



Уральский  
федеральный  
университет

имени первого Президента  
России Б.Н.Ельцина

Химико-  
технологический  
институт

# РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА В АРЕНАХ И ГЕТЕРОАРЕНАХ

Учебное пособие



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

# РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА В АРЕНАХ И ГЕТЕРОАРЕНАХ

Учебное пособие

Рекомендовано методическим советом  
Уральского федерального университета  
в качестве учебного пособия для студентов вуза,  
обучающихся по направлениям подготовки  
18.03.01, 18.04.01 «Химическая технология», 04.04.01 «Химия»

Екатеринбург  
Издательство Уральского университета  
2020

УДК 547(075.8)  
ББК 24.2я73  
Р31

А в т о р ы:

О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Э. В. Носова,  
И. А. Утепова, А. А. Мусихина, М. В. Вараксин

П о д о б щ е й р е д а к ц и е й  
И. А. Утеповой

Р е ц е н з е н т ы:

кафедра органической химии Московского государственного университета  
(заведующий кафедрой доктор химических наук, профессор,  
профессор РАН *В. Г. Ненайденко*);

*Я. В. Бургарт*, доктор химических наук, старший научный сотрудник  
(Институт органического синтеза УрО РАН)

**Реакции** нуклеофильного замещения водорода в аренах и гетероаренах : учеб.  
Р31 пособие / О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, Э. В. Носова [и др.]; под общ.  
ред. И. А. Утеповой ; Министерство науки и высшего образования Россий-  
ской Федерации, Уральский федеральный университет. – Екатеринбург :  
Изд-во Урал. ун-та, 2020. – 92 с. : ил. – Библиогр.: с. 90. – 100 экз. – ISBN 978-5-  
7996-3095-9. – Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-7996-3095-9

В учебном пособии представлены теоретические основы методологии создания новых ароматических и гетероциклических соединений путем нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$ ), являющегося разновидностью некатализируемой металлами C—H функционализации. Рассмотрены основные механизмы протекания реакций  $S_N^H$ , проанализированы главные пути превращения интермедиатов ( $\sigma^H$ -аддуктов) в соответствующие продукты нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах и электронодефицитных гетероциклических системах.

Для студентов бакалавриата и магистратуры Химико-технологического института, Физико-технологического института, Института новых материалов и технологий УрФУ, а также аспирантов.

УДК 547(075.8)  
ББК 24.2я73

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	4
<b>1. Концепция нуклеофильного замещения водорода (развернутая) .....</b>	<b>6</b>
1.1. Окислительная версия реакций $S_N^H$ .....	18
1.2. Элиминационная версия реакций $S_N^H$ .....	22
<b>2. Субстраты .....</b>	<b>24</b>
2.1. Неактивированные арены .....	24
2.2. Арены и гетероарены, активированные нитрогруппой .....	25
2.3. Металлокомплексы .....	26
2.4. Металлобензолы .....	27
2.5. Азины, четвертичные азиниевые соли и N-оксиды азинов .....	27
2.6. Азолы .....	28
<b>3. Нуклеофильные реагенты .....</b>	<b>30</b>
3.1. Построение связи C—O (гидроксилирование) .....	30
3.2. Построение связи C—N (аминирование) .....	35
3.3. Построение связи C—C .....	46
3.4. Построение других связей (C—S, C—P, C—Hal, C—Si) .....	68
3.5. Другие случаи реакций нуклеофильного замещения водорода .....	71
3.6. Оригинальные нуклеофилы .....	74
3.7. Электрохимическая версия реакций $S_N^H$ .....	76
<b>4. Аспекты механизмов реакций <math>S_N^H</math> .....</b>	<b>78</b>
4.1. Комплексы с переносом электронов между реагентами .....	78
4.2. Образование промежуточных $\sigma^H$ -аддуктов .....	79
4.3. Викариозное нуклеофильное замещение водорода (VNS) .....	84
Заключение .....	89
Библиографический список .....	90

## ВВЕДЕНИЕ

C—H функционализация стала в современном органическом синтезе сферой повышенного интереса. Развитие методологий, позволяющих целенаправленно и селективно модифицировать C—H связь, коренным образом меняет логику органического синтеза, в особенности синтеза сложных молекул. Связь C—H становится своего рода функциональной группой, открывающей путь для структурных модификаций, и появляется заманчивая перспектива точно контролировать селективность процессов, протекающих в молекулах, содержащих функциональные группы и многочисленные связи C—H. Новые реагенты и катализаторы на основе переходных металлов продемонстрировали возможность достижения высокоселективных методов C—H функционализации. Необходимость четкого понимания механизмов протекающих процессов и достойного применения новых реакций в прикладной области невероятным образом объединяет химиков-синтетиков для достижения общей цели. В 2009 г. в США был создан международный центр C—H функционализации, который усилиями 23 исследовательских групп из 15 университетов решает проблемы дизайна новых катализаторов, развития синтетических методов C—H функционализации, а также совершенствования логики синтеза сложных молекул.

В настоящее время одной из важнейших тенденций как в академической науке, так и в промышленном органическом синтезе является использование «бесхлорных» (экологически более приемлемых) технологий, основанных на методах C—H функционализации ароматических соединений, протекающих в отсутствие галогенпроизводных. Синтез и структурные модификации ароматических систем всегда представляли собой объект повышенного интереса многих химиков. Электрофильное ароматическое замещение водорода  $S_EAr$  и нуклеофильное ароматическое замещение водорода и других легко уходящих анионных групп  $S_NAr^{ipso}$  стали главными синтетическими методологиями и основными промышленными процессами последнего столетия. В течение многих десятилетий они эксплуатировались химиками для получения огромного количества производных органических соединений. Множество эффективных катализируемых металлами реакций кросс-сочетания (реакции Хека, Стилле, Сузуки – Мияура, Соногашира, Кумада, Негиши, Бучвальда – Хартвига, Хияма и др.) разработано за последние 30 лет, однако большинство этих каталитических методов также основано на использовании в качестве исходных реагентов арилгалогенидов или их синтетических эквивалентов. Ситуация далека от идеальной и с позиции атомной экономики (пример – бромирование ароматического субстрата с последующим

дебромированием), и с позиции соответствия принципам «зеленой» химии. Кроме того, катализируемые металлами реакции кросс-сочетания часто требуют присутствия палладийсодержащих катализаторов и дополнительных лигандов, наличия следов которых нельзя допустить в фармацевтических продуктах. Вот почему круглый стол по продвижению глобальных фармацевтических компаний, устроенный Американским химическим обществом и Институтом «зеленой» химии, поместил активацию С—Н ароматических соединений в список особо перспективных реакций.

Мы полагаем, что существует необходимость в привлечении внимания современных химиков к относительно новой синтетической методологии, которая основана на прямом нуклеофильном замещении водорода ( $S_N^H$ ) в ароматических системах, не катализируемом металлами.

Первое упоминание об этих превращениях содержится в обзоре, опубликованном сотрудниками кафедры органической химии УПИ (ныне – УрФУ) в 1976 г.<sup>1</sup> В этом же обзоре впервые в химической литературе была сформулирована теоретическая концепция реакций  $S_N^H$ . В 1994 г. в США вышла в свет книга, в которой изложены механизмы процессов  $S_N^H$  и проанализированы реакции в аренах и азинах<sup>2</sup>.

В книге *Topics in Heterocyclic Chemistry*<sup>3</sup> (2014 г.), состоящей из шести глав, подготовленных рядом отечественных и зарубежных авторов, дается обзор публикаций о реакциях  $S_N^H$ , протекающих без элементоорганических интермедиатов. Эта книга позволяет оценить результаты, полученные российскими и международными исследовательскими группами, и отражает тот огромный массив данных о реакциях  $S_N^H$ , что был опубликован в химических журналах после 1994 г.

В настоящем учебном пособии излагаются общие характеристики реакций  $S_N^H$  как фундаментального свойства ароматических и гетероароматических соединений и показаны практическое значение и синтетический потенциал некатализируемой металлами С—Н функционализации в (гетеро)ароматических системах.

---

<sup>1</sup> См.: Чупахин О. Н., Постовский И. Я. Нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах // Успехи химии. 1976. Т. 45, № 5. С. 908–937.

<sup>2</sup> См.: Chupakhin O. N., Charushin V. N., Plas H. C. van der. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. USA : Academic Press, 1994. 367 p.

<sup>3</sup> См.: Topics in Heterocyclic Chemistry. Vol. 37. Metal Free C—H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen / V. Charushin, O. Chupakhin (eds.). Heidelberg [et al.] : Springer, 2014. 283 p.

# 1. КОНЦЕПЦИЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА (РАЗВЕРНУТАЯ)

Ароматические и гетероароматические соединения принадлежат к одному из наиболее важных классов органических соединений. Независимо от своего происхождения (природного или синтетического) многочисленные производные аренов и гетероаренов оказались исключительно важными для промышленности, медицины и сельского хозяйства. Именно поэтому огромное количество методов введения различных заместителей в ароматические и гетероароматические кольца в настоящее время подробно освещается в литературе, в том числе в отличных учебниках и монографиях. Нуклеофильное ароматическое замещение водорода ( $S_N^H$ ) – относительно новая синтетическая методология, позволяющая напрямую функционализировать связь С–Н в  $\pi$ -дефицитных ароматических и гетероароматических соединениях под действием многообразных С- и гетероатом-центрированных нуклеофильных реагентов (рис. 1).

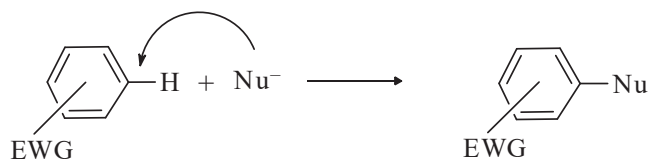


Рис. 1. Нуклеофильное ароматическое замещение водорода (EWG – электроноакцепторная группа, electron withdrawing group)

Нуклеофильное замещение водорода в электронодефицитных аренах – уже хорошо изученный процесс, реализующийся несколькими способами. Но хотя эти реакции носят общий характер и имеют практическую ценность для органического синтеза, особенно синтеза гетероциклических систем, их не всегда должным образом распознают. Ключевая стадия данных реакций – быстрое и обратимое присоединение нуклеофилов к электронодефицитным ароматическим соединениям по положениям, занятым водородом, с образованием так называемых  $\sigma^H$ -аддуктов. Следует подчеркнуть, что когда электронодефицитные молекулы содержат галогены или другие нуклеофугные группы X в подобно активированных положениях, присоединение нуклеофильных реагентов в эти положения с образованием  $\sigma^X$ -аддуктов происходит медленнее, чем образование  $\sigma^H$ -аддуктов. Соотношение скоростей показано на рис. 2.

Первоначально образовавшийся  $\sigma^H$ -аддукт может превращаться в продукт нуклеофильного замещения водорода различными путями, такими как окисление внешними окислителями, превращение в нитрозоарены в соот-

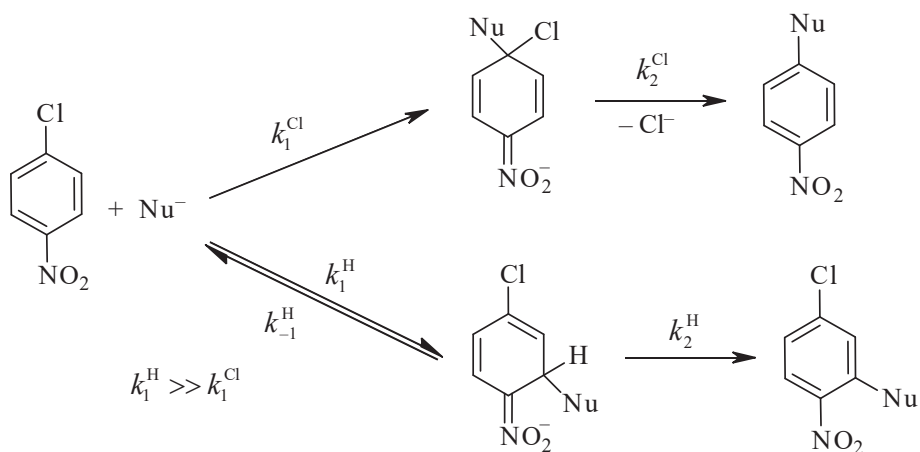


Рис. 2. Конкурентные процессы: нуклеофильное замещение водорода и нуклеофильное замещение галогена

ветствии с внутримолекулярной окислительно-восстановительной стехиометрией, при помощи викариозного замещения, *кине-* и *теле-* элиминирования, по механизму ANRORC и др. Наиболее важное явление, раскрытое в этих химических превращениях, состоит в том, что нуклеофильное замещение водорода в его различных вариантах – главный, первичный процесс, в то время как обычное нуклеофильное замещение галогенов, галогенов X, процесс  $S_NAr$ , является лишь вторичной *inco*-реакцией. В данном учебном пособии мы намерены представить детальное обсуждение трех главных путей превращения  $\sigma^H$ -аддуктов в соответствующие продукты нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах, в электронодефицитных гетероциклических системах (в частности, викариозное нуклеофильное замещение – VNS, окислительное нуклеофильное замещение – ONSH и превращение в нитрозоарены в соответствии с внутримолекулярной окислительно-восстановительной стехиометрией). Наша главная цель – показать, что эти реакции открывают широкие возможности для синтеза и модификации гетероциклов.

Сегодня уже ясно, что реакции  $S_N^H$  несомненно, принадлежат к ключевым химическим процессам, и классическая концепция нуклеофильного ароматического замещения ( $S_N^{ipso} Ar$ ) должна быть дополнена новой синтетической методологией ( $S_N^H$ ), что делает возможным построение многообразных новых связей «углерод – углерод»  $C(sp^2)–C(sp^3)$ ,  $C(sp^2)–C(sp^2)$  и  $C(sp^2)–C(sp)$  или связи «углерод – гетероатом»  $C(sp^2)–X$  ( $X = O, N, P, S, Hal$  и др.) путем нуклеофильного замещения водорода в ароматических и гетероароматических соединениях. Большое количество данных по нуклеофильным C–H функционализациям аренов и гетероаренов накоплено в литературе в течение последних 2–3 десятилетий, и внушительный список обзорных статей демонстрирует общий характер реакций  $S_N^H$  как фундаментального свойства ароматических и гетероароматических соединений.

Известно, что у ароматических соединений есть важная тенденция подвергаться различным реакциям замещения, инициированным либо электрофильной, либо нуклеофильной атакой на  $C(sp^2)$  – углеродный атом ароматического кольца.

Электрофильное ароматическое замещение водорода (для которого обычно используют символ  $S_EAr$ , в то время как  $H$  опускают) – хорошо развитая синтетическая процедура, широко используемая для структурной модификации ароматических соединений. В реакциях  $S_EAr$  катионный характер промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов требует элиминирования протона, и разрыв связи  $C(sp^3)–H$  происходит легко, позволяя системе вернуть утраченную ароматичность (рис. 3).

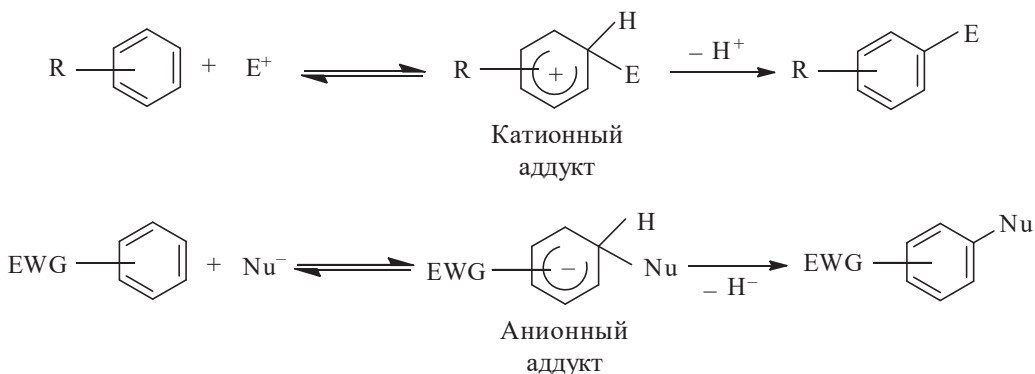


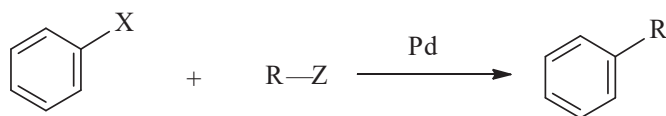
Рис. 3. Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения водорода

Иначе протекает процесс в случае анионных  $\sigma^H$ -аддуктов, образовавшихся при нуклеофильной атаке на незамещенный углерод ароматического кольца. Из-за сложностей, связанных с элиминированием водорода с парой электронов от анионных  $\sigma^H$ -аддуктов (в целом – гидрид-иона), развитие методологии  $S_N^HAr$  на протяжении долгого времени уступало развитию методологий  $S_EAr$ ,  $S_E^{ipso}Ar$  и  $S_N^{ipso}Ar$  ( $S_N^HAr$  или  $S_N^H$ ) (где  $X$  – группа, способная легко отщепляться в виде аниона). Заметный прогресс в изучении как окислительной версии реакций  $S_N^H$ , так и варианта с элиминированием был достигнут только в последние 2–3 десятилетия.

Хотя в настоящее время в литературе представлено большое количество методов модификации структуры ароматических соединений, значительная часть синтетических процедур, применяемых химиками, основана на использовании галогенированных реагентов и интермедиатов. Действительно, для модификации структуры соединений в промышленном органическом синтезе часто проводят предварительную функционализацию, основанную на электрофильном хлорировании с последующей реакцией нуклеофильного замещения  $S_N^{ipso}Ar$ , сопровождающейся потерей хлорид-иона. Ситуация далека

от идеальной с химической точки зрения (хлорирование – дехлорирование), не говоря уже о плохом соответствии принципам «зеленой» химии. Тем не менее нужно признать, что нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп  $S_N^{ipso}$  Ar – один из классических методов введения заместителей в электронодефицитное ароматическое кольцо. Дело обстоит так, когда природа нуклеофила и электронный характер уходящей группы соответствуют друг другу.

Другим мощным синтетическим инструментом современной химии ароматических соединений является ряд катализируемых металлами реакций кросс-сочетания, позволяющих построить различные связи  $C(sp^2)-C$  или  $C(sp^2)-X$  ( $X$  – гетероатом). Эти методы известны как реакции Хека, Стилле, Сузуки – Мияура, Соногашира, Кумада, Негиши, Бухвальда – Гартвига, Хияма и др. Большинство из них также основано на использовании арилгалогенидов, палладийсодержащих катализаторов и фосфорсодержащих лигандов (рис. 4).



R = алкил, алкенил, алкинил, арил и др.

X = Cl, Br, I, тозил,  $B(OH)_2$ ; R—Z – элементоорганические соединения

Рис. 4. Палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания в ароматических соединениях

Поскольку затронут вопрос активации связи  $C-H$  в ароматических соединениях под действием палладия(II), упомянем особенности этих каталитических реакций: 1) атом водорода отрывается на первой стадии в виде протона; 2) электроны активированной связи  $C-H$  вовлечены в формирование палладийорганического интермедиата; 3) палладий(II) восстанавливается в палладий(0), который затем подвергается окислению внешним окислителем в палладий(II) ацетат, обеспечивая таким образом циклический каталитический процесс (рис. 5).

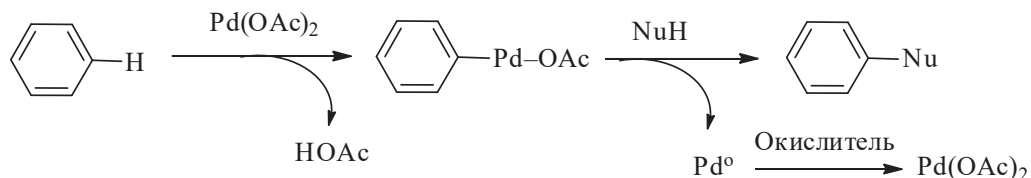


Рис. 5. Особенности палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания

Катализируемые металлами реакции кросс-сочетания ароматических соединений (особенно арилгалогенидов) необыкновенно популярны в органическом синтезе, и многие исследователи предпочитают использовать эту методологию даже в тех случаях, когда ее применение сопряжено с определенными трудностями по введению атомов галогена в ароматическое кольцо. Действительно, при сравнении условий реакции и выходов целевого продукта – 2-(N-метил-N-пиридил-3')амино-5-нитропиридина, полученного в палладий-катализируемой реакции и в некатализируемом металлами аминировании 3-нитропиридина (рис. 6), можно увидеть преимущества реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода.

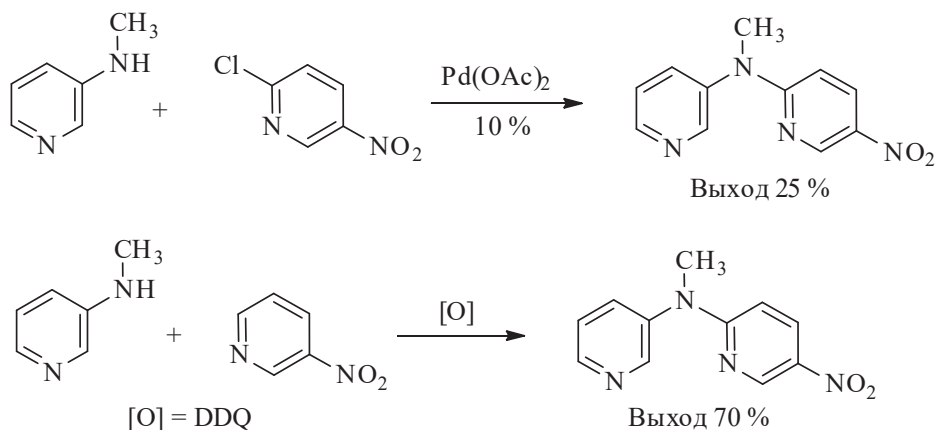


Рис. 6. Катализируемое палладием и некатализируемое аминирование 3-нитропиридина (DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон)

Одна из ключевых задач современной органической химии – поиск прямых путей C–N функционализации ароматических соединений в отсутствие галогена или других функциональных групп в исходном соединении в соответствии с принципами «зеленой» химии. Это хорошо проиллюстрировано примером из химии ферроцена. Действительно, оказалось, что литийпроизводное ферроцена в мягких условиях гладко реагирует с пиразином в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона в качестве окислителя с образованием продукта  $S_N^H$  с хорошим выходом (около 60 %). Чтобы модифицировать ферроцен с помощью реакций палладий-катализируемого кросс-сочетания, нужно сначала перевести литиевую соль в соответствующее цинковое производное, а также получить йодпиразин. В результате общий выход этого более сложного процесса кросс-сочетания оказывается значительно ниже. Кроме того, при реализации процесса  $S_N^H$  требуется значительно меньше стадий (рис. 7).

Одно из преимуществ методологии  $S_N^H$  состоит, во-первых, в том, что эти реакции позволяют эффективно построить многообразные химические связи.

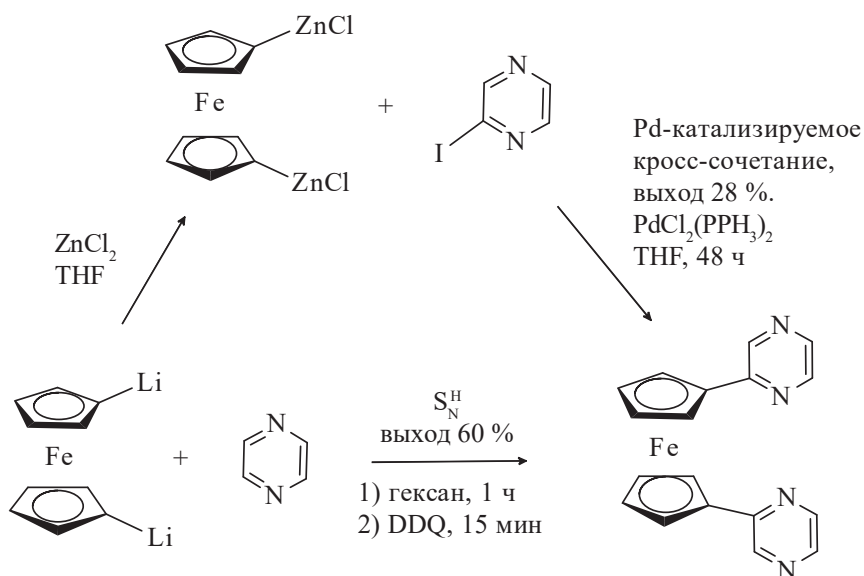


Рис. 7. Кросс-сочетание «против»  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$  в модификации пиразинов ферроценом (THF – тетрагидрофуран)

Во-вторых, прямая нуклеофильная атака на углерод  $\text{C}(sp^2)\text{—H}$  позволяет избежать токсичных галогенсодержащих интермедиатов и проводить химические процессы в соответствии с такими принципами «зеленой» химии, как атомная экономия, выбор более короткой схемы синтеза, предотвращение вредных отходов, использование менее опасных реагентов и др.

Три-четыре десятилетия назад в подавляющем большинстве учебников по органической химии заявлялось, что водород в ароматическом кольце не замещается нуклеофилами из-за очень сильного основного характера гидрид-иона  $\text{H}^-$ . В то время ароматическое нуклеофильное замещение ассоциировалось, главным образом, с *ипсо*-атакой на атом углерода кольца  $\text{C}(sp^2)\text{—X}$ , содержащий галоген или другие хорошо уходящие группы  $\text{X}$  ( $\text{S}_\text{N}^{\text{ipso}}\text{Ar}$ ,  $\text{S}_\text{N}^{\text{X}}\text{Ar}$ , сокращенно  $\text{S}_\text{N}^{\text{X}}$ ). Первый обзор по нуклеофильному замещению водорода был опубликован в 1976 г. В этом обзоре было предложено использовать символ  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ , чтобы отличить эти реакции от классических реакций нуклеофильного замещения  $\text{S}_\text{N}^{\text{X}}$ . Позже была опубликована книга «Нуклеофильное ароматическое замещение водорода»<sup>4</sup>, в которой собран огромный пласт данных по условиям, кинетике, структуре интермедиатов, электрохимическому и математическому моделированию, а также описаны возможные механизмы и общие концепции реакций  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ . Многие исследовательские группы внесли вклад в область нуклеофильного ароматического замещения водорода. В частности,

<sup>4</sup> См.: Chupakhin O. N., Charushin V. N., Plas H. C. van der. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen.

профессор М. Макоша развил концепцию так называемого викариозного нуклеофильного замещения (VNS)<sup>5</sup>. Действительно, присутствие викариозных (вспомогательных) групп, облегчающих отщепление водорода, представляет собой существенную часть методологии S<sub>N</sub><sup>H</sup>.

Среди многих вариантов превращения σ<sup>H</sup>-аддуктов в соответствующие S<sub>N</sub><sup>H</sup>-продукты викариозное нуклеофильное замещение, несомненно, рассматривается как один из самых удобных и практически важных процессов. Оно происходит, когда нуклеофил содержит нуклеофугную группу L при нуклеофильном центре, как, например, в случае α-галогенкарбанионов. Присоединение α-галогенкарбанионов к нитроаренам в *орто*- или *пара*-положения приводит к образованию σ<sup>H</sup>-аддукта, который подвергается индуцируемому основанием β-элиминированию HL с образованием нитробензилиевых карбанионов S<sub>N</sub><sup>H</sup>-продуктов, и эти продукты выделяются после протонирования (рис. 8).

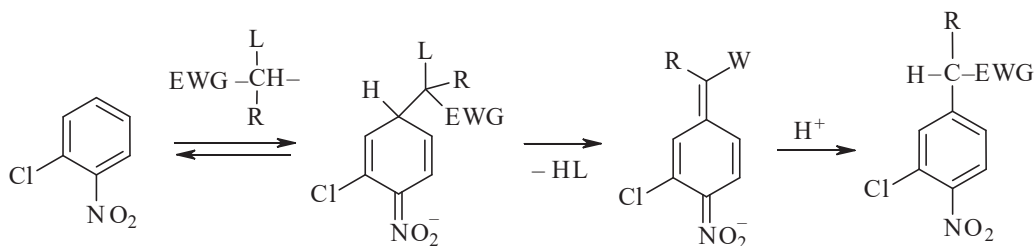


Рис. 8. Реакции викариозного нуклеофильного замещения (L – уходящая группа, leaning group)

Поскольку α-галогенкарбанионы, генерируемые из замещенных α-хлоралканитрилов, эфиров карбоновых кислот и др., нестабильны, карбанион хлорметилфенилсульфона был выбран в качестве модели нуклеофила для исследования реакций VNS. Действительно, в присутствии сильного основания этот карбанион реагирует с нитробензолами, содержащими различные заместители, с замещением водорода в *орто*- и (или) *пара*-положениях к нитрогруппе. Продукты, *орто*-нитробензилфенилсульфоны (или *пара*-), существуют в реакционной массе в форме нитробензилиевых карбанионов, которые больше не являются электрофильными, поэтому реакция протекает исключительно как монозамещение. Было показано, что *орто*- и *пара*-галогеннитробензолы реагируют с этим карбанионом по пути VNS, что приводит к замещению водорода без конкурентного замещения галогена (реакция S<sub>N</sub>Ar).

<sup>5</sup> См.: Makosza M., Wojciechowski K. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Arenes and Heteroarenes // Topics in Heterocyclic Chemistry. Vol. 37. Metal Free C—H Functionalization of Aromatics. Nucleophilic Displacement of Hydrogen. P. 51–105.

Также следует отметить, что исследовательские группы Н. С. van der Plas, А. В. Гулевской и А. Ф. Пожарского модифицировали реакцию Чичибабина и предложили использовать очень эффективные окислительные системы жидкий аммиак /  $\text{KMnO}_4$  и перманганат серебра / пиридин ( $\text{AgPy}_2\text{MnO}_4$ ) для аминирования аза-ароматических соединений. В ходе этих исследований было показано, что методология  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$  представляет собой эффективный инструмент для построения многообразных связей С—С и С—гетероатом между ароматическим кольцом и всеми видами N-, O-, S-, P-, Si- и С-центрированных нуклеофильных реагентов. Именно поэтому в предисловии к своей книге по реакциям нуклеофильного ароматического замещения известный химик профессор Ф. Террер назвал нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах «захватывающим предметом прошлого десятилетия»<sup>6</sup>.

В настоящее время значительный объем данных по реакциям  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ , накопленный в литературе, охватывает большое количество примеров прямой функционализации связи С—Н в ароматических и гетероароматических соединениях. Несмотря на различия в терминологии и используемые символы, нуклеофильное ароматическое замещение водорода привлекло внимание многих химиков. Действительно, некоторые авторы ссылаются на реакции  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$  как на викариозное нуклеофильное замещение водорода, тогда как другие используют формулы  $\text{S}_\text{N}^\text{H}\text{Ar}^\text{H}$ ,  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ , термины «окислительное нуклеофильное замещение водорода» (ONSH) или «нуклеофильное ароматическое замещение водорода» (NASH). В данном случае мы полагаем, что лучшее описание этих реакций представлено обозначениями  $\text{S}_\text{N}^\text{H}\text{Ar}$  или  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ , так как они согласуются с систематизацией типов реакций, предложенных К. К. Ингольдом, и приняты химическим сообществом. Также следует отметить, что глава 13 «Ароматическое замещение. Ароматическое и металлоорганическое»<sup>7</sup> учебника по современной органической химии содержит подраздел «Водород как уходящая группа». Анализ современных данных по реакциям ароматического замещения показывает, что С—Н функционализация ароматических и гетероароматических соединений становится основной темой многих выпусков научных изданий и представляет собой многообещающую область органического синтеза.

Существуют два принципиальных метода введения нуклеофильного фрагмента в ароматическое кольцо по реакции С—Н функционализации. Первый основан на каталитической активации связи С—Н и включает стадию депротонирования, за которой следует образование металлоорганического интермедиата, который затем реагирует с нуклеофилом с образованием конечного продукта. Второй подход ( $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ ) предлагает прямую нуклеофильную

<sup>6</sup> *Terrier F. Modern Nucleophilic Aromatic Substitution. Weinheim : Wiley-VCH, 2013. P. 337.*

<sup>7</sup> См.: *Smith M. B., March J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. Sixth Ed. John Wiley & Sons, 2007. P. 911–916.*

атаку на незамещенный углеродный атом электронодефицитного ароматического кольца с образованием  $\sigma^H$ -аддукта, за которым следует его окисление и отщепление протона, так называемый процесс присоединения – окисления  $S_N^H(AO)$  (рис. 9).

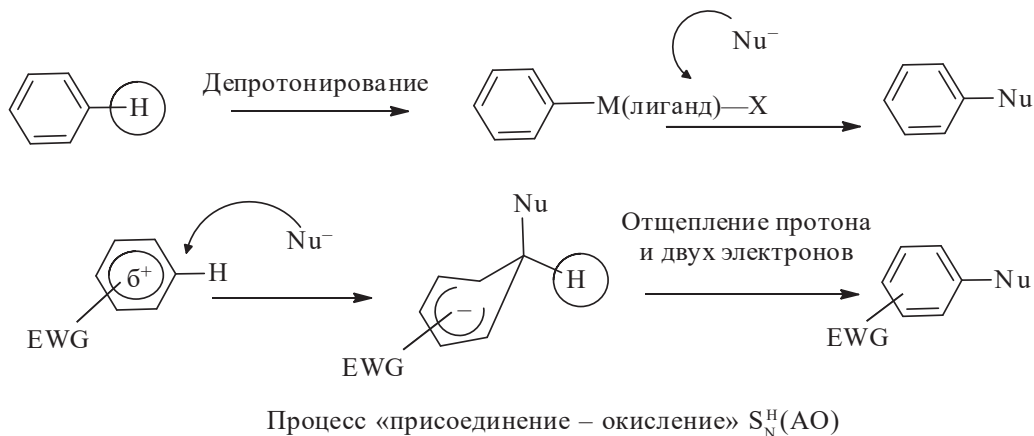


Рис. 9. Функционализация связей C—H в ароматических системах

Обе схемы включают элиминирование протона, поэтому присутствие окислителя оказывается необходимым для обеих реакций, однако последовательность и пути активации различны, что иллюстрируется нуклеофильной C—H функционализацией бензоксазолов (рис. 10, 11).

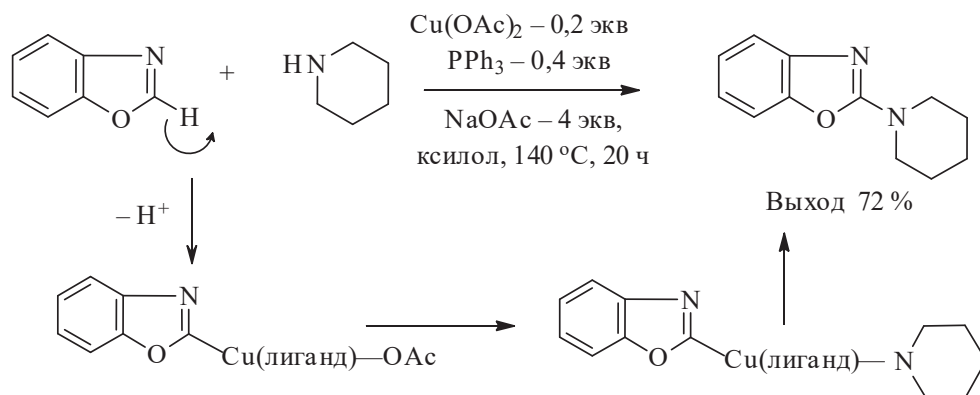


Рис. 10. Катализируемая металлами C—H функционализация бензоксазолов

Первая реакция катализируется ацетатом меди и предположительно включает два медьорганических интермедиата, причем атом водорода связи C—H элиминируется на первой стадии в процессе депротонирования (см. рис. 10).

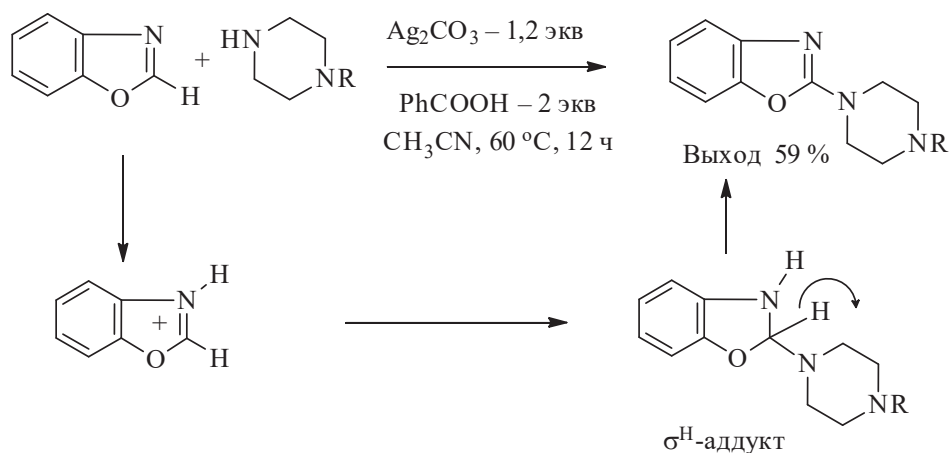


Рис. 11. Окислительное  $S_N^H$ -аминирование бензоксазолов

Альтернативная процедура включает N-протонирование, присоединение аминопроизводного, окисление  $\sigma^H$ -аддукта карбонатом серебра. Эту схему можно рассматривать как типичный пример окислительного нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $S_N^H$ ). Следует отметить, что атом водорода связи C—H элиминируется за счет процесса окисления (см. рис. 11).

В данном учебном пособии мы намерены сфокусировать внимание на особенностях, разновидностях и ограничениях реакций C—H функционализации, в которых происходит активация ароматического кольца для прямой нуклеофильной атаки и нет катализа металлами. Эта сравнительно новая синтетическая методология основана на прямом замещении водорода ( $S_N^H$ ) в  $\pi$ -дефицитных ароматических соединениях под действием нуклеофильных реагентов. Реакции кросс-сочетания, представляющие собой C—H функционализации ароматических соединений с использованием катализируемой металлами активации связи C—H, достаточно полно отражены в литературе, поэтому такие реакции будут рассмотрены в следующем пособии.

Общая схема реакций  $S_N^H$  во многом похожа на схему реакций  $S_N^{ipso}Ar$ , особенно тем, что на первой стадии обоих типов реакций  $S_NAr$  протекает взаимодействие  $\pi$ -дефицитных ароматических (гетероароматических) соединений с нуклеофилами. Электроноакцепторные группы, такие как  $NO_2$ ,  $N=O$ ,  $C=O$ ,  $CN$  и  $CF_3$ , необходимы для повышения способности аренов реагировать с нуклеофилами. Подобная активация может быть достигнута за счет введения аза-групп  $C=N-$ , других гетероатомов и их катионных форм,  $C=NR^+$ ,  $C=NH^+$ ,  $=S^+$ ,  $=O^+$ , N-оксидов  $C=N^+-O^-$  и т. д. Действительно, все виды азиниевых, пиридиевых, тиопиридиевых и тропиловых катионов, а также активированных нитроаннуленов, аза-азуленов, металлокомплексов аренов и порфиринов, нитро- и аза-активированных аренов, азолов и азинов и других  $\pi$ -дефицитных систем оказались подходящими субстратами для реакций  $S_N^H$  (рис. 12).

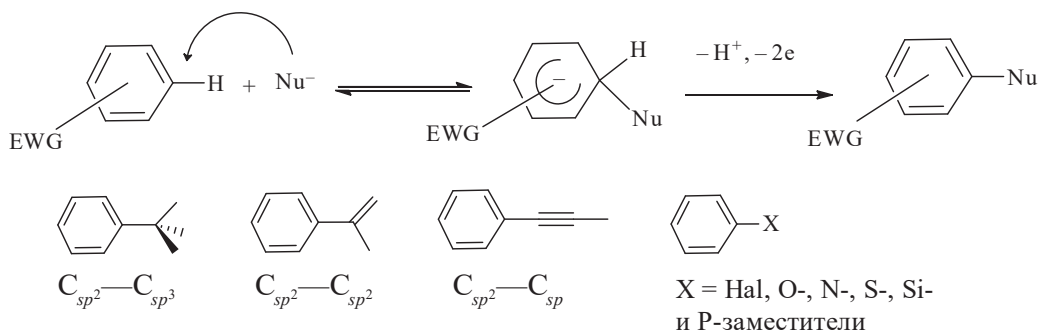


Рис. 12. Общая схема реакций  $S_N^H$

$\pi$ -Дефицитность ароматической системы является одним из требований реакций  $S_N^H$ , что лимитирует возможности их применения по сравнению с катализируемыми металлами реакциями кросс-сочетания. Что касается нуклеофильных реагентов в реакциях  $S_N^H$ , то они представлены разнообразными C-, O-, N-, P-, Si- и S-центрированными нуклеофилами, что позволяет проводить нуклеофильное алкилирование, алкенилирование и алкинилирование, аминирование, алкиламинирование и ариламинирование, гидроксילирование и алкоксилирование, цианирование, галогенирование, а также карборанирование, ферроценилирование и цимантренилирование и другие типы реакций  $S_N^H$ . Одна из главных особенностей нуклеофильных реакций в ароматическом ряду состоит в том, что связи C—H более уязвимы для нуклеофильной атаки, чем углеродные атомы, имеющие гетероатомные заместители X. Это позволяет дополнительно функционализировать органические соединения прямым замещением связей C—H в аренах и гетероаренах с сохранением других функциональных групп в их молекулах. Например, 2-метилтио-5-нитропиримидин подвергается реакции окислительного аминирования по положению C-4 в жидком аммиаке в присутствии перманганата калия, несмотря на наличие хорошо уходящей группы в активированном к нуклеофильной атаке положению C-2 (рис. 13).

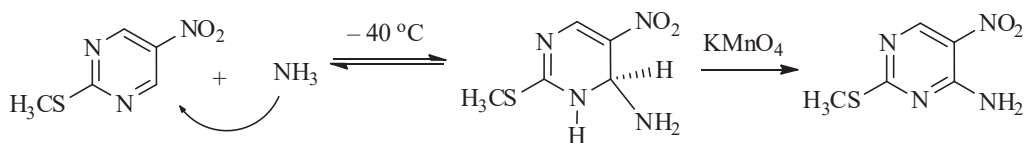


Рис. 13. Окислительное аминирование 2-метилтио-5-нитропиримидина

Нуклеофильная атака на незамещенный углеродный атом ароматического кольца объясняет такое явление, как реакции *кине*- и *теле*-замещения. Процесс  $S_N^H$ , в котором уходящая группа отщепляется из положения, вицинального к месту присоединения, называется *кине*-замещением, тогда как реакции  $S_N^H$ , в которых уходящая группа отщепляется из более удаленного поло-

жения кольца, классифицируются как *теле*-замещение, примером таких процессов являются реакции нуклеофильного замещения атома хлора в 1,7- и 1,8-нафтиридинах (рис. 14). Многие годы эти процессы рассматривались как «ненормальные» *кине*- и *теле*- $S_N^X$ Ag-трансформации, хотя на самом деле они представляют собой типичные примеры элиминационного нуклеофильного ароматического замещения водорода, в которых атом галогена играет роль викариозной (вспомогательной) группы.

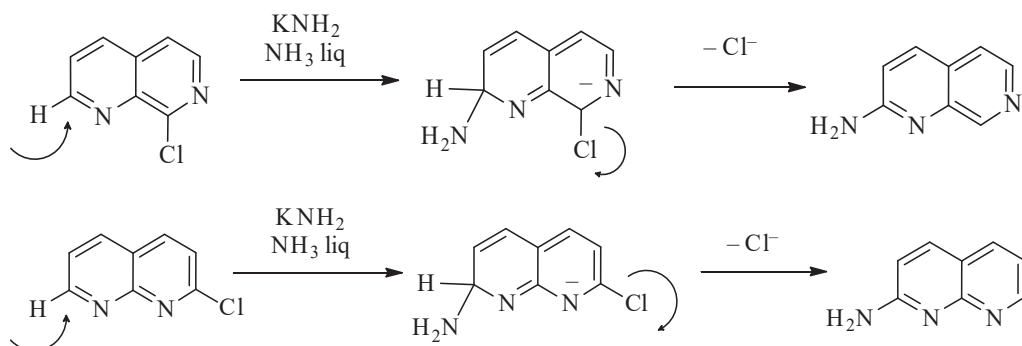


Рис. 14. Элиминационное *теле*- $S_N^H$ -аминирование 1,7- и 1,8-нафтиридинов

Большой объем информации по реакциям  $S_N^H$ , представленный в литературе, свидетельствует о том, что эти реакции имеют фундаментальное значение для химии электронодефицитных аренов и гетероаренов. Реакции  $S_N^H$  могут реализовываться следующим образом:

1) механизм «присоединение – окисление»  $S_N^H(AO)$ , основанный на использовании внешнего окислителя (рис. 15);

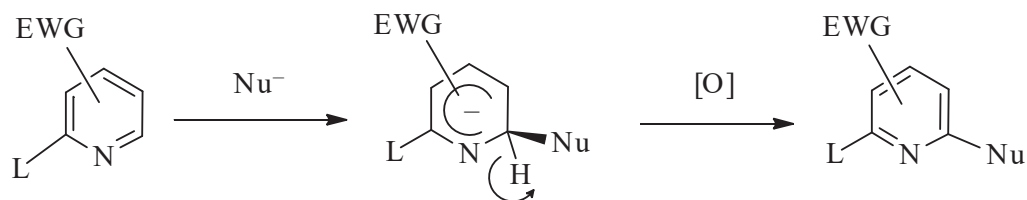


Рис. 15. Окислительные реакции  $S_N^H(AO)$

2) процесс «присоединение – элиминирование»  $S_N^H(AE)$ , который предполагает присутствие вспомогательной группы либо в боковой цепи промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов (A), либо в ароматическом кольце (A') (рис. 16).

Реакции  $S_N^H$  карбо- и гетероароматических соединений с нуклеофильными реагентами, такими как карбанионы, генерируемые из арилсульфонилпроизводных  $R-C_6H_4-SO_2-CH_2-A$ , алкилацетатов  $ROOC-CH_2-A$  и других  $CH$ -активных соединений, содержащих вспомогательную группу A (A = Cl,  $OCH_3$ , SPh и др.), известны как викариозное нуклеофильное замещение.

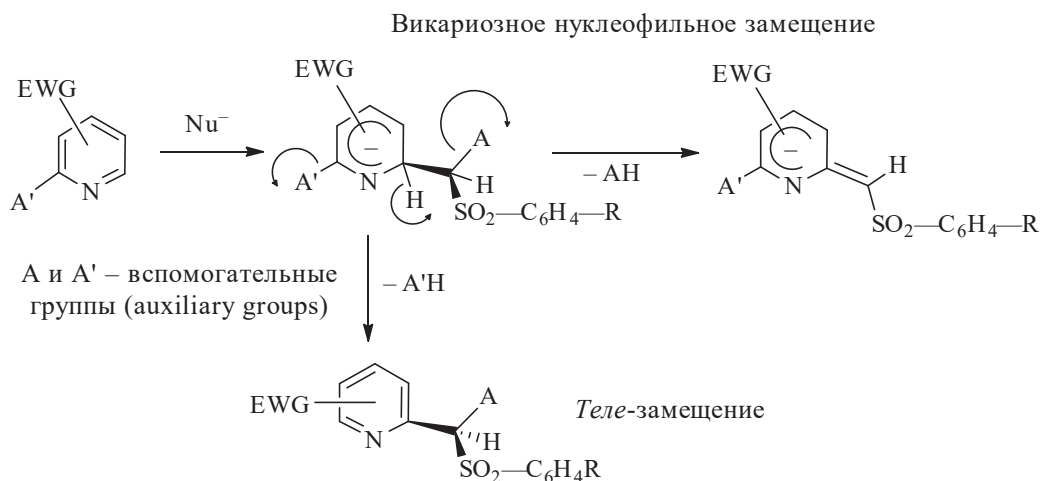


Рис. 16. Элиминационные реакции  $S_N^H(AE)$

Такое название дано из-за присутствия викариозной группы А (обычно наилучший вариант  $A = Cl$ ), которая способна отщепляться в анионной форме, облегчая, таким образом, элиминирование водорода в виде протона (см. рис. 16).

Следует отметить, что окислительный и элиминативный варианты реакций  $S_N^H$  хорошо дополняют друг друга, так как их общая черта – удаление протона и двух электронов от промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов под действием либо окислителя (см. рис. 15), либо за счет элиминирования вспомогательной группы (А или А') (см. рис. 16).

### 1.1. Окислительная версия реакций $S_N^H$

Ключевая проблема всех типов реакций  $S_N^H$  – как элиминировать протон с парой электронов. Обычно для осуществления реакций  $S_N^H$  нужен внешний окислитель, хотя в некоторых случаях его роль могут играть высокоэлектрофильные арены. Крупномасштабный синтез *para*-нитроанилина из нитробензола и бензамида является хорошей иллюстрацией промышленного применения методологии  $S_N^H$  и отличным примером «зеленой» химии (рис. 17).

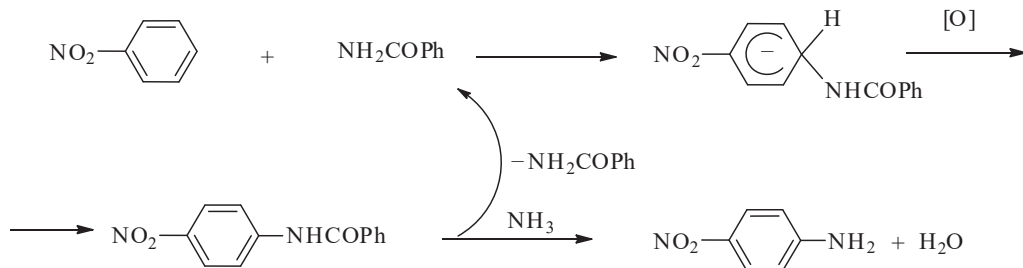


Рис. 17. Бесхлорный синтез 4-нитроанилина

В этой реакции промежуточный продукт окисляется нитробензолом, который превращается в нитрозосоединение и затем регенерируется кислородом воздуха. Далее бензамид регенерируется аммиаком, и общая схема процесса аминирования выглядит простой и привлекательной (рис. 18).

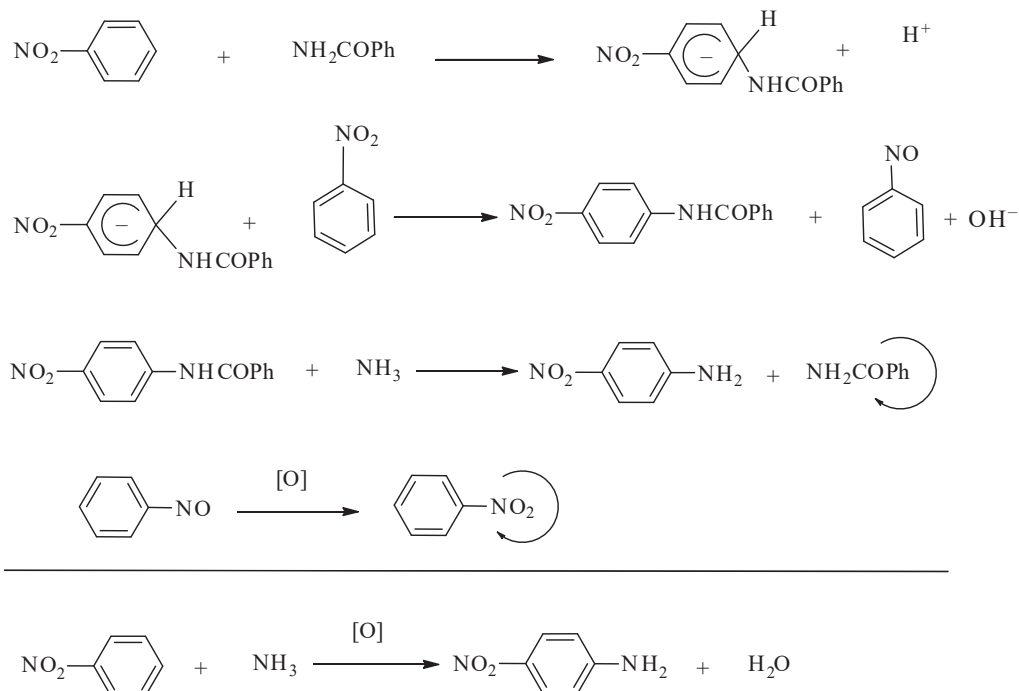


Рис. 18. Бесхлорный синтез 4-нитроанилина

Так как гидрид-анионы не способны спонтанно отщепляться из анионных  $\sigma^H$ -аддуктов, их следует удалять внешними окислителями. Однако возможности превращения  $\sigma^H$ -аддуктов в продукты окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH) представляются ограниченными, так как нуклеофилы, особенно карбанионы, обычно чувствительны к окислению. Таким образом, ONSH может быть выполнено при двух главных условиях:

- 1) нуклеофилы устойчивы к окислению;
- 2) присоединение нуклеофилов к электронодефицитным молекулам, дающее  $\sigma^H$ -аддукты, продолжается до завершения окисления.

Действительно, процессы ONSH эффективно протекают с нуклеофилами, устойчивыми к окислению, такими как гидроксид-ион и аммиак. Многие учебники по органической химии описывают «гидролиз» *para*-хлорнитробензола при нагревании с водным KOH, который на самом деле представляет собой  $S_NAr$ -реакцию, протекающую через промежуточный  $\sigma^{Cl}$ -аддукт. Однако когда этот нитроарен подвергается действию KOH и кислорода при низкой температуре в жидком аммиаке, с высоким выходом образуется 2-нитро-5-хлорфенол (рис. 19).

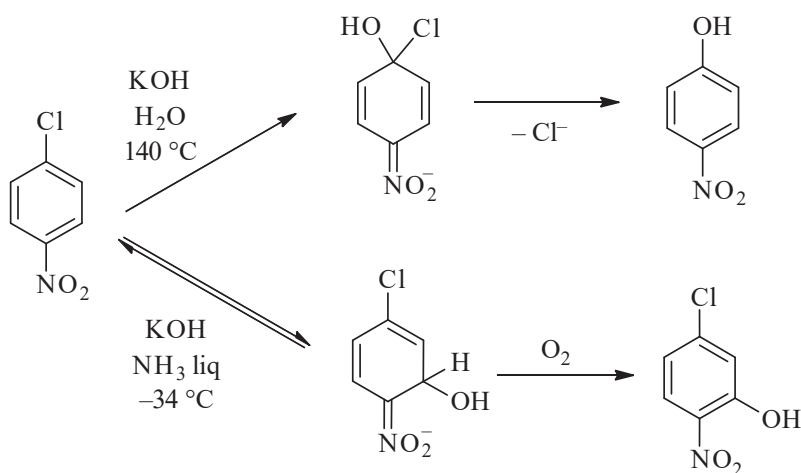


Рис. 19. Конкуренционные процессы нуклеофильного замещения хлора и водорода в 4-хлорнитробензоле

Таким образом, очевидно, что  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукты с гидроксид-анионом образуются намного быстрее, чем изомерные  $\sigma^{\text{Cl}}$ -аддукты, и при низкой температуре эти частицы достаточно долгоживущие, чтобы окисляться кислородом. Подобная ситуация имеет место и в реакциях галонитроаренов с аммиаком. Так как  $\text{KMnO}_4$  хорошо растворим в жидком аммиаке, такой раствор может быть использован для окислительного аминирования (рис. 20).

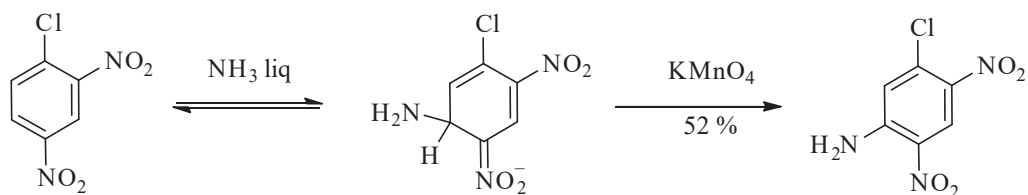


Рис. 20. Окислительное аминирование 2,4-динитрохлорбензола

Система  $\text{KMnO}_4$ /жидкий аммиак оказалась очень полезным приемом в аминировании электронодефицитных гетероциклов, и этот метод часто называют окислительной версией реакции Чичибабина. Также было однозначно показано, что ONSH протекает быстрее, чем обычная реакция  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  галогена (см. рис. 20).

Существуют два главных варианта ONSH с нуклеофилами, чувствительными к окислению:

- 1) присоединение как необратимый процесс;
- 2) равновесие обратимого присоединения смещено в сторону  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов.

Нуклеофильные металлоорганические соединения, алкиллитий- и алкилмагниевые реагенты достаточно активны, чтобы присоединяться необратимо к нитроаренам с образованием  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов. Благодаря необратимости при-

соединения реакция  $S_NAr$  при обработке *орто*- или *пара*-галоген-нитробензолов этими  $C$ -нуклеофилами не наблюдается. Дальнейшее окисление образовавшихся  $\sigma^H$ -аддуктов различными окислителями (предпочтительнее  $KMnO_4$ ) дает продукты окислительного нуклеофильного алкилирования. Эта реакция оказалась важным методом прямого введения алкильных заместителей в ароматические соединения (рис. 21).

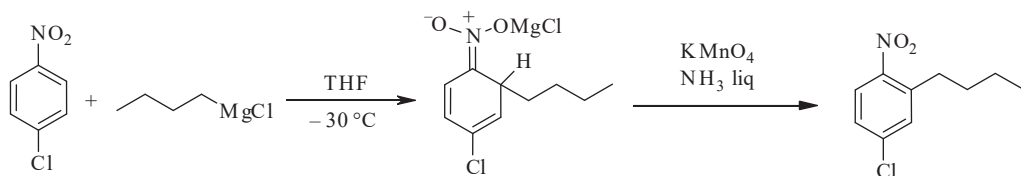


Рис. 21. Окислительное нуклеофильное алкилирование *n*-хлорнитробензола

Равновесие в процессе присоединения нуклеофилов к нитроаренам зависит от многих факторов, таких как нуклеофильность, электронодефицитность аренов и их способность стабилизировать  $\sigma^H$ -аддукты, а также условия реакции. Таким образом, все эти параметры ответственны за выполнимость ONSH с нуклеофилами, чувствительными к окислению. Большое значение имеет температура, так как благодаря энтропийному фактору равновесие смещено в сторону аддуктов при низкой температуре. Например, присоединение высоконуклеофильного карбаниона 2-фенилпропионитрила к умеренно активному нитробензолу при  $-70^\circ\text{C}$  в жидком аммиаке или DMF/THF продолжается до завершения селективно в *пара*-положение. Дальнейшее окисление образовавшихся  $\sigma^H$ -аддуктов действием  $KMnO_4$  в жидком аммиаке или диметилдиоксираном в тетрагидрофуране дает 2-фенил-2-(*пара*-нитрофенил)- и 2-фенил-2-(*пара*-гидроксифенил)-пропионитрилы соответственно (рис. 22).

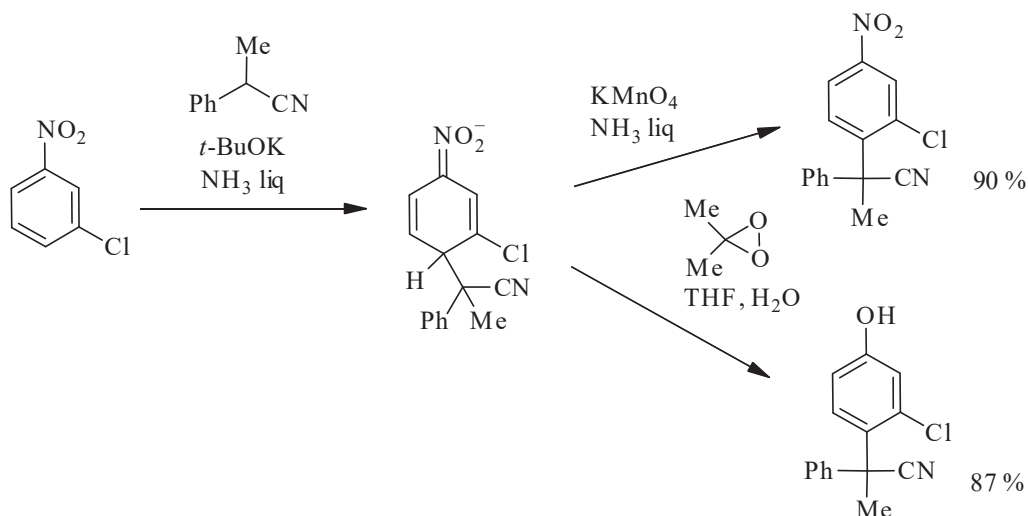


Рис. 22. Реакция ONSH 2-фенилпропионитрила с 3-хлорнитробензолом

Влияние температуры на равновесие в процессе присоединения можно, например, наблюдать в реакции карбаниона диэтилбензилфосфоната с 4-фторнитробензолом. При низкой температуре присоединение протекает исключительно в положении 2, и окисление образовавшегося  $\sigma^H$ -аддукта дает продукт ONSH. С другой стороны, при комнатной или более высокой температуре протекает реакция  $S_NAr$  фтора в положении 4. Аналогично при проведении реакции нитроаренов с анионом дифенилфосфина при низкой температуре в жидком аммиаке в присутствии  $KMnO_4$  образуются дифенил(нитроарил)фосфиноксиды, что иллюстрируется реакцией ONSH в 4-фторнитробензоле (рис. 23).

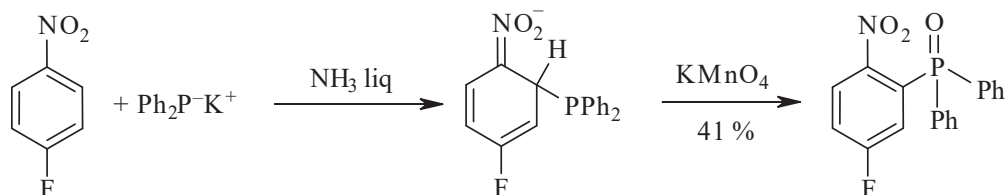


Рис. 23. Реакция ONSH аниона дифенилфосфина с 4-фторнитробензолом

$\sigma^H$ -Аддукты нитроаренов с различными нуклеофилами могут быть окислены различными окислителями, но кислород является, вероятно, наиболее распространенным, хотя его применение ограничено. Он окисляет  $\sigma^H$ -аддукты, образовавшиеся при присоединении аниона  $OH^-$  к нитроаренам с формированием нитрофенолов, а также  $\sigma^H$ -аддукты вторичных и первичных карбанионов. Некоторые наблюдения и эксперименты позволяют заключить, что для окисления кислородом анионные  $\sigma^H$ -аддукты должны быть сначала депротонированы, так что в действительности окисляются дианионы. Окисление таких  $\sigma^H$ -аддуктов кислородом, по-видимому, происходит через перенос электрона. С другой стороны, окисление  $\sigma^H$ -аддуктов нитроаренов с аммиаком, реактивами Гриньяра, различными карбанионами и дифенилфосфином под действием  $KMnO_4$  протекает через прямое удаление гидрид-иона, что подтверждается высоким значением кинетического изотопного эффекта окисления. Окисление таких  $\sigma^H$ -аддуктов дихлордицианохиноном (DDQ) также, по-видимому, протекает через удаление гидрид-анионов.

## 1.2. Элиминационная версия реакций $S_N^H$

Другой принципиальный тип реакций  $S_N^H$  базируется на элиминационном пути трансформации  $\sigma^H$ -аддуктов, который также называется автоароматизацией. В этом случае предполагается, что два электрона уходят из промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов при помощи вспомогательной анионной группы.

Аминирование динитробензола гидроксиламином – типичный пример реакций автоароматизации (рис. 24).

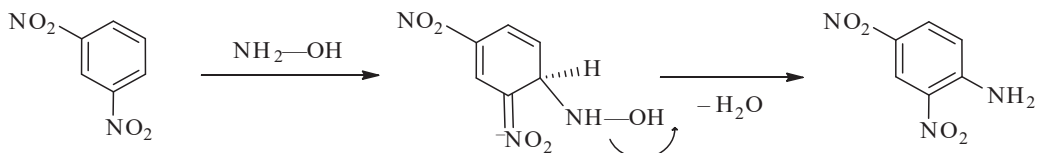


Рис. 24. Элиминационное  $S_N^H$ -аминирование 1,3-динитробензола

Элиминационные реакции  $S_N^H$  широко распространены в химии гетероароматических соединений. Это может быть показано некатализируемым переходными металлами региоселективным синтезом 2-замещенных пиридинов, достигнутым реакцией пиридин-N-оксидов с реактивами Гриньяра при низких температурах (чтобы избежать побочных реакций), за которой следует обработка трифторуксусной кислотой (TFA), чтобы вызвать элиминирование водорода (рис. 25). Образование 2-замещенных пиридинов из ацилированных пиридин-N-оксидов является типичным примером реакций *кине*- $S_N^H$ .

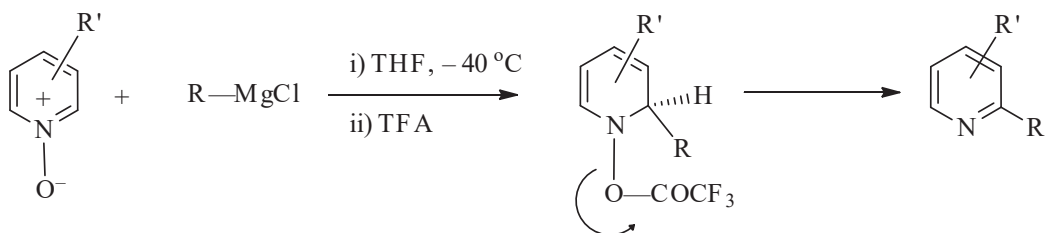


Рис. 25. Региоселективный синтез 2-замещенных пиридинов

Эта особенность реакций  $S_N^H$  в N-оксидах азинов имеет общий характер. Действительно, было установлено, что так называемые дезоксигенативные нуклеофильные трансформации N-оксидов азинов и их катионных форм в продукты  $S_N^H$  включают стадию автоароматизации, в которой N-оксидный, N-алокси- или N-ацилокси-фрагменты выступают в качестве вспомогательных групп, облегчая элиминирование водорода из промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов (рис. 26).

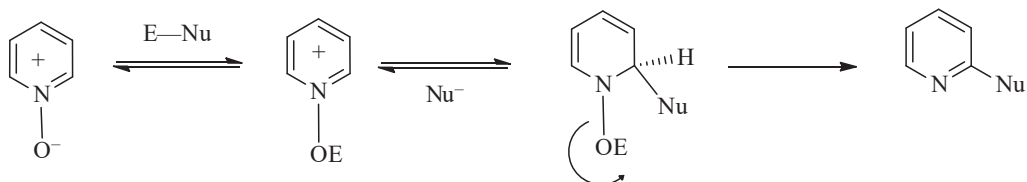


Рис. 26. Элиминационные реакции  $S_N^H$  в N-оксидах азинов

## 2. СУБСТРАТЫ

Реакции  $S_N^H$  имеют фундаментальное значение для химии ароматических и гетероароматических соединений. Профессор М. Макоша отметил, что нуклеофильное ароматическое замещение водорода является общим процессом, имеющим огромное практическое значение, и может рассматриваться как новая глава в химии ароматических соединений<sup>8</sup>. Эти реакции могут применяться для огромного количества нитроаренов и гетероаренов, аза- и гетероароматических соединений (включая их бензоаналоги), а также металлобензолов и комплексов металлов с аренами, макроциклических ароматических соединений и электронодефицитных субстратов других типов (рис. 27).

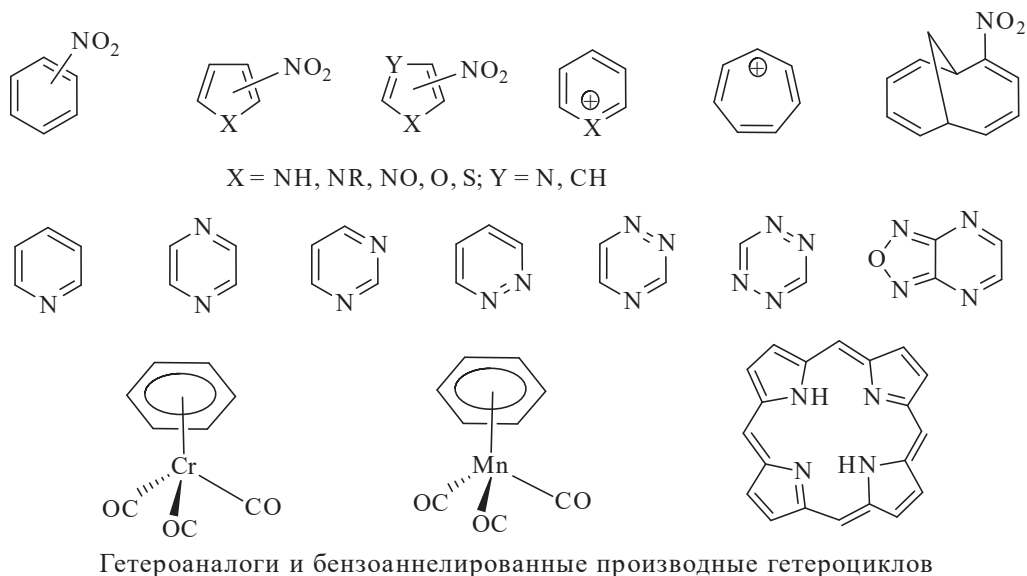


Рис. 27. Структуры субстратов, подвергающихся реакциям  $S_N^H$

### 2.1. Неактивированные арены

Бензол и нафталин крайне неохотно подвергаются реакциям  $S_N^H$ , так как они не активированы к нуклеофильной атаке. Действительно, нуклеофильное замещение водорода в неактивированном бензольном кольце –

<sup>8</sup> *Mąkosza M., Wojciechowski K. Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Heterocyclic Chemistry // Chem. Rev. 2004. № 104. P. 2631–2666.*

очень редкое явление в органической химии, и эти трансформации обычно требуют довольно жестких условий реакции. Например, бензол подвергается нуклеофильному алкилированию при обработке *t*-бутиллитием в декалине при 165 °С с образованием *t*-бутилбензола с низким выходом (15 %). Нафталин также реагирует с *t*-бутиллитием в этих же условиях с образованием предпочтительно продукта моноалкилирования по положению 1. Однако недавно было показано, что ионные жидкости, такие как 1-*n*-бутилпиридиний, 1-*n*-гексилпиридиний или 1-*n*-децилпиридиний хлориды способны вызывать процессы хлордегидрирования нафталина при 100 °С в атмосфере азота (рис. 28).

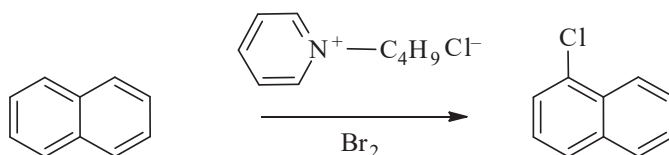


Рис. 28. Нуклеофильное хлорирование нафталина

Имеется несколько других примеров реакций  $S_N^H$  в ряду неактивированных аренов, таких как нуклеофильное метилирование антрацена и фенантрена под действием диметилсульфоксида в присутствии сильного основания (гидрид натрия или *t*-бутоксид калия). Однако ясно, что присоединение нуклеофилов к таким ароматическим системам – весьма нежелательный процесс по причине потери относительно высокой энергии делокализации в ароматической системе, тогда как в кольце совершенно отсутствуют электроноакцепторные заместители или гетероатомы, стабилизирующие образование анионных  $\sigma^H$ -аддуктов.

## 2.2. Арены и гетероарены, активированные нитрогруппой

Нитрогруппа в *орто*- или *пара*-положении – один из наиболее сильных электроноакцепторных заместителей, активирующих ароматическое кольцо к нуклеофильной атаке. Неудивительно, что огромное количество как окислительных, так и элиминационных реакций  $S_N^H$  было реализовано в ряду нитроароматических соединений.

Механизм викариозного нуклеофильного замещения особенно эффективен для реакций  $S_N^H$  в многообразных нитрозамещенных ароматических и гетероароматических соединениях.

Ароматизация  $\sigma^H$ -аддуктов – решающая стадия большинства реакций  $S_N^H$ , хотя иногда она требует довольно необычных условий. Было показано, что восстановление нитрогруппы в дигидропиримидиновом интермедиате

способствует ароматизации  $\sigma^H$ -аддуктов. В этом особом случае реакции  $S_N^H$  требуется восстановитель вместо окислителя, чтобы генерировать вспомогательную группу. Наиболее благоприятный механизм этой автоароматизации включает элиминирование воды из промежуточного  $\sigma^H$ -аддукта, и NH-гидроксифрагмент выполняет роль вспомогательной группы. Наконец, прототропная перегруппировка гетероциклического имина дает аминокпроизводное с хорошим выходом (рис. 29).

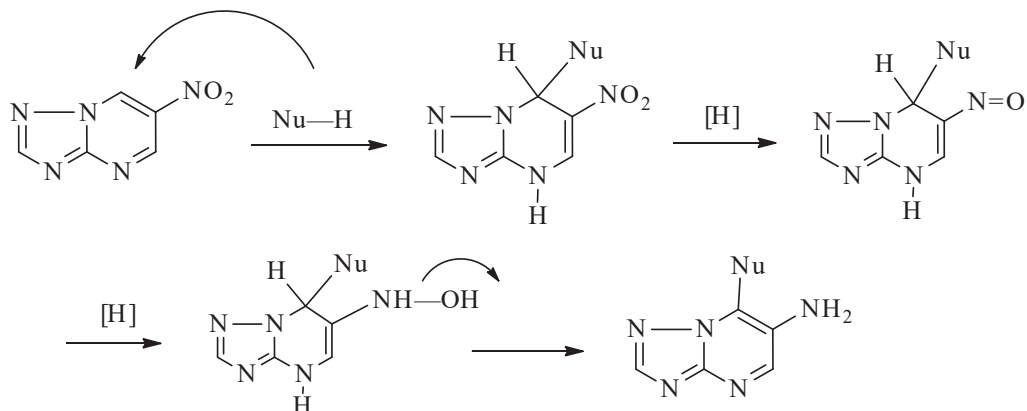


Рис. 29. Ароматизация, индуцируемая восстановлением нитрогруппы

Этот метод применялся в синтезе многообразных конденсированных гетероциклических систем через автоароматизацию промежуточных  $\sigma^H$ -аддуктов, образовавшихся в реакции нитрозамещенных азолоазинов с нуклеофилами.

### 2.3. Металлокомплексы

Катионные комплексы аренов с железом, марганцем, осмием оказались подходящими субстратами для нуклеофильной C—H функционализации по механизму присоединения-окисления  $S_N^H(AO)$ , который иллюстрируется реакцией катионного мезитилена-трикарбонилмарганца с цианид-ионом (рис. 30).

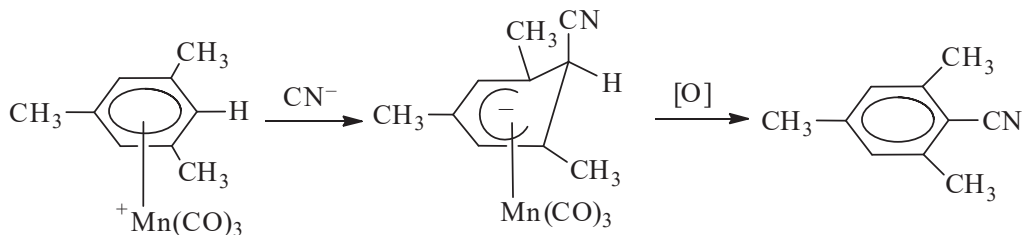
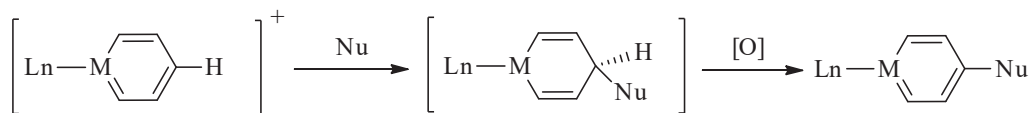


Рис. 30. Нуклеофильное цианирование мезитилена

## 2.4. Металлобензолы

Функционализация металлобензолов по реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода – новое направление в химии ароматических соединений. Недавно было показано, что катионные осма- и иридабензолы подвергаются региоселективному нуклеофильному ароматическому замещению водорода по положению 4 относительно металла по двустадийному механизму присоединения-окисления (рис. 31).



M – металл, Ln – лиганд

Рис. 31. Нуклеофильное замещение водорода в металлобензолах

На первой стадии этих превращений происходит присоединение нуклеофила, такого как метиллитий или этюксид натрия, в результате чего образуются соответствующие нейтральные осма- или иридациклогекса-1,4-диеновые комплексы. Окисление этих  $\sigma^{\text{H}}$ -интермедиатов такими агентами, как кислород, хлорид меди или DDQ приводит к конечным катионным продуктам  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ .

## 2.5. Азины, четвертичные азиниевые соли и N-оксиды азинов

Шестичленные аза-ароматические соединения, и особенно их N—H, N-алкил- и N-ацилазиниевые четвертичные соли, а также N-оксиды и их N—O-алкил- и N—O-ацильные катионные формы – подходящие субстраты для нуклеофильного замещения водорода. Действительно, благодаря электроноакцепторному эффекту аза-составляющей (атома азота пиридинового типа), сопоставимому с электроноакцепторным эффектом нитрогруппы, 2- и 4-положения относительного циклического атома азота проявляют повышенную реакционную способность по отношению к нуклеофильным реагентам.

В реакции 5-нитропиримидина с жидким аммиаком в присутствии перманганата калия образуются 2- и 4-аминопроизводные. Следует отметить, что 2-амино-5-нитропиримидин образуется в ходе кинетически контролируемой реакции при температуре – 60 °С, тогда как образование термодинамически более стабильного 4-амино-5-нитропиримидина происходит при температуре выше – 40 °С (рис. 32).

Действительно, множество гетероциклических соединений, таких как тиофены, дитиофены, пирролы, индолы и карбазолы могут быть использованы как углерод-центрированные нуклеофилы в этих реакциях для моди-

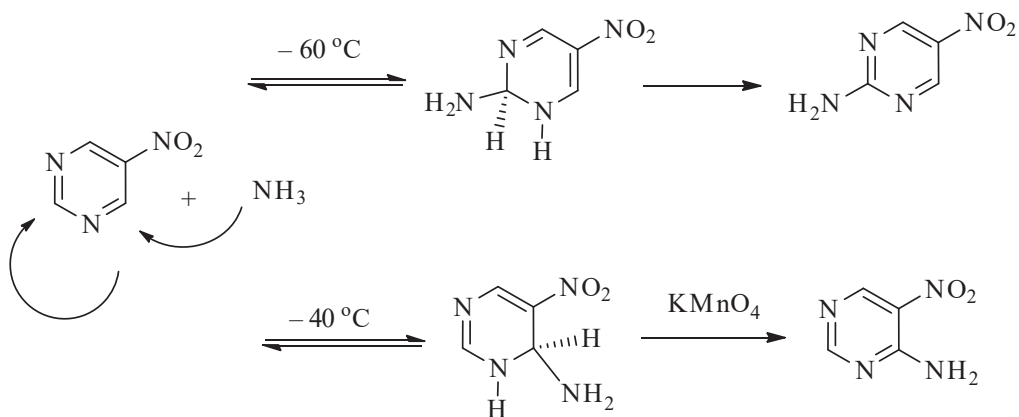


Рис. 32.  $S_N^H$ -аминирование 5-нитропиримидина в жидком аммиаке

фикации пиримидинового кольца. Например, было показано, что 5-бромпиримидин взаимодействует с дитиофеном с образованием соответствующего 5-замещенного пиримидина по реакции палладийкатализируемого С—С кросс-сочетания. С другой стороны, 5-бром-4-дитиофензамещенный пиримидин был получен из того же исходного соединения через реакцию  $S_N^H$  по механизму присоединения – окисления, катализируемую кислотой Льюиса в присутствии ферроцианида калия в качестве окислителя. Также 4-дитиофензамещенный пиримидин можно получить из 5-бромпиримидина по реакции  $S_N^H(\text{AE})^{cine}$ -замещения, протекающей по механизму присоединения – элиминирования. Таким образом, два положения в пиримидине – 4 и 5 могут быть модифицированы по реакциям катализируемого металлом сочетания и некатализируемым реакциям  $S_N^H(\text{AO})$  и  $S_N^H(\text{AE})$  кинезамещения 5-бромпиримидина с дитиофеном (рис. 33).

В химии пиримидинов известно много примеров, показывающих, что реакции  $S_N^H$  и Pd-катализируемое кросс-сочетание могут успешно дополнять друг друга.

## 2.6. Азолы

Пятичленные ароматические гетероциклы – тиофены, фураны, пирролы и другие  $\pi$ -избыточные системы, конечно, инертны к атаке нуклеофильными реагентами. Однако нитро- или аза-активированные производные азолов довольно легко подвергаются реакции нуклеофильного замещения водорода. В литературе описано большое количество реакций как окислительных  $S_N^H(\text{AO})$ , так и элиминационных  $S_N^H(\text{AE})$  в ряду нитрозамещенных пятичленных гетероциклов (нитропиррола, нитрофурана, нитротиофена) или аза-активированных азолов (имидазолов, тиазолов, оксазолов), а также их бензоаналогов.

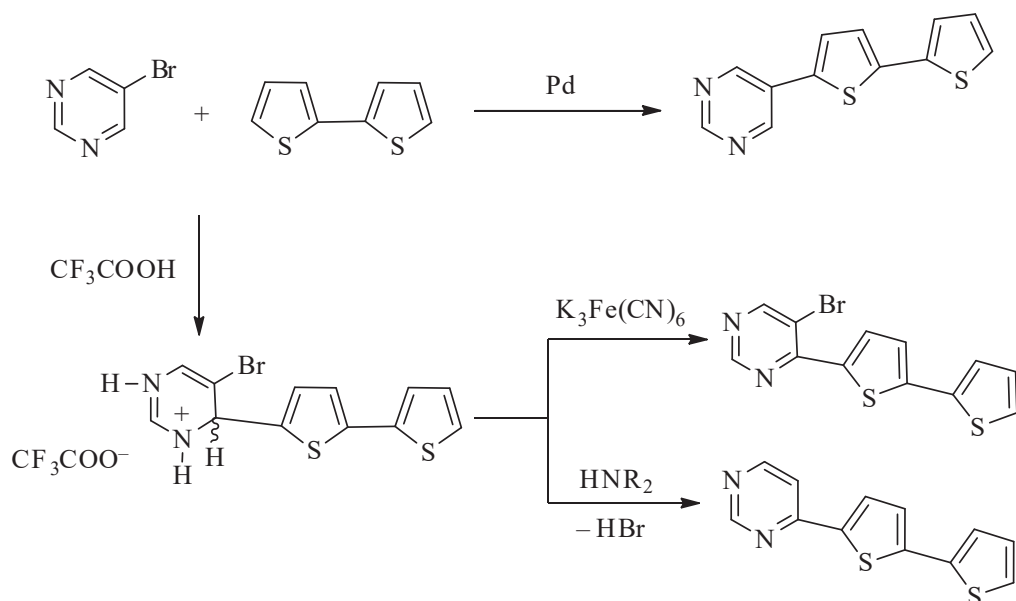


Рис. 33. Введение дитиофенового остатка в пиридиноновый цикл

Например, окислительная реакция  $S_N^H(AO)$  4-метил-2-нитротиофена с различными вторичными аминами (диметил- и диэтиламинами, *N*-бензилметиламин, пирролидин, морфолин и пиперидин) гладко протекает при нагревании в этаноле (50 °С) в присутствии нитрата серебра, при этом продукты аминирования образуются с выходами от умеренных до хороших (30–75 %) (рис. 34).

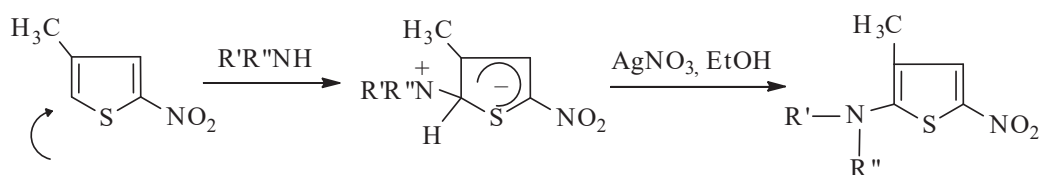


Рис. 34. Окислительное  $S_N^H(AO)$ -аминирование 5-нитротиофенов

Было установлено, что присутствие 4-метильной (алкильной) группы важно для протекания этой реакции  $S_N^H(AO)$ . Действительно, оказалось, что 4-алкильный заместитель оказывает стабилизирующее влияние на промежуточный  $\sigma^H$ -аддукт, таким образом повышая время его жизни, которое критично для стадии окисления. Это явление дополнительно подтверждается тем, что 2-нитротиофены, не имеющие алкильной группы в этом положении, подвергаются раскрытию цикла в тех же самых условиях реакции. Также следует отметить, что применение окислителей, отличных от  $AgNO_3$ , таких как церия(IV)аммонийнитрат (CAN) или DDQ, дает более низкие результаты (выходы только 20–30 %).

### 3. НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ РЕАГЕНТЫ

Сотни углерод- и гетероатом-центрированных нуклеофильных реагентов были вовлечены в реакции  $S_N^H$ , которые оказались эффективным и мощным инструментом для применения в гетероциклической и медицинской химии, химии полимеров и других отраслях химии. Следует отметить, что С-нуклеофилы все еще преобладают в реакциях  $S_N^H$  над гетероатом-центрированными нуклеофилами по следующим причинам:

1) образование связи С—С является одной из важнейших задач органического синтеза.

2) как правило, С-аддукты более стабильны по сравнению с  $\sigma^H$ -аддуктами, образующимися в результате присоединения гетероатом-центрированных нуклеофилов к тем же ароматическим субстратам.

#### 3.1. Построение связи С—О (гидроксилирование)

Вода является слабым О-нуклеофилом, однако гидроксид-анион, а также алкоксиды и феноляты являются подходящими О-центрированными нуклеофильными реагентами для прямой С—Н функционализации  $\pi$ -дефицитных аренов и гетаренов.

##### Гидроксилирование в аренах

Первые примеры замещения атома водорода в бензольном кольце под действием нуклеофилов появились в конце XIX века: в реакции нитроароматических соединений с гидроксид-анионом в присутствии кислорода воздуха была выделена смесь *орто*- и *пара*-нитрофенолов (рис. 35).

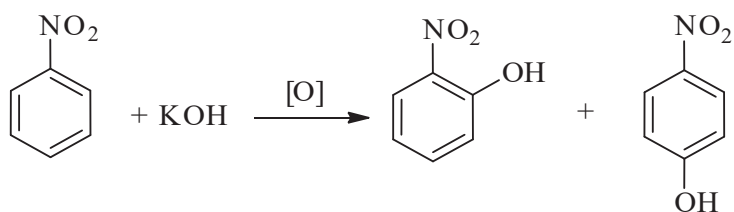


Рис. 35. Гидроксилирование нитробензола

Превращение 1,3,5-тринитробензола в 2,4,6-тринитрофенол гладко протекает при обработке щелочным раствором ферроцианида калия (рис. 36).

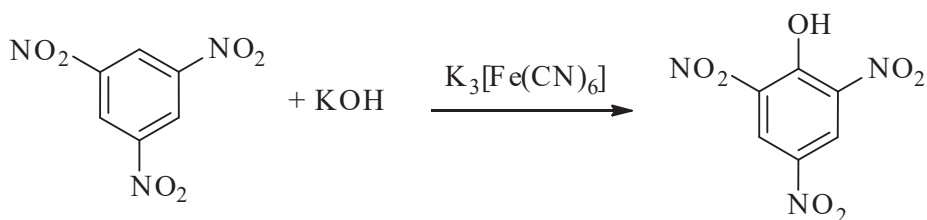


Рис. 36. Гидроксилирование тринитробензола

Взаимодействие 1-нитронафталина с гидроксидом калия в жидком аммиаке в присутствии кислорода приводит к образованию смеси 1-нитро-2-нафтола и 1-нитро-4-нафтола (рис. 37); соотношение этих соединений в значительной степени зависит от температуры реакции, количества гидроксида калия и наличия воды в аммиаке.

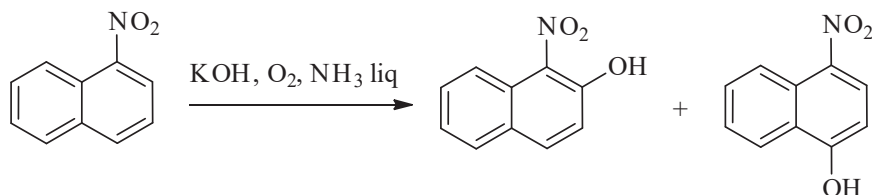


Рис. 37. Гидроксилирование нитронафталина

Хотя может показаться, что нитробензол и нитронафталин ведут себя одинаково, наблюдаются значительные различия в механизме их взаимодействия с KOH в жидком аммиаке в присутствии окислителей. Эксперименты с гидроксидом калия  $\text{K}^{18}\text{OH}$ , содержащим меченый кислород, и с этим же гидроксидом, не меченым молекулярным кислородом, показали, что содержание меченого кислорода  $^{18}\text{O}$  в гидроксигруппе (по данным масс-спектрометрии) в 1-нитронафтолах значительно ниже, чем в  $\text{K}^{18}\text{OH}$ . В подобных экспериментах с нитробензолом 95 % меченого  $^{18}\text{O}$  было обнаружено в соответствующих нитрофенолах. На основании этого можно сделать вывод о том, что гидроксигруппа в 1-нитро-2-нитро-4-нафтолах образовалась с помощью не только KOH, но и окислительного процесса с участием молекулярного кислорода.

Другой метод получения нитрофенолов основан на использовании анионов коммерчески доступных и относительно стабильных *t*-бутилгидропероксидов и кумилгидропероксидов. Хотя эти анионы представляют собой умеренно активные нуклеофилы, они способны эффективно присоединяться к нитроаренам с образованием  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов. Последующее индуцированное основаниями  $\beta$ -элиминирование соответствующего спирта и протонирование приводят к образованию *орто*- и *пара*-нитрофенолов (рис. 38). Таким образом, взаимодействие анионов  $\text{ROO}^-$  ( $\text{R} = t$ -бутил, кумил) с нитроаренами реализуется по викариозному механизму.

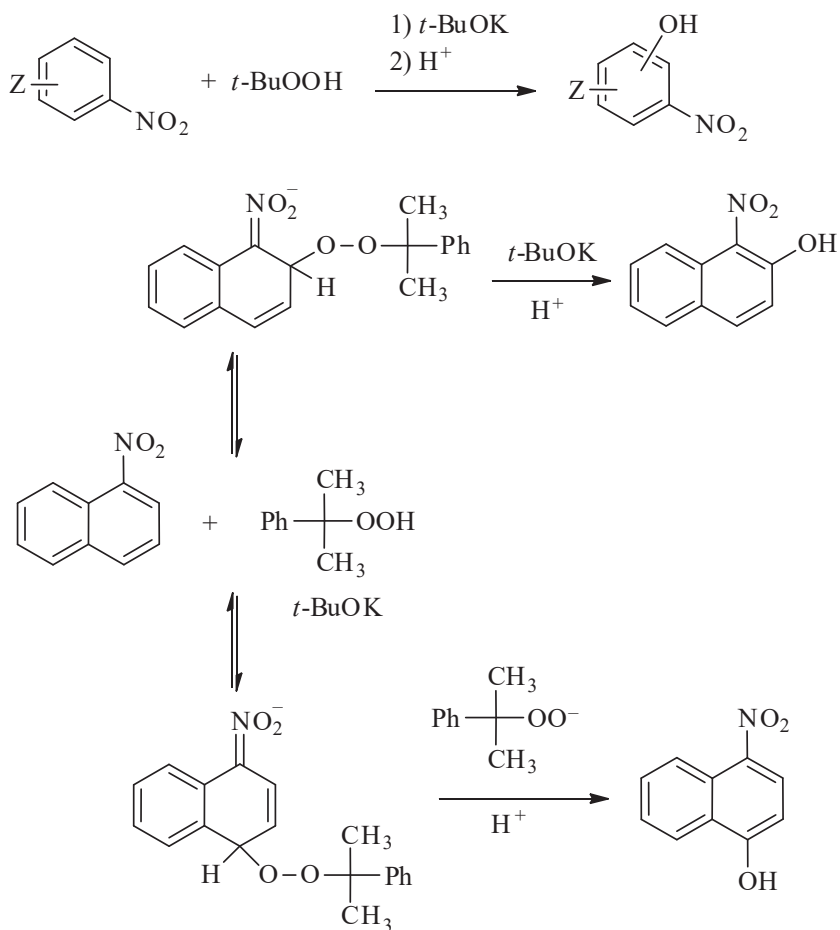


Рис. 38. Гидроксилирование с использованием гидропероксидов

Известно гидроксилирование нитроаренов *t*-бутилгидропероксидом в жидком аммиаке в присутствии *t*-BuOK. Например, анионы гидропероксидов реагируют с 2,4-динитрохлорбензолом с образованием 2,4-динитро-5-хлорфенола с отличным выходом (рис. 39), нуклеофильное замещение водорода протекает быстрее, чем обычное  $S_NAr$  галогена.

4-*X*-нитробензолы, содержащие нуклеофугные группы, такие как  $X = Cl, Br, I$ , при гидроксилировании гидроксидом калия в жидком аммиаке в присутствии молекулярного кислорода претерпевают нуклеофильное замещение водорода без замещения  $X$  (рис. 40).

В случае, если  $X = F$  или  $NO_2$ , тем не менее происходит *ipso*-нуклеофильное замещение этих групп, приводящее к образованию нитрофенола.

### Гидроксилирование в гетероаренах

Многие  $\pi$ -дефицитные аза-ароматические соединения (пиридины, пиримидины, пиазины, триазины, птеридины и т. д.) и особенно их четвер-

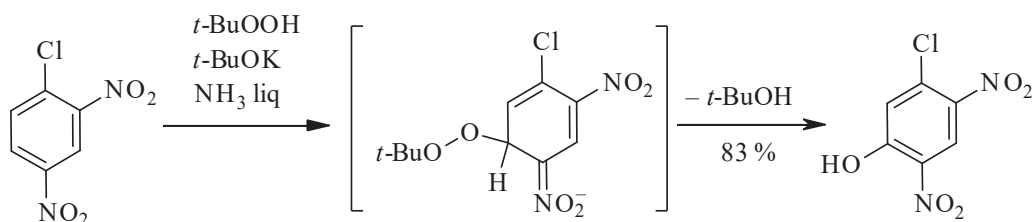


Рис. 39. Гидроксилирование в присутствии *t*-BuOK

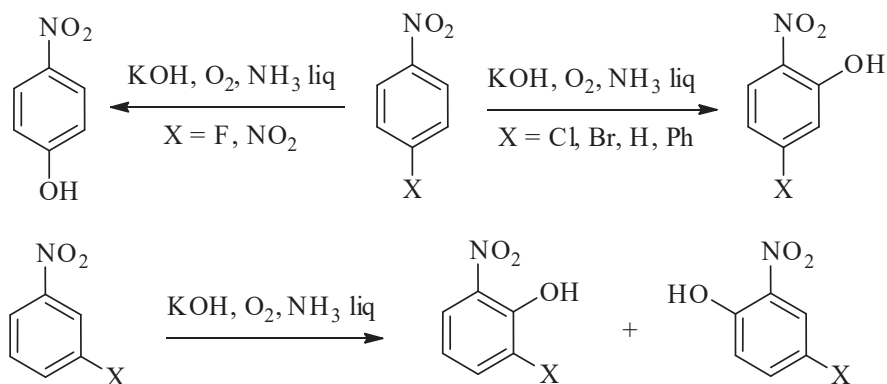


Рис. 40. Гидроксилирование нитроаренов

тичные соли склонны присоединять воду с образованием соответствующих  $\sigma^H$ -аддуктов.

Гидроксилирование пиридина протекает в жестких условиях. При пропускании паров пиридина над твердой KOH при 300–320 °С с небольшим выходом образуется 2-пиридон (рис. 41).

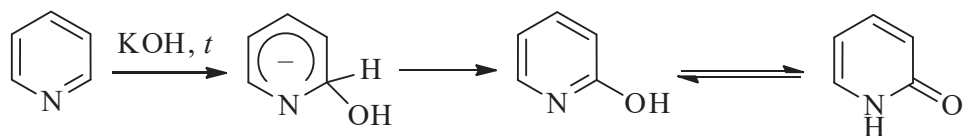


Рис. 41. Образование 2-пиридона

Реакции образования N-алкилазинов при взаимодействии четвертичных N-алкилазиниевых солей с гидроксил-анионом в присутствии окислителя хорошо представлены в литературе. Многие окислительные реагенты (ферроцианид калия, перекись водорода, перманганат калия) могут быть использованы в этих реакциях, однако ферроцианид калия оказался наиболее подходящим для окислительного гидроксилирования N-алкилпиридиниевых, N-алкилхинолиниевых, N-алкилизохинолиниевых и N-алкилнафтиридиновых солей.

В литературе подробно описан обратимый процесс образования псевдооснования при присоединении гидроксид-иона к N-алкилазиниевым,

1,4-дiazиниевым и 1,2,4-триазиниевым катионам. Например, 3-фенил-5,6-дициано-1-этилпиразиний тетрафторборат легко присоединяет воду в основных условиях с образованием соответствующего 2-гидрокси-аддукта (рис. 42).

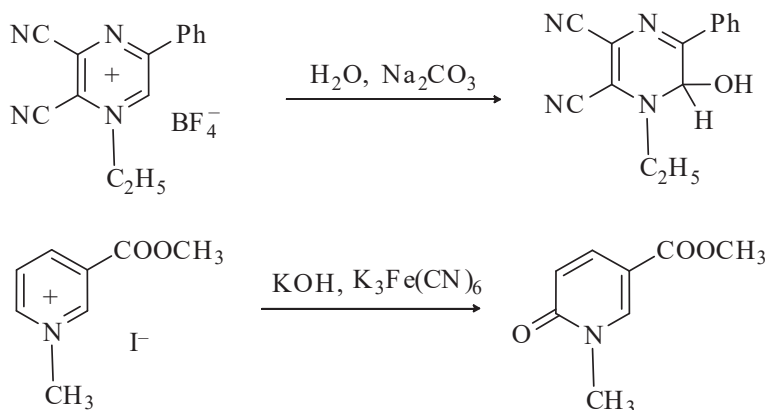


Рис. 42. Гидроксилирование N-алкилазиниевых ионов

Гидрокси-аддукты могут быть окислены до  $S_N^H$ -продуктов. Действительно, окислительное гидроксилирование N-алкилпиридиниевых солей в пиридоны представляет собой хорошо известную  $S_N^H$ -трансформацию, что иллюстрируется реакцией 3-метоксикарбонил-1-метилпиридиний йодида с гидроксид-ионом в присутствии ферроцианида калия с образованием соответствующего 1-метил-6-пиридона (см. рис. 42).

Стабильность  $\sigma^H$ -аддуктов, образовавшихся при нуклеофильном присоединении спиртов и алкоксид-анионов к аза-ароматическим соединениям, варьируется в широких пределах. Ряд алкокси-аддуктов 1,4-дiazиниевых и 1,2,4-триазиниевых катионов был зарегистрирован с помощью ЯМР, однако попытки их выделения оказались неудачными. В противоположность этому обработка 3-арил-1,2,4-триазин-5-онов первичными или вторичными спиртами в присутствии уксусного ангидрида привела к образованию стабильных 6-алкокси-1-ацетил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-онов (рис. 43).

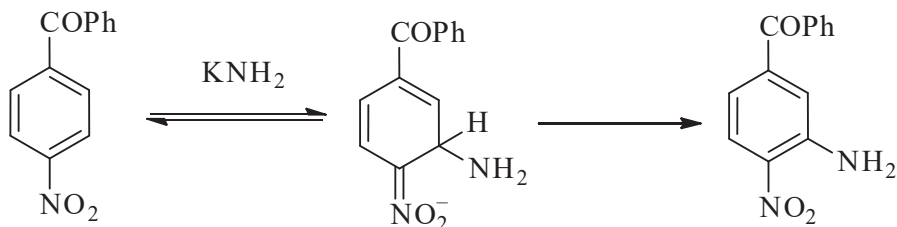


Рис. 43. Присоединение спиртов к 3-арил-1,2,4-триазин-5-онам

Нитропроизводные многих гетероароматических соединений вступают в реакции VNS с алкильными гидропероксидными анионами с образованием ожидаемых продуктов гидроксирования. Например, было показано, что VNS-гидроксирование 2-хлор-5-нитропиридина *t*-бутилгидропероксидом протекает с образованием 2-хлор-5-нитро-6-гидроксипиридина, который существует в таутомерной форме пиридона (рис. 44). Следует подчеркнуть, что S<sub>N</sub>Ar хлора, расположенного в активированном положении 2, не конкурировало с процессом VNS.

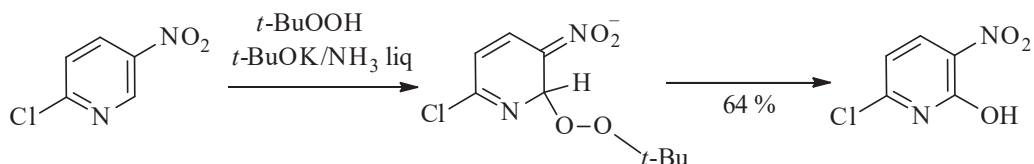


Рис. 44. VNS-гидроксирование 2-хлор-5-нитропиридина *t*-бутилгидропероксидом

Также нитрохинолины подвергаются прямому метоксилированию при действии метоксида калия в тетрагидрофуране (рис. 45).

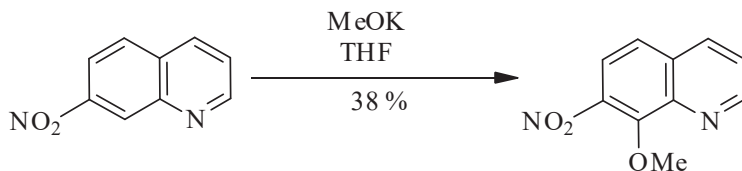


Рис. 45. Метоксилирование нитрохинолина

### 3.2. Построение связи С—N (аминирование)

Нуклеофильное аминирование ароматических и гетероароматических соединений представляет собой одну из важнейших и хорошо изученных реакций S<sub>N</sub><sup>H</sup>.

#### Аминирование в аренах

Основываясь на успешных результатах аминирования по Чичибабину π-дефицитных аза-ароматических систем амидом калия, резонно ожидать, что реакции нитробензолов с аммиаком или амидом калия будут также приводить к образованию *орто*- и/или *пара*-аминонитросоединений. Однако при взаимодействии нитробензола с амидом калия была получена сложная смесь продуктов. Долгое время считалось, что ароматические соединения не способны подвергаться реакции аминирования по Чичибабину. Редкий случай – прямое аминирование 4-нитробензофенона амидом

калия в жидком аммиаке (рис. 46), приводящее к образованию 3-амино-4-нитробензофенона в качестве побочного продукта, основным же продуктом реакции был 4,4'-дibenзоилазобензол.

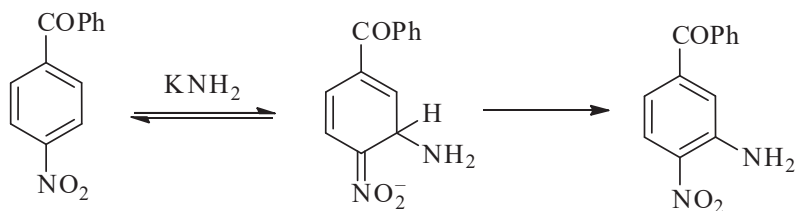
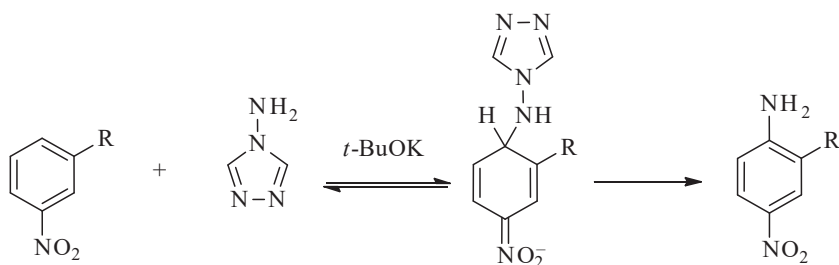
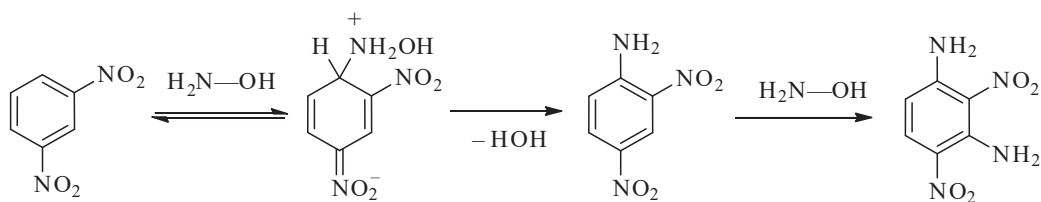


Рис. 46. Прямое аминирование 4-нитробензофенона

Аминирование нитроаренов гидроксиламином, известное уже более 100 лет, несомненно, протекает по механизму VNS. Современные аминирующие агенты, такие как 4-амино-1,2,4-триазол, сульфенамиды, *O*-метилгидроксиламин более удобны и эффективны, чем гидроксиламин. 1,1,1-Триметилгидразиний йодид оказался особенно полезным для таких реакций. Аминирование этим реагентом протекает через присоединение гидразиновой группы, за которым следует индуцируемое основанием  $\beta$ -элиминирование триэтиламина из соответствующих  $\sigma^H$ -аддуктов.

Аминирование *мета*-динитробензола гидроксиламином – это давно известный пример реакции, ведущей к образованию 2,4-динитро-1,3-фенилендиамина. Предполагается, что реакция протекает как присоединение гидроксилamina с последующим отщеплением гидроксил-аниона и протона. Таким образом, гидроксигруппа выступает как викарная уходящая группа и способствует отщеплению иона водорода (рис. 47).



R = H, CH<sub>3</sub>, F, Cl, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>

Рис. 47. Аминирование нитроаренов

Эксперименты с  $d^4$ -*мета*-динитробензолом показали, что в конечном продукте дейтерий присутствует не только в кольце, но и в аминогруппе; таким образом, предполагается миграция  $sp^3$ -водорода в интермедиатах в аминогруппу во время реакции (см. рис. 47).

Важно, что аминирование нитробензолов 4-амино-1,2,4-триазолами протекает региоселективно, что позволяет получать только 4-нитроанилины. Обнаружено, что аминирование 1- и 2-нитронафталинов происходит преимущественно в *орто*-положение относительно нитрогруппы.

Сульфенамиды с общей структурой  $RSNH_2$  оказались эффективными реагентами для аминирования ароматических нитросоединений. Эти реагенты легкодоступны и стабильны в форме анионов, если они содержат электроноакцепторные группы у атома азота, такие как 2,4,6-трихлорбензолсульфенил-, 2-бензотриазолсульфенил- и N,N-(тетраэтилентиокарбамоил)сульфенил- группы (рис. 48). Реакция аминирования нитробензола сульфенамидами не является селективной, как в случае с 4-амино-1,2,4-триазолом.

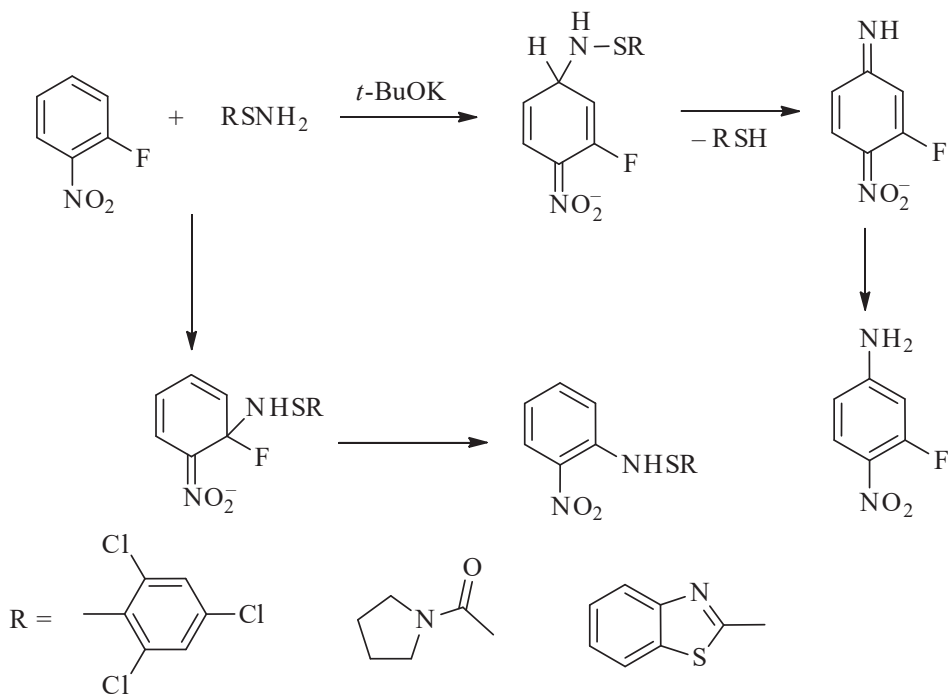


Рис. 48. Аминирование с использованием сульфенамидов

### Аминирование в гетероаренах

Прямое аминирование азинов амидом натрия было впервые открыто А. Е. Чичибабиным и О. А. Зейде в 1914 г.: при попытке металлировать метильную группу в 2-пиколине они неожиданно получили 2-амино-6-метилпиридин (рис. 49).

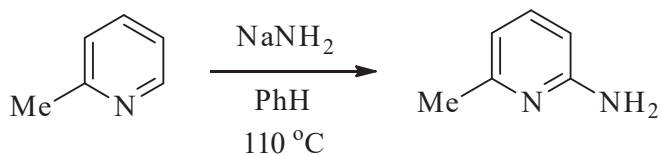


Рис. 49. Аминирование 2-пиколина по Чичибабину

В дальнейшем Чичибабину удалось распространить этот метод на аминирование пиридина, хинолина, изохинолина и их многочисленных производных. Было показано, что пиридин реагирует с  $\text{NaNH}_2$  (толуол,  $110^\circ\text{C}$ ) с образованием 2-аминопиридина (75 %) в качестве главного продукта и небольшого количества 4-аминопиридина. При более высокой температуре процесса ( $180^\circ\text{C}$ ) с хорошим выходом были получены 2,6-диаминопиридин и небольшие количества 2,4,6-триаминопиридина. В настоящее время реакция Чичибабина – признанная методология прямого аминирования электронодефицитных ароматических систем, оказавшая значительное влияние на развитие гетероциклической химии. В частности, трудно переоценить значение этой реакции в химии пиридина. Кроме того, реакция Чичибабина имеет большое промышленное значение, так как многие аминопиридины представляют собой ценные интермедиаты, особенно в синтезе фармацевтических препаратов. Применение этой методологии аминирования к конденсированным имидазолам (бензимидазолам, нафтоимидазолам и др.) и перимидинам также оказалось продуктивным. Однако классическая реакция Чичибабина имеет серьезный недостаток – для многих функциональных групп проведение реакции с сильноосновным реагентом  $\text{NaNH}_2$  при повышенных температурах – слишком агрессивные условия.

Классическую реакцию Чичибабина проводят при нагревании ( $> 100^\circ\text{C}$ ) в среде, инертной к амиду натрия (ароматические углеводороды, N,N-диалкиланилины, минеральное масло), или в отсутствие растворителя. Аминирование в этих гетерогенных условиях, по-видимому, происходит на поверхности частиц амида натрия, которые нерастворимы в вышеуказанных средах. Энергичное выделение газообразного водорода и интенсивное красное окрашивание – типичные индикаторы протекания реакции.

Механизм реакции Чичибабина до сих пор до конца не ясен (главным образом, из-за сложностей обращения с высокореакционными амидами щелочных металлов, а также изучения кинетики реакции в таких специфических условиях). Тем не менее несколько ценных наблюдений пролили свет на особенности механизма этого процесса. Действительно, было обнаружено, что гетероциклы со значениями  $pK_a$  5–6 легко аминируются, тогда как ароматические субстраты с более низкой основностью проявляют низкую реакционную способность или разлагаются. Зависимость протекания реакции от основного характера исходных аза-ароматических

соединений предполагает образование абсорбционного комплекса (рис. 50) со слабой координационной связью между кольцевым атомом азота и ионом натрия. Такая координация может увеличивать положительный заряд  $\alpha$ -углеродного атома цикла, облегчая нуклеофильное присоединение амидного аниона. Анионные  $\sigma^H$ -комплексы обычно рассматриваются как ключевые интермедиаты. Более того, они были зарегистрированы методом ЯМР в растворе жидкого аммиака, и было предложено несколько механизмов их ароматизации. Первый вариант – элиминирование водорода из аддукта (путь *A*, см. рис. 50). Второй вариант (путь *B*) предусматривает предварительное элиминирование гидрида натрия, за которым следует депротонирование аминопиридина; таким образом выделяются газообразный водород и натриевая соль 2-аминопиридина.

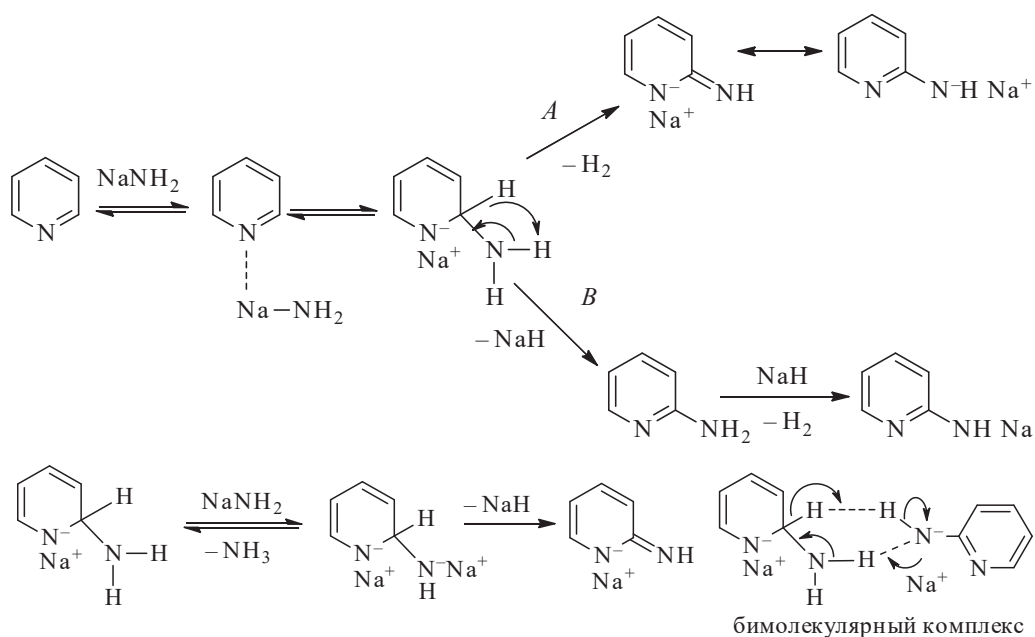


Рис. 50. Вероятные механизмы реакции Чичибабина

Еще один вариант механизма был предложен на основании того, что в ходе реакции образуется значительное количество газообразного аммиака, особенно этот процесс становится заметным после некоторого индукционного периода. По-видимому, после накопления определенного количества аддукта последний может превращаться в дианион под действием амида натрия. Очевидно, что элиминирование гидрид-иона из аниона существенно облегчено. Было предположено, что ароматизация происходит внутри промежуточного бимолекулярного комплекса с участием соли и  $\sigma$ -комплекса, поэтому весь процесс представляется автокаталитическим (см. рис. 50).

Некоторые исследователи предполагают, что ключевую роль в этой реакции играет одноэлектронный перенос от амидного иона к ароматическому субстрату. Димеризация исходного ароматического субстрата или образование частично гидрированных димеров, которые иногда наблюдаются в ходе реакции Чичибабина, можно рассматривать как непрямой аргумент в пользу этой гипотезы. Вопрос о лимитирующей стадии в реакции Чичибабина остается открытым.

Сложно ожидать, что такой непростой процесс может контролироваться каким-то одним параметром. На основе данных о скорости выделения газообразного водорода была установлена такая последовательность реакционной способности азагетероциклов: 1-R-бензимидазолы > изохинолин > > 1-R-перимидины > бензо[*f*]хинолин > пиридин >> акридин. Очевидно, этот ряд указывает на то, что аминирование амидом натрия зависит от ряда факторов, включающих электронодефицитность С(α)-атома субстрата, легкость ароматизации σ<sup>H</sup>-аддукта, основность субстрата и др. Положение акридина в этом ряду отражает более сложное протекание γ-аминирования.

Окислительное аминирование 3-нитропиридина аммиаком (рис. 51), алкил- и диалкиламинами в присутствии КМnO<sub>4</sub> в качестве окислителя хорошо исследовано. Был тщательно изучен механизм окислительного алкиламинирования 3-нитропиридина, хиназолина и 1,3-динитробензола при участии перманганат-аниона, в том числе определен кинетический изотопный эффект для стадии окисления. Было показано, что бис(пиридин)серебра(I) перманганат AgPy<sub>2</sub>MnO<sub>4</sub> является эффективнее КМnO<sub>4</sub> для реакции с высшими алкил- и диалкиламинами, в том числе из-за низкой растворимости КМnO<sub>4</sub> в этих аминах. Однако в присутствии тетраалкиламмоний-хлорида, который образует липофильный тетраалкиламмоний перманганат, последний окислитель становится равным по активности своему аналогу.

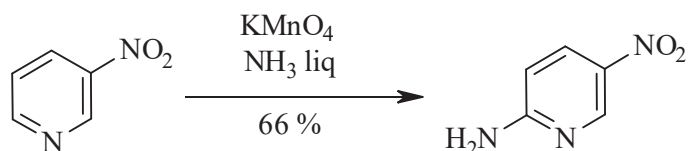


Рис. 51. Окислительное аминирование 3-нитропиридина

Что касается полициклических азинов, то 1,3,7-триазапирены успешно подвергались аминированию до моно- и бис(диалкиламино)-соединений в мягких условиях в водном растворе с использованием гексацианоферрата(III) калия в качестве окислителя (рис. 52).

Введение одного или двух фрагментов пирролидина в триазапирен в воде в присутствии ферроцианида калия демонстрирует, насколько эффективным может быть применение методологии S<sub>N</sub><sup>H</sup>, что открывает новые

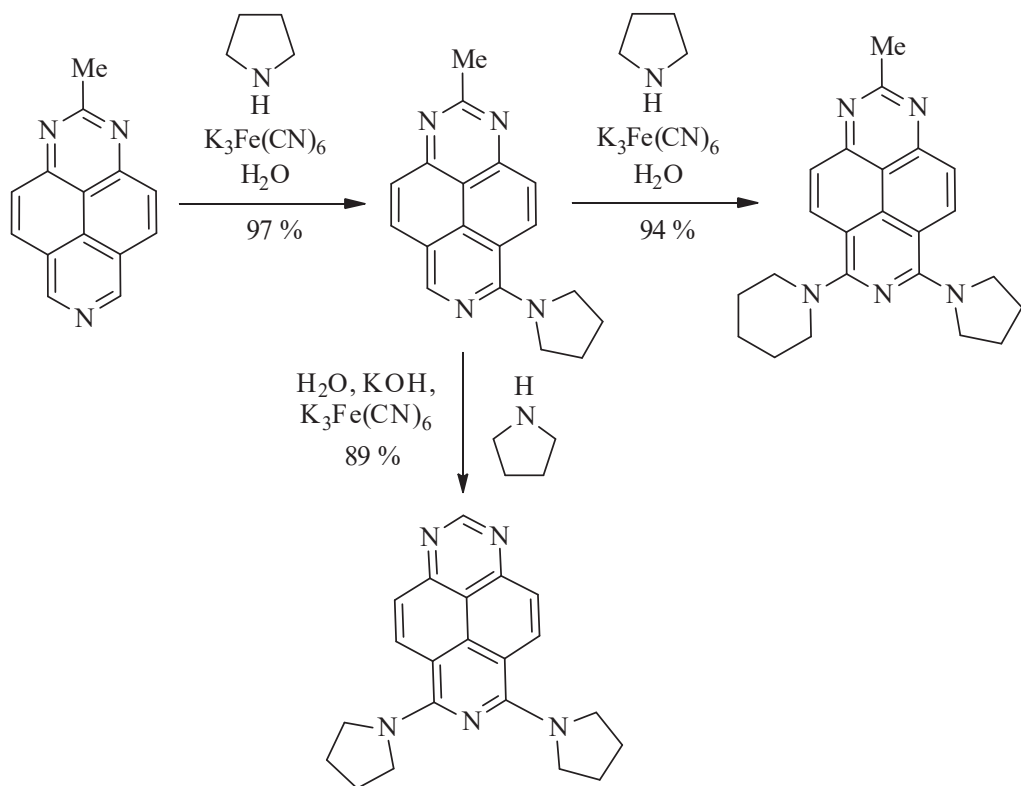


Рис. 52. Аминирование 2-метил-1,3,7-триазапирена

возможности в области аминирования полициклических аза-ароматических соединений.

В реакции 5-нитропиримидина с жидким аммиаком в присутствии перманганата калия образуются 2- и 4-аминопроизводные. Следует отметить, что 2-амино-5-нитропиримидин получают в ходе кинетически контролируемой реакции при температуре – 60 °С, тогда как образование термодинамически более стабильного 4-амино-5-нитропиримидина происходит при температуре выше – 40 °С (рис. 53).

Окислительная реакция  $S_N^H(АО)$  4-метил-2-нитропиридина с различными вторичными аминами (диметил- и диэтиламины, N-бензилметиламин, пирролидин, морфолин и пиперидин) гладко протекает при нагревании в этаноле (50 °С) в присутствии нитрата серебра, при этом продукты аминирования образуются с выходами от умеренных до хороших (30–75 %) (рис. 54).

Установлено, что присутствие 4-метильной (алкильной) группы важно для протекания этой реакции  $S_N^H(АО)$ . Действительно, выяснилось, что 4-алкильный заместитель оказывает стабилизирующее влияние на промежуточный  $\sigma^H$ -аддукт, повышая, таким образом, время его жизни, которое критично для стадии окисления. Это явление дополнительно подтвержда-

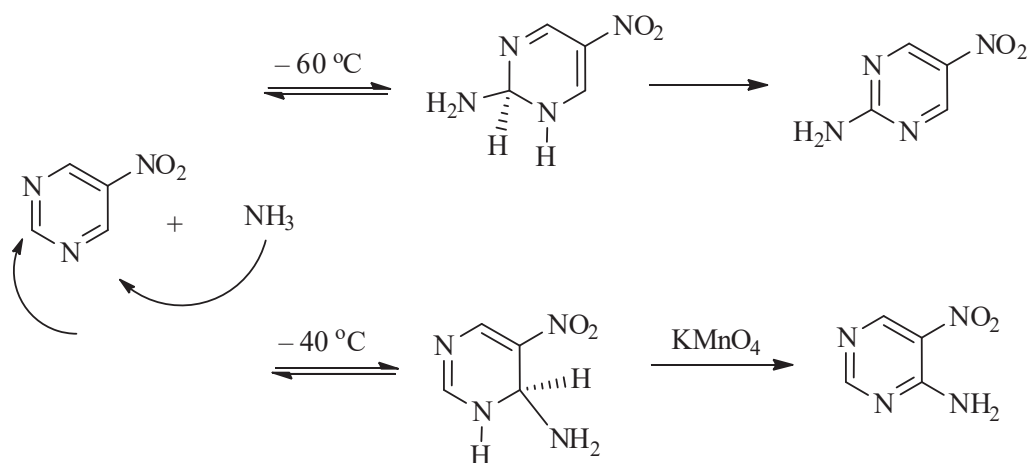


Рис. 53.  $S_N^H$ -аминирование 5-нитропиримидина в жидком аммиаке

ется тем, что 2-нитротиофены, не имеющие алкильной группы в данном положении, подвергаются раскрытию цикла в тех же самых условиях реакции. Также следует отметить, что применение окислителей, отличных от  $AgNO_3$ , таких как церия(IV)аммонийнитрат (CAN) или DDQ, приводит к худшим результатам (выходы составляют только 20–30 %).

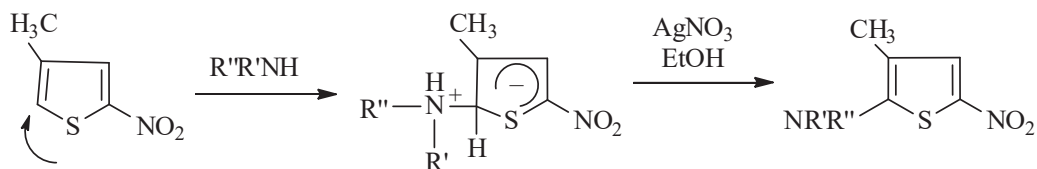


Рис. 54. Окислительное  $S_N^H(AO)$ -аминирование 5-нитротиофенов

Аминирование пиридина при нагревании с амидом натрия в кипящем ксилоле, наблюдаемое А. Е. Чичибабиным и О. А. Зейде около ста лет назад, было, вероятно, первым удачным примером аминодегидрогенирования в ряду  $\pi$ -дефицитных ароматических систем. Однако жесткие условия реакции и требование подходящего окислителя для классического аминирования по Чичибабину не стимулировали химиков в прошлом работать в этой области реакций  $S_N^H$ . Позже Н. С. van der Plas с сотрудниками, Н. Vorbruggen, А. Ф. Пожарский, А. В. Гулевская, В. Maes, А. Р. Катрицкий и многие другие исследователи внесли большой вклад в область реакций аминирования  $S_N^H$ .

Благодаря новым синтетическим методологиям появилась возможность проводить нуклеофильное аминирование ароматических и гетероароматических соединений в мягких условиях. Были предложены различные окислительные системы для эффективного аминирования, такие как «жидкий аммиак – перманганат калия» и «алкиламин – бис(пиридин)серебра(I) перманганат». Также использовались различные аминирующие агенты:

гидроксиламин, 4-амино-1,2,4-триазол (викариозная уходящая группа – 1,2,4-триазол) и 1,1,1-триметилгидразиний йодид (уходящая группа – триметиламин).

Благодаря своей амбидентной природе ароматические амины могут проявлять свойства как С-, так и N-центрированных нуклеофилов в зависимости от ряда факторов, таких как электронные и пространственные характеристики ариламинов, а также условий реакции. Например, изучение реакции N-метилакридиниевого иона и первичного амина с помощью методов УФ- и ЯМР-спектроскопии показало, что в кинетически контролируемых условиях ( $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) образуются нестабильные N-аддукты. Их формирование особенно предпочтительно в случае анилинов, содержащих электронодонорный заместитель R в *para*-положении. При температурах выше  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  эти N-аддукты постепенно превращаются в термодинамически более предпочтительные С-аддукты. Также было показано, что если не добавляется окислитель, N-метилакридиний-катион действует в качестве окислителя как N-, так и С-аддуктов, давая соответствующие  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$  продукты и 10-метил-9,10-дигидроакрилин (рис. 55). Следует отметить, что эта схема находится в полном соответствии с данными кинетических и ЯМР-исследований.

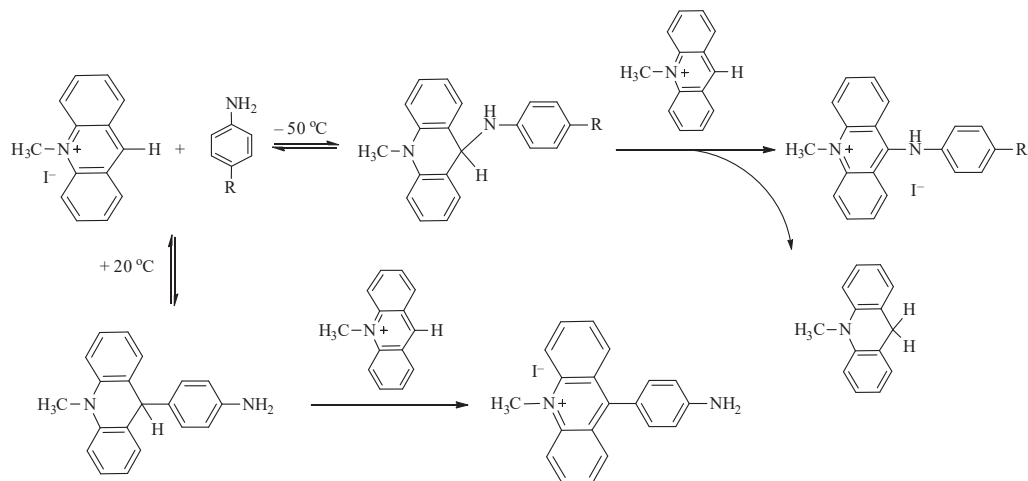


Рис. 55. Ариламирирование и аминоарилирование акридиниевого иона

Аминирование по механизму VNS может быть реализовано при использовании производных аммиака, содержащих хорошо уходящие группы при азоте в качестве исходных соединений. Так, было показано, что производные гидразина (триметилгидразиний галогениды и 4-амино-1,2,4-триазол) и гидроксиламина (метоксиамин и арилсульфенамиды) являются эффективными аминирующими агентами. Также было обнаружено, что VNS-аминирование 3-нитропиридина и его замещенных производных гладко

протекает при действии 4-амино-1,2,4-триазола, гидроксилamina и метоксиаминa в присутствии хлорида цинка. Известны также примеры аминирования 5-, 6-, 7- и 8-нитрохинолинов, 4-нитроизохинолина, 5- и 6-нитробензимидазолов, нитро-1,2,3- и 1,2,4-триазолов, динитропиразола, динитрохиназолина и динитроиндазолов под действием 1,1,1-триметилгидразиний йодида. Нитрофенильные фрагменты в порфиринах были успешно аминированы при использовании 2,4,6-трихлорфенилсульфенамида.

Алифатические и циклические диалкиламиногруппы также можно ввести в структуру 4-замещенных 2-нитротиафенов по реакции ONSH при использовании диалкиламинов и  $\text{AgNO}_3$  в качестве окислителя (рис. 56).

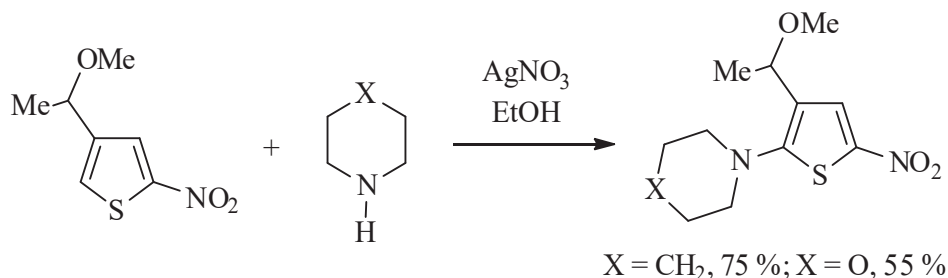


Рис. 56. Окислительное нуклеофильное замещение водорода в 4-замещенных 2-нитротиафенах

Также было показано, что нитробензол является эффективным окислителем для аминирования нитропиридинов под действием 2-, 3- и 4-аминопиридинов с образованием  $\text{N,N}'$ -дипиридиламинов (рис. 57).

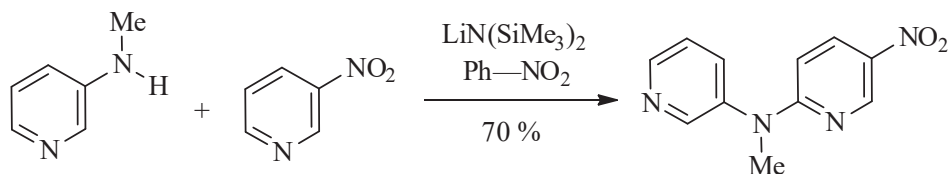


Рис. 57. Окислительное аминирование нитропиридинов под действием 2-, 3- и 4-аминопиридинов

Было проведено окислительное метиламинирование 3-нитро-1,5-нафтиридинов в жидком метиламине в качестве растворителя в присутствии перманганата калия. Прямое окислительное аминирование 3-нитроизоникотината при использовании форманилида протекает по положению 6 пиридинового цикла, в результате образуется анилопиридин (рис. 58).

Необычное протекание реакции было обнаружено в случае взаимодействия диалкиламинов с 4-нитрофуразаном. Действительно, при обработке последнего избытком морфолина было выделено два продукта, один из которых образовался при окислительном замещении водорода в положении 7,

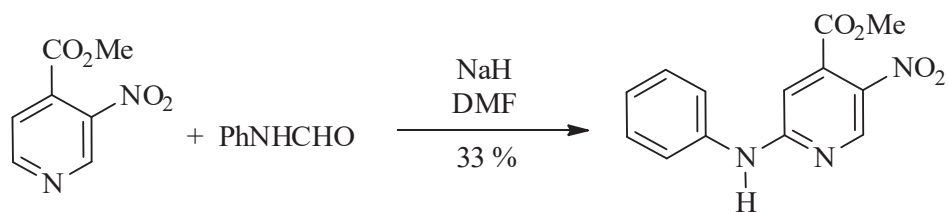


Рис. 58. Фениламинирование 3-нитроизоизоникотината

в то время как другой, бис-морфолино-производное, судя по всему, является результатом окислительно-восстановительного процесса (рис. 59).

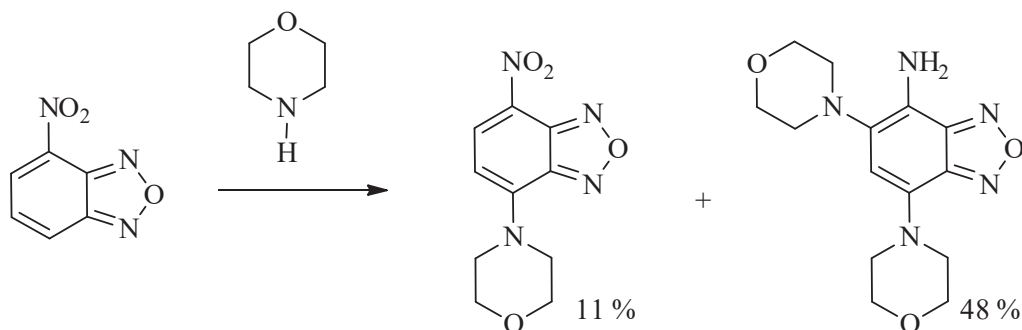


Рис. 59. Взаимодействия диалкиламинов с 4-нитрофуразаном

### Аминирование в хинонах

Нуклеофильное замещение водорода также может быть реализовано в таких субстратах, как бензо- и нафтохиноны, содержащие свободную связь С—Н. В частности, в результате присоединения пиридазина к 1,4-бензохинону на первой стадии образуется  $\sigma^H$ -аддукт, представляющий собой дигидросоединение, который под действием окислителей может превращаться в соответствующий продукт реакции  $S_N^H$  (рис. 60). В настоящее время достаточно исследованы  $S_N^H$ -превращения бензо- и нафтохинонов с тиофенами, фуранами, кислотами С—Н и другими нуклеофилами.

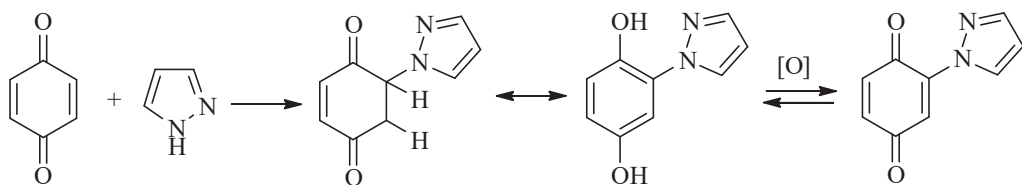


Рис. 60. Нуклеофильное замещение водорода в хинонах

### Аминирование в других системах

Трифенилпорфирины, в которых внешнее кольцо активировано карбонильной группой, были аминированы 4-амино-1,2,4-триазолом; аналогичным образом были аминированы нитропорфирины (рис. 61).

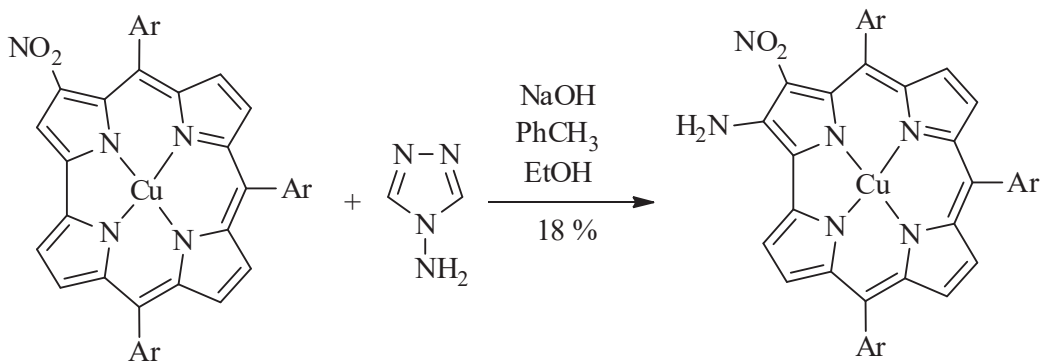


Рис. 61. Аминирование трифенилпорфиринов

### 3.3. Построение связи С—С

Большое количество карбанионов, генерированных из С—Н-активных соединений, реактивы Гриньяра, цианид-анион, все виды литийорганических производных, ароматические амины, фенолы, пирролы, индолы, тиофены, фураны и другие органические соединения с обогащенными электронами углеродными атомами были вовлечены в реакции  $S_N^H$  в качестве С-нуклеофилов.

Существует множество примеров образования  $\sigma^H$ -аддуктов при нуклеофильной атаке карбанионами С—Н-активных соединений по незамещенным углеродным атомам нитроаренов, азинов, азиниевых солей и других ароматических и гетероароматических соединений. Как правило, образовавшиеся С-аддукты можно идентифицировать спектрально, и во многих случаях эти промежуточные  $\sigma^H$ -аддукты могут быть трансформированы в продукты  $S_N^H$  при условии подбора подходящего окислителя. Все виды карбанионов, генерированных из нитроалканов, алкилкетонов, алкилцианидов, алкиловых эфиров, диалкилмалонатов,  $\beta$ -дикетонов,  $\beta$ -кетозэфиров и других С—Н-активных соединений, могут быть вовлечены в эти трансформации.

#### Алкилирование

Введение углеродных заместителей в электронодефицитные ароматические и гетероароматические кольца имеет большое значение для органического синтеза, потому что такие продукты могут представлять интерес, являясь, по сути, ценными интермедиатами для дальнейших трансформаций, особенно в реакциях гетероциклизации.

#### Алкилирование аренов

Процесс алкилирования аренов можно проиллюстрировать селективным замещением водорода в положении 2 4-фторнитробензола под действием хлорметилфенилсульфона в основных условиях (рис. 62).

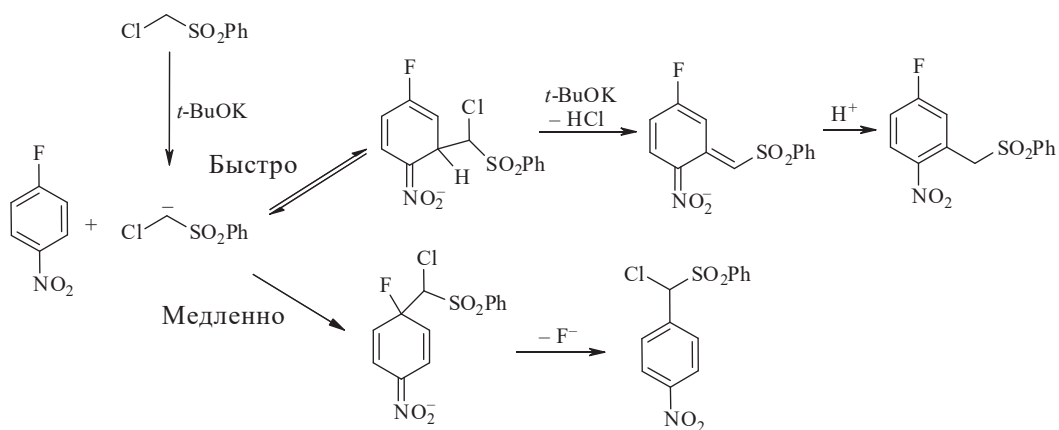


Рис. 62. Алкилирование 4-фторнитробензола под действием хлорметилфенилсульфона

Однако обычное  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  атома фтора может наблюдаться в условиях, благоприятных для диссоциации  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукта и неблагоприятных для  $\beta$ -элиминирования, а именно при высокой температуре и в отсутствие сильного основания. Интересно, что реакция *meta*-динитробензола с избытком этого карбаниона приводит к дизамещенному продукту, тогда как в случае эквимолярного количества реагентов происходит только монозамещение.

Очевидно, что анион 2,4-динитробензилфенилсульфона является активным электрофилом, чтобы реагировать с карбанионом хлорметилфенилсульфона (рис. 63).

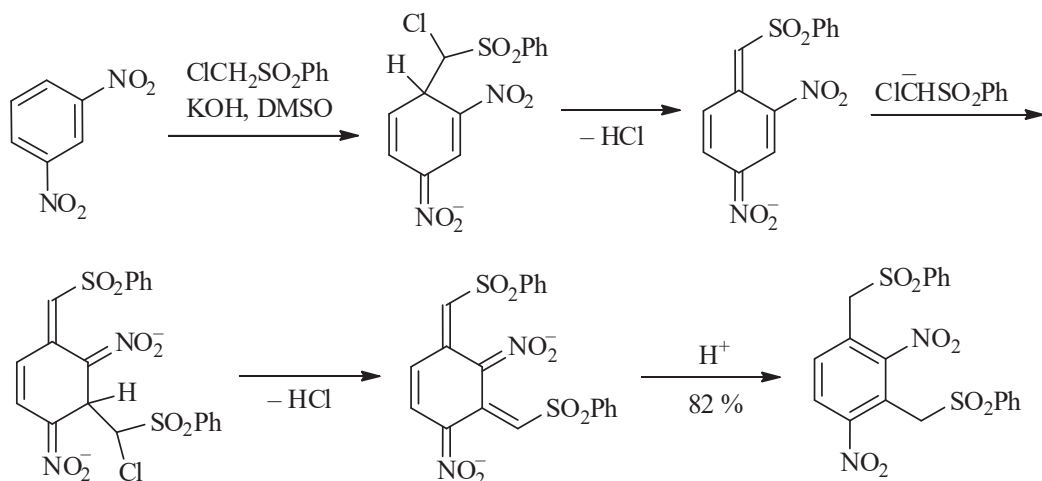


Рис. 63. Взаимодействие *meta*-динитробензола с хлорметилфенилсульфоном

Впоследствии было показано, что карбанионы, генерированные из замещенных  $\alpha$ -хлоралканнитрилов и алкил- $\alpha$ -хлоралканоатов, хлоралкилоксазолинов, хлороформа и др., хотя они намного менее стабильны, чем модельный карбанион сульфона, способны реагировать с нитроаренами с образованием продуктов VNS.

Реакции VNS в нитроаренах с карбанионами представлены на общей схеме (рис. 64). Требуется обсуждение ряда ограничений этой реакции, так как необходимо прояснить, какой тип карбанионов (заместители Y, L и R) и нитроаренов (вид Z) может быть введен в реакцию.

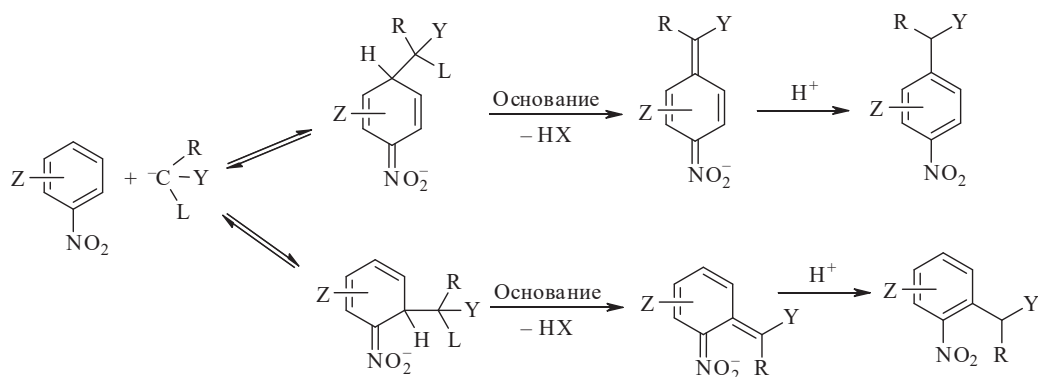


Рис. 64. Общая схема реакции викариозного нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах

Из самого механизма следует, что группа L в карбанионах должна быть группой нуклеофугной, способной элиминироваться из  $\sigma^H$ -аддуктов в виде HL. Кроме атомов галогена (Cl, Br) этим путем могут элиминироваться алкокси-, арилокси-, алкилтио-, арилтиогруппы и многие другие заместители. Ограничения, касающиеся групп R и Y, стабилизирующих карбанины, практически отсутствуют. Таким образом, имеется широкий спектр реакций VNS с различной природой карбанионов. Аналогично реакции не имеют ограничений в отношении заместителей группы Z в нитроароматическом кольце, которые могут быть галогенами, алкокси-группами, арильными группами или любыми другими функциональными группами. Действительно, достаточно, чтобы в кольце нитроарена имелось хотя бы одно *орто*- или *пара*- положение к нитрогруппе, занятое водородным атомом, чтобы этот водород мог заместиться функционализированным углеродным заместителем по реакции VNS. Только заместители, которые в сильно основных условиях депротонируются до анионов, непосредственно конъюгированных с ароматическим кольцом, препятствуют реакции VNS, так как такие кольца больше не являются электронодефицитными. Таким образом, моонитрофенолы и моонитротифенолы не вступают в реакцию VNS, однако динитро-

фенолы реагируют удовлетворительно. По этой причине реакция VNS протекает в моонитроаренах селективно как монозамещение, тогда как динитроарены могут образовывать продукты моно- и дизамещения.

2-Арилфениламины, необходимые для синтеза новых антагонистов дофамина, содержащих 1,3-бензодиазепиновый фрагмент, были получены из 5-хлор-4-метокси-2-нитрофенилацетонитрила, образовавшегося в реакции 2-хлор-5-нитроанизола с цианометил-диметилдитиокарбаматом, протекающей по типичному механизму VNS (рис. 65).

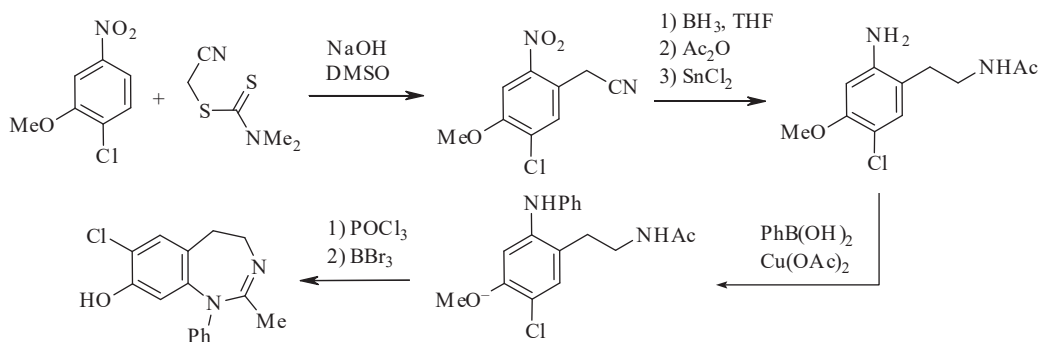


Рис. 65. Синтез бензодиазепинов с использованием реакции VNS

Реактивы Гриньяра представляют собой эффективные С-нуклеофилы для введения алкильных, арильных и гетероарильных заместителей в ароматические и гетероароматические кольца. Например, в реакции 4-замещенных нитробензолов с алкильными реактивами Гриньяра присоединение  $\text{RMgBr}$  протекает исключительно в *орто*-положение по отношению к нитрогруппе (рис. 66). Нитронатные  $\text{S}^{\text{H}}$ -аддукты нитроаренов относительно стабильны, особенно при низких температурах, однако они разлагаются под действием минеральных кислот до алкилзамещенных нитробензолов за счет автоароматизации или могут быть окислены бромом, DDQ или перманганатом калия в соответствующие нитробензолы (см. рис. 66).

Методология  $\text{S}_\text{N}^{\text{H}}$  в химии нитроаренов очень важна для синтеза фторсодержащих индолов. Было показано, что замещение водорода Н-6 в 3-фтор-4-*R*-замещенных нитробензолах под действием викариозного хлорметилфенилсульфона протекает селективно в диметилсульфоксиде в присутствии  $\text{KOH}$  при комнатной температуре с образованием 4-*R*-3-фтор-6-(фенилсульфонил-метил)нитробензолов с выходами 60–70 % (рис. 67).

Циклизация этих соединений при действии диэтилмалеината приводит к образованию диэтиловых эфиров 6-*R*-7-фторхинолин-2,3-дикарбоновых кислот, тогда как восстановление нитрогруппы с последующей циклизацией с триэтилортоформиатом дает соответствующие фторсодержащие 3-фенилсульфониндолы (см. рис. 67).

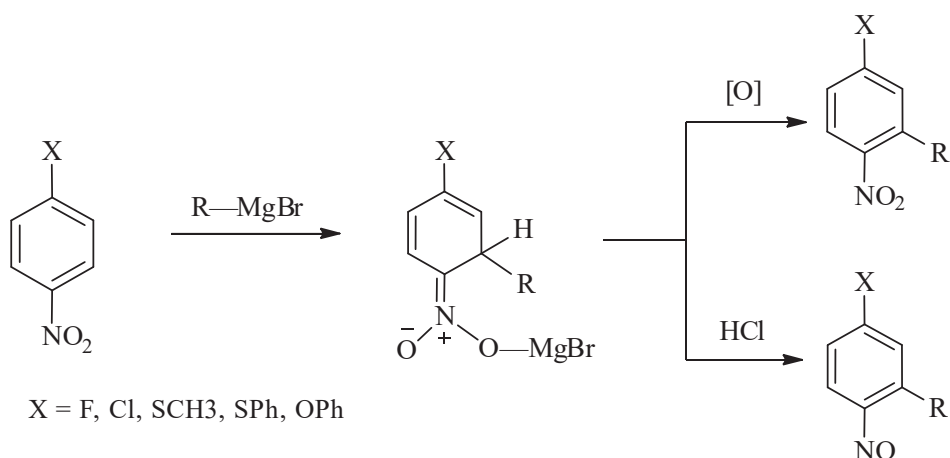
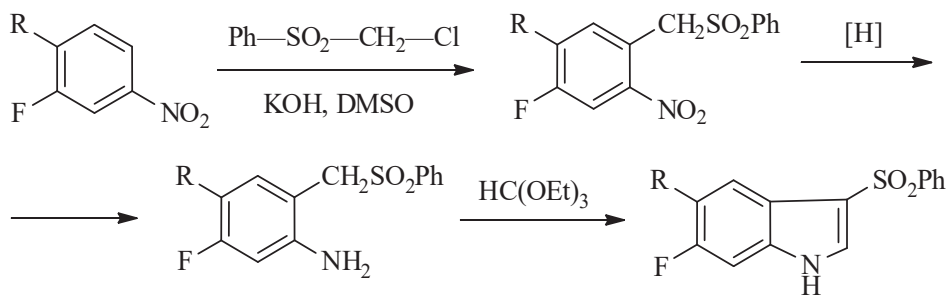


Рис. 66. S<sub>N</sub><sup>H</sup>-алкилирование нитроаренов реактивами Гриньяра

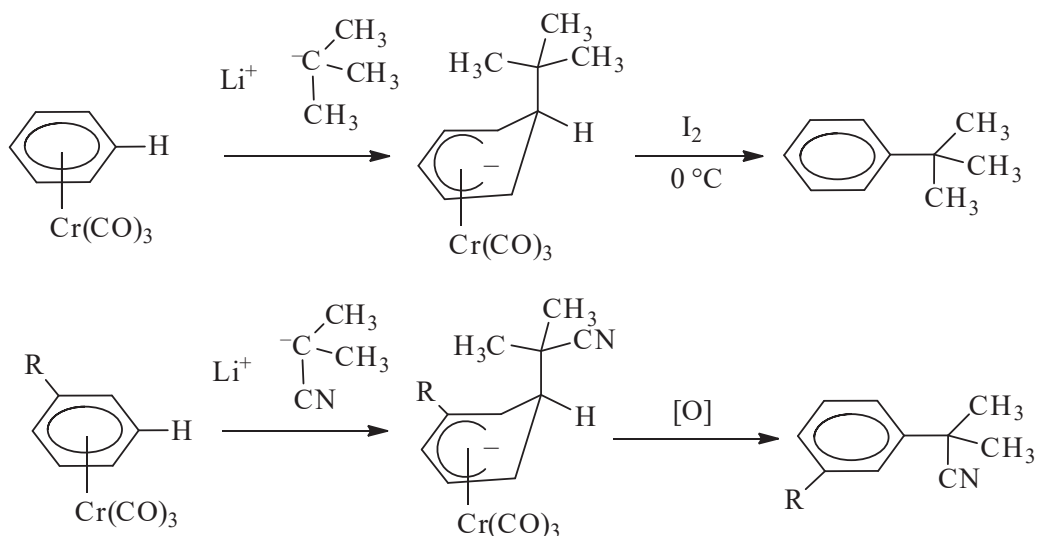


R = OMe, OEt, OPr, морфолино

Рис. 67. Синтез фторсодержащих индолов

$\pi$ -Координация ароматических соединений с переходными металлами повышает чувствительность комплексов «арен – металл» к нуклеофильной атаке. Действительно, комплексы аренов с металлами реагируют с карбанионами при низкой температуре ( $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ) с образованием достаточно стабильных аддуктов, которые могут легко окисляться в соответствующие продукты S<sub>N</sub><sup>H</sup>.

В частности, хромтрикарбонильная частица оказалась очень подходящей группой для активации аренов, так как она легко присоединяется к бензольному кольцу, а затем может быть удалена на последней стадии реакции. Это можно проиллюстрировать образованием *t*-бутилбензола с выходом 68 % при обработке бензолтрикарбонилхромного комплекса *t*-бутиллитием в тетрагидрофуране при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона с последующим окислением промежуточного  $\sigma^H$ -аддукта йодом при  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (рис. 68). Оказалось, что трикарбонилхромные комплексы этилбензола и хлорбензола реаги-



R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl; [O] = йод, церий(IV)

Рис. 68. Нуклеофильное алкилирование аренов через образование трикарбонилхромных комплексов

руют с алкиллитиевой солью предпочтительно по *мета*-положению с образованием соответствующих *мета*-замещенных алкилбензолов, что можно ожидать для нуклеофильной реакции по бензольному кольцу, содержащему электронодонорный заместитель.

### Алкилирование гетаренов

3- и 5-Замещенные 1,2,4-триазины легко присоединяют реактивы Гриньяра исключительно по положению С-6. Также активация пиридина *t*-бутилдиметилсилилтрифлатом гетерирует соответствующий пиридиниевый катион, который легко взаимодействует с реактивами Гриньяра исключительно по положению С-4 с образованием С-аддуктов, далее происходит окисление аддуктов кислородом воздуха до 4-алкилпиридинов (рис. 69).

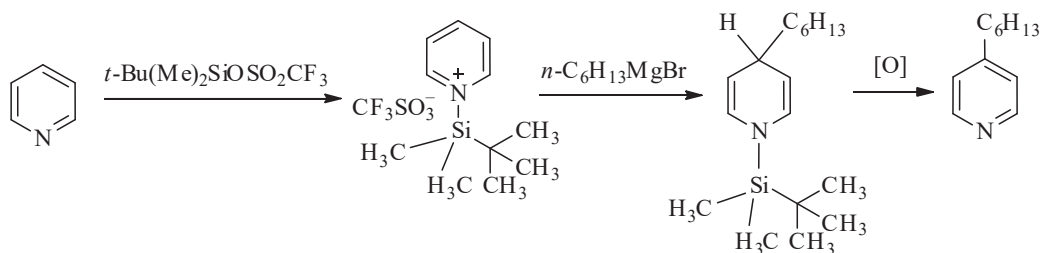


Рис. 69. S<sub>N</sub><sup>H</sup>-алкилирование пиридина реактивами Гриньяра

Реакции  $S_N^H$ , протекающие по механизму викариозного нуклеофильного замещения, особенно эффективны для функционализации различных нитрозамещенных гетероароматических соединений, что иллюстрируется нуклеофильным алкилированием 3-нитропиридина викариозным метилхлорацетатом (рис. 70).

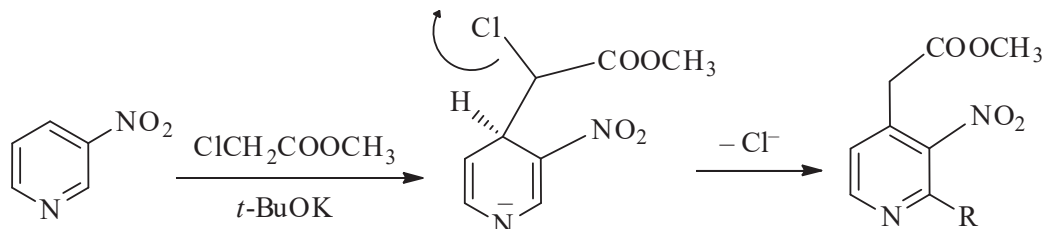


Рис. 70. Нуклеофильное алкилирование 3-нитропиридина

N-Метилпиридиний йодид реагирует с нитрометаном в жидком аммиаке в присутствии перманганата калия с образованием соответствующего продукта  $S_N^H$  с выходом 80 % (рис. 71).

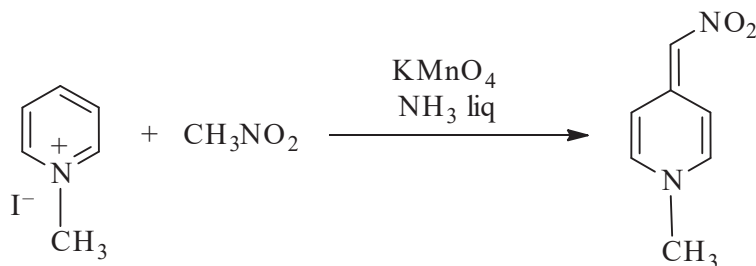


Рис. 71. Замещение водорода в N-метилпиридиниевом ионе

Также в качестве C-нуклеофилов могут быть использованы литиевые соли макроциклических соединений. Действительно, недавно был предложен новый подход к модификации *мезо*-положения тетраметоксизамещенных каликс[4]аренов, основанный на прямом не катализируемом металлами кросс-сочетании их литиевых солей с 1,2,4-триазидами. В нашей лаборатории было показано, что карбанионы, генерированные из тетраалкоксикаликс[4]аренов, способны легко реагировать с 3,6-дифенил-1,2,4-триазином в тетрагидрофуране при  $-78^\circ\text{C}$  с образованием  $\sigma^H$ -аддукта по положению C-6 триазинового кольца. Окисление этого C-аддукта действием DDO при комнатной температуре дает производное *мезо*-замещенного каликсарена с хорошим выходом (рис. 72).

Имеются серьезные ограничения для реакций VNS, касающиеся превращения  $\sigma^H$ -аддуктов в продукты VNS через бимолекулярное элиминирование, индуцированное основанием. Для того чтобы имел место этот процесс,

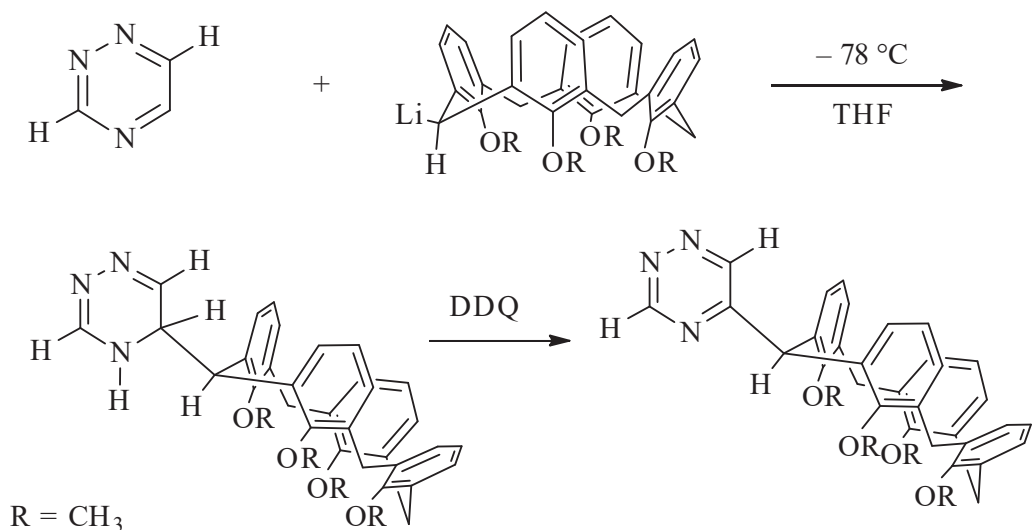


Рис. 72. S<sup>H</sup>-модификация *мезо*-положения в каликс[4]аренах

необходимо образование  $\sigma^H$ -аддуктов в оптимальной концентрации. Действительно, низконуклеофильные карбанионы, такие как диметилхлормалонат, не реагируют с умеренно электрофильным нитробензолом из-за неблагоприятного равновесия на стадии присоединения, но хорошо реагируют с более электрофильными нитротиазолами (рис. 73).

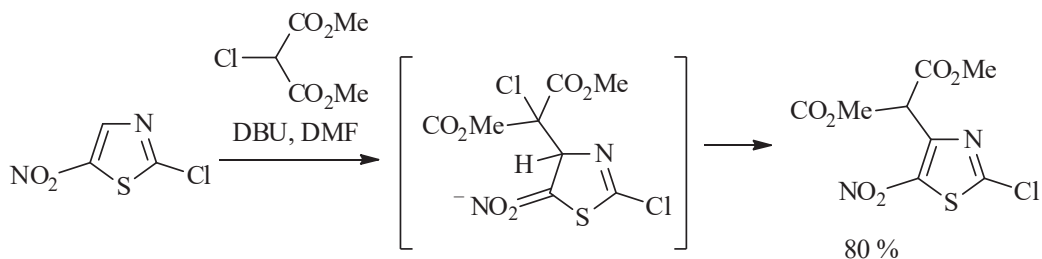


Рис. 73. Реакция VNS нитротиазола с диметилхлормалонатом (DBU – 1,8-диазабициклоундец)

Нитропроизводные пятичленных гетероциклов – активные участники реакций VNS. Наличие нитрогруппы в  $\alpha$ -положении нивелирует  $\pi$ -избыточность фурана и тиофена и открывает возможности для введения заместителя в  $\beta$ -положение при атаке карбаниона хлорметилфенилсульфона и родственных нуклеофилов (рис. 74).

Алкильные заместители могут быть введены непосредственно в нитрогетероароматические кольца по реакциям VNS с карбанионами алкилтрифторметилсульфонов (рис. 75).

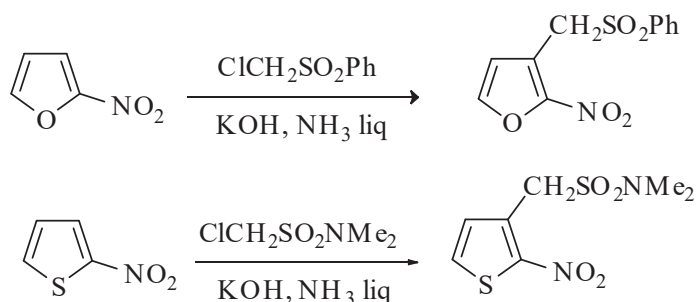


Рис. 74. Реакции VNS в нитрофуране и нитротииофене

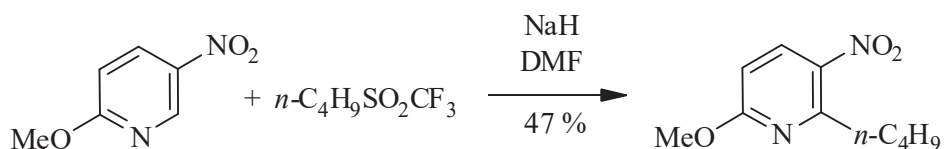


Рис. 75. Реакция VNS нитропиридина с карбанионами алкилтрифторметилсульфонов

Прямая реакция ONSH с реактивами Гриньяра и реакция VNS с карбанионами  $\alpha$ -хлоралкиловых эфиров карбоновых кислот, за которой следуют гидролиз и декарбосилирование, – удобные подходы для введения алкильных заместителей в гетероциклические кольца. Например, обработка 5-нитроизохинолина карбанионом этилового эфира хлоруксусной кислоты в условиях стандартной реакции VNS в диметилформаиде в присутствии *t*-BuOK приводит к ожидаемому (5-нитроизохинол-6-ил)ацетату, который превращается в 6-метил-5-нитроизохинолин в результате гидролиза и декарбосилирования (рис. 76).

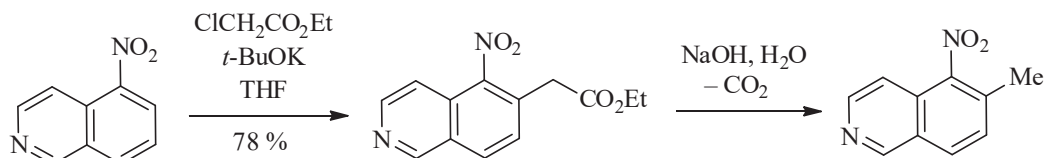


Рис. 76. Реакция VNS 5-нитроизохинолина с карбанионом этилового эфира хлоруксусной кислоты с последующим декарбосилированием

В синтезе гетероциклических альдегидов, которые сложно получить другими способами, нашел применение метод, основанный на реакции VNS действием тригалогенметильных карбанионов, генерированных депротонированием галоформов, и последующего гидролиза дигалометильной группы. Например, в VNS-реакции 5-нитрохинолина с трибромметильным кар-

банионом образуется 6-(дибромметил)-5-нитрохинолин, который в результате гидролиза превращается в соответствующий альдегид – интермедиат в синтезе биологически активного производного кумарина (рис. 77).

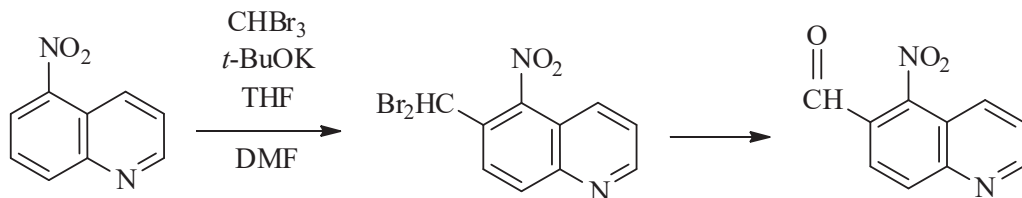


Рис. 77. Реакция VNS 5-нитрохинолина с трибромметильным карбанионом

Интерес к синтезу фторалкильных производных гетероциклов не ослабевает, методы их получения рассмотрены подробно. Показано, что трифторметильный карбанион, генерированный из (трифторметил)триметилсилана (реагента Рупперта), легко присоединяется к 2-хлор-3-нитропиридину. Образовавшиеся  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукты могут быть окислены диметилдиоксираном (DMD), при этом образуются два изомерных 2-хлор-4- и 6-трифторметил-3-гидроксипиридина (рис. 78).

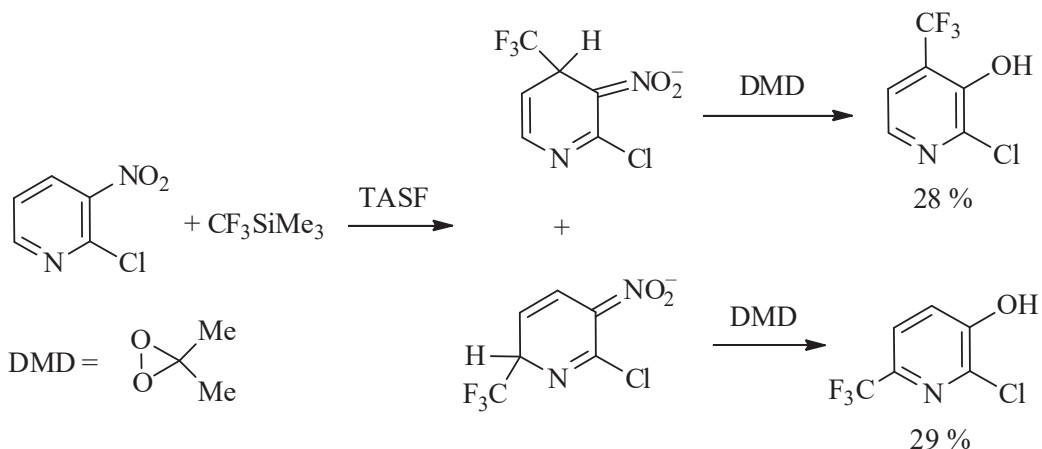


Рис. 78. Реакция 2-хлор-3-нитропиридина с трифторметильным карбанионом, TASF –  $[\text{((CH}_3)_2\text{N)}_3\text{S}]^+ + [\text{F}_2\text{Si(CH}_3)_3]^-$

Окислительное замещение в бородипирролилметене (BODIPY) с малоновыми эфирами, ацетофеноном и эфиром фенилацетата протекает в мягких условиях (рис. 79). Например, реакция с *t*-бутилмалонатом в присутствии карбоната калия и кислорода протекает по положению 3. При использовании двукратного избытка нуклеофила был получен 3,5-дизамещенный продукт.

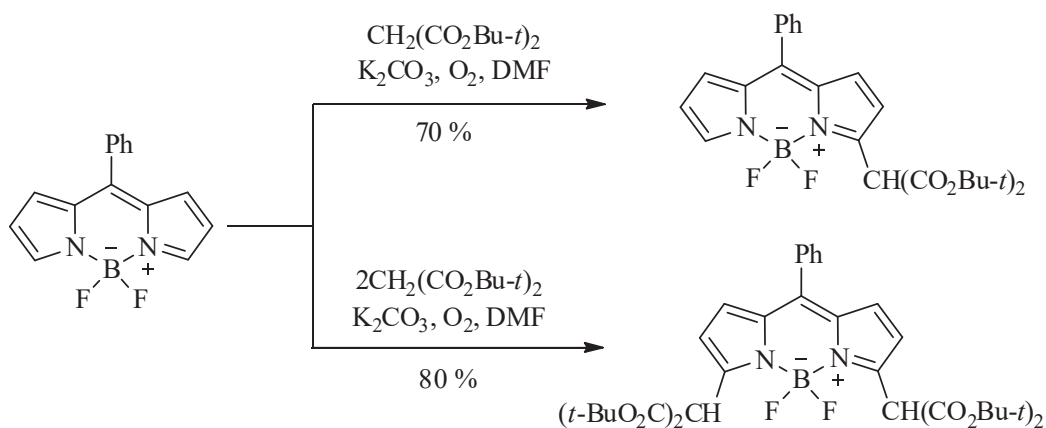


Рис. 79. Окислительное замещение в BODIPY с *t*-бутилмалонатом

Недавно был предложен трехстадийный процесс прямого трифторметилирования хинолинов с использованием окислительной версии нуклеофильного замещения водорода в пиридиновом цикле под действием карбаниона  $\text{CF}_3^-$  (рис. 80). Первая стадия в этом процессе представляет собой присоединение карбаниона  $\text{CF}_3^-$  (генерированного из  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  при обработке  $\text{KF}$  в присутствии  $\text{Ph}_3\text{SnF}$  в качестве катализатора) к *N*-алкилхинолиниевым солям, в результате образуются стабильные 2-трифторметил-1,2-дигидрохинолины. Удаление защитной *N*-*n*-пропаноилметоксибензильной группы и ароматизация дигидропиридинового цикла обработкой [церий(IV)аммоний нитрат приводят к образованию хинолинов, содержащих группу  $\text{CF}_3$  в положении 2.

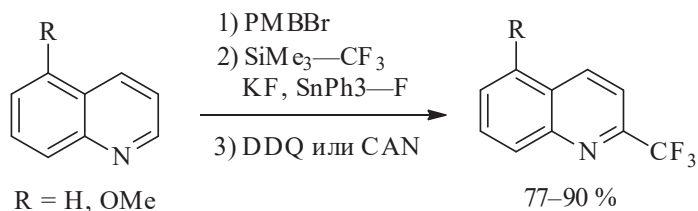


Рис. 80. Прямое окислительное трифторметилирование хинолинов

### Алкилирование в других системах

Нитропроизводные арилпорфиринов, содержащие нитрогруппу в пиррольных кольцах, вступают в реакцию VNS с карбанионами, содержащими уходящую группу в  $\alpha$ -положении, в результате ожидаемые продукты замещения образуются с хорошими выходами (рис. 81).

Замещение водорода в порфиринах под действием карбанионов (бутил- или дитианиллитий) в присутствии DDQ в качестве окислителя – интересный пример применения методологии  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$  в химии макроциклов, что

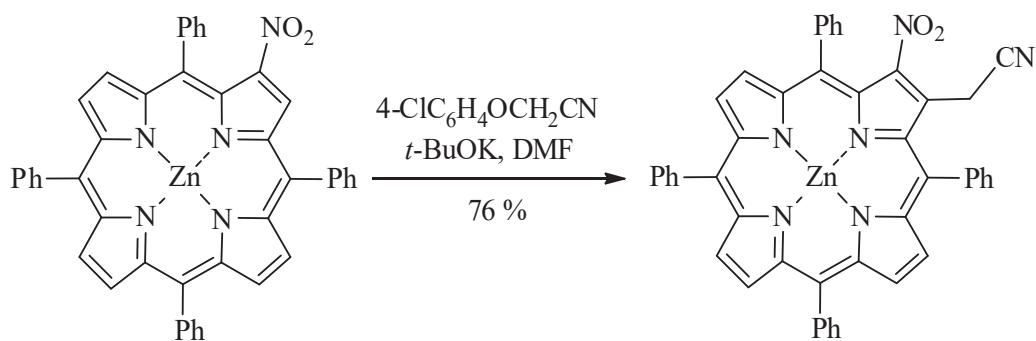


Рис. 81. Реакция VNS нитропроизводных арилпорфиринов с карбанионами

открывает перспективы модификации этого важного класса гетероциклических фотосенсибилизаторов для получения новых производных для фотодинамической терапии рака (рис. 82).

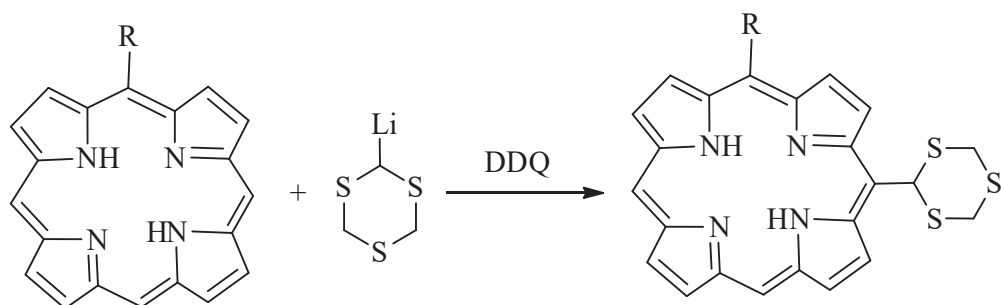


Рис. 82. Окислительное  $S_N^H(AO)$ -алкилирование порфиринов

### Алкенилирование и алкинилирование

Синтез большого количества фенилэтинилазинов может быть осуществлен с использованием методологии прямого нуклеофильного замещения водорода в реакциях N-оксидов азинов с карбанионом фенилацетилена (рис. 83).

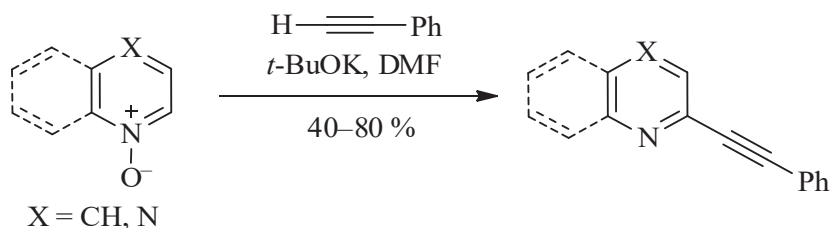


Рис. 83. Прямое нуклеофильное замещение водорода в реакциях N-оксидов азинов с карбанионом фенилацетилена

Исключительным примером введения алкенильного заместителя по реакции нуклеофильного замещения водорода служит фенилэтинилирование бородипирролилметена, которое было реализовано в реакции последнего с  $\alpha$ -нитростиролом при катализе фенилтилатным анионом (рис. 84). Первоначальная стадия реакции – присоединение по Михаэлю тиолата к нитростиролу с образованием нитронат-аниона, который присоединяется к электронодефицитному пиррольному кольцу, далее происходит индуцированное основанием элиминирование азотистой кислоты. На последней стадии элиминирование тиолата приводит к введению фенилвинильного заместителя и регенерации катализатора.

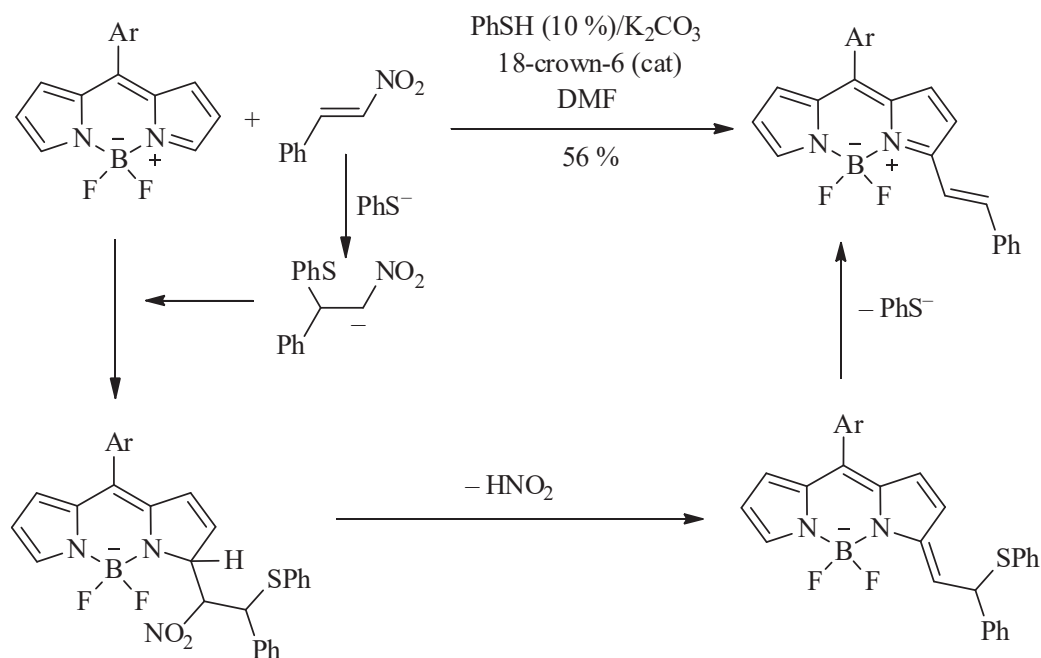


Рис. 84. Фенилэтинилирование бородипирролилметена

### Арилирование аренов

Показано, что феноксид-ионы выступают в качестве С-нуклеофилов, а не О-нуклеофилов в реакции с 1,3-динитро- и 1,3,5-тринитробензолами в присутствии гидроксида натрия в диметилсульфоксиде (DMSO). Реакция приводит к бифенильным производным и может рассматриваться как формальное замещение атома водорода нитроароматического кольца углеродным атомом фенолята (рис. 85).

Также показано, что высокоэлектрофильные полинитроарены, такие как 1,4-динитробензол, 1,2,4- и 1,3,5-тринитробензолы подвергаются замещению водородом под действием слабого нуклеофильного фенильного радикала, генерированного из карбоновой кислоты. Например, при нагревании

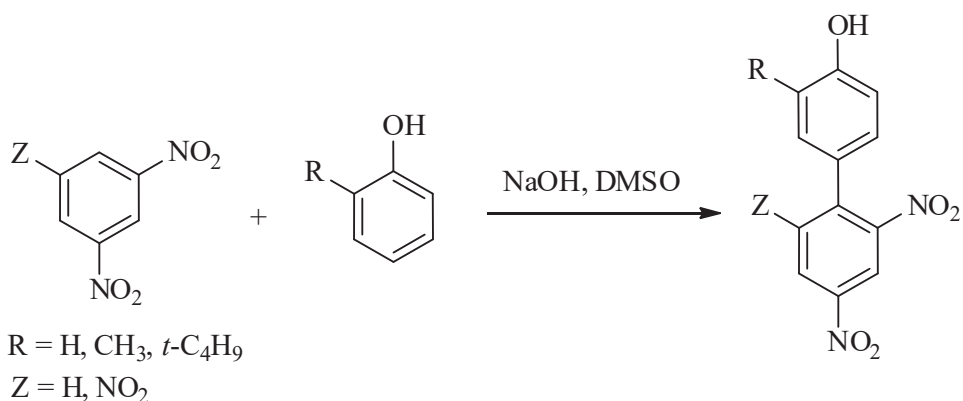


Рис. 85. Реакции феноксид-ионов  
с 1,3-динитро- и 1,3,5-тринитробензолами

смеси 1,2,4-тринитробензола и бензойной кислоты с персульфатом аммония в присутствии  $\text{AgNO}_3$  был получен 2,4,5-тринитродифенил с выходом 40 % (рис. 86).

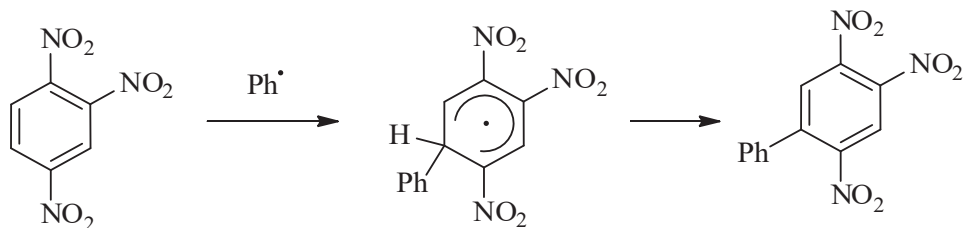


Рис. 86. Реакции  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$  в 1,2,4-тринитробензолах  
под действием нуклеофильного радикала

Был предложен ценный метод нуклеофильного замещения водорода в аренах – «опосредованное медью» викариозное нуклеофильное замещение. Первым результатом в этом направлении было кросс-сочетание йодаренов с 1,3-динитро- и 1,3,5-тринитробензолами в хинолине в присутствии меди или оксида меди(I) с образованием биариллов с выходом 10–20 %. Модификация процесса с использованием *t*-бутоксида меди (*t*-BuOCu) и диметоксиэтана в качестве растворителя значительно улучшила выходы продуктов сочетания.

Исходя из концепции викариозного нуклеофильного замещения водорода в нитроароматических соединениях, а также с учетом образования  $\sigma$ -аддуктов между 1,3,5-тринитробензолом и фенолами реакция *мета*-динитробензола с *пара*-йодфенолом может быть рассмотрена как Cu(I)-катализируемый процесс  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ , включающий образование интермедиата Мейзенгеймера – Вейланда, который затем элиминирует протон и анион йода с образованием конечного продукта  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$  (рис. 87). Такая версия механизма

более приемлема, чем версия о протекании реакции через 2,6-динитрофенилмедь. Было показано, что присутствие *t*-бутоксид меди необходимо для протекания реакции, так как он требуется для стабилизации промежуточных  $\sigma$ -аддуктов и облегчает элиминирование иона йода.

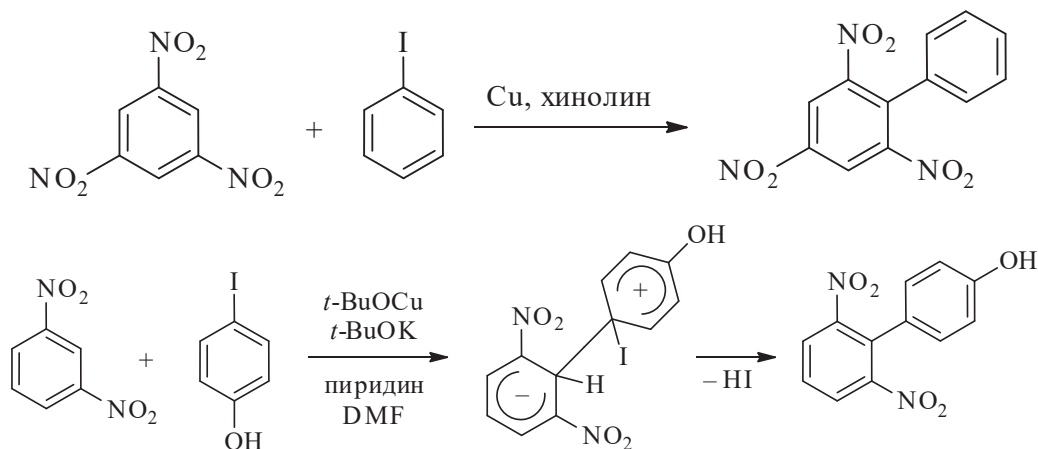


Рис. 87. Cu(I)-катализируемые  $S_N^H$  реакции 1,3,5-тринитробензола с йодбензолом и *мета*-динитробензола с *пара*-йодфенолом

### Арилирование гетероаренов

В большом количестве публикаций описаны реакции  $S_N^H$  аминоарилирования высоко- $\pi$ -дефицитных аза-ароматических соединений, таких как *N*-алкилакридиниевые соли, хиноксалин-2-оны и хиназолин-2-оны, а также триазин-5-оны. Например, 3-фенил-1,2,4-триазин-5-он реагирует с *N,N*-диметиланилином при нагревании в уксусной кислоте с образованием довольно стабильного 3-фенил-6-(4-*N,N*-диметиламинофенил)-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-она, который может быть окислен кислородом воздуха, барботируемым при кипячении реакционного раствора в диметилформалиде (DMF), соответствующий  $S_N^H$  продукт был выделен с выходом 52 % (рис. 88).

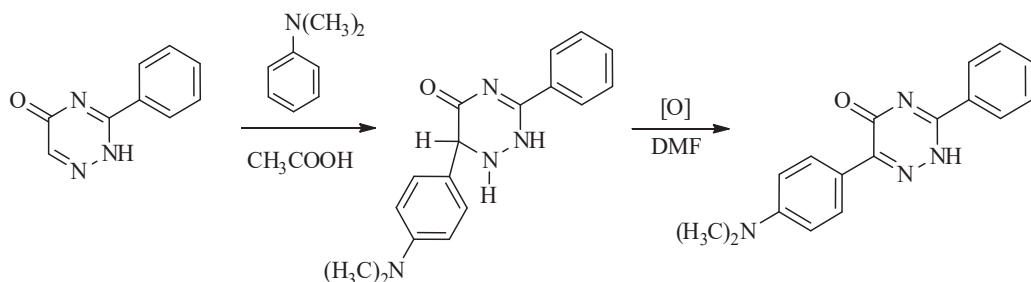


Рис. 88. Аминоарилирование 1,2,4-триазин-5-она

В реакции с акридином в диметилформалиде при 130–140 °С в присутствии воздуха, барботируемого через реакционную массу, амбидентные фенолят-анионы ведут себя как С-нуклеофилы, образуя соответствующие продукты гидроксиариллирования (рис. 89).

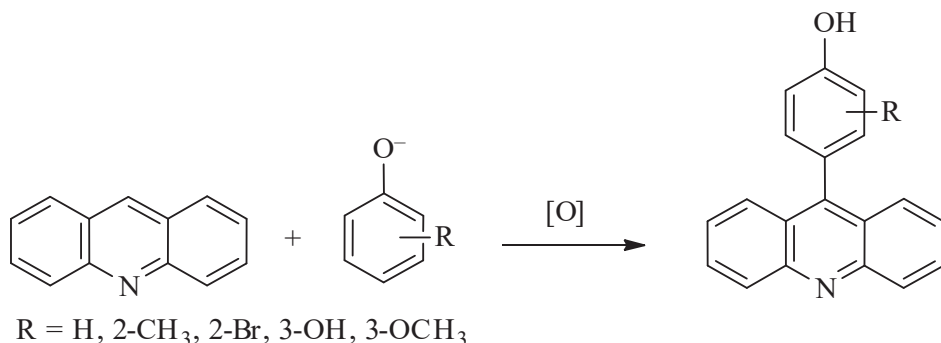


Рис. 89. Гидроксиариллирование акридина

Поскольку фрагменты фенола присутствуют во многих органических соединениях как природного, так и синтетического происхождения, методология  $S_N^H$  представляется подходящим инструментом для формирования арил-арильных связей С—С по прямой реакции кросс-сочетания фенолов или фенолятов с различными  $\pi$ -дефицитными ароматическими и гетероароматическими соединениями. Действительно, модификация верхнего обода каликс[4]фенолов по реакции  $S_N^H$  сочетания С—С с электронодефицитными триазинонами представляется новым подходом для изменения молекулярных полостей этих соединений, открывая новые возможности для дизайна высокоселективных лигандов (рис. 90). Тот же подход был использован для модификации каликспиролов и каликсфуранов.

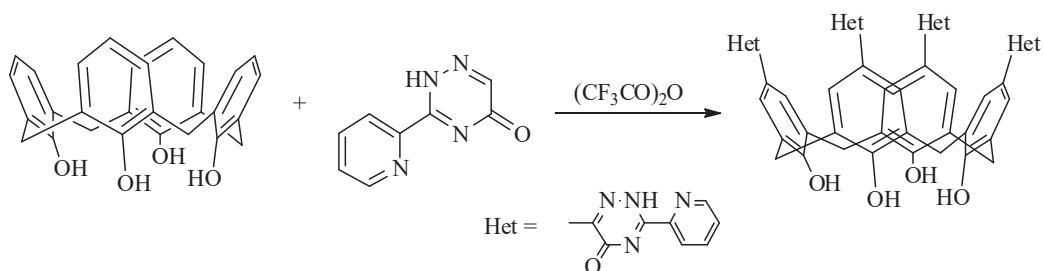


Рис. 90. Модификация каликс[4]фенолов с использованием методологии  $S_N^H$

Химия полимеров – еще одна область применения методологии  $S_N^H$ . Недавно было показано, что фенолформальдегидные смолы могут быть модифицированы реакцией с 3-(пиридил-2)-1,2,4-триазин-5-оном. Введение гетероциклических фрагментов в структуру смол позволяет улучшить их

селективную сорбционную способность в отношении  $\text{Cu}^{2+}$  и ионов других металлов (рис. 91).

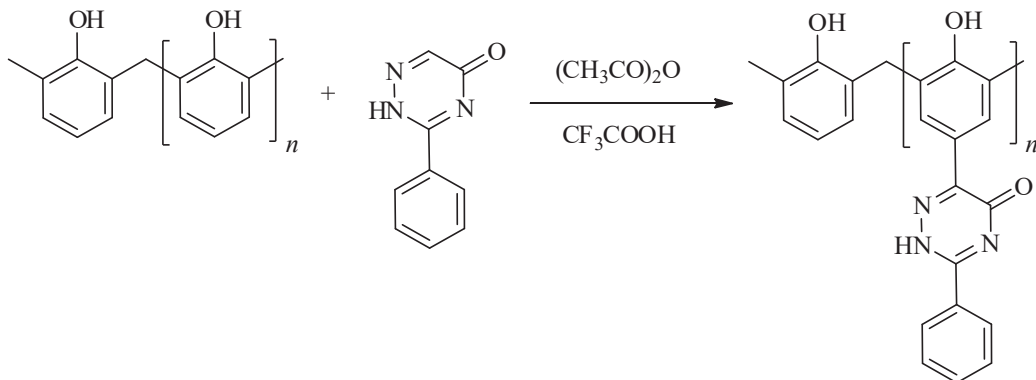


Рис. 91. Модификация фенолформальдегидных смол

Хотя арил-арил-С—С-сочетание стероидов, содержащих в своей структуре анизольный фрагмент, с 1,2,4-триазидами приводит к образованию двух региоизомерных соединений, эта реакция демонстрирует успешное применение методологии  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$  для С—Н функционализации этого важного класса биорегуляторов (рис. 92).

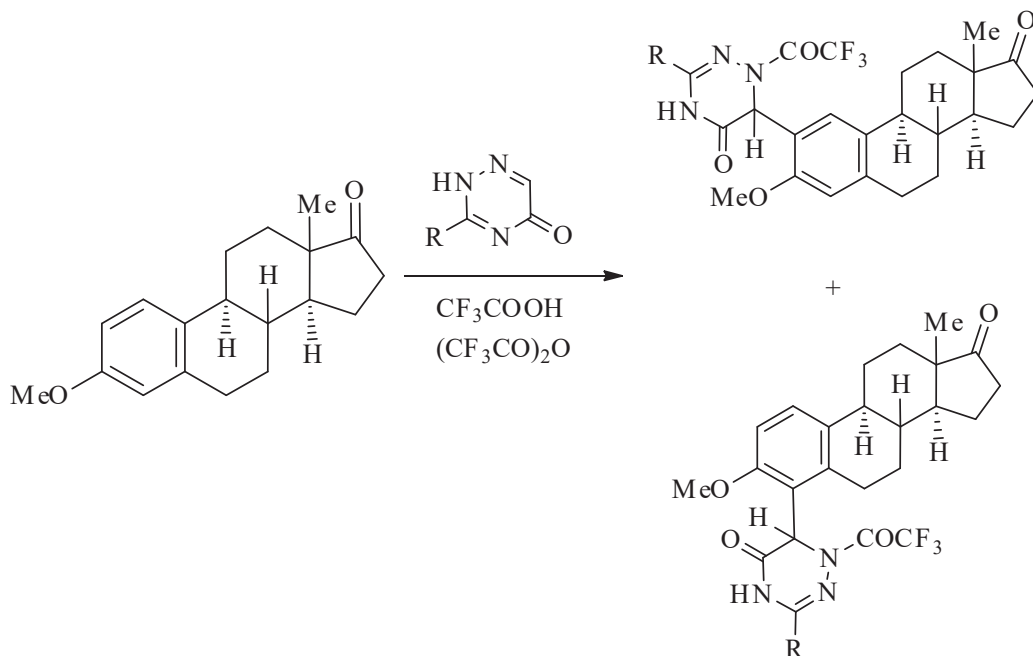


Рис. 92. Структурная модификация стероидов

## Гетероариллирование

Хиноксалин-2-он подвергается гетероариллированию в реакции с пирролами и индолами (рис. 93).

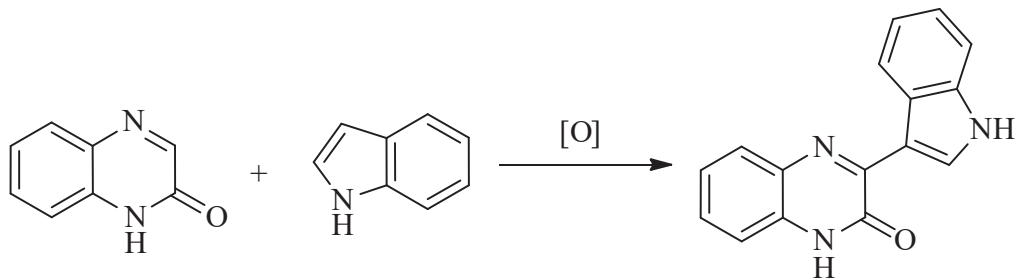


Рис. 93. Гетероариллирование хиноксалин-2-она

В диссертации О. Е. Сидорова представлен вариант гетероариллирования, когда уходящая группа располагается в ароматическом ядре в *орто*-положении к атакуемому атому углерода, то есть реализуется процесс *кинезамещения*<sup>9</sup>. При взаимодействии 6-бромазолопиримидинов с индолом и его производными замещается атом водорода в положении 7 триазолопиримидиновой системы, а атом брома покидает соседнее положение 6 (рис. 94).

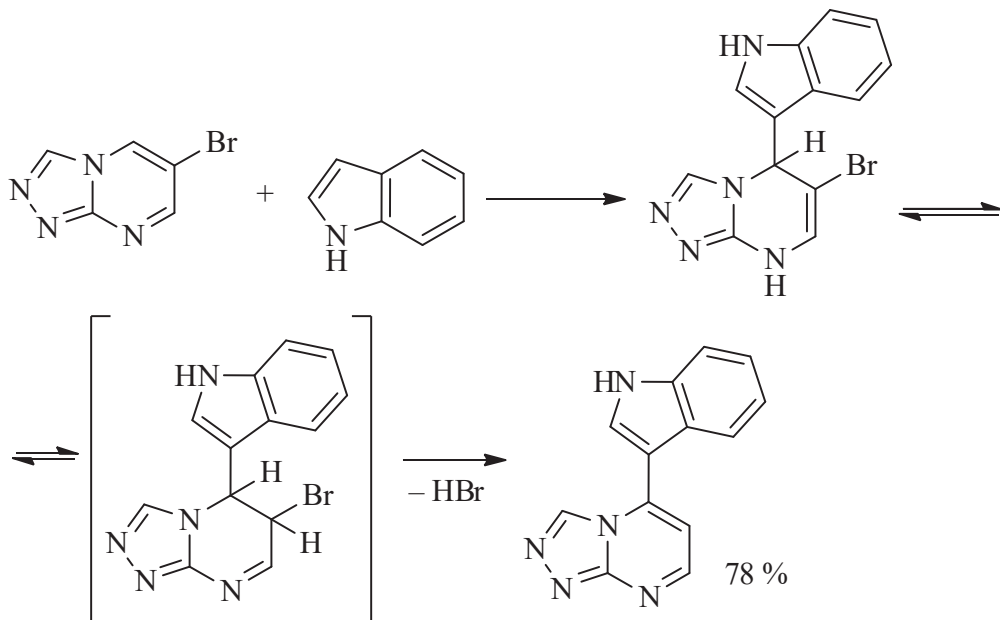


Рис. 94. Реакция 6-бромазолопиримидина с индолом

<sup>9</sup> См.: Сидоров Е. О. Нуклеофильное замещение водорода в хиноксалинах и родственных системах : дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург, 1975. 145 с.

Показано, что 2-(1-метилиндол-3-ил)хинолин образуется с хорошим выходом при взаимодействии хинолина с N-метилиндолом в присутствии хлороводорода в диоксане. Для этой реакции необходимы два эквивалента хинолинового субстрата (гидрохлорид хинолина + хинолин), так как один эквивалент хинолина (или NH-протонированной хинолиниевой соли) действует как окислитель для отрыва атомов водорода от промежуточного  $\sigma^H$ -аддукта, при этом образуются продукт  $S_N^H$  и смесь 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 1',2',3',4'-тетрагидро-2,6'-бихинолина (рис. 95).

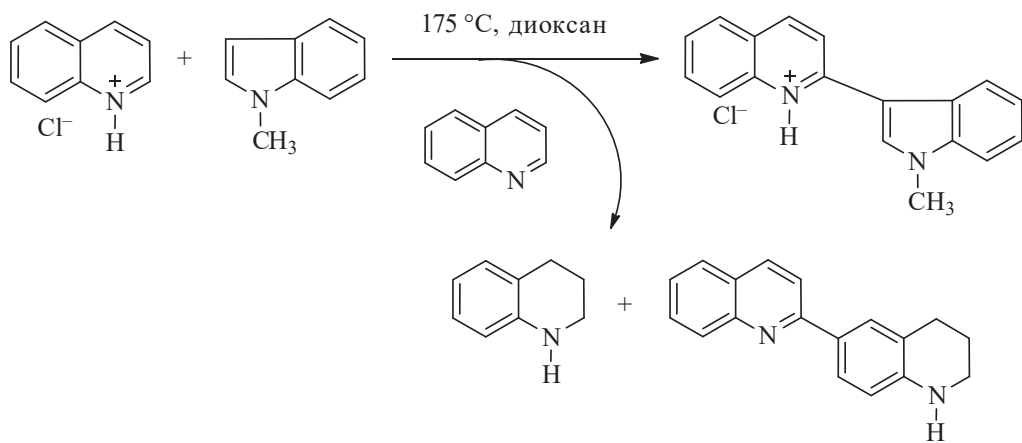


Рис. 95. Окислительное С—С-сочетание хинолина с N-метилиндолом

Выявлена способность гетероциклов к окислительному сочетанию с индолами и пирролами в аэробных условиях в присутствии гетерогенных фотокатализаторов (рис. 96).

Система  $TiO_2/O_2$ , которая при УФ-облучении продуцирует на поверхности катализатора пару электрон/дырка ( $e^-/h^+$ ), а кислород, поглощая электрон, превращается в радикал  $O_2^{\cdot-}$ , являющийся активным окислителем, нашла свое применение в различных процессах.

### Цианирование в аренах

Была реализована реакция цианирования комплекса  $\eta^6$ -арентрикарбонил-марганца(I). Водный церий(IV) оказался подходящим реагентом для удаления *sp*<sup>3</sup>-эндо-водородного атома из аддукта  $\eta^6$ -метилентрикарбонил-марганца(I) с цианид-ионом. Этот реагент также содействовал удалению  $Mn(CO)_3$  из арена, в результате цианомезитилен был получен с выходом 70 % (рис. 97).

Ряд нитробензолов, содержащих электроноакцепторные заместители в *орто*- и/или *пара*-положении, подвергается прямой реакции цианодегидрогенирования в диметилсульфоксиде. Однако данная реакция сопровождается трансформацией нитрозаместителя в гидроксигруппу (рис. 98).

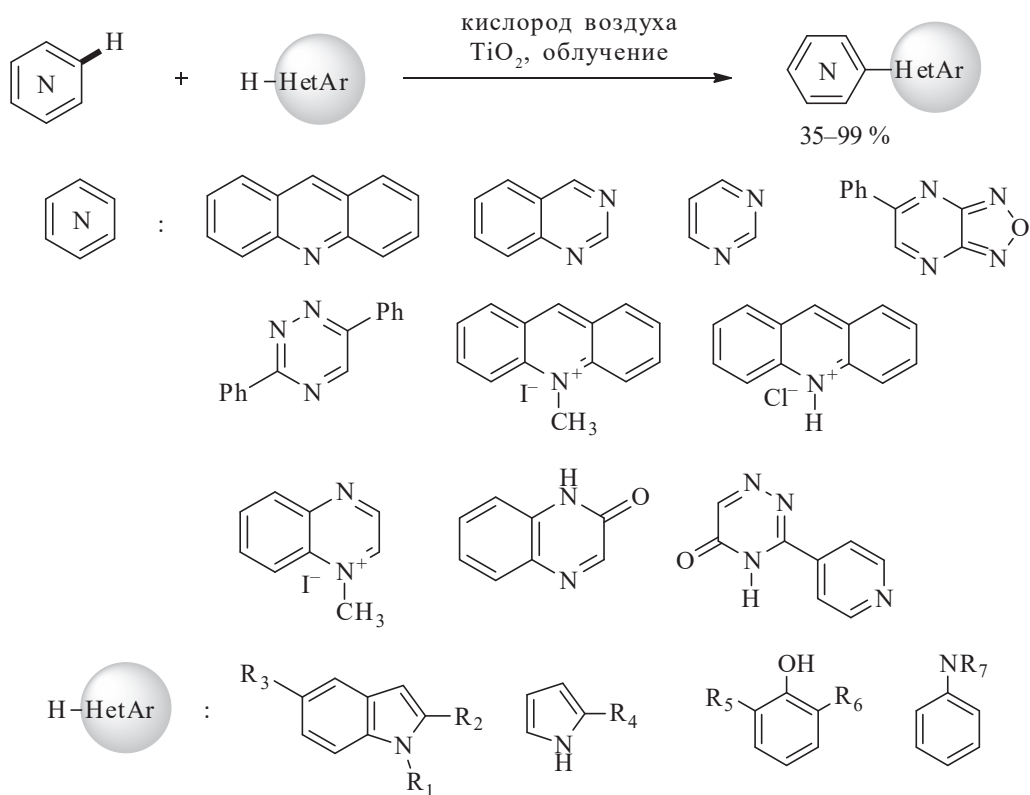


Рис. 96. Окислительное сочетание азинов с индолами и пирролами

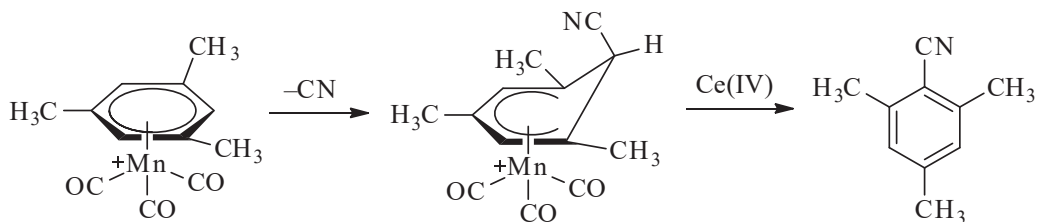


Рис. 97. Реакция цианирования комплекса  $\eta^6$ -арентрикарбонил-марганца(I)

Предполагается, что процесс типа реакции Нефа включает изомеризацию *орто*-циано-аддукта в спироциклогексадиенил-оксазиридиноксид, за которой следует отщепление гипонитритного аниона.

Реакция 9-нитроантрацена с цианидом натрия в диметилформалиде протекает сложнее, в результате образуется смесь продуктов: кроме 9-циано-10-нитроантрацена, 9-циано-10-антранола и 9-циано-10-антрона были получены 9-амино-10-цианоантрацен и 9,10-дицианоантрацен (см. рис. 98). Аналогичным образом 4-нитробензофенон был превращен в 3-циано-4-гидроксибензофенон с выходом 60 % при обработке цианидом калия в диметилсульфоксиде (рис. 99).

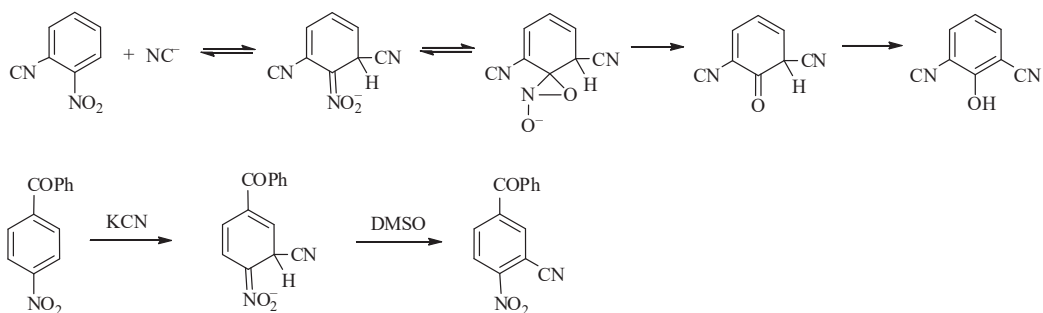


Рис. 98. Реакция циано-дегидрогенирования нитробензолов

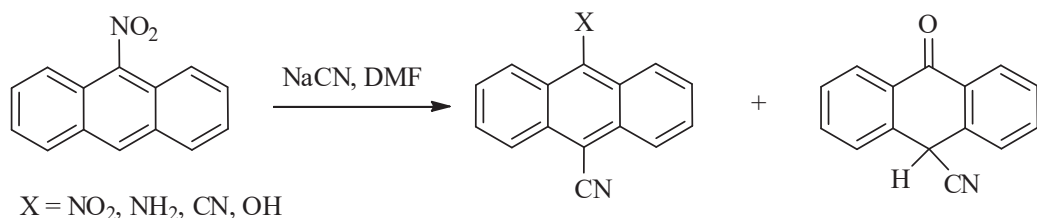


Рис. 99. Реакция получения 9-замещенных-10-цианоантраценов

Описано также электрохимическое цианирование ароматических систем<sup>10</sup>. Например, показано, что окислительное цианирование нафталина и его моно- и диметильных производных на платиновом аноде в метаноле, содержащем 0,4 М цианида натрия, протекает преимущественно по свободному α-положению с образованием соответствующих 1-нафталинкарбонитрилов (рис. 100).

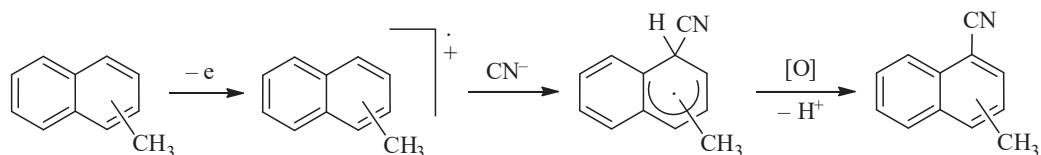


Рис. 100. Электрохимическое цианирование ароматических систем

В некоторых случаях в качестве побочных продуктов образуются 2-нафталинкарбонитрилы (табл. 1). Реакция инициируется электрохимически индуцированным электронным переносом от нафталиновых субстратов к платиновому аноду, за которым следует быстрая химическая реакция катион-радикала с цианид-анионом. Образовавшийся в результате радикал подвергается анодному окислению и отщеплению протона, что приводит к ароматическим продуктам цианирования.

<sup>10</sup> См.: Yoshida K., Nagase S. Anodic cyanation. Aromatic nucleophilic substitution of monomethyl and dimethylnaphthalenes // J. of the American Chemical Society. 1979. Vol. 101, nr 15. P. 4268–4272.

**Выходы и продукты,  
полученные при анодном цианировании нафталина  
и его производных**

Арен	Контролируемый потенциал для препаративного электролиза на платиновом аноде (E, V)	Продукты S <sub>N</sub> <sup>H</sup>
Нафталин	1,7	Нафталин-1-карбонитрил 74 % Нафталин-2-карбонитрил 6 %
1-Метилнафталин	1,5	4-Метилнафталин-1-карбонитрил 34 % 5-Метилнафталин-1-карбонитрил 5 % 8-Метилнафталин-1-карбонитрил 23 %
2-Метилнафталин	1,5	2-Метилнафталин-1-карбонитрил 60 % 3-Метилнафталин-1-карбонитрил 4 % 6-Метилнафталин-1-карбонитрил 6 % 6-Метилнафталин-2-карбонитрил 7 %

### Цианирование в гетероаренах

Цианид-ион легко присоединяется к N-пиридиновым, хинолиновым и изохинолиновым ионам с образованием 2- и 4-циано-аддуктов. Установлено, что направление реакции зависит главным образом от температуры процесса. Классический пример этого явления – реакция N-метилхинолиний йодида с цианидом калия, в которой 2-циано-1-метил-1,2-дигидрохинолин образуется в условиях кинетического контроля (от – 70 до – 30 °С), а при температуре выше – 20 °С был получен 1-метил-1,2-дигидрохинолин (рис. 101). Последний может быть выделен и окислен йодом до 4-циано-1-метилхинолиний трииодида. Стоит отметить, что при окислении воздухом аддукта, образовавшегося из N-этилхинолиний йодида и цианида калия, был выделен 4-циано-1-этил-2-хинолон (см. рис. 101).

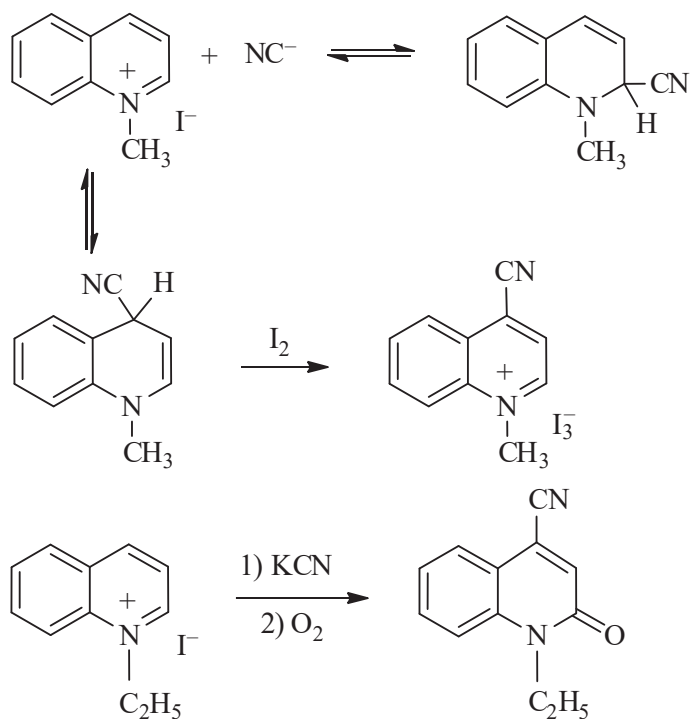


Рис. 101. Реакция N-метилхинолиний йодида с цианидом калия

### 3.4. Построение других связей (C—S, C—P, C—Hal, C—Si)

#### Реакции с S-нуклеофилами

При обработке 1,2,4-триазин-4-оксидов тиофенолами в присутствии трифторуксусной кислоты и бензоилхлорида образуются 5-арилтио-1,2,4-триазины по механизму присоединения-отщепления  $\text{S}_\text{N}^\text{H}(\text{AE})$  (рис. 102).

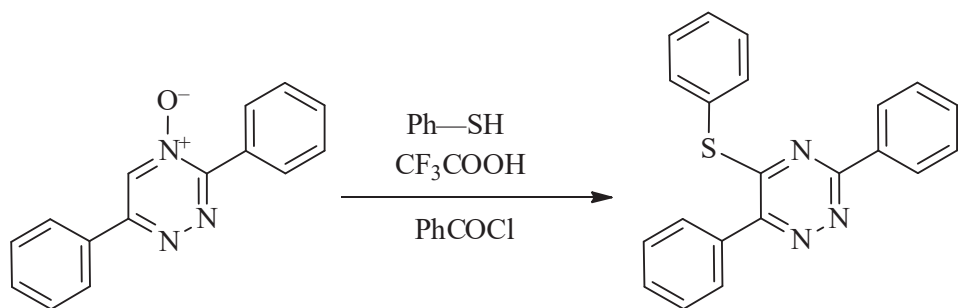


Рис. 102. C—H функционализация 1,2,4-триазинов тиофенолами

В реакции солей N-алкилпиридиния с алкил(арил)тиолами в качестве S-нуклеофилов выделены соответствующие аддукты, но стадия дегидрирования не была реализована (рис. 103).

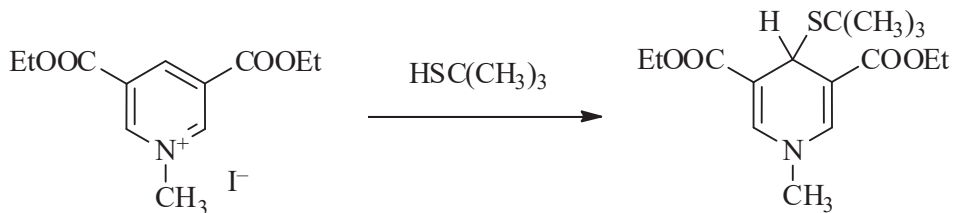


Рис. 103. Реакции солей N-алкилпиридиния с S-нуклеофилами

### Реакции с P-нуклеофилами

Примером редкой реакции  $S_N^H$  между нитроаренами и P-нуклеофилами, которая также может быть проведена и с использованием электрохимического окисления, служит замещение водорода в 1,3,5-тринитробензоле под действием триалкилфосфитов, в результате которого образуются пикрилфосфонаты (рис. 104).

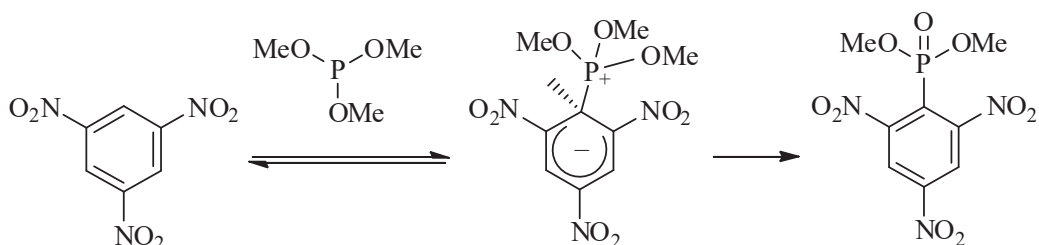


Рис. 104. Синтез диметилпикрилфосфоната

Электрохимическое окисление анионных  $\sigma^H$ -комплексов, образовавшихся в реакции 1,3,5-тринитробензола (ТНБ) с фосфор-центрированными нуклеофилами, оказался эффективным приемом для синтеза соответствующих  $S_N^H$ -продуктов. Например, реакция ТНБ с диметилфосфонатом легко протекает в диметилформалиде при комнатной температуре в присутствии *t*-бутоксиды калия в атмосфере аргона, и диметил-(2,4,6-тринитрофенил)фосфонат образуется с выходом 80 % (рис. 105).

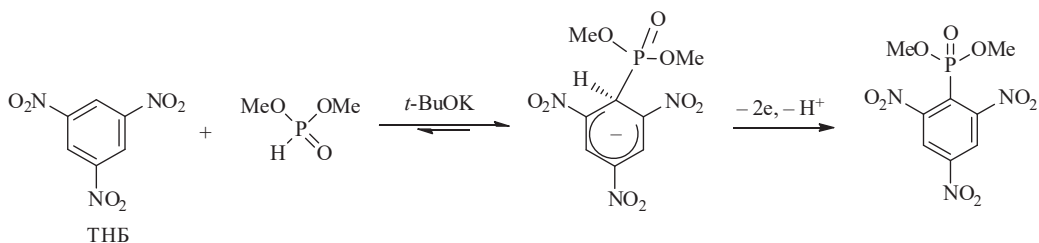


Рис. 105. Электрохимический синтез пикрилфосфоната

Данные по реакциям  $S_N^H$  фосфор-центрированных нуклеофилов с электрофильными нитроаренами и азинами в литературе почти отсутствуют. Целый ряд  $\sigma^H$ -аддуктов, образовавшихся в результате присоединения Р-нуклеофилов к изохинолину, фталазину, 4,7-фенантролину, N-алкилпирозиниевым и хиноксалиниевым солям, был выделен и охарактеризован методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа, но попытки превратить эти  $\sigma^H$ -аддукты в соответствующие продукты  $S_N^H$  не предпринимались. Например, N-этилпирозиний тетрафторборат реагирует с диалкил- или диарилфосфонатами в очень мягких условиях (в ацетонитриле при комнатной температуре) с образованием стабильных диалкил-3-фенил-5,6-дициано-1-этил-1,2-дигидропирозин-2-ил-фосфонатов с хорошими выходами (рис. 106).

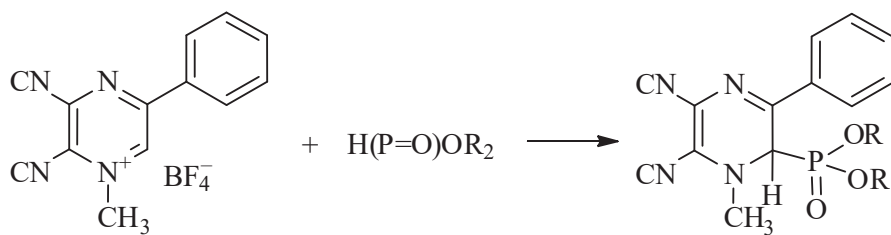


Рис. 106. Присоединение диалкилфосфонатов к 1-этилпирозиниевым солям

Реакция триалкилфосфита с N-алкилакридиниевой солью (рис. 107) описана в работе японских исследователей<sup>11</sup>.

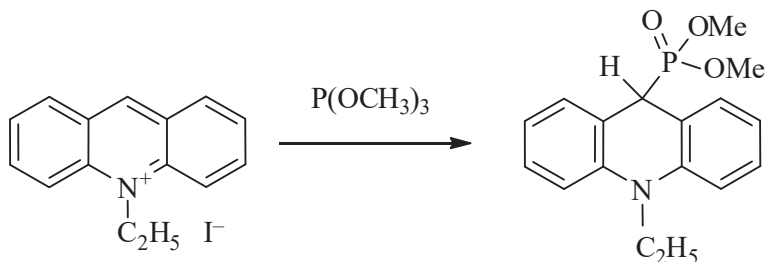


Рис. 107. Реакция триалкилфосфита с N-алкилакридиниевой солью

### Образование связи C—Hal

Недавно был предложен селективный метод фторирования пиридинов и диазинов, основанный на использовании фторида серебра(II)<sup>12</sup>. Реакция пиридина с  $AgF_2$  протекает при комнатной температуре в течение 1 часа

<sup>11</sup> См.: Akiba K., Ishikawa K., Imamoto N. A Facile General Synthesis of Phosphonates from Heteroaromatic Cations // *Synthesis*. 1977. Nr 12. P. 862–864.

<sup>12</sup> См.: Fier P. S., Hartwig J. F. Selective C—H Fluorination of Pyridines and Diazines Inspired by a Classic Amination Reaction // *Science*. 2013. Vol. 342, nr 6161. P. 956–960.

с образованием исключительно 2-фторпиридина (рис. 108), авторы данного метода находят аналогию механизма этой реакции с классическим аминированием по Чичибабину. Подобная реакция реализована для фторирования хинолина, пиразина, хиноксалина по положению 2, пиридазина по положению 3 и 2-замещенного пиридина по положению 4.

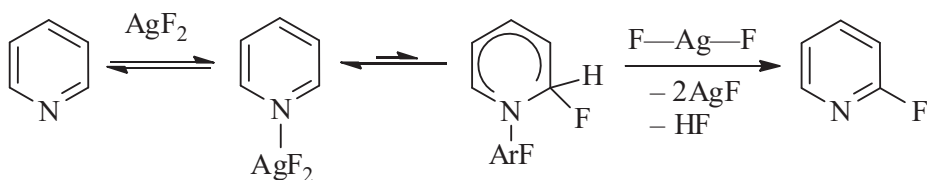


Рис. 108. Метод фторирования пиридинов и диазинов

Описанная выше реакция является удачной альтернативой способу получения ряда фторированных аза-гетероциклов, в том числе 2-фторпиридина, основанному на взаимодействии гетероциклических соединений с элементарным фтором в присутствии другого галогена ( $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ,  $\text{IBr}$ ,  $\text{ICl}$ ). Селективность реакции (рис. 109) объясняется тем, что сначала происходит присоединение катиона  $\text{I}^+$  к атому азота, что активирует соседний углеродный атом к атаке фторид-иона, а после присоединения  $\text{F}^-$  к углероду реализуется отщепление  $\text{HI}$ .

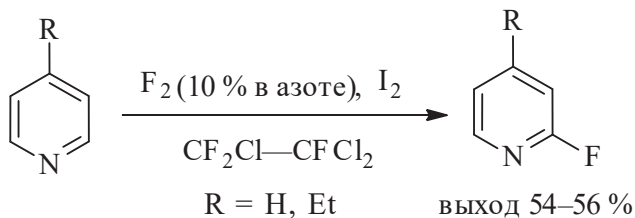


Рис. 109. Фторирование пиридина элементарным фтором в присутствии йода

### 3.5. Другие случаи реакций нуклеофильного замещения водорода

#### ANRORC-механизм

Существуют реакции *кинe-* и *теле-*аминирования, протекающие по особому многостадийному пути, известному как ANRORC-механизм (Addition of a Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure), и таким реакциям посвящен ряд обзоров. Например, 2-бром-4-фенилпиримидин реагирует с  $\text{KNH}_2$  в жидком аммиаке с образованием 2-аминопиримидина (рис. 110). Тщательное исследование этой реакции позволило установить, что сначала происходит атака нуклеофила в положение 6 с образованием  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукта, затем сле-

дует раскрытие пиримидинового цикла и элиминирование бромид-аниона, а после этого открытоцепной интермедиат подвергается циклизации в аминопиримидин.

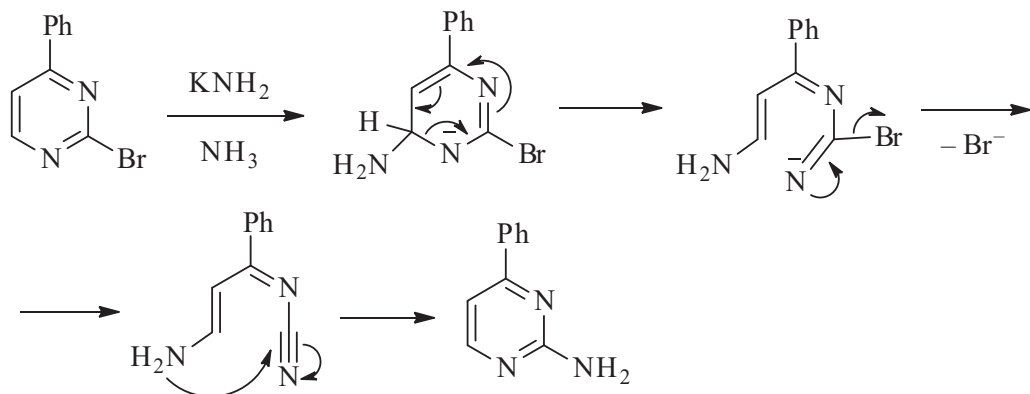
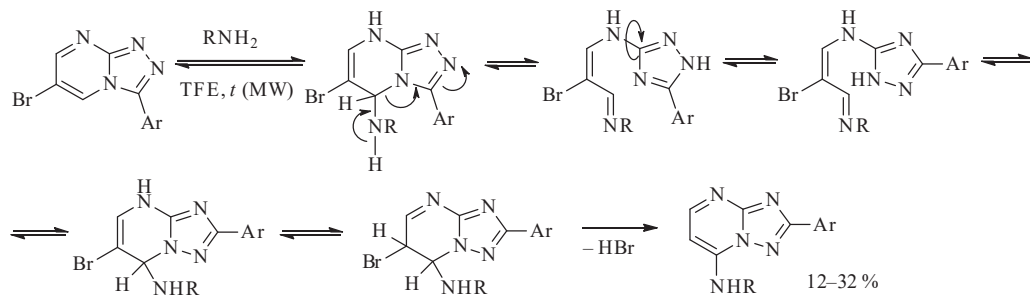


Рис. 110. ANRORC-аминирование 2-бром-4-фенилпиримидина

Недавно было показано, что ANRORC-механизм реализуется в случае реакции 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина с алифатическими аминами при микроволновом облучении, в результате образуются *N*-алкил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-амины. Эта трансформация начинается с присоединения амина по атому С-5 субстрата с образованием  $\sigma^H$ -аддукта (рис. 111). Последующее раскрытие пиримидинового кольца, поворот вокруг связи С(4)—N(экзо) в интермедиате, рециклизация с участием триазольного кольца и элиминирование  $\text{HBr}$  приводят к конечному продукту.



Ar = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
R = Pr, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, пиран-4-ил

Рис. 111. Взаимодействие 6-бром-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина с алкиламинами

При обработке 5-цианоурацила 1-аминопропан-2-олом в безводном этаноле образуется 6-аминоурацил [R = CH<sub>2</sub>CH(OH)Me] с выходом 51 % (рис. 112). Однако при замене этанола на безводный диметилформалид реакция про-

текает по другому пути, и образуется продукт трансформации цикла, не содержащий аминогруппу. Оба продукта образуются в результате ANRORC-процесса через общий открытоцепной интермедиат. По-видимому, в протонных растворителях реализуется катализируемая кислотой циклизация, приводящая к продукту перегруппировки Димрота (см. рис. 112).

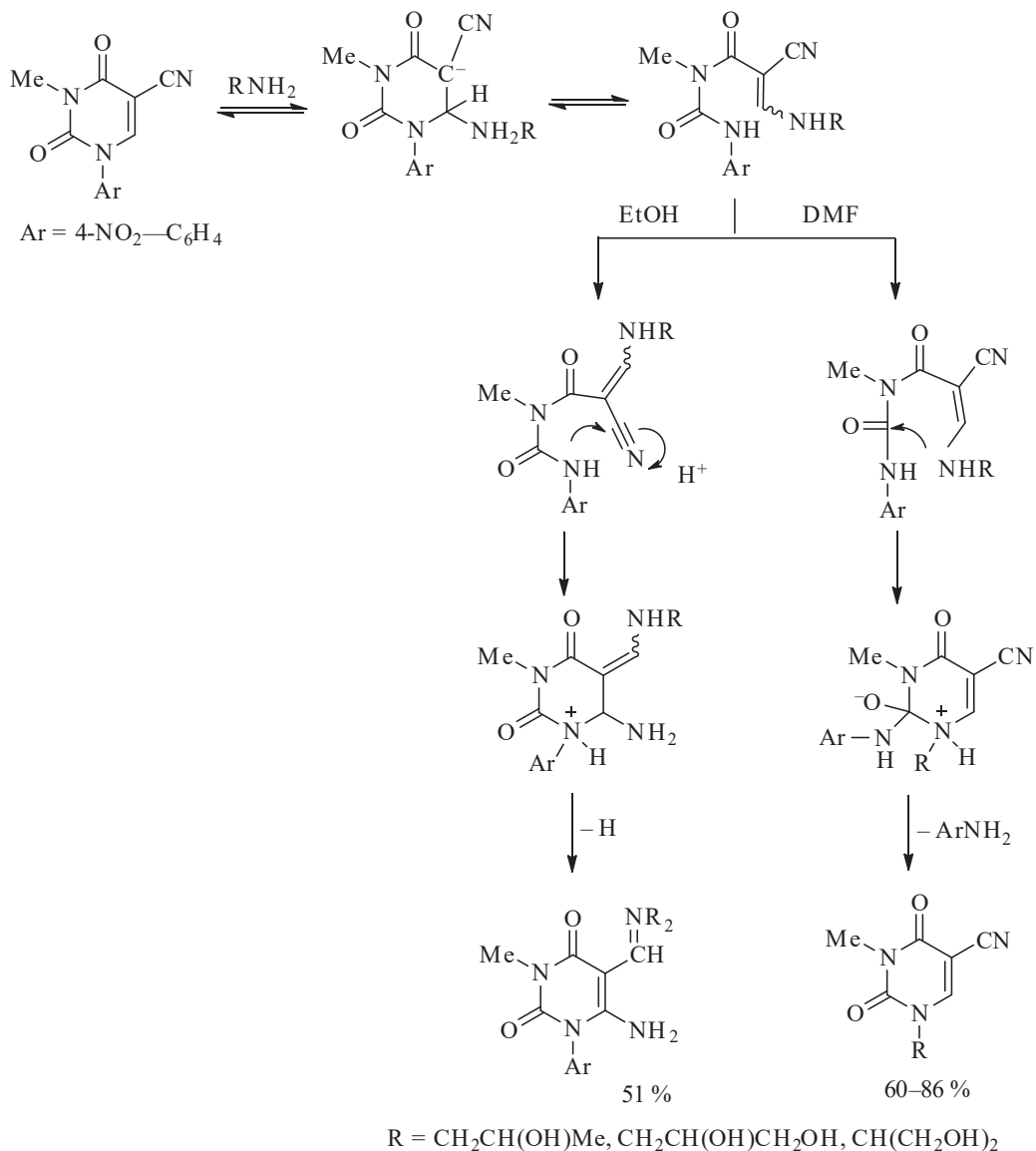


Рис. 112. Реакции 5-цианоурацила с алкиламинами

В апротонном диметилформалиде алкиламиногруппа достаточно активна для внутримолекулярного присоединения к карбоксамидному фрагменту, и в результате этого процесса образуется цианид.

### 3.6. Оригинальные нуклеофилы

#### Карбанионы, гетерированные из ферроценов и цимантронов

Методология  $S_N^H$  оказалась эффективным синтетическим инструментом для модификации структуры ферроценов и цимантронов (рис. 113), что позволило получить оригинальные лиганды и металлоорганические комплексы, в том числе обладающие планарной хиральностью.

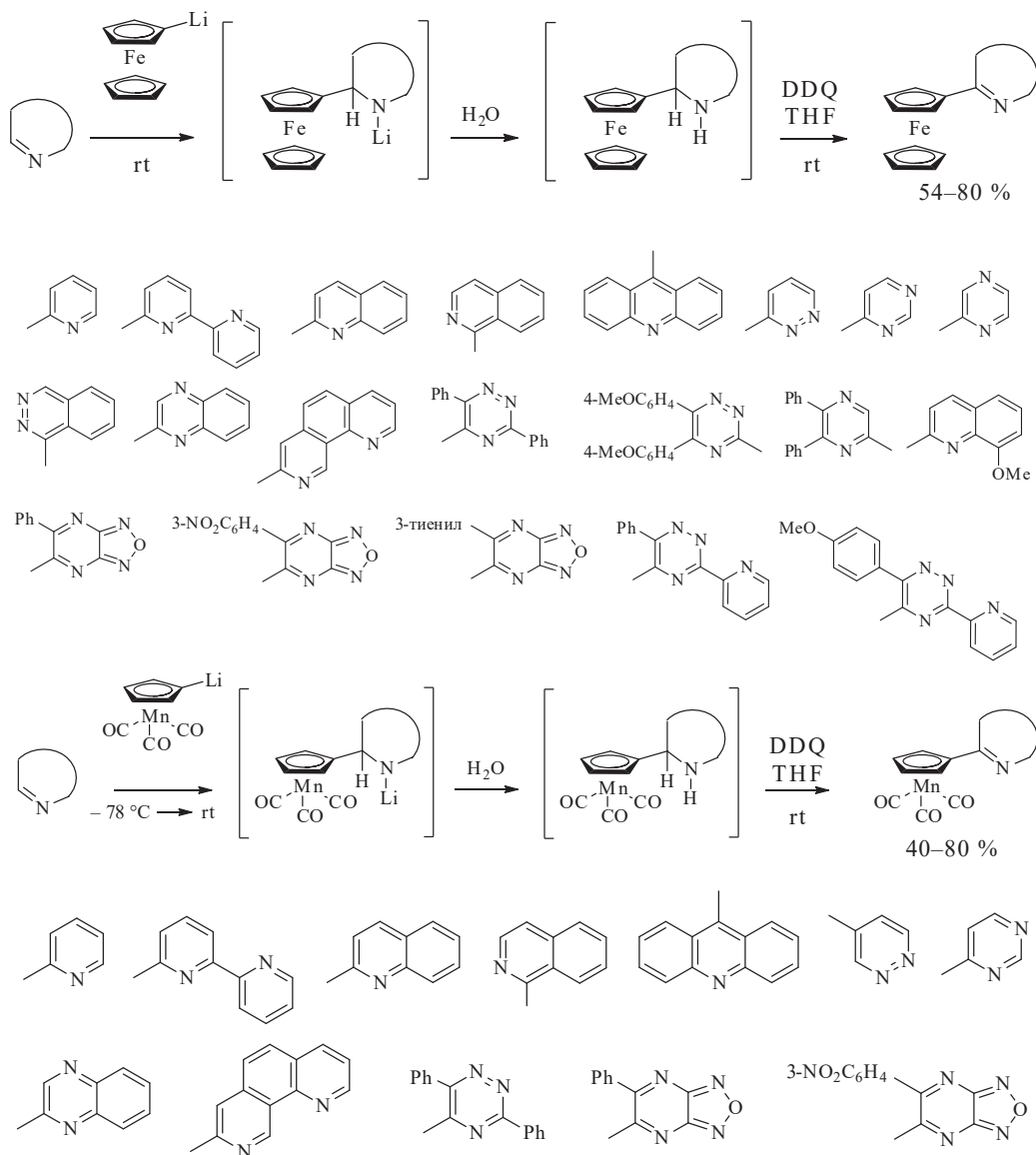


Рис. 113. Реакции  $S_N^H$  кросс-сочетания ферроценов и цимантронов

Также 6-ферроценил-замещенный 2,2'-дипиридил был получен с использованием методологии  $S_N^H$ , и были изучены окислительно-восстановительные свойства новых комплексов кобальта(II) и никеля(II) на основе этого лиганда.

### Карбанионы, генерированные из карборанов

Недавно было показано, что карбанионы, генерированные из карборанов, способны замещать водород в пиразинах, триазин-N-оксидах и в других  $\pi$ -дефицитных системах. Этот оригинальный метод введения борсодержащих фрагментов в гетероциклические молекулы оказался довольно эффективным для синтеза новых лигандов, а также соединений, которые могут быть использованы для нейтрон-захватной терапии рака (рис. 114).

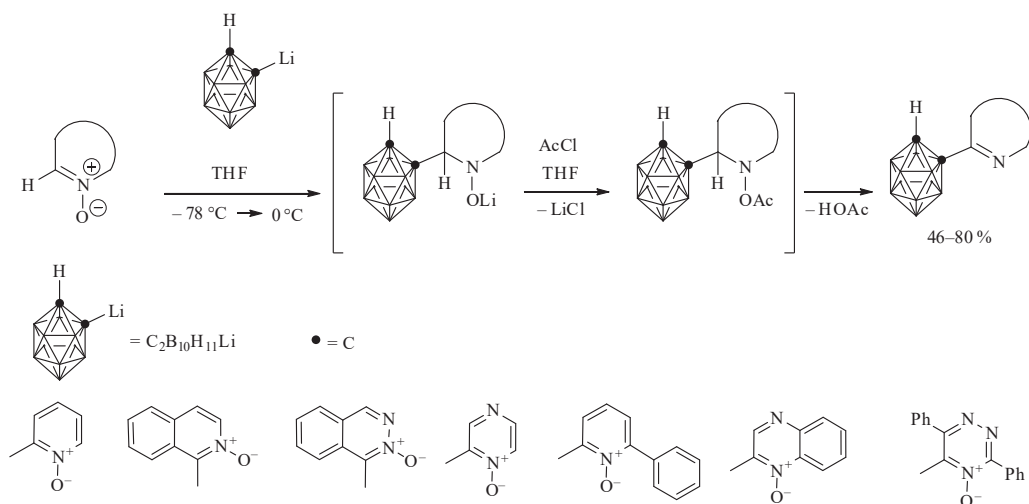


Рис. 114. Введение карборанового фрагмента в триазиновый цикл

### Карбанионы, гетерированные из нитронил-нитроксидных радикалов

Химия свободных радикалов – еще одна область применения реакций  $S_N^H$ . Литиевые соли нитронил-нитроксидных радикалов оказались подходящими нуклеофильными агентами для модификации структуры многих азаароматических соединений. Эта реакция открывает путь к новому семейству свободных радикалов (рис. 115).

Данная реакция была применена к ряду азаароматических субстратов включая пиразин- и хиноксалин- моно- и ди-N-оксиды. Последние способны подвергаться двойному замещению водорода, что позволяет ввести две радикальные частицы в продукты  $S_N^H$ .

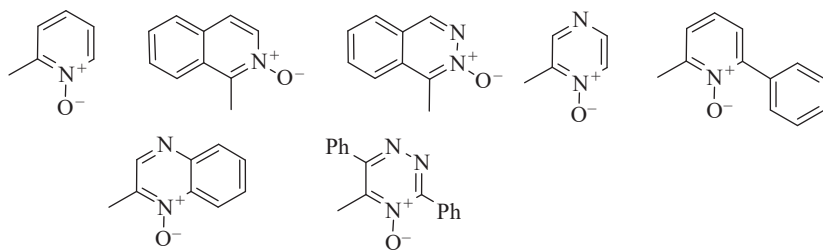
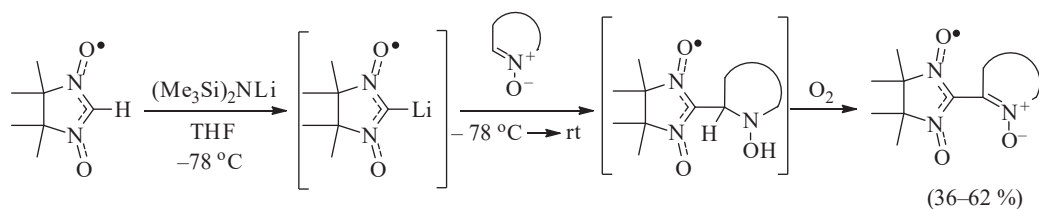


Рис. 115. Введение нитронил-нитроксидных радикалов в пиридиновое кольцо

### 3.7. Электрохимическая версия реакций $S_N^H$

Электрохимические реакции  $S_N^H$  имеют ряд преимуществ по сравнению с реакциями других типов, это такие преимущества, как атомная экономия, низкая стоимость, обычные температура и давление и высокие выходы продуктов  $S_N^H$ . Такой экологически чистый метод был успешно использован для цианирования, аминирования, алкилирования и других реакций  $S_N^H$  нитроароматических соединений. Особенности электрохимических реакций  $S_N^H$  подробно обсуждены испанскими химиками И. Галлардо и Г. Гуйрадо<sup>13</sup>.

Одна из особенностей применения электрохимических методов в органической химии состоит в том, что этот электрохимический синтез может быть проведен при контролируемом потенциале, позволяя окислять промежуточные  $\sigma^H$ -аддукты и в то же время избежать окисления нуклеофильных агентов.

Кроме того, электрохимические методы могут быть использованы для активирования ароматических субстратов приемом *redox-umpolung*, который дает возможность превратить неактивные арены, азолы, фенолы и другие ароматические соединения, содержащие электронодонорные группы, в промежуточные катион-радикальные частицы, способные реагировать с нуклеофилами (рис. 116).

<sup>13</sup> См.: Gallardo I., Guirado G. Electrochemical C—H Functionalization of Arenes and Heteroarenes // Metal Free C—H Functionalization of Aromatics : Nucleophilic Displacement of Hydrogen / V. Charushin, O. Chupakhin eds. Heidelberg [et al.] : Springer, 2014. P. 241–275. (Topics in Heterocyclic Chemistry. Vol. 37 / B. U. W. Maes, J. Cossy, S. Polanc eds.).

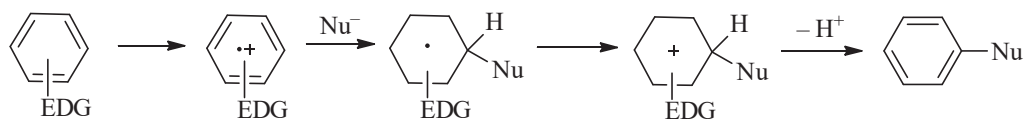


Рис. 116. Окисление – нуклеофильное присоединение –  
элиминирование протона.

EDG – электронодонорная группа (electron donating group)

Анодное окисление позволяет проводить замещение атома водорода на нуклеофил, которое в неэлектрохимических условиях невозможно осуществить в одну стадию (см. рис. 116).

Этот подход к С—Н функционализации аренов представляется очень перспективным, так как он отвечает требованиям «зеленой» химии.

## 4. АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ РЕАКЦИЙ $S_N^H$

Реакции  $S_N^H$  часто сопровождаются образованием радикальных частиц из-за одноэлектронного переноса (SET) между обогащенным электронами нуклеофилом и электронодефицитным субстратом.

### 4.1. Комплексы с переносом электронов между реагентами

Аминоарилрование 9-метилакридиниевых солей под действием ароматических аминов представляет собой хорошо доказанный пример одноэлектронного переноса от ариламинов к акридиниевому иону, что подтверждается формированием диакриданил- и ариламино-катион-радикальных частиц (рис. 117). Кроме того, обработка N-метилакридиниевого иона N,N'-тетраметил-*p*-фенилендиаминном в качестве модельного соединения дает катион-радикал с характерной синей окраской.

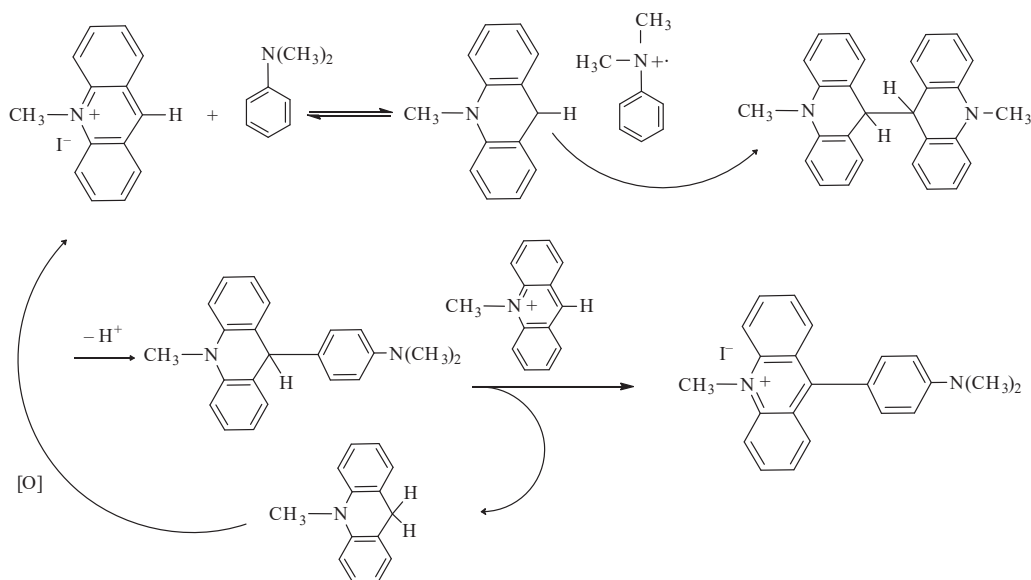


Рис. 117. Электронный перенос при аминоарилровании N-метилакридиниевого иона

Также радикальные частицы легко образуются при обработке 1-этил-2,3-дициано-1,4-дiazиниевых и 1-этил-1,2,4-триазиниевых солей с нуклео-

филами, что подтверждается димеризацией пиазинильных радикалов в соответствующие димерные структуры (рис. 118).

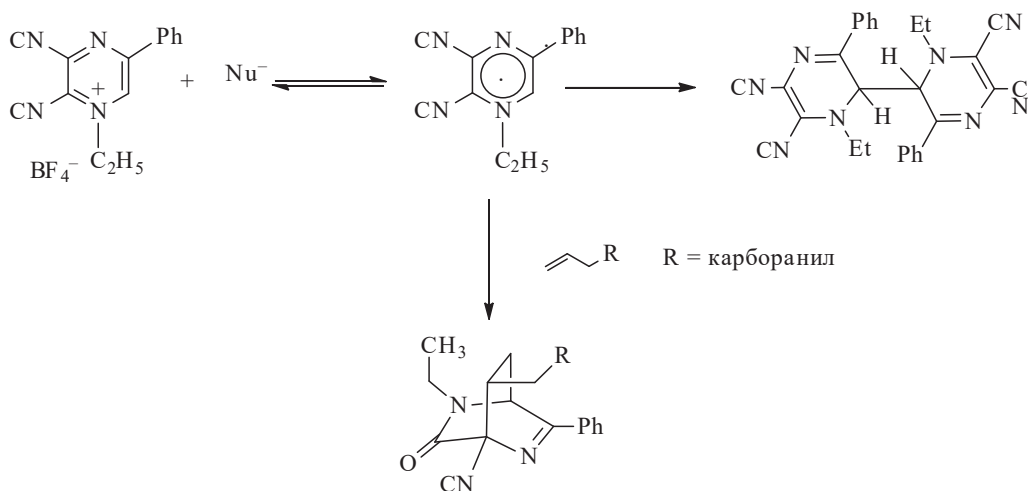


Рис. 118. SET-инициируемое превращение 1-этилпиазиниевых солей

Следует отметить, что можно использовать синтетический потенциал промежуточных радикалов путем их улавливания соединениями, содержащими двойные или тройные углерод-углеродные связи, например в реакции с аллилкарборанами. Последняя реакция сопровождается гидролизом одной цианогруппы и приводит к формированию соответствующих 2,5-диазабикло[2.2.2]октенов (см. рис. 118).

## 4.2. Образование промежуточных $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов

Роль  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов в реакциях  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$  переоценить сложно. Они являются ключевыми структурами, определяющими путь реакций  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$  и других трансформаций, инициированных их образованием.

### Спектроскопические доказательства образования $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов

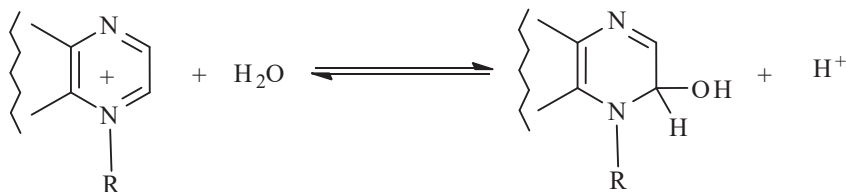
Аналитические методы, такие как абсорбционная спектроскопия, ИК- и, особенно, ЯМР-спектроскопия, имеют большое значение для обнаружения  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов и доказательства их структуры. В частности, метод ЯМР оказался очень эффективным инструментом для обнаружения  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов, поскольку в случае образования аддуктов резонансные сигналы как в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , так и в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  существенно смещаются в сильное поле по сравнению с сигналами исходных соединений. В литературе собрано значительное количество данных по спектрам ЯМР как анионных, так и нейтральных  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов, образовавшихся в реакции пиридинов, хино-

линов и изохинолинов, акридинов, пиримидинов, пиразинов и хиноксалинов, нафтиридинов, 1,2,4-триазинов, 1,2,4,5-тетразинов, птерицинов и других аза-ароматических соединений с нуклеофилами.

Способность 1,4-дiazиниевых катионов взаимодействовать с гидроксид-ионом была описана количественно значениями  $pK_R^+$ , которые характеризуют равновесие и указывают на стабильность гидрокси-аддуктов (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

**Значения  $pK_R^+$  для ряда 1,4-дiazиниевых катионов**



$$K_R^+ = \frac{[\text{гидрокси-аддукт}][\text{H}^+]}{[1,4\text{-дiazиниевый ион}][\text{H}_2\text{O}]}$$

$$pK_R^+ = -\log K_R^+$$

N-Алкил-1,4-дiazиниевый ион	$pK_R^+$
1-Метилпиразиний	—
1-Этилпиразиний	—
3-Аминокарбонил-1-метилпиразиний	8,04
3-Этоксикарбонил-1-метилпиразиний	6,37
2,3-Диметоксикарбонил-1-этилпиразиний	3,22
1-Метилхиноксалиний	8,62
1-Этилхиноксалиний	9,26
1-Метилбензо[g]хиноксалиний	5,73
1-Этилбензо[g]хиноксалиний	6,32
4-Метил-6-пиперидинопиrido[2,3-b]пиразиний	12,50
8-Этил-4-морфолиноптеридиний	5,00
8-Этил-2-метилтио-4-морфолиноптеридиний	7,01
8-Этил-2-морфолино-4-метилптеридиний	6,74
8-Этил-2-пиперидино-4-метилптеридиний	7,63

Варьирование значений  $pK_R^+$  в ряду N-алкил-1,4-дiazиниевых катионов показывает, что стабильность гидроксильных  $\sigma^H$ -аддуктов увеличивается в следующих случаях:

- в пиразиновом кольце присутствуют электроноакцепторные заместители;
- бензоаннелирование;
- введение аза-групп.

В табл. 2 представлены данные о способности 1,4-diazиниевых катионов взаимодействовать с гидроксидионом. Данные об образовании аддукта в реакциях N-алкилпиразиниевых и 1,2,4-триазиниевых солей с гидроксид-анионом отсутствуют, следовательно значения  $pK_R^+$  не могли быть получены.

Также установлено, что реакции нитроароматических соединений с различными нуклеофилами образуют анионные  $\sigma^H$ -аддукты, что подтверждено спектрами ЯМР и дает хорошую диагностическую основу для выяснения их структур, стабильности и химических трансформаций.

Реакционная способность нитроаренов, скорости и константы равновесия в процессе образования анионных  $\sigma^H$ -аддуктов, а также характерные черты  $\sigma^H$ -аддуктов подробно обсуждены в ряде обзоров, монографий и оригинальных статей, например в работе, посвященной аспектам механизма реакций викариозного нуклеофильного замещения водорода<sup>14</sup>.

Часто на стадии присоединения в реакциях  $S_N^H$  несколько нуклеофилов конкурентно вовлекаются в процессы присоединения и диссоциации. Например, реакция тринитробензола с анилином в метаноле сначала протекает с образованием метокси-O-аддукта, который медленно трансформируется в соответствующий анилидный N-аддукт (рис. 119).

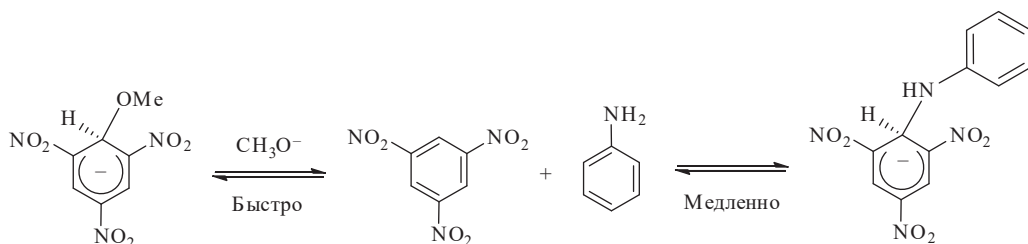


Рис. 119 Конкурендно образующиеся O- и N-аддукты тринитробензола

Подобные превращения  $\sigma^H$ -аддуктов наблюдались в серии 1,4-diazиниевых солей. Например, реакция N-метилхиноксалиний-иона с диэтилмалонатом в метаноле в присутствии диэтиламина приводит к образованию кинетически предпочтительных O- и N-аддуктов, которые постепенно превращаются в термодинамически более стабильный C-аддукт (рис. 120).

<sup>14</sup> См.: Elucidation of the Vicarious Nucleophilic Substitution of Hydrogen Mechanism via Studies of Competition between Substitution of Hydrogen, Deuterium and Fluorine / M. Makosza, T. Lemek, A. Kwast, F. Terrier // J. of Organic Chemistry. 2002. Vol. 67, nr 2. P. 394–400.

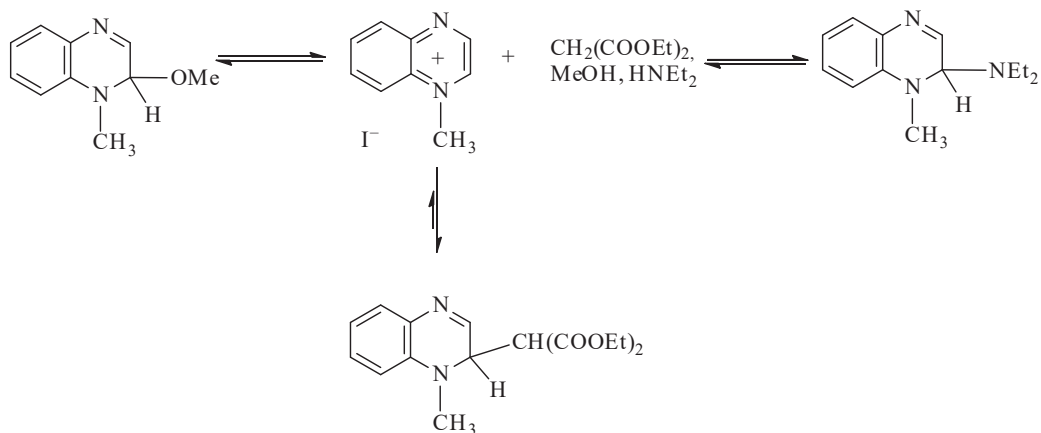


Рис. 120. Превращения O-, N- и C-аддуктов N-метилхиноксалиниевого иона

### Данные РСА

Определенные доказательства формирования  $\sigma^H$ -аддуктов были получены методом рентгеноструктурного анализа (РСА) тех аддуктов, которые достаточно устойчивы для образования монокристаллов. Действительно, данные РСА доступны для анионных тринитробензол-метоксидных комплексов и комплексов Яновского тринитробензола с ацетоном,  $\sigma^H$ -аддуктов изохинолина, фталазина и 4,7-фенантролина с диалкилфосфонатами. Также данные РСА были получены для нейтральных  $\sigma^H$ -аддуктов, образовавшихся в реакции N-метилакридиниевого иона с N-нуклеофилами, и для  $\sigma^H$ -аддуктов N-алкилзамещенных 2,3-дицианопиразиниевых и хиноксалиниеых солей с O-, C- и P-нуклеофилами. Структурное исследование  $\sigma^H$ -аддукта, полученного в реакции бензолрутениевого(II) комплекса с *n*-бутиллитием показало, что циклогексаденильный цикл имеет конформацию конверта, в которой *n*-бутильная группа занимает экзо-положение при  $sp^3$ -гибридизованном атоме углерода (рис. 121).

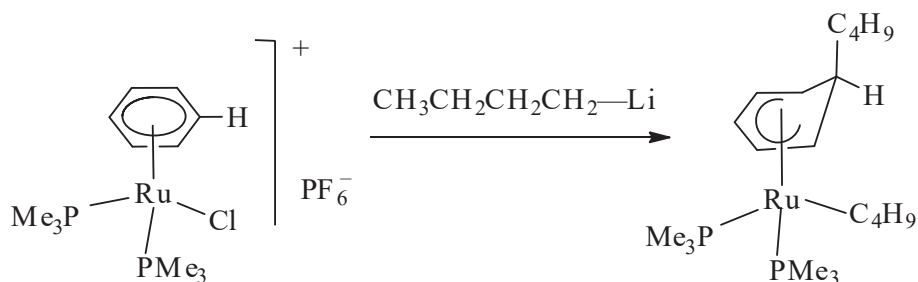


Рис. 121.  $\sigma^H$ -Аддукт бензолрутения(II) с *n*-бутиллитием

## Окисление промежуточных $\sigma^H$ -аддуктов

Большое количество экспериментальных данных показывает, что наиболее вероятный механизм окислительной стадии реакции  $S_N^H$  заключается в переносе одного электрона от  $\sigma^H$ -аддуктов, за которым следует удаление протона и еще одного электрона (рис. 122). Пошаговый механизм, включающий последовательный перенос электрон-протон-электрон (EPE), подтвержден как электрохимическими, так и химическими экспериментами. Кроме этого существуют другие окислительные последовательности для переноса протона и двух электронов от  $\sigma^H$ -аддуктов – EEP и PEE.

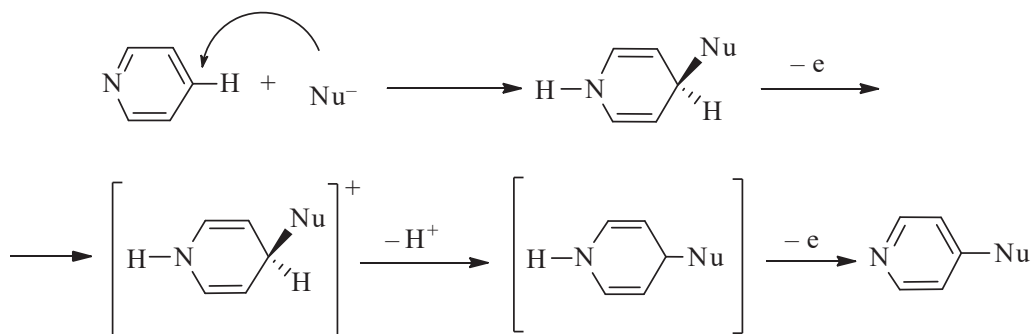


Рис. 122. Наиболее вероятный механизм EPE для окисления  $\sigma^H$ -аддуктов

Благодаря природе процесса переноса электрона условия реакции и скорости окислительной трансформации  $\sigma^H$ -аддуктов могут быть значительно улучшены, если будет найден соответствующий катализатор. Ранее было показано, что аминоарилрование N-метилакридиниевого иона под действием N,N-диалкиланилинов протекает при нагревании реактантов в диметилформалиде, диметилсульфоксиде (120–130 °C) или бутаноле (105–110 °C) в присутствии воздуха, барботируемого через реакционную массу (рис. 123).

Процессы переноса электрона, кинетика и механизм окисления 10-метил-9,10-дигидроакридина как модельного соединения, а также других 9-замещенных 1-метил-9,10-дигидроакридинов стали объектами большого количества исследований. В частности, в нашей лаборатории недавно было показано, что нанокристаллический  $TiO_2$ , допированный наночастицами CdS, может ускорять C—H функционализацию аза-ароматических соединений. Действительно,  $TiO_2$  и его допированные формы оказались эффективными катализаторами для окислительной стадии реакции N-алкилакридиниевых солей с ариламинами (см. рис. 123).

Благодаря этой фотокаталитической реакции процесс  $S_N^H$  может быть проведен в уксусной кислоте при комнатной температуре при барботаже кислородом воздуха и облучении и в присутствии каталитических количеств  $TiO_2$  или CdS/ $TiO_2$ . Также следует отметить, что окисление промежуточ-

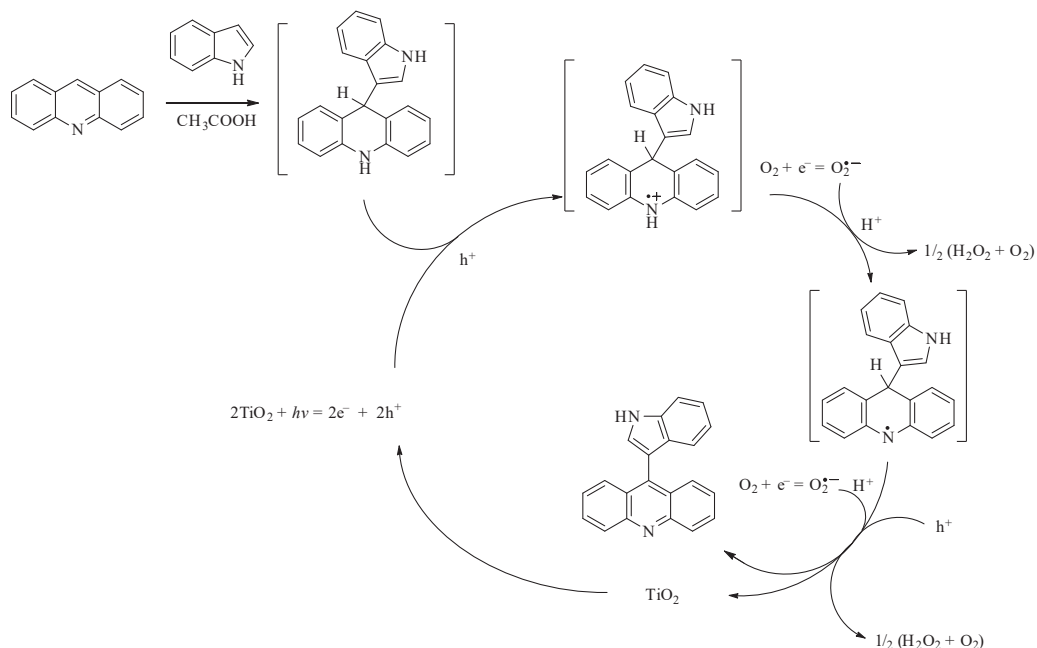


Рис. 123. Вероятный каталитический цикл для окисления дигидроакридинов

ных дигидроакридинов происходит только в присутствии минеральных кислот, так как последние вовлечены в каталитический окислительный цикл как доноры протонов для анион-радикалов кислорода. Предполагается, что первая элементарная стадия, включающая возбуждение солнечным светом каталитических частиц и перенос электрона между дигидроакридином и наночастицами  $\text{CdS}/\text{TiO}_2$ , играет ключевую роль для инициирования этого окислительного процесса, приводящего к соответствующему катион-радикалу (вероятный каталитический цикл представлен на рис. 122).

Эти и многие другие примеры показывают растущий интерес как к катализируемой металлами, так и к некатализируемой C—H функционализации ароматических и гетероароматических соединений. Однако катализируемые металлами реакции не рассматриваются в данном учебном пособии, сфокусированном на прямой нуклеофильной атаке по незамещенному углеродному атому активированного ароматического кольца.

### 4.3. Викариозное нуклеофильное замещение водорода (VNS)

Анализ вероятных механизмов реакций VNS нитроаренов с  $\alpha$ -хлоркарбанионами требует разъяснения нескольких ключевых вопросов: как протекает присоединение и последующее превращение  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов; как

другие заместители могут влиять на обе эти стадии – скорость и ориентацию присоединения, скорость элиминирования и т. д. Хорошо известно, что нитроарены – сильные электроноакцепторы, тогда как карбанионы – хорошие электронодоноры; таким образом, эти реагенты могут вступать в процесс одноэлектронного переноса (SET) с образованием анион-радикалов нитроаренов и радикалов, образованных из карбанионов. Дальнейшее взаимодействие этих электрофильных радикалов с нуклеофильными анион-радикалами может давать  $\sigma^H$ -аддукты. Этот процесс SET, альтернативный прямому присоединению, часто одобряется исследователями, и понятием SET иногда злоупотребляют. Тем не менее многочисленные наблюдения противоречат участию механизма SET в реакциях VNS:

– ориентация нуклеофила на стадии присоединения может эффективно контролироваться условиями реакции, а именно присоединение калиевых солей карбанионов в диметилформалиде и диметилсульфоксиде протекает в *пара*- и *орто*-положения, тогда как в тетрагидрофуране оно протекает предпочтительно в *орто*-положении к нитрогруппе, так как карбанион в тесной ионной паре с катионом  $K^+$  имеет сродство к *орто*-положению из-за взаимодействия  $K^+$  с кислородом нитрогруппы. Такое предпочтительное присоединение не могло бы реализовываться в случае незаряженных радикалов, образовавшихся, в конечном счете, из карбанионов через SET механизм;

–  $\sigma^H$ -аддукты  $\alpha$ -галокарбанионов с нитроаренами могут быть зарегистрированы методом  $^1H$  ЯМР. Спектры  $^1H$  ЯМР подавляющего большинства  $\sigma^H$ -аддуктов имеют хорошее разрешение и однозначно интерпретируются, указывая, таким образом, что формирование парамагнитных частиц по механизму SET едва ли возможно;

– большая часть прямых различий между формированием  $\sigma^H$ -аддуктов через двустадийный SET-процесс и прямого нуклеофильного присоединения было сделано с использованием так называемых быстрых радикальных часов. Было показано, что карбанион хлор-(1-метилциклопропил-1)-метилфенилсульфона реагирует с нитроаренами только по пути VNS без каких-либо осложнений (рис. 124), тогда как перегруппировка через раскрытие цикла соответствующего радикала, генерированного отдельно, протекает с очень высокой скоростью (константа  $\sim 10^9$ ).

Способ превращения  $\sigma^H$ -аддуктов в продукты VNS был выяснен путем рассмотрения влияния силы и концентрации основания на скорость реакции, а также измерения кинетического изотопного эффекта (KIE). Многие наблюдения указывают, что на скорость VNS влияет концентрация основания – главным образом для внутримолекулярной конкуренции между VNS и  $S_NAr$  фтора, что отмечено, например, для *n*-фторнитробензола (рис. 125).

Для детального изучения конкуренции между замещением 2-F и 6-H, 2-F и 6-D, а также 2-H и 6-D соответственно в качестве модельного со-

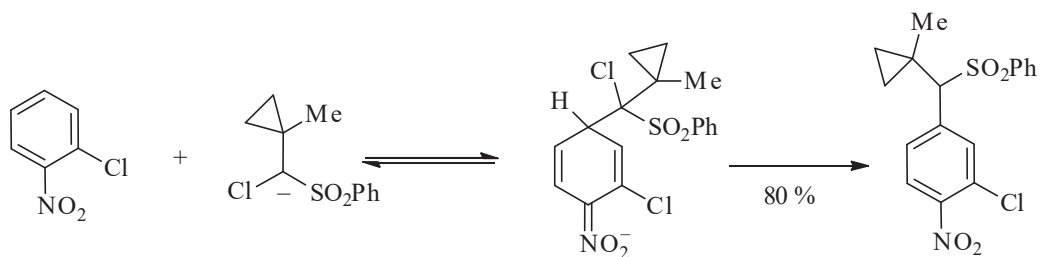


Рис. 124. Реакция  $S_N^H$  карбаниона хлор-(1-метилциклопропил-1)-метилфенилсульфона с *o*-хлорнитробензолом

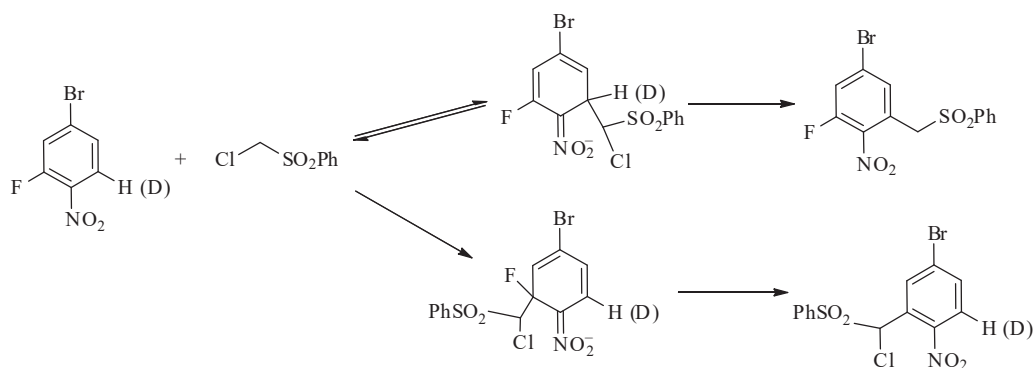


Рис. 125. Конкурентные реакции VNS и  $S_N^Ar$  фтора в 2-фтор-4-бромнитробензоле

единения был выбран 2-фтор-4-бромнитробензол. В ходе исследований выяснилось, что  $k_H/k_F$  является функцией концентрации основания при низких концентрациях основания и оказывается постоянной при высоких концентрациях основания. Так, при низких концентрациях основания диссоциация  $\sigma^H$ -аддуктов действительно происходит быстрее, чем индуцируемое основанием  $\beta$ -элиминирование, система уравнивается, и элиминирование является лимитирующей стадией. С другой стороны, при высокой концентрации основания образовавшиеся  $\sigma^H$ -аддукты подвергаются быстрому  $\beta$ -элиминированию, поэтому присоединение становится лимитирующей стадией, и наблюдаемое значение  $k_H/k_F$  равно соотношению скоростей присоединения. Эти наблюдения и заключения также согласуются с величиной  $k_H/k_D$ . Кинетический изотопный эффект при низких концентрациях основания оказался  $\sim 4$ , тогда как при высоких концентрациях основания наблюдался вторичный кинетический изотопный эффект, равный  $\sim 0,9$ . Значительная величина первичного КИЕ подтверждает, что вторая стадия – катализируемое основанием  $\beta$ -элиминирование – является скоростью-определяющей стадией, тогда как вторичный КИЕ показывает, что нуклеофильное присоединение, сопряженное с регибридизацией  $sp^2 \rightarrow sp^3$  атома углерода, по-

видимому, представляет собой скорость-определяющую стадию при высоких концентрациях основания. Таким образом, тонкие особенности механизма VNS были разъяснены. Также следует отметить, что  $\sigma^H$ -аддукты были зафиксированы методом UV-VIS спектроскопии, которая позволяет отслеживать образование  $\sigma^H$ -аддуктов в реакционных смесях и их превращение в нитробензилиевые карбанионы, конечные продукты реакций VNS.

Также было изучено влияние заместителей на скорость присоединения карбанионов к нитроаренам и скорость  $\beta$ -элиминирования HL от  $\sigma^H$ -аддуктов. Первый эффект представляется важным параметром, так как он фактически является мерой влияния заместителей на электрофильную активность нитроароматических колец. Влияние заместителей на скорость  $S_NAg$ -реакций *o*- и *n*-галогеннитробензолов было тщательно изучено, однако, так как реакция  $S_NAg$  галогена является вторичным процессом, полученные данные не могут использоваться для реального измерения электрофильности галогеннитроаренов. Определено также влияние заместителей и структуры арена на скорость реакций VNS нитроаренов с карбанионом хлорметилфенилсульфона с использованием конкурентных экспериментов в условиях, которые гарантируют быстрое  $\beta$ -элиминирование HL из  $\sigma^H$ -аддуктов. Значения скоростей VNS, полученные в таких условиях, как оказалось, коррелируют со значениями для стадии присоединения. Некоторые данные по относительным константам скоростей с использованием нитробензола как стандарта представлены на рис. 126.

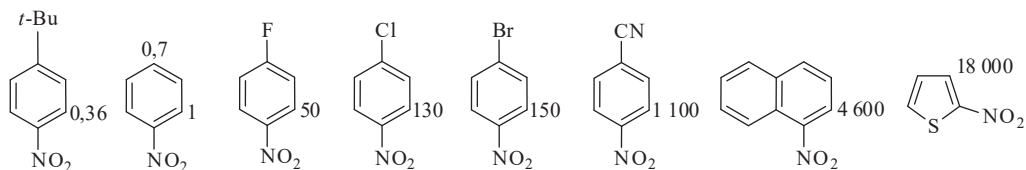
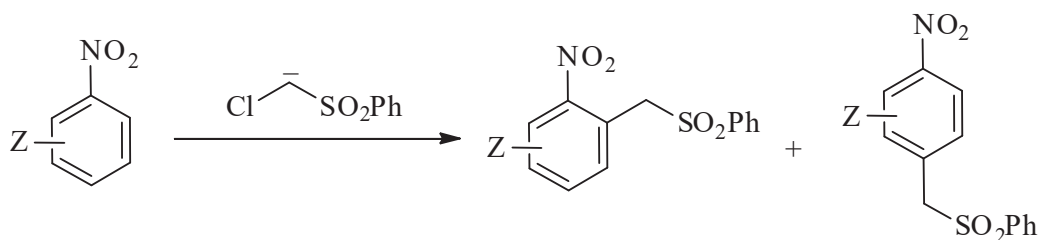


Рис. 126. Скорости процесса VNS в некоторых нитроаренах по сравнению с нитробензолом

Реакции VNS всегда протекают в *орто*- и/или *пара*-положение к нитрогруппе. Когда оба этих положения доступны для нуклеофильной атаки, соотношение *орто*-/*пара*-замещения определяется природой карбаниона и условиями реакции.

Стерически менее требовательные вторичные карбанионы могут реагировать по обоим этим положениям, тогда как объемные третичные карбанионы реагируют предпочтительно в *пара*-положение к нитрогруппе. Установлено, что даже третичные карбанионы реагируют предпочтительно в *орто*-положение в условиях кинетического контроля, а именно при низкой температуре и высокой концентрации сильного основания.

С другой стороны, процесс в *para*-положении доминирует при термодинамическом контроле – при высокой температуре и низкой концентрации слабого основания. Несколько примеров образования продуктов кинетического и термодинамического контроля в зависимости от условий реакции показаны на рис. 127.



Контроль:

Z = H,	кинетический	74	26
	термодинамический	0	100
Z = 4-F,	кинетический	100	0
	термодинамический	0	100*
Z = 3-Cl,	кинетический	85	15
	термодинамический	0	100

\* Продукт замещения S<sub>N</sub>Ar фтора.

Рис. 127. Реакции кинетического и термодинамического контроля карбаниона хлорметилфенилсульфона с нитробензолами

Множество электронодефицитных аренов может вступать в реакцию VNS: карбоциклические и гетероциклические ароматические соединения, активированные нитрогруппой, арены, являющиеся активными электрофилами благодаря своей электронной конфигурации, такие как азулен, электронодефицитные аннулены, тропилиевый катион и, особенно, азины и азиниевые катионы. Интересно, что комплексы η<sup>6</sup>-переходных металлов с аренами, такие как бензол хромтрикарбонил, не вступают в реакции VNS. Хотя присоединение карбанионов к этим электронодефицитным кольцам протекает эффективно и полученные аддукты могут быть окислены с образованием продуктов ONSH, β-элиминирования HCl из σ<sup>H</sup>-аддуктов β-галогенкарбанионов не происходит.

Кроме карбанионов кислород- и азотсодержащие нуклеофилы, имеющие нуклеофугные группы при O- или N-нуклеофильных центрах, могут приводить к эффективному гидроксигированию и аминированию нитроаренов по пути VNS.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методология  $S_N^H$  и родственные реакции – быстро развивающаяся область органической химии. Данные многочисленных исследований демонстрируют, что реакции  $S_N^H$  – фундаментальное свойство ароматических систем, как и реакции  $S_EAr$ . Реакции  $S_N^H$  позволяют легко строить новые углерод-углеродные  $C(sp^2)-C(sp^3)$ ,  $C(sp^2)-C(sp^2)$  и  $C(sp^2)-C(sp)$  связи, а также связи  $C(sp^2)-O$ ,  $C(sp^2)-N$ ,  $C(sp^2)-P$ ,  $C(sp^2)-S$ ,  $C(sp^2)-Hal$ , т. е. те химические связи, формирование которых раньше ассоциировалось с реакциями электрофильного ароматического замещения. Мы убеждены, что методология  $S_N^H$  представляет собой ценный синтетический инструмент, и его ждет широкое использование, так как роль угля в качестве сырья будет становиться все более значимой, а эффективные методы трансформации пиридиновых оснований – все более востребованными.

Наконец, мы полагаем, что концепция реакций  $S_N^H$ , представленная в данном учебном пособии, дает убедительное доказательство растущего синтетического потенциала этих реакций и показывает их значение как экологически мягкого бесхлорного процесса.

Из представленных данных очевидно, что нуклеофильное замещение водорода – эффективный синтетический прием для введения многочисленных заместителей в гетероциклические кольца и построения гетероциклических систем. Мы надеемся, что многочисленные примеры нуклеофильного замещения водорода, а также применения этой удобной и общей реакции для синтеза гетероциклических соединений привлекут внимание исследователей, работающих в области органического синтеза.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

*Джоуль Дж.* Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллс ; [перевод с английского В. Ф. Зайцева, А. В. Карчавы] – Москва : Мир, 2004. – 728 с. – ISBN 978-5-03-003461-4.

*Травень В. Ф.* Органическая химия : [в 3 томах] / В. Ф. Травень. – Москва : Бином : Лаборатория знаний, 2013. – 3 т. – ISBN 978-5-9963-0357-1.

*Утепова И. А.* Азинилпроизводные ферроцена и цимантрена. Синтез и свойства / И. А. Утепова, А. А. Мусихина, О. Н. Чупахин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – Т. 65, № 11. – С. 2523–2558.

*Чарушин В. Н.* Нуклеофильная C—H функционализация арен: вклад в «зеленую» химию / В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – Т. 68, № 3. – С. 453–471.

*Чупахин О. Н.* Нуклеофильное замещение водорода в ароматических системах / О. Н. Чупахин, И. Я. Постовский // Успехи химии. – 1976. – Т. 45, № 5. – С. 908–937.

*Щепочкин А. В.* Прямая нуклеофильная функционализация C(sp<sup>2</sup>)—H связей в аренах и гетаренах электрохимическими методами / А. В. Щепочкин, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, В. А. Петросян // Успехи химии. – 2013. – Т. 82, № 8. – С. 747–771.

*Blaziak K.* How Does Nucleophilic Aromatic Substitution Really Proceed in Nitroarenes? Computational Prediction and Experimental Verification / K. Blaziak, W. Danikiewicz, M. Makosza // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – Vol. 138. – P. 7276–7281.

*Chupakhin O. N.* Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. Plas van der. – San Diego, CA : Academic Press, 1994. – 367 p.

*Chupakhin O. N.* Nucleophilic C—H functionalization of arenes: A New Logic of Organic Synthesis Expanding the Scope of Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Aromatics / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Pure Appl. Chem. – 2017. – Vol. 89. – P. 1195–1208.

*Chupakhin O. N.* Recent Advances in the Field of Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen / O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57. – P. 2665–2672.

*Kovalev I. S.* Organolithium Compounds in the Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Arenes and Hetarenes / I. S. Kovalev, D. S. Kopchuk, G. V. Zyryanov [et al.] // Russ. Chem. Rev. – 2015. – Vol. 84, nr 12. – P. 1191–1225.

*Makosza M.* Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Electron-deficient Arenes, a General Process of Great Practical Value / M. Makosza // Chem. Soc. Rev. – 2010. – Vol. 39. – P. 2855–2868.

*Makosza M.* Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Heterocyclic Chemistry / M. Makosza, K. Wojciechowski // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104. – P. 2631–2666.

*Makosza M.* Nucleophilic Substitution of Hydrogen in Nitroarenes: A New Chapter of Aromatic Chemistry / M. Makosza // Synthesis. – 2011. – Vol. 15. – P. 2341–2356.

Metal-Free C—H Functionalization of Aromatics : Nucleophilic Displacement of Hydrogen / V. Charushin, O. Chupakhin eds. – Heidelberg [et al.] : Springer, 2014. – 283 p. (Topics in Heterocyclic Chemistry. Vol. 37 / B. U. W. Maes, J. Cossy, S. Polanc eds.).

*Terrier F.* Modern nucleophilic aromatic substitution / F. Terrier. – Weinheim : Wiley-VCH, 2013. – 488 p. – ISBN 978-3-527-31861-2.

*Verbitskiy E. V.* Advances in Direct C—H Functionalization of Pyrimidines / E. V. Verbitskiy, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin // Synthesis. – 2018. – Vol. 50, nr 2. – P. 193–210.

Учебное издание

Чупахин Олег Николаевич  
Чарушин Валерий Николаевич  
Носова Эмилия Владимировна  
Утепова Ирина Александровна  
Мусихина Александра Александровна  
Вараксин Михаил Викторович

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО  
ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА  
В АРЕНАХ И ГЕТЕРОАРЕНАХ

Учебное пособие

Заведующий редакцией *М. А. Овечкина*  
Редактор *Е. И. Маркина*  
Корректор *Е. И. Маркина*  
Компьютерная верстка *Г. Б. Головина*

Подписано в печать 12.11.2020. Формат 70×100/16.  
Бумага офсетная. Цифровая печать.  
Уч.-изд. л. 6,00. Усл. печ. л. 7,42. Тираж 100 экз. Заказ 175.

Издательство Уральского университета.  
Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ  
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.  
Тел.: +7 (343) 389-94-79, 350-43-28  
E-mail: [gio.marina.ovechkina@mail.ru](mailto:gio.marina.ovechkina@mail.ru)

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ  
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4.  
Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-58-20, 350-90-13  
Факс +7 (343) 358-93-06  
<http://print.urfu.ru>



