кноулес, Норман и Радда [18] считают, что толуол нечувствителен потому, что алкильная группа обладает слишком малой поляризуемостью для удовлетворения электронных требований электрофильного реагента. Следовательно, тот факт, что толуол с различными нитрующими агентами всегда дает около 60% *о*-нитротолуола, вполне объясним.

Кинетическое доказательство существования иона нитрония как активного нитрующего агента было получено при нитровании алкилбензолов азотной кислотой либо в уксусной кислоте, либо в нитрометане. При избытке азотной кислоты константа скорости имеет нулевой порядок; реакция катализируется сильной минеральной кислотой и замедляется добавками нитрат-иона, причем нулевой порядок реакции при этом не изменяется. Это наблюдение было интерпретировано [19] как указание на то, что наибо-

лее медленной стадией реакции является образование иона нитрония

$$HONO_2 + HA \longrightarrow HO\overset{H}{\overset{|}{+}}NO_2 + A^-, \quad \text{(быстро)}$$

$$HO\overset{H}{\overset{|}{+}}NO_2 \longrightarrow H_2O + NO_2^+, \quad \text{(медленно)}$$

$$NO_2^+ + C_6H_6 \longrightarrow C_6H_5NO_2 \quad \text{(быстро)}$$

Аналогичные кинетические закономерности наблюдаются также при взаимодействии иона нитрацидия $H_2O^+NO_2$ с уксусной кислотой, приводящем к образованию протонированного ацетилнитрата:

$$H_2ONO_2^+ + CH_3C(=O)OH \longrightarrow CH_3C(=O_+-H)(O-NO_2) + H_2O \quad \text{(медленно)}$$

Фторборат нитрония реагирует с уксусной кислотой со взрывом [20]. Маловероятно, чтобы ион нитрония мог существовать как таковой в уксусной кислоте; скорее всего активным нитрующим агентом в смеси азотной

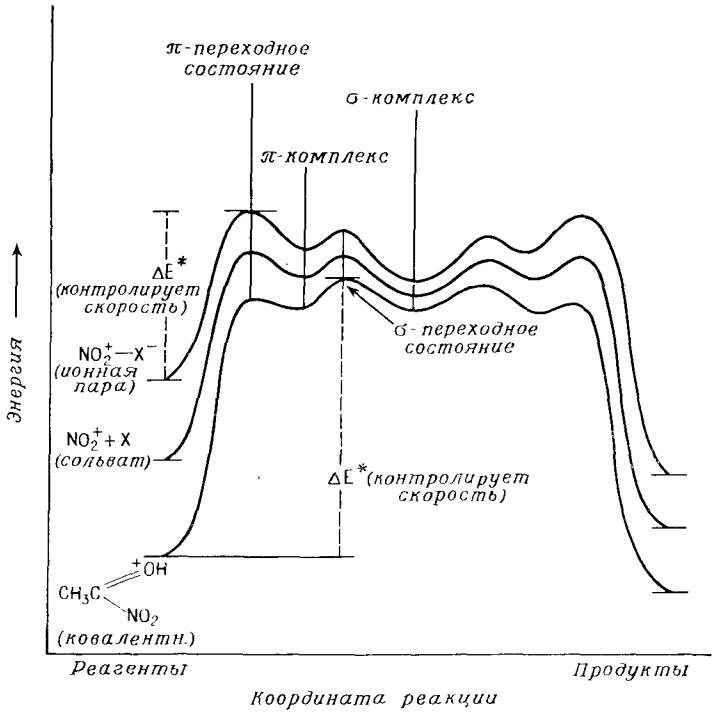


Рис. 1. Влияние изменения нитрующих частиц на переходные состояния, определяющие скорость реакции.

и уксусной кислот также является протонированный ацетилнитрат. Селективность субстрата по отношению к смеси азотной и уксусной кислот такая же, как и по отношению к ацетилнитрату, однако мы не располагаем данными о сравнительном распределении изомеров для подходящего по чувствительности субстрата (иного, нежели толуол, который сам не подвергается сольватации). Поэтому необходимы дальнейшие исследования реакции нитрования *о*-ксилола.

Фишер, Пеккер и Воган [16, г], приводя доказательства существования протонированного ацетилнитрата как активного нитрующего агента при нитровании *о*-ксилола азотной кислотой в уксусном ангидриде, отметили, что в реакционной среде возможно присутствие второго, менее активного нитрующего агента. Наличие этого агента становится очевидным при нитровании более реакционноспособного субстрата — *м*-ксилола, которое протекает, судя по кинетическим данным, как реакция второго порядка.

Азулен — высокоактивное ароматическое соединение — успешно нитруется нитратом меди в уксусном ангидриде [22]. Эта система с самого начала не содержит способных к протонированию атомов водорода, так что образование протонированного ацетилнитрата здесь маловероятно. Однако ацетилнитрат сам является нитрующим агентом, правда активным только по отношению к таким реакционноспособным ароматическим соединениям, как азулен и *м*-ксилол.

Недавно Браун [23] показал, что трифторуксусная кислота является эффективным растворителем в реакции электрофильного замещения. Характерно, что даже при нитровании толуола (который наименее чувствителен к изменению условий нитрования) наблюдаются несомненные, хотя и небольшие изменения в соотношении изомеров в зависимости от растворителя. В табл. 2 наряду с данными по нитрованию приведены результаты

Таблица 2

Относительные скорости реакций и распределение изомеров при бромировании и нитровании толуола [24]

	$k_T/k_Б$	Выход изомеров, %			Литература
		орто	*мета*	*пара*	
Бромирование:					
85% CH_3COOH, 25 °C	605	32,9	0,3	66,8	24, а
CF_3CO_2H, 25 °C	2580	17,6	0	82,4	24, б
Нитрование:					
90% CH_3COOH, 45 °C	24	56,5	3,5	40,0	24, в
CH_3NO_2, 30 °C	21	58,5	4,4	37,1	24, г
$(CH_3CO)_2O$, 30 °C	23	58,4	4,4	37,2	24, г
$(CH_3CO)_2O$, 0 °C	27	58,1	3,7	38,2	24, г
CF_3CO_2H, 25 °C	28	61,6	2,6	35,8	24, б

бромирования. Приведенные в таблице данные показывают, что влияние растворителя ощутимо заметно при бромировании и лишь слабо — при нитровании. Незначительное влияние растворителя в последнем случае можно объяснить тем, что независимо от того, связан ли ион нитрония в комплекс или свободен, атом азота, находящийся в пятивалентном окисленном состоянии, всегда несет формальный положительный заряд. В случае же бромониевого иона и молекулярного брома, связанных в комплекс с растворителем, выступает как активный бромирующий агент, формальный положительный заряд рассредоточен по всему комплексу.

$$^+NO_2 + :A \longrightarrow -\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{N^+}}-A^+ \quad (\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{N}} \text{ — двойная связь})$$

$$Br^+ + :A \rightleftharpoons Br-A^+,$$

$$Br-Br + :A \rightleftharpoons Br-Br^- - A^+$$

Как следствие этого, нитрование протекает в 10^5—10^6 раз быстрее бромирования: удельная скорость бромирования в уксусной кислоте имеет порядок

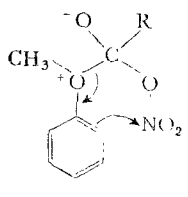
10^{-10} л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$ *, а скорость нитрования протонированным ацетилнитратом в уксусной кислоте [25] — 10^{-4} л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$.

Данные Ола о низкой чувствительности субстрата к фторборату нитрония, полученные при изучении сравнительных скоростей реакций, были впоследствии подвергнуты критике [5, 23, 26].

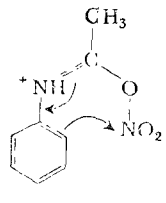
В случае быстрой реакции с алкилбензолами соотношение скоростей зависит от скорости смешения реагентов. Тем не менее рассуждения о надежности данных Ола не могут подвергнуть сомнению тот факт, что легкость нитрования субстрата меняется в зависимости от условий нитрования. Ингольд [24, г] обнаружил небольшие различия в относительных скоростях нитрования толуола и бензола азотной кислотой в уксусном ангидриде ($k_Т/k_Б$ = 23) и азотной кислотой в нитрометане ($k_Т/k_Б$ = 21). Эта разница в 10% может быть вызвана неточностью эксперимента, однако если сравнить скорость нитрования (условия реакции одни и те же) толуола (k') и *трет*-бутилбензола (k''), чья реакционная способность более близка, то различие в скоростях нитрования для тех же двух растворителей (в процентах) здесь больше и имеет то же направление: в уксусном ангидриде k'/k'' = 2,0 и нитрометане k'/k'' = 1,4 [27] **.

При нитровании сильноактивированных замещенных ароматических соединений, таких, как анизол и другие эфиры, амины и N-ариламиды, заместители которых содержат легко поляризуемые *p*-электроны, соотношение изомеров в значительной степени определяется условиями нитрования. Если нитрование ароматических производных такого типа проводится нитрующей кислотной смесью, среди продуктов реакции преобладают *пара*-изомеры, тогда как при нитровании в уксусном ангидриде образуются в основном *орто*-изомеры; их содержание превышает 67%, т. е. статистически предсказанное количество.

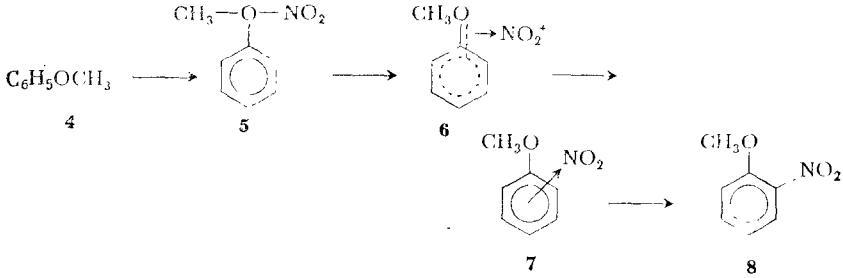
Для объяснения «ортоэффекта», наблюдаемого при проведении нитрования в уксусном ангидриде, предложены координационные механизмы как циклического [28] (2. 3), так и линейного [29] типов (4 → 8)



2



3



4 5 6 7 8

* Если скорость бромирования бензола в трифторуксусной кислоте равна $7{,}6\cdot10^{-7}$ л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$, а скорость реакции в уксусной кислоте в 2500 раз ниже [23].

** Недавно Купас и Пирсон [166] сообщили, что тетрафторборат N-нитропиридиния является эффективным нитрующим агентом ароматических субстратов (в ацетонитриле при 25 °С), обладающим высокой селективностью. Для соли 2,6-лутидина отношение $k_Т/k_Б$ равно 39, а выход *орто*-изомера составляет 63,9%.

Таблица 3

Распределение изомеров при нитровании ароматических соединений, содержащих заместители основного характера

Соединения	Условия реакции	Выход изомеров, %		Литература
		орто	*пара*	
Анизол	$HNO_3 - H_2SO_4$	31	67	30, а
	HNO_3	40	58	30, а
	HNO_3 в CH_3COOH	44	55	30, а
	NO_2BF_4 в сульфолане	69	31	30, б
	HNO_3 в $(CH_3CO)_2O$	71	28	30, в
	$BzONO_2$ в CH_3CN	75	25	30, в
Ацетанилид	$HNO_3 - H_2SO_4$	19	79	30, г
	90% HNO_3	24	77	30, д
	HNO_3 в $(CH_3CO)_2O$	68	30	30, г
Метилфениловый эфир	$HNO_3 - H_2SO_4$	32	59	30, е
	HNO_3	40	53	30, е
	HNO_3 в CH_3NO_2	41	56	30, е
	HNO_3 в $(CH_3CO)_2O$	62	34	30, е
	CH_3COONO_2 в CH_3CN	66	30	30, е
	N_2O_5 в CH_3CN	69	28	30, е
Бензолборная кислота (*мета*-ориентант)	$HNO_3 - H_2SO_4$	22	5	30, ж
	HNO_3 в $(CH_3CO)_2O$	63	14	30, ж
Бифенил	$HNO_3 - H_2SO_4$	37	63	30, з
	HNO_3 в CH_3COOH	36	64	30, и
	HNO_3 в $(CH_3CO)_2O$	69	31	30, к

В табл. 3 [30] показано распределение изомеров при нитровании нескольких субстратов основного характера различными нитрующими агентами. Весьма примечателен тот факт, что высокие выходы *орто*-изомеров характерны для апротонных растворителей, в то время как в протонных средах с хорошими выходами образуются *пара*-изомеры. Совершенно очевидно, что протонная среда препятствует *орто*-замещению: сольватация обогащенного электронами атома путем образования водородной связи затрудняет подход к *орто*-положению, и в результате *орто*-замещение становится пространственно затрудненным. Сравнивая распределение изомеров, полученных при нитровании толуола, кумола и *трет*-бутилбензола, легко проследить влияние пространственных факторов (табл. 4) [31].

Таблица 4

Распределение изомеров при введении одной нитрогруппы в моноалкилбензолы

Выход изомеров, %	$C_6H_5CH_3$ [31, а]	$C_6H_5CH(CH_3)_2$ [31, б]	$C_6H_5C(CH_3)_3$ [31, а]
орто	63	28	10
пара	34	68	80

Поведение ароматических соединений основного характера совершенно аналогично поведению амбидентных анионов при алкилировании последних,

и это говорит о значительном влиянии на процесс нитрования нуклеофильных свойств субстрата. Протонные растворители точно так же ингибируют алкилирование амбидентных анионов по центру наибольшей электронной плотности [32]. Поскольку в ароматических соединениях основного характера электронная плотность выше всего около заместителя, то можно предположить, что нитрование будет идти не в *орто*-положение, а по заместителю или, если отсутствует водородная связь с растворителем, в *пара*-положение. Так, при нитровании пиридина фторборатом нитрония образуется только фторборат N-нитропиридиния [33].

Анилины также нитруются по атому азота в апротонных средах [34]; под действием пятиокиси азота в CCl_4 или при добавлении твердого азотнокислого анилина к уксусному ангидриду при —10 °С образуются N-нитроамины. Если ароматическое кольцо дезактивировано, как в 2,4-динитрометиланилине, то N-нитрование идет даже в протонной среде [35]. N-Нитроамины при обработке серной или соляной кислотами могут перегруппировываться в анилины, содержащие NO_2-группу в кольце. Такие перегруппировки, как правило, идут в *орто*-положение; обработка фенилнитрамина 74%-ной H_2SO_4 при —20 °С дает *о*-нитроанилин с выходом 95% [36]. Ингольд и Джонс [35] показали, что нитрование смесью азотной и 85%-ной серной кислот идет не через N-нитрамины, а приводит к прямому нитрованию в кольцо, причем выходы *пара*- и *мета*-нитросоединений составляют соответственно 59 и 34%. Нитрование в *орто*-положение в этих условиях так же, как и в протонной среде, затруднено (выход *орто*-изомера 6%). Предложенная Ковачичем и Хиллером [29] координация линейного типа (см. выше), связанная с сольватацией протонами обогащенных электронами центров, хорошо объясняет различия в ориентации при действии нитрующей кислотной смеси и азотной кислоты в уксусном ангидриде.

При нитровании фенолов также в зависимости от условий реакции наблюдаются значительные изменения в распределении изомеров. Нитрование в водной среде (0,5 М раствор в азотной кислоте и 1,75 М раствор в серной кислоте) дает *о*-нитрофенол с выходом 73%, тогда как при нитровании в уксусной кислоте (3,2 М раствор в азотной кислоте) выход *о*-нитрофенола составляет только 44%. В последнем случае наблюдается образование также *п*-нитрофенола; *м*-нитрофенол среди продуктов реакции обнаружен не был. Ингольд [37] считает, что в водной среде ответственным за нитрование фенола является ион нитрацидия $H_2NO_3^+$. В разбавленной водной азотной кислоте нитрование может идти через нитрозирование с последующим окислением. Так как фенолы (а также амины) легко окисляются, нитрозирующие агенты могут легко образовываться в результате восстановления азотной кислоты.

Перечисленные выше выходы продуктов нитрования фенолов характерны для реакций, в которых практически отсутствуют азотистая кислота или тетраокись азота.

Интересно отметить, что в двух растворителях — воде и уксусной кислоте — *орто*- и *пара*-положения обладают совершенно различной чувствительностью к нитрозированию. В водной среде нитрозирование дает *п*-нитрозофенол с выходом 91%; окислительное нитрование фенола 1,0 М азотистой и 0,5 М азотной кислотами также приводит к *п*-нитрофенолу (выход 91%). При прямом нитровании фенола в воде (0,5 М HNO_3) выход *п*-нитрофенола составляет только 27%. В уксусной кислоте окислительное нитрование (4,5 М раствор N_2O_4; 3,2 М раствор HNO_3) дает лишь 26% *п*-нитрофенола, тогда как при прямом нитровании выход *п*-нитрофенола составляет 56%.

Таким образом, нитрозирование фенола в воде и уксусной кислоте в отличие от нитрования идет предпочтительно в *пара*- или соответственно

орто-положения. Именно поэтому, выбирая соответствующие условия реакции, можно достаточно эффективно контролировать соотношение *орто*- и *пара*-изомеров в продуктах нитрования фенола.

Таблица 5

Сопутствующие реакции нитрования и окислительного нитрозирования фенола в воде и уксусной кислоте [37]

H_2O, 20 °C		CH_3COOH, 0 °C	
$[C_6H_5OH] = 0{,}45$ M; $[HNO_3] = 0{,}5$ M; $[H_2SO_4] = 1{,}75$ M		$[C_6H_5OH] = 0{,}6$ M; $[HNO_3] = 3{,}2$ M	
$[HNO_2]$, M	*о*-Нитрофенол, %	$[N_2O_4]$, M	*о*-Нитрофенол, %
0,00	73	0,03	45
0,25	55	1,8	64
1,00	9	4,5	74

В табл. 5 [37] показано, какие количества продуктов *орто*-замещения можно получить при изменении концентрации нитрозирующих агентов.

Основная причина этих различий в действии среды не является очевидной, так как и нитрующий, и нитрозирующий агенты в этих двух средах могут быть разными. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что в водной среде *орто*-положение из-за пространственных препятствий, созданных наличием водородной связи между гидроксильной группой и растворителем, в значительной мере экранировано от нитрозирующего агента — обычно слабого электрофила, и поэтому более активным становится нитрующий агент, наиболее вероятно — ион нитрацидия. Тот факт, что нитрование фенола в уксусной кислоте в большей степени, чем в воде, направляется в *пара*-положение, можно объяснить, предположив, что пространственные размеры ацетилнитрата больше, чем иона нитрацидия. Чтобы объяснить, почему при нитрозировании в уксусной кислоте в основном образуются *орто*-изомеры, необходимо предположить, что существует строгое соответствие между степенью сольватации ароматического субстрата и координацией иона нитрозония с уходящей группой. Каков бы ни был нитрозирующий агент, уксусная кислота слишком слабо сольватирует гидроксильную группу фенола, чтобы воспрепятствовать ее координации с нитрозирующим агентом. Аналогичный эффект наблюдается при нитровании нитронафталинов и других ароматических соединений, содержащих *мета*-ориентирующие заместители.

Такой различный вид ортоэффекта наблюдается при нитровании нитро-*п*-ксилола: вторая нитрогруппа гораздо чаще занимает место по соседству с первой NO_2-группой, чем в противоположном положении кольца [38]. Соотношение количеств 2,3-динитро-*п*-ксилола и 2,5-динитроизомера составляет (1,5—2,3) : 1. Подобный же эффект наблюдается при введении двух нитрогрупп в *п*-бромтолуол: единственным продуктом реакции, о котором сообщалось, является 2,3-динитро-4-бромтолуол. Однако материальный баланс этой реакции очень плохой [39].

Тем не менее для соединений, содержащих *мета*-ориентанты, типично высокое соотношение *орто*- и *пара*-изомеров. Из табл. 6 [40] видно, что высокие выходы *орто*-нитросоединений обусловлены наличием заместителей, ориентирующих преимущественно в *мета*-положение.

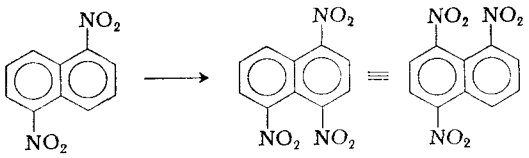
Подобное, но не идентичное явление наблюдалось при нитровании нитрующей кислотной смесью 1-нитронафталина и особенно 1,5-динитронафталина [41]. 1-Нитронафталин дает избыток 1,8-изомера по сравнению

Таблица 6

Распределение изомеров для ароматических соединений, содержащих *мета*-ориентанты [40]

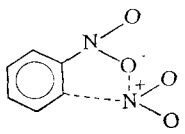
	Изомеры, %			Литература
	орто	*пара*	*мета*	
$C_6H_5NO_2$	6,4	0,3	93,2	40, а
C_6H_5CN	17,1	2,2	80,7	40, б
$C_6H_5CO_2H$	18,5	1,3	80,2	40, а
C_6H_5CHO	19	9	72	40, в
$C_6H_5CONH_2$	27	<3	70	40, г
$C_6H_5CO_2C_2H_5$	28,3	3,3	68,4	40, а

с 1,5-изомером (67 : 33). 1,5-Динитронафталин дает 94% 1,4,5-тринитронафталина и только 6% 1,3,5-тринитросоединения:



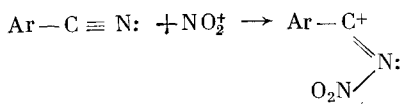
94%

Очевидно, в этом случае значительную роль в ориентации при замещении играют нитрогруппы, уже находящиеся в кольце. Еще раньше образование большого количества *орто*-изомеров из *мета*-замещенных бензолов Хэммонд [42] объяснял циклической координацией (9) иона нитрония с электроотрицательным атомом *мета*-ориентанта. Однако сам Хэммонд признал



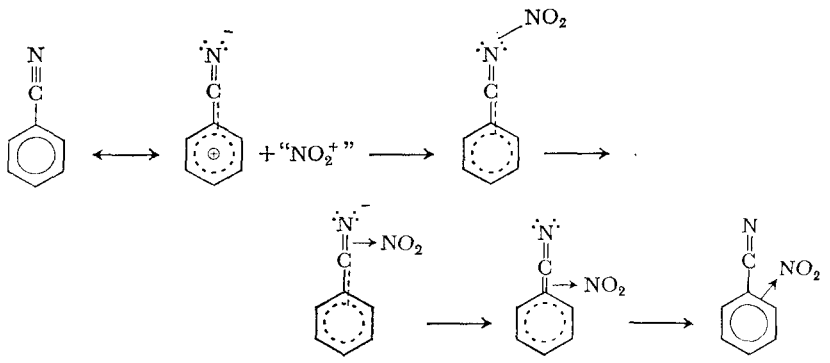
9

эту концепцию недостаточно убедительной, когда выяснилось, что в продуктах нитрования бензонитрила [43] соотношение *орто*- и *пара*-изомеров также велико. Все возражения основаны на том доводе, что цианогруппа имеет плоское строение; однако координация атома азота цианогруппы с ионом нитрония может изменить гибридизацию атома углерода от нитрильной до иминной, и в результате станет возможным осуществление циклического механизма. Более того, если допустить, что между *мета*-ориентирующей



группой и ароматической системой существует π-взаимодействие, то становится приемлемой модель линейной координации, при которой ион нитрония

просто «скользит» вдоль π-электронного облака:



Если же речь идет о замещении при дезактивированном атоме, то можно представить, что скорости реакции не сполна определяются энергиями активации переходных состояний, ведущих к образованию промежуточных соединений с более низкой энергией; тем не менее все же существует возможность контролировать скорости реакций энтропийным фактором.

Попытки провести корреляции по типу корреляций Гаммета [44] выявили большое число соединений, не поддающихся такой обработке. Эти многочисленные неудачи [45] ясно показали, что энергии активации являются не единственными факторами, определяющими направление атаки при электрофильном замещении. Особое место среди неудачных попыток корреляций занимает нитрование *п*-метоксиацетанилида в водной уксусной кислоте. Величины σ-констант ($\sigma_{CH_3O} = -0{,}268$; $\sigma_{CH_3CONH} = -0{,}015$ [46]) говорят о том, что нитрование должно идти в *орто*-положение относительно метоксигруппы. На самом же деле решающая роль в ориентации принадлежит ацетамидной группировке и основной продукт реакции — 4-метокси-2-нитроацетанилид (выход 79%) [47].

Влияние растворителя видно на примере реакции нитрования нитронафталинов [41]. При нитровании 1-нитронафталина переход от нитрующей кислотной смеси к 70%-ной азотной кислоте (т. е. кислоте обычной концентрации) вызывает небольшое увеличение выхода 1,5-динитронафталина (от 33 до 41%). В случае 1,5-динитронафталина соотношение 1,3,5- и 1,4,5-тринитропроизводного при переходе от нитрующей кислотной смеси к 70%-ной азотной кислоте меняется более заметно (от 6 : 94 до 58 : 42). При нитровании 92,5%-ной водной азотной кислотой выходы продуктов нитрования такие же, как и при использовании нитрующей кислотой смеси. Это заставляет предположить, что дымящая азотная кислота и кислотная смесь содержат одну и ту же нитрующую частицу —«свободный» ион нитрония, способный координироваться с атомами заместителя основного характера. Концентрированная же HNO_3 содержит большее количество воды, и в этом случае в качестве нитрующего агента выступает ион нитрацидия $H_2ONO_2^+$, менее способный к координации с атомом азота нитронафталина.

В общем, по-видимому, соотношение *орто*- и *пара*-изомеров оказывается близким к величине, предсказываемой статистически. Измениться оно может под влиянием пространственных факторов и природы растворителя. Фьюзон [48], вероятно, придерживается мнения, что для ароматических соединений, содержащих *орто*- и *пара*-ориентанты, более характерно *пара*-замещение. Но объясняется это влиянием не электронных, а пространственных факторов или протонными свойствами нитрующих агентов. Лишь в случае галоген-

бензолов не удается объяснить большую долю *пара*-замещения, принимая во внимание только пространственные факторы или характер растворителя.

Решающую роль в ориентации играют электронные факторы; они влияют на устойчивость переходных состояний, определяемую отрицательным индукционным эффектом атомов галогенов. Приведенные в табл. 7 [49] данные как раз и показывают *пара*-ориентирующее влияние галогенбензолов.

Таблица 7

Распределение изомеров при нитровании галогенбензолов и бензильных производных азотной кислотой в уксусном ангидриде [49]

	Изомеры, %				Литература
	орто	*пара*	*мета*	[*орто*]/[*пара*]	
C_6H_5F	9	91	—	0,1	49, а
C_6H_5Cl	10	90	—	0,11	49, б
C_6H_5Br	25	75	—	0,33	49, б
C_6H_5I	38,6	59,5	1,8	0,65	49, в
$C_6H_5CH_2CO_2C_2H_5$	54,4	32,6	12,9	1,62	49, г
$C_6H_5CH_2H$	56,1	41,4	2,5	1,36	49, г
$C_6H_5CH_2OCH_3$	51,3	41,9	6,7	1,22	49, г
$C_6H_5CH_2CH_3$	46,0	50,8	3,4	0,91	49, а
$C_6H_5CH_2NO_2$	22	23	55	0,96	49, г
$C_6H_5CH_2Cl$	33,6	42,9	13,9	0,78	49, г
$C_6H_5CH_2CN$	24,2	55,5	20,3	0,44	49, г

Некоторые производные толуола, содержащие электроотрицательные заместители в α-положении, также склонны к нитрованию в *пара*-положение, и хотя они обладают —I-эффектом, соотношение образующихся *орто*- и *пара*-изомеров у них примерно такое же, как у этилбензолов. Очевидно, здесь решающим является влияние стерических факторов.

Из-за влияния растворителя, а также пространственных и электронных эффектов идентификация активного нитрующего агента при нитровании затруднительна. С уверенностью можно считать только, что в концентрированной серной кислоте активным нитрующим агентом является ион нитрония. Ингольд [37] предполагает наличие целого ряда носителей иона нитрония: NO_2^+. $H_2NO_3^+$, N_2O_5 и $C_6H_5COONO_2$. Разумеется, этот список можно продолжить. По-видимому, к числу ярко выраженных нитрующих агентов определенно можно отнести ацетилнитрат, протонированный ацетилнитрат, а также фторборат * нитрония. Ориентация при нитровании, однако, зависит от нитрующего агента в меньшей степени, чем от других факторов. (Насколько в природе все просто!)

Б. ВЫБОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ

Если оставить в стороне вопрос об ориентации при нитровании, то для достижения желаемой степени замещения индивидуального ароматического соединения необходимо подобрать условия эксперимента: длительность реакции, температуру, растворитель, концентрацию и реагенты. Насколько важны эти факторы, видно из табл. 8, в которой приведены выходы моно-,

* И, разумеется, другие соли нитрония.— *Прим. ред.*

Таблица 8

Нитрование октаэтилпорфирина в различных условиях [50]

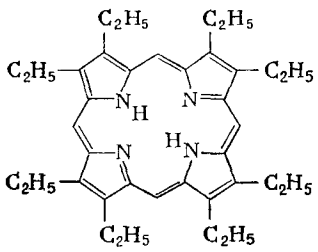
	Длительность реакции, мин	Метод обнаружения продукта	Нитропроизводные [а], %		
			моно	ди	три
CH_3COOH — дымящая HNO_3,	1,5	Выделены	92	—	—
0 °C → ~ 20 °C	12	ТСХ	ХХХ [б]	Х	—
	30	»		ХХХ	—
	160	»		ХХХ	Х
Конц. H_2SO_4 — конц. HNO_3	0,5	Выделены	Следы	38	4
0 °C → ~ 20 °C	1	То же	»	12	22
	1,5	» »		Следы	20
Дымящая HNO_3, 20 °C	0,03	» »	26	Следы	—
	0,5	» »		4	—
Обработанная мочевиной дымящая HNO_3, 22 °C	2	» »	72	—	—
	12	» »	2	46	—
	30	» »		5	8
Конц. HNO_3, ~ 20 °C	10	ТСХ [в]	ХХ	—	—
NO_2BF_4 — сульфолан, 100 °C	60	ТСХ [в]	Следы?	—	—
NO_2BF_4 — H_2SO_4, 18 °C	60	ТСХ [в]	ХХ	—	—

[а] Приведены выходы соединений, перекристаллизованных один раз; соотношение изомеров оценивалось визуально.

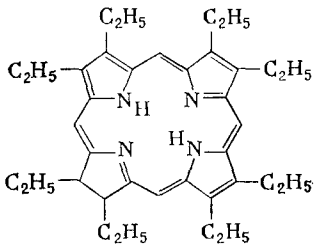
[б] ХХХ — основное количество; ХХ — среднее количество; Х — примесь.

[в] Определялся также непрореагировавший октаэтилпорфирин.

ди- и тринитропроизводных, полученных при нитровании октаэтилпорфирина (**10**) в различных условиях [50]. Как можно заметить, дымящая азотная



10



11

кислота в уксусной кислоте является менее активным нитрующим агентом, чем концентрированная азотная кислота в концентрированной серной кислоте. Раствор азотной кислоты в уксусной не только самый мягкий нитрующий агент из всех перечисленных здесь (за исключением, пожалуй, концентрированной азотной кислоты), но в растворе уксусной кислоты дымящая азотная кислота утрачивает также и свои окислительные свойства. Даже обработанная мочевиной дымящая азотная кислота все еще способна разрушать молекулы нитруемых соединений, хотя снижение выхода продуктов в данном случае может быть вызвано повышенными температурами реакции. Реакция фторбората нитрония с порфирином, по-видимому, аналогична его реакции с пиридином [33], т. е. имеет место N-нитрование с последующим нуклеофильным раскрытием кольца. Интересно, что октаэтилхлорин (**11**) (образующийся в результате восстановления одной двойной связи в одном изопиррольном кольце октаэтилпорфирина) успешно нитруется фторборатом нитрония, тогда как раствор дымящей азотной кислоты в уксусной, который

нитрует порфирин с выходом 92%, полностью разрушает хлорин. На нитрование хлорина фторборатом нитрония определенное влияние оказывает температура реакции. Так, при 24 °С и 2-часовой выдержке выход мононитросоединения достигает 44%, выход динитропроизводного — 9%. Если повысить температуру на 7 °С (до 31 °С), то при той же длительности выдержки образуется исключительно динитросоединение (44%); степень разложения одна и та же и при 24 °С и при 31 °С (48—56%).

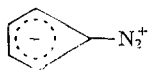
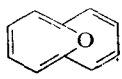
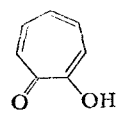
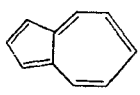
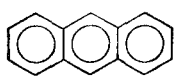
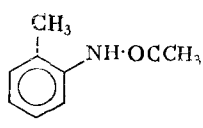
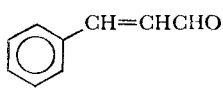
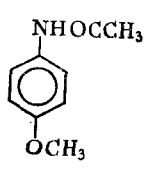
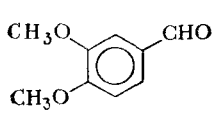
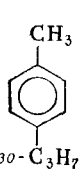
В табл. 9 [51] показана применимость различных нитрующих агентов для нитрования индивидуальных ароматических соединений. В ней представлены как наиболее мягкие нитрующие агенты, используемые для нитрования обогащенных электронами ароматических соединений, так и более мощные реагенты, используемые для получения ди- и тринитросоединений, а также для нитрования дезактивированных ароматических соединений.

Непротонированные ацилнитраты относятся к числу слабых нитрующих агентов, и их обычно используют для нитрования обогащенных электронами небензольных ароматических соединений. Так называемая диацетилортоазотная кислота, получаемая из $Cu(NO_3)_2$ и уксусного ангидрида, вероятно, представляет раствор ацетилнитрата в ацетатном буфере. Сами ацилнитраты получают в ацетонитриле из нитрата серебра и хлористого ацетила или бензоила. Ацилнитраты до некоторой степени термически неустойчивы, и поэтому их получают и используют на ранних стадиях реакции при низких температурах; допустимо лишь последующее осторожное нагревание до 25—40 °С. Концентрированная 70%-ная азотная кислота достаточно активна для нитрования анизола при 45 °С и вератрового альдегида при 20 °С. Широко используется также азотная кислота, разбавленная уксусной кислотой или водой; холодная разбавленная азотная кислота применяется для нитрования фенолов и анилинов. Так как разбавленная водная среда — плохой растворитель для большинства органических соединений, в качестве разбавителя часто используется уксусная кислота. Антрацен легко нитруется в течение 1 ч при 25 °С раствором азотной кислоты в уксусной, а *п*-метоксиацетанилид нитруется в водной уксусной кислоте при 65 °С в течение 10 мин. Горячий водный раствор азотной кислоты — хороший окислитель; но хотя он, по-видимому, достаточно активен для нитрования алкилбензолов, использование его осложняется из-за побочного окисления боковых цепей. При добавлении к азотной кислоте уксусного ангидрида или серной кислоты образуется более мощный нитрующий агент, который можно использовать при более низких температурах, что позволяет избежать побочных окислительных процессов. Так, *п*-кумол нитруется в серной кислоте при —15 °С за 2 ч. Растворы азотной кислоты в уксусном ангидриде также не обладают окислительными свойствами, и ксилолы и мезитилен нитруются в уксусном ангидриде без окисления. Коричный альдегид с его относительно чувствительной боковой цепью нитруется в уксусном ангидриде при комнатной температуре в течение 2 дней. Единственным продуктом этой реакции является *о*-нитрокоричный альдегид, что очень типично для такого активного реагента, как протонированный ацетилнитрат. Смесь уксусного ангидрида с азотной кислотой должна быть, подобно ацетилнитратам, эффективной при низких температурах (0—5 °С), поэтому реакции с ароматическими соединениями обычно проводят при температурах ниже 15 °С.

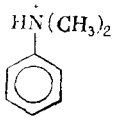
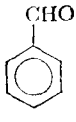
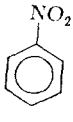
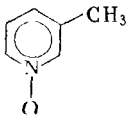
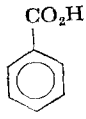
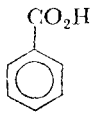
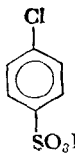
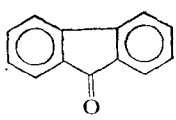
Сам бензол нитруется смесью серной и азотной кислот. Количество применяемой для этой цели серной кислоты невелико, но температуры заметно выше комнатной (50—60 °С). Так как реакция нитрования бензола экзотермична, то необходимая температура легко достигается без подогрева. Фактически же в некоторых (хотя и немногочисленных) случаях необходимо [52] охлаждение, чтобы предотвратить образование динитропроизводного, выход которого может быть значительным, если температура превышает 60 °С.

Таблица 9

Нитрующие агенты и условия нитрования различных ароматических соединений

Агент и растворитель		Соединение	Температура, °С	Длительность реакции, ч	Литература
Введение одной NO_2-группы					
$C_6H_5COONO_2$	CH_3CN		0—5	2	51, а
$Cu(NO_3)_2$	$(CH_3CO)_2O$		25	5 мин	51, б
HNO_3	CH_3COOH		25	12	51, в
HNO_3	$(CH_3CO)_2O$		0—5	10 мин	51, г
HNO_3	CH_3COOH		25	1,25	51, д
HNO_3	$(CH_3CO)_2O$		10—12	2	51, е
HNO_3	$(CH_3CO)_2O$		5 25	4 2 дня	51, ж
HNO_3	CH_3COOH водн.)		65	10 мин	51, з
HNO_3(70%)			18—22	1	51, и
HNO_3(70%) (107 мол.%)	H_2SO_4 (1000 мол.%)		—10	2,2	51, к

Продолжение табл. 9

Агент и растворитель	Соединение	Температура, °С	Длительность реакции, ч	Литература
HNO_3 (70%) H_2SO_4 (120 мол.%) (140 мол.%)		50	1	51, л
HNO_3 (70%) H_2SO_4 (105 мол.%) (800 мол.%)		5–10	2,5	51, м
HNO_3 (90%) H_2SO_4 (200 мол.%) (1500 мол.%)		5–10 25	2–3 12	51, н
HNO_3 (90%) H_2SO_4 (400 мол.%) (300 мол.%)		95	30 мин	51, о
HNO_3 (90%) H_2SO_4 (600 мол.%) (700 мол.%)		10 105	Перемешивание 2,75	51, н
Введение двух NO_2-групп				
HNO_3 (90%) H_2SO_4 (600 мол.%) (1000 мол.%)		100 145	8 3	51, р
HNO_3 (90%) H_2SO_4 (400 мол.%) (1000 мол.%)		25	1000 (6 недель)	
KNO_3 H_2SO_4 (350 мол.%) (1200 мол.%)		40–60 145	Перемешивание 20	51, с
Введение трех NO_2-групп				
HNO_3 (красная дымящая) (2300 мол.%) H_2SO_4 (4800 мол.%) CH_3COOH (70 мол.%)		20–45 150	20 мин 1	51, т

Как температура, так и содержание воды в кислотной смеси оказывают заметное влияние на реакцию нитрования дезактивированных ароматических соединений. Серная кислота так же, как и селеновая и хлорная кислоты, может вызывать полное превращение азотной кислоты в ион нитрония:

$$HONO_2 + 2H_2SO_4 \longrightarrow NO_2^+ + H_3O^+ + 2HSO_4^-$$

Бисульфат-ион, однако, не способствует такому полному превращению. Поскольку обычная концентрированная азотная кислота содержит 30% воды, чтобы компенсировать протонизацию воды, требуется большой избыток серной кислоты. По этой же причине чаще применяется дымящая азотная кислота (~90%-ная, содержащая тем не менее только 70 мол.% HNO_3). Так, ион N,N-диметиланилиния нитруется 70%-ной азотной кислотой в присутствии большого избытка серной кислоты (800 мол.%) при 10 °С за 2,5 ч, тогда как нитробензол нитруется при 95 °С за 30 мин дымящей азотной кислотой в меньшем количестве серной кислоты (300 мол.%). Еще чаще для уменьшения содержания воды используется олеум. Так, для получения симметричного тринитробензола из *м*-динитробензола [53] используются олеум и дымящая (90%) азотная кислота при 110 °С.

Использование в качестве источника азотной кислоты нитрата калия в серной кислоте позволяет исключить азотную кислоту, содержащую воду, но эта система может быть менее активной (см. ниже). Тем не менее нитрат калия (350 мол.%) в серной кислоте (1200 мол.%) может с успехом использоваться для получения динитропроизводных в реакции с калиевой солью *п*-хлорбензолсульфокислоты (20 ч при 145 °С).

В. ОСОБЕННОСТИ НИТРУЮЩЕЙ КИСЛОТНОЙ СМЕСИ

При использовании в качестве нитрующей среды кислотной смеси были обнаружены некоторые особенности. Многие реакции нитрования в ней являются гетерогенными, несмотря на то, что, как правило, большинство ароматических соединений хорошо растворимы по отдельности и в концентрированной серной, и в азотной кислотах. В молекулу дурола, который легко растворяется в серной кислоте, невозможно с помощью нитрующей кислотной смеси ввести одну нитрогруппу; в результате реакции образуется только динитропроизводное [54]. Предполагают [55], что вначале образуется мононитродурол, но растворимость его в кислотной смеси намного выше, и он очень быстро нитруется до динитродурола. Это объяснение можно считать вполне приемлемым, поскольку растворимость нитродурола в кислотной смеси в 30 раз выше, чем у незамещенного дурола. Гексафтор-*м*-ксилол и его нитропроизводное (табл. 10) имеют почти такую же растворимость, как дурол и нитродурол. Хорошая растворяющая способность дымящей азотной кислоты позволяет предположить, что гетерогенного характера нитрования можно избежать, если использовать в качестве растворителя азотную кислоту и добавлять серную кислоту лишь в таком количестве, чтобы ее было достаточно только для достижения необходимой концентрации иона нитрония. Черонис [57] еще в 1961 г. писал о целесообразности использования для получения производных углеводородов такого прекрасного нитрующего агента, как 100%-ная азотная кислота. В значительной степени успех этого метода, по-видимому, зависит от превосходной растворяющей способности 100%-ной азотной кислоты.

Высокая кислотность серной кислоты, вызывающая протонирование ароматического субстрата, может также способствовать дезактивации ароматического соединения и тем самым сильно затруднять процесс нитрования [58]. Степень дезактивации ароматических субстратов в серной кислоте как растворителе можно оценить из следующего факта: нитрование нитро-

Таблица 10

Растворимость *м-бис*-(трифторметил)бензола и 5-нитро-1,3-*бис*-(трифторметил)бензола в нитрующих кислотных смесях при 20 °С [56]

Состав кислотной смеси, мол.%		Растворимость, г/л	
H_2SO_4	HNO_3	$C_6H_4(CF_3)_2$	$NO_2C_6H_3(CF_3)_2$
100	0	8,4	—
80	0	3,6	115
60	0	1,1	30,4
0	70	74,8	—
11	70	24,3	—
21	70	8,2	91,3
30	40	3,2	45,6
50	20	1,6	—
60	40	1,4	33,3
70	30	1,6	—

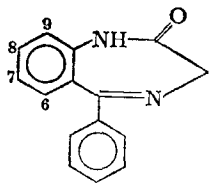
бензола в нитрующей кислотной смеси протекает эффективно при 95 °С и лишь очень слабо — начиная с 60 °С. Тем не менее нитробензол можно пронитровать уже при комнатной температуре, если к раствору нитросоединения в нитроглицерине добавить стехиометрическое количество серной кислоты [59].

Гиллеспи и Нортон [58] определили скорости нитрования нитробензола и других дезактивированных ароматических соединений в серной кислоте, содержащей различные количества воды, а также определили соответствующие функции кислотности Гаммета H_0.

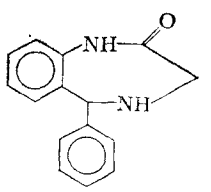
Более низкие скорости нитрования, наблюдаемые при концентрации серной кислоты ниже 90%, вызваны просто неполным превращением азотной кислоты в ион нитрония. Понижение активности среды, содержащей менее 5% воды, происходит не непосредственно, а является отчасти следствием протонирования ароматического субстрата: так, бензойная кислота примерно в 20 раз более активна в 95%-ной серной кислоте, чем в 100%-ной. Бензолсульфокислота в аналогичных условиях изменяет свою активность в 7 раз, нитробензол и *п*-хлорнитробензол — в 4 раза [58]. По-видимому, снижение скоростей в более кислой 100%-ной серной кислоте можно в равной степени объяснить и протонированием заместителей, однако ион триметилфениламмония также способен замедлять скорость при переходе от 95%- к 100%-ной серной кислоте: k (95% H_2SO_4)/k (100% H_2SO_4) = 2,5. По мнению Гиллеспи и Нортона [58], в данном случае протонирование субстрата невозможно и наблюдаемое явление следует объяснить образованием водородной связи или энтропийными факторами. Возможность протонирования ароматического кольца ими не рассматривалась.

Лойер и др. [60] изучали также обмен протонами посредством протонирования кольца, а протодесульфирование является хорошо известным синтетическим приемом. Появление окрашивания при растворении антрацена в серной кислоте свидетельствует о протонировании кольца [61], и недавно с помощью метода ЯМР было показано [62], что в растворе антрацена в серной кислоте присутствует метиленовая группировка. Образование динитропроизводного дурола под действием нитрующей кислотной смеси является следствием протонирования кольца дурола, так как протонирование кольца дезактивированного нитродурола менее вероятно и в результате последующее нитрование затруднено. Протонный обмен в случае дурола очень облегчен и протекает в $1{,}7 \cdot 10^6$ раз быстрее, чем у бензола [60].

Хорошо известно, что протонирование аминов способствует дезактивации и, следовательно, изменениям в ориентации. Однако этот эффект может быть сильно усложнен. Так, 1,3-дигидро-5-фенил-2Н-бензодиазепин-1,4-он-2 (**12**) нитруется нитратом калия в холодной концентрированной серной кисло-



12



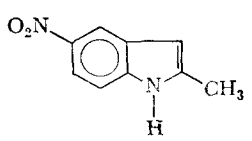
13

те в положение 9 [63]. Гидрированный продукт 1,3,4,5-тетрагидро-5-фенил-2Н-бензодиазепин-1,4-он-2 (**13**) не нитруется в этих условиях, здесь необходим более сильный реагент — смесь дымящей азотной и концентрированной серной кислот [64]. «Более сильный реагент» не только способствует нитрованию, но и меняет направление реакции с бензольного кольца бензодиазепина на фенильный заместитель, находящийся в положении 5, давая смесь *мета-* (32%) и *пара*-нитроизомеров (68%). Ни одно из простых объяснений этого явления не кажется очевидным, однако реакционная способность и ориентация соединений **12** и **13** должны зависеть от кислотности двух используемых нитрующих сред.

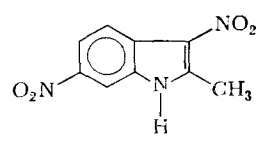
«Жесткость условий» введения нескольких нитрогрупп требует использования олеума, хотя присутствие SO_3 вызывает замедление скорости нитрования нитробензола при концентрации серной кислоты ниже 100%. Поскольку с максимальной скоростью нитрование протекает в 95%-ной серной кислоте, обычно считают, что достаточно использовать один олеум, чтобы компенсировать содержание воды в азотной кислоте.

При жестком нитровании самое важное поддерживать температуру выше 100 °С, особенно если желательно сократить продолжительность реакции. Наглядным примером служит введение двух нитрогрупп в бензойную кислоту. Если температуру последовательно повышать от 100 до 145 °С, то 3,5-динитробензойную кислоту можно получить за 11 ч, тогда как для достижения сопоставимых выходов при комнатной температуре необходимо 6 недель.

Ориентация при нитровании азотсодержащих гетероциклов, как правило, сложна и зависит от кислотности нитрующей смеси. Можно привести несколько примеров. Хинолин нитруется кислотной смесью в положения 5 и 8, выходы продуктов примерно равны [65]; однако при нитровании в уксусном ангидриде нитратами лития или меди образуется 7-нитрохинолин [66]. Нитрование 2-метилиндола [67] нитратом натрия в холодной концентрированной серной кислоте дает 5-нитро-2-метилиндол (**14**). В то же время концентрированная азотная кислота не оказывает на 5-метилиндол никакого действия, пока температуру не повышают до такой степени, чтобы началось окисление; вслед за этим идет нитрование в положение 3, а затем в положение 6, и в результате образуется соединение **15**.

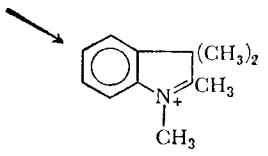


14



15

В обзоре Шофилда [68], посвященном нитрованию азотсодержащих гетероциклов, не дано объяснения столь различного поведения этих соединений. В недавно опубликованной работе Ноланда и сотр. [67, 69] подробно говорится о нитровании индолов. Сообщаемые ниже факты свидетельствуют о том, что ониевые ионы не всегда являются *мета*-ориентантами (Ридд [70] показал, что NR_3^+-группа может способствовать образованию до 38% *пара*-изомера при нитровании). Эти данные могут оказаться полезными для последующего обобщения. Ион трифенилоксония $(C_6H_5)_3O^+$ способствует почти 100%-ному нитрованию в *пара*-положение, хотя его сернистый аналог $(C_6H_5)_3S^+$ ориентирует при нитровании в *мета*-положение [71]. Показано, что иммониевый ион 1,2,3,3-тетраметилиндолениний (**16**) направляет нитрование исключительно в положение 5, т. е. в *пара*-положение. В таких же

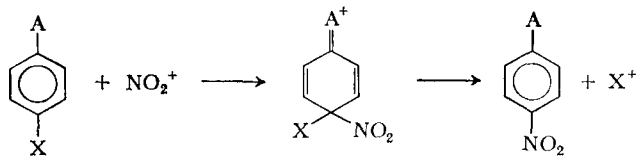


16

условиях (нитрат натрия в серной кислоте при 0—10 °С) 2,3,3-триметилиндоленин также нитруется в положение 5 [72]. Эти результаты подтверждают гипотезу Ноланда о том, что нитрование индолов в положение 5 в серной кислоте является следствием первоначальной протонизации положения 3 с образованием иона индоленииния [69, а].

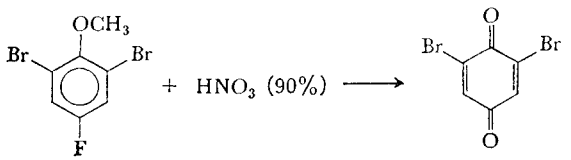
Г. ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Нитрование почти всегда сопровождается побочными реакциями. При нитровании многих полиалкилированных бензолов происходит замена алкильных групп на нитрогруппу, а электрофильное замещение галогенов, сульфонильной, карбоксильной, ацильной и альдегидной групп хорошо известно и часто используется на практике. В случае фенолов, их эфиров, а также аминов может идти эффективное окисление. В опубликованном в 1947 г. обзоре [73] рассмотрено большое число реакций такого типа. Процесс замены заместителя в ядре аналогичен замещению протона. Замещаемая группа X занимает в этом случае активированное положение, т. е. *орто*- или *пара*-положение по отношению к электронодонорной группе:

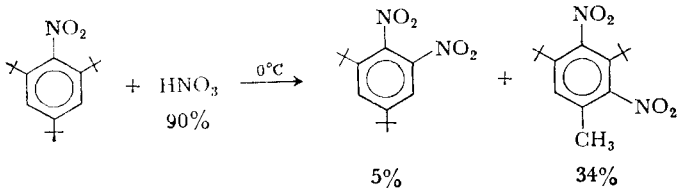


Легкость замены заместителя, как можно предположить, связана со стабильностью X^+. И действительно было найдено, что алкильные группы с разветвленной цепью гораздо легче, чем метильная и этильная, замещаются на нитрогруппу, так как вторичные и третичные ионы карбония устойчивее первичных. Замена галогена на нитрогруппу наиболее легко протекает в случае иода, а наиболее трудно — в случае хлора (соответственно легкости окисления галогенов до +1-валентного состояния). Так как образование

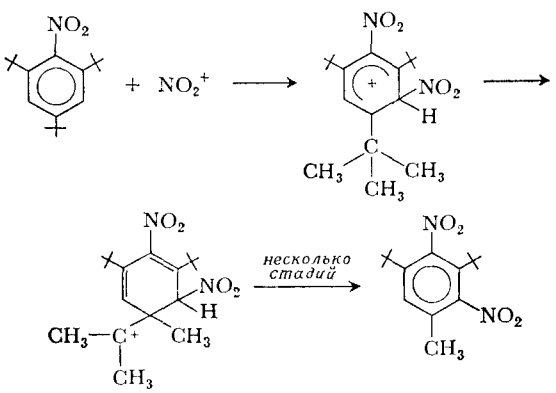
положительного иона фтора невозможно, то при окислении до хинонов он теряется [74]:



Алкильные заместители в *мета*-положении в бензолах обычно не подвергаются замещению. Так, ни в 1,3,5-триизопропил-, ни в три-*трет*-бутилбензолах алкильные группировки не замещаются на нитрогруппы *, в то время как *п*-кумол дает около 8% *п*-нитротолуола [77], а *п*-диизопропилбензол — 56—83% *п*-нитрокумола [75]. Одна нитрогруппа, введенная в симметричный три-*трет*-бутилбензол, дезактивирует оставшиеся незанятыми положения, поэтому при последующем нитровании образуется 5% продукта замещения и 34% продукта «перегруппировки» в результате потери одной изопропильной группы:



Последовательность процессов представлена следующим уравнением [76]



Очень легко протекает замещение силильных группировок; так, *п*-бис-(триметилсилил)бензол при нитровании азотной кислотой в уксусном ангидриде дает с выходом 80% триметил-*п*-нитрофенилсилан [78]. В сильных кислотах также происходит замена силильных групп на протоны. Чтобы избежать этого при нитровании, рекомендуется использовать нитрат меди в уксусном ангидриде [79].

Обычно при нитровании кислотной смесью наблюдается больше побочных реакций, чем при нитровании азотной кислотой в уксусном ангидриде, хотя и в последнем случае они не исключены **. Например, при нитровании

---

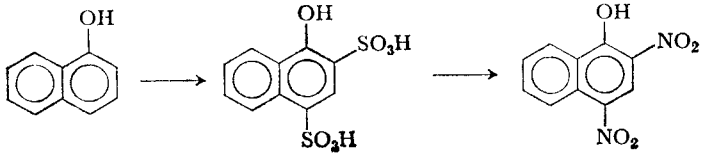
* Сообщение Ола [75] о том, что такое замещение имеет место, оказалось ошибочным [76].

** О глубине этих превращений можно судить по следующему примеру. Нитрование 2,6-диметилнеопентилбензола смесью азотная кислота — уксусный ангидрид в нит-

п-диизопропилбензола в кислотной смеси продукт замещения алкильной группы на нитрогруппу образуется с выходом 83%, а при использовании азотной кислоты в уксусном ангидриде выход *п*-нитрокумола составляет только 59% [80]; при нитровании фторборатом нитрония в сульфолане выход *п*-кумола (56%) почти такой же [75]. Азотная кислота в уксусном ангидриде может использоваться и для введения ацетоксильной группировки; так, *о*-ксилол дает 43% диметилфенилацетата, а *м*-ксилол — только 4% эфира.

Использование более низких температур также снижает вероятность протекания побочных процессов; это было показано на примере *п*-диметиламинобензойной кислоты. При 5—10 °С она нитруется кислотной смесью обычным образом и дает 3-нитро-4-диметиламинобензойную кислоту, тогда как при 60—70 °С образуется сложная смесь продуктов, содержащая *п*-нитродиметиланилин [81]. Однако в фенольных альдегидах даже и при низких температурах карбонильная группа замещается нитрогруппой: пиперонал, ванилин и анисовый альдегид при нитровании (0 °С) дают около 30% продуктов такого рода замещения [82].

Известным приемом, описанным в учебниках, является использование сульфонильной группы для блокирования определенного положения в кольце и ориентации электрофильного замещения в желаемом направлении. Именно этот метод используется при синтезе 2,6-динитроанилина из *п*-хлорбензолсульфокислоты. Однако эта процедура не всегда бывает успешной, так как одновременно, особенно в случае фенолов, может происходить замена сульфогруппы на галоген или нитрогруппу [83]. Электроотрицательные группировки в феноле стабилизируют молекулу и препятствуют ее окислению концентрированной азотной кислотой. Использование сульфопроизводных при нитровании полезно и для других целей. Так, пикриновую кислоту можно синтезировать нитрованием 2,4-фенилдисульфокислоты; сульфирование используют также как предварительную стадию при введении двух нитрогрупп в нафтол-1:

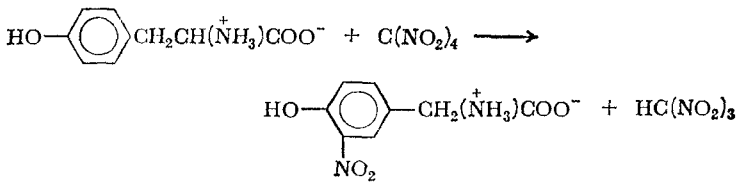


II. НИТРОВАНИЕ В НЕКИСЛОТНЫХ СРЕДАХ

Нитрование, являющееся по своему характеру в основном нуклеофильным процессом, осуществляется в некислотных средах на подходящих ароматических объектах, обогащенных электронами. Так, например, феноляты нитруются тетранитрометаном [84]. В качестве растворителей можно использовать воду и пиридин. Азулен нитруется тетранитрометаном в пиридине с высоким выходом [85]. В ранних работах сообщалось, что тетранитрометан нитрует анилин, однако в появившемся недавно сообщении [86], посвященном аминокислотам, было показано, что тетранитрометан не нитрует триптофан, но взаимодействует с тирозином [86].

рометане дает, помимо основного продукта, 4-окси-3,5-диметил-4-неопентил-2,6-динитродиенон-2.5 [*Renvers A., Leenwen van. F., Sinnema A.*, Chem. Comm., **1972**, № 14, 828]. — *Прим. ред.*

Тирозин под действием тетранитрометана количественно превращается в 3-нитротирозин:



Оптимальное значение pH среды лежит между 8 и 9. При более высоких значениях pH ион гидроксила вызывает расщепление тетранитрометана, а при pH ниже 7 нитрование не идет *.

Ферроцен настолько легко окисляется в кислой среде, что его нитропроизводное не удается уловить. Тем не менее нитроферроцен удалось получить при обработке литиевого производного ферроцена пропилнитратом или тетраокисью азота при —70 °С [87, 88]:

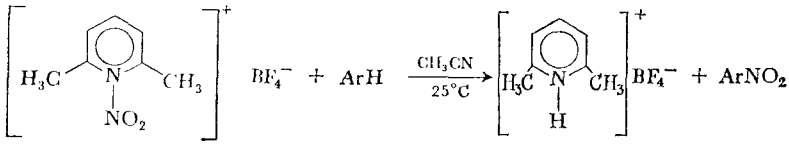
$$Fe(C_5H_5)_2 + C_4H_9Li \longrightarrow Fe(C_5H_5)(C_5H_4Li) + C_4H_{10},$$
$$Fe(C_5H_5)(C_5H_4Li) + C_3H_7ONO_2 \longrightarrow Fe(C_5H_5)(C_5H_4NO_2) + C_3H_7OLi$$

Долгое время считалось, что 3-нитропиррол можно получить аналогичным способом из натриевого производного пиррола и изоамилнитрата [89]. Морган и Моррей [90] показали, что это утверждение ошибочно; при обработке пиррола натрием и изоамилнитратом они получили не 3-нитро-, а только 2-нитропиррол с выходом 1%.

Низкая кислотность среды достигается использованием солей азотной кислоты. Безводный нитрат пиридина [91] применяется в присутствии избытка пиридина для нитрования нафталина (выход 1-нитронафталина 40%) и антрацена (выход 9-нитроантрацена 70%). Для нитрования азулена используется нитрат мочевины [92].

В качестве удобного реагента для нитрования силанов, в которых силильные группы легко заменяются на протон, используется нитрат меди в уксусном ангидриде, о котором уже говорилось выше [79]. Ацилнитраты, получаемые из ацилхлоридов и нитрата серебра в ацетонитриле, используются для нитрования внутреннего иона циклопентадиенилдиазония [51a].

Использование описанного недавно аддукта пиколина и лутидинов с тетрафторборатом нитрония [166] открывает возможность нового эффективного метода нитрования в гомогенной среде при комнатной температуре и практически нейтральных условиях.



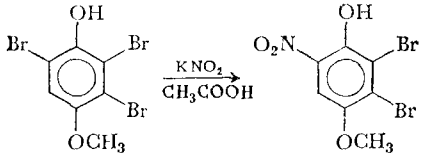
Вполне вероятно, что ион N-нитропиридиния может быть лучшим нитрующим агентом для металлоорганических производных, чем алкилнитраты (см. выше).

* Недавно была изучена реакция тетранитрометана с фенолами. Имеются веские доказательства в пользу радикального характера этого процесса [167].

III. ОКИСЛЕНИЕ АМИНО- И НИТРОСОЕДИНЕНИЙ ДО НИТРОАРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Поскольку фенолы и диметиланилины имеют заметную склонность нитрозироваться в водной среде в *пара*-положение кольца, то этот процесс с последующим окислением разбавленной азотной кислотой можно успешно применять для синтеза нитросоединений. При нитровании фенола в разбавленной азотной кислоте в отсутствие мочевины, используемой для разрушения азотистой кислоты, одновременно идут оба процесса — как непосредственное нитрование, так и нитрозирование. Поскольку окисление нитрозопроизводного приводит к образованию дополнительных количеств азотистой кислоты, то окислительное нитрозирование становится автокаталитическим процессом [37].

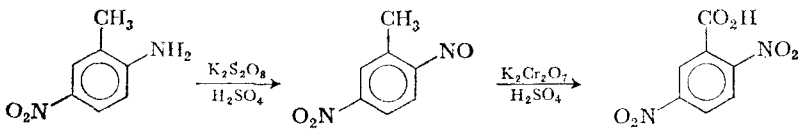
Азотистая кислота (даже концентрированная) подвергается диспропорционированию на азотную кислоту и окись азота. Процесс, известный как «нитрование по Цинке» и заключающийся в обработке фенолов нитритами натрия или калия в ледяной уксусной кислоте, по-видимому, основан на таком диспропорционировании, приводящем к образованию азотной кислоты. Эфир фенола 2,3,6-трибром-4-метоксифенол дает с этим реагентом 6-нитропроизводное [93]:



Не известно, идет ли в данной реакции сразу нитрование или имеет место окислительное нитрозирование, хотя замена атома брома на нитрозогруппу кажется маловероятной.

Нитрование 2-метилиндола в положение 3 в горячей азотной кислоте, по-видимому, проходит через стадию нитрозирования с образованием таутомерного нитрозосоединению оксима, который затем окисляется до 3-нитро-2-метилиндола [67].

Эффективными реагентами для окисления аминов до нитрозосоединений являются кислота Каро или перекись водорода. 2,5-Динитробензойную кислоту, в которой нитрогруппы находятся в *пара*-положении друг к другу и одна в *орто*-, а другая в *мета*-положении по отношению к карбоксильной группе (т. е. в положении, которое трудно достижимо при прямом нитровании), легко можно получить окислением 5-нитро-2-аминотолуола вначале кислотой Каро до нитрозосоединения, а затем одновременным окислением нитрозо- и метильной групп бихроматом в кислой среде до нитрокислоты [94].



Холмс и Байер [95, a] показали, что 30%-ная перекись водорода в уксусной кислоте окисляет амины до нитрозосоединений, если реагенты просто оставить стоять при комнатной температуре; при 70—80 °С в присутствии большого избытка 30%-ной перекиси водорода нитрозогруппа окисляется дальше с образованием нитросоединения.

Хотя способ Холмса и Байера и дает относительно невысокие выходы продуктов окисления, он более приемлем, чем метод Эммонса [95, б, в], который предусматривает окисление 90%-ной перекисью водорода в смеси с уксусным ангидридом или трифторуксусной кислотой. В табл. 11 приведены выходы продуктов окисления для различных методик.

Таблица 11

Окисление ароматических аминов надкислотами до нитро- и нитрозосоединений

Анилины	90% H_2O_2–$(CF_3CO)_2O$	90% H_2O_2–$(CH_3CO)_2O$	30% H_2O_2 – CH_3COOH	
	Выход $ArNO_2$, % [95в]		Выход, % [95а]	
			ArNO	$ArNO_2$
Анилин	89	83	—	—
4-Cl	87	62	—	—
4-CH_3	78	72	—	—
2,6-$(Cl)_2$-4-CH_3	—	—	22,6	—
4-CN	96	—	—	—
2,6-$(Cl)_2$-4-CN	—	—	—	83
2,6-$(Br)_2$-4-CN	—	—	—	68
2,4,6-$(Cl)_3$	98	—	73,8	?
2,4,6-$(Br)_3$	100	—	80,8	?
4-$C_2H_5O_2C$	99	66	—	—
2,6-$(Cl)_2$-4-$C_2H_5O_2C$	—	—	38,7	—
4-OCH_3	0	82	—	—

Эммонс отметил, что среди безводных надкислот трифторнадуксусная кислота при взаимодействии с такими слабоосновными аминами как *п*-нитроанилин, имеет преимущество перед надуксусной кислотой, однако при окислении анизола, наоборот, предпочтительнее надуксусная кислота, так как трифторнадуксусная вызывает гидроксилирование. При обработке 2-нафтиламина надкислотами в значительной степени как раз по причине гидроксилирования образуется неразделимая смесь продуктов.

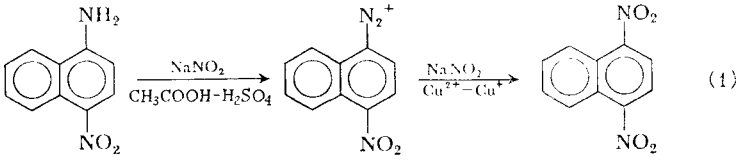
При окислении аминов перекисями обычно образуются азоксисоединения. Высокая кислотность среды препятствует их образованию, однако его не всегда удается избежать, о чем свидетельствует образование 3,3′-азоксипиридина при обработке 3-аминопиридина 30%-ной перекисью водорода в 30%-ной дымящей серной кислоте [96].

Этот реагент — 30%-ная перекись водорода в 30%-ной дымящей серной кислоте — обычно используется для окисления аминопиридинов [96]. При окислении 2- и 4-аминопиридинов, 2-амино-5-бромпиридина и всех 2-аминопиколинов выходы продуктов достигают 60—70%; исключение составляет только 5-метил-2-аминопиридин, который дает 2-нитро-5-метилпиридин с выходом только 30%.

IV. ЗАМЕЩЕНИЕ НИТРОГРУППОЙ ИОНА ДИАЗОНИЯ

Помимо окисления с помощью перекисей, другим равноценным по значимости методом превращения аминогруппы в нитрогруппу является диазотирование ароматических аминов с последующей обработкой нитритом натрия обычно в присутствии катализатора — сульфита меди. В то время как попытки окислить аминонафталины перекисями приводят к сложным смесям продуктов, для получения нитропроизводных нафталина (получить их прямым нитрованием не удается) успешно применяются реакции типа

реакции Зандмеера [125]:



(1)

2- и 4-Аминопиридины способны диазотироваться только в особых условиях [97], а окисление их дает нитропиридины с хорошими выходами [98].

Замещение диазогруппы нитрит-ионом может происходить только в нейтральной или щелочной среде. Для достижения нейтральности или слабой щелочности используются разные методы: добавление карбоната кальция [99а] или бикарбоната натрия [99б], осаждение (с последующим отмыванием от кислоты) диазониевых солей в виде сульфатов [99в], фторборатов [100] или кобальтинитритов [99г].

В работе [100] описано использование фторбората диазония для получения *о*- и *п*-динитробензолов, но гораздо лучшие выходы дает метод Уорда и сотр. [99б]. По методу Уорда раствор сульфата диазония добавляют к раствору, содержащему избыток нитрита и бикарбоната натрия.

Образование нитросоединений по способу Зандмеера осложняется несколькими факторами. Некоторые амины диазотируются с трудом; использование в качестве среды для диазотирования смеси концентрированной серной и ледяной уксусной кислот позволяет решить проблему растворимости в случае аминов, а также преодолеть низкую диазотирующую способность нитрозилсерной кислоты, которая наблюдается при использовании одной серной кислоты. Если использование нейтрального раствора соли диазония осложняется образованием окисей диазосоединений, необходимо осадить соль в виде сульфата или кобальтинитрита. В большинстве случаев для успешного протекания замещения на нитрогруппу реакцию необходимо вести в присутствии катализатора — смеси солей одно- и двухвалентной меди. Реакции с 4-нитробензолдиазонием протекают в отсутствие катализатора; это свидетельствует о том, что при наличии электроноакцепторных группировок надобность в катализаторе отпадает; однако в ряду нафталинов

Таблица 12

Выходы (%) нитросоединений, полученных с использованием нейтрализованных растворов и выделенных в виде твердых солей диазония [99]

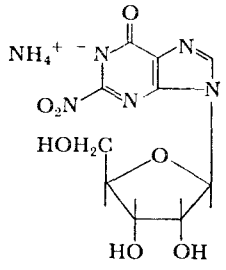
Диазотируемый амин	В растворе		В твердом виде	
	$Ca(CO_3)_2$ [99а]	$NaHCO_3$ [99б]	$(ArN_2)_2SO_4$ [99в]	$(ArN_2)_3CO(NO_2)_6$ [99г]
Анилин	35	—	—	75,5
2-Нитроанилин	70	97	—	67,4
4-Нитроанилин	76	97	—	75
4-Хлоранилин	35	—	—	82,5
4-Анизидин	16	—	—	68
2-Анизидин	—	—	—	63
4-Толуидин	—	—	—	69
2-Толуидин	—	—	—	61
2-Нафтиламин	15	—	57	60
4-Нитро-1-нафтиламин	25	50	65	—
5-Нитро-2-нафтиламин	15	—	55	—
Бензидин	10	—	16	—

соответствующие соединения в отсутствие катализатора образуются с низкими выходами. Эффективным катализатором является смесь CuO, $CuSO_4$ и зеленовато-желто-коричневого осадка, образующегося из равных по весу количеств сульфита натрия и гидратированного $CuSO_4$. Во всех случаях соль диазония добавляется к смеси катализатора и нитрита натрия, причем оба берутся в избытке: сульфат меди — 400 мол.%, нитрит натрия — 2000—6000 мол.%.

Чтобы выделить сульфаты диазония в твердом виде, к раствору соли диазония, полученной в смеси серной и уксусной кислот, добавляют большое количество эфира; твердый кобальтинитрит осаждают из водной среды, добавляя небольшой избыток кобальтинитрита натрия к раствору сульфата или хлорида диазония, предварительно нейтрализованному карбонатом кальция и профильтрованному.

Представленные в табл. 12 [99] данные показывают применимость различных методов для отдельных типов замещенных аминов.

Необычное образование нитросоединения наблюдалось при дезаминировании гуанозина с помощью азотистой кислоты; 2-нитроинозин [101] был выделен с выходом 5% в виде его аммониевой соли (**17**).



17

V. НИТРОВАНИЕ ОКИСЛАМИ АЗОТА

При растворении окислов азота — N_2O_3, NO_2, N_2O_4 и N_2O_5 — в серной кислоте или при сочетании их с некоторыми кислотами Льюиса образуется ион нитрония, способный нитровать ароматические соединения. При этом образуются продукты, типичные для электрофильного нитрования с помощью нитрующей кислотной смеси, и единственным преимуществом этого метода является его экономичность, заключающаяся в утилизации побочного продукта — двуокиси азота.

Использование высших окислов азота в неионизирующих растворителях или в газовой фазе имеет ряд преимуществ перед обычными методами нитрования.

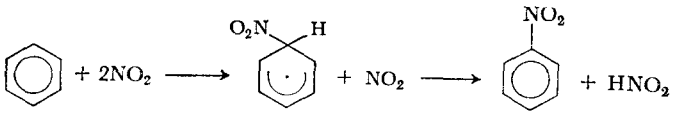
Хотя пятиокись азота получить довольно трудно, ее предлагают использовать для нитрования легко гидролизующихся соединений, таких, как хлористый бензоил [102]:

$$C_6H_5COCl \xrightarrow[CCl_4]{N_2O_5} м\text{-}O_2NC_6H_4COCl$$

Тетраокись азота, наоборот, легко доступна и используется для нитрования во многих случаях, хотя часто и бессистемно. Рибзомер [103] обобщил данные об использовании тетраокиси.

В газовой фазе тетраокись азота в значительной мере диссоциирована на радикалы — двуокись азота. Исходя из этого, Титов [104] предложил

радикальный механизм нитрования, аналогичный ионному механизму



Для соединений, обладающих такой же или меньшей реакционной способностью, чем бензол, необходимы высокие температуры или фотоактивация, чтобы образовались значительные количества продуктов. Алкилзамещенные ароматические соединения из-за низкой избирательности по отношению к радикалам и склонности к окислению при взаимодействии с тетраокисью азота дают сложные смеси продуктов. В случае более активных полициклических ароматических углеводородов картина выглядит более благоприятно. Нафталин количественно превращается в 1-нитронафталин при нагревании с эквимолярным количеством тетраокиси азота при 150 °С.

Как утверждают авторы работы [106], пиридин при обработке двуокисью азота при 120 °С дает 3-нитропиридин с выходом 10%. Сомнительно, чтобы пиридин подвергался электрофильному нитрованию при действии нитрата калия в серной кислоте [107]. Даже при высоких температурах (300—450 °С) выход продукта нитрования составляет всего 6—15%. Это наводит на мысль о радикальном процессе. Нитробензол был пронитрован фотохимически с помощью азотной кислоты [108]. При этом наряду с другими продуктами реакции образуется пикриновая кислота; аналогичная картина наблюдается при облучении смесей бензола и тетраокиси азота [109].

Реакции в жидкой фазе имеют другие особенности. Тетраокись азота может подвергаться гетеролизу по двум направлениям:

$$N_2O_4 \rightleftharpoons NO^+ + NO_3^-,$$
$$N_2O_4 \rightarrow NO_2^+ + NO_2^-$$

Даже если исходная среда является неионизирующей, в небольшой степени все же может происходить замещение атома водорода ароматического соединения с образованием в качестве возможных продуктов азотистой и азотной кислот и воды. Поэтому вполне возможно, что нитрование примет ионный характер. Тем не менее, поскольку кислотность среды невелика, этот способ рекомендуется использовать для нитрования металлоорганических производных; при жидкофазном нитровании тетраокисью азота иногда наблюдается необычное распределение изомеров.

Взаимодействие N_2O_4 с ферроцениллитием при —70 °С приводит к образованию нитроферроцена с небольшим выходом [110]. Показано [111], что превращение бензола в пикриновую кислоту под действием азотной кислоты и $Hg(NO_3)_2$ включает образование фенилмеркурнитрата, который затем превращается в нитробензол [111]. Как отмечалось в работах [112, 113], некоторые производные диарилртути с тетраокисью азота также дают нитрозопроизводные. Если нитрозосоединение способно образовываться, то в результате окисления оно легко превращается в нитросоединение.

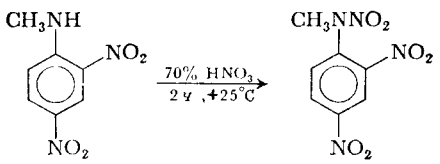
Трополон был пронитрован тетраокисью азота в петролейном эфире при 10—15 °С за 3 ч [114]. В случае тетраокиси азота соотношение 5-нитро- и 3-нитропроизводных равно 5 : 1, однако при нитровании азотной кислотой в уксусной оно снижается до 2 : 1. Хинолин, который нитруется смесью азотной и серной кислот в положения 5 и 8 [65], при обработке N_2O_4 дает 7-нитропроизводное [106]. Подобная же картина наблюдается и при нитровании нитратами лития и меди в уксусном ангидриде [66], где также образуется 7-нитрохинолин, и это дает основание считать, что тетраокись азота можно использовать чаще в тех случаях, когда кислотность среды должна

быть низкой. Общее влияние N_2O_4 на распределение изомеров при нитровании не до конца очевидно, так как жидкая тетраокись азота [105], реагируя с бифенилом при комнатной температуре, дает почти такое же соотношение 2- и 4-нитробифенилов (35 : 65), что и нитрующая кислотная смесь [16, д], хотя в менее протонной среде — азотной кислоте в уксусном ангидриде — выход 2-нитробифенила выше (68%) [16, е].

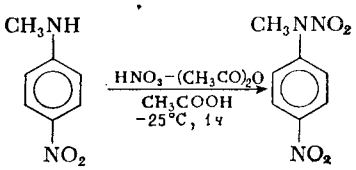
VI. ПЕРЕГРУППИРОВКА N-НИТРОАМИНОВ

Подробно изученная катализируемая кислотами перегруппировка нитроаминов не применяется как метод синтеза. Это обусловлено особенностями методик, используемых для получения N-нитроаминов.

Легкость получения и устойчивость нитроаминов зависят от конкретного амина. Ароматические амины, кольца которых сильно дезактивированы нитрогруппами (например, 2,4-динитро-N-метиланилин), нитруются по атому азота 70%-ной азотной кислотой за 2 ч при комнатной температуре [35];

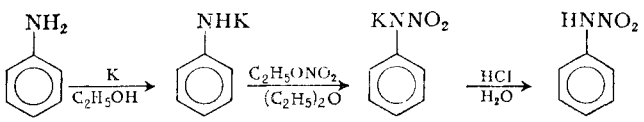


Для N-нитрования 4-нитрометиланилина его суспензию в уксусной кислоте обрабатывают раствором безводной азотной кислоты в уксусном ангидриде [36]:



Чаще всего для превращения аминов в анион нитроамина применяют нитрование эфирами азотной кислоты в присутствии основания или металла; свободный нитроамин получают, слегка подкисляя водный раствор его соли при 0 °С и экстрагируя эфиром. Бариевые соли нитроаминов осаждаются из водных растворов калиевых или литиевых солей хлористым барием; эти соли обладают значительной устойчивостью, и поэтому хранить нитроамины лучше всего в виде бариевых солей [115].

N-Нитроанилин был получен при использовании этилата калия и этилнитрата [116]:



Найдено, что бутил- и фениллитий удобно применять для отщепления протона от аминов, а амилнитрат, как и этилнитрат, может быть нитрующим агентом [115, 117]:

$$ArNH_2 \xrightarrow{C_6H_5Li} ArNHLi \xrightarrow{C_5H_{11}ONO_2} (ArNNO_2)^-Li^+$$

Чтобы выделить свободные нитроамины, водные растворы их солей насыщают углекислым газом, что особенно удобно в случае наиболее нестабиль-

ных аминов. Таким путем был получен N-нитро-1-нафтиламин [115]:

$$C_{10}H_7NH_2 \xrightarrow{C_4H_9Li} C_{10}H_7NHLi \xrightarrow{C_2H_5ONO_2} C_{10}H_7N(NO_2)Li \rightarrow$$
$$\xrightarrow[\text{(водн. насыщ.)}]{BaCl_2} (C_{10}H_7NNO_2)_2Ba \xrightarrow[H_2O]{CO_2} C_{10}H_7NHNO_2$$

Ни метод Бамбергера [118], заключающийся в окислении ионов диазония в щелочной среде, ни прямое N-нитрование пятиокисью азота в четыреххлористом углероде также не нашли практического применения. Полезным может оказаться прямое нитрование с помощью фторбората нитрония в сульфолане [33]. Установлено, что нитрат ацетонциангидрина [119] можно с успехом использовать для получения алифатических нитроаминов [120], но для получения ароматических аминов он, по-видимому, непригоден.

Добавление нитроамина или его металлической соли к водному раствору кислоты вызывает перегруппировку, приводящую к перемещению нитрогруппы в ядро. При этом в основном образуются *о*-нитросоединения, хотя были обнаружены и некоторые количества *п*-нитропроизводных; количество *пара*-изомера возрастает с уменьшением кислотности среды (табл. 13) [116].

Таблица 13

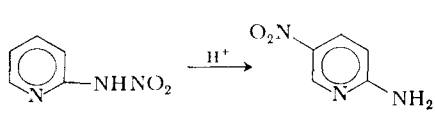
Количество *о*-нитроанилина, образующегося при перегруппировке нитроанилина (0 °С) [116]

Концентрация кислоты	Выход *орто*-изомера, %
74% H_2SO_4 — H_2O	95
52% H_2SO_4 — H_2O	88
25% H_2SO_4 — H_2O	78
37% $HClO_4$ — H_2O	72
26% $HClO_4$ — H_2O	70

При высокой кислотности среды выход продуктов перегруппировки превышает 95%, а в 3 М кислоте составляет всего 60%. При низком содержании кислоты идет сильное осмоление. В концентрированной (98%) серной кислоте реакции идут слишком энергично; так, при добавлении N-нитроанилина к 18 М серной кислоте возможно возгорание [116].

Используя метод меченых атомов (атомы азота) и метод перекрестного нитрования, удалось показать, что перегруппировка является внутримолекулярной. Это справедливо при образовании как *орто*-, так и *пара*-продуктов [115, 121]. Когда было установлено, что *пара*-производное также образуется внутримолекулярно, вновь встал вопрос о механизме процесса [115, 116, 122]. Миграция л-комплекса в *пара*-положение любым способом кажется маловероятной, поэтому для разрешения проблемы внутримолекулярного преодоления столь большого расстояния до *пара*-положения необходима разработка тщательно продуманного механизма.

По-видимому, полезную информацию можно извлечь из исследования перегруппировки 2-(N-нитроамино)пиридина, так как это соединение обладает особыми свойствами: при перегруппировке преобладает *пара*-продукт 5-нитро-2-аминопиридин [123].

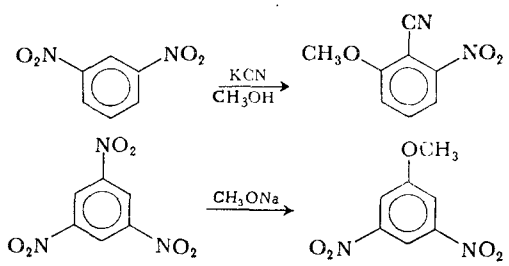


VII. ПРОБЛЕМЫ ОРИЕНТАЦИИ

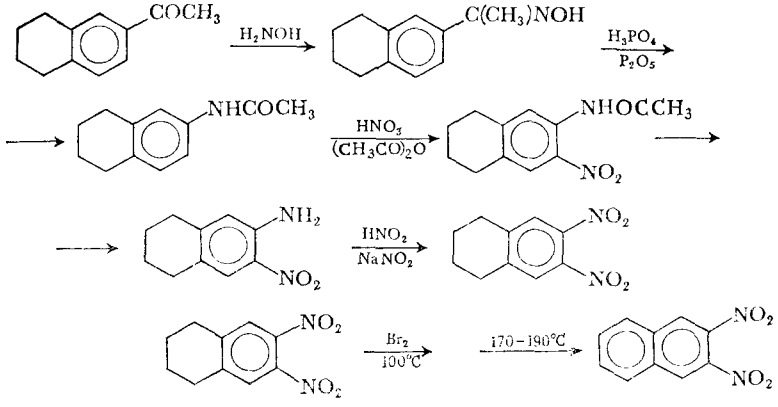
Некоторые положения в ароматическом ядре недоступны для прямого нитрования, поэтому необходимо рассмотреть в качестве примеров те методы, которыми получают нитросоединения с необычной ориентацией заместителей.

Не следует забывать, что ароматические нитросоединения чувствительны к нуклеофильному замещению. Нитрогруппа дезактивирует кольцо, в котором она находится, и поэтому в полициклических ароматических соединениях последующее нитрование идет в незамещенное кольцо. Однако 1,4-динитронафталин можно получить путем нуклеофильного аминирования 1-нитронафталина гидроксиламином [124] с последующим диазотированием и замещением диазогруппы нитритом натрия [125] [уравнение (1), стр. 31].

Нуклеофильное замещение нитрогруппы может иметь место также в случае динитро- и полинитросоединений, что позволяет получать соединения с необычной ориентацией заместителей [126, 127]:

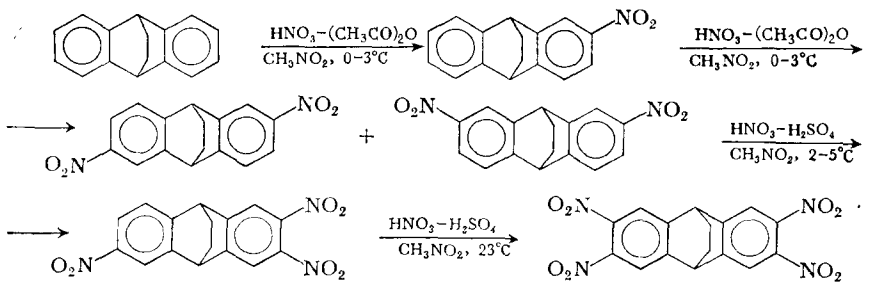


2,3-Динитронафталин получают многостадийным синтезом [128]; общий выход продукта составляет 14%. Исходным продуктом при получении этого наиболее труднодоступного из десяти динитронафталинов был 6-ацетилтетралин:



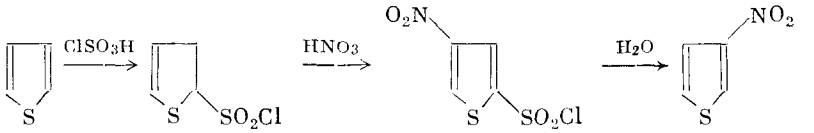
Нитрование антрацена идет в положение 9 и 10. Введение одной или нескольких нитрогрупп в 9,10-дегидро-9,10-этаноантрацен приводит только

к β-замещению:



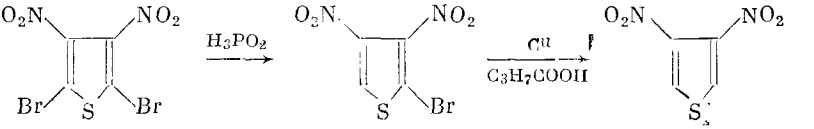
Пиролиз этаноантраценов приводит к обращению реакции Дильса — Альдера, и в результате образуются β-замещенные антрацены [129]. β-Замещение, по-видимому, обычно имеет место и в случае бензоцикленов [130].

Тиофен при нитровании азотной кислотой в уксусном ангидриде замещается в положение 2. При этом образуется также около 5% 3-замещенного изомера, который, однако, не удается выделить. 3-Нитротиофен можно получить только одним способом — через стадию хлорсульфирования тиофена [131]:



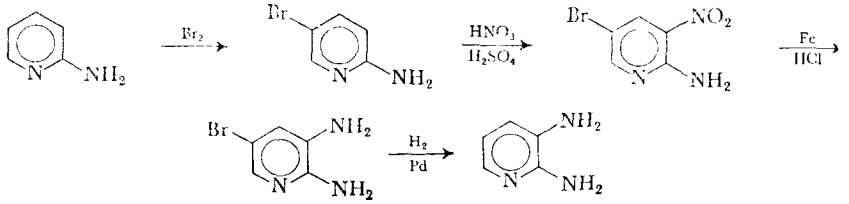
2,4-Динитротиофен можно получить либо из 2-нитро-, либо из 3-нитротиофена; 2,5-динитротиофен образуется как побочный продукт (выход 15%) нитрования 2-нитротиофена. При нагревании смеси 2,4- и 2,5-динитротиофенов с нитрующей кислотной смесью 2,4-динитропроизводное разрушается, тогда как 2,5-изомер не изменяется [131].

Синтез 3,4-динитротиофена можно осуществить, используя в качестве блокирующих группировок галогены. Введение двух нитрогрупп в 2,5-дибромтиофен приводит к 2,5-дибром-3,4-динитротиофену [132]. Один из атомов брома затем замещается водородом при обработке либо иодистым натрием в уксусной кислоте, либо фосфорноватистой кислотой; оставшийся атом галогена можно удалить только кипячением с медью в масляной кислоте [133].

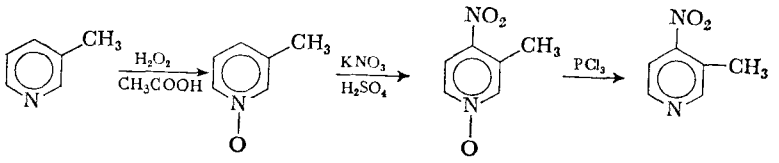


Нитрование монобромпроизводного нитрующей кислотной смесью приводит к 2-бром-3,4,5-тринитротиофену, который можно восстановить фосфорноватистой кислотой до тринитротиофена.

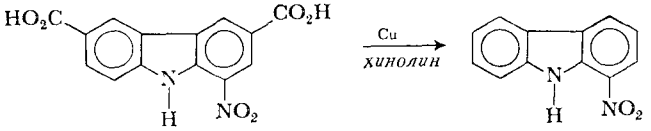
В синтезе 2,3-диаминопиридина также используется блокирование атомами брома перед нитрованием; бром затем удаляется каталитическим гидрированием над палладием [134]:



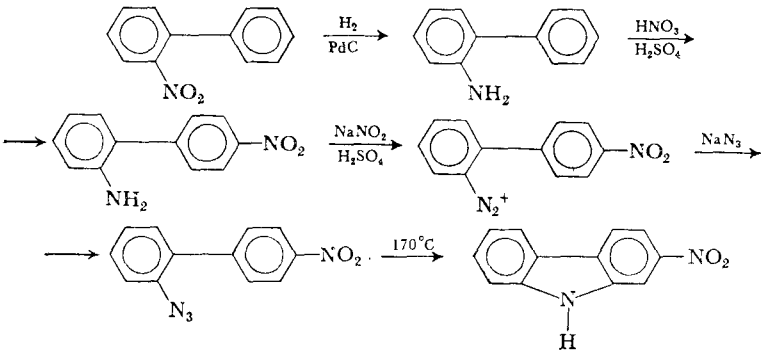
Для получения 4-нитропиридинов используются N-окиси пиридина. N-Окисная связь затем восстанавливается треххлористым фосфором; трехбромистый фосфор также восстанавливает N-окиси, но при этом нитрогруппа замещается на бром [136].



Блокирующим агентом может также быть карбоксильная группа. Карбазол нитруется преимущественно в положение 3 и лишь в очень слабой степени (4%) в положение 1 [137]. Для получения 1-нитрокарбазола вначале нитруют 3,6-карбазолдикарбоновую кислоту, после чего декарбоксилируют 1-нитро-3,6-карбазолдикарбоновую кислоту [138].



Аналогичное декарбоксилирование 4-нитропиррол-2-карбоновой кислоты с помощью хромита меди и хинолина открывает наиболее удобный путь синтеза 3-нитропиррола. Однако в этом случае замещенное ядро пиррола можно получить и посредством циклизации в кольцо, что является обычным для многих гетероциклических соединений; конденсация нитромалонового диальдегида с этиловым эфиром глицина приводит к 4-нитропиррол-2-карбоновой кислоте [139]. Циклизация кольца — также лучший метод получения 2-нитрокарбазола, обладающего канцерогенными свойствами. В ходе синтеза используется интересная дезактивация одного кольца бифенила для нитрования другого кольца [140].



VIII. СМЕШАННЫЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ НИТРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Известны многочисленные комбинации кислот Льюиса с разнообразными потенциальными источниками иона нитрония. Подробное обсуждение таких смешанных нитрующих агентов проведено Ола и Кюном [166]. Если не считать катализируемого серной кислотой нитрования алкилнитратами, то эти реагенты дают невысокие выходы продуктов нитрования и не имеют никаких преимуществ перед уже обсуждавшимися методами. В работе [59] указывается, что нитрование с помощью эфиров азотной кислоты можно проводить при низких температурах и при этом можно избежать исполь-

зования больших количеств серной кислоты, которые обычно применяются для связывания содержащейся в азотной кислоте воды, поэтому нам представляется целесообразным продолжить работы в этом направлении. Поскольку уже опубликован очень подробный обзор [16], посвященный разнообразным нитрующим агентом такого рода, и так как эти работы в основном представляют чисто академический интерес, то мы лишь перечислим их и приведем ссылки на соответствующие работы (табл. 14).

Таблица 14

Смешанные нитрующие агенты

Носитель NO_2^+	Катализатор — кислота Льюиса	Литература	Носитель NO_2^+	Катализатор — кислота Льюиса	Литература
HNO_3	HF	141	N_2O_3	BF_3	151
HNO_3	BF_3	142	N_2O_4	H_2SO_4	152, 153
$AgNO_3$, $Ba(NO_3)_2$, $NaNO_3$, KNO_3, NH_4NO_3, $Pb(NO_3)_2$	$FeCl_3$, BF_3, $SiCl_4$, $AlCl_3$	— 143	N_2O_4	$AlCl_3$, $FeCl_3$	154—157
			N_2O_4	BF_3	143, 158—161
$RONO_2$	H_2SO_4	59, 144—147	N_2O_4	SbF_5, AsF_5, IF_5	162
$C_2H_5ONO_2$	$AlCl_3$, $SnCl_4$, $SbCl_5$, $FeCl_3$	143	N_2O_4	—	4
			N_2O_5	BF_3	163
NO_2F	—	148			
NO_2F	BF_3, PF_5, AsF_5, SbF_5	149			
NO_2Cl	HF, $AlCl_3$	150			
	$TiCl_4$	149			

Следует также сказать несколько слов о новом нитрующем агенте, поскольку, используя его, можно получать в соответствии с пространственными требованиями реагента большие количества *о*-нитроизомеров. Этот реагент — сульфированный полистирол (амберлит IR-120, компания «Ром и Хаас»).

Дегидратированная азеотропной перегонкой с толуолом, сульфированная смола ведет себя по отношению к 90%-ной азотной кислоте подобно концентрированной серной кислоте, генерируя ион нитрония, который находится в виде ионной пары с остатком смолы:

$$HNO_3 + 2\,Res\,SO_3H \rightarrow NO_2^+ + H_3O^+ + 2\,Res\,SO_3^-,$$

где Res — остаток смолы.

Полученная таким образом ионная пара значительно больше по объему, чем «свободный» ион нитрония. Нитрование этим реагентом толуола при 65—70 °С дает нитротолуол с гораздо меньшим (0,68) соотношением *орто*- и *пара*-изомеров, чем нитрование одной 90%-ной азотной кислотой (1,65).

Наконец, следует упомянуть о фотохимическом нитровании 1-оксихинолина в положение 3 с помощью хлористого нитрозила и бутилнитрата. Это пример реакции, где действуют неожиданные нитрующие агенты и образуется продукт с необычной ориентацией, хотя сам процесс по существу и не является электрофильным [165].

Всегда следует помнить, что многие реакции получения ароматических нитросоединений взрывоопасны. Во время работы с ацетилнитратом (или смесями уксусного ангидрида и азотной кислоты), тетранитрометаном или перекисью водорода необходимо соблюдать правила безопасности. Необходимо помнить, что окислы азота токсичны и что ароматические нитросоединения очень ядовиты и легко всасываются через кожу, а некоторые гетероциклические нитросоединения и нитропроизводные, содержащие систему конденсированных ядер, могут обладать канцерогенными свойствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Myhre P. C., Beug M.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 1569 (1966).
2. *Ингольд К.*, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959.
3. *Gillespie R. J., Millen D. J.*, Quart. Rev., 2, 277 (1948).
4. *De La Mare P. B. D., Ridd J. H.*, Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Academic Press, New York, 1959.
5. *Ridd J. H.*, in «Studies on Chemical Structure and Reactivity,» John Wiley and Sons, New York, 1966.
6. *Paul M. A.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 5329 (1958).
7. *De La Mare P. B. D., Koenigsberger R.*, J. Chem. Soc., 1964, 5327.
8. *Wheland G.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 900 (1942).
9. *Olah G. A., Kuhn S. J.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 6541 (1958).
10. *Dewar M. J. S.*, The Electronic Theory of Organic Chemistry, Clarendon Press, Oxford, 1949.
11. *Brown H. C., Brady J. D.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 3570 (1952).
12. *Rundle R. E., Goring J. H.*, J. Am. Chem. Soc., 72, 5337 (1950).
13. *Olah G. A., Kuhn S. J., Flood S. H.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 4571 (1961).
14. *Hammond G. S.*, J. Am. Chem. Soc., 77, 334 (1955).
15. *Norman R. O. C., Taylor R.*, Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds, Elsevier Publishing Co., New York, 1965.
16. а) *Olah G. A., Kuhn S. J., Flood S. H.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 4571 (1961).
    б) *Olah G. A., Kuhn S. J.*, in «Friedel-Crafts and Related Reactions», Vol. III, Part 2, Interscience Publishers, New York, 1964, p. 1461.
    в) *Olah G. A., Kuhn S. J., Flood S. H., Evans J. C.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 3687 (1962).
    г) *Fisher A., Packer J., Vaughan J., Wright G. J.*, J. Chem. Soc., 1964, 3687.
    д) *Jenkins R. L., McCullough R., Booth C. F.*, Ind. Eng. Chem., 22, 31 (1930).
    е) *Semamura O., Mizuno Y.*, J. Chem. Soc., 1958, 3875.
    ж) *Hayashi E., Inana K., Ishikara T.*, J. Pharm. Soc. Japan, 79, 972 (1959).
    з) *Knowles J. R., Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., 1960, 4885.
    и) *Holleman A. F., de Bruyn B. R.*, Rec. Trav. Chim., 19, 188 (1900).
    к) *Paul M. A.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 5332 (1958).
    л) *Poberts J. D., Sanford J. K., Sixma F. L. J., Cerfontain H., Zagt R.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 4525 (1954).
    м) *Arnall F., Lewis T.*, J. Soc. Chem. Ind., 48, 159T (1929).
    н) *Kovacic P., Hiller J. J., Jr.*, J. Org. Chem., 30, 2871 (1965).
    о) *Griffiths P. H., Walkey W. A., Watson H. B.*, J. Chem. Soc., 1934, 631.
    п) *Halvarson K., Melander L.*, Arkiv Kemi, 11, 77 (1957).
17. а) *Norman R. O. C., Taylor R.*, Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds, Elsevier Publishing Co., New York, 1965, p. 66.
    б) *Ridd J. H.*, in «Studies on Chemical Structure and Reactivity» John Wiley and Sons, New York, 1966, p. 141.
18. *Knowles J. R., Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., 1960, 4885.
19. *Hughes E. D., Ingold C. K., Reed R. I.*, J. Chem. Soc., 1950, 2400.
20. *Craccio L. L., Marcus R. A.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 1838 (1962).
21. *Fisher A., Packer J., Vaughan J., Wright G. J.*, J. Chem. Soc., 1964, 3687.
22. *Anderson A. G., Nelson J. A., Tazuma J.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 4980 (1953).
23. *Brown H. C., Wirkkala R. A.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 1447 (1966).
24. а) *Brown H. C., Stock L. M.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 1421 (1957).
    б) *Brown H. C., Wirkkala R. A.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 1447 (1966).
    в) *Cohen H., Hughes E. D., Jones M. H., Peeling M. A.*, Nature, 169, 291 (1951).
    г) *Ingold C. K., Lapworth A., Rothstein E., Ward D.*, J. Chem. Soc., 1931, 1959.
25. *Paul M. A.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 5329 (1958).
26. *Tolgyesi W. S.*, Can. J. Chem., 43, 343 (1965).
27. *Stock L. M.*, J. Org. Chem., 26, 4120 (1961).
28. а) *Halverson K., Melander L.*, Ark v Kemi, 11, 77 (1957).
    б) *Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., 1961, 3030.
    в) *De La Mare P. B. D., Ridd J. H.*, Aromatic Substitution, Nitration and Halogenation, Academic Press, New York, 1959, p. 76.
29. *Kovacic P., Hiller J. J., Jr.*, J. Org. Chem., 30, 2871 (1965).
30. а) *Griffiths P. H., Walkey W. A., Watson H. B.*, J. Chem. Soc., 1961, 3610.
    б) *Kovacic P., Hiller J. J., Jr.*, J. Org. Chem., 30, 2871 (1965).
    в) *Halvarson K., Melander L.*, Arkiv Kemi, 11, 77 (1957).
    г) *Bachman G. B., Vogt C. M.*, J. Am. Chem. Soc., 80, 2987 (1958).
    д) *Holleman A. F.*, Chem. Rev., 1, 187 (1925).
    е) *Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., 1961, 3030.
    ж) *Harvey D. R., Norman R. O. C.*, J. Chem. Soc., 1962, 3822.
    з) *Jenkins R. L., McCullough R., Booth C. F.*, Ind. Eng. Chem., 22, 31 (1930).

и) *Bell F., Kenyon J., Robinson P. H.*, J. Chem. Soc., **1926**, 1239.
к) *Billings C. J., Norman R. O. C.*, J. Chem. Soc., **1961**, 3885.
31. а) *Stock L. M.*, J. Org. Chem., **26**, 4120 (1961).
б) *Knowles J. R., Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., **1960**, 4885.
32. *Kornblum N., Berrigan R. J., LeNoble W. J.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1141 (1963).
33. *Olah G. A., Olah J. A., Overchuk N. A.*, J. Org. Chem., **30**, 3373 (1965).
34. а) *Bamberger E., Landsteiner K.*, Chem. Ber., **26**, 485 (1893).
б) *Bamberger E.*, Chem. Ber., **27**, 359, 384 (**1894**); **28**, 399 (1895); **30**, 1248 (1897).
35. а) *Clager J., Hughes E. D., Ingold C. K., James A. T., Jones G. T., Roberts E.*, J. Chem. Soc., **1950**, 2657.
б) *Hughes E. D., Jones G. T.*, J. Chem. Soc., **1950**, 2678.
36. *Holleman A. F., Hartogs J. S., van der Linden T.*, Chem. Ber., **44**, 704 (1911).
37. *Bunton C. A., Hughes E. D., Ingold C. K., Jacobs D. I. H., Jones M. H., Minkoff G. J., Reed R. I.*, J. Chem. Soc., **1950**, 2628.
38. *Kobe K. A., Levin H.*, Ind. Eng. Chem., **42**, 352, 356 (1950).
39. *Kleene R. D.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2259 (1949).
40. а) *Holleman A. F.*, Chem. Rev., **1**, **187** (1925).
б) *Wibaut J. P., van Strik R.*, Rec. Trav. Chim., **77**, 317 (1958).
в) *Baker J. W., Moffitt W. G.*, J. Chem. Soc., **1931**, 314.
г) *Cooper K. E., Ingold C. K.*, J. Chem. Soc., **1927**, 836.
41. *Ward E. R., Johnson C. D., Day L. A.*, J. Chem. Soc., **1959**, 487.
42. *Хэммонд Г., Хауторн М.*, в кн. «Пространственные эффекты в органической химии», ИЛ, М., 1960.
43. *Hammond G. S., Douglas K. J.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1184 (1959).
44. а) *McGary C. W., Okamoto Y., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3037 (1955).
б) *Yukawa Y., Tsuno Y.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **32**, 971 (1959).
в) *Knowles J. R., Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., **1960**, 4885.
45. а) *Stock L. M.*, J. Org. Chem., **26**, 4120 (1961).
б) *Okamoto Y., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4976 (1958).
в) *Stock L. M., Brown H. C.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1242 (1962).
46. *Hine J.*, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, 1956, p. 72.
47. *Фанта П., Тарбелл Д.*, в сб. «Синтезы органических препаратов,» т. 3, ИЛ, М., 358 (1952).
48. *Фьюзон Р.*, Реакции органических соединений, изд-во «Мир», М., 1966.
49. а) *Knowles J. R., Norman R. O. C., Radda G. K.*, J. Chem. Soc., **1960**, 4885.
б) *Paul M. A.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5332 (1958).
в) *Roberts J. D.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4525 (1954).
г) *Knowles J. R., Norman R. O. C.* J. Chem. Soc., **1961**, 2938.
50. *Bonnett R., Stephenson G. F.*, J. Org. Chem., 30, 2791 (1965).
51. а) *Cram D. J., Partos R. D.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1273 (1963).
б) *Sondheimer F., Shani A.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 3168 (1964).
в) *Cook J. W., Loudon J. D., Steel D. K. V.*, J. Chem. Soc., **1954**, 530.
г) *Anderson A. G., Scotoni R., Cowles E. J., Fritz G.*, J. Org. Chem., **22**, 1193 (1957).
д) *Браун Ч., Кук К., Мерритт Ч. мл., Руссо Дж.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ. М., 368 (1953).
е) *Howard J. C.*, in «Organic Syntheses,» Coll. Vol. IV, John Wiley and Sons, New York, 1963, p. 42.
ж) *Бэкле Р., Беллис М.*, в сб. «Синтезы органических препаратов» т. 5, ИЛ, М., 19 (1954).
з) *Фанта П., Тарбелл Д.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 3, ИЛ, М., 358 (1952).
и) *Fetscher C. A.*, in «Organic Syntheses.» Coll. Vol. IV, John Wiley and Sons, New York, 1963, p. 735.
к) *Коуб К., Думани Г.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 5, ИЛ, М., 360 (1952).
л) *Robertson G. R.*, Laboratory Practice of Organic Chemistry, Macmillan, New York, 1954, p. 252.
м) *Фитч Г.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ, М., 374 (1953).
н) *Инке Р., Ребеман К., Уайзингер Б., Аллес Г.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ, М., 180 (1953).
о) *Robertson G. R.*, Laboratory Practice of Organic Chemistry, Macmillan, New York, 1954, p. 255.
п) *Тэйлор Э. мл., Кроветти А.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 8, ИЛ. М., 27 (1958).
р) *Брюстер Р., Уильямс В., Филлипс Р.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 3, ИЛ, М., 214 (1952).
с) *Шультц Г.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ, М., 203 (1953).
т) *Вулфолк Э., Орчин М.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ, М., 490 (1953).

52. *Whitmore F. C.*, in «Organic Chemistry», Vol. II, Dover Publications, New York, 1961, p. 633.
53. *Radcliffe L. G., Pollitt A. A.*, J. Soc. Chem. Ind. (London), **40**, 45T (1921).
54. *Ноуэлл Г., Джонсон Ф.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 2, ИЛ, М., 377 (1949).
55. *Illuminati G., Illuminati M. P.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2159 (1953).
56. *Miller R. C., Noyce D. S., Vermeulen T.*, Ind. Eng. Chem., **56**, 43 (1964).
57. *Cheronis N. D., Entrikin J. B.*, Semimicro Qualitative Organic Analysis, Interscience Publishers, New York, 1961.
58. *Gillespie R. J., Norton D. G.*, J. Chem. Soc., **1953**, 971.
59. *Plażak E., Roupuszyński S.*, Rocz. Chem., **32**, 681 (1958); Chem. Abstr., **53**, 3111 (1959).
60. *Lauer W. M., Matson G. W., Stedman G.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6439 (1958).
61. *Gold V., Tye F. L.*, J. Chem. Soc., **1952**, 2172, 2184.
62. а) *McLean C., van der Waals J. H., Mackor E. L.*, Mol. Phys., **1**, 247 (1958).
б) *Dallinga G., Ter Maten G.*, Rec. Trav. Chim., **79**, 737 (1960).
63. *Sternbach L., Fryer R. I., Keller O., Metlesics W., Sach G., Steiger N.*, J. Med. Chem., **6**, 261 (1963).
64. *Fryer R. I., Early J. V., Sternbach L.*, J. Org. Chem., **30**, 521 (1965).
65. *Curd F. H. S., Graham W., Richardson D. N., Rose F. L.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1613.
66. *Bacharach G., Haut A. H., Caroline L.*, Rec. Trav. Chim., **52**, 413 (1933).
67. *Noland W. E. Smith L. R., Rush K. R.*, J. Org. Chem., **30**, 3457 (1965).
68. *Schofield K.*, Quart. Rev., **4**, 382 (1950).
69. а) *Noland W. E., Smith L. R., Johnson D. C.*, J. Org. Chem., **28**, 2262 (1963).
б) *Noland W. E., Rush K. R., Smith L. R.*, J. Org. Chem., **31**, 65 (1965).
в) *Noland W. E., Rush K. R.*, J. Org. Chem., **31**, 70 (1965).
70. *Ridd J. H., Utley J. H. P.*, Proc. Chem. Soc., **1964**, 24.
71. *Несмеянов А. Н., Толстая Т. П., Исаева Л. С., Гриб А. В.*, ДАН СССР, **133**, 602 (1960).
72. *Brown K., Katritzky A. R.*, Tetrahedron Letters, **1964**, 803.
73. *Nightingale D. V.*, Chem. Rev., **40**, 117 (1947).
74. *Hodgson H. H., Nixon J.*, J. Chem. Soc., **1930**, 1085.
75. *Olah G. A., Kuhn S. J.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1067 (1964).
76. *Myhre P. C., Beug M.*, J. Am. Chem. Soc., **88**, 1568 (1966).
77. *Doumani T. F., Kobe K. A.*, J. Org. Chem., **7**, 1 (1942).
78. *Deans F. B., Eaborn C.*, J. Chem. Soc., **1957**, 498.
79. *Benkeser R. A., Landesman H.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 904 (1954).
80. *Newton A.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2434 (1943).
81. а) *Reverdin F.*, Chem. Ber., **40**, 2442 (1907).
б) *Reverdin F.*, Bull. Soc. Chim., [4], **1**, 618 (1907).
82. а) *Bentley W. B.*, Am. Chem. J., **24**, 171 (1900).
б) *DeLange M. P.*, Rec. Trav. Chim., **45**, 19 (1926).
83. *Сьютер Ч.*, Химия органических соединений серы, ИЛ, М., 1951.
84. *Schmidt E., Fischer H.*, Chem. Ber., **53**, 1529 (1920).
85. *Reid D. H., Stafford W. H., Stafford W. L.*, J. Chem. Soc., **1958**, 1118.
86. *Riordan J. F., Sokolovsky M., Vallee B. L.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 4104 (1966).
87. *Grubert H., Rinehart K. L.*, Tetrahedron Letters, **12**, 16 (1959).
88. *Helling J. F., Schechter H.*, Chem. Ind. (London), **1959**, 1157.
89. *Angeli A., Alessandri L.*, Atti. Acad. Real. Lincei, [5], **20**, 311 (1910).
90. *Morgan K. J., Morrey D. P.*, Tetrahedron, **22**, 57 (1966).
91. *Battegay M., Brandt P.*, Bull. Soc. Chim., [4], **31**, 910 (1922).
92. *Treibs W.*, Angew. Chem., **67**, 76 (1955).
93. а) *Kohn M., Grün S.*, Monatsh. Chem., **45**, 663 (1924).
б) *Schill G.*, Chem. Ber., **99**, 714 (1966).
94. *Ланели В.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 3, ИЛ, М., 211 (1952).
95. а) *Holmes R. R., Bayer R. P.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3454 (1960).
б) *Emmons W. D.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5528 (1957).
в) *Emmons W. D.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3470 (1954).
96. *Wiley R. H., Hartman J. L.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 494 (1951).
97. *Craig L. C.*, J. Am. Chem. Soc., **56**, 231 (1934).
98. *Kirpal A., Bohm W.*, Chem. Ber., **64**, 767 (1931); **65**, 680 (1932).
99. а) *Hodgson H. H., Heyworth F., Ward E. R.*, J. Chem. Soc., **1948**, 1512.
б) *Ward E. R., Johnson C. D., Hawkins J. G.*, J. Chem. Soc., **1960**, 894.
в) *Hodgson H. H., Mahadevan A. P., Ward E. R.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1392.
г) *Hodgson H. H., Marsden E. J.*, J. Chem. Soc., **1944**, 22.
100. *Старки Е.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 2, ИЛ, М., 227 (1949).
101. *Shapiro R.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2948 (1964).
102. *Cooper K. E., Ingold C. K.*, J. Chem. Soc., **1927**, 836.
103. *Riebsomer J. L.*, Chem. Rev., **36**, 157 (1945).
104. *Тимов А. И.*, ЖОХ, **18**, 190 (1948).

105. *Шорыгин П. П., Топчиев А. В., Ананьина В. А.*, ЖОХ, 8, 981 (1938).
106. *Shorygin P. P., Topchiev A.*, Chem. Ber., **69B**, 1874 (1936).
107. *den Hertog H. J., Jr., Overhoff J.*, Rec. Trav. Chim., **49**, 552 (1930).
108. *Foote C. S., Engel P., Del Pesco T. W.*, Tetrahedron Letters, **31**, 2669 (1965).
109. *Аванесов Д., Вяцкин И.*, РЖХ, **2**, 43 (1939); Chem. Abstr., **34**, 2262 (1940).
110. *Helling J. F., Shechter H.*, Chem. Ind. (London), **1959**, 1157.
111. *Westheimer F. H., Segel E., Schramm R.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 773 (1947).
112. *Bamberger E.*, Chem. Ber., **30**, 506 (1897).
113. *Kunz J.*, Chem. Ber., **31**, 1528 (1898).
114. *Cook J. W., Loudon J. D., Steel D. K. V.*, J. Chem. Soc., **1954**, 530.
115. *Banthorpe D. V., Thomas J. A., Williams D. L. H.*, J. Chem. Soc., **1965**, 6135.
116. *Banthorpe D. V., Hughes E. D., Williams D. L. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 5349.
117. *White W. N., Wolfarth E. F., Klink J. R., Kindig J., Hathaway C., Lazdins D.*, J. Org. Chem., **26**, 4124 (1961).
118. *Bamberger E.*, Chem. Ber., **26**, 472 (1893); **27**, 363 (1894).
119. *Freeman J. P., Shepard I. G.*, Org. Syn., **43**, 83 (1963).
120. *Emmons W. D., Freeman J. P.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4387 (1955).
121. *Brownstein S., Bunton C. A., Hughes E. D., J. Chem. Soc., **1958**, 4354.*
122. *White W. N., Lazdins D., White H. S.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1517 (1964); *White W. N., Hathaway C., Huston D.*, J. Org. Chem., **35**, 737 (1970).
123. *Bradfield A. E., Orton K. J. P.*, J. Chem. Soc., **1929**, 915.
124. *Прайс Ч., Вонг Синг-Ту*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ, М., 376 (1953).
125. *Ходгсон Х.*, и др., в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 4, ИЛ, М. 206 (1953).
126. *Расселл А.*, и др., в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 3, ИЛ, М., 201 (1952).
127. *Реверден Ф.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 1, ИЛ, М., 199 (1949).
128. *Ward E. R., Coulson T. M.*, J. Chem. Soc., **1954**, 4545.
129. *Tanida H., Ishitobi H.*, Tetrahedron Letters, **15**, 807 (1964).
130. *Tanida H., Muneyuki R.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 4794 (1965).
131. *Blatt A. H., Bach S., Kresch L. W.*, J. Org. Chem., **22**, 1693 (1957).
132. *Mozingo R., Harris S. A., Wolf D. E., Hoffhine C. E., Jr., Easton N. R., Folkers K.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 2092 (1945).
133. *Blatt A. H., Gross N., Tristram E. W.*, J. Org. Chem., **22**, 1588 (1957).
134. *Fox F. A., Threlfall T. L.*, Org. Syn., **44**, 34 (1964).
135. *Herz W., Tsai L.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4184 (1954).
136. *Lee T. B., Swan G. A.*, J. Chem. Soc., **1956**, 771.
137. *Lindemann H.*, Chem. Ber., **57**, 555 (1924).
138. *Tucker S. H., Preston R. W. G., Cameron J. M. L.*, J. Chem. Soc., **1942**, 500.
139. *Hale W. J., Hoyt W.*, J. Am. Chem. Soc., **37**, 2551 (1915).
140. *Mendenhall G. D., Smith P. A. S.*, Org. Syn., **46**, 85 (1966).
141. *Simons J. H., Passino J. M., Archer S.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 608 (1941).
142. *Thomas R. J., Anzelotti W. F., Hennion C. F.*, Ind. Eng. Chem., **32**, 908 (1940).
143. *Топчиев А. В.*, Нитрование углеводородов и других органических соединений, Изд-во АН СССР, М., 1956.
144. *Raudnitz H.*, Chem. Ber., **60**, 738 (1927).
145. *Wright H. R., Donalson W. J.*, пат. США 2416974; Chem. Abstr., **41**, 3485 (1947).
146. *Colonna H.*, Pubbl. Ist. Chim. Univ. Bologna, **2**, 3 (1943); Chem. Abstr., **41**, 754 (1947).
147. *Colonna H., Andrisano R.*, Pubbl. Ist. Chim. Univ. Bologna, **3**, 3 (1944); **4**, 3 (1945); Chem. Abstr., **41**, 754 (1947).
148. *Hetherington G., Robinson P. L.*, J. Chem. Soc., **1954**, 3512.
149. *Kuhn S. J., Olah G. A.*, J. Am. Chem. Soc., 83, 4564 (1961).
150. *Price C. C., Sears C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3276 (1953).
151. *Bachman G. B., Hokama T.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4370 (1957).
152. *Penck L. A.*, J. Am. Chem. Soc., 49, 2536 (1927).
153. *Battegay M.*, Bull. Soc. Chim. France, **43**, 109 (1928).
154. *Schaarschmidt A.*, Chem. Ber., **57**, 2065 (1924).
155. *Schaarschmidt A.*, Angew. Chem., **39**, 1457 (1926).
156. *Schaarschmidt A., Balzerkiewicz H., Gante J.*, Chem. Ber., 58, 499 (1925).
157. *Тимов А. И.*, ЖОХ, **7**, 591, 667 (1937).
158. *Sprague R. W., Garrett A. B., Sisler H. H.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1059 (1960).
159. *Andrews J. L., Keefer R. M.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4169 (1951).
160. *Bachman G. B., Feuer H., Bluestein B. R.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6188 (1955).
161. *Bachman G. B., Vogt C. M.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2987 (1958).
162. *Aynsley E. E., Hetherington G., Robinson P. L.*, J. Chem. Soc., **1954**, 1119.
163. *Bachman G. B., Dever J. L.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5871 (1958).
164. *Wright O. L., Teipel J., Thoennes D.*, J. Org. Chem., **30**, 1301 (1965).
665. *Kosuge T., Yokota M., Sawanishi H.*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **13**, 1480 (1965).
166. *Kupas C. A., Pearson R. L.*, J. Am. Chem. Soc., 90, 4742 (1968).
167. *Bruice T. C., Gregory M. J., Walters S. L.*, J. Am Chem. Soc., **90**, 1612 (1968).

2

Ориентирующее влияние нитрогруппы в реакциях электрофильного и радикального ароматического замещения

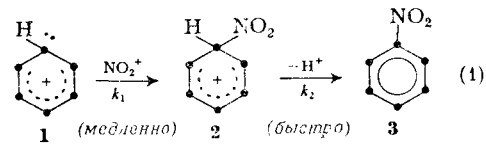
Т. УРБАНСКИЙ

Warsaw Institute of Technology (Politechnika), Warszawa, Poland

I. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

А. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время уже установлено, что нитрование протекает в результате действия положительно заряженного иона (т. е. катиона) NO_2^+. Поэтому, согласно хорошо известной номенклатуре, введенной Ингольдом [1], нитрование, будучи ионной реакцией, является электрофильным замещением (или «катионодным» замещением по Лепуорту [2] и Робинсону [3]). При электрофильном замещении оба электрона, участвующие в образовании новой ковалентной связи, например связи между ароматическим соединением и электрофильным реагентом, предоставляются ароматическим соединением [уравнение (1)]. В соединении 1 «свободные» электроны предоставляются



(1)

ароматической системой (π-электронным секстетом). Присоединение электрофильного агента NO_2^+ приводит к образованию промежуточного σ-комплекса 2 —«промежуточного комплекса Уэланда» [4]. Экспериментальные данные, в частности результаты работ Меландера [5], свидетельствуют, что стадия образования комплекса 2 определяет скорость процесса. Суммарная реакция является реакцией второго порядка и отвечает механизму S_E, т. е. представляет собой бимолекулярное электрофильное замещение.

Б. ОРИЕНТИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НИТРОГРУППЫ

1. Исторический обзор [6]

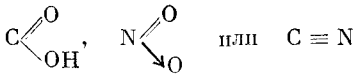
Систематическое изучение ароматического замещения стало возможным только после того, как были разработаны методы определения точного соотношения образующихся *орто-*, *мета-* и *пара*-изомеров бензола. Первые попытки сформулировать правила ориентации были предприняты уже в 1875 г. Хюбнером [7] и в следующем году — Нелтингом [8].

Они установили, что замещение производных бензола в *орто-* и *пара*-положения происходит без одновременного замещения в *мета*-положение, направление реакции зависит в большой степени от того, какие заместители уже имеются в бензольном кольце. Нелтинг пытался установить связь

между ориентирующим влиянием заместителя и его структурой. Он показал, что *мета*-ориентирующие группы, такие, как NO_2^+, SO_3H и COOH, обладают кислотными свойствами, тогда как щелочные (например, NH_2) или нейтральные группы (например, CH_3 и Cl) являются *орто-* и *пара*-ориентантами.

Это правило, однако, не объясняет, почему OH-группа в фенолах является *орто-* и *пара*-ориентантом, хотя ее следует рассматривать как кислотную.

Позднее Армстронг [9], а затем Форлендер [10] обратили внимание на тот факт, что к числу *мета*-ориентантов относятся и простые заместители, содержащие двойную или тройную связь, например



Это правило некоторое время являлось общепринятым, однако впоследствии был обнаружен целый ряд исключений.

Крам Браун и Гибсон [11] выдвинули оригинальную концепцию правила замещения. Рассматривая заместитель X в C_6H_5X как производное от HX, они утверждали, что если HX можно окислить в одностадийном процессе до HOX, то X должен быть *мета*-ориентантом, например группа NO_2 должна быть *мета*-ориентантом, так как HNO_2 можно окислить до $HONO_2$.

Наиболее важные систематизированные экспериментальные данные приведены в работах Холлемана [12, 13]. Он также изучал реакции замещения дизамещенных производных бензола C_6H_4XY и установил, что две группы оказывают еще более сильное ориентирующее влияние. Очень часто выводы Холлемана основаны на результатах кинетических исследований. Так, определив относительные скорости реакций замещения и выходы продуктов, Холлеман классифицировал заместители не только по их ориентирующему влиянию, но и по «ориентирующей силе» (табл. 1).

Таблица 1

«Ориентирующая сила» заместителей

орто-пара-Ориентанты	$OH > NH_2 > NR_2 > NH-$Ацил $> Cl >$ $> Br > CF_3 >$ высшие алкилы $> I$
мета-Ориентанты	$COOH > SO_3H > NO_2$

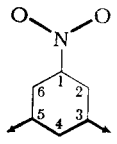
Хотя это правило эмпирическое, оно помогает предсказывать характер продуктов замещения для большинства ароматических соединений. Так, если нитровать *м*-нитротолуол, то нитрогруппа займет *орто-* и *пара*-положения относительно метильной группы. Из этого экспериментального факта, по мнению Холлемана, следует, что ориентирующее влияние нитрогруппы слабее, чем метильной группы.

Холлеман также отметил, что *орто-пара*-ориентирующие заместители увеличивают скорость ароматического (или, по современной терминологии, электрофильного) замещения, тогда как *мета*-ориентанты сильно понижают ее. Например, фенол, OH-группа которого ориентирует в *орто-* и *пара*-положения, можно легко пронитровать даже слабой азотной кислотой, в то время как нитробензол, содержащий ориентирующую в *мета*-положение нитрогруппу, нитруется лишь смесью концентрированных азотной и серной кислот. Для хлорирования или сульфирования нитробензола также тре-

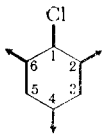
буются жесткие условия (в частности, высокая температура). В общем скорость реакций нитробензола почти в 10^7 раз меньше, чем у бензола.

Хаммик и Иллингворс [14], а также Месон и сотр. [15] пытались выявить общие правила ориентации при замещении.

В 1902 г. Флюршайм [16] попытался объяснить правила замещения с более современных позиций. Он ввел понятие относительно слабого и сильного распределения «химического сродства» в ароматическом кольце. Различие реакционной способности отдельных атомов кольца, вызванное влиянием *мета*-(NO_2) и *орто-пара*-(Cl) ориентирующих заместителей, показано на примере соединений **4** и **5** соответственно:



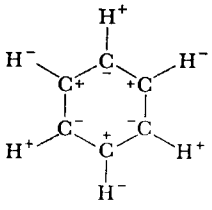
4



5

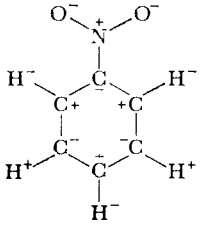
Важнейшей особенностью теории Флюршайма было введение представления о том, что чередование зарядов может вызываться даже заместителями, относительно удаленными от другой части молекулы.

Чередование зарядов атомов в любом замещенном производном бензола было отмечено также позднее Фрайем [18], который предположил, что положительные и отрицательные заряды сосредоточены на атомах, входящих в состав ароматической молекулы. Согласно выдвинутой им теории, бензол имеет следующую формулу:

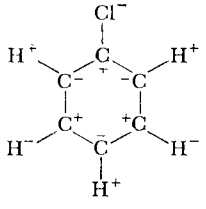


6

и нитрогруппа должна наводить положительный заряд у атомов водорода в *мета*-положениях (структура **7**), в то время как хлор, будучи электроотрицательным заместителем, должен наводить положительный заряд у атомов водорода, находящихся в *орто-* и *пара*-положениях (структура 8).



7

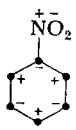


8

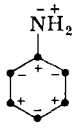
Фрай также установил, что положительно заряженные атомы водорода легко замещаются. Идея чередования положительных и отрицательных зарядов была развита Лаури [19]. Он видоизменил предложенную Фраем

формулу бензола так, чтобы она не противоречила теории валентности Льюиса — Ленгмюра.

Впоследствии Форлендер [20] объединил теории Флюршайма и Фрая и сформулировал общее правило замещения, которое соответствовало экспериментальным данным. По Форлендеру, различие между *мета-* и *орто-пара*-ориентирующими заместителями, представленными структурами **9** и **10**, состоит в следующем: «При получении дизамещенного производного бензола



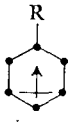
9



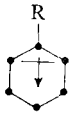
10

путем галогепирования и нитрования монозамещенного производного второй заместитель должен ориентироваться положительными элементами боковой цепи ($C_6H_5E^+$) преимущественно в *мета*-положение, отрицательными элементами ($C_6H_5E^-$) преимущественно в *пара-орто*-положение».

Позднее Летимер и Портер [21] отметили, что в механизме ориентирующего эффекта важную роль играет полярность связи между углеродным атомом кольца и «ключевым атомом» заместителя. Почти одновременно Саттон [22], основываясь на данных измерений дипольных моментов различных производных бензола, ввел понятие наведенного дипольного момента: $\Delta\mu = \mu_{аром} - \mu_{алиф}$, где $\mu_{аром}$ и $\mu_{алиф}$ — дипольные моменты ароматического и третичного алифатического соединения соответственно. В присутствии *мета*-ориентирующего заместителя (структура **11**) $\Delta\mu$ — отрицательная величина (от —0,18 до —0,88); в присутствии *орто-пара*-ориентирующего заместителя (структура **12**) $\Delta\mu$ — положительная величина (0,21—0,88).



11



12

Наведенный момент для нитрогруппы составляет —0,88 (он был вычислен из $\mu_{аром} = -3{,}93$ и $\mu_{алиф} = -3{,}05$).

Согласно более поздним данным [23], дипольный момент нитрогруппы равен —0,52. Это значение получено в результате измерений, проведенных для нитробензола и *трет*-нитробутана в газовой фазе.

Свирбели [24] развил эту идею далее и установил, что если дипольный момент монозамещенного производного бензола больше, чем 2,07 D, то дальнейшее замещение должно идти в *мета*-положение. Так как дипольный момент нитробензола составляет 4,08 D, то он является *мета*-ориентантом. Эйринг и Рай [25] вычислили дипольные моменты и распределение зарядов, исходя из величин скоростей нитрования замещенных производных бензола. Интересный подход к проблеме ориентирующего влияния заместителей в электрофильном замещении был применен Титовым [91]. Он разделил все заместители на 2 группы: 1) заместители, облегчающие окисление бензольного кольца до хиноидного, и 2) заместители, затрудняющие образование хиноидной системы.

Электронодонорные группы, которые являются *орто-пара*-ориентантами, принадлежат к классу (1), а электроноакцепторные группы, которые, подобно нитрогруппе, являются *мета*-ориентантами, относятся к классу (2).

Можно полагать, что взгляды Фрая и Форлендера легли в основу более поздней электронной теории, развитой Лепуортом [26] и Робинсоном [27].

Лепуорт применил выдвинутые им ранее теории [28] полярности и химического обмена к ароматическому замещению. Он объяснил различие в реакционной способности отдельных атомов бензольного кольца действием заместителей полярного характера, которые вызывают наведение зарядов. Поляризация электронов может передаваться по ароматическому кольцу в момент реакции, точно так же как индуцируется противоположная полярность в сопряженных системах [28].

Важной особенностью теории Лепуорта [26] является то, что в ней подчеркивается важность присутствия в ориентирующей группе ключевого атома, имеющего четкий полярный характер. Чем сильнее выражен полярный характер ключевого атома, тем ярче проявляется какой-нибудь один тип замещения. Так, например, метильная группа в толуоле облегчает *орто-пара*-замещение, а выход *мета*-замещенного продукта составляет всего 4%. Это обусловлено очень слабой электроотрицательностью атома углерода и очень слабыми электроположительными свойствами атомов водорода в метильной группе. В то же время благодаря наличию очень сильного отрицательного заряда на атоме кислорода фенол замещается исключительно в *орто-* и *пара*-положения.

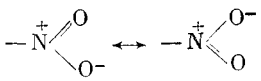
Робинсон [27] развил взгляды Лепуорта, а Ингольд [29, 30] совместно с другими английскими авторами ввел специальную терминологию и обозначения. Согласно этой терминологии, электрофильная группа, подобная нитрогруппе, обладает отрицательным индукционным эффектом «—I». Заметим, что Мейер [31] относил нитрогруппу к отрицательным заместителям.

Нуклеофильные заместители обладают положительным индукционным эффектом «+I».

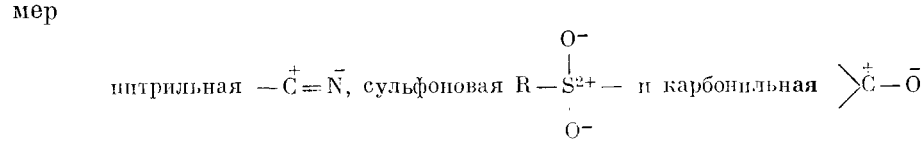
Английские исследователи ввели также понятие мезомерного эффекта «М», который может иметь другой знак, чем индукционный (для нитрогруппы это отрицательная величина). Мезомерный эффект может рассматриваться как частичное смещение заряда; его можно связать с понятием наведенного диполя $\Delta\mu$. Константа замещения по Гаммету σ для нитрогруппы положительная как для *мета-*, так и для *пара*-положений, и ее величина относительно высока. Это характерно для электроноакцепторных заместителей.

2. *мета*-Ориентирующее влияние нитрогруппы

Нитрогруппа представляет собой заместитель с диполярной структурой, в котором положительный конец формального диполя связан с ядром.

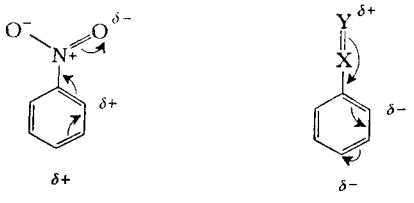


Подобную структуру имеют и другие *мета*-ориентирующие группы, например



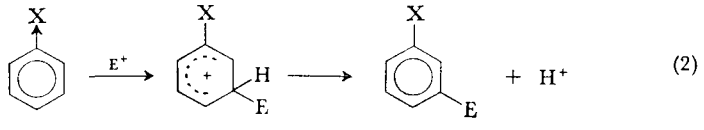
Норман и Тейлор [32] указывают, что заместители с диполярными двойными или тройными связями, в том числе и нитрогруппа, являются электроноакцепторными, поскольку для них характерен не только отрицательный индукционный эффект (электронная плотность у каждого атома углерода понижена), но и отрицательный же мезомерный эффект, что приводит к дальнейшему оттягиванию электронов от *орто-* и *пара*-атомов угле-

рода. Оба эффекта действуют в одном и том же направлении, и это приводит к усилению дезактивации всех положений ядра, и особенно *орто* и *пара*. Вследствие этого изолированная молекула, содержащая нитрогруппу (или другой *мета*-ориентирующий заместитель), должна поляризоваться так, как показано на примере структуры **13**; структура **14** показывает, как поляризуется молекула под действием *орто-пара*-ориентирующей группы.



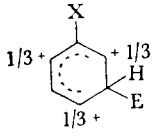
13 **14**

Механизм электрофильного замещения монопроизводных бензола, в которых *мета*-положение наименее дезактивировано, представлен приведенной ниже схемой:



15 **16** **17** (2)

Основываясь на данных расчетов по методу молекулярных орбиталей, «промежуточный комплекс Уэланда», например **16**, иногда изображают формулой **18**, где положительный заряд равномерно распределен между тремя атомами углерода. Однако данные измерения сдвигов протонов методом ЯМР в пентаметилциклогексадиенильном катионе не согласуются с предположением о равном распределении положительного заряда [33].

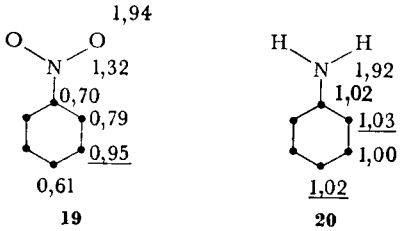


18

Структуры **13** и **14** дают качественную оценку распределения электронной плотности вокруг ароматического кольца.

Более современное количественное рассмотрение распределения зарядов в ароматических кольцах основано на теории молекулярных орбиталей и упрощенных расчетах по методу волновой механики [34, 35].

Результаты расчетов плотности π-электронов [36] для нитробензола представлены на диаграмме **19** (для сравнения на диаграмме **20** показано распределение π-электронов в анилине [35]).



19 **20**

Это еще раз свидетельствует, что замещение 19 в *мета*-положение происходит под действием положительно заряженных частиц (электрофилов).

Для установления ориентирующего влияния заместителей может быть полезно также вычислить энергию локализации, представление о которой ввел Уэланд [4].

3. *орто-пара*-Ориентирующее влияние нитрогруппы

Хотя нитрогруппа является *мета*-ориентантом, при нитровании нитробензола образуется заметное количество *о*- и некоторое (гораздо меньшее) количество *п*-динитробензола. Согласно Холлеману [13], при нитровании нитробензола выход *м*-динитробензола составляет 93,2%, *о*-динитробензола — 6,4%, а *п*-динитробензола — 0,3%. Отношение 1/2 *орто* : *пара* составляет 11 : 0. *орто*-Замещение более четко выражено при хлорировании нитробензола Cl^+; в этом случае *м*-, *о*- и *п*-хлорнитробензол образуются с выходами 80,9, 17,6 и 1,5% соответственно. Здесь сотношение 1/2 *орто* : *пара* меньше (5,9), но абсолютные величины много больше, чем в предыдущем случае.

Существует несколько противоречивых мнений относительно того, почему нитрогруппа приводит к такому высокому значению соотношения 1/2 *орто* : *пара*. Де ла Мэр и Ридд [37] выделяют три основные точки зрения на этот предмет:

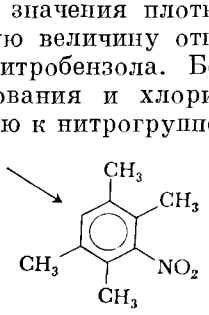
а) нитрогруппа и другие *мета*-ориентирующие группы специфически дезактивируют *пара*-положение [38];

б) в присутствии *мета*-ориентирующих групп *орто*-замещение может также происходить не непосредственно: первичное присоединение реагента к NO_2-группе сопровождается последующей перегруппировкой в *орто*-положение [39];

в) более низкие величины отношений 1/2 *орто* : *пара* обусловлены стерическими затруднениями в *орто*-положении [40, 41].

Однако сопоставление данных по ориентации ненасыщенных заместителей, сопряженных с ароматическим кольцом, показало, что численные значения отношений 1/2 *орто* : *пара* и 1/2 *мета* : *пара* уменьшаются одновременно на одинаковую величину. В связи с этим де ла Мэр и Ридд [37] предположили, что эти отношения определяются электронными, а не пространственными факторами.

Кроме того, вычисленные значения плотности π-электронов (диаграмма 19) предсказывают большую величину отношения 1/2 *орто* : *пара* при электрофильном замещении нитробензола. Бецоччи и Иллюминати [42] определили скорости бромирования и хлорирования 3-нитродурола (21) в *пара*-положение по отношению к нитрогруппе. Они нашли, что нитрогруп-



21

па оказывает сильное дезактивирующее действие, порядка 10^6—10^7, как и в случае 2-нитромезитилена и 3-нитроизодурола. Однако было найдено, что реакционная способность 21 по отношению к галогенам выше, чем это было предсказано, исходя из электронных эффектов при электрофильном замещении. Авторы полагают, что более высокая скорость реакции обусловлена тем, что в данном случае NO_2-группа выводится из копланарного

с ядром положения, что вызывает уменьшение ее мезомерного эффекта. В то же время в случае 2-нитромезитилена и 3-нитроизодурола, где происходит *мета*-замещение, наблюдается слабое уменьшение дезактивации. Ожидаемое здесь незначительное влияние мезомерного эффекта NO_2-группы перекрывается действием другого, противоположного фактора — усилением пространственных препятствий, затрудняющих приближение реагента к реакционному центру.

Следует также указать, что в ряду гомологов бензола влияние алкильных групп должно быть незначительным. Так, Норман и Радда [43] отметили, что, когда нитротолуолы подвергаются электрофильному замещению, электронодонорная метильная группа действует противоположно нитрогруппе: находящаяся в ядре нитрогруппа дестабилизирует промежуточное соединение **16**, причем влияние ее усиливается в ряду *мета* < *орто* < *пара*, и в этом же ряду возрастает стабилизирующее влияние, оказываемое на ядро метильной группой.

4. Ориентирующее влияние нитрогруппы, находящейся в боковой цепи кольца

мета-Ориентирующее влияние нитрогруппы, находящейся в боковой цепи, понижено по сравнению с NO_2-группой кольца. Оно уменьшается при увеличении расстояния между нитрогруппой и ароматическим кольцом, подвергающимся замещению. Соответствующие данные приведены в табл. 2.

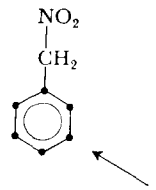
Таблица 2

Влияние нитрогруппы, находящейся в боковой цепи, на электрофильное замещение (нитрование)

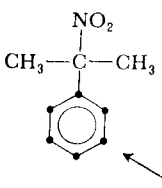
Соединение	Выход *м*-нитропроизводного, %	Литература
Нитробензол	93	44
Фенилнитрометан	67	
	48	45
Фенил-ω-нитроэтан	13	44
ω-Нитростирол	2	44, 46

Низкий выход *мета*-замещенного продукта в случае ω-нитростирола свидетельствует о том, что наличие нитрогруппы в винильном радикале, который, как известно, является *орто-пара*-ориентантом, не оказывает заметного влияния на направление электрофильного замещения.

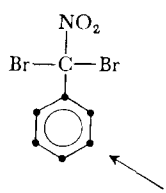
Влияние нитрогруппы, входящей в состав боковой цепи, на *мета*-замещение (например, нитрование) может изменяться также под влиянием других заместителей в этой цепи; это показано на примере структур **22**—**24** [46].



22
67%



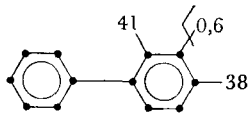
23
29%



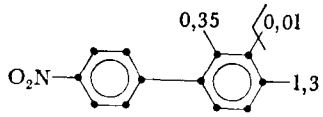
24
84%

Мицуно и Симамура [47] исследовали интересную проблему ориентирующего влияния *о*-, *м*- и *п*-нитрофенильной группы на электрофильное замещение.

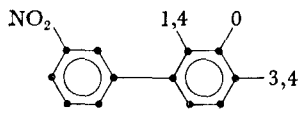
Они изучили реакцию нитрования мононитродифенила смесью азотной кислоты и уксусного ангидрида при 0 °С и нашли, что заместитель в нитрофенильной группировке оказывает дезактивирующее влияние, но в основном по отношению к орто- и пара-положениям. Значения относительных скоростей и отношение *орто* : *пара*-изомеров приведены на схемах **25—28**.



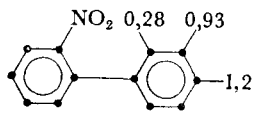
25 *орто:пара* 2,2



26 *орто:пара* 0,54



27 *орто:пара* 0,82



28 *орто:пара* 0,46

Авторы сделали вывод, что полярное влияние нитрофенильных групп такое же, как и у атомов галогенов.

В. НЕПРЯМОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

Бамбергер [48] предположил, что замещение (в том числе и нитрование) ароматических соединений, содержащих группу NH_2, протекает в основном как непрямая реакция. Выдвигая это предположение, Бамбергер основывался на полученных им ранее экспериментальных данных [49]: нитрат анилина превращается в фенилнитроамин (путем отщепления воды), а последний подвергается изомеризации в результате «перегруппировки Бамбергера» и дает *о*-нитроанилин и небольшой процент *п*-нитроанилина.

Бланксма [50] распространил гипотезу Бамбергера на непрямое нитрование ароматических аминов. Он считал, что похожий механизм должен реализоваться при нитровании фенолов: на первой стадии реакции могут образовываться нитраты фенолов, которые затем превращаются в С-нитросоединения.

Дальнейшие эксперименты по перегруппировке Бамбергера были проведены Ортоном и сотр. [51]. Они пришли к выводу, что эта перегруппировка катализируется кислотой.

Холлеман и сотр. [52] пытались проверить гипотезу Бамбергера сравнением ориентации в тех случаях, когда образование нитроанилина происходит двумя путями: 1) непосредственным замещением и 2) путем перегруппировки. Они нашли, что ориентация при перегруппировке может значительно отличаться от ориентации при прямом замещении. Так, при действии серной

кислоты на нитрат анилина образуется главным образом *п*- и *м*-нитроанилин и очень небольшое количество *орто*-производного, тогда как при перегруппировке фенилнитроамина, как и в опытах Бамбергера, в качестве основного продукта образуется *о*-нитроанилин.

Позднее был опубликован целый ряд работ по изучению перегруппировки Бамбергера.

Так, Хьюз и Джонс [53] пришли к следующим выводам:

1) катализируемая кислотой перегруппировка фенилнитроамина и нитрование анилина в сравнимых условиях представляют собой два процесса с совершенно различными типами ориентации;

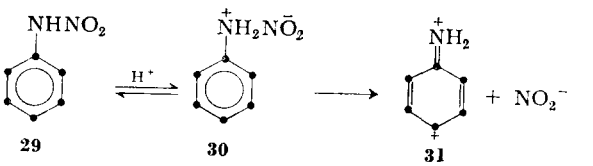
2) ни азотная кислота, ни другой нитрующий агент не являются промежуточными продуктами, имеющими сколь-нибудь важное значение в реакции Бамбергера;

3) в полярных растворителях катализируемая кислотой перегруппировка является по существу внутримолекулярной.

Перегруппировка осуществляется медленно, реакция имеет первый порядок [54]. Результаты опытов с использованием меченых атомов скорее всего подтверждают внутримолекулярный механизм реакции [55—57], так как в ходе процесса не было отмечено распада на ионы или радикалы, который должен наблюдаться при межмолекулярной рекомбинации фрагментов, возникающих из различных молекул. Однако сравнительно недавно Уайт и сотр. [58] установили, что в ходе реакции от нитроаминов отщепляются нитрит-ионы. Банторп и др. [56, 59] подтвердили достоверность этих данных.

Уайт [58] использовал метод изотопного разбавления. Он нашел, что N-нитро-N-метиланилин-^{14}C в 0,1 н. HCl при 40 °C дает 52,1% *о*-нитро-N-метиланилина, 30,9% *п*-нитро-N-метиланилина, 9,9% N-метиланилина и не дает *м*-нитро-N-метиланилина.

Банторп и др. [56, 59] обнаружили большое число данных, свидетельствующих против π-комплексного и клеточно-радикального механизма, и объяснили перегруппировку так, как это показано уравнением (3). В качестве промежуточных продуктов при перегруппировке могут, как считают авторы, образовываться C-нитриты.

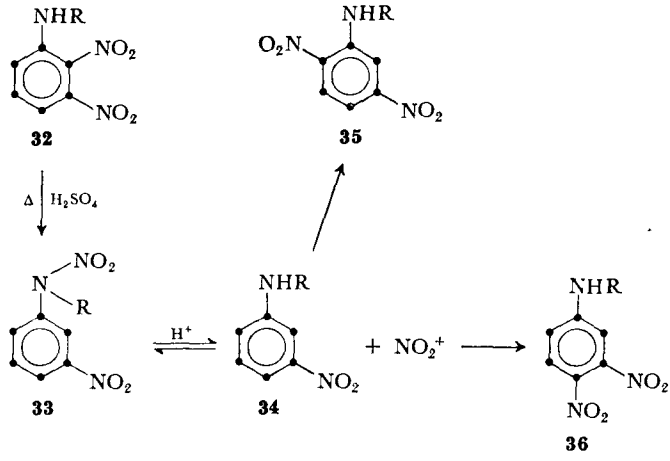


29 **30** **31** (3)

Банторп и Томас [60] нашли, что N-метил-N-нитро-1-нафтиламин в таких растворителях, как толуол, при нагревании до 100 °C, а также под действием ультрафиолетового излучения при комнатной температуре быстро перегруппировывается и образует 2- и 4-нитроизомеры. Эта реакция кажется более сложной, чем катализируемый кислотами процесс, однако пока не найдено доказательств в пользу механизма, включающего гомолитический или гетеролитический распад. Следовательно, здесь, так же как и в случае катализируемой кислотами перегруппировки, предполагается внутримолекулярная миграция.

Установлено, что причиной миграции нитрогруппы в C-нитропроизводных ароматических аминов, описанной Позекером и Скроччи [61], является перегруппировка Бамбергера. Эти авторы нашли, что при нагревании 2,3-динитроацетанилида с серной кислотой образуются 2,5-динитроанилин (46%), 3,4-динитроанилин (23%) и небольшое количество 2,3-динитроанилина (5%). Вначале считалось, что реакция нитрования может быть обратимой. Однако

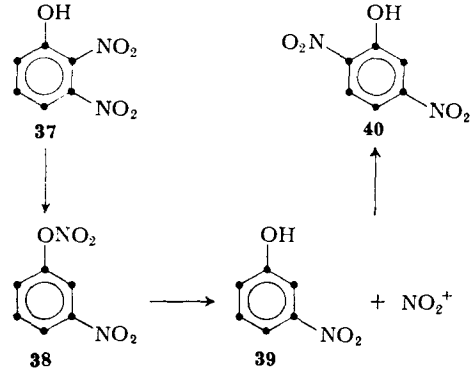
более поздние исследования [62] показали, что механизм реакции включает обратимую перегруппировку Бамбергера:



(4)

R = H *или* $COCH_3$

Нагревание 2,3-динитрофенола с серной кислотой приводит к его частичной изомеризации в 2,5-динитрофенол. Это явление, по-видимому, можно объяснить, используя гипотезу Бланксма [50], т. е. предположив, что на промежуточной стадии реакции образуется нитрат фенола [38]:



(5)

Другие динитросоединения, а именно их 2,5- и 3,4-производные, не подвергаются такой перегруппировке. Этот факт доказывает, что мигрировать может только та группа, которая испытывает пространственные затруднения, т. е. нитрогруппа, находящаяся в *орто*-положении к соседним группам.

По-видимому, обратимость С-нитрования должна быть ограничена вышеупомянутыми случаями. Обратимость в основном возможна тогда, когда присутствуют группировки типа NHR или OH, которые могут образовывать промежуточные соединения с подвижной нитрогруппой.

Подвижность *м*-нитрогруппы в нитропроизводных толуола была проверена Урбанским и Островским [63]. Эти исследователи выдерживали растворы различных нитропроизводных толуола в концентрированной серной кислоте при 90—95 °С в течение ~60 ч. По окончании выдержки были выделены *о*-нитротолуол (**41**), *м*-нитротолуол (**42**), *п*-нитротолуол (**43**), 2,4,6-тринитротолуол (**44**) и 2,4,5-тринитротолуол (**45**). Изменений в температурах кипения **41** и **42** и температурах плавления **43**—**45** обнаружено

не было. Однако оказалось, что растворы, содержащие **42** и **45**, в конце опытов дают слабую голубую окраску с дифениламином.

Однако Джори [64] сообщил, что при нагревании 9-нитроантрацена в смеси серной и трихлоруксусной кислот при 65—95 °С в течение 25 мин «запах окислов азота был заметным». Из реакционной смеси были выделены азотная кислота (81%) и антрахинон (21%); последний, вероятно, образуется при окислительном действии азотной кислоты. Гидролиз нитрогруппы в 9-нитроантрацене под действием кислоты, возможно, не является таким неожиданным, если учесть высокую реакционную способность этого положения [36].

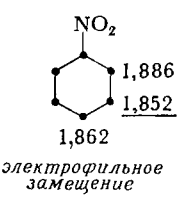
II. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ

А. ОРИЕНТИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НИТРОГРУППЫ

Если в ароматическом кольце присутствует «*мета*-ориентирующая группировка», подобная нитрогруппе, и кольцо подвергается воздействию свободного радикала, гомолитическое замещение происходит не в *мета*-, а в *орто*- и *пара*-положения, т. е. аналогично нуклеофильному замещению.

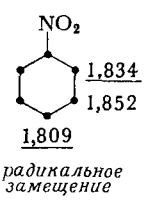
Исходя из теоретических соображений, Уэланд [4] указал, что любой радикальный реагент должен атаковать преимущественно *орто*- и *пара*-положения.

Ниже показаны (**46** и **47**) энергии локализации для соответствующих атомов в нитробензоле при электрофильном и радикальном замещениях и приведены (**48** и **49**) относительные скорости реакций электрофильного и радикального замещений при 18 и 80 °С соответственно, вычисленные [4] из энергий локализации атомов.



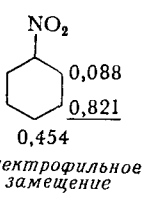
электрофильное замещение

46



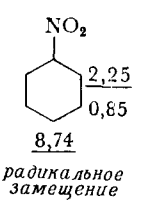
радикальное замещение

47



электрофильное замещение

48



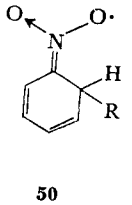
радикальное замещение

49

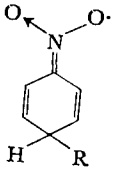
Различие между ориентирующими эффектами для этих двух типов замещения ясно видно, хотя экспериментальные величины могут несколько отличаться от рассмотренных.

Уэланд [65] также обратил внимание на возможное образование промежуточных соединений хиноидного типа (**50—52**). Эта точка зрения была позднее поддержана Вейсом и сотр. [66]. Основываясь на экспериментальных данных по окислению нитробензола под действием свободных радикалов (см. ниже), они сделали вывод, что влияние нитрогруппы связано с двумя факторами: 1) большей доступностью неспаренных электронов в *орто*- и *пара*-

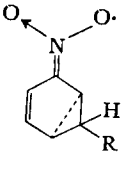
положениях и 2) большей стабильностью хиноидных структур **50** и **51**, чем **52**



50



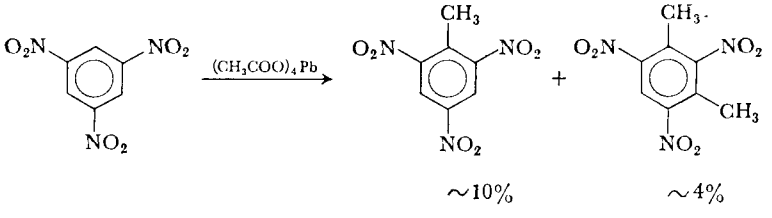
51



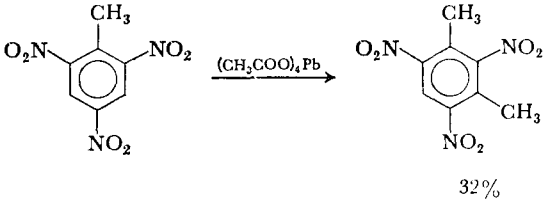
52

Хотя экспериментальные данные и не очень многочисленны, эти выводы кажутся вполне достоверными.

Так, Физер и сотр. [67] показали, что ароматические нитросоединения могут метилироваться при нагревании до 90—95 °С с тетраацетатом свинца в уксусной кислоте [уравнения (6) и (7)].



(6)

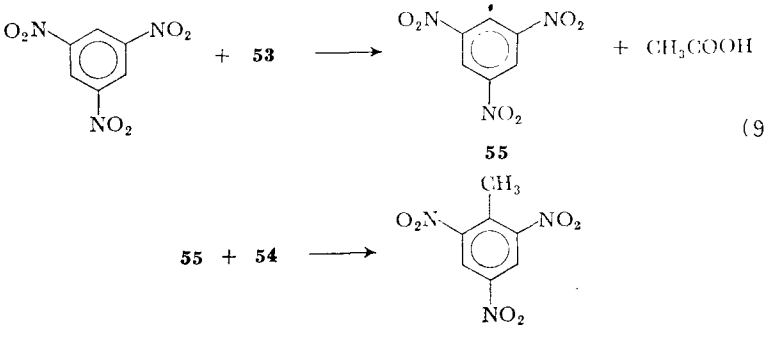


(7)

При термическом распаде тетраацетата свинца, вероятно, высвобождается ацетилокси-радикал **53**, который в результате декарбоксилирования выделяет метильный радикал **54**:

$$(CH_3COO)_4Pb \longrightarrow \underset{\mathbf{53}}{CH_3COO\cdot} \longrightarrow \underset{\mathbf{54}}{\cdot CH_3} + CO_2 \qquad (8)$$

Взаимодействие **53** с *симм*-тринитробензолом приводит к образованию радикала **55**, который затем реагирует с метильным радикалом **54**, давая 2,4,6-тринитротолуол:



(9)

Подобным образом протекает и фенилирование под воздействием тетрабензоата свинца.

Караш и др. [69] подтвердили образование свободных радикалов из тетраацетата свинца, однако Мошер и Кэр [70] считают, что метилирующее действие этого реагента является результатом ионной реакции, ведущей к образованию ионов карбония.

Уотерс и сотр. [71] изучали реакцию разложения *трет*-бутилперекиси в различных ароматических растворителях. В нитробензоле при 143 °С образуется нитротолуол; количества *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеров составляют соответственно 65,5, 6 и 28,5%.

Вейс и сотр. [66] исследовали реакцию нитробензола с гидроксильным радикалом **56**, генерируемым при взаимодействии перекиси водорода с солью двухвалентного железа [уравнение (10)], и получили *о*-нитрофенол (25—

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{3+} + HO^- + \underset{\mathbf{56}}{HO\cdot} \qquad (10)$$

30%), *м*-нитрофенол (20—25%) и *п*-нитрофенол (50—55%). Объясняется это, по-видимому, тем, что на промежуточной стадии реакции образуются свободные радикалы **50**, **51** и **52** (R = OH).

Клапрот и Вестхаймер [72] изучили реакцию меркурирования нитробензола:

$$R\langle^{NO_2}_{H} \xrightarrow[\text{или } Hg(OOCCH_3)_2]{HgClO_4} R\langle^{NO_2}_{HgX} \qquad (11)$$

$$X = ClO_4^- \text{ или } CH_3COO^-$$

Эта реакция была известна и ранее [73], но результаты не были однозначными. Джексон и Франт [74] исследовали так называемое классическое меркурирование, которое заключается в нагревании ароматических соединений с ацетатом ртути в неполярной среде. «Классическое» меркурирование нитробензола при 150 °С дает *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры с выходами 53, 32 и 15% соответственно, что позволяет предположить гомолитический механизм замещения.

Клапрот и Вестхаймер показали, что многие кажущиеся аномалии в ориентации при ароматическом меркурировании можно объяснить, если принять во внимание данные по меркурированию либо ионизированными солями ртути в сильно кислой среде, либо практически недиссоциированным ацетатом ртути в неполярных растворителях.

При действии перхлората ртути в водном растворе хлорной кислоты, особенно при низкой температуре, ориентация соответствует типично электрофильному замещению (в *мета*-положение в случае нитробензола). При реакции же с ацетатом ртути, которую можно рассматривать отчасти как радикальное замещение, образуются главным образом *орто*- и *пара*-изомеры (табл. 3).

Аналогичные результаты получили Огата и Цушида [75]. Так, если меркурирование проводилось с помощью нитрата ртути в азотной кислоте при 90 °С, то соотношение *орто*-, *пара*- и *мета*-меркурированных нитробензолов составляло 37,5, 6,5 и 57,0 соответственно. Вероятно, высокое содержание *мета*-замещенного производного обусловлено отсутствием в данной реакции резкого различия между электрофильным и радикальным типами замещения. По данным Огата и Цушида [76], частичное радикальное замещение может иметь место при нитровании нитробензола до динитробензола азотной кислотой в присутствии окиси ртути. В результате реакции образуются *о*-динитробензол (выход не более 26%) и *м*-динитробензол (выход только 24%), *пара*-изомер, по данным Огата и Цушида, не образуется.

Таблица 3

Ориентирующее влияние при меркурировании нитробензола [72]

Условия эксперимента	Изомеры, %	
	орто + *пара*	*мета*
$Hg(ClO_4)_2$ в 60%-ной $HClO_4$ при 25 °C	11	89
$Hg(ClO_4)_2$ в 40%-ной $HClO_4$ при 95 °C	37	63
$Hg(OOCCH_3)_2$ в нитробензоле при 95 °C	52	48
$Hg(OOCCH_3)_2$ в нитробензоле при 150 °C	57	43

Хей и сотр. [77—82] изучали арилирование нитробензола под действием различных арильных радикалов *п*-$RC_6H_4\cdot$, генерируемых диазотатами *п*-$RC_6H_4N_2ONa$, нитрозоациларилами нами *п*-$RC_6H_4N(NO)COCH_3$ и перекисями ацилов $(n\text{-}RC_6H_4CO_2)_2$.

Доля замещения в *мета*-положение для R = Br и CH_3 в среднем составляет только 12,1 и 8,6 соответственно и практически не зависит от источника арильного радикала.

Таблица 4

Замещение нитробензола фенильным радикалом

Источник фенильного радикала	Нитрофенилы, %		
	орто	*мета*	*пара*
Фенилдиазотат натрия	54±4	9±2	37±4,4
Перекись бензоила	59,5±4	8,5±2	32±4

В табл. 4 приведены данные по фенилированию нитробензола.

Высокое содержание *орто*- и *пара*-замещенных можно объяснить образованием на промежуточных стадиях реакции хиноидных структур **50** и **51**. Однако следует помнить, что ароматический радикал типа $XC_6H_4\cdot$ может приобретать полярный характер благодаря электроноакцепторным или электронодонорным свойствам заместителя X. Таким образом, если рассматривать радикал *п*-$NO_2C_6H_4\cdot$ как частично электрофильный, следует ожидать, что наиболее легко он будет реагировать с атомами кольца, обладающими нуклеофильными свойствами. В то же время *п*-толильный радикал должен иметь отчасти нуклеофильный характер. Хей и др. [78], Данлей и Штернфельд [83] и позднее Сондерс [84] показали, что *п*-нитрофенильный радикал обладает электрофильными свойствами (табл. 5).

Таблица 5

Арилирование трихлорбензола (80 °C) [84]

Радикал	Изомеры, %		
	орто	*мета*	*пара*
$C_6H_5\cdot$	12	49	39
п-$NO_2C_6H_4\cdot$	0	73	27

В табл. 6 сравниваются результаты *п*-галогенфенилирования и фенилирования нитробензола [80]. Продукты реакций анализировались методами ИК-спектроскопии и изотопного разбавления.

Таблица 6

п-Галогенфенилирование нитробензола (80 °С) [80]

Соединение	Радикал	Изомеры, %		
		орто	*мета*	*пара*
$C_6H_5NO_2$	$C_6H_5\cdot$	62,5	9,8	27,7
$C_6H_5NO_2$	$n\text{-}ClC_6H_4\cdot$	59,0	13,8	27,2
$C_6H_5NO_2$	$n\text{-}BrC_6H_4\cdot$	57,7	13,2	29,1

Об электрофильном характере *п*-галогенфенильных радикалов говорит увеличение выхода *мета*-изомеров, что соответствует ориентирующему влиянию нитрогруппы при электрофильном замещении.

Б. АКТИВИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НИТРОГРУППЫ

Хей и Гриви [85] уже в 1934 г. нашли, что в реакциях гомолитического замещения проявляется активирующее влияние нитрогруппы. Например, в конкурирующих реакциях фенилирования толуола и нитробензола фенильными радикалами выход нитродифенилов почти в четыре раза больше, чем выход метилдифенилов. Это является следствием обычного характера реакций с участием свободных радикалов, которые не связаны с мощными электростатическими силами, преобладающими в гетеролитических процессах.

Хей и сотр. [77, 79, 81] провели количественный анализ скорости гомолитической атаки на нитробензол, пользуясь для этого факторами парциальных скоростей [86]. Скорости замещения нитробензола и хлорбензола под действием фенильного радикала, а также факторы парциальных скоростей процессов приведены в табл. 7 и 8 соответственно.

Таблица 7

Отношение скоростей и распределение изомеров при фенилировании нитробензола и хлорбензола

Соединение	X	Отношение скоростей C_6H_5X/C_6H_6 [81]	Изомер, % [77]		
			орто	*мета*	*пара*
Нитробензол	NO_2	2,94	58	10	32
Хлорбензол	Cl	1,06	62	24	14

Таблица 8

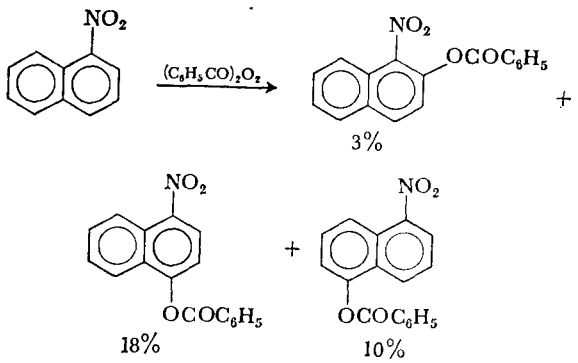
Факторы парциальных скоростей фенилирования нитробензола и хлорбензола [81]

Факторы парциальных скоростей	$F_{орто}$	$F_{мета}$	$F_{пара}$
$C_6H_5NO_2/C_6H_6$	5,5	0,86	4,9
C_6H_5Cl/C_6H_6	1,6	1,0	1,2

Хей [77], исходя из приведенных Уэландом [4] данных, также вычислил факторы парциальной скорости гомолитического замещения нитробензола. Он получил для $C_6H_5NO_2/C_6H_6$: $F_{орто} = 2{,}25$; $F_{мета} = 0{,}85$; $F_{пара} = 8{,}7$.

Однако из этого правила имеются исключения. Так, Хей и сотр. [82] нашли, что *п*-хлорфенильный радикал действует на нитробензол менее быстро (отношение скоростей 0,53), чем на бензол (отношение скоростей 2,94) (табл. 7). *о*- и *п*-Нитрофенильные радикалы менее реакционноспособны по отношению к нитробензолу, чем к бензолу. Кроме того, если радикалы содержат электроотрицательные заместители, доля *мета*-замещения в нитробензоле возрастает именно благодаря электрофильному характеру заместителей. Другими словами, радикалы, содержащие нитрогруппу (возможно, также и хлор), приобретают электрофильный характер.

Согласно Данлею и Джиппину [88], термическое разложение перекиси бензоила в α-нитронафталине (а также в α-хлор- и α-бромнафталинах) приводит к монозамещению бензоилоксигруппой в положения 2, 4 и 5 [уравнение (12)]. Кроме того, при этом образуются бензойная кислота, двуокись углерода, бензол и сложные эфиры.



(12)

Заместители по своему относительному активирующему влиянию на действие бензоилоксирадикала можно расположить следующим образом:

NO_2 >	Br >	Cl >	H
19	2,0	1,2	1,0

Однако при действии трифенилметильного радикала на ароматические соединения в присутствии перекиси бензоила наблюдается следующий порядок реакционной способности [89]:

$$C_6H_5OCH_3 > C_6H_5Cl > C_6H_5H > C_6H_5COOCH_3 > C_6H_5CF_3 > C_6H_5NO_2$$

Нитробензол не реагирует в этой системе, и экспериментальные результаты указывают на электрофильную природу радикала трифенилметила.

Прекрасный обзор гомолитического ароматического замещения был дан Вильямсом [90], в этот обзор включены некоторые неопубликованные работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ingold C. K.*, Chem. Rev., **15**, 265 (1934).
2. *Lapworth A.*, Nature, **115**, 625 (1925).
3. *Robinson R.*, Solway Reports, **1931**, 434.
4. *Wheland G. W.*, J. Am. Chem. Soc., **64**, 900 (1942).
5. *Melander L.*, Nature, **163**, 599 (1949); Acta Chem. Scand., **3**, 95 (1949).
6. Подробные обзоры см.: *Henrich F.*, in «Theorien der Organischen Chemie», Vieweg and Sohn, Braunschweig, 1921; *Waters W. A.*, in «Physical Aspects of Organic Chemistry», 5th ed., Routledge and Kegan Paul, London, 1953; *Hermans P. H.*, in «Introduction to Theoretical Organic Chemistry», Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1954.

7. *Hübner H.*, Chem. Ber., 8, 873 (1875).
8. *Noelting E.*, Chem. Ber., 9, 1797 (1876).
9. *Armstrong H. E.*, J. Chem. Soc., 51, 258 (1887).
10. *Vorländer D.*, Ann. Chem., 320, 122 (1902).
11. *Crum Brown A.*, *Gibson J.*, J. Chem. Soc., 61, 367 (1892).
12. *Hollemann A. F.*, Die direkte Einführung von Substituenten in den Benzolkern, Veit and Co., Leipzig, 1910.
13. *Hollemann A. F.*, Chem. Rev., 1, 187 (1925).
14. *Hammick D. L.*, *Illingworth W. S.*, J. Chem. Soc., 1930, 2358.
15. *Mason S. F.*, *Race E.*, *Pounder F. E.*, J. Chem. Soc., 1935, 1673.
16. *Flürscheim B.*, J. Prakt. Chem., 66, 321 (1902); 71, 497 (1905); Chem. Ber., 39, 2015 (1906).
17. *Coulson C. A.*, *Rushbrooke G. S.*, Proc. Cambridge Phil. Soc., 36, 193 (1940).
18. *Fry H. S.*, Z. Phys. Chem., 76, 385, 396, 591 (1911); J. Am. Chem. Soc., 34, 664 (1912); 36, 248, 1035 (1914).
19. *Lowry T. M.*, J. Chem. Soc., 123, 826 (1923).
20. *Vorländer D.*, Chem. Ber., 52, 263 (1919); 58, 1893 (1925).
21. *Latimer W. M.*, *Porter C. W.*, J. Am. Chem. Soc., 52, 206 (1930).
22. *Sutton L. E.*, Proc. Roy. Soc., A133, 668 (1931).
23. «Landolt-Börnstein Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik,» 6 Aufl., Band I, Teil 3, Springer Verlag, Berlin, 1951, pp. 460—463; *Осипов О. А.*, *Минкин В. И.*, *Клетник Ю. Б.*, Справочник по дипольным моментам, изд-во Ростов. ун-та 1961.
24. *Svirbely W. J.*, *Warner L. C.*, J. Am. Chem. Soc., 57, 655 (1935); *Svirbely W. J.*, J. Am. Chem. Soc., 61, 2555 (1939).
25. *Eyring H.*, *Ri T.*, J. Chem. Phys., 8, 433 (1940).
26. *Lapworth A.*, J. Chem. Soc., 121, 416 (1922).
27. *Kermack W. O.*, *Robinson R.*, J. Chem. Soc., 121, 427 (1922); *Allan J.*, *Oxford A. E.*, *Robinson R.*, J. Chem. Soc., 1926, 401; *Robinson R.*, Two Lectures on an Outline of an Electrochemical (Electronic) Theory of the Course of Organic Reactions, Institute of Chemistry of Great Britain and Ireland, London, 1932; *Robinson R.*, J. Soc. of Dyers and Colourists, 50, 65 (1934).
28. *Lapworth A.*, J. Chem. Soc., 73, 445 (1898).
29. *Ingold C. K.*, *Ingold E. H.*, J. Chem. Soc., 1926, 1310.
30. *Ингольд К.*, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, М., 1959.
31. *Meyer V.*, Chem. Ber., 20, 534, 2994 (1887); 21, 1295, 1306, 1331, 1334 (1888).
32. *Norman R. O. C.*, *Taylor R.*, Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1965, p. 71.
33. *Colpa L. P.*, *MacLean C.*, *Mackor E. L.*, Tetrahedron, 19, Suppl. 2, 65 (1963).
34. *Робертс Дж.*, Расчеты по методу молекулярных орбит, ИЛ, М., 1963.
35. *Стрейтвизер А. мл.*, Теория молекулярных орбит, изд-во «Мир», М., 1965.
36. *Хигаси К.*, *Баба Х.*, *Рембаум А.*, Квантовая органическая химия, изд-во «Мир», М., 1967.
37. *de la Mare P. B. D.*, *Ridd J. H.*, Aromatic Substitution, Butterworths Publication Ltd., London, 1959, p. 82.
38. *Ingold C. K.*, Ann. Rept. Progr. Chem., 23, 140 (1926).
39. *Lapworth A.*, *Robinson R.*, Memoirs Proc. Manchester Lit. Phil. Soc., 72, 43 (1928).
40. *Roberts J. D.*, *Streitwieser A., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4723 (1952).
41. *Brown R. D.*, J. Am. Chem. Soc., 75, 4077 (1953).
42. *Baciocchi E.*, *Illuminati G.*, J. Am. Chem. Soc., 86, 2677 (1964).
43. *Norman R. O. C.*, *Radda G. K.*, J. Chem. Soc., 1961, 3610.
44. *Baker J. W.*, J. Chem. Soc., 1929, 2225; *Baker J. W.*, *Wilson I. S.*, J. Chem. Soc., 1927, 872.
45. *Urbanski T.*, Compt. Rend., 206, 122 (1938); *Urbanski T.*, *Gedroyć*, Rocz. Chem., 18, 125 (1938).
46. *Baker J. W.*, *Ingold C. K.*, J. Chem. Soc., 1926, 2462; *Baker J. W.*, J. Chem. Soc., 1929, 2257.
47. *Mizuno Y.*, *Simamura O.*, J. Chem. Soc., 1958, 3875.
48. *Bamberger E.*, Chem. Ber., 27, 584 (1894); 28, 399 (1895); 30, 1248 (1897); *Bamberger E.*, *Hoff F.*, Ann. Chem., 311, 91 (1900).
49. *Bamberger E.*, Chem. Ber., 26, 471, 485 (1893); 27, 359 (1894).
50. *Blanksma J. J.*, Rec. trav. chim., 21, 281 (1902); 23, 202 (1904).
51. *Orton K. J. P.*, J. Chem. Soc., 81, 490, 806 (1902); *Orton K. J. P.*, *Smith A. E.*, J. Chem. Soc., 87, 389 (1905); 91, 146 (1907); *Orton K. J. P.*, *Pearson C.*, J. Chem. Soc., 93, 725 (1908); *Bradfield A. E.*, *Orton K. J. P.*, J. Chem. Soc., 1929, 915.
52. *Hollemann A. F.*, *Hartogs J. C.*, *van der Linden T.*, Chem. Ber., 44, 704 (1911).
53. *Hughes E. D.*, *Jones G. T.*, J. Chem. Soc., 1950, 2678.
54. *Hughes E. D.*, *Ingold C. K.*, *Pearson R. B.*, J. Chem. Soc., 1958, 435.
55. *Brownstein S.*, *Burton C. A.*, *Hughes E. D.*, J. Chem. Soc., 1958, 4354.

56. *Banthorpe D. V., Hughes E. D., Williams D. L. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 5349.
57. *Banthorpe D. V., Thomas J. A., Williams D. L. H.*, J. Chem. Soc., **1965**, 6135.
58. *White W. N., Klink J. R., Lazdins D., Hathaway C., Golden J. T., White H. S.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2024 (1961); **86**, 1517 (1964).
59. *Banthorpe D. V., Thomas J. A.*, J. Chem. Soc., **1965**, 7149.
60. *Banthorpe D. V., Thomas J. A.*, J. Chem. Soc., **1965**, 7158.
61. *Pausacker K. H., Scroggie J. G.*, Chem. Ind (London), **1954**, 1290.
62. *Pausacker K. H., Scroggie J. G.*, J. Chem. Soc., **1955**, 1897.
63. *Urbański T., Ostrowski T.*, согласно *Urbanski T.*, Chemistry and Technology of Explosives, Vol. I, Pergamon Press, Oxford-PWN, Warszawa, 1964, p. 41.
64. *Gore P. H.*, J. Chem. Soc., **1957**, 1437.
65. *Wheland G. W.*, The Theory of Resonance, John Wiley and Sons, New York, 1945.
66. *Loebl H., Stein G., Weiss J.*, J. Chem. Soc., **1949**, 2074.
67. *Fieser L. F., Klapp R. C., Daudt W. H.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 2052 (1942).
68. *Hey D. H., Stirling C. J. N., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., **1954**, 2747.
69. *Kharash M. S., Friedlander H. N., Urry W. H.*, J. Org. Chem., **16**, 553 (1951).
70. *Mosher W. A., Kehr C. L.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3172 (1953).
71. *Waters W. A., Cowley B. R., Norman R. O. C.*, согласно *Williams G. H.*, Homolytic Aromatic Substitution, International Monographs, Vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1960.
72. *Klapproth W. J., Westheimer F. H.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4461 (1950).
73. *Jürgens J.*, Rec. Trav. Chim., **45**, 61 (1926); *Coffey S.*, J. Chem. Soc., **1926**, 3215.
74. *Jackson G. R., Frant M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5625 (1955).
75. *Ogata Y., Tsuchida M.*, J. Org. Chem., **20**, 1637 (1955).
76. *Ogata Y., Tsuchida M.*, J. Org. Chem., **21**, 1065 (1956).
77. *Hey D. H.*, J. Chem. Soc., **1952**, 1974.
78. *Hey D. H., Nechvatal A., Robinson T. S.*, J. Chem. Soc., **1951**, 2892.
79. *Augood D. R., Hey D. H., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., **1952**, 2094.
80. *Chang Shih, Hey D. H., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., **1958**, 1885.
81. *Hey D. H., Orman S., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., **1961**, 565.
82. *Cadogan J. I. G., Hey D. H., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., **1955**, 1425.
83. *Dannley R. L., Sternfeld M.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4543 (1954).
84. *Saunders F. C.*, диссертация, Лондон, 1958 (согласно Williams G. H., см. [90]).
85. *Grieve W. S. M., Hey D. H.*, J. Chem. Soc., **1934**, 1797.
86. *Ingold C. K., Lapworth A., Rothstein E., Ward D.*, J. Chem. Soc., **1931**, 1959; *Ingold C. K., Smith M. S.*, J. Chem. Soc., **1938**, 905; *Bird M. L., Ingold C. K.*, J. Chem. Soc., **1938**, 918.
87. *Hey D. H., Moulden H. N., Williams G. H.*, J. Chem. Soc., **1960**, 3769.
88. *Dannley R. L., Gippin M.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 332 (1952).
89. *Benkeser R. A., Schroeder W.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3314 (1958).
90. *Williams G. W.*, Homolitic Aromatic Substitution, International Monographs, Vol. 4, Pergamon Press, Oxford, 1960.
91. *Тимов А. И.*, Вопросы реакционной способности и ориентации в теории нитрования ароматических соединений по ионно-комплексному типу, т. 2, ГХИ, М., 1961, стр. 46.

3

Активирующее и направляющее влияние нитрогруппы в соединениях алифатического ряда

Г. БАЙЕР, Л. УРБАС

Department of Chemistry, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

I. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ

A. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И УСЛОВИЯ РЕАКЦИЙ

В конце прошлого века Л. Анри была открыта реакция (типа альдольной конденсации) присоединения нитрометана [1] и его гомологов [2] к алифатическим альдегидам в присутствии оснований как катализаторов. Эта реакция, которая позднее была распространена на вторичные нитроалканы и их производные, кетоны и ароматические альдегиды, стала одним из самых распространенных методов синтеза нитросоединений с функциональными группами. Легкость протекания реакции, высокие выходы продуктов открыли доступ к большому числу совершенно новых нитроспиртов и нитрогликолей, способных в свою очередь служить исходными веществами для синтеза нитроолефинов, аминоспиртов, оксимов, оксикарбонильных производных и многих других важных соединений.

Несмотря на то что реакцию Анри можно представить как частный случай более общей реакции Кновенагеля, т. е. присоединения активированной метиленовой группы к карбонильным соединениям, ее значение достаточно велико, и мы рассмотрим эту реакцию особо. Первые работы, посвященные изучению реакции Анри, подробно обсуждаются в обзорах Хэсса и Рили [3], Леви и Роуза [4], Швехгеймера, Пятакова и Новикова [5]; интересная монография Перекалина [5а] снабжена исчерпывающими таблицами. Более поздние исследования реакции, особенно в области сахаров и циклитов, приведены в работах Шоудена [6], Лихтенталера [7] и Байера [8]. Использование реакции Анри применительно к синтезу алифатических полинитросоединений рассматривается в обзоре [9].

В общем виде реакцию Анри можно представить в виде уравнения (1).

$$RCHO + RCH_2NO_2 \longrightarrow RCHOHCH(R)NO_2 \qquad (1)$$

Основным требованием, обеспечивающим протекание реакции, является наличие атома водорода у углеродного атома, несущего нитрогруппу. А это означает, что в реакцию могут вступать лишь первичные и вторичные нитроалканы, но не третичные. На первой стадии реакции происходит диссоциация нитроалкана с отщеплением α-водорода, подвижность которого обусловлена активирующим влиянием нитрогруппы. Поэтому при проведении реакции обычно используются полярные растворители, такие, как вода или спирты, а роль катализатора заключается в том, чтобы создать достаточную концентрацию нитро-анионов, способных участвовать в нуклеофильной атаке углеродного атома карбонильной группы альдегида или кетона, присутствующего в реакционной смеси. В качестве катализатора можно использовать самые различные основания: чаще всего применяют гидроокиси, карбонаты

бикарбонаты и алкоголяты щелочных металлов [10]; эффективными катализаторами являются гидроокись кальция [11, 12], этилат алюминия [13] и алюмомагниевый этилат [13], в процессе реакции они превращаются в нерастворимые соли, что облегчает их удаление из реакционной смеси [3]. Однако последнее обстоятельство становится менее важным, поскольку в качестве катализаторов в реакции Анри все чаще используются катионобменные смолы [14, 15].

Конденсирующими агентами реакции могут быть многие органические основания, например триэтиламин [16, 17]. Первичные и вторичные алифатические амины, будучи достаточно эффективными реагентами, осложняют процесс побочными реакциями с альдегидами. Однако иногда это может оказаться полезным, если необходимо получить при конденсации нитроалкана и альдегида не сам нитроспирт, а продукт его дегидратации и дальнейшего превращения (например, по реакции Манниха, см. гл. 2). Каталитическими свойствами обладает также ацетат аммония [18, 19]. В некоторых случаях катализатор влияет на природу образующихся продуктов, подробнее этот вопрос рассматривается в соответствующем разделе.

В общем случае реакция протекает с достаточной скоростью при комнатной температуре. Вторичные нитроалканы обычно вступают в реакцию несколько труднее, чем первичные, поэтому для них используют катализаторы большей основности. Из-за свойственной альдегидам склонности подвергаться межмолекулярному альдольному присоединению или вступать в реакцию Канницарро в щелочных средах необходимо тщательно следить за условиями реакции, особенно за щелочностью среды. Эта предосторожность необходима еще и потому, что нитроалканы также могут вступать в побочные реакции. Известно, например, что нитрометан в присутствии щелочи дает метазоновую и нитроуксусную кислоты, а его гомологи способны образовывать триалкилизоксазолы.

Первичные нитроалканы могут присоединять и вторую молекулу альдегида [уравнение (2)], поэтому соотношение реагентов должно быть таким, чтобы в результате реакции образовывался требуемый продукт.

$$RCH_2NO_2 + RCHO \longrightarrow \underset{|}{\overset{OH}{}}RCH-CH(R)NO_2 \xrightarrow{RCHO} \underset{|}{\overset{OH}{}}RCH-\underset{|}{\overset{NO_2}{C}}(R)-\underset{|}{\overset{OH}{}}CHR \qquad (2)$$

Если образующиеся нитроспирты содержат первичную или вторичную нитрогруппу и в реакционной смеси имеется молярный избыток щелочного агента, образуются соли нитроспиртов:

$$RCHO + RCH_2NO_2 + NaOH \longrightarrow \underset{|}{\overset{OH}{}}RCH-C(R)=NO_2Na + H_2O \qquad (3)$$

Выделение нитроспиртов подкислением нужно производить очень осторожно, лучше всего разбавленной слабой кислотой и на холоду, иначе становится возможным протекание реакции Нефа, сопровождающейся обычно отщеплением молекулы закиси азота.

Другой возможной побочной реакцией может являться дегидратация продукта до нитроолефина, с особой легкостью протекающая у ароматических нитроспиртов. Так, например, предотвратить самопроизвольное образование нитроспиртов из β-нитро-α-оксифенилалканов очень трудно, хотя и не невозможно.

Если к натриевой соли вторичного нитропарафина присоединить молекулу альдегида таким образом, чтобы в результате образовался нитроспирт с третичной нитрогруппой, то щелочность среды в процессе реакции возрастает, так как образующийся алкоголят представляет собой соль гораздо

более слабой кислоты, чем нитроновая, соль которой расходуется в процессе реакции

$$R_2C{=}NO_2Na + R'CHO \longrightarrow R_2C(NO_2)CH(R')ONa \qquad (4)$$

Это обстоятельство приводит к затормаживанию реакции, однако выходы продуктов можно увеличить [20, 21], добавляя бисульфит или бисульфат натрия, двуокись углерода или уксусную кислоту, что позволяет поддерживать pH среды на необходимом уровне.

Б. ОТДЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

1. Нитрометан и формальдегид

Одна молекула нитрометана может присоединить от одной до трех молекул формальдегида [22]. При использовании эквимолярных количеств реагентов получается смесь, содержащая все три возможных продукта присоединения: 2-нитроэтанол (9%), 2-нитропропандиол-1,3 (13%) и 2-оксиметил-2-нитропропандиол-1,3 (78%) [23].

$$CH_3NO_2 + HCHO \longrightarrow CH_2OHCH_2NO_2 \xrightarrow{HCHO} (CH_2OH)_2CHNO_2 \xrightarrow{HCHO} (CH_2OH)_3CNO_2 \qquad (5)$$

Пятикратный (молярный) избыток нитрометана увеличивает выход 2-нитроэтанола почти до 42% [23]. Однако в этом случае отделение 2-нитроэтанола от *бис-* и *трис*-метилольных производных сопряжено с опасностью взрыва и поэтому лучше пользоваться другими методами [24—25]. Аналогичным образом синтезированы 2-нитропропандиол-1,3 [26—28] и его натриевая соль [29]. Получение 2-оксиметил-2-нитропропандиола-1,3 требует более усовершенствованной методики [30], причем *трис*-метилольное производное при обработке алкоголятом калия может отщеплять молекулу формальдегида и образовывать соответствующий диол [31].

2. Нитрометан и гомологи формальдегида

При переходе к гомологам формальдегида тенденция нитрометана присоединять более чем одну молекулу альдегида уменьшается по мере роста углеродной цепи альдегида. Основными продуктами реакции являются мононитроспирты типа $RCHOHCH_2NO_2$. Так, например, из ацетилальдегида, пропионового, масляного и изомасляного, изовалерианового, *n*-гепталевого и других высших альдегидов получены соответственно 1-нитропропанол-2 [2], 1-нитробутанол-2 [32], 1-нитропентанол-2 [32], 3-метил-1-нитробутанол-2 [13, 33, 34], 4-метил-1-нитропентанол-2 [35], 1-нитрооктанол-2 [35—37] и некоторые другие высшие гомологи [38]. Из циклогексанкарбоксальдегида образуется также моноштроспирт 1-циклогексил-2-нитроэтанол [39]. Однако при соответствующем выборе условий реакции [40—43] можно получить и диолы типа $RCHOHCHNO_2CHOHR$. Образованию диолов способствует избыток альдегида [40]. На состав продуктов реакции влияет также и pH среды. Так, Экштейн и Урбанский [42] получили 1-нитропропанол-2 с выходом 75—80%, используя эквимолярные соотношения нитрометана и ацетальдегида и pH среды 7,5—8,0; при соотношении реагентов 1 : 2,25 и pH 6,5—7,0 они получили 3-нитропентандиол-2,4 с выходом 80—95%.

Три молекулы альдегидов, гомологов формальдегида, по-видимому, не присоединяются к нитрометану, хотя в диолах оставшийся α-водород молекулы нитрометана можно заменить на оксиметильную группу, используя формальдегид [10].

$$(RCHOH)_2CHNO_2 + HCHO \longrightarrow (RCHOH)_2(CH_2OH)CNO_2 \qquad (6)$$

Точно так же взаимодействие нитрометана с двумя молекулами формальдегида и одной молекулой гомолога формальдегида может привести к образованию нитротриолов. Используя пропионовый, масляный, *н*-гепталевый и изовалериановый альдегиды, авторам работы [44] удалось получить соответственно 2-оксиметил-2-нитропроизводные пентан-, гексан-, 5-метилгексан- и нонандиолов-1,3. При этом установлено [45, 46], что в таких реакциях формальдегид способен вытеснять из нитроспиртов молекулу высшего альдегида.

3. Гомологи нитрометана и алифатические альдегиды

Первичные алифатические нитроалканы, такие, как нитроэтан и его гомологи, легко присоединяют одну молекулу алифатического альдегида, образуя нитроспирты типа $RCHOHCH(NO_2)R$. Вслед за сообщением Анри и сотрудников было опубликовано обстоятельное исследование Вандербильта и Хэсса [10], в котором описан синтез 13 нитроспиртов этого типа. Среди использованных нитроалканов были: нитроэтан, 1-нитропропан, 1-нитробутан, 1-нитро-2-метилпропан, а также формальдегид, ацетальдегид и масляный альдегид. Вторичные нитроалканы, 2-нитропропан и 2-нитробутан, также способны присоединять молекулу альдегида и образовывать нитроспирты типа $RCHOHC(NO_2)R_2$. Однако чтобы реакция проходила с приемлемой скоростью, вероятно, здесь следует применять катализаторы большей основности, чем в реакциях первичных нитроалканов. Авторы работы объясняют это тем, что вторичные нитросоединения имеет более низкую кислотность. Позднее был опубликован еще ряд работ [34, 38, 47], посвященных этому вопросу.

Первичные (но не вторичные) нитроалканы, гомологи нитрометана, могут также присоединять две молекулы алифатических альдегидов. Некоторое время считалось, что это возможно только лишь при участии в реакции либо двух молекул формальдегида, либо, в крайнем случае, одной молекулы формальдегида и одной молекулы его гомолога [10, 48—50]. Вандербильт и Хэсс [10] получили 2-алкил-2-нитропропандиолы-1,3, действуя формальдегидом на нитроэтан, 1-нитропропан, 1-нитробутан и 1-нитро-2-метилпропан; однако, несмотря на варьирование условий реакции, им не удалось ввести в молекулу нитроалкана две молекулы ацетальдегида или масляного альдегида. (Правда, недавно было обнаружено, что нитроэтан и некоторые его гомологи способны присоединять две альдегидные группы, в частности при циклизации диальдегидов. Этот вопрос подробно рассматривается в разд. I, Б, 4 и I, Б, 5.) Физер и Гейтс [16] получили из фенилнитрометана и его 3-нитро- и 3,5-динитропроизводных соответствующие 2-арил-2-нитропропандиолы-1,3. Большое число 2-алкил- и 2-арилзамещенных 2-нитропропандиолов-1,3 удалось синтезировать Урбанскому, Экштейну и сотр. [17, 51—54].

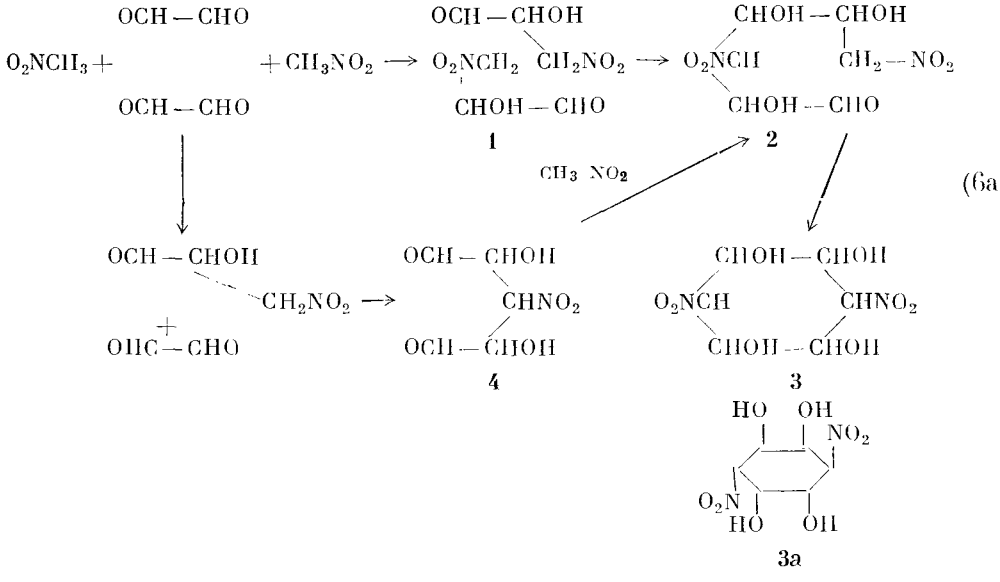
Образование γ-динитропарафинов при катализируемой аминами конденсации нитроалканов с формальдегидом обсуждается в разд. II, В.

4. Нитроалканы и простые алифатические диальдегиды

Природа продуктов, образующихся при взаимодействии нитроалканов и алифатических диальдегидов, в большой степени зависит от соотношения реагентов. При молярном соотношении не менее 2 : 1, т. е. когда на каждую альдегидную группу приходится одна молекула нитроалкана, образуются динитродиолы линейной структуры. Нитрометан, нитроэтан и 1-нитропропан дают с глиоксалем соответственно 1,4-динитробутандиол-2,3, 2,5-динитрогександиол-3,4 и 3,6-динитрооктандиол-4,5 [55]. Аналогичным образом фенилнитрометан образует с глиоксалем 1,4-дифенил-1,4-динитробутанди-

ол-2,3. Новиков и сотр. [56] показали, что большой избыток нитроалкана благоприятствует протеканию этих реакций; они получили 1,4-динитробутандиол-2,3 с выходом 80% и, кроме того, смогли разделить продукт на два стереоизомера, присутствовавших в смеси почти в равных количествах. Керрол [57] получил изопропилиденкетали этих двух стереоизомеров и использовал их для установления конфигурации исходных диолов. Он также восстановил динитродиолы до соответствующих диаминодиолов и сравнил их Шиффовы основания (с салициловым альдегидом) с такими же Шиффовыми основаниями 1,4-диаминобутандиолов-2,3, полученных встречным синтезом из *мезо*- и D,L-винных кислот. При этом было установлено, что динитродиол с более высокой температурой плавления (135—135,5 °С) имеет *мезо*-конфигурацию, а динитродиол с меньшей температурой плавления (101—102 °С) — D,L-конфигурацию.

В то же время при взаимодействии эквимолярных количеств нитрометана и глиоксаля в водном растворе в присутствии карбоната натрия в качестве катализатора образуется смесь стереоизомеров 1,4-динитроциклогексантетраола-2,3,5,6 (**3**) [уравнение (6а)]. Один из стереоизомеров был



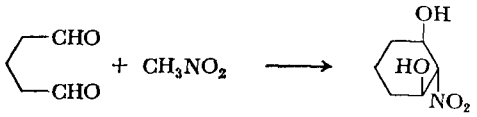
(6а)

выделен, и ему приписали *нео*-1,4-конфигурацию **3а** [58]. Принято считать, что на первой стадии циклизации образуется 3-нитрооктальдегид (**1**), который затем вступает в межмолекулярное двукратное присоединение типа «голова к хвосту» [7]. Действительно, 3-нитрооктальдегид, полученный независимым путем [59], при обработке щелочью дает продукт **3**, из которого был выделен стереоизомер **3а** [7]. Возможно также и другое направление реакции, предполагающее образование в качестве промежуточного соединения 2,4-диокси-3-нитроглутарового альдегида **4** [7]. Так или иначе циклизация должна проходить через стадию образования соединения **2**, представляющего смесь стереоизомеров 3,6-дидезокси-3,6-динитрогексозы. Хорошо известно, что соединения такой структуры, в частности 6-дезокси-6-нитрогексоза, легко претерпевают внутримолекулярную циклизацию типа реакции Анри с образованием нитроинозитов (разд. I, Б, 5, а).

Янтарный альдегид и нитрометан образуют линейный 2,7-динитрооктандиол-3,6 [55], циклизации при их взаимодействии не происходит.

Глутаровый диальдегид и нитрометан дают продукт с шестичленным циклом [60—62], который представляет смесь трех стереоизомеров (*транс*-

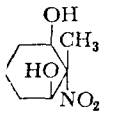
транс, *цис-цис* и D,L-*цис-транс*). Один из этих изомеров выделен с выходом 51%, данные ЯМР-спектров позволили приписать ему структуру *транс*, *транс*-2-нитроциклогександиола-1,3 (5) [61—62].



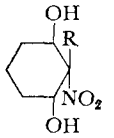
(66)

5

Небезынтересно отметить, что изомер 5, в котором все заместители расположены экваториально, образуется с гораздо большим выходом, нежели другие изомеры. Как будет показано в разд. II, В, 5, б, благодаря некоторым конформационным факторам в аналогичных реакциях циклизации часто наблюдается преимущественное образование одного из стереоизомеров. Соотношение образующихся стереоизомеров может измениться, если, например, при циклизации глутарового альдегида заменить нитрометан его гомологом. Так, в реакции с нитроэтаном *транс—транс*-изомер 6 образуется с выходом 27%, а в реакциях с 1-нитропропаном и фенилнитрометаном с выходом 34 и 20% соответственно образуются *цис—транс*-изомеры 7 и 8 [63].

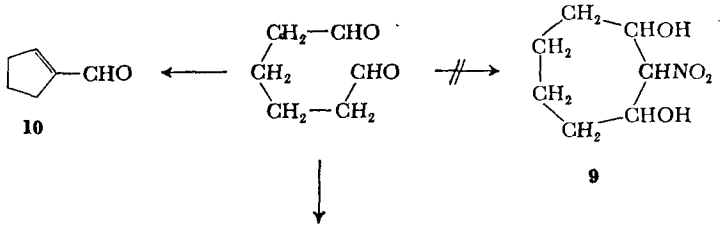


6



7: R = C_2H_5
8: R = C_6H_5

Аналогичная циклизация адипинового диальдегида с нитрометаном не приводит к ожидаемому продукту с семичленным циклом (9) [64]. При использовании эквимолярных количеств реагентов и соответствующих условий реакции здесь образуется сложная смесь продуктов, в которой всегда присутствует циклопентеналь-1 (10). Очевидно, 10 является продуктом побочной внутримолекулярной конденсации альдольного типа адипинового диальдегида, поэтому все попытки подавить этот нежелательный процесс не привели к успеху. При использовании 10-кратного избытка нитрометана образуется с выходом 40% линейный аддукт 1,8-динитрооктандиол-2,7(11).



10

9

(66)

$O_2NCH_2CHOH(CH_2)_4CHOHCH_2NO_2$

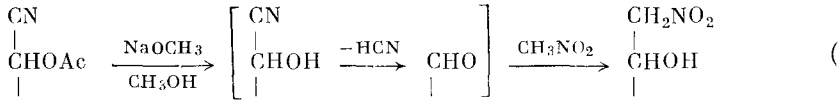
11

5. Нитроалканы и алифатические оксиальдегиды, сахара и диальдегидосахара

а. Алифатические оксиальдегиды и сахара. Первые работы [65] по конденсации нитрометана с гликолевым и глицериновым альдегидами и различными альдозами были опубликованы в 1921 г., но позднее они были подвергнуты критике [6] как неубедительные. Сразу после окончания второй мировой

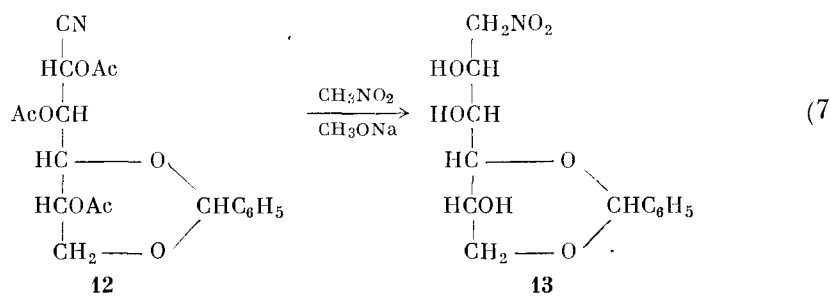
войны Г. Фишер и его коллеги (особенно много этим вопросом занимался Соуден) распространили реакцию Анри, на этот раз с большим успехом, на соединения класса углеводов. Благодаря этим работам реакция Анри вскоре стала весьма плодотворным методом, превосходящим в некоторых отношениях даже классический цианогидриновый синтез Э. Фишера.

Начальная стадия исследований была посвящена в основном выяснению такого вопроса: действительно ли нитрилы альдоновых кислот способны при щелочном расщеплении в присутствии нитрометана давать 1-нитро-1-дезоксиальдиты [уравнение (7)], что соответствовало бы реакции Анри для альдегида, образующегося in situ.



(7)

Предложенная схема реакции была подтверждена [66] на примере 4,6-О-бензилиден-2,3,5-три-О-ацетил-D-глюкононитрила (**12**), легко образующего 4,6-О-бензилиден-1-дезокси-1-нитро-D-маннит (**13**) и при гидролизе — свободный нитроспирт [уравнение (7а)].



(7а)

12 **13**

Вскоре, однако, было показано, что бензилидензамещенные альдозы со свободными оксигруппами [67—71] так же, как и незамещенные альдозы [69, 71—76], сами способны присоединять нитрометан, в связи с чем использование нитрилов для этой цели потеряло практическое значение.

1-Нитроальдиты легко превращаются в соответствующие альдозы при обработке их натриевых солей концентрированной серной кислотой (реакция Нефа). Такая последовательность реакций, т. е. присоединение нитрометана и дальнейшее расщепление по Нефу, приводит в конечном счете к увеличению длины цепи молекулы сахара. По этому методу был синтезирован целый ряд альдоз [67, 72, 77—80], ранее малодоступных. Если использовать нитрометан-^{14}C, то, применяя указанный метод, можно синтезировать меченые 1-^{14}C-сахара. Применяя последовательно ацилирование и реакцию Шмидта — Рутца (гл. 5, разд. Б, 2), можно перевести 1-нитроальдиты [71, 73, 78, 79] в О-ацилированные 1-нитрополиоксиалкены-1, соединения весьма полезные в синтетической практике. Олефины такого типа можно селективно восстановить водородом на платиновом катализаторе до 1,2-дидезокси-1-нитроальдитов, способных в свою очередь при введении их в реакцию Нефа образовывать 2-дезоксиальдозы [70, 71, 84, 85]. Нитроолефины могут служить также полупродуктами при синтезе 2-О-алкилальдоз и 2-амино-2-дезоксиальдоз (разд. VI).

В результате присоединения к альдозам 2-нитроэтанола [86] (либо нитрометана и затем формальдегида [47]) и последующем проведении реакции Нефа образуются кетозы, имеющие в углеродной цепи на два атома углерода больше, чем в исходной молекуле (схема 1).

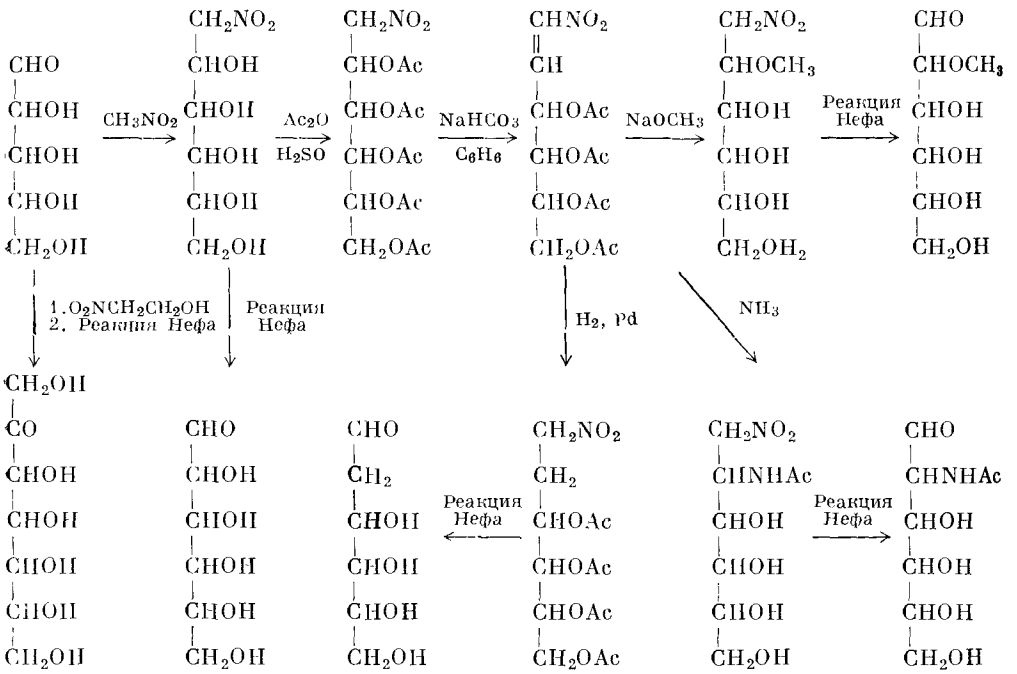
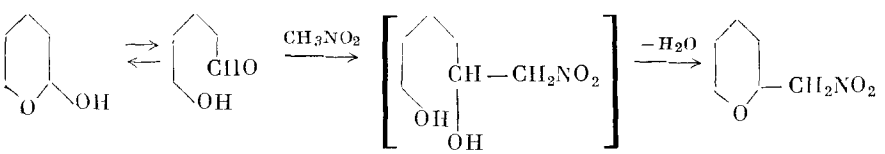


Схема 1

Присоединение нитрометана и нитроэтанола к альдозам теоретически должно приводит к образованию двух эпимерных 1-дезокси-1-нитроальдитов в первом случае и четырех эпимерных 2-дезокси-2-нитроальдитов — во втором. Действительно, в большинстве случаев происходит образование эпимерных продуктов, но в настоящее время предсказать их соотношение весьма трудно. Анализ опубликованных экспериментальных данных показывает, что пока не удается выявить закономерности, которые могли бы объяснить преимущественное образование одного из эпимеров. Более высокий выход отдельных эпимеров не всегда определяется их термодинамической стабильностью, часто здесь играют бо́льшую роль такие факторы, как низкая растворимость некоторых продуктов, которые выкристаллизовываются из раствора, а состав реакционного маточного раствора анализируется редко.

Хотя, как мы уже говорили, систематические исследования по выявлению общих принципов, регулирующих соотношение эпимерных продуктов в зависимости от реакционных условий и конфигурации исходных сахаров отсутствуют, все же в одной из работ [8] было предложено объяснение, коррелирующее некоторые стереохимические наблюдения.

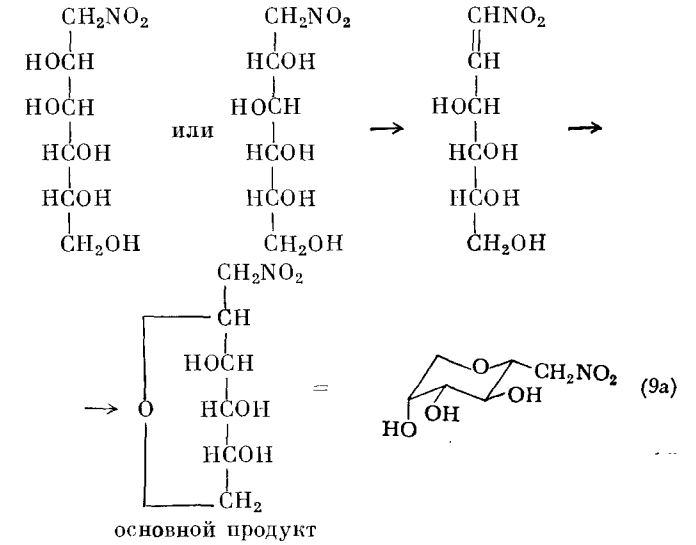
Следует отметить, что 2-окситетрагидропиран, который может вступать в реакцию в таутомерной форме — в виде 5-оксипентаналя, также присоединяет в присутствии едкого натра нитрометан. Предполагаемый аддукт 1-нитрогександиол-2,6 выделен не был, но при перегонке с водяным паром подкисленной реакционной смеси удалось получить продукт его дегидратации 2-нитрометилтетрагидропиран [87]:



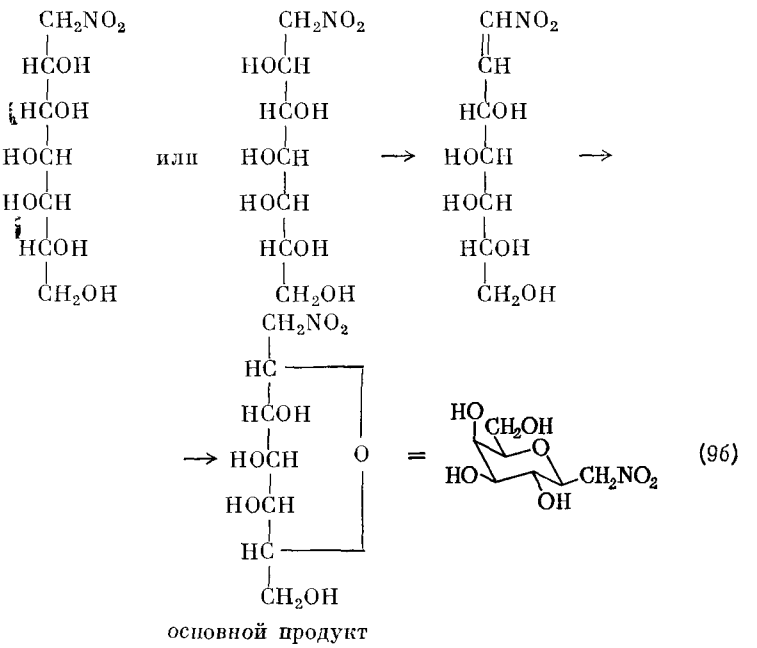
(8)

Такого же типа циклоконденсация с образованием производных тетрагидропирана протекает также в ряду 1-дезокси-1-нитроальдитов либо при кипячении нейтральных или кислых водных растворов, либо при нагревании выше температуры плавления, либо даже просто при продолжительном стоянии растворов сиропообразной консистенции. Образование дегидродезоксинитроальдитов (альдозилнитрометанов) наблюдается и в щелочной среде. В этом случае принято считать, что процесс протекает через стадию образования промежуточных продуктов — α-нитроалкенов [88—90] [уравнения (9а) и (9б)]. В меньшей степени возможно замыкание C_2- и C_5-углеродных атомов с образованием ангидридов фуранового ряда [89].

Интересным оказалось применение реакции с нитрометаном для синтеза 6-дезокси-6-нитроальдоз [91] и дезоксинитроинозитов [92]. 1,2-О-Изопропилиден-α-D-*ксило*-пентодиальдо-1,4-фураноза (**14**), полученная при окислении

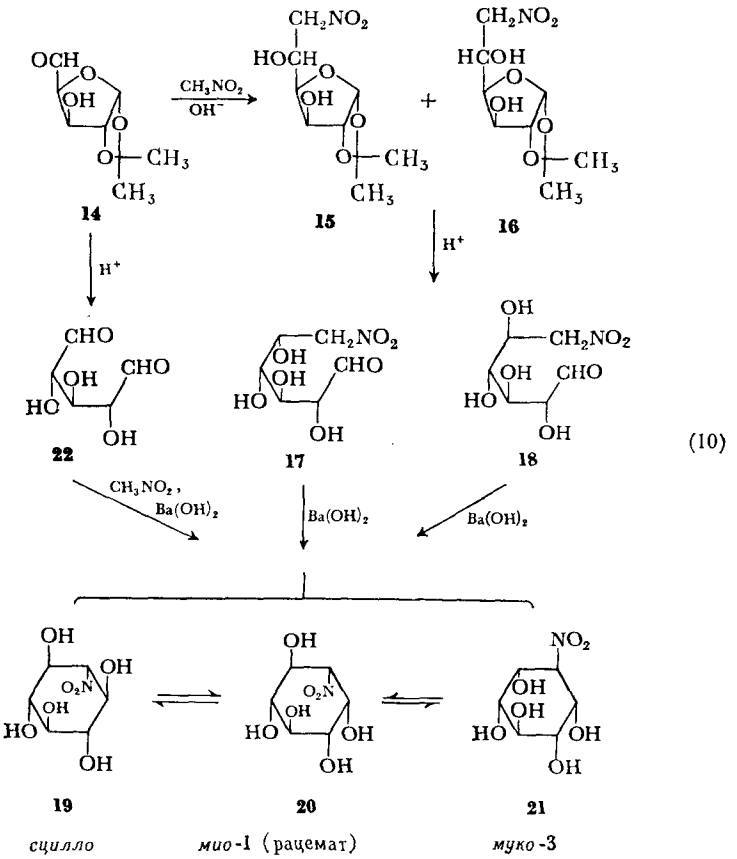


основной продукт (9а)



основной продукт (9б)

тетраацетатом свинца 1,2-О-изопропилиден-α-D-глюкофуранозы, дает с нитрометаном смесь производных 6-дезокси-6-нитросахаров **15** и **16**. Для разделения этих продуктов была использована реакция предпочтительного 3,5-ацетонирования **16** (разд. V, А, 1). Последующий гидролиз изопропилиденовых производных дает 6-дезокси-6-нитро-D-глюкозу (**17**) и 6-дезокси-6-нитро-L-идозу (**18**) соответственно. Все эти сахара под действием влажной гидроокиси бария способны претерпевать внутримолекулярную реакцию Анри и образуют в результате такую же смесь оптически неактивных стереоизомерных дезоксинитроинозитов **19**, **20** и **21** [уравнение (10)]. Конфигура-

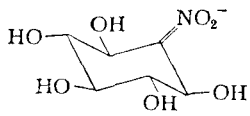


(10)

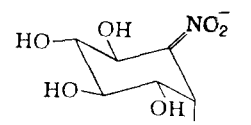
ции этих соединений были установлены несколько позднее [93—95]. Общую последовательность реакций можно представить в виде ступенчатой циклизации *ксило*-триоксиглутарового диальдегида **22** при взаимодействии с нитрометаном, причем **14** является здесь частично защищенным аналогом **22**. Возможна и прямая циклизация **22** с нитрометаном [96, 97]; она аналогична описанной реакции для нитроэтана и приводит к 1-дезокси-1-С-метил-1-нитро-*сцилло*-инозиту [63].

Три дезоксинитроинозита **19**—**21** способны переходить друг в друга при эпимеризации их щелочных солей [92]. В равновесной смеси *сцилло*-(**19а**) и *мио*-1 (**20а**) стереоизомеры присутствуют в сравнимых количествах, в то время как содержание *муко*-3-стереоизомера в смеси ничтожно мало, так как диаксиальное взаимодействие заместителей в любой из его кресловидных форм (**21а**, **б**) обусловливает его нестабильность [94, 97, 98]. Замещение вторичной нитрогруппы в этих соединениях на карбонильную посредством

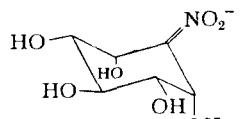
реакции Нефа не приводит к желаемому результату.



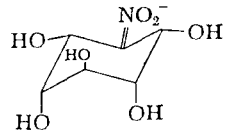
19a



20a

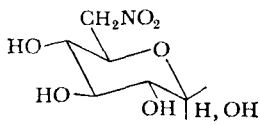


21a

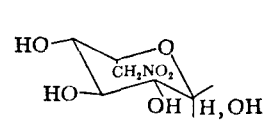


21б

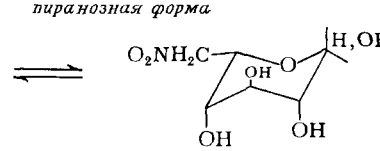
Нитрогексозы **17** и **18** под действием оснований легко циклизуются, образуя смесь соответствующих производных инозитов. При этом L-*идо*-производное **18** реагирует гораздо быстрее даже в нейтральных и слабокислых средах (при pH 5—6) [100], что, вероятно, можно объяснить заметной нестабильностью конформаций идопиранозного кольца **18а** и относительной стабильностью глюкопиранозы **17а**.



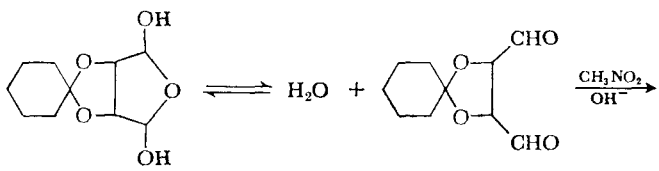
17a
пиранозная форма



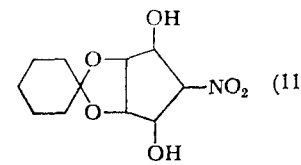
18a
пиранозная форма



Подобно *ксило*-триоксиглутаровому альдегиду **22**, производное мезовинного диальдегида, *цис*-3,4-циклогексилидендиоксо-2,5-диокситетрагидрофуран **23**, образует с нитрометаном смесь диастереоизомерных 5-нитро-2,3-О-циклогексилиденциклопентантетраолов-1,2,3,4 (**24**) [101].



23



(11)

24

Используя внутримолекулярную реакцию Анри для производного D-глюкозамина, Вольфром и сотр. [102] синтезировали стрептамин — фрагмент молекулы антибиотика стрептомицина. Схема синтеза представлена ниже.

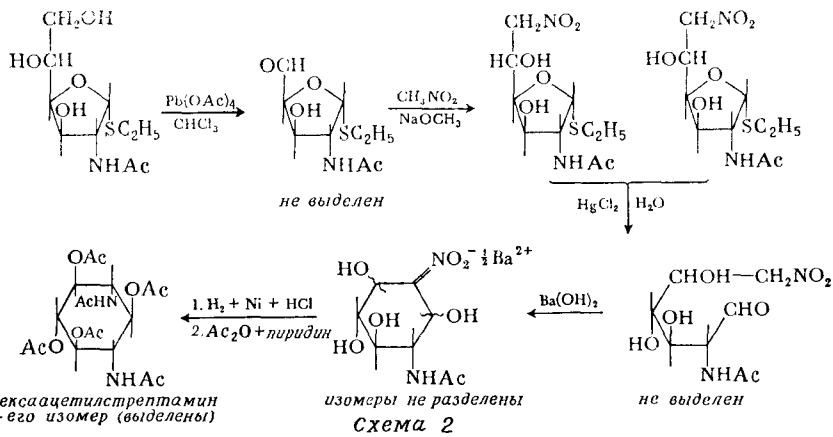
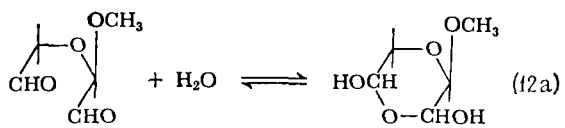


Схема 2

Новиков и сотр. [102, б] осуществили присоединение нитрометана по Анри к 3-окси-2,2-диметилпропаналю и 3-окси-2,2-диметилбутаналю [102, а], а также реакцию присоединения нитрометана, нитроэтана и 2-нитропропана к гликолевому альдегиду.

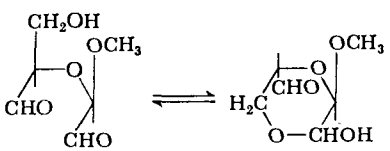
Не все полученные нитродиолы охарактеризованы достаточно надежно, однако строение этих диолов подтверждено дегидратацией их в соответствующие ненасыщенные нитросоединения.

б. «*Диальдегидосахара*». В 1958 г. Байер и Фишер [103] распространили реакцию Анри на ряд производных «диальдегидосахаров», легко образующихся при окислении метилгликозидов периодатами или тетраацетатом свинца. Подобно альдозам, в обычных условиях имеющих структуру циклических полуацеталей, а в условиях реакции Анри ведущим себя как свободные альдегиды, диальдегидные производные сахаров реагируют как истинные диальдегиды, хотя в растворе они также находятся в виде циклических полуацеталей или полуальдалей [104] [уравнение (12а) и (12б)].



(12а)

25



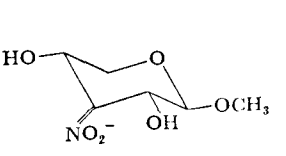
(12б)

26

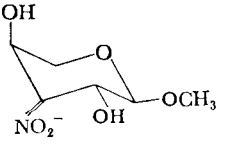
Циклизация этих диальдегидов с нитрометаном является общим и довольно несложным методом введения азота в положение 3 молекулы альдозы. Метод представляет особый интерес еще и потому, что ряд недавно открытых антибиотиков содержит в качестве структурных единиц 3-аминосахара; некоторые из них были малодоступны ранее [105].

L′-Метоксидигликолевый альдегид (**25**), который можно получить из метил-β-D-*ксило*-пиранозида и метил-β-D- или метил-α-L-пентопиранозидов, при циклизации с нитрометаном дает смесь стереоизомерных натриевых солей метиловых производных 3-дезокси-3-нитропентопиранозида [106, 107]. Натриевая соль одного из стереомеров, β-D-*эритро*-изомера (**27**), кристаллизуется с выходом 43%, тогда как соли двух других α-L-*трео*- и β-D-*трео*-стереоизомеров (**28**) и (**29**) существуют лишь в маточном растворе в относительно небольших количествах. Доказательств образования четвертого возможного изомера α-L-*эритро*-изомера (**30**) получено не было. Предполагают [106], что соли нитросоединений **27**—**30** имеют конформацию кресла [106]. В свете современных представлений о конформации соединений, вероятно, можно было бы утверждать, что **27** имеет стабильную структуру, **30** — нестабильную, а **28** и **29** занимают промежуточное положение. Однако недавно полученные ЯМР-спектры этих соединений указывают, что эти нитрогликозиды имеют частично инвертированную конформацию кресла [107, а]. Следовательно, окончательные выводы можно сделать лишь после тщательного изучения структур указанных изомеров, а пока можно только, по-видимому, считать, что существенную роль здесь играет неблагоприятное стерическое взаимодействие [107, б, в] между экваториальными гидроксильными группами и соседними солевыми нитрогруппами.

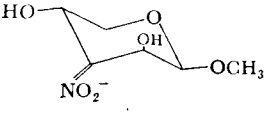
D′-Метоксидигликолевый альдегид, энантиомер **25**, дает с нитрометаном, как и можно было предполагать, изомеры **27**—**29** [106, 107].



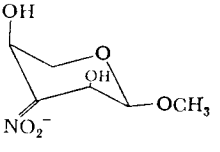
27



28

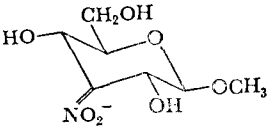


29

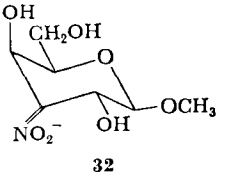


30

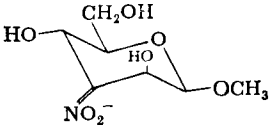
L′-Метокси-D-оксиметилдигликолевый альдегид **26** в диальдегидной форме при циклизации в присутствии нитрометана образует главным образом соединение **31** и в значительно меньшем количестве его изомеры **32** и **33**. И в этом случае не было получено доказательств образования четвертого возможного энантиомера **34** [109—111].



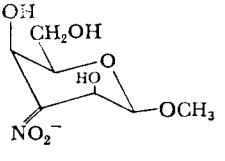
31



32



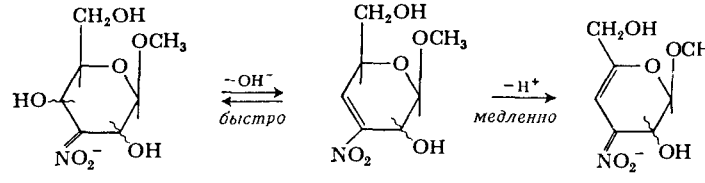
33



34 *(не образуется)*

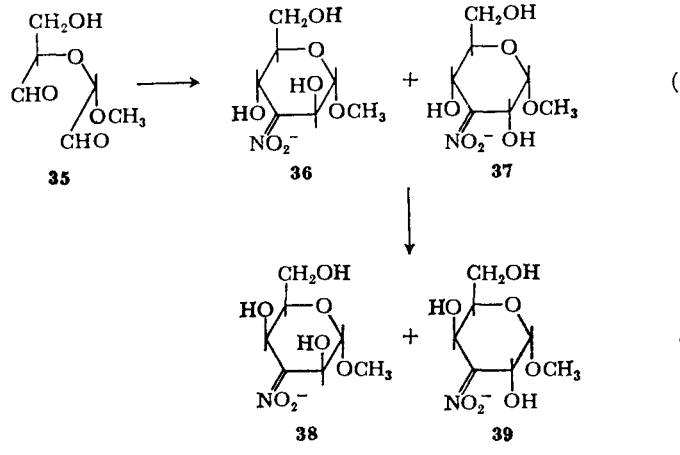
Каждый из нитроанионов **31**, **32** и **33** в водном растворе при комнатной температуре эпимеризуется в течение 5 ч, образуя равновесную смесь всех трех эпимеров, в которой преобладают **31** и **32**. Если же смесь выдерживать в растворе более продолжительное время или подвергнуть ее кратковременному нагреванию, то происходит дегидратация с образованием соли циклического нитроолефина [уравнение (13)].

Подобные реакции в присутствии щелочи характерны и для других 3-дезокси-3-нитрогликозидов [108].



(13)

Диастереомер диальдегида **26**, D′-метокси-D-оксиметилдигликолевый альдегид **35**, образует смесь соединений, где заметно преобладают **36** и **37**, что, по-видимому, обусловлено протеканием кинетически контролируемой реакции (14). Водный раствор смеси при стоянии эпимеризуется [уравнение (15)], и основными продуктами равновесной реакции являются **38** (>40%) и **39** (~30%), а **36** остается в количестве лишь 10—12% и содержание **37** еще меньше [112—113].

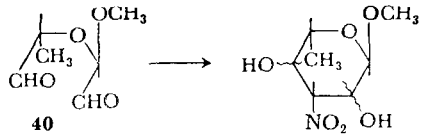


(14)

(15)

Интересно отметить, что в данной серии α-гексопиранозидов конфигурация **38** наиболее стабильна, в то время как соответствующие ей конфигурации **30** и **34** пентопиранозида и β-гексопиранозида совершенно нестабильны.

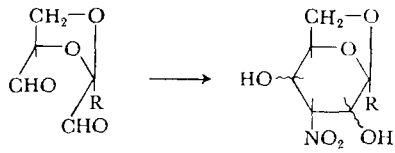
С целью получения новых азотсодержащих углеводов были изучены подобные реакции циклизации с нитрометаном других диальдегидосахаров, в частности диальдегиды **40** [114, 115] (и его энантиомеры [116]), **41** [117], **42** [118, 119], **43** [120] и **44** [121] [уравнения (16)—(19)]. Использование в этом синтезе дисахаридного диальдегида **45**, полученного из сахарозы, позволило получить первый дисахарид, содержащий азотсодержащий семи-



(16)

40

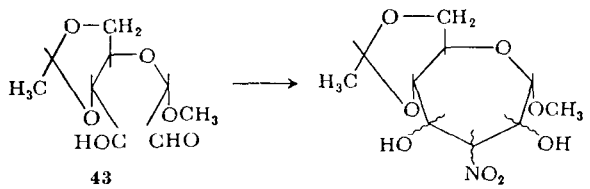
метил-3,6-дидезокси-3-нитро-α-L-гексопиранозиды



(17)

41: R = H — *1,6-ангидро-3-дезокси-3-нитро-β-D-гексопиранозиды*

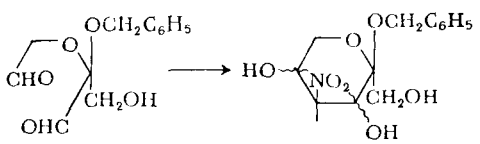
42: R = CH_2OH — *2,7-ангидро-4-дезокси-4-нитро-β-D-гептулопиранозы*



(18)

43

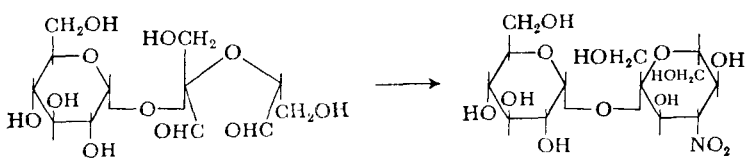
метил-3-дезокси-3-нитро-α-D-гептоселтанозиды



(19)

44

бензил-4-дезокси-4-нитро-гексулопиранозиды



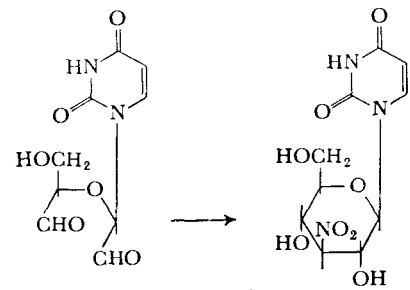
(19а)

45

α-D-глюкопиранозил-4-дезокси-4-нитро-β-D-гептулопиранозиды

членный цикл [122]. Из диальдегидов нуклеозидов **46** были получены нуклеозиды с фрагментом 3-нитро- (и 3-амино)-3-дезоксигексозы [123—127] [уравнение (20)]. Необходимо напомнить, что в тех случаях, когда диальдегиды получаются при расщеплении гликолей без потери углеродного атома цепи (в виде муравьиной кислоты), гликозиды, образующиеся при циклизации нитрометаном, имеют на один атом углерода больше, чем исходный гликозид.

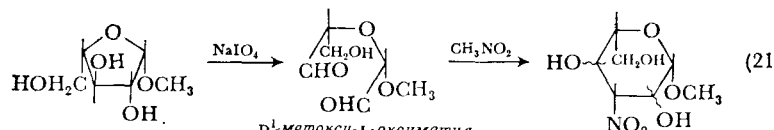
Таким образом, этот метод дает возможность удлинить углеродную цепь сахара, так сказать, «изнутри» [106, 109]. Примером может служить синтез диальдегида **47** [128] [уравнение (21)], где вместо гексопиранозида использован метилпентофуранозид, а также циклизация **43**, **45** и **46**.



46

1-(3'-дезокси-3'-нитро-β-D-гексопиранозил)пиримидины (и пурины)

(20)



метил-β-L-арабинофуранозид

D-метокси-L-оксиметилдиглиолевый альдегид

47

метил-3-дезокси-3-нитро-β-L-гексопиранозиды

(21)

Точно так же при действии нитрометана в присутствии щелочи на окисленную периодатом целлюлозу образуется нитрополисахарид [129], имеющий в своем составе семичленный углеводный фрагмент, однако общую структуру полимерного продукта окончательно установить не удалось.

Во всех случаях при циклизации диальдегидосахаров с нитрометаном образуются смеси стереоизомеров, причем здесь явно проявляется стереоселективность процесса, выражающаяся в преимущественном образовании одного или двух возможных изомеров. Препаративное разделение этих изомеров возможно либо в виде свободных нитропроизводных, либо в виде их натриевых солей, либо после восстановления в виде соответствующих аминов.

Стереохимическое направление реакции можно определить с помощью следующего эмпирического правила. В кинетически контролируемых условиях реакция обычно протекает так, что образуются соли нитросоединений, в которых гидроксильная группа при C_2 имеет *транс*-конфигурацию относительно соседней гликозидной группы. Возможно, что это связано с легкостью атаки по карбонильной группе со стерически наименее затрудненной стороны (правило Крама). Так, если принять, что диальдегид **25** реагирует в своей наиболее вероятной конформации **25а** и что первой стадией реакции является присоединение нитрометильного аниона к карбонильной группе *A*, то этот анион должен атаковать группу *A* с левой стороны (относительно плоскости HCO) и поэтому образовывать конфигурацию, изображенную на схеме 3. При последующем замыкании цикла между C_3 и карбонильной группой *B* образуется в основном **27** (и некоторое количество **28**). Если же первая стадия реакции состоит в присоединении нитрометана к альдегидной группе *B*, то получающийся аддукт должен циклизоваться далее присоединением по нитрометильной группе альдегидной группы *A* в направлении, показанном на схеме 3, в результате чего конфигурация при C_2 должна быть такой же, как и в первом случае.

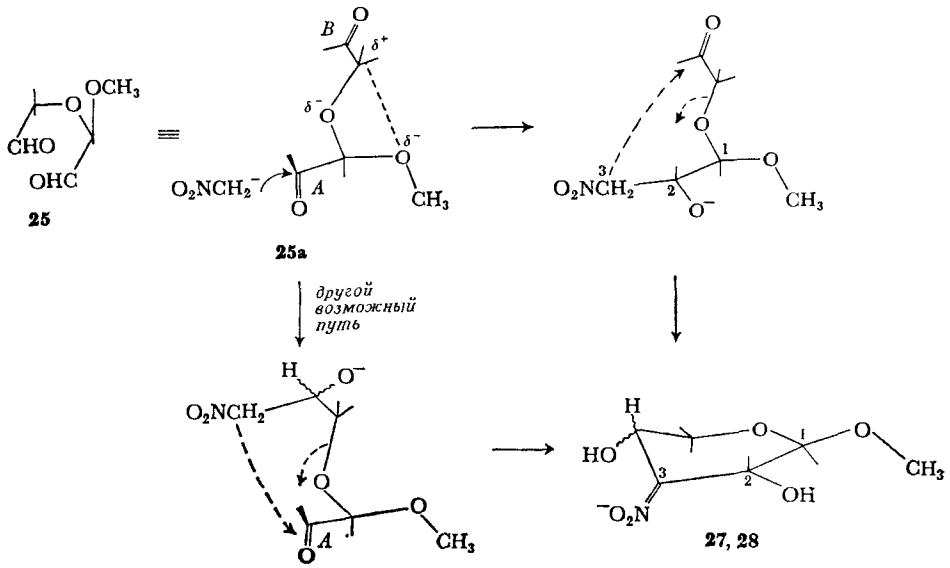


Схема 3

Аналогичным образом можно представить себе образование конечных продуктов и во многих других случаях циклизации диальдегидов, однако иногда интерпретация результатов довольно сложна. Так, можно было бы ожидать, что D′-метокси-D-оксиметилдигликолевый альдегид **35** под действием нитрометана должен, согласно схеме 4, преимущественно образовывать продукт **36**. Действительно, это соединение образуется в довольно

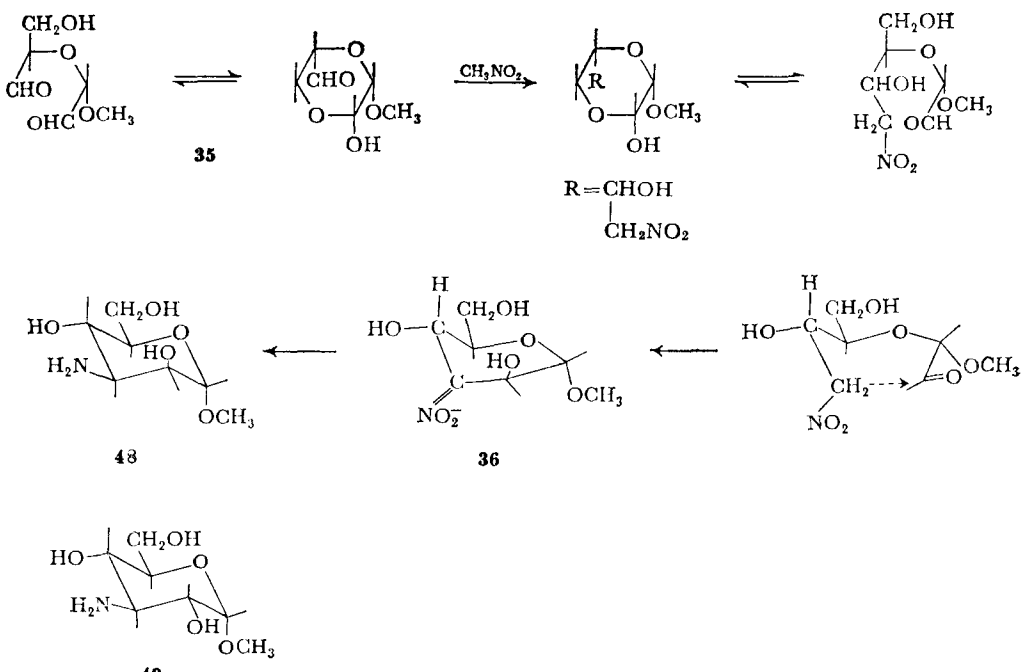
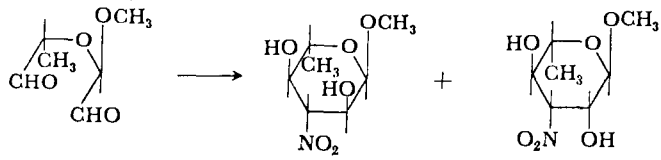


Схема 4

значительных количествах: при подкислении и последующем каталитическом гидрировании образуется с выходом 32—36% метил-3-амино-3-дезокси-α-D-маннопиранозид **48**. Однако соответствующий глюкопиранозид **49** образуется с еще большим выходом (около 60%), что заставляет быть осторожным в предсказаниях такого рода *.

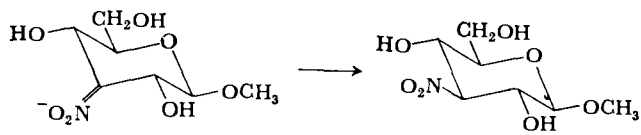
Далее, применяя «1,2-*транс*»-правило для диальдегида **40**, можно предположить, что образование метил-3,6-дидезокси-3-нитро-α-L-маннопиранозида **50** более предпочтительно, но в действительности продукт 1,2-*цис*-присоединения метил-3,6-дидезокси-3-нитро-α-L-глюкопиранозид (**51**) образуется почти в двукратном избытке по сравнению с **50** [115].



(22)

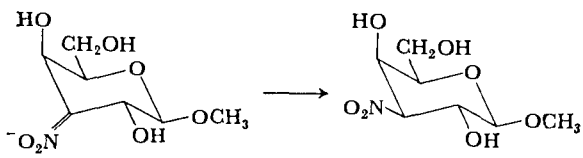
40 **51** **50**

Существует и другое широко используемое стереохимическое правило (но и оно предполагает ряд исключений). Это правило относится к стадии подкисления (или деионизации) продуктов циклизации солей нитросоединений с образованием нитрогликозидов. В подавляющем большинстве случаев нитрогруппа занимает экваториальное положение. Так, соли **31**—**33** дают соответственно метил-3-дезокси-3-нитро-β-D-производные *глюко*-пиранозида **52**, *галакто*-пиранозида **53** и *манно*-пиранозида **54**, C_3-эпимеры исходных соединений не образуются [уравнения (23)—(25)].



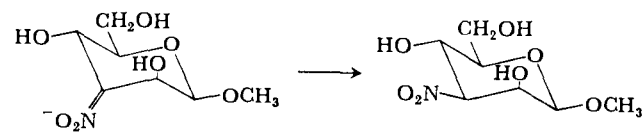
(23)

31 **52**



(24)

32 **53**

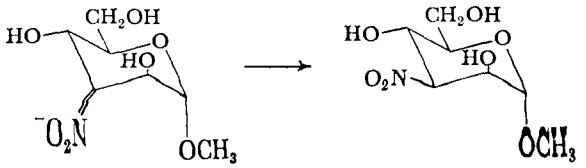


(25)

33 **54**

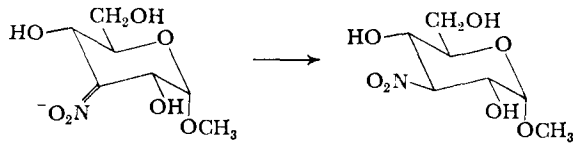
---

* Предпочтительность образования **49** можно объяснить последующей термодинамически контролируемой эпимеризацией на стадии образования анионов соответствующих нитросоединений. Но, как уже говорилось, в равновесной смеси α-D-*глюко*-соль даже менее стабильна, чем α-D-*манно*-соль. Пока нет доказательств того, что в момент подкисления солей или при восстановлении нитросоединений до аминов, которое проводится в присутствии эквимолярных количеств кислоты, протекает C_2-эпимеризация.



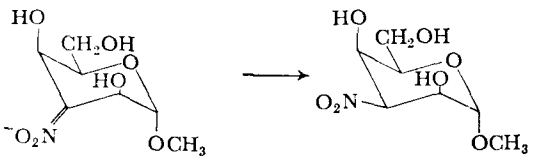
(26)

36 **55**



(27)

37 **56**

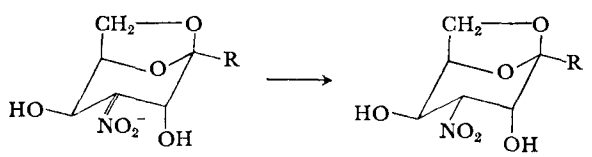


(28)

38 **57**

В ряду α-D-гексопиранозидов *манно-*, *глюко-* и *тало*-конфигурации **55**—**57** образуются из соответствующих нитроанионов **36**—**38** [уравнения (26)—(28)].

Соли нитросоединений — производные β-1,6-ангидрогексоз и β-2,7-ангидрогептулоз — способны превращаться в соединения *алло-*, *альтро-*, *гуло-* и *идо*-конфигураций, то же самое наблюдается при экваториальном положении нитрогруппы (т. е. **58** → **59**) [уравнение (29)].

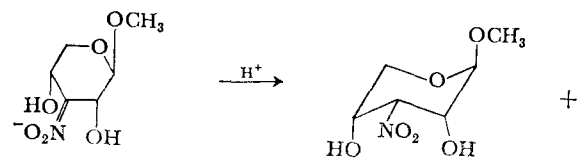


(29)

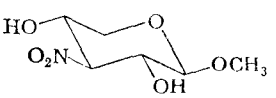
58
R = H *или* CH_2OH

59
β-D-*гуло*-конфигурация

Экваториальные нитрогруппы содержат и дезоксинитроионизиты [94], полученные циклизацией *ксило*-триоксиглутарового диальдегида или 6-дезокси-6-нитро-D-глюкозы (либо 6-дезокси-6-нитро-L-идозы, см. гл. 1, разд. I Б, 5, а).



27 **60**

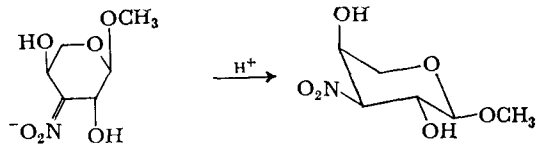


(30)

61

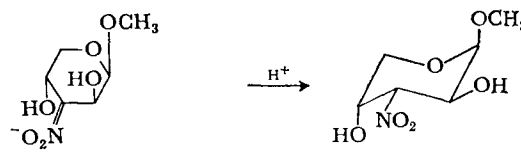
Исключение из этого обычно выполняющегося правила обнаруживается при подкислении соли пентозида **27**, который дает два продукта — β-D-рибозид **60** и β-D-ксилозид **61** [уравнение (30)].

Точное соотношение этих продуктов не известно, но при гидрировании смеси аминопроизводное соединения **60** выделено с выходом более чем 50%, а аминопроизводное соединения **61** — лишь 10%. В то же время из аниона **28** был получен только α-L-арабинозид **62**, а его C_3-эпимер обнаружить не удалось [уравнение (31)] [107]. Анион **29** также дает только один продукт β-D-арабинопиранозид **63** [уравнение (32)].



(31)

28 **62**

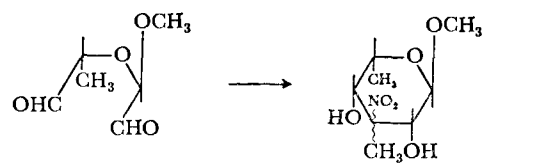


(32)

29 **63**

Первоначально считали, что β-D-рибозид **60** существует в С-1-конформации (с аксиально ориентированной NO_2-группой и всеми другими заместителями, ориентированными экваториально), и поэтому его преимущественное образование из **27** трудно было согласовать с общей тенденцией, заключающейся в том, что нитрогруппа в этих гликозидах занимает экваториальное положение. Однако данные ЯМР-спектров показывают, что эти соединения имеют конформацию с экваториальной ориентацией нитрогрупп (см. **60**—**63**) [107, а].

Замена нитрометана в этих реакциях на нитроэтан приводит к 3-дезокси-3-С-метил-3-нитропроизводным сахаров. Диальдегид **40** дает смесь стереоизомеров, один из которых **64** можно выделить в виде диацетата с выходом 12,5% [уравнение (33)] [130].

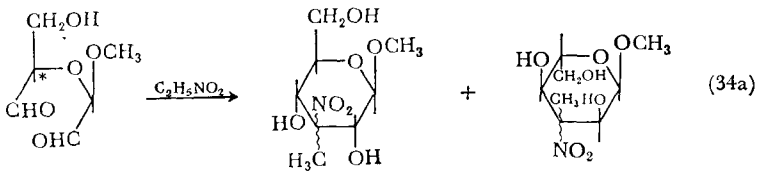


(33)

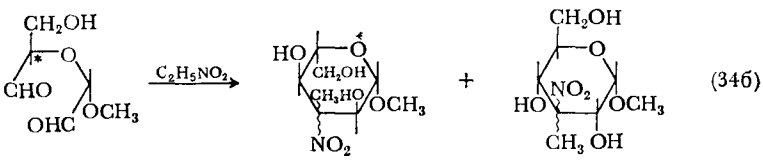
40 **64**

Интересное наблюдение было сделано при изучении циклизации в присутствии нитроэтана диальдегида **26** и его стереоизомера **35** [131]. И тот и другой диальдегиды дают в этом случае с выходом 20% кристаллический продукт, который, как было показано, представляет собой молекулярный комплекс α- и β-гликозидов, причем гликозид, полученный из **26**, энантиоморфен гликозиду, полученному из **35**. Очевидно, реакция должна включать стадию частичной эпимеризации при атоме углерода, помеченном звездочкой

[уравнения (34а) и (34б)].



26 β-D α-L (34а)



35 β-L α-D (34б)

6. Нитроалканы и ароматические альдегиды

Первое сообщение о реакции между нитроалканами и бензальдегидом было опубликовано Прибсом [132] в 1883 г., более чем за десять лет до появления первых работ Анри. Прибс вводил в реакцию с нитрометаном и нитроэтаном различные альдегиды, используя в качестве катализатора хлорид цинка и меняя температуру реакции вплоть до 160 °С. В этих условиях, однако, реагенты вступают в реакцию конденсации, а не простого присоединения, и продуктами реакции являются в основном производные β-нитростиролов. Позднее Тиле [133, 134] и Холлеман [135] обратили внимание на то, что если в реакции используются основные катализаторы и натриевая соль нитрометана, соли нитроспиртов образуются лишь в случае алифатических альдегидов. Подкисление же реакционной смеси приводит прямо к продуктам дегидратации (схема 5).

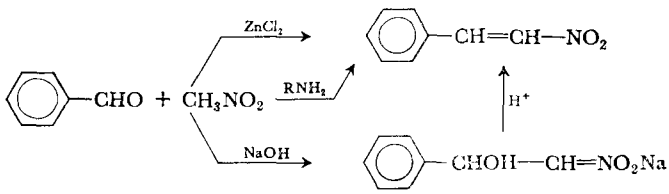


Схема 5

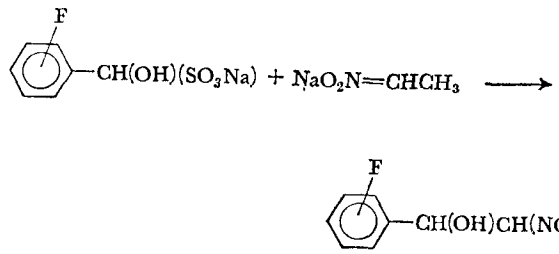
Этим методом был получен ряд производных β-нитростирола. Конденсация реагентов, катализируемая аминами [136, 137], также приводит непосредственно к нитроолефинам (см. [3], [138], [19, 139]).

Тенденция α-фенилзамещенных β-нитроспиртов дегидратироваться самопроизвольно является довольно общей; эти спирты обычно не удается выделить, если при подкислении их солей не принять специальных мер предосторожности. Это становится понятным, если вспомнить, что между образующейся двойной связью и бензольным ядром возникает сильное сопряжение. Однако если тщательно подобрать методику, то образующиеся нитроспирты удается выделить [140].

Если нитроспирт имеет два асимметричных центра, как, например, 2-нитро-1-фенилпропанол-1, получаемый из бензальдегида и нитроэтана, возможно образование диастереомеров [141, 142]. Эта реакция была с успехом использована при синтезе хлорамфеникола; при взаимодействии бензаль-

дегида с нитроэтанолом был получен 2-нитро-1-фенилпропандиол-1,3, который в свою очередь был использован в дальнейших синтезах, направленных на получение антибиотиков [143].

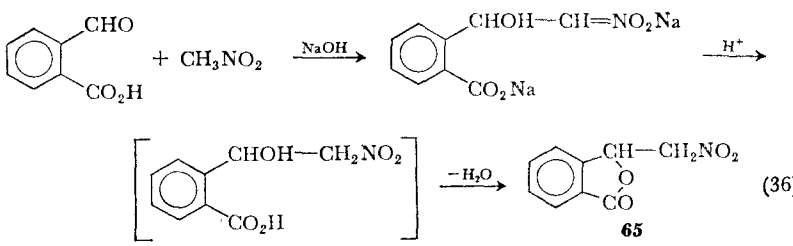
Метод Камлета [20], в котором используется реакция бисульфитного производного альдегида с натриевой солью нитроалкана, как уже отмечалось [142], особенно полезен при синтезе арилзамещенных нитроспиртов. В качестве примера можно привести недавние исследования реакций аддуктов *о*-, *м*- и *п*-фторбензальдегидов и бисульфита натрия с натриевой солью нитроэтана, приводящих к соответствующим 1-(фторфенил)-2-нитропропанолам-1 [уравнение (35)], которые затем использовались в синтезе потенциальных инсектицидов — фторированных 1,1-дифенил-2-нитропропанов [144].



(35)

Фенилнитрометан и бензальдегид конденсируются с образованием *цис*- и *транс*-нитростильбена; обе формы нитростильбена были выделены [145].

Однако некоторые реакции могут осложняться образованием нитровинильной группы. Так, *м*- и *п*-карбоксибензальдегиды конденсируются с нитрометаном обычным образом и дают *м*- и *п*-карбокси-β-нитростиролы соответственно, получить же таким путем из *о*-карбоксибензальдегида *о*-карбокси-β-нитростирол не удается, так как в этом случае образуется 3-фталидилнитрометан **65** [147, 148] [уравнение (36)] (см. также гл. 5, разд. В, 2).



65

(36)

Реакция нитрометана с *о*-фталальдегидом в спиртовом растворе в присутствии едкого натра или кали дает щелочную соль (66) 2-нитро-1,3-диоксиндана (67) [149, 150]. При подкислении минеральной кислотой образуется продукт, который вначале был принят [149, 151] за 2-нитроинданон **68а** или таутомерный ему 1-окси-2-нитроинден **68б**, но впоследствии ему была приписана структура 3-окси-2-нитроиндана (69) [150, 152]. Осторожно подкислив соль 66, удалось выделить свободный диол 67 [150]. Когда эту же реакцию провели без растворителя в присутствии сухого карбоната натрия, продуктом реакции оказался полуацеталь (**71**) *о*-(1-окси-2-нитроэтил)бензальдегида (**70**). Полуацеталь при обработке спиртовой щелочью сразу же превращается в соль 66, которая при окислении бихроматом калия дает 3-фталидилнитроме-

тан 65 [150] (схема 6).

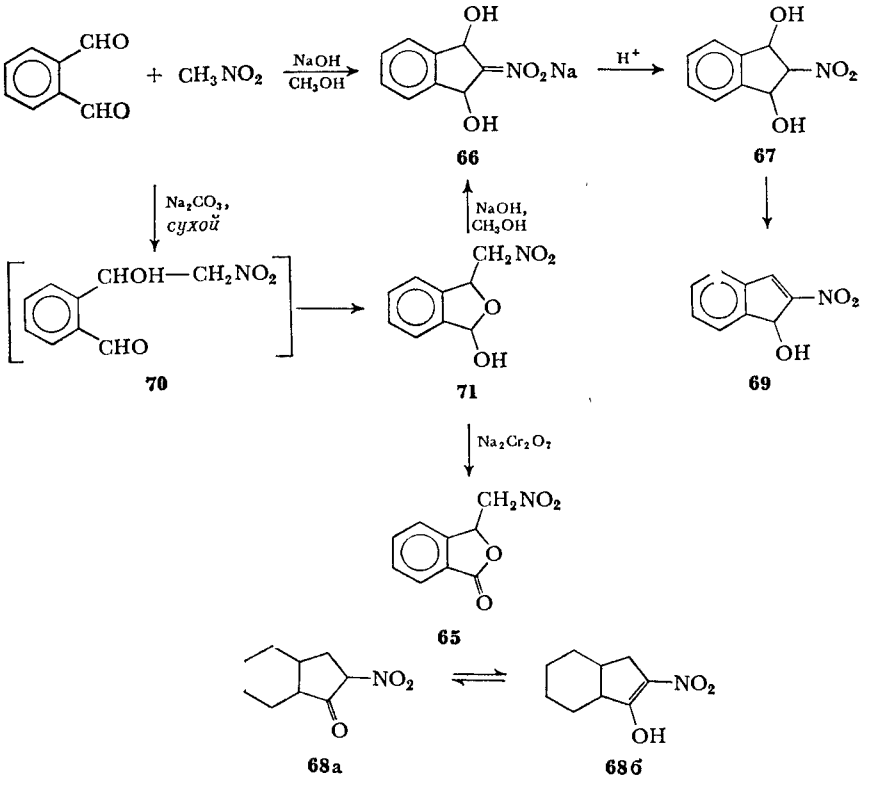
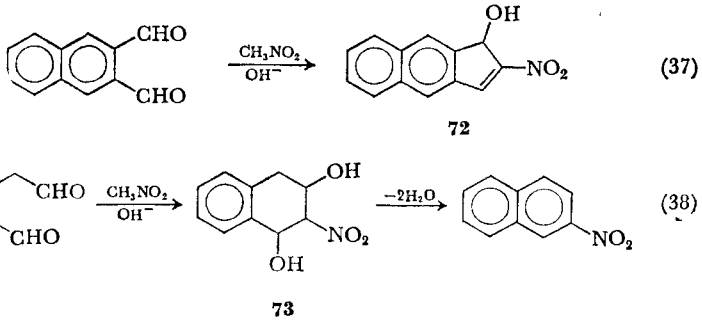


Схема 6

Нафталин-2,3-дикарбоксальдегид циклизуется с нитрометаном в 2-нитробензилиденол-3 (**72**) [уравнение (37)], тогда как гомофталевый диальдегид превращается в результате ароматизации промежуточного 2-нитротетралиндиола-1,3 (**73**) в 2-нитронафталин с выходом 25% [152] [уравнение (38)].



При циклизации *о*-фталальдегида и нафталин-2,3-дикарбоксальдегида с нитроэтаном образуются 1,3-диокси-2-метил-2-нитроиндан и 1,3-диокси-2-метил-2-нитробензиндан соответственно, в то время как нафталин-1,8-дикарбоксальдегид не вступает в реакцию циклизации ни в присутствии нитрометана, ни в присутствии нитроэтана [63].

7. Галогенпроизводные нитроалканов и альдегиды

Анри [153] и ряд других авторов [154, 155] нашли, что хлор- и бромнитрометаны обычным образом присоединяются к альдегидам с образованием α-галогеннитроспиртов. Маас [155], позднее Вилькендорф и сотр. [156, 157], а также Урбанский и сотр. [43, 158] получили ряд 2-галоген-2-нитроалкандиолов-1,3 при взаимодействии α-галогеннитроспиртов с алифатическими альдегидами.

α-Галогеннитроспирты, имеющие атом водорода у α-атома углерода, способны дегидратироваться до α-галогеннитроолефинов. Так, при проведении реакции присоединения между галогеннитроалканами и формальдегидом в газовой фазе над дегидратирующим катализатором, таким, как алюминий в фосфорной или серной кислоте, конечными продуктами реакции являются α-галогеннитроолефины [159].

В работе [160] рассматривается реакция присоединения формальдегида к трихлорнитроалканам **74** Если R=алкил и R′=алкил или алкоксил, образуются нитроспирты **75**. То же самое происходит и при R=H, но *бис*-метилольных производных при этом не образуется. Однако в этом случае наблюдается легкое ($R' = OC_2H_5$) или даже самопроизвольное ($R' = C_2H_5$ или $н\text{-}C_4H_9$) дегидратирование продуктов до олефинов **76**. При обработке **74** ($R = H$, $R' = OC_2H_5$) формальдегидом и щелочью в среде этанола или бутанола образуется диалкоксипроизводное **77**, вероятнее всего в результате присоединения молекулы спирта к образующемуся на промежуточной стадии реакции олефину **76** [уравнение (39)].

$$Cl_3CCHR'CHRNO_2 \longrightarrow Cl_3CCHR'C(R)(NO_2)CH_2OH \xrightarrow[(R=H)]{}$$

74 **75**

$$\longrightarrow \underset{\mathbf{76}}{Cl_3CCHR'C(NO_2)=CH_2} \xrightarrow[(R'=OC_2H_5)]{R''OH} \underset{\mathbf{77}}{Cl_3CCHR'CH(NO_2)CH_2OR''} \qquad (39)$$

$R'' = C_2H_5$ или $н\text{-}C_4H_9$

Реакция формальдегида с 1,1,1-трифтор-2-нитроэтаном и 1,1,1,2-тетрафтор-2-нитроэтаном приводит соответственно к *бис*- и монометилированным продуктам [161].

8. Нитроалканы и галогенпроизводные альдегидов

Хлораль и бромаль легко взаимодействуют с нитрометаном в присутствии солей слабых кислот, образуя соответствующие 1,1,1-тригалоген-3-нитропропанолы-2 [162, 163]. Хлораль подобным же образом реагирует с нитроэтаном [13, 164], нитропропаном [13] и фенилнитрометаном, хотя с последним реакция протекает не так легко [164]. С этилнитроацетатом он образует этил-4,4,4-трихлор-3-окси-2-нитробутират [265]. Фтораль и нитрометан дают 1,1,1-трифтор-3-нитропропанол-2; гептафторбутаналь-гидрат присоединяет нитрометан, нитроэтан и 1-нитропропан с образованием соответствующих фторсодержащих нитроспиртов [166]. 1,1-Дихлорацетальдегид с нитроэтаном и хлорацетальдегид с нитрометаном дают 1,1-дихлор-3-нитробутанол-2 и 1-хлор-3-нитропропанол-2 соответственно [167].

9. Нитросоединения и альдегиды с другими функциональными группами

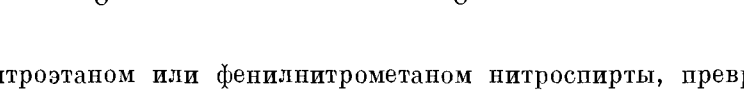
α, β-Ненасыщенные альдегиды могут вступать с нитроалканами либо в реакцию Анри по карбонильной группе, либо в реакцию Михаэля по двойной углерод-углеродной связи. К реакциям первой группы относятся реакции присоединения нитрометана, нитроэтана, 1- и 2-нитропропанов и 1- и 2-

нитробутанов к кротоновому альдегиду с образованием ненасыщенных нитроспиртов [13, 168, 169]:

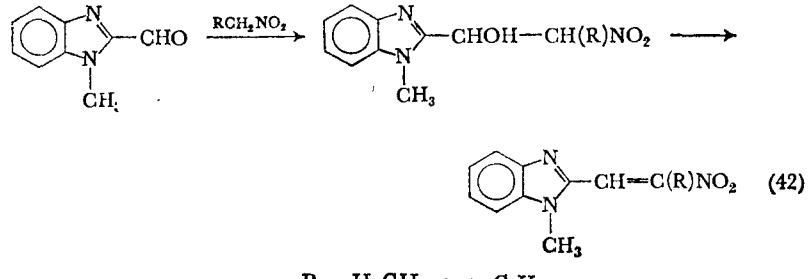
$$CH_3CH=CHCHO + NO_2CH(R)(R') \longrightarrow CH_3CH=CHCH(OH)CR(NO_2)(R') \qquad (40)$$

$R=H$; $R'=H$, CH_3, C_2H_5 или C_3H_7,
$R=CH_3$; $R'=CH_3$ или C_2H_5

β-Нитро-α-фенилэтанол, образующийся как промежуточный продукт при присоединении бензальдегида к нитрометану, легко дегидратируется до ω-нитростирола; винильный гомолог бензальдегида, коричный альдегид, дает 1-фенил-4-нитробутадиен-1,3 [170]. Конденсация с нитрометаном фурфуролового альдегида, подобно реакции с бензальдегидом, приводит к получению с высоким выходом α-(2-фурил)-β-нитроэтилена [171, 172], если реакцию проводить в безводном метиловом спирте [173]. Канао [174] удалось осуществить реакцию присоединения без последующего дегидратирования и получить ряд фурилзамещенных нитроспиртов [уравнение (41)]. Тиофеновый альдегид [175] и 1-метил-2-формилбензимидазол [176] дают с нитрометаном, нитроэтаном или фенилнитрометаном нитроспирты, превращающиеся при дегидрировании в соответствующие нитровинильные производные [уравнение (42)]. Нитрометан конденсируется с пиридин-3-карбоксальдегидом



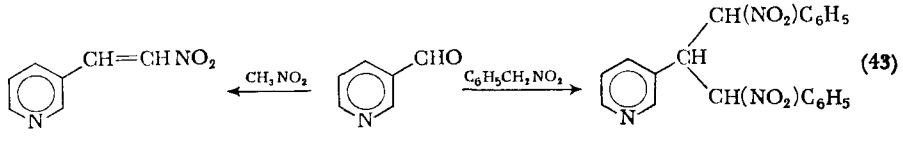
(41)



(42)

$R = H, CH_3$ *или* C_6H_5

в присутствии метиламина в качестве катализатора до 1-нитро-2-(3-пиридил)этилена, в то время как фенилнитрометан в этих условиях образует 1,3-динитро-1,3-дифенил-2-(3-пиридил)пропан [177] [уравнение (43)].



(43)

Этоксиацетальдегид дает с нитрометаном 1-этокси-3-нитропропанол-2. Попытки оксиметилировать этот продукт формальдегидом сдвигают равновесие обратимой реакции присоединения влево, что приводит к регенерации этоксиацетальдегида и нитрометана; последний вступает в реакцию с формальдеги-

дом и образует нитродиол и нитротриол [45]:

$$C_2H_5OCH_2CHO + CH_3NO_2 \longrightarrow C_2H_5OCH_2CHOHCH_2NO_2 \xrightarrow[HCHO]{} C_2H_5OCH_2CHOHCH(NO_2)CH_2OH$$

$$\downarrow \text{HCHO}$$

$$C_2H_5OCH_2CHO + CH_3NO_2 \qquad (44)$$

$$\downarrow$$

$$(CH_2OH)_2CHNO_2 + (CH_2OH)_3CNO_2$$

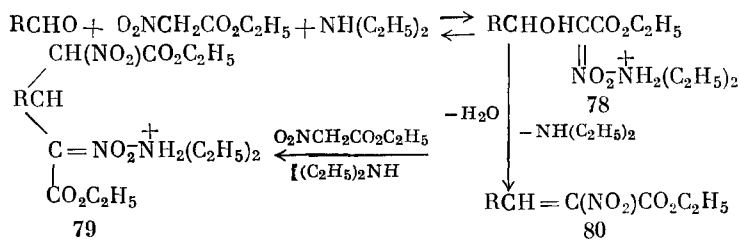
Аналогично при обработке формальдегидом β-нитромолочной кислоты образуется глиоксалевая кислота [45]:

$$O_2NCH_2-CHOH-CO_2H + 3CH_2O \longrightarrow CHOCO_2H + (CH_2OH)_3CNO_2 \qquad (45)$$

Нитроолефины, в которых нитрогруппа находится не в α-положении относительно двойной связи, также способны присоединять альдегиды. Так, 1-нитрометилциклогексен и ацетальдегид дают 1-нитро-1-(циклогексенил-1)-пропанол-2 [178], а 3-нитропропен присоединяет две молекулы формальдегида, образуя 2-нитро-2-оксиметилбутен-1-ол-3 [179] [уравнение (46)].

$$CH_2=CHCH_2NO_2 + 2CH_2O \rightleftharpoons CH_2=CHC(NO_2)(CH_2OH)_2 \qquad (46)$$

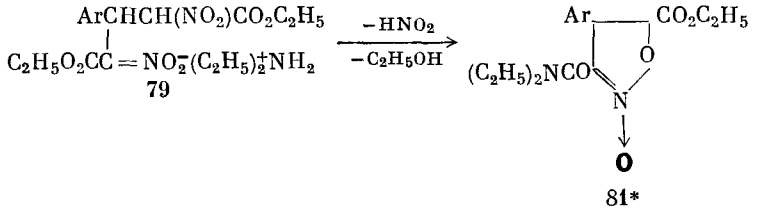
Реакции присоединения альдегидов к этилнитроацетату изучались довольно интенсивно. Используя алифатические альдегиды и пиридин как катализатор, Вайсблат и Литтл [180] получили α-нитро-β-оксиэфиры, которые затем последующей дегидратацией, восстановлением и гидролизом были превращены в α-аминокислоты. Дорнау и Фрезе [181] провели ту же реакцию в петролейном эфире с добавками стехиометрических количеств диэтиламина в качестве конденсирующего агента и выделили α-нитро-β-оксиэфиры в виде кристаллических диэтиламмониевых солей (78); эти соли оказались нестабильными и способными к самопроизвольному превращению как в растворе, так и в сухом состоянии в монодиэтиламмониевые соли α,α′-динитроглутаровых эфиров (79) [уравнение (47)].



(47)

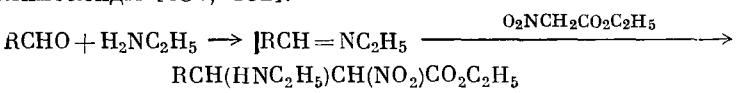
Этот факт несомненно, объясняется обратимостью реакции присоединения и легкостью дегидратации 78 до непредельного эфира 80. Регенерирующийся в процессе реакции нитроацетат присоединяется (реакция Михаэля) к 80 с образованием 79. Стабильность диэтиламмониевых солей 78, как было найдено, зависит от природы радикала R. Трихлорметильная группа или арильные группы особенно с электроотрицательными заместителями оказывают более сильный стабилизирующий эффект по сравнению с алкильными группами [181]. Однако ароматические альдегиды в спиртовой среде при низких температурах все же способны образовывать динитроглутаровые эфиры

(79, R = Ar); при нагревании в спирте последние превращаются в производные изоксазолиноксида 81 [165] [уравнение (48)].



(48)

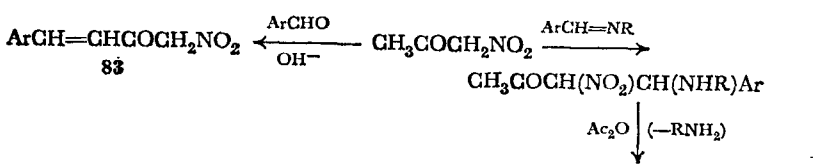
Замена диэтиламина на эквимолярное количество этиламина в реакции присоединения нитроацетата к альдегидам приводит к α-нитро-β-этиламиноэфирам (82). Считается, что на промежуточной стадии этой реакции образуются основания Шиффа [уравнение (49)]. Избыток амина превращает нитроаминоэфиры, как и оксиэфиры (78), в эфиры динитроглутаровой кислоты и изоксазолиноксиды [181, 182].



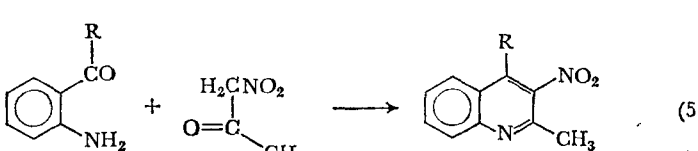
(49)

Формальдегид [183] и другие алифатические альдегиды [183а] в соответствующих условиях присоединяют нитроацетат с образованием этиловых эфиров α-нитро-β-оксикарбоновых кислот. Глутаровый альдегид циклизуется [183, б] в 2-нитро-2-этоксикарбонилциклогександиол-1,3.

В связи с этим значительный интерес представляет поведение нитроацетона [184]. Ароматические альдегиды в присутствии щелочи конденсируются по метильной группе ацетона с образованием ненасыщенных нитрокетонов типа 83, а основания Шиффа в присутствии уксусного альдегида реагируют с нитрометильной группой, образуя соединения типа 84 [уравнение (50)]. С ароматическими *о*-аминоальдегидами или кетонами в кислой среде нитроацетон легко конденсируется до 3-нитрохинальдинов по типу реакции Фридлендера [уравнение (51)].



(50)



(51)

10. Нитроалканы и кетоны

Природа продуктов, образующихся при взаимодействии нитроалканов и кетонов, в значительной степени зависит от применяемого катализатора. Использование гидроокисей и алкоголятов щелочных металлов, четвертичных

* Пока не установлено, которая из двух эфирных группировок переходит в амидную.

аммониевых гидроокисей, первичных или третичных алифатических аминов позволяет остановить реакцию присоединения на стадии образования нитроспиртов [уравнение (52)].

$$RCOR + NO_2CH_2R \longrightarrow (R)_2COCH(NO_2)R \qquad (52)$$

Нитроспирты такого типа легко дегидратируются, а образующиеся при этом нитроолефины способны вступать в дальнейшие реакции либо с избытком нитроалкана с образованием динитроалканов, либо с избытком кетона с образованием нитрокетонов (см. гл. 3). Если же в качестве катализатора используются вторичные амины, такие, как диэтиламин, пиперидин, пиперазин или морфолин, то нитроспирты практически не образуются, а получается обычно смесь нитроолефинов и нитрокетонов, состав которой зависит от соотношения реагентов. Одной из первых работ, посвященных реакции нитроалканов с кетонами, была работа Фрезера и Кона [185]. Эти авторы синтезировали 1-нитрометилциклогексанол и его гомологи из циклогексанона и нитрометана в присутствии этилата натрия, а также из циклогексанона и нитроэтана и 1-нитропропана. Кроме того, они наблюдали образование динитроалканов из ацетона и некоторых его гомологов с нитрометаном в присутствии пиперидина.

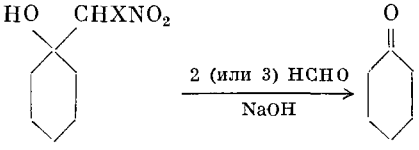
Различные варианты усовершенствованных методов синтеза продуктов типа 1-нитрометилциклогексанола были разработаны позднее [178, 186—188]. Хэсс и сотр. [189, 190] опубликовали еще более обстоятельное исследование этой реакции, и в частности методов приготовления нитроолефинов, динитроалканов и нитрокетонов. Ламберту и Лове [191] удалось выделить с выходом 62% 1-нитро-2-метилпропанол-2, образующийся при взаимодействии нитрометана с ацетоном в присутствии метилата натрия. При этом оказалось, что выделенный продукт при стоянии в течение нескольких дней в присутствии диэтиламина частично расщепляется на исходные компоненты. Вновь образующийся нитрометан присоединяется затем по двойной связи 1-нитро-2-метилпропена (продукта дегидратации 1-нитро-2-метилпропанола-2), и конечным продуктом реакции оказывается в результате 1,3-динитро-2,2-диметилпропан [уравнение (53)].

$$2(CH_3)_2CCH_2NO_2 \xrightarrow[(C_2H_5)_2NH]{} \begin{cases} \longrightarrow (CH_3)_2CO + CH_3NO_2 \\ \longrightarrow H_2O + (CH_3)_2C{=}CHNO_2 \end{cases} \longrightarrow (CH_3)_2C(CH_2NO_2)_2 \qquad (53)$$

(OH)

Осуществление этой реакции открывает путь к общему методу получения α,γ-динитроалканов, где исходными реагентами являются кетон (1 моль), нитрометан (2 моля) и диэтиламин (1 моль); промежуточные продукты при этом не выделяются [192].

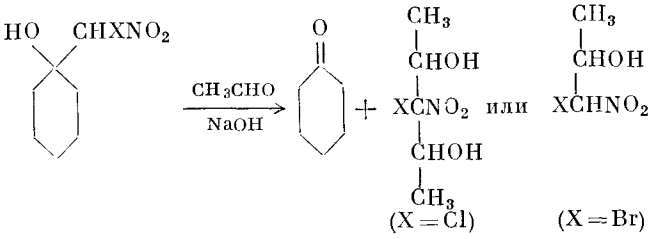
Обратному протеканию реакции Анри способствует избыток формальдегида, который связывает нитрометан, образующийся при распаде нитроспирта. Урбанский и сотр. [158] показали, что при обработке 1-нитрометил- или 1-галогеннитрометилциклогексанола формальдегидом и щелочью образуется циклогексанон:



(54)

X = H, Cl или Br; X' = CH_2OH, Cl или Br

Циклогексанон образуется также при взаимодействии ацетальдегида с хлор- и бромнитрометилциклогексанолами; в первом случае образуется еще 3-хлор-3-нитропентандиол-2,4, а во втором — 1-бром-1-нитропропанол-2 [уравнение (55)].

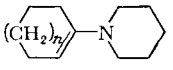


(55)

Найтингейл и сотрудники изучили присоединение нитроалканов к алкилзамещенным циклогексанонам, циклогексенонам и циклогександионам. Они получили [193] алкилзамещенные 1-нитрометилциклогексанолы из нитрометана и 3- и 4-метилциклогексанонов в присутствии этилата натрия. 2-Метилциклогексанон не вступает в реакцию, вероятно, из-за стерических препятствий. Высшие гомологи нитроалканов не дают высоких выходов нитроспиртов в реакции с 3- и 4-метилциклогексанонами и пиперидином как катализатором. Позднее удалось выделить [194] соответствующие алкилзамещенные 1-нитрометилциклогексены-1 из катализируемой пиперидином реакции нитрометана с вышеупомянутыми алкилциклогексанонами. Кроме того, было установлено, что 3-метил-2-циклогексен-1-он (и некоторые другие ненасыщенные кетоны) присоединяет нитрометан по двойной углерод-углеродной связи, а не к карбонильной группе, при этом образуется 3-нитрометил-3-метилциклогексанон (или соответствующие насыщенные кетоны). Циклогександионы-1,2 и циклогександионы-1,4 реагируют в присутствии карбоната натрия лишь с одной молекулой нитрометана, даже если последний находится в большом избытке. Продуктами реакции являются 2- (и 4-) окси-2-(и 4-)нитрометилциклогексаноны.

Аценафтенхинон и фенантренхинон присоединяют нитрометан только по одной карбонильной группе, в случае антрахинона или нафтахинона [194] продукты реакции идентифицировать не удалось.

Экштейн и сотр. [195—197] синтезировали гомологический ряд нитрометилциклоалканов с семи- и восьмичленными циклами, используя циклогептанон и циклооктанон. Конденсация последних с нитроэтаном или 1-нитропропаном в присутствии пиперидина приводит к следующим енаминам: N-(1-циклогептенил)пиперидину и N-(1-циклооктенил)пиперидину [197].

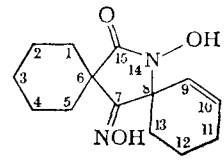


$n = 2$ *или* 3

N-(1-Циклогексенил)пиперидин ($n = 1$), полученный конденсацией циклогексанона с пиперидином, был затем превращен в 1-циклогексилнитрометан кипячением с нитрометаном в диоксановом растворе [197].

В реакции нитрометана и циклогексанона, катализируемой пиперидином или вторичными алифатическими аминами, образуется в качестве побочного продукта интересное соединение состава $C_{14}H_{20}N_2O_3$ [191, 197, 198]. Его структура была независимо установлена Ноландом и Сандбергом [199], а также Хаусом и Мейджином [200]; оказалось, что это соединение имеет структуру 14-окси-14-азадиспиро-[5,1,5,2]-пентадецен-9-дион-7,15,7-оксима (85).

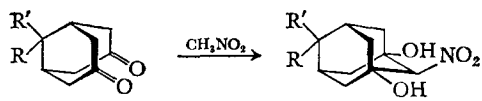
Хотя механизм образования этого соединения пока точно не известен,



85

некоторые основные этапы процесса представить все же возможно.

Найтингейль и сотр. [201] показали, что подобные продукты часто образуются при взаимодействии нитрометана с другими циклическими кетонами. Было приведено два примера циклизации дикетонов с нитрометаном, аналогичной циклизации диальдегидов. Бицикло-[1,3,3]-нонандион-3,7 и его 9-дихлорметил-9-метильное производное циклизуются в присутствии нитрометана и метилата натрия до соответствующих 2-нитро-1,3-диоксиадамантанов [202, 203] [уравнение (56)].



(56)

$R = R' = H$
$R = CH_3; R' = CHCl_2$

11. Полинитроалканы и альдегиды

Геминальные динитроалканы способны вступать в реакцию Анри, если они имеют атом водорода при углероде, несущем нитрогруппы. Так, Фойер и сотр. [204] при подкислении водного раствора калиевой соли динитрометана и формальдегида получили диметилольное производное динитрометана 2,2-динитропропандиол. Точно так же из 1,1,3,3-тетранитропропана образуется *бис*-метилольное производное 2,2,4,4-тетранитропентандиол-1,5 [205]. Дикалиевая соль *бис*-(2,2-динитроэтил)амина и ее N-замещенные производные не присоединяют формальдегид [206].

Под действием оснований, вероятно, происходит деметилолирование (обращение реакции Анри) метилольных производных динитроалканов. 2,2-Динитропропандиол, обработанный при комнатной температуре эквимолярным количеством основания, дает соль 2,2-динитроэтанола; при последующем нагревании ее с избытком основания отщепляется еще одна молекула формальдегида и образуется соль динитрометана [204]. В то же время калиевая соль динитроэтанола может вновь присоединять молекулу формальдегида, при этом образуется 2,2-динитропропандиол [207]. *гем*-Динитроспирты $RC(NO_2)_2CH_2OH$ получаются при монометилолировании *гем*-динитроалканов [208, 209].

Динитрометан и 1,1-динитроэтан присоединяют глиоксиловую кислоту, образуя, как и можно было предполагать, α-оксикислоты, тогда как с глиоксалем реакция протекает несколько неожиданным образом, вероятные продукты претерпевают частичное окисление с образованием все тех же α-оксикислот [210].

Динитроацетонитрил [211] и динитроацетамид [212] при обработке формальдегидом переходят в соответствующие производные β-окси-α,α-динитропропионовых кислот.

1,4-Динитробутан образует монометилол-, *бис*-метилол- и *бис*-(диметилольные) производные 86, 87 и 88 последовательным присоединением одной, двух и четырех молекул формальдегида [12, 213, 214]; доказательств обра-

зования в этой реакции несимметричного диола или триола не найдено [уравнение (57)].

$$O_2NCH_2CH_2CH_2CH_2NO_2 \longrightarrow \begin{cases} \xrightarrow{} NO_2CH_2CH_2CH_2CH(NO_2)CH_2OH \\ \qquad 86 \\ \xrightarrow{} HOCH_2CH(NO_2)CH_2CH_2CH(NO_2)CH_2OH \\ \qquad 87 \\ \xrightarrow{} (HOCH_2)_2C(NO_2)CH_2CH_2C(NO_2)(CH_2OH)_2 \\ \qquad 88 \end{cases} \qquad (57)$$

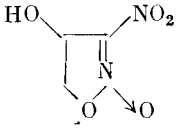
Реакции присоединения подобного типа проводились с 1,5-динитропентаном [12, 213, 215], 1,6-динитрогексаном [12] и 1,4-динитроциклогексаном [216]; некоторые симметричные *бис*-(метилольные) производные были затем использованы [217] в реакции окислительного нитрования для синтеза $\alpha,\alpha,\omega,\omega$-тетранитроалканов. Для синтеза 2,2,4,4-тетранитропентандиола-1,5 [205] и 2,2,4,4-тетранитропентанола [218] были использованы соответственно и 1,1,3,3-тетранитропропан и 1,1,3,3-тетранитробутан.

Конденсацией ароматических альдегидов с 1,4-динитробутаном Перекалин и сотр. [214, 219] получили 2,5-динитро-1,6-диарилгексадиены-1,5, а из 1,4-динитро-2,3-диметил(и диарил-)бутена-2 был синтезирован ряд 1,6-диарил-2,5-динитро-3,4-диметил(и диарил-)гексатриенов-1,3,5. Аналогичная работа проведена Рембарцом и Швиллом [220].

Опубликовано сообщение [55], что динитрометан реагирует с глиоксалем и янтарным альдегидом с образованием соответственно 1,1,4,4-тетранитробутандиола-2,3 и 1,1,6,6-тетранитрогександиола-2,5 [55]. Продукт реакции с глиоксалем представляет собой коричневую жидкость, в чистоте которой приходится сомневаться, а выше мы уже отмечали, что некоторые авторы [210] наблюдали и другое направление реакции.

Образующаяся при взаимодействии калиевой соли динитрометана с хлорацетальдегидом соль 3-хлор-2-окси-1,1-динитропропана циклизуется далее до N-окиси 4-окси-3-нитроизоксазолина [221]:

$$ClCH_2CHO + HC(NO_2)NO_2K \longrightarrow ClCH_2CHOH{-}C(NO_2)NO_2K \rightleftarrows \qquad (58)$$



II. РЕАКЦИЯ МАННИХА

А. РЕАКЦИИ С ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ

В реакции Манниха формальдегид реагирует с вторичными аминами и соединениями, имеющими подвижный атом водорода, с образованием диалкиламинометильных производных [уравнение (59)].

$$R_2NH + CH_2O + H{-}CR_2{-}CR_2Y \longrightarrow R_2N{-}CH_2{-}CR_2{-}CR_2Y \qquad (59)$$

Y = активирующая группа

Условия проведения и механизм реакции подробнейшим образом рассматриваются в работе Хеллмана и Олитца [222]. Анри первый показал, что подобные реакции протекают в ряду нитроалканов. Он установил, что N-оксиметилпиперидин конденсируется с нитрометаном и нитроэтаном до 2-нитро-1,3-ди-N-пиперидинпропана и 2-нитро-1,3-ди-N-пиперидин-2-метилпропана соответственно [223, 224]:

$$2C_5H_{10}NCH_2OH + CH_2RNO_2 \longrightarrow O_2NCR(CH_2NC_5H_{10})_2 \qquad (60)$$

R = H или CH_3

Позднее [225—228] было найдено, что высшие гомологи нитроалканов конденсируются в основном лишь с одной молекулой N-оксиметилированного вторичного амина и что при низких температурах можно получать лишь продукты моноконденсации нитрометана и нитроэтана [уравнение (61)].

$$C_5H_{10}NCH_2OH + CH_2RNO_2 \longrightarrow C_5H_{10}NCH_2CHRNO_2, \quad (61)$$
$$R = H \text{ или алкил}$$

Дорнау и сотр. получили основания Манниха действием формальдегида и вторичных аминов на такие кетоны, как ω-нитроацетофенон [229], нитроацетон [184], бензилиден- и фурфурилиденнитроацетон [230] [уравнение (62)].

$$RCOCH_2NO_2 + CH_2O + NHR'R'' \longrightarrow RCOCH(NO_2)CH_2NR'R'', \quad (62)$$
$$R = C_6H_5,\ CH_3,\ C_6H_5CH{=}CH,\ C_4H_3OCH{=}CH;\ R',\ R'' = \text{алкил}$$

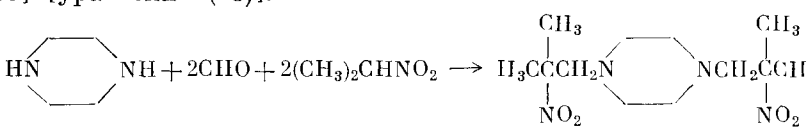
В то же время этилнитроацетат не дает стабильного основания Манниха с метилен-*бис*-(диэтиламином); реакция протекает с образованием диэтиламмониевой соли этилового эфира α,α′-динитроглутаровой кислоты [231] [уравнение (63)].

$$2CH_2NO_2CO_2C_2H_5 + (C_2H_5)_2NCH_2NC_2H_5 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \left[\begin{matrix} C_2H_5O_2C-C-CH_2-C-CO_2C_2H_5 \\ \quad\quad\quad\quad \| \quad\quad\quad \| \\ \quad\quad\quad\quad NO_2 \quad\quad NO_2 \end{matrix}\right]^{2-} 2(C_2H_5)NH_2^+ \quad (63)$$

Вторичные нитропарафины, 2-нитропропан и 2-нитробутан, вступают в реакцию с формальдегидом и различными вторичными алифатическими аминами, в том числе с диметил-, диэтил-, дибутил- и *бис*-(2-этилгексил)аминами, пиперидином, морфолином, 2,5-диметилпирролидоном и диэтаноламином [232] [уравнение (64)].

$$R_2NH + CH_2O + (CH_3)_2CHNO_2 \longrightarrow R_2N-CH_2-C(CH_3)_2NO_2 + H_2O \quad (64)$$

Монозамещенные основания Манниха образуются в реакциях 2-нитропропана с N-фенилпиперазином, диаллиламином и диметаллиламином, тогда как сам пиперазин и 3,5-диметилпиперазин дают *бис*-замещенные продукты [233] [уравнение (65)].



$$HN\langle\quad\rangle NH + 2CHO + 2(CH_3)_2CHNO_2 \longrightarrow H_3CCCH_2N\langle\quad\rangle NCH_2CCH_3 \quad (65)$$
$$\quad\quad\quad

амино)-2-нитроизобутиловый спирт [234] [уравнение (68)].

$$CH_3C(NO_2)(CH_2OH)_2 + 2C_5H_{11}N \longrightarrow CH_3C(NO_2)(CH_2NC_5H_{10})_2 + 2H_2O, \quad (67)$$

$$O_2NC(CH_2OH)_3 + 2NH(C_2H_5)_2 \longrightarrow [(C_2H_5)_2NCH_2]_2C(NO_2)CH_2OH + 2H_2O \quad (68)$$

Известно, что 1-нитрооктанол-2 конденсируется с формальдегидом и диэтиламином до 2-нитро-1-диэтиламинононанола-3 [уравнение (69)], однако аналогичная реакция между 1-нитропропанолом-2, пиперидином и формальдегидом приводит к отщеплению молекулы ацетальдегида и образованию 2-нитро-1,3-дипиперидинпропана [уравнение (70)].

$$CH_3(CH_2)_5CHOHCH_2NO_2 + CH_2O + NH(C_2H_5)_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow CH_3(CH_2)_5CHOHCHNO_2CH_2N(C_2H_5)_2 + H_2O, \quad (69)$$

$$CH_3CHOHCH_2NO_2 + 2CH_2O + 2C_5H_{11}N \longrightarrow CH_3CHO + O_2NCH(CH_2NC_5H_{10})_2 + 2H_2O \quad (70)$$

Б. РЕАКЦИИ С ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

Согласно данным работы [225], оксиметилмоноалкиламины не вступают в реакцию Манниха с нитроалканами, однако Сенкусу [235, 236] удалось успешно провести реакции такого типа с метиламином, изопропиламином, 1-бутиламином, 2-бутиламином, бензиламином, 1-фенилэтиламином, 2-аминобутанолом-1, 2-амино-2-метилпропанолом-1 и такими нитросоединениями, как нитроэтан, 1- и 2-нитропропан и 2-нитробутан. Реакция может начинаться либо с взаимодействия амина с формальдегидом (к образовавшемуся продукту затем присоединяется нитроалкан), либо с образования метилольного производного нитроалкана, которое затем конденсируется с амином. Второй путь медленный, и принято считать, что в нем первой стадией является деметилолирование нитроспирта, после чего процесс становится идентичен первому [уравнение (71)].

$$RNHCH_2OH + R_2CHNO_2 \longrightarrow RNHCH_2CR_2NO_2 + H_2O, \quad (71а)$$

$$2RNHCH_2OH + RCH_2NO_2 \longrightarrow (RNHCH_2)_2CRNO_2 + 2H_2O \quad (71б)$$

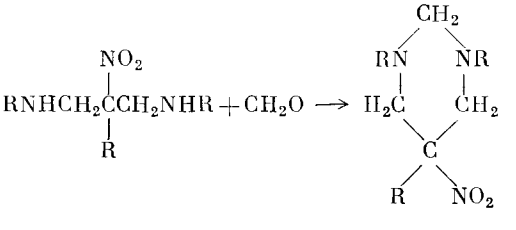
или

$$RNH_2 + HOCH_2CR_2NO_2 \longrightarrow RNHCH_2CR_2NO_2 + H_2O, \quad (71а')$$

$$2RNH_2 + (HOCH_2)_2CRNO_2 \longrightarrow (RNHCH_2)_2CRNO_2 + 2H_2O \quad (71б')$$

С ароматическими аминами реакция протекает довольно трудно, и для ее осуществления необходимы катализаторы типа четвертичных аммониевых оснований. В этих условиях были достигнуты очень хорошие выходы продуктов с 2-нитропропаном, формальдегидом и различными первичными ариламинами и ароматическими диаминами. N-Метиламин также вступает в эту реакцию, в то время как N,N-дифениламин в ней не участвует [237].

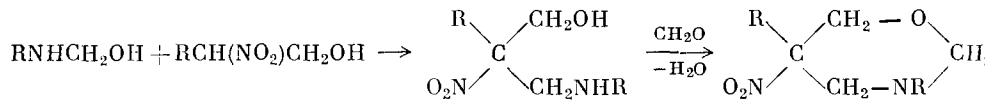
Под действием избытка формальдегида нитродиамины — продукты реакции (71б) или (71б′) — циклизуются далее до гексагидропиримидиновых производных [238—240]:



(72)

Реакция между первичным амином, первичным нитроалканом и формальдегидом при молярном соотношении компонентов 1 : 1 : 3 приводит к 5-нитро-3,5-диалкилтетрагидро-1,3-оксазинам [241]; объясняется это тем, что нитро-

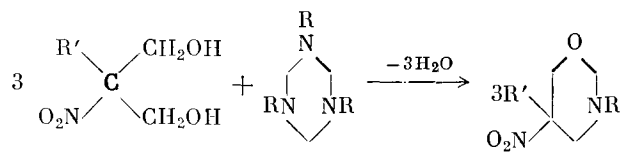
спирты вступают в реакцию конденсации с образующимися как промежуточные продукты реакции оксиметилалкиламинами [уравнение (73)]. Такие же продукты образуются и в том случае, если использовать непосредственно *бис*-метилольное производное нитроалкана и формальдегид и амин в соотношении 1 : 1.



(73)

Этим методом получен ряд тетрагидрооксазиновых производных [51, 53, 241—252].

Для синтеза N-(арилметил)тетрагидрооксазинов в качестве источника аминных и отчасти метиленовых функций можно использовать симметричный гексагидротриазин [253, 254] [уравнение (74)].



(74)

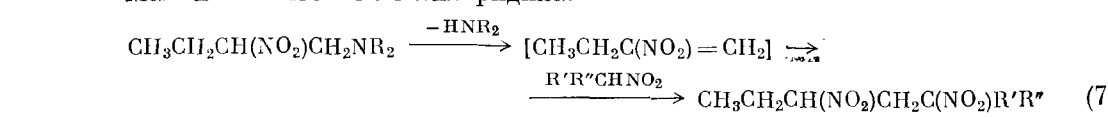
R = CH_2Ar; R′ = алкильные или некоторые другие группы

Интересно, что 3-нитропентандиол-2,4 не дает гетероциклических продуктов при обработке его первичными аминами. Вместо этого происходит отщепление ацетальдегида и осмоление реакционной смеси [42].

В работе Экштейна и Урбанского [255] рассматриваются синтез и реакции производных оксазина.

В. С-АЛКИЛИРОВАНИЕ ОСНОВАНИЯМИ МАННИХА

Основания Манниха, получаемые из первичных нитроалканов, способны алкилировать активные метиленовые и метиновые группы. Считается, что в этом случае происходит элиминирование амина из основания Манниха, так что последний всегда можно рассматривать как потенциальный нитроолефин, способный присоединять соединения с активной метиленовой группой по типу реакции Михаэля. Никаких дополнительных катализаторов для этой реакции не требуется [256] [уравнение (75)]. Подтверждением может служить обмен аминных групп, происходящий при нагревании оснований Манниха с избытком пиперидина.



(75)

R = CH_3 или C_2H_5; R′ = C_2H_5. R″ = H или R′ = R″ = CH_3

N-(2-Нитроизобутил)диметиламин — основание Манниха, получаемое из вторичного нитропарафина,— в силу структурных особенностей не способен к отщеплению амина и поэтому не вступает в реакции алкилирования [256]. Те же представления о механизме реакции оказались полезными при обсуждении факта образования γ-динитропарафинов из первичных нитроалканов, формальдегида и вторичных аминов как катализаторов. Установлено [257], что вторичные амины являются значительно лучшими катализаторами, нежели триэтиламин или карбонат натрия; объясняется это тем, что нитроолефин легче образуется из основания Манниха — производного вторичного амина, чем из метилольного производного нитроалкана [257] [уравнение (76)].

$$R'CH_2NO_2 + CH_2O \begin{cases} \xrightarrow{R_2NH} R'CH(NO_2)CH_2NR_2 \xrightarrow[\text{быстро}]{-R_2NH} \\ \xrightarrow[Na_2CO_3]{R_3N\text{ или}} R'CH(NO_2)CH_2OH \xrightarrow[\text{медленно}]{-H_2O} \end{cases} R'CH(NO_2)-CH_2 \quad (76)$$

Ранее 2-нитроалкены получали с выходом 50—75% пиролизом при пониженном давлении гидрохлоридов 2-нитро-1-диэтиламиноалканов, синтезированных в свою очередь из 1-нитроалканов и оксиметилдиэтиламина [228]:

$$RCH(NO_2)CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl \xrightarrow[50-100\text{ мм рт. ст.}]{100-175^\circ C} RC(NO_2)=CH_2 + (C_2H_5)_2NH_2Cl \quad (77)$$

Для С-алкилирования нитрометана и этилнитроацетата используются различные производные основания Манниха, не содержащие нитрогрупп. Райхерт и Роземан [258] провели реакцию между ω-диметиламинопропиофеноном (**89**) и нитрометаном в присутствии метилата натрия и выделили ряд γ-нитрокетонов (**91**—**93**), образующихся, вероятно, через промежуточный олефин (**90**) [уравнение (78)]. Действуя этилнитроацетатом на **89**, Дорнау

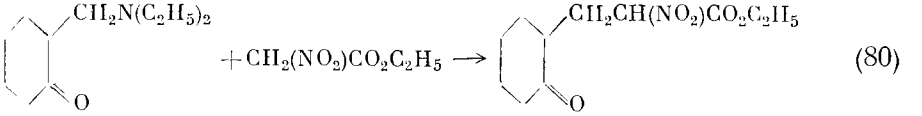
$$\underset{\mathbf{89}}{C_6H_5COCH_2CH_2N(CH_3)_2} \xrightarrow{-HN(CH_3)_2} \underset{\mathbf{90}}{C_6H_5COCH=CH_2} \xrightarrow{CH_3NO_2} \rightarrow \underset{\mathbf{91}}{C_6H_5COCH_2CH_2CH_2NO_2} \quad (78)$$

$$\mathbf{91} + \mathbf{90} \rightarrow \underset{\mathbf{92}}{(C_6H_5COCH_2CH_2)_2CHNO_2}$$

$$\mathbf{92} + \mathbf{90} \rightarrow \underset{\mathbf{93}}{(C_6H_5COCH_2CH_2)_3CNO_2}$$

и сотр. [231] получили этил-4-бензоил-2-нитробутират [уравнение (79)], а с 2-диэтиламинометилциклогексаноном получен этил-3-(2-кетоциклогексил)-2-нитропропионат [уравнение (80)].

$$\mathbf{89} + CH_2(NO_2)CO_2C_2H_5 \rightarrow C_6H_5COCH_2CH_2CH(NO_2)CO_2C_2H_5 \quad (79)$$



(80)

Позднее эти же авторы обработали **89** нитромалоновым эфиром и получили продукт конденсации, который после частичного гидролиза и декарбоксилирования дает тот же 4-бензоил-2-нитробутират [259]. При использовании нитроацетанилида получают соответствующий анилид [260].

Основание Манниха **94**, продукт реакции бензилиденацетона, формальдегида и диэтиламина, дает с этилнитроацетатом α,α′-динитродиэфир **95** [231] [уравнение (81)].

$$C_6H_5CH=CHCOCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 + CH_2(NO_2)CO_2(C_2H_5)_2 \xrightarrow{-HN(C_2H_5)_2}$$

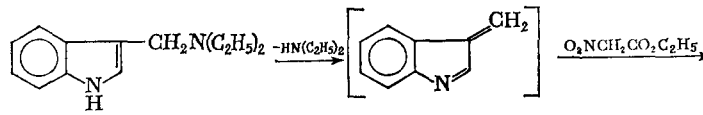
$$\underset{\mathbf{94}}{}$$

$$\rightarrow C_6H_5CH=CHCOCH_2CH_2CH(NO_2)CO_2C_2H_5 \xrightarrow{O_2NCH_2CO_2C_2H_5}$$

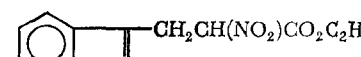
$$\rightarrow \underset{\mathbf{95}}{C_2H_5O_2CCH(NO_2)CH(C_6H_5)CH_2COCH_2CH_2CH(NO_2)CO_2C_2H_5} \quad (81)$$

Грамин (**96**), который также можно считать основанием Манниха — производным индола, под действием этилнитроацетата образует этил-3-(3-индолил)-2-нитропропионат (**97**) [уравнение (82)], восстановление которого

дает D,L-триптофан [261]. Позднее для синтеза **97** был с успехом использован нитромалоновый эфир.

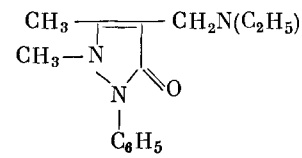


96

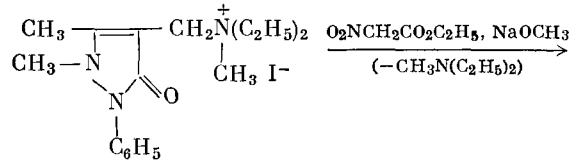


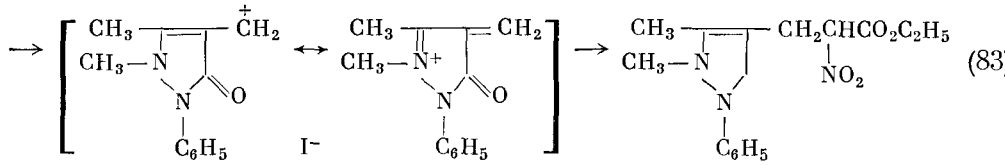
97 (82)

С-Алкилирование этилнитроацетата третичными основаниями Манниха не представляется возможным, если эти основания (например, диэтиламиноэтилантипирин 98) из-за особенностей структуры не способны к отщеплению амина; в этом случае образуется лишь соль основания с нитроэфиром. Реакция, однако, идет, если использовать иодметилат 98 [231, 260], так как образование четвертичной соли ослабляет связь между атомом азота и гетероциклом и получающийся разонансно-стабилизированный катион может диссоциировать [222] [уравнение (83)].



98

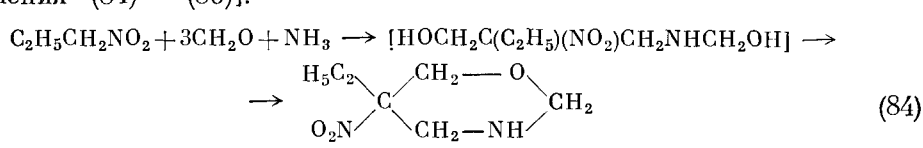




(83)

Г. РЕАКЦИИ С АММИАКОМ

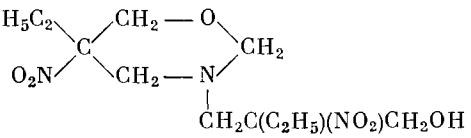
В реакциях первичных нитроалканов, формальдегидов и аммиака также образуются гетероциклические продукты. Хирст и сотр. [263] исследовали реакцию с 1-нитропропаном и помимо продуктов осмоления обнаружили в реакционной смеси продукты конденсации, которые они описали как производные тетрагидрооксазина (**99** и **100**) и оксаазациклооктана (**101**) [уравнения (84) — (86)].



99 (84)

$$2C_2H_5CH_2NO_2+4CH_2O+NH_3 \longrightarrow HOCH_2C(C_2H_5)(NO_2)CH_2NHCH_2C(C_2H_5)(NO_2)CH_2OH$$

$$\xrightarrow[+CH_2O]{-CH_2O}$$

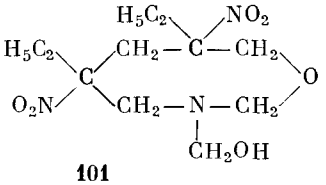


(85)

100

$$2C_2H_5CH_2NO_2+4CH_2O+NH_3 \longrightarrow HOCH_2C(C_2H_5)(NO_2)CH_2C(C_2H_5)(NO_2)CH_2NHCH_2OH$$

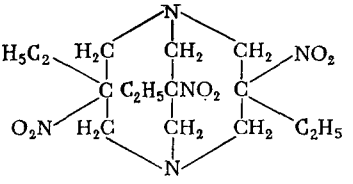
$$\xrightarrow[+CH_2O]{-CH_2O}$$



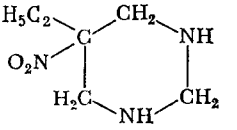
(86)

101

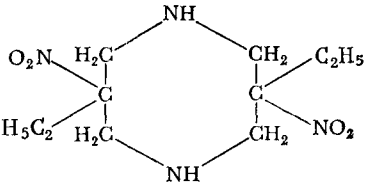
Позднее из этой системы удалось выделить, кроме того, 3,7,10-тринитро-3,7,10-триэтил-1,5-диазабицикло-[3,3,3]-ундекан (**102**) и небольшое количество 5-нитро-5-этилгексагидропиримидина (**103**). При гидролизе в кислой среде **102** расщепляется до формальдегида, нитропропана и 3,7-динитро-3,7-диэтил-1,5-диазациклооктана (**104**).



102



103

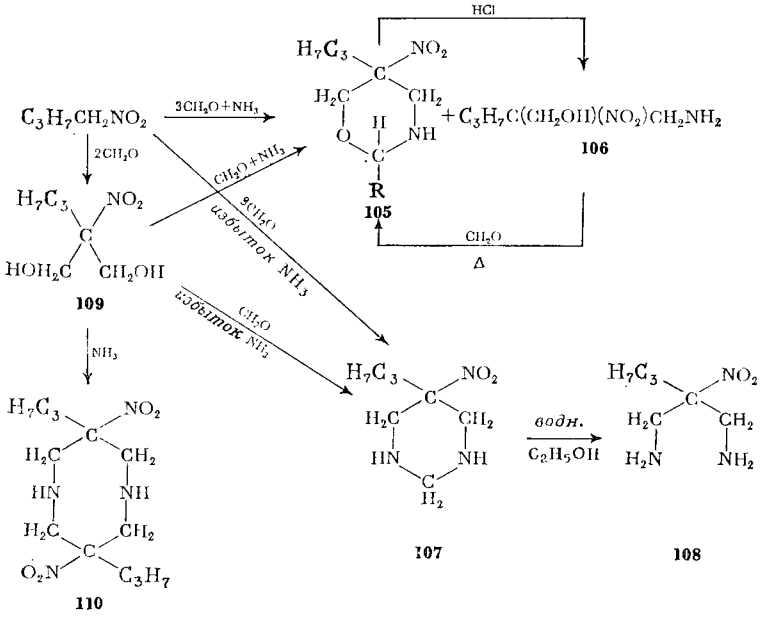


104

Урбанский и сотрудники также изучали аналогичные реакции с 1-нитробутаном [266], 1-нитро-2-метилпропаном [267], 1-нитропентаном и 1-нитрогексаном [51] и арилнитрометанами [250]. Так, указанные авторы установили, что 1-нитробутан, формальдегид и аммиак, взятые в соотношении 1 : 3 : 1, дают 5-нитро-5-пропилтетрагидро-1,3-оксазин (**105**, R = H) и 2-нитро-2-оксиметилпентиламин (**106**). При избытке аммиака образуется 5-нитро-5-пропилгексагидропиримидин (**107**), который в водном этаноле превращается в 1,3-диамино-2-нитро-2-пропилпропан (**108**). Соединения **105** (R = H), **106** и **107** были получены с более высокими выходами при введении в реакцию с формальдегидом и аммиаком предварительно приготовленного *бис*-метилольного производного 1-нитробутана (**109**). С одним аммиаком диол **109** дает 3,7-динитро-3,7-дипропил-1,5-диазациклооктан (**110**) (схема 7).

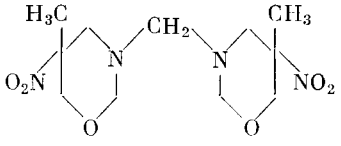
Аминоспирт (**106**) при нагревании с формальдегидом легко превращается в **105** (R = H), в то время как другие алифатические альдегиды образуют

2-замещенные оксазины (R = алкил) с низкими выходами (5—7%). Ароматические альдегиды образуют **105** (R = арил) с выходами 60—90%.



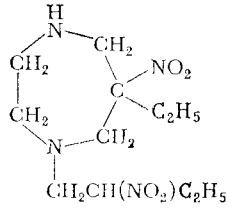
Гидролиз хлористоводородной кислотой вновь переводит производные оксазина в **106** [268]. N-Алкилзамещенные аминоспирты такого типа, полученные аналогичным образом [246, 247], при обработке фосгеном в присутствии пиридина дают циклический продукт 3,5-диалкил-5-нитротетрагидро-1,3-оксазинон-2 [269].

Конденсация нитроэтана с формальдегидом и аммиаком отличается от такой же конденсации высших гомологов нитроалканов, так как в первом случае образуется *бис*-оксазиновое производное **111** [240].

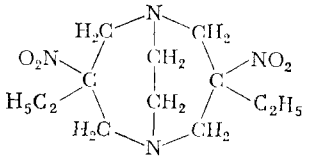


Производное 5-нитротетрагидрооксазина в реакции нитрометана, аммиака и формальдегида обнаружено не было [239].

В условиях реакции Манниха система 1-нитропропан — формальдегид — этилендиамин образует 1-(2-нитро-1-бутил)-6-этил-6-нитро-1,4-диазациклогептан (**112**) и 3,7-динитро-3,7-диэтил-1,5-диазабицикло-[3,3,2]-декан (**113**) [270].



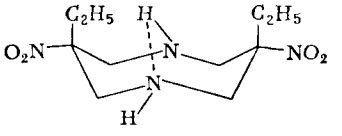
112



113

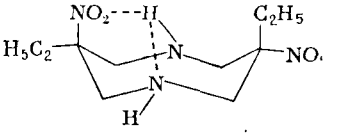
Д. СТЕРЕОХИМИЯ

Стереохимия некоторых гетероциклических соединений, о которых мы говорили выше, изучалась польскими исследователями [271]. Основываясь на результатах рассмотрения молекулярных моделей и результатах измерения дипольных моментов, они предложили для диазациклооктана **104**, существующего в *цис-* и *транс*-формах, конформации **104а** и **104б**. Диазабициклоундекан **112**, по-видимому, обладает асимметрической конформацией (**102а**). 5-Нитрогексагидропиримидины, как было показано [273], имеют кресловидную конформацию с аксиальной нитрогруппой, если имеется алкильный заместитель при C_5 (**114а**), или экваториальной нитрогруппой, если C_5 несет водородный атом (**114б**).



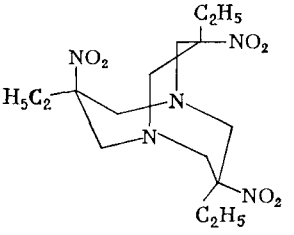
цис

104а

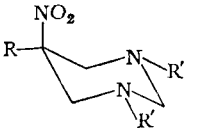


транс

104б

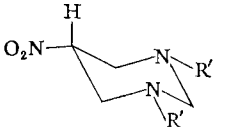


102а



114а

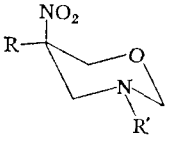
R′=$CH_2C_6H_5$ *или* *циклогексил*



114б

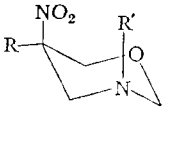
R=CH_3, C_2H_5 *или* *н*-C_3H_7

Результаты определения величин дипольных моментов и данные ЯМР-спектров позволили установить конформацию некоторых 5-нитротетрагидро-1,3-оксазинов [248, 274, 275]. Если C_5 имеет алкильный заместитель, то он занимает экваториальное положение, а нитрогруппа — аксиальное. Расположение алкильного заместителя при атоме азота, входящем в цикл, также зависит от природы радикала. Такие радикалы, как циклогексил и *трет*-бутил, занимают экваториальное положение, а метил, этил, *н*-бутил и бензил расположены аксиально (**115б**). Замещение алкильной группы при атоме углерода C_5 на водород приводит к конформационной нестабильности и быстрому взаимопревращению кресловидных форм.



115а

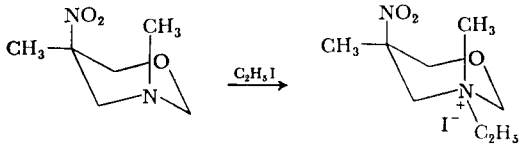
R′=*циклогексил* *или трет*-C_4H_9



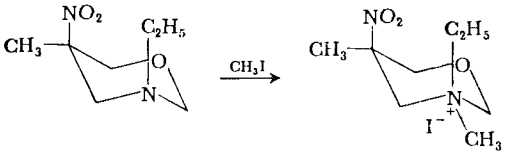
115б

R′=CH_3, C_2H_5, *н*-C_4H_9, $CH_2C_6H_5$

Образование четвертичных солей тетрагидрооксазина с алкилгалогенидами может привести к появлению пары диастереомеров [276] [уравнения (87) и (88)].



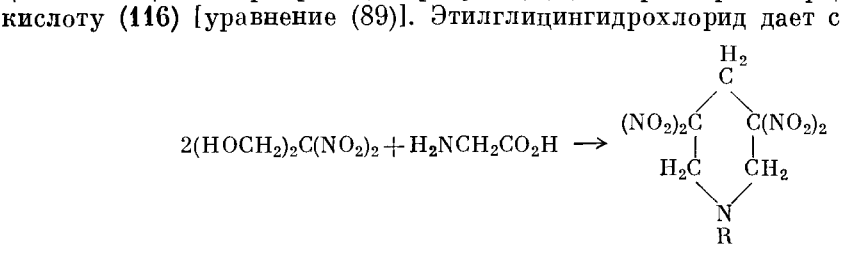
(87)



(88)

Е. РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ ПОЛИНИТРОСОЕДИНЕНИЙ

Реакция Манниха с участием *гем*-динитросоединений была впервые изучена Фойером, Бахманом и Мейем [277]. Они показали, что 2,2-динитропропандиол-1,3 или калиевая соль 2,2-динитроэтанола вступают в конденсацию с глицином при pH 4, образуя 3,3,5,5-тетранитропиперидинуксусную кислоту (**116**) [уравнение (89)]. Этилглицингидрохлорид дает соответствующий этиловый эфир **117**. Условия протекания этой реакции, в частности ее зависимость от pH среды и соотношения реагентов, были детально изучены, и был предложен возможный механизм, объясняющий постадийное образование циклического продукта. Интересно, что конденсация этаноламина с *гем*-динитросоединениями не приводит к циклизации продукта, в результате реакции образуется N-(2,2-динитроэтил)этаноламин.



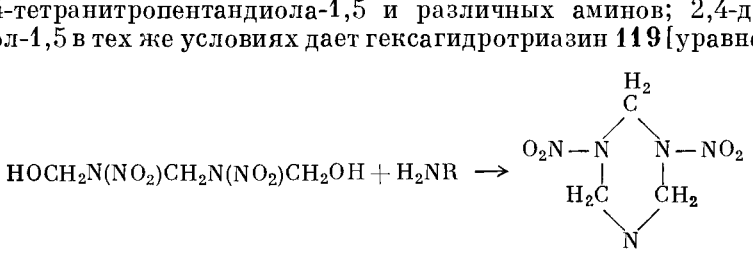
(89)

116: $R = CH_2CO_2H$

117: $R = CH_2CO_2C_2H_5$

118: $R = H$, CH_2CF_3, $CH_2Si(CH_3)_3$ или $CH_2CH_2N(NO_2)CH_3$

Соответствующие тетранитропиперидины (**118**) были получены [278] из 2,2,4,4-тетранитропентандиола-1,5 и различных аминов; 2,4-динитраза-пентандиол-1,5 в тех же условиях дает гексагидротриазин **119** [уравнение (90)].



(90)

119

$R = CH_2CH_2C(NO_2)_2CH_3$

После опубликования в 1954 г. работы Фойера [277] в печати появился целый ряд статей, авторы которых изучали возможность использования реакции Манниха для синтеза полинитроалифатических аминов и нитроаминов. Особого внимания заслуживают работы Фрэнкеля и Клагера [206, 279—281], Новикова [282] и Паркера [211, 212] (см. обзор Нобля, Боргарта и Рида [9]).

Сравнительно недавно Унгднаде и Киссингер [283] исследовали конденсацию 2,2-динитропропанола (**120**) с серией алифатических и ароматических аминов [уравнение (91)]. Образующиеся (2,2-динитропропил)амины **121**

$$\underset{\mathbf{120}}{CH_3C(NO_2)_2CH_2OH} \longrightarrow \underset{\mathbf{121}}{CH_3C(NO_2)_2CH_2NRR'} \qquad (91)$$

R = H, R′ = алкил или арил; R = R′ = алкил

можно выделить либо в свободном состоянии, либо в виде их кристаллических нитратов или нитроаминов (R = H). Известно, что электроноотттягивающие заместители дезактивируют амины, и поэтому амиды, уретаны и мочевины не реагируют с **120**. *м*- и *п*-Нитроанилины реагируют с **120** медленно, а 2,4-динитроанилин и пикрамид вообще не вступают в эту реакцию. Реакция **120** с бикарбонатом аминогуанидина имеет необычный характер: в результате реакции образуется аминогуанидиновая соль 1,1-динитроэтана. Другая необычная реакция происходит с 1,3-диаминопропанолом-2, где ожидаемый продукт 2,2,10,10-тетранитро-4,8-диазаундеканол-6 (**122**) диспропорционируется в водной среде по уравнению (92). Поскольку **120** способен частично распадаться на формальдегид и динитроэтан, оставшийся в реакционной среде **122** конденсируется с молекулой формальдегида, образуя производное гексагидропиримидина, а 1,1-динитроэтан дает соль с продуктом диспропорционирования **123**.

$$\underset{\mathbf{122}}{[CH_3C(NO_2)_2CH_2NHCH_2]_2CHOH} + H_2O \longrightarrow$$

$$\longrightarrow \mathbf{120} + \underset{\mathbf{123}}{H_2NCH_2CH(OH)CH_2NHCH_2C(NO_2)_2CH_3} \qquad (92)$$

III. РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ

А. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И УСЛОВИЯ РЕАКЦИИ

Реакция Михаэля (исчерпывающий обзор которой можно найти в опубликованной в 1959 г. работе Бергмана, Гинзбурга и Парро [284]) представляет собой катализируемое основаниями присоединение адденда или донора A, имеющего подвижный α-атом водорода, к активированной двойной связи акцептора B [уравнение (93)]. X и Y — любые активирующие заместители.

$$\underset{\mathbf{A}}{X-\overset{\displaystyle R'}{\overset{|}{C}}H-R''} + \underset{\mathbf{B}}{\overset{\displaystyle R}{\overset{|}{C}}=\overset{\displaystyle R}{\overset{|}{C}}-Y} \longrightarrow X-\overset{\displaystyle R}{\overset{|}{C}}-\overset{\displaystyle R}{\overset{|}{C}}-\overset{\displaystyle R}{\overset{|}{C}}-Y \qquad (93)$$

Поскольку мы рассматриваем здесь химию алифатических нитросоединений, то нас прежде всего должны интересовать в качестве доноров как сами первичные и вторичные нитроалканы, так и их производные: простые и сложные эфиры, сульфиды, сульфоны, арилнитроалканы и динитроалканы. В то же время в роли акцепторов могут выступать α-нитроолефины, в которых нитрогруппа и двойная связь олефина образуют сопряженную систему.

Для качественной оценки силы различных активирующих групп в реакции Михаэля мы будем пользоваться такими факторами, как кислотность

донора и полярность двойной углерод-углеродной связи акцептора. Поскольку подвижность α-водородного атома уменьшается в ряду заместителей $X = NO_2 > SO_3R > CN > CO_2R > CHO > COR$ [285], то можно ожидать, что лучшими донорами протона будут нитроалканы. И, наоборот, поскольку электромерный эффект активирующих групп, ответственных за полярность олефиновой связи в В, уменьшается в ряду $Y = CHO > COR > CN > CO_2R > NO_2$ [284], α-нитроалкены должны быть довольно слабыми акцепторами.

Несмотря на это, вплоть до 1955 г. [284] в самых различных работах очень часто указывалось, что нитроолефины используются как акцепторы в реакциях присоединения по типу Михаэля. Во всех рассматривавшихся реакциях оба реагента, и донор и акцептор, активированы нитрогруппами, так что некоторая потеря активности акцептора компенсируется, вероятно, повышенной реакционной способностью донора. Более того, часто двойная связь акцепторов была активирована не только нитрогруппой, но еще и другими заместителями типа CO_2R, CHO или C_6H_5, как, например, в алкиловых эфирах α-нитроакриловой, α-нитрокротоновой и α-нитроянтарной кислот, оксиметиленнитроацетальдегиде (таутомерная форма нитромалонового альдегида) и нитростиролах.

В качестве катализаторов в реакции Михаэля, протекающей с участием нитросоединений, чаще всего используется этилат натрия и иногда другие алкоголяты, довольно редко — металлический натрий и водные или спиртовые растворы едкого натра; часто используется диэтиламин, реже — другие амины. В работе [286] исследуется также возможность использования ионообменных смол основного характера. В некоторых особых случаях катализатор не требуется. Чаще всего реакцию проводят в спиртовой среде. Однако следует помнить, что нитроолефины легко присоединяют алкоксильный ион. Поэтому, если между катализатором и донором возможна конкуренция в присоединении к акцептору, необходимо пользоваться растворителями, не содержащими гидроксильных групп. В этом случае наиболее предпочтительны эфир, бензол или диоксан.

Примеры реакции присоединения по Михаэлю, рассматриваемые ниже, взяты в основном из последних работ, обзор более старых работ читатель может найти в работе [284], где собраны все посвященные этому вопросу статьи, опубликованные вплоть до 1955 г. Заслуживает также внимания и монография Перекалина [5а].

Б. НИТРОАЛКИЛЬНЫЕ ДОНОРЫ И АКЦЕПТОРЫ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ НИТРОГРУПП

Реакция присоединения нитроалканов к α,β-ненасыщенным кетонам изучалась впервые Колером и сотр. [287] и позднее Хэссом [3]. Эта реакция в основном использовалась для получения γ-нитрокетонов, которые могут служить в качестве исходных соединений в синтезах производных циклопропана. Ряд аддуктов нитроалканов с метилвинилкетоном описан Шикхом [46].

В присутствии каталитических количеств диэтиламина окись мезитила присоединяет нитрометан и образует 5-нитро-4,4-диметилпентанон-2 [288]; с нитроэтаном она образует 5-нитро-4,4-диметилгексанон-2 [289]. Бензилиденацетон также реагирует с нитроэтаном и 1,1-динитроэтаном, продуктами реакции являются соответственно 5-нитро-4-фенилгексанон-2 и 5,5-динитро-4-фенилгексанон-2 [290]. Аналогичная реакция с нитрометаном и нитропропанами была описана еще раньше [288].

Новиков и Корсакова [291] изучали взаимодействие фенилвинилкетона и нитрометана, нитроэтана, динитрометана и 1,1-динитроэтана; оказалось, что в зависимости от условий реакции возможно образование как моно-,

так и *бис*-аддуктов, причем первые три нитроалкана образуют в основном продукты двойного присоединения [уравнение (94)].

$$C_6H_5COCH{=}CH_2 \xrightarrow{CH_2(NO_2)_2} C_6H_5COCH_2CH_2CH(NO_2)_2 \xrightarrow{C_6H_5COCH=CH_2} \longrightarrow (C_6H_5COCH_2CH_2)_2C(NO_2)_2 \qquad (94)$$

Множество примеров присоединения нитроалканов по Михаэлю к халконам было описано в ранних работах; недавно появилось сообщение [292] о том, что эта реакция распространена и на тиофеновые аналоги халконов. 1-Нитро-2-метилпропен (**124**) и 3-нитро-2-метилпропен (**125**) способны, как известно, взаимоизомеризоваться в присутствии щелочи (гл. 5, разд. Б, 2, б); то же самое наблюдается и при нагревании этих соединений в толуоле до 110° С. Если один из этих олефинов (или смесь их обоих) обработать в этих условиях акролеином, образуется смесь аддукта **126** (из **125**) и продукта его изомеризации **127** [293] [уравнение (95)].

$$\underset{\mathbf{124}}{CH_3C(CH_3){=}CHNO_2} \rightleftarrows \underset{\mathbf{125}}{CH_2{=}C(CH_3)CH_2NO_2} \xrightarrow{CH_2=CHCHO} \longrightarrow \underset{\mathbf{126}}{CH_2{=}C(CH_3)CH(NO_2)CH_2CH_2CHO} + \underset{\mathbf{127}}{CH_3C(CH_3){=}C(NO_2)CH_2CH_2CHO} \qquad (95)$$

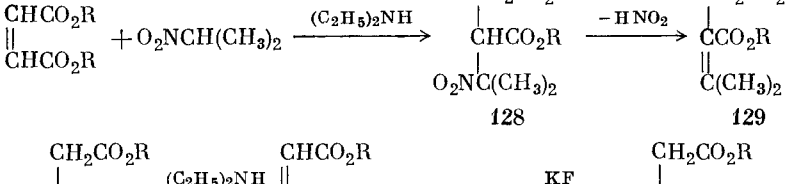
Нитроалканы способны присоединяться к α,β-ненасыщенным эфирам и нитрилам. В зависимости от условий реакции можно получать моно-, *бис*-, а в случае нитрометана и *трис*-аддукты. Шикх [46] описал целый ряд реакций такого рода, в частности реакции взаимодействия большого числа нитроалканов с алкилакрилатами, кротонатами, метакрилатами и арилонитрилом в присутствии щелочи. Некоторые новые примеры приведены также в работе Вита и Бюхера [294].

Возможность использования ионообменных смол основного характера в качестве катализаторов была показана на примере реакций 2-нитропропана с метилметакрилатом [286, 295], диэтилэтилиденмалонатом [295] и бензилакрилатом [295]. В присутствии ионообменной смолы с сильно выраженными основными свойствами нитрометан с избытком акрилонитрила [296] дает в основном *трис*-(β-цианоэтил)нитрометан, а нитроэтан в аналогичных условиях образует в основном α,α-*бис*-(β-цианоэтил)нитроэтан (γ-метил-γ-нитропимелодинитрил).

Присоединение [297] 2-нитропропана к эфирам фумаровой или малеиновой кислот в присутствии диэтиламина ведет к образованию диалкилового эфира 3-метил-3-нитробутан-1,2-дикарбоновой кислоты (**128**); далее в результате отщепления молекулы азотистой кислоты образуется диалкиловый эфир изопропилиденянтарной кислоты, причем количество взятого амина определяет соотношение конечных продуктов [уравнение (96)]. Аддукты Михаэля **130** и **131**, которые должны получиться в реакции с нитрометаном и нитроэтаном, выделены не были, потеря ими молекулы азотистой кислоты приводит лишь к эфирам итаконовой (**132**) и этилиденянтарной (**133**) кислот соответственно [уравнение (97)]. Тем не менее Шикх [46] смог осуществить присоединение нитроэтана, 2-нитропропана, 2-нитробутана и нитроциклогексана к диэтиловым эфирам малоновой и фумаровой кислот и получил продукты типа **128** и **131**. Позднее польским исследователям [298] удалось выделить соединения **130** и **131** с выходом 25 и 45%, используя в качестве катализатора фторид калия.

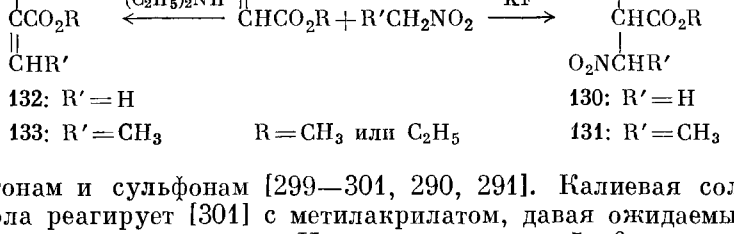
О возможности участия *гем*-динитроалканов в реакциях присоединения по Михаэлю стало известно еще в 50-х годах, когда было установлено, что динитрометан, 1,1-динитроэтан и 1,1-динитропропан в присутствии катализа-

торов — оснований — присоединяются к α,β-ненасыщенным эфирам, альде-



(96)

128 129



(97)

132: R′ = H 130: R′ = H

133: R′ = CH_3 R = CH_3 или C_2H_5 131: R′ = CH_3

гидам, кетонам и сульфонам [299—301, 290, 291]. Калиевая соль 1,1-динитроэтанола реагирует [301] с метилакрилатом, давая ожидаемый аддукт. Этот аддукт, если поддерживать pH среды в интервале 5—6, можно выделить, но в присутствии избытка основания он легко деметилолируется до калий-метил-4,4-динитробутирата, который способен далее вступать в реакции присоединения.

Недавно Соломоновичи и Блюмберг [302] получили нормальные продукты присоединения по Михаэлю из 1,1-динитропропана и 1,1-динитробутана с некоторыми 2,2-динитроалкиловыми α,β-ненасыщенными эфирами [урав-

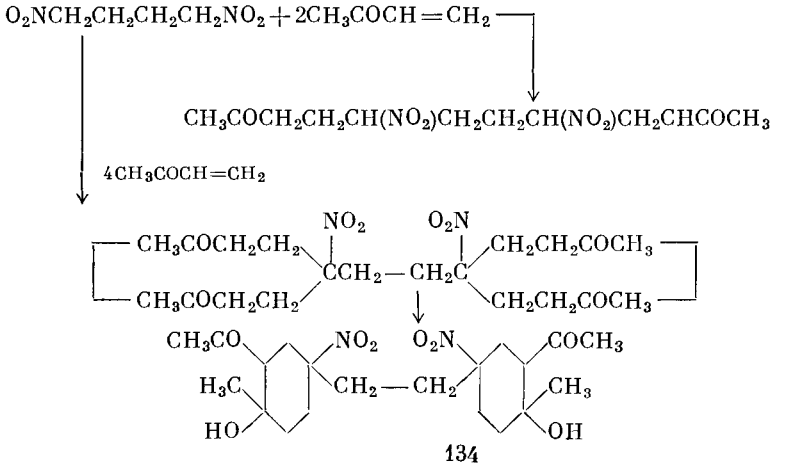
$$CH_3CH_2CH(NO_2)_2 + CH_2{=}CHCO_2CH_2C(NO_2)_2CH_2CH_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow CH_3CH_2C(NO_2)_2CH_2CH_2CO_2CH_2C(NO_2)_2CH_2CH_3 \quad (98)$$

нение (98)]. Однако при кипячении этанольного раствора мононитроалкана, 1-нитропропана, в присутствии пиперидина с (2,2-динитробутил)акрилатом ожидаемый аддукт не образуется. В результате переэтерификации выделяется некоторое количество 2,2-динитробутанола-1, который деметилолируется далее до 1,1-динитропропана. Последний присоединяется к избытку динитробутилового эфира и дает 2,2-динитробутиловый эфир 4,4-динитрогексановой кислоты [уравнение (99)].

$$CH_2{=}CHCO_2CH_2C(NO_2)_2CH_2CH_3 \xrightarrow{C_2H_5OH} CH_2{=}CHCO_2C_2H_5 + HOCH_2C(NO_2)_2CH_2CH_3,$$
$$HOCH_2C(NO_2)_2CH_2CH_3 \longrightarrow CH_2O + CH(NO_2)_2CH_2CH_3, \quad (99)$$
$$CH_2{=}CHCO_2CH_2C(NO_2)_2CH_2CH_3 + CH(NO_2)_2CH_2CH_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow CH_3CH_2C(NO_2)_2CH_2CH_2CO_2CH_2CH_2C(NO_2)_2CH_2CH$$

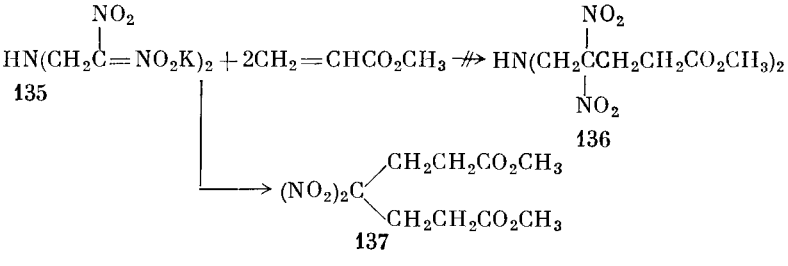
Реакция Михаэля в ряду α,ω-динитроалканов была изучена Фойером и сотр. [303—305]. При обработке 1,4-динитробутана 2 молями метилвинилкетона образуется симметричный *бис*-аддукт. Если вести реакцию с 4 молями кетона, ожидаемого *тетракис*-аддукта выделить не удается: он претерпевает внутримолекулярную циклизацию альдольного типа с образованием продукта **134** [уравнение (100)]. Однако при использовании таких акцепторов, как метилакрилат и акрилонитрил, подобной циклизации не происходит и *тетракис*-аддукт удается выделить [303]. 1,5-Динитропентан и метилвинилкетон дают *бис*-аддукт [304].

Точно такие аддукты двойного присоединения были выделены и в реакциях α,α,ω,ω-тетранитроалканов с подходящими акцепторами [305, 305а]. В качестве доноров здесь использовались 1,1,4,4-тетранитробутан, 1,1,5,5-тетранитропентан и 1,1,6,6-тетранитрогексан и в качестве акцепторов — метилвинилкетон, акролеин, метилакрилат, акрилонитрил, метилфенилсуль-



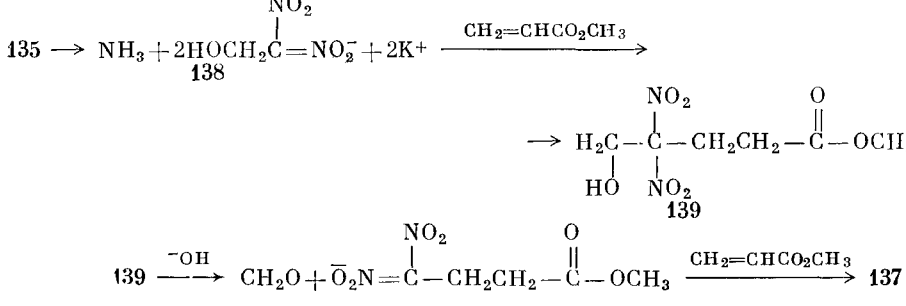
134 (100)

фон [305]. Калиевая соль 1,1,3,3-тетранитропропана присоединяет лишь одну молекулу метилакрилата [205], несмотря на тщательный выбор условий реакции. Вероятно, последующая стадия не протекает в связи со стерической затрудненностью образовавшегося моноаддукта [278]. Новиков и сотр. [305, а], однако, сообщили, что им удалось получить моно- и *бис*-аддукты 1,1,3,3-тетранитропропана и фенилвинилкетона и 5-метил-1,4-гексадиенона-3. Неожиданным образом протекает реакция между дикалиевой солью *бис*-(2,2-динитроэтил)амина (**135**) и метилакрилатом (мольное соотношение 1 : 2). Вместо ожидаемого *бис*-(4-карбометокси-2,2-динитробутил)амина (**136**) образуется с высоким выходом диметиловый эфир 4,4-динитропимелиновой кислоты (**137**) [206, 278] [уравнение (101)]. Объяснить это можно так: сначала **135**



(101)

подвергается обратной реакции Манниха, при этом образуется анион 1,1-динитроэтана (**138**), который далее присоединяется к метилакрилату, давая метиловый эфир 4,4-динитро-5-оксивалериановой кислоты (**139**) [уравнение (102)]. Оксиэфир **139** затем теряет молекулу формальдегида, и образующийся анион **140** присоединяется к метилакрилату с образованием **137** [уравнение (103)].



(102)

(103)

Присоединение по Михаэлю с участием динитроацетонитрила и динитроацетамида изучалось Паркером и сотр. [211, 212]. Множество других примеров, в том числе реакций Михаэля, протекающих с участием полинитросоединений, приведено в исчерпывающем обзоре Нобля, Боргарта и Рида [9].

В. ДОНОРЫ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ НИТРОГРУПП, И НИТРОАЛКАНЫ В РОЛИ АКЦЕПТОРОВ

В литературе описано очень много реакций нитроалкенов с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, например с ацетилацетоном, алкилацетоуксусным, диалкилмалоновым и алкилцианоуксусным эфирами, бензилцианидом и др. Среди нитроалкенов, используемых в качестве акцепторов, встречаются не только простейшие соединения типа нитропропенов, нитробутенов и множества их гомологов, включая нитроциклогексен, но и более сложные производные, например нитростиролы, непасыщенные нитроэфиры, галогенпроизводные [284]. Следует заметить, что даже ацетон способен, например, присоединяться к 1-нитро-2-метилпропену [189, 306] [уравнение (104)]. Принято считать, что такая реакция имеет место при обработке ацетона нитрометаном. На первой стадии процесса протекает

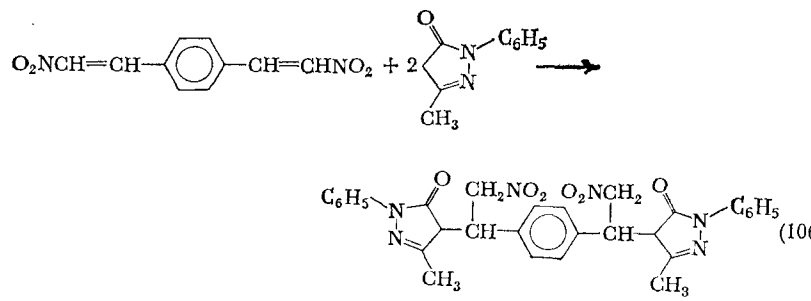
$$CH_3COCH_3 + (CH_3)_2C{=}CHNO_2 \longrightarrow CH_3COCH_2C(CH_3)_2CH_2NO_2 \qquad (104)$$

реакция Анри и образуется 1-нитро-2-метилпропанол-2, затем он теряет молекулу воды и дает нитроолефин, который далее может присоединять избыток ацетона.

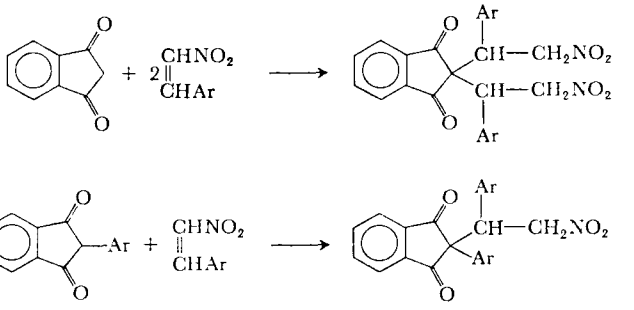
Сравнительно недавно опубликована работа Перекалина и сотр. [307, 308], изучавших области применения реакции Михаэля. Эти авторы показали, что β-нитростирол реагирует с этилмалоновым и ацетоуксусным эфирами, ацетилацетоном и бензоилацетоном с образованием аддуктов типа представленного в уравнении (105).

$$\underset{R=H}{n\text{-}R-C_6H_4CH{=}CHNO_2} + H_2C(CO_2C_2H_5)_2 \longrightarrow n\text{-}R-C_6H_4\underset{CH(CO_2C_2H_5)_2}{\underset{|}{C}H}CH_2NO_2 \qquad (105)$$

Подобные же результаты были получены [309] для ряда *пара*-замещенных β-нитростиролов, которые с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты и триэтиламином как катализатором дают этиловые эфиры α-ацетил-β-арил-γ-нитромасляной кислоты [R = NO_2, CH_3, OCH_3, $N(CH_3)_2$]. Ацетилацетон и α-нитро-β-(*п*-толил)этилен образуют 1-нитро-3-ацетил-2-(*п*-толил)пентанон-4. Кроме того, *п-бис*-(β-нитровинил)бензол дает двойные аддукты с диметил- и диэтилмалоновым, ацетоуксусным и этилцианоуксусным эфирами и 1-фенил-3-метилпиразолоном-5 [310] [уравнение (106)].

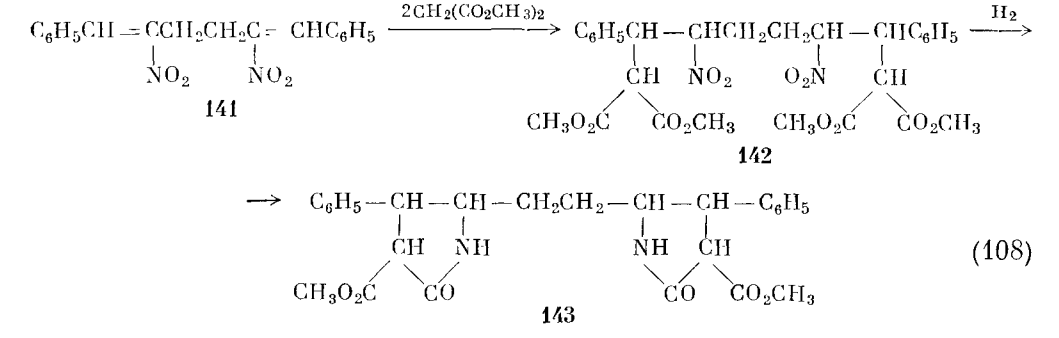


Индандион-1,3 и 2-арилиндандионы-1,3 также образуют аддукты с β-нитростиролами [311—313] [уравнение (107)]. 2,5-Динитро-1,6-дифенил-



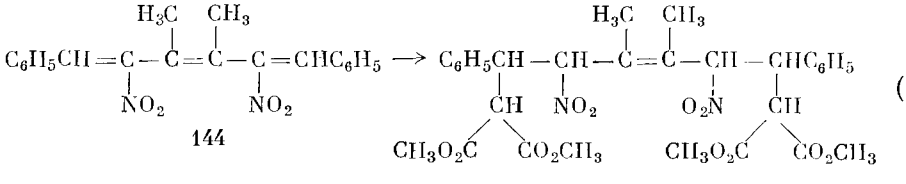
(107)

гексадиен-1,5 (**141**) присоединяют две молекулы диметилмалонового эфира, давая аддукт **142**, который далее гидрированием над никелем Ренея можно превратить в *бис*-лактам **143** [214] [уравнение (108)].



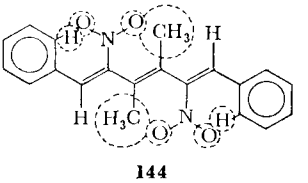
(108)

Интересно, что если, казалось бы, сопряженный триен 2,5-динитро-3,4-диметил-1,6-дифенилгексатриен-1,3,4 (**144**) обработать в тех же условиях диметилмалоновым эфиром, то **144** ведет себя так, как если бы в нем отсутствовало сопряжение, т. е. присоединяет две молекулы донора:



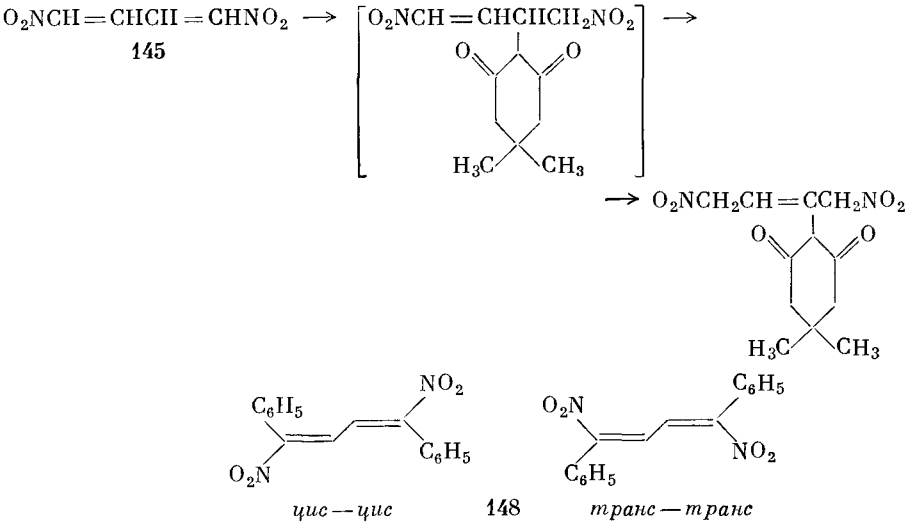
(109)

Изучение Раман-спектров показало, что сопряжение в **144** действительно отсутствует. К этому же выводу можно прийти при рассмотрении его молекулярной модели, где ясно видно, что стерическое взаимодействие заместителей нарушает копланарность системы.



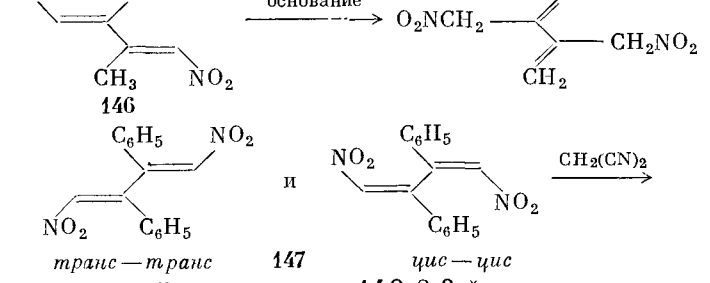
144

Перекалин и сотрудники синтезировали 1,4-динитробутадиен-1,3 (**145**) [314, 315], 1,4-динитро-2,3-диметилбутадиен-1,3 (**146**) [315, 316], 1,4-динитро-2,3-дифенилбутадиен-1,3 (**147**) (*цис — цис-* и *транс — транс*-изомеры) [315] и 1,4-динитро-1,4-дифенилбутадиен-1,3 (**148**) (*цис — цис-* и *транс — транс*-изомеры) [315]. Исследование структуры этих соединений, главным образом изучение их Раман-спектров [317], показало, что, например, в **145** в сопряжении участвуют вместе с двойными связями и нитрогруппы, а в **148** значительный вклад в сопряжение вносят и фенильные группы. В то же время введение заместителей в положении 2 и 3 (соединения **146** и **147**) приводит к отклонениям от копланарности и, следовательно, к уменьшению сопряжения в системе. Итак, структуру диеновой системы и направление реакции Михаэля с участием этой системы определяют стерические факторы и влияние заместителей на распределение электронной плотности [318]. Незамещенный динитробутадиен **145**, несмотря на бо́льшую чувствительность к действию оснований и склонность к полимеризации при обработке натриевой солью димедона (нейтральной по характеру), дает 1,2-аддукт, в котором затем происходит аллильная перегруппировка двойной связи [уравнение (110)]. Аналогичная картина наблюдается и в реакциях 1,4-дифенильных производных (**148**) с малононитрилом, диметиловыми эфирами малоновой и метилмалоновой кислот. В тех же условиях 2,3-диметильное производное **146** не присоединяет



цис — цис **148** *транс — транс* (110)

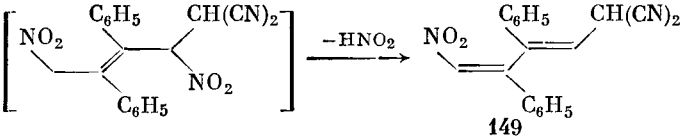
метиленовую компоненту, а подвергается аллильной перегруппировке [уравнение (111)]. Считается, что перегруппированный диен стерически менее напряжен, чем *транс*-фиксированный (**146**); это, по-видимому, и определяет



транс — транс **147** *цис — цис* (111)

направление реакции. В отличие от **148** 2,3-фенилзамещенные диены **147** присоединяют малононитрил в положение 1,4, промежуточное соединение

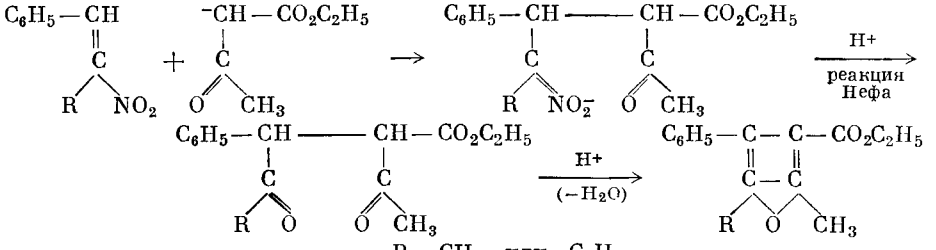
отщепляет далее молекулу азотистой кислоты, и в итоге образуется диен **149**



149 (112)

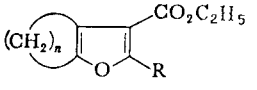
[уравнение (112)]. С *цис* — *цис*-изомером **147** эта реакция протекает гораздо быстрее, чем с *транс* — *транс*-изомером **147**.

Новый метод синтеза фуранового кольца, основанный на реакции Михаэля, был открыт Бобергом и Шультце [319]. Присоединение натрийацетоуксусного эфира к β-метил- и β-этил-β-нитростиролам с последующим превращением аддуктов по типу реакции Нефа и циклизацией образующихся дикетонов приводит к тетразамещенным фуранам [уравнение (113)]. Реакция



(113)

имеет общий характер. Производные фурана **150** получены и с другими β-кетоэфирами в качестве доноров и циклическими нитроолефинами (1-нитроциклогексен, 1-нитроциклогептен и 1-нитроциклооктен) как акцепторами [320].



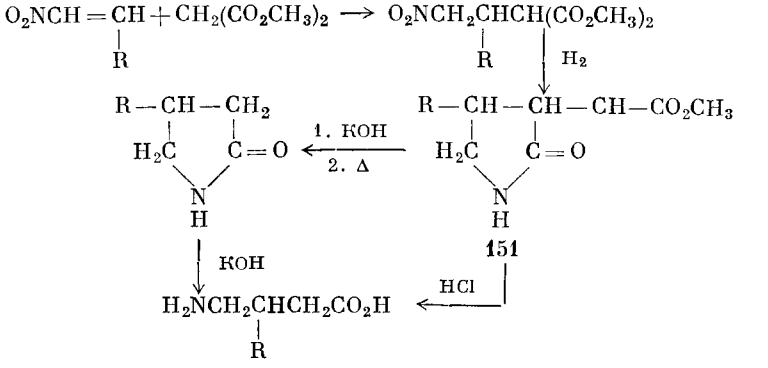
150

R = CH_3, C_2H_5 *или* C_5H_{11}

n = 4, 5 *или* 6

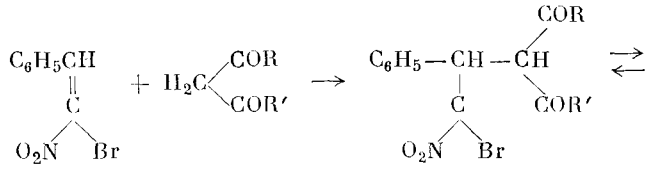
При восстановлении аддуктов 1-нитроалкенов-1 с натрийдиметилмалоновым эфиром образуются карбометоксипирролидиноны **151**, которые можно перевести в γ-аминокислоты гидролизом либо в кислой, либо в щелочной среде, причем в последнем случае гидролиз включает стадию декарбоксилирования и повторного гидролиза [321] [уравнение (114)].

Исследуя реакции β-бром-β-нитростирола и соединений с активными метиленовыми группами, Перекалин и сотр. [322, 323] получили интересные

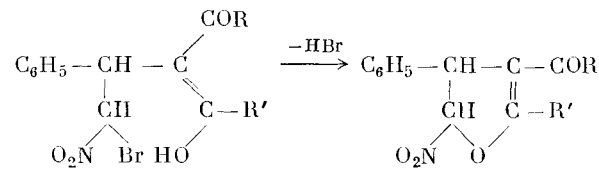


(114)

результаты. Диметилмалоновый эфир дает в присутствии метилата натрия при 0—5 °С нормальный продукт присоединения **152** (R = R′ = OCH_3). Нагревание **152** в бензольном растворе с триэтиламином приводит к дегидробромированию. Сначала, основываясь на данных Раман-спектров, этот продукт был принят за фурановое производное **154**, образующееся, возможно, через енол **153**. При нагревании с β-бром-β-нитростиролом в присутствии триэтиламина других β-дикарбонильных соединений ацетоуксусного эфира (ацетилацетона, бензоилацетона, димедона) сразу же образуются продукты дегидробромирования — дегидрофураны **154** [уравнение (115)]. Позднее Перекалин и сотр. [324] использовали в реакции Михаэля β-бром-β-нитро-*n*-нитро-



152



(115)

153 **154**

диметилмалоновый эфир: R = R′ = OCH_3

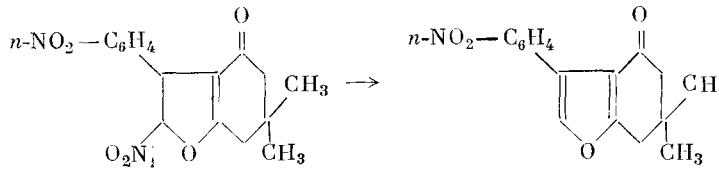
ацетоуксусный эфир: R = OC_2H_5, R′ = CH_3

ацетилацетон: R = R′ = CH_3

бензоилацетон: R = CH_3, R′ = C_6H_5

димедон: R, R′ = $CH_2C(CH_3)_2CH_2$

стирол и некоторые циклические доноры. Продукт **155**, образующийся с димедоном в бензоле в присутствии триэтиламина, при продолжительном нагревании теряет молекулу азотистой кислоты, поэтому было высказано предположение, что конечный продукт имеет структуру **156.**



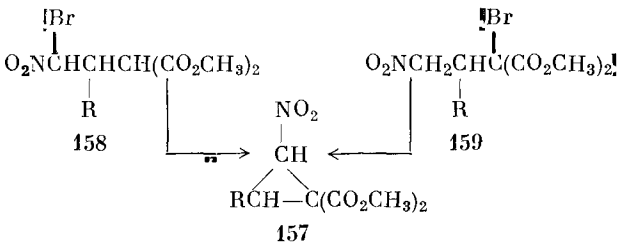
(116)

155 **156**

β-Бром-β-нитро-*n*-нитростирол и натриевые производные 2-карбэтоксициклопентанона, инданон-1,3 и 1-метил-1-фенилпиразолон-5, при 0—5 °С дают бромсодержащие продукты типа **152**. Аналогичные реакции были проведены с 1-бром-1-нитропропеном [325, 326]. Аддукты типа **152** (CH_3 вместо C_6H_5) получаются при —70 °С с натрийдиэтилмалоновым и натрийацетоуксусным эфирами в абсолютном этаноле. Кипячение дикарбонильных соединений с бромнитроалкеном в 95%-ном этаноле в присутствии ацетата калия ведет к дегидробромированию и циклизации продуктов.

Позднее, однако, появилось сообщение [327], что продукты дегидробромирования, встречавшиеся в предыдущих работах, на самом деле являются производными не дигидрофурана как первоначально считали, а циклопропана **157**. Этот вывод был сделан на основании того, что соединение **157**

было получено не только из **158**, но также альтернативным путем из метил-α-бром-α-карбометокси-β-алкил(или арил-)-γ-нитробутирата (**159**) [уравнение (117)]. В результате возникла необходимость в пересмотре всех прежних выводов о структурах продуктов реакции. Этот результат не являлся неожиданным, если вспомнить работу Колера [287] по нитроциклопропанам, где

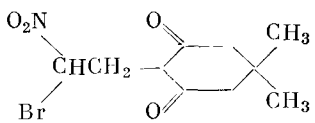


(117)

158 **159** **157**

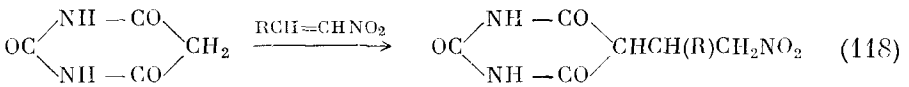
он описывает получение соединения **157** дегидробромированием **158** и **159** (R = *м*-нитрофенил) [328].

1-Бром-1-нитроэтилен, не так давно синтезированный Соповой, Перекалиным и сотр. [329], также, как оказалось, способен присоединять димедон с образованием 2-(2-бром-2-нитроэтилен)-5,5-диметилциклогександиона-1,3 (**160**).



160

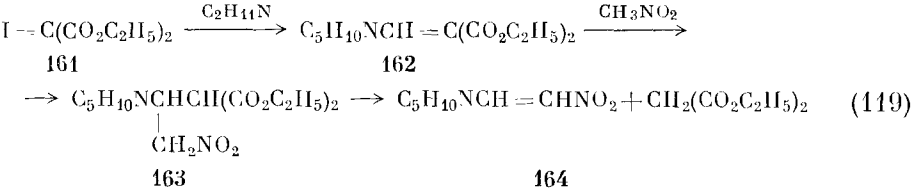
Другим примером реакции, протекающей с участием гетероциклического донора, может служить синтез некоторых нитроалкилбарбитуровых кислот [330]:



(118)

R = CH_3, C_2H_5 или *н*-C_3H_7

Химия 1-амино-2-нитроалкенов [331] выявляет некоторые другие интересные аспекты использования реакции Михаэля. Хард и Шервуд [332] провели реакцию между этоксиметиленмалоновым эфиром (**161**) и нитрометаном в присутствии вторичного амина (пиперидина или морфолина, в присутствии других аминов реакция не идет) и получили диалкиламинонитроалкены **164**. Соединение **161** можно рассматривать как винилог-карбонат, который переходит в винилог-уретан **162** и далее присоединяет нитрометан. Аддукт **163** затем принимает участие в обратной реакции Михаэля, отщепляет молекулу этилмалонового эфира и дает продукт (**164**):



(119)

161 **162** **163** **164**

Дорнау и Люпферт [333] провели такие же реакции между различными этоксиметилен-β-дикарбонильными соединениями и нитроалканами в при-

сутствии оснований, но они сообщили, что конечными продуктами реакции являются нитроалкилиденпроизводные **165** [уравнение (120)]

$$C_2H_5OCH=C(COCH_3)_2+RCH_2NO_2 \xrightarrow[-C_2H_5OH]{} \underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{RCHCH}}=C(COCH_3)_2 \qquad (120)$$

165

Северин и сотр. [334, 335] показали, что 1-диметиламино-2-нитроэтилен является акцептором в реакции Михаэля. Он вступает в реакции, например, с кетонами, при этом диметиламиногруппа элиминируется и образуются ненасыщенные нитрокетоны [уравнение (121)]. Продукт, получаемый из бензилиденацетона (R = $C_6H_5CH=CH$), после восстановления боргидридом

$$RCOCH_3+(CH_3)_2NCH=CHNO_2 \xrightarrow{C_2H_5OK} \left[(RCOCH_2\underset{\displaystyle N(CH_3)_2}{\underset{|}{CH}}CH=NO_2K\right] \xrightarrow{-HN(CH_3)_2}$$

$$\xrightarrow{H^+} RCOCH=CHCH=NO_2K \longrightarrow RCOCH=CHCH_2NO_2 \qquad (121)$$

$$R=CH_3 \text{ или } Ar$$

дает 1-нитро-6-фенилгексатриен-1,3,5.

Бензилцианид, малононитрил, этилцианоуксусный и алкилмалоновый эфиры таким же образом реагируют с 1-диметиламино-1-нитроэтиленом.

Г. НИТРОАЛКАНЫ — ДОНОРЫ И НИТРОАЛКЕНЫ — АКЦЕПТОРЫ

Реакция присоединения нитроалканов к нитроалкенам — один из наиболее удобных методов получения алифатических динитро- и полинитросоединений. Вслед за первыми работами [145, 306, 336—338] были опубликованы исследования, проведенные Ламбертом и сотр. [191, 339, 340], а также Банером и Китом [341, 342]. В качестве иллюстрации можно привести синтезы 2,4-динитро-1-метокси-2-метилпентана (**166**) [339] и 3,5-динитропентана (**167**) [341] [уравнения (122) и (123)].

$$\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH_3C}}=CH_2+\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH_3CHCH_2OCH_3}} \xrightarrow{NaOC_2H_5} CH_3\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CHCH_2}}\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH_2}}OCH_3 \qquad (122)$$

166

$$CH_3CH_2CH=NO_2K+CH_2=\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CCH_2CH_3}} \longrightarrow CH_3CH_2\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH}}CH_2\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{CH}}CH_2CH_3 \qquad (123)$$

167

Реакция присоединения может протекать между нитроалканами и нитроолефинами, генерирующимися in situ при элиминировании воды из нитроспиртов. Так, одним из продуктов реакции ацетона и нитрометана является 1,3-динитро-2,2-диметилпропан [306]:

$$(CH_3)_2CO+CH_3NO_2 \longrightarrow (CH_3)_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}CH_2NO_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow [(CH_3)_2C=CHNO_2] \xrightarrow{CH_3NO_2} (CH_3)_2C(CH_2NO_2)_2 \qquad (124)$$

Реакций такого типа известно очень много [165, 166, 177, 181, 182, 256, 343—345]; в работе [284] приведен перечень реагентов и продуктов реакции. Несколько позднее был получен ряд новых 1,3-динитроалканов присоеди-

нением нитроалканов к 1-нитроалкенам-1 [346]. Достаточно будет привести здесь только один пример из исследований Дорнау и сотр. [165, 177, 181, 182, 343]. Этил-α-нитрокоричный эфир был получен нагреванием Шиффова основания бензальдегида (т. е. бензилиден-*н*-бутиламина) с этилнитроацетатом в присутствии уксусного ангидрида [уравнение (125)].

$$C_6H_5CH=NC_4H_9\text{-}n + CH_2NO_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow{(CH_3CO)_2O} \left[C_6H_5\underset{\displaystyle HNC_4H_9\text{-}n}{\overset{\displaystyle H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}CH(NO_2)CO_2C_2H_5 \right] \longrightarrow$$

$$\longrightarrow C_6H_5CH=C(NO_2)CO_2C_2H_5 + (n\text{-}C_4H_9NH_2 \longrightarrow n\text{-}C_4H_9NHCOCH_3) \qquad (125)$$

Ненасыщенный нитроэфир под действием дополнительного количества этилнитроацетата в присутствии диэтиламина дает диэтиловый эфир α,α′-динитро-β-фенилглутаровой кислоты [343]. Тот же эфир получается в одну стадию, когда реакцию бензилиденамина и этилнитроацетата проводят в присутствии не уксусного ангидрида, а диэтиламина. Очевидно, образующийся на промежуточной стадии реакции ненасыщенный нитроэфир быстро присоединяет вторую молекулу нитроацетата [181].

Реакции присоединения 1,1-динитроэтана к нитроолефинам описаны в работах Шехтера и Зельдина [300], Клагера [344], Новикова и сотр. [347]. В качестве акцепторов в этих реакциях использовались соответственно 2-нитропропен, метил-2-нитропентен-2-оат и нитроэтилен, 1-нитропропен, 1-нитробутен-2, 1-нитропентен-1 [уравнения (126) и (127)].

$$CH_2=C(NO_2)CH_3 + CH_3CH(NO_2)_2 \longrightarrow CH_3\overset{\displaystyle NO_2}{\overset{|}{C}}CH_2\overset{\displaystyle NO_2}{\overset{|}{C}}HCH_3 \qquad (126)$$

$$RCH=CHNO_2 + CH_3CH(NO_2)_2 \longrightarrow CH_3\overset{\displaystyle NO_2}{\overset{|}{C}}CH(R)CH_2NO_2 \qquad (127)$$

R = H, CH_3, C_2H_5 или n-C_3H_7

В работе [347, а] рассматривается реакция присоединения 1,1-динитропропана и 1,1-динитробутана к 1-нитропропену и его гомологам.

Принято считать, что 1,1-динитроэтилен **169** часто играет роль промежуточного соединения в определенных реакциях типа реакции Михаэля. Так, если водный раствор калиевой соли 2,2-динитроэтанола (**168**) осторожно подкислить до pH 4 и затем вновь сделать щелочным, то с выходом 56% образуется дикалиевая соль 1,1,3,3-тетранитропропана (**171**) [205]. Очевидно, часть динитроэтанола дегидратируется и образующийся динитроэтилен присоединяет молекулу динитроэтанола, давая спирт **170**, который далее отщепляет молекулу формальдегида с образованием конечного продукта **171** [уравнение (128)].

$$\underset{\textbf{168}}{HOCH_2C(NO_2)NO_2K} \xrightarrow{H^+} HOCH_2CH(NO_2)_2 \xrightarrow{-H_2O} \underset{\textbf{169}}{[CH_2=C(NO_2)_2]}$$

$$\textbf{169} + HOCH_2C(NO_2)NO_2K \longrightarrow$$

$$\longrightarrow HOCH_2C(NO_2)_2CH_2C(NO_2)=NO_2K \xrightarrow[-CH_2O,\ -H_2O]{+KOH} KO_2N\text{-}\overset{\displaystyle NO_2}{\overset{|}{C}}CH_2\overset{\displaystyle NO_2}{\overset{|}{C}}\text{-}NO_2K \qquad (128)$$

170 **171**

В ряде аналогичных реакций постулируется образование **169** в процессе реакции, но ни в одном из этих случаев выделить это соединение не удалось [218, 348, 349] (см. также разд. IV и VI, А). Фойер и Миллер [350] провели тщательное и интересное исследование реакции Михаэля; в качестве акцепторов они использовали in situ некоторые нитроолефины, образуемые из 2-нитроалкилацетатов. Было найдено, что 2-нитроалкилацетаты реагируют в мягких условиях с двумя молями донора, натриевой солью нитропарафина, давая нитроолефин, который далее присоединяется по Михаэлю к нитропарафину. Для гидроксилсодержащих растворителей (метанола или *трет*-бутилового спирта) предложена схема реакции [уравнения (129) — (132)]:

$$R'R-C=NO_2Na+R''OH \rightleftarrows R'R-CHNO_2+NaOR'' \quad (129)$$

$$R'''-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}HCH_2OOCCH_3+NaOR'' \rightleftarrows R'''-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}=CH_2+NaOOCCH_3+R''OH \quad (130)$$

$$R'RC=NO_2Na+R'''-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}=CH_2 \rightleftarrows R'R-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}HCH_2-\underset{\displaystyle NO_2Na}{\underset{\|}{C}}-R''' \quad (131)$$

$$R'R-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}H-CH_2-\underset{\displaystyle NO_2Na}{\underset{\|}{C}}-R'''+R''OH \rightleftarrows R'R-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}H-CH_2-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}H-R'''+NaOR'' \quad (132)$$

В этих условиях продукт реакции присоединения выделяется в виде его натриевой соли. Для получения того же продукта в виде свободного нитросоединения можно использовать эквимолярные количества донора — соли нитроалкана, 2-нитроалкилацетата и ацетата натрия. Ход реакции при этом существенно не меняется. Точно так же происходит элиминирование уксусной кислоты под действием алкокси-иона, образующегося при алкоголизе ацетата натрия.

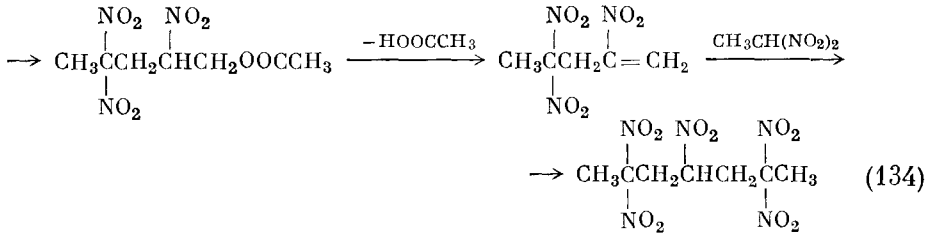
По такой же схеме реакция протекает и в растворителях, не содержащих гидроксильных групп (например, тетрагидрофуране). Здесь соль донора непосредственно взаимодействует с 2-нитроалкилацетатом с образованием олефина и ацетата натрия [реакция (133)]. В качестве источников нитроолефинов в этой работе были взяты 2-нитробутилацетат, 3-нитро-2-бутилацетат и 2,5-динитро-1,6-диацетоксигексан, а в качестве доноров — 1- и 2-нитропропаны, 1,1-динитроэтан, 1,1-динитропропан, 2-нитропропандиол-1,3 и этилендинитрамин.

$$R'R-C=NO_2Na+R''-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}HCH_2OOCCH_3 \rightleftarrows$$

$$\rightleftarrows R''-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}=CH_2+R'R-CHNO_2+NaOOCCH_3 \quad (133)$$

Аналогичная работа была опубликована Клагером [351], которому удалось получить 2,2,4,6,6-пентанитрогептан при взаимодействии 1,1-динитроэтана (2 моля) с 2-нитро-3-ацетоксипропеном-1 либо с соединением, из которого он может генерироваться, например с 2-нитро-1,3-диацетоксипропаном [уравнение (134)]. При использовании в качестве доноров 1,1-динитропропана, 1,1-динитробутана и метил-4,4-динитробутирата были получены соответствующие полинитросоединения.

$$CH_3COOCH_2-\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}H-CH_2OOCCH_3 \xrightarrow{-HOOCCH_3} CH_2=\underset{\displaystyle NO_2}{\underset{|}{C}}-CH_2OOCCH_3 \xrightarrow{CH_3CH(NO_2)_2}$$



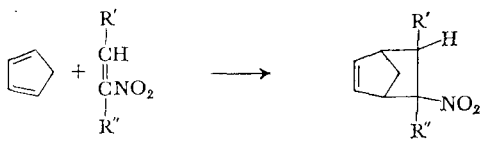
(134)

Соломоновичи и Бламберг [352] изучали реакции присоединения *гем*-динитроалканов к β-нитростиролу и некоторым его замещенным в ядро производным. Они нашли, что в этом случае без применения каких-либо катализаторов образуются продукты нормального присоединения.

IV. РЕАКЦИИ ДИЛЬСА — АЛЬДЕРА

В течение первых двух десятилетий, последовавших за открытием в 1928 г. реакции Дильса — Альдера, было предложено всего несколько примеров использования нитроэтилена и других сопряженных нитроалканов в качестве диенофилов. Альдер и сотр. [353] показали, что нитроэтилен, 1-нитропропен и 1-нитропентен дают аддукты с циклопентадиеном, а 1-нитропентен, кроме того, образует аддукт с бутадиеном и 2,3-диметилбутадиеном. Был получен ряд аддуктов различных алифатических и циклических диенов [354—357] с β-нитростиролом. При этом оказалось, что β-нитростирол, количественно присоединяя 1,3-дифенилизобензофуран, не реагирует с фураном, 2-метилфураном и 2,5-диметилфураном [354—355]. (Обзор всех этих довольно старых исследований можно найти в работе Холмса [358].)

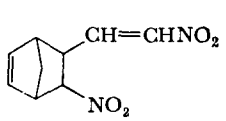
Исследования Альдера были значительно расширены другими исследованиями; многие из них пытались провести синтез алициклических аминов, используя реакцию восстановления соответствующих нитроаддуктов. Выяснилось, что реакция между циклопентадиеном и нитроалкенами носит общий характер. При этом образуются замещенные бицикло-[2,2,1]-гептаны-2 с вторичной или третичной нитрогруппой в зависимости от исходного нитроалкена в положении 5 [359—365, в]. Например, 2-нитробутен-1, 2-нитробутен-2,1 и нитрогептен-1 дают соответственно 5-этил- [362], 5,6-диметил- [364] и 6-амилпроизводные [365] 5-нитробицикло-[2,2,1]-гептена-2 (**172—174**) [уравнение (135)]. Гексахлорциклопентадиен образует аддукты с нитроэтиленом и различными нитроалкилакрилатами [365, г].



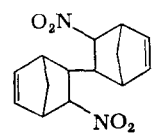
(135)

172: $R' = H$, $R'' = C_2H_5$
173: $R' = R'' = CH_3$
174: $R' = н\text{-}C_5H_{11}$, $R'' = H$

1,4-Динитробутадиен-1,3 в реакции с циклопентадиеном ведет себя как диенофил, образуя моно-(**174а**) и *бис*-аддукты (**174б**) [318].



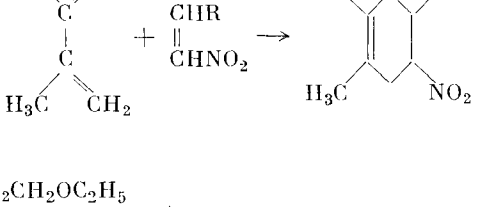
174 а



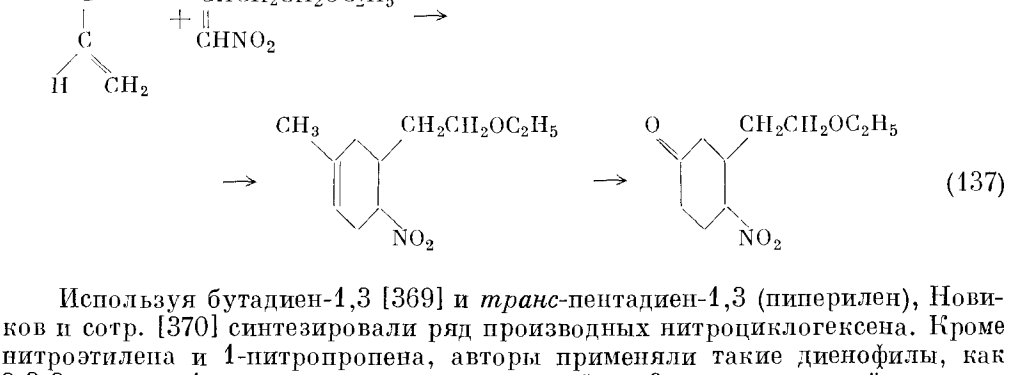
174 б

Аналогичным образом из циклогексадиена-1,3 и нитроэтилена был синтезирован 5-нитробицикло-[2,2,2]-октен-2 [366].

Дрейк и Росс [367] провели систематическое изучение реакций присоединения восьми гомологов 1-нитроалкенов к 2,3-диметилбутадиену. Предполагаемые 4-алкил-1,2-диметил-5-нитроциклогексены были получены с высокими выходами [уравнение (136)]. Эти же авторы [368] показали, что 2-метоксибутадиен-1,3 вступает в реакцию с 4-этокси-1-нитробутеном; образующийся метиловый эфир енола легко гидролизуется кислотой до 3-(2-этоксиэтил)-4-нитроциклогексанона [уравнение (137)].

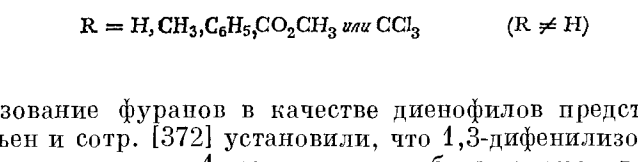


(136)



(137)

Используя бутадиен-1,3 [369] и *транс*-пентадиен-1,3 (пиперилен), Новиков и сотр. [370] синтезировали ряд производных нитроциклогексена. Кроме нитроэтилена и 1-нитропропена, авторы применяли такие диенофилы, как 3,3,3-трихлор-1-нитропропен, метиловый эфир β-нитроакриловой кислоты и 3-нитропропен. Последнее соединение, хотя и не является α-нитроалкеном, образует с пипериленом аддукт, которому была приписана структура 3-метил-4(или 5)-нитрометилциклогексена. Нитроэтилен образует исключительно *орто*-аддукт (**175**, R = H), а замещенные нитроэтилены дают смесь изомеров **175** и **176**, причем **175** образуется в большем количестве [371] [уравнение (138)].



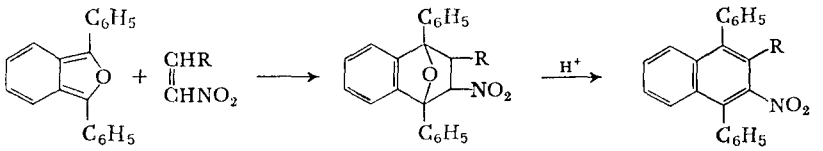
175 **176**

R = H, CH_3, C_6H_5, CO_2CH_3 или CCl_3 (R ≠ H)

(138)

Использование фуранов в качестве диенофилов представляет большой интерес. Этьен и сотр. [372] установили, что 1,3-дифенилизобензофуран присоединяет нитроэтилен и 1-нитропропен, образующиеся в результате 1,4-дифенил-1,4-эпокси-2-нитротетралины можно превратить в соответствующие производные нитронафталинов действием спиртового раствора хлористого

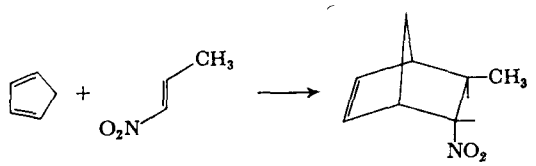
водорода [уравнение (139)].



$R = H$ *или* CH_3 (139)

Несколько позднее появилось сообщение [373] о том, что относительно низкая реакционная способность простых фуранов [354, 355] подтверждается также их неспособностью присоединять нитроэтилен, хотя некоторые более активные диенофилы (3-нитроакриловая кислота, 3-нитроакрилонитрил и 1,1,1-трихлор-3-нитропропен) образуют аддукты и с самим фураном и его метилзамещенными производными.

Изучая стереохимию реакции присоединения нитроэтилена к циклопентадиену, Альдер и сотрудники установили, что активирующая группа диенофила обычно занимает *эндо*-положение в молекуле аддукта. Однако такое стереохимическое направление реакции не является исключительным. Так, Робертс, Ли и Саундерс [363] в довольно мягких условиях получили смесь *эндо*- и *экзо*-изомеров 5-нитронорборнена, в которой преобладал первый изомер. Фрэзер [373,а] подтвердил *эндо*-конфигурацию продукта данными ЯМР-спектров, однако существование второго *экзо*-изомера ему доказать не удалось. Впоследствии оказалось, что *экзо*-изомер возникает в щелочной среде в процессе установления равновесия [373, б]. Тщательно изучив присоединение 1-нитропропена, 1-нитробутена и различных 2-арил-1-нитроэтиленов к циклопентадиену, Ноланд и сотр. [365, а] нашли, что соотношение *эндо*- и *экзо*-изомеров в продуктах реакции составляет 9 : 1 (в одном случае), 6 : 1 (в трех), 4 : 1 и 3 : 1 (также по одному случаю). Следовательно, эмпирическое правило Альдера *эндо*-присоединения достаточно справедливо, если его применять к соотношению изомеров. Ван Тамелен и Тиде [360], основываясь на этом правиле, приписали конфигурацию 5-*эндо*-нитро-6-*экзо*-метилбицикло-[2,2,1]-гептена-2 (**177**) аддукту, полученному ранее Альдером [353]

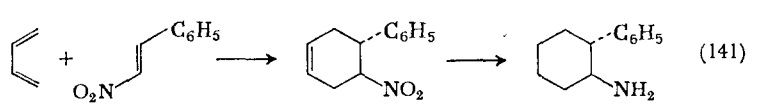


(140)

177

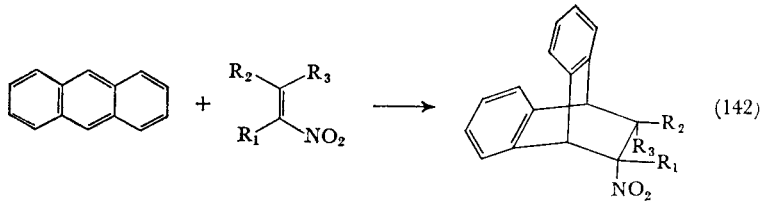
из циклопентадиена и 1-нитропропена [уравнение (140)]. Метильная группа в **177** занимает *экзо*-положение, или *транс*-положение относительно нитрогруппы, а так как в диеновом синтезе *транс*-аддукты образуются в основном из *транс*-диенофилов, то было решено, что используемый 1-нитропропен также имеет *транс*-конфигурацию.

Аналогичным образом Арнольд и Ричардсон [374] полагают, что ω-нитростирол, образующий с бутадиеном *транс*-аддукт, восстанавливается далее до *транс*-2-фенилциклогексиламина (см. также [375]) [уравнение (141)].



(141)

Реакции нитроолефиновых диенофилов с антраценом изучались Клагером [344] и Ноландом и сотр. [376]; их работы были опубликованы одновременно. Они установили, что нитроэтилен образует 9,10-дигидро-9,10-(11-нитроэтано)антрацен (**178**) с выходом 75% [344]. Метил- и фенилзамещенные аддукты (**179**—**181**) были получены с высокими выходами при использовании соответствующих 1- и 2-монозамещенных нитроолефинов [376] [уравнение (142)].

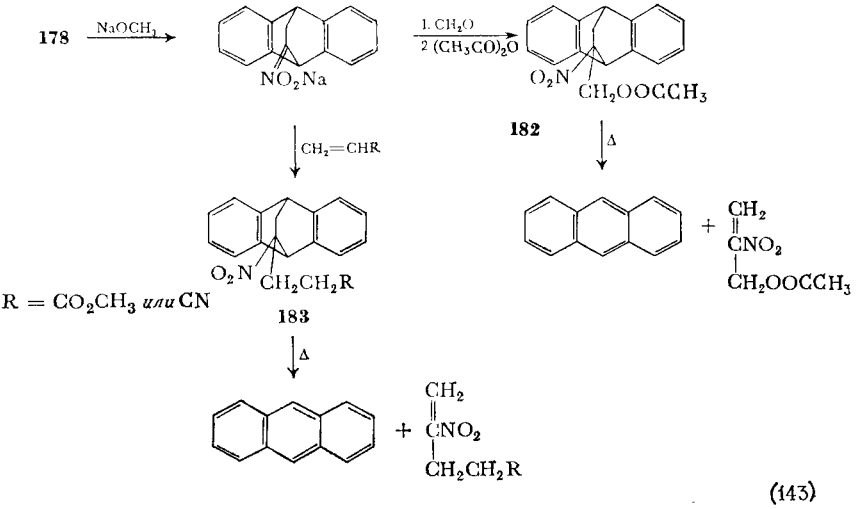


(142)

178: R_1, R_2, R_3 = H
179: R_1, R_3 = H; R_2 = C_6H_5
180: R_1, R_3 = H; R_2 = CH_3
181: R_1 = CH_3; R_2, R_3 = H

1,2- и 2,2-Дизамещенные нитроолефины оказались значительно менее активными в реакции диенового синтеза. Так, 5-циано-3,3-диметил-1-нитропентен-1 и 6-метокси-3,3-диметил-1-нитрогексен-1 совершенно инертны как диенофилы [377]. Такого рода дезактивация диенофила, вероятно, вызвана стерическими препятствиями, возникающими под действием расположенных рядом с двойной связью геминальных метильных групп.

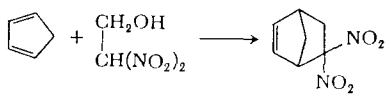
Клагер показал, что нитроэтиленовый аддукт **178** может служить исходным соединением при получении α-замещенных нитроэтиленов [344]. Присоединение формальдегида к **178** и последующая обработка уксусным ангидридом дают в результате ацетоксиметильное производное **182**, которое при термическом разложении регенерирует антрацен и дает 3-ацетокси-2-нитропропен. Реакция Михаэля между натриевой солью аддукта **178** и метилакрилатом или акрилонитрилом приводит к продуктам **183**, которые при пиролизе образуют метиловый эфир 2-нитропентеновой кислоты и соответствующий нитрил [уравнение (143)].



(143)

Однако применение этого метода весьма ограничено, так как образующиеся здесь нитроолефины не всегда выдерживают столь жесткие условия, как термическая обработка. Так, попытка получить этим методом 1,1-динитроэтилен привела к полному разложению алифатической части молекулы [378]. Попытка регенерировать нитроолефин путем замещения *эндо*-этиленового мостика в аддукте избытком малеинового ангидрида также закончилась безуспешно [378].

Несмотря на то что 1,1-динитроэтилен не был выделен, принято считать, что он играет роль промежуточного соединения в некоторых реакциях (см. разд. III,Г). Нагревание при 100—110 °С смеси циклопентадиена и 2,2-динитроэтанола дает 5,5-динитробицикло-[2,2,1]-гептен-2 (184); очевидно, вначале дегидратируется нитроспирт, а образующийся 1,1-динитроэтилен вступает в реакцию с циклопентадиеном [207] [уравнение (144)].



(144)

184

Аналогичный пример приведен Бабиевским и сотр. [183], синтезировавшими легко дегидратирующийся этиловый эфир α-нитро-β-оксипропионовой кислоты. Хотя продукт дегидратации, этиловый эфир α-нитроакриловой кислоты, не выделен, его существование можно доказать, нагревая оксиэфир с циклопентадиеном, бутадиеном или антраценом. При этом образуются аддукты, соответствующие реакциям указанного эфира.

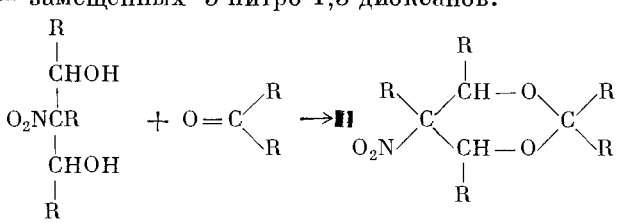
Образование нитроолефинов из 2-нитроалкилацетатов и их использование in situ в диеновом синтезе изучалось также Фойером, Миллером и Лоуером [379]. В качестве источников диенофилов авторы использовали 2-нитробутил- и 3-нитро-2-бутилацетат, 2-нитроамилацетат, 1,6-диацетокси-2,5-динитрогексан и 2-ацетокси-2-перфторпропил-1-нитроэтан. Все эти ацетаты легко реагируют с циклопентадиеном в присутствии ацетата натрия. Растворителями служат этанол, *трет*-бутанол или бензол. Реакция 2-нитробутилацетата с антраценом проводилась в кипящем ксилоле. Действие ацетата натрия заключается в генерации нитроолефина из нитроацетата (см. разд. III,Г).

V. НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ НИТРОСПИРТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. НИТРОАЦЕТАЛИ И НИТРОКЕТАЛИ

1. Получение

β,β′-Диоксинитроалканы реагируют с альдегидами или кетонами в присутствии кислотного катализатора с образованием циклических ацеталей или кеталей — замещенных 5-нитро-1,3-диоксанов:

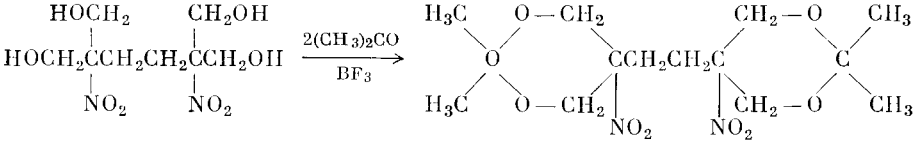


(145)

В качестве катализаторов обычно применяют соляную, серную или *п*-толуолсульфоновую кислоты. Используя эти катализаторы, удалось провести реакцию конденсации таких нитроспиртов, как *трис*-(оксиметил)нитро-

метан, 2-нитропропандиол-1,3 и некоторые его 2-алкил- и 2-арилпроизводные и 3-нитропентандиол-2,4 с большим числом алифатических альдегидов и кетонов, бензальдегидом и другими ароматическими альдегидами, а также с алкиллевулинатами [42, 239, 250, 280—286]. Этим же методом был получен ряд 2-замещенных 5-бром-5-нитро-1,3-диоксанов [387].

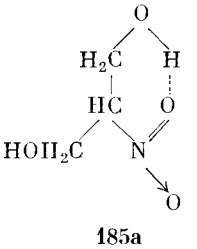
Кетализация 2-нитропропандиола-1,3 и его 2-замещенных производных [в том числе 2,2-динитропропандиола-1,3 и *трис*-(оксиметил)нитрометана] особенно легко протекает в присутствии эфирата трехфтористого бора [254, 388]. С этим катализатором 2,5-динитро-2,5-*бис*-(оксиметил)гександиол-1,6 гладко образует ожидаемый *бис*-кеталь с ацетоном [389] [уравнение (146)].



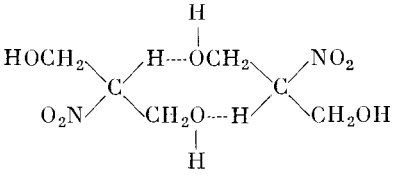
(146)

В ряде случаев удалось выделить отдельные геометрические изомеры 2-замещенных 5-нитро-1,3-диоксанов [381, 385]. Основываясь на данных о величинах дипольных моментов ряда 5-нитро-1,3-диоксанов, можно прийти к выводу, что нитрогруппа стремится занять экваториальное положение, если C_5 несет атом водорода, и аксиальное, если C_5 связан с алкильной группой [271].

Незамещенный 2-нитропропандиол-1,3 образует 1,3-диоксан с ацетоном, вероятно, труднее, чем его 2-замещенные производные, так как реакция не ускоряется добавками безводного сульфата меди или серной кислоты [239] и идет лишь в присутствии трехфтористого бора [388]. Объясняют [239] это тем, что внутримолекулярная водородная связь (**185а**) препятствует кетализации; однако такое объяснение представляется нам мало убедительным, поскольку 2-замещенные 2-нитропропандиолы-1,3 циклизуются довольно легко и с альдегидами и с кетонами [243, 381, 386, 387, 390]. Возможно [391], что основную роль здесь играет образование межмолекулярной водородной связи (**185б**).

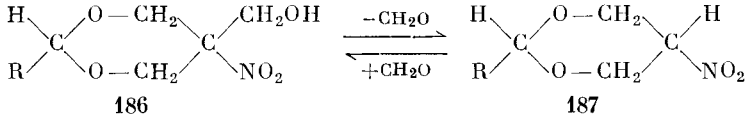


185а



185б

Опубликовано сообщение [239], что ацетали и кетали триолов типа **186** почти не метилируются и не окисляются и устойчивы по отношению к щелочам. Однако, согласно данным Экштейна [387], 5-нитро-5-оксиметил-2-фенил-1,3-диоксан (**186**, R = C_6H_5) можно обратимо перевести в щелочной среде в 5-нитро-2-фенил-1,3-диоксан (**187**, R = C_6H_5) [уравнение (147)]. Кроме того, при алкилировании **186** *п*-нитробензилхлоридом в присутствии



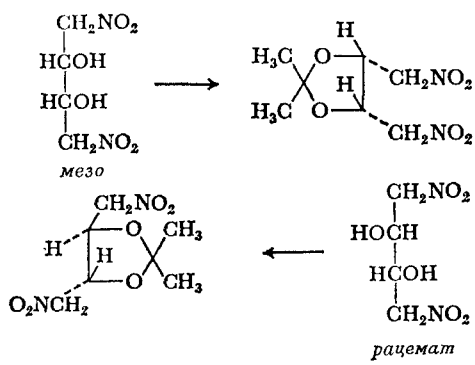
(147)

186 **187**

едкого кали оксиметильная группа замещается на *п*-нитробензильную с образованием 5-замещенного производного 1,3-диоксана; точно такое же соединение в тех же условиях дает и **187** [243]. Идентичные 5-арилазопроизводные получены из **186** и **187** и арилдиазониевых солей при pH 7,5—8,5 [390]. Изопропилиденкеталь, соответствующий **186**, в щелочной среде также способен замещать 5-оксиметильную группу на арилазогруппы [254, 392].

Другим путем получения **187** и родственных ему диоксанов с вторичной нитрогруппой может служить замещение брома на водород в 2-замещенных 5-бром-5-нитродиоксанах-1,3 под действием натриймалонового эфира, спиртового раствора едкого кали, бензиламина в диоксане [387] или натрийалкилмалоновых эфиров [393].

мезо-Эпимеры и рацемические эпимеры 1,4-динитробутандиола-2,3 дают циклические кетали с ацетоном, отличающиеся по своим ЯМР-спектрам, что можно использовать для установления конфигурации исходного диола [57] [уравнение (148), см. также разд. I,Б,4].

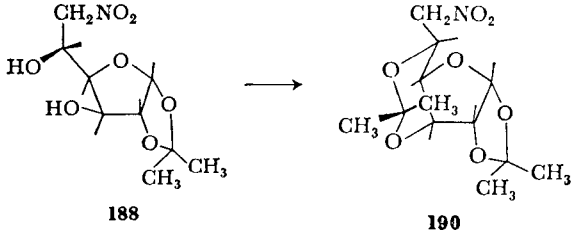


(148)

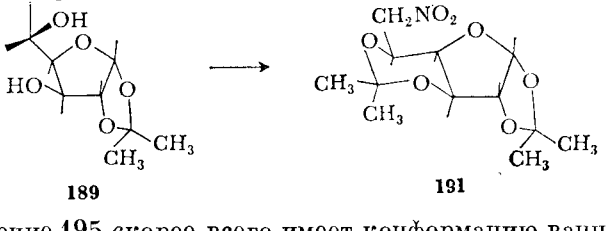
6-Нитро-6-дезокси-1,2-О-изопропилиден-α-D-глюкофураноза (**188**) и аналогичное производное β-L-идофуранозы (**189**) под действием ацетона и серной кислоты дают 1,2 : 3,5-ди-О-изопропилиденпроизводные **190** и **191** [уравнения (149) и (150)]. Так как **190** образуется с гораздо большим выходом, чем **191**, то эта реакция может служить методом разделения *глюко*- и *идо*-изомеров [91]. Выдвинуто предположение [394], что если шестичленное *3,5-О-изопропилиденовое кольцо имеет кресловидную конформацию* (соединения **190** и **191**), то диаксиальное взаимодействие заместителей возникает в **190**, а не в **191** (это справедливо и для соединений с конформацией инвертированного кресла). Последнее обстоятельство позволяет объяснить большую стабильность **191** и, следовательно, более легкое его образование. Подтверждением этому служит и бóльшая устойчивость **191** к действию щелочей по сравнению с **190** (см. далее). Однако в настоящее время мы не располагаем непосредственными данными, определяющими конформацию этих соединений. Желательно также иметь представление и о конформации **188** и **189** до и во время реакции с ацетоном. Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что если нитрогруппа образует водородную связь с гидроксильной группой при C_3, то гидроксильная группа при C_5 будет занимать в **189** более благоприятное, чем в **188**, положение для реакции с ацетоном.

Из трех дезоксинитроинозитов **192** — **194** только **194** способен образовывать диизопропилиденовое производное **195**, в то время как другие не вступают в реакцию с ацетоном при обычных условиях [92, 94]. Поведение **192** в общем понятно, если принять во внимание, что *транс*-вицинальные гидроксильные группы в пиранозидных и инозитных системах препятствуют образованию циклических кеталей с ацетоном. В то же время можно было бы

ожидать, что **193** будет образовывать по крайней мере монокеталь, но, вероятно, *цис*-положение нитрогруппы по отношению к *цис*-гликольной группировке лишает возможности **193** вступать в реакцию с ацетоном.

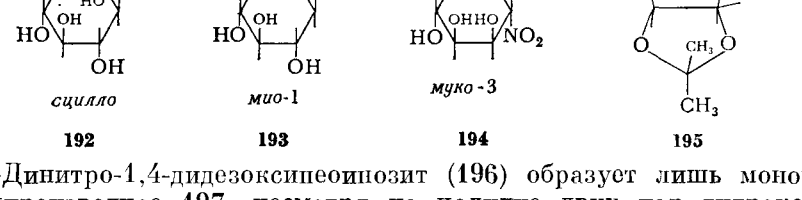


188 **190** (149)



189 **191** (150)

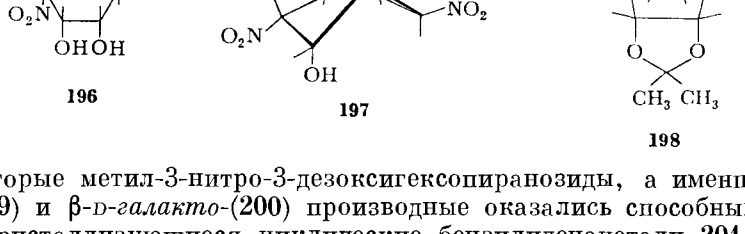
Соединение **195** скорее всего имеет конформацию ванны, это подтверждают [94] данные ЯМР-спектров.



сцилло *мио*-1 *муко*-3

192 **193** **194** **195**

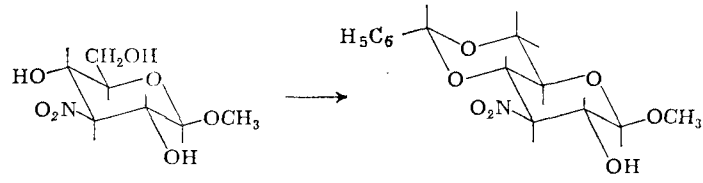
1,4-Динитро-1,4-дидезоксиneоинозит (**196**) образует лишь моноизопропилиденпроизводное **197**, несмотря на наличие двух пар гидроксильных групп, занимающих *цис*-положение. Диизопропилиденпроизводное может иметь конформацию ванны (**198**), в которой одно из кетальных колец расположено диаксиально и одна из нитрогрупп занимает флагштоковое положение; конформация такого рода считается энергетически невыгодной [58].



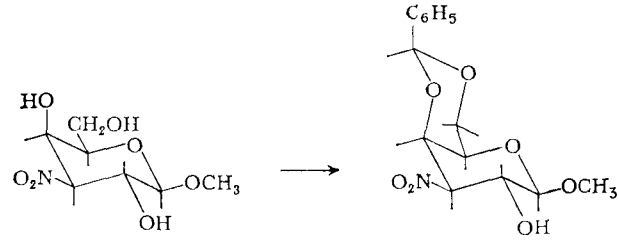
196 **197** **198**

Некоторые метил-3-нитро-3-дезоксигексопиранозиды, а именно их β-D-*глюко*- (**199**) и β-D-*галакто*-(**200**) производные оказались способными давать хорошо кристаллизующиеся циклические бензилиденацетали **201** и **202** — очень ценные полупродукты синтеза малодоступных аминосахаров [395—397] [уравнения (151) и (152)]. Аналогичным образом аморфный метил-4-нитро-4-

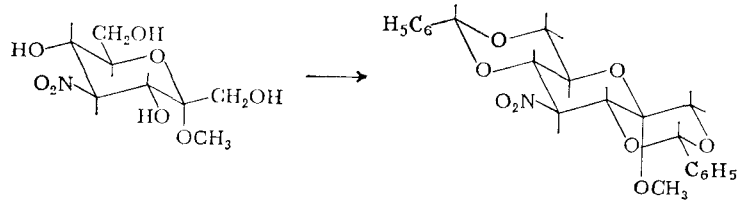
дезокси-α-D-глюкогептулопиранозид (**203**) можно получить в кристалличе-



199 **201** (151)



200 **202** (152)



203 **204** (153)

ской форме очисткой через его 1,3 : 5,7-ди-О-бензилиденовое производное **204** [122] [уравнение (153)].

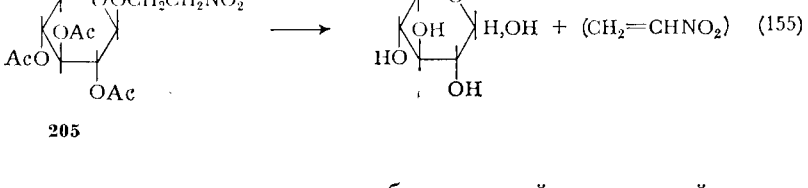
2. Расщепление

Подобно обычным ацеталям и кеталям, их нитропроизводные легко гидролизуются кислотами в мягких условиях. Например, соединения типа **201** отщепляют бензилиденовую группу при кратковременном нагревании в 70%-ной уксусной кислоте или при кипячении в водном метаноле в присутствии соответствующих катионообменных смол. Более неожиданным оказывается нестабильность по отношению к щелочам ацеталей и кеталей некоторых β-нитроспиртов, особенно нитросахаров. Хотя Урбанскому, Экштейну и др. при изучении производных 5-нитро-1,3-диоксанов, приведенных выше, не удалось наблюдать расщепления ацетальной связи под действием щелочи, Фойер и Марковский [398] сообщили, что *бис*-(2-нитробутокси)метан легко расщепляется водным раствором едкого натра при 38 °С до 2-нитробутанола-1 и формальдегида [уравнение (154)].

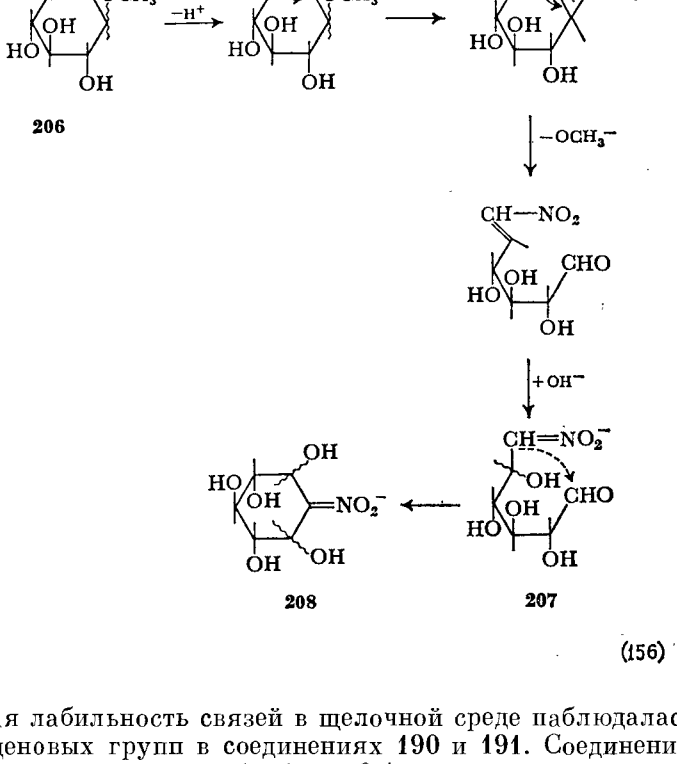
$$(CH_3CH_2CHNO_2CH_2O)_2CH_2 \xrightarrow[NaOH]{H_2O} 2CH_3CH_2CHNO_2CH_2OH + CH_2O \qquad (154)$$

Ранее было установлено, что дезацетилирование под действием оснований тетраацетата 2-нитроэтил-β-D-глюкопиранозида (**205**) сопровождается расщеплением гликозидной связи [399] [уравнение (155)]. Азотсодержащий фрагмент идентифицировать не удалось, но, судя по новейшим данным, можно

предположить, что им является либо нитроэтилен, либо, что более вероятно, продукт его взаимодействия с основанием.

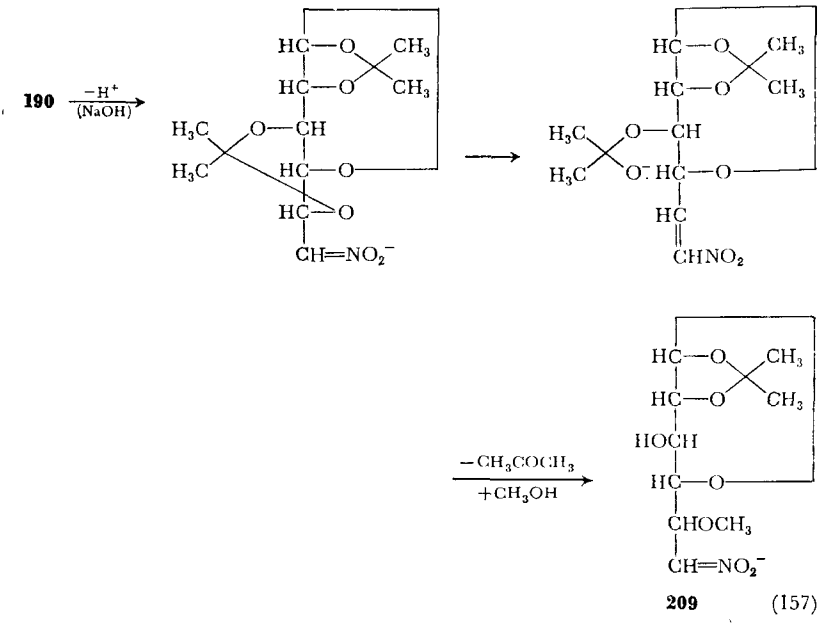


Очевидно, гликозидная связь, обычно устойчивая к действию щелочи, значительно ослаблена в **205** активирующим влиянием нитрогруппы в β-положении агликона. Байер и Ренк [98] недавно показали, что гликозидная связь становится чувствительной к основаниям, также когда нитрогруппа связана непосредственно с кольцевым углеродным атомом сахара в β-положении относительно кольцевого атома кислорода. Так, метил-6-нитро-6-дезокси-α,β-D-глюкопиранозид (**206**) почти полностью расщепляется в течение 20 мин при нагревании его при 98° С в присутствии 1,1 экв. 0,01 н. едкого натра. При комнатной температуре процесс длится несколько дней. Продукты реакции представляют стереоизомерную смесь дезоксинитроинозитов (**208**), получающихся при внутримолекулярной конденсации типа Анри нитрогексозы (**207**), образующейся как промежуточный продукт [уравнение (156)].



Подобная лабильность связей в щелочной среде наблюдалась для 3,5-О-изопропилиденовых групп в соединениях **190** и **191**. Соединение **190** теряет одну молекулу ацетона при обработке 0,1 н. едким натром в метаноле при

комнатной температуре в течение 30 мин; в результате реакции образуется смесь 5-О-метиловых эфиров **209** [400] [уравнение (157)].

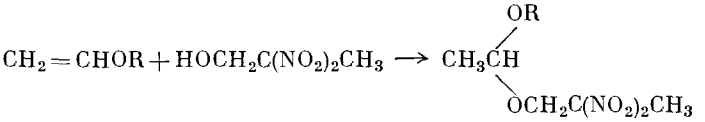


209 (157)

Соединение **191** несколько более стабильно, но полностью расщепляется при 50 °С за 3 ч [401].

4,6-Бензилиденовая группа в нитрогликозиде **201** быстро отщепляется под действием слегка нагретого 0,1 н. едкого натра [108]; то же происходит с 2-О-этиловым эфиром **201**, если выдерживать его в течение 3 ч при комнатной температуре в этанольном растворе и в присутствии каталитических количеств этилата натрия [402]. Легкость отщепления бензилиденовых групп в этих и других подобных случаях можно использовать для создания так называемой бензилиденовой защиты, иногда совершенно необходимой при проведении синтеза (разд. VI, А и В). Обработка **201** и подобных ему соединений уксусным ангидридом в пиридине или ацетатом натрия в спирте не вызывает дебензилидирования. Во всяком случае, следует заметить, что такие ацетальные или кетальные группировки в нитросахарах, способные к β-элиминированию, могут служить защитными группами в основной среде лишь при тщательном контроле условий реакции.

В литературе имеется несколько сообщений об ацеталях, полученных из *гем*-динитроспиртов. Новиков и Швехгеймер [403], изучавшие реакцию между нитроспиртами и виниловыми эфирами, получили смесь ацеталей из 2,2-динитропропанола [уравнение (158)].

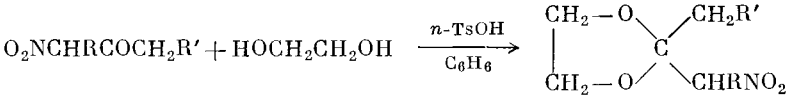


(158)

$R = C_2H_5$, *изо*-C_3H_7 или C_3H_7

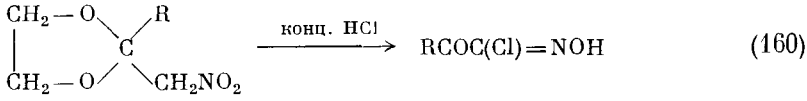
Унгнаде и Киссингер [404] также получили ацетали формальдегида из 2,2-динитропропанола и 2-хлор-2,2-динитроэтанола; Экштейн и сотр. [405] описали циклический ацеталь, полученный из 2,2-динитропропандиола-1,3 и циклогексанкарбоксальдегида (5,5-динитро-2-циклогексил-1,3-диоксан).

Циклические кетали несколько другого типа образуются при конденсации этиленгликоля с α-нитрокетонами, полученными Хардом и Нильсоном [406] [уравнение (159)]. Эти соединения не гидролизуются разбавленной серной кислотой. Гидролиз протекает при действии концентрированной соляной кислоты; при этом из соединений, имеющих первичную нитрогруппу, образуются хлороксимы [уравнение (160)].



(159)

R = H или CH_3; R′ = H или CH_3



(160)

Образование такого рода галогенизонитрозокетонов из нитрокетонов в реакции их с галогенводородами (или с ацилирующими агентами в присутствии галогенида алюминия) подробно обсуждается в работах Дорнау и сотр. [230, 407].

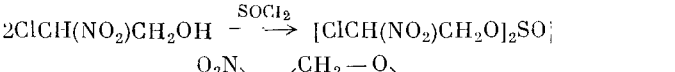
Б. ЭФИРЫ НИТРОСПИРТОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЕ В НИТРООЛЕФИНЫ

Нитроспирты в соответствующих условиях этерифицируются ацилирующими агентами, производными как органических, так и неорганических кислот. Некоторые эфиры можно получить непосредственным присоединением кислот по двойной связи α-нитроолефинов и, наоборот, α-нитроолефины легко образуются из эфиров α-нитроспиртов в результате элиминирования молекулы кислоты.

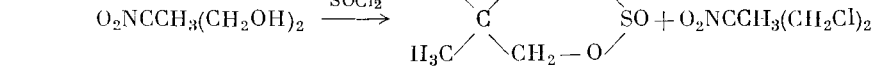
1. Эфиры неорганических кислот

При обработке нитроспиртов азотной кислотой [408—411] или тетраокисью азота в присутствии кислорода [412] образуются нитроалкилнитраты. Соединения этого же типа образуются наряду с нитритами и нитросоединениями и в реакции тетраокиси азота с алкенами [413—417], а также при нитровании алкенов азотной кислотой [418] или ацетилнитратом [419—421]. Нитроалкилнитриты подвергаются сольволизу в воде и метаноле гораздо легче, чем 2-нитроалкилнитраты; последние легко отщепляют азотную кислоту при действии алкоголятов с образованием 2-нитроалкиловых эфиров [422]. В литературе описано несколько нитратов полинитроспиртов [281, 423, 424].

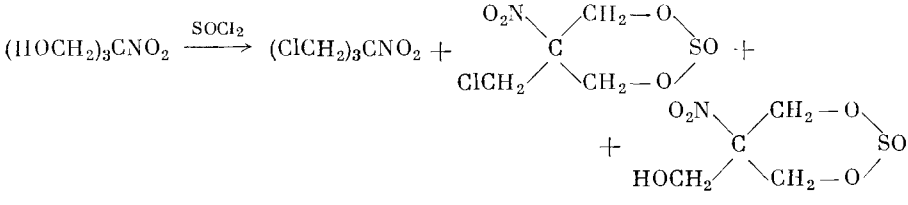
Ациклические [424, 425] и циклические [424, 426] нитроалкилсульфиты образуются при действии тионилхлорида на нитроспирты и нитроглиоли, хотя в этом случае возможно и замещение гидроксильной группы на хлор с образованием хлорнитроалканов [427, 428] [уравнения (161)—(163)].



(161)



(162)



(163)

Циклические эфиры иногда могут быть и такими, как 5-замещенные 5-нитро-1,3-диоксатиан-2-оксиды. Циклизацией 2-арилазо-2-нитропропандиолов-1,3 с тионилхлоридом синтезирован ряд 5-арилазопроизводных [429]; полученные циклические продукты обладают фунгицидными свойствами [430].

Другие гетероциклические системы, а именно 5-алкил-5-нитро-2-фенил-2-боро-1,3-диоксаны и 2,2-диметил-6-алкил-5-нитро-2-сило-1,3-диоксаны, образуются при циклизации 2-алкил-2-нитропропандиолов-1,3 с фенилборной кислотой и диацетоксидиметилсиланом. Определив дипольные моменты продуктов, удалось установить конформацию этих соединений [271, 386]. В одном из патентов [431] упоминается эфир кремневой кислоты ди-*трет*-бутил(2-этил-2-нитротриметилен)ортосилана. Треххлористый бор дает с 2,2-динитропропанолом *трис*-(2,2-динитропропил)борат, а дихлордиметилсилан образует с 2,2-динитропропандиолом-1,3 смесь продуктов, которая, как полагают [424], содержит циклический силоксан.

Мононитроалкилсульфаты образуются при действии хлорсульфоновой кислоты на некоторые простые нитроспирты в диоксане; продукты реакций были идентифицированы в виде их 5-бензилтиурониевых солей [432].

Нитроалкилфосфаты общей формулы $(O_2NCR_2CH_2O)_3PO$ образуются при взаимодействии нитроспиртов с хлорокисью фосфора или с пятихлористым фосфором с последующим гидролизом [433]. При этерификации 2,2-динитропропанола полифосфорной кислотой выделен соответствующий фосфат [424, 434].

2. Эфиры органических кислот

а. Этерификация. Эфиры органических кислот и нитроспиртов получают в обычных условиях реакцией этерификации. Они образуются под действием либо ацилгалогенидов, либо органических кислот и их ангидридов. Обычно этерификацию проводят в присутствии таких катализаторов, как серная, *п*-толуолсульфоновая и полифосфорная кислоты, трехфтористый бор, хлористый алюминий, ацетат натрия. Реакцию можно проводить без растворителя или с таким растворителем, как пиридин. При этерификации кислотами образующуюся воду удаляют азеотропной перегонкой. И, наконец, возможна катализируемая кислотой переэтерификация метиловых эфиров и нитроспиртов.

Ацетаты некоторых нитроспиртов были получены еще в 1897 г. [435]; с тех пор в печати опубликовано очень много работ, посвященных синтезу эфиров различного рода. Здесь достаточно будет процитировать несколько ранних работ [10, 436—438]; в обзоре Швехгеймера, Пятакова и Новикова [5] рассматриваются все работы, опубликованные вплоть до середины 50-х годов. В этом и следующих разделах мы кратко рассмотрим некоторые более поздние работы, представляющие определенный интерес.

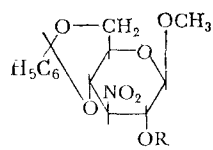
При этерификации полинитроспиртов в большинстве случаев с успехом используются ацилгалогениды в среде инертного растворителя (или без него) [56, 204, 205, 210, 218, 439] или ангидриды кислот в присутствии каталитических количеств серной кислоты [213, 440]. Непосредственная этерификация динитроспиртов органическими кислотами, катализируемая серной кислотой, была проведена при синтезе *гем*-динитроалкилакрилатов и метилакрилатов [281]. Если этерификация протекает, то реакцию проводят в присутствии катализаторов — хлористого алюминия, ангидрида трифторуксусной и полифосфорной кислот [211, 378, 434]. В работе [9] приведена таблица, иллюстрирующая большое число синтезов эфиров полинитроспиртов.

Пиридин — основание, способствующее протеканию этерификации и широко используемое в этих реакциях, довольно редко применялся при

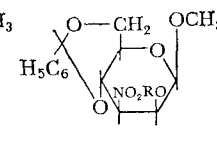
этерификации нитроспиртов [441, 442] до тех пор, пока Киссингер и сотр. [404, 424] в результате систематических исследований не выяснили условий его успешного применения, в частности при получении *гем*-динитроспиртов. Авторы данной главы [443] также провели детальное изучение комплексов пиридина и нитроспиртов, играющих важную роль в процессе ацилирования.

Полиоксинитроалканы, например 1-нитро-1-дезоксиальдиты [6], нитродезоксинозиты [92, 99], 2-нитро-1,3-диоксициклогексан [61, 62] и 1,4-динитро-2,3,5,6-тетраоксициклогексан [58], ацетилируются уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты. С гликозидами нитросахаров подобная реакция проводится редко из-за опасности протекания ацетолиза и (или) аномеризации при гликозидном центре; такие же побочные реакции возможны и в случае других нитросахаров, содержащих ацетальные или кетальные группировки.

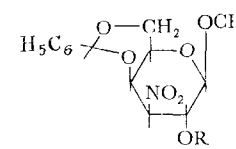
В некоторых случаях реакцию удается провести, используя уксусный ангидрид и пиридин, но иногда применение и этих реагентов вызывает побочные реакции. Так, метил-4,6-О-бензилиден-3-дезокси-3-нитро-β-D-глюкопиранозид (**201**) и его *манно*-изомер (**210**) при ацетилировании на холоду дают 2-О-ацетилпроизводные **211** и **212**, тогда как *галакто*-изомер (**202**) не образует **213**, а претерпевает разложение [395, 396]. Попытки проацетилировать соответствующие небензилиденированные глюкозиды **199**, **214** и **200**, используя смеси пиридина и уксусного ангидрида без растворителя, оказались безуспешными из-за разложения исходных соединений, протекающего даже на холоду. Однако если реакционную смесь предварительно разбавить инертным растворителем (тетрагидрофураном), то в реакции с **199** удается выделить его триацетат **215** с выходом почти 40% [444]. Нестабильность этих нитросахаров связана с их тенденцией в определенных условиях образовывать ненасыщенные оптически активные продукты.



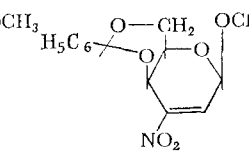
201: R = H
211: R = Ac



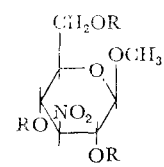
210: R = H
212: R = Ac



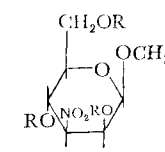
202: R = H
213: R = Ac



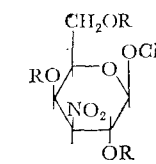
216



199: R = H
215: R = Ac



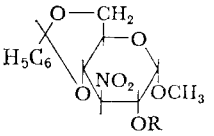
214: R = H
222: R = Ac



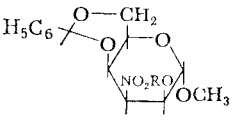
200: R = H
223: R = Ac

Перекристаллизация триацетата **215** из этанола в присутствии пиридина дает желтое кристаллическое соединение ($\lambda_{макс}$ 345 нм), которое было оптически неактивно и, по-видимому, уже не является углеводом [444]. Это несколько напоминает превращение ацетилированных нитроинозитов в нитрофенолы под действием пиридина (см. разд. V,Б,2,б). Под действием оснований **215** легко элиминирует две молекулы уксусной кислоты и образует диен-2,4, который сразу же димеризуется по реакции типа реакций Дильса — Альдера [446]. Этот димер (его можно выделить) далее в условиях реакции превращается в производное 7-нитроизохромена.

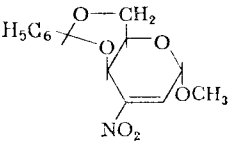
Довольно интересные результаты получаются при обработке трех стереоизомерных бензилиденгликозидов **201**, **210** и **202** горячим уксусным ангидридом и безводным ацетатом натрия [396]. Глюкозид **201**, как и можно было предположить, образует ацетат **211**, а маннозид **210** также образует ацетат **211**, а не **212**; галактозид **202** дегидратируется до 2,3-ненасыщенного олефина **216**. Кроме того, метил-4,6-О-бензилиден-3-дезокси-3-нитро-α-D-глюкопиранозид (**217**) (α-аномер **201**) гладко ацетилируется уксусным ангидридом и пиридином в тетрагидрофуране до 2-О-ацетилпроизводного **218** [297]. α-D-*тало*-Изомер **219** в этих условиях не образует ацетата **220**; под действием ацетата натрия в кипящем уксусном ангидриде он дегидратируется до нитроолефина **221**. Во всех этих гликозидах нитрогруппа занимает экваториальное положение. Становится очевидным, что легкость протекания и направление ацетилирования гликозидов, возможность их эпимеризации либо образование



217: R = H
218: R = Ac



219: R = H
220: R = Ac



221

олефинов и других продуктов превращения определяются конфигурацией углеродного атома, непосредственно связанного с нитрогруппой.

Некоторые нитросахара, с трудом ацетилируемые другим путем, гладко ацетилируются на холоду уксусным ангидридом в присутствии трехфтористого бора [444]. Этим способом из **199**, **214**, **200** и **219** были получены соответственно **215**, **222**, **223** и **220**. Важно, что в этих случаях не наблюдается замещения нитрогруппы на ацетоксигруппу, хотя при ацетилировании в аналогичных условиях нитрометана и других нитроалканов такая замена происходит [447].

При метилолировании 1,4-динитробутана в определенных условиях Фойер, Нильсон и Колвелл [213] получили 2,5-динитрогександиол-1,6 в виде поддающейся разделению смеси двух эпимеров с температурами плавления 163—165 и 112—113 °С. Обработка низкоплавкого эпимера уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты в течение 1 ч при 100 °С приводит к частичной эпимеризации и образованию небольшого количества диацетата высокоплавкого эпимера. Высокоплавкий диол легко ацетилируется ацетилхлоридом [214].

Некоторые реакции, также относящиеся к химии нитроэфиров, заслуживают особого внимания. Фойер и Гарднер [448] исследовали взаимодействие нитроспиртов с дивинилацеталем кетена. 2-Нитроэтанол, 2-нитробутанол-1 и 3-нитробутанол-2 легко вступают в эту реакцию с образованием соответствующих дивинилнитроалкилортоацетатов. Последующий гидролиз

в кислой среде приводит к нитроалкилацетатам и ацетальдегиду [уравнение 164)].

$$CH_2=C(OCH=CH_2)_2+HOCH_2CH_2NO_2 \xrightarrow{H^+} CH_2-C(OCH=CH_2)_2 \xrightarrow[H^+]{H_2O}$$
$$\underset{OCH_2CH_2NO_2}{|}$$
$$\longrightarrow CH_3COCH_2CH_2NO_2+2CH_3CHO \quad (164$$

Новиков и сотр. [449] получили 2-нитроэтилацетат с выходом 37% и 1,3-диацетокси-2,2-динитропропан с выходом 19% в реакции соответствующих нитроспиртов с этоксиацетиленом в эфире, содержащем хлористый водород [уравнение (165)].

$$HC\equiv COC_2H_5+HOCH_2CH_2NO_2 \xrightarrow{HCl} H_2C=\overset{OC_2H_5}{\underset{OCH_2CH_2NO_2}{C}} \xrightarrow{H_2O}$$
$$\longrightarrow CH_3CO_2CH_2CH_2NO_2+C_2H_5OH \quad (165$$

б. Дезацилирование. Ароматические нитроспирты типа 1-фенил-2-нитроэтанола дегидратируются до нитроолефинов типа β-нитростирола очень легко, часто самопроизвольно или при обработке кислотой в мягких условиях (см. разд. I, Б, 6); алифатические β-нитроспирты требуют для дегидратации гораздо более жестких условий. В то же время сложные эфиры алифатических нитроспиртов легко превращаются в α-нитроалкены β-элиминированием ацилоксигруппы, разумеется, если нитрогруппа находится не при третичном атоме углерода [уравнение (166)].

$$R-\underset{NO_2}{\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-\overset{OCOR}{\overset{|}{CH}}-R \xrightarrow{-HOCOR} R-\underset{NO_2}{\overset{|}{C}}=CH-R \quad (166$$

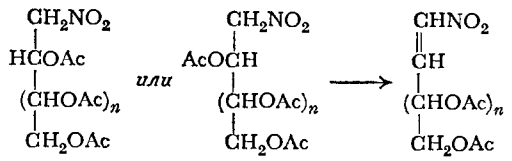
Препаративный метод получения нитроолефинов из нитроэфиров, часто называемый реакцией Шмидта — Рутца, предусматривает, как правило, кипячение нитроэфира (обычно ацетата) в сухом инертном растворителе над неорганическим щелочным катализатором. В качестве растворителей, как правило, используют эфир или бензол, а в качестве катализаторов — карбонаты или бикарбонаты натрия и калия. Выходы продуктов реакции очень высокие, хотя иногда возможна их частичная полимеризация, особенно если продукты имеют низкий молекулярный вес [450—453]. Так, известно, что 2,3-диацетокси-1,4-динитробутан количественно переходит в 1,4-динитробутадиен-1,3 в хлороформе с бикарбонатом калия [56], а 1,6-диацетокси-2,5-динитрогексан в бензоле с карбонатом калия дает 2,5-динитро-1,5-гексадиен с 37%-ным выходом [214]. Эта реакция была также использована для синтеза хлор-[345, 436] и фтор-[166]содержащих нитроолефинов, однако все попытки элиминировать ацетат из 2-бром-2-нитроэтилацетата оказались безуспешными * [329]. Этот последний факт довольно интересен, так как известно, что 2-бром-2,2-динитроэтилацетат чрезвычайно легко реагирует с различными основаниями (см. далее). Другой метод дезацетилирования состоит в том, что нитроэфир нагревают с безводным ацетатом натрия и выделяющуюся уксусную кислоту отгоняют в вакууме [41, 191, 422, 421, 454].

Пиролитическое дезацилирование 1-нитро-2-бензоилоксипропана приводит к образованию 1-нитропропена [455]. Вскоре после этого был описан

* Искомый 1-бром-1-нитроэтилен получается при дегидратации 2-бром-2-нитроэтанола пятиокисью фосфора.

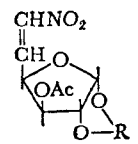
общий и непрерывный процесс получения нитроолефинов разложением в газовой фазе ацетатов нитроспиртов над такими катализаторами, как гидроокиси щелочноземельных металлов, силикагель, сульфат алюминия, фосфат алюминия или хлорид цинка [456, 457]. Нагревание 2,4-диацетокси-3-нитропентана с ацетатом натрия приводит к элиминированию двух молекул уксусной кислоты, и в результате образуется 3-нитро-1,3-пентадиен [41]. 3,3-Диметил-1-нитробутандиол-2,4 в реакции с кетоном частично ацетилируется и частично дегидратируется, давая 4-ацетокси-3,3-диметил-1-нитробутен-1 [102,а]. Продукты реакции Анри между ацетальдолом и нитроалканами (разд. I,Б, 5,а) также дегидратируются при нагревании с фталевым ангидридом, образуя при этом различные нитродиены [102,б].

Реакция Шмидта — Рутца, проводимая обычно в среде бензола над безводным бикарбонатом натрия, использовалась и для синтеза нитроолефиновых углеводов. Большое число ацетатов 1-дезокси-1-нитроальдитов превращено в соответствующие полиацетокси-1-нитроалкены (**224**) [уравнение (166а)] последние широко используются во множестве синтезов (разд. VI). 1-Дезокси-1-нитроальдиты получаются из альдоз и нитрометана обычно в виде пары эпимеров (разд. I,Б, 5,а), а так как ацетаты обоих эпимеров образуют один и тот же нитроолефин, то разделение их для реакции Шмидта — Рутца совершенно необязательно [6, 70, 71, 78, 79, 84, 85, 458]. Аналогичным образом получены [98, 459] производные глюкозы (**225**), имеющие терминальную нитроолефиновую группировку. Пока еще не найдено доказательств * существования геометрических изомеров этих олефинов, хотя установлено, что в случае 1-нитропропена наблюдается *цис-транс*-изомеризация [460].



(166а)

224



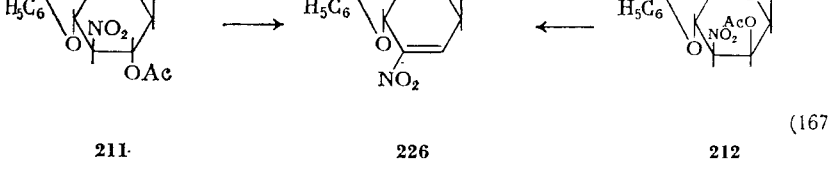
225

R=*изопропилиден или циклогексилиден*

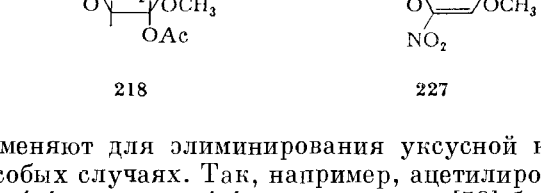
Легкость элиминирования ацетата, вероятно, зависит от структурных и стерических факторов. Так, если производные углеводов, содержащие первичную нитрогруппу, полностью переходят в олефин в кипящем бензоле за несколько часов, то превращение метил-2-О-ацетил-4,6-О-бензилиден-3-дезокси-3-нитро-β-D-глюкопиранозида (**211**) в метил-4,6-О-бензилиден-2,3-дидезокси-3-нитро-β-D-эритрогексен-2-пиранозид (**226**) требует от одного до двух дней [395]. Точно так же ведет себя и соответствующее β-D-маннопроизводное (**212**) [396] [уравнение (167)]. Этот результат не покажется неожиданным, если принять во внимание, что стадией, определяющей скорость реакции, здесь, по-видимому, является отрыв протона от атома углерода C_3, несущего нитрогруппу. Этот атом углерода имеет одну и ту же кон-

* Недавно описан первый пример *цис-транс*-изомеризации у нитроолефиновых углеводов [*Howarth G. B., Lance D. G., Szarek W. A., Jones J. K. N.*, Can. J. Chem., **47**, 81 (1969)].

фигурацию (с аксиальным атомом водорода) и в 211 и в 212. В то же время 218 α-аномер нитроэфира 211 переходит в 227 с трудом; объясняется это стерическими препятствиями, вызванными аксиальным расположением метоксигруппы, затрудняющим подход катализатора к аксиальному атому водорода при C_3 [397] [уравнение (168)].

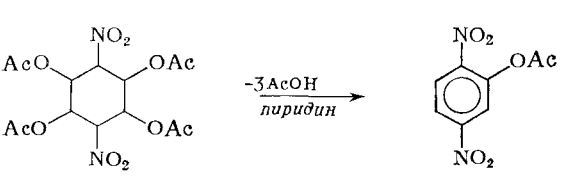


211 226 212 (167)

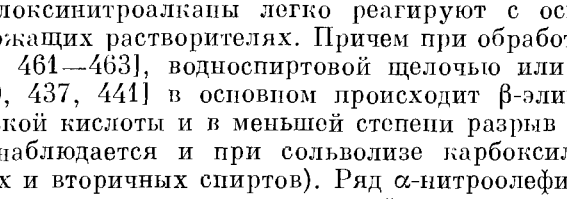


218 227 (168)

Пиридин применяют для элиминирования уксусной кислоты из нитроэфиров лишь в особых случаях. Так, например, ацетилированные дезоксинитроинозиты [92] и 1,4-дидезокси-1,4-динитроинозит [58] быстро ароматизируются пиридином при комнатной (или немного выше) температуре, давая диацетил-5-нитрорезорцин и 2,5-динитрофенилацетат соответственно [уравнения (169) и (170)].



(169)



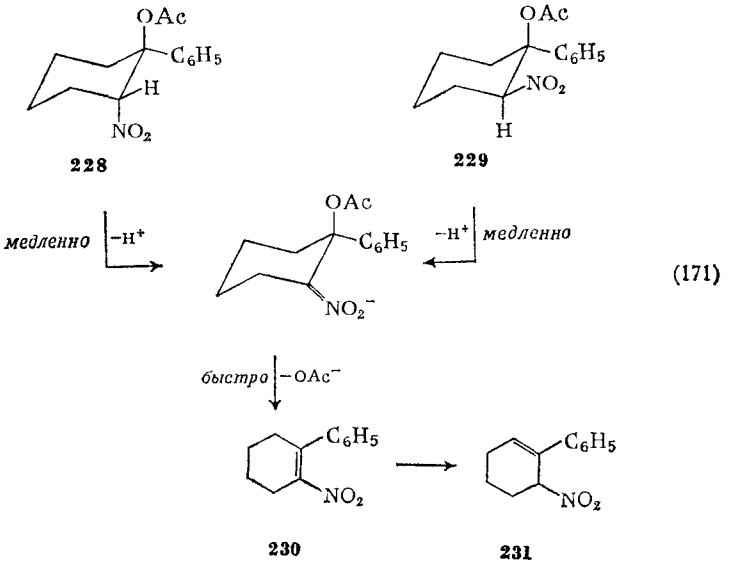
(170)

α-Ацилоксинитроалканы легко реагируют с основаниями и в гидроксилсодержащих растворителях. Причем при обработке нитроэфиров аммиаком [178, 461—463], водноспиртовой щелочью или даже просто кипящей водой [10, 437, 441] в основном происходит β-элиминирование молекулы органической кислоты и в меньшей степени разрыв связи ацил — кислород (то же наблюдается и при сольволизе карбоксиловых эфиров обычных первичных и вторичных спиртов). Ряд α-нитроолефинов был получен с прекрасными выходами при нагревании эфиров в смеси метанола и 0,5 н. водного раствора бикарбоната натрия [34].

Бордвелл и Гарбиш [464], исследуя образование и реакционную способность алициклических β-нитроацетатов, сравнили скорости элиминирования уксусной кислоты из 1-ацетокси-*транс*- и 1-ацетокси-*цис*-2-нитро-1-фенилциклогексанов **228** и **229** в смеси пиперидина, хлороформа и этанола. Установлено, что при 35 °С *транс*-изомер расщепляется в четыре раза быстрее,

чем *цис*-изомер. Приняв для обоих эфиров конформацию, показанную формулами **228** и **229**, авторы объяснили этот факт большими стерическими препятствиями в *цис*-изомере, возникающими при отрыве катализатором аксиального атома водорода. Конечным продуктом в этой реакции в обоих случаях является 6-нитро-1-фенилциклогексен (**231**), образующийся при изомеризации промежуточного 2-нитро-1-фенилциклогексена (**230**) [уравнение (171)]. Меньшая стабильность **230** была приписана стерическому напряжению, возникающему из-за взаимодействия обоих заместителей и мешающему эффективному сопряжению фенильной и нитрогрупп с двойной связью. Необходимо отметить, что катализируемая основаниями миграция двойной связи из α,β- в β,γ-положение происходит в различной степени и в других нитроалкеновых системах, где такого простого объяснения привести нельзя [179, 185, 454, 460, 465—467].

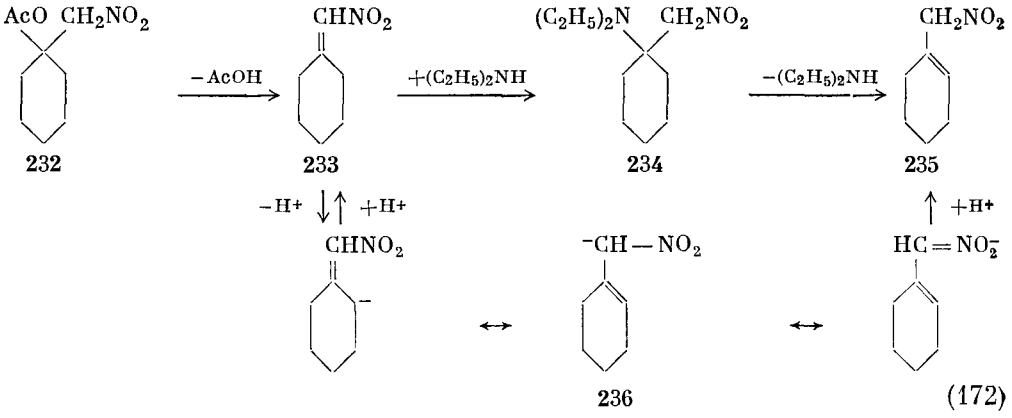
Заслуживает внимания тот факт, что ни при индуцированном пиперидином элиминировании, ни в реакции со спиртовой щелочью (которая дает те же результаты) не наблюдается присоединения основания к промежуточному соединению **230**, даже несмотря на то, что превращение **230** → **231** идет не полностью, по крайней мере в отсутствие избытка щелочи. Нуклеофил при присоединении к двойной связи в этом случае должен вступать в аксиальное положение, что, очевидно, является весьма невыгодным, как это можно



(171)

видеть из стереоселективности нуклеофильного присоединения к циклическим нитроолефиновым сахарам (разд. VI). Вероятно, по этим же причинам Экштейн и сотр. [466, 467] не наблюдали нуклеофильного присоединения в реакции разложения диэтиламином водного раствора 1-нитрометилциклогексилацетата (**232**) до циклогексилиденнитрометана (**233**) и изомеризации последнего в циклогексенилнитрометан (**235**). Выход **235** составил всего лишь 35%, и поэтому трудно решить, является ли **234** в этой реакции промежуточным (как полагают авторы) либо просто побочным продуктом. Образование **235** также возможно при отщеплении аллильного протона от **233** и последующем протонировании уже мезомерного аниона **236**; при этом образуется либо только **235**, либо его смесь с **233** [уравнение (172)]. Аналогичная схема миграции двойной связи предложена Шехтером и Шефердом

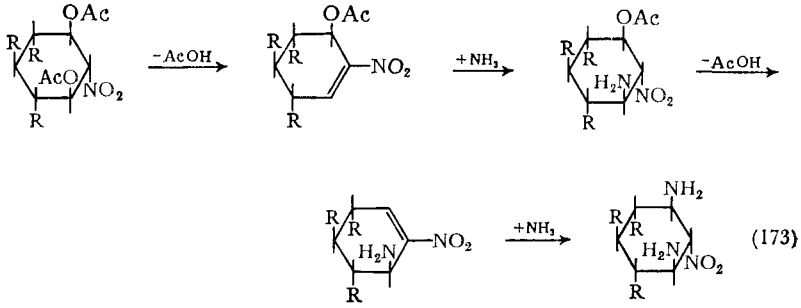
[454] для системы 2-метил-1-нитропропен — 2-метил-3-нитропропен.



(172)

Несмотря на то что этим методом, т. е. действием оснований на 2-нитроалкиловые эфиры в гидроксилсодержащих растворителях, получено довольно большое число нитроолефинов, он не может служить общим препаративным методом иэ-за большой чувствительности нитроолефинов к нуклеофильным реагентам. Таким образом, нитроолефины во многих реакциях, рассмотренных в разд. VI, могут быть заменены 2-нитроалкиловыми эфирами. Последние генерируют олефины, которые далее вступают в реакцию нуклеофильного присоединения.

Примеры реакций, в которых для получения 2-питроалкиламинов используются аммиак и другие амины, приведены в работе [463]; синтез вицинальных нитроаминопроизводных сахаров описан в работах [468] и [402, 445]. В реакции *транс,транс*-2-нитро-1,3-диацетоксициклогексана с водным раствором аммиака в тетрагидрофуране при комнатной температуре с хорошим выходом получен *транс,транс*-2-нитро-1,3-диаминоциклогексан. Аналогичный результат был получен в реакции с пента-О-ацетил-1-нитро-*сцилло*-инозитом, где вицинальные ацетоксигруппы вступают в реакцию элинимирования — присоединения, индуцированную нитрогруппой. Остальные невицинальные ацетоксигруппы гидролизуются обычным образом, причем скорость гидролиза меньше, чем скорость первой реакции. Образующиеся нитродиамины охарактеризованы в виде их более стабильных N,N-диацетилпроизводных [469] [уравнение (173)].



(173)

R = H *или* OAc

Ламберт и сотр. [422] в процессе изучения алкоксилирования α-нитроолефинов (разд. VI,A) обнаружили, что 2-нитроэтилнитрат при кипячении

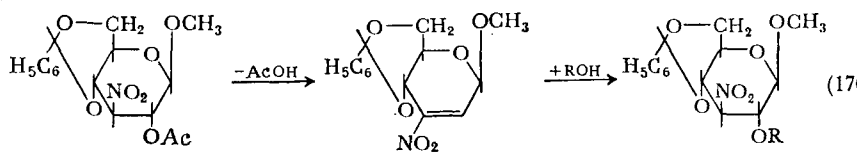
в метаноле в течение 8 ч дает с выходом 50% этил-2-нитроэтиловый эфир [уравнение (174)].

$$\begin{aligned} O_2NCH_2CH_2ONO_2 + C_2H_5OH &\longrightarrow O_2NCH{=}CH_2 + C_2H_5ONO_2 + H_2O, \\ O_2NCH{=}CH_2 + C_2H_5OH &\longrightarrow O_2NCH_2CH_2OC_2H_5 \end{aligned} \qquad (174)$$

Фойер и Марковский [398] в реакциях различных 2-нитроалкилацетатов с алкоголятами, проводимыми при низких температурах в спиртах (метиловый, этиловый, *н*-пропиловый и *трет*-бутиловый), получили с хорошими выходами (40—78%) соответствующие алкоксинитроалканы [уравнение (175)].

$$\begin{aligned} RCH(NO_2)CH_2OAc + {}^-OR' &\longrightarrow RC(NO_2){=}CH_2 + R'OH + {}^-OAc, \\ RC(NO_2){=}CH_2 + {}^-OR' &\longrightarrow RCH_2C(NO_2)OR' \xrightarrow{H^+} RCH(NO_2)CH_2OR' \end{aligned} \qquad (175)$$

Байер, Нейлсон и Ренк [402] при нагревании метил-2-О-ацетил-4,6-О-бензилиден-3-дезокси-3-нитро-β-D-глюкопиранозида (**211**) в течение часа в кипящем метаноле или этаноле в присутствии безводного ацетата натрия выделили соответствующее 2-О-алкилпроизводное **237** с выходом свыше 90%, образующееся, несомненно, через промежуточный нитроолефин **226** [уравнение (176)]. Необходимо отметить, что стереоизомеров **237** в этом случае не



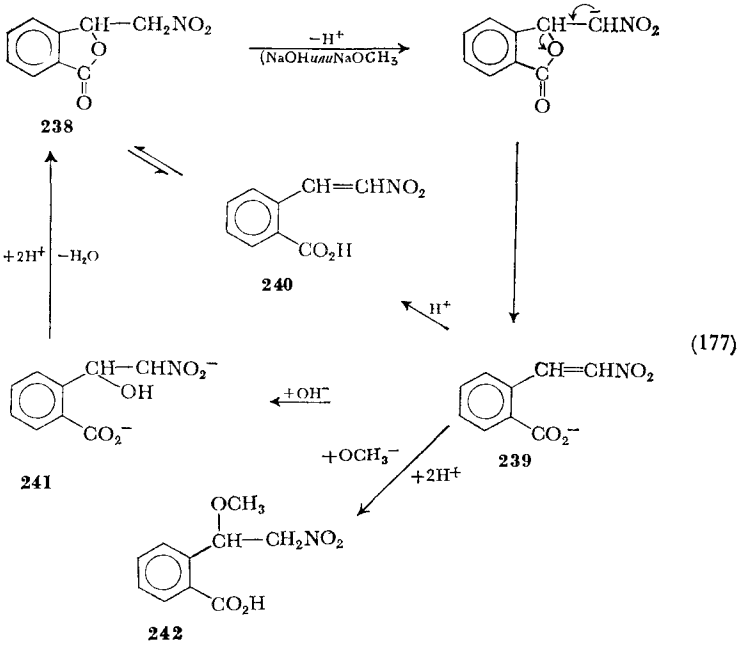
(176)

211 **226** **237**: R = CH_3 *или* C_2H_5

образуется. Такая же стереоселективность наблюдается и в катализируемом алкоголятами присоединении спиртов к **226** (разд. VI,А). Следует отметить устойчивость к действию ацетата натрия в кипящем спирте бензилиденовой связи, соседней с нитрогруппой; ранее уже указывалось (разд. V,А, 2), что эта связь легко расщепляется при обработке более сильными щелочными агентами. Механизм действия ацетата натрия (так же как и натриевых солей нитроалканов) на нитроэфиры выяснен Фойером и сотрудниками, изучавшими возможность использования таких эфиров вместо α-нитроолефинов в реакциях Михаэля [350, 305] (разд. III,Г) и Дильса — Альдера [379] (разд. IV).

Байер и Кинцле [147] изучали действие оснований на нитроалкиллактоны, в частности на 3-фталидилнитрометан (**238**). Под воздействием водной щелочи происходит почти мгновенное раскрытие цикла и образуется анион (**239**) 2-(2-нитровинил)бензойной кислоты (**240**). Этот анион, образование которого было зафиксировано по его УФ-спектру, нестабилен, он быстро присоединяет гидроксил-ион и образует дианион 2-(1-окси-2-нитроэтил)-бензойной кислоты (**241**). В 0,01 н. растворе едкого натра время полураспада **239** составляет 2 мин, в 1 М растворе бикарбоната натрия — примерно 2 ч. Подкисление раствора **241** (равно как и **239**) приводит к регенерации **238**. Установлено, что при pH примерно 6 в растворе существует равновесие между **238** и **240** в соотношении около 10 : 1, однако выделить **240** не удалось (см. также разд. I,Б, 6). При действии на **238** метилата натрия в метаноле и последующем подкислении реакционной смеси образуется 2-(1-метокси-2-

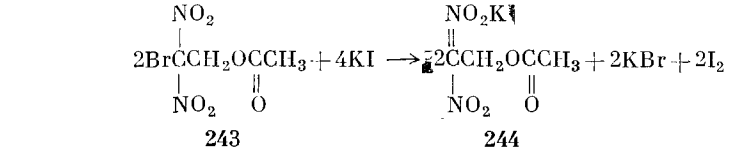
нитроэтил)бензойная кислота (242) [уравнение (177)].



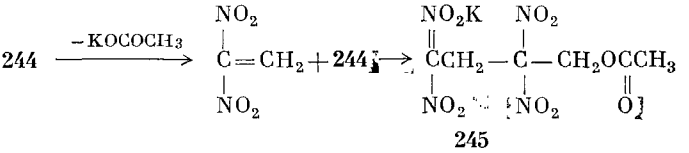
(177)

2-Нитроалкиловые эфиры также ведут себя как потенциальные α-нитроолефины в реакциях с тиолами [470], бисульфитом [471] или сульфитом [472] натрия, цианистым калием [473] и бензилцианидом [474]; при их взаимодействии образуются соответствующие 2-нитроалкилсульфиды, 2-нитроалкилсульфоновые кислоты, 2-нитроалкилцианиды и 3-нитро-1-фенилалкилцианиды (разд. VI,B).

2-Бром-2,2-динитроэтилацетат (243) чрезвычайно легко реагирует с основаниями, даже с самыми слабыми; получен ряд косвенных доказательств образования 1,1-динитроэтилена как промежуточного продукта этой реакции [218, 475]. Так, при дегалогенировании бромдинитроэфира (243) иодистым калием ожидаемая калиевая соль 2,2-динитроэтилацетата (244) не выделяется, она сразу отщепляет, по крайней мере частично, ацетат-ион с образованием 1,1-динитроэтилена, который затем присоединяет избыток соли 244, давая аддукт Михаэля — калиевую соль 2,2,4,4-тетранитробутилацетата (245) [218] [уравнение (178)]. Если эфир 243 обработать [218, 475]



(178)



фталимидом натрия (NaA), образуется смесь калиевой соли 1,1-динитро-2-фталимидоэтана (246) и 1-бром-1,1-динитро-2-фталимидоэтана (247). Предло-

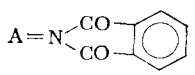
женный механизм реакции предста влен уравнениями (179)—(182) [475].

$$\underset{\text{243}}{BrC(NO_2)_2CH_2OCOCH_3} + NaA \rightleftarrows \underset{\text{244a}}{CH(NO_2)CH_2OCOCH_3} + BrA \qquad (179)$$

$$\text{244a} \longrightarrow (O_2N)_2C{=}CH_2 + CH_3CO_2Na \qquad (180)$$

$$(O_2N)_2C{=}CH_2 + NaA \longrightarrow \underset{\text{246}}{NaO_2N{=}C(NO_2)CH_2A} \qquad (181)$$

$$\text{246} + BrA \longrightarrow \underset{\text{247}}{BrC(NO_2)_2CH_2A} + NaA \qquad (182)$$



С абсолютным метанолом при комнатной температуре 2-бром-2,2-динитроэтилацетат дает с выходом 72% 1-бром-1,1-динитро-2-метоксиэтан (**248**); реакция протекает, вероятно, по тому же механизму. Эфир **248** и соответствующий ему спирт **249** легко переходят друг в друга при действии воды или метанола соответственно [475]:

$$\underset{\text{248}}{BrC(NO_2)_2CH_2OCH_3} \overset{-Br^+}{\underset{+Br^+}{\rightleftarrows}} {}^{-}CH(NO_2)CH_2OCH_3 \overset{-CH_3O^-}{\underset{+CH_3O^-}{\rightleftarrows}} C(NO_2){=}CH_2 \overset{+OH^-}{\underset{-OH^-}{\rightleftarrows}}$$

$$\rightleftarrows {}^{-}CH(NO_2)CH_2OH \overset{+Br^+}{\underset{-Br^+}{\rightleftarrows}} \underset{\text{249}}{BrCH(NO_2)CH_2OH} \qquad (183)$$

Позднее выяснилось [404], что и 1,2-дихлор-1,1-динитроэтан при дегалогенировании иодистым калием в спирте образует 2,2-динитроэтилалкиловые эфиры:

$$CCl(NO_2)_2CH_2Cl + 2KI \longrightarrow KC(NO_2)_2CH_2Cl + KCl + I_2 \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (O_2N)_2C{=}CH_2 + KCl \xrightarrow{ROH} (O_2N)_2CHCH_2OR. \qquad (184)$$

Дезацилирование β-нитроэфиров при переэтерификации их метанолом в присутствии *п*-толуолсульфокислоты приводит к образованию нитроспиртов, а не нитроолефинов [54].

VI. ПРИСОЕДИНЕНИЕ НУКЛЕОФИЛОВ К НИТРООЛЕФИНАМ

Электронооттягивающий эффект нитрогруппы в α-нитроалкенах обеспечивает легкое нуклеофильное присоединение спиртов, тиолов, аминов и других аминосодержащих оснований к олефиновой двойной связи. Образующиеся в результате β-алкилтио-, β-амино- и другие β-замещенные нитроалканы могут служить промежуточными продуктами в синтезе аминоэфиров, аминотиоэфиров и диаминов.

А. АЛКОКСИЛИРОВАНИЕ

β-Нитростирол и некоторые его производные, в том числе и β-бромпроизводные, легко присоединяют метанол или этанол в присутствии щелочи [140, 476—482]:

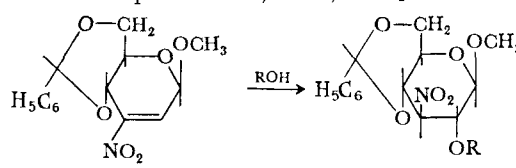
$$C_6H_5CH{=}CHNO_2 \xrightarrow{CH_3ONa} C_6H_5CHCH{=}NO_2Na \underset{+NaOH}{\overset{+H^+}{\rightleftharpoons}} C_6H_5CHCH_2NO_2 \quad (185)$$
$$\qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad OCH_3 \qquad\qquad\qquad\quad OCH_3$$

Продукт алкоксилирования далее может присоединяться по Михаэлю к исходному нитроолефину [479]:

$$C_6H_5CH{=}CHNO_2 + C_6H_5CHCH_2NO_2 \longrightarrow C_6H_5CHCH_2NO_2 \quad (186)$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad OCH_3 \qquad\qquad HCNO_2$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad C_6H_5CHOCH_3$$

Присоединение спиртов к α,β-замещенным α-нитроэтиленам может приводить к диастереоизомерам, как это было продемонстрировано на примере α-нитростильбена [483, 484]. Изомеры дают общий анион; этим можно воспользоваться и перевести термодинамически менее стабильный изомер в более устойчивый [485].

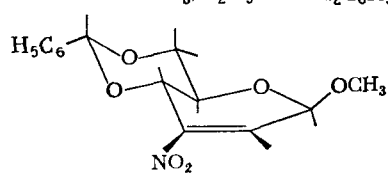
Позднее было получено большое число β-алкоксинитроалканов из нитроолефинов и спиртов [422, 486, 487].



(187)

250 **251**

R = CH_3, C_2H_5 *или* $CH_2C_6H_5$



250a

К 3,3,3-трихлор-1-нитропропену спирты присоединяются при нагревании даже в отсутствие основного катализатора. Объясняют это индуктивным эффектом трихлорметильной группы, дополнительно поляризующей двойную связь. Таким образом, было синтезировано более двадцати 1,1,1-трихлор-2-алкокси-3-нитропропанов [488], но оказалось, что ни гликолевая кислота, ни гликолевый эфир, ни глюколонитрил не присоединяются к 1,1,1-трихлор-3-нитропропену [489] *.

---

* 1,1-Динитро-1,3-дибромпропан при обработке спиртовыми растворами щелочи или алкоголятами претерпевает последовательно реакции дегидробромирования, алкоксилирования и внутримолекулярной циклизации с образованием N-окисей 3-нитро-4-алкоксиизоксазолина:

$$BrC(NO_2)_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[HOR]{KOR} [(NO_2)_2C{=}CHCH_2Br \longrightarrow$$
$$\longrightarrow K^+C^-(NO_2)CH(OR)CH_2Br] \xrightarrow[-KBr]{} \text{RO}\!-\!\underset{\displaystyle N}{\overset{\displaystyle \|}{C}}\!-\!NO_2 \quad (\text{O, O})$$

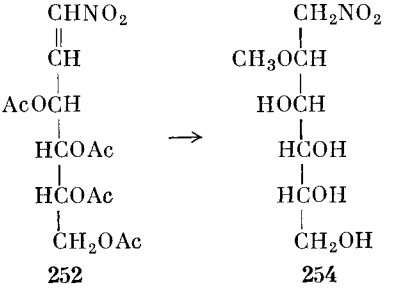
R = CH_3, C_2H_5, $C_6H_5CH_2$

[*Тартаковский В. А., Онищенко А. А., Новиков С. С.*, ЖОрХ, **3**, 1079 (1967).]— *Прим. ред.*

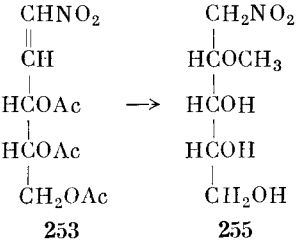
Присоединение спиртов к некоторым нитроолефиновым углеводам также протекает довольно легко. Так, метил-4,6-О-бензилиден-2,3-дидезокси-3-нитро-β-D-*эритро*-гексен-2-пиранозид (**250**) в спиртовом растворе алкоксилируется на холоду в присутствии небольших количеств алкоголята натрия; продукт **251** образуется и в отсутствии алкоголята при кратковременном нагревании [402] [уравнение (187)].

К **250** легко присоединяется изопропиллактат, при этом образуется **251** (R = $CH(CH_3)CO_2C_3H_7$-*изо*) [490]. *глюко*-Производные **251** образуются из **250** с выходом более 90%, никаких других изомеров в реакционной смеси обнаружено не было, что указывает на стереоселективность этой реакции. Ацетальная группа при двойной связи, образуемая гликозидным центром, вследствие своего индуктивного эффекта, вероятно, также способствует нуклеофильному присоединению. Стереохимическое направление присоединения определяется, согласно правилу Крама, стремлением нуклеофила атаковать с наименее стерически затрудненной («нижней» на рисунке) стороны **250**а и, кроме того, тенденцией нитро- и алкоксигрупп в **251** занимать наиболее благоприятное экваториальное положение.

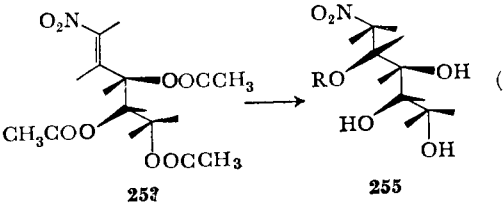
Исследовалось присоединение метилат-аниона к производным сахаров, содержащих терминальную нитроолефиновую группировку. Например, D-арабино-3,4,5,6-тетраацетокси-1-нитрогексен-1 (**252**) и D-эритро-3,4,5-триацетокси-1-нитропентен-1 (**253**) дают 1-дезокси-2-О-метил-1-нитро-D-маннит (**254**) и 1-дезокси-2-О-метил-1-нитро-D-рибит (**255**) соответственно [уравнения (188) и (189)], из которых далее с помощью реакции Нефа можно получить 2-О-метил-D-маннозу и 2-О-метил-D-рибозу [491]. И в этом случае опять-таки наблюдается преимущественное образование тех стереоизомеров, какие диктуются правилом Крама, см., например, реакцию **253** → **255**.



252 **254** (188)



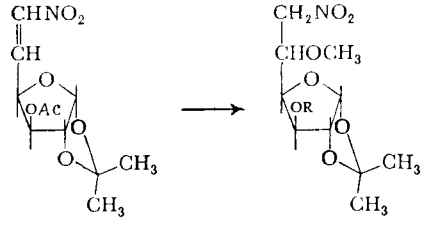
253 **255**



253 **255** (189)

Здесь уместно будет вспомнить также дегидратацию 1-дезокси-1-нитроальдитов, обсуждавшуюся в разд. I,Б, 5,а. Если эта реакция, как полагают авторы [88—90], протекает через промежуточную стадию образования продукта дегидратации полиокси-α-нитроалкена, то последующее замыкание цикла представляет не что иное, как внутримолекулярное алкоксилирование нитроолефина.

Присоединение метанола в присутствии метилата-иона к частично замещенному производному D-глюкозы (256) с образованием 257 протекает достаточно быстро уже при комнатной температуре. Однако процесс сопровождается медленным отщеплением ацетогруппы при C_3, так что конечным продуктом реакции оказывается смесь стереоизомерных 5-О-метиловых эфиров 258 [98] [уравнение (190)].



(190)

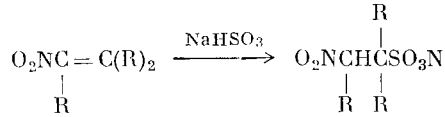
256

257: R = Ac
258: R = H

Б. ПРИСОЕДИНЕНИЕ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕОФИЛОВ

Тиолы реагируют с α-нитроолефинами с образованием 2-нитроалкилсульфидов. Эта реакция, первыми исследователями которой были Хит и Ламберт [470], обычно проводится в присутствии оснований, хотя наблюдались случаи присоединения и в отсутствие основного катализатора. 2-Нитроалкилсульфиды окисляются перекисью водорода в 2-нитроалкилсульфоны и восстанавливаются над никелем Ренея в 2-аминоалкилсульфиды. Окисление последних, так же как и восстановление 2-нитроалкилсульфонов, приводит к 2-аминоалкилсульфонам. В качестве нитроолефинов были использованы нитроэтилен, 1- и 2-нитропропены и другие их гомологи, а также β-нитростирол и ряд его производных; алкилтиолы, тиофенолы и тиобензиловый спирт использовались как адденды [470, 492—494]. Пример применения этой реакции в ряду углеводов описан недавно в работе [402].

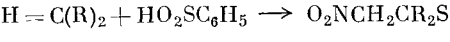
Сероводород присоединяется к α-нитроалкенам в отсутствие катализатора. Образующийся 2-нитроалкилтиол может присоединяться к другой молекуле α-нитроалкена, давая *бис*-(2-нитроалкил)сульфид [470]. При взаимодействии α-нитроалкенов с бисульфитом калия или натрия образуются 2-нитроалкилсульфонаты [уравнение (191)], которые могут быть каталитически восстановлены в 2-аминоалкилсульфонаты [471, 472].



(191)

R = H или алкил

Арилсульфиновые кислоты также присоединяются к нитроалкенам с образованием нитросульфонов [470, 493] [уравнение (192)].



(192)

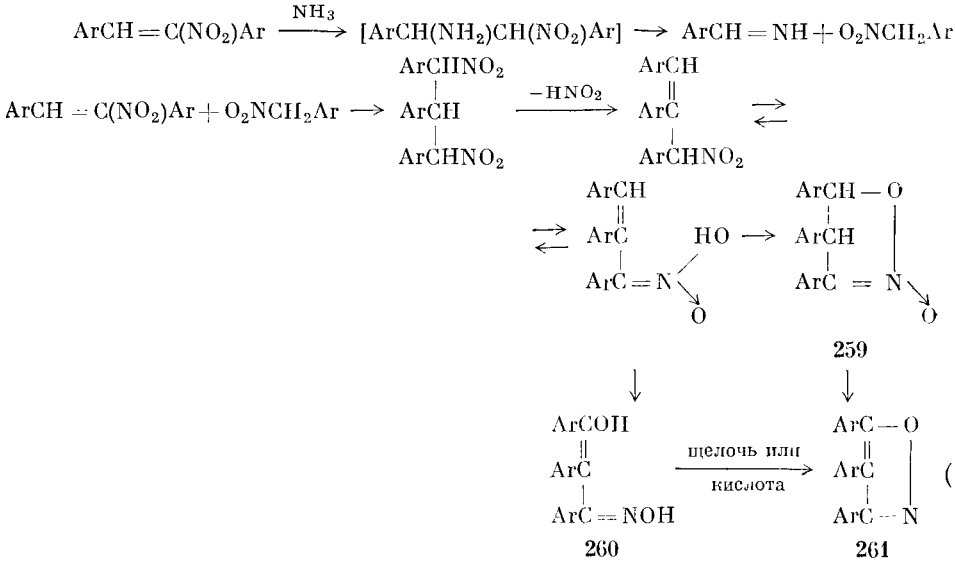
R = H или арил.

В. ПРИСОЕДИНЕНИЕ АММИАКА, АМИНОВ И ДРУГИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ

Азотсодержащие основания довольно легко присоединяются по двойной связи α-нитроалкенов, образуя β-замещенные нитроалканы. К числу таких оснований относятся аммиак, первичные и вторичные алифатические и ароматические амины, гидроксиламины, арилгидразины и некоторые другие производные гидразины. Уоролл [495] изучал присоединение аммиака к β-нитростиролу и выделил при этом *бис*-(2-нитро-1-фенилэтил)амин [уравнение (193)].

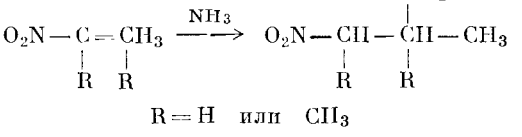
(193)

Действие аммиака на α-нитростильбены приводит к образованию изоксазолиноксидов (**259**) и диароилариметилмонооксимов (**260**), которые далее можно перевести в изоксазолы (**261**) [338] [уравнение (194)].



(194)

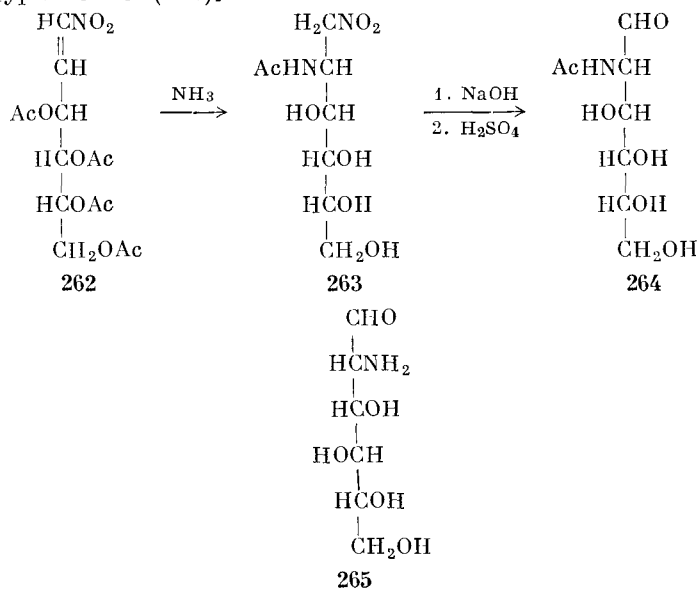
Хит и Роуз [463] получили 1-нитро-2-аминопропан, 1-нитро-2-амино-2-метилпропан и 2-нитро-3-аминобутан из 1-нитропропена, 1-нитро-2-метилпропена и 2-нитро-2-бутена соответственно [уравнение (195)]. Некоторые α-бром-α-нитроалкилены присоединяют аммиак аналогичным образом [486].



(195)

Эта реакция была совсем недавно использована для синтеза аминосахаров. N-Ацил-D-маннозамин (**264**) можно приготовить взаимодействием аммиака с D-арабино-3,4,5,6-тетраацетокси-1-нитрогексеном-1 (**262**). Введение аминогруппы в положение при C_2 сопровождается N-ацетилированием и дез-О-ацетилированием. Основной продукт реакции 2-ацетамидо-1,2-дидезокси-1-нитро-D-маннит (**263**) вступает в реакцию Нефа и образует соединение **264**

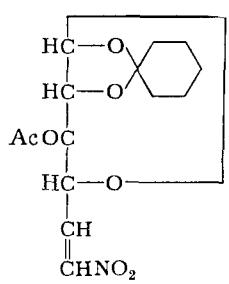
[496—498] [уравнение (196)].



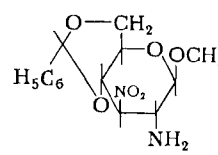
262 263 264 265 (196)

Реакция протекает так же и в случае D-*ксилло*-изомера (**262**); этот изомер образует в основном D-гулозамин (**265**), выделенный в виде гидрохлорида [489]. В обоих случаях конфигурацию основных продуктов можно установить с помощью правила Крама, как это было показано на примере присоединения метилат-иона к **253** [уравнение (189)]. D-Аллозамин и D-альтрозамин были синтезированы в тех же условиях [499а].

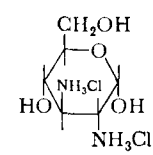
Паульсен [459] присоединил аммиак к 3-О-ацетил-1,2,-О-циклогексилиден-5,6-дидезокси-6-нитро-α-D-ксилогексен-5-фуранозе (**266**) для того, чтобы получить 5-амино-6-нитро- и, следовательно, 5,6-диаминопроизводные этого углевода.



266



267



268

Байер и Нейлсон [455] предложили синтезировать 2,3-диамино-2,3-дидезокси-D-глюкозу (**268**) присоединением аммиака к олефину **250**. Продуктом этой реакции (выход ~ 90%) оказался 2-амино-4,6-О-бензилиден-2,3-дидезокси-3-нитро-β-D-глюкопиранозид (**267**), который затем через ряд последовательных стадий был превращен в **268**. Другой изомер **267**, образующийся в этой реакции в небольших количествах, имеет *манно*-конфигурацию [8]. Значительное преобладание в продуктах присоединения аммиака *глюко*-изомера, в котором нитро- и аминогруппы ориентированы экваториально, согласуется со стереохимическим направлением реакции, наблюдаемым и в случае присоединения спиртов к **250** (разд. VI,А).

Присоединение ароматических аминов к β-нитростиролу и большому числу его производных детально изучено Уороллом [495, 500—504]. Он установил, что возможность протекания реакции зависит от структуры реагентов. Нитрогруппа в ядре β-нитростирола, как правило, увеличивает его реакционную способность, особенно активными в этой реакции оказались 4-хлор-3-нитро- и 2-хлор-4-нитропроизводные. В то же время гидроксильная, метоксильная и метилендиоксигруппы в ядре β-нитростирола дезактивируют его двойную связь, такое же влияние оказывают метильная и фенильная группы в β-положении. β-Бром-β-нитростирол и его 2-хлор-4-нитропроизводное дают ожидаемые продукты присоединения с *п*-толуидином, но оказалось, что эти продукты очень неустойчивы и разлагаются на бромнитрометан и N-арилиден-*п*-толуидин [уравнение (197)]. Еще менее стабильны продукты присоединения анилина и некоторых других ароматических аминов, поэтому, например, не удается выделить в чистом виде 2-ариламино-2-арил-1-бромнитроэтаны.

$$ArCH{=}CBrNO_2 + Ar'NH_2 \longrightarrow \underset{\displaystyle HNAr'}{ArCHCHBrNO_2} \longrightarrow ArCH{=}NAr' + CH_2BrNO_2 \qquad (197)$$

Арилгидразины также вступают в реакцию присоединения с производными β-нитростирола. Получающиеся при этом аддукты весьма склонны к отщеплению молекулы нитрометана с образованием соответствующих арилгидразонов [502, 503, 505]:

$$ArCH{=}CHNO_2 + H_2NNHAr' \longrightarrow \underset{\displaystyle NHNHAr'}{ArCHCH_2NO_2} \longrightarrow ArCH{=}NNHAr' + CH_3NO_2 \qquad (198)$$

Семикарбазид и тиосемикарбазид присоединяются к β-нитростиролу с образованием продуктов типа $O_2NCH_2CH(C_6H_5)NHNHCONH_2$ [495].

Реакции алифатических и ароматических аминов с α-нитростильбеном изучались Дорнау и Боергом [506]. Авторы получили стабильные 1-ариламино-2-нитро-1,2-дифенилэтаны с анилином и *п*-толуидином; точно такие же продукты образуются при присоединении фенилнитрометана к основаниям Шиффа [уравнение (199)].

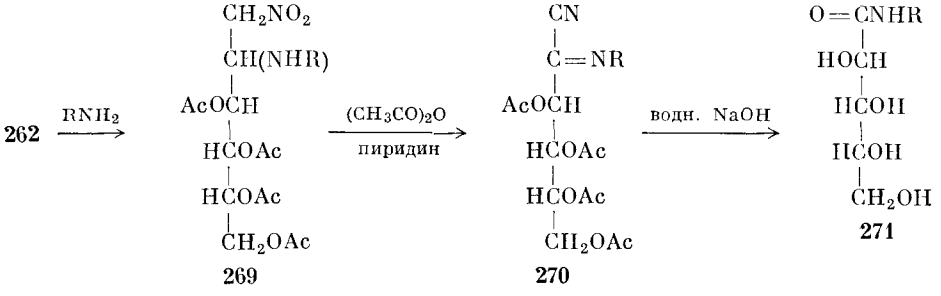
$$C_6H_5C(NO_2){=}CH(C_6H_5) \xrightarrow{H_2NAr} \underset{\displaystyle NHAr}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C_6H_5CH(NO_2)CH}} \xleftarrow{C_6H_5CH_2NO_2} C_6H_5CH{=}NAr \qquad (199)$$

Однако выделить аналогичные аддукты присоединения алифатических аминов не удалось (за исключением довольно неустойчивого пиперидинового производного), так как в этом случае образуются N-окись трифенилизоксазолина (и некоторое количество фенилизоксазола); а это означает, что амины в этом случае ведут себя подобно аммиаку [уравнение (194)].

Виланд и Сакелларио [507] провели реакцию нитроэтилена с анилином и получили 1-нитро-2-фениламиноэтан [507]. Позднее круг реагентов в этой реакции был значительно расширен за счет гомологических алифатических α-нитроолефинов и различных ароматических и алифатических аминов [463, 486, 508, 509]. Реакции протекают довольно быстро, но выходы продуктов сильно колеблются, что объясняется нестабильностью образующихся 1,2-нитроаминов, особенно в случае алифатических аминов. Нитроамины можно выделить в виде их более стабильных гидрохлоридов.

Кристаллические аддукты *п*-толуидина с рядом гомологических 2-нитро-1-алкенов получены с прекрасными выходами [288]. Соуден и сотр. [510] изучили реакции присоединения *п*-толуидина, бензиламина, циклогексиламина, циклогептиламина, изопропиламина и этаноламина к D-арабино-

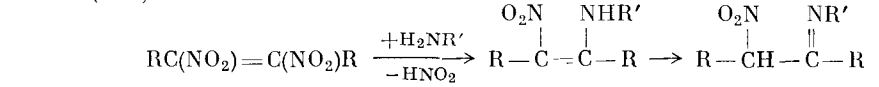
3,4,5,6-тетраацетокси-1-нитрогексену-1 (**262**). Из двух стереоизомерных аддуктов **269**, возможных в каждом случае, выделялся лишь один с выходами от 44 до 75%, причем конфигурация его не была установлена. Присоединение анилина к **262** дает два стереоизомера с выходами 28 и 44% соответственно. В этих реакциях не наблюдается ни де-О-ацилирования, ни О → N-миграции ацила, как это было в случае присоединения аммиака. Попытка провести N-ацетилирование аддуктов анилина уксусным ангидридом в пиридине привела к неожиданному дегидрированию с образованием 3,4,5,6-тетра-О-ацетил-2-дезокси-2-(N-фенилимино)-D-арабиногексанонитрила в каждом случае. При обработке **270** водной щелочью происходит замещение цианид-иона и образуется анилид D-арабиновой кислоты (**271**) [уравнение (200), для **262** → **269**: R = *n*-$CH_3C_6H_4$, $CH_2C_6H_5$, C_6H_{11}-*c*, C_7H_{13}-*c*, CH_2CH_2OH, $CH(CH_3)_2$ и C_6H_5; для **269** → **270** → **271**: R = C_6H_5].



(200)

Одним из первых примеров нуклеофильного присоединения к нитроолефинам была реакция гидроксиламина с β-нитростиролом, в результате которой получается N-(1-фенил-2-нитроэтил)гидроксиламин [511]. Аналогичные аддукты получены с 1-(2-фурил)-2-нитроэтиленом, 1-нитро-1-пропеном и 1-нитро-1-бутеном; установлено также, что стабильность продуктов $RCH(NHOH)CH_2NO_2$ заметно зависит от радикала и уменьшается в ряду фенил > 2-фурил > > алкил [512].

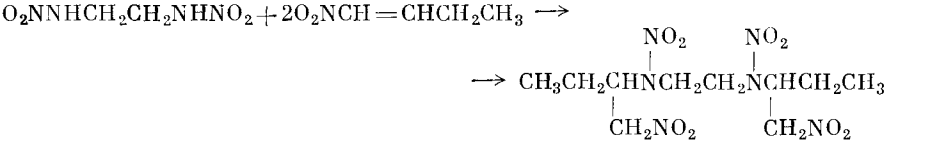
Реакции α,β-динитроолефинов с основаниями изучены еще недостаточно. Клапп и сотр. [513] сообщили, что 2,3-динитробутен-2 и 3,4-динитрогексен-3 реагируют с аммиаком и аминами (анилином, *n*-фенилендиамином) с отщеплением молекулы азотистой кислоты и образованием нитроиминов [уравнение (201)].



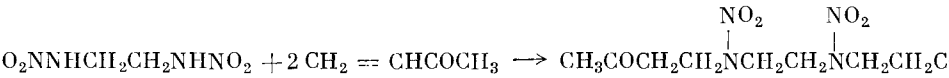
(201)

R = CH_3 или C_2H_5; R′ = H, C_6H_5 или *n*-$NH_2C_6H_4$

N,N-Динитроэтилендиамин присоединяет две молекулы 1-нитробутена-1 [уравнение (202)] или 1-нитропентена-1 [514] или же две молекулы метилвинилкетона [515] [уравнение (203)].



(202)



(203)

3,3,5,5-Тетранитропиперидин присоединяется по двойной связи некоторых 1-нитроалкенов и α,β-ненасыщенных кетонов [516].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Henry L.*, Compt. Rend., **120**, 1265 (1895).
2. *Henry L.*, Bull. Soc. Chim. France, **13**, 999 (1895).
3. *Hass H. B.*, *Riley E. F.*, Chem. Rev., **32**, 373 (1943).
4. *Levy N.*, *Rose J. D.*, Quart. Rev., **1**, 358 (1947).
5. *Шоехеймер Г. А.*, *Пятаков Н. Ф.*, *Новиков С. С.*, Усп. химии, **28**, 484 (1959).
   а) *Перекалин В. В.*, Непредельные нитросоединения, ГХИ, Л., (1961).
6. *Sowden J. C.*, Advan. Carbohydrate Chem., **6**, 291 (1951).
7. *Lichtenthaler F. W.*, Angew. Chem., **76**, 84 (1964).
8. *Baer H. H.*, Advan. Carbohydrate Chem., **24**, 67 (1969).
9. *Noble P., Jr.*, *Borgardt F. G.*, *Reed W. L.*, Chem. Rev., **64**, 19 (1964).
10. *Vanderbilt B. M.*, *Hass H. B.*, Ind. Eng. Chem., **32**, 34 (1940).
11. *Hass H. B.*, *Vanderbilt B. M.*, пат. США 2139120 (1938); Chem. Abstr., **33**, 2149, (1939).
12. *Hass H. B.*, *McElroy W. R.*, пат. США 2387019 (1945); Chem. Abstr., **40**, 1171 (1946).
13. *Villani F. J.*, *Nord F. F.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2608 (1947).
14. *Astle M. J.*, *Abbott F. P.*, J. Org. Chem., **21**, 1228 (1956).
15. *Schmidle C. J.*, *Mansfield R. C.*, Ind. Eng. Chem., **44**, 1388 (1952).
16. *Fieser L. F.*, *Gates M.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2249 (1946).
17. *Urbanski T.*, *Chylinska B.*, Rocz. Chem., **31**, 695 (1957).
18. *Gairaud C. B.*, *Lappin G. R.*, J. Org. Chem., **18**, 1 (1953).
19. *Byrdy S.*, *Eckstein Z.*, *Plenkiewicz J.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Sér. Sci. Chim., **9**, 627 (1961).
20. *Kamlet J.*, пат. США 2151517 (1939); Chem. Abstr., **33** 5003 (1939).
21. *Bourland J.*, *Hass H. B.*, J. Org. Chem., **12**, 704 (1947).
22. *Henry L.*, Compt. Rend., **121**, 210 (1895).
23. *Горский И. М.*, *Макаров С. П.*, ЖОХ, **4**, 1008 (1934).
24. Tanabe Chemical Industries, японск. пат. 156256 (1943); Chem. Abstr., 44, 2008 (1950).
25. *Darzens G.*, Compt. Rend., **229**, 1148 (1949).
26. *Otter H. P.*, Rec. Trav. Chim., **57**, 13 (1938).
27. *Cox R. F. B.*, пат. США 2301259 (1942); Chem. Abstr., **37**, 2017 (1943).
28. *Darzens G.*, Compt. Rend., **225**, 942 (1947).
29. *Namba K.*, *Iizuka S.*, *Yoneno M.*, J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect., **66**, 1446 (1963); Chem. Abstr., **60**, 11886 (1964).
30. *Wyler J. A.*, пат. США 2231403 (1941); Chem. Abstr., **35**, 3265 (1941).
31. *Schmidt E.*, *Wilkendorf R.*, Chem. Ber., **52**, 398 (1919).
32. *Jones E. C. S.*, *Kenner J.*, J. Chem. Soc., **1930**, 919.
33. *Schmidt E.*, *Ascherl A.*, *Mayer L.*, Chem. Ber., **58**, 2430 (1925).
34. *Nightingale D. V.*, *James J. R.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 352 (1944).
35. *Bouveault L.*, *Wahl A.*, Compt. Rend., **134**, 1226 (1902).
36. *Kanao S.*, J. Pharm. Soc., Japan, **50**, 24 (1930); Chem. Abstr., **24**, 2856 (1930).
37. *Cerf de Mauney H.*, Bull. Soc. Chim. France, **7**, 133 (1940).
38. *Sprang C. A.*, *Degering E. F.*, J. Am. Chem. Soc., **64**, 1063 (1942).
39. *Sobotka W.*, *Eckstein Z.*, *Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., 5, 653 (1957).
40. *Sprang C. A.*, *Degering E. F.*, J. Am. Chem. Soc., **64**, 1735 (1942).
41. *Buckley G. D.*, *Charlish J. L.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1472.
42. *Eckstein Z.*, *Urbanski T.*, Rocz. Chem., **26**, 571 (1952).
43. *Urbanski T.*, *Eckstein Z.*, *Sobotka W.*, Rocz. Chem., **29**, 399 (1955).
44. *Sprang C. A.*, *Degering E. F.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 628 (1943).
45. *Charlton W.*, *Kenner J.*, J. Chem. Soc., **1932**, 750.
46. *Von Schickh O.*, Angew. Chem., **62**, 547 (1950).
47. *Jones J. K. N.*, J. Chem. Soc., **1954**, 3643.
48. *Pauwels J.*, Bull. Acad. Roy. Belg. (3), **34**, 645 (1897).
49. *Mousset T.*, Rec. Trav. Chim., **21**, 95 (1902).
50. *Shaw A.*, Bull. Acad. Roy. Belg. (3), **34**, 1019 (1897).
51. *Urbanski T.*, *Dabrowska H.*, *Lesiowska B.*, *Piotrowska H.*, Rocz. Chem., **31**, 687 (1957).
52. *Eckstein Z.*, *Grochowski E.*, *Urbanski T.*, Rocz. Chem., **34**, 931 (1960); Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., **7**, 289 (1959).
53. *Eckstein Z.*, *Sacha A.*, *Urbanski T.*, Tetrahedron, **16**, 30 (1961).
54. *Eckstein Z.*, *Grochowski E.*, *Kowalik R.*, *Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **11**, 687 (1963).
55. *Plaut H.*, пат. США 2616923 (1952); Chem. Abstr., **49**, 11, 701 (1955).
56. *Новиков С. С.*, *Корсакова И. С.*, *Бабиевский К. К.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1960**, 944.
57. *Carroll F. I.*, J. Org. Chem., **31**, 366 (1966).
58. *Lichtenthaler F. W.*, *Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2005 (1961).
59. *Fischer H. O. L.*, *Baer E.*, *Nidecker H.*, Helv. Chim. Acta, **18**, 1079 (1935).

60. *McCasland G. E., Matchett T. J., Hollander M.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3429 (1952).
61. *Lichtenthaler F. W.*, Angew. Chem., **73**, 654 (1961).
62. *Lichtenthaler F. W.*, Chem. Ber., **96**, 845 (1963).
63. *Lichtenthaler F. W., Leinert H., Yahya H. K.*, Z. Naturforsch., **21b**, 1004 (1966).
64. *Achmatowicz B.*, Thesis M. Sc., University of Ottawa, 1963; *Baer H. H.*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 263 (1964)
65. *Pictet A., Barbier A.*, Helv. Chim. Acta, **4**, 924 (1921).
66. *Sowden J. C., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1312 (1944).
67. *Sowden J. C., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1713 (1945).
68. *Sowden J. C., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 1511 (1946).
69. *Sowden J. C., Fischer H. O. L.*, пат. США 2480785 (1949); Chem.Abstr., **44**, 656 (1950).
70. *Sowden J. C.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1897 (1949).
71. *Sowden J. C.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 808 (1950).
72. *Sowden J. C., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., 69, 1963 (1947).
73. *Sowden J. C., Schaffer R.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4662 (1951).
74. *Sowden J. C., Thompson R. R.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3160 (1955).
75. *Sowden J. C., Thompson R. R.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2236 (1958).
76. *Yoshimura J., Ando H.*, J. Chem. Soc. Japan, 85, 138 (1964); Chem. Abstr., **61**, 16, 140 (1964).
77. *Karabinos J. V., Hudson C. S.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4324 (1953).
78. *Sowden J. C., Strobach D. R.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 954 (1960).
79. *Sowden J. C., Strobach D. R.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 956 (1960).
80. *Hulyalkar R. K., Jones J. K. N., Perry M. B.*, Can. J. Chem., **41**, 1490 (1963).
81. *Sowden J. C.*, Science, **109**, 229 (1949); J. Biol. Chem., **180**, 55 (1949).
82. *Gibbs M.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3964 (1950).
83. *Lampen J. O., Gest H., Sowden J. C.*, J. Bacteriol., **61**, 97 (1951).
84. *Sowden J. C., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 1048 (1947).
85. *Zorbach W. W., Ollapally A. P.*, J. Org. Chem., **29**, 1790 (1964).
86. *Sowden J. C.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3325 (1950).
87. *Cologne J., Corbet P.*, Bull. Soc. Chim. France, **1960**, 283.
88. *Sowden J. C., Oftedahl M. L.*, J. Org. Chem., **26**, 1974 (1961).
89. *Hough L., Shute S. H.*, J. Chem. Soc., **1962**, 4633.
90. *Sowden J. C., Bowers C. H., Hough L., Shute S. H.*, Chem. Ind. (London), **1962**, 1827.
91. *Grosheintz J. M., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1476, (1948).
92. *Grosheintz J. M., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1479 (1948).
93. *Posternak T., Schopfer W. H., Huguenin R.*, Helv. Chim. Acta, **40**, 1875 (1957).
94. *Lichtenthaler F. W.*, Chem. Ber., **94**, 3071 (1961).
95. *Drummond G. I., Aronson J. N., Anderson L.*, J. Org. Chem., 26, 1601 (1961).
96. *Brocca V., Dansi A.*, Ann. Chim. (Rome), **44**, 120 (1954).
97. *Lichtenthaler F. W.*, Angew. Chem., **75**, 93 (1963); Angew. Chem., Intern. Ed. Engl., 1, 662 (1962).
98. *Baer H. H., Rank W.*, Can. J. Chem., **43**, 3330 (1965).
99. *Iselin B., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3946 (1948).
100. *Baer H. H., Rank W.*, Can. J. Chem., **43**, 3462 (1965).
101. *Angyal S. J., Gero S. D.*, Aust. J. Chem., **18**, 1973 (1965).
102. *Wolfrom M. L., Olin S. M., Polglase W. J.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1724 (1950).
а) *Новиков С. С., Бурмистрова М. С., Горелик В. П.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1960**, 1876.
б) *Новиков С. С., Бурмистрова М. С., Горелик В. П., Чхиквадзе Ю. Г.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1961**, 695.
103. *Baer H. H., Fischer H. O. L.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., **44**, 998 (1958).
104. *Guthrie R. D.*, Advan. Carbohydrate Chem., **16**, 105 (1961).
105. *Dutcher J. D.*, Advan. Carbohydrate Chem., **18**, 259 (1963).
106. *Baer H. H., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 5184 (1959).
107. *Baer H. H., Ahammad A.*, Can. J. Chem., **41**, 2931 (1963).
а) *Baer H. H., Kovar J.*, unpublished results.
б) *Johnson F., Malhotra F. K.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5492, 5493 (1965).
в) *Caple R., Vaughan W. V.*, Tetrahedron Letters, **1966**, 4067.
108. *Baer H. H., Kienzle F.*, Ann. Chem., **695**, 192 (1966).
109. *Baer H. H.*, Chem. Ber., **93**, 2865 (1960).
110. *Baer H. H.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1882 (1961).
111. *Baer H. H., Kienzle F.*, Can. J. Chem., **41**, 1606 (1963).
112. *Baer H. H., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3709 (1960).
113. *Baer H. H.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 83 (1962).
114. *Richardson A. C.*, Proc. Chem. Soc., 1961, 255; *Richardson A. C., McLauchlan K. A.*, J. Chem. Soc., 1962, 2499.
115. *Baer H. H., Capek K.*, Can. J. Chem., **47**, 99 (1969).
116. *Richardson A. C.*, Proc. Chem. Soc., **1961**, 430.
117. *Richardson A. C., Fischer H. O. L.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1132 (1961).

118. *Baer H. H.*, J. Org. Chem., 28, 1287 (1963).
119. *Baer H. H., Hall L., D. Kienzle F.*, J. Org. Chem., 29, 2014, (1964).
120. *Baschang G.*, Ann. Chem., 663, 167 (1963).
121. *Lichtenthaler F. W., Yahya H. K.*, Tetrahedron Letters, 1965, 1805.
122. *Baer H. H., Ahammad A.*, Can. J. Chem., 44, 2893 (1966).
123. *Watanabe K. A., Fox J. J.*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 975 (1964).
124. *Watanabe K. A., Beranek J., Friedman H. A., Fox J. J.*, J. Org. Chem., 30, 2735 (1965).
125. *Beranek J., Friedman H. A., Watanabe K. A., Fox J. J.*, J. Heterocyclic Chem., 2, 188 (1965).
126. *Lichtenthaler F. W., Albrecht H. P., Olfermann G.*, Angew. Chem., 77, 131 (1965).
127. *Lichtenthaler F. W., Albrecht H. P.*, Chem. Ber., 99, 575 (1966).
128. *Baer H. H., Kienzle F.*, Can. J. Chem., 43, 3074 (1965).
129. *Кузнецова З. И., Иванова В. С., Шорыгина Н. Н.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1962, 2081.
130. *Gunner S. W., Overend W. G., Williams N. R.*, Chem. Ind. (London), 1964, 1523.
131. *Baer H. H., Rao G. V.*, Chem. Ind. (London), 1965, 137; Ann. Chem., 686, 210 (1965).
132. *Priebs B.*, Chem. Ber., 16, 2591 (1883); Ann. Chem., 225, 319 (1884).
133. *Thiele J.*, Chem. Ber., 32, 1293 (1899).
134. *Thiele J., Haeckel S.*, Ann. Chem., 325, 1 (1902).
135. *Hollemann M. M.*, Rec. Trav. Chim., 23, 298 (1904).
136. *Alles G. A.*, J. Am. Chem. Soc., 54, 271 (1932).
137. *Hoover F. W., Hass H. B.*, J. Org. Chem., 12, 501 (1947).
138. *Schales O., Graefe H. A.*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4486 (1952).
139. *Eckstein Z., Kraczkiewicz T., Sacha A., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., 6, 313 (1958).
140. *Rosenmund K.*, Chem. Ber., 46, 1034 (1913).
141. *Nagai W. N., Kanao S.*, Ann. Chem., 470, 157 (1929).
142. *Hoover F. W., Hass H. B.*, J. Org. Chem., 12, 506 (1947).
143. *Controulis J., Rebstock M. C., Crooks H. M., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., 71, 2463 (1949).
144. *Eckstein Z., Plenkiewicz J., Byrdy S.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., 8, 623 (1960).
145. *Heim F.*, Chem. Ber., 44, 2016 (1911).
146. *Stewart R., Walker L. G.*, Can. J. Chem., 35, 1561 (1957).
147. *Baer H. H., Kienzle F.*, Can. J. Chem., 43, 190 (1965).
148. *Ullyot G. E., Stehle J. J., Zirkle C. L., Shriner R. L., Wolf F. J.*, J. Org. Chem., 10, 429 (1945).
149. *Thiele J., Weitz E.*, Ann. Chem., 377, 1 (1910).
150. *Baer H. H., Achmatowicz B.*, J. Org. Chem., 29, 3180 (1964).
151. *Campbell R. D., Pitzer C. L.*, J. Org. Chem., 24, 1531 (1959).
152. *Lichtenthaler F. W.*, Tetrahedron Letters, 1963, 775.
153. *Henry L.*, Chem. Ber., 30, 2206 (1897).
154. *Mousset T.*, Bull. Acad. Roy. Belg., 1901, 622.
155. *Maas J.*, Bull. Acad. Roy. Belg., 36, 294 (1898).
156. *Wilkendorf R., Trenel M.*, Chem. Ber., 57, 306 (1924).
157. *Schmidt E., Wilkendorf R.*, Chem. Ber., 55, 316 (1922).
158. *Urbanski T., Eckstein Z., Wojnowska H.*, Rocz. Chem., 31, 93 (1957); Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., 4, 461 (1956).
159. *Hansche R. L.* англ. пат. 544158 (1942); Chem. Abstr., 36, 6171 (1942); пат. США 2298375 (1942); Chem. Abstr., 37, 1449 (1943).
160. *Cologne J., Lartigan G.*, Bull. Soc. Chim. France, 1965, 738.
161. *Кнунянц И. Л., Герман Л. С., Рожков И. Н.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, 1946.
162. *Chattaway F. D., Witherington P.*, J. Chem. Soc., 1935, 1178.
163. *Malkiel S., Mason J. P.*, J. Am. Chem. Soc., 64, 2515 (1942).
164. *Chattaway F. D., Drewitt J. G. N., Parkes G. D.*, J. Chem. Soc., 1936, 1294.
165. *Dornow A., Wiehler G.*, Ann. Chem., 578, 113 (1952).
166. *Cook D. J., Pierce O. R., McBee E. T.*, J. Am. Chem. Soc., 76, 83 (1954).
167. *Eckstein Z., Gluzinski P., Sobotka W., Urbanski T.*, J. Chem. Soc., 1961, 1370.
168. *Fort G., McLean A.*, J. Chem. Soc., 1948, 1907.
169. *Degering E. F., Sprang C.*, пат. США 2332482 (1943); Chem. Abstr., 38, 1750 (1944).
170. *Кочетков Н. К., Дудыкина Н. В.*, ЖОХ, 28, 2399 (1958).
171. *Priebs B.*, Chem. Ber., 18, 1362 (1885).
172. *Thiele J., Lauders H.*, Ann. Chem., 369, 300 (1909).
173. *Grundmann G., Ruske W.*, Chem. Ber., 86, 939 (1953).
174. *Kanao S.*, J. Pharm. Soc. Japan., 1927, 1019; Chem. Abstr., 22, 1588 (1928).
175. *King W. J., Nord F. F.*, J. Org. Chem., 14, 405 (1949).
176. *Симонов А. М., Долгатов Д. Д.*, ЖОХ, 34, 3052 (1964).
177. *Dornow A., Boberg F.*, Ann. Chem., 578, 101 (1952).
178. *Grob C. A., von Tscharner W.*, Helv. Chim. Acta, 33, 1070 (1950).

179. *Басков Ю. В., Перекалин В. В.*, ДАН СССР, **136**, 1075 (1961).
180. *Weisblat D. I., Lyttle D. A.*, пат. США 2570297 (1951); Chem. Abstr., **46**, 5077 (1952).
181. *Dornow A., Frese A.*, Ann. Chem., **581**, 211 (1953).
182. *Dornow A., Frese A.*, Ann. Chem., **578**, 122 (1952).
183. *Бабиевский К. К., Беликов В. М., Тихонова Н. А.*, ДАН СССР, **160**, 103 (1965).
а) *Umezawa S., Zen S.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **36**, 1143 (1963).
б) *Zen S., Takeda Y., Yasuda A., Umezawa S.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **40**, 431 (1967).
184. *Dornow A., Sassenberg W.*, Ann. Chem., **602**, 14 (1957).
185. *Fraser H. B., Kon G. A. R.*, J. Chem. Soc., **1934**, 604.
186. *Dauber H. J., Jr., Ringold H. J., Wade R. H., Anderson A. G.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2359 (1951).
187. *Wood T. F., Cadorin R. J.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5504 (1951).
188. *Blicke F. F., Doorenbos N. J., Cox R. H.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2924 (1952).
189. *Hass H. B., Bourland J.*, пат. США 2343256 (1944); Chem. Abstr., **38**, 2969 (1944).
190. *Larrison M. S., Hass H. B.*, пат. США 2383603 (1945); Chem. Abstr., **40**, 347 (1946).
191. *Lambert A., Lowe A.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1517.
192. *Smiley R. A., Pritchett W. A.*, J. Chem. Eng. Data, **11**, 617 (1966).
193. *Nightingale D. V., Erickson F. B., Knight N. C.*, J. Org. Chem., **15**, 782 (1950).
194. *Nightingale D. V., Erickson F. B., Shackelford J. M.*, J. Org. Chem., **17**, 1005 (1952).
195. *Eckstein Z., Sacha A., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., **5**, 213 (1957).
196. *Eckstein Z., Sacha A., Sobotka W., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., **6**, 621 (1958).
197. *Eckstein Z., Sacha A., Sobotka W.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., **7**, 295 (1959); Rocz. Chem., **34**, 1329 (1960).
198. *Nightingale D. V., Reich D. A., Erickson F. B.*, J. Org. Chem. **23**, 236 (1958).
199. *Noland W. E., Sundberg R. J.*, Tetrahedron Letters, **1962**, 295; J. Org. Chem., **28**, 3150 (1963).
200. *House H. O., Magin R. W.*, J. Org. Chem., **28**, 647 (1963).
201. *Nightingale D. V., Miki S., Heintz D. N., Reich D. A.*, J. Org. Chem., **28**, 642 (1963).
202. *Stetter H., Mayer J.*, Angew. Chem., **71**, 430 (1959).
203. *Stetter H., Tacke P.*, Chem. Ber., **96**, 694 (1963).
204. *Feuer H., Bachman G. B., Kispersky J. P.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1360 (1951).
205. *Klager K., Kispersky J. P., Hamel E.*, J. Org. Chem., **26**, 4368 (1961).
206. *Klager K.*, J. Org. Chem., **23**, 1519 (1958).
207. *Gold M. H., Hamel E. E., Klager K.*, J. Org. Chem., **22**, 1665 (1957).
208. *Hamel E. E.*, Французск. пат. 1326923 (1963); Chem. Abstr., **59**, 13824 (1963).
209. *Hamel E. E., Dehn J. S., Love J. A., Scigliano J. J., Swift A. H.*, Ind. Eng. Chem. Res. Develop., **1**, 108 (1962).
210. *Kissinger L. W., McQuistion W. E., Schwartz M., Goodman L.*, J. Org. Chem., **22**, 1658 (1957).
211. *Parker C. O., Emmons W. D., Pagano A. S., Rolewicz H. A., McCallum K. S.*, Tetrahedron, **17**, 89 (1962).
212. *Parker C. O.*, Tetrahedron, **17**, 105 (1962).
213. *Feuer H., Nielsen A. T., Colwell C. E.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 57 (1963).
214. *Липина Е. С., Перекалин В. В., Бобович Ю. С.*, ЖОХ, **34**, 3635 (1964).
215. *Nielsen A. T.*, J. Org. Chem., **27**, 1993 (1962).
216. *Nielsen A. T.*, J. Org. Chem., **27**, 2001 (1962).
217. *Feuer H., Colwell C. E., Leston G., Nielsen A. T.*, J. Org. Chem., **27**, 3598 (1962).
218. *Frankel M. B.*, J. Org. Chem., **23**, 813 (1958).
219. *Зонис Е. С., Перекалин В. В.*, Ж. прикл. хим., **33**, 1427 (1960).
220. *Rembarz G., Schwill M.*, J. Prakt. Chem., **31**, 127 (1966).
221. *Тартаковский В. А., Онищенко А. А., Членов И. Е., Новиков С. С.*, ДАН СССР, **167**, 844 (1966).
222. *Hellmann M., Opitz G.*, Angew. Chem., **68**, 265 (1956).
223. *Henry L.*, Bull. Acad. Roy. Belg., [3], **32**, 33 (1896).
224. *Henry L.*, Chem. Ber., **38**, 2027 (1905).
225. *Cerf de Mauney H.*, Bull. Soc. Chim. France, **4**, 1451 (1937); **4**, 1460 (1937).
226. *Zief M., Mason J. P.*, J. Org. Chem., **8**, 1 (1943).
227. *Lambert A., Rose J. D.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1511.
228. *Blomquist A. T., Shelley T. H., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 147 (1948).
229. *Dornow A., Müller A., Lüpfert S.*, Ann. Chem., **594**, 191 (1955).
230. *Dornow A., Sassenberg W.*, Ann. Chem., **606**, 61 (1957).
231. *Dornow A., Thies H.*, Ann. Chem., **581**, 219 (1953).
232. *Johnson H. G.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 12 (1946).
233. *Butler G. B.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 482 (1956).
234. *Cerf de Mauney H.*, Bull. Soc. Chim. France, **11**, 281 (1944).
235. *Senkus M.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 10 (1946).

236. *Senkus M.*, пат. США 2421165 (1947); Chem. Abstr., **41**, 5546 (1947).
237. *Johnson H. G.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 14 (1946).
238. *Senkus M.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 1611 (1946).
239. *Malinovski S., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **25**, 183 (1951).
240. *Urbanski T., Lipska E.*, Rocz., Chem., **26**, 182 (1952).
241. *Senkus M.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 2967 (1950).
242. *Urbanski T., Gürne D.*, Rocz. Chem., **28**, 175 (1954).
243. *Eckstein Z., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **30**, 1163 (1956).
244. *Eckstein Z., Sobotka W., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **30**, 133 (1956).
245. *Eckstein Z., Sobotka W., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **31**, 347 (1957).
246. *Gürne D., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **31**, 855 (1957).
247. *Gürne D., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **31**, 869 (1957).
248. *Gürne D., Urbanski T.*, J. Chem. Soc., 1959, 1912.
249. *Eckstein Z., Gluzinski P., Hofman W., Urbanski T.*, J. Chem. Soc., **1961**, 489.
250. *Urbanski T., Belzecki C., Eckstein Z.*, Rocz. Chem., **36**, 879 (1962).
251. *Eckstein Z., Gluzinski P., Grochowski E., Mordarski M., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **10**, 331 (1962).
252. *Eckstein Z., Gluzinski P., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **12**, 623 (1964).
253. *Eckstein Z., Gluzinski P., Plenkiewicz J., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **10**, 487 (1962).
254. *Eckstein Z., Gluzinski P., Plenkiewicz J.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **11**, 325 (1963).
255. *Eckstein Z., Urbanski T.*, Advan. Heterocyclic Chem., **2**, 311 (1963).
256. *Snyder H. R., Hamlin W. E.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 5082 (1950).
257. *Bachman G. B., Atwood M. T.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 484 (1956).
258. *Reichert B., Posemann H.*, Arch. Pharm., **275**, 67 (1937).
259. *Dornow A., Hahmann O., Oberkobusch R.*, Ann. Chem., **588**, 62 (1954).
260. *Dornow A., Müller A.*, Chem. Ber., **89**, 1023 (1956).
261. *Lyttle D. A., Weisblat D. I.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2118 (1947).
262. *Weisblat D. I., Lyttle D. A.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3079 (1949).
263. *Hirst E. L., Jones J. K. N., Minahan S., Ochynski F. W., Thomas A. T., Urbanski T.*, J. Chem. Soc., **1947**, 924.
264. *Jones J. K. N., Kolinski R., Piotrowska H., Urbanski T.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Geograph., **4**, 521 (1956); Rocz. Chem., **31**, 101 (1957).
265. *Urbanski T., Biernacki Z., Lipska E.*, Rocz. Chem., 28, 169 (1954).
266. *Urbanski T., Piotrowska H.*, Rocz. Chem., **29**, 379 (1955).
267. *Urbanski T., Kolesinska J.*, Rocz. Chem., **29**, 392 (1955).
268. *Urbanski T., Piotrowska H.*, Rocz. Chem., **31**, 553 (1957).
269. *Tuszko W., Urbanski T.*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 325 (1964).
270. *Urbanski T., Kolinski R.*, Rocz. Chem., **30**, 201 (1956).
271. *Urbanski T., Gürne D., Kolinski R., Piotrowska H., Jonczyk A., Serafin B., Szretter-Szmid M., Witanowski M.*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 195 (1964).
272. *Kolinski R., Piotrowska H., Urbanski T.*, J. Chem. Soc., **1958**, 2319.
273. *Piotrowska H., Urbanski T.*, J. Chem. Soc., **1962**, 1942.
274. *Gürne D., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **34**, 881 (1960).
275. *Gürne D., Stefaniak L., Urbanski T., Witanowski M.*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 211 (1964).
276. *Gürne D., Urbanski T., Witanowski M., Karniewska B., Stefaniak L.*, Tetrahedron, **20**, 1173 (1964).
277. *Feuer H., Bachman G. B., May W.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5124 (1954).
278. *Hamel E. E.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 85 (1963).
279. *Frankel F. B., Klager K.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2953 (1957).
280. *Frankel F. B., Klager K.*, J. Chem. Eng. Data, **7**, 412 (1962).
281. *Gold M. H., Vanneman C. R., Klager K., Linden G. B., Frankel F. B.*, J. Org. Chem., **26**, 4729 (1961).
282. *Новиков С. С., Файнзильберг А. А., Шведова С. П., Гулевская В. И.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1960**, 2056.
283. *Ungnade H. E., Kissinger L. W.*, J. Org. Chem., **30**, 354 (1965).
284. *Bergmann E D., Ginsburg D., Pappo R.*, Org. Reactions, **10**, 179 (1959).
285. *Arndt F., Scholz H., Frobell E.*, Ann. Chem., **521**, 95 (1936).
286. *Bergmann E. D., Corett R.*, J. Org. Chem., **21**, 107 (1956); **23**, 1507 (1958).
287. *Kohler E. P.*, J. Am. Chem. Soc., **38**, 889 (1916); *Kohler E. P., Allen P., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **50**, 884 (1928); numerous papers in the intervening years.
288. *Kloetzel M. C.*, J. Am. Chem. Soc., **69**, 2271 (1947).
289. *Smith L. I., Kohlhase W. L.*, J. Org. Chem., **21**, 816 (1956).
290. *Новиков С. С., Корсакова И. С., Яховская М. А.*, ДАН СССР, **118**, 954 (1958).
291. *Новиков С. С., Корсакова И. С., Буланова И. Н.*, ЖОХ, **29**, 3659 (1959).
292. *Беляев В. Ф.*, Химия гетероциклических соединений, АН Латв. ССР, **1962**, 215.

293. *Bourillot M., Descotes G.*, Compt. Rend., **260**, 3107 (1965).
294. *Vita G., Bucher G.*, Chem. Ber., **99**, 3387 (1966).
295. *Исагулянц В. И., Маркосян Е. Л.*, ДАН Арм. ССР, **41**, 221 (1965).
296. *Исагулянц В. И., Поредда З.*, Ж. прикл. хим., **37**, 1093 (1964).
297. *Kloetzel M. C.*, J. Am. Chem. Soc., **70**, 3571 (1948).
298. *Ostaszynski A., Wielgat J., Urbanski T.*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 285 (1964).
299. *Herzog L., Gold M. H., Geckler R. D.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 749 (1951).
300. *Shechter H., Zeldin L.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 1276 (1951).
301. *Klager K.*, J. Org. Chem., **16**, 161 (1951).
302. *Solomonovici A., Blumberg S.*, Israel J. Chem., **3**, 63 (1965).
303. *Feuer H., Harmetz R.*, J. Org. Chem., **26**, 1061 (1961).
304. *Feuer H., Aguilar C. N.*, J. Org. Chem., **23**, 607 (1958).
305. *Feuer H., Leston G., Miller R., Nielsen A. T.*, J. Org. Chem., **28**, 339 (1963).
a) *Иванова И. С., Буматова Н. Н., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1962**, 1856.
306. *Hass H. B.*, Ind. Eng. Chem., **35**, 1146 (1943).
307. *Перекалин В. В., Сопова А. С.*, ЖОХ, **24**, 513 (1954).
308. *Перекалин В. В., Сопова А. С.*, ЖОХ, **28**, 675 (1958).
309. *Сопова А. С., Темп А. А.*, ЖОХ, **31**, 1532 (1961).
310. *Перекалин В. В., Лернер О. М.*, ЖОХ, **28**, 1815 (1958).
311. *Перекалин В. В., Парфенова К. С.*, Ж. прикл. хим., **30**, 1279 (1957).
312. *Перекалин В. В., Парфенова К. С.*, ЖОХ, **30**, 388 (1960).
313. *Eckstein Z., Plenkiewicz J.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., 9, 393 (1961).
314. *Перекалин В. В., Лернер О. М.*, ДАН СССР, **129**, 1303 (1959).
315. *Липина Е. С., Перекалин В. В., Бобович Ю. С.*, ЖОХ, **34**, 3640 (1964).
316. *Зонис Е. С., Лернер О. М., Перекалин В. В.*, Ж. прикл. хим., **34**, 711 (1961).
317. *Бобович Ю. С., Липина Е. С., Перекалин В. В.*, Ж. структ. химии, **5**, 546 (1964).
318. *Липина Е. С., Перекалин В. В.*, ЖОХ, **34**, 3644 (1964).
319. *Boberg F., Schultze G. R.*, Chem. Ber., **90**, 1215 (1957).
320. *Boberg F.*, Ann. Chem., **626**, 71 (1959).
321. *Перекалин В. В., Зобачева М. М.*, ЖОХ, **29**, 2905 (1959).
322. *Бобович Ю. С., Перекалин В. В., Сопова А. С.*, ДАН СССР, **134**, 1083 (1960).
323. *Сопова А. С., Перекалин В. В., Бобович Ю. С.*, ЖОХ, **31**, 1528 (1961).
324. *Сопова А. С., Перекалин В. В., Лебеднова В. М.*, ЖОХ, **33**, 2143 (1963).
325. *Сопова А. С., Перекалин В. В., Юрченко О. И.*, ЖОХ, **33**, 2140 (1963).
326. *Сопова А. С., Перекалин В. В., Юрченко О. И.*, ЖОХ, **34**, 1188 (1964).
327. *Сопова А. С., Юрченко О. И., Перекалин В. В.*, ЖОХ, **1** 1707 (1965).
328. *Kohler E. P., Darling S. F.*, J. Am. Chem. Soc., **52**, 1174 (1930).
329. *Сопова А. С., Перекалин В. В., Лебеднова В. М., Юрченко О. И.*, ЖОХ, **34**, 1185 (1964).
330. *Конькова В. А., Афанасьева Г. Ф., Калязина М. С. Беляева Г. С.*, Ж. прикл. хим., **37**, 1637 (1964).
331. *Freeman J. P., Emmons W. D.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3405 (1956).
332. *Hurd C. D., Sherwood L. T., Jr.*, J. Org. Chem., **13**, 471 (1948).
333. *Dornow A., Lüpfert S.*, Ann. Chem., **606**, 56 (1957).
334. *Severin T., Brück B.*, Chem. Ber., 98, 3847 (1964).
335. *Severin T., Brück B., Adhikary P.*, Chem. Ber., **99**, 3097 (1966).
336. *Kohler E. P., Barrett G. R.*, J. Am. Chem. Soc., **46**, 2105 (1924).
337. *Kohler E. P., Richtmeyer N. K.*, J. Am. Chem. Soc., **50**, 3092 (1928).
338. *Worall D. E.*, J. Am. Chem. Soc., **57**, 2299 (1935).
339. *Lambert A., Piggott H. A.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1489.
340. *Lambert A., Piggott H. A.*, англ. пат. 584789 (1947); Chem. Abstr., **41**, 5143 (1947).
341. *Bahner C. T., Kite H. T.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3597 (1949).
342. *Bahner C. T.. Kite H. T.*, пат. США 2477162 (1949); Chem. Abstr., **44**, 1128 (1950).
343. *Dornow A., Menzel H.*, Ann. Chem., 588, 40 (1954).
344. *Klager K.*, J. Org. Chem., **20**, 650 (1955).
345. *Shechter H., Conrad F.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2716 (1954).
346. *Ханнанов Т. М., Якомазова Г. К.*, Изв. высш. уч. зав., Химия и хим. технол., **7**, 237 (1964).
347. *Новиков С. С., Корсакова И. С., Бабиевский К. К.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1959**, 1480.
а) *Иванова И. С., Коннова Ю. В., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1962**, 2078.
348. *Zeldin L., Shechter H.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4708 (1957).
349. *Klager K.*, Anal. Chem., **23**, 534 (1951).
350. *Fouer H., Miller R.*, J. Org. Chem., **26**, 1348 (1961).
351. *Klager K.*, Monatsh. Chem., **96**, 1 (1965).
352. *Solomonovici A., Blumberg S.*. Tetrahedron, **22**, 2505 (1966).
353. *Alder K., Rickert H. F., Windermuth E.*, Chem. Ber., **71**, 2451 (1938).

354. *Allen C. F. H., Bell A.*, J. Am. Chem. Soc., **61**, 521 (1939).
355. *Allen C. F. H., Bell A., Gates J. W., Jr.*, J. Org. Chem., 8, 373 (1943).
356. *Sugasawa S., Kodama K.*, Chem. Ber., **72**, 675 (1939).
357. *Nightingale D. V., Tweedie V.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 1968 (1944).
358. *Holmes H. L.*, Org. Reactions, **4**, 60 (1948).
359. *Parham W. E., Hunter W. T., Hanson R.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 5068 (1951).
360. *Van Tamelen E. E., Thiede R. J.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2615 (1952).
361. *Wildman W. C., Hemminger C. H.*, J. Org. Chem., **17**, 1641 (1952).
362. *Nightingale D. V., Maienthal M., Gallagher J. A.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4852 (1953).
363. *Roberts J. D., Lee C. C., Saunders W. H., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4501 (1954).
364. *Noland W. E., Bambury R. E.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6386 (1955).
365. *Noland W. E., Counsell R. E., Fischer M. H.*, J. Org. Chem., **21**, 911 (1956).
а) *Noland W. E., Langager B. A., Manthey J. W., Zacchei A. G., Petrak D. L., Eian G. L.*, Can. J. Chem., **45**, 2969 (1967).
б) *Poos G. I., Kleis J., Wittekind R. R., Rosenau J. D.*, J. Org. Chem., **26**, 4898 (1961).
в) *Новиков С. С., Шевхгеймер Г. А., Дудинская А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1961**, 690.
г) *Новиков С. С., Шевхгеймер Г. А., Дудинская А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1960**, 1858.
366. *Wildman W. G., Saunders D. R.*, J. Org. Chem., **19**, 381 (1954).
367. *Drake N. L., Ross A. B.*, J. Org. Chem., **23**, 717 (1958).
368. *Drake N. L., Ross A. B.*, J. Org. Chem., **23**, 794 (1958).
369. *Дудинская А. А., Шевхгеймер Г. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1961**, 524.
370. *Дудинская А. А., Шевхгеймер Г. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1961**, 522.
371. *Дудинская А. А., Новиков С. С., Шевхгеймер Г. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1965**, 2024.
372. *Etienne A., Spire A., Toromanoff E.*, Bull. Soc. Chim. France, **1952**, 750.
373. *Юрьев Ю. К., Зефиров Н. С., Иванова Р. А.*, ЖОХ, **33**, 3512 (1963).
а) *Fraser R. R.*, Can. J. Chem., **40**, 78 (1962).
б) *Ouellette R. J., Booth G. E.*, J. Org. Chem., **30**, 423 (1965).
374. *Arnold R. T., Richardson P. N.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3649 (1954).
375. *Zimmerman H. E., Nevins T. E.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 6559 (1957).
376. *Noland W. E., Freeman H. I., Baker M. S.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 188 (1956).
377. *Hudak H. J., Meinwald J.*, J. Org. Chem., **26**, 1360 (1961).
378. *Gold M. H., Klager K.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 77 (1963).
379. *Feuer H., Miller R., Lawyer C. B.*, J. Org. Chem., **26**, 1357 (1961).
380. *Senkus M.*, J. Am. Chem. Soc., **63**, 2635 (1941).
381. *Senkus M.*, J. Am. Chem. Soc., **65**, 1656 (1943).
382. *Senkus M.*, пат. США 2368071 (1945); Chem. Abstr., **39**, 4098 (1945).
383. *Newman M. S., Magerlein B. J., Wheatley W. B.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2112 (1946).
384. *Morey G. H.*, пат. США 2406504 (1946); Chem. Abstr., **41**, 490 (1947).
385. *Scattergood A. MacLean A. L.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 4153 (1949).
386. *Piotrowska H., Serafin B., Urbanski T.*, Tetrahedron, **19**, 379 (1963).
387. *Eckstein Z.*, Rocz. Chem., **27**, 246 (1953).
388. *Linden G. B., Gold M. H.*, J. Org. Chem., **21**, 1175 (1956).
389. *Feuer H. Nielsen A. T., Colwell C. E.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 57 (1963).
390. *Eckstein Z., Urbanski T.*, Rocz. Chem., **30**, 1175 (1956).
391. *Urbanski T.*, private communication.
392. *Palut D., Eckstein Z.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **12**, 41 (1964).
393. *Eckstein Z.*, Rocz. Chem., **30**, 1151 (1956).
394. *Mills J. A.*, Advan. Carbohydrate Chem., **10**, 1 (1955).
395. *Baer H. H., Neilson T.*, Can. J. Chem., **43**, 840 (1965).
396. *Baer H. H., Kienzle F., Neilson T.*, Can. J. Chem., **43**, 1829 (1965).
397. *Baer H. H., Kienzle F.*, Can. J. Chem., **45**, 983 (1967).
398. *Feuer H., Markofsky S.*, J. Org. Chem., **29**, 929 (1964).
399. *Helfrich B., Hase M.*, Ann. Chem., **554**, 261 (1943).
400. *Fischer H. O. L., Baer H. H.*, Ann. Chem., **619**, 53 (1958).
401. *Baer H. H., Rank W.*, unpublished results.
402. *Baer H. H., Neilson T., Rank W.*, Can. J. Chem., **45**, 991 (1967).
403. *Новиков С. С., Шевхгеймер Г. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1960**, 307.
404. *Ungnade H. E., Kissinger L. W.*, J. Org. Chem., **31**, 369 (1966).
405. *Eckstein Z., Urbanski T., Sobotka W.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim. Geol. Géograph., 5, 679 (1957).
406. *Hurd C. H., Nilson M. E.*, J. Org. Chem., **20**, 927 (1955).
407. *Dornow A., Sassenberg W.*, Ann. Chem., **594**, 185 (1955).

408. *Hofwimmer F.*, Ges. Schiess-Sprengstoffwesen, **7**, 43 (1912); Chem. Zentr., **1912**, 1265.
409. *Bergeim F. H.*, пат. США 1691955 (1928); Chem. Abstr., **23**, 708 (1929).
410. *McLean A.*, пат. США 2399686 (1946); Chem. Abstr., **40**, 4744 (1946).
411. *Römer F.*, Angew. Chem., **67**, 157 (1955).
412. *Wilder-Smith A. E.*, *Scaife C. W.*, *Baldock H.*, англ. пат. 586022 (1947); Chem. Abstr., **41**, 6893 (1947).
413. *Levy N.*, *Scaife C. W.*, J. Chem. Soc., **1946**, 1093.
414. *Levy N.*, *Scaife C. W.*, *Wilder-Smith A. E.*, J. Chem. Soc., **1946**, 1096.
415. *Levy N.*, *Scaife C. W.*, J. Chem. Soc., **1946**, 1100.
416. *Levy N.*, *Scaife C. W.*, *Wilder-Smith A. E.*, J. Chem. Soc., **1948**, 52.
417. *Baldock H.*, *Levy N.*, *Scaife C. W.*, J. Chem. Soc., **1949**, 2627.
418. *Wieland H.*, *Rahn F.*, Chem. Ber., **54**, 1770 (1921).
419. *Bordwell F. G.*, *Garbisch E. W., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3588 (1960).
420. *Bordwell F. G.*, *Garbisch E. W., Jr.*, J. Org. Chem., **27**, 3049 (1962).
421. *Griswold A. A.*, *Starcher P. S.*, J. Org. Chem., **31**, 357 (1966).
422. *Lambert A.*, *Scaife C. W.*, *Wilder-Smith A. E.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1474.
423. *Frankel M. B.*, J. Org. Chem., **27**, 331 (1962).
424. *Kissinger L. W.*, *Benzinger T. M.*, *Ungnade H. E.*, *Rohwer R. K.*, J. Org. Chem., **28**, 2491 (1963).
425. *Steinkopf W.*, *Kühnel M.*, Chem. Ber., **75**, 1323 (1942).
426. *Lingo S. P.*, пат. США 2471274 (1949); Chem. Abstr., **43**, 6222 (1949).
427. *Fort G.*, *McLean A.*, J. Chem. Soc., **1948**, 1902.
428. *Новиков С. С.*, *Великов В. М.*, *Епишина Л. В.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1962**, 1111.
429. *Eckstein Z.*, *Koscielny J.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **13**, 11 (1965).
430. *Czerwinska E.*, *Eckstein Z.*, *Koscielny J.*, *Kowalik R.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., **13**, 17 (1965).
431. *Pedlow G. W., Jr.*, *Miner C. S., Jr.*, пат. США 2566365 (1951); Chem. Abstr., **46**, 3068 (1952).
432. *McInnis A. C., Jr.*, *Tomkins L. G.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2686 (1952).
433. *Vanderbilt B. M.*, пат. США 2177757 (1939); Chem. Abstr., **34**, 1415 (1940).
434. *Kissinger L. W.*, *Schwartz M.*, *McQuistion W. E.*, J. Org. Chem., **26**, 5203 (1961).
435. *Henry L.*, Bull. Acad. Roy. Belg., (3) **34**, 547 (1897).
436. *Schmidt E.*, *Rutz G.*, *Trenel M.*, Chem. Ber., **61**, 472 (1928).
437. *Tindall J. B.*, Ind. Eng. Chem., **33**, 65 (1941).
438. *Hurd C. D.*, *Drake S. S.*, *Fancher O.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 789 (1946).
439. *Legocki J.*, *Rodowicz H.*, *Hackel J.*, Przemysl Chem., **43**, 148 (1964); Chem. Abstr., **61**, 16166 (1964).
440. *Feuer H.*, *Savides C.*, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5826 (1959).
441. *Reasenberg J. R.*, *Smith G. B. L.*, J. Am. Chem. Soc., **66**, 991 (1944).
442. *Heller M. S.*, *Smiley R. A.*, J. Org. Chem., **23**, 771 (1958).
443. *Ungnade H. E.*, *Loughran E. D.*, *Kissinger L. W.*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 177 (1964).
444. *Baer H. H.*, *Kienzle F.*, *Rajabalee F.*, Can. J. Chem., **46**, 80 (1968).
445. *Baer H. H.*, *Neilson T.*, J. Org. Chem., **32**, 1068 (1967).
446. *Baer H. H.*, *Kienzle F.*, J. Org. Chem., **33**, 1873 (1968).
447. *Bhattacharya P. K.*, *Ghosh A. C.*, *Sathe V. M.*, *Dutta N. L.*, *Mansa Ram*, Tetrahedron, **20**, Suppl. 1, 275 (1964).
448. *Feuer H.*, *Gardner W. H.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1375 (1954).
449. *Новиков С. С.*, *Шеехгеймер Г. А.*, *Ямаков И. Ф.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1961**, 375.
450. *Schmidt E.*, *Rutz G.*, Chem. Ber., **61**, 2142 (1928).
451. *Schwarz H.*, *Nelles J.*, пат. США 2257980 (1941); Chem. Abstr., **36**, 494 (1942).
452. *Hass H. B.*, *Susie A. G.*, *Heider R. L.*, J. Org. Chem., **15**, 8 (1950).
453. *Porter C.*, *Wood B.*, J. Inst. Petrol., **38**, 877 (1952).
454. *Shechter H.*, *Shepherd J. W.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3617 (1954).
455. *Blomquist A. T.*, *Tapp W. J.*, *Johnson J. R.*, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1519 (1945).
456. *Gold M. H.*, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2544 (1946).
457. *Gold M. H.*, пат. США 2414594; пат. США 2414595 (1947); Chem. Abstr., **41**, 4166 (1947).
458. *Sowden J. C.*, пат. США 2530342 (1950); Chem. Abstr., **45**, 2971 (1951).
459. *Paulsen H.*, Ann. Chem. **665**, 166 (1963).
460. *Baskov Y. V.*, *Urbanski T.*, *Witanowski M.*, *Stefaniak L.*, Tetrahedron, **20**, 1519 (1964).
461. *Irving H.*, J. Chem. Soc., **1936**, 797.
462. *Irving H.*, *Fuller H. I.*, J. Chem Soc., **1948**, 1989.
463. *Heath R. L.*, *Rose J. D.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1486.
464. *Bordwell F. G.*, *Garbisch E. W., Jr.*, J. Org. Chem., **28**, 1765 (1963).
465. *Bouveault L.*, *Wahl A.*, Bull. Soc. Chim. France, **25**, 808 (1901).
466. *Eckstein Z.*, *Urbanski T.*, *Wojnowska H.*, Rocz. Chem., **31**, 1177 (1957).
467. *Eckstein Z.*, *Urbanski T.*, *Wojnowska H.*, Bull. Acad. Pol. Sci., Sér. Sci. Chim. Geol. Geograph., 5, 219 (1957).
468. *Satoh C.*, *Kiyomoto A.*, Chem. Pharm. Bull. Japan, **12**, 615 (1964); Carbohydrate Res., **7**, 138 (1968).

469. *Baer H. H., Wang M.*, Can. J. Chem., **46**, 2793 (1968).
470. *Heath R. L., Lambert A.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1477.
471. *Heath R. L., Piggott H. A.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1481.
472. *Gold M. H., Druker L. J., Yotter R., Thor C. J. B., Lang G.*, J. Org. Chem., **16**, 1495 (1951).
473. *Buckley G. D., Heath R. L., Rose J. D.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1500.
474. *Buckley G. D., Hunt F. G., Lowe A.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1504.
475. *Winters L. J., McEwen W. E.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 49 (1963).
476. *Friedländer P., Möhly, J.*, Ann. Chem., **229**, 210 (1885).
477. *Thiele J., Haeckel S.*, Ann. Chem., **325**, 1 (1902).
478. *Flürsheim B.*, J. Prakt. Chem., **66**, 16 (1902).
479. *Meisenheimer J., Heim F.*, Chem. Ber., 38, 466 (1905).
480. *Meisanheimer J., Heim F.*, Ann. Chem., 355, 260 (1907).
481. *Flürsheim B., Holmes E. L.*, J. Chem. Soc., **1932**, 1458.
482. *Reichert B., Koch W.*, Arch. Pharm., **273**, 265 (1935).
483. *Meisenheimer J., Heim F.*, Ann. Chem., 355, 269 (1907).
484. *Heim F.*, Chem. Ber., **44**, 2013 (1911).
485. *Dornow A., Boberg F.*, Chem. Ber., 83, 261 (1950).
486. *Loevenich J., Koch J., Pucknat U.*, Chem. Ber., **63**, 636 (1930).
487. *Seagers W. J., Elving P. J.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2947 (1949).
488. *Thompson L., Louloudes S., Fulmer R., Evans F., Burkett H.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5006 (1953).
489. *Burkett H., Nelson G., Wright W.*, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5812 (1958).
490. *Baer H. H., Kienzle F.*, J. Org. Chem., **32**, 3169 (1967).
491. *Sowden J. C., Oftedahl M. L., Kirkland A.*, J. Org. Chem., **27**, 1791 (1962).
492. *Trave R.*, Gazz. Chim. Ital., **79**, 233 (1949).
493. *Cason L. F., Wanser C. C.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 142 (1951).
494. *Mustafa A., Hamid A., Harnash E., Kamel M.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3860 (1955).
495. *Worall D. E.*, J. Am. Chem. Soc., **49**, 1598 (1927).
496. *O'Neill A. N.*, Can. J. Chem., **37**, 1747 (1959).
497. *Sowden J. C., Oftedahl M. L.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2303 (1960).
498. *Gero S. D., Defaye J.*, Compt. Rend., **261**, 1555 (1965).
499. *Sowden J. C., Oftedahl M. L.*, J. Org. Chem., **26**, 2153 (1961).
a) *Perry M. B., Furdova J.*, Can. J. Chem., **46**, 2859 (1968).
500. *Worall D. E.*, J. Am. Chem. Soc., **60**, 2841 (1938).
501. *Worall D. E., Benington F.*, J. Am. Chem. Soc., **60**, 2844 (1938).
502. *Worall D. E.*, J. Am. Chem. Soc., **60**, 2845 (1938).
503. *Worall D. E.*, J. Am. Chem. Soc., **43**, 919 (1921).
504. *Worall D. E.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 3253 (1940).
505. *Musante C.*, Gazz. Chim. Ital., **67**, 579 (1937).
506. *Dornow A., Boberg F.*, Ann. Chem., **578**, 94 (1952).
507. *Wieland H., Sakellarios E.*, Chem. Ber., **52**, 898 (1919).
508. *Loevenich J., Gerber H.*, Chem. Ber., **63**, 1707 (1930).
509. *Bachman C. B., Welton D. E.*, J. Org. Chem., **12**, 208 (1947).
510. *Sowden J. C., Kirkland A., Lloyd K. O.*, J. Org. Chem., **28**, 3516 (1963).
511. *Posner T., Unverdorben O.*, Ann. Chem., 389, 114 (1912).
512. *Hurd C. D., Patterson J.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 285 (1953).
513. *Clapp L. B., Brown J. F., Jr., Zeftel L.*, J. Org. Chem., **15**, 1043 (1950).
514. *Иванова И. С., Коннова Ю. В., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1962**, 920.
515. *Иванова И. С., Булатова Н. Н., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1962**, 1858.
516. *Иванова И. С., Коннова Ю. В., Булатова Н. Н., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1962**, 1686.

4

Биохимия и фармакология нитро- и нитрозогрупп*

Ж. ВЕНУЛЕТ

Drug Research Institute, Warsaw, Poland

Р. ВАН-ЭТТЕН

Department of chemistry, Purdue University, Lafayette, Indiana

I. ВВЕДЕНИЕ

Биохимия и фармакология соединений, содержащих нитро- и нитрозогруппы,— наиболее интересные области современного исследования. Обе они имеют важное и ответственное значение. Трудно обсуждать вопросы, касающиеся активно развивающихся разделов науки, поскольку с ростом научного прогресса в них вносятся все новые изменения. Интенсивное изучение биохимических реакций соединений азота свидетельствует о большом значении этой области. Данный обзор не ставит целью подробное обсуждение взаимосвязи между химическим строением и биологической активностью даже в такой ограниченной области, как нитро- и нитрозосоединения. В самом деле, такой анализ пока еще невозможен. Однако рассмотрение даже отдельных, наиболее важных примеров открывает широкие возможности для описания главных направлений метаболических реакций нитро- и нитрозосоединений и для обсуждения фармакологии и токсикологии некоторых важных представителей этого класса.

Вместе с тем трудно четко ограничить рассмотрение реакций или влияний, характерных для нитро- и нитрозогрупп, поскольку биологические эффекты представляют собой результат взаимодействия между каким-либо отдельным биологическим рецептором и всей молекулой, а не только боковой цепью или заместителем. Наиболее ярко это, по-видимому, можно проиллюстрировать на примере, взятом из работы Ландстейнера и Якобса, которые нашли, что, хотя 1,2,4-тринитробензол обладает сильно выраженными аллергенными свойствами, 1,3,5-изомер такого действия не проявляет. Таким образом, при рассмотрении биохимии и фармакологии нитро- и нитрозогрупп нужно обязательно учитывать природу молекулярных систем с их различными функциональными группировками, способных оказывать целый ряд физиологических и биохимических эффектов. Нитро- и нитрозогруппы в различной степени участвуют в химических процессах, вызывающих очень важные биохимические и физиологические ответные реакции, и поэтому этот обзор может представить интерес для исследователя, не знакомого подробно с биохимией. Кроме того, одна из важных задач настоящей главы состоит в том, чтобы обратить внимание на потенциальную токсикологическую опасность и другие угрозы здоровью со стороны рассматриваемого класса соединений.

Биохимические реакции нитро- и нитрозогрупп очень напоминают биохимию аминогруппы, и читатель может воспользоваться превосходным образом по данному вопросу, опубликованным в другом томе этой серии [1].

---

* В редактировании этой главы принимал участие А. И. Волков.

Поскольку нитро- и нитрозосоединения участвуют в некоторых наиболее фундаментальных биохимических процессах, подробному рассмотрению биохимических и фармакологических свойств этих соединений предшествует краткое обсуждение ряда соответствующих областей биохимии.

II. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОКИСЛЕНИЯ-ВОССТАНОВЛЕНИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

Метаболические эффекты нитро- и нитрозосоединений очень тесно связаны с некоторыми из наиболее важных биохимических реакций, происходящих в живых организмах. Аэробные организмы получают энергию при окислении кислородом различных питательных веществ. Одновременно с этими окислительными процессами протекает множество биосинтетических реакций (включающих окислительные и восстановительные стадии), которые приводят к образованию важных метаболитов. Присутствие нитро- и нитрозосоединений может оказывать влияние на реакции окисления-восстановления и реакции окислительного фосфорилирования. Поэтому мы считаем целесообразным описать некоторые основные детали этих процессов. Более подробно эти вопросы рассматриваются в современных учебниках по биохимии [2, 3]

А. НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ-ВОСТАНОВЛЕНИЯ

Обычные ферменты окисления используют в качестве одного из реагентов представителей одной из двух групп коферментов — пиридиновых или флавиновых нуклеотидов. В группу пиридиновых нуклеотидов входят никотинамидадениндинуклеотид, или НАД (1а), который раньше называли менее точно дифосфопиридиннуклеотидом (ДПН), и никотинамидадениндинуклеотидфосфат, или НАДФ (1б), называемый также ТПН. Никотинамидные коферменты восстанавливаются в разнообразных катализируемых ферментами обратимых реакциях [типа (1)], заключающихся в превращении восстановленного субстрата SH_2 в какой-либо окисленный субстрат S. К числу типичных восстановленных субстратов относится, например, спирт, который окисляется в альдегид или кетон. Другими продуктами такого превращения являются ион водорода и восстановленные коферменты НАД·H_2 (2а) или НАДФ·H_2 (2б).

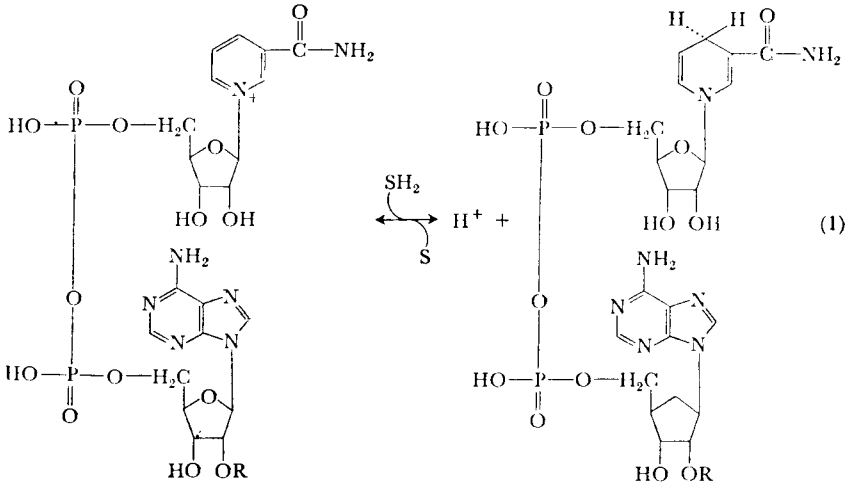
Другую основную группу коферментов окисления-восстановления составляют флавиновые коферменты — флавинмононуклеотид, или ФМН (3а),

Таблица 1

Потенциалы восстановления некоторых биохимических систем при pH 7

Полуэлемент	E'_0, В
$^1/_2O_2/H_2O$	0,82
Fe^{3+}/Fe^{2+}	0,77
NO_3^-/NO_2^-	0,42
Цитохром *c* (Fe^{3+}/Fe^{2+})	0,22
Метгемоглобин/гемоглобин (Fe^{3+}/Fe^{2+})	0,17
Метиленовый голубой, окисленный/восстановленный	0,01
ФМН/ФМН·H_2	—0,20
Ацетоуксусная кислота/3-оксимасляная кислота	—0,27
$НАД^+$/НАД·H_2	—0,32
Ферредоксин (Fe^{3+}/Fe^{2+})	—0,42
$H^+/^1/_2H_2$	—0,42

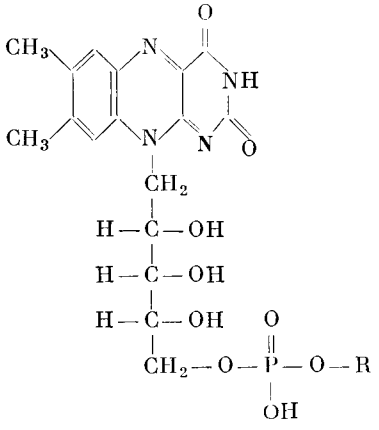
и флавинадениндинуклеотид, или ФАД (**3б**). Они также могут выступать как доноры или акцепторы водорода в обратимых катализируемых ферментами реакциях окисления-восстановления, в результате которых образуются восстановленные коферменты ФМН·H_2 (**4а**) или ФАД·H_2 (**4б**) [уравнение (2)].



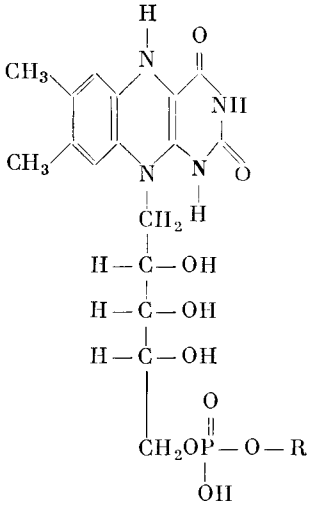
1а: R = H
1б: R = PO_3H_2

2а: R = H
2б: R = PO_3H_2

(1)



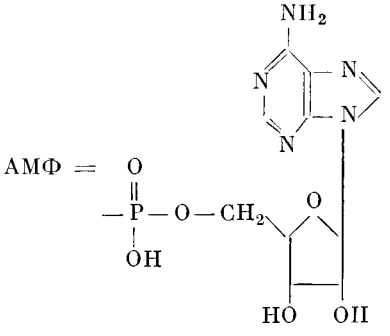
3а: R = H
3б: R = АМФ



4а: R = H
4б: R = АМФ

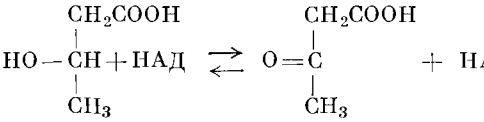
(2)

где



Образование таких восстановленных коферментов, как НАД·H_2 или ФАД·H_2 при окислении какого-либо богатого энергией питательного вещества сопровождается лишь переносом химической энергии от одной молекулярной частицы к другой. Преимущество коферментов как системы заключается в том, что они могут участвовать в сопровождающихся выделением энергии процессах, характерных для самых различных типов тканей и ферментов. Содержание энергии в восстановленных коферментах можно легко оценить. В табл. 1 приведены стандартные электродные потенциалы (E_0') для некоторых биологически важных реагентов. Мы включили в эту таблицу содержащий железо протеин цитохром *c* для того, чтобы показать, что окислительно-восстановительный потенциал пары Fe^{3+}/Fe^{2+} заметно изменяется, если металл образует хелат с белком. Другой содержащий железо белок — ферредоксин — мы рассмотрим более подробно позднее, укажем только, что восстановленный ферредоксин является мощным восстановителем [4,5].

Приведенные в табл. 1 значения E_0' можно использовать для вычисления стандартного изменения свободной энергии ($\Delta G^{0\prime}$) при pH 7 (из соотношения $\Delta G^{0\prime} = -nFE_0'$) для типичных окислительно-восстановительных реакций. Например, для реакции (3) $\Delta E_0'$ составляет +0,05 В и, следовательно, $\Delta G^{0\prime}$ приблизительно равно —2 ккал/моль, т. е. вполне соответствует той величи-



(3)

не, которую можно ожидать, исходя из данных о $\Delta G^{0\prime}$ подобных реакций, происходящих в живых клетках. Аналогичным образом можно вычислить, что для реокисления восстановленных коферментов НАД·H_2 [реакция (4)]

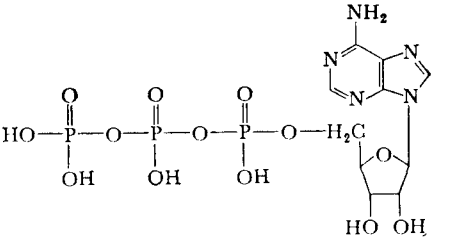
$$НАД\cdot H_2 + {}^1/_2O_2 \longrightarrow НАД + H_2O \qquad (4)$$

и ФМН·H_2 [реакция (5)] $\Delta G^{0\prime}$ равно —52 и —47 ккал/моль соответственно.

$$ФМН\cdot H_2 + O_2 \longrightarrow ФМН + H_2O + {}^1/_2O_2 \qquad (5)$$

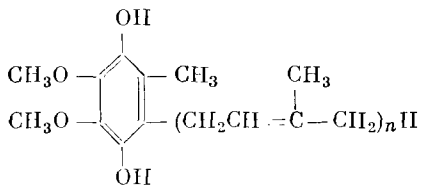
Б. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ

Относительно большое отрицательное изменение свободной энергии для реакции реокисления молекулярным кислородом восстановленных флавиновых и никотинамидных коферментов объясняет тот факт, что такого типа процессы являются главным источником свободной энергии в метаболических реакциях. Так, значительная часть свободной энергии этих реакций может улавливаться в такой биохимически подходящей форме, как макроэргические пирофосфатные производные — аденозиндифосфат (АДФ) и аденозинтрифосфат, или АТФ (5). Строение АДФ и АМФ (аденозинмонофосфата) становится ясным при рассмотрении строения (5).



Изменение свободной энергии, происходящее при гидролизе любой из пирофосфатных связей в АТФ в физиологических условиях, оценивается величиной от —8 до —10 ккал. Энергия, содержащаяся в этой группировке, расходуется в большом числе сопряженных реакций, что приводит к общему энергетически благоприятному процессу. Количество АТФ, содержащееся в клетке,— чрезвычайно важная величина, которая воздействует на тонко контролируемые механизмы и может, таким образом, существенно влиять на метаболическую систему организма в целом.

Главным источником АТФ в аэробных организмах являются процессы окислительного фосфорилирования, в которых восстановленные никотинамидные или флавиновый нуклеотиды вновь окисляются молекулярным кислородом. Это окисление сопряжено с серией реакций переноса электронов, которые приводят к синтезу аденозинтрифосфата из аденозиндифосфата и неорганического фосфата. Современные представления о последовательности переноса электронов частично иллюстрируются схемой 1. На этой схеме: SH_2 и S — восстановленный и окисленный метаболиты; $ФП{\cdot}H_2$ и ФП — восстановленное и окисленное флавиновые производные (ср. **4а** и **3а**), связанные с определенными протеинами; $KoQH_2$ и KoQ — гидрохиноновое и хиноновое производные типа кофермента Q (**6**), а различные цитохромы (b,c,c_1 и т. д.) — белки, содержащие хелатные атомы железа и имеющие отчетливые окислительно-восстановительные потенциалы.



6

(n = целые числа до 10)

На схеме 1 изображено реокисление никотинамидных коферментов. Реокислению путем последовательного переноса электронов может также подвергаться другая основная группа коферментов — флавины (**4а** и **4б**), однако они включаются в эту последовательность реакций в том месте, где расположен KoQ (см. схему). Из схемы 1 ясно, что существуют две различные цепи, по которым происходит последовательный перенос электронов, на приведенной выше схеме представлена лишь одна из них. Эта мысль подчеркнута по той причине, что включение второй цепи в схему 1 начинается только после того, как по одному из мест прошло окислительное фосфорилирование, это означает, что метаболические реакции, ведущие к образованию восстановленных флавиновых коферментов, дают потенциально меньше химически полезной энергии, чем реакции, которые приводят к образованию восстановленных никотинамидных коферментов. Количество выделяющейся энергии можно выразить отношением Р/О, т. е. отношением числа концевых пирофосфатных связей образующегося АТФ и количества атомов кислорода, превращенных в воду. Реокисление никотинамидных коферментов путем последовательного переноса электронов протекает при Р/О, близком к 3, в то время как для такого же окисления флавиновых коферментов отношение Р/О примерно равно 2. Следовательно, данная реакция направляется по тому месту, которое на схеме 1 расположено непосредственно за флавопротеинами.

Важной особенностью окислительного фосфорилирования является то, что в нормальных неповрежденных клетках фосфорилирование обязательно

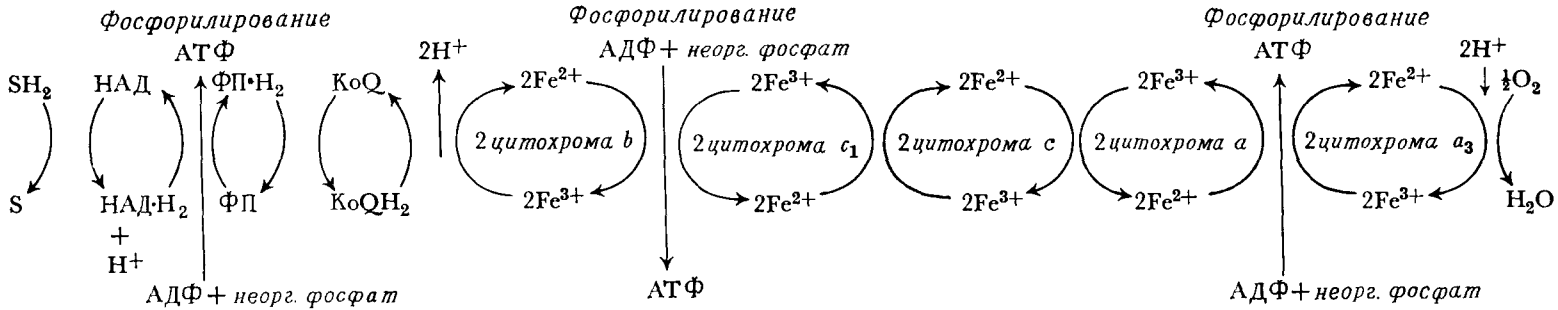


Схема 1. Последовательность переноса электронов и возможные места сопряженного окислительного фосфорилирования. (Эта схема показывает, например, что 2 молекулы восстановленного цитохрома *b* реагируют с 2 молекулами окисленного цитохрома c_1 и указанный окислительно-восстановительный процесс сопровождается переходом АДФ в АТФ.)

сопряжено с реокислением коферментов, т. е., короче говоря, окисление происходит одновременно с фосфорилированием. Насколько это важно, легко показать на примере. Возможность использования питательных веществ в метаболических процессах зависит от наличия окисленных никотинамидного или флавинового коферментов, а также и от других факторов, таких, как присутствие в клетке АТФ в количестве, достаточном для быстрого образования фосфорилированных производных, фактически являющихся субстратами многих метаболических превращений. В свою очередь наличие окисленных коферментов зависит от активности процессов переноса электронов или от различных биосинтетических стадий, для которых необходимы восстановленные коферменты. В физиологических условиях окисление обязательно сопряжено с фосфорилированием, а это означает, что в нормальных клетках реокисление коферментов путем последовательного переноса электронов не может происходить без участия АДФ, неорганического фосфата и кислорода.

Целесообразность такой системы контроля метаболических процессов очевидна. При достаточном количестве питательных веществ, в клетке будет содержаться избыточное количество АТФ, а содержание АМФ и (или) неорганического фосфата будет пониженным. Таким образом, коферменты, используемые для окисления питательных веществ, будут находиться в восстановленной, а не в необходимой окисленной форме. И наоборот, если клетка использует достаточное количество АТФ для биосинтетических реакций, мускульной работы и т. д., содержание АДФ и неорганического фосфата повышается, происходит окислительное фосфорилирование и восстановленные коферменты подвергаются реокислению. В свою очередь присутствие окисленных коферментов допускает дальнейший окислительный метаболизм питательных веществ.

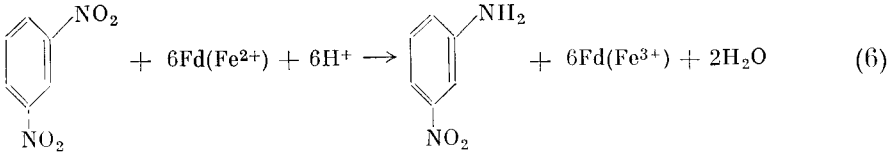
Следовательно, любое вещество, препятствующее восстановлению или окислению коферментов или сопряжению окисления с фосфорилированием, может нарушить нормальное течение наиболее важных жизненных процессов. Как мы увидим ниже, некоторые нитро- и нитрозосоединения обладают как раз такими свойствами.

В. БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ОКИСЛЕНИЯ-ВОССТАНОВЛЕНИЯ И НИТРО- И НИТРОЗОГРУППЫ

Примеров биохимического восстановления соединений азота известно достаточно много. Это восстановление азота до аммиака внеклеточными экстрактами [6—9] или ферментативное восстановление с участием НАД·H_2 гетероциклических азотсодержащих соединений [10, 11] и т. д. Мы же ограничимся обсуждением таких процессов окисления-восстановления, которые предполагают участие нитритов или нитратов. В опубликованных в последнее время работах [12—21] также рассматриваются такие реакции восстановления азотсодержащих соединений.

В работе [16] описывается восстановление нитро- и нитрозосоединений белком ферредоксином. Ферредоксин — это содержащий железо белок, который способен действовать как мощный восстановитель [4,5]. О был выделен из различных растений и бактерий, однако восстановительные метаболические превращения нитро- и нитрозосоединений, вероятно, весьма схожи как в указанных организмах, так и в организмах животных. Уэсселс [16] описал восстановление нитрозофенола, 2,4-динитрофенола, нитробензола и *м*-динитробензола под действием химически восстановленного ферредоксина. Последняя из упомянутых реакций представлена уравнением (6), где

$Fd(Fe^{2+})$ — восстановленная форма рассматриваемого металлопротеида фер-



(6)

редоксина. В этой реакции ферредоксин действует как донор одного электрона [5] при восстановлении *м*-динитробензола до *м*-нитроанилина. Подобным образом 2,4-динитрофенол восстанавливается до 2-амино-4-нитрофенола. Восстановленный ферредоксин в свою очередь может образовываться из окисленной формы металлопротеида и избытка восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (**2б**) в присутствии соответствующих ферментов [16].

Аналогичным образом было показано, что при восстановлении нитросоединений можно использовать флавиновые коферменты. Так, если восстановленный флавиновый кофермент (***4а***) смешать с 2,4-динитрофенолом, то фенол восстанавливается до 2-амино-4-нитрофенола [15]. Это было установлено в работах с бактериальной нитритредуктазой, восстанавливающей нитрит-ион до окиси и закиси азота. Близкие по строению ферменты катализируют восстановление нитрита до аммониевого иона [20]. В таких реакциях восстановителями в конечном счете являются некоторые коферменты.

Мы не будем пытаться дать обзор современного состояния исследований реакций окисления-восстановления нитросоединений, а выберем лишь несколько примеров с тем, чтобы проиллюстрировать возможные механизмы, которые и рассмотрим в этой главе.

Г. НЕОТДЕЛИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛЕНИЯ ОТ ПРОЦЕССОВ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

Прежде чем начать подробное обсуждение биохимии и фармакологии нитро- и нитрозогрупп, необходимо рассмотреть еще одно очень важное понятие — понятие о разобщающих агентах, т. е. агентах, нарушающих сопряжение окисления с фосфорилированием. В разд. II,Б, где обсуждался процесс окислительного фосфорилирования, было показано, что в нормальных клетках реокисление коферментов обязательно сопряжено с фосфорилированием. Иными словами, использование молекулярного кислорода при переносе электронов возможно только при условии, что одновременно с переносом электронов синтезируется АТФ (см. схему 1). В нормальных клетках этот процесс представляет собой важный механизм, с помощью которого осуществляется регуляция энергетического обмена и использования питательных веществ. Очевидно, что если бы реокисление коферментов происходило непосредственно при участии молекулярного кислорода, а не через цепь переноса электронов, то АТФ бы при этом не синтезировался.

Поскольку АТФ — самый важный источник энергии, используемой в биохимических процессах, то любое вещество, которое может служить помехой окислительному фосфорилированию, препятствует протеканию большинства важных реакций синтеза и распада в аэробных организмах. Ароматические нитросоединения некоторых типов могут действовать как эффективные агенты, разобщающие окисление и фосфорилирование. Одним из наиболее мощных разобщающих агентов является 2,4-динитрофенол, и литература только нескольких последних лет изобилует примерами разобщающего действия этого соединения [22—266]. Разобщающее действие фенола приводит к реокислению восстановленных коферментов, но без сопут-

ствующего образования биохимически полезного АТФ. Так как коферменты вновь переходят в окисленную форму, то они опять могут быть использованы для окислительного метаболизма дополнительных количеств питательных веществ. Недостаток АТФ вызывает в организме как бы голод среди изобилия.

III. БИОХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ НИТРО- ИЛИ НИТРОЗОГРУППУ

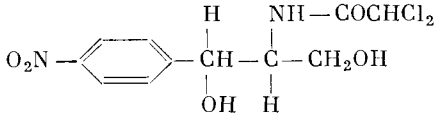
Хотя количество встречающихся в природе нитро- и нитрозосоединений относительно мало, тем не менее эта группа соединений имеет важное значение, так как включает и антибиотики, и канцерогенные вещества. Исчерпывающее описание любого природного соединения возможно в том случае, если мы в деталях знаем процесс его биосинтеза и биохимического функционирования. Но, как правило, наши знания биохимических превращений нитро- и нитрозосоединений слишком ограниченны, чтобы можно было привести такое подробное изложение вопроса. Однако при изучении какого-либо биохимического процесса мы можем пользоваться методом аналогий, и такой подход, конечно, вполне разумен, поскольку в природе все построено рационально.

А. АНТИБИОТИКИ

1. Хлорамфеникол

Среди природных нитросоединений наибольшее практическое значение имеет хлорамфеникол. Он является также первым природным продуктом, в котором обнаружена ароматическая нитрогруппа.

а. Происхождение и структура. Хлорамфеникол получен в кристаллическом виде из культур *Streptomyces venezuelae* — плесени, впервые выделенной из почвы вблизи Каракаса, Венесуэла [267]. Химическое строение хлорамфеникола (**7**) установлено Ребстоком и сотр. [268]; это соединение представляет собой D-(1)-*трео*-1-*п*-нитрофенил-2-дихлорацетамидопропандиол-1,3 [268]:

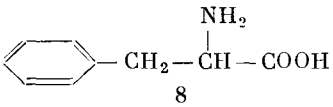


7

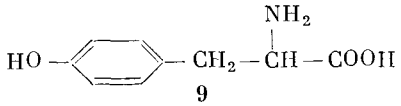
Из-за присутствия двух асимметрических атомов углерода в молекуле существуют D- и L-*трео*- и D- и L-*эритро*-изомеры, из которых только D-*трео*-изомер полностью активен как антибиотик.

Биосинтез хлорамфеникола являлся предметом многочисленных экспериментальных и теоретических исследований, и они привели к осуществлению крупномасштабного производства антибиотика уже в тот период, когда еще не существовало эффективных химических методов синтеза. Поскольку **7** является продуктом микробиологического превращения, то, изменяя условия выращивания культуры и отбирая мутанты, можно максимально увеличить выход желаемого метаболита. Одно из важнейших условий выращивания культуры (которое можно легко варьировать) — присутствие специфических субстратов, способных выступать в роли достаточно эффективных предшественников метаболита. Это условие положено в основу методики исследования путей биосинтеза, ибо меченые предшественники можно использовать для измерения суммарных скоростей включения метки и для определения происхождения отдельных атомов в конечном метаболите.

Образование **7**, меченного ^{14}C, сравнивалось с образованием меченых ароматических аминокислот, например фенилаланина **8** и тирозина **9**, в условиях, когда *Streptomyces sp.* использует для синтеза хлорамфеникола различные изомеры

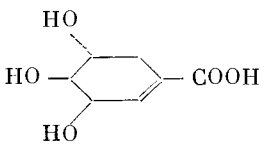


8



9

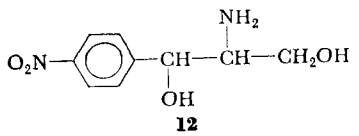
глюкозы, меченные ^{14}C [269]. Характер включения метки в фенилпропановый углеродный скелет **7** оказался в этих условиях идентичным характеру включения метки в фенилпропановый углеродный скелет ароматической аминокислоты **8**, выделенной из белка микроорганизма,— что наводит на мысль об общем пути образования этих двух веществ. В то же время ранее [270] было установлено, что аминокислоты, содержащие фенилпропановый углеродный скелет, превращается в **7** только после предварительного расщепления. Это заставляет предположить, что, хотя и имеется общий для **7** и **8** промежуточный продукт, должно существовать какое-то необратимое направление, которое препятствует легким взаимным превращениям. На основе знания путей образования ароматических аминокислот было сделано предположение, что таким общим промежуточным продуктом может служить шикимовая кислота **10** [271].



10

Хотя шикимовая кислота лишь в ограниченной степени используется видами *Streptomyzes*, она тем не менее является предшественником антибиотика **7**, равно как и аминокислот **8** и **9**, входящих в состав белка. Более широкие исследования меченых возможных предшественников привели одну из групп исследователей к постулированию пути биосинтеза (**7**), изображенного на схеме 2 [271].

Приемлемость этой схемы биосинтеза (**7**) подтверждает также тот факт, что α-N-дихлорацетил-L-*n*-аминофенилсеринол (**11**) был выделен из продуцирующей хлорамфеникол культуры *Streptomyces venezuelae* [272]. Кроме того, установлено, что добавленные к культуральной среде D,L-*трео*-*n*-нитрофенилсерин и *n*-нитрофенилсеринол [273] (**12**) не расходуются на образование **7**,



12

поэтому можно заключить, что образование нитрогруппы является одной из последних стадий биохимического синтеза.

В природных условиях плесневые грибы используют для синтеза нитросоединений неорганические соединения азота. Образованию **7** способствует присутствие сульфата аммония, а также солей азотной или азотистой кислот [274]. Причем ион аммония, как и в случае биосинтеза β-нитропропионовой кислоты [275], по-видимому, способствует этому в большей степени, чем нитраты. Интересно, что нитрат, меченный ^{15}N, в культуральной среде почти не преобразуется в нитрогруппу **7**. Эти результаты вполне логичны, так как чтобы нитрат-ион мог служить биологическим предшественником ароматической нитрогруппы **7**, он должен быть вначале восстановлен до аммиака,

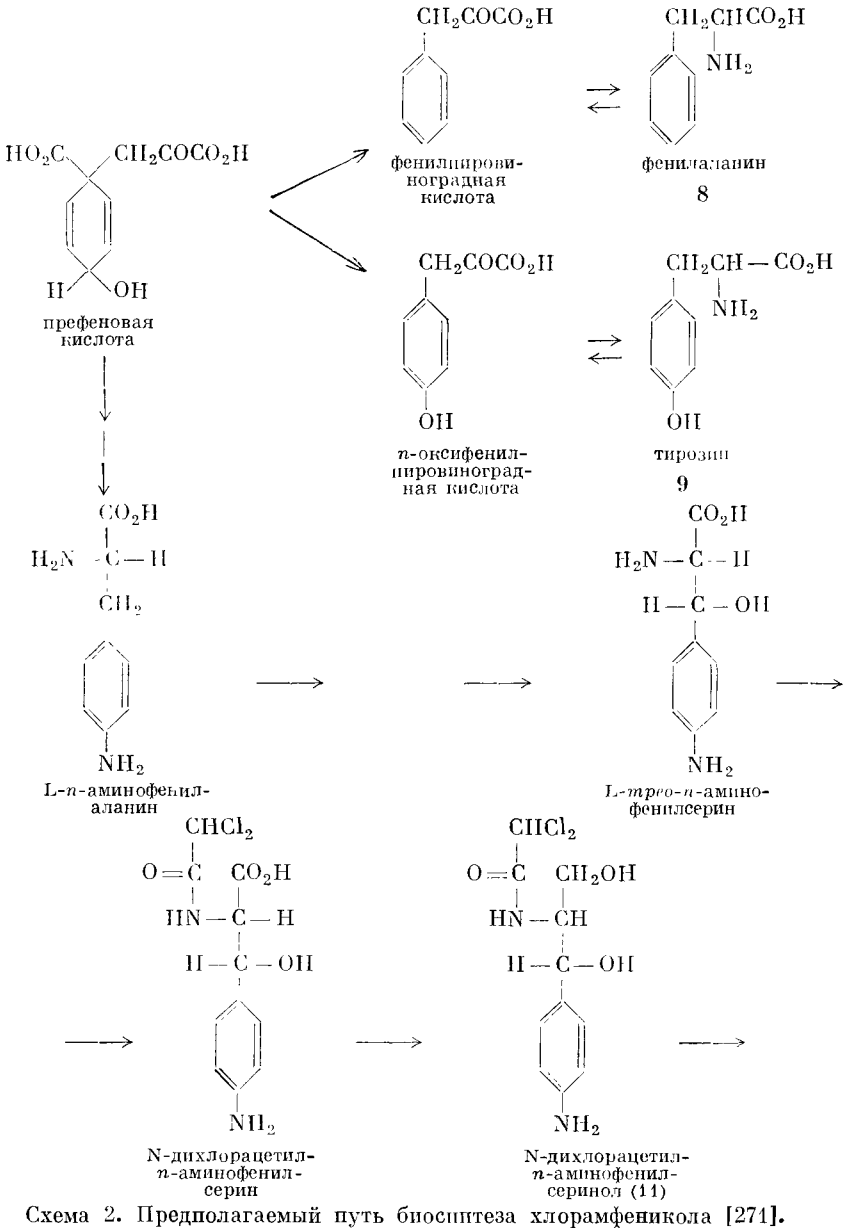


Схема 2. Предполагаемый путь биосинтеза хлорамфеникола [271].

который затем участвует в реакциях, ведущих к образованию ароматического амина **11**. Очевидно, в данном случае имеет значение то обстоятельство, что хотя **7** и препятствует [276] образованию некоторых типов белков [277], он фактически стимулирует образование фермента, способного восстанавливать нитрат-ион до аммониевого иона [278, 279].

б. Биологический распад. Во многих важных биологических процессах реакции синтеза, или анаболические реакции и реакции распада, или катаболические реакции, протекают различным образом. Поэтому не удивительно, что подобная ситуация существует и в случае (7). Например, описан вид бактерии, способной использовать **7** в качестве единственного источника углерода [280, 281]. Тщательное изучение культуральной среды позволило

выделить целый ряд метаболитов, и это в свою очередь привело к постулированию пути распада, показанного на схеме 3 [281]. Имин **13** не был выделен, но он является вполне возможным промежуточным продуктом, так как известна его роль в метаболических реакциях аминокислот [282]. Конечные продукты, как показано на схеме 3,— уксусная и янтарная кислоты; обе они являются важными метаболитами в обычном процессе метаболизма.

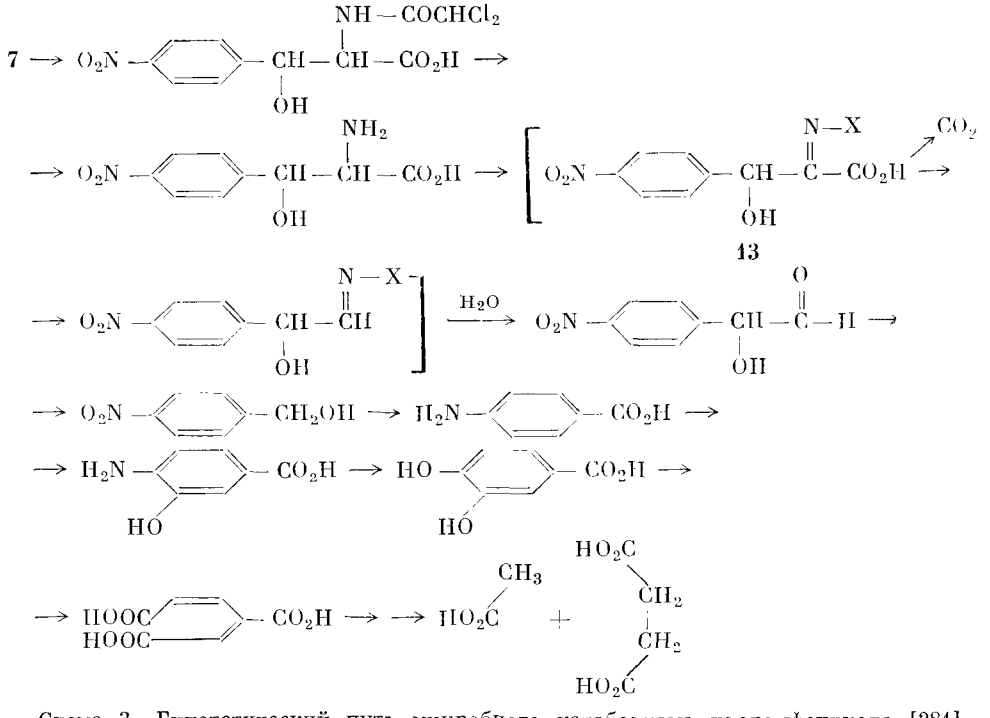
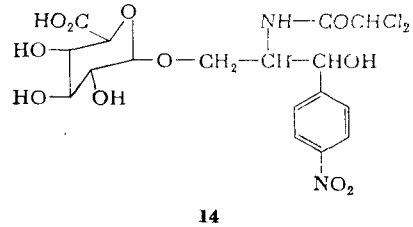


Схема 3. Гипотетический путь микробного катаболизма хлорамфеникола [281].

В организме человека **7** быстро абсорбируется желудочно-кишечным трактом, и максимальный уровень его в крови достигается приблизительно за 2 ч, после чего в течение 12-часового периода происходит постепенное снижение его концентрации. Около 60% вещества связывается с альбуминами сыворотки крови. Высокие концентрации **7** обнаружены в печени и почках, тогда как в мозге и спинномозговой жидкости найдены лишь небольшие количества [283]. Менее 10% введенной дозы выделяется без изменения, оставшаяся же часть подвергается метаболическим превращениям, в которых известную роль играет состав кишечной флоры. До 90% введенной дозы обнаруживается в суточной моче, однако этот объект обладает менее чем 10% биологической активности свободного **7**. Такое снижение активности вызвано тем, что вместо **7** в моче присутствуют продукты гидролиза типа **12** или производные глюкуроновой кислоты типа **14**.



14

Это относительно общий способ детоксикации или выведения потенциально токсичных веществ в виде неактивных производных.

Известно, что метаболизм **7** у крыс значительно отличается от метаболизма этого соединения в организме человека. Небольшие количества **7** выводятся с мочой в виде производных глюкуроновой кислоты, а большие количества связанного **7** выделяются с желчью в кишечнике. В частности, кишечная флора в слепой кишке вызывает ряд превращений **7**, включая гидролиз и восстановление. Ариламины, образующиеся при восстановлении под действием бактерий, частично абсорбируются и поступают в кровяное русло, после чего обычным способом ацетилируются, связываются глюкуроновой кислотой и затем выводятся с мочой [284, 286]. Следует отметить, что в виде соединения, содержащего неизмененные нитрогруппы, выводится меньшее количество введенной крысам дозы; были обнаружены также и продукты восстановления, такие, как *п*-аминобензойная кислота [286, 287]. Образование продуктов различного строения является отчасти результатом действия особой кишечной флоры. Например, показано, что *Bacillus mycoides* и *B. subtilis* образуют главным образом неактивные нитросоединения, тогда как под действием *Escherichia coli* образуются неактивные производные ариламинов [288]. В число идентифицированных соединений этих типов входят: **12**, α-амино-β-окси-*п*-нитропропиофенон, *п*-нитробензальдегид, *п*-нитрофенилсерин и *п*-нитробензойная кислота.

В печени и почках крыс и морских свинок также происходит восстановление **7** и **12** до ариламинов, но основная деятельность этих органов направлена на то, чтобы вызвать гидролиз **7** и **12**. Восстановление **7** катализируется ферментом при оптимальном значении pH, равном 7,8, и активируется коферментами НАД·H_2 (**2а**) и ФМН·H_2 (**4а**), а также этиловым спиртом. Поскольку восстановленные коферменты **2а** и **4а** образуются в результате ферментативного окисления спирта в ацетальдегид (по крайней мере, в присутствии фермента алкогольдегидрогеназы), то роль спирта может заключаться в том, чтобы вызывать образование восстановленных коферментов. Ферментативная активность была обнаружена как в цитоплазме клетки, так и в находящихся в клетке микросомах [289], причем в обоих случаях действует ряд окислительно-восстановительных ферментативных систем, использующих никотинамидные и флавиновые коферменты. Интересно, что известные ингибиторы нитратредуктаз, например дипиридил, нитрат серебра, кислород, салицилат натрия и сульфат аммония, ингибируют реакцию восстановления [290, 291].

в. Механизм действия на микроорганизмы. Хлорамфеникол обладает широким антибактериальным спектром действия. Он действует в основном бактериостатически, задерживая рост посторонних микроорганизмов и позволяя природным защитным ресурсам организма успешно справляться с ними. Однако по отношению к некоторым видам микробов **7** обладает активным бактерицидным действием. Отдельные штаммы устойчивы к действию хлорамфеникола, и поэтому можно отбирать подвергнувшиеся мутации штаммы микробов, которые будут обладать все большей резистентностью. Необходимо помнить, что из-за наличия большого количества индивидуальных клеток и малого времени генерации у микроорганизмов гораздо легче наблюдать процессы эволюционного отбора. Выявлено несколько механизмов устойчивости к действию **7**. Так, некоторые микроорганизмы имеют клеточную мембрану, непроницаемую для антибиотика [292], другие, как указывалось в предыдущей части этой главы, способны его разрушать.

Данные ряда опубликованных в последнее время работ [296—319] говорят о том, что, попадая в клетку, хлорамфеникол тормозит биосинтез белков [293—295]. Влияние **7** наглядно продемонстрировано в работе Круна [320], который измерил относительное внедрение меченного ^{14}C лейцина

Таблица 2

Влияние ингибиторов на внедрение меченного ^{14}C лейцина в белок митохондрий сердечной мышцы [320]

Номер опыта	Ингибитор	Удельная активность выделенного белка, имп/мин/мг
1	Без добавки	180
	$5 \cdot 10^{-4}$ моль/л 2,4-динитрофенола	64
2	Без добавки	217
	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$ моль/л хлорамфеникола	7
3	Без добавки	300
	$5 \cdot 10^{-4}$ моль/л 2,4-динитрофенола	29
	$1{,}5 \cdot 10^{-4}$ моль/л хлорамфеникола	12

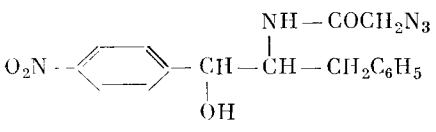
в белки, синтезированные в контролируемых инкубационных смесях (табл. 2) Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о заметном влиянии двух добавленных соединений. Эффект 2,4-динитрофенола, вероятно, объясняется тем, что он препятствует протеканию метаболических процессов синтеза макроэргического фосфатного соединения АТФ, присутствие которого в клетке необходимо для образования пептидных связей. Однако в обычных клеточных экстрактах или гомогенатах имеется некоторое количество остаточного, или эндогенного, АТФ, так что введение ^{14}C-лейцина в белок осуществляется все же в небольшой степени даже в присутствии разобщающего агента.

Влияние **7** поразительно: он почти полностью подавляет синтез белков. По-видимому, **7** задерживает образование комплекса рибонуклеиновых кислот и высокомолекулярных нуклеопротеидов, которое необходимо для синтеза белка [321—328]. Если образования белков не происходит, деятельность клеточных процессов сводится к попыткам компенсировать это производством большего количества определенных типов рибонуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белка. В результате, когда **7** тормозит синтез белка, в клетке накапливаются рибонуклеиновые кислоты. Аккумулированная рибонуклеиновая кислота после удаления хлорамфеникола может быть вновь гидролизована до нуклеотидов [329]. Интересно, что способность **7** подавлять белковый синтез наблюдалась во внеклеточных экспериментальных системах, полученных из таких микроорганизмов, которые устойчивы к бактериостатическому действию **7** из-за непроницаемости их клеточных мембран [330]. Важно также, что L-*трео*- и L-эритроизомеры **7** почти не влияют на белковый синтез [322]. Таким образом, биологическое влияние **7** сейчас хорошо объясняется на субклеточном уровне, и остается только более точно определить природу нуклеопротеинового рецептора; в этом направлении достигнут некоторый прогресс [328].

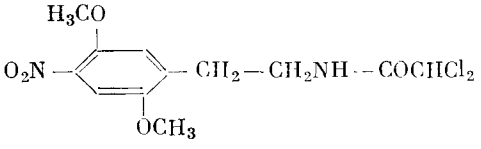
г. Переносимость и токсичность. Введение в организм хлорамфеникола иногда приводит к опасным физиологическим реакциям. Например, подавляется способность костного мозга формировать кровяные клетки и может происходить внезапное появление сыпи. Эти осложнения, по-видимому, связаны с ухудшением возможности синтеза белка [331]. Возможны также и побочные эффекты, желудочно-кишечные расстройства, как тошнота, рвота и понос. Наиболее сильная реакция наблюдается у новорожденных детей, вероятно, потому, что у них еще недостаточно развиты механизмы детоксикации и выведения.

д. Соединения родственной структуры. Не удивительно, что обнаружение высокой активности против микроорганизмов у хлорамфеникола, который имеет относительно простое строение, стимулировало другие исследования, направленные на открытие других подобных биологически активных соеди-

нений. Однако оказалось, что даже небольшое изменение в молекуле **7** может вызвать снижение его биологической активности. В первую очередь об этом говорят результаты исследования стереоизомеров **7**; так, биологическую активность проявляет только D-(—)-*трео*-изомер. Все соединения, в которых нитрогруппа находится в *орто*- или *мета*-положении, неактивны, равно как и галоген-, метокси-, фенокси- и нитрофенильные производные [332—336]. Однако производное азидоацетамида (**15**) было введено в химиотерапию под названием лейкомицин N. Филлипс [337, 338] описал методы синтеза соединений, вероятно обладающих антивирусной активностью, в том числе и биологически активный N-(2,5-диметокси-4-нитрофенэтил)-дихлорацетамид (**16**) *.



15

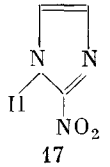


16

Широко применяемое производное хлорамфеникола представляет собой его пальмитиновый эфир, который менее токсичен и почти безвкусен. Эфир медленно гидролизуется в желудочно-кишечном тракте, высвобождая **7**, который затем может абсорбироваться в клетках. Таким путем в организме поддерживается более равномерная и постоянная концентрация лекарственного препарата.

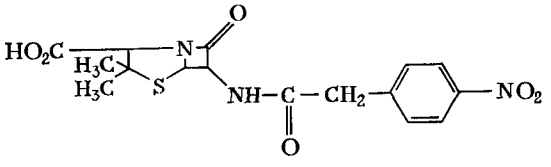
2. Другие антибиотики

а. 2-Нитроимидазол. Азомицин, или 2-нитроимидазол (**17**), был выделен из *Nocardia mesenterica*. Этот антибиотик обладает относительно небольшой токсичностью и проявляет широкую активность даже против простейших одноклеточных организмов [340].



17

б. п-Нитробензилпенициллин. При добавлении *п*-нитрофенилуксусной кислоты к культуре *Penicillium chrysogenum* образуется *п*-нитробензилпенициллин (18) [341].



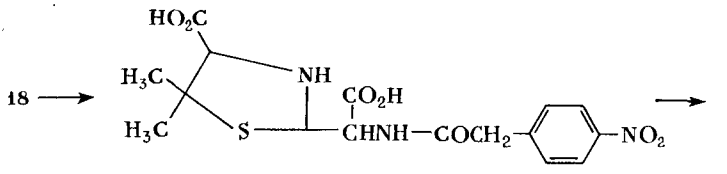
18

---

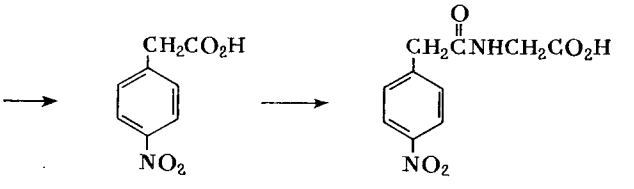
* Вместе с тем следует отметить, что роль нитрогруппы в молекуле хлорамфеникола связана исключительно с ее электроноакцепторными свойствами, так как при замене нитрогруппы в молекуле хлорамфеникола метилмеркаптогруппой CH_3S^-, метилсульфонильной группой $CH_2NSO_2^-$ или сульфамидогруппой $H_2NSO_2^-$ его антибактериальные свойства меняются лишь незначительно [*Vazquez D.*, Biochim. Biophys. Acta, **114**, 277, 289 (1966)].— *Прим. ред.*

Опубликованы также сообщения о том, что из культуры *Penicillium* выделена 2-окси-3-нитрофенилуксусная кислота; поэтому можно предположить, что эти микроорганизмы могут осуществлять реакции биохимического нитрования [342].

Распад, детоксикация и выведение **18** in vivo протекают, как можно предположить, так же, как и в случае соответствующего бензильного производного, и сопровождаются образованием пенициллиновой (**19**) и фенацетуровой (**20**) кислот [реакция (7)] [343]. На примере образования **20** видно, что нитрозамещенная карбоновая кислота вступает в реакцию с аминокислотой — глицином. Довольно часто детоксикация осуществляется именно таким образом [344].



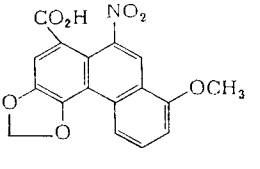
19



20

(7)

в. Аристолохоловые кислоты. Семейство растений *Aristolochiaceae* включает свыше 200 представителей, многие из которых произрастают в районе Средиземного моря и с давних времен используются как лекарственные препараты. Структура аристолохоловой кислоты I, выделенной из *Aristolochia clematitis* L., была установлена Пейлером и сотр. [345, 346]; это 3,4-метилендиокси-8-метокси-10-нитрофенантренкарбоновая кислота (**21**). Аристолохоловая кислота II отличается от кислоты I только тем, что в ней в положении 8 отсутствует метоксильная группа. Обе кислоты проявляют слабую противоопухолевую и бактериостатическую активность [347, 348], однако они сильно потенцируют фагоцитоз — поглощение посторонних микроорганизмов белыми кровяными клетками. Таким образом, аристолохоловые кислоты в принципе можно использовать при лечении инфекционных заболеваний в тех случаях, когда фагоцитоз является главным способом защиты [348]. Выделе-



21

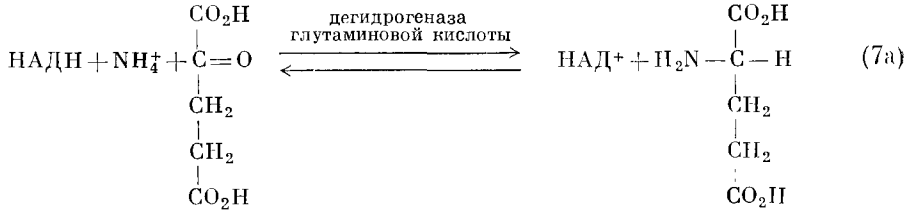
ние этих веществ дает еще один пример распространенной ситуации, когда терапевтически активное вещество было выделено из древнего снадобья.

г. 3-Нитропропионовая кислота. Это соединение впервые было выделено в 1920 г. Кислотный компонент гликозида гиптагена, выделенного из корня яванского дерева *Hiptaga madablota*, был в конце концов идентифицирован как 3-питропропионовая кислота (22) [349].

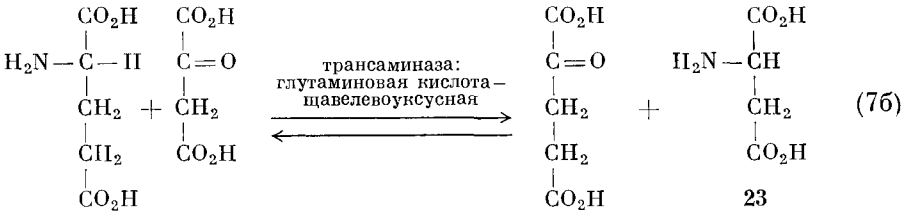
$$O_2N-CH_2CH_2CO_2H$$
22

Это соединение широко распространено в растительном мире: так, например, оно содержится в корнях *Viola odorata* [350], в многочисленных грибах, например *Aspergillus flavus*, *Penicillium atrovenetum* и *Aspergillus oryzae* [350, 352], и в растении *Indigofera endecaphylla* [353] из семейства бобовых. *Indigofera endecaphylla* применялось на Гавайских островах в качестве кормовой и покровной культуры, но когда оно использовалось как корм для крупного рогатого скота и овец, наблюдалась тяжелая интоксикация, причиной которой признано отравление 22. Широкое распространение 22 позволяет предположить, что это соединение участвует в каком-то важном биохимическом процессе. Токсичность 3-нитропропионовой кислоты для животных объясняется, по-видимому, тем, что, подобно алкалоидам, эта кислота выполняет двойственную биохимическую функцию. Несмотря на некоторую противоречивость полученных ранее результатов [350], впоследствии было установлено, что 22 ведет себя по отношению к некоторым видам *Bacillus* как антибиотик [351].

Был проведен ряд интересных исследований по биосинтезу 3-нитропропионовой кислоты. Если среда содержит ионы аммония и дикарбоновую кислоту с четырьмя атомами углерода, в растущей культуре *Penicillium atrovenetum* образуется 22 [352, 354, 355]. Наиболее эффективное включение в состав молекулы атомов углерода из L-аспарагиновой кислоты происходит при биосинтезе 22, и установлено, что 2-, 3- и 4-й углеродные атомы аспарагиновой кислоты занимают в образующейся молекуле 22 положения 2,3 и 1 соответственно [356—359]. При росте мицелия плесеневого гриба особенно много 22 образуется на ранних стадиях процесса, и общее количество его в среде уменьшается, когда рост достигает конца логарифмической фазы [352, 355]. В виде 22 можно выделить 60% аммонийного азота, метаболизированного мицелием в соединения, не являющиеся белками. В отличие от азота ионов аммония [359] нитратный азот не только не используется при образовании 22, а даже снижает количество синтезирующегося 22 [355]. Аминогруппа аспарагиновой кислоты более предпочтительно используется в биосинтезе (22), чем аммонийный азот, причем оказалось, что стимулирующий эффект аммонийного иона связан просто с увеличением относительных количеств аспарагиновой кислоты (23) в двух параллельных реакциях [(7а) и (7б)], катализируемых ферментом. В этих реакциях участвуют α-кетоглутаровая, глутаминовая и щавелевоуксусная кислоты, а также восстановитель НАД·H_2 (3а). Подобная реакция может протекать и при участии кофермента НАДФ·H_2. Известно, что эти реакции представляют собой главный механизм обратимого введения (или удаления) аминного азота в аминокислоты



(7а)



23 (7б)

и белки. Возможностью восстановления нитрит-иона в аммиак и его последующего взаимодействия с щавелевоуксусной кислотой объясняется тот факт, что как нитрит-ион, так и оксалоацетат могут использоваться в биосинтезе **22**, но они гораздо менее эффективны в качестве предшественников, чем аспарагиновая кислота.

Фермент, называемый «редуктаза β-нитроакриловой кислоты», получен из экстракта *Penicillium atrovenetum* [360]. Как показано в реакции (7в), этот фермент катализирует восстановление 3-нитроакриловой кислоты (**24**). Проявляемая активность, по-видимому, обусловлена единственным ферментом, имеющим оптимальное pH около 5 и, кроме того, высокоспецифичным; ряд ненасыщенных соединений, в том числе акриловая, кротоновая, фумаровая и коричная кислоты, не восстанавливаются избытком НАДФ·H_2 в присутствии этого фермента. Специфичность процесса, а также тот факт, что реак-

$O_2N-CH=CH-COOH + НАДФ\cdot H + H^+ \longrightarrow O_2N-CH_2-CH_2-COOH + НАДФ^+$ (7в)

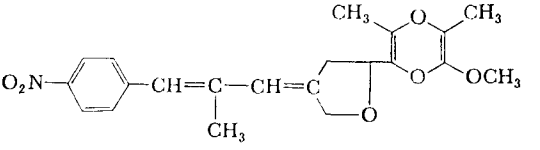
24

ция (7в) явилась первой демонстрацией ферментативного образования **22** in vitro, позволяет предположить, что **24** может участвовать в обычном биосинтезе насыщенных нитросоединений [360]. Дальнейшее подтверждение этой гипотезы было получено в результате измерения количества меченной ^{14}C аспарагиновой кислоты, которая превращалась в **22** в присутствии различных количеств **24**. Оказалось, что, когда концентрация добавленного в культуральную среду **24** достигала приблизительно 2 мкмоль/мл, специфическая активность образующегося **22** уменьшалась почти до нуля. Следовательно, можно сделать вывод, что **24** используется для образования **22**. Аналогичный эксперимент с применением немеченой аспарагиновой кислоты и меченного ^{14}C **24** подтвердил, что атомы углерода **23** в этих условиях используются для образования **22** [360]. Необходимо отметить, что эти результаты не доказывают участия **24** в биосинтезе **22**, но они не исключают такой возможности.

Б. ДРУГИЕ ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Ауреотин

Этот антибиотик продуцируют *Streptomyces netropsis* и *Streptomyces thiolutens*; он имеет следующее строение * [361, 362]:

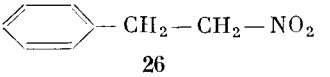


25

* Недавно выделены вещества, содержащие в молекуле фрагменты *аци*-нитросоединений — нитроновых эфиров. Наказава выделил из *Streptomyces alliretiali* антибиотик энтеромицин, который оказался активным против грамотрицательных бактерий. Анти-

2. 1-Фенил-2-нитроэтан

Соединение **26** выделено из древесины и коры различных растений, например деревьев *Aniba canellila* и *Octotea pretiosa* из семейства лавровых.

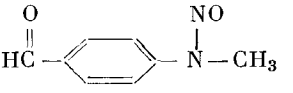


26

Оно входит в состав некоторых эфирных масел и обладает характерным запахом [363, 364].

3. *n*-Метилнитрозаминобензальдегид

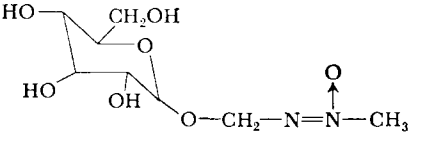
Это интересное соединение (**27**) выделено из базидиомицета *Clitocybe suaveolens* [365], вполне возможно, что оно может обладать канцерогенными свойствами (см. N-нитрозосоединения в разд. III,Б,4 и IV,А,5).



27

4. Метилазоксиметанолгликозиды

Одним из природных соединений, близких по строению к N-нитрозопроизводным, является гликозид циказин (**28**), выделенный из некоторых тропических видов саговников [366, 367].



28

Интересна история открытия этого вещества. Племена острова Гуом и других островов Марианской цепи употребляли в пищу муку из семян саговника *Cycas circinalis* L. Было замечено, что среди них весьма распространены некоторые заболевания, в частности рак печени [368]. Когда муку из семян саговников начали скармливать крысам, у животных появились опухоли печени и почек и другие виды раковых опухолей [369, 370]. Как теперь известно, токсичность муки *Cycas cirninalis* обусловлена наличием в ней гликозида циказина.

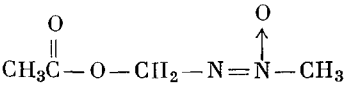
Интересно, что когда **28** скармливали или вводили крысам, лишенным микрофауны (гнотобионтам), он не вызывал рака. Очевидно, кишечные бактерии гидролизуют **28**, высвобождая метилазоксиметанол (агликон), который обладает сильным канцерогенным действием [371]. Можно также отметить, что когда **28** скармливали беременным крысам с 17-го по 19-й день беремен-

---

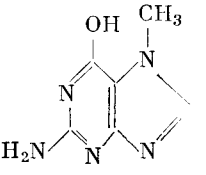
биотик имеет следующее строение: $H_3CO-N=CHCONHCH=CHCOOH$ (O↓). Позднее из *Streptomyces albiretiali* был выделен энтеромицин карбоксамид: $H_3CO-N=CHCONHCH=$ (O↓) $=CHCONH_2$ [*Nakazawa K.*, J. Agr. Chem. Soc. Japan, **29**, 659 (1959); *Mizuno K.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 1419, 1425, 1631, 1633 (1961); *Mitscher L., Czae W. Mc., De Voe S.*, Tetrahedron, **21**, 267 (1965)].— *Прим. ред.*

ности, то опухоли образовывались в выжившем плоде [372]. Это означает, что вещества, родственные N-нитрозосоединениям, могут представлять большую опасность для здоровья, которую нельзя сразу обнаружить. Эта тема более подробно рассматривается в разд. IV.A,5.

Были проведены интересные исследования, касающиеся биохимического механизма действия **28**. Риггс [367] наблюдал, что **28** в определенных условиях может метилировать фенол до анизола [367]. Это позволяет предположить, что **28** может функционировать в организме как алкилирующий агент. Действительно, было показано, что метилазоксиметилацетат **29** алкилирует гуанидиновый остаток клеточной рибонуклеиновой кислоты (РНК) и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с образованием 7-метилгуанина **30** [373]. В работе [374] описано алкилирование РНК и ДНК крыс после введения им циказина [374].



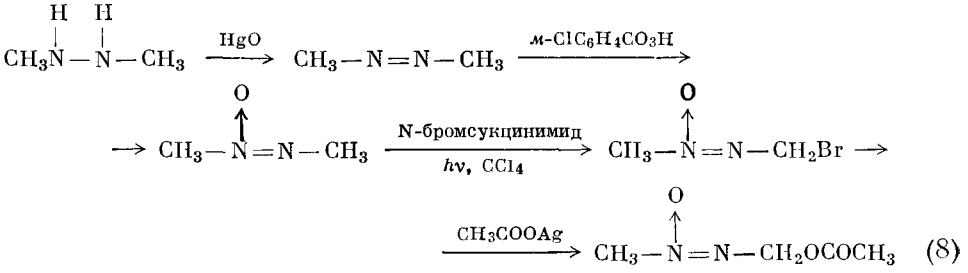
29



30

В РНК печени образуется больше **30**, чем в РНК почек или тонкой кишки, в то время как ДНК алкилируется в большей степени, чем РНК. Возможно, что эти эффекты в значительной степени связаны с подавлением синтеза белка в печени при введении в организм **28**. Основываясь на сходстве биологических эффектов **28** и диэтилнитрозамина (разд. IV,A,5), равно как и других N-нитрозосоединений, можно предположить, что эти соединения образуют один и тот же промежуточный продукт, возможно диазометан, который, как известно, является мощным алкилирующим агентом и обладает известными канцерогенными свойствами [375].

Исследование биологического рецептора и механизма действия, как и можно было ожидать, значительно легче проводить, используя меченые соединения, в частности **29**. Меченные ^{14}C и ^{3}H соединения были получены по приведенной ниже схеме (8) [376]:



(8)

В. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРИРОДНЫХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ

При исследовании природных соединений, как правило, особый интерес представляют пути их биосинтеза и роль, которую они играют в организме. В ряде случаев (несколько таких примеров мы рассмотрели) исследователям в основном удалось объяснить, как происходит биосинтез нитро- и нитрозосоединений, но наши представления о том, какую роль эти соединения играют в биологических процессах, чрезвычайно ограниченны. Возможно, природная роль, выполняемая антибиотиками, действительно заключается

в защите организмов-хозяев от воздействия грибов или бактерий и вызванных этим последствий. Другая возможная роль нитро- и нитрозосоединений может состоять в привлечении или отпугивании насекомых. Например 1-фенил-2-нитроэтан **26** мог бы служить репеллентом для паразитических насекомых. Гликозид циказин **28**, а также 3-нитропропионовая кислота **2** вызывают при проглатывании растений, которые их содержат, тяжелую картину отравления и тем самым могут защищать эти растения от поедания. В настоящее время высказывания такого рода являются большей частью спекулятивными. Понятно, что эта проблема должна быть тщательно изучена экологами в естественных условиях.

IV. БИОХИМИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ НИТРО- И НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ

Человек намеренно приводит в контакт с живым веществом большое количество синтетических соединений. По характеру воздействия на живой организм эти соединения можно условно разделить на две группы — токсичные вещества и лекарственные препараты. С точки зрения биохимиков между этими двумя группами соединений нет существенной разницы, поскольку и в том и в другом случае рассматривается воздействие их на живую материю. Когда мы вводили какое-то вещество в ткани с целью разрушения микроорганизмов, мы говорили о терапевтическом действии препарата, а если речь идет об инсектициде, то мы говорим о его токсичности для насекомых. Безусловно, к каждой группе агентов предъявляются свои особые, очень специфичные требования. Теперь рассмотрим различные соединения, поскольку наши знания о роли нитрогруппы в процессах метаболизма слишком отрывочны, чтобы можно было рассмотреть этот вопрос с подобного рода точки зрения. Кроме того, роль нитрогруппы во многих случаях можно признать относительно небольшой, но типы содержащих ее соединений представляют такой существенный интерес, что химик-органик найдет это обсуждение вполне уместным.

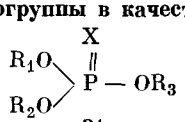
А. ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИЗ-ЗА ИХ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

1. Инсектициды

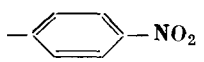
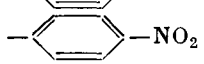
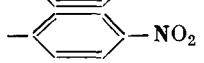
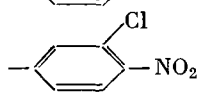
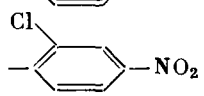
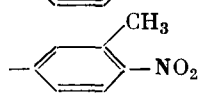
а. Эфиры фосфорной кислоты. Среди большой группы токсичных эфиров фосфорной кислоты имеется ряд соединений с нитрогруппой в качестве заместителя. Многие из этих веществ можно изобразить общей формулой **31** (заместители приведены в табл. 3). Большинство токсичных фосфорных эфиров [377] также можно представить общей формулой **31**, где X — кислород или сера, R_1 и R_2 — алкильная или арильная группы, а R_3 — нитроарильная или, реже, нитроалкильная группа. Токсическое действие этих эфиров является результатом ингибирования ацетилхолинэстеразы — фермента, необходимого для непрерывной передачи нервных импульсов от одной нервной клетки к другой. Передача электрического импульса через синапсы (соединения между отдельными нервными клетками), а также к мышечным клеткам происходит не непосредственно, а с помощью химических медиаторов. Синаптические соединения действуют, таким образом, как преобразователи электрических импульсов в химическую энергию. Химическим веществом, которое выделяется при действии нервного потенциала во время передачи нервного импульса, является ацетилхолин **32**, и до начала передачи этими клетками следующего нервного импульса ацетилхолин должен гидролизоваться под действием фермента ацетилхолинэстеразы [реакция (9)]. Если гидролиза не происходит, то обратная поляризация нерв-

Таблица 3

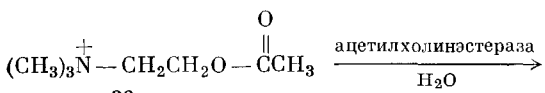
Примеры токсичных эфиров фосфорной кислоты общей формулы 31, имеющих нитрогруппы в качестве заместителей



31

Соединение	R_1; R_2	X	R_3
Паратион	C_2H_5; C_2H_5	S	
Параоксон	C_2H_5; C_2H_5	O	
Метилпаратион	CH_3; CH_3	S	
Хлортион	CH_3; CH_3	S	
Дикаптон	CH_3; CH_3	S	
Метатион	CH_3; CH_3	S	

ных окончаний становится невозможной и передача последующих нервных возбуждений затрудняется.



32

$$\longrightarrow (CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2CH_2OH + CH_3COO^- + H^+ \qquad (9)$$

Поэтому ясно, что любое соединение, способное помешать передаче нервных импульсов, обладает потенциальной способностью нарушать наиболее фундаментальные физиологические процессы.

Токсический эффект таких нитрофенильных эфиров фосфорной кислоты на животных почти полностью обусловлен фосфорилированием ацетилхолинэстеразы. Хотя образующиеся при гидролизе нитрофенолы обладают токсичным действием, количества этих веществ, как правило, относительно малы. Отравление организма скорее происходит в результате накопления аномально больших количеств ацетилхолина на нервных окончаниях. Первые симптомы отравления появляются после того, как блокировано приблизительно 20% ацетилхолинэстеразы. Первичные признаки отравления — тошнота, испарина, обильное слюноотделение, болезненные кишечные спазмы, дефекация, недержание мочи, слезотечение и потеря аппетита. Затем следуют мускульные судороги, спазмы, после чего наступает мускульная слабость и паралич. Симптомы, вызванные действием на центральную нервную систему не очень высоких доз, включают головокружение, появление мрачных предчувствий, беспокойства, бессонницы и кошмарных снов. Вслед за этим наблюдаются расстройства двигательной координации, ко ia, нарушение дыхания (по типу Чейна — Стокса) и, наконец, паралич и смерть.

Теперь уместно рассмотреть более подробно ферментативные реакции гидролиза, катализируемые ацетилхолинэстеразой. Они протекают согласно уравнению (10). В этой последовательности процессов фермент E и субстрат S (типа **32**) в быстрой обратимой реакции образуют комплекс E·S, который может затем реагировать с образованием ковалентно построенного промежуточного продукта ES′ и выделением части субстрата P_1. Последующая стадия (константа скорости k) включает разложение ES′ с регенерацией фермента и освобождением продукта P_2.

Для частного случая взаимодействия **32** и ацетилхолинэстеразы эти превращения можно схематически представить следующим образом *:

$$E + S \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} (E\cdot S) \xrightarrow{k_2} E\cdot S' \xrightarrow{k} E \qquad (10)$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad P_1 \qquad\qquad\quad P_2$$

На схеме 4 изображен фермент, в состав эстератического центра которого входят гидроксильная группа (обычно это гидроксил боковой цепи аминокислоты серина) и катализатор основного характера B, роль которого играет

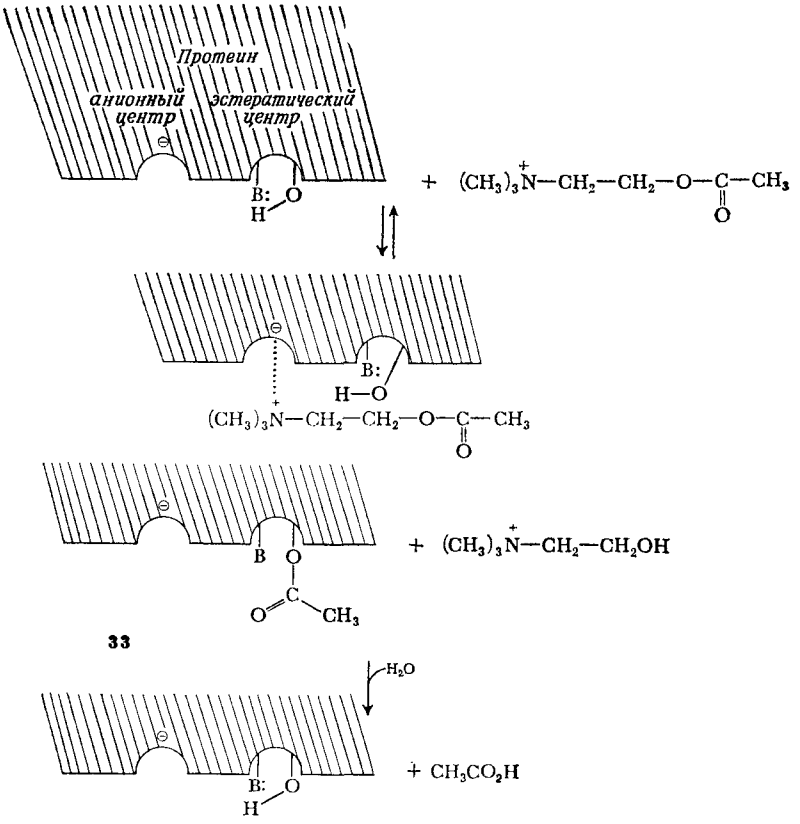
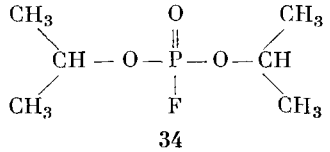


Схема 4. Гидролитическое действие ацетилхолинэстеразы [378].

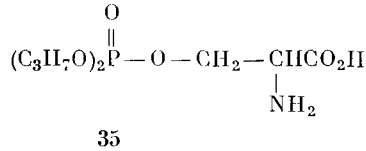
* По этому вопросу см. также: *Яковлев В. А.*, *Волкова Р. И.*, Исследование активных центров холинэстераз с помощью фосфорорганических ингибиторов, ДАН СССР, **146**, 217 (1962); *Кабачник М. И.* и др., Гидрофобные области активной поверхности холинэстераз, Усп. хим., 39, 1050 (1970); *Михельсон М. Я.*, *Зеймаль Э. В.*, Ацетилхолин (о молекулярном механизме действия), изд-во «Наука», Л., 1970.— *Прим. ред.*

имидазольный остаток боковой цепи аминокислоты гистидина. Кроме того, фермент имеет анионный центр, ответственный в основном за его специфичность. Исходя из данных ряда исследований [378], можно определить, что расстояние между анионным и эстератическим центрами составляет 2,5—6Å, что кажется вполне разумным, если исходить из размеров обычного субстрата **32** [378—380]. Вслед за образованием первичного комплекса E·S происходит общая реакция переэтерификации, катализируемая основанием, которая приводит к образованию промежуточного продукта — ацилированного фермента **33** и свободного холина. Концепция образования ковалентного комплекса ES′ в виде ацилированного фермента была выдвинута в работах Болза [381] и Хартли и Килби [382] и блестяще развита Бендером [383] и другими. В конце процесса ацилированный фермент **33** подвергается основному каталитическому гидролизу с регенерацией ферментов и освобождением карбоновой кислоты из соответствующей части исходной молекулы субстрата.

Токсические свойства фосфорных эфиров зависят от изменений относительных величин констант ацилирования k_2 и константы дезацилирования k [реакция (10)]. В ходе нормальной реакции гидролиза обе эти константы скорости велики, и фермент нервных клеток может по этой причине быстро разрушать **32**, который освобождается во время передачи нервных импульсов. Небольшие количества фермента, присутствующие в этих тканях, могут катализировать гидролиз больших количеств **32**. Однако токсичные фосфорные эфиры приводят к образованию гораздо более стабильного фосфорилированного промежуточного производного фермента [382, 384—386], для которого величина k очень мала. Впервые это было установлено при исследовании механизма действия диизопропилфторфосфата (ДФФ) — отравляющего вещества (**34**) нервно-паралитического действия [382]. Фосфатная группа, как



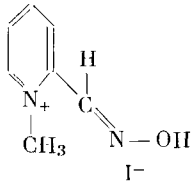
34



35

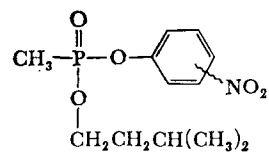
и можно было ожидать, ковалентно связывается с гидроксилом серина активного центра фермента [387], и после полного гидролиза белка можно выделить фосфорилированное производное серина **35**.

Было бы не совсем правильно утверждать, что ацетилхолинэстераза необратимо подавляется токсичными фосфорными эфирами, хотя при нормальном физиологическом состоянии организма это действительно так, ибо имеются такие соединения, которые могут снять токсический эффект, обусловленный фосфорилированием ферментов. Следуя указаниям Вильсона [388, 389], удалось синтезировать ряд соединений с мощными нуклеофильными группировками, расположенными на определенном расстоянии от катионной группы. Реакционноспособная группировка этих соединений связывается с ферментом в такой подходящей пространственной ориентации, которая способствует реакции с фосфатной группой, находящейся в серине на активном участке фермента [390—394]. Одним из самых полезных соединений указанного типа является иодметилат 2-пиридинальдоксима (**36**).



36

Поскольку известно, что **34** является мощным необратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы, то для проявления биологической активности присутствие нитроалкильного или нитроарильного заместителя необязательно. Роль нитрогруппы состоит скорее в том, что она влияет на реакционную способность и придает веществу некоторые желательные характеристики, например специфичность действия и летучесть. Влияние нитрогруппы на реакционную способность можно проиллюстрировать работами Маркова и сотр. [395], изучавших реакции ряда *м-* и *п*-нитрофенилфосфатов и фосфонатов с ацетилхолинэстеразой, а также реакции *мета-* и *пара*-изомеров **37**. Для *пара-* и *мета*-изомеров **37** соответственно k_2 составляет $1{,}4 \cdot 10^3$ и $1{,}6 \cdot 10^7$ л/(моль·с) [см. реакцию (10)]. Интересно, что скорости щелочного гидролиза этих двух соединений очень близки [396]. Другое очевидное преимущество соединений типа **37**, имеющих нитрофенильные заместители, заключается



37

в том, что они имеют ограниченную летучесть; этим свойством должны обладать вещества, исследуемые как относительно неселективные яды в конкретных областях.

Продукт P_1 [реакция (10)], который выделяется при фосфорилировании ацетилхолинэстеразы соединениями типа **37**, представляет собой производное нитрофенола. Если это *пара*-изомер нитрофенола, то при физиологических значениях pH он будет в значительной степени ионизован, поскольку его pK_a равно 7. Поэтому эти соединения являются превосходными фосфорилирующими реагентами in vivo; одной из групп, которая может отщепляться в реакции нуклеофильного замещения, является относительно устойчивый нитрофенильный анион, отщепляется он относительно легко. Поскольку нас особенно интересует метаболизм нитросоединений in vivo, наибольшее внимание при рассмотрении метаболизма инсектицидов, приведенных в табл. 3, будет уделено дальнейшим превращениям нитрофенильной группы.

Метаболизм паратиона в организме коровы может протекать по разным направлениям, но основное направление (схема 5) связано с восстановлением и гидролизом или замещением серы кислородом, или обоими этими процессами [377]. Как уже было показано на примере превращения паратиона в параоксон, протекание реакции замещения серы кислородом — необходимое условие активации соединения in vivo [397, 398]. Процесс активации ускоряется коферментами НАД·H_2 и НАДФ·H_2 [399]. Следует заметить, что процесс активации катализируется ферментом, и в некоторых случаях скорости процесса различаются в зависимости от пола животного. Например, активация паратиона протекает почти в десять раз быстрее у самок крыс, чем у самцов [400], что свидетельствует об избирательной токсичности этого соединения по отношению к самкам [401]. Аналогичные реакции активации (хотя и не обязательно связанные с полом) наблюдаются и у насекомых [402, 403]. Не удивительно, что ряд метаболических ядов, таких, как иодацетат, цианиды, хлорпикрин и азид-ион, действуют как ингибиторы процесса активации [403].

Установлено, что метаболизм паратиона в организмах крыс [404] или у собак протекает иначе, чем в организме коров (схема 5), поскольку лишь небольшая часть дозы паратиона, введенного крысам или собакам [405], выделяется в виде аминопроизводных. В крови и моче жвачных животных были обнаружены большие количества аминофенолов [406, 407]. Очевидно,

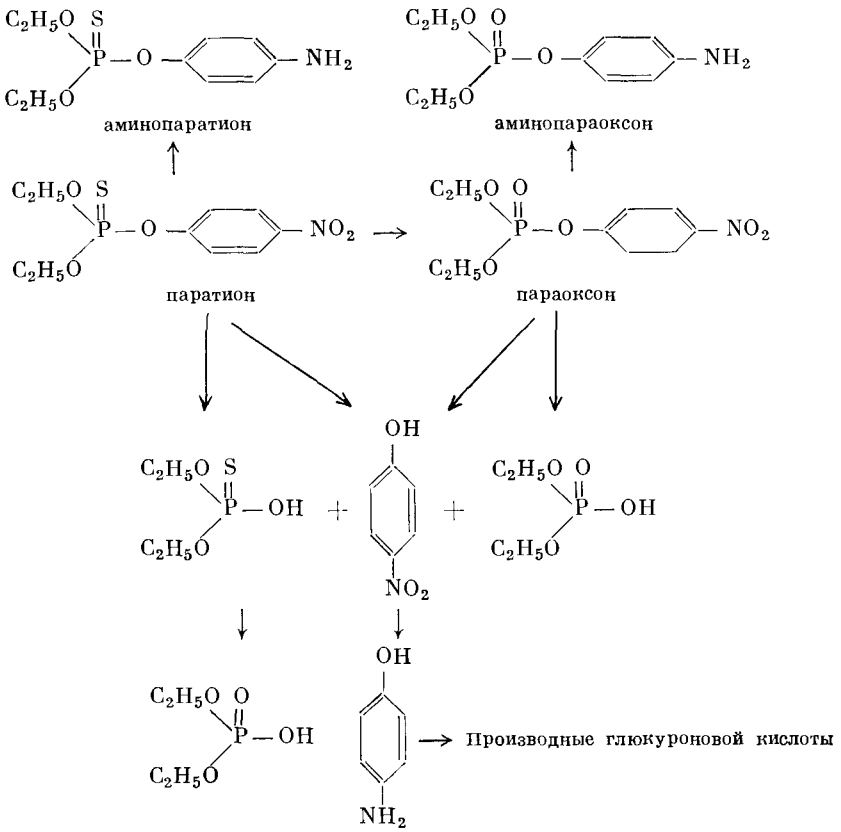
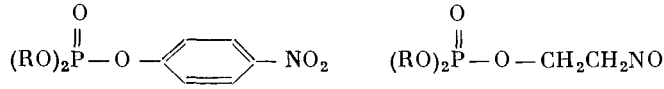


Схема 5. Метаболизм паратиона в организме коровы [377].

они образуются под действием большого числа микроорганизмов в рубце жвачных животных. Известно, что многие метаболические реакции, протекающие в организме жвачных животных, отличаются от метаболических реакций, протекающих в организме других животных, у которых отсутствует необычайно активная микрофлора рубца и связанных с ним смежных органов. С практической точки зрения это, например, означает, что приведенные в табл. 3 инсектициды не очень токсичны для жвачных.

Различия в эффектах, вызываемых восстановлением нитрогруппы при инсектицидном действии таких арил- и алкилнитросоединений, как **37a** и **38**, вполне заметны. В случае ароматических нитросоединений восстанов-



37a **38**

ление нитрогруппы будет резко снижать электронооттягивающие свойства ароматического кольца: у *n*-аминофенола и *n*-нитрофенола pK_a равно 9,4 [409] и 7 соответственно. В результате чувствительность фосфатного эфира к нуклеофильной атаке снижается. В то же время при восстановлении нитрогруппы в **38** образуется алкиламин, который будет протонироваться при физиологических значениях pH, и в результате фосфатная группа станет даже еще более активной по отношению к нуклеофильным реакциям замещения. Аналогичные ситуации наблюдаются и в случае эфиров α-амино-

кислот, которые чрезвычайно быстро гидролизуются в относительно разбавленных щелочных растворах.

Устранение сублетального токсического действия и спонтанная активация холинэстеразы у насекомых происходят гораздо быстрее, чем у млекопитающих [408]. Эти процессы, разумеется, протекают через стадии гидролиза. В табл. 4 [410] приведены относительные доли выделенных продуктов гидро-

Таблица 4

Продукты гидролиза некоторых инсектицидов в организме американских тараканов [409]

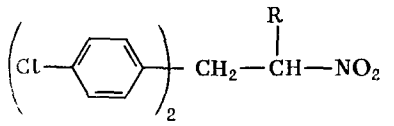
Инсектицид	Продукты гидролиза, %			
	$(RO)_2P(O)OH$	$(RO)_2P(S)OH$	$RO\diagdown\atop HO\diagup$P(O)OX	$RO\diagdown\atop HO\diagup$P(S)OX
Паратион $(C_2H_5O)_2P(S)O-C_6H_4-NO_2$	28	67	3	2
Метилпаратион $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_4-NO_2$	27	47	3	23
Хлортион $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(Cl)-NO_2$	2	97	Следы	1
Дикаптон $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(Cl)-NO_2$	3	93	Следы	4

лиза после введения различных инсектицидов тараканам. В каждом случае при гидролизе легче всего отщепляется нитрофеноксильная группа, хотя при введении метилпаратиона образуются значительные количества диэфира фосфорной кислоты, содержащего неизмененную нитрофенильную группу. Возможно, это обусловлено меньшими пространственными препятствиями со стороны метильной группы в отличие от этильной группы самого паратиона. Этот эффект компенсируется введением в ароматическое кольцо таких заместителей, как хлор, о чем свидетельствуют результаты, полученные для двух последних соединений, указанных в табл. 4. В связи с этим несомненно важно, что, например, pK_a 3-хлор-4-нитрофенола почти на одну единицу меньше, чем у *п*-нитрофенола [411, 413]. Очевидно, должно существовать очень строгое равновесие между гидролитической нестабильностью, летучестью, растворимостью и токсичностью используемых соединений для тех организмов, которые не должны подвергаться воздействию этого соединения.

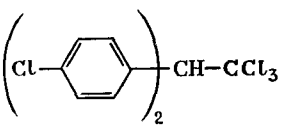
б. Хлорпикрин. Трихлорнитрометан, или хлорпикрин, использовался в течение некоторого времени как фумигант в сельском хозяйстве. Это соединение, будучи мощным ядом, уничтожает насекомых, грибы, сорняки и обитающих в почве нематод. Оно имеет резкий запах, который можно почувствовать даже при таких низких концентрациях, как 8—5 мкг/л; этот резкий запах действует как предупреждение, и поэтому хлорпикрин можно добавлять к фумигантам с менее резким запахом, чтобы обнаруживать их присутствие. Хлорпикрин обладает также сильным раздражающим действием и применялся как лакриматор во время первой мировой войны. Эти его свойства связаны в основном с присутствием в молекуле хлора. Хлорпикрин также действует как окислитель, вызывая образование дисульфидных мостиков между цистеиновыми остатками восстановленного гемоглобина [413] [реакция (11)], причем присутствие нитрогруппы может способствовать возникновению метгемоглобинемии.

$$2R-SH+2ClR' \longrightarrow 2HCl+R-S-S-R+R_2 \qquad (11)$$

в. Нитроаналоги ДДТ. Соединения общей формулы **39**, где R — метил или этил, обладают, как и родственные им вещества, например ДДТ **40**, значительной биологической активностью и оказывают ярко выраженное



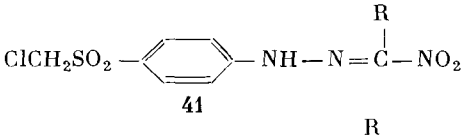
39



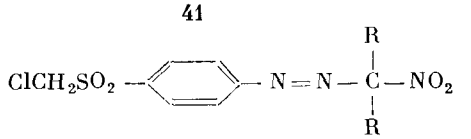
40

инсектицидное действие, хотя их эффективность может снижаться по мере развития резистивности у отдельных рас [414].

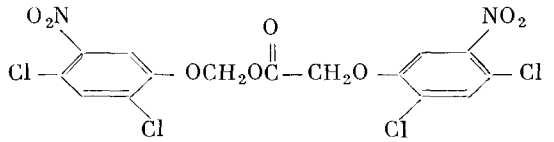
г. Другие вещества. Инсектицидной активностью обладают и такие соединения, как, например, **41** и **42**, полученные конденсацией *п*-хлорметилсульфонилфенилдиазонийхлорида с нитропарафинами [415]. Они значительно отличаются по своему действию на различные типы насекомых. Нитропроизводные феноксиуксусных кислот, широко используемые как гербициды, обладают также активностью против клещей (акарицидной активностью). Следовательно, соединения типа **43** и **44** могут оказаться пригодными [416, 417] для борьбы с насекомыми, являющимися переносчиками опасных болезней.



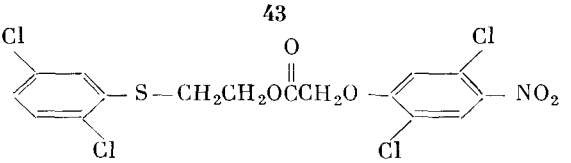
41



42



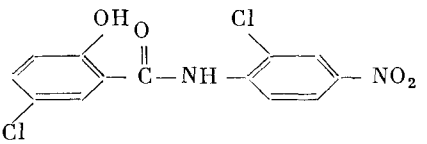
43



44

2. Средства против моллюсков

Некоторые виды моллюсков, в частности пресноводные улитки, известны как переносчики болезней или как садовые вредители. N-(2-Хлор-4-нитрофенил)-5-хлорсалициланилид (**45**) проявляет биологическую активность по отношению к моллюскам даже при таких низких концентрациях, как 0,3 мг/л.

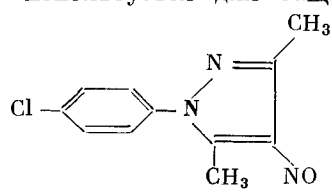


45

Положение нитрогруппы в ядре имеет большое значение [418]. 2-Нитросоединение проявляет только 1/3 биологической активности 4-нитросоединения, а активность 3-изомера ниже в 300 раз. Восстановление нитрогруппы в аминогруппу приводит к гораздо менее активному соединению. Соединение **45** очень мало токсично для млекопитающих. При пероральном введении **45** крысам LD_{50} превышает 5 г/кг. Поскольку **45** проявляет также активность и против ленточных червей, это соединение стало использоваться в терапевтической практике; более подробно об этом говорится в разд. IV,Б, 1в.

3. Фунгициды

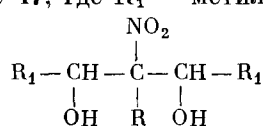
Различные грибы приносят большие экономические убытки, так как в процессе своего роста они вызывают гибель растений или приводят к порче продуктов при хранении. Введение нитрогруппы в различные алифатические или ароматические углеводороды часто приводит к соединениям, обладающим фунгицидной активностью [419]. Одновременное галогенирование этих соединений еще больше повышает их эффективность. *n*-Нитрофенол проявляет фунгицидные свойства и используется для защиты изделий из кожи.



46

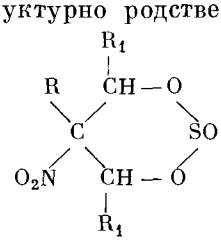
Нитрозопиразол **46** также обладает фунгицидной активностью, хотя это соединение еще не нашло широкого применения [420].

Производные 2-нитропропандиола-1,3 (**47**) также проявляют фунгицидную активность, в частности, против опасных фитопатогенных грибов [421, 422]; к обладающим фунгицидной активностью веществами такого типа относятся, например, соединение **47**, где R_1 — метил или изобутил, а R — бром,

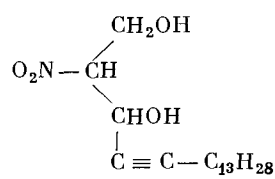


47

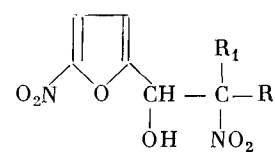
и структурно родственные нитросоединения **48**—**50** [423—425].



48

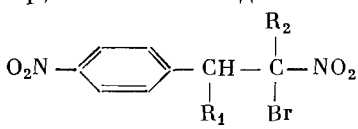


49

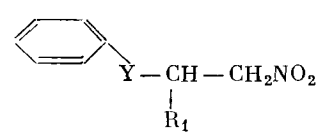


50

Мощными фунгицидами являются жирноароматические нитросоединения, как, например, **51** и **52**. Соединение **51** обнаруживает особенно заметную



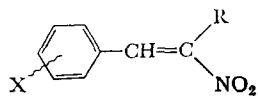
51



52

активность, когда нитрогруппа находится в *пара*-положении, а R_1 — бром или метоксигруппа [426]. Соединения типа 52, где Y — сера или селен, активны как фунгициды и акарициды [427, 428].

Последняя группа фунгицидов, которую мы рассмотрим,— это нитроолефины, производные 2-нитростирола. Сам 2-нитростирол 53 (X = H) — фунгицид, используемый в медицине и сельском хозяйстве [426, 429], а его



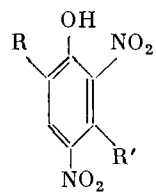
53

м- или *п*-фторпроизводные представляют собой мощные инсектициды [430, 431]. Соединения 52, где Y — сера или селен, а R_1 — фенил, обладают как фунгицидной, так и акарицидной активностью. Тот факт, что ряд таких насыщенных соединений, как 52, проявляет фунгицидную активность, снижает достоверность одной из гипотез, которая могла бы быть выдвинута для объяснения биологического действия 53. Хьютрик и сотр. [432] изучали свойства ряда производных нитростирола. Они отметили, что нитрогруппа — сильный электронооттягивающий заместитель, и этот эффект в некоторых случаях усиливается при введении в молекулу галогена. Поскольку двойная углерод-углеродная связь может быть в значительной степени активирована по отношению к реакциям нуклеофильного присоединения, возможно, что биологическая активность может быть обусловлена реакциями с различными биологически важными нуклеофилами [433], например сульфгидрильной группой. Если это действительно так, то для проявления биологического действия насыщенное соединение, по-видимому, должно сначала превращаться в ненасыщенное соединение или же биологическое действие таких насыщенных соединений, как 51 или 52, должно осуществляться по какому-либо совершенно иному механизму.

4. Гербициды

Проблема создания эффективных гербицидов имеет два аспекта. Можно подобрать соединения, токсичные для всех видов растений или, что более необходимо, найти такие вещества, которые проявляли бы селективную токсичность. Наличие или отсутствие нитрогруппы не имеет прямого отношения к специфичности, так что весь спектр активности различных гербицидов здесь подробно рассматриваться не будет.

а. Производные динитрофенола. Установлено, что гербицидной активностью обладают различные производные динитрофенола. К числу самых эффективных производных относятся соединения с общей формулой 54 [434—439]. Ньянка и Брауне [440] недавно рассмотрели активность ряда таких соединений, их сложных и простых эфиров и сделали ряд заключений,



54

касающихся эффективности этих соединений. Ароматические сложные эфиры, карбонаты или простые эфиры, полученные из соединений, приведенных в табл. 5, оказались значительно менее активными, чем свободные фенолы

Таблица 5

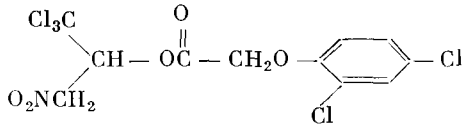
Динитрофенильные производные с гербицидной активностью [440]

Соединение	Общепринятое название	R	R′
55	ДНОК	CH_3	H
56	Диносеб	$CH(CH_3)C_2H_5$	H
57	Динотерб	$C(CH_3)_3$	H
58	Диносам	$CH(CH_3)C_3H_7$	H
59	—	$CH(CH_3)C_2H_5$	CH_3
60	Мединотерб	$C(CH_3)_3$	CH_3

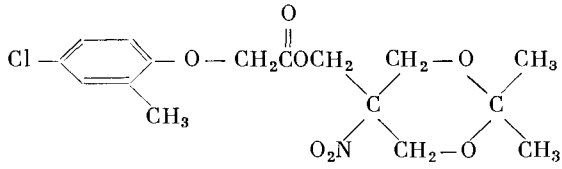
В то же время ацетилирование фенолов повышает их активность, хотя сложные эфиры с более длинными цепями обладают неодинаковой активностью. Это может быть результатом того, что облегчается проникновение веществ к биологическим рецепторам, после чего сложные эфиры гидролизуются до свободных фенолов. Самыми активными веществами оказались **57** и **60**.

Такая активность была приписана [441] способности этих фенолов давать относительно стабильные свободные радикалы, которые могут нарушать жизненно важные процессы в растениях [440]. Аналогичная гипотеза была выдвинута для объяснения акарицидной активности этих фенолов. Опираясь на большое число наблюдений, Кирби и сотр. [443] пришли к выводу, что максимальную гербицидную и фунгицидную активность проявляют либо 2,4-, либо 2,6-динитрофенолы [443]. Сравнение моно-, ди- и тринитрофенолов показало, что максимальной биологической активностью обладают динитрофенолы [444, 445]. Механизм токсического действия этих фенолов остается неясным. Хотя можно предполагать, что алкилнитрофенолы образуют относительно реакционноспособные свободные радикалы, нельзя отвергать и другое объяснение, основанное на разобщении фундаментальных процессов окислительного фосфорилирования. Например, как 2,4-, так и 2,6-динитрофенолы действуют как мощные разобщающие агенты в процессах окислительного фосфорилирования [446]. Механизм действия этих гербицидов остается интересной проблемой.

б. Другие вещества. Наличие избирательной гербицидной активности феноксиуксусных кислот стимулировало синтез и изучение их нитропроизводных. Согласно Секстону [447], существенную роль в действии этих гербицидов играет взаимное пространственное расположение ароматического кольца и эфирной группировки. Так, например, эфиры *цис-* и *транс*-коричных кислот различаются по своей активности. Избирательная гербицидная активность проявляется такими соединениями, как **61** и **62**. Но поскольку их



61

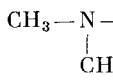


62

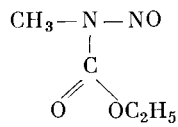
можно рассматривать как производные хлорфеноксиуксусной кислоты, то остается неясным, в какой степени нитрогруппа влияет на биологическую активность [448, 449].

5. N-Нитрозосоединения с канцерогенными свойствами

N-Нитрозосоединения, например диметилнитрозоамин (**63**) и N-нитрозо-N-метилуретан (**64**), обладают очень интересными химическими свойствами, но, к сожалению, чрезвычайно опасны. Сообщение ряда промышленных лабораторий о токсичности **63** [450] побудило Барнеса и Мейджи исследовать



63



64

действие веществ этого типа на крыс. Дозы **63** менее 25 мг на килограмм веса тела приводят к глубоким поражениям печени, а также к кровоизлияниям в печени и легких и в итоге к смерти [451]. Подобная токсичность была отмечена и для целого ряда других животных, включая кроликов и собак [450, 451]. Это соответствует наблюдениям, сделанным на химических предприятиях [452—454], и характерно для целого ряда нитрозосоединений [455]. Патологические изменения, происходящие в различных тканях под влиянием N-нитрозосоединений, подробно описаны в обзоре [456].

Токсические свойства N-нитрозосоединений, которые представляют значительный биологический интерес и должны быть предметом пристального внимания химиков, работающих с этими соединениями, заключаются в их мощном канцерогенном характере [456]. К этому выводу первыми пришли Мейджи и Барнес [451] после тщательного изучения токсических свойств **63**.

а. Токсичность и канцерогенные свойства. Ряд N-нитрозосоединений обладает высокой токсичностью, вызывая разрушение печени и легких, кровотечение, конвульсии и кому. Во многих случаях токсичные дозы очень малы (табл. 6). Токсичность **64** [460, 461] и особенно его канцерогенные свой-

Таблица 6

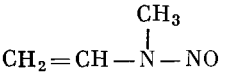
Острая токсичность N-нитрозосоединений [455, 458, 459]

Соединение	Острая пероральная доза LD_{50} для крыс, мг/кг
N-Нитрозодиметиламин	27—41
N-Нитрозодиэтиламин	216
N-Нитрозо-*н*-бутилметиламин	130
N-Нитрозо-*трет*-бутилметиламин	700
N-Нитрозо-*трет*-бутилэтиламин	1600
N-Нитрозометилфениламин	200
N-Метил-N-нитрозоуретан	240

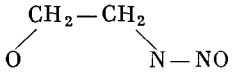
ства привели некоторых химиков к мысли использовать в качестве исходного вещества для получения диазометана *п*-тозилметилнитрозамин, поскольку последний гораздо менее опасен [462, 463].

Мейджи и Барнес [456] установили, что «никакой корреляции между острой токсичностью и канцерогенной активностью не существует». С момента появления их первоначального сообщения [457] о развитии злокачествен-

ных опухолей печени у крыс после введения **63** список работ, в которых имеются сообщения о канцерогенном характере N-нитрозосоединений, значительно увеличился. Многие из этих данных подробно рассматриваются в блестящем обзоре Мейджи и Барнеса [456]. Несомненно, что самый важный вывод заключается в том, что для развития злокачественных опухолей в различных органах достаточно одноразового введения вещества. Например, однократного перорального введения **64** достаточно для появления опухолей желудка и пищевода у крыс [464]; однократные ингаляции N-нитрозо-N-метилвиниламина (**65**) вызывают развитие рака носоглотки у крыс [456]. Пероральное введение нескольких доз N-нитрозоморфолина (**66**) приводит к образованию опухолей почек [466], тогда как многократное локальное

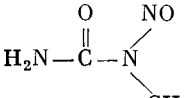


65

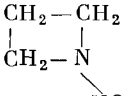


66

нанесение N-нитрозо-N-метилмочевины (**67**) на кожу мышей и хомяков приводит к развитию рака кожи [467].



67

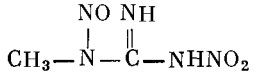


68

Подобные же данные можно привести для многих N-нитрозосоединений, вводимых различными способами в течение разных периодов времени и вызывающих развитие разнообразных видов рака в различных органах целого ряда подопытных животных [456].

Различие между высокой токсичностью и канцерогенной активностью N-нитрозосоединений подробно описано в сообщении, касающемся свойств N-нитрозоазетидина (**68**). Это вещество, как установлено, обладает низкой токсичностью (LD_{50} для крыс окончательно не установлена, но от доз 1,6 г/кг веса тела погибли только 2 из 5 крыс [468]). Соединение **68** вводилось 20 крысам в течение 46 дней (по 5 мг в день). Из 16 крыс, выживших после 80 недель, у 15 были обнаружены опухоли [468]. Опухоли поражали легкие, почки, печень, надпочечники, кишечник, матку, грудные железы и другие органы. Такие же, но менее заметные изменения наблюдались у мышей.

б. Мутагенные свойства. Важным свойством N-нитрозосоединений является их способность выступать в роли мутагенов. Это свойство было приписано способности таких веществ разрушать хромосомы [469]. Такие вещества, как N-метил-N-нитрозо-N-нитрогуанидин (**69**), обладают чрезвычайно мощными мутагенными свойствами, вызывающими, например, развитие большого числа мутантных бактерий.



69

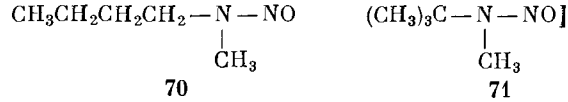
Возможно, мутагенными свойствами таких соединений, как **69**, объясняются пороки развития у эмбрионов крыс, если **69** вводится самкам крыс на 15-й или 16-й день беременности [470]. В работе [372] говорится также о подобном тератогенном действии метилазоксиметанолгликозида циказина.

По-видимому, между канцерогенными и мутагенными свойствами этих соединений существует связь. Например, **69** — мощный мутагенный агент, а также сильный канцероген, и при одноразовом введении может вызвать образование злокачественной опухоли желудка у крыс [471]. В то же время

N-этил-N-*трет*-бутилнитрозамин не является ни канцерогеном [472], ни мутагеном [473], по крайней мере для тех организмов, на которых его испытывали. Более подробное обсуждение этой сложной зависимости представлено в работе [456].

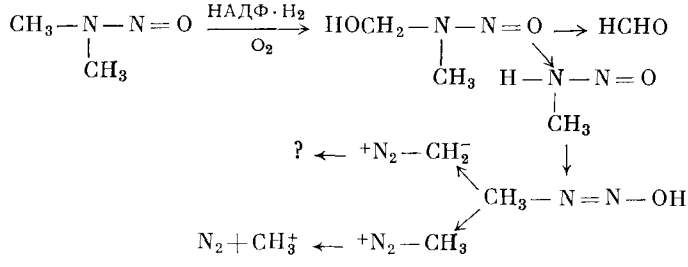
в. Биохимические реакции. N-Нитрозосоединения, по-видимому, относительно быстро метаболизуются у всех животных. Например, у крыс и мышей через 6—10 ч после введения **63**, меченного ^{14}C, образуется большое количество $^{14}CO_2$, содержащего изотоп [474]. В аналогичных опытах с **63**, меченным ^{15}N, наблюдается образование содержащих изотоп мочевины и белка; это указывает на то, что нитрозогруппа, так же как и аминогруппа, метаболически превращается в аммиак, который находится в равновесии с эндогенным «резервным» аммиаком организма [475]. Таким образом, механизм действия канцерогенных N-нитрозосоединений объяснить трудно, поскольку такие вещества могут в значительной степени метаболизироваться по путям, которые имеют большое значение для нормального состояния животного.

Сложность интерпретации сильных канцерогенных свойств N-нитрозосоединений связана с тем, что трудно провести различие между нормальными метаболическими взаимодействиями и взаимодействиями с различными биологическими рецепторами в процессе канцерогенеза. Однако в этой области ведется интенсивная работа, и поэтому интересно обсудить по крайней мере одну важную гипотезу, выдвинутую для объяснения биологического действия таких веществ. Алкильные производные N-нитрозосоединений являются удобными исходными веществами для получения диазометана. Предполагается, что такие соединения, как **63**, могут метаболически разрушаться до диазоалканов типа диазометана, а последние выступают в качестве алкилирующих агентов, которые каким-то образом вызывают появление опухолей [476]. Такие соединения, как N-метил-N′-нитро-N-нитрозогуанидин (**69**), могут разлагаться в кислых средах до азотистой кислоты, а в щелочных — до диазометана, причем любое из этих веществ чрезвычайно токсично для составных частей живой клетки [477, 478]. Хит [476] запланировал эксперимент для проверки этой интересной гипотезы и оценки значения диазоалканов как токсичных метаболитов [476]. Он изучил физиологическое действие, вызываемое двумя изомерными нитрозаминами, а именно *н*-бутилметилнитрозамином (**70**) и *трет*-бутилметилнитрозамином (**71**) [476]. Заметим, что изомер с неразветвленной углеродной цепью может разлагаться, так же как диметилнитрозамин, с образованием либо диазометана, либо



70 **71**

иона метилдиазония [реакция (12)] [477, 478]. *трет*-Бутильное производное, не имеющее α-водородных атомов, не может разлагаться до диазоалкана. Действительно, оказалось, что в печени крыс, которым вводили **70**, происходят заметные патологические изменения, в то время как после введения больших количеств **71** наблюдались лишь незначительные изменения.



Эти результаты были дополнены проверкой метаболизма меченных ^{14}C **70** и **71** у крыс [479]. При метаболизме **70** быстро образуется меченая двуокись углерода, что вновь подтверждает основное направление процесса, и всего лишь несколько процентов изотопа углерода, входящего в **71**, превратилось в двуокись углерода. Это заметное различие в степени метаболизма **71** и **70** соответствует их столь же существенному различию в канцерогенном и токсическом действии.

Таким образом, вполне вероятно, что канцерогенные свойства таких N-нитрозосоединений проявляются в тех случаях, когда возможно их метаболическое превращение в моноалкилнитрозамины, диазоалканы или диазониевые производные [479]. Основываясь на этом факте, химик мог бы предположить, что важным условием для проявления канцерогенности N-нитрозопроизводных является возможность алкилирования ими некоторых составных частей клетки. Действительно, в настоящее время изучение такого типа алкилирования белков [480] и нуклеиновых кислот [481—491] представляет важную область исследования. Как оказалось, одним из важнейших процессов, протекающих в организме, является реакция метилирования [481, 484] или этилирования [485] азотистых оснований, присутствующих в клеточных рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислотах. В опытах с **63** in vivo главным продуктом являлся 7-метилгуанин (**30**); о нем уже говорилось ранее в связи с биохимическим действием родственного канцерогенного N-нитрозосоединения циказина (разд. III,Б, 4). Действительно, тот же самый метилированный пурин можно обнаружить в гидролизатах рибонуклеиновых кислот печени крыс, которым вводили такие циклические N-нитрозосоединения, как N-нитрозопирролидин [486]. Соединение **30** было выделено как из рибонуклеиновых, так и из дезоксирибонуклеиновых кислот крыс, обработанных либо **63**, либо циказином **28** [374].

Учитывая мутагенные [469] свойства N-нитрозосоединений [492—495], а также зависимость канцерогенности с генетическими свойствами клеток, вполне можно допустить, что появление опухоли обусловлено алкилирующей способностью N-нитрозосоединений. Эта гипотеза сейчас интенсивно исследуется [456]. Однако в последнем сообщении высказано предположение, что метилирование гуанина или цитозина не является результатом мутагенного действия, вызываемого такими соединениями, как нитрозогуанидины [491]. Таким образом, в настоящее время пока еще нельзя сказать точно, что алкилирование наследственного вещества клетки или фактически алкилирование любых веществ, входящих в состав клетки, является причиной канцерогенности. В любом случае вполне понятно, что N-нитрозосоединения представляют собой чрезвычайно опасные вещества, особенно по той причине, что их действие не удается обнаружить в течение длительного времени после прекращения работы с ними. Еще больше пугает вывод Мейджи и Барнеса; согласно полученным ими данным, одноразовый контакт с некоторыми N-нитрозосоединениями может привести к развитию злокачественных опухолей.

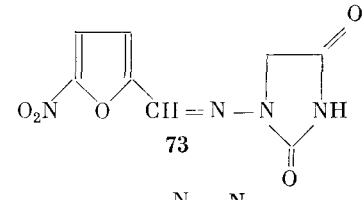
Б. ВЕЩЕСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИЗ-ЗА ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

1. Препараты, применяемые для борьбы с живыми организмами в теле больного

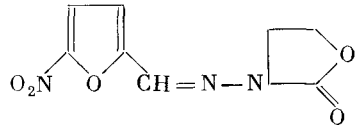
а. Антибактериальные препараты. К числу самых важных антибактериальных препаратов относятся нитрофураны [496]. Додд и Штильман [497] при изучении зависимости между структурой и активностью в ряду различных фурановых производных обнаружили, что соединения, имеющие нитрогруппу в положении 5, проявляют повышенную антибактериальную активность по сравнению с производными, имеющими, например, просто боковую цепь в положении 2 [497]. Развитие этих исследований привело к синтезу

таких соединений, как семикарбазон 5-нитро-2-фурфурилальдегида (**72**; нитрофуразон), N-(5-нитро-2-фурфурилидин)-1-аминогидантоин (**73**; нитрофурантоин) и 3-(5-нитрофурфурилиденамин)оксазолидинон-2 (**74**; фуразолидин). Эти вещества являются мощными антибактериальными средствами широкого спектра действия.

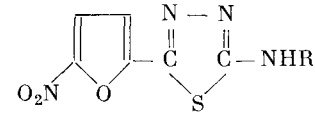
72



73

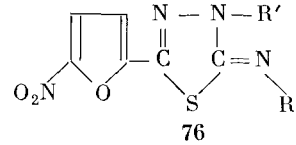


74

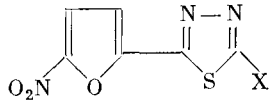


75

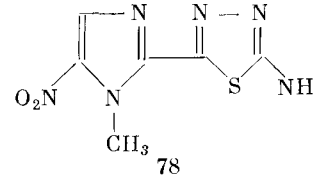
Соединение **73** применяют перорально при лечении инфекционных заболеваний мочевых путей. Другие соединения проявляют активность против грибов и простейших. Среди близких по структуре производных находятся соединения общих формул типа **75**—**77** (где R и R′ — алкильные и арильные группы,



76



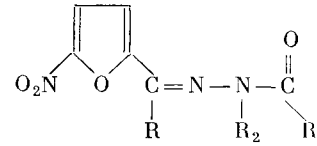
77



78

а X — галоген или феноксигруппа). Недавно было показано, что соединение **78** является мощным противомикробным и противопаразитарным средством с широким спектром действия [498].

Все перечисленные соединения имеют одинаковый структурный фрагмент, удаление нитрогруппы из положения 5 значительно снижает их антибактериальные свойства. Хотя содержащийся в боковой цепи заместитель типа гидразинового остатка и может иметь некоторое биологическое значение, но скорее всего он просто влияет на проникновение лекарства в нужное место организма или (и) уменьшает степень его гидролитического распада [499]. Не удивительно, что одним из механизмов метаболизма и детоксикации таких антибактериальных препаратов, как **72**, является восстановление нитрогруппы [501, 502]. Описано получение аминофуранов из соединений, имеющих общую формулу **79**, где R_2 = H [503—505]. Однако, по-видимому, путь распада будет иным, если R_2 и R_3 в **79** являются частью циклической системы или алкильными группами [506]. Эти выводы были обобщены



79

в форме гипотетического пути биологического распада нитрофуранов [506] (схема 6). Узловой точкой предложенной схемы является превращение гипотетического оксима **80**, поскольку его изомер **80а** может подвергаться *транс*-отщеплению воды, образуя нитрил с открытой цепью. Показано, что такие нитрильные производные являются основными продуктами бактериального распада некоторых нитрофурановых соединений [506]. При обоих направлениях распада, безусловно, разрушается нитрофурановое кольцо, а как в этих, так и в других исследованиях было точно установлено, что сохранение нитрофуранового кольца важно для проявления бактерицидной активности [507—509].

Хирано и сотр. [510] провели интересное исследование зависимости антибактериальной активности нитрофуранов **72, 74, 81—84** в зависимости от ряда электронных параметров [510]. Они применили метод ЛКАО-МО для

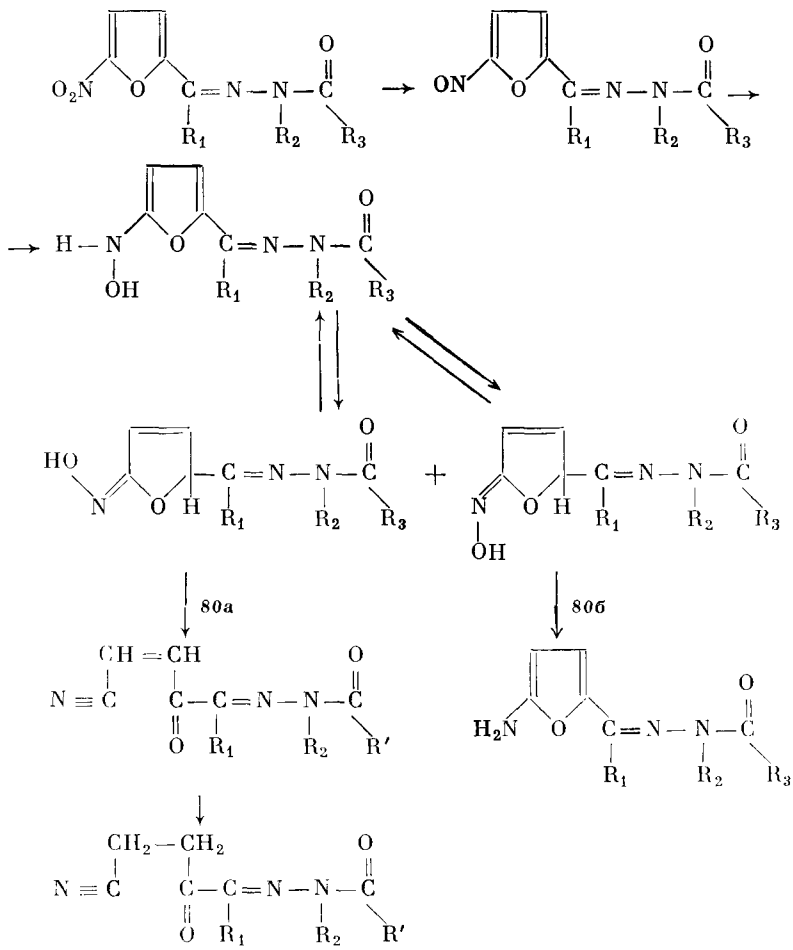
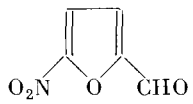


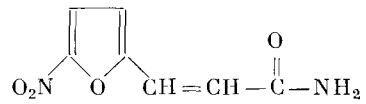
Схема 6. Постулированный путь распада нитрофуранов под действием аэробных микробов [506].

вычисления таких параметров, как нуклеофильная сверхделокализационная способность углеродного атома в положении 5 фуранового кольца, поскольку другие исследователи нашли [511], что этот параметр непосредственно связан

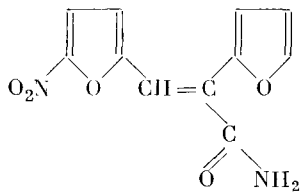
с антибактериальной активностью, проявляемой N-окисью 4-нитрохинолина.



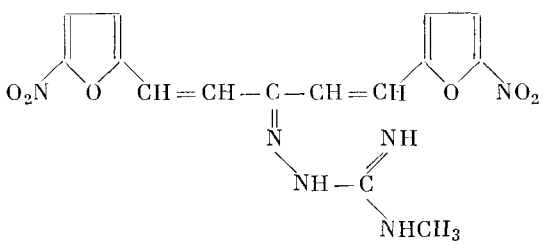
81



82



83



84

Однако, как было найдено, в случае нитрофуранов этот параметр не имеет связи с антибактериальной активностью (табл. 7).

Таблица 7

Электронные параметры и антибактериальная активность некоторых нитрофурановых производных [510]

Соединение	Индекс нуклеофильной реакционной способности	Энергия низшей незаполненной орбитали	Потенциал полярографического восстановления	Относительная антибактериальная активность
Фуран	0,72	—0,91	—	1000
Фурфураль	1,14	—0,36	—1,09	1000
2-Нитрофуран	0,12	—0,32	—0,43	100
81	1,91	—0,18	—0,08	25
72	1,87	—0,27	—0,18	7
82	1,61	—0,21	—0,15	6,2
74	1,87	—0,27	—0,11	5
83	1,54	—0,20	—0,16	1,5
84	0,78	—0,23	—0,14	1

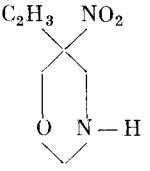
В таблицу включены значения энергий низшей незаполненной молекулярной орбитали, а также потенциал полуволны полярографического восстановления и антибактериальная активность веществ по отношению к *Staphylococcus aureus*, выраженная в разбавлении (микролитр/миллилитр), необходимом для проявления антибактериального действия. Никакой видимой корреляции между антибактериальной активностью и нуклеофильной реакционной способностью не наблюдается. Если другие факторы, такие, как проницаемость, диффузионная способность и растворимость этих веществ в клетках и тканях, одинаковы, то отсутствие корреляции позволяет предположить, что антибактериальная активность нитрофуранов не зависит от нуклеофильного замещения в положении 5 фуранового кольца. Такое замещение могло бы, вероятно, происходить с участием биологически важных тиольных соединений, содержащихся в микробах [511, 512].

Однако существует грубая корреляция антибактериальной активности с энергией низшей вакантной орбитали или тесно связанным с ней потенциалом восстановления (табл. 7). Таким образом, авторы предполагают, что восстановление производных нитрофурана является самым важным процессом в бактерицидном действии этих веществ [510]. Авторы считают, что НАД·H_2 (**2а**) выступает, вероятно, в таком процессе в роли кофермента. Они установили также с помощью графика Бенеши — Гильдебранда и метода спектрофотометрии, что происходит образование комплекса между 82 и НАД·H_2, и определили константу его ассоциации, равную $4 \cdot 10^3$ л/моль и относящуюся, вероятно, к комплексу состава 1 : 1. Это позволяет предположить, что ключевой реакцией на первой стадии бактерицидного действия нитрофуранов является образование молекулярного комплекса, в который, вероятно, входят промежуточные продукты, образующиеся в результате последовательного переноса электронов (см. схему 1). Таким образом, нитрофураны могут выступать как необратимо восстанавливаемые акцепторы, действующие, согласно схеме 1, после НАД·H_2, но до флавиновых коферментов (флавопротеинов). Однако недавно было показано, что некоторые замещенные нитрофураны являются эффективными конкурирующими ингибиторами растворимых клеточных ферментов нитроредуктаз, так что, возможно, для проявления биохимического действия этих препаратов не требуется никаких химических превращений [513].

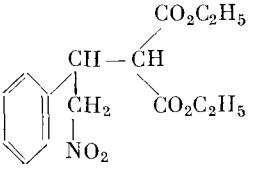
Если нитрофураны действительно проявляют свое биохимическое действие благодаря вмешательству в цепь переноса электронов в патогенном организме, то можно также предположить, что они обладают потенциальными свойствами, способными вызывать в организме больного токсичные реакции. Хотя точная биохимическая причина может быть и иной, однако при использовании нитрофуранов в медицинских целях действительно наблюдаются вредные физиологические последствия [513]. Эти побочные явления могут иметь форму желтухи и кажущейся болезни печени [514—517] или легочной эдемы [518—526], которую часто принимают за симптом сердечной недостаточности. Такое действие нитрофуранов может быть следствием аллергических реакций [525, 526]. Описана также гемолитическая анемия, появляющаяся при действии препаратов типа нитрофурантоина [513]; это заболевание обычно наблюдается среди небольшого процента негров и этнических групп, издавна населяющих Средиземноморье и Ближний Восток. Это явление приписывают генетической аномалии [527] красных кровяных клеток, а именно тому, что эритроциты этих индивидуумов содержат недостаточное количество фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Это в свою очередь приводит к аномально быстрому разрушению красных кровяных клеток в результате чего возникает анемия. Другим побочным действием, наблюдаемым при лечении производными нитрофурана, является полинейропатия, включающая как центральную, так и периферическую нервные системы [528—531].

Урбанский и сотр. [532—534] изучили эффективность ряда алифатических, ароматических и гетероциклических нитросоединений как противотуберкулезных препаратов. Известно, что противотуберкулезными свойствами обладают гидроксамовые кислоты [535—537], поэтому можно было ожидать, что различные нитросоединения также могут проявлять аналогичные свойства, поскольку в ходе восстановительного метаболизма нитрогруппы могут образовываться, по крайней мере как промежуточные продукты, гидроксамовые кислоты. Ряд веществ, испытанных Урбанским и сотрудниками, в том числе 5-нитро-5-этилтетрагидро-1,3-оксазин (85), α-нитрометилбензилмалоновый эфир (86), *п*-хлор-N-(3-метиламин-2-нитропропилиден)анилин (87) и 2-бром-2-нитро-5-метилгександиол-1,3 (88), показали хорошую противотуберкулезную активность in vitro. Ароматические N-окиси являются род-

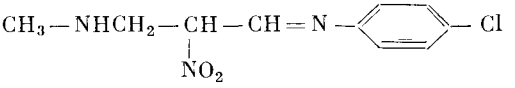
ственными по структуре этим веществам соединениями, которые можно рассматривать как



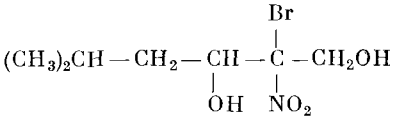
85



86

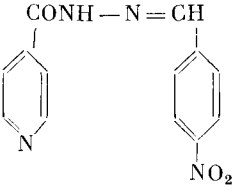


87

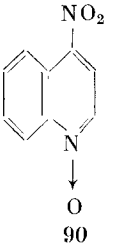


88

таутомеры гидроксамовых кислот. Убедительно доказано, что замещенные гидразиды являются активными противотуберкулезными агентами; в качестве примера можно привести гидразид 4-нитробензальизоникотиновой кислоты (**89**). Значительную антибактериальную и фунгицидную активность проявляют соединения типа **90**; введение нитрогруппы повышает биологическую активность этих соединений [538].

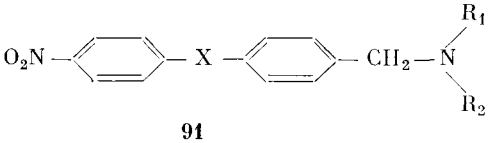


89



90

б. Препараты для лечения протозойных инфекций. Установлено [539, 540], что производные общей формулы **91** можно использовать для лечения протозойных инфекций. Одним из препаратов, наиболее эффективных против амебиаза, является хлорфепоксамид **91** (X = O, $R_1 = CH_2CH_2OH$ и $R_2 = COCHCl_2$).

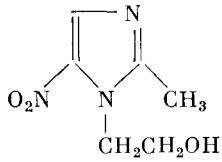


91

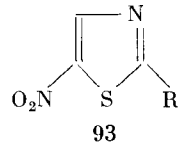
Хлорфеноксамид малотоксичен для организма больного при приеме внутрь, вероятно, потому, что плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. После однократного приема внутрь **91** его можно обнаружить в испражнениях в течение 48 ч [541]. В крови можно обнаружить лишь невысокие концентрации нитро- или аминопроизводных этого препарата, в то время как в моче были найдены как свободные, так и связанные аминопроизводные; около 8% введенной дозы выводится с мочой в виде нитросоединений. Можно предположить, что кишечная флора способна восстанавливать нитрогруппу таких соединений до аминопроизводных, и это может служить одним из способов детоксикации вещества.

Установлено, что производное нитроимидазола **92** эффективно против *Trichomonas vaginalis* как при местном лечении, так и при приеме внутрь [542]. Поскольку препарат эффективен даже при приеме внутрь, он, следо-

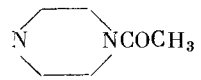
вательно, хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте.



92



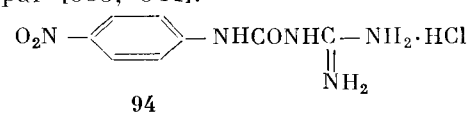
93

R = $NHCOCH_3$, NHCO — или 

Хотя терапевтические дозы **92** хорошо переносятся организмом, более высокие дозы вызывают ряд побочных эффектов, например нарушения деятельности нервной системы, выражающиеся в появлении дрожи, атаксии и мускульной слабости. Имеются также сообщения о желудочно-кишечных расстройствах, аналогичных тем, которые наблюдаются при введении нитрофурана, а также кожных и гематологических изменениях, вызванных, по-видимому, аллергическими реакциями.

Формулой **93** представлена группа родственных нитротиазольных соединений, обладающих главным образом противотрихомонадной активностью. Эти вещества отчасти напоминают нитроимидазольный антибиотик азомицин (III, A, 2a).

С этой точки зрения, вероятно, уместно будет упомянуть об N-(*n*-нитрофенил)-N′-амидинмочевине **94**; это соединение испытывалось как противомалярийный препарат [533, 544].



94

Оно проявляет также активность in vitro против *Mycobacterium tuberculosis* [52]. Нитрогруппа не увеличивает активности, но понижает токсичность по сравнению, например, с хлорсодержащим аналогом.

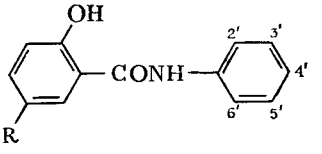
в. Антигельминтные препараты. Важная особенность терапевтических препаратов, применяемых для борьбы с кишечными глистами, состоит в том, что эти соединения плохо проникают через стенки кишечника после введения per os, поскольку в противном случае они могли бы вызвать общее отравление организма. Одним из широко применяемых в терапии нитросоединений является соединение **45** [545—547]. Лишь незначительная часть этого препарата абсорбируется кишечником в неизменившейся форме [548], и именно из-за плохой абсорбции оно эффективно только против кишечных глистов. Кишечные бактерии восстанавливают нитрогруппу до соответствующего амина, понижая тем самым эффективность лекарства. Терапевтическая эффективность этого и родственных соединений определяется наличием равновесия между абсорбцией кишечником и общим токсическим эффектом, который основан на разобщении процессов окисления и фосфорилирования.

Такие соединения, как **45**, были тщательно изучены с целью обнаружения зависимости между антигельминтной активностью in vivo и in vitro, активностью против моллюсков, а также эффективностью в качестве агентов, разобщающих окисление и фосфорилирование. Эти зависимости можно проиллюстрировать данными, приведенными в табл. 8 [418, 549]. Простое введение нескольких атомов галогенов ведет к увеличению антигельминтной активности, но оно сопровождается повышением токсичности для больного. У таких соединений отсутствует разобщающая активность. Введение нитрогруппы в положении 4′ приводит к производному, обладающему достаточной широтой терапевтического действия. Нужно также отметить, что терапевти-

чески эффективными веществами являются также соединения, которые действуют как сильные разобщающие агенты процесса окислительного фосфорилирования. В табл. 8 приведены два соединения, полностью излечивающие от

Таблица 8

Некоторые данные о влиянии строения на активность, полученные для производных фенилсалициланилида [418—549]



Заместители					Антигельминтная активность		Активность против моллюсков [а]	Разобщающий эффект [б]
R	2′	3′	4′	5′	in vivo	in vitro [а], мг/кг		
Cl					Отсутствует	> 10		0
Cl		Cl			Временная	10	10	0
Cl		NO_2			Отсутствует	2	3	28
Cl	NO_2		NO_2		Временная	3		16
Cl	Cl		NO_2		Лекарственная	0,1	0,3	100
Cl	Cl		NO_2	Cl	Временная	1	0,3	36
Cl		NO_2	Cl		Следы	3	100	12
Cl	NO_2		Cl		Временная	1	1	22
Cl	NO_2			Cl	Отсутствует	3		0
Cl	Cl		NH_2		Отсутствует	> 10		0
I	I		NO_2		Временная	0,3		30
Br	Br		NO_2		Лекарственная	0,3		100

[а] Выражена в дозе, которая необходима, чтобы вызвать данный эффект в стандартных условиях опыта.

[б] В процентах разобщения процесса окислительного фосфорилирования при добавлении 10^{-5} *М* исследуемого соединения к стандартной системе.

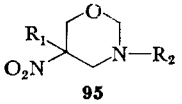
глистов, они же являются самыми мощными разобщающими агентами.

Следует отметить, что замена нитрогруппы на аминогруппу снимает все биологические эффекты, наблюдаемые в этих опытах (табл. 8). Вероятно, такое же восстановление происходит в пищеварительном тракте под влиянием кишечной флоры. Это должно находиться в соответствии с уменьшением эффективности нитрозамещенных препаратов типа **45** в случае заражения паразитами, находящимися на ранней стадии развития [545]. В течение этой стадии своего жизненного цикла паразиты сосредоточиваются в нижних отделах тонкой кишки, где бóльшая доля **45** находится в виде восстановленного в амин продукта. Половозрелые паразиты мигрируют в верхние отделы тонкой кишки; препарат, присутствующий здесь в виде еще достаточного количества неизмененной нитроформы, уничтожает паразитирующих глистов. В то же время можно допустить, что механизм действия этих веществ заключается в их вмешательстве в фундаментальные процессы окислительного фосфорилирования, сопровождающиеся накоплением энергии. Избирательная токсичность таких соединений по отношению к паразитам, а не к больному обусловлена их небольшой абсорбцией кишечником.

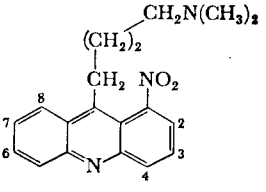
Предложенный механизм детоксикации указанных ароматических нитропроизводных путем восстановления в аминосоединения соответствует результатам многочисленных исследований, касающихся производного нитрогуанидина **94**, которое, как известно, также обладает антигельминтной активностью и подвергается восстановлению, вероятно, под действием бактериальной нитроредуктазы [550—552].

2. Вещества, действующие непосредственно на микроорганизмы

а. Цитостатические препараты. Химические вещества, которые останавливают рост некоторых клеток, представляют большую ценность в том случае, если они, например, обладают избирательным действием против микроорганизмов (антибиотики) или против злокачественных новообразований (противоопухолевые агенты). В работе [533] рассматривается противоопухолевая активность производных 1,3-оксазина **95**.



95



96

Соединения, в которых $R_1 = R_2 = CH_3$ или $R_1 = C_3H_7$, а $R_2 = C_6H_{11}$, проявляют активность in vivo, вызывая торможение роста определенных видов опухолей у мышей [554—556]. Изучено влияние нитрозаместителя, а также влияние замещения в положении 2 [556].

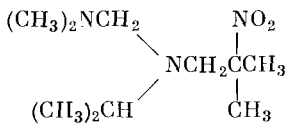
Противоопухолевая активность проявляется также рядом акридиновых производных. Например, 1-нитро-9-(4-диметиламинобутил)акридин (**96**) проявляет активность при асцитной саркоме Эрлиха и в ряде других случаев [557—559]. Среди многочисленных испытанных соединений самыми активными оказались производные, имеющие такой сильный электрофильный заместитель, как нитрогруппа, в положении 1 замещенного акридинового кольца. Поскольку эти вещества активны in vivo, исследована их терапевтическая применимость [560, 561]. Биологическое действие нитроакридиновых производных такого типа довольно разнообразно, включая изменение концентраций гидролитических ферментов, например кислой и щелочной фосфатаз, структурные и функциональные нарушения в кишечном эпителии, нарушение водного и минерального обмена, расстройства кишечника, а также нарушение сперматогенеза [562—564]. LD_{50} **96** при пероральном введении крысам составляет лишь 21 мг/кг; при внутривенном введении доза приблизительно в 20 раз меньше; это говорит о том, что либо происходит восстановление и детоксикация препарата под действием кишечной микрофлоры, либо оно плохо абсорбируется стенками кишечника.

Биохимический способ действия таких нитроакридинов, как **96**, остается пока неясным, хотя вполне разумно допустить, что нитропроизводные действуют по тому же самому механизму, что и целый ряд других акридинов. Показано, что акридиновые производные препятствуют редупликации ДНК, т. е. процессу, который необходим для деления клеток и роста ткани (или опухоли) [565, 566]. Молекулярная основа эффекта торможения, по-видимому, зависит от специфического взаимодействия плоской системы акридинового кольца со спиралями молекулы нуклеиновой кислоты. Акридиновое кольцо может проскальзывать между планарно расположенными пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, образуя прослойку [567] и принимая такую форму, которая стабилизируется в результате гидрофобных взаимодействий или взаимодействий с переносом заряда. Если это так, то нитросоединение само может быть ответственным за цитостатическую активность. Или же, с другой стороны, нитросоединение может абсорбироваться рецептором и затем восстанавливаться до аминопроизводного. Образующаяся в результате поликатионная молекула акридина могла бы в таком случае электростатически взаимодействовать с полианионной цепью ДНК. Хотя

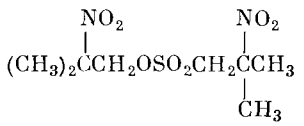
предполагалось, что противоопухолевая активность производных нитроакридина не связана с синтезом ДНК [561], целью такого рода исследований было определить процентное содержание ДНК в опухолях и нормальной печени; нельзя было ожидать, чтобы эти величины различались очень сильно.

Противоопухолевую активность проявляют также соединения типа **97** и **98** [568, 569]. Соединение **98** не очень токсично, но проявляет среднюю активность против саркомы 180 у мышей [570].

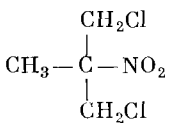
Еще одним типом алкилнитросоединений, проявляющим активность против некоторых видов новообразований, является **99** [571].



97

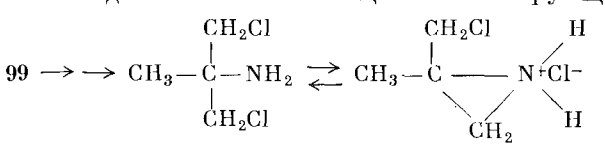


98



99

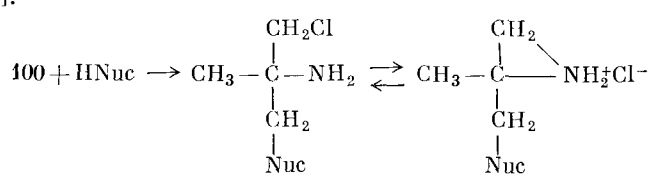
Одна из гипотез, которая может быть выдвинута для объяснения биологической активности соединений типа **99**, состоит в том, что в клетках они восстанавливаются до амина, который в свою очередь может подвергаться циклизации в замещенный азиридиновый ион [реакция (13)]. Четвертичная аммониевая соль может действовать как мощный алкилирующий агент [572],



(13)

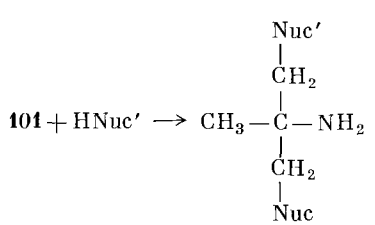
100

способный к реакции с такими жизненно важными составными частями клеток, как нуклеиновые кислоты или сульфгидрильные соединения. Образующийся в начале процесса продукт может подвергаться повторной циклизации с образованием второго азиридинового производного **101**, которое в свою очередь способно реагировать со вторым нуклеофилом (HNuc′) [реакция (14)].



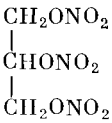
101

(14)



Таким образом, нитросоединение **99** проявляет цитостатическую активность, вероятно, благодаря легкости, с которой оно может превращаться в клетке в бифункциональный алкилирующий агент. Такие агенты представляют большой интерес в химиотерапии рака [572].

б. Спазмолитические препараты. В терапевтических целях в качестве спазмолитических препаратов используется ряд эфиров азотной и азотистой кислот, и хотя они не являются истинными нитросоединениями, мы, не останавливаясь на деталях, рассмотрим некоторые из них. Одним из самых важных алкилнитратов является глицеринтринитрат (нитроглицерин, **102**), который широко используется для купирования спазмов коронарных сосу-



102

дов, т. е. стенокардии. Существует и ряд других производных алкилнитратов, таких, как амилнитрат, тетранитрат эритрита и гексанитрат маннита, которые применяются с той же целью.

В течение некоторого времени считалось, что органические нитраты действуют только после того, как в клетке отщепляется нитрат-ион и затем восстанавливается до нитрит-иона. Действительно, после введения **102** или других нитратов в крови наблюдались нитрит-ионы [573, 574]. Однако, вероятно, не эти агенты являются причиной сосудорасширяющего эффекта, который приводит к снижению кровяного давления при введении больших количеств **102**, поскольку количество нитрит-ионов, по-видимому, слишком мало, чтобы оказывать столь сильное влияние. Данные работ [575, 576] позволяют предположить, что нитраты способствуют расширению сосудов без предварительного гидролиза и без появления нитритов. По-видимому, все же кажется возможным, что спиртовая часть эфира играет роль проводника, который позволяет исходному нитроэфиру проникать сквозь стенки клеток и тканей почти таким же образом, как это имеет место для других лекарств.

Превращения нитроэфиров в организме — интересная проблема. Нитрит-ионы образуются in vitro при выдерживании алкилнитратов с тканевыми гомогенатами [575]. В митохондриях печени (внутриклеточные частицы, которые являются основным местом, где происходит клеточный окислительный метаболизм и окислительное фосфорилирование) находится фермент, глутатионнитратредуктаза, который катализирует восстановление органической нитратной группы одновременно с окислением сульфгидрильного трипептида глутатиона (GSH), как это видно из реакции (15) [578].

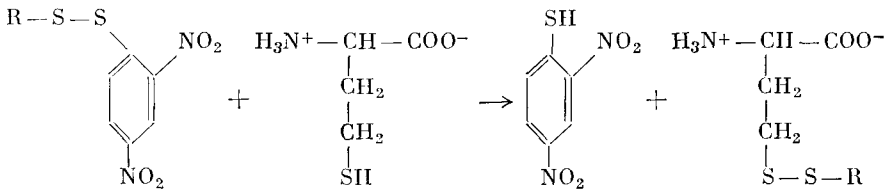
$$2GSH + RONO_2 \longrightarrow GSSG + RONO + H_2O \qquad (15)$$

Образующийся при реакции восстановления алкилнитрит может подвергаться гидролизу с образованием свободных нитрит-ионов [579]. Другими продуктами гидролиза являются эфиры 1,2- и 1,3-динитроглицерина [580, 581]. Эти продукты денитрования обладают гораздо меньшей биологической активностью, чем полностью этерифицированные производные [581]. Восстановительный метаболизм нитратов и гидролитический метаболизм нитритов согласуется с тем фактом, что после введения больших доз нитратов метгемоглобинемия (см. разд. V) наблюдается лишь в ограниченной степени.

Физиологическое действие, вызываемое алкилнитратами, заключается прежде всего в расслаблении всех гладких мышц, включая и мышцы кровеносных сосудов. Большие дозы вызывают заметное расширение кровеносных сосудов, ведущее к падению артериального кровяного давления. В свою

очередь это может привести к кислородной недостаточности и потере сознания. Лечение нитратами может сопровождаться головной болью, что обусловлено их влиянием на кровеносные сосуды мозга.

в. Другие соединения. Несимметричные алкил(2,4-динитрофенил)дисульфиды легко реагируют с сульфгидрильной группой аминокислоты цистеина, образуя 2,4-динитрофенолы и соответствующий S-алкилцистеин [реакция (16)] [582, 583]. Найдено также, что такие соединения, как S-оксиэтильные произ-

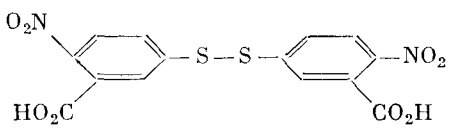


(16)

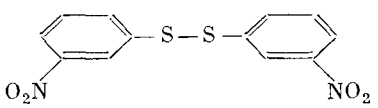
103

водные **103** (R = CH_2CH_2OH), являются мощными мускульными ядами [584]. Потерю мышечных функций, наблюдаемую после введения препаратов общей формулы **103**, можно легко объяснить реакцией с сульфгидрильными группами белков, входящих в состав сокращающихся мышц. При внутрибрюшинном введении мышам S-оксиэтильного производного в дозе 28 мг/кг веса тела возникает обратимый паралич спинных мышц. Исследования, проведенные на червях *Enchytraeus albidus*, показали, что, как и можно было ожидать, в результате введения **103** образуется 2,4-динитротиофенол.

Высокая реакционная способность нитрозамещенных дисульфидов используется при определении по методу Эльмана [585] свободных сульфгидрильных групп в белках с применением 5,5′-дитио-*бис*-(2-нитробензойной кислоты) (**104**).



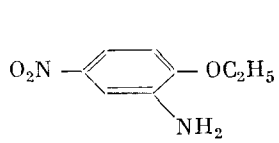
104



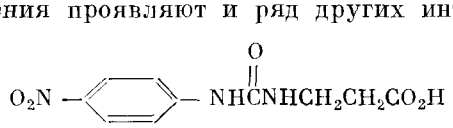
105

Поскольку образующийся анион *п*-нитротиофенола имеет сильное поглощение даже выше 400 нм (где белки поглощают незначительно), степень протекания реакции дисульфидного обмена, аналогичной реакции (16), можно определить простым спектрофотометрическим методом. Основная функция нитрозаместителей заключается в том, чтобы изменить pK_a тиофенола и вызвать его ионизацию, поскольку ионизированный фенол поглощает в удобной области видимого спектра. Кроме того, реагент Эльмана имеет карбоксильную группу, которая повышает его растворимость в водном растворе. Реакции сульфгидрил-дисульфидного обмена в химических и биологических системах изучены достаточно хорошо [586]. Интересно, что *м*-динитрофенилдисульфид (**105**) применяется в ветеринарии для лечения кокцидиоза.

Ароматические нитросоединения проявляют и ряд других интересных



106



107

свойств, например **106** и **107** очень сладкие на вкус. Кроме этих соединений, можно назвать ряд других нитропроизводных, которые проявляют биологическую активность как анальгетики, препараты против кашля, снотворные, препараты, повышающие кровяное давление, растительные гормоны, препараты, подавляющие активность гипофиза, а также средства для лечения бактериальных, грибковых и трихомонадных инфекций. В случае большинства этих соединений нитрогруппа оказывает лишь незначительное, второстепенное влияние на биологическую активность.

3. Влияние нитрогруппы на свойства лекарственных препаратов

При лечении инфекционных заболеваний применяется целый ряд соединений, содержащих нитрогруппы. Эффект от использования препарата заключается обычно не в его влиянии на организм больного, а, скорее, в избирательном действии на находящихся в организме паразитов. Токсичность рассмотренных препаратов — понятие относительное; они могут проявлять достаточно общую токсичность по отношению к метаболическим системам, которые в конце концов одинаковы даже у организмов, на первый взгляд совершенно различных. Решающими факторами, определяющими пригодность препарата для терапевтических целей, являются химические и физические свойства, которые могут практически совсем не зависеть от присутствия нитро- или нитрозогрупп. Часто чрезвычайно важными оказываются свойства, определяющие способность лекарственных препаратов проникать через мембраны; такими свойствами являются константы диссоциации, полярность, гидрофильный или гидрофобный характер и др. Эти свойства могут, например, определять, будет ли препарат при данном pH проникать в организм кишечных паразитов и не всасываться через стенки кишок больного.

Другим важным фактором терапевтической пригодности соединения является наличие равновесия между его лечебным действием и детоксикацией. Препараты, подвергающиеся быстрой детоксикации, находят лишь ограниченное применение в медицине. Однако легко представить ситуацию, когда процесс детоксикации соединения в организме селективно и целенаправленно блокируется, в результате повышается его эффективность. Например, восстановление нитрогрупп до аминогрупп (по-видимому, с последующим N-ацилированием) является довольно обычным способом детоксикации соединений, содержащих нитрогруппу. Если, например, это восстановление протекает под действием микробной флоры в кишечнике, то для повышения эффективности некоторых нитрозамещенных соединений одновременно вводят препараты, которые частично или полностью подавляют деятельность кишечной флоры. Часто наблюдаемая корреляция между терапевтическим действием препаратов и влиянием их на разобщение процессов окислительного фосфорилирования позволяет заключить, что многие нитрозамещенные соединения вызывают тяжелые нарушения фундаментальных процессов метаболизма в пораженном организме. Поскольку окислительное фосфорилирование протекает одинаковым образом почти во всех высших организмах, ясно, что препараты могут быть токсичны как по отношению к паразитам, так и по отношению к больному; следовательно, их терапевтическая пригодность в очень большой степени зависит от явлений, связанных с избирательной проницаемостью и всасыванием.

В. СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ПРОМЫШЛЕННОСТИ

В настоящее время для различных целей производится огромное количество нитро- и нитрозосоединений, и перечислить их все невозможно.

Некоторые из них обладают потенциально высокой токсичностью, и в разд. V мы будем говорить об одном из наиболее важных симптомов отравления — метгемоглобинемии.

1. Алифатические нитросоединения

Нитропарафины имеют большое промышленное значение, они применяются как взрывчатые вещества, растворители, исходные реагенты и т. д. Многие алифатические нитросоединения представляют собой вязкие жидкости, которые обладают средней летучестью и легко проникают через кожу. Симптомы отравления этими соединениями имеют некоторые общие признаки, но часто отличаются и меняются в зависимости от того, как соединение попадает в организм [587]. Если нитропарафины попадают в организм через органы дыхания, то они вызывают раздражение верхних дыхательных путей и слизистых оболочек рта и глаз с последующим кашлем, слюнотечением и слезоотделением. При отравлении нитропарафинами с длинной углеродной цепью интенсивность этих симптомов возрастает. Полинитропарафины вызывают более сильное раздражение, чем соответствующие монозамещенные аналоги. Ненасыщенные и хлорированные нитросоединения действуют еще сильнее.

Кроме локального воздействия, нитропарафины могут привести к общему недомоганию и депрессии центральной нервной системы. Нитропарафины являются клеточными ядами довольно общего действия, особенно опасными для таких органов, как печень [588] и (в меньшей степени) сердце и почки. При остром отравлении нитропарафинами смерть наступает обычно от паралича дыхательной системы, в то время как при хроническом отравлении важным симптомом является повреждение печени. Летальные дозы нитропарафинов в гомологическом ряду от нитрометана до нитробутана почти одинаковы; при пероральном введении кроликам LD_{50} меняется в пределах от 0,25 до 1,0 г/кг [587]. В то же время хлорированные нитропарафины в 5—10 раз более токсичны. Любой из нитропарафинов раздражает кожу. Пероральное введение приводит к раздражению пищевого тракта, болям, коликам, поносу и кишечному кровотечению. Введение высоких доз нитропарафинов может привести к повреждению кровеносных сосудов некоторых органов, а также косвенному действию на артериальное кровяное давление и дыхание [589]. После воздействия хлорпикрина наиболее сильные изменения наблюдаются в легких. Метгемоглобинемия почти не возникает при действии нитропарафинов, но она наблюдалась при введении кошкам (посредством ингаляции) 2-нитропропана [588].

Нитропарафины быстро удаляются из крови — частично при дыхании, частично в результате метаболических превращений, которые приводят к разрыву связи углерод — азот [590—591]. Общая схема этого процесса представлена реакцией (17) [587].

$$RCH_2NO_2 \xrightarrow{[O]} \longrightarrow RCHO + H^+ + NO_2^- \qquad (17)$$

Нитропарафины обладают сильным местным раздражающим действием и являются относительно токсичными веществами. Признаки отравления этими веществами — гиперемия, повышенное выделение слизи, слезотечение и кашель. При продолжительном воздействии наблюдаются цианоз, одышка, понижение артериального кровяного давления, сверхвозбудимость и конвульсии и, наконец, глубокая депрессия центральной нервной системы, кома и смерть. Эта последовательность стадий в значительной степени напоминает эффекты, наблюдаемые при ингаляции наркотиков.

2. Ароматические нитросоединения, в том числе нитрофенолы

а. Токсические свойства. Ароматические нитросоединения имеют важное промышленное значение как растворители и синтетические полупродукты в производстве красителей и взрывчатых веществ. Нитробензол токсичен и легко проникает через кожу. При отравлении большими дозами происходят такие изменения в крови, как понижение количества гемоглобина и метгемоглобинемия, а также наблюдаются симптомы отравления — рвота, колики, головная боль, одышка и цианоз. Дополнительное действие, оказываемое на центральную нервную систему, приводит к появлению чувства страха и судорог. Некоторые нитрофенолы влияют на процесс выделения ацетилхолина в нервных окончаниях в тонких кишках и некоторых мышцах [592]. Отдельные ароматические нитросоединения могут вызывать, помимо перечисленных, и специфические симптомы отравления. Например, *м*-динитробензол способен накапливаться в жировых тканях, богатых липидами, где он может оставаться в течение длительного времени. При введении спирта остатки *м*-динитробензола вымываются из жировых тканей, что приводит к тяжелым симптомам отравления — цианозу, головной боли и рвоте. Хроническое отравление нитроароматическими соединениями приводит к циррозу или острой атрофии печени. При отравлении *м*-динитробензолом волосы и ногти окрашиваются в желтый цвет. То же самое наблюдается при отравлении *п*-нитробензойной кислотой [593].

1-Хлор-2,4-динитробензол также токсичен, но он действует иначе: вызывает сильные аллергические реакции, признаками которых являются кожная сыпь и другие кожные нарушения [594—596]. Известно, что такие ароматические динитросоединения в отличие от самого хлорбензола легко вступают в реакции нуклеофильного замещения. Соответственно 1-хлор- или 1-фтор-2,4-динитробензолы легко реагируют с такими нуклеофилами, как аминогруппа, которая является частью белка. Эта реакция используется для введения 2,4-динитрофенильной группы в целый ряд молекул полипептидов и белков в ходе синтеза «искусственных» белков, которые в свою очередь вызывают образование антител [597—607]. Реакция аминогрупп с 1-фтор-2,4-динитробензолом положена в основу метода определения N-концевых аминокислот пептидной цепи по Сангеру [608]. Помимо реакции с N-концевыми аминофункциями, галогендинитробензолы реагируют также с другими группами, находящимися в белках, включая первичную аминогруппу боковой цепи аминокислоты лизина. Если, например, низкомолекулярный полипептидный гормон инсулин обработать 1-фтор-2,4-динитробензолом, то в соответствии с наличием одного остатка лизина можно ввести одну динитрофенильную группировку. Динитрофенильная группа наряду с областью, ограниченной расположенными по соседству с ней аминокислотами, определяет тот участок, на котором протекают реакции между антигенами и антителами [609]. Таким образом, аллергические свойства 1-хлор-2,4-динитробензола обусловлены, вероятно, реакцией между антигеном и антителом, которая происходит после того, как динитрофенильная группа образует ковалентные связи с природными белками.

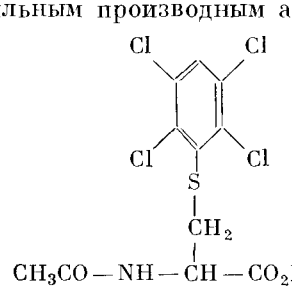
б. Метаболические превращения. Мы считаем полезным кратко обсудить метаболические превращения некоторых важных в промышленном отношении ароматических нитросоединений. В работах [610, 611] подробно рассматривается метаболизм нитробензола в организме кроликов. Как и следовало ожидать, восстановление нитрогруппы представляет собой важную метаболическую реакцию, но при этом среди метаболитов было найдено лишь менее 1% анилина. В то же время количество *п*-аминофенола и его идентифицированных производных, выделенных в течение 5 дней, составляло более 30% первоначальной дозы. Эти вещества представляли собой в основном

производные глюкуроновой кислоты или N-ацетилглюкуронид [610]. Кроме этого, из мочи были выделены в значительных количествах производные *м*- и *п*-нитрофенолов. Изучен также ферментативный путь образования связанных производных глюкуроновой кислоты и *п*-нитрофенола как средство детоксикации [612, 613]. Значительные количества введенной дозы нитробензола остаются в тканях в течение длительного времени, вероятно, в форме разнообразных частично метаболизированных производных.

При метаболизме *м*-динитробензола у кроликов также наблюдается восстановление *м*-динитробензола до аминопроизводных и образование аминофенолов (или их производных) [611]. Выделенные *м*-нитроанилин и *м*-фенилендиамин составляют третью часть введенной дозы, в то время как 2-амино-4-нитрофенол и 2,4-диаминофенол, выделенные из мочи, вместе составляют примерно 50% введенной дозы. Кроме того, были выделены небольшие количества 2-нитро-4-аминофенола.

Интересно протекает метаболизм нитротолуолов у млекопитающих: при этом может окисляться метильная группа. Например, было найдено, что *о*-нитротолуол при введении собакам превращается в *о*-нитробензиловый спирт и *о*-нитробензойную кислоту [614]. Спирт был выделен в виде производного глюкуроновой кислоты. Метаболизм *п*-нитротолуола также приводит к образованию производных бензойной кислоты. Многие из кислот были выделены в виде их производных [615].

Метаболизм полихлорпроизводных имеет несколько необычный для ароматических нитросоединений характер. Например, когда 2,3,5,6-тетрахлорнитробензол вводили кроликам [616], то основная часть дозы выделялась без изменений в испражнениях. Однако по аналогии с уже рассмотренным ранее метаболизмом некоторых нитробензолов было выделено еще примерно 10% тетрахлораминосоединения и примерно 15% 2,3,5,6-тетрахлор-4-аминофенола. Кроме того, было выделено около 15% производного меркаптуровой кислоты (**108**). Это соединение образуется в результате сочетания ароматического кольца с N-ацетильным производным аминокислоты цистеина.



108

Как видно из предыдущего обсуждения, основные направления метаболизма нитрофенолов включают восстановление и образование производных. Например, введенный кроликам относительно токсичный *п*-нитрофенол выводится в виде производного глюкуроновой кислоты. Меньшие количества могут выводиться в виде сульфата (производного серной кислоты). Имеет место также восстановление до аминосоединений [617]. Аналогичные процессы восстановления и образования производных описаны для динитрофенолов, например для 2,4-динитрофенола.

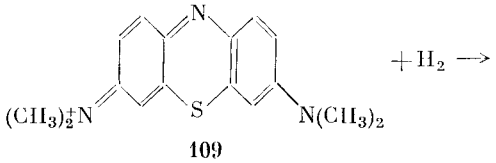
в. Влияние на процессы окислительного фосфорилирования. Одна из важных особенностей токсического действия некоторых используемых в промышленности ароматических нитросоединений, например нитрофенолов, состоит в том, что эти соединения влияют на процессы окислительного фосфорилирования, ведущие к накоплению энергии в организме. Механизм, по которому динитрофенолы влияют на последовательность процессов окисли-

тельного фосфорилирования, остается пока неясным. В зависимости от своей активности в качестве разобщающих агентов изомерные динитрофенолы располагаются в следующий ряд: 3,5- > 2,4- > 2,6- > 3,4- > 2,3- > 2,5-изомеры. Предприняты попытки выявить корреляции этой активности с такими параметрами, как pK_a фенолов или растворимость липидов, но они принесли мало пользы. Используя меченые динитрофенолы, можно измерить степень проникновения изомерных динитрофенолов в клетки дрожжей, и было найдено, что эта величина параллельна степени внедрения данного изомера в клетки дрожжей, а также его эффективности как разобщающего агента в опытах с внеклеточными системами. Результаты обширных исследований Пинчота [105] показали, что разобщающее действие 2,4-динитрофенола заключается в том, что он препятствует ассоциации наиболее важного фермента с особым молекулярным комплексом, образующимся в цепи переноса электронов [105]. Выдвинуто предположение, что 2,4-динитро- и другие производные фенолов могут непосредственно подавлять различные ферменты [619, 620]. В связи с этим следует указать, что недавние опыты показали способность нитрофуранов выступать в роли конкурирующих ингибиторов фермента нитроредуктазы, который может восстанавливать *п*-нитробензойную кислоту.

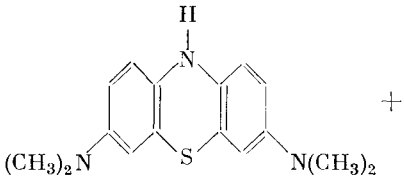
V. РОЛЬ НИТРО- И НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ В ОБРАЗОВАНИИ МЕТГЕМОГЛОБИНА

В организме человека основной механизм передачи кислорода от легких к тканям заключается в обратимой ассоциации молекулярного кислорода с белком гемоглобином. Это вещество можно рассматривать как бы состоящим из двух основных компонентов — белка глобина и содержащей железо системы порфириновых колец, которая называется гемом. Нормальная обратимая ассоциация гемоглобина с кислородом происходит без изменения окислительного состояния атома железа, образующего хелат. Если атом железа гемгруппы окислится до трехвалентного состояния, образовавшийся метгемоглобин уже не будет способен связывать кислород. Когда большая доля гемоглобина крови превратится в метгемоглобин, способность крови передавать кислород сильно ухудшится, что может даже привести к смерти. Физиологический результат этого действия напоминает отравление окисью углерода, так как в обоих случаях ткани не могут получать кислород.

Введение в организм любого вещества, способного либо непосредственно, либо в результате какого-либо метаболического превращения окислять гемоглобин, приводит к метгемоглобинемии. Целый ряд органических соединений вызывает образование метгемоглобина, что может служить причиной токсичности многих из них. Введение эфиров азотной и азотистой кислот, а также нитро- и нитрозосоединений часто приводит к образованию метгемоглобина [621]. Как и следовало ожидать, гемоглобин могут окислять и другие химические вещества, в частности хиноны и хлораты. Большие дозы окисленной формы метиленового голубого (**109**) могут привести к образованию метгемоглобина у человека. Интересно, однако, что малые дозы этого соединения используются как крайнее средство в случаях тяжелой метгемоглобинемии. Эта кажущаяся парадоксальной ситуация возникает из-за того, что метиленовый голубой (**110**) образуется в организме в результате реакции восстановле-



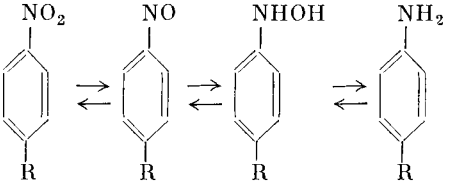
109



110 (18)

ния [типа (18)] с помощью биологически важного кофермента НАД·H_2 (**2а**). Соединение **110** восстанавливает затем трехвалентное железо метгемоглобина до нормального двухвалентного состояния в гемоглобине. Образующееся соединение **109** вновь восстанавливается, и этот цикл продолжается до тех пор, пока не разрушится весь метгемоглобин. В то же время, если метиленовый голубой вводят в количестве, значительно превышающем способность тканей восстанавливать его, то в этом случае введенный метиленовый голубой будет оказывать токсическое действие. Такое поведение этих веществ соответствует их окислительно-восстановительным потенциалам (см. табл. 1).

Возможно, что восстановительный метаболизм, например, ароматических нитросоединений протекает через промежуточную стадию образования нитрозо- и гидроксиламинопроизводных [реакция (19)]. Доказано [622—



(19)

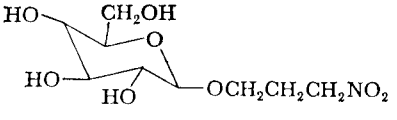
625], что при метаболизме ароматических нитросоединений во внеклеточных системах образуются нитрозо- и гидроксиламинопроизводные. Фенилгидроксиламин является мощным производителем метгемоглобина как in vitro, так и in vivo [626—631]. Механизм образования метгемоглобина с помощью гидроксиламинов пока еще не установлен, хотя были опубликованы некоторые интересные исследования по этому вопросу [632, 633].

Анилин также вызывает образование метгемоглобина в крови животных. Интересно отметить, что если различные анилины вводить собакам или фильтровать через вырезанные легкие или печень кошек, то одним из продуктов превращения анилина является нитрозобензол [634—637]. Поскольку нитрозобензол обнаруживается после введения анилина in vivo, возникает вопрос, образуется ли нитрозобензол через фенилгидроксиламин, выступающий в качестве свободного промежуточного продукта, как это следует из реакции (19). Образование фенилгидроксиламина при инкубации N-этиланилина с бесклеточными препаратами печени кролика указывает на то, что производные гидроксиламина действительно могут быть нормальными свободными промежуточными продуктами. Внутривенное введение собакам *п*-хлоранилина приводит к появлению значительных по сравнению с введенной дозой количеств окислительного метаболита — *п*-хлорнитрозобензола [639]. Введение 2-нафтиламина точно так же вызывает образование соответствующего гидроксиламина [640]. Эти наблюдения говорят о явно обратимой природе метаболических превращений, изображенных реакцией (19). В любом случае ясно, что метгемоглобин может образовываться в высших организмах не только в результате действия таких окислителей, как нитро- и нитрозосоединения, но и под действием восстановленных соединений

в присутствии кислорода. Это вновь подчеркивает сложную внутреннюю связь между различными окислительными и восстановительными направлениями метаболизма.

VI. ДОПОЛНЕНИЯ И ПОСЛЕДНИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

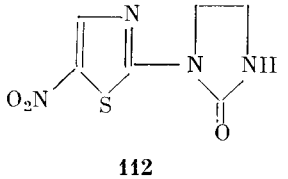
Уже после того, как настоящая глава была в основном закончена, было опубликовано несколько очень важных статей, посвященных биологически важным нитросоединениям. В работе [641] описаны методы выделения и свойства мизеротоксина — природного алкилнитросоединения. Мизеротоксин — компонент некоторых видов *Astragalus*, в частности так называемой ядовитой вики. Известно, что эти сорняки в течение многих лет вызывали как хронические, так и острые симптомы отравления у домашнего скота. Теперь стало ясно, что веществом, которое вызывает острое отравление, является мизеротоксин. Методом ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии мизеротоксин был идентифицирован как β-D-глюкозид 3-нитропропанола



111

(**111**). При гидролизе мизеротоксина образуются D-глюкоза и 3-нитропропанол (идентифицированный сравнением с образцом, синтезированным из 3-бромпропанола). Найдено, что **111** легко гидролизуется в желудке домашнего скота до D-глюкозы и 3-нитропропанола и что введение синтетического 3-нитропропанола домашнему скоту приводит к смерти с симптомами отравления, аналогичными симптомам, наблюдаемым при введении летальных доз астрагала *Astragalus miser*. Это с полной очевидностью доказывает, что **111** является главным ядовитым компонентом *A. miser*, которая служит биологическим источником мизеротоксина. По-видимому, остаток 3-нитропропанола образуется в **111** из того же самого источника, что и остаток 3-нитропропионовой кислоты (**22**) в гликозиде гиптагене. Данные биосинтеза 3-нитропропионовой кислоты (разд. III,А,2,г) показывают, что нитроспирт образуется из кислоты. Однако авторы работы [641] сообщают, что они не смогли обнаружить нитропропионовую кислоту в тех же самых растительных материалах.

Недавно были опубликованы материалы конференции по фармакологическим и химиотерапевтическим свойствам ниридазола и других соединений, обладающих антишистозоматозным действием. Ниридазол, или 1-(5-нитро-2-тиазолил)имидазолидинон-2 (**112**), является мощным средством лечения людей от трематодозов, серьезных заболеваний, которые особенно распространены в тропиках.

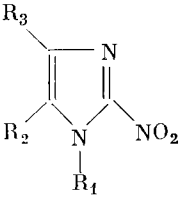


112

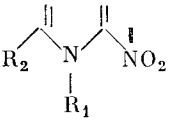
В одной из представленных на конференции работ [642] рассматривается общая тема противопаразитарного действия нитрогетероциклов. В этой работе приведены активности in vivo целого ряда нитрофуранов, нитроимидазолов и нитротиазолов, причем последние соединения (такие, как **112**) оказались наиболее эффективными. При этом оказалось, что нитрогруппа

в положении 5 необходима для проявления активности соединением. Исходя из исследований, рассмотренных в настоящем обзоре, кажется очевидным, что главное направление метаболизма **112** связано с действием НАДФ·H_2-зависимой редуктазы, которая превращает нитрогруппу в аминогруппу [643, 644]. В работе [644] обсуждаются также другие механизмы детоксикации и метаболизма лекарственных препаратов.

Авторы работы [645] описали синтез, а также изучили зависимость между структурой и активностью некоторых замещенных 2-нитроимидазолов [645]. Эти вещества можно рассматривать как производные природного антибиотика азомицина (**17**). Определена активность in vivo целого ряда алкилзамещенных 2-нитроимидазолов (типа **113**) против *Trichomonas vaginalis*. Оказалось, что наиболее эффективными химиотерапевтическими агентами являются соединения, у которых заместитель R_2 — алкил с разветвленной цепью атомов (R_1-метил, R_3-водород), что соответствует более ранним наблюдениям [646]. Это может быть обусловлено более медленным окислительным распадом, которому подвергаются in vivo такие соединения с разветвленной цепью, хотя этот вывод требует подтверждения. Рассмотрение многочисленных

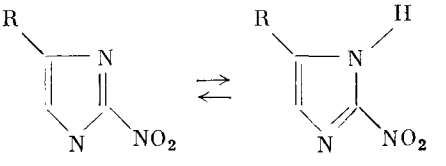


113



114

производных типа **113** позволяет сделать вывод, что за биологическую активность отвечает «нижняя» часть молекулы формулы **114** [645]. Авторы этой работы обсуждают также значение таутомерии [реакция (20)] для биологической активности.



(20)

H

В этой главе мы рассмотрели достаточно много разнообразных нитро- и нитрозосоединений, которые имеют значение для биохимии, фармакологии или токсикологии. Вероятно, ни в одном случае биологическое действие нельзя целиком приписать влиянию нитро- или нитрозогрупп. Однако существует ряд периодически обсуждаемых вопросов, которые теперь, как мы надеемся, ясны для читателя. Нет сомнения, что самым важным действием, которое оказывают нитросоединения на биологические системы, является влияние нитрофенолов на процессы окислительного фосфорилирования. Действительно, можно считать, что многие примеры успешного использования нитрозамещенных ароматических соединений в медицине основаны на способности этих веществ избирательно разобщать процессы окислительного фосфорилирования в организмах паразитов, и в меньшей степени действовать на соответствующие системы организма больного. Нужно подчеркнуть, что нитрофенолы и родственные им соединения токсичны для людей, так же как и для низших организмов. В течение некоторого времени нитрофенолы назначались больным как средство против ожирения, но эта практика вскоре была прекращена из-за побочных токсичных действий. Поскольку система

окислительного фосфорилирования является существенной составной частью метаболических реакций, являющихся поставщиками энергии всех аэробных организмов, то очевидно, что любой избирательный токсический эффект обусловлен, по крайней мере частично, различиями в растворимости и проницаемости мембран или в других подобных физико-химических свойствах, которые способствуют более сильному действию препарата на паразитов, чем на организм больного.

Несмотря на достаточность наших знаний о метаболических превращениях тех или иных соединений, содержащих нитро- и нитрозогруппы, становится ясным другое, а именно: даже в казалось бы совершенно различных живых организмах биохимические превращения имеют большое сходство. Однако такой вывод сделать легко, если допустить существование общего родоначальника всех существующих организмов. И действительно, блестящая работа Марголиаша и сотр. [647] дает прямое доказательство правильности этой гипотезы. Реакции окисления-восстановления нитро- и нитрозогрупп, а также реакции окисления аминов и т. д. дополняют примеры общих путей превращения.

Химики-органики, работая с ароматическими нитросоединениями, должны обратить внимание на определенные различия между этими соединениями и не содержащими нитрогрупп аналогами. Биохимическая реакционная способность в некоторой степени зависит также от таких факторов, как, например, электронооттягивающие свойства нитрогруппы. Это, по-видимому, наиболее важно при рассмотрении ингибиторов холинэстеразы. В некоторых случаях, вероятно, можно получить вполне эффективный инсектицид при использовании, например, трифторметильной группировки вместо нитрозаместителя. Однако в настоящее время почти невозможно предсказать эффективность лекарственных препаратов, потому что организм в целом очень сложен. Мы старались подчеркнуть, что химический агент должен рассматриваться как единое целое — сложная молекула, взаимодействующая с еще гораздо более сложным участком биологического рецептора. Главная цель биохимической фармакологии заключается в определении природы этих участков. Можно ожидать, что изучение роли нитро- и нитрозосоединений будет одной из важнейших целей этих исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Banks B. E.*, in «The Chemistry of the Amino Group», Interscience Publishers, New York, 1968, p. 499.
2. *Mazur A.*, *Harrow B.*, Biochemistry: A Brief Course, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
3. *Малер Г.*, *Кордес Ю.*, Основы биологической химии, изд-во «Мир», М., 1970; *White A.*, *Handler P.*, *Smith E. L.*, Principles of Biochemistry, 4th ed., McGraw-Hill., New York, 1968.
4. *Mortenson L. E.*, *Valentine R. C.*, *Carnahan J. E.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **7**, 448 (1962); *Mortenson L. E.*, Surv. Progr. Chem., **4**, 127 (1968).
5. *Togava K.*, *Arnon D. I.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 602 (1968).
6. *Mortenson L. E.*, Proc. Natl. Acad. Sci., **52**, 272 (1964).
7. *Mortenson L. E.*, Biochim. Biophys. Acta, **127**, 18 (1966).
8. *Mortenson L. E.*, *Morris B. A.*, *Jeng D. Y.*, Biochim. Biophys. Acta, 141, 516 (1967).
9. *Kennedy I. R.*, *Morris J. A.*, *Mortenson L. E.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 777 (1968).
10. *Naik M. S.*, *Nicholas D. J.*, Biochim. Biophys. Acta, **118**, 195 (1966).
11. *Nagoi Y.*, *Elleway R. F.*, *Nicholas D. J.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 766 (1968).
12. *Hackenthal E.*, Biochem. Pharmacol., **14**, 1313 (1965).
13. *Naik M. S.*, *Nicholas D. J.*, Biochim. Biophys. Acta, **113**, 490 (1966).
14. *Subranamian K. N.*, *Padmanaban G.*, *Sarma P. S.*, Arch. Biochem. Biophys., **124**, 535 (1968).
15. *Radcliffe B. C.*, *Nicholas D. J.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 545 (1968).
16. *Wessels J. S.*, Biochim. Biophys. Acta., **109**, 357 (1965).
17. *Hertogs M.*, *Wessels J. S.*, Biochim. Biophys. Acta, **109**, 610 (1965).

18. *Del Campo F. F., Ramirez J. M., Paneque A., Losada M.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **22**, 547 (1966); *Paneque A., Apavicio P. J., Cattalina L., Losada M.*, Biochim. Biophys. Acta, **162**, 149 (1968).
19. *Massini P., Voorn G.* Photochem. Photobiol., **6**, 851 (1967).
20. *Kemp J. D., Atkinson D. E.*, J. Bacteriol., **92**, 628 (1966).
21. *Cole J. A., Wimpenny J. W.*, Biochim. Biophys. Acta, **162**, 39 (1968).
22. *Ahmed J., Morris Z.*, Biochem. Biophys. Acta, **162**, 32 (1968).
23. *Addouki A., Cahill F. D., Santos J. F.*, J. Biol. Chem., **243**, 2337 (1968).
24. *Alvarado F.*, Biochim. Biophys. Acta, **112**, 292 (1966).
25. *Alvarado F.*, Biochim. Biophys. Acta, **109**, 478 (1965).
26. *Alvarado F.*, Comp. Biochem. Physiol., **20**, 461 (1967).
27. *Aull F.*, Comp. Biochem. Physiol., **17**, 867 (1966).
28. *Azzi A., Azzone G. F.*, Biochim. Biophys. Acta, **113**, 445 (1966).
29. *Baker R. D., Copp D. B.*, Experientia, **21**, 510 (1965).
30. *Bergensen F. J.*, Biochim. Biophys. Acta, **130**, 404 (1966).
31. *Betel I., Klouwen H. M.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 453 (1967).
32. *Blade E., Blat C., Harel L.*, Biochim. Biophys. Acta, **156**, 157 (1968).
33. *Blum J. J.*, J. Gen. Physiol., **49**, 1125 (1966).
34. *Bricker N. S., Klahr S.*, J. Gen. Physiol., **49**, 483 (1966).
35. *Brierley G. P., Jacobus W. E., Hunter G. R.*, J. Biol. Chem., **242**, 2192 (1967).
36. *Brinley F. J., Jr.*, J. Neurophysiol., **30**, 1531 (1967).
37. *Bonk J. R., Parsons D. S.*, Nature, **208**, 785 (1965).
38. *Bryla J., Kaniuga Z., Frachkowiak B.*, Biochim. Biophys. Acta, **143**, 285 (1967).
39. *Cammer W., Estabrook R. W.*, Arch. Biochem., **122**, 721 (1967).
40. *Carafoli E.*, J. Gen. Physiol., **50**, 1849 (1967).
41. *Cereijo-Sautalo R.*, Can. J. Biochem., **46**, 55 (1961).
42. *Chambers E. L., Whiteley A. H.*, J. Gen. Physiol., **68**, 289 (1966).
43. *Chertok R. J., Hulet W. H., Epstein B.*, Am. J. Physiol., **211**, 1379 (1966).
44. *Chez R. A., Palmer R. R., Schultz S. G.*, J. Gen. Physiol., **50**, 2357 (1967).
45. *Cockrell R. S., Harris E. J., Pressman B. C.*, Nature, **215**, 1487 (1967).
46. *Crochen B., Tatum E. L.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 100 (1967).
47. *Cummins J. T., Strand J. A., Vaughn B. E.*, Biochim. Biophys. Acta, **126**, 330 (1966).
48. *Curran P. F., Cereijido M.*, J. Gen. Physiol., **48**, 1011 (1965).
49. *Davis E. J., Gibson D. M.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **26**, 815 (1967).
50. *Divekar A. Y., Vaidya N. R., Braganca B. M.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 927 (1967).
51. *Drapeau G. R., Matula T. I., MacLeod R. A.*, J. Bacteriol., **92**, 63 (1966).
52. *Durham N. N., Martin J. R.*, Biochim. Biophys. Acta, **115**, 260 (1966).
53. *Dydnska M., Harris E. J.*, J. Physiol. (London), **182**, 92 (1966).
54. *Edmonds C. J., Marriott J.*, J. Physiol. (London), **194**, 479 (1968).
55. *Edmonds C. J., Marriott J.*, J. Physiol. (London), **194**, 457 (1968).
56. *Eidelberg E., Fishman J., Hams M. L.*, J. Physiol. (London), **191**, 47 (1967).
57. *Fairhust A. S., Jenden D. J.*, J. Cellular Comp. Physiol., **67**, 233 (1966).
58. *Fong M., Rasmussen H.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 88 (1968).
59. *Faust R. G., Hollifield J. W., Leadbetter M. G.*, Nature, **215**, 1297 (1967).
60. *Feldheim M. E., Augstin H. W., Hofmann E.*, Biochem. Z., **344**, 238 (1966).
61. *Fitch C. D., Shields R. P.*, J. Biol. Chem., **241**, 3611 (1966).
62. *Fukui S., Hochster R. M.*, Can. J. Biochem., **43**, 1129 (1965).
63. *Glick N., Gillespie E., Scholefield P. G.*, Can. J. Biochem., **45**, 1401 (1967).
64. *Gallagher G. H., Judah J. D.*, Biochem. Pharmacol., **16**, 883 (1967).
65. *Green R. D., Miller J. W.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **152**, 439 (1966).
66. *Groot G. S., Van den Bergh S. G.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 22 (1968).
67. *Hakala M. T.*, Biochim. Biophys. Acta, **102**, 210 (1965).
68. *Hardy R. W., Knight E.*, Biochim. Biophys. Acta, **122**, 520 (1966).
69. *Hempling H. G.*, Biochim. Biophys. Acta, **112**, 503 (1966).
70. *Hassinen I., Hallman M.*, Biochem. Pharmacol., **16**, 2155 (1967).
71. *Hidulgo C., Canessa-Fischer M.*, J. Cellular Comp. Physiol., **68**, 185 (1966).
72. *Hopfer V., Lehninger A. L., Thompson T. E.*, Proc. Nat. Acad. Sci., **59**, 484 (1968).
73. *Huang K. C.*, Life Sci. (Oxford), **4**, 1201 (1965).
74. *Huang K. C., Rout W. R.*, Amer. J. Physiol., **212**, 799 (1967).
75. *Ignarro L. J., Shideman R. E.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **159**, 59 (1968).
76. *Jacquez J. A., Sherman J. H.*, Biochim. Biophys. Acta, **109**, 128 (1965).
77. *Johnson C. L., Mauritzen C. M., Starbuck W. C.*, Biochemistry, **6**, 1121 (1967).
78. *Kaback H. R., Stadtman E. R.*, J. Biol. Chem., **243**, 1390 (1968).
79. *Kiely B., Martonosi A.*, J. Biol. Chem., **243**, 2273 (1968).
80. *Kitahara S.*, Am. J. Physiol., **213**, 819 (1967).
81. *Klein R. L., Breland A. P.*, Comp. Biochem. Physiol., **17**, 39 (1966).
82. *Kleinzeller A., Kolinska J., Benes J.*, Biochem. J., **104**, 843 (1967).
83. *Klingenberg M.*, Biochem. Z., **343**, 479 (1965).
84. *Kohn P. G., Newey H., Smyth D. H.*, Nature, **215**, 1395 (1967).

85. *Kotyk A., Kleinzeller A.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 106 (1967).
86. *Kromphardt H.*, European J. Biochem., **3**, 377 (1968).
87. *Leive L.*, J. Biol. Chem., **243**, 2373 (1968).
88. *Levinson C., Hempling H. G.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 306 (1967).
89. *Levy G., Angelino N. J., Matsuzawa T.*, J. Pharm. Sci., **56**, 681 (1967).
90. *Loh H. H., Volfin P., Kun E.*, Biochemistry, **7**, 726 (1968).
91. *Lyon R. H., Rogers P., Hall W. H.*, J. Bacteriol., **94**, 92 (1967).
92. *McConnell K. P., Cho G. J.*, Am. J. Physiol., **213**, 150 (1967).
93. *Malenkov A. G., Bogatyreva S. A., Bozhkowa V. P.*, Exp. Cell. Res., **48**, 307 (1967).
94. *Mayshak J., Yoder O. C., Beamer K. C.*, Arch. Biochem., **113**, 189 (1966).
95. *Mendoza S. A., Handler J. S., Orloff J.*, Am. J. Physiol., **213**, 1263 (1967).
96. *Menon I. A., Quastel J. H.*, Biochem. J., **99**, 766 (1966).
97. *Mossberg S. M., Ross G., Weingarten B.*, Nature, **212**, 1588 (1966).
98. *Nijs P.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 70 (1968).
99. *Nishi S., Koketsu K.*, Life Sci. (Oxford), **6**, 2049 (1967).
100. *Nordstrom K.*, Acta Chem. Scand., **20**, 474 (1966).
101. *Parkins F. M., Hollifield J. W., McCaslin A. J.*, Biochim. Biophys. Acta, **126**, 513 (1966).
102. *Peron F. G., McCarthy J. L., Guerra F.*, Biochim. Biophys. Acta, **117**, 450 (1966).
103. *Petersen O. H., Poulsen J. H.*, Acta Physiol. Scand., **71**, 194 (1967).
104. *Piatigorsky J., Whiteley A. H.*, Biochim. Biophys. Acta, **108**, 404 (1965).
105. *Pinchot G. B.*, J. Biol. Chem., **242**, 4577 (1967).
106. *Pine M. J.*, Biochem. Pharmacol., **17**, 75 (1968).
107. *Politoff A. Socolar S. J., Loewenstein W. R.*, Biochim. Biophys. Acta., **135**, 791 (1967).
108. *Pollay M.*, Am. J. Physiol., **210**, 275 (1966).
109. *Quagliariello E., Palmieri F.*, European J. Biochem., **4**, 20 (1968).
110. *Reusser F.*, J. Bacteriol., **94**, 1040 (1967).
111. *Ricmersma J. C.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 80 (1968).
112. *Riggs T. R., Pan M. W., Feng H. W.*, Biochim. Biophys. Acta, **150**, 92 (1968).
113. *Ril y W. D., Delange R. J., Bratvold G. E.*, J. Biol. Chem., **243**, 2209 (1968).
114. *Rindi G., Vehtura U.*, Experientia, **23**, 175 (1967).
115. *Ring K., Heinz E.*, Biochem. Z., **344**, 446 (1966).
116. *Robinson J. L., Felber J. P.*, Biochem. Z., **343**, 1 (1965).
117. *Rosenberg H., La Nauze J. M.*, Biochem. Biophys. Acta, **141**, 79 (1967).
118. *Roskoski R., Steiner D. F.*, Biochem. Biophys. Acta, **135**, 717 (1967).
119. *Ross C. R., Farah A.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **151**, 159 (1966).
120. *Ross C. R., Pessah N. I., Farah A.*, J. Parmacol. Exp. Therap., **160**, 381 (1968).
121. *Rufin R. C., Henderson E. S., Owens E. S.*, Cancer Res., **27**, 553 (1967).
122. *Sahagian B. M., Harding-Barlow J., Perry H. M.*, J. Nutr., **93**, 291 (1967).
123. *Schechter D., Kowarski S., Finkelstein J. D.*, Am. J. Physiol., **211**, 1131 (1966).
124. *Schenker S., Combes B.*, Am. J. Physiol., **212**, 295 (1967).
125. *Schonherr O. T., Borst Pauwels G. W.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 787 (1967).
126. *Segal S., Schwartzman L., Blair A.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 127 (1967).
127. *Seidman L., Cascarano J.*, Am. J. Physiol., **211**, 1165 (1966).
128. *Shear L., Harvey J. D., Barry K. G.*, J. Lab. Clin. Med., **67**, 181 (1966).
129. *Slater E. C.*, Bull. Soc. Chim. Biol., **48**, 1151 (1966).
130. *Stem B. K., Jensen W. E.*, Nature, **209**, 789 (1966).
131. *Sung C. P., Johnstone R. M.*, Can. J. Biochem., **43**, 1111 (1965).
132. *Tabor C. W., Tabor H.*, J. Biol. Chem., 3714 (1966).
133. *Tercafs R. R.*, Comp. Biochem. Physiol., **17**, 937 (1966).
134. *Tochino Y., Schanker L. S.*, Biochem. Pharmacol., **14**, 1557 (1965).
135. *VanBuskirk J. J., Frisell W. R.*, Biochim. Biophys. Acta, **143**, 292 (1967).
136. *Van der Kloot W. G.*, Comp. Biochem. Physiol., **17**, 75 (1966).
137. *Vigers G. A., Ziegler F. O.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **30**, 83 (1968).
138. *Von Koroff R. W.*, Nature, **214**, 23 (1967).
139. *Weinbach E. C., Gorfus J.*, Biochem. J. **106**, 711 (1968).
140. *Wheeldon L. W., Lehninger A. L.*, Biochemistry, **5**, 3533 (1966).
141. *Whiteley A. H., Chambers E. L.*, J. Cellular Comp. Physiol., **68**, 309 (1966).
142. *Willis J. S.*, Am. J. Physiol., **214**, 923 (1968).
143. *Winkler H. H., Wilson T. H.*, J. Biol. Chem., **241**, 2200 (1966).
144. *Wins P., Schoffeniels E.*, Arch. Intern. Physiol., **73**, 160 (1965).
145. *Wins P., Schofeniels E.*, Biochim. Biophys. Acta, **120**, 341 (1966).
146. *Yabu K.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 181 (1967).
147. *Yashphe J., Rosenberger R. F., Shilo M.*, Biochim. Biophys. Acta, **146**, 560 (1967).
148. *Grabe B.*, J. Theoret. Biol., **7**, 112 (1964).
149. *Aleem M. I.*, Biochim. Biophys. Acta, **128**, 1 (1966).
150. *Arfin S. M.*, Biochim. Biophys. Acta, **136**, 233 (1967).
151. *Arnon D. I., Toujimoto H. Y., McSwain B. O.*, Nature, **214**, 562 (1967).
152. *Atsmon A., Davis R. P.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 221 (1967).

153. *Babod H., Ben-Zvi R., Bdolah A.*, European J. Biochem., **1**, 96 (1967).
154. *Baker P. F., Presley R.*, J. Physiol., **186**, 47P (1966).
155. *Bannister W. H.*, J. Physiol., **186**, 89 (1966).
156. *Barnhart B. J., Greegg C. T.*, Virology, **32**, 687 (1967).
157. *Bartley W., Tustanoff E. R.*, Biochem. J., **99**, 599 (1966).
158. *Batterton J. C., Van Baalen C.*, Can. J. Microbiol., **14**, 341 (1968).
159. *Beani L., Brauchi C., Ledda F.*, Brit. J. Pharmacol., **27**, 299 (1966).
160. *Beattie D. S., Basford R. E., Koritz S. B.*, J. Biol. Chem., **242**, 3366 (1967).
161. *Ben-Hamida F., Schlessinger D.*, Biochim. Biophys. Acta, **119**, 183 (1966).
162. *Benbough J. E.*, J. Gen. Microbiol., **47**, 325 (1967).
163. *Bergman C., Joyeux M.*, Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris), **160**, 2039 (1966).
164. *Bielawski J., Lehninger A. L.*, J. Biol. Chem., **241**, 4316 (1966).
165. *Blackburn K. J., French P. C., Merrills R. J.*, Life Sci. (Oxford), **6**, 1653 (1967).
166. *Blair P. V., Sollars F. A.*, Life Sci. (Oxford), **6**, 2233 (1967).
167. *Bongers L.*, J. Bacteriol., **93**, 1615 (1967).
168. *Borst Pauwels G. W.*, J. Cellular Physiol., **69**, 241 (1967).
169. *Bose H. R., Levine A. S.*, Life Sci. (Oxford), 5, 403 (1966).
170. *Broekhuysen J., Deltour G., Ghislain M.*, Biochem. Pharmacol., **16**, 2077 (1967).
171. *Buchanan J., Topley D. F.*, Endocrinology, **79**, 81 (1966).
172. *Bygrave F. L., Lehninger A. L.*, J. Biol. Chem., **241**, 3894 (1966).
173. *Caplan A. I., Greenwalt J. W.*, J. Cell. Biol., **36**, 15 (1968).
174. *Carruthers B. M.*, Can. J. Physiol. Pharmacol., **45**, 269 (1967).
175. *Cereijo-Santalo R.*, Can. J. Biochem., **45**, 897 (1967).
176. *Chefurka W., Dumas T.*, Biochemistry, 5, 3904 (1966).
177. *Cherayil A., Kandera J., Lajtha A.*, J. Neurochem., **14**, 105 (1967).
178. *Cleland R.*, Science, **160**, 192 (1968).
179. *Click R. E., Hackett D. P.*, Boichim. Biophys. Acta, **142**, 403 (1967).
180. *Conyers R. A., Hensley W. J., Montague M. D.*, Arch. Intern. Pharmacodyn., **171**, 179 (1968).
181. *Cremer J. E.*, Biochem. J., **104**, 212, 223 (1967).
182. *Dahl R. H., Pratley J. H.*, J. Cellular Biol., **33**, 411 (1967).
183. *Davis E. A., Johnson E. J.*, Can. J. Microbiol., **13**, 873 (1967).
184. *Diehn B., Tolbin G.*, Arch. Biochem., **121**, 169 (1967).
185. *Dietrich S. M., Burris R. H.*, J. Bacteriol., **93**, 1467 (1967).
186. *Fassina G.*, Life Sci. (Oxford), **6**, 825 (1967).
187. *Galdiero F.*, Biochim. Biophys. Acta., **126**, 54 (1966).
188. *Gamble J. L., Mazur J. A.* J. Biol. Chem., **242**, 67 (1967).
189. *Gaizy J. T.* Am. J. Physiol., **213**, 425 (1967).
190. *Gear A. R., Rossi C. S., Reynafarje B.*, J. Biol. Chem., **242**, 3403 (1967).
191. *Gosh A., Battacharyya S. N.*, Biochim. Biophys. Acta, **136**, 19 (1967).
192. *Gonda O., Quastel J. H.*, Biochem. J., **100**, 89 (1966).
193. *Gorin E., Shafrir E.*, Biochim. Biophys. Acta, **137**, 189 (1967).
194. *Griffin J. B., Penniall R.*, Arch. Biochem., **114**, 67 (1966).
195. *Guerra F., Peron F. G., McCarthy J. L.*, Biochim. Biophys. Acta, **117**, 433 (1966).
196. *Guillory R. J., Racker E.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 490 (1968).
197. *Hatefi Y., Fakouh T.*, Arch. Biochem., **125**, 114 (1968).
198. *Heinen W.*, Arch. Biochem., **120**, 101 (1967).
199. *Hay R. J., Paul J.*, J. Gen. Physiol., **50**, 1663 (1967).
200. *Hird F. J., Marginson M. A.*, Arch. Biochem., **115**, 247 (1966).
201. *Huddart H., Wood D. W.*, Comp. Biochem. Physiol., 18, 681 (1966).
202. *Hudson D. A., Levin R. J.*, J. Physiol., **195**, 369 (1968).
203. *Ingenito A. J., Bonnycastle D. D.*, Can. Bull. Physiol., **45**, 723 (1967).
204. *Janke J. J., Fleckenstein A., Marmier P.*, Pfluegers Arch., Ges. Physiol., **287**, 9 (1966).
205. *Jarett L., Kipnis D. M.*, Nature, **216**, 714 (1967).
206. *Johnson C. L., Safer B., Schwartz A.*, J. Biol. Chem., **241**, 4513 (1966).
207. *Kelley D. P., Syrett P. J.*, J. Gen. Microbiol., **43**, 109 (1966).
208. *Kimmich G. A., Rasmussen H.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 413 (1967).
209. *Kirpekar S. M., Wakade A. R.*, J. Physiol., **194**, 609 (1968).
210. *Kovac L., Bednoarova H., Greksak M.*, Biochim. Biophys. Acta, **153**, 32 (1968).
211. *Kovac L., Kuzela S.*, Biochim. Biophys. Acta, **127**, 355 (1966).
212. *Kozawa S., Naito K., Yasui A.*, Japan J. Pharmacol., **17**, 308 (1967).
213. *Kuehn G. D., McFadden B. A.*, J. Bacteriol., 95, 937 (1968).
214. *Laris P. C., Letchworth P. E.*, J. Cellular Comp. Physiol., **69**, 143 (1967).
215. *Lawrence R. C.*, J. Gen. Microbiol., **44**, 393 (1966).
216. *Lawrence R. C.*, J. Gen. Microbiol., **46**, 65 (1967).
217. *Lawe J. O., Strickland L. H.*, Biochem. J., **104**, 158 (1967).
218. *Lees H.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 310 (1967).
219. *McCann F. V.*, Comp. Biochem. Physiol., **20**, 399 (1967).
220. *Mantel L. H.*, Comp. Biochem. Physiol., **20**, 743 (1967).

221. *Massaro D.*, Nature, **215**, 646 (1967).
222. *Meisner H.*, Cancer Rec., **27**, 2077 (1967).
223. *Milazzo F. H., Fitzgerald J. W.*, Can. J. Microbiol., **13**, 659 (1967).
224. *Mitchell P., Moyle J.*, Biochem. J., **104**, 588 (1967).
225. *Mitchell R. A., Hill R. D., Boyer P. D.*, J. Biol. Chem., **242**, 1793 (1967).
226. *Moller J. V.*, J. Physiol., **192**, 519 (1967).
227. *Nelson B. D., Highman B., Altland P. D.*, Am. J. Physiol., **213**, 1414 (1967).
228. *Nigam V. N.*, Arch. Biochem., **120**, 214 (1967).
229. *Nigam V. N.*, Arch. Biochem., **120**, 232 (1967).
230. *Nigam V. N.*, Biochem. J., **105**, 515 (1967).
231. *Norman A. W.*, Biochim. Biophys. Acta, **118**, 655 (1966).
232. *O'Neill J. J., Duffy T. E.*, Life Sci. (Oxford), 5, 1849 (1966).
233. *Oyama H., Minakami S.*, J. Biochem. (Tokyo), **61**, 103 (1967).
234. *Ozawa K., Araki H., Leta K.*, J. Biochem. (Tokyo), **61**, 411 (1967).
235. *Ozawa K., Seta K., Todeda H.*, J. Biochem. (Tokyo), 59, 501 (1966).
236. *Papa S., DeHaan E. J., Francavilla A.*, Biochim. Biophys. Acta, **143**, 438 (1967).
237. *Paradisi F.*, Experientia, **23**, 752 (1967).
238. *Pfaffman M., Holland W.*, Am. J. Physiol., **211**, 400 (1966).
239. *Pinchot G. B., Salmon B. J.*, Arch. Biochem., **115**, 345 (1966).
240. *Rochman H., Lathe G. H., Levell M. J.*, Biochem. J., **102**, 48 (1967).
241. *Rossi C. R., Galzigna L., Alexandre A.*, J. Biol. Chem., **242**, 2102 (1967).
242. *Sandell S., Low H., Von der Decken A.*, Biochem. J., **104**, 575 (1967).
243. *Sauermann G., Z. Krebsforsch.*, **69**, 44 (1967).
244. *Scheibel L. W., Soz H. J., Bueding E.*, J. Biol. Chem., **243**, 2229 (1968).
245. *Schlessinger D., Ben-Hanida F.*, Biochim. Biophys. Acta, **119**, 171 (1966).
246. *Shrago E., Brech W., Templeton K.*, J. Biol. Chem., **242**, 4060 (1967).
247. *Shyamala G., Lossov W. J., Chaikoff I. L.*, Biochim. Biophys. Acta, **116**, 543 (1966).
248. *Siegenthaler P. A., Belsky M. M., Goldstein S.*, J. Bacteriol., **93**, 1281 (1967).
249. *Sovik O., Oye I., Rosell-Perez M.*, Biochim. Biophys. Acta, **124**, 26 (1966).
250. *Snoswell A. M.*, Biochemistry, 5, 1660 (1966).
251. *Sperelakis N., Lehmkuhl D.*, Am. J. Physiol., **213**, 719 (1967).
252. *Streichman S., Avi-Dor Y.*, Biochem. J., **104**, 71 (1967).
253. *Takeda H., Sukeno T., Tsuiki S.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 29, 90 (1967).
254. *Tedeschi H., Horn H. W.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 28, 752 (1967).
255. *Vallejos R. H., Stoppani A. O.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 295 (1967).
256. *VanDam K.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 407 (1967).
257. *VanDam K.*, Biochim. Biophys. Acta, **128**, 337 (1966).
258. *Venulet J., Desperak-Naciazek A.*, J. Pharm. Pharmacol., 18, 38 (1966).
259. *Walter P., Lardy H. A., Johnson D.*, J. Biol. Chem., **242**, 5014 (1967).
260. *Warshaw J. B., Lam K. W., Sanadi D. R.*, Arch. Bioshem., **115**, 312 (1966).
261. *Weinbach E. C., Garfus J.*, J. Biol. Chem., **241**, 3708 (1966).
262. *Welle H. F., Slater E. C.*, Biochim. Biophys. Acta, **143**, 1 (1967).
263. *Whitehouse M. W.*, Biochem. Pharmacol., **16**, 753 (1967).
264. *Wilson D. F., Chance B.*, Biochim. Biophys. Acta, **131**, 421 (1967).
265. *Wilson D. F., Merz R. D.*, Arch. Biochem., **119**, 470 (1967).
266. *Wins P., Schoffeniels E.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 831 (1967).
267. *Ehrlich J., Bartz Q. R., Smith R. M., Joslyn D. A., Burkholder P. B.*, Science, **106**, 417 (1947).
268. *Rebstock M. C., Grooks H. M., Controulis J., Barte Q. R.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2458 (1949).
269. *Vining L. C., Westlake D. W.*, Can. J. Microbiol., **10**, 705 (1964).
270. *Gottlieb D., Carter H. E., Robbins P. W., Burg R. W.*, J. Bacteriol., **84**, 888 (1962).
271. *McGrath R., Suddiquellah M., Vining L. C., Sala F. Westlake D. W.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **29**, 567 (1967).
272. *Stralton C. D., Rebstock M. C.*, Arch. Biochem. Biophys., **103**, 159 (1963).
273. *Margreiter H., Gapp F.*, in «Die Antibiotica», Vol. I, Hans Carl. Nurnlerg, 1962, p. 182.
274. *Ehrilich J., Gottlieb D., Burkholder P. R., Anderson L. E., Pridham T. G.*, J. Bacteriol., **56**, 476 (1948).
275. *Shaw P. D., Gottlieb D.*, in «Biogenesis of Antibiotic Substances», Czechoslovak Academy of Sciences, Prague, 1965, 261—269.
276. *Gale E. F., Folkes J.*, Biochem. J., **53**, 493 (1953).
277. *Sypard P. S., Strauss N., Treffers H. P.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **7**, 477 (1962).
278. *Ramsey H. H.*, Biochem. Biophys. Rec. Commun., **23**, 353 (1966).
279. *Schrader L. E., Beevers L., Hageman R. H.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., **26**, 14 (1967).
280. *Lingens F., Oltmanns O.*, Biochim. Biophys. Acta, **130**, 336 (1966).
281. *Lingens F., Eberhardt H., Oltmanns O.*, Biochim. Biophys. Acta, **130**, 345 (1966).

282. *Snell E. E.*, Ed., Chemical and Biological Aspects of Pyridoxal Catalysis, Macmillan, New York, 1961.
283. *Glazko A. J., Wolf L. M., Dill W. A.*, Proc. Soc. Exp. Biol., Med., **72**, 602 (1949).
284. *Glazko A. J., Wolf L. M., Dill W. A., Bratton A. C.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **46**, 445 (1949).
285. *Ley H. L., Smadel J. E., Crockett T. T.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **68**, 9 (1948).
286. *Glazko A. J., Dill W. A., Wolf L. M.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **104**, 452 (1952).
287. *Thompson R. Q., Sturtevant M., Bird O. D., Glazko A. J.*, Endocrinology, 55, 665 (1959).
288. *Smith G. N., Worrel C.*, Arch. Biochem. Biophys., **28**, 232 (1950).
289. *Fouts J. R., Brodie B. B.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **119**, 197 (1957).
290. *Niedzwicka-Namyslowska I., Loegler Z., Ardelt W.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Biol., **14**, 751 (1966).
291. *Niedzwiecka-Namyslowska I.*, Ph. D. Dissertation, Institute of Biochemistry and Biophysics, Polish Academy of Science, Warsaw, 1966.
292. *Sompolinsky F. D., Saura Z.*, J. Gen. Microbiol., **50**, 55 (1968).
293. *Gale E. F., Folkes J.*, Biochem. J., **53**, 493 (1953).
294. *Nirenberg M. W., Matthael J. H.*, Proc. Nat. Acad. Sci U. S., **47**, 1588 (1961).
295. *Weisberger A. S., Wolfe S., Armentraut S.*, J. Exp. Med., **120**, 161 (1964).
296. *Biswas C., Hardy J., Beck W. S.*, J. Biol. Chem., **240**, 3631 (1965).
297. *Epstein W., Schultz S. G.*, J. Gen. Physiol., **49**, 469 (1966).
298. *Fortmagel P., Freese E.*, J. Bacteriol., **95**, 1431 (1968).
299. *Franklin T. J.*, Biochem. J., **105**, 371 (1967).
300. *Fukuyma T., Ordal E. J.*, J. Bacteriol., **90**, 673 (1965).
301. *Ghambeer R. K., Blakley R. L.*, J. Biol. Chem., **241**, 4710 (1966).
302. *Goldman D., Schultz S. G., Epstein W.* Biochim. Biophys. Acta, **130**, 546 (1966).
303. *Holden J. T., Utech N. M.*, Biochim. Biophys. Acta, **135**, 517 (1967).
304. *Kaji A., Nakada D.*, Biochim. Biophys. Acta, **145**, 508 (1967).
305. *Kleber H. P., Aurich H.*, Naturwiss., **53**, 234 (1966).
306. *Lyon R. H., Rogers P., Hall W. H.*, J. Bacteriol., **94**, 92 (1967).
307. *Mills B., Dubin D. T.*, Mol. Pharmacol., **2**, 311 (1966).
308. *Morris I.*, Arch. Mikrobiol., **54**, 169 (1966).
309. *Pine M. J.*, Biochem. Pharmacol., **17**, 75 (1968).
310. *Pittman K. A., Lakshamanan S., Bryant M. P.*, J. Bacteriol., **93**, 1499 (1967).
311. *Rosenberg H., La Nauze J. M.*, Biochim. Biophys. Acta, **141**, 79 (1967).
312. *Schatz G.*, J. Biol. Chem., **243**, 2192 (1968).
313. *Schwartz H. L., Carter A. C., Kydd D. M.*, Endocrinology, **80**, 65 (1967).
314. *Berberich M. A., Venetianer P., Goldberger R. F.*, J. Biol. Chem., **241**, 4426 (1966).
315. *Strandberg G. W., Wilson P. W.*, Can. J. Microbiol., **14**, 25 (1968).
316. *Young E. T., Sinsheimer R. L.*, J. Mol. Biol., **30**, 165 (1967).
317. *Dalgarno L., Gros F.*, Biochim. Biophys. Acta, **157**, 52 (1968).
318. *Goldberg I. H., Mitsugi K.*, Biochemistry, **6**, 372 (1967).
319. *Naidle C. W., Kornfeld J. M., Knight S. G.*, Arch. Mikrobiol., **53**, 41 (1966).
320. *Kroon A. M.*, Biochim. Biophys. Acta, **72**, 391 (1963).
321. *Gale E. F.*, Brit. Med. Med. Bull., **16**, 11 (1960).
322. *Rendi R., Ochoa S.*, J. Biol. Chem., **237**, 3711 (1962).
323. *Weisberger A. S., Wolf S.*, J. Lab. Clin. Med., **62**, 1020 (1963).
324. *Kucan Z., Lippman F.*, J. Biol. Chem., **239**, 516 (1964).
325. *Vasquez D.*, Biochim. Biophys. Acta, **114**, 277 (1966).
326. *Vasquez D.*, Symp. Soc. Gen. Microbiol., **16**, 169 (1966).
327. *Vasquez D.*, Life Sci. (Oxford), **6**, 381 (1967).
328. *Vasquez D., Monro R. E.*, Biochim. Biophys. Acta, **142**, 155 (1967).
329. *Galerd E. F., Foulkes J. P.*, Biochem. J., **53**, 493 (1953).
330. *Vasquez D.*, Nature, **203**, 257 (1964).
331. *Weisberger A. S., Wolfe S.*, Federation Proc., **23**, 976 (1964).
332. *Urbas B., Gustak E.*, Croat. Chem. Acta, **30**, 73 (1958).
333. *Long L. M., Troutman H. D.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 542 (1951).
334. *Buu-Hoi N., Hoan N., Jazquignon P., Khoi H.*, Compt. Rend., **230**, 662 (1950).
335. *Rebstock M. C., Pfeiffer E. L.*, J. Am. Chem., Soc., **74**, 3207 (1952).
336. *Long L. M., Jenesel N.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 4299 (1950).
337. *Phillips A. P.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 6125 (1952).
338. *Phillips A. P.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3621 (1953).
339. *Glazko A. J., Edgerton W. H., Dill W. A., Lenz W. R.*, Antibiot. Chemotherapy, **2**, 234 (1952).
340. *Nakamura S.*, Pharm. Bull. (Tokyo), **3**, 379 (1955).
341. *Behrens O. K., Corse J. W., Lynette J. P., Jones R. G., Soper Q. F., Van Abele F. R., Whitehead C. M.*, J. Biol. Chem., **175**, 796 (1948).
342. *Isono M.*, J. Agr. Chem. Soc. Japan, 28, 526, 566 (1954).
343. *Walkenstein S. S., Chumakow N., Leifter J.*, Antibiot. Chemotherapy, **4**, 1245 (1954).

344. *Williams R. T.*, Detoxification Mechanisms, John Wiley and Sons, New York, 1959.
345. *Pailer M., Belochlav L., Semonitsch E.*, Monatsch. Chem., **87**, 249 (1956).
346. *Pailer M.*, Prog. Chem. Org. Nat. Prod., **18**, 70 (1960).
347. *Kupchan S. M., Doskotch R. M.*, J. Med. Pharm. Chem., 5, 657 (1962).
348. *Mose J. R.*, Planta Med., **11**, 72 (1963).
349. *Carter C. L., McChesney W. J.*, Nature, **164**, 575 (1949).
350. *Bush M. T., Touster O., Brockman J. E.*, J. Biol. Chem., **188**, 685 (1951).
351. *Nakamura S., Shimoda C.*, J. Agr. Chem. Soc. Japan, **28**, 909 (1954).
352. *Raistrick H., Stosal A.*, Biochem. J., **68**, 647 (1958).
353. *Morris M. P., Pogan C., Warmke H. E.*, Science, **119**, 322 (1954).
354. *Hylin J. W., Matsumoto H.*, Arch. Biochem. Biophys., **93**, 542 (1960).
355. *Shaw P. D., Wang N.*, J. Bacteriol., **88**, 1629 (1964).
356. *Brich A. J., McLaughlin B. J., Smith H., Winter J.*, Chem. Ind. (London), **26**, 840 (1960).
357. *Birkinshaw J. H., Dryland A. M.*, Biochem. J., 93, 478 (1964).
358. *Gatenbeck S., Forsgren B.*, Acta Chem. Scand., **18**, 1750 (1964).
359. *Shaw P. D., McCloskey J. A.*, Biochemistry, **6**, 2247 (1967).
360. *Shaw P. D.*, Biochemistry, **6**, 2253 (1967).
361. *Maede K.*, J. Antibiotics (Tokyo), **A6**, 137 (1963).
362. *Thrum H., Bocker H.*, in «Biogenesis of Antibiotic Substances», Czechoslovak Academy of Sciences, Prague, 1965, p. 233.
363. *Gottlieb O. R., Magelhaes M. T.*, J. Org. Chem., **24**, 2070 (1959).
364. *Gottlieb O. R., de Souza I. S., Magelhaes M. T.*, Tetrahedron, **18**, 1137 (1962).
365. *Herman S.*, Naturwiss., **47**, 162 (1960).
366. *Nishida K., Kobayashi A., Nagahama T.*, Bull. Agr. Chem. Soc., Japan, **19**, 77 (1955).
367. *Riggs N. V.*, Chem. Ind. (London), 926 (1956).
368. *Bonser G. M.*, Brit. Med. J., **2**, 655 (1967).
369. *Laqueur G. L., Mickelsen O., Whiting M. G., Kurland L. T.*, J. Nat. Cancer Inst., **31**, 919 (1963).
370. *Laqueur G. L.*, Arch. Pathol. Anat. Physiol., **340**. 151 (1965).
371. *Laqueur G. L., Matsumoto H.*, J. Nat. Cancer Inst., **37**, 217 (1966).
372. *Laqueur G. L.*, см. работу [368].
373. *Matsumoto H., Higa H.*, Biochem. J., 98, 20c (1966).
374. *Shank R. C., Magee P. N.*, Biochem. J., **105**, 521 (1967).
375. *Schoental R., Magee P. N.*, Brit. J. Cancer, **16**, 92 (1962).
376. *Horisberger M., Matsumoto H.*, J. Labeled Compds., **4**, 164 (1968).
377. *О'Брайн Р.*, Токсические эфиры кислот фосфора, изд-во «Мир», М., 1964.
378. *Уэбб Дж.*, Ингибиторы ферментов и метаболизма, изд-во «Мир», М., 1966.
379. *Friess S., Baldridge H.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2482 (1956).
380. *Яковлев В. А.*, Механизм и кинетика ферментативного катализа, АН СССР, М., 1964, стр. 16—34.
381. *Jansen E. F., Nutting M. D., Balls A. K.*, J. Biol. Chem., **179**, 201 (1949).
382. *Hartley B. S., Kilby B. A.*, Biochem. J., **56**, 288 (1954).
383. *Bender Cf. M. L., Kezdy F. J.*, Ann. Rev. Biochem., **34**, 49 (1965).
384. *Aldridge W. N.*, Biochem. J., **46**, 451 (1950).
385. *Aldridge W. N., Davison A. N.*, Biochem. J., **51**, 62 (1952).
386. *Aldridge W. N., Davison A. N.*, Biochem. J., **55**, 763 (1953).
387. *Sanger Cf. F.*, Proc. Chem. Soc., **1963**, 76.
388. *Wilson I. B.*, J. Biol. Chem., **190**, 111 (1951).
389. *Wilson I. B.*, J. Biol. Chem., **199**, 113 (1955).
390. *Wilson I. B., Ginsburg S.*, Biochim. Biophys. Acta, **18**, 168 (1955).
391. *Wilson I. B., Ginsburg S., Meislich E. K.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4286 (1955).
392. *Childs A. F., Davies D. R., Green A. L., Rutland J. P.*, Brit. J. Pharmacol., **10**, 462 (1955).
393. *Hobbiger F., O'Sullivan D. G., Sodler P. V.*, Nature, **182**, 1492 (1958).
394. *Hobbiger F., Pitman M., Sodler P. V.*, Biochem. J., **75**, 363 (1960).
395. *Марков С. М. Лошадкин Н. А., Христова М. А., Кнуняц И. Л.*, Механизм и кинетика ферментативного катализа, АН СССР, М., 1964, стр. 35—47.
396. *Fukuto T. R., Metcalf R. L.*, J. Am. Chem. Soc., 81, 372 (1959).
397. *Diggle W. M., Gage J. C.*, Biochem. J., 49, 491 (1951).
398. *Diggle W. M., Gage J. C.*, Nature, **168**, 998 (1951).
399. *O'Brien R.*, Nature, **183**, 121 (1959).
400. *Davison A. N.*, Biochem. J., **61**, 203 (1955).
401. *DuBois K. P., Doull J., Salerno P. R., Coon J. M.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **95**, 79 (1949).
402. *Metcalf R. L., March R. B.*, J. Econ. Ehtomol., **42**, 721 (1949).
403. *Metcalf R. L., March R. B.*, Ann. Entomol. Soc. Am., **46**, 63 (1953).
404. *Ahmed M. K., Casida J. E., Nichols R. E.*, J. Agr. Food. Chem., **6**, 740 (1958).
405. *Gardocki J. F., Hasleton L. W.*, J. Am. Pharm. Assoc., **40**, 491 (1951).

406. *Pankaskie J. E.*, *Fountaine F. C.*, *Dahm P. A.*, J. Econ. Entomol., **45**, 51 (1952).
407. *Cook J. M.*, A. Agr. Food. Chem., 5, 859 (1957).
408. *O'Brien R.*, *Spencer E. Y.*, J. Agr. Food. Chem., **3**, 56 (1955).
409. *Vandenbelt J. M.*, *Henrich C.*, *Vandenberg S. G.*, Anal. Chem., **26**, 726 (1954).
410. *Plapp F. W.*, *Casida J. E.*, J. Econ. Entomol., **51**, 800 (1958).
411. *Benkeser R. A.*, *Krysiak H. R.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2421 (1953).
412. *Hodgson H. H.*, *Smith R.*, J. Chem. Soc., **1939**, 263.
413. *Rusiecki W.*, *Kubikowski P.*, Toksykologia Wspolczesna, Panstwowy Zaklad Wydawinctw Lekarskich, Warsaw, 1964, p. 385.
414. *Eckstein Z.*, *Plenkiewiez J.*, *Byrdy S.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chim., 8, 623 (1960).
415. *Plaut D.*, *Eckstein Z.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chim., **12**, 43 (1963).
416. *Eckstein Z.*, *Sobotka W.*, Conference on Scientific Problems of Plant Protection. Budapest, 1960 (не опубликовано).
417. *Bates A. N.*, *Spencer D. M.*, *Wain R. L.*, Ann. Appl. Biol., **50**, 21 (1962).
418. *Schraustatter E.*, *Meister W.*, *Connert R.*, Z. Naturforsch., **166**, 95 (1961).
419. *Baeq Z. M.*, *Cheymol J.*, *Dallemagne M. J.*, *Hazard R.*, *LeBarre J.*, *Reuse J. J.*, *Welsh M.*, Pharmacodynamie Biochemique, Masson and Co., Paris, 1961, p. 634.
420. *McNew G. L.*, *Sunderholm N. K.*, Phytopathology, **39**, 721 (1949).
421. *Eckstein Z.*, *Grochowski E.*, *Urbanski T.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chim., **7**, 289 (1959).
422. *Eckstein Z.*, *Grochowski E.*, *Kowalik R.*, *Urbański T.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chim., **11**, 687 (1963).
423. *Eckstein Z.*, Osterr. Chemiker Ztg., **66**, 111 (1965).
424. *Grob A.*, швейц. пат. 351956 (1961); Chem. Abstr., 55, 24569 (1961).
425. *Miller R. E.*, пат. США 2717254 (1955); Chem. Abstr., 8738 (1956).
426. *Pianka M.*, J. Sci. Food Agr., **14**, 48 (1963).
427. *Eckstein Z.*, *Ejmocki Z.*, *Sobotka W.*, *Urbański T.*, пат. ПНР 43915 (1960); Chem. Abstr., **60**, 4061 (1964).
428. *Eckstein Z.*, *Ejmocki Z.*, *Gwiazdecka I.*, Przemys Chem., **39**, 616 (1960).
429. *Burger A.*, *Stein M. L.*, *Clements J. B.*, J. Org. Chem., **22**, 143 (1957).
430. *Byrdy S.*, *Eckstein Z.*, *Plenkiewiez J.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chim., 9, 627 (1961).
431. *Byrdy S.*, *Eckstein Z.*, *Kowalid R.*, *Plenkiewiez J.*, in «Nitro Compounds» (Ed. Urbański T.), Pergamon Press, London, 1964, p. 509.
432. *Huitric A. C.*, *Pratt R.*, *Okano Y.*, *Kumber W. D.*, Antibiot. Chemotherapy, **6**, 294 (1956).
433. *Clarck N. G.*, *Hams A. F.*, *Leggetter B. E.*, Nature, **200**, 171 (1963).
434. *Truffaut G.*, *Pastac I.*, франц. пат. 751855 (1933).
435. *Crafts A. S.*, Science, **101**, 417 (1945).
436. *Kirby A. H.*, World Rev. Pest. Control, 5 (1), 30 (1966).
437. *Pianka M.*, J. Sci. Food. Agr., **17**, 47 (1966).
438. *Pianka M.*, *Edwards J. D.*, J. Sci. Food. Agr., **18**, 355 (1967).
439. *Pianka M.*, англ. пат. 99876 (1965); Chem. Abstr., **63**, 11436 (1965).
440. *Pianka M.*, *Browne K. M.*, J. Sci. Food Agr., **18**, 447 (1967).
441. *Brian R. C.*, Chem. Ind. (London), **1955**, 1965.
442. *Pianka M.*, *Edwards J. D.*, J. Sci. Food. Agr., **19**, 60 (1968).
443. *Kirby A. H.*, *Frick E. L.*, *Hunter L. D.*, *Tew R. P.*, in «Nitro Compound» (Ed. Urbański T.,), Pergamon Press, London, 1964, p. 483.
444. *Simon E. W.*, *Blackman G. E.*, J. Exp. Botany, **4**, 235 (1953).
445. *Karahl M. E.*, *Clowes G. H. A.*, J. Gellular Comp. Physiol., **11**, 21 (1938).
446. *Burke F.*, *Whitehouse M. W.*, Biochem. Pharmacol., **16**, 209 (1967).
447. *Sexton W. A.*, Chemische Konstitution and Biologische Wirkung, Verlag Chemie, Weinheim, 1958, p. 205.
448. *Pizey J. S.*, *Bates A.*, J. Sci. Food. Agr., **12**, 542 (1961).
449. *Sobotka W.*, *Eckstein Z.*, *Urbański T.*, Roczniki Chem., **32**, 963 (1958).
450. *Jacobsen K. H.*, *Wheelwright H.*, *Clem J.*, *Shannon R. N.*, A.M.A. Arch. Ind. Health, **12**, 617 (1955).
451. *Barnes J. M.*, *Magee P. N.*, Brit J. Ind. Med., **11**, 167 (1954).
452. *Watrous R. M.*, Briz. J. Ind. Med., **4**, 111 (1947).
453. *Weigley F.*, Brit. J. Ind. Med., 5, 26 (1948).
454. *Lewis C. E.*, J. Occupational Med., **6**, 91 (1964).
455. *Heath D. F.*, *Magee P. N.*, J. Occupational Med., **19**, 276 (1962).
456. *Magee P. N.*, *Barnes J. M.*, Advan. Cancer Res., **10**, 164 (1967).
457. *Magee P. N.*, *Barnes J. M.*, Brit. J. Cancer, **10**, 114 (1956).
458. *Druckrey H.*, *Preussmann R.*, *Blum G.*, *Ivankovic S.*, *Afkham J.*, Naturwiss., **50**, 100 (1963).
459. *Druckrey H.*, *Preussmann R.*, *Afkham J.*, *Blum G.*, Naturwiss., 49, 451 (1962).
460. *Schoental R.*, Nature, 188, 420 (1960).
461. *Schmahl D.*, *Thomas C.*, Arzneimittel-Forsch., **12**, 585 (1962).

462. *Druckrey H., Preussman R.*, Nature, **195**, 111 (1962).
463. *Arndt F., Eistert B., Walter W.*, Naturwiss., **50**, 379 (1963).
464. *Schoental R., Magee P. N.*, Brit. J. Cancer, **16**, 92 (1962).
465. *Druckrey H., Steinhoff D., Preussmann R., Ivankovic S.*, Naturwiss., **50**, 735 (1963).
466. *Thomas C., Schmahl D.*, Z. Kreibsforsch., **66**, 125 (1964).
467. *Graffi A., Hoffmann F.*, Acta Biol. Med. Ger., **16**, K1 (1966).
468. *Lijinsky W., Lee K. Y., Tomatis L., Butler H.*, Naturwiss., **54**, 518 (1967).
469. *Kihlman B. A.*, Action of Chemicals on Dividing Cells, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.Y., 1966.
470. *Von Kreybig T., Schmidt W.*, Arzneimittel-Forsch., **17**, 1093 (1967).
471. *Schoental R.*, Nature, **209**, 726 (1966).
472. *Druckrey H., Preussmann R., Blum G., Ivankovic S., Afkham J.*, Naturwiss., **50**, 100 (1963).
473. *Pasternak L.*, Acta Biol. Med. Ger., **10**, 436 (1963).
474. *Dutton A. H., Heath D. F.*, Nature, **178**, 644 (1956).
475. *Heath D. F., Dutton A. H.*, Biochem. J., **70**, 619 (1958).
476. *Heath D. F.*, Nature, **192**, 170 (1961).
477. *Mizrahi I., Emmelot P.*, Nature, **193**, 1158 (1962).
478. *Mizrahi I., Emmelot P.*, Cancer Res., **22**, 339 (1962).
479. *Heath D. F.*, Biochem. J., 85, 72 (1962).
480. *Magee P. N., Hultin T.*, Biochem. J., **83**, 106 (1962).
481. *Magee P. N., Farber E.*, Biochem. J., **83**, 114 (1962).
482. *Lee K. Y., Lijinsky W., Magee P. N.*, J. Nat. Cancer Inst., **32**, 65 (1964).
483. *Lee K. Y., Spencer K.*, J. Nat. Cancer Inst., **33**, 957 (1964).
484. *Craddock V. M., Magee P. N.*, Biochem. J., 89, 32 (1963).
485. *Magee P. N., Lee K. Y.*, Biochem. J., **91**, 35 (1964).
486. *Lee K. Y., Lijinski W.*, J. Nat. Cancer Inst., **37**, 401 (1966).
487. *Craddock V. M.*, Biochem. J., **106**, 921 (1968).
488. *Craddock V. M., Magee P. N.*, Biochem. J., **100**, 721 (1966).
489. *Rau J., Lingens F.*, Naturwiss., **54**, 517 (1967).
490. *Meyer-Bertenrath J. G., Dege V.*, Z. Naturforsch., **22b**, 169 (1967).
491. *Singer B., Fraenkel-Conrat H., Greenberg J., Michelson A. M.*, Science, **160**, 1236 (1968).
492. *Kihlman B. A.*, Exp. Cell. Res., **20**, 657 (1960).
493. *Kihlman B. A.*, Radiation Botany, **1**, 43 (1961).
494. *Pasternak L.*, Naturwiss., 49, 381 (1962).
495. *Malling H. V.*, Mutation Res., **3**, 537 (1966).
496. *Miura K.*, Progr. Med. Chem., 5, 320 (1967).
497. *Dodd M. C., Stillman W. B.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **82**, 11 (1944).
498. *Berkelhammer G., Asato G.*, Science, **162**, 1146 (1968).
499. *Skajius K.*, in «Nitro Compounds» (Ed. Urbański T.), Pergamon Press, London, 1964, pp. 475—482; см. также *Skajius K., Rubsenstein K., Iversen B.*, Acta Chem. Scand, **14**, 1054 (1960).
500. *Dodd M. C., Cramer L. C., Ward W. C.*, J. Am. Pharm. Assoc., **39**, 313 (1950).
501. *Bender R. C., Paul H. E.*, J. Biol. Chem, **191**, 217 (1951).
502. *Paul H. E., Bender R. C.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 98, 153 (1950).
503. *Beckett A. H., Robinson A. E.*, J. Pharm. Pharmacol., 8, 1072 (1956).
504. *Beckett A. H., Robinson A. E.*, J. Med. Pharm. Chem., **1**, 135 (1959).
505. *Beckett A. H., Robinson A. E.*, J. Med. Pharm. Chem., **2**, 155 (1959).
506. *Gavin J. J., Ebetino F. F., Freedman R., Waterbury W. E.*, Arch. Biochem. Biophys., **113**, 399 (1966).
507. *Kranz J., Evans W.*, J. Pharmacol., 85, 324 (1945).
508. *Raffauf R. F.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 753 (1950).
509. *Yall I., Green M.*, Proc. Exptl. Biol. Med., **79**, 306 (1952).
510. *Hirano K., Yoshina S., Okamura K., Suzuka I.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **40**, 2229 (1967).
511. *Fukui K., Imamura A., Nagata C.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **33**, 122 (1960).
512. *Yoneda F., Nitta Y.*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 1264 (1964).
513. *Umar M. T., Mitchard M.*, Biochem. Pharmacol., **17**, 2057 (1968).
514. *Ernaelsteen D., Williams R.*, Gastroenterology, **41**, 590 (1961).
515. *West M., Zimmerman H. J.*, J. Am. Med. Assoc., **162**, 637 (1956).
516. *Murphy K. J., Innis M. D.*, J. Am. Med. Assoc., **204**, 104 (1968).
517. *Jokela S.*, Gastroenterology, **53**, 306 (1967).
518. *Murphy K. J.*, Med. J. Australia, **2**, 207 (1966).
519. *Sotter E. J.*, J. Urol., **96**, 86 (1966).
520. *Sollaccio P. A., Ribando C. A., Grace W. J.*, Ann. Intern. Med., **65**, 1284 (1966).
521. *Walton C. H.*, Can. Med. Assoc. J., 94, 40 (1966).
522. *Strauss W. G., Griffin L. M.*, J. Am. Med. Assoc., **199**, 765 (1967).
523. *Frankenfeld R. H.*, Ann. Intern. Med., **66**, 1055 (1967).
524. *Pankey G. A.*, Med. Clin. N. Am., **51**, 925 (1967).

525. *Nicklaus T. M., Snyder A. B.*, Arch. Intern. Med., **121**, 151 (1968).
526. *DeMasi C. J.*, Arch. Intern. Med., **120**, 631 (1967).
527. *Moody P. A.*, Genetics of Man, W. W. Norton and Co., New York, 1967, p. 212.
528. *Olivarius F.*, Ugeskrift Laeger, **118**, 783 (1956).
529. *Longhridge L. W.*, Lancet, **2**, 1133 (1962).
530. *Palmlov A., Tunevall G.*, Svenska Lakartidn., **53**, 2864 (1956).
531. *Martin W. J., Corbin K. B., Utz D. C.*, Proc. Mayo Clin., **37**, 288 (1962).
532. *Urbański T., Serafinova B., Malinowski S., Slopek S., Kamienska I., Venulet J., Jakemowska K.*, Gruzlica, **20**, 157 (1952).
533. *Urbański T.*, и др., Gruzlica, **22**, 681 (1954).
534. *Urbański T.* и др., Gruzlica, **26**, 889 (1958).
535. *Urbański T.*, Nature, **166**, 267 (1950).
536. *Urbański T., Hornung S., Slopek S., Venulet J.*, Nature, **170**, 753 (1952).
537. *Urbański T.*, Nature, **168**, 562 (1951).
538. *Leonard F., Barkley F. A., Brown E. V.*, et al., Antibiot. Chemotherapy, **6**, 261 (1956).
539. *Logemann W., Almirante L., de Carneri I.*, Farmaco, **13**, 139 (1957).
540. *De Carneri I.*, Tropenmed. Parasitol., **9**, 32 (1958).
541. *De Carneri I., Coppi G., Almirante L.*, et al., Antibiot. Chemotherapy, **10**, 626 (1960).
542. *Cosar C., Julou L.*, Ann. Inst. Pasteur (Paris), **96**, 238 (1959).
543. *Chin Y., Wu Y., Serafin B., Urbański T., Venulet J.*, Nature, **186**, 170 (1960); см. также *Chin Y., Wu Y., Serafin B., Urbański T., Venulet J., Jakimowska K.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chem., **8**, 109 (1960).
544. *Venulet J., Wutkiewicz M.*, Acta Physiol. Poland, **18**, 50 (1967).
545. *Gonnert R., Schraufstetter E.*, Arzneimittel Forsch., **10**, 881 (1960).
546. *Strufe R., Gonnert R.*, Arzneimittel Forsch., **10**, 886 (1960).
547. *Hecht G., Gloxhuber C.*, Arzneimittel Forsch., **10**, 889 (1960).
548. *Uehleke H.*, Progress in Drug Research, Birkhauser, Basle, 1965, p. 218.
549. *Gonnert R., Johannis J., Schraufstetter E., Strufe R.*, Med. Chem. (Verlag Chemie, Weinheim), **7**, 540 (1963).
550. *Urbański T.* et ab., in «Nitro Compounds» (Ed. Urbanski T.), Pergamon Press, London, 1964, pp. 463—468.
551. *Jakimowski K., Wutkiewicz M., Venulet J.*, Acta Physiol. Polon., **15**, 701 (1964).
552. *Wutkiewicz M., Venulet J.*, Acta Physiol. Polon., **16**, 885 (1965).
553. *Urbański T., Radzikowski C., Ledochowski Z., Czarnocki W.*, Nature, **178**, 1351 (1956).
554. *Urbański T., Gurne D., Slopek S., Mordarska H., Mordarski M.*, Nature, **187**, 426 (1960).
555. *Eckstein Z., Gluzinski P., Grochowski E., Mordarski M., Urbanski T.*, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. Sci. Chem., **10**, 331 (1962).
556. *Chylinska J. B., Grochowski E., Mordarski M., Urbanski T.*, Acta Union Int. Contre Cancer, **20**, 118 (1964).
557. *Radzikowski C., Ledochowski Z., Ledochowski A., Nazurewicz T., Wisniewski H., Schwain S.*, Patol. Polska, 9, 339 (1958).
558. *Radzikowski C., Ledochowski Z., Ledochowski A., Ruprecht M., Hrabowska M.*, Patol. Polska, **13**, 39 (1962).
559. *Ledochowski Z., Ledochowski A.*, et al., Acta Union Int. Contre Cancer, **20**, 122 (1964).
560. *Radzikowski C., Ledochowski A., Hrabowska M., Stefanska B., Horowska B., Konopa J., Morawska E., Urbanska M.*, Arch. Immunol. Therap. Exp., **15**, 126 (1967).
561. *Ledochowski Z., Serozynska M., Radzikowski C.*, Nowotwory, **14**, 317 (1964); Chem. Abstr. **62**, 16837h (1965).
562. *Radzikowski C., Urbanska M., Michalik T., Mysliwski M., Hrabowska M.*, Arch. Immunol. Therap. Exp., **15**, 148 (1967).
563. *Radzikowski C.*, неопубликованные данные.
564. *Krysicka-Doczkal H., Szafranowa H., Venulet J.*, неопубликованные данные.
565. *Brenner S. L., Crick F. H., Orgel A.*, J. Mol. Biol., **3**, 121 (1961).
566. *Lerman L. S.*, J. Mol. Biol., **3**, 18 (1961).
567. *Lerman L. S.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S., 49, 94 (1963).
568. *Leonard F., Anderson F. E.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4425 (1955).
569. *Kessler W., Blake M. I., Miller C. E.*, J. Am. Pharm. Assoc., **45**, 570 (1957).
570. *Galysk F. T., Bergman G. H., Miller C. E.*, J. Am. Pharm. Assoc., **47**, 141 (1958).
571. *Preussman R.*, Arzneimittel Forsch., 8, 638 (1958).
572. *Ross W. C.*, Biological Alkylating Agents, Butterworth and Co., London, 1962.
573. *Rath M. M., Krantz J. C.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **76**, 33 (1942).
574. *Crandall L. A., Leake C. D., Leevenhart S. A., Meuhlberger C. W.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **37**, 283 (1929).
575. *Krantz J. C., Lu G. G., Bell N. K.*, et al., Biochem. Pharmacol., **11**, 1095 (1962).
576. *Marschall C. R.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **83**, 106 (1945).
577. *Oberst F. W., Snyder F. H.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **93**, 444 (1948).
578. *Heppel L. A., Hilmore R. J.*, J. Biol. Chem., **183**, 129 (1950).
579. *Hunter F. E., Ford L.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., **113**, 186 (1955).
580. *Needleman P., Krantz J. C.*, Biochem. Pharmacol., **14**, 1225 (1965).

581. *Needleman P., Hunter F. E.*, Mol. Pharmacol., **1**, 77 (1965).
582. *Bitny-Szlachto S.*, Acta Polon. Pharm., **17**, 384 (1960).
583. *Bitny-Szlachto S., Kosinski S. J., Niedzielska M.*, Acta Polon. Pharm., **20**, 371 (1963).
584. *Bitny-Szlachto S., Kaminski A.*, Roczniki Wojsk, Inst. Hig. Epidemiol., **2**, 199 (1962).
585. *Ellman G. L.*, Arch. Biochem. Biophys., 82, 70 (1959).
586. *Jensen E. V.*, Science, **130**, 1319 (1959).
587. *Sutton W. L.*, in «Industrial Hygiene and Toxicology», Vol. 2, John Wiley and Sons, New York, 1962, p. 2069.
588. *Treon J., Dutra F. R.*, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 5, 52 (1952).
589. *Weatherby J. H.*, Arch. Ind. Health, **11**, 102 (1955).
590. *Scott E. W.*, J. Ind. Hyg. Toxicol., **24**, 226 (1942).
591. *Scott E. W.*, J. Ind. Hyg. Toxicol., **25**, 20 (1943).
592. *Takagi K., Takayanagi I.*, Arch. Intern. Pharmacodyn., **155**, 373 (1965).
593. *Georgescu M., Carp N.*, Biochem. Pharmacol., Suppl., **12**, 160 (1963).
594. *Skog E.*, Acta Dermatoverner (Stockholm), **46**, 386 (1966).
595. *Meneghini C. L., Rantuccio F.*, Giorn. Ital. Dermatol., **106**, 457 (1965).
596. *Meneghini C. L., Rantuccio F., Cozza G.*, Dermatologica, **132**, 425 (1966).
597. *Parkhouse R. M., Dutton R. W.*, Immunochem., 4, 431 (1967).
598. *Zikan J., Kotynek O.*, Biopolymers, **6**, 681 (1968).
599. *Gill T. J., Papermaster D. S., Kunz H. W.*, J. Biol. Chem., **243**, 287 (1968).
600. *Good A. H., Traylor P. S., Singer S. J.*, Biochemistry, **6**, 873 (1967).
601. *Lamelin J. P., Paul W. E., Benacerraf B.*, J. Immunol., **100**, 1058 (1968).
602. *Little J. R., Eisen H. N.*, Biochemistry, **7**, 711 (1968).
603. *Little J. R., Eisen H. N.*, Biochemistry, **6**, 3119 (1967).
604. *Nussenzweig V., Benacerraf B.*, J. Exp. Med., **126**, 727 (1967).
605. *Parker C. W., Gott S. M., Johnson M. C.*, Biochemistry, 5, 2314 (1966).
606. *Schlossman S., Levine H., J. Immunol.*, 98, 211 (1967).
607. *Metzger H., Wofsy L., Singer S. J.*, Arch. Biochem. Biophys., **103**, 206 (1963).
608. *Sanger F.*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **14**, 153 (1949).
609. *Kabat E. A.*, Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, Holt, Rinehart and Winston, New York, 1968, ch. 6.
610. *Robinson D., Smith J. N., Williams R. T.*, Biochem. J., **50**, 228 (1951).
611. *Parke D. V.*, Biochem. J., **62**, 339 (1956).
612. *Storey I. D.*, Biochem. J., **95**, 209 (1965).
613. *Tomlinson G. A., Yaffe S. J.*, Biochem. J., 99, 507 (1966).
614. *Jaffe M.*, Z. Physiol. Chem., **2**, 47 (1878).
615. *Bray H. G., Thorpe W. V., Wood P. B.*, Biochem. J., **44**, 39 (1949).
616. *Betts J. J., Jones S. P., Thorpe W. V.*, Biochem. J., **61**, 611 (1955).
617. *Robinson D., Smith J. N., Williams, R. T.*, Biochem. J., **50**, 221 (1951).
618. *Burke J. F., Whitehouse M. W.*, Biochem. Pharmacol., **16**, 209 (1967).
619. *Wedding R. T., Black M. K.*, Plant Physiol., **38**, 157 (1962).
620. *Wedding R. T., Hansch C., Fukuto T. R.*, Arch. Biochem. Biophys., **121**, 9 (1967).
621. *Uehleke H.*, Progr. Drug. Res., 8, 229 (1965).
622. *Uehleke H.*, Biochem. Pharmacol., Suppl., **12**, 159 (1963).
623. *Uehleke H.*, Naturwiss., **50**, 355 (1963).
624. *Uehleke H.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **247**, 412 (1964).
625. *Lipschitz W. L.*, Z. Physiol. Chem., **109**, 189 (1920).
626. *Issekutz B.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **193**, 551, 567, 569 (1939).
627. *Jung F.*, Arch. Axp. Pathol. Pharmakol., **195**, 208 (1940).
628. *Haan J., Kiese M., Warner A.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **235**, 365 (1954).
629. *Lipschitz W. L.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **205**, 305 (1948).
630. *Kiese M., Soetbeer M.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **207**, 426 (1949).
631. *Kiese M., Plattig K. H., Schneider C.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **231**, 170 (1957).
632. *Wahler B. E., Schoffa G., Thom H. G.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **236**, 20 (1959).
633. *Holzer N., Kiese M.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **238**, 546 (1960).
634. *Kiese M.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **235**, 360 (1959).
635. *Kiese M.*, Naturwiss., **46**, 384 (1959).
636. *Holzer N., Kiese M.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **238**, 546 (1960).
637. *Kiese M., Uehleke H.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **242**, 117 (1961).
638. *Kiese M., Raucher E., Renner G.*, Biochem. Pharmacol., Suppl., **12**, 159 (1963).
639. *Kiese M.*, Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **245**, 484 (1963).
640. *Heringlake P., Kiese M.*, et al., Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., **239**, 370 (1960).
641. *Stermitz F. R., Norris F. A., Williams M. C.*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 4599 (1969).
642. *Schmidt P., Erchenberger K.*, et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., **160** (Art. 2), 530 (1969).
643. *Faigle J. W., Keberle H.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., **160** (Art. 2), 544 (1969).
644. *Gillette J. R.*, Ann. N.Y. Acad. Sci., **160** (Art. 2), 558 (1969).
645. *Lancini G. C., Lazzari E., Arioli V., Bellani P.*, J. Med. Chem., **12**, 775 (1969).
646. *Butler K., Howes H. L., Lynch J. E., Pirie D. K.*, J. Med. Chem., **10**, 891 (1967).
647. *Nolan C., Margoliash E.*, Ann. Rev. Biochem., **37**, 727 (1968).

5

Синтез и реакции тринитрометильных соединений *

Л. А. КАПЛАН

Chemistry Research Department,
U. S. Naval Ordnance Laboratory,
Silver Spring, Maryland

I. ВВЕДЕНИЕ

Хотя тринитрометан известен уже более 100 лет [1], систематическое изучение тринитрометильных соединений было начато только во время второй мировой войны после опубликования работ Шиммельшмидта [3]. Исключение, пожалуй, составляют работы Ганча [2], но они касаются весьма узкой области; Ганч исследовал соли тринитрометана и изучал возможность использования серебряной соли в обменных реакциях с алкилгалогенидами. Вскоре после окончания войны по инициативе Министерства военно-морского флота США была разработана программа исследований соединений этой группы как возможного источника высокоэнергетических веществ. В связи с этим интерес к химии тринитрометильных соединений быстро возрос, и начиная с середины 50-х годов в печати США начали регулярно публиковаться сообщения по этой теме. В настоящее время опубликованы сборники материалов двух симпозиумов [4, 5], касающихся в основном химии тринитрометильных соединений. Следует упомянуть также о нескольких недавних обзорах [6—9] и одном учебнике [10], охватывающих определенные аспекты химии тринитрометильных соединений.

II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРИНИТРОМЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ

В химии тринитрометильных соединений можно выделить два обширных раздела, которые значительно отличаются друг от друга. Первый — это химия тринитрометильной группы с тетраэдрически гибридизованным центральным атомом; к числу наиболее простых соединений, содержащих такую группу, относятся замещенные тринитрометаны, например 1,1,1-тринитроалканы. Второй — химия тринитрометильной группы с тригонально гибридизованным центральным атомом, присутствующей в тринитрометильном анионе. Следует указать, что химия замещенных 1,1-динитрометильных анионов (специально она не рассматривается) в общем аналогична химии тринитрометильного аниона. Анионы алкил- и галогендинитрометанов, как правило, являются более сильными нуклеофилами, чем тринитрометильный анион [1]), в то время как у циано- и 2-Y-винилдинитрометильных анионов (Y = CO_2CH_3, SO_2CH_3, NO_2 и т. д.), в которых заряд карбаниона более делокализован, нуклеофильные свойства выражены значительно слабее.

---

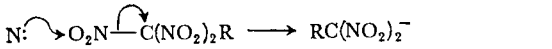
* Примечания редактора и переводчика даны в конце главы.

А. ТРИНИТРОМЕТИЛЬНАЯ ГРУППА С ТЕТРАЭДРИЧЕСКИ ГИБРИДИЗОВАННЫМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ АТОМОМ

В результате присоединения трех электроноотттягивающих нитрогрупп к одному углеродному атому возникает функциональная группа, сильно увеличивающая кислотность соединения вследствие индуктивного оттягивания электронов. Так, pK_a у 4,4,4-тринитромасляной кислоты (3,64 [11]) примерно на 0,5 единицы больше, чем у 4,4,4-трифтормасляной кислоты (4,15 [12]). Количественная мера такого индуктивного оттягивания электронов получена Хайном и Бейли [13]. Они сообщили, что для тринитрометильной группы $\sigma^* = 4{,}54$. Это наибольшее значение σ^* для незаряженных заместителей; исключение, возможно, составляет только фтординитрометильная группа ($\sigma^* = 4{,}38$ [14]).

Одно из следствий такого сильного индуктивного оттягивания электронов состоит в том, что водородные атомы в α-положении к тринитрометильной функции в 1,1,1-тринитроалкильной группе весьма склонны к отщеплению в виде протона. Более того, нитрогруппа также является легко уходящей группой, все это обеспечивает движущую силу превращения 1,1,1-тринитроалкильной группы в щелочной среде путем E2-элиминирования элементов азотистой кислоты.

Вторым реакционноспособным центром тринитрометильной группы является нитрозаместитель. Вследствие пространственных затруднений, возникающих в результате отталкивания несвязанных атомов кислорода нитрогрупп, потеря одной нитрогруппы понижает свободную энергию системы. Кроме того, присутствие нескольких нитрогрупп увеличивает электроотрицательность углеродного атома тринитрометильный функции по сравнению с нитрометильной функцией [15]. В итоге мы можем сказать, что в среднем нитрозаместитель тринитрометильной группы более электроположителен, чем в нитрометильной группе, и, следовательно, он должен быть более подвержен нуклеофильной атаке. Движущей силой этой реакции может быть исчезновение отталкиваний несвязанных атомов кислорода и образование резонансно стабилизированного 1,1-динитрометильного аниона:



(1)

Химия тринитрометильной группы с тетраэдрически гибридизованным центральным атомом изобилует реакциями этого типа, включающими как внутри-, так и межмолекулярные нуклеофильные замещения, причем реакции первой группы могут приводить к довольно глубоким перегруппировкам. Часто определенный нуклеофил ведет себя одновременно как основание по отношению к атомам водорода в α-положении к тринитрометильной группе и как нуклеофил по отношению к нитрозаместителю тринитрометильной группы, поэтому продукты такой реакции могут представлять сложные смеси. Тонкие изменения в структуре более удаленных групп цепи, растворителя или атакующего реагента также могут обусловливать широкую (хаотичную на первый взгляд) вариацию в составе продуктов.

Б. ТРИНИТРОМЕТИЛЬНАЯ ГРУППА С ТРИГОНАЛЬНО ГИБРИДИЗОВАННЫМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ АТОМОМ

Предполагая полностью планарную структуру тринитрометильного аниона в растворе, можно предсказать почти полную потерю им нуклеофильных свойств, так как его пара *p*-электронов на углероде должна быть делокализована системой π-электронов трех нитрогрупп. Однако, сопоставляя кислотности (табл. 1) моно-, ди- и тринитрометанов, можно обнаружить «эффект

Таблица 1

Кислотности замещенных метанов [15]

	pK_a		pK_a
CH_4	40	CH_3CN	25
CH_3NO_2	11	$CH_2(CN)_2$	12
$CH_2(NO_2)_2$	4	$CH(CN)_3$	—5 [a]
$CH(NO_2)_3$	0		

[a] *Boyd R. H.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4288 (1961)

насыщения»; эффекты второго и третьего нитрозаместителя на кислотность нитрометана не аддитивны. В то же время последовательное замещение водородов цианогруппами приводит к пропорциональному увеличению кислотности цианометана. Таким образом, линейные цианогруппы в цианокарбанионах эффективно действуют как делокализаторы *p*-электронов, в то время как последовательное введение нитрогрупп в нитрокарбанионы способствует все большему ослаблению резонансного взаимодействия. Следует также отметить, что замена нитрогруппы в тринитрометане цианогруппой увеличивает кислотность более чем в 10^6 раз; pK_a цианодинитрометана составляет —6,2 [16]. Электроотягивающая способность цианогруппы ($\delta^* = 1{,}30$) несколько хуже, чем у нитрогруппы ($\delta^* = 1{,}40$). Следовательно, повышенная кислотность цианодинитрометана по сравнению с тринитрометаном, по-видимому, обусловлена различиями в стабильности карбанионов, а не энергиями связей C — H в недиссоциированных метанах. Очевиден вывод, что тринитрометильный анион не полностью планарен в растворе [2]) и замещение нитрогруппы цианогруппой уменьшает отталкивание несвязанных кислородных атомов нитрогрупп, которые существовали бы в плоском тринитрометильном анионе, и позволяет цианодинитрометильному аниону приобрести планарную или почти планарную конформацию в растворе.

Результаты определения конформации тринитрометильного иона в твердом состоянии подтверждают этот вывод. Дикенс [17] определил структуру тринитрометильного аниона в гидразиновой соли тринитрометана и нашел, что кристалл содержит два кристаллографически независимых тринитрометильных аниона вследствие различной конфигурации водородных связей в кристаллической ячейке. Хотя оба тринитрометильных аниона кристаллографически независимы, они имеют весьма сходные конформации по отношению к ориентации плоскостей O—N—O трех нитрогрупп относительно атома углерода. Так, атомы N—C(—N)— N лежат в одной плоскости, которая с плоскостями нитрогрупп O—N—O образует двугранные углы в 7, 8 и 41° в одном анионе и 4, 5 и 74° в другом. В кристалле тринитрометильный анион представляет собой асимметричный пропеллер с одной сильно повернутой лопастью и двумя лопастями, лишь незначительно вывернутыми из плоскости ступицы. В подтверждение гипотезы о том, что отталкивания несвязанных атомов кислорода обусловливают потерю копланарности тринитрометильным анионом, было найдено [17], что угол N—C—N между почти копланарными нитрогруппами увеличен до 124 и 127°, причем больший из них соответствует аниону, в котором некопланарная нитрогруппа повернута на 74° относительно плоскости N—C(—N)—N [3]).

Григорьева и сотр. [18] нашли, что цианодинитрометильный анион в кристаллической рубидиевой соли цианодинитрометана полностью планарен, и предположили, что пара *p*-электронов карбаниона делокализована системами π-электронов нитро- и цианогрупп. Поэтому можно ожидать, что

тринитрометильный анион будет иметь выраженный нуклеофильный характер и по существу будет вести себя как замещенный 1,1-динитрометильный анион, в котором заместитель — ортогональная нитрогруппа — может уменьшить плотность *p*-электронов карбаниона только путем индуктивного оттягивания электронов. В то же время цианодинитрометильный анион должен быть чрезвычайно плохим нуклеофилом. И действительно [19], цианодинитрометильный анион совершенно нереакционноспособен в условиях, когда тринитрометильный анион присоединяется к метилакрилату со скоростью лишь в 30 раз меньшей, чем алкилдинитрометильные анионы [4]).

III. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ТРИНИТРОМЕТИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Методы синтеза тринитрометильных соединений можно разделить на две группы. В методах первой и, вне сомнения, наиболее важной группы, гораздо шире применяемой на практике, тринитрометильный анион используется как нуклеофил в реакциях с насыщенными и ненасыщенными соединениями. Тринитрометильный анион, например, легко присоединяется к ряду α,β-ненасыщенных систем общей формулы $CH_2{=}CHY$ (где Y — сопряженный электронооттягивающий заместитель) и образует соответствующие 3-Y-1,1,1-тринитропропильные производные. Присоединение к образующейся на промежуточной стадии реакции Манниха двойной связи $N{=}CH_2$ [20] и к карбонильной группе также осуществляется довольно легко, хотя примеры присоединения к карбонильной группе весьма немногочисленны. Можно провести 1,2-присоединение и к несопряженным олефиновым системам, используя ртутную соль тринитрометана в качестве адденда. Для введения тринитрометильной группы используется также нуклеофильное замещение галогена у насыщенного атома углерода тринитрометильным анионом, хотя область применения этой реакции значительно у́же.

Второй метод построения тринитрометильной функции вполне можно назвать методом «молота и клещей», так как он состоит в последовательном введении нитрогрупп. В настоящее время он имеет небольшое значение из-за отсутствия подходящих методов превращения довольно легко получаемых замещенных 1,1-динитрометильных анионов в соответствующие 1,1,1-тринитрометильные соединения [5]). Нитрование замещенных 1,1-динитрометильных анионов как метод синтеза тринитрометильных соединений, безусловно, заслуживает дальнейшего исследования.

A. ТРИНИТРОМЕТИЛЬНЫЙ АНИОН КАК НУКЛЕОФИЛ

1. Присоединение к α, β-ненасыщенным системам

Присоединение углеродных кислот к α,β-ненасыщенным системам обычно называется реакцией Михаэля. Вариация структуры молекул донора и акцептора, вступающих в реакцию, может быть чрезвычайно широкой [21]. Однако необходимо, чтобы молекула акцептора имела двойную или тройную связь, сопряженную с электронооттягивающим заместителем, таким, как COR, SO_2R, NO_2, CN и т. д. Реакцию можно представить уравнениями

$$HAn \rightleftarrows H^+ + An^- \qquad (2)$$

$$An^- + CH_2{=}CHY \rightleftarrows AnCH_2\bar{C}HY \qquad (3)$$

$$AnCH_2\bar{C}HY + HA \rightleftarrows AnCH_2CH_2Y + A^- \qquad (4)$$

где HAn — сопряженная кислота карбанионного адденда; Y — так называемый Т-заместитель в обозначениях Ингольда [22]; HA — донор протона, например растворитель, в котором проводится реакция. Авторы работы [21]

утверждают, что реакция катализируется основаниями. Однако кинетическое исследование реакции барбитуровой кислоты с β-нитростиролом [23] и алкиловых эфиров малоновой и ацетоуксусной кислот с акрилонитрилом [24] показало, что роль такого катализатора состоит в создании достаточной концентрации карбаниона [уравнение (2)] в тех случаях, когда его сопряженная кислота практически не диссоциирована в растворителе, используемом для реакции. Определяющей скорость стадией в обеих системах является присоединение карбаниона к α,β-ненасыщенным молекулам акцептора.

а. Механизм присоединения тринитрометана. В отличие от большинства других СН-кислот тринитрометан является чрезвычайно сильной кислотой (pK_a 0,1) [16]. Поэтому он не требует щелочного катализатора для образования достаточной для легкого присоединения к α,β-ненасыщенным системам концентрации своего сопряженного основания; более того, некоторые реакции присоединения тринитрометана катализируются кислотами. Хайн и Каплан [25] исследовали кинетику и механизм присоединения (и обратной реакции) тринитрометана к β-нитростиролу в метаноле и нашли, что прямая реакция подвержена общему кислотному катализу, а обратная реакция, протекающая по механизму ElcB, подвержена общему катализу основаниями [реакции (5), (6)].

$$C(NO_2)_3^- + C_6H_5CH{=}CHNO_2 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\displaystyle C(NO_2)_3}{\overset{\displaystyle |}{C_6H_5CH\bar{C}HNO_2}} \qquad (5)$$

$$\underset{\displaystyle C(NO_2)_3}{\overset{\displaystyle |}{C_6H_5CH\bar{C}HNO_2}} + \overset{+}{B}H \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} \underset{\displaystyle C(NO_2)_3}{\overset{\displaystyle |}{C_6H_5CHCH_2NO_2}} + B \qquad (6)$$

Эта система полностью обратима, причем стадией, определяющей скорость процесса, является либо протонирование промежуточного карбаниона $C_6H_5CH[C(NO_2)_3]\bar{C}HNO_2$, либо депротонирование 1,1,1,3-тетранитро-2-фенилпропана [уравнение (6)]. Когда разложение исследовалось в растворах хлорида метоксония, наблюдалось изменение стадии, определяющей скорость. В таких более кислых растворах k_2, характеризующая стадию $\{C_6H_5CH[C(NO_2)_3]\bar{C}HNO_2 + BH^+\}$, где $BH^+ = CH_3OH_2^+$, настолько велика, что скорость всего процесса определяется скоростью разложения промежуточного карбаниона $C_6H_5CH[C(NO_2)_3]\bar{C}HNO_2$ (стадия k_{-1}).

В то время как реакция тринитрометана с β-нитростиролом протекает относительно просто, состав продуктов, получаемых в результате присоединения тринитрометана к метилакрилату, в очень большой степени зависит от кислотности реакционной смеси. Так, выход нормального аддукта реакции Михаэля, метилового эфира 4,4,4-тринитромасляной кислоты (**1**), падает с 90% при pH 1—2 до 55% при pH 4—5 [26]. Это не связано с зависящим от pH обратным превращением аддукта **1** в тринитрометан и метилакрилат, так как из реакционной смеси невозможно выделить непрореагировавший тринитрометан. Вместо этого был выделен побочный продукт (выход 27%) — диметиловый эфир 4,4-динитро-2-оксипимелиновой кислоты (**2**), выход нормального михаэлевского аддукта **1** составил 55% [уравнение (7)].

$$C(NO_2)_3^- + CH_2{=}CHCO_2CH_3 \xrightarrow[30\%CH_3OH]{CH_3COOH}$$

$$\rightarrow \underset{\mathbf{1}}{C(NO_2)_3CH_2CH_2CO_2CH_3} + \underset{\mathbf{2}}{CH_3O_2CCH_2CH_2C(NO_2)_2CH_2CHOHCO_2CH_3} \qquad (7)$$

Замена метилакрилата метилвинилкетоном привела к образованию аналогичного по структуре побочного продукта 5,5-динитро-3-оксинонандиона-2,8.

В более щелочной среде наряду с **1** и **2** образуется (и был выделен) еще один побочный продукт — калиевая соль метилового эфира 4,4-динитрокротоновой кислоты (**3**). Последующее изучение системы тринитрометан — метилакрилат [27] показало, что **2** и **3** не являются первичными продуктами реакции и что **2** образуется путем второго михаэлевского присоединения продукта первичной перегруппировки, метилового эфира 4,4-динитро-2-оксимасляной кислоты (**4**), к метилакрилату [уравнения (8), (9)]. Олефин **3** образуется в результате элиминирования азотистой кислоты из метилового

$$C(NO_2)_3^- + CH_2{=}CHCO_2CH_3 \xrightarrow{CH_3COO^-} \underset{\mathbf{4}}{1} + \bar{C}(NO_2)_2CH_2CHONCO_2CH_3 \qquad (8)$$

$$4 + CH_2{=}CHCO_2CH_3 \longrightarrow 2 \qquad (9)$$

$$1 \xrightarrow{\text{основание}} \underset{\mathbf{3}}{\bar{C}(NO_2)_2CH{=}CHCO_2CH_3} \qquad (10)$$

эфира 4,4,4-тринитромасляной кислоты в щелочной среде [уравнение (10)]. Продукты перегруппировок, аналогичные α-оксиэфиру **4**, были выделены и с другими акриловыми реагентами [27, 28].

Механизм реакций, протекающих в системе тринитрометан — метилакрилат, и их зависимость от pH были выяснены Капланом и Главером [29], исследовавшими кинетику этих реакций как в кислотной, так и в близкой к нейтральной средах. Стехиометрию первичных реакций, протекающих в этой системе, характеризуют уравнения (11) — (13):

$$\bar{C}(NO_2)_3 + CH_2{=}CHCO_2CH_3 \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\mathbf{5}}{C(NO_2)_3CH_2\bar{C}HCO_2CH_3}, \qquad (11)$$

$$5 + HA \xrightarrow{k_{HA}} \underset{\mathbf{1}}{C(NO_2)_3CH_2CH_2CO_2CH_3} + A^-, \qquad (12)$$

$$5 \xrightarrow{k_2} 4 + NO_2^-, \qquad (13)$$

где HA — вода, гидроксоний-ион и в близких к нейтральным средах уксусная кислота из использованной буферной системы. Реакции (12) и (13) необратимы в тех условиях, которые были использованы при изучении кинетики реакций.

Полученные кинетические данные можно выразить при помощи уравнений частных скоростей реакций (14)—(16):

$$k_T = \frac{k_1(\Sigma k_{HA}[HA] + k_2)}{k_{-1} + \Sigma k_{HA}[HA] + k_2}, \qquad (14)$$

$$k_M = \frac{k_1 \Sigma k_{HA}[HA]}{k_{-1} + \Sigma k_{HA}[HA] + k_2} \qquad (15)$$

и

$$k_O = \frac{k_1 k_2}{k_{-1} + \Sigma k_{HA}[HA] + k_2}, \qquad (16)$$

где k_T, k_M и k_O — соответственно наблюдаемые константы скорости исчезновения тринитрометильного аниона, образования нормального михаэлевского аддукта **1** и образования α-оксиэфира **4** при данной кислотности. Каплан и Главер [29] нашли, что в 50%-ном диоксане k_M и k_T увеличиваются при росте кислотности реакционной среды. Однако при высоких кислотностях, когда $\Sigma k_{HA}[HA] \gg k_{-1} \approx k_2$, k_M и k_T приближаются к предельному значению k_1 — частной константы скорости присоединения тринитрометильного аниона к метилакрилату [уравнение (11)]. Механизм образования нормального миха-

элевского аддукта **1** [уравнения (11), (12)] в системе с метилакрилатом идентичен механизму, предложенному для образования 1,1,1,3-тетранитро-2-фенилпропана [уравнения (5), (6)] в системе с β-нитростиролом.

Каплан и Главер [29], а также Новиков и сотр. [30] установили, что для реакции в водной среде частная константа скорости исчезновения тринитрометильного аниона k_1 постоянна в широкой области кислотности. На основании этого был сделан вывод [30], что образование нормального михаэлевского аддукта **1** в водной среде также является некатализируемой реакцией. Однако путем разделения k_T на ее составные части k_M и k_O было показано [29], что это не так. Изменение характера зависимости k_T от pH при переходе от 50%-ного диоксана к воде было объяснено [29] тем, что при промежуточных кислотностях в 50%-ном диоксане $k_{-1} \approx \Sigma k_{HA}[HA] \approx k_2$, однако при переходе к воде $\Sigma k_{HA}[HA] \gg k_{-1} \ll k_2$. Когда последнее условие справедливо, k_T [уравнение (14)] становится равным k_1 и уравнение (15) сводится к уравнению (17).

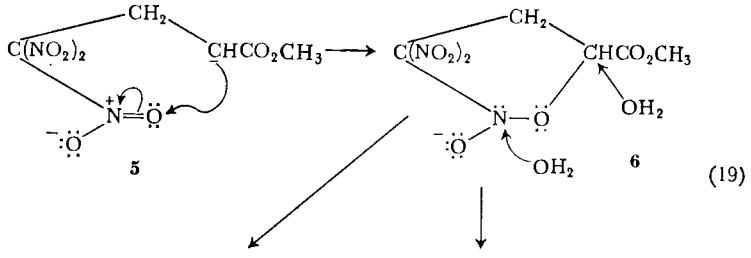
$$k_M = \frac{k_1 \Sigma k_{HA}[HA]}{k_{-1} + \Sigma k_{HA}[HA]}. \qquad (17)$$

Следовательно, скорость образования продукта **1** зависит от pH. Для водной системы не было получено достаточно кинетических данных, подтверждающих изменение сравнительных вкладов k_{-1}, k_2 и $\Sigma k_{HA}[HA]$ при переходе от 50%-ного диоксана к воде.

Реакция образования α-оксиэфира **4** из промежуточного карбаниона **5** имеет первый порядок по карбаниону **5** [уравнение (16)]. Однако нельзя исключить присутствия члена, учитывающего концентрацию воды, как в $k_O \alpha k_1 k_2 [H_2O]$. Процесс образования **4** из карбаниона **5** конкурирует с реакцией, приводящей к нормальному аддукту **1**. Поскольку эту систему описывает

$$\frac{k_M}{k_O} = \frac{\Sigma k_{HA}[HA]}{k_2} \qquad (18)$$

уравнение (18), направлению реакции, определяемому уравнениями (11) и (12), по сравнению с направлениями, определяемыми уравнениями (11) и (13), благоприятствует более кислая среда. Опыты с использованием растворителя, меченного ^{18}O, показали, что обогащение этим изотопом эфира **4** составляет только 6% той величины, которую следовало бы ожидать, предположив, что растворитель непосредственно участвует в атаке α-углеродного атома. На основании этого был сделан вывод, что эфир **4** образуется по одной из двух возможных реакций первого порядка, включающих внутримолекулярную нуклеофильную атаку α-углеродного атома в **5** по кислородному атому нитрогруппы тринитрометильной группы (переходное состояние **6**) [6]. Распад **6** при участии растворителя преимущественно с атакой на атом азота



(19)

$$^{-}C(NO_2)_2CH_2CH(ONO)CO_2CH_3 \xrightarrow{H_2O} \mathbf{4} + HNO_2$$

7

дает **4**. Альтернативная схема включает распад до нитритного эфира **7**, который быстро гидролизуется в условиях реакции до **4** [уравнение (19)]. На основании полученных экспериментальных данных нельзя сделать выбор между этими двумя схемами реакции.

Направление реакции ретрораспада продукта присоединения тринитрометильного аниона к α,β-ненасыщенной системе в значительной степени зависит от строения молекулы. Пренебрегая на время возможностью катализируемого основаниями отщепления элементов азотистой кислоты [уравнение (20)] в качестве конкурирующей реакции (см. разд. IV,Б) и рассматривая только реакции с участием карбаниона **8**, образованного путем отщепления α-протона [уравнение (21)], можно указать по крайней мере на два

$$C(NO_2)_3CH_2CH_2Y \xrightarrow{+OH^-} [C(NO_2)_2{=}CHCH_2Y] \xrightarrow{-H^+} {}^-C(NO_2)_2CH{=}CHY \qquad (20)$$

способа разложения **8**. Первая из этих реакций [уравнение (22)] состоит в обратном расщеплении до тринитрометильного аниона и α,β-ненасыщен-

$$C(NO_2)_3CH_2CH_2Y + B \longrightarrow \underset{\mathbf{8}}{C(NO_2)_3CH_2\bar{C}HY} + BH^+ \qquad (21)$$

$$\mathbf{8} \longrightarrow C(NO_2)_3^- + CH_2{=}CHY \qquad (22)$$

$$\mathbf{8} \longrightarrow \underset{\mathbf{9}}{{}^-C(NO_2)_2CH_2CHOHY} + NO_2^- \qquad (23)$$

ного соединения. Второй путь [уравнение (23)] предусматривает превращение **8** в α-оксидинитрокарбанион **9**, который структурно аналогичен α-оксипроизводному **4**; образованию последнего из **8** в реакции присоединения благоприятствуют близкие к нейтральным среды [27—29]. В этих обратных реакциях Михаэля способ разложения, по-видимому, зависит от того, замещены один или оба водородных атома, находящиеся в α-положении к тринитрометильной группе, алкильной или арильной группой.

В работе [25] показано, что 1,1,1,3-тетранитро-2-фенилпропан (т. е. соединение с β-фенильным заместителем) количественно превращается в тринитрометильной ион. Николаева и сотр. [31] наблюдали, что замещенные в β-положении тринитрометилкетоны дают только тринитрометильный анион

$$C(NO_2)_3CRR^1CH_2COR^2 \xrightarrow{OH^-} C(NO_2)_3^- + RR^1C{=}CHCOR^2 \qquad (24)$$

10: $R = H$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = C_6H_5$

11: $R = R^1 = R^2 = CH_3$

12: $R = H$; $R^1 = C_6H_5$; $R^2 = CH_3$

[уравнение (24)]. Аналогичные результаты были получены Новиковым и сотр. [32], исследовавшими реакцию 1,1,1,3-тетранитро-2-алкилпропанов в сильнощелочной и близкой к нейтральной средах. Во всех случаях наблюдался только распад аддуктов **13** до тринитрометильного аниона и нитроолефина **14** [уравнение (25)].

$$\underset{\mathbf{13}}{C(NO_2)_3CHRCH_2NO_2} + B \longrightarrow \bar{C}(NO_2)_3 + \underset{\mathbf{14}}{RCH{=}CHNO_2} + BH^+ \qquad (25)$$

$R = CH_3$, C_2H_5, $n\text{-}C_3H_7$

$B = OH^-$, OCH_3^-, CH_3COO^-, C_5H_5N

В отличие от β-моно- или β-дизамещенных производных, которые подвергаются нормальной обратной реакции Михаэля в щелочной среде, тринитрометилкетоны общей формулы **15** дают α-оксипроизводные **16** в сильнощелочных или близких к нейтральным (ацетат натрия или нитрит калия)

растворах [31]. Авторы этого наблюдения неверно интерпретировали полученные данные и сделали вывод, что реакция протекает под действием нитрит-иона, а не гидроксил-иона. Однако, поскольку в растворах нитрита калия pH превышает 8, реакция (26), несомненно, вызывается гидроксил-ионом, присутствующим в реакционной среде [см. уравнения (21)—(23)].

$$\underset{\mathbf{15}}{C(NO_2)_3CH_2CHRCOR'} \longrightarrow \underset{\mathbf{16}}{\bar{C}(NO_2)_2CH_2CHROHCOR'} \qquad (26)$$

$R = H,\quad R' = CH_3,\quad CH_2OOCCH_3,\quad C_6H_5,\quad CH{=}CH(CH_3)_2$

$R = CH_3,\quad R' = C_6H_5$

Реакция α-замещенных аналогов **13** с щелочами, как ни странно, проходит по другому направлению, чем реакция кетонов **15**. Тетранитросоединения **17** образуют перегруппированные тетранитросоединения **18** вместо α-оксипроизводных, подобных **16** [33—35].

Предполагается, что **18**—продукт внутримолекулярного нуклеофильного замещения α-карбаниона **19** атомом азота нитрогруппы тринитрометильной

$$\underset{\mathbf{17}}{C(NO_2)_3CH_2CHRNO_2} \rightleftarrows \underset{\mathbf{19}}{C(NO_2)_3CH_2\bar{C}RNO_2} \rightleftarrows \underset{\mathbf{20}}{C(NO_2)_3CH_2CR{=}NO_2H} \qquad (27)$$

$$\downarrow$$

$$\underset{\mathbf{18}}{\bar{C}(NO_2)_2CH_2CR(NO_2)_2}$$

$R = H,\quad CH_3,\quad C_2H_5$

функции [уравнение (27)]. Подобное внутримолекулярное замещение по азоту нитрогруппы тринитрометильной группы, как считают авторы работы [36], происходит на одной из стадий превращения 2,2,2,-тринитроэтилхлорида в 1,1,2,2-тетранитроэтан в присутствии ионов нитрита и гидроксила.

Новиков и сотр. [34] показали, что *аци*-форма **20** изомеризуется в соединение **18** быстрее, чем истинное нитросоединение **17**. На основании этого они сделали вывод, что перегруппировка **17** в **18** протекает с предварительным образованием *аци*-формы **20**. По-видимому, это не так, поскольку катализируемая основаниями изомеризация нитро-формы **17** в *аци*-форму **20** проходит стадию образования карбаниона **19**, и так же, как и в превращении **15** в **16**, в этих реакциях изомеризуется именно карбанион **19**. Различие в скоростях реакций объясняется тем, что отщепление α-протона определяет скорость изомеризации **17** в **18**, как и в нормальной обратной реакции Михаэля с аддуктами тринитрометана [25]. Однако, поскольку отщепление протона от кислорода или азота в общем протекает значительно быстрее, чем отщепление протона от углерода [25], перегруппировка α-карбаниона **19** определяет скорость превращения **20** в **18**. Изменение места нуклеофильной атаки α-карбаниона [кислород в первом случае, уравнение (26), и азот — во втором, уравнение (27)] при замене ацильной группы цепи на нитрогруппу не получило удовлетворительного объяснения.

Особо остановимся на вопросе о чувствительности направления реакции α-карбанионов к присутствию β-заместителя. Обычно [25, 31—35], если R = алкил или арил, аддукт **21** распадается до тринитрометильного аниона

$$\underset{\mathbf{21}}{C(NO_2)_3CHRCH_2Y} \xrightarrow{OH^-} \bar{C}(NO_2)_3 + RCH{=}CHY, \qquad (28)$$

R = алкил или арил

[уравнение (28)]. Влияние β-заместителя связано с пространственной доступностью или большей энергетической выгодностью такого направления реакции [уравнение (26) или (27)] для α-карбанионов, которое дает α-оксипроиз-

водное или продукт перегруппировки — тетранитросоединение. Если эта реакция предполагает циклическое переходное состояние, например 6 [уравнение (19)], или эквивалентную четырехчленную циклическую структуру, которая предусматривает атаку по азоту, то присутствие β-заместителя будет увеличивать энергию переходного состояния такого превращения благодаря взаимодействию между несвязанными атомами β-заместителя с нитрогруппами в γ-положении. Тогда энергетически более выгодным направлением реакции становится отщепление резонансно стабилизированного тринитрометильного аниона.

б. Реакционная способность α,β-ненасыщенных систем. Информация относительно сравнительной реакционной способности активированных винильных соединений с тринитрометильным анионом весьма ограниченна, и, как правило, ее оценивают по выходу продуктов. В единственном известном количественном исследовании Новиков и сотр. [37] показали, что для ненасыщенной системы $CH_2{=}CHY$ реакционная способность по отношению к тринитрометильному иону усиливается в ряду $CN < CO_2R < CO_2H < CONH_2$. Замещение в α-положении уменьшает скорость реакции. Для сравнения укажем, что по ускоряющему эффекту в реакции присоединения алкоксильных ионов заместители Y располагаются в такой ряд: $CONH_2 < CO_2R < CN < SO_2R < COR$ [38]. Различные порядки сравнительной реакционной способности могут быть обусловлены тем, что скорости присоединения тринитрометильного аниона измерялись в кислотных средах, где равновесие, представленное уравнением (29), может оказывать существенное

$$CH_2{=}CHY + H_3O^+ \rightleftarrows \underset{\mathbf{22}}{CH_2{=}CHYH^+} \qquad (29)$$

влияние, когда $Y = CONH_2$ и CO_2H. Так как присоединение тринитрометильного аниона к протонированной форме **22** должно протекать значительно быстрее, чем присоединение к непротонированной форме, то это может быть причиной измененного порядка влияния заместителей, наблюдаемого для тринитрометильного аниона [37] [7]). При наличии более полных данных будет, вероятно, соблюдаться, как и в других случаях, последовательность, соответствующая величинам σ_{para} заместителей Y. Не вызывает сомнения замедляющее действие α-алкильного или α-арильного заместителей. Присутствие резонансно оттягивающего электроны заместителя в β-положении, как, например, в производных малеиновой или фумаровой кислот, делает двойную связь неактивной к присоединению тринитрометильного аниона.

в. Аддукты тринитрометана и их реакции. В реакциях присоединения тринитрометильного аниона по Михаэлю использовались самые разнообразные акриловые производные. Ознакомиться с различными синтезированными акриловыми аддуктами читатель может в обзорах [4, 5, 7]. Следует отметить, что функциональные группы тринитрометильных аддуктов можно ввести в разнообразные химические реакции, не затрагивая тринитрометильной группы. Примером может служить превращение тринитромасляной кислоты в 3,3,3-тринитропропилизоцианат **24** через хлорангидрид **23** [39]:

$$C(NO_2)_3CH_2CH_2CO_2H \xrightarrow{SOCl_2} \underset{\mathbf{23}}{C(NO_2)_3CH_2CH_2COCl} \xrightarrow{NaN_3}$$

$$\rightarrow C(NO_2)_3CH_2CH_2CON_3 \xrightarrow{\Delta} \underset{\mathbf{24}}{C(NO_2)_3CH_2CH_2NCO} \qquad (30)$$

Изоцианат **24** вступает в типичные реакции, такие, как образование амина, мочевины и уретана [39]. Переэтерификация метилового эфира 4,4,4-три-

нитромасляной кислоты проводилась с использованием спиртов, содержащих электроотрицательные группы, например 2,2,2-тринитроэтанола; в качестве катализатора в этих реакциях использовалась дымящая серная кислота [40]. Реакция хлорангидрида 4,4,4-тринитромасляной кислоты с перекисью натрия в обычных условиях приводит к образованию *бис*-(4,4,4-тринитробутирил)перекиси. В присутствии тринитрометильной группы можно также провести селективное восстановление карбонильной группы [42]:

$$C(NO_2)_3CH_2CH_2COCH_2OH \xrightarrow{NaBH_4} C(NO_2)_3CH_2CH_2CHOHCH_2OH \qquad (31)$$

2. Присоединение к карбонильным соединениям

а. Область применения и механизм реакции. Реакции присоединения полинитроалканов к различным альдегидам достаточно подробно рассмотрены в литературе [6, 7]. Хотя тринитрометан с формальдегидом дает с хорошим выходом 2,2,2-тринитроэтанол (**25**) [43], он в отличие от 1,1-динитроалканов не дает выделяемых аддуктов с другими альдегидами или кетонами. Попытки провести реакцию с использованием напряженных карбонильных соединений, таких, как 2,2,4,4-тетраметилциклобутандион-1,3, не дали ни моно-, ни *бис*-(тринитрометил)карбинола [44]. Хотя стабильные продукты присоединения тринитрометана к другим альдегидам, кроме формальдегида, не выделены, показано, что в растворе имеет место образование 2-алкил-2,2,2-тринитроэтаполов (**26**):

$$HC(NO_2)_3 + RCHO \rightleftarrows C(NO_2)_3CRHOH \qquad (32)$$

26

Рондестведт и сотр. [45] установили, что в диоксане равновесие (R = *н*-C_3H_7) смещено в сторону образования карбинола **26** и достигается сравнительно медленно. В ИК-спектре **26** полоса поглощения гидроксила соответствует 3,05 мкм. Образование карбинола было также зафиксировано спектроскопически при взаимодействии тринитрометана с *н*-бутиральдегидом в растворе CCl_4 [45].

Количественное исследование равновесия тринитрометан — карбонильное соединение выполнено Холлом [46], который определил константы равновесия реакции (33) в водных кислотных растворах.

$$H_2O + C(NO_2)_3 - Y - OH \rightleftarrows C(NO_2)_3^- + Y(OH)_2 + H^+ \qquad (33)$$

$$Y = -CH_2-, \quad -CHCH_3-, \quad (CH_2)_3C<, \quad -C(CH_3)_2-$$

Найдено, что степень диссоциации тринитрометилкарбинолов возрастает в последовательности $CH_2 < CHCH_3 < (CH_2)_3C < C(CH_3)_2$. Полученные значения констант равновесия приведены в табл. 2. К сожалению, величины констант равновесия получены только при одной температуре [8]), что не позволяет рассчитать энтальпии и энтропии реакции. Однако из приведенных в табл. 2 данных следует, что положение равновесия в значительной

Таблица 2

Константы диссоциации тринитрометилкарбинолов $C(NO_2)_3YOH$

Y	*K*, *M*$^{-1}$
CH_2	$7{,}80 \cdot 10^{-7}$
$CHCH_3$	$2{,}80 \cdot 10^{-4}$
$(CH_2)_3C$	$6{,}50 \cdot 10^{-3}$
$C(CH_3)_2$	Карбинола не обнаружено

степени зависит от размера алкильной группы, присоединенной к карбонильному углероду. Это, по-видимому, обусловлено отталкиванием между тринитрометильной группой и алкильным заместителем. Циклобутанон, у которого вследствие исчезновения 1-напряжения энтальпия характеризуется более благоприятной величиной [47], имеет бо́льшую константу равновесия, чем ацетальдегид; это свидетельствует, что упомянутый выше стерический фактор определяет положение равновесия реакции.

Нестабильность тринитрометилкарбинолов по сравнению с замещенными динитрометилкарбинолами можно объяснить повышенной стабильностью тринитрометильного аниона по сравнению с алкил- и галогендинитрометильными анионами [48]. Это предположение подтверждает тот факт, что константа равновесия диссоциации 2-циан-2,2-динитроэтанола на 7 порядков превосходит таковую для 2,2,2-тринитроэтанола [48]. Подобные различия, наблюдаемые и в значениях pK_a для циандинитрометана (—6,2 [48]) и тринитрометана (0,1 [48]), объясняются различной стабильностью тринитрометильного и циандинитрометильного анионов [9]).

Хотя исследование механизма образования 2,2,2-тринитроэтанола не было проведено, мы можем воспользоваться данными, полученными при изучении кинетики присоединения 1,1-динитроэтана к формальдегиду [49]. Логичный механизм образования 2,2,2-тринитроэтанола будет тогда включать присоединение тринитрометильного аниона к формальдегиду как стадию, определяющую скорость всего процесса, и последующее быстрое протонирование полученного 2,2,2-тринитроэтоксильного аниона [10]).

б. Реакции 2,2,2-тринитроэтанола. Химия 2,2,2-тринитроэтанола (**25**) отличается от химии других спиртов. Присоединение индуктивно электроноотгягивающей тринитрометильной группы ($\delta^* = 4{,}54$) к карбинольной функции сильно снижает основность кислорода гидроксильной группы. Фактически этот спирт обладает свойствами кислоты, и его растворы показывают спектр исходного тринитрометильного аниона [46]. При pH выше 6 равновесие значительно сдвинуто в сторону образования тринитрометильного аниона и формальдегида.

Легкая диссоциация **25** в слабокислых или щелочных средах препятствует образованию 2,2,2-тринитроэтоксильного иона, и все попытки использовать в целях синтеза образование его как промежуточного продукта распада **25** на тринитрометильный анион и формальдегид оказались безуспешными. Таким образом, получение 2,2,2-тринитроэтоксильных производных реакцией нуклеофильного замещения не представляется возможным.

Спирт **25** этерифицируется хлорангидридами кислот в отсутствие каких-либо добавок [50], хотя более подходящий метод предусматривает использование катализаторов — хлористого алюминия или галогенидов других металлов. Под действием этих же катализаторов повышаются выходы целевых продуктов и в аналогичной реакции с тригалогенэтанолами [40, 51]. Альтернативный метод, не требующий приготовления хлорангидрида кислоты, состоит в прямой этерификации карбоновой кислоты спиртом **25** с использованием полифосфорной кислоты как реакционной среды [52, 53].

Наиболее подходящими методами этерификации стерически затрудненных карбоновых кислот или карбоновых кислот с электроотрицательными заместителями являются катализ галогенидом металла или реакция с полифосфорной кислотой. Единственным примером этерификации хлорангидридом кислоты спирта **25** с использованием щелочного катализа является реакция получения *бис*-(2,2,2-тринитроэтил)карбоната из фосгена в присутствии пиридина или N-окиси пиридина [54]. Это соединение было ранее получено с использованием в качестве катализатора хлористого алюминия [55].

Хотя приготовление простых 2,2,2-тринитроэтилалкиловых эфиров не было осуществлено, 2,2,2-тринитроэтилацетали и формали были получены с хорошими выходами. Шипп и Хилл [56] сообщили о приготовлении *бис*-(2,2,2-тринитроэтил)формаля (**27**) по реакции **25** с формальдегидом в концентрированной серной кислоте. Образующийся, вероятно, в результате атаки протонированного формальдегида CH_2OH^+ на непротонированный **25** полуацеталь дегидратируется до алкоксикарбониевого иона $C(NO_2)_3CH_2OCH_2^+$. Последующая атака алкоксикарбониевого иона на вторую молекулу спирта, за которой следует перенос протона к реакционной среде, дает формаль **27**. Этот метод был успешно использован и в реакциях с другими замещенными спиртами, содержащими электроотрицательные заместители. Успешное применение указанного метода, вероятно, обусловлено тем, что эти спирты не полностью протонированы в концентрированной серной кислоте.

Смешанные ацетали общей формулы $CH_3CH(OR)OCH_2C(NO_2)_3$ образуются при присоединении **25** к алкилвиниловым эфирам в присутствии каталитических количеств хлористого водорода [57]:

$$C(NO_2)_3CH_2OH + ROCH=CH_2 \xrightarrow{HCl} C(NO_2)_3CH_2OCH(OR)CH_3 \qquad (34)$$

Получение *бис*-(2,2,2-тринитроэтил)ацеталей сернокислотным методом [56] невозможно из-за того, что альдегиды с α-водородными атомами быстро вступают в катализируемую кислотами альдольную конденсацию.

Хилл [58] осуществил синтез ортоэфиров 2,2,2-тринитроэтанола (**25**) с катализаторами типа галогенидов металлов. Он сообщил о получении *тетракис*-(2,2,2-тринитроэтил)ортокарбоната, *трис*-(2,2,2-тринитроэтил)ортоформиата и *трис*-(2,2,2-тринитроэтил)ортобензоата при реакции **25** с четыреххлористым углеродом, хлороформом и бензотрихлоридом соответственно в присутствии безводного хлорного железа. Хилл предположил [59], что на первой стадии реакции происходит нуклеофильная атака спирта на ионную пару $Cl_3C^+Fe_2Cl_7^-$ с образованием комплекса $C(NO_2)_3CH_2OCCl_3 \cdot Fe_2Cl_6$, который подвергается дальнейшему замещению хлорида на спирт, пока не образуется ортоэфир. Подобные промежуточные соединения можно предложить для реакции образования ортоформиата и ортобензоата из хлороформа и бензотрихлорида.

Осуществлено также замещение гидроксильной группы **25** на хлор. Однако большинство синтетических примеров такой замены либо вообще не проходит с данным соединением, либо имеет ограниченную применимость. Так, реакция **25** с пятихлористым фосфором дает преимущественно *трис*-(2,2,2-тринитроэтил)фосфат [36]. С одним хлористым тионилом спирт **25** образует *бис*-(2,2,2-тринитроэтил)сульфит (**28**). При использовании безводного хлорного железа как катализатора был получен соответствующий хлор-

$$\underset{\textbf{28}}{[C(NO_2)_3CH_2O]_2SO} \rightleftarrows \underset{\textbf{29}}{C(NO_2)_3CH_2OSOCl}$$

сульфитный эфир (**29**). Успешное превращение **29** в 2,2,2-тринитроэтил-1-хлорэтан было осуществлено путем обработки спирта хлористым тионилом или хлористым сульфурилом в присутствии каталитических количеств пиридина, хинолина или пиперидинийхлорида. Эфиры **28** и **29** гладко превращаются в 2,2,2-тринитро-1-хлорэтан при обработке хлористым тионилом и каталитическим количеством пиридина [36]. Попытки приготовить 2,2,2-тринитро-1-бромэтан вышеупомянутым методом оказались безуспешными [36]. Однако недавно было описано приготовление 2,2,2-тринитро-1-фторэтана из **25** и четырехфтористой серы [60]. Вторым, и можно считать единственным в своем роде, методом является превращение кеталей в алкилгалогениды при

реакции с пятихлористым фосфором [61]. Так, этил-2,2,2-тринитроэтилацеталь (см. выше) дает с пятихлористым фосфором в бензоле со сравнительно хорошим выходом 2,2,2-тринитро-1-хлорэтан [62].

3. Реакция Манниха

Использование в реакции Манниха тринитрометана как компонента, содержащего активный водород, открывает широкие возможности синтеза тринитроэтиламинов и их производных. Исследования механизма реакции Манниха показывают [20, 63], что определяющая скорость стадия состоит в присоединении аниона активного СН-соединения, в данном случае тринитрометильного аниона, к промежуточному катиону типа **30**, который образуется в реакционной смеси при конденсации аминного и альдегидного компонентов[11]).

$$CH_2O + R_2NH \rightleftarrows R_2NCH_2OH \qquad (35)$$

$$R_2NCH_2OH \rightleftarrows \underset{\mathbf{30}}{R_2\overset{+}{N}=CH_2} + OH^- \qquad (36)$$

$$R_2\overset{+}{N}=CH_2 + \overset{-}{C}(NO_2)_3 \rightleftarrows R_2NCH_2C(NO_2)_3 \qquad (37)$$

В другом методе в качестве источника активного СН-компонента, тринитрометана, используется 2,2,2-тринитроэтанол, который дает также формальдегид. Поскольку положение равновесия реакции образования 2,2,2-тринитроэтанола при pH 5 и выше сильно сдвинуто в сторону исходных продуктов — тринитрометана и формальдегида [46], добавление аминного субстрата к буферному раствору, содержащему 2,2,2-тринитроэтанол, является удобным методом приготовления оснований Манниха. Франкель и Клагер [64] использовали этот метод для приготовления серии моно- и *бис*-оснований Манниха из полинитроалкиламинов [уравнения (38) и (39)]. Этим исследователям удалось также получить *бис*-основание Манниха $CH_2[NHCH_2C(NO_2)_3]_2$ из метилендиамина.

$$RCH_2NH_2 + C(NO_2)_3CH_2OH \longrightarrow \underset{\mathbf{31}}{RCH_2NHCH_2C(NO_2)_3} \qquad (38)$$

$$R = CH_3C(NO_2)_2CH_2,\ C(NO_2)_3CH_2$$

$$R(CH_2CH_2NH_2)_2 + C(NO_2)_3CH_2OH \longrightarrow \underset{\mathbf{32}}{R[CH_2CH_2NHCH_2C(NO_2)_3]_2} \qquad (39)$$

$$R = C(NO_2)_2,\ NNO_2$$

Синтез 2,2,2-тринитроэтиламина (**31**) не удалось осуществить. Сценк [65] сообщил, что реакция 2,2,2-тринитроэтанола даже с 1 экв. аммиака дает *бис*-(2,2,2-тринитроэтил)амин (**32**), а не моноамин **31**. Интересный способ синтеза **32** предусматривает использование гексаметилентетрамина в качестве источника аммиака [66]. Замена аммиака мочевиной в реакции с 2,2,2-тринитроэтанолом приводит к *бис*-(2 2,2-тринитроэтил)мочевине [65].

Используя тринитрометан в качестве активного СН-компонента вместе с формальдегидом и аминоспиртами, Фойер и Шварц [67] получили 2,2,2-тринитроэтиламинокарбинолы (**33**):

$$HC(NO_2)_3 + CH_2O + RNH_2 \longrightarrow \underset{\mathbf{33}}{RNHCH_2C(NO_2)_3} \qquad (40)$$

$$R = (CH_2)_2OH,\ (CH_2)_3OH,\ CCH_3(CH_2OH)_2$$

Фойер [68, 69] также наблюдал, что, хотя некоторые амиды и не дают оснований Манниха при реакции с тринитрометаном и формальдегидом, соответ-

ствующие N-метилольные производные и их бензоаты гладко реагируют с тринитрометаном, давая ожидаемые основания Манниха.

Хотя в рассмотренных выше реакциях основания Манниха можно выделить, исследователи этой области химии тринитрометильных соединений сообщают, что большинство аддуктов, полученных из аминных оснований, не особенно стойки. Это, вероятно, обусловлено легкостью обратного расщепления оснований Манниха за счет неподеленной *p*-пары азота. Метилениммониевый ион, по-видимому, распадается, давая амин и формальдегид. Дви-

$$RNH{-}CH_2{-}C(NO_2)_3 \longrightarrow \overset{+}{R}NH{=}CH_2 + C(NO_2)_3^- \qquad (41)$$

жущей силой этой реакции является выделение резонансно стабилизированного тринитрометильного аниона [12]). Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что нитрование оснований Манниха до соответствующих N-нитраминов увеличивает стабильность этих аддуктов [67]. Этого можно ожидать, поскольку делокализация *p*-пары аминного азота на нитрогруппу нитрамина понижает электронную плотность на аминном азоте. Далее, *бис*-(2,2,2-тринитроэтил)мочевина, в которой *p*-пары на аминных атомах азота делокализованы карбонильной функцией, более стабильна, чем основания Манниха, полученные из аминов.

4. Трехкомпонентная реакция

Хотя тринитрометан дает стабильный продукт с карбонильными соединениями только в случае формальдегида, при добавлении спирта, меркаптана или амида к смеси тринитрометана и альдегида образуется трехкомпонентный продукт типа **34** [уравнение (42)]. Рондествед и сотр. [45] провели тщательное исследование кинетики и механизма этой реакции, используя в качестве модельной

$$RCHO + HC(NO_2)_3 + HYR' \longrightarrow \underset{\mathbf{34}}{RCH(YR')C(NO_2)_3} \qquad (42)$$

$$Y = O,\ S,\ CONH$$

системы систему тринитрометан — *н*-масляный альдегид — этанол. Приведенный ниже механизм образования **34** (R = *н*-C_3H_7; R′ = C_2H_5; Y = O) в растворах диоксана согласуется с результатами исследований этих авторов.

$$n\text{-}C_3H_7CHO + C_2H_5OH \underset{}{\overset{HC(NO_2)_3}{\rightleftharpoons}} \underset{\mathbf{35}}{n\text{-}C_3H_7CH(OH)OC_2H_5} \qquad (43)$$

$$\mathbf{35} + HC(NO_2)_3 \rightleftharpoons \underset{\mathbf{36}}{n\text{-}C_3H_7\overset{+}{C}HOC_2H_5 \cdot C(NO_2)_3^-} + H_2O \qquad (44)$$

$$\mathbf{36} \longrightarrow \underset{\mathbf{37}}{n\text{-}C_3H_7CH(OC_2H_5)C(NO_2)_3} \qquad (45)$$

Такая последовательность предусматривает образование полуацеталя **35**, катализируемое недиссоциированным тринитрометаном. Реакция **35** с тринитрометаном приводит к образованию пары алкоксикарбониевый ион — тринитрометильный анион. Распад ионной пары **36** дает тринитрометильное производное **37**. Хотя **37**, находясь в равновесии с избытком этанола, чрезвычайно легко образует диэтилацеталь *н*-масляного альдегида **38** и тринитрометан, в трехкомпонентной реакции в отсутствие избытка этанола **38** не образуется. Объясняют это тем, что распад **36** происходит быстрее, чем диффузия

этанола из массы разбавленного раствора в сольватную оболочку молекулы **36**. Этот механизм также согласуется с наблюдением, что система тринитрометан — альдегид — меркаптан дает высокие выходы тринитрометильных тиоэфиров **34** (Y = S), однако введение дитиоацеталей в реакцию с тринитрометаном не дает этого продукта. Таким образом, дитиоацетали в эту реакцию не вступают. В то же время ацеталь **38** реагирует с тринитрометаном, образуя простой эфир **37**.

Рондестведту и сотр. [45] удалось также показать, что равновесие альдегид — тринитрометан [уравнение (46)] не является одной из стадий образования эфира **37**. Включение этого равновесия в последовательность реакций образования **37** не удовлетворяет наблюдаемой кинетике. Образование кар-

$$\underset{\textbf{39}}{n\text{-}C_3H_7CHO + HC(NO_2)_3} \rightleftarrows n\text{-}C_3H_7CH(OH)C(NO_2)_3 \qquad (46)$$

бониевого иона $n\text{-}C_3H_7\overset{+}{C}HC(NO_2)_3$ (**40**) из **39** при этих кислотностях маловероятно, если учесть ничтожную основность тринитрометилкарбинолов [56] и дестабилизирующее влияние тринитрометильной группы на катион **40**.

В отсутствие этанола или тринитрометана эфир **37** в растворе диоксана медленно диссоциирует на 2—5 мол. % до того, как реакция достигает равновесия. Однако вместо образования *н*-масляного альдегида, этанола и тринитрометана **37** при диссоциации дает продукты, указанные в уравнении (47).

$$\underset{\textbf{37}}{n\text{-}C_3H_7CH(OC_2H_5)C(NO_2)_3} \longrightarrow HC(NO_2)_3 + CH_3CH_2CH{=}CHOC_2H_5 \qquad (47)$$

Такое направление реакции подтверждает работа Шехтера и Кейтса [70]. Эти авторы наблюдали, что тринитрометан легко присоединяется к винилалкиловым эфирам с образованием тринитрометильных простых эфиров, структурно аналогичных **37**.

5. Нуклеофильное замещение у насыщенного углерода

До исследования механизма алкилирования тринитрометильного аниона, выполненного Хэммондом и сотр. [71], тринитрометильный анион почти не использовался в качестве нуклеофила в реакциях замещения у насыщенного углерода. Ганч [2] получил 1,1,1-тринитроэтан (**41**) при взаимодействии серебряной соли тринитрометана с метилиодидом в эфире. Однако все попытки провести алкилирование серебряной соли другими алкилгалогенидами или заменить серебряную соль на калиевую соль тринитрометана при получении **41** ни к чему не привели. Позднее было опубликовано сообщение [72], где было показано, что калиевая соль тринитрометана алкилируется метилиодидом, если реакция проводится в ацетоне [13]). Алкилирование серебряной соли тринитрометана различными моно-, ди- и трибензилиодидами проводилось в условиях, аналогичных использованным Ганчем [2]. Райх и сотр. [73] получили моно-, *бис*- и *трис*-(тринитроэтил)бензолы и значительные количества нестабильных красных масел, которые, как они предположили, являются продуктами О-алкилирования. Образование О-алкилатов в этих реакциях не является неожиданным, поскольку тринитрометильный анион можно классифицировать как амбидентный анион [74], который способен алкилироваться и по углероду, и по кислороду [14]). Бóльшие (по сравнению с реакцией с метилиодидом) количества О-алкилатов образуются в реакциях с бензилгалогенидами, подтверждая правило, согласно которому алкилирование по наиболее электроотрицательному атому амбидентного аниона обычно становится более вероятным при усилении S_N1-характера реакции [15]) [74].

Алкилирование серебряной соли тринитрометана метилиодидом в растворе ацетонитрила протекает как реакция третьего порядка [16]) [71]. Таким образом, участие иона серебра как электрофила и тринитрометильного иона как нуклеофила необходимо в определяющей скорость или предшествующей стадии. Согласно данным работы [71], в ацетоне реакция идет в 4000 раз быстрее, чем в ацетонитриле. Авторы работы объясняют это тем, что электрофильность иона серебра понижается в ацетонитриле вследствие координации иона серебра с парами *p*-электронов атома азота растворителя. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что растворимость серебряных солей в ацетонитриле выше, чем в ацетоне [17]).

Дальнейшие кинетические исследования показали, что если в качестве алкилирующего агента используется изопропилиодид, реакция имеет нецелочисленный порядок и, по-видимому, протекает как О-алкилирование. Следовательно, в этом случае реакция идет по иному пути, чем алкилирование метилиодидом. Этот вывод также хорошо согласуется с предположением [74], что доля алкилирования по более электроотрицательному атому амбидентного иона должна возрастать по мере усиления S_N1-характера реакции.

Хэммонд и сотр. [71] исследовали реакционную способность галоген производных и изучили влияние их структуры на ход реакции с серебряной солью тринитрометана. Основными продуктами реакции С-алкилирования, в которой используются первичные алкилгалогениды в ацетонитриле, являются 1,1,1-тринитроалканы (**42**) [уравнение (48)], образующиеся с удовлетворительными выходами — от 28 до 65%.

$$AgC(NO_2)_3 + RI \longrightarrow \underset{\mathbf{42}}{RC(NO_2)_3} + AgI \qquad (48)$$

$$R = CH_3,\ C_2H_5,\ n\text{-}C_4H_9,\ n\text{-}C_6H_{13},\ n\text{-}C_8H_{17},\ CH_2{=}CHCH_2$$

Однако наряду с тринитроалканами **42** в ходе реакции образуются также различные количества алкилнитратов $RONO_2$(**43**). При $R = n\text{-}C_8H_{17}$ был получен нитрат **43** с выходом 71% и с выходом 28% — продукт С-алкилирования **42**. Предполагается, что нитраты **43** могут образоваться либо в результате реакции алкилгалогенида с нитратом серебра, полученного при разложении серебряной соли тринитрометана [уравнение (49)], либо в результате разложения продукта О-алкилирования — нитронового эфира **44** [уравнение (50)].

$$2C(NO_2)_3^- \longrightarrow 2NO_3^- + 2NO + 2CO_2 + N_2 \qquad (49)$$

$$\underset{\mathbf{44}}{RO\!-\!\overset{+}{N}\!=\!C(NO_2)_2} \longrightarrow \underset{\mathbf{43}}{RONO_2} \qquad (50)$$

Вероятно, в основном **43** образуется в результате разложения питронового эфира **44** [18]).

В качестве алкилирующих агентов использовался также ряд других галогенпроизводных, таких, как α-галогенкислоты и эфиры, α-галогенкетоны, α-галогенацетали и ацетиленгалогениды. Ни один из этих субстратов не дал продуктов С-алкилирования, несмотря на то что все они дают хорошие выходы галогенида серебра. Продукты реакции обычно представляют собой сложные смеси, содержащие, по-видимому, в качестве одного из компонентов нитратный эфир. В одном случае при использовании метилацетата вместо ацетонитрила в качестве растворителя удалось получить с низким выходом продукт С-алкилирования глицидилиодида.

Для реакции С-алкилирования тринитрометильного иона нельзя исключить возможность одноэлектронных переносов с образованием анионради-

кальных промежуточных продуктов, как это ранее наблюдалось при С-алкилировании аниона 2-нитропропана [75]. По-видимому, это еще одна область химии тринитрометильных соединений, которая заслуживает дальнейшего исследования.

6. Реакции ртутной соли тринитрометана

Большая работа по исследованию реакций ртутной соли тринитрометана (**45**) с различными олефинами и соединениями, содержащими активный атом водорода, проведена Новиковым и сотр. [76]. Изучение ИК-спектров ртутной соли **45** показало, что она имеет ковалентную структуру в твердом состоянии. Однако в водном или спиртовом растворах она диссоциирует в соответствии с уравнениями (51) и (52). Значения K_{51} и K_{52} в воде составляют соответственно $1{,}47\cdot10^{-2}$ и $6{,}90\cdot10^{-5}$ моль/л 20 °С. Данные, свидетельствующие о существовании таутомерной формы ртутной соли **45**, в которой кислород связан с ртутью, не были получены ни для соли в твердом состоянии, ни для раствора.

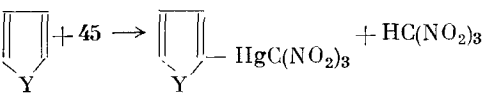
$$\underset{\mathbf{45}}{Hg[C(NO_2)_3]_2} \rightleftarrows \underset{\mathbf{46}}{HgC(NO_2)_3^+} + C(NO_2)_3^- \qquad (51)$$

$$\mathbf{46} \rightleftarrows Hg^{2+} + C(NO_2)_3^- \qquad (52)$$

На основании результатов исследования ртутной соли тринитрометана был сделан вывод [77], что **45** образует продукты замещения с ароматическими соединениями [уравнения (53), (54)]. Выделены продукты как *орто*-, так и *пара*-замещения (**47**); все соединения, за исключением бензола, меркурировались либо в спирте, либо в апротонных растворителях.

$$C_6H_5R + \mathbf{45} \longrightarrow \underset{\mathbf{47}}{RC_6H_4HgC(NO_2)_3} + HC(NO_2)_3 \qquad (53)$$

$$R = H,\ CH_3,\ OCH_3,\ N(CH_3)_2$$



(54)

$$Y = O,\ S$$

Если в бензольном кольце имеются электроноотттягивающие заместители, как, например, в *м*-динитробензоле и *о*-нитроанизоле, то ртутная соль **45** образует с ароматическим субстратом комплекс 1 : 1 [78]. Хотя эти комплексы вполне стабильны, при обработке их сильными щелочами регенерируются ароматические нитросоединения и тринитрометильный анион [уравнение (55)]. Неспособность симметричных тризамещенных нитроароматических соединений, таких, как 1,3,5-тринитробензол и 3,5-динитроанизол, образовывать комплексы с **45** дает основание считать, что эти аддукты представляют собой комплексы с переносом заряда, причем связь расположена в *мета*-положении к нитрозаместителю. Эти положения в ароматическом кольце имеют наибольшую электронную плотность [19]. Реакция с анилином [77] приводит к продукту замещения аминного азота — N-(тринитрометилмеркур)-анилину. *бис*-(Тринитрометил)ртуть можно использовать и для меркурирования алифатических соединений, содержащих подвижный атом водорода [79].

$$O_2NC_6H_5\cdot Hg[C(NO_2)_3]_2 \xrightarrow{OH^-} C_6H_5NO_2 + HgO + C(NO_2)_3^- \qquad (55)$$

Некоторые примеры реакций приведены в уравнении (56).

$$CH_2XY + Hg[C(NO_2)_3]_2 \longrightarrow CHXYHgC(NO_2)_3 + HC(NO_2)_3 \qquad (56)$$

$X = CO_2C_2H_5,\ CH_3CO,\ CH_3CO,\ NO_2$
$Y = CO_2C_2H_5,\ CO_2C_2H_5,\ CH_3CO,\ CO_2C_2H_5$

бис-(Тринитрометил)ртуть присоединяется к двойной связи непредельных соединений с образованием 1,1,1-тринитро-3-тринитрометилмеркуралканов (**48**) [уравнение (57)] [80] [20]).

$$RCH=CHR' + Hg[C(NO_2)_3]_2 \longrightarrow \underset{\mathbf{48}}{RCH[C(NO_2)_3]CH[HgC(NO_2)_3]R'} \qquad (57)$$

$R = H,\ CH_3,\ C_6H_5;\ R' = H$
$R = R' = (CH_2)_3,\ (CH_2)_4$

Продукт присоединения **48** так же, как и *бис*-(тринитрометил)ртуть, легко диссоциирует по связи атома ртути с углеродом тринитрометильного радикала и способен поэтому реагировать со второй молекулой олефина, давая *бис*-аддукт **49** [уравнение (58)]. Это не реакция диспропорционирования, так как она не протекает в отсутствие избытка олефина. Такие же *бис*-аддукты были получены в результате присоединения тринитрометилмеркурбензола

$$RCH[C(NO_2)_3]CH[HgC(NO_2)_3]R' + RCH=CHR' \longrightarrow \underset{\mathbf{49}}{[RCH[C(NO_2)_3]CHR']_2Hg} \qquad (58)$$

$R = R' = H$

к олефинам [80]. Однако эта реакция протекает через стадию образования фенилмеркуртринитроалкана **50**, который затем диспропорционируется на *бис*-аддукт и дифенилртуть [уравнение (59)].

$$C_6H_5HgC(NO_2)_3 + CH_2=CH_2 \longrightarrow \underset{\mathbf{50}}{[C_6H_5HgCH_2CH_2C(NO_2)_3]} \longrightarrow$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_2Hg + \underset{\mathbf{49}}{[C(NO_2)_3CH_2CH_2]_2Hg} \qquad (59)$$

Структурно подобные продукты присоединения были получены при использовании в качестве олефиновых субстратов ненасыщенных спиртов или сложных эфиров [81]. *бис*-Аддукты типа **49** гладко реагируют с галогенами, галогеноводородами и галогенидами щелочных металлов и дают с хорошими выходами тринитроалкилмеркургалогениды (**51**) [уравнение (60)].

$$(NO_2)_3CCH_2CH_2HgC(NO_2)_3 + ZX \longrightarrow \underset{\mathbf{51}}{(NO_2)_3CCH_2CH_2HgX} + ZC(NO_2)_3 \qquad (60)$$

$ZX = HCl,\ Br_2,\ KI$

Хотя о расщеплении связи углерод — ртуть для тринитрометильных соединений не сообщалось, превращение динитроалкилмеркурхлорида (**52**)[21]) в динитроалкилбромид (**53**) было осуществлено путем кипячения **52** с бромом в присутствии каталитических количеств перекиси бензоила в растворе CCl_4 [82]:

$$\underset{\mathbf{52}}{HC(NO_2)_2CHCH_3CH_2HgCl} + Br_2 \xrightarrow{Bz_2O_2} \underset{\mathbf{53}}{HC(NO_2)_2CHCH_3CH_2Br} + HgClBr \qquad (61)$$

Отсутствие в настоящее время подходящего метода расщепления связи углерод — ртуть в тринитроалкилмеркурпроизводных несколько снижает ценность этой реакции как препаративного метода химии тринитрометильных соединений.

В этих исследованиях получены данные относительно механизма образования аддуктов **48**. В апротонных растворителях, таких, как нитрометан, предполагается [83] следующая схема реакции присоединения ртутной соли тринитрометана к олефинам:

$$\underset{\mathbf{46}}{CH_3CH=CH_2} + HgC(NO_2)_3^{\ddagger} \longrightarrow \underset{\mathbf{54}}{CH_3\overset{+}{C}HCH_2HgC(NO_2)_3} \qquad (62)$$

$$\mathbf{54} + C(NO_2)_3^- \longrightarrow \underset{\mathbf{48}}{CH_3CH[C(NO_2)_3]CH_2HgC(NO_2)_3} \qquad (63)$$

Электрофильный реагент **46** образуется путем диссоциации ртутной соли тринитрометана в полярных растворителях [76].

В водных или спиртовых средах реакция присоединения протекает несколько иначе [83]:

$$Hg[C(NO_2)_3]_2 + ROH \rightleftarrows HgOR[C(NO_2)_3] + HC(NO_2)_3 \qquad (64)$$

$$CH_3CH=CH_2 + HgOR[C(NO_2)_3] \rightleftarrows \underset{\mathbf{55}}{CH_3CH(OR)CH_2HgC(NO_2)_3} \qquad (65)$$

$$CH_3CH=CH_2 + Hg[C(NO_2)_3]_2 \longrightarrow \underset{\mathbf{48}}{CH_3CH[C(NO_2)_3]CH_2HgC(NO_2)_3} \qquad (66)$$

В этих средах гидролиз ртутной соли тринитрометана [уравнение (64)], который, как было показано, дает сильнокислую реакцию в водном растворе [2], приводит к образованию окси- (R = H) или алкокситринитрометилртути. Авторы считают, что в кислых средах существует равновесие между продуктом **55** и его предшественниками. Однако аддукт **48** (R = CH_3, R′ = H) вполне устойчив в кислых средах [81]. Следовательно, образование **48** выводит продукт **55** из системы.

В качестве подтверждения этой гипотезы авторы сообщают [83], что фенилциклопропан дает γ-метоксипроизводное **56** [уравнение (67)], а винилэтиловый эфир образует тринитрометилмеркурацетальдегид **57** [уравнение (68)], а не аддукты, структурно подобные **48**, когда реакция проводится соответственно в метаноле и воде.

$$C_6H_5CH\!-\!CH_2 + Hg[C(NO_2)_3]_2 \xrightarrow{CH_3OH} \underset{\mathbf{56}}{C_6H_5CH(OCH_3)CH_2CH_2HgC(NO_2)_3} \qquad (67)$$
$$\quad\ \ CH_2$$

$$CH_2=CHOC_2H_5 + Hg[C(NO_2)_3]_2 \xrightarrow{H_2O}$$
$$\longrightarrow [(NO_2)_3CHgCH_2CH(OC_2H_5)OH] \longrightarrow \underset{\mathbf{57}}{(NO_2)_3CHgCH_2CHO} \qquad (68)$$

В обоих случаях реакция с алкокси- или окситринитрометилртутью дает продукт **56** или **57**, который нельзя легко превратить в исходное соединение в условиях реакции.

Хотя такое объяснение механизма реакции присоединения к олефинам представляется логичным, в свете других исследований [84] мы считаем более вероятным, что расщепление **55** заключается не в образовании исходных продуктов [уравнение (65)], а состоит в отщеплении ROH от протонированного аддукта **58** и образовании катионного промежуточного соединения типа **59**. Катион **59** может снова давать **58** в результате присоединения ROH либо

превращаться в стабильный аддукт, присоединяя тринитрометильный анион[22]).

$$CH_3CHCH_2HgC(NO_2)_3 \underset{}{\overset{}{\rightleftharpoons}} CH_3\overset{+}{C}H-CH_2 \xrightarrow{^-(NO_2)_3C} \underset{48}{CH_3CH[C(NO_2)_3]CH_2HgC(NO_2)_3} \quad (69)$$

(58 ⇌ 59; 59 → 48; OR = HOR, $^+HgC(NO_2)_3$)

$R = CH_3$, $R' = H$

Б. МЕТОД «МОЛОТА И КЛЕЩЕЙ»

Такой метод синтеза тринитрометильных соединений предусматривает превращение нитрометильного производного в соответствующее динитрометильное производное, которое в свою очередь нитруется до тринитрометильного соединения. Хотя известны вполне приемлемые синтетические методы превращения нитрометильной функции в динитрометильную, ими не часто пользуются в синтезе тринитрометильных соединений из-за отсутствия хорошего общего метода превращения динитрометильной функции в соответствующую тринитрометильную группу.

Мононитроалкан легко можно превратить в α-хлорпроизводное [85]. α-Хлорнитроалкан **60** дает 1,1-динитроалкан **61** в условиях реакции Меера

$$\underset{}{RCH_2NO_2} \longrightarrow \underset{60}{RCHClNO_2} \longrightarrow \underset{61}{RC(NO_2)_2^-} \quad (70)$$

[уравнение (70)][23]). В работе [7] рассматриваются области применения этой реакции. Альтернативным методом превращения нитроалканов в *гем*-динитроалканы является окислительное нитрование [86]. В этом методе анион нитроалкана при взаимодействии со смесью нитрата серебра и нитрита щелочного металла в водном щелочном растворе превращается в соответствующий *гем*-динитроалкан [уравнение (71)]. Выходы *гем*-динитроалканов, как прави-

$$\underset{62}{RCH{=}NO_2^-} \xrightarrow{Ag^+,\ NO_2^-} \mathbf{61} \quad (71)$$

ло, достаточно высоки; кроме того, этот метод обладает тем преимуществом, что не требует приготовления α-хлорнитроалкана, являющегося исходным продуктом в реакции Меера [24]).

Нитрование 1,1-динитроалканов до соответствующих тринитрометильных соединений описано Пламмером [87]. В этом методе в качестве нитрующего агента используется тетранитрометан в щелочной среде. Таким способом был приготовлен ряд замещенных 1,1,1-тринитроалканов (**63**) с умеренным выходом [уравнение (72)] [25]).

$$\underset{}{RC(NO_2)_2^-} + C(NO_2)_4 \xrightarrow{OH^-} \underset{63}{RC(NO_2)_3} \quad (72)$$

$R = C_6H_5CH_2CH_2$, $(CH_3)_2CH$, $(CH_3)_2CHCH_2$, $(CH_3)_3C$, C_2H_5, *н*-C_3H_7, *н*-C_4H_9, *н*-C_5H_{11}

Кроме этого метода нитрования, который, по-видимому, применим только для приготовления 1,1,1-тринитросоединений с алкильными заместителями, имеются лишь отрывочные сообщения о нитровании 1,1-динитроалканов и других производных до 1,1,1-тринитрометильных соединений. Новиков и сотр. [88—90] наблюдали, что некоторые арилальдоксимы, арилнитроло-

вые кислоты и арилнитрометаны можно превратить в 1,1,1-тринитроалканы, действуя на них тетраокисью азота [уравнение (73)]. Выходы тринитрометильных соединений довольно высокие. Однако сообщения о получении

$$YC_6H_4X + N_2O_4 \longrightarrow YC_6H_4C(NO_2)_3 \qquad (73)$$

$$X = CH{=}NO_2^-,\ C(NO_2){=}NOH,\ CH{=}NOH$$

$$Y = \textit{пара}\text{-Cl},\ \textit{пара}\text{-}NO_2,\ \textit{мета}\text{-}NO_2$$

тринитрометильных производных других ароматических или алифатических субстратов отсутствуют.

Различные примеры нитрования динитроалканов или других промежуточных продуктов включают превращения 1,1,2,2-тетранитроэтана в гексанитроэтан [68], циануксусной кислоты в тринитроацетонитрил [89] и ацетилена [90] или кетена [91] в тетранитрометан [26]).

IV. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТРИНИТРОМЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ

В УФ-спектрах тринитроалканов при длине волны около 280 нм наблюдается полоса поглощения слабой интенсивности. По-видимому, нитрогруппы в очень слабой степени взаимодействуют друг с другом (если вообще взаимодействуют); в гексановом растворе 1,1,1-тринитрометильные группы имеют молярный коэффициент поглощения 98 ± 7 [92, 93] при 280 нм.

В целях идентификации очень удобно получить из тринитрометильной группы соответствующий замещенный 1,1-динитрометильный анион (см. разд. IV, А), который обладает интенсивным максимумом поглощения в области 350—400 нм; этот метод имеет большое практическое значение. Проведена корреляция положения максимума поглощения замещенных 1,1-динитрометильных анионов с параметром σ^* заместителя [94].

Количественное восстановление тринитрометильной группы до соответствующего 1,1-динитрометильного аниона щелочной перекисью водорода положено в основу метода анализа тринитрометильных соединений, разработанного Главером [95].

Очень полезный метод разрушения тринитрометильной группы описан Камлетом и сотр. [96]. Он включает превращение 1,1-динитрометильного аниона в карбоновую кислоту при кипячении с водной минеральной кислотой. При этом вначале образуются 1,1-динитрометильные производные (см. разд. IV, А), которые превращаются в карбоновые кислоты [уравнение (74)] [27]).

$$RC(NO_2)_3 \longrightarrow RC(NO_2)_2^- \longrightarrow RCOOH \qquad (74)$$

V. РЕАКЦИИ ТРИНИТРОМЕТИЛЬНОЙ ГРУППЫ

Как указывалось ранее (см. разд. I, А, 1), тринитрометильные соединения могут подвергаться атаке нуклеофилами по нитрогруппе и основаниями по атому водорода, находящемуся в α-положении к тринитрометильной группе. В первой из этих реакций образуются замещенные 1,1-динитрометильные анионы [уравнение (1)], а во второй — производные 1,1-динитроэтилена, которые в зависимости от природы заместителя в алкильной цепи могут давать различные конечные продукты [см., например, уравнение (20)].

А. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ПО НИТРОГРУППЕ

К числу реакций указанного типа относятся процессы восстановления тринитрометильных соединений гидроперекисным ионом [95, 97] или иодидионом [98]. Исследования скорости и механизма восстановления тринитро-

метильных соединений были проведены только с тринитрометаном. Львова и др. [99] изучили кинетику реакции тетранитрометана с иодид- и нитрит-ионами в 70%-ном этаноле. Они установили, что реакция имеет первый порядок по тетранитрометану и нуклеофилу. При использовании избытка нитрит-иона были получены количественные выходы тринитрометана, однако при эквимолекулярных количествах нитрит-иона и тетранитрометана достигалась лишь 50%-ная конверсия тетранитрометана в тринитрометан. Авторы работы [99] объясняют это тем, что атака нитрит-иона происходит по нитрогруппе и приводит к образованию тринитрометильного аниона и тетраокиси азота [уравнение (75)]. Взаимодействуя с водой, тетраокись азота дает азотную и азотистую кислоты [уравнение (76)]. Второй моль нитрит-иона расходуется на установление равновесия (77), сильно сдвинутого в направлении образования азотистой кислоты и нитрат-иона. Учитывая пониженную конверсию в тринитрометильный анион при эквимолекулярном соотношении реагентов, эти авторы [99] описали суммарную реакцию уравнением (78). Реакция трехокиси азота с водой дает 2 моля азотистой кислоты. Таким образом, в уравнении (78) по существу суммированы уравнения (75) — (77).

$$C(NO_2)_4 + NO_2^- \longrightarrow C(NO_2)_3^- + N_2O_4 \qquad (75)$$

$$N_2O_4 + H_2O \longrightarrow HNO_2 + HNO_3 \qquad (76)$$

$$HNO_3 + NO_2^- \rightleftarrows NO_3^- + HNO_2 \qquad (77)$$

$$C(NO_2)_4 + 2KNO_2 \longrightarrow C(NO_2)_3^-K^+ + KNO_3 + N_2O_3 \qquad (78)$$

Реакция иодид-иона с тетранитрометаном была описана уравнениями (79) и (80) [99]. Кажется более логичным, что определяющая скорость стадия

$$C(NO_2)_4 + I^- \xrightarrow{\text{медленно}} C(NO_2)_3^- + {}^1/_2I_2 + NO_2 \qquad (79)$$

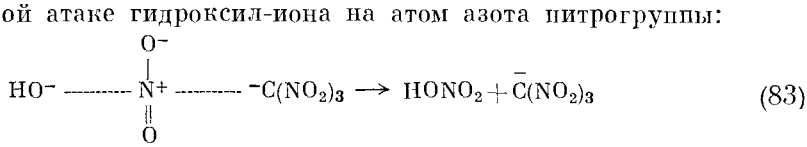
$$NO_2 + I^- \xrightarrow{\text{быстро}} NO_2^- + {}^1/_2I_2 \qquad (80)$$

состоит в образовании тринитрометана и нитрилиодида [уравнение (81)]. Быстрая реакция нитрилиодида с избытком иодит-иона [уравнение (82)] будет приводить к наблюдаемым продуктам — нитрит-иону и иоду. Установлено также, что константа скорости реакции тетранитрометана с нитрит-ионом ($6{,}8 \cdot 10^{-3}$ л·моль$^{-1}$·с$^{-1}$) примерно в 225 раз меньше, чем для реакции с иодид-ионом. Таков и ожидаемый порядок реакционной способности, если учесть сравнительную нуклеофильность нитрит- и иодид-ионов [100].

$$C(NO_2)_4 + I^- \xrightarrow{\text{медленно}} C(NO_2)_3^- + NO_2I \qquad (81)$$

$$NO_2I + I^- \xrightarrow{\text{быстро}} NO_2^- + I_2 \qquad (82)$$

Данные Главера [101] по изучению кинетики реакции нитрит-иона с тетранитрометаном привели к такому же механизму образования тринитрометильного аниона. Главер также подтвердил предположение [99], что на 1 моль образующегося тринитрометильного аниона выделяется 1 моль нитрат-иона. Он показал, что гидроксил-ион реагирует с тетранитрометаном, давая тринитрометильный анион и карбонат-ион. Реакция, в которой образуется тринитрометильный анион, приводит также к образованию нитрат-, а не нитрит-иона. Поэтому было высказано предположение, что эта реакция состоит в нуклеофильной атаке гидроксил-иона на атом азота нитрогруппы:



$$HO^- \cdots N^+(O^-)(=O) \cdots {}^-C(NO_2)_3 \longrightarrow HONO_2 + \bar{C}(NO_2)_3 \qquad (83)$$

Реакция, приводящая к образованию карбонат-иона, в которой на 1 моль карбонат-иона образуется 4 моля нитрит-иона, может включать в качестве определяющей скорость стадии атаку гидроксил-иона на атом углерода с образованием промежуточного неустойчивого тринитрометанола [уравнение (84)]. Последовательное элиминирование азотистой кислоты и гидратация переводят промежуточный тринитрометанол в карбонат- и нитрит-ионы.

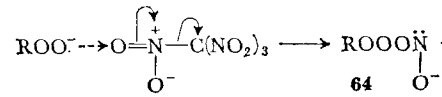
$$OH^- + C(NO_2)_4 \longrightarrow C(NO_2)_3OH + NO_2^- \qquad (84)$$

Хофсоммер [102] исследовал механизм реакции тетранитрометана с нуклеофилами на примере реакции тетранитрометана с гидроперекисным и алкилгидроперекисным ионами. Для этих нуклеофилов константа скорости реакции примерно в 1000 раз больше, чем для реакции тетранитрометана с иодид-ионом [99]. Повышенная нуклеофильность гидроперекисного иона была приписана «α-эффекту» [103]. На основании кинетических данных и результатов анализа стехиометрия реакции описывается уравнением (85). Когда реакция

$$C(NO_2)_4 + ROO^- + H_2O \longrightarrow C(NO_2)_3^- + O_2 + ROH + NO_2^- + H^+ \qquad (85)$$

R = алкил или H

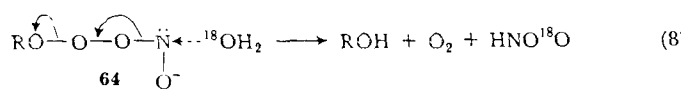
была проведена в обогащенной ^{18}O водной среде с *трет*-бутилгидроперекисным ионом в качестве нуклеофила, то оказалось, что только нитрит-ион содержит ^{18}O. Это наблюдение, а также тот факт, что реакция имеет первый порядок как по тетранитрометану, так и по *трет*-бутилгидроперекисному иону, дали основание заключить, что в определяющей скорость стадии нуклеофил атакует кислородный атом нитрогруппы [уравнение (86)]. Атака обогащен-



(86)

R=*трет*-C_4H_9

ного изотопом растворителя по атому азота в соединении **64** дает не содержащие ^{18}O *трет*-бутиловый спирт и кислород, а также меченный ^{18}O нитрит-ион [уравнение (87)].



(87)

Превращение тетранитрометана в тринитрометан было осуществлено и с помощью других нуклеофильных реагентов, типичными представителями которых являются гидразин [95], тиосульфат- [104], сульфит-, бисульфит- [104] и арсенит-ионы [28]). В работе [105] описано нуклеофильное замещение по нитрогруппе 1,1,1-тринитроэтана рядом нуклеофилов. В качестве примеров можно привести 1-бутантиол и анион 2-нитропропана. Побочные продукты этих реакций — димерные соединения ди-*н*-бутилдисульфид и 2,3-диметил-2,3-динитробутан. Высказано предположение, что эти реакции могут протекать по радикальному механизму, а не по механизму ионного замещения [105]. В качестве метода синтеза наиболее предпочтительно восстановление 1,1,1-тринитрометильных соединений иодид-ионом до соответствующих 1,1-динитрометильных производных [29]).

Реакция галогентринитрометанов с нуклеофилами представляется более сложной [104]. Исследования показали [106], что фтортринитрометан дает хорошие выходы фтординитрометана при использовании гидропер кисного иона в качестве нуклеофила [106]. Однако хлортринитрометан с ионом гидроперекиси дает смесь тринитрометана и хлординитрометана; при реакции бром-

производного с гидроперекисным ионом образуется только тринитрометан [104]. Эти результаты коррелируются с электроотрицательностью атома галогена, связанного с тринитрометильной группой. Так, чем менее электроотрицателен атом галогена, тем более он подвержен нуклеофильной атаке. Следовательно, при действии гидроперекисного иона можно ожидать перехода от нуклеофильного замещения по нитрогруппе к нуклеофильному замещению по атому галогена, что и наблюдается в действительности [30]).

Б. РЕАКЦИЯ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ АЗОТИСТОЙ КИСЛОТЫ

Некоторые реакции 1,1,1-тринитрометильных соединений с основаниями протекают через стадию образования промежуточных продуктов — замещенных 1,1-динитроэтиленов. Типичные для этой реакции продукты образуются при взаимодействии 1,1,1-тринитроэтана с метилат- [107], этилат- [107], цианид-ионами [108], аминами [105, 109] и анионом диэтилмалоната [уравнения (88), (89)] [31]). Если в качестве реагентов используются незаряженные амины, продуктом является не карбанион (**65**), а цвиттерионные частицы $^-C(NO_2)_2CH_2B^+$(**66**) [105, 109].

$$CH_3C(NO_2)_3 + B^-: \longrightarrow C(NO_2)_2{=}CH_2 + BH + NO_2^- \qquad (88)$$

$$C(NO_2)_2{=}CH_2 + B^-: \longrightarrow \underset{\mathbf{65}}{\bar{C}(NO_2)_2CH_2B} \qquad (89)$$

$$B^-: = CN^-,\ OCH_3^-,\ OC_2H_5^-,\ ^-CH(CO_2C_2H_5)_2,\ R_3N,$$
$$(H_2N)_2C{=}NH,\ (CH_2)_5NH,\ (CH_3)_2NH,\ NH_3$$

1,1,1-Тринитрометильные производные типа $C(NO_2)_3CH_2CH_2Y$ (где Y — заместитель, обладающий резонансным электронооттягивающим эффектом) реагируют с различными основаниями с образованием 1-Y-3,3-динитропропенов-1 (**68**) [27, 35, **110**], а не β-замещенных продуктов присоединения, аналогичных **65** [уравнения (90), (91)]. Образование **68** путем отщепления α-протона от **67** возможно вследствие наличия переходного состояния с низкой энергией, которое, вероятно, весьма похоже на плоский резонансно стабилизированный карбанион **68** [110, 111]. Следует отметить, что протонирование **68** дает $HC(NO_2)_2CH{-}CHY$ (**69**), а не **67** [110]. CH-кислоты **69** в 2—2000 раз сильнее тринитрометана [110]. Следовательно, можно ожидать, что 1,1-динитроэтилены **67** должны быть еще более сильными кислотами и отщепление α-протона от **67** будет более выгодным направлением реакции по сравнению с нуклеофильным присоединением по двойной связи.

$$C(NO_2)_3CH_2CH_2Y + \bar{B}: \longrightarrow \underset{\mathbf{67}}{C(NO_2)_2{=}CHCH_2Y} + BH + NO_2^- \qquad (90)$$

$$C(NO_2)_2{=}CHCH_2Y + \bar{B}: \longrightarrow \underset{\mathbf{68}}{\bar{C}(NO_2)_2CH{=}CHY} + BH \qquad (91)$$

$$Y = CO_2CH_3,\ CONH_2,\ CO_2H,\ SO_2CH_3,\ CN,\ NO_2$$

Каплан [112] исследовал кинетику и механизм образования карбанионов **68** из соответствующих 1,1,1-тринитрометильных производных в водной среде. Реакция имеет первый порядок как по тринитрометильному субстрату, так и по гидроксильному иону. Ни катализа буферными основаниями, ни увеличения скорости не наблюдалось, когда реакция проводилась в присутствии нуклеофильных реагентов, таких, как бромид- или тиосульфат-ионы. Следовательно, механизм образования **68** лучше всего описывается уравнениями (92) и (93), где определяющей скорость стадией является согласованное элиминирование элементов азотистой кислоты. Отщепление протона от **67** происходит чрезвычайно быстро и, вероятно, катализируется любым

основанием.

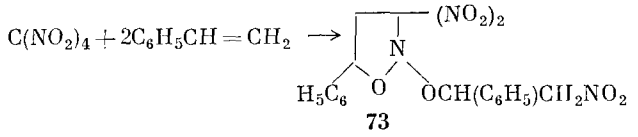
$$C(NO_2)_3CH_2CH_2Y + OH^- \xrightarrow{\text{медленно}} \underset{\mathbf{67}}{C(NO_2)_2{=}CHCH_2Y} + H_2O + NO_2^- \quad (92)$$

$$C(NO_2)_2{=}CHCH_2Y + B \xrightarrow{\text{очень быстро}} \underset{\mathbf{68}}{^-C(NO_2)_2CH{=}CHY} + BH \quad (93)$$

Изучение кинетики реакции элиминирования в присутствии тиосульфат-иона — очень слабого основания и исключительно хорошего нуклеофила — показало, что вначале образуется не карбанион **68**, а частица типа **70**; такое строение было приписано ей потому, что максимум поглощения в УФ-спектре соответствует 365 нм [уравнение (94)]. Тиосульфатный эфир **70** представляет

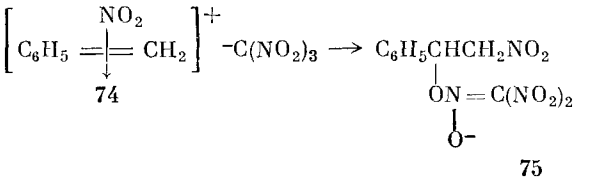
$$\underset{\mathbf{67}}{C(NO_2)_2{=}CHCH_2Y} + S_2O_3^{2-} \longrightarrow \underset{\mathbf{70}}{^-C(NO_2)_2CHCH_2Y} \quad (94)$$
$$\qquad\qquad\qquad

фенил-β-нитроэтокси)-3,3-динитро-5-фенилизоксазолидин (**73**):



$$C(NO_2)_4 + 2C_6H_5CH=CH_2 \rightarrow \underset{\textbf{73}}{(NO_2)_2\,N\,(H_5C_6)\,O\,OCH(C_6H_5)CH_2NO_2} \qquad (98)$$

Они предположили, что реакция протекает через стадию образования ионной пары π-комплекса **74**, который распадается и дает нитроновый эфир **75**, а не продукт С-алкилирования тринитрометильного аниона [33]):

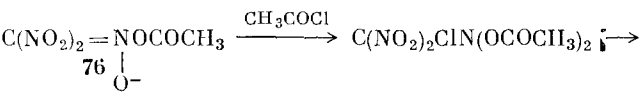


$$\underset{\textbf{74}}{\left[C_6H_5\text{–}CH(NO_2)\text{–}CH_2\right]^+}\ {}^-C(NO_2)_3 \rightarrow \underset{\textbf{75}}{C_6H_5CHCH_2NO_2\ (ON=C(NO_2)_2,\ O^-)} \qquad (99)$$

Изоксазолидин **73** является продуктом 1,3-диполярного присоединения **75** к второй молекуле стирола. Эта реакция была распространена этими исследователями [118] на ряд олефиновых субстратов. Они также наблюдали, что использование радикальных или ионных катализаторов не оказывает практически никакого влияния на выход продукта. Это показывает, что первая стадия реакции состоит в образовании π-комплекса тетранитрометана и олефина, который затем перегруппировывается в ионную пару π-комплекса **74** [117].

Другие примеры реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к олефинам с использованием производных тринитрометана описаны Тартаковским и сотр. [119—121]. Эти авторы использовали О-метиловый эфир тринитрометана в качестве 1,3-диполярного компонента и получили ряд 5-замещенных N-метокси-3,3-динитроизоксазолидинов. Они также установили, что О-метиловый эфир тринитрометана разлагается при комнатной температуре; основным продуктом разложения является 2,2,2-тринитроэтанол [122].

Шевелев и др. [123, 124] провели ацилирование тринитрометильного иона, однако вместо О-ацетильного производного **76** они получили смешанный ангидрид хлорформилнитроловой и уксусной кислот (**77**). Предполагается следующий механизм образования ангидрида **77** [34]):



$$\underset{\textbf{76}}{C(NO_2)_2=NOCOCH_3\ (O^-)} \xrightarrow{CH_3COCl} C(NO_2)_2ClN(OCOCH_3)_2 \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\textbf{77}}{C(NO_2)Cl=NOCOCH_3} + CH_3CO_2NO_2 \qquad (100)$$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Schischkoff O.*, Ann. Chem., **101**, 216 (1857).
2. *Hantzsch A., Rinckenberger A.*, Chem. Ber., **32**, 628, 637 (1899); *Hantzsch A., Caldwell R.*, Chem. Ber., **39**, 2474 (1906); 45, 110 (1912); 54, 2617 (1921).
3. Трофейный доклад BIOS 1919/22, 1G, 3 июля 1946 г.
4. Nitro Paraffins (Feuer H., Ed.), Tetrahedron, **19**, Suppl. 1 (1963).
5. Nitro Compounds (Urbanski T., Ed.), Tetrahedron, Suppl. 1 (1964).
6. *Шевхеймер Г. А., Пятаков Н. Ф., Новиков С. С.* Усп. хим., **28**, 485 (1959).
7. *Noble P., Jr., Borgardt F. G., Reed W. L.*, Chem. Rev., **64**, 19 (1964).
8. *Иоффе С. Л., Тартаковский В. А., Новиков С. С.*, Усп. хим., **35**, 19 (1966).
9. *Ерашко В. И., Шевелев С. А., Файнзильберг А. А.*, Усп. хим., **35**, 1740 (1966).
10. *Перекалин В. В.*, Непредельные нитросоединения. Госхимиздат, Л., 1961.
11. *Fauth M. I., Richardson A. C., Nauflett G. W.*, Anal. Chem., **38**, 1947 (1966).
12. *Henne A. L., Fox C. J.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2323 (1951).

13. *Hine J., Bailey W. C.*, J. Org. Chem., **26**, 2098 (1961).
14. *Kaplan L. A., Pickard H. B.*, неопубликованные результаты.
15. *Pearson R. G., Dillon R. L.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2439 (1953).
16. *Hall T. N.*, J. Org. Chem., **29**, 3587 (1964).
17. *Dickens B.*, Chem. Comm, **1967**, 246.
18. *Григорьева Н. В., Марголис Н. В., Шохор И. Н., Целинский И. В., Мельников В. В.*, ЖСХ, 8, 175 (1967).
19. *Kaplan L. A., Pickard H. B.*, Тезисы статей 152-го собрания Амер. хим. общества, сент. 1966 г., статья S9.
20. *Liebermann S. V., Wagner E. C.*, J. Org. Chem., **14**, 1001 (1949).
21. *Bergmann E. D., Ginsburg D., Pappo R.*, Органические реакции, т. X, John Wiley and Sons, New York, 1959, стр. 179 и сл.
22. *Ингольд К. К.*, Механизмы реакций и строение органических соединений, 1953, разд. 7.
23. *Kamlet M. J., Glover D. J.*, J. Am. Chem. Soc., **78**, 4556 (1956).
24. *Schmidt U., Kubitzek H.*, Chem. Ber., **93**, 866 (1960).
25. *Hine J., Kaplan L. A.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2915 (1960).
26. *Kaplan L. A., Kamlet M. J.*, J. Org. Chem., **27**, 780 (1962).
27. *Kaplan L. A.*, J. Org. Chem., **29**, 2256 (1964).
28. *Kamlet M. J., Kaplan L. A.*, J. Org. Chem., **28**, 2128 (1963).
29. *Kaplan L. A., Glover D. J.*, J. Am. Chem. Soc., 88, 84 (1966).
30. *Новиков С. С., Никонова Л. А., Словецкий В. И.*, Изв. АН СССР, ОХН, 395 (1965).
31. *Николаева А. Д., Попов Л. К., Камай Г. К.*, ЖОрХ, **2**, 1369 (1966).
32. *Новиков С. С., Бабиевский К. К., Шевелев С. А., Иванова И. С., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1853 (1962).
33. *Новиков С. С., Файнзильберг А. А., Шевелев С. А., Корсакова И. С., Бабиевский К. К.*, ДАН СССР, **124**, 589 (1959).
34. *Новиков С. С., Файнзильберг А. А., Шевелев С. А., Корсакова И. С., Бабиевский К. К.*, ДАН СССР, **132**, 846 (1960).
35. *Kamlet M. J., Dacons J. C., Hoffsommer J. C.*, J. Org. Chem., **26**, 4881 (1961).
36. *Borgardt F. G., Seeler A. K., Noble P., Jr.*, J. Org. Chem., **31**, 2806 (1961).
37. *Новиков С. С., Никонова Л. А., Словецкий В. И., Иванова И. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1066 (1965).
38. *King R. N., Tesow G. C., Moore D. R.*, J. Org. Chem., **32**, 1091 (1967).
39. *Gold M. H., Frankel M. B., Linden G. B., Klager K.*, J. Org. Chem., **27**, 334 (1962).
40. *Hill M. E.*, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3020 (1953).
41. *Шрейберт А. И., Елсаков Н. В., Хардин А. Н., Ермарченко В. И.*, ЖОХ. **3**, 1755 (1967).
42. *Schechter H., Ley D. E., Zeldin L.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 3664 (1952).
43. *Feuer H., Kucera T.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5740 (1955).
44. *Каплан Л. А.*, неопубликованные результаты.
45. *Rondestvedt C. S., Jr., Stiles M., Krieger A. L.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1., 197 (1963).
46. *Hall T. N.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 115 (1963).
47. *Brown H. C., Fletcher R. S., Johannesen R. B.*, J. Am. Chem. Soc., **73**, 212 (1951).
48. *Hall T. N.*, J. Org. Chem., **29**, 3587 (1964).
49. *Hall T. N.*, J. Org. Chem., **30**, 3157 (1965).
50. *Feuer H., Hass H. B., Lowrey R. D.*, J. Org. Chem., **25**, 2070 (1960).
51. *Hill M. E.*, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2329 (1954).
52. *Klager K., Kispersky J. P.*, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5433 (1955).
53. *Kissinger L. W., Schwartz M., McQuistion W. E.*, J. Org. Chem., **26**, 5203 (1961).
54. *Hall T. N.*, J. Org. Chem., **33**, 4557 (1968).
55. *Хилл М. Е.*, неопубликованные результаты.
56. *Shipp K. G., Hill M. E.*, J. Org. Chem., **31**, 853 (1966).
57. *Новиков С. С., Шеехгеймер Г. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 307 (1960).
58. *Hill M. E.*, пат. США 3306939 (1967); Chem. Abst.; **66**, 104676 (1967).
59. *Hill M. E.*, J. Org. Chem., **30**, 411 (1965).
60. *Baum K.*, J. Org. Chem., **33**, 1293 (1968).
61. *Straus F., Blankenhorn H.*, Ann. Chem., **415**, 232 (1918).
62. *Новиков С. С. Шеехгеймер Г. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 2026 (1960).
63. *Alexander E. R., Underhill E. J.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 4014 (1949).
64. *Frankel M. B., Klager K.*, J. Chem. Eng. Data, **7**, **412** (1962).
65. *Schenck R., Wetterholm G. A.*, пат. США 2731460 (1956); Chem. Abst., **50**, 7125 (1956).
66. *Murray W. J., Sauer C. W.*, пат. США 3006957 (1961); Chem. Abst., **56**, 2330 (1962).
67. *Feuer H., Swarts W. A.*, J. Org. Chem., **27**, 1455 (1962).
68. *Feuer H., Lynch-Hart U. E.*, J. Org. Chem., **26**, 391 (1961).
69. *Feuer H., Lynch-Hart U. E.*, J. Org. Chem., **26**, 587 (1961).
70. *Shechter H., Cates H. L.*, J. Org. Chem., **26**, 51 (1961).
71. *Hammond G. S., Emmons W. D., Parker C. O., Graybill B. M., Waters J. H., Hawthorne M. F.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 177 (1963).

72. *Holahan F., Castorina T., Autera J., Helf S.* J. Am. Chem. Soc., 84, 756 (1962).
73. *Reich W. S., Rose G. G., Wilson W.*, J. Chem. Soc., **1947**, 1234.
74. *Kornblum N., Smiley R., Blackwood R. K., Iffland D. C.*, J. Am. Chem., Soc., **77**, 6269 (1955).
75. *Kerber R. C., Urry G., Kornblum N.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 4520 (1965).
76. *Словецкий В. И., Тартаковский В. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1400 (1962).
77. *Новиков С. С., Годовикова Т. И., Тартаковский В. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 505 (1960).
78. *Новиков С. С., Годовикова Т. И., Тартаковский В. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 863 (1960).
79. *Новиков С. С., Годовикова Т. И., Тартаковский В. А.*, Изв. АН СССР, ОХН, 669 (1960).
80. *Тартаковский В. А., Новиков С. С., Годовикова Т. И.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1042 (1961).
81. *Новиков С. С., Тартаковский В. А., Годовикова Т. И., Грибов Б. Г.*, Изв. АН СССР, ОХН, 272 (1962).
82. *Тартаковский В. А., Грибов Б. Г., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1074 (1965).
83. *Новиков С. С., Тартаковский В. А., Годовикова Т. И., Грибов Б. Г.*, Изв. АН СССР, ОХН, 272 (1962).
84. *Зефиров Н. С., Приказчикова Л. П., Юрьев Ю. К.*, ДАН СССР, **152**, 869 (1963).
85. *Levering D. R* , J. Org. Chem., **27**, 2930 (1962).
86. *Kaplan R. B., Schechter H.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 3535 (1961).
87. *Plumer C. W.*, пат. США 2991315 (1961); Chem. Abst., **67**, 53650 (1967).
88. *Hunter L.*, J. Chem. Soc., **123**, 543 (1923).
89. *Parker C. O., Emmons W. D., Pagano A. S., Rolewicz H. A., McCallum K. S.*, Tetrahedron, **17**, 79 (1962).
90. *Orton K. L., McKie P. V.*, J. Chem. Soc., **117**, 283 (1920).
91. *Darzens G., Levy M.*, Compt. Rend., **229**, 1081 (1949).
92. *Словецкий В. И. Шляпочников В. А., Бабиевский К. К., Файнзильберг А. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1709 (1960).
93. *Словецкий В. И., Шляпочников В. А., Шевелев С. А., Файнзильберг А. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, ОХН, 330 (1961).
94. *Kamlet M. J.. Glover D. J.*, J. Org. Chem., **27**, 537 (1962).
95. *Glover D. J.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 219 (1963).
96. *Kamlet M. J.. Kaplan L. A., Dacons J. C.*, J. Org. Chem., **26**, 4371 (1961).
97. *Glover D. J.*, J. Org. Chem., **29**, 990 (1964).
98. *Glover D. J., Kamlet M. J.*, J. Org. Chem., **26**, 4734 (1961).
99. *Львова М. Ш., Словецкий В. И., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 649 (1966).
100. *Leffler J. E., Grunwald E.*, Rates and Equilibria of Organic Reactions, John Wiley and Sons, New York, 1963, pp. 251 et seg.
101. *Глазер Д. Дж.*, неопубликованные результаты.
102. *Sager W. F., Hoffsommer J. C.*, J. Phys. Chem., **73**, 4155 (1969).
103. *Edwards J. O., Pearson R. G.*, J. Am. Chem. Soc., 84, 16 (1962).
104. *Каплан Л. А., Пикард Х. Б.*, неопубликованные результаты.
105. *Zeldin L., Schechter H.*, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4708 (1957).
106. *Adolph H. G., Kamlet M. J.*, J. Org. Chem., **34**, 45 (1969).
107. *Meisenheimer J.*, Chem. Ber., **36**, 434 (1903).
108. *Meisenheimer J., Schwarz M.*, Chem. Ber., **39**, 2546 (1906).
109. *Kamlet M. J., Dacons J. C.*, J. Org. Chem., **26**, 3005 (1961).
110. *Burlinson N. E., Kaplan L. A., Moniz W. B., Poranski C. F.*, Тезисы статей 4-го Среднеатлантического регионального совещания Амер. хим. общества, 1969, стр. 74.
111. *Holden J. R., Dickenson C.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 1975 (1968).
112. *Каплан Л. А.*, Тезисы статей 4-го Среднеатлантического регионального совещания Амер. хим. общества, 1969, стр. 90.
113. *Klager K., Kispersky J. P., Hamel E.*, J. Org. Chem. **26**, 4368 (1961).
114. *Frankel M. B.*, J. Org. Chem., **23**, 813 (1958).
115. *Winters L. J., McEwen W. E.*, Tetrahedron, **19**, Suppl. 1, 49 (1963).
116. *Новиков С. С., Беликов В. М., Демьяненко Ф. В.*, Изв. АН СССР, ОХН, 1295 (1960).
117. *Алтухов К. В., Тартаковский В. А., Перекалин В. В., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 197 (1967).
118. *Алтухов К. В., Перекалин В. В.*, ЖОрХ, **3**, 2003 (1967).
119. *Тартаковский В. А., Членов И. Е., Смагин С. С., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 583 (1964).
120. *Тартаковский В. А., Членов И. Е., Лагодзинская Г. В., Новиков С. С.*, ДАН СССР, **161**, 136 (1964).
121. *Тартаковский В. А., Лукьянов О. А., Шлыкова Н. И., Новиков С. С.*, ЖОрХ, **4**, 231 (1968).

122. *Тартаковский В. А., Иоффе С. Л., Шитов О. И., Смагин С. С., Членов И. Е.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1614 (1967).
123. *Шевелев С. А., Ерашко В. И., Санков Б. Г., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1630 (1967).
124. *Шевелев С. А., Ерашко В. И., Санков Б. Г., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 382 (1968).

[1]) Это утверждение автора не совсем верно. Большинство динитрометильных анионов по нуклеофильности сравнимо или уступает тринитрометильному аниону; аномально высокая нуклеофильность последнего обусловлена особенностями его пространственного строения [*Крылов В. К., Целинский И. В., Багал Л. И., Козлова М. Ф.*, Реакционная способность органических соединений, **7**, 612 (1970); *Дронов В. Н., Целинский И. В.*, Реакционная способность органических соединений, 8, 907 (1971)].— *Прим. перев.*

[2]) Некопланарность одной из нитрогрупп аниона тринитрометана в растворах экспериментально доказана анализом колебательных спектров (*Шохор И. Н., Целинский И. В., Гальковская А. Г., Мельников В. В.*, ЖОрХ, **3**, 489 (1967); *Шляпочников В. А., Оленева Г. И., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, № 11, 2603).— *Прим. перев.*

[3]) Аналогично построен анион тринитрометана в его рубидиевой и цезиевой солях, где углы поворота одной из нитрогрупп составляют соответственно 43 и 75 °С [*Григорьева Н. В., Марголис Н. В., Шохор И. Н., Мельников В. В., Целинский И. В.*, Ж. структ. химии, **7**, 278 (1966); *Григорьева Н. В., Марголис Н. В., Шохор И. Н., Целинский И. В., Мельников В. В.*, Ж. структ. химии, 9, 550 (1968)].— *Прим. перев.*

[4]) Скорость присоединения тринитрометильного аниона к метилакрилату лишь в 2 раза меньше, чем для анионов 1,1-динитроэтана и 1,1-динитропропана [*Крылов В. К., Целинский И. В., Багал Л. И., Козлова М. Ф.*, Реакционная способность органических соединений, **7**, 612 (1970); *Kaplan L. A., Pickard H. B.*, J. Am. Chem. Soc., 93, 3447 (1971)].— *Прим. перев.*

[5]) Недавно было показано, что соли 1,1-динитрометильных соединений легко можно превратить в соответствующие 1,1,1-тринитрометильные производные действием FNO_2 (*Гафуров Р. Г., Федоров Б. С., Еременко Л. Т.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1971**, № 7, 1594).— *Прим. ред.*

[6]) Такое объяснение представляется нам малоубедительным, так как оно предполагает нуклеофильную атаку по атому кислорода нитрогруппы, который сам обладает нуклеофильными свойствами.— *Прим. ред.*

[7]) Это подтверждается наблюдавшимся авторами работы [37] кислотным катализом присоединения тринитрометильного аниона к акриламиду в интервале pH 0,5—0,8.— *Прим. перев.*

[8]) Для Y = CH_2 эти константы определены в интервале температур 10—50 °С; значения энтальпии и энтропии реакции составляют соответственно —2,1 ± 0,3 ккал/моль и 36,4 ± 1,0 энтр. ед. [*Крылов В. К., Целинский И. В.*, Реакционная способность органических соединений, **7**, 78 (1970)].— *Прим. перев.*

[9]) Существует линейная корреляция между логарифмами констант равновесия диссоциации 2-замещенных 2,2-динитроэтанолов и значениями pK_a соответствующих 1,1-динитроалканов с угловым коэффициентом, близким к —1 [*Беликов В. М., Белоконь Ю. Н., Мартинкова И. С., Фалеев Н. Г.*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 2136; *Крылов В. К., Целинский И. В.*, Реакционная способность органических соединений, **7**, 78 (1970)].— *Прим. перев.*

[10]) Недавно было показано, что реакция присоединения динитрометильных анионов к альдегидам подвержена общему кислотному катализу (*Беликов В. М., Белоконь Ю. Н., Фалеев Н. Г., Максаков В. А.*, Изв. АН СССР, **1972**, 289).— *Прим. перев.*

[11]) Исследование механизма обратной реакции — гидролиза оснований Манниха — показало, что в зависимости от pH среды и основности аминного компонента может реализоваться как моно-, так и бимолекулярный распад оснований Манниха, где в качестве атакующего нуклеофила выступает гидроксил-ион. В соответствии с принципом микроскопической обратимости это означает, что при более высоких значениях pH прямая реакция Манниха может протекать как бимолекулярное нуклеофильное замещение гидроксильной группы метилольного производного амина тринитрометильным анионом. Значение pH, при котором происходит изменение механизма, понижается при уменьшении основности аминного компонента [*Гидаспов Б. В., Иванов П. А., Поваров Ю. А., Селиванов В. Ф.*, Реакционная способность органических соединений, 8, 49 (1971)].— *Прим. перев.*

[12]) Точнее, стабильных как метилениммониевого, так и тринитрометильного ионов.— *Прим. ред.*

[13]) Взаимодействие ртутной соли тринитрометана с алкилиодидами в водной среде проходит по схеме С-алкилирования, при этом образуются соответствующие гомологи тринитрометана (*Фридман А. Л., Ившина Т. Н., Волкова Н. Я., Ившин В. П., Тартаковский В. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 1894).— *Прим. ред.*

[14]) Двойственная реакционная способность тринитрометильного аниона впервые экспериментально установлена В. А. Тартаковским, И. Е. Членовым и др. Им удалось химическими и спектральными методами зафиксировать образование метилового эфира динитрометаннитроновой кислоты при взаимодействии тринитрометана с диазометаном (*Тартаковский В. А., Членов И. Е., Смагин С. С., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1964**, 583; *Тартаковский В. А., Членов И. Е., Лагодзинская Г. В., Новиков С. С.*, ДАН СССР, сер. хим., **1965**, 136, 161).— *Прим. ред.*

[15]) Алкилирование серебряной соли тринитрометана первичными алкилгалогенидами протекает одновременно по двум направлениям — С- и О-алкилирования, тогда как вторичные и третичные галоидные алкилы дают в этой реакции только О-алкилпроизводные. Соответствующие нитроновые эфиры во всех случаях фиксировались в виде их аддуктов с олефинами (*Шевелев С. А., Ерашко В. И., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1968**, 447, 2113, 2117). О влиянии растворителей на направление алкилирования тринитрометильного аниона см. работу (*Онищенко А. А., Тартаковский В. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 948).— *Прим. ред.*

[16]) Изучение кинетики реакции калиевой соли тринитрометана с первичными алкилиодидами в ацетоне показало, что эта реакция имеет второй порядок и представляет собой бимолекулярное нуклеофильное замещение (*Ерашко В. И., Словецкий В. И., Шевелев С. А., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1971**, 720).— *Прим. ред.*

[17]) Сравнительно недавно Новиков и сотрудники показали, что серебряная соль тринитрометана образует с ацетонитрилом, а также рядом других электронодонорных соединений комплексы типа $[L\cdot Ag]^+[C(NO_2)_3]^-$ (*Фридман А. Л., Ившина Т. Н., Ившин В. П., Тартаковский В. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 2336).— *Прим. ред.*

[18]) Это утверждение автора ошибочно. Нитраты в данном случае образуются исключительно в результате алкилирования нитрата серебра, образующегося в реакционной смеси по уравнению (49) (*Ерашко В. И., Шевелев С. А., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1968**, 2117). Нитроновый эфир разлагается не по уравнению (50), а по следующей схеме [122]:

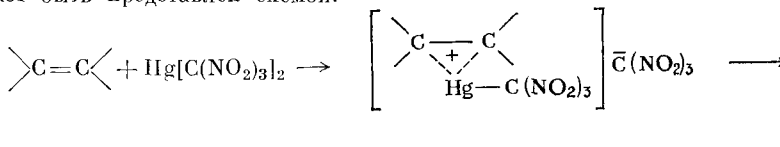
$$44 \longrightarrow CH_2O + [HON{=}C(NO_2)_2] \xrightarrow{[O]} [HC(NO_2)_3] \xrightarrow{CH_2O} (NO_2)_3CCH_2OH.$$ — *Прим. ред.*

[19]) Недавно установлено, что связь между компонентами комплекса осуществляется в результате взаимодействия атома ртути с нитрогруппой ароматического соединения (*Оленева Г. И., Ившина Т. Н., Шляпочников В. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 2822). Ртутная соль тринитрометана, или правильнее *бис*-(тринитрометил)ртуть, обладает уникальными комплексообразующими свойствами и способна образовывать вполне устойчивые комплексы с самыми различными электронодонорными органическими соединениями, в том числе алифатическими первичными, вторичными и третичными нитросоединениями и вторичными нитраминами. В большинстве комплексов сохраняется ковалентная связь между атомами ртути и атомами углерода тринитрометильных групп (*Фридман А. Л., Ившина Т. Н., Тартаковский В. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1968**, 2839; **1969**, 2304).— *Прим. ред.*

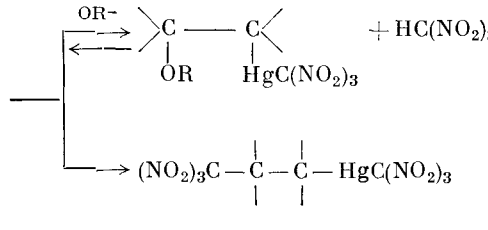
[20]) В реакцию могут быть вовлечены как моно-, так и полиалкилзамещенные олефины; кроме того, установлено, что изобутилен дает продукты присоединения (*Тартаковский В. А., Никонова Л. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 706).— *Прим. ред.*

[21]) Соединения этого типа образуются при обработке соответствующих 1,1,1-тринитропроизводных спиртовой щелочью в присутствии гидроксиламина с последующим подкислением (*Тартаковский В. А., Савостьянова И. А., Грибов Б. Г., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1963**, 1328).— *Прим. ред.*

[22]) Механизм взаимодействия *бис*-(тринитрометил)ртути с олефинами в общем случае может быть представлен схемой:

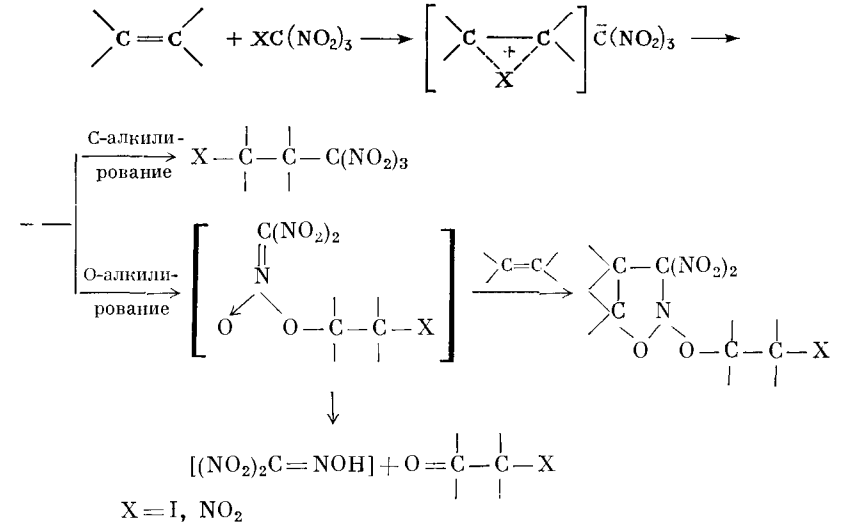


59



Первой стадией реакции является образование меркурониевого катиона типа **59**, причем для этого не обязательна предварительная диссоциация *бис*-(тринитрометил)ртути, так как присоединение гладко идет в таких растворителях, как бензол или CCl_4 (*Тартаковский В. А., Никонова Л. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 706). Вторая стадия — С-алкилирование аниона тринитрометана ионом **59**. Если реакция проводится в растворителе, обладающем нуклеофильными свойствами, то возможно и его взаимодействие с ионом **59**. Однако образующиеся при этом продукты, как правило, легко подвергаются в условиях реакции разложению на исходные компоненты. Это приводит к тому, что в любых растворителях конечным продуктом реакции оказывается соединение типа **48** или **49**.

Данная реакция является частным случаем взаимодействия производных тринитрометана типа $XC(NO_2)_3$ (где X — частица, образующая сравнительно устойчивый катион) с олефинами. Однако в отличие от *бис*-(тринитрометил)ртути взаимодействие соответствующих катионов с анионом тринитрометана может идти как по схеме С-, так и О-алкилирования; образующиеся в последнем случае нитроновые эфиры могут вступать в реакцию 1,3-циклоприсоединения со второй молекулой олефина, давая производные 3,3-динитроизоксазолидина, либо распадаться с образованием карбонильных соединений:



X = I, NO_2

Направление реакции зависит от строения олефина и природы растворителя (*Тартаковский В. А., Никонова Л. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 1290; *Тартаковский В. А., Файнзильберг А. А., Гулевская В. И., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 621; *Алтухов К. В., Тартаковский В. А., Перекалин В. В., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 197; *Тартаковский В. А., Буевич В. А., Алтухов К. В., Перекалин В. В.*, ЖОрХ, **7**, 1080 (1971); *Буевич В. А.*, диссертация, Л., 1970).— *Прим. ред.*

[23]) Недавно проведенное исследование реакции Меера показало, что она протекает по анион-радикальному цепному механизму [*Гидаспов Б. В., Целинский И. В., Базанов А. Г.*, ЖОрХ, **7**, 1303 (1971)].— *Прим. перев.*

[24]) Еще одним методом превращения нитроалканов в *гем*-динитроалканы является взаимодействие мононитросоединений с тетранитрометаном в щелочной среде [*Christen P., Riordan J. F.*, Anal, Chim. Acta, **51**, 47 (1970); *Jewett S. W., Bruice T. C.*, Biochemistry, **11**, 3338 (1972)]. Выходы продуктов достигают 60%. Как показали последние авторы, механизм реакции состоит в одноэлектронном окислении аниона мононитроалкана тетранитрометаном с образованием нитроалкильного радикала, аниона тринитрометана и радикала двуокиси азота. Рекомбинация нитроалкильного радикала и $NO_2^{\cdot}$ дает *гем*-динитроалкан. В качестве побочных образуются продукты сдваивания нитроалкильных радикалов (вицинальные динитроалканы) и продукты их дальнейших превращений.— *Прим. перев.*

[25]) См. примечание 5.

[26]) Шитов О. П., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А., Новиков С. С. (Изв. АН СССР, сер. хим., **1972**, 490) описали метод получения α-тринитрометилтетрагидрофурана и α-тринитрометилтетрагидропирана из соответствующих циклических эфиров и соединений типа $XC(NO_2)_3$ (где X = H, I, NO_2). Ими же предложен радикальный механизм реакции.— *Прим. ред.*

[27]) Во многих случаях идентификацию тринитрометильных соединений легко осуществить методом ИК-спектроскопии. Характерным признаком этого фрагмента являются три интенсивные полосы поглощения в области ~800, 1300 и 1600 $см^{-1}$. Сдвиги этих полос в зависимости от химического окружения группы $—C(NO_2)_3$ и агрегатного состояния вещества, как правило, незначительны [*Попов Е. М., Шляпочников В. А.*, Оптика и спектроскопия, **15**, 325 (1963); *Словецкий В. И.*, Усп. хим., **40**, 740 (1971)]. Как дополнительный критерий может быть использована величина интегральной интенсивности полосы в области 1600 $см^{-1}$, которая составляет около 30 000 ед. и достаточно постоянна (*Шляпочников В. А., Шевелев С. А., Ерашко В. И., Файнзильберг А. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, ОХН, **1962**, 1684). Для идентификации могут быть использованы и спектры КРС; наиболее сильными и достаточно стабильными для группы $—C(NO_2)_3$ являются линии ~830—860 и ~1350—1380 $см^{-1}$ (*Левин А. А., Хуторецкий В. И., Охлобыстина Л. В., Шляпочников В. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1971**, 2575).— *Прим. ред.*

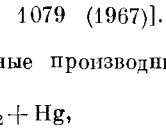
[28]) Исследование механизма взаимодействия тетранитрометана с фенолят-ионами показало, что эта реакция включает стадию одноэлектронного переноса с образованием феноксильного радикала и анион-радикала тетранитрометана, распадающегося на радикал NO_2 и анион тринитрометана. Последующее взаимодействие радикальных частиц приводит к образованию нитрофенолов и продуктов сдваивания феноксильных радикалов. Нитрит-ион возникает в результате переноса электрона от фенолят-иона на радикал NO_2. [*Bruice T. C., Gregory M. J., Walters S. L.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 1012 (1968)].— *Прим. перев.*

[29]) Превращение тринитрометильной группы в *гем*-динитрометильную можно осуществить и в кислой среде. Так, 1,1,1-тринитро-3-хлормеркурпропан при действии надазотистой кислоты дает 1,1-динитро-3-хлормеркурпропан (*Тартаковский В. А., ЧленовИ. Е., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1966**, 1842).— *Прим. ред.*

[30]) При действии галогенид-ионов (F^-, Cl^-, Br^-) на тринитрометильные соединения происходит замена нитрогруппы на атом соответствующего галогена. Эта реакция может служить препаративным способом получения α-галогендинитрометильных производных (*Файнзильберг А. А., Хисамутдинов Г. Х., Словецкий В. И.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 476; *Хисамутдинов Г. Х., Словецкий В. И., Львова М. Ш., Усышкин О. Г., Беспрозванный М. А., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 2553; *Хисамутдинов Г. Х., Словецкий В. И., Файнзильберг А. А., Львова М. Ш.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1971**, 1013).— *Прим. ред.*

[31]) По аналогичной схеме реагируют и производные 1,1-динитро-1-бромалканов:

$$BrC(NO_2)_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[ROH]{KOH} [K^+{}^-C(NO_2)_2CH(OR)]CH_2Br \xrightarrow[-KBr]{}$$



[*Тартаковский В. А., Онищенко А. А., Новиков С. С.*, ЖОрХ, **3**, 1079 (1967)].— *Прим. ред.*

[32]) *бис*-(Тринитрометил)ртуть дает с диазосоединениями стабильные производные 1,1-динитроэтилена, которые удалось выделить:

$$R'R''CN_2 + Hg[C(NO_2)_3]_2 \longrightarrow R'R''C{=}C(NO_2)_2 + R'R''C{=}O + N_2 + Hg,$$

где $R' = R'' = C_6H_6$, бифенилен.

(*Фридман А. Л., Ившин В. П., Ившина Т. Н., Тартаковский В. А., Новиков С. С.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1970**, 729). 1,1-Динитроэтилен образуется как промежуточный продукт и при взаимодействии тринитрометана и его галогенпроизводных с диазометаном:

$$HC(NO_2)_3 + CH_2N_2 \longrightarrow (NO_2)_2C{=}N(O)OCH_3 \xrightarrow{CH_2N_2} (NO_2)_2C{=}CH_2 + N_2 + CH_3ONO$$

(*Габитов Ф. А., Фридман А. Л.*, ЖОрХ, 4, 2259 (1968); *Онищенко А. А., Членов И. Е., Макаренкова Л. М., Тартаковский В. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1971**, 1560).— *Прим. ред.*

[33]) О реакции тетранитрометана с олефинами см. в примечании 22.— *Прим. ред.*

[34]) Взаимодействие солей тринитрометана с сульфенилхлоридами проходит по схеме С-сульфенирования и приводит к α-тринитроалкилсульфидам (*Ерашко В. И., Султанов А. В., Шевелев С. А., Файнзильберг А. А.*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1972**, 1226).— *Прим. ред.*

6

Аддукты полинитроароматических соединений

Т. ХОЛЛ

U. S. Naval Ordnance Laboratory, White Oak, Silver Spring, Maryland

Ч. ПОРАНСКИ, МЛ.

U. S. Naval Research Laboratory, Washington, D. C.

I. ВВЕДЕНИЕ

Полинитроароматические соединения реагируют с основаниями, образуя яркоокрашенные твердые вещества или растворы. Элементарный анализ твердых соединений или спектроскопический анализ растворов часто показывает вполне определенную и простую стехиометрию, но до сих пор природа связи в продукте или комплексе точно не установлена, хотя эти вопросы обсуждаются с 1882 г. [1,а]. За последнее время к реакциям полинитроароматических соединений с основаниями был проявлен значительный интерес, так как продукты этих реакций, по-видимому, относятся к соединениям того же типа, что и рассмотренные Баннеттом и др. [1,б] промежуточные продукты реакций нуклеофильного ароматического замещения.

Согласно определению Мулликена [2,а], продукты взаимодействия оснований с полинитроароматическими соединениями относятся к одному из типов комплексов с переносом заряда; они образуются в результате:

1) присоединения одной или более молекул основания к кольцу нитроароматического соединения;

2) отрыва протона от ядра или от заместителя, входящего в состав молекулы нитросоединения;

3) переноса электрона от основания к полинитроароматическому соединению с образованием анион-радикалов;

4) образования донорно-акцепторного комплекса между нейтральными молекулами [2,б]. В данной главе будут рассмотрены первые три типа взаимодействия. В работах [2,б-д] рассматриваются различные типы всех четырех видов взаимодействия.

II. РАВНОВЕСИЯ АЛКОКСИЛЬНЫХ И ГИДРОКСИЛЬНЫХ ИОНОВ

А. РАВНОВЕСИЯ АЛКОКСИЛЬНЫХ ИОНОВ

1. Структура продуктов

а. Ранние химические исследования. В 1895 г. Лобри де Брюйн и ван Линт [3] сообщили, что ими выделено и проанализировано красное твердое вещество, образующееся при взаимодействии метанольного раствора *симм*-тринитробензола с эквимолярным количеством едкого кали. Для этого вещества они предложили такую формулу:

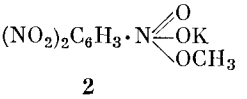
$$[C_6H_3(NO_2)_3KOCH_3]_2 \cdot H_2O$$

Согласно Мейеру [4,а], окрашивание, возникающее при действии избытка щелочи на *симм*-тринитробензойную кислоту, вызвано отрывом протона от ядра, и, следовательно, полученное де Брюйном соединение имеет формулу

$$C_6H_2K(NO_2)_3 + CH_3OH + {}^1/_2H_2O$$

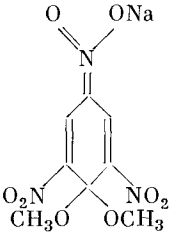
1

лу **1**. Однако де Брюйн утверждал, что отрыв протона маловероятен, так как при кипячении *симм*-тринитробензола и других полинитроароматических соединений с натрием в ксилоле водород не выделяется [5]. По мнению Ганча и Киселя [6], *симм*-тринитробензол и другие нитроароматические соединения реагируют с рассчитанным количеством метилата калия, присоединяя последний к нитрогруппе с образованием структур типа **2** [6].

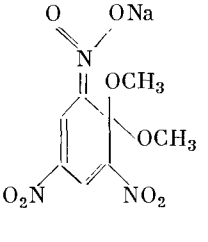


2

В 1898 г. Джексон и Бус сообщили, что продукты реакции ряда алкоголятов натрия с пикрилхлоридом, судя по результатам анализа, имеют структуру $C_6H_2(NO_2)_3OR \cdot NaOR$ (R = метил, этил, пропил, изоамил и бензил) [7]. В 1900 г. Джексон и Газзоло [8] высказали предположение, что продукт реакции метилового эфира пикриновой кислоты с метилатом натрия имеет структуру **3** или **4**:



3

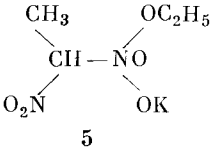


4

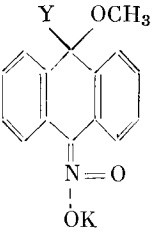
Они рассуждали следующим образом:

1. Две метильные группы эквивалентны. При «смачивании» выделенного ими соединения бензиловым спиртом оно превращается в соответствующее дибензильное производное, тогда как при кипячении последнего с метанолом регенерируется исходное диметильное производное. Они также установили, что в сравнимых условиях метиловый эфир пикриновой кислоты инертен по отношению к бензиловому спирту, а бензиловый эфир — по отношению к метанолу. Таким образом, эти авторы доказали, что какие-либо аналоги структуры **2** исключаются, так как иначе следует допустить возможность замещения только одной метильной группы на бензильную.

2. Интенсивная окраска исследуемого соединения может быть обусловлена также образованием хиноидных структур **3** или **4**, так как известно, что вещество со структурой **5** имеет бледно-желтую окраску.



5

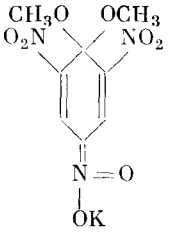


6а: Y = H

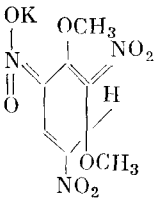
6б: Y = OCH_3

3. Рассматриваемое соединение моментально разлагается соляной кислотой до метилового эфира пикриновой кислоты, тогда как подкисление **5** дает устойчивую кислоту.

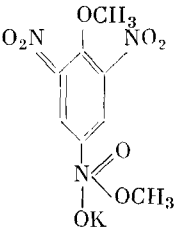
В 1902 г. Мейзенгеймер [9] сообщил о выделении аддуктов метилата калия с 9-нитроантраценом и 9-нитро-10-метоксиантраценом и предложил для этих продуктов структуры **6а** и **6б**. Мейзенгеймер считает, что структура диалкоксипроизводных, о которых сообщал Джексон [7], аналогична **6**; по-видимому, он не знал о работе Джексона, опубликованной в 1900 г. [8], в которой для диметоксипроизводного была предложена структура **7** [9].



7



8



9

Выделив этиловый эфир пикриновой кислоты с более чем 50%-ным выходом при подкислении аддуктов либо этилата калия и метилового эфира пикриновой кислоты, либо метилата калия и этилового эфира этой же кислоты Мейзенгеймер тем самым исключил для исследуемого вещества структуру **8** и предложенную Ганчем структуру **9**. Он считал, что **8** и **9** должны давать только метиловый эфир пикриновой кислоты. Он нашел также, что при подкислении аддукта этилата калия и изобутилового эфира пикриновой кислоты образуется смесь этилового и изобутилового эфиров этой кислоты, причем преобладает последний.

В 1903 г. Джексон и Ирл [10] нашли, что при подкислении аддукта метилового эфира пикриновой кислоты и изоамилата калия образуются в почти равном соотношении метиловый и изоамиловый эфиры пикриновой кислоты. Они также показали, что продукт не был эквимолярной смесью двух возможных симметричных алкоксильных аддуктов.

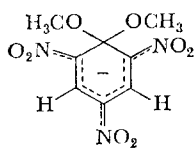
Таким образом, Джексон и Мейзенгеймер, по-видимому, независимо друг от друга пришли по существу к одним и тем же выводам относительно структуры комплексов алкоголятов с алкиловыми эфирами пикриновой кислоты, поэтому эти аддукты следует называть комплексами Джексона—Мейзенгеймера, а не комплексами Мейзенгеймера, как это обычно делают.

б. Дифракция рентгеновских лучей. Недавно опубликованные результаты исследований кристаллической структуры комплексов эфиров пикриновой кислоты и алкоголятов металлов подтвердили справедливость выводов Джексона — Мейзенгеймера [11, 12]. В настоящее время мы, безусловно, знаем, что металл в комплексах выступает как катион, а нитроароматическая часть несет формальный отрицательный заряд.

Так как наиболее надежные данные получены для комплекса этилового эфира пикриновой кислоты с этилатом калия ($r = 0{,}064$) [11], параметры именно этого комплекса будут здесь рассмотрены. Атом углерода C_1 кольца — тетраэдрический, связи C_1—C_2 и C_1—C_6 равны 1,514 Å, а угол C_2—C_1—C_6 равен 107,8°. Связи C_2—C_3 и C_5—C_6 короче нормальных ароматических связей и равны 1,347 Å в соответствии с гибридизационными изменениями атома C_1. Кольцо и замещающие нитрогруппы практически копланарны; нитрогруппы не вращаются свободно по отношению к плоскости кольца, как в исходном эфире [13]. Связь C—N у атома C_4 короче, чем другие две эквивалентные C—N-связи: 1,390 и 1,449 Å соответственно. Длина связи N—O для нитрогруппы,

связанной с атомом C_4, составляет 1,246 Å, другие связи N—O равны 1,226 Å. Используя структурные параметры этого комплекса и исходного эфира [13], Дестро и др. [11] вычислили, что образование комплекса между этиловым эфиром пикриновой кислоты и этоксильным ионом уменьшает электронный заряд кольца с 5,64 до 4,33 π-электронов (ср. [14]).

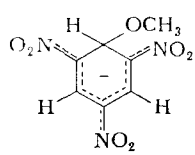
в. Ядерный магнитный резонанс. В 1964 г. Крэмптон и Гоулд [15] опубликовали величины химических сдвигов для метильных и ароматических протонов метилового эфира пикриновой кислоты и его комплекса с метилатом калия в растворе диметилсульфоксида: метиловый эфир 4,07 м. д. (интенсивность 3) и 9,07 м. д. (интенсивность 2); комплекс 3,03 м. д. (интенсивность 6) и 8,64 м. д. (интенсивность 2). Химические сдвиги выражены в миллионных долях приложенного поля с использованием тетраметилсилана в качестве внешнего стандарта. Крэмптон и Гоулд отметили, что изменения в химических сдвигах и относительных интенсивностях, вызываемые образованием комплекса, согласуются со структурой комплекса **10**, т. е. формулой Джексона — Мейзенгеймера, в которой нитроароматическая часть несет формальный отрицательный заряд. Отрицательный заряд усиливает экранирование протонов, имеющихся в анионной части, вызывая сдвиг резонанса в сторону



10

сильных полей. Отсутствие спин-спинового взаимодействия в спектре комплекса доказывает наличие эквивалентной пары протонов в кольце и эквивалентной пары метоксигрупп. Крэмптон и Гоулд отмечают, что полученные данные можно объяснить также наличием донорно-акцепторного комплекса метоксильного иона с метиловым эфиром пикриновой кислоты, в которой происходит быстрый обмен между метоксильным ионом и метокси-группой. Они, однако, исключают эту возможность, исходя из того, что растворы, содержащие как метиловый эфир пикриновой кислоты, так и его комплекс с метилатом, дают отдельные сигналы для этих двух веществ.

Крэмптон и Гоулд [15] сравнили также спектр *симм*-тринитробензола со спектром его комплекса с одной молекулой метилата калия в диметилсульфоксиде. Единственный резонансный сигнал *симм*-тринитробензола имеет химический сдвиг 9.21 м. д. В спектре комплекса наблюдается дублет с химическим сдвигом 8,42 м. д. (интенсивность 2), широкий пик с химическим сдвигом 6,14 м. д. (интенсивность 1) и четкий синглет с химическим сдвигом 3,10 м. д. (интенсивность 3). Спектр комплекса согласуется со структурой **11**.



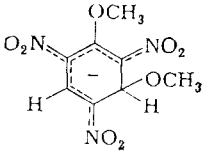
11

Сигнал с химическим сдвигом 6,14 м. д. (область метиновых протонов), несомненно, отвечает протону, связанному с атомом углерода, который при присоединении метилата становится тетраэдрическим. Уширение этого

сигнала авторы приписывают неразрешенному спин-спиновому взаимодействию с двумя другими протонами кольца. Сигнал этих протонов имеет химический сдвиг 8,42 м. д. и является дублетом из-за спин-спинового взаимодействия с метинильным протоном. Сигнал с химическим сдвигом 3,10 м. д. дают протоны метоксигруппы. Крэмптон и Гоулд отметили, что наблюдаемый спектр несовместим ни с предполагаемым спектром частицы, образующейся при отрыве протона кольца, ни со спектром комплекса, в котором сохраняется эквивалентность протонов кольца.

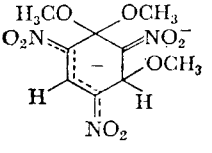
Вслед за работой Крэмптона и Гоулда появилось много статей по исследованию ЯМР-спектров продуктов взаимодействия алкоголятов с полинитроароматическими соединениями [16—27]. Многие данные при этом повторялись. Нужно сделать два замечания относительно этих работ:

1) Не следует считать, что в результате *начального* присоединения алкоксильного иона к полинитроароматическому соединению, находящемуся в растворе, будет обязательно образовываться та же самая частица, которая осаждается затем из раствора. Например, Сервис показал, что если к метиловому эфиру пикриновой кислоты в диметилсульфоксиде прибавить 1 экв. метилата натрия, вначале образуется соединение **12**; через 15 мин начальный



12

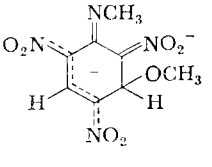
спектр изменяется и наблюдается спектр, характерный для термодинамически более устойчивой структуры **10** [17—23], которая и была выделена из раствора. Если к такому «состаренному» раствору прибавить более 1 экв метилата натрия, то образуется соединение **13**. Ранее Фостер и Файф [16] объяснили



13

эти спектральные изменения как прямую конверсию метилового эфира пикриновой кислоты в **10** и затем в **13**.

2) Пикрамид и его N-алкил- и N-арилпроизводные атакуются алкоголят-ионом в положения 3 и (или) 5 [21, 23]; атака в положение 1 никогда не наблюдалась. Ионизация протона NH обычно конкурирует с этим присоединением, и в некоторых случаях в избытке основания образуется ионизированный аддукт с заместителем в положении 3, т. е. **14** [21, 23].



14

В табл. 1 приведены химические сдвиги протонов кольца аддуктов с метоксигруппой в положении 3 для ряда пикрильных производных. Химический

Таблица 1

Химические сдвиги сигналов в спектрах аддуктов некоторых пикрильных производных с метоксигруппой в положении 3

R в	Среднее значение δ для протонов кольца [а]		Литература
	H_α	H_β	
H	8,45 (8,42)	6,16 (6,14)	15—17 (21)
OCH_3	8,42 (8,48)	6,13 (6,20)	16, 17, 25 (21)
NH_2	8,43 (8,61)	6,14 (6,14)	17, 23 (21)
$NHCH_3$	8,50 (8,48)	6,14 (6,16)	17, 23 (21)
$N(CH_3)_2$	8,49 (8,46)	6,18 (6,17)	23 (21)
NH^-	8,67	6,06	23
$N(CH_3)^-$	8,70 (8,64)	6,16 (6,10)	23 (21)
$N(C_6H_5)^-$	8,71 (8,68)	6,17 (6,18)	23 (21)

[а] В м. д. от внешнего стандарта $Si(CH_3)_4$; растворитель $(CH_3)_2SO$. В скобках приведены значения химического сдвига, полученные при использовании в качестве растворителя смеси $(CH_3)_2SO$ — CH_3OH (50 : 50 мол.%).

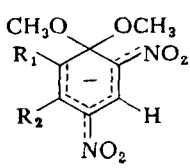
сдвиг метинильного протона H_β почти не зависит от структуры. В этой связи можно отметить, что для аддукта 9-нитроантрацена (**6а**) химический сдвиг сигнала метинильного протона равен 4.96 м. д. [25]. В табл. 2 даны хими-

Таблица 2

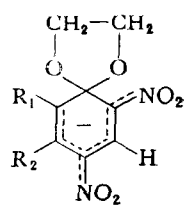
Химические сдвиги некоторых диметокси- и этилендиоксициклогексадиенидов

R_1	R_2 [а]	Средняя величина δ [б]				Литература
		3-H	R_1	R_2		
NO_2	H	8,67 (8,51)	—	8,67 (8,51)		14—17, 25 (14)
CN	H	8,74	—	8,29		14
H	H	8,70 (8,55)	5,08 (5,30)	7,25 (6,83)		14, 20, 22 (24)
	C_4H_4 [в]	9,33 (9,06)	—	—		25, 26,а (26,б)

[а] В соединениях следующей структуры:



или



[б] Химические сдвиги в м. д. от внешнего стандарта $Si(CH_3)_4$ в $(CH_3)_2SO$. Данные для спироэфира приведены в скобках.

[в] Аддукт 1-метокси-2,4-динитронафталина с метоксигруппой в положении 1.

ческие сдвиги протонов кольца некоторых нитроароматических комплексов, в которых две метоксигруппы связаны с одним углеродным атомом кольца, и комплексов, полученных циклизацией оксиэтилового эфира.

г. Инфракрасная спектроскопия. Для ряда эфиров пикриновой кислоты, 1-алкокси-2,4-динитробензолов и 1-алкокси-2,4-динитронафталинов ИК-спектры поглощения их аддуктов с алкоголятами совпадают с предполагаемым спектром продукта присоединения метилат-иона к углероду в положении 1 и явно отличаются от спектра исходного эфира [22, 26,а, 28, 29]. Указанное различие в ИК-спектрах было использовано как доказательство того, что эти аддукты не являются донорно-акцепторными комплексами [22, 26,а, 28]; спектры последних очень похожи на сумму спектров донора и акцептора [30]. В спектрах аддуктов наблюдается несколько новых сильных полос, характерных для кеталей, которые отсутствуют в спектрах исходных эфиров [19, 22, 28, 29]. Частоты полос как симметричных, так и антисимметричных валентных колебаний связей N—O в спектрах аддуктов эфиров пикриновой кислоты приблизительно на 50 $см^{-1}$ ниже частот соответствующих полос в спектрах исходных эфиров [28, 29].

д. Электронный парамагнитный резонанс. Установлено, что растворы *м*-динитробензола в смесях *трет*-бутилат калия — *трет*-бутанол [31,а], *трет*-бутилат калия—*трет*-бутанол — диметилсульфоксид [31,б] и в ацетонитриле в присутствии основания [32] содержат анион-радикал *м*-динитробензола. Спектр 0,01 М раствора *м*-динитробензола в смеси диметилсульфоксид — *трет*-бутанол (80 : 20), содержащей 0,005 моль/л *трет*-бутилата калия, хорошо согласуется с теоретическим спектром, вычисленным для анион-радикала *м*-динитробензола [31,б]. Для этого анион-радикала приведены следующие величины констант сверхтонкого взаимодействия (мера взаимодействия между ядром и неспаренным электроном): $a_N = a_{4,6\text{-H}} = 4{,}28$ Гс, $a_{2\text{-H}} = 3{,}10$ Гс, $a_{5\text{-H}} = 1{,}05$ Гс [31,б]. Анион-радикал *м*-динитробензола может также образовываться при реакции с целым рядом доноров карбанионов [31,б].

Однако в смеси *трет*-бутилат калия — *трет*-бутанол — диметилсульфоксид перенос электрона к *симм*-тринитробензолу не имеет места [31,б]. Найдено, что 2,4-динитротолуол и ряд *о*- и *п*-нитроалкилбензольных производных образуют в смеси *трет*-бутилат калия—*трет*-бутанол анион-радикалы [31,б]. 2,4-Динитротолуол образует анион-радикалы, по-видимому, в результате переноса электрона между ионизированными и неионизированными молекулами 2,4-динитротолуола.

е. Изотопный обмен. Крэмптон и Гоулд [33] показали, что окрашенные частицы, образующиеся в обратимой реакции метилата натрия и *м*-динитробензола в смеси тритиевых производных метанола и диметилсульфоксида, неактивны в процессе обмена атома водорода в положении 2 динитробензола [33]. Они нашли, что максимальная скорость обмена значительно ниже, чем скорость появления окраски. Динитробензол, регенерированный из обогащенного тритием раствора с достаточным, чтобы дать максимальный коэффициент экстинкции, количеством метилата натрия, все же содержал тритий после подавления реакции путем добавления протонной кислоты.

Активность *симм*-тринитробензола в процессе обмена водорода значительно ниже, чем активность *м*-динитробензола. Скорость обмена протонов *симм*-тринитробензола очень сильно зависит от условий реакции. Это соединение не подвергается водородному обмену в 8 М растворе едкого натра в D_2O [34] и в смеси пиридин — D_2O [35, 38], но оно значительно обогащается дейтерием в 0,02 М растворе NaOH в C_2H_5OD [36] и в 0,01 М растворе NaOD в смеси диметилформамид — D_2O (90 : 10) [37]. В последнем растворителе после 24-часовой выдержки при комнатной температуре тринитробензол дейтерируется на 93,8%, тогда как равновесная величина составляет 96,9% [37]. Бунцель и Саймонс [37] предположили, что диполярный растворитель, например диметилформамид, увеличивает нуклеофильность OD^- и скорость обмена [37]. В то же время *симм*-тринитротолуол в 0,1 М растворе NaOD

в смеси диметилформамид — D_2O (90 : 10) при комнатной температуре обменивает свои метильные протоны, а не протоны кольца [39].

ж. Корреляции функции кислотности. Коэффициенты ионизации для процесса отрыва протона от ароматического углеводорода ArH можно коррелировать с функцией кислотности H_- [40]:

$$H_- \equiv pK_{ArH} + \log([Ar^-]/[ArH]), \quad (1)$$

где K_{ArH} — константа ионизации для ArH. Некоторые авторы используют символ H_M вместо H_- (см. разд. II, А.2,б). Коэффициенты ионизации для реакции присоединения метоксильного иона можно скоррелировать с функцией кислотности J_- [41, 42]:

$$J_- \equiv pK + \log([ArH \cdot OCH_3^-]/[ArH]), \quad (2)$$

где K — константа равновесия, изображенного уравнением (3), а коэффициент ионизации относится к равновесной реакции (4).

$$ArH + CH_3OH \rightleftarrows ArH \cdot OCH_3^- + H^+ \quad (3)$$

$$ArH + CH_3O^- \rightleftarrows ArH \cdot OCH_3^- + м\text{-}CH_3OH \quad (4)$$

2,4-Динитроанилин, для которого первичной реакцией с метильным ионом является ионизация аминного протона [21], был использован для установления шкалы кислотности H_- [43, 44]. Спектрофотометрические данные показывают, что при концентрации метоксильного иона выше 2 моль/л может иметь значение другая реакция. Примеры корреляций функции кислотности для равновесия нитроароматическое соединение — алкоксильный ион можно найти в работе Рочестера [45]. Последовательные равновесия для реакций метоксильного иона с пикрат-ионом и с аддуктом метоксигруппы по положению 1 метилового эфира пикриновой кислоты контролируются J_-, а не H_-.

2. Спектрофотометрический метод изучения равновесия

а. Специфические проблемы. За последние 15 лет опубликовано много работ, в которых рассматриваются электронные спектры основных растворов полинитроароматических соединений. Спектрофотометрический метод часто используется для «идентификации» типа или типов частиц, присутствующих в таких растворах. Например, сходство спектров *симм*-тринитробензола и метилового эфира пикриновой кислоты в метанольном растворе метилата натрия было использовано как доказательство того, что тринитробензол образует аддукт с метоксигруппой, находящейся в положении 2 [46,а]. Спектрофотометрические измерения поглощающей способности алкоксильных растворов полинитроароматических соединений применялись для установления термодинамических и псевдотермодинамических характеристик рассматриваемых реакций. К сожалению, в связи с самой природой активности полинитроароматических соединений эти величины в лучшем случае являются полуколичественными, и поэтому их интерпретация сомнительна. Рассмотрим некоторые типы реакций, поддающиеся интерпретации:

1. Распад реагента и (или) продукта. Хорошо известно, что в полинитроароматическом соединении заместитель, например галоген, может подвергаться легкому нуклеофильному замещению. К сожалению, довольно общей реакцией полинитроароматических производных является нуклеофильное замещение нитрогруппы алкоксильным [46—49] и гидроксильным [50—52] ионами. Многие из этих реакций легко катализируются [48,в, 50,б-г, 52]. N,N-Диметилпикрамид реагирует с метоксильным ионом, образуя метиловый эфир пикриновой кислоты [46,б], а с гидроксильным ионом — пикрат-ион [50,а]. Излишне говорить, что эфиры ди- и тринитрофенолов подвергаются

гидролизу в присутствии гидроксильного иона [54] и переэтерификации в присутствии алкоксильного или феноксильного ионов [55—58].

2. Конкурирующие равновесные реакции. Изменения формы спектральной кривой со временем или в зависимости от концентрации основания трудно фиксировать, так как многие явно различные частицы имеют сходную абсорбционную способность. Поэтому, если исследуется только узкая полоса спектра, никаких изменений можно вообще не заметить.

3. Низкая концентрация основания. Чтобы можно было изучать равновесие более активного нитроароматического соединения, например метилового эфира пикриновой кислоты, концентрация метоксильного иона должна быть довольно низкой. Если не использовать буферных растворов, то результаты определения метоксильного иона при таких низких концентрациях, как правило, будут ошибочными.

4. Высокая концентрация основания. Равновесия, имеющие место в случае менее реакционноспособных динитроароматических соединений, например динитроанизола, следует изучать при таких высоких концентрациях основания, что необходимо знать функции кислотности. Поэтому точность интерпретации констант равновесия зависит от того, подходит ли выбранная функция кислотности; большое значение имеет также наклон графика зависимости коэффициента ионизации от функции кислотности.

5. Последовательные равновесные реакции. Константа равновесия реакции полинитроароматического соединения с алкоксильным ионом будет некорректной, если от наблюдения ускользнут последовательные равновесные процессы. Правильность косвенного вычисления коэффициентов экстинкции в очень большой степени зависит от последовательных равновесных реакций, так как взаимодействие со вторым метоксильным ионом приводит к сильному гипсохромному сдвигу $\lambda_{макс}$ (см. табл. 3).

Прямое определение коэффициента экстинкции для продукта реакции алкоксильного иона с полинитроароматическим соединением обычно не представляется возможным, поскольку при концентрации основания, необходимой для полной конверсии нитроароматического соединения в продукт, часто наблюдаются распад или последовательно протекающие равновесные реакции. Обычно используемым приемом является вычисление коэффициента экстинкции косвенным путем, методом экстраполяции с использованием уравнений Кетелаара [59] или Бенеши — Гильдебрандта [60]. Используя последнее уравнение, можно определить коэффициент экстинкции для комплекса состава 1 : 1 (C), образованного полинитроароматическим соединением (ArH) и алкоксильным ионом (RO^-). С этой целью строят график зависимости обратной величины кажущегося коэффициента молярной экстинкции комплекса C от обратной величины концентрации алкоксильного иона. Если ArH и RO^- не поглощают в рассматриваемом диапазоне длин волн и если формальная концентрация ArH гораздо меньше формальной концентрации алкоксильного иона, то должна получаться линейная зависимость. Точка пересечения, соответствующая $1/[RO^-] = 0$, и является обратной величиной истинного молярного коэффициента экстинкции комплекса C (ε), а наклон кривой равен $1/K\varepsilon$, где K—константа равновесия, выраженная в единицах концентрации. Многие авторы считают, что если зависимость Бенеши — Гильдебрандта имеет вид прямой, то стехиометрия реакции равна 1 : 1. Более сложная стехиометрия может быть установлена методом непрерывного варьирования, развитым Джобом [61]. Появление неизменяющейся изобестической точки [62, 63] является убедительным доказательством того, что отсутствуют конкурирующие или последовательные равновесные процессы. Наконец, следует упомянуть о том, что для некоторых реакций целесообразно определить стехиометрию из данных кинетических исследований, а константу равновесия рассчитывать как отношение констант скоростей прямой и обратной реакции.

Таблица 3

Сводные данные по величинам p*K*, корреляции кислотной функции и электронным спектрам некоторых ди- и тринитроароматических соединений в метаноле [а]

Нитроароматическое соединение [б]	p*K* (°C)	Функция кислотности	$\lambda_{макс}$, нм (log ε) для продукта [в]	Изобестическая точка, нм (log ε)	Литература
Амины					
Pi_2NH	4,21 (20)		420 (4,42)		64, б
$PiNHC_6H_5$	13,60 (20)		435	390 (4,07)	65, а
$PiNH_2$	15,34 (20)		410 (4,35)	335	65, а
$PiNH_2$	15,34 (20)		400 (4,47)	335	46, б
$PiN(CH_3)_2$	16,07 (25)				46, б
$DiNHC_6H_5$	17,16 (20)	H_M	510 (4,14) 405	300 (3,20) 380 (4,10)	65, б
$DiNH_2$ (1)	18,15 (25)	H_-	515 *383*	299 (3,55)	45
$DiNH_2$ (1)	18,35 (20)	H_M	510 (4,00) 390		65, б
$DiNH_2$ (2)	21,06 (25)	J_-	326 (4,34)	365 (4,12)	45
Эфиры					
$PiOCH_3$ (1)	13,03 (25)		410 (4,38) 486 (4,21) 250 (3,94)		53
$PiOCH_3$ (1)	13,58 (25) [г]				66
$PiOCH_3$ (2)	19,81 (25)	J_-	480	431 (4,10)	45
$PiOCH_3$ (3)	19,80 (25)	H_-	299		45
1-Метокси-2,4-динитронафталин	14,56 (25)		495 (4,47)		26, а
4-Циано-2,6-динитроанизол	16,53 (43) [д]		531,2 353,4		67
2,6-Динитроанизол (1)	19,01 (20)	H_M	595 (4,40) 350 (3,47) 300 (3,90)		68
2,6-Динитроанизол (2)	20,78 (20)	H_M	305 (4,26)		68
$DiOCH_3$ (1)	20,24 (25)	J_-	*500* (4,33) 345	316 (3,83)	45
$DiOCH_3$ (1)	19,62 (20)	H_M	500 (4,41) 340 (4,12)	315 (3,80)	68
$DiOCH_3$ (1)	20,48 (25) [е]		495		69
$DiOCH_3$ (1)	21,22 (25) [г]				69
$DiOCH_3$ (2)	21,66 (25)	J_-	302 (4,30)	329 (3,96)	45
$DiOCH_3$ (2)	22,24 (20)	H_M	305	330 (3,98)	68
PiO^- (1)	20,25 (25)	J_-	470	394 (4,00)	45
PiO^- (2)	17,69 (25)		394 (4,40)	408 343 292	45
Различные производные					
PiH	15,71 (20)		500 (4,26) *425**		65, а
PiH	15,73 (28)		500* *425* (4,49)		46, а
$DiNHN{=}CH(CH_2)_2CH_3$	15,92 (20)		500* *450**	415	65, а
$PiCH_3$	16,07 (20)		*520* (4,09) 420*		65, а
симм-Тринитроксилол	17,20 (20)		610		65, а

[а] Все величины p*K*, если не указан другой способ, определены из данных, полученных при спектрофотометрическом определении равновесия. Равновесные реакции нитроароматического соединения SH с метанолом являются либо процессами депротонизации кольца или заместителя в SH, либо процессами образования аддукта, т. е. $SH + CH_3OH \rightleftarrows S^- + CH_3OH_2^+$ или $SH + CH_3OH \rightleftarrows (SH \cdot CH_3O^-) + H^+$. Величины p*K* этих равновесий вычислены из констант равновесия реакции SH с CH_3O^- и константы автопротолиза метанола $1{,}2 \cdot 10^{-17}$ (20 °C), использованной Шаалем [64].

[б] Pi: 2,4,6-тринитрофенил; Di: 2,4-динитрофенил. Цифры в скобках, следующие за названием соединения, относятся к последовательным равновесным реакциям с метанолом. Например, первичная равновесная реакция нитроароматического соединения с метанолом, в результате которой образуется продукт C_1, обозначена (1); последующая равновесная реакция C_1 с метанолом, завершающаяся образованием C_2, обозначена (2), а реакция C_2 с метанолом, приводящая к C_3, — (3).

[в] Для области от 300—350 нм до 550—600 нм. Выделенные курсивом величины $\lambda_{макс}$ относятся к наиболее интенсивным из наблюдавшихся пиков. Звездочками отмечены $\lambda_{макс}$, найденные графически.

[г] Вычислено по данным спектрофотометрических измерений констант скоростей прямой и обратной реакций.

[д] Определено методом ЯМР.

[е] Использовался 0,2 М раствор метилата натрия.

б. Величины pK полинитроароматических соединений в растворах алкоголятов. В табл. 3 приведены величины pK и данные по электронным спектрам, полученные для полинитроароматических соединений в метанольно-метилатном растворе. Метанол является растворителем, наиболее часто применяемым для количественных спектрофотометрических исследований равновесия между алкоксильными ионами и полинитроароматическими производными. Принимая данные табл. 3 за истинные, можно отметить следующее:

1) pK пикрильных производных всегда меньше pK соответствующих 2,4- или 2,6-динитрофенильных производных;

2) величины pK для 1-замещенных 2,4,6-тринитробензолов увеличиваются в следующем порядке: (пикрил)NH $\ll$ $OCH_3 \leqslant (C_6H_5)NH < NH_2 <$ $< H < N(CH_3)_2 = CH_3$;

3) величины pK 1-замещенных 2,4-динитробензолов увеличиваются в ряду $NHN = CR_1R_2 < (C_6H_5)NH < NH_2 < OCH_3$;

4) 2,6-динитроанизол является несколько более сильной кислотой, чем 2,4-динитроанизол;

5) аддукты метоксильного иона с метиловым эфиром пикриновой кислоты и 1-метокси-2,4-динитронафталином обладают почти одинаковой устойчивостью; это означает, что стабилизация аддукта нитрогруппой практически равновесна стабилизации его конденсированным кольцом;

6) продукт первичного равновесия обычно поглощает в диапазоне более длинных волн, чем вещества, образующиеся в процессе его дальнейших превращений.

Однако, основываясь на данных табл. 3, опасно делать конкретные выводы, поскольку нет полной уверенности в том, что условия спектрофотометрирования идентичны условиям образования продуктов. Эфиры пикриновой кислоты, вероятно, образуют аддукты по положению 1, так как данные ЯМР показали, что выделенный продукт реакции метилат-иона с метиловым эфиром пикриновой кислоты и с 4-циано-2,6-динитроанизолом в метаноле является именно таким аддуктом [67]. С помощью метода ЯМР удалось также показать, что при взаимодействии метилат-иона с 2,4-динитроанизолом в смеси метанол — диоксан и с 1-метокси-2,4-динитронафталином в смеси метанол—бензол образуется аддукт, содержащий метоксильную группу в положении 1 [22, 26а]. Значение растворителя и длительности выдержки при определении продуктов, образуемых эфирами полинитрофенолов, подчеркивалось Сервисом, который сообщил, что образующийся вначале в диметилсульфоксиде аддукт метилового эфира пикриновой кислоты с метилат-ионом по положению 3 затем перегруппировывается в более стабильный аддукт, имеющий метоксигруппу в положении 1 [23]. Возможно, что эти равновесия, подчиняющиеся функции кислотности H_-, заключаются в переносе протона. Так, можно считать, что pK_1 для 2,4-динитроанилина относится к ионизации NH-протона. В случае динитроанизолов pK_1 относится к присоединению метоксильного иона, и связанные с ним равновесия должны подчиняться J_-. Интересно, что как J_-, так и $H_м$ используются для описания первичного равновесия 2,4-динитроанизола.

Величину pK_1 для пикрамида можно отнести к ионизации NH-протона, присоединению метилат-иона или, возможно, к комбинации обеих реакций, так как два эти вида взаимодействия одновременно имеют место в смеси метанол — диметилсульфоксид (50 : 50 мол.%), содержащей метилат-ион [21]. В этом растворителе, как было показано, N,N-диметилпикрамид образует очень стабильный аддукт метоксигруппы по положению 3 [21]. Отсюда можно допустить, что результатом первичной реакции более кислого N-фенилпикрамида с метилат-ионом является ионизация NH-протона.

в. Термодинамические функции равновесий алкоголят — полинитроароматическое соединение. В табл. 4 приведены величины ΔF^0, ΔH и ΔS^0, полу-

Таблица 4

Термодинамические и псевдотермодинамические функции для равновесий алкоголят — полинитроароматическое соединение

Реакция	Реагенты [а]	ΔF^0, ккал/моль	ΔH, ккал/моль	$\Delta H^{\neq}$, ккал/моль [б]	ΔS^0, ед. энтр.	Литература
I	$PiOCH_3 + CH_3O^-$ (H_2O)	—6,14	—5,1	12,4	4	70
II	$PiOCH_3 + CH_3O^-$ (медленно)	—4,56	—2,8 [в]	9,5	6,7	66 [г]
III	1-Метокси-2,4-динитронафталин + CH_3O^-	—3,21	—2,7	13,2	1,0	26,а
IV	$PiOCH_3 + C_2H_5O^-$ (быстро)	(—1,1) [д]	—3,3	9,8	—7,5 [е]	72,а
V	$2,4\text{-}(NO_2)_2C_6H_3OCH_3$ + + 0,2 M CH_3O^-	+4,86	5,6	16,8	2,7	69
VI	$PiNH_2 + C_2H_5O^-$	—4,84	2,0	11,1	23	73
VII	$2,4,6\text{-}(NO_2)_3C_6H_3 + C_2H_5O^-$	—4,61	0,3	11,1	16,5	72,б
VIII	$PiCH_3 + C_2H_5O^-$ (медленно)	—4,50	3,6	13,0	27	73
IX	$PiCH_3 + C_2H_5O^-$ (быстро)	(2,36) [д]	4,2	11,8	22 [е]	72,в
X	$PiCH_3 + 3\text{-}CH_3C_6H_4O^-$ (C_2H_5OH)	+0,1	6,5	15,7	21	74

[а] Растворитель — протонированный алкоголят, если в скобках не указано особо. Pi : 2,4,6-тринитрофенил, Di : 2,4-динитрофенил.

[б] Для образования продукта. Величины $\Delta S^{\neq}_{\text{образования}}$ и $\Delta H^{\neq}$ и $\Delta S^{\neq}$ для распада продукта приведены в указанных в таблице работах.

[в] Согласно результатам прямого калориметрического определения $\Delta H = -7{,}15$ ккал/моль [71].

[г] См. также [53].

[д] Вычислено как отношение констант скоростей прямой и обратной реакций.

[е] Основано на экстраполяции данных, полученных при низкой температуре.

ченные для равновесий алкоголят — полинитроароматическое соединение. Изменение энтальпии для всех перечисленных равновесий невелико, причем все величины по абсолютному значению меньше 6 ккал/моль. Все величины ΔS^0 положительны, исключение составляет реакция IV. Важным фактором, который делает изменение энтропии благоприятным для этих реакций, является десольватация решетки. Алкоголят-ион, отрицательный заряд которого сосредоточен в основном на кислороде, требует значительно более специфически ориентированных молекул растворителя, чем продукт, отрицательный заряд которого хорошо делокализован. Вполне понятно, что для реакций, приведенных в табл. 4, не существует соответствия между ΔH и ΔS^0, даже если рассматривать отдельно эфиры и неэфиры. Однако эти реакции не являются необычными в этом отношении, поскольку, как отмечал Леффлер [75], реакции, в ходе которых образуются или разрушаются карбанионы, обычно и не должны проявлять такого соответствия.

Для метиловых эфиров наблюдаются следующие закономерности. Величина ΔS^0 близка к 0 (хотя и положительна) — значения всех этих величин равны 4 ± 3 энтр. ед. (исключение составляет реакция IV). Стабильность этих продуктов, следовательно, почти полностью определяется величиной ΔH. Значения ΔH (и $\Delta H^{\neq}$) для реакций II, III и V хорошо согласуются с величинами, вычисленными Миллером [76] на основе энергий диссоциации соответствующих связей, сродства к электрону и энергий сольватации. Экзотермичность этих реакций предопределяется резонансной стабилизацией, ожидаемой для продуктов присоединения.

Для соединения неэфирного типа стабильности продукта благоприятствует изменение энтропии, а не энтальпии. Величины ΔS^0 равны 22 ± 5 энтр. ед. и лежат в значительно более положительной области, чем соответствующие величины для эфиров.

Тепловой эффект экзотермической реакции метилового эфира пикриновой кислоты с метилат-ионом (реакция II) на 3,1 ккал/моль выше, чем у реакции *симм*-тринитробензола с этилат-ионом (реакция VII). Присоединение алкоголята наиболее вероятно идет в положение 1 метилового эфира пикриновой кислоты и в положение 2 *симм*-тринитробензола. Возможно, что различные тепловые эффекты реакций объясняются влиянием электроотрицательности, которую Хайн [77] предложил использовать для объяснения увеличения прочности связи C—F при изменении гибридизации углерода от sp^2 до менее электроотрицательного состояния sp^3. Применительно к реакциям II и VII это должно означать, что превращение ароматического углерода, связанного с кислородом, в тетраэдрический углерод (реакция II) более экзотермично, чем подобное превращение углерода, связанного с водородом (реакция VII), поскольку кислород более электроотрицателен, чем водород [78].

Если же судить по значению ΔS^0, то более выгодным должно быть образование аддукта по реакции (VII). По-видимому, это можно объяснить тем, что несвязанные взаимодействия между углеродом алкоксильной группы и кислородами нитрогрупп ограничивают свободу вращения аддукта, образующегося по реакции II. Взаимодействия такого типа могут быть довольно сильными, так как рентгенографическое структурное исследование аддукта этилат-иона с этиловым эфиром пикриновой кислоты показало, что кольцо и замещающие нитрогруппы копланарны [11].

3. Кинетические исследования

Чтобы установить стехиометрию реагентов и параметры активации, спектрофотометрически были измерены скорости реакций алкоголят-иона с полинитроароматическими соединениями. В табл. 4 приведены величины энтальпии активации $\Delta H^{\neq}_{\text{обр}}$ для десяти реакций. Величины $\Delta S^{\neq}_{\text{обр}}$, $\Delta H^{\neq}_{\text{расп}}$ и $\Delta S^{\neq}_{\text{расп}}$ имеются в указанных литературных ссылках. Простое соотношение между ΔH и $\Delta H^{\neq}_{\text{обр}}$ для реакций эфиров с метилат-ионом или неэфирных соединений с этилат-ионом отсутствует. Можно отметить, что сравнение ΔH и $\Delta H^{\neq}$ для реакций II, III и V показывает, что, судя по величине ΔH, реакция (II) должна быть более экзотермичной.

симм-Тринитротолуол и метиловый эфир пикриновой кислоты реагируют с этилат-ионом по двум направлениям каждый: быстрые реакции (IX) и (IV), которые могут протекать при низких температурах, и медленные реакции (VIII) и (II); считают, что для указанных соединений характерны именно медленные реакции. В случае *симм*-тринитротолуола быстрая реакция IX требует высоких концентраций тринитротолуола, в результате реакции образуется коричневый раствор, в то же время медленная реакция VIII протекает при обычных спектрофотометрических концентрациях 10^{-4}—10^{-5} моль/л и дает характерное фиолетовое окрашивание. Колдин и др. [72,в, 79] обсуждали природу быстрой и медленной реакций и предположили, что реакция (IV), а возможно, и (IX) дают комплекс донорно-акцепторного или ион-дипольного типа. Однако в недавно опубликованных работах Сервиса [23] высказано предположение, что в ходе реакции (IV) образуется аддукт метилового эфира пикриновой кислоты с этилат-ионом по положению 3.

Скорости распада продуктов некоторых реакций, приведенных в табл. 4, были измерены в кислых растворах. Эти величины для продуктов реакций (IV) ($\alpha = 0{,}56$), (VII) ($\alpha = 0{,}67$), (VIII) ($\alpha = 0{,}40$) и (X) ($\alpha = 0{,}44$; 0,84 для фенолов) подчиняются уравнению катализа Бренстеда. Скорость распада продуктов реакции (VIII), если рассматривать этанол как кислоту, также подчиняется соотношению Бренстеда. Для продукта реакции (VII) такое

утверждение неверно. Все четыре приведенные величины α значительно меньше единицы; это показывает, что скорость распада определяется скоростью переноса протона [72,а,б, 73, 74]. Результаты определения скоростей некатализируемого распада ряда алкоксиаддуктов некоторых алкиловых эфиров пикриновой кислоты в воде [80] показали, что энергии активации реакций лежат в пределах 17—19 ккал/моль, а $\log A$ равняется 9—10. Скорости распада этоксиаддукта этилового эфира пикриновой кислоты определены для находящихся под давлением водно-диметилсульфоксидных растворов [81]; для некатализируемой реакции параметры активации соответствуют бимолекулярному механизму ($\Delta V^* = -5{,}6$ см^3/моль, большое отрицательное значение ΔS^*); для катализируемой кислотами реакции параметры активации ($\Delta V^* = 18$ см^3/моль, ΔS^* немного больше нуля) соответствовали механизму A1.

Природа медленной реакции *симм*-тринитротолуола с алкоголятами и другими основаниями весьма спорна. Следует иметь в виду, что, во-первых, растворы тринитротолуола в алкоголятах нестабильны при комнатной температуре и, во-вторых, основные частицы, образующиеся при действии алкоголята на тринитротолуол, не идентифицированы однозначно каким-либо методом (например, методом ЯМР). Хотя Сервису и не удалось получить ЯМР-спектр тринитротолуольного производного, образующегося в растворах тринитротолуола в смеси диметилсульфоксид — метилат натрия [23], Зитцман и Каплан [82] показали, что по крайней мере одной из частиц, образующихся при действии метилата на спиртовые растворы тринитротолуола, является карбанион [82]. Они проводили реакцию 0,22 М тринитротолуола с 0,22 М метилатом натрия в смеси тетрагидрофуран — CH_3OD (2 : 1) в течение 30 с при 0 °С, подавляли реакцию с помощью DCl в D_2O и отделяли непрореагировавший тринитротолуол. ЯМР-спектр регенерированного тринитротолуола показал, что в среднем на дейтерий замещается один метильный протон; следовательно, в этой системе растворителей происходит быстрый обмен метильных водородов. Анализ методом масс-спектрометрии позволил обнаружить пики моно-, ди- и тридейтерированного тринитротолуола с преобладанием дидейтеропроизводного. Мониц и др. [83] следили за изменениями в спектре ЯМР раствора тринитротолуола в CH_3OD, содержащего смесь пиперидин — хлоргидрат пиперидина. Они отметили, что сразу же после прибавления смеси пиперидин — хлоргидрат пиперидина наблюдается уширение вначале четкого пика метильных протонов и снижение его интенсивности, а через 17 ч он практически исчезает. Пик, относящийся к кольцевым протонам, никаких изменений не претерпевает. Сообщалось также, что тринитротолуол подвергается дейтерообмену в смесях D_2O — пиридин [35] и диметилформамид — D_2O (в присутствии основания) [39].

По мнению Колдина и Лонга, в результате реакции этилат-иона с *симм*-тринитротолуолом и *симм*-тринитробензолом образуются соединения различных типов. Скорость распада тринитротолуольного производного соответствует соотношению Бренстеда, выведенному при использовании данных для реакции распада *симм*-тринитробензола в других кислотах. В то же время скорость разложения тринитробензольного производного не соответствует соотношению Бренстеда, выведенному для кислотного распада этого соединения в тех же условиях [73]. На основании этого Колдин и Лонг пришли к заключению, что тринитротолуольный продукт — это депротонированная форма тринитротолуола, а тринитробензольное производное — этоксиаддукт. Хорошо известная конденсация тринитротолуола с альдегидами и образование 2,2′, 4,4′, 6,6′-гексанитростильбена при реакции тринитротолуола с гипохлоритом натрия в смеси тетрагидрофуран — метанол [84] лучше всего объясняются предположением, что тринитротолуол сначала превращается в анион тринитротолуола. Конечно, опыты по обмену и предлагаемые механизмы

не доказывают, что этот анион является единственной или даже хотя бы главной частицей, образующейся при действии алкоксильного иона на тринитротолуол.

Колдин изучил влияние температуры в широких пределах (>100 °С) на скорость переноса протона к «аниону тринитротолуола», используя уксусную, монохлоруксусную [85] и фтористоводородную [86, 87] кислоты. Для фтористоводородной кислоты был получен нелинейный график Аррениуса [87], в то время как для карбоновых кислот [85] получены линейные графики. Колдин считает, что нелинейность графика Аррениуса вызвана квантово-механическим туннельным эффектом [87, 88], хотя, конечно, возможны и другие объяснения [88].

Б. РАВНОВЕСИЕ ГИДРОКСИЛЬНЫХ ИОНОВ

Величины pK и данные по электронным спектрам ди- и тринитроароматических соединений в воде приведены в табл. 5. При применении в качестве

Таблица 5

Величины pK и данные электронных спектров для некоторых ди- и тринитроароматических соединений в воде [а]

Нитроароматические соединения	pK	$\lambda_{макс}$, нм [б,в]	$\lambda_{изобест}$, нм [в]
Амины			
$PiNHC_6H_5$	10,20	440	390 *
$PiNH_2$ (1)	12,25	420	
	12,88 [г]	410 *	
$PiNH_2$ (2)	17,55	420, 480 перегиб	440
3,6-Динитрокарбазол	13,05	490	370
$DiNHC_6H_5$	14,65	*430* *, 495 плечо	405
$DiNH_2$	15,80	545	375 *, 440 *
Метилированные бензолы			
$PiCH_3$ (1)	14,45	515	
$PiCH_3$ (2)	17,55	*470*, 530 *	495 *, 540 *
1,3-Диметил-2,4,6-тринитробензол	16,05	*410*, 570	300
$DiCH_3$	17,12	*410*, 660	
1,3-Диметил-2,4-динитробензол	<19		
Различные производные			
PiOH (1)	—0,327 [д]	357, 195 [е]	222, 307 [е]
	+0,46 [ж]	353 *	307
PiOH (2)	15,10	380	360
PiH (1)	14,40	515	480
	14,0±0,3 [з,и]	445, 485 [к]	
PiH (2)	17,55	455, *520*	475, 545
DiH	16,80	530	

[а] Все величины pK, если об этом не говорится особо, определены по данным спектрофотометрических измерений равновесий для $(CH_2NH_2)_2 - H_2O$ при 20° С; эти данные опубликованы в работе Шааля [89]. Взаимодействие нитроароматического соединения sH с водой является равновесным процессом либо депротонизации кольца или заместителя sH, либо образования продукта присоединения, т. е. $sH + H_2O \rightleftarrows s^- + H_3O^+$ или $sH + H_2O \rightleftarrows (sH \cdot OH)^- + H^+$. Цифры в скобках после названия соединения относятся к последовательным равновесным реакциям с водой. Например, первичная равновесная реакция нитроароматического соединения с водой с образованием продукта C_1 обозначена (1), а равновесие C_1 с водой с образованием C_2 — (2). Использованы следующие сокращения Pi : 2,4,6-тринитрофенил, Di : 2,4-динитрофенил.

[б] Курсивом выделены максимумы поглощения наибольшей интенсивности.

[в] Звездочка указывает, что величина была оценена из графика.

[г] Для водного NaOH при 25° С [50, г].

[д] Данные кондуктометрических определений для 25° С.

[е] См. [90].

[ж] См. [91]. В этой работе приводятся ранние литературные данные для pK_1 при 25° С в пределах от 0,22 до 0,82.

[з] Для водного NaOH при 25° С [50, а]. В этой работе приведены также полученные ранее значения pK (от 13,6 до 14,2) и величина pK, найденная полярографически (11,86).

[и] См. [92].

[к] См. [93].

растворителя метанола pK увеличивается на 1,5—5 ед. (ср. с табл. 3). Образовавшиеся в этих растворах частицы были идентифицированы только в нескольких случаях. По-видимому, большинство авторов предполагает, что реакции в водных средах аналогичны реакциям в метанольных растворах. Следует упомянуть, что в ходе равновесных реакций, протекающих в таких водных растворах, которые содержат значительные концентрации этилендиамина, может происходить присоединение амина, а не гидроксильного иона. Интересно, что уравнение скорости реакции N,N-диметилпикрамида в водном растворе едкого натра, выведенное по данным спектральных измерений, требует стехиометрии 1 : 2, как указано в уравнении (5) [50,г].

$$\text{N,N-Диметилпикрамид} + 2OH^- \rightleftarrows \text{Комплекс} \qquad (5)$$

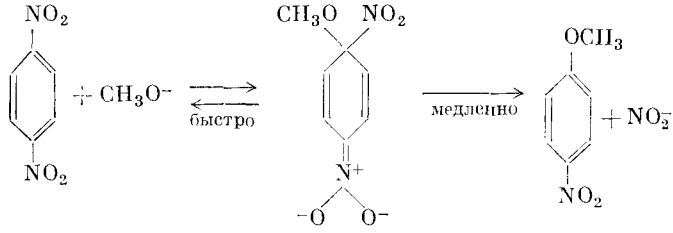
Никаких доказательств стехиометрии 1 : 1 в воде не было найдено, но она была, несомненно, установлена в метаноле [46,б].

Широкий диапазон величин pK, описанных для пикриновой кислоты, объясняется трудностью однозначной интерпретации спектральных данных и влиянием на проводимость неучтенных, связанных между собой равновесий [90]. Небольшое различие между pK_1 и pK_2 для *симм*-тринитробензола отчасти является причиной большого расхождения приведенных величин pK_1. Гоулд и Рочестер [50,а] отметили, что pK_2 для *симм*-тринитробензола может относиться к депротонизации образующегося в ходе первичного равновесного процесса аддукта с гидроксильным ионом [50,а].

В. КИНЕТИЧЕСКОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СУЩЕСТВОВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИСОЕДИНЕНИЯ АЛКОКСИЛЬНОГО И ГИДРОКСИЛЬНОГО ИОНОВ В АРОМАТИЧЕСКОМ НУКЛЕОФИЛЬНОМ ЗАМЕЩЕНИИ

Некоторые кинетические исследования нуклеофильного замещения галогена в фенилгалогенидах, активированных нитрогруппой, на гидроксильный, метоксильный и феноксильный радикалы (остатки) указывают, что в качестве промежуточных частиц образуются продукты присоединения. Габорио и Шааль [94], изучившие скорость гидролиза пикрилхлорида методом непрерывного потока, обнаружили образующееся в результате обратимой реакции промежуточное соединение (по-видимому, продукт присоединения гидроксила в положение 1 пикрилхлорида). Константа равновесия реакции образования этого промежуточного соединения равна 1,12 (21,5 °С), а отношение констант скоростей его распада до пикрилхлорида и пикриновой кислоты — 15,5 : 1 (21,5 °С). Ранее Фармер [95,а], изучавший образование метилового эфира пикриновой кислоты и $KO_2NC_6H_2(NO_2)_2(OCH_3)_2 \cdot CH_3OH$ из пикрилхлорида и метилата калия, предположил, что промежуточное соединение представляет собой продукт присоединения метоксигруппы в положение 1 пикрилхлорида. Приведенная Фармером зависимость состава продукта реакции от длительности реакции показывает, что пикрилхлорид по отношению к метилат-иону более активен, чем метиловый эфир пикриновой кислоты. Фармер [95,б] также предположил, что на промежуточной стадии реакции пикрилхлорида с феноксильным ионом образуется аддукт феноксигруппы по положению 1. Миллер [96] изучал реакционную способность некоторых 4-нитрогалогенбензолов и 2,4-динитрогалогенбензолов по отношению к азид-, метилат- и тиометилат-ионам. Полученные данные свидетельствуют, по его мнению, об образовании промежуточного аддукта, что соответствует механизму двухстадийного активированного нуклеофильного замещения. Применимость двухстадийного механизма замещения галогенов в пикрилхлориде и фториде ионом гидроксила рассмотрена Мурто [97].

Ароматический атом углерода, связанный с нитро- или тиометильной группой, способен образовывать метоксиаддукты. Шааль и Пер [98] показали, что скорость распада *n*-динитробензола в метанольно-метилатном растворе пропорциональна H_M, и пришли к заключению, что промежуточный аддукт образуется по уравнению (6).



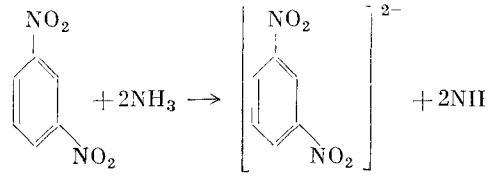
(6)

Аналогичный механизм предложен [99] для реакции *о*-динитробензола с метилат-ионом, хотя в этом случае скорость разложения пропорциональна $[H_M + \log(CH_3OH)]$. Мурто [97] наблюдал появление красной окраски при взаимодействии 1,2,4,6-тетранитробензола с ионом гидроксила и предложил для этой реакции двухстадийный механизм. Гитис [100] сообщил, что при реакции 2,4-динитротиоанизола с метилатом калия обычно инертная тиометильная группа становится чувствительной к нуклеофильной атаке диметиламином, и предположил, что в результате образуется промежуточный аддукт метоксигруппы по положению 1.

III. ОБРАЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АММИАКА И АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

А. ВВЕДЕНИЕ

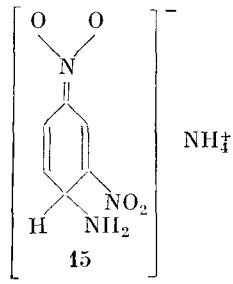
В 1905 г. Краус и Фрэнклин [101] сообщили, что интенсивно окрашенные растворы *симм*-тринитробензола, *симм*-тринитротолуола и 2,4-динитротолуола в жидком аммиаке обладают электропроводностью, характерной для солевых структур. Электропроводность растворов *м*-динитробензола в жидком аммиаке [102], *симм*-тринитробензола в пиридине и смеси этанол — диэтиламин [35], а также 2,6-динитротолуола в жидком аммиаке [104] увеличивается со временем. Найдено, что для 2,6-динитротолуола скорость возрастания электропроводности подчиняется уравнению скорости первого порядка [104]. Электропроводность растворов *м*-динитробензола в жидком аммиаке, имеющих голубую окраску, связывают с процессом переноса электронов, протекающим следующим образом [102]:



(7)

Пытаясь объяснить, почему интенсивность окраски растворов *м*-динитробензол — амин не изменяется симбатно основности амина, Льюис и Сиборг [105] предположили, что интенсивное окрашивание аммиачных растворов обусловлено присоединением аммиака к углеродному атому в положение 2 динитробензола и что этот аддукт стабилизирован водородными связями атомов водорода аммиака с кислородными атомами смежных нитрогрупп; эта стабилизация должна быть меньше в случае, например, диметиламина. Кенбёк [106] количественно оценил интенсивность окрашивания, наблюдае-

мого при — 72 °С, при действии алифатических аминов на 1,3-динитробензол, 2,4- и 2,6-динитротолуолы, 1,3-диметил-4,6-динитробензол и динитромезитилен. Он полагал, что окрашивание, возникающее при действии первичных и вторичных аминов, обусловлено образованием структур типа **15** и что третичные амины, например триэтиламин и N-этилпиперидин,



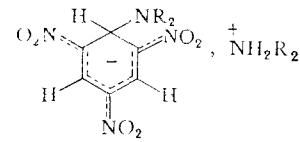
15

не дают окрашенных растворов, так как нуклеофильные свойства азота третичных аминов гораздо слабее, чем у азота в ионах первичных и вторичных замещенных аминов. Уиленд и сотр. [107] нашли, что электролиз *м*-динитробензола в жидком аммиаке дает, помимо продуктов восстановления *м*-динитробензола, водород на катоде и азот на аноде; вполне возможно, что объясняется это образованием **15**. Миллер и Уинни-Джонс [103] интерпретировали механизм взаимодействия *симм*-тринитробензола с диэтиламином в этаноле, основываясь на представлениях о «внутренних и внешних комплексах» Мулликена [108]; они предположили, что внутренний комплекс диссоциирует в полярных растворителях на два радикал-иона. В работе [103] приводится полученный ими слабый ЭПР-спектр смеси *симм*-тринитробензола и диэтиламина (см. ниже).

Б. ИЗУЧЕНИЕ ЯМР-СПЕКТРОВ

Результаты исследований ЯМР-спектров реакций полинитроароматических соединений с алифатическими аминами в диметилсульфоксиде показали следующее:

1. Аммиак, а также первичные и вторичные алифатические амины дают с *симм*-тринитробензолом продукт присоединения типа **16** [20, 23, 109—111]. В табл. 6 приведены средние величины химических сдвигов



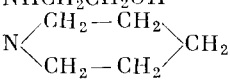
16: R = H *или алкил*

для протонов кольца образующихся аддуктов. Химические сдвиги H_β в аминных аддуктах на ~0,5 м. д. сдвинуты в область сильных полей по сравнению со сдвигами соответствующих протонов в алкоксильных аддуктах тринитробензольных производных (см. табл. 1). Так как кислород более электроотрицателен, чем азот, такое различие в химических сдвигах не является неожиданным [112].

2. Не обнаружено никаких заметных признаков взаимодействия *симм*-тринитробензола с третичными алифатическими аминами в диметилсульфоксиде [113]. Штраус и Иохансон [114,а] сообщили о выделении и идентификации стабильного аддукта типа цвиттер-иона в реакции *симм*-тринитробен-

Таблица 6

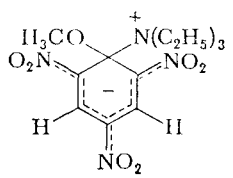
Химические сдвиги протонов кольца аддуктов алифатических аминов с *сим.м*-тринитробензолом

R в	Средний химический сдвиг[a], м. д.		Литература
	H_α	H_β	
NH_2	8,32	5,52	109
$NHCH_3$	8,44	5,69	109, 110
$N(CH_3)_2$	8,50	5,61	109, 110
$N(C_2H_5)_2$	8,42	5,63	23, 109—111
$NHCH_2CH_2OH$	8,43	5,70	110
	8,47	5,56	109, 110

[a] Относительно $(CH_3)_4Si$. В качестве растворителя использовался диметилсульфоксид.

зола, триэтиламина и акрилонитрила [114,а], однако этот аддукт образуется при присоединении к кольцу акрилонитрила, а не амина.

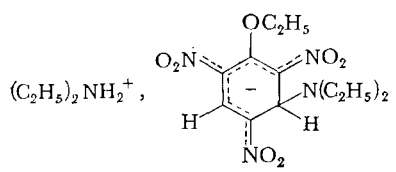
3. Хотя первоначально было постулировано, что продукт взаимодействия триэтиламина с метиловым эфиром пикриновой кислоты является цвиттер-ионом **17** [23], новые данные по электропроводности, а также результаты



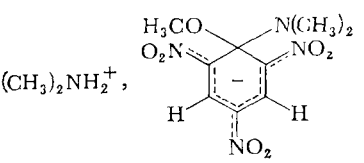
17

изучения ЯМР- и УФ-спектров показали, что этот продукт является пикратом тетраалкиламмония [114,б]. Аналогично диэтиламин и метиловый эфир пикриновой кислоты дают пикрат метилдиэтиламмония [114,б].

4. Диэтиламин присоединяется к атому углерода C_3 этилового эфира пикриновой кислоты и образует **18** [20], тогда как присоединение диметиламина к метиловому эфиру этой кислоты идет по атому углерода C_1 и приводит к образованию **19** [23]. В связи с этим Сервис [23] отметил, что аддукт

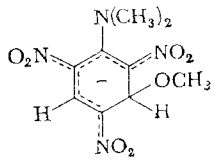


18



19

20, образующийся при реакции метилат-иона с N,N-диметилпикрамидом, и аддукт **19** не превращаются друг в друга.

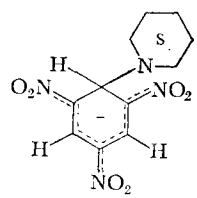


20

В. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Хотя исследования методом ЯМР взаимодействия тринитробензольных производных с аминами в диметилсульфоксиде показывают, что стехиометрическое соотношение реагентов должно быть 1 : 2, спектрофотометрические определения констант равновесия для этих реакций в других растворителях свидетельствуют, что полинитроароматическая молекула может реагировать более чем с двумя молекулами амина. Например, для реакции тринитробензола с диметиламином в диоксане [115] стехиометрическое соотношение реагентов равно 1 : 4; в работе [116] опубликованы данные, говорящие об образовании равновесных комплексов состава 1 : 1, 1 : 2 и 1 : 3. Комплекс состава 1 : 3 выделен из продуктов реакции тринитробензола с метиламином, диметиламином, этиламином и диэтиламином в хлороформе или диоксане [117]. Фактор Вант-Гоффа для *симм*-тринитробензола и 2,4,6-тринитро-*трет*-бутилбензола равен 2, а для метилового эфира пикриновой кислоты в этаноламине он равен 3 [118].

Бриглеб и сотрудники привели детальный спектрофотометрический и кондуктометрический анализ последовательных равновесных реакций *симм*-тринитробензола и пиперидина в ацетонитриле [119] и циклогексане [120]. Они пришли к выводу, что предполагаемый анион **21** образуется при присоединении пиперидина к *симм*-тринитробензолу.



21

В ацетонитриле концентрация пиперидина определяет ту степень, в которой пиперидиний-ион свободен, связан в ионную пару с **21** или ассоциирован с нейтральной молекулой пиперидина. В циклогексане анион **21** связан в ионные пары с протонированными полимерами пиперидина; если концентрация пиперидина низка, тринитробензол образует с ним только донорно-акцепторный комплекс.

Равновесия (8а) — (8д) описывают взаимодействия в ацетонитриле *симм*-тринитробензола и пиперидина, обозначенных Т и РН соответственно [119]. В уравнениях (8а) и (8б) ($TP^-PH_2^+$) представляет

$$T + 2PH \rightleftarrows (TP^-PH_2^+) \qquad K = 10{,}4\ (\text{моль/л})^{-2}, \tag{8а}$$

$$(TP^-PH_2^+) \rightleftarrows TP^- + PH_2^+ \qquad K = 5{,}5 \cdot 10^{-3}\ \text{моль/л}, \tag{8б}$$

$$TP^- + PH_2^+ + PH \rightleftarrows TP^- + P_2H_3^+ \qquad K = 23{,}5\ (\text{моль/л})^{-1}, \tag{8в}$$

$$T + 2PH \rightleftarrows TP^- + PH_2^+ \quad K = 5{,}65 \cdot 10^{-2}\ (\text{моль/л})^{-1} \qquad (8г)$$

$$\Delta H = -12{,}8\ \text{ккал/моль}; \quad \Delta S = -49\ \text{энтр. ед.},$$

$$T + 3PH \rightleftarrows TP^- + P_2H_3^+ \quad K = 1{,}33\ (\text{моль/л})^{-2} \qquad (8д)$$

$$\Delta H = -18{,}9\ \text{ккал/моль}; \quad \Delta S = -64\ \text{энтр. ед.}$$

ионную пару. Для каждой реакции приведена константа равновесия K при 20 °С. Для реакций (8г) и (8д) отрицательное изменение энтропии можно объяснить уменьшением общего числа молекул и увеличением сольватации, требуемой ионами. В то же время реакции алкоголятов с полинитроароматическими соединениями приводят к положительным изменениям энтропии (см. разд. II, А,2,в).

Уравнения (9а) — (9в) описывают взаимодействие между *симм*-тринитробензолом и пиперидином в циклогексане [120]. В отличие от Миллера и Уинни-Джопса [103] Липтей и Тамберг [120] сообщили о том, что растворы смесей *симм*-тринитробензола и алифатических аминов сначала не дают спектра ЭПР и лишь после выдержки наблюдается слабый спектр [120].

Донорно-акцепторный комплекс

$$T + PH \rightleftarrows T \ldots PH \quad K = 1{,}04\ (\text{моль/л})^{-1} \qquad (9а)$$

$$\Delta H = -2{,}7\ \text{ккал/моль}.$$

Образование ионной пары

$$T + 3PH \rightleftarrows (TP^- P_2H_3^+) \quad K = 0{,}21\ (\text{моль/л})^{-3} \qquad (9б)$$

$$\Delta H = -15\ \text{ккал/моль}.$$

Образование ионной пары

$$T + 4PH \rightleftarrows (TP^- P_3H_4^+) \quad K = 0{,}31\ (\text{моль/л})^{-4} \qquad (9в)$$

$$\Delta H = -20\ \text{ккал/моль}.$$

Г. ЭЛЕКТРОННЫЕ СПЕКТРЫ

В табл. 7 приведены характерные максимумы поглощения для растворов *симм*-тринитробензола в четырех растворителях, содержащих аммиак или алифатический амин. Все окрашенные растворы, кроме раствора тринитробензола и диэтиламина в хлороформе, дают два максимума: один в области 430—470 нм и второй, более слабый, в области 505—575 нм. Для сравнения можно отметить, что *симм*-тринитробензол в ацетонитриле, содержащем едкий кали, дает максимумы при 431 и 500 нм [119], а этиловый эфир пикриновой кислоты в метанольном растворе метилата калия — при 417 и 486 нм [121]. Многие спектральные кривые этанольных и хлороформных растворов коренным образом меняются даже после 10-минутной выдержки [121].

Изучение ЯМР-спектров показало, что в случае диметилсульфоксидных растворов образуются окрашенные продукты типа **16** [109]. В отличие от интенсивно окрашенного раствора смеси метилового эфира пикриновой кислоты и триэтиламина в диметилсульфоксиде [114] раствор смеси *симм*-тринитробензола и триэтиламина в этом же растворителе фактически бесцветен [109]; следовательно, присоединение амина к тринитробензолу если и происходит, то в очень небольшой степени. ЯМР-спектр смеси *симм*-тринитробензола и триметил- или триэтиламина в диметилсульфоксиде показывает, что амин не вызывает никаких изменений в положении, интенсивности или ширине линии сигналов протонов тринитробензола [109]; этот вывод согласуется с результатами спектрофотометрических измерений. Активность третичных аминов по отношению к *симм*-тринитробензолу в других растворите-

Таблица 7

Видимые максимумы поглощения растворов *симм*-тринитробензола, содержащих аммиак или алифатический амин

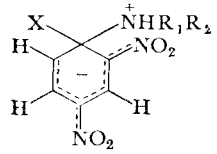
Тип амина	$\lambda_{макс}$, нм			
	$(CH_3)_2SO$ [109]	CH_3CN [119]	$CHCl_3$ [а]	C_2H_5OH [а]
NH_3	454, 542	448, 541	455, 545	432, 507
RNH_2	452, 538 ($R=CH_3$)	446, 532 ($R=C_6H_5CH_2$)	458, 540 ($R=C_2H_5$)	443, 525 ($R=CH_3$)
R_2NH	450, 528 ($R=CH_3$)	—	478 ($R=C_2H_5$)	444, 515 ($R=CH_3$)
Пиперидин	448, 525	444, 521	—	—
R_3N	Незначит. ($R=CH$) [б]	455, 513 ($R=n$-C_4H_9)	469, 573 ($R=C_2H_5$)	430, 505 ($R=CH_3$)
		467, 565 ($R=C_2H_5$)	Нет ($R=CH_3$) [в]	

[а] Оценено из графика, приведенного в [121].
[б] Незначительное поглощение выше 400 нм.
[в] Нет максимума выше 380 нм.

лях явно не согласуется с результатами, наблюдаемыми для его растворов в диметилсульфоксиде. Крэмптон и Гоуд отметили, что следы примесей в триметиламине, которыми, возможно, являются первичные или вторичные амины, увеличивают интенсивность окраски растворов смесей тринитробензола и триметиламина в диметилсульфоксиде [109]. Наконец, любое обсуждение влияния растворителя на максимумы поглощения, приведенные в табл. 7, следует отложить до тех пор, пока не будет надежных методов идентификации продуктов с помощью ЯМР-спектров.

Д. МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ

Результаты исследований кинетики нуклеофильного замещения аминами ароматических соединений, в частности нитроароматических соединений, подтверждают, что процесс замещения протекает в две стадии, и позволяют сделать некоторые выводы о механизме образования промежуточных стабильных аддуктов. Влияние концентрации основания на величину константы скорости второго порядка (k_2) нуклеофильной реакции первичных и вторичных аминов с 2,4-динитрофенильными эфирами и 2,4-динитрофторбензолом показывает, что промежуточным продуктом является цвиттер-ион 22 [122—124].



22: X = OCH_3, OC_6H_5 *или* F

Например, величина k_2 для реакции метил- или фенил-2,4-динитрофенилового эфира с пиперидином в водном диоксане, в результате которой образуется N-(2,4-динитрофенил) пиперидин, характеризуется нелинейной зависимостью от концентрации едкого натра [122,а, 123]. Для реакции же метил-2,4-динитрофенилового эфира с пиперидином в метаноле наблюдается почти линейная связь k_2 с концентрацией едкого натра [122,в]. Фениловый эфир подвергается общему основному катализу пиперидином [123]. Наконец, k_2 реакции 2,4-

динитрофторбензола с бутиламинами в бензоле увеличивается с ростом концентрации амина; для *трет*-бутиламина увеличение почти линейное, в то время как для других бутиламинов эта зависимость значительно отличается от линейной [124]. В то же время величины k_2 для реакций 2,4-динитрофторбензола с *н*-бутиламином в метаноле, а также с анилином в метаноле, *трет*-бутаноле или водном диоксане в лучшем случае слабо увеличиваются при добавлении основания [122в].

Конечный продукт реакций этого активированного нуклеофильного замещения — N-замещенный 2,4-динитроанилин — образуется в результате катализируемой растворителем или основанием депротонизации цвиттериона 22 в синхронном или двухстадийном процессе, т. е. быстрая депротонизация следует за медленным отщеплением метокси-, фенокси- или фторид-иона. Таким образом, эти результаты наводят на мысль, что стабильные аддукты первичных и вторичных аминов образуются путем депротонизации промежуточных соединений, имеющих, подобно **22**, структуру цвиттер-ионов.

IV. ОБРАЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ В ЩЕЛОЧНЫХ РАСТВОРАХ КЕТОНОВ

А. ВВЕДЕНИЕ

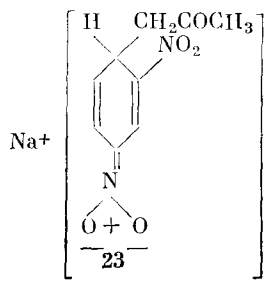
В 1886 г. Яновский обнаружил, что если к раствору *м*-динитробензола в ацетоне добавлять водный раствор щелочи, то появляется интенсивная фиолетовая окраска [125]. Позднее был опубликован целый ряд работ, авторы которых исследовали окрашенные щелочные ацетоновые растворы большого числа ароматических соединений, содержащих две [126—130] или три [129—131] нитрогруппы, находящихся в *мета*-положении относительно друг друга; причем целью этих работ было качественное [128,б, 129] и количественное [127, 128,б, 130, 131] определение указанных соединений. Ацетоновые «комплексы» образуются при значительно более низких концентрациях основания, чем продукты присоединения алкоголятов [128,а]. Таким образом, в присутствии ацетона легче идентифицировать характерные абсорбционные кривые для динитроароматических соединений, так как распад последних идет медленнее. В обычных условиях *о*- и *п*-динитробензолы, согласно Яновскому, не дают сильного окрашивания [128,в], хотя Гитис [134] сообщил о выделении твердых комплексов ацетоната калия с каждым из этих изомеров. Ароматические соединения, родственные *м*-динитробензолу (например, 3,3′-динитроазоксибензол), также дают окрашивание в условиях реакции Яновского [128,а].

Окраска при реакции Яновского появляется также и в тех случаях, когда ацетон заменяют на кетон с α-водородным атомом или на альдегид [128,а, 135—137, 138,а]. Циммерман [139] разработал методику колориметрического определения 17-кетостероидов, в которой используется реакция стероида с избытком *м*-динитробензола в этанольном растворе едкого кали. Кенбёк [138,б] описал спектрофотометрический метод, позволяющий дифференцировать активные сердечные гликозиды от неактивных форм, с помощью измерения скоростей изменения оптической плотности растворов гликозидов в водно-спиртовом едком натре, содержащем *м*-динитробензол.

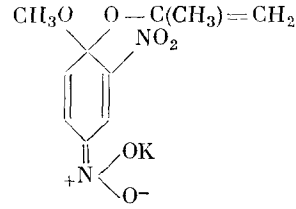
Б. ХИМИЧЕСКИЕ И СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРЫ

Согласно Кенбёку [141], продукт реакции Яновского имеет структуру **23**; этот вывод основан на том факте, что спектры поглощения продукта реакции Яновского и этанольно-этилатного раствора *симм*-тринитробензола похожи. Однако Кенбёк понимал, что формула **23** имеет лишь формальный

смысл и что вместо истинной

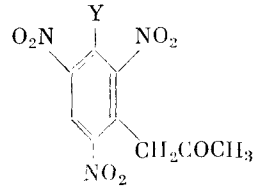


23



24

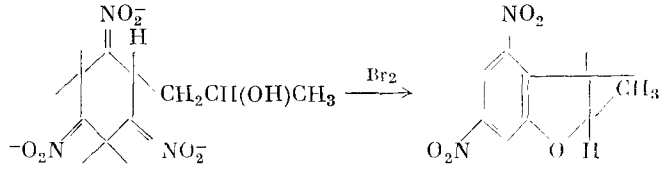
связи С—С между ацетонатной группой и кольцевым атомом углерода существует только ион-дипольное взаимодействие. Гитис предположил, что продукт реакции Яновского для 2,4-динитроанизола имеет структуру **24** [134], т. е. является продуктом присоединения енолята ацетона к атому углерода C_1 анизола или же смесью обоих типов продуктов присоединения **23** и **24** [133]. Рыжова и сотр. [136] полагали, что комплексы динитробензола с ацетонатом калия состава 1 : 2 являются донорно-акцепторными комплексами. Кимура [132] первым привел убедительное доказательство того, что структура **23** правильна, показав, что продукты реакции Яновского для фенилового эфира и пикриновой кислоты и пикрилхлорида дают при окислении кислой перекисью водорода **25а** и **25б** соответственно.



25а: $Y = OC_6H_5$

25б: $Y = Cl$

Убедительное доказательство было позднее представлено Северином [142], который показал, что продукт реакции Яновского для *симм*-тринитробензола при восстановлении боргидридом натрия дает **26**, который затем под действием брома превращается в **27**.

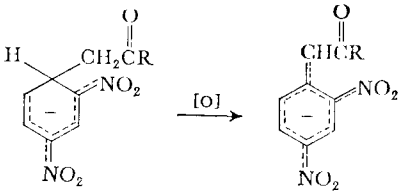


26 **27**

Подобная же последовательность реакций была осуществлена и для 2,4-динитрофенола [143].

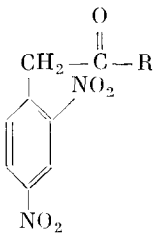
Если комплекс Яновского имеет структуру **23**, предложенную Кенбёком, то равновесие реакции его получения должно при подкислении сдвигаться в сторону образования исходных веществ. И действительно, при подкислении щелочных ацетоновых растворов *м*-динитробензола и *симм*-тринитробензола были выделены практически чистые исходные соединения [142, 144]. Кимура [145] выделил классический комплекс Яновского для *м*-динитробензола и ацетона в виде калиевой соли; данные анализа полученного фиолетового твердого вещества согласуются со структурой, предложенной Кенбёком.

В то время как в реакции Яновского используется большой по отношению к *м*-динитробензолу молярный избыток карбонильного соединения, в реакции Циммермана молярное соотношение *м*-динитробензола и ацетона обычно не превышает 1 [144]. *м*-Динитробензол и ацетон в условиях реакции Яновского дают голубовато-фиолетовый раствор (максимум поглощения 570 нм); в условиях реакции Циммермана эти же реагенты дают красный раствор (максимум поглощения 497 нм) [144]. Ишидате и Сакагучи [146] предположили, что при окислении комплекса Яновского **28** избытком *м*-динитробензола образуется **29**, и он и дает красное окрашивание. Это предположение подтвердилось: в условиях реакции Циммермана в случае 17-кетостероидов



28 **29**

был выделен 3,3′-динитроазобензол [140], а в случае ацетофенона были выделены *м*-нитроанилин и 2,4-динитробензилфенилкетон [137]. В условиях реакции Циммермана ацетон и *м*-динитробензол дают калиевую соль **29** (R = $=CH_2$), которую удалось выделить [145]. Подтверждением того, что **29** является продуктом реакции Циммермана, служит тот факт, что щелочные растворы **30а** или **30б** имеют по существу такой же спектр поглощения, что и растворы, полученные по реакции Циммермана ацетофеноном или ацетоном [137, 144].



30а: R = C_6H_5

30б: R = CH_3

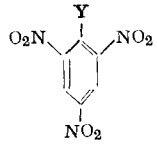
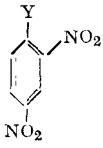
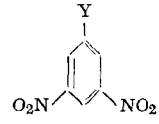
В ЭЛЕКТРОННЫЕ СПЕКТРЫ ПОГЛОЩЕНИЯ

В табл. 8 приведены максимумы поглощения комплексов Яновского для некоторых производных *м*-динитробензола и *симм*-тринитробензола. У всех соединений, перечисленных в этой таблице, более сильное поглощение наблюдается при более коротких длинах волн. Спектральные характеристики других производных *м*-динитробензола приведены Поллитом и Сондерсом [128,а], а также Ньюлендсом и Уилдом [128,б]. По сравнению с соответствующим метокси-аддуктом максимум поглощения комплекса Яновского в длинноволновой области сдвинут в красную область на 20—161 нм [128,а].

Положение максимума поглощения классического комплекса Яновского (*м*-динитробензол и щелочной ацетон) сильно зависит от растворителя [145], в то время как замена ацетона на другой кетон мало влияет на $\lambda_{макс}$ [144]. В то же время величины $\lambda_{макс}$ для продуктов реакции Циммермана почти не зависят от растворителя [145] и сильно зависят от природы кетона [144].

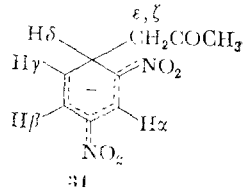
Таблица 8

Максимумы поглощения в видимой области спектра некоторых ди- и тринитробензольных производных в условиях реакции Яновского

	$\lambda_{макс}$, нм		
Y	 [132]	 [128, а]	 [128, а]
H	465, 560	576, 692	576 ,692
OCH_3	445, 500—520	576	590
OC_2H_5	445, 500—520	580	—
COOR	460, 555 (C_2H_5)	556, 685 (CH_2)	406, 561, 625 (CH_3)
Cl	450, 520—530	548, 666	563
CH_3	460, 500—530	580, 665	580
NR_2	425? (C_2H_5)	572 (CH_3)	614 (CH_3)

Г. ЯМР-СПЕКТРЫ

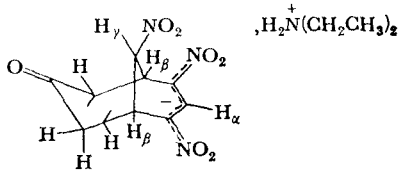
Исследуя ЯМР-спектры щелочного раствора *м*-динитробензола в ацетоне, Фостер и Файф [147] подтвердили предложенную Кенбёком структуру комплекса Яновского. Что касается комплекса **31**, то они привели следующие параметры для раствора *м*-динитробензола и метилата натрия в смеси диметилсульфоксид — ацетон (1 : 1 по объему): $\delta(H_\alpha)$ 8,32 м. д.; $\delta(H_\beta)$



31

6,61 м. д.; $\delta(H_\gamma)$ 5,38 м. д.; $\delta(H_\delta)$ 4,17 м. д.; $J(H_\alpha—H_\beta)$ 1,9 Гц; $J(H_\beta—H_\gamma)$ 10,2 Гц; $J(H_\gamma—H_\delta)$ 5,0 Гц; $J(H_\delta—H_\varepsilon) \sim 5{,}0$ Гц и $J(H_\delta—H_\zeta) \sim 10{,}0$ Гц, где δ — химический сдвиг, а J — константа спин-спинового взаимодействия. Никаких доказательств наличия структурного изомера **31** найдено не было. Изучение ЯМР-спектров также показало, что производные пикриновой кислоты реагируют с ацетоном в диметилсульфоксиде, содержащем триэтиламин, образуя аддукты с ацетонильным остатком в положении 3 [25]. N,N-Диметилпикрамид при взаимодействии с избытком триэтиламина образует через 2 дня 3,5-диацетонильный аддукт [148]. В табл. 9 приведены характеристики ЯМР-спектров некоторых аддуктов кетонов с тринитробензолом.

Используя спектроскопические методы, Штраус и Шран [149] установили, что красное твердое вещество, образующееся при взаимодействии *симм*-тринитробензола, ацетона и диметиламина, имеет бициклическую структуру **32** [149]. Для соединения **32**, растворенного в ацетоне-D_6, были получены следующие величины химических сдвигов: H_α — синглет, 8,52 м. д., H_β —

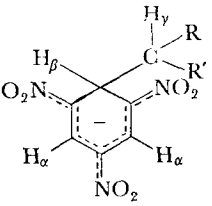


32

Таблица 9

ЯМР-спектры некоторых аддуктов кетонов с *симм*-тринитробензолом [а]

Аддукт



Кетон	R	R′	Химический сдвиг [б], м. д.		Константа спин-спинового взаимодействия [в] $^{J}H_\beta - H_\gamma$, Гц
			H_α	H_β	
CH_3CCH_3 [г]	H	CCH_3	8,35	5,08	5,5 (т.)
$CH_3CH_2CCH_2CH_3$	CH_3	CCH_2CH_3	8,45	5,31	3 (д.)
$CH_3CCH_2CH_3$	H	CCH_2CH_3 (20%)	8,35	5,04	6 (т.)
	CH_3	CCH_3 (80%)	8,46	5,35	3 (д.)
$CH_3CCH(CH_3)_2$	H	$CCH(CH_3)_2$	8,34	5,05	7 (т.)
$CH_3CCH_2CH_2CCH_3$	H	$CCH_2CH_2CCH_3$ (25%)	8,35	5,07	5 (т.)
	CH_3C	CH_2CCH_3 (75%)	8,45	5,35	3 (д.)

[а] Взято из [149]. Основание — $(C_2H_5)_3N$, растворитель — диметилсульфоксид (если не указано особо).

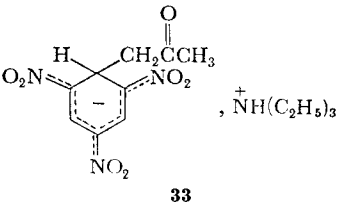
[б] Относительно $Si(CH_3)_4$.

[в] т.— триплет; д.— дублет.

[г] В ацетоне-D_6.

слаборазрешенный дублет (мультиплет?), 4.53 м. д. и для H_γ — триплет, 5,72 м. д. Относительные интенсивности трех сигналов 1 : 2 : 1. Установлено также, что это вещество имеет $\lambda_{макс}$ в этаноле 510 нм ($\log \varepsilon = 4.48$) и широкую полосу в ИК-спектре в области 1425—1520 $см^{-1}$, которую можно приписать антисимметричному валентному колебанию связи N—O в системе, содержащей отрицательный заряд, делокализованный вокруг двух нитрогрупп. Химические сдвиги для соединения, аналогичного **32**, образующегося при реакции *симм*-тринитробензола, дибензоилкетона и триэтиламина в диметилсульфоксиде-D_6, имеют следующие значения: H_α 8,6 м. д., H_β 4.4 и 4.7 м. д. и H_γ 6.0 м. д. [150]. Тот факт, что *симм*-тринитробензол и ацетон дают в присутствии диэтиламина бициклическое соединение **32**, а в присутствии триэтиламина — нециклический продукт присоединения **33**, Штраус и Шран

объясняют тем, что реакция с ацетоном и диэтиламином протекает через стадию образования промежуточного енаминового производного.



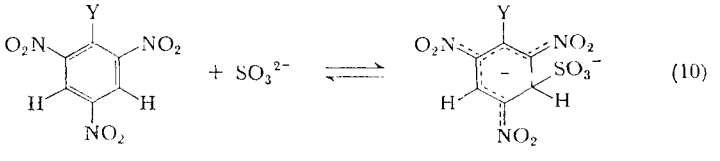
33

V. ОБРАЗОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ ДРУГИХ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

А. СУЛЬФИТ-ИОН

7. Введение

Мюраур [151] в 1924 г. сообщил, что *симм*-тринитробензол и *симм*-тринитротолуол реагируют с водным сульфитом натрия, образуя окрашенные растворы, из которых можно регенерировать нитроароматическое соединение. Чота и Беранек [152] показали спектрофотометрически, что *симм*-тринитробензол образует с водным сульфитом комплекс состава 1 : 1, и предположили, что этот комплекс является продуктом присоединения (**34**, Y = H), образующимся по уравнению (10):



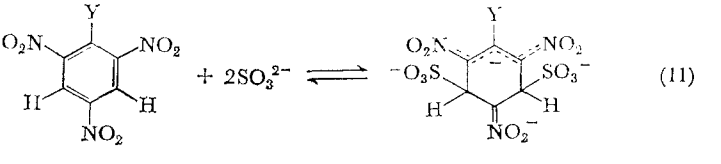
(10)

34

Изменения спектра, наблюдаемые при увеличении концентрации сульфита, вызваны, по мнению этих авторов, последовательным присоединением второго и третьего моля сульфит-иона. Возможность многократного присоединения сульфита подтвердил Генри [153], выделив твердое вещество состава *симм*-$C_6H_3(NO_2)_3 \cdot (Na_2SO_3)_2$.

2. Структура продуктов присоединения

Используя метод ЯМР, Крэмптон [154] подтвердил, что в водных растворах пикрильные производные реагируют с сульфит-ионом с образованием продуктов присоединения **34** или **35** в зависимости от концентрации сульфит-иона [уравнения (10) и (11) соответственно].

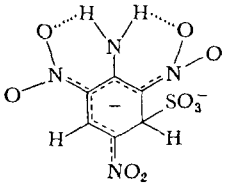


(11)

35

Y = H, OCH_3, NH_2, $NHCH_3$, NHC_6H_5 *и* $N(CH_3)_2$

Однако при изучении методом ЯМР аналогичных реакций метилат-иона не было получено никаких доказательств присоединения сульфита к атому углерода C_1 метилового эфира пикриновой кислоты или обмена аминных протонов в пикрамидных производных. Однако превращение пикрамида и его N-метил- и N-фенилпроизводных в моноаддукт **34** вызывает сдвиг сигнала аминного протона в сторону слабых полей; в случае пикрамида были получены два сигнала равной интенсивности с химическими сдвигами 10,10 и 10,57 м. д. Крэмптон предположил, что эти сдвиги вызваны образованием водородных связей аминными протонами:



36

Химические сдвиги в ЯМР-спектрах моно- и дисульфитных аддуктов пикрильных производных, изученных Крэмптоном, приведены в табл. 10.

Таблица 10

Структура, спектральные характеристики и константы равновесия сульфитных комплексов *симм*-тринитробензола и его производных [154] [а]

1-Y-2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2$ Y	Структура	$\lambda_{макс}$, нм (log ε)	Константа равновесия (ионная сила) [б]	Химический сдвиг, м. д.		
				H_α	H_β	CH_3
H	**34**	462 (4,39)	$K_1 = 2{,}5 \cdot 10^2$ г	8,30	6,00	
H	в	462 (4,37)	$K_1 = 2{,}67 \cdot 10^2$ (0,144) в			
H	**35**	490 (4,22)	$K_2 = 2{,}25 \cdot 10^3$ (0,3)	8,60	6,05	
CH_3	в	465 (4,17)	$K_1 = 5{,}6$ (0,144) в			
CHO	в	458 (4,21)	$K_1 = 2{,}15 \cdot 10^3$ (0,144) в			
OCH_3	**34**	446 (4,18)	$K_1 = 2{,}10 \cdot 10^2$ г	8,35	6,05	3,85
OCH_3	**35**	430 (4,08)	$K_2 = 1{,}9 \cdot 10^5$ (0,3)		6,02	4,08
NH_2	**34**	426 (4,43)	$K_1 = 1{,}01 \cdot 10^4$ г	8,38	6,10	
NH_2	**35**	421 (4,45)	$K_2 = 1{,}9 \cdot 10^5$ (0,3)		6,17	
$NHCH_3$	**34**	418 (4,38)	$K_1 = 5{,}4 \cdot 10^4$ г	8,30	6,15	3,10
$NHCH_3$	**35**	402 (4,32)	$K_2 = 9{,}7 \cdot 10^7$ (−0,3)		6,07 6,20	3,13
$N(CH_3)_2$	**34**	420 (4,30)	$K_1 = 5{,}4 \cdot 10^4$ г	8,35	6,15	3,03
$N(CH_3)_2$	**35**	417 (4,30)	$K_2 = 3{,}3 \cdot 10^9$ (0,3)		6,26	3,07

[а] В качестве растворителя использовалась вода или смесь воды и диметилсульфоксида (30 : 70 по объему).

[б] K_1 и K_2 — константы равновесия реакций (10) и (11) соответственно; определены при 20° С.

[в] Данные работы [155]. Константа равновесия определена при 25° С. K_1 относится к равновесию 1 : 1, типа реакции (10), однако структура комплекса может отличаться от **34**.

[г] Не зависит от ионной силы.

3. Константы устойчивости

Константы равновесия K_1 и K_2 реакций (10) и (11) в водном растворе были определены спектрофотометрически Крэмптоном [154] и Норрисом [155] (см. табл. 10). Для *симм*-тринитробензола найденные ими величины K_1 хорошо согласуются друг с другом и с величиной K_1, определенной независимым методом ($2{,}25 \cdot 10^2$ (моль/л), 25 °С) [155], но заметно отличаются от величины K_1, определенной Чота и Беранеком ($5{,}12 \cdot 10^2$ (моль/л)$^{-1}$, 25° С,

$\mu = 0$) [152]. Это противоречие, по-видимому, нельзя объяснить только различиями в ионной силе [155]. Используя температурную зависимость K_1 для реакции (10) (Y = H), Норрис вычислил $\Delta H^\circ = -4{,}0$ ккал/моль и $\Delta S^0 = -2{,}26$ энтр. ед. В реакции присоединения этилата ΔH также мало, а ΔS^0 имеет значительно более положительное значение (см. табл. 4). Можно было ожидать, что величина ΔS^0 для реакции присоединения сульфита будет иметь более отрицательное значение, чем величина ΔS^0 для этилата, так как продукт, образующийся при присоединении сульфита, имеет отрицательный заряд на сульфитной группе (в дополнение к делокализованному по кольцу отрицательному заряду), который требует до некоторой степени определенной ориентации растворителя.

Основность сульфит-иона по отношению к атому углерода пикрильных производных больше соответствующей основности гидроксильного иона. Так, отношение констант скоростей образования моносульфитного и моногидроксильного аддуктов *симм*-тринитробензола равно ~100 [50а, 154, 155]; для пикрамида это отношение составляет ~300 [50г, 154, 155]. Что касается влияния заместителей на стабильность аддуктов, то интересно отметить следующее: аддукт сульфитной группы с метиловым эфиром пикриновой кислоты (по положению 3) в воде обладает примерно такой же устойчивостью, как и моносульфитный аддукт *симм*-тринитробензола, в то время как в метаноле 1-метоксиаддукт метилового эфира пикриновой кислоты гораздо более стабилен, чем монометоксиаддукт *симм*-тринитробензола (см. табл. 3).

Б. ТИОЭТИЛАТ- И ТИОФЕНОЛЯТ-ИОНЫ

1. Исследование методом ЯМР

Крэмптон [156] исследовал продукты реакции *симм*-тринитробензола, пикрамида, N-метилпикрамида и 2,4-динитроанилина с тиоэтилатом и тиофенолятом натрия в смеси метанол — диметилсульфоксид (15 : 85 по объему). Изложим кратко результаты работы Крэмптона и сделанные им выводы.

а. При прибавлении тиоэтилата натрия к раствору одного из тринитроароматических соединений образуется продукт присоединения **37**. Химические сдвиги кольцевых и аминных протонов тринитроароматического реагента и **37** приведены в табл. 11. Если молярное отношение тиоэтилата натрия к N-метилпикрамиду равно 2, то наблюдается только один сигнал коль-

Таблица 11

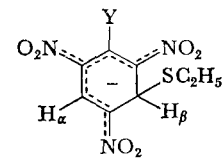
Химические сдвиги тиоэтилатных аддуктов некоторых пикрильных производных [а] [156]

1-Y-2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2$ Y	Химические сдвиги реагента [б], м. д.		Химические сдвиги продукта [б, в], м. д.		
	кольцевые H	аминные H	H_α	H_β	аминные H
H	9,20	—	8,32	5,75	—
NH_2	9,14	9,10	8,47	5,73	9,90 10,65
$NHCH_3$	8,95	9,25	8,40	6,00	10,80

[а] В качестве растворителя использовалась смесь CH_3OH — $(CH_3)_2SO$ (15 : 85 по объему).
[б] Относительно $(CH_3)_4Si$.
[в] Для тиоэтоксиаддукта по положению 3, с H_α и H_β, как в структуре **37**.

цевых протонов продукта при 6,00 м. д., что говорит о присоединении тиоэтилата к углероду C_3 и C_5 кольца.

б. Образование аддукта по положению 3 (**37**) из пикрамида и N-метилпикрамида сопровождается сдвигом сигнала аминного протона в сторону



37: Y = H, NH_2 *или* $NHCH_3$

слабых полей. Кроме того, аминные протоны пикрамидных аддуктов магнитно неэквивалентны. Эти результаты аналогичны данным, полученным Крэмптоном [154] при изучении действия сульфит-иона на эти соединения.

в. Для равновесных смесей *симм*-тринитробензола и его монотиоэтилатного аддукта ширина линий сигнала кольцевых протонов обеих частиц увеличивается с увеличением содержания метанола в смеси метанол — диметилсульфоксид. Константы скорости разложения комплекса до *симм*-тринитробензола и тиоэтилат-иона вычислены из ширины этих линий; они меняются от 1,7 $с^{-1}$ (для 7,5 об. % метанола) до 20 $с^{-1}$ (для 56,7 об. % метанола).

г. Тиоэтилат натрия способствует депротонизации аминогруппы-2,4 динитроанилина, но не действует на пикрамид или N-метилпикрамид. В то же время аминогруппы последних двух соединений легко депротонируются метилатом в смеси метанол — диметилсульфоксид [21, 23]. Эти результаты не являются неожиданными, так как известно, что для кислородных оснований различие между основностью по отношению к углероду и основностью по отношению к водороду гораздо меньше, чем у оснований, содержащих тиогруппу [157].

д. Растворы *симм*-тринитробензола или пикрамида, содержащие тиофенолят натрия, дают единственный сигнал ароматического протона. По мере того как увеличивается формальная концентрация тиофенолята, сигнал сдвигается в сторону сильных полей до тех пор, пока не достигнет предельных величин 7,45 и 7,10 м. д. соответственно, что свидетельствует о почти эквимолярном соотношении нитроароматического соединения и фенолят-иона. По-видимому, сигналы кольцевых протонов нитроароматических соединений и продуктов присоединения к ним тиофенолята сливаются, так как равновесие устанавливается очень быстро.

2. Спектрофотометрические методы измерения равновесия

Величины констант образования ($K_{обр}$) для комплексов (состава 1 : 1) *симм*-тринитробензола и четырех оснований метилата, фенолята, тиоэтилата и тиофенолята были определены в метаноле на основании данных спектрофотометрического измерения равновесия по методу Бенеши — Хильдебранда [156]. В табл. 12 представлены величины $pK_{обр}$, а также $\lambda_{макс}$ и ε для комплексов и $pK_{ион}$ в метаноле для сопряженных кислот, соответствующих используемым основаниям. Присутствие диметилсульфоксида заметно увеличивает величину $K_{обр}$. Например, величина $\log [K_{обр}$ (40 об. % диметилсульфоксида)/ $/K_{обр}$ (метанол)] равна примерно 3 для метилата и 1,4 для тиофенолята [156]. Конечно, хорошо известно, что при прибавлении диметилсульфоксида к метанолу увеличивается эффективная основность растворителя [161].

Сравним основность (по отношению к углероду нитроароматического кольца) четырех оснований, входящих в состав этих комплексов, с основностью их по отношению к другим углеродсодержащим соединениям. Согласно Хайну [157], основность основания B^- по отношению к R по сравнению с его

Таблица 12

Данные электронных спектров и константы образования комплексов (1 : 1) *симм*-тринитробензола с серу- и кислородсодержащими основаниями [а] [156]

Основание B⁻	$\lambda_{макс}$, нм (log ε)	log $K_{обр}$	p$K_{ион}$	log ($K_{обр} \cdot K_{ион}$)	log [$K_{HB}^{CH_3B}$] [157]
CH_3O^-	422 (4,48)	1,18	16,7 [158]	—15,5	2,0
$C_6H_5O^-$	—	<—2,7	14,1 [159]	—16,8	1,2
(Алкил) S^-	460 (4,46)	3,54	15 [б]	—11,5	10,3 (CH_3)
	C_2H_5				
$C_6H_5S^-$	464 (4,45)	0,29	10,9 [160]	—10,6	9,9

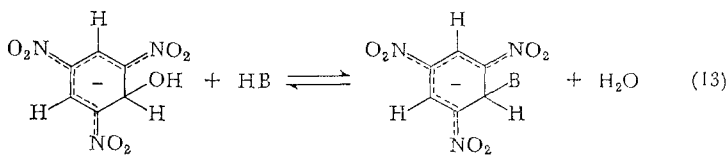
[а] В метаноле при 20 °С.

[б] Определено Крэмптоном [156] по данным p$K_{ион}$ для воды.

основностью по отношению к протону определяется как константа равновесия K_{HB}^{RB} для уравнения (12). Таким образом, основность

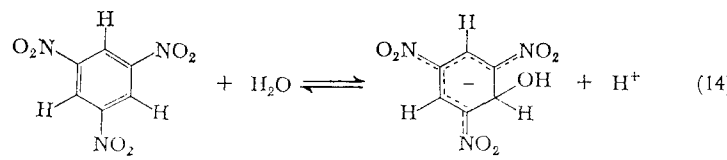
$$ROH + HB \rightleftarrows RB + H_2O \qquad (12)$$

B^- по отношению к тринитроциклогексадиенилу по сравнению с его основностью к протону является константой равновесия уравнения (13).



(13)

Далее, константа равновесия реакции (13) равна произведению $K_{обр} \cdot K_{ион}$, деленному на константу равновесия реакции (14). Хотя последняя не была



(14)

вычислена в метаноле, разность логарифмов констант равновесий реакции (13) для любых двух оснований будет несомненно той же самой, что и разность $\log(K_{обр} \cdot K_{ион})$ для данных двух оснований. Из приведенных в табл. 12 данных следует, что $\log(K_{обр} \cdot K_{ион})$ для B^-=тиоэтилат на 4 единицы больше (более основен), чем для B^-=метилат, и что $\log (K_{обр} \cdot K_{ион})$ для B^-=тиофенолят по крайней мере на 6,2 единицы больше, чем для B=-фенолят. Укажем для сравнения, что $\log(K_{HB}^{C_6H_5B})$ на 4,6 единицы больше для B-=тиометилат, чем для B^-=метилат [157]. Увеличение основности по отношению к атому углерода, вызванное заменой кислорода на серу, становится более заметным, если атом углерода алифатический в классическом смысле. Например, $\log(K_{HB}^{CH_3B})$ для B^-=тиометилат или тиофенолят почти на 8 единиц больше, чем для B^-=метилат или фенолят.

В. ЦИАНИД-ИОН

1. Химические исследования

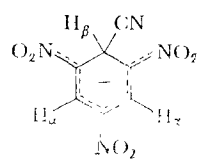
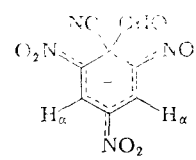
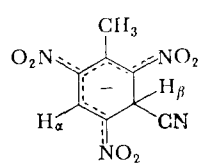
Хепп в 1882 г. [162] и Ганч и Кисель в 1899 г. [6] сообщили, что ими выделена красно-фиолетовая соль — продукт реакции цианида калия и *симм*-тринитробензола. (Фостеру, однако, не удалось воспроизвести эти результаты [163].) Согласно данным работы [164], при прибавлении цианида калия к *м*-динитробензолу в водном метаноле или этаноле образуется фиолетовый раствор, из которого можно выделить 2-нитро-6-метокси- (или 6-этокси-)-бензонитрил [164]. Указанным методом метоксисоединение было получено с выходом 20% [165]. Установлено, что динитробензолы в присутствии цианида натрия флуоресцируют при комнатной температуре, а в присутствии цианида натрия они и *симм*-тринитробензол фосфоресцируют при температуре жидкого воздуха [166].

2. Структура

Хотя Виккери не смог интерпретировать спектр ЯМР комплекса *м*-динитробензола и цианида натрия в диметилформамиде [167], Бунцель [168] и Норрис [169,а] с помощью метода ЯМР показали, что цианид-ион дает с *симм*-тринитробензолом, *симм*-тринитротолуолом и *симм*-тринитробензальдегидом продукты присоединения (табл. 13). В дейтерохлороформе аддукт

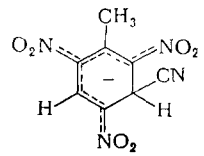
Таблица 13

Химические сдвиги (м. д.) продуктов присоединения цианид-иона к некоторым производным *симм*-тринитробензола [а] [168, 169а]

В исходном соединении		Комплекс	В комплексе		
			кольцевые		другие H
кольцевые H	другие H		H_α	H_β	
9,36	—		8,42	5,48	—
9,37	10,73 (CHO)		8,55	—	10,14 (CHO)
9,04	2,82 (CH_3)		8,65	5,76	2,74 (CH_3)

[а] Относительно $Si(CH_3)_4$ в $CDCl_3$ при —30 °С. Источник цианид-иона — тетрафениларсонийцианид

цианогруппы по положению 3 *симм*-тринитротолуола (**38**) достаточно стабилен при —30 °С, но разлагается при комнатной температуре через несколько часов, образуя неидентифицированные продукты [168]. В диметилформамиде

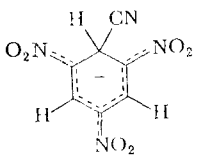


38

метоксигруппа быстро присоединяется к метиловому эфиру пикриновой кислоты в положение 3, но образующийся аддукт нестабилен и постепенно превращается в термодинамически более устойчивый аддукт с метоксигруппой в положении 1 [17, 23]. Цианид-ион является единственным нуклеофилом, под действием которого *симм*-тринитротолуол образует продукт, который можно идентифицировать методом ЯМР.

3. Спектры поглощения

Виккери [167] определил, как изменяются во времени величины $\lambda_{макс}$ для диметилсульфоксидных растворов цианида натрия, содержащих нитробензол, *м*-динитробензол и *симм*-тринитробензол. Раствор нитробензола имеет зеленую окраску, которая быстро исчезает, в то время как вначале голубой раствор *м*-динитробензола становится красным. Виккери считает, что выделил темно-красный твердый комплекс *м*-динитробензола и цианида натрия из раствора в диметилформамиде, и приводит $\lambda_{макс}$ и ε для раствора комплекса в метаноле. Первоначальный видимый спектр растворов *симм*-тринитробензола и цианид-иона предполагает образование соединений со структурой **39** [152, 163, 169,б]; согласно данным спектрометрических измерений, стехиометрическое соотношение реагентов в комплексе равно 1 : 1.



39

Норрис [169,а] изучил ИК-спектры и спектры поглощения в видимой области при —30 °С растворов *симм*-тринитробензола, в дейтерохлороформе, содержащих почти молярный эквивалент тетрафениларсонийцианида [169,а]. Так как формальные концентрации тринитробензола и цианида были по существу такими же, как и используемые для ЯМР-измерений (табл. 13), то мы знаем по крайней мере основную частицу, т. е. (**39**), ответственную за ИК- и видимый спектры поглощения. В изученных растворах **39** дает следующие полосы поглощения: ИК-спектр ($см^{-1}$) 1495 (ср.), 1410—1400 (сл.), 1235 (с.), 1190 (с.) и 1050 (ср.); видимая область 448 и 561 нм. Из коэффициента экстинкции при 561 нм для комплекса в хлороформе (при 25,3 °С), равного $2{,}25 \cdot 10^4$ $(моль/л)^{-1}$ $см^{-1}$ [169б], был вычислен коэффициент экстинкции для 448 нм, равный в тех же условиях $4{,}05 \cdot 10^4$ $(моль/л)^{-1}см^{-1}$.

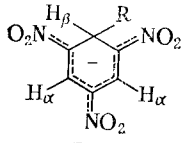
Г. СОЛИ МОНОНИТРОАЛКАНОВ

Файф [170] изучал реакции солей мононитроалканов с ди- и тринитроароматическими соединениями в диметилсульфоксиде. Полученные им результаты кратко изложены ниже.

Соли мононитроалканов реагируют с *симм*-тринитробензолом и его производными в диметилсульфоксиде, давая красные растворы; соль нитрометана реагирует с *м*-динитробензолом в смеси диметилсульфоксид — нитрометан (60 : 40), образуя розовато-фиолетовый раствор. Опубликованные Файфом данные по электронным спектрам продуктов приведены в табл. 14 и 15. Спектральные кривые продуктов реакций *м*-динитробензола с солями

Таблица 14

Спектральные данные для комплексов *симм*-тринитробензола с солями мононитроалканов [а] [170]



R

R	$\lambda_{макс}$, нм (log ε) [б]	Химические сдвиги [в], м. д.		Константа спин-спинового взаимодействия, Гц	
		H_α	H_β	$J_{\alpha,\beta}$	$J_{\beta,\gamma}$
$NO_2CH_2^\gamma$ —	456 (4,34), 568 (4,04) [г]	8,41	5,35	0,0	7,5
$NO_2CH^\gamma CH_3$	452 (4,38), 552 (4,08)	8,47 [д]	5,67	0,5	3,2
$NO_2CH^\gamma(C_2H_5)$	452 (4,34), 552 (4,04)	8,46	5,63	1,0	3,5
$NO_2C(CH_3)_2$	450 (4,36), 545 (4,06)	8,51	5,90	1,4	—

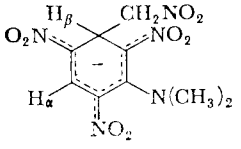
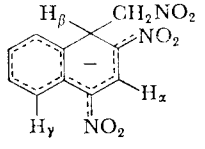
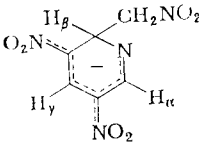
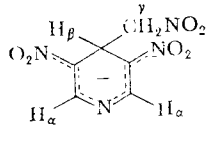
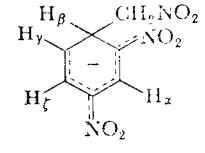
[а] Растворитель — $(CH_3)_2SO$. Катион — $(C_2H_5)_3NH^+$, кроме особо отмеченных случаев.
[б] Аддукт был выделен и снова растворен.
[в] Относительно $(CH_3)_4Si$.
[г] Катион — K^+.
[д] Дополнительное расщепление из-за неэквивалентных H_α.

нитрометана и ацетона совершенно идентичны; величины $\lambda_{макс}$ для продуктов реакций *симм*-тринитробензола с солями нитрометана и этилмалоната также схожи [128,а, 170], но сдвинуты в красную область по сравнению с $\lambda_{макс}$ для аддукта метилового эфира пикриновой кислоты и метоксигруппы по положению 1. При реакции *м*-динитробензола с мононитроалканом в водном метаноле в присутствии основания образуются окрашенные растворы, и это используется для колориметрического определения мононитроалканов [171]. Появление окрашивания, по-видимому, связано с образованием аддукта нитроалкана с *м*-динитробензолом. Файф получил аддукт такого типа для *симм*-тринитробензола, прибавляя нитроалкан к раствору аддукта *симм*-тринитробензола с метоксигруппой.

С помощью метода ЯМР Файф показал, что соли мононитроалканов реагируют с *симм*-тринитробензолом, *м*-динитробензолом, N,N-диметилпикрамидом 2,4-динитронафталином и 3,5-динитропиридином, образуя карбанионные продукты присоединения, аналогичные комплексам Яновского. Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия продуктов, приве-

Таблица 15

Спектральные данные для аддуктов некоторых полинитроароматических соединений с нитрометаном [а] [170]

Аддукт	$\lambda_{макс}$, нм	Химические сдвиги [б], м. д.			Константы спин-спинового взаимодействия, Гц
		H_α	H_β	H_γ	
	490	8,4	5,77 [в]	—	$J_{\alpha,\beta}=1$
	538	6,78	5,15	8,67	
	515 [г] 570 плечо	8,34	5,85 [д]	8,52	$J_{\alpha,\gamma}=2$
	515 [г] 570 плечо	8,22	5,30	—	$J_{\beta,\gamma}=3,5$
	562 [е]	8,30 [е]	4,18	5,37 [ж]	$J_{\alpha,\zeta}=1,9$ $J_{\gamma,\zeta}=10,2$ $J_{\beta,\gamma}=5,0$

[а] Растворитель — CH_3NO_2; основание — $(C_2H_5)_3N$.

[б] Относительно $(CH_3)_4Si$ (внешний стандарт).

[в] H_β имеет четыре линии (каждая расщепляется в дублет под действием H_α; кольцевая асимметрия вызывает неэквивалентность метиленовых водородов; $J=5$ и 8 Гц.

[г] Из-за наличия смеси аддуктов по положениям 2 и 4.

[д] Четыре линии, $J=5$ и 7 Гц;

[е] Растворитель — смесь $(CH_3)_2SO$ — CH_3NO_2 (60 : 40), основание — $NaOCH_3$;

[ж] $H_\zeta=6,59$ м. д.

денные в табл. 14 и 15, показывают, что эти продукты не могут образоваться вследствие атаки по азоту или кислороду нитроалкана. Из табл. 14 можно видеть, что увеличение разветвления в R вызывает возрастание $J_{\alpha,\beta}$ и сдвигает сигнал H_β в сторону слабых полей. Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия продуктов присоединения $O_2NCH_2^-$ и $CH_3COCH_2^-$ к *м*-динитробензолу почти одинаковы [147, 170].

Д. СОЛИ ЭТИЛМАЛОНАТА И ЭТИЛАЦЕТОАЦЕТАТА

Джексон и Газзоло в 1900 г. сообщили о выделении ярко окрашенных твердых веществ, образующихся при взаимодействии тринитроароматических соединений и натрмалонового или натрэтилуксусного эфиров, взятых в соотношении (молярном) 1 : 3 [8]. Данные анализа этих соединений свидетельствуют о том, что на одну молекулу тринитроароматического соединения (метилового эфира пикриновой кислоты или *симм*-тринитробензола) приходится три молекулы натриевого производного.

Джексон и Ирл [10] предположили, что эти продукты образуются путем присоединения енолята эфира к нитроароматическому кольцу, в результате чего образуются соединения, аналогичные предложенным Джексоном и Газзоло для продуктов реакции алкоголятов и нитроароматических соединений. Присоединение енолята предпочтительнее присоединения карбаниона, так как считают, что в последнем случае образующиеся аддукты устойчивы к гидролизу.

Поллит и Сондерс [128,а] опубликовали данные по электронным спектрам *м*-динитробензола и его производных (содержащих электроотрицательные заместители) в диметилформамидных растворах в присутствии едкого натра и этилмалоната или этилметилмалоната (табл. 16). Хотя эти спектры рассматривались как промежуточные между спектрами комплексов Мейзенгеймера и Яновского, следует отметить, что на основании только спектральных данных продуктам нельзя приписать определенное строение.

Недавно Боде [172] выделил красное твердое вещество, образующееся при взаимодействии эквимолярных количеств 2,4-динитрофторбензола, этилмалоната и триэтиламина. Это вещество реагировало с водой и спиртами, образуя этил-2,4-динитрофенилмалонат. Это соединение не дает ЭПР-спектра в диметилформамиде и имеет следующие основные полосы поглощения в ИК-спектре: 1680 $см^{-1}$ (характерную для циклогексадиенов), 1725 и 1745$см^{-1}$ (полосы поглощения карбонильных групп). Электронный спектр имел максимумы при 397 и 510 нм в диметилформамиде и при 370 и 520 нм диметилсульфоксиде. Хотя Боде не удалось провести элементарный анализ выделенного твердого вещества и получить его ЯМР-спектр, по-видимому, он прав, делая заключение, что это соединение имеет структуру промежуточного

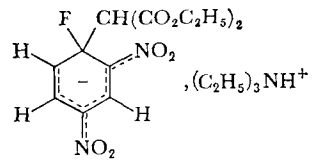
Таблица 16

Данные электронных спектров для растворов *м*-динитробензольных производных и малоновых эфиров в присутствии оснований [а] [128а]

1-Y-3,5-$(NO_2)_3C_6H_3$	$\lambda_{макс}$, нм [б]	
Y	этилмалонат	этилметилмалонат
H	365, *570*	360, *563*
Cl	363, *556*	365, *552*
COO^-	568	561
$CONH_2$	398, *552*	397, *547*
$COOCH_3$	*406*, 542	402, *528*
CN	404, 536 [в]	404, *525*
NO_2	*460*, 568	*454*, 538

[а] Растворитель — диметилформамид.
[б] Курсивом показаны пики с большей интенсивностью.
[в] Пики равной интенсивности.

вещества **40**, отвечающего механизму двухстадийного активированного нуклеофильного замещения. Основываясь на полученных Боде данных,

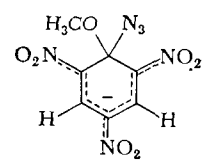


40

нельзя полностью исключить возможность присоединения енолята, но оно представляется маловероятным, так как для образования этил-2,4-динитрофенилмалоната необходима последующая перегруппировка.

Е. АЗИД-ИОН

Кавенг и Золлингер [173] исследовали реакцию азид-иона с метиловым эфиром пикриновой кислоты и пикрилазидом методом ЯМР-спектроскопии и спектрофотометрии в видимой области [173]. Анализ ЯМР-спектров, полученных в интервале от —30 до —45 °С, показал, что азид-ион присоединяется к атому углерода C_1 метилового эфира пикриновой кислоты, образуя **41**; однако растворы нестабильны, становятся коричневыми и выделяют азот при 0 °С. В табл. 17 приведены химические сдвиги **41** и непрореагировавшего



41

Таблица 17

Химические сдвиги кольцевых и метильных протонов метилового эфира пикриновой кислоты и продукта, образующегося при присоединении к нему азида [а] [173]

Растворитель	Температура, °С	Химические сдвиги для протонов [б], м. д.			
		кольцевых		метильных	
		эфир	продукт	эфир	продукт
CD_3CN	от —40 до —46	8,85	8,59	4,05	3,05
$(CD_3)_2CO$ [в]	—40	9,01	8,66	4,16	3,03
$CH_3CON(CH_3)_2$	—30	9,39	8,78	—	—
$CH_3CON(CH_3)_2 - CH_3CN$ [г] (4 : 1)	—40	9,18	8,63	—	—

[а] Концентрация метилового эфира пикриновой кислоты 0,2 моль/л. Молярное отношение метилового эфира пикриновой кислоты к азиду тетраэтиламмония равно 2.

[б] Относительно $(CH_3)_4Si$ (внешний стандарт).

[в] Молярное отношение реагентов равно 3.

[г] Концентрация метилового эфира пикриновой кислоты равна 0,16 моль/л.

метилового эфира пикриновой кислтоты в условиях медленного обмена в четырех растворителях. Для вычисления параметров активации была измерена и использована температурная зависимость разности между химическими

сдвигами метилового эфира пикриновой кислоты и продукта присоединения к нему азида.

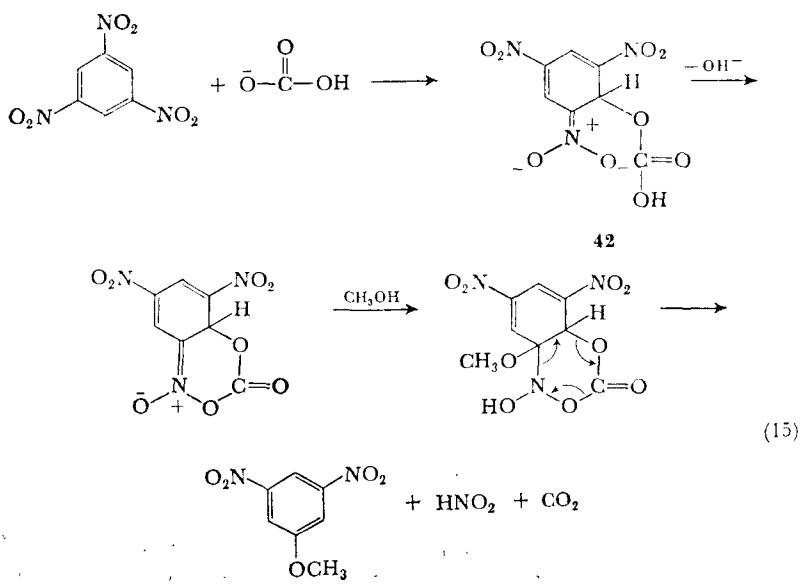
Спектр поглощения **41** в диметилацетамиде имеет два максимума в видимой области — 419 и 506 нм ($\log \varepsilon = 4{,}30$ и 4,10 соответственно).

Растворы пикрилазида и тетраэтиламмонийазида в смеси диметилацетамида, ацетонитрила и ацетона в соотношении 2 : 2 : 1 качественно ведут себя подобно раствору смеси метилового эфира пикриновой кислоты и азида, в котором они стабильны при температуре ниже 0 °С ($\lambda_{макс} = 365$—370 и 410—415 нм), но при температуре выше 0 °С они становятся коричневыми и выделяют азот. Однако при молярном соотношении азид-ион: пикрилазид в интервале от 0 до 2 эти растворы дают только один, характерный для ароматических протонов четкий сигнал, меняющийся при —50 °С от 9,07 до 9,00 м. д. Так как следует ожидать, что химический сдвиг ароматических протонов в продуктах присоединения должен находиться в пределах 8,6—8,8 м. д., по-видимому, только очень небольшая часть пикрилазида может быть превращена в комплекс.

Пикрилхлорид дает с азид-ионом окрашенные растворы, но окраска эта исчезает очень быстро, так что если продукт присоединения и образуется, он слишком нестабилен, чтобы можно было провести ЯМР-исследование. В связи с этим следует упомянуть, что присутствующий в качестве примеси в диметилформамиде диметиламин вступает в реакцию с *п*-нитрофторбензолом и это приводит к ошибочному выводу, что азид-ион образует σ-комплекс с *п*-нитрофторбензолом в диметилформамиде [174].

Ж. БИКАРБОНАТ-ИОН

симм-Тринитробензол при нагревании в 76%-ном водном метаноле в присутствии бикарбоната натрия или калия или карбоната натрия дает с выходом 60—80% 3,5-динитроанизол [175]. Если эти основания заменить ацетатом, однозамещенным фосфатом или иодидом натрия, а также карбонатом аммония, двуокисью углерода или едким натром в количестве, достаточном для получения начального pH = 11, то динитроанизол не образуется и исходный *симм*-тринитробензол возвращается неизменным. В 0,6 н. растворе



едкого натра, как и можно было предполагать, происходит осмоление исходного продукта. Иззо [175] считает, что это обусловлено образованием и разложением **42** — продукта присоединения бикарбоната к *симм*-тринитробензолу [уравнение (15)]. Этот механизм подобен механизму, предложенному Баннеттом и Раухутом для реакции Рихтера [176].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. а) *Hepp P.*, Ann. Chem., **215**, 345 (1882).
   б) *Bunnett J. F.*, Quart. Rev., (London), **12**, 1 (1958).
2. а) *Mulliken R. S.*, J. Am. Chem. Soc., **74**, 811 (1952); J. Phys. Chem., **56**, 801 (1952).
   б) *Briegleb G.*, Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe, Springer Verlag, Berlin, 1961.
   в) *Buncel E., Norris A. R., Russell K. E.*, Quart. Rev., **22**, 123 (1968).
   г) *Buck P.*, Angew. Chem. Internat, Ed., 8, 120 (1969).
   д) *Crampton M. R.*, in «Advances in Phisical Organic Chemistry», Vol. 7, Academic Press London. 1969.
3. *Lobry de Bruyn G. A., van Leent F. H.*, Rec. Trav. Chim., **14**, 150 (1895).
4. а) *Meyer V.*, Chem. Ber., **27**, 3153 (1894).
   б) *Meyer V.*, Chem. Ber., **29**, 848 (1896).
5. *Lobry de Bruyn G. A.*, Rec. Trav. Chim., **14**, 89 (1895).
6. *Hantzsch A., Kissel H.*, Chem. Ber., **32**, 3137 (1899).
7. *Jackson C. L., Boos W. F.*, Am. Chem. J., **20**, 444 (1898).
8. *Jackson C. L., Gazzolo F. H.*, Am. Chem. J., **23**, 376 (1900).
9. *Meisenheimer J.*, Ann. Chem., **323**, 205 (1902).
10. *Jackson C. L., Earle R. B.*, Am. Chem. J., **29**, 89 (1903).
11. *Destro R., Gramaccioli C. M., Simonetta M.*, Acta Cryst., **24B**, 1369 (1968).
12. *Ueda H., Sakabe N., Tanaka J., Furasaki A.*, Bull. Chem. Soc., Japan, **41**, 2866 (1968).
13. *Gramaccioli G. M., Destro R., Simonetta M.*, Acta Cryst., **24B**, 129 (1968).
14. *Caveng P., Fischer P. B., Heilbronner E., Miller A. L., Zollinger H.*, Helv. Chim. Acta, **50**, 848 (1967).
15. *Crampton M. R., Gold V.*, J. Chem. Soc., **1964**, 4293.
16. *Foster R., Fyfe C. A.*, Tetrahedron, **21**, 3363 (1965).
17. *Servis K. L.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5495 (1965).
18. *Crampton M. R., Gold V.*, Chem. Commun., **1965**, 256.
19. *Foster R., Fyfe C. A., Morris J. W.*, Rec. Trav. Chim., **84**, 516 (1965).
20. *Foster R., Fyfe C. A.*, Rev. Pure Appl. Chem., **16**, 61 (1966).
21. *Crampton M. R., Gold V.*, J. Chem. Soc., **B**, **1966**, 893.
22. *Byrne W. E., Fendler E. J., Fendler J. H., Griffin C. E.*, J. Org. Chem., **32**, 2506 (1967).
23. *Servis K. L.*, J. Am. Chem. Soc., **89**, 1508 (1967).
24. *Griffin C. E., Fendler E. J., Byrne W. E., Fendler J. H.*, Tetrahedron Lett., **1967**, 4473.
25. *Foster R., Fyfe C. A., Emslie P. H., Foreman M. I.*, Tetrahedron, **23**, 227 (1967).
26. а) *Fendler J. H., Fendler E. J., Byrne W. E , Griffin C. E.*, J. Org. Chem., **33**, 977 (1968).
    б) *Fendler J. H., Fendler E. J., Byrne W. E., Griffin C. E.*, J. Org. Chem., **33**, 4141 (1968).
27. *Fyfe C. A.*, Tetrahedron Lett., **1968**, 659.
28. *Dyall L. K.*, J. Chem. Soc., **1960**, 5160.
29. *Foster R., Hammick D. L.*, J. Chem. Soc., **1954**, 2153.
30. *Friedel R. A.*, J. Phys. Chem., **62**, 1341 (1958).
31. *a) Russell G. A., Janzen E. G.*, J. Am. Chem. Soc., **84**, 4153 (1962).
    б) *Russell G. A., Janzen E. G., Strom E. T.*, J. Am. Chem. Soc., **86**, 1807 (1964).
32. а) *Geske D. H., Maki A. H.*, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2671 (1960).
    б) *Maki A. H., Geske D. H.*, J. Chem. Phys., **33**, 825 (1960).
33. *Crampton M. R., Gold V.*, J. Chem. Soc., **B**, **1966**, 498.
34. *Ketelaar J. A. A., Bier A., Vlaar H. T.*, Rec. Trav. Chim., **73**, 37 (1954).
35. *Miller R. E., Wynne-Jones W. F. K.*, J. Chem. Soc., **1959**, 2375.
36. *Kharasch M. S., Brown W. G., McNab J.*, J. Org. Chem., **2**, 36 (1937).
37. *Buncel E., Symons E. A.*, Can. J. Chem., **44**, 771 (1966).
38. *Miller R. E., Wynne-Jones W. F. K.*, J. Chem. Soc., **1961**, 4886.
39. *Buncel E., Russell K. E., Wood J.*, Chem. Commun., **1968**, 252.
40. *Paul M. A., Long F. A.*, Chem. Rev., **57**, 1 (1957).
41. *Rochester C. H.*, Trans. Faraday Soc., **59**, 2820 (1963).
42. *Gold V., Hawes B. W. V.*, J. Chem. Soc., **1951**, 2102.
43. *O'Ferrall R. A. M., Ridd J. H.*, J. Chm. Soc., **1963**, 5030.
44. *Schaal R., Lambert G.*, J. Chem. Phys., **59**, 1164 (1962).
45. *Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1965**, 2404.
46. а) *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1692.
    б) *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1697.

в) *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1704.
47. *Гитис С. С., Львович И. Г.*, ЖОХ, **34**, 2250 (1964).
48. *Holleman A. F., van Haeften F. E.*, Rec. Trav. Chim., **40**, 68 (1921).
49. *Acree S. F.*, J. Am. Chem. Soc., **37**, 1909 (1915).
50. а) Gold V., Rochester C. H., J. Chem. Soc., **1964**, 1710.
б) *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1717.
в) *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1722.
г) *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1727.
51. *Tommila E., Murto J.*, Acta Chem. Scand., **16**, 53 (1962).
52. *Gold V., Rochester C. H.*, Proc. Chem. Soc., **1960**, 403.
53. *Gold V., Rochester C. H.*, J. Chem. Soc., **1964**, 1687.
54. *Murto J., Tommila E.*, Acta Chem. Scand., **16**, 63 (1962).
55. *Murto J.*, Ann. Acad. Sci. Fennicae Ser. A II, **117**, 1 (1962).
56. *Ogata Y., Okano M.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3211 (1949).
57. *Гитис С. С., Иванов А. В.*, ЖОрХ, **2**, 107 (1966).
58. *Гитис С. С., Глаз А. Я., Глаз А. Ш.*, ЖОрХ, **3**, 1620 (1967).
59. *Ketelaar J. A. A., van de Stolpe G., Goudsmit A., Dzcubas W.*, Rec. Trav. Chim., **71**, 1104 (1952).
60. *Benesi H. A., Hildebrand J. H.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2703 (1949).
61. *Job P.*, C. R. Acad. Sci. Paris, **180**, 928 (1925); Ann. Chim. (Paris) [10], **9**, 113 (1928).
62. *Schlaefer H. L., Kling O.*, Angew. Chem., **68**, 667 (1956).
63. *Jaffé H. H., Orchin M.*, «Theory and Applications fo Ultraviolet Spectroscopy», John Wiley and Sons, New York, 1962, p. 562.
64. а) *Lambert G., Schaal R.*, C. R. Acad. Sci. Paris, **255**, 1939 (1962).
б) *Lambert G., Schaal R.*, J. Chim. Phys., **59**, 1170 (1962).
65. а) *Schaal R., Lambert G.*, J. Chim. Phys., **59**, 1151 (1962).
б) *Schaal R., Lambert G.*, J. Chim. Phys., **59**, 1164 (1962).
66. *Abe T., Kumai T., Arai H.*, Bull. Chem. Soc., Japan, **38**, 1526 (1965).
67. *Dickeson J. E., Dyall L. K., Pickles V. A.*, Aust. J. Chem., **21**, 1267 (1968).
68. *Terrier F., Pastour P., Schaal R.*, C. R. Acad. Sci. Paris, **260**, 5793 (1965)
69. *Bernasconi C. F.*, J. Am. Chem. Soc., **90**, 4982 (1968).
70 *Murto J , Kohvakka E.*, Suomen Kemistilehti, **39B**, 128 (1966).
71. *Fendler J. H.*, Chem. Ind. (London), **1965**, 764.
72. а) *Ainscough J. B., Caldin E. F.*, J. Chem. Soc., **1956**, 2528.
б) *Ainscough J. B., Caldin E. F.*, J. Chem. Soc., **1956**, 2540.
в) *Ainscough J. B., Caldin E. F.*, J. Chem. Soc., **1956**, 2546.
73. *Caldin E. F., Long G.*, Proc. Roy. Soc. Ser. A., **228**, 263 (1955).
74. *Blake J. A., Evans M. J. B., Russell K. E.*, Can. J. Chem., **44**, 119 (1966).
75. *Leffler J. E.*, J. Org. Chem., **20**, 1202 (1955).
76. *Miller J.*, J. Am. Chem. Soc., **85**, 1628 (1963).
77. *Hine J., Wiesboeck R., Ramsay O. B.*, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1222 (1961).
78. *Pauling L.*, The Nature of the Chemical Bond, 3rd ed., Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 1960, p. 90.
79. *Caldin E. F.*, J. Chem. Soc., **1959**, 3345.
80. *Murto J., Vainionpaa J.*, Suomen Kemistilehti, **39B**, 133 (1966).
81. *Murto J., Viitala A.*, Suomen Kemistilehti, **39B**, 138 (1966).
82. *Sitzmann M. E., Kaplan L. A.* (Военно-морская артиллерийская лаборатория, Сильвер Спринг, Мэриленд), частное сообщение, 1969 г.
83. *Moniz W. B., Hall T. N., Poranski C. F., Jr.*, неопубликованные данные.
84. *Shipp K. G., Kaplan L. A.*, J. Org. Chem., **31**, 857 (1966).
85. *Ainscough J. B., Caldin E. F.*, J. Chem. Soc., **1960**, 2407.
86. *Caldin E. F., Jackson R. A.*, J. Chem. Soc., **1960**, 2413.
87. *Caldin E. F., Kasparian M.*, Discussions Faraday Soc., **39**, 25 (1965).
88. *Caldin E. F.*, Chem. Rev., **69**, 135 (1969).
89. *Schaal R.*, J. Chim. Phys., **52**, 784, 796 (1955).
90. *Ives D. J. G., Moseley P. G. N.*, J. Chem. Soc., *B* **1966**, 757.
91. *Davis M. M., Paabo M.*, J. Res. Nat. Bur. Stand. Sect. A., **67**, 241 (1963).
92. *Abe T.*, Bull. Chem. Soc. Japan, **33**, 41 (1960).
93. *Cuta F., Pisecky J.*, Chem. Listy, **51**, 433 (1957); Collection Czech. Chem. Commun., **23**, 628 (1958).
94. *Gaboriaud R., Schaal R.*, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C, **265**, 1376 (1967).
95. а) *Farmer R. C.*, J. Chem. Soc., **1959**, 3425.
б) *Farmer R. C.*, J. Chem. Soc., **1959**, 3430.
96. *Ho K. G., Miller J., Wong K. W.*, J. Chem. Soc., *B*, **1966**, 310.
97. *Murto J.*, Acta Chem. Scand., **20**, 310 (1966).
98. *Schaal R., Peure F.*, Bull. Soc. Chim. Fr., **1963**, 2638; C. R. Acad. Sci. Paris, **256**, 4020 (1963).
99. *Schaal R., Latour J. C.*, Bull. Soc. Chim. Fr., **1964**, 2177.
100. *Гитис С. С.*, ЖОрХ, **1**, 898 (1965).

101. *Franklin E. C., Kraus C. A.*, J. Am. Chem. Soc., **27**, 191 (1905).
102. *Field M. J., Garner W. E., Smith C. C.*, J. Chem. Soc., **127**, 1227 (1925).
103. *Miller R. E., Wynne-Jones W. F. K.*, Nature, **186**, 149 (1960).
104. *Garner W. E., Gilbe H. F.*, J. Chem. Soc., **1928**, 2889.
105. *Lewis G. N., Seaborg G. T.*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2122 (1940).
106. *Canbäck T.*, Acta Chem. Scand., 3, 946 (1949).
107. *Farr J. D., Bard C. C., Wheland G. W.*, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2013 (1949).
108. *Mulliken R. S.*, J. Am. Chem. Soc., **72**, 600 (1950).
109. *Crampton M. R., Gold V.*, J. Chem. Soc., *B*, **1967**, 23.
110. *Foster R., Fyfe C. A.*, Tetrahedron, **22**, 1831 (1966).
111. *Foster R., Fyfe C. A.*, Tetrahedron, **23**, 528 (1967).
112. *Эмсли Дж., Финей Дж., Сатклиф Л.*, Спектроскопия ЯМР высокого разрешения, т. 2, изд-во «Мир», М., 1969, гл. 10.
113. *Crampton M. R., Gold V.*, Chem. Commun., **1965**, 549.
114. а) *Strauss M. J., Johanson R. G.*, Chem. Ind. (London), **1969**, 242.
б) *Servis K. L.*, частное сообщение, 1969 г.
115. *Foster R., Hammick D. L., Wardley A. A.*, J. Chem. Soc., **1953**, 3817.
116. *Labes M. M., Ross S. D.*, J. Org. Chem., **21**, 1049 (1956).
117. *Foster R.*, J. Chem. Soc., **1959**, 3508.
118. *Baliah V., Ramakrishnan V.*, Rec. Trav. Chim., **78**, 783 (1959).
119. *Briegleb G., Liptay W., Cantner M.*, Z. Phys. Chem. (Frankfurt am Main), **26**, 55 (1960).
120. *Liptay W., Tamberg N.*, Z. Elektrochem., **66**, 59 (1962).
121. *Foster R., Mackie R. K.*, Tetrahedron, **16**, 119 (1961).
122. а) *Bunnett J. F., Garst R. H.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3879 (1965).
б) *Bunnett J. F., Garst R. H.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3875 (1965).
в) *Bunnett J. F., Garst R. H.*, J. Org. Chem., 33, 2320 (1968).
123. *Bunnett J. F., Bernasconi C.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 5209 (1965).
124. *Pietra F., Vitali D.*, J. Chem. Soc., *B*, **1968**, 1200.
125. *Janovsky J. V., Erb L.*, Chem. Ber., **19**, 2155 (1886); *Janovsky J. V.*, Chem. Ber., **24**, 971 (1891).
126. *Гитис С. С., Оксенгендлер Г. М., Каминский А. Я.*, ЖОХ, **29**, 2983 (1959); *Гитис С. С., Каминский А. Я.*, ЖОХ, **30**, 3810 (1960).
127. *Abe T.*, Bull. Chem. Soc. Japan., **32**, 887 (1959).
128. а) *Pollitt R. J., Saunders B. C.*, J. Chem. Soc., **1965**, 4615.
б) *Newlands M. J., Wild F.*, J. Chem. Soc., **1956**, 3686.
в) *Sawicki E., Stanley T. W.*, Anal. Chim. Acta, 23, 551 (1960).
129. *English F. L.*, Anal. Chem., **20**, 745 (1948); *Amas S. A. H., Yallop H. J.*, Analyst (London), **91**, 336 (1966).
130. *Каминский А. Я., Гитис С. С.*, ЖОрХ, **2**, 1811 (1966).
131. *Abe T.*, Bull. Chem. Soc. Japan., **32**, 775 (1959); **34**, 1776 (1961).
132. *Kimura M.*, Pharm. Bull. (Tokyo), 3, 75 (1955).
133. *Гитис С. С., Каминский А. Я.*, ЖОХ, 33, 3297 (1963).
134. *Гитис С. С.*, ЖОХ, **27**, 1894 (1957).
135. *Von Bitto B.*, Ann. Chem., **269**, 377 (1892).
136. *Рыжова Г. Л., Рубцова Т. А., Васильева Н. А.*, ЖОХ, **36**, 2031 (1966).
137. *King T. J., Newall C. E.*, J. Chem. Soc., **1962**, 367.
138. а) *Canback T.*, Svensk Farm. Tidskr., **54**, 1 (1950).
б) *Canback T.*, Svensk Farm. Tidskr., **54**, 225 (1950).
139. *Zimmermann W.*, Z. Physiol. Chem., **233**, 257 (1935); **245**, 47 (1937).
140. *Neunhoeffer O., Thewalt K., Zimmermann W.*, Z. Physiol., Chem., **323**, 116 (1961).
141. *Canback T.*, Farm. Revy, **48**, 153 (1949).
142. *Severin T., Schmitz R.*, Angew. Chem. Internat. Ed., **2**, 266 (1963).
143. *Severin T., Temme H.*, Chem. Ber., **98**, 1159 (1965).
144. *Foster R., Mackie R. K.*, Tetrahedron, **18**, 1131 (1962).
145. *Kimura M., Kawata M., Nakadate M.*, Chem. Ind. (London), **1965**, 2065.
146. *Ishidate M., Sakaguchi T.*, J. Pharm. Soc. Japan, **70**, 444 (1950).
147. *Fyfe C. A., Foster R.*, Chem. Commun., **1967**, 1219.
148. *Foster R., Fyfe C. A.*, J. Chem. Soc., *B*, **1966**, 53.
149. *Strauss M. J., Schran H.*, J. Am. Chem. Soc., **91**, 3974 (1969).
150. *Foster R., Foreman M. I., Strauss M. J.*, Tetrahedron Lett., **1968**, 4949.
151. *Muraour H.*, Bull. Soc. Chim. Fr., 35, 367 (1924).
152. *Cuta F., Beranek E.*, Collection Czech. Chem. Commun., 23, 1501 (1958).
153. *Henry R. A.*, J. Org. Chem., **27**, 2637 (1962).
154. *Crampton M. R.*, J. Chem. Soc., *B*, **1967**, 1341.
155. *Norris A. R.*, Can. J. Chem., **45**, 175 (1967).
156. *Crampton M. R.*, J. Chem. Soc., *B*, **1968**, 1208.
157. *Hine J., Weimer R. D., Jr.*, J. Am. Chem. Soc., **87**, 3387 (1965).
158. *Bell R. P.*, The Proton in Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, N. Y., 1959 p. 37.
159. *England B. D., House D.*, J. Chem. Soc., **1962**, 4421.

160. *Clare B. W., Cook D., Ko E. C. F., Mac Y. C., Parker A. J.*, J. Am. Chem. Soc., **88** 1911 (1966).
171. *Stewart R., O'Donnell J. P., Cram D. J., Rickborn B.*, Tetrahedron, **18**, 917 (1962).
162. *Hepp P.*, Ann. Chem., **215**, 360 (1882).
163. *Foster R.*, Nature, **176**, 746 (1955).
164. *Lobry de Bruyn C. A.*, Rec. Trav. Chim., **2**, 205 (1883).
165. *Расселл А., Теббенс В.*, в сб. «Синтезы органических препаратов», т. 3, ИЛ, М., 201 (1952).
166. *Foster R., Hammick D. L.*, Nature, **171**, 40 (1953).
167. *Vickery B.*, Chem Ind. (London), **1967**, 1523.
168. *Buncel E., Norris A. R., Proudlock W.*, Can. J. Chem., **46**, 2759 (1968).]
169. а) *Norris A. R.*, J. Org. Chem., **34**, 1486 (1969).
б) *Norris A. R.*, Can. J. Chem., **45**, 2703 (1967).
170. *Fyfe C. A.*, Can. J. Chem., **46**, 3047 (1968).
171. *Ashworth M. R. F., Gramsch A.*, Mikrochim. Acta, **1967**, 358.
172. *Baudet P.*, Helv. Chim. Acta, 49, 545 (1966).
173. *Caveng P., Zollinger H.*, Helv. Chim. Acta, **50**, 861 (1967).
174. *Boulton R., Miller J. Parker A. J.*, Chem. Ind. (London), **1960**, 1026; 1963, **492**.
175. *Izzo P. T.*, J. Org. Chem., **24**, 2026 (1959).
176. *Bunnett J. F., Rauhut M. M.*, J. Org. Chem., **21**, 944 (1956).

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Введение нитрогруппы в ароматические системы. У. Уивер 5

I. Электрофильное нитрование 5
А. Теоретическое рассмотрение 6
Б. Выбор экспериментальных условий 17
В. Особенности нитрующей кислотной смеси 22
Г. Побочные реакции 25
II. Нитрование в некислотных средах 27
III. Окисление амино- и нитрозосоединений до нитроароматических производных 29
IV. Замещение нитрогруппой иона диазония 30
V. Нитрование окислами азота 32
VI. Перегруппировка N-нитроаминов 34
VII. Проблемы ориентации 36
VIII. Смешанные электрофильные нитрующие агенты 38
Список литературы 40

Глава 2. Ориентирующее влияние нитрогруппы в реакциях электрофильного и радикального ароматического замещения. Т. Урбанский 44

I. Электрофильное замещение 44
А. Введение 44
Б. Ориентирующее влияние нитрогруппы 44
В. Непрямое замещение 52
II. Свободнорадикальное замещение 55
А. Ориентирующее влияние нитрогруппы 55
Б. Активирующее влияние нитрогруппы 59
Список литературы 60

Глава 3. Активирующее и направляющее влияние нитрогруппы в соединениях алифатического ряда. Г. Байер, Л. Урбас 63

I. Реакции присоединения к карбонильной группе 63
А. Общие представления и условия реакций 63
Б. Отдельные реакции 65
II. Реакция Манниха 93
А. Реакции с вторичными аминами 93
Б. Реакции с первичными аминами 95
В. С-Алкилирование основаниями Манниха 96
Г. Реакции с аммиаком 98
Д. Стереохимия 101
Е. Реакции с участием полинитросоединений 102
Реакция Михаэля 103
III. А. Общие представления и условия реакции 103

Б. Нитроалкильные доноры и акцепторы, не содержащие нитрогрупп 104
В. Доноры, не содержащие нитрогрупп, и нитроалканы в роли акцепторов 108
Г. Нитроалканы — доноры и нитроалкены — акцепторы 114
IV. Реакция Дильса — Альдера 117
V. Некоторые реакции нитроспиртов и их производных 121
А. Нитроацетали и нитрокетали 121
Б. Эфиры нитроспиртов и их превращение в нитроолефины 128
VI. Присоединение нуклеофилов к нитроолефинам 139
А. Алкоксилирование 140
Б. Присоединение серусодержащих нуклеофилов 142
В. Присоединение аммиака, аминов и других азотсодержащих оснований 143
Список литературы 147

Глава 4. Биохимия и фармакология нитро- и нитрозогрупп. Ж. Венулет, Р. Ван-Эттен 156

I. Введение 156
II. Биологические процессы окисления-восстановления и окислительное фосфорилирование 157
А. Некоторые биохимические реакции окисления-восстановления 157
Б. Окислительное фосфорилирование и последовательность переноса электронов 159
В. Биохимические процессы окисления-восстановления и нитро- и нитрозогруппы 162
Г. Неотделимость процессов окисления от процессов фосфорилирования 163
III. Биохимия и фармакология природных соединений, содержащих нитро- или нитрозогруппу 164
А. Антибиотики 164
Б. Другие природные соединения 173
В. Биологическая роль природных нитросоединений 175
IV. Биохимия и фармакология синтетических нитро- и нитрозосоединений 176
А. Вещества, используемые из-за их токсических свойств 176
Б. Вещества, используемые из-за их терапевтических свойств 190
В. Соединения, используемые в промышленности 202
V. Роль нитро- и нитрозосоединений в образовании метгемоглобина 206
VI. Дополнения и последние замечания 208
Список литературы 210

Глава 5. Синтез и реакции тринитрометильных соединений. Л. А. Каплан . . . 221

I. Введение 221
II. Общая характеристика тринитрометильной группы 221
А. Тринитрометильная группа с тетраэдрически гибридизованным центральным атомом 222
Б. Тринитрометильная группа с тригонально гибридизованным центральным атомом 222
III. Методы синтеза тринитрометильных соединений 224
А. Тринитрометильный анион как нуклеофил 224
Б. Метод «молота и клещей» 241
IV. Идентификация тринитрометильной группы 242
V. Реакции тринитрометильной группы 242
А. Нуклеофильное замещение по нитрогруппе 242
Б. Реакция элиминирования азотистой кислоты 245
В. Различные реакции 246
Список литературы 247

Глава 6. Аддукты полинитроароматических соединений. Т. Холл, Ч. Порански, мл. 254

I. Введение 254
II. Равновесия алкоксильных и гидроксильных ионов 254
А. Равновесия алкоксильных ионов 254
Б. Равновесие гидроксильных ионов 268
В. Кинетическое доказательство существования промежуточных продуктов присоединения алкоксильного и гидроксильного ионов в ароматическом нуклеофильном замещении 269
III. Образование соединений под действием аммиака и алифатических аминов 270
А. Введение 270

Б. Изучение ЯМР-спектров 271
В. Термодинамические функции 273
Г. Электронные спектры 274
Д. Механизм образования 275
IV. Образование соединений в щелочных растворах кетонов 276
А. Введение 276
Б. Химические и спектрофотометрические методы установления структуры 276
В. Электронные спектры поглощения 278
Г. ЯМР-спектры 279
V. Образование соединений при действии других нуклеофильных реагентов 281
А. Сульфит-ион 281
Б. Тиоэтилат- и тиофеполят-ионы 283
В. Цианид-ион 286
Г. Соли мононитроалканов 288
Д. Соли этилмалоната и этилацетоацетата 290
Е. Азид-ион 291
Ж. Бикарбонат-ион 292
Список литературы 293

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛЬ!

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу: 129820, Москва, И110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2, издательство «Мир».

ХИМИЯ НИТРО- И НИТРОЗОГРУПП

Том 2

Редактор Р. И. КРАСНОВА
Художник Н. Я. ВОВК
Художественный редактор Н. Г. Блинов
Технический редактор З. И. Резник

Сдано в набор 28/II 1973 г.
Подписано к печати 20/VI 1973 г.
Бумага № 1 70×108$^{1}/_{16}$=9,5 бум. л.
26,6 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 25,39
Изд. № 3/6797. Цена 2 р. 89 к. Зак. 0915

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ордена Трудового Красного знамени
Московская типография № 7 «Искра революции»
Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета
Министров СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли
Москва, К-1, Трехпрудный пер., 9