COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY

The Synthesis and Reactions of Organic Compounds

CHAIRMAN AND DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD
SIR DEREK BARTON, F.R.S.
AND
W. DAVID OLLIS, F.R.S.

Volume 1 Oxygen Compounds

Edited by J F STODDART
UNIVERSITY OF SHEFFIELD

PERGAMON PRESS
OXFORD · NEW YORK · TORONTO · SYDNEY · PARIS · FRANKFURT

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ТОМ 2

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Перевод с английского

канд. хим. наук
С В ЯРОЦКОГО
под редакцией академика
Н К КОЧЕТКОВА
и докт хим. наук
А И. УСОВА

МОСКВА
«ХИМИЯ» 1982

COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY

The Synthesis and Reactions of Organic Compounds

CHAIRMAN AND DEPUTY CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD
SIR DEREK BARTON, F.R.S.
AND
W. DAVID OLLIS, F.R.S.

Volume 1 Oxygen Compounds

Edited by J. F. STODDART
UNIVERSITY OF SHEFFIELD

PERGAMON PRESS
OXFORD · NEW YORK · TORONTO · SYDNEY · PARIS · FRANKFURT

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

ТОМ 2

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Перевод с английского

канд. хим. наук
С. В. ЯРОЦКОГО
под редакцией академика
Н. К. КОЧЕТКОВА
и докт. хим. наук
А. И. УСОВА

МОСКВА
«ХИМИЯ» 1982

УДК 547

Общая органическая химия/Под ред. Д. Бартона и В. Д. Оллиса. Т. 2. Кислородсодержащие соединения./Под ред. Дж. Ф. Стоддарта.—Пер. с англ./Под ред. Н. К. Кочеткова и А. И. Усова.— М.: Химия, 1982.— 856 с., ил.

Во втором томе перевода настоящего многотомного издания описаны кислородсодержащие органические соединения — спирты, фенолы, простые эфиры, пероксидные соединения, альдегиды, кетоны, хиноны

Издание предназначено для научных работников, инженеров-химиков, работающих на предприятиях химической промышленности, для преподавателей и аспирантов химических и химико-технологических вузов, для биохимиков и биологов.

856 с., 49 табл., 3038 литературных ссылок.

О $\frac{1803000000\text{-}107}{050(01)\text{-}82}$ Подписное.

© 1979 Pergamon Press Ltd

© Перевод на русский язык. Издательство «Химия», 1982 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ 4. СПИРТЫ, ФЕНОЛЫ, ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 13

4.1. Спирты. *С. Дж. Уилкинсон* 13
4.1.1. Одноатомные спирты 13
4.1.1.1. Введение 13
4.1.1.2. Общая характеристика гидроксильной группы 17
4.1.1.3. Методы получения 24
4.1.1.4. Реакции 59
4.1.2. Двухатомные и многоатомные спирты 119
4.1.2.1. Введение 119
4.1.2.2. Общая характеристика 120
4.1.2.3. Методы получения 123
4.1.2.4. Реакции 133
Литература 158

4.2. Фенолы. *Д. А. Уайтинг* 175
4.2.1. Введение и основные свойства феиолов 175
4.2.1.1. Введение 175
4.2.1.2. Физические свойства 178
4.2.1.3. Общие химические свойства 184
4.2.2. Методы получения фенолов 190
4.2.2.1. Методы, включающие замещение гидроксид-анионом 190
4.2.2.2. Окислительные методы 191
4.2.2.3. Синтез из алифатических предшественников 195
4.2.3. Химия одноатомных фенолов 206
4.2.3.1. Реакции гидроксильной группы 206
4.2.3.2. Окисление фенолов 217
4.2.3.3. Реакции ароматического кольца 236
4.2.3.4. Гидроксипроизводные полиядерных углеводородов 262
4.2.4. Двух-, трех и многоатомные фенолы 265
4.2.4.1. Пирокатехин и родственные соединения 265
4.2.4.2. Резорции и родственные соединения 267
4.2.4.3. Гидрохинон и родственные соединения 275
4.2.4.4. Полигидроксибензолы 275
Литература 279

4.3. Простые эфиры. *Н. Баггетт* 289
4.3.1. Номенклатура простых эфиров 289
4.3.2. Свойства простых эфиров 291
4.3.3. Геометрия и природа связей в эфирах 294
4.3.4. Основность и свойства простых эфиров как растворителей 296
4.3.4.1. Основность и сольватация 296
4.3.4.2. Сольватация протонных кислот 298
4.3.4.3. Сольватация производных щелочных металлов 304
4.3.4.4. Сольватация производных щелочноземельных металлов 306
4.3.4.5. Сольватация производных элементов III группы 308
4.3.4.6. Сольватация производных элементов IV группы 309
4.3.4.7. Другие комплексы простых эфиров 316
4.3.5. Методы получения простых эфиров 317
4.3.5.1 Заместительные методы 318
4.3.5.2. Присоединительные методы 323
4.3.5.3. Восстановительные методы 327
4.3.5.4. Окислительные методы 329
4.3.5.5. Эфиры из других эфиров 332

4.3.6. Реакции простых эфиров 336
4.3.6.1. Перегруппировка Виттига 340
4.3.6.2. Перегруппировка Кляйзена 344
4.3.6.3. Фотохимические реакции 346
4.3.7. Реакции α-галогеиэфиров 348
4.3.8. Реакции ненасыщенных простых эфиров 351
4.3.9. Полиэфиры 354
Литература 357
4.4. Циклические простые эфиры. *А. Х. Хайнс* 364
4.4.1. Номенклатура циклических простых эфиров 364
4.4.2. Природа связей и молекулярная геометрия в циклических эфирах 365
4.4.3. Основность и свойства циклических эфиров как растворителей 371
4.4.4. Циклические эфиры, содержащие один атом кислорода в кольце 376
4.4.4.1. Синтез оксиранов 376
4.4.4.2. Реакции оксиранов 384
4.4.4.3. Синтез оксетанов 391
4.4.4.4. Реакции оксетанов 396
4.4.4.5. Тетрагидрофураны, тетрагидропираны и высшие члены ряда 398
4.4.5. Циклические эфиры, содержащие в кольце более одного атома кислорода (кроме циклических ацеталей) 407
4.4.5.1. 1,4-Диоксан и 1,4-диоксепан 407
4.4.5.2. Макроциклические полиэфиры 411
Литература 426
4.5. Алкилариловые и диариловые простые эфиры. *Д. А. Уайтинг* 430
4.5.1. Методы получения алкилариловых и диариловых эфиров 430
4.5.1.1. Алкилариловые эфиры 430
4.5.1.2. Диариловые эфиры 432
4.5.1.3. Полимерные эфиры 433
4.5.2. Реакции арилалкиловых и диариловых эфиров 434
4.5.2.1. Расщепление эфиров 434
4.5.2.2. Восстановление 436
4.5.2.3. Металлирование цикла 437
4.5.2.4. Реакции сочетания 437
4.5.2.5. Перегруппировки 438
Литература 443
4.6. Пероксидные соединения. *Д. Сверн* 445
4.6.1. Алкилгидропероксиды R—OOH 446
4.6.1.1. Аутоокислительные методы получения 446
4.6.1.2. Реакции пероксида водорода 451
4.6.1.3. Физические свойства гидропероксидов 455
4.6.1.4. Определение гидропероксидов 456
4.6.1.5. Реакции гидропероксидов 460
4.6.1.6. Экономические аспекты 466
4.6.2. Диалкилпероксиды R—OO—R′ 467
4.6.2.1. Реакции пероксида водорода и гидропероксидов в присутствии кислот 467
4.6.2.2. Реакции пероксида водорода и гидропероксидов в присутствии осиований 468
4.6.2.3. Реакции гидропероксидов с ионами металлов в нейтральных условиях 469
4.6.2.4. Аутоокислительные методы 470
4.6.2.5. Прочие методы получения 472
4.6.2.6. Физические свойства диалкилпероксидов 473
4.6.2.7. Определение диалкилпероксидов 474
4.6.2.8. Реакции диалкилпероксидов 476
4.6.2.9. Экономические аспекты 481
4.6.3. Пероксидные полимеры и сополимеры 481
4.6.3.1. Аутоокисление способных к полимеризации алкеиов и диенов 481

4.6.3.2. Пероксидные производные кетоиов 482
4.6.3.3. Физические и химические свойства пероксидных полимеров 483
4.6.4. Опасность и меры предосторожности при работе с пероксидными соединениями 483
Литература 485
ЧАСТЬ 5. АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ 488
5.1. Альдегиды. *Р. Бреттль* 488
5.1.1. Введение 488
5.1.1.1. Номенклатура 488
5.1.1.2. Строение и природа связей в альдегидах 489
5.1.1.3. Конформации альдегидов 490
5.1.1.4. Альдегиды, встречающиеся в природе 491
5.1.2. Получение несопряженных альдегидов 491
5.1.2.1. Альдегиды из спиртов и их производных 491
5.1.2.2. Альдегиды из нитроалканов 492
5.1.2.3. Альдегиды из оксиранов 492
5.1.2.4. Альдегиды из карбоновых кислот и их производных 493
5.1.2.5. Альдегиды из алкинов 493
5.1.2.6. Альдегиды из борорганических соединений 493
5.1.2.7. Гидроформилирование и родственные реакции 494
5.1.2.8. Альдегиды из реагентов Гриньяра 495
5.1.2.9. Альдегиды через дигидрооксазины и родственные гетероциклические системы 495
5.1.2.10. Альдегиды из 1,3-дитианов и других серусодержащих эквивалентов формил-карбаниона 496
5.1.2.11. Использование реакции Виттига и аналогичных реакций 497
5.1.2.12. α-Алкилирование альдегидов 498
5.1.2.13. Альдегиды из α,β-непредельных альдегидов 498
5.1.2.14. Окислительное расщепление 498
5.1.2.15. Некоторые промышленные синтезы альдегидов 499
5.1.3. Физические и спектроскопические свойства альдегидов 499
5.1.3.1. Физические свойства 499
5.1.3.2. Инфракрасные спектры 500
5.1.3.3. Ультрафиолетовые спектры 500
5.1.3.4. Спектры ядерного магнитного резонанса 501
5.1.3.5. Масс-спектры 502
5.1.4. Окисление, восстановление и декарбонилирование альдегидов 503
5.1.4.1. Окисление 503
5.1.4.2. Восстановление 504
5.1.4.3. Декарбонилирование 506
5.1.5. Реакции присоединения к альдегидам 507
5.1.5.1. Присоединение нуклеофилов, содержащих кислород или серу 508
5.1.5.2. Присоединение углеродных нуклеофилов 511
5.1.5.3. Присоединение азотных нуклеофилов 521
5.1.5.4. Другие реакции 523
5.1.6. Непредельные альдегиды 529
5.1.6.1. Получение непредельных альдегидов 529
5.1.6.2. Восстановление сопряженных непредельных альдегидов 542
5.1.6.3. Реакции циклоприсоединения сопряженных альдегидов 543
5.1.6.4. Другие реакции присоединения сопряженных альдегидов 545
5.1.7. Некоторые галогенсодержащие альдегиды и близкие соединения 551
5.1.7.1. α-Моногалогензамещенные альдегиды 551
5.1.7.2. β-Галогеналкен-2-али 552
5.1.7.3. 1-Алкокси-1-хлоралканы 552
5.1.8. Гидроксиальдегиды 553
5.1.8.1. α-Гидроксиальдегиды 553

5.1.8.2. β-Гидроксиальдегиды 554
5.1.8.3. γ- и δ-Гидроксиальдегиды 555
5.1.8.4. Полигидроксиальдегиды 557
5.1.9. Диальдегиды 558
5.1.9.1. Глиоксаль 558
5.1.9.2. Малондиальдегиды 559
5.1.9.3. 1,4-Диальдегиды 560
5.1.9.4. Другие диальдегиды 561
5.1.9.5. Общие реакции диальдегидов 561
Литература 562

5.2. Кетоны. *А. Дж. Уоринг* 570
5.2.1. Номенклатура и природа связей в кетонах 570
5.2.1.1. Номенклатура 570
5.2.1.2. Природа связей в кетонах 571
5.2.2. Методы получения кетонов 571
5.2.2.1. Главные синтетические направления 571
5.2.2.2. Методы получения, для которых не приведены перекрестные ссылки 574
5.2.3. Кето-енольная таутомерия 577
5.2.4. Химия енолов, енолят-ионов и их производных 580
5.2.4.1. Реакции енолов и енолят-анионов 580
5.2.4.2. Региоселективность реакций 582
5.2.4.3. Получение сложных эфиров енолов прямым ацилированием 583
5.2.4.4. Получение триметилсилиловых эфиров енолов прямой реакцией 583
5.2.4.5. Сложные эфиры и силиловые эфиры енолов из предварительно полученных енолят-анионов 583
5.2.4.6. Образование простых эфиров енолов 584
5.2.4.7. Еноляты, енолы и енольные производные из α,β-непредельных кетонов 585
5.2.4.8. Синтетическое использование енольных производных 586
5.2.4.9. Другие пути получения енолят-анионов 587
5.2.4.10. Спектроскопические данные для енольных производных 588
5.2.4.11. Равновесие между α,β- и β,γ-непредельными кетонами 588
5.2.5. Алкилирование кетонов по α-углеродному атому 588
5.2.5.1. Прямое α-алкилирование монокетонов 588
5.2.5.2. Восстановительное алкилирование α-углеродного атома в α,β-непредельных кетонах 593
5.2.5.3. Прямое алкилирование α,β-непредельных кетонов 593
5.2.6. Галогенирование кетонов и их производных 594
5.2.6.1. Прямое галогенирование кетонов 595
5.2.6.2. Региоселективное галогенирование по наиболее алкилированному α-углеродному атому несимметричных кетонов 596
5.2.6.3. Региоселективное галогенирование по наименее алкилированному α-углеродному атому несимметричных кетонов 597
5.2.6.4. Региоспецифичное галогенирование производных кетонов 598
5.2.6.5. Получение дигалогенкетонов 599
5.2.6.6. Получение тригалогенметилкетонов 599
5.2.7. Конденсации с участием α-метиленовых групп кетонов 600
5.2.7.1. Альдольные конденсации 600
5.2.7.2. Реакция Манниха 603
5.2.7.3. Нитрозирование кетонов 604
5.2.7.4. Сочетание кетонов с солями диазония 605
5.2.8. Реакция Михаэля и присоединение к кетонам металлорганнческих реагентов и илидов 606
5.2.8.1. Реакция Михаэля 606
5.2.8.2. Присоединение металлорганических реагентов и илидов к кетонам 610
5.2.9. Реакции образования циклов и аннелирования 615
5.2.9.1. Аннелирование по Робинсону 615
5.2.9.2. Другие методы аннелирования 619

5.2.9.3. Спироаннелирование 623
5.2.9.4. Образование циклогексенонов 623
5.2.10. Дикетоны 624
5.2.10.1. 1,2-Дикетоны (α-дикетоны) 624
5.2.10.2. 1,3-Дикетоны (β-дикетоны) 627
5.2.10.3. 1,4-Дикетоны (γ-дикетоны) 637
5.2.11. Гидроксикетоны 637
5.2.11.1. 2-Гидроксикетоны (α-гидроксикетоны, α-кетолы) 639
5.2.11.2. 3-Гидроксикетоны (β-гидроксикетоны, β-кетолы) 639
5.2.11.3. 4-Гидроксикетоны (γ-гидроксикетоны, γ-кетолы) 640
5.2.11.4. Полигидроксикетоны 641
5.2.12. Кетоальдегиды 642
5.2.12.1. 2-Кетоальдегиды (α-кетоальдегиды) 642
5.2.12.2. 3-Кетоальдегиды (β-кетоальдегиды) 642
5.2.12.3. 4-Кетоальдегиды (γ-кетоальдегиды) 642
5.2.12.4. 5- и 6-Кетоальдегиды 643
5.2.13. Ненасыщенные кетоны 643
5.2.13.1. Общие методы получения 643
5.2.13.2. Циклогексеноны 649
5.2.13.3. Циклопентеноны 649
5.2.14. Восстановление кетонов 650
5.2.14.1. Каталитическое гидрирование 650
5.2.14.2. Восстановление щелочными и щелочноземельными металлами в жидком аммиаке 651
5.2.14.3. Восстановление комплексными гидридами металлов 654
5.2.14.4. Восстановление α,β-непредельных кетонов преимущественно по двойной связи 655
5.2.14.5. Восстановление карбонильной группы α,β-непредельных кетонов 656
5.2.14.6. Дезоксигенирование карбонильных соединений 658
5.2.14.7. Дезоксигенирование кетонов с образованием олефинов 661
5.2.14.8. Восстановительное расщепление α-замещенных кетонов 662
5.2.15. Реакции присоединения к карбонильной группе кетонов, методы защиты и основность 663
5.2.15.1. Реакции присоединения 663
5.2.15.2. Защитные группы 664
5.2.15.3. Основность кетонов 665
5.2.16. Расщепление кетонов 666
5.2.17. Перегруппировки кетонов 669
5.2.17.1. Окисление по Байеру — Виллигеру 669
5.2.17.2. Изомеризация кетонов 670
5.2.17.3. Реакции расширения циклов и получение гомологов кетонов 671
5.2.17.4. Перегруппировки α-кетолов, ацилоиновая перегруппировка 673
5.2.17.5. Перегруппировки α-дикетонов 673
5.2.17.6. Перегруппировка Фаворского α-галогенкетонов 674
5.2.18. Фотохимические реакции кетонов 677
5.2.19. Спектры кетонов 677
5.2.19.1. Инфракрасная спектроскопия 677
5.2.19.2. Ультрафиолетовая спектроскопия 677
5.2.19.3. Спектроскопия ^{1}H-ядерного магнитного резонанса 678
5.2.19.4. Спектроскопия ^{13}C-ядерного магнитного резонанса 679
5.2.19.5. Круговой дихроизм и дисперсия оптического вращения 679
5.2.19.6. Некоторые другие спектральные данные 679
Литература 680

5.3. Ароматические альдегиды. *Т. Лэйрд* 693
5.3.1. Введение 693
5.3.2. Методы получения ароматических альдегидов 696
5.3.2.1. Окисление ароматических метилпроизводных 696
5.3.2.2. Ароматические альдегиды из галогенметил- и аминометилпроизводных 699

5323 Окисление ароматических гидроксиметилпроизводных 703
5324 Ароматические альдегиды при гидролизе ароматических дигало генметилпроизводных 703
5325 Реакция Гаттермана — Коха и родственные реакции 704
5326 Формилирование с использованием дихлорметилалкиловых эфиров 706
5327 Реакция Гаттермана 707
5328 Формилирование по Вильсмейеру — Хааку 709
5329 Реакция Даффа 10
53210 Реакция Раймера — Тимана 711
53211 Избирательное *орто* формилирование фенолов 712
53212 Ароматические альдегиды из галогензамещенных ароматических соединений 714
53213 Восстановление карбоновых кислот ацилгалогенидов, сложных эфиров и нитрилов 715
53214 Окисление полициклических ароматических углеводородов 719
533 Электрофильное замещение в ароматических альдегидах 721
534 Нуклеофильное присоединение по карбонильной группе ароматических альдегидов 722
5341 Альдольная конденсация и родственные реакции 723
5342 Конденсация Дарзана 728
535 Окисление ароматических альдегидов 730
536 Восстановление ароматических альдегидов
5361 Восстановительное сочетание с образованием олефинов и оксиранов 735
537 Реакция Канниццаро 737
538 Бензоиновая конденсация и родственные реакции 739
539 Декарбонилирование ароматических альдегидов 741
5310 Фотохимия ароматических альдегидов 749
5311 Специфические альдегиды 755
53111 Аралкилальдегиды ArCRR′CHO 755
53112 Ароматические диальдегиды 756
53113 о Гидроксибензальдегиды 756
Литература 757

54 Ароматические кетоны *Т Лэирд* 765
541 Введение 765
542 Методы получения ароматических кетонов 769
5421 Ацилирование по Фриделю — Крафтсу 770
5422 Реакция Губена — Геша 775
5423 Перегруппировка Фриса 776
5424 Синтез ароматических кетонов с использованием комплексов арен — металл 781
543 Электрофильное замещение ароматических кетонов 782
544 Нуклеофильное присоединение по карбонильной группе ароматических кетонов 782
5441 Присоединение реагентов Гриньяра 784
545 Восстановление ароматических кетонов 789
5451 Асимметрическое восстановление ароматических кетонов 791
5452 Восстановительное сочетание ароматических кетонов 793
546 Реакция Вильгеродта 795
547 Окситаллирование ароматических кетонов 797
548 Фотохимия ароматических кетонов 801
5481 α Расщепление 802
5482 Фотовосстановление 802
5483 Внутримолекулярное отщепление водорода (процессы типа II Норриша) 804
5484 Биомиметическая химия 806
5485 Фотоенолизация 809
5486 Реакции фотоциклоприсоединения 811
549 Ароматические α гидроксикетоны Бензоин и его производные 812

5410 Ароматические дикетоны 815
5411 Ароматические трикетоны 818
5412 Ароматические α галогенкетоны 820
5413 Арилкетены 822
Литература 825

55 Хиноны *Т Лэирд* 830
551 Введение 830
552 Методы получения хинонов 834
553 Хиноны как окисляющие или дегидрирующие агенты 838
554 Реакции замещения и присоединения хинонов 840
555 Фотохимия хинонов 844
Литература 846
Предметный указатель 848

ИЗ ПРЕДИСЛОВИЯ К ТОМУ 1 АНГЛИЙСКОГО ИЗДАНИЯ

В том 2 русского перевода вошли части 4 и 5 первого тома английского издания.

В части 4 рассмотрены спирты, фенолы, простые эфиры и пероксидные соединения. Важная роль атома кислорода в природных соединениях побудила химиков не только исследовать причину этого, но и подражать природе в создании и использовании кислородсодержащих соединений. Примером могут служить блестящие успехи последних лет в химии краун-эфиров. Наконец, карбонильная группа по своему значению для синтеза является, конечно, самой важной функциональной группой в органической химии. Главы 5.1—5.5 важны поэтому не только сами по себе, но и как введение ко многим вопросам, обсуждаемым в других томах предлагаемого читателю труда.

ЧАСТЬ 4

СПИРТЫ, ФЕНОЛЫ, ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

4.1. СПИРТЫ

С. ДЖ. УИЛКИНСОН
University of Hull

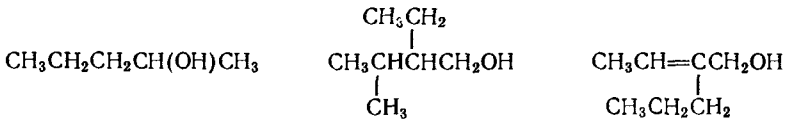
4.1.1. ОДНОАТОМНЫЕ СПИРТЫ

4.1.1.1. Введение

Одноатомные спирты (общая формула ROH) представляют собой алифатические соединения, в которых функциональная гидроксильная группа присоединена к насыщенному атому углерода. Для систематического рассмотрения как синтеза, так и реакций простые насыщенные спирты (алканолы и циклоалканолы) принято классифицировать на *первичные* (RCH_2OH), *вторичные* (R_2CHOH) и *третичные* (R_3COH). Присутствие других характерных групп дает новые важные классы спиртов, обладающие отличными химическими свойствами. Такими классами спиртов, рассмотренными в данной главе, являются бензиловые (например, $ArCH_2OH$), аллиловые (например, $RCH{=}CHCH_2OH$), алленовые (например, $RCH{=}C{=}CHCH_2OH$), алкиновые (например, $RC{\equiv}CCH_2OH$) и галогеноспирты (например, $RCHClCH_2OH$).

Некоторые типы номенклатуры согласованы в рамках схемы IUPAC (правило С-201). Для простых спиртов, таких как изопропиловый (*изо*-PrOH), бензиловый ($PhCH_2OH$) и коричный ($PhCH{=}CHCH_2OH$), традиционно стремятся использовать *общепринятые* или *радикально-функциональные* названия. Как правило, однако, предпочтительно пользоваться более гибким *заместительным* типом номенклатуры. Насыщенные ациклические соединения, для которых в соответствии с правилами старшинства IUPAC старшей является гидроксильная группа, носят название алканолов (и их производных). Приставка «гидрокси-» используется вместо суффикса «-ол» в тех случаях, когда гидроксильная

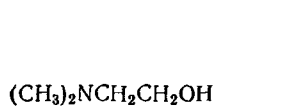
группа не является старшей. Методики отоора и нумерации родоначальных соединений, а также распространение данной системы на ненасыщенные и циклические соединения показаны на примерах веществ (1)—(6). В английской практике принято все указания на положение помещать в названии непосредственно перед указываемой группой или функцией.* Среди других типов номенклатуры следует отметить *карбинольную* (в ней ациклические спирты именуются как производные карбинола CH_3OH), которая выглядит сегодня несколько архаичной, а также *присоединительную*, важную в виду того, что она используется в Chemical Abstracts. Последний тип номенклатуры применяется в случае таких соединений как (7) и (8), где гидроксиалкильная группа присоединена к циклической системе (за исключением бензола). Простое удобство часто заставляет использовать *тривиальные* названия сложных природных спиртов, причем словарь таких соединений неуклонно растет.



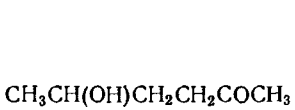
(1) пентанол-2

(2) 3-метил-2-этилбутанол-1

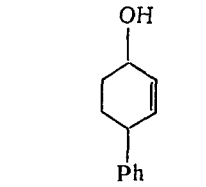
(3) 2-пропилбутен-2-ол-1



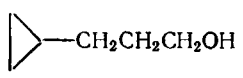
(4) 2-N,N-диметиламиноэтанол



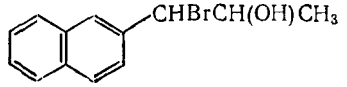
(5) 5-гидроксигексанон-2



(6) 4-фенилциклогексен-2-ол-1

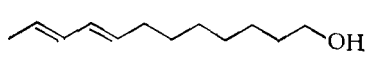


(7) циклопропилпропанол



(8) β-бром-α-метил-β-(нафтил-2)этанол

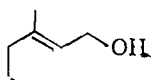
Процесс получения этилового спирта путем ферментации углеводов дрожжами хорошо известен и находит широкое применение. Многие простые спирты (свободные или этерифицированные) являются компонентами природных душистых веществ, тогда как спирты с длинными цепями встречаются в восках растений, найдены в насекомых и некоторых животных. Например, фенетиловый спирт $PhCH_2CH_2OH$ является главным летучим компонентом розового масла, цетиловый спирт $н$-$C_{16}H_{33}OH$ в виде эфира пальмитиновой кислоты найден в спермацете, а мирициловый спирт $н$-$C_{30}H_{61}OH$ присутствует в воске. Большой интерес, проявляемый в последнее время к ненасыщенным спиртам, во многом обусловлен изучением феромонов насекомых (стимуляторов поведения). Примерами таких соединений могут служить кодлелур (9), половой аттрактант яблочной плодожорки *Laspeyresia pomonella*, и грандизол (10), один из нескольких монотерпеновых компонентов феромона скопления, полученного из самца хлопкового долгоносика *Anthonomus grandis*. Хорошо известны такие терпеноидные и стероидные спирты, как гераниол (11), (—)-ментол (12), ретинол, или витамин А (13), холестерин (14) и эргокальциферол, или витамин D_2 (15). Поскольку гидроксильная группа является одной из наиболее распространенных функциональных групп, ее химия имеет первостепенное значение для этих и многих других природных соединений.



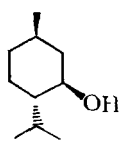
(9)



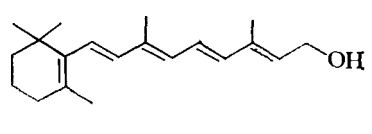
(10)



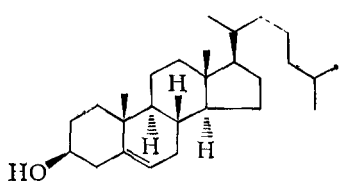
(11)



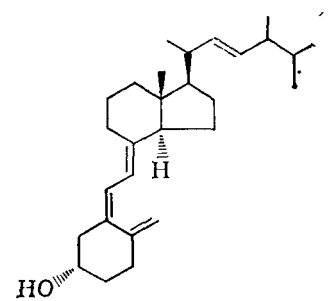
(12)



(13)



(14)



(15)

Простые и сложные спирты имеют большую практическую ценность. В табл. 4.1.1 перечислены наиболее простые соединения,

* В русской номенклатуре локанты функциональных групп помещают перед префиксами и после суффиксов, передающих название функциональных групп, к которым эти локанты относятся. — *Прим. ред.*

производимые в больших количествах. Очень привлекательным выглядит прямое окисление насыщенных углеводородов молекулярным кислородом, однако эта реакция находит лишь ограниченное применение (например, при получении циклогексанола, 1-фенилэтанола и длинноцепных вторичных спиртов). Основными исходными веществами служат алкены, получаемые из низших углеводородов, и высшие *н*-алканы восков, образующихся в процессе крекинга. Промежуточные алкены получают также путем олигомеризации алкенов C_3 и C_4. Главными из новых процессов введения гидроксифункции являются гидроформилирование (реакция оксосинтеза) и окисление алюминийалкилов, получаемых в результате теломеризации этилена с триэтилалюминием («Альфол-процесс»).

Таблица 4.1.1. Некоторые практически ценные спирты и их применение

Спирт	Основной способ получения	Главные направления применения
MeOH	Из синтез-газа ($CO + H_2$)	Получение HCHO, MeCl и $MeCO_2H$. Растворитель, топливо, метилирование
EtOH	Гидратация этилена (этена) Ферментация	Растворитель, этилирование. Получение MeCHO и диэтилового эфира
изо-PrOH	Гидратация пропена	Растворитель. Получение Me_2CO
н-BuOH, *изо*-BuOH	Гидроформилирование пропена. Восстановление альдоля (для *н*-BuOH)	Растворители. Получение сложноэфирных растворителей и пластификаторов
Первичные спирты C_6—C_{10}	Гидроформилирование. Альдольные реакции (для *н*-BuEtCHCH$_2$OH) Окисление алюминийалкилов	Получение сложноэфирных пластификаторов
Первичные спирты C_{12}—C_{18}	Гидроформилирование. Окисление алюминийалкилов. Гидрирование жиров	Получение поверхностно-активных веществ
Вторичные спирты C_{12}—C_{18}	Аутоокисление алканов	
Циклогексанол	Аутоокисление циклогексана. Восстановление фенола	Получение капролактама

Ограниченный объем главы препятствует более глубокому рассмотрению предмета. Помимо обычных работ по органической химии, этот недостаток могут восполнить монография Моника [1] и сборник, вышедший под редакцией Патаи [2]. Обзоры по специальным вопросам нетрудно найти, пользуясь Индексом обзоров по органической химии, который издает The Chemical Society, London (сводные издания 1971 и 1976 гг.).

4.1.1.2. Общая характеристика гидроксильной группы

1) Природа химических связей и молекулярная геометрия

Формальная sp^3-гибридизация атома кислорода и присоединенного к нему атома углерода обуславливает приближенно тетраэдрическую геометрию у обоих атомов группы $>C—OH$. Средние длины связей C—O и O—H составляют соответственно 0,143 и 0,091 нм. Обе связи в значительной степени поляризованы электроотрицательным атомом кислорода. Полярность гидроксильных групп в сравнении с другими изоэлектронными группами охарактеризована в табл. 4.1.2 величинами дипольных моментов производных метана и параметрами рассчитанных моментов связей (с учетом вклада неподеленных пар). В физической органической химии индуктивный эффект гидроксильной группы, оттягивающей электроны, часто количественно выражается константами σ_I (положительное значение в соответствии с правилом Ингольда соответствует группам, дающим — *I*-эффект).

Табл. 4.1.2 содержит также данные, позволяющие сравнить стерические характеристики гидроксильной и других групп. Хотя гидроксильная и метильная группы обладают близкими объемами Ван-дер-Ваальса, эффективный размер гидроксильной группы, не имеющей сферической симметрии, меньше (в отсутствие ассоциации за счет водородных связей). Большая конформационная *свобода* гидроксильной группы отражается также в относительно низком вращательном (C—O) барьере для метанола. К существованию преимущественной конформации могут приводить также такие взаимодействия [3], как наличие внутримолекулярных во-

Таблица 4.1.2. Полярные и стерические характеристики гидроксильной и изоэлектронных групп $—XH_n$

Параметр	$—CH_3$	$—NH_2$	—OH	—F
Дипольный момент для $MeXH_n$(D) (значения для газовой фазы) [4а]	0	1 31	1,70	1,85
Момент связи для X—H(D) [4б]	0,3	1 3	1,5	—
Индуктивная константа σ_I для XH_n [4в]	—0,01	0,17	0,24	0,54
Радиус Ван-дер-Ваальса для XH_n (нм) *	0,227	0,220	0,216	0,147
Барьер вращения для $MeXH_n$ (кДж·моль$^{-1}$) [4г]	12,26	8,28	4,48	—
Значение $-\Delta G^0$ для *цикло*-$C_6H_{11}XH_n$ (кДж·моль$^{-1}$) (для аксиально-экваториального равновесия) [4д]	1,70	1,20	0,97	0,25
Стерическая константа ν для XH [4в]	0,52	0,35	0,32	0,27

* Максимальные значения, рассчитанные как сумма длины связи X—H и радиуса Ван-дер-Ваальса для H (за исключением F).

дородных связей, *гош-*(синклинальные) взаимодействия между неподеленными парами и/или полярными связями и *транс-*(антиперипланарный) эффект неподеленной пары (преимущественно *транс*-расположение неподеленных пар кислорода и α-связей С—Н). Хотя отделить стерические эффекты от других зачастую трудно, на относительно низкие стерические *требования* гидроксильной группы указывает, например, положение конформационных равновесий производных циклогексана (см. табл. 4.1.2) и барьеры вращения *трет*-бутильной группы в *трет*-BuC(OH)Me_2 (36 кДж·моль$^{-1}$) [4] и гексаметилэтане (по оценкам 40—42 кДж·моль$^{-1}$). Эффективный размер группы можно охарактеризовать величиной стерической константы ν (см. табл. 4.1.2).

(2) Физические свойства спиртов

Физические свойства низших спиртов в значительной степени определяются полярностью гидроксильной группы и ее способностью участвовать в образовании водородной связи, что приводит к относительно высоким значениям диэлектрической проницаемости, температуры кипения и растворимости в воде (табл. 4.1.3). Широкое применение спиртов в качестве растворителей и сорастворителей обусловлено именно этими физическими свойствами. Даже в случае гидрофобных высших спиртов [например, в случае гексадеканола-1: растворимость в воде при 25 °С $4{,}1\cdot10^{-6}$ % (вес.)] гидроксильная группа проявляет свое характеристическое сродство, образуя ориентированные монослои на поверхности раздела фаз воздух — вода.

Таблица 4.1.3. Физико-химические характеристики некоторых простых спиртов [4e]

Спирт	Т. пл., °С	Т. кип., °С	Плотность, г/см$^{-3}$ *	Показатель преломления *	Диэлектрическая проницаемость **	Растворимость в воде *** % (вес.)
Метиловый	—97,7	64,7	0,7866	1,3265	32,7	∞
Этиловый	—114,1	78,3	0,7850	1,3594	24,6	∞
н-Пропиловый	—126,2	97,2	0,7998	1,3837	20,3	∞
Изопропиловый	—88,0	82,3	0,7813	1,3752	19,9	∞
н-Бутиловый	—88,6	117,7	0,8060	1,3973	17,5	7,5
Изобутиловый	—108	107,7	0,7978	1,3939	17,9	10
втор-Бутиловый	—114,7	99,6	0,8026	1,3950	16,6	12,5
трет-Бутиловый	25,8	82,4	0,7812	1,3851	12,5	∞
Аллиловый	—129	97,1	0,8421	1,4090	21,6	∞
Циклогексиловый	25,2	161,1	0,9684	1,4648	15,0	3,8
Бензиловый	—15,3	205,5	1,0413	1,5384	13,1	0,08

* При 25 °С, за исключением аллилового спирта (при 30 °С)
** При 25 °С, за исключением аллилового спирта (при 15 °С) и бензилового спирта (при 20 °С)
*** При 25 °С, за исключением *втор*-бутилового и бензилового спиртов (при 20 °С)

За исключением затрудненных спиртов [(*трет*-Bu)$_2$(*изо*-Pr)COH, например] ассоциация чистых жидких спиртов или спиртов в концентрированных растворах в несвязывающихся растворителях обычно представляется как динамическое образование линейных мультимеров, в которых каждое звено вносит свой вклад в виде одной донорной и одной акцепторной связей. Энергия стабилизации составляет около 20 кДж·моль$^{-1}$. Самоассоциация подавляется в полярных связывающихся растворителях, а также при повышении температуры и разбавлении в неполярных растворителях, однако небольшие количества олигомеров продолжают существовать даже при больших разбавлениях и в газовой фазе. В последнее время изучению размеров (димеры, тримеры, тетрамеры или высшие олигомеры) и природы (линейные или циклические) таких ассоциатов посвящено большое число работ, однако результаты их весьма противоречивы.

(3) Кислотность и основность спиртов

Подобно воде простые спирты проявляют слабые амфотерные свойства. По определению Пирсона, они являются жесткими кислотами и основаниями [5]. Значения pK_a, полученные экспериментально или рассчитанные для различных спиртов в воде (табл. 4.1.4), отвечают тенденции, которую можно было ожидать,

Таблица 4.1.4. Кислотность и основность спиртов

Спирт	pK_a * (1) **	(2) ***	p$K^{\Delta}_{BH^+}$	Сродство к протону ΔΔ (кДж·моль$^{-1}$)
MeOH	15,09	15,07	—2,18	753
EtOH	15,93	15,83	—1,94	782
н-PrOH	16,1	15,92	—1,90	791
н-BuOH	16,1	15,87	—1,87	791
изо-PrOH	17,1	16,57	—1,73	806
трет-BuOH	⩾19	16,84	—1,47	828
CF_3CH_2OH	12,39	12,32	—4,35	703
$(CF_3)_3COH$	5,4	5,57	Нет данных	—

* Значения для водных растворов спиртов при 25 °С.
** Сс. [2], p. 1106.
*** Значения рассчитаны [6] по корреляции с полярной константой заместителя σ*.
Δ Значения рассчитаны по корреляции с σ*, принимая pK_{BH^+} для H_3O^+ равным −3,43 [7a]. Значение для EtOH находится в соответствии с экспериментально полученным [7б].
ΔΔ Отрицательная величина энтальпии протонирования в газовой фазе. Значение для CF_3CH_2OH взято из [7в], остальные из [10].

исходя из общепринятых *индуктивных* эффектов. Кислотность понижается группами, подающими электроны (например, алкильными), и повышается при наличии групп, оттягивающих электроны (например, галогена), что находится в соответствии с их влиянием на полярность связи О—Н и стабильность образующегося алкоксид-иона. Существует полезная корреляция, позволяющая предсказать значения pK_a по значениям полярных констант заместителя [6]. Однако недавние работы в области теории и экспе-

рименты в газовой фазе показали [7], что алканолам присущ следующий порядок изменения кислотности: третичный > вторичный > первичный > метанол.

Такой порядок и его инверсию в растворе можно объяснить на основании того, что близлежащие алкильные группы стабилизуют анионы в газовой фазе за счет *поляризуемости*, однако дестабилизуют анионы в растворе путем создания *стерических препятствий сольватации.* Это явление может быть также интерпретировано с точки зрения теории возмущений молекулярных орбиталей [8].

С точки зрения основности нет никаких противоречий между индуктивным эффектом и поляризуемостью. Как в растворе, так и в газовой фазе, порядок основности один и тот же: третичный > вторичный > первичный > метанол. Трудности получения значений pK_{BH^+} для сопряженных кислот заставляет использовать другие параметры, такие как энтальпия протонирования во фторсульфоновой кислоте [9] и в газовой фазе [10]. Относительные величины сродства к протону можно также сравнить, исходя из корреляций с такими параметрами, как полярные и индуктивные константы заместителя, потенциалы ионизации неподеленных пар кислорода, энергии связывания 1*s*-электронов кислорода и сдвиги в спектрах. Соответствующие наборы экспериментальных и расчетных данных приведены в табл. 4.1.4. Низкая основность и нуклеофильность в сочетании с высокой ионизующей способностью делают фторированные спирты, такие как CF_3CH_2OH, полезными объектами для изучения сольволиза. Основные аспекты влияния спиртовых растворителей на реакционную способность обсуждаются в обзоре Дака [11].

(4) Анализ спиртов

В лабораторной практике классические методы [12] обнаружения, характеристики и определения гидроксильных групп в большой степени заменяются современными спектроскопическими методами, наиболее характерные особенности которых будут отмечены.

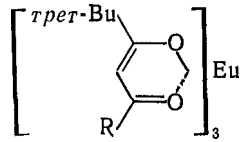
Наличие в соединении спиртовой гидроксильной группы обычно устанавливают из инфракрасного спектра. Форма и положение полосы валентных колебаний О—Н чувствительны к наличию водородной связи (и к типу структуры). Межмолекулярная ассоциация дает широкую полосу (3200—3400 $см^{-1}$), внутримолекулярная ассоциация — узкую полосу (3450—3550 $см^{-1}$), не зависящую от разбавления раствора, а свободная группа О—Н — узкую полосу, зависящую от разбавления (3590—3650 $см^{-1}$). При благоприятном стечении обстоятельств последняя, а также полосы сопряженных деформационных колебаний О—Н и валентных колебаний С—О (1050—1410 $см^{-1}$) могут быть использованы для классификации спирта [13].

Спектр ^1H ядерного магнитного резонанса соединения часто одновременно указывает как на наличие, так и на положение гидроксильной группы. За счет образования межмолекулярных водородных связей и быстрого обмена гидроксильный протон обычно дает широкий синглет, химический сдвиг которого (0,5—4,5 $млн^{-1}$ в сторону слабых полей относительно протонов тетраметилсилана) сильно зависит от растворителя, концентрации и температуры. Его распознавание облегчается тем, что он сдвигается в сторону сильных полей при разбавлении раствора несвязывающимся растворителем, в сторону слабых полей при прибавлении кислоты и исчезает в результате дейтериевого обмена с ^2H_2O. Ожидаемую мультиплетность сигнала для первичных и вторичных спиртов можно наблюдать в условиях, препятствующих обмену протона, например при исключительно высокой степени очистки спирта, существовании внутримолекулярного водородного связывания и в разбавленных растворах в сильно связывающемся растворителе, таком как диметилсульфоксид (ДМСО). В случае растворов алициклических спиртов в ДМСО значения химического сдвига и константы расщепления можно использовать для установления конфигурации [14].

Положение гидроксильной группы можно определить также на основании ее дезэкранирующего действия на соседние протоны. Интерпретацию спектров ^1H-ЯМР сложных спиртов в значительной степени может облегчить увеличение сдвига в сторону слабых полей при ассоциации гидроксильной группы с парамагнитными реагентами — обычно производными Eu(III) (**16а**) и (**16б**), которые являются жесткими кислотами Льюиса [15]. Находят применение и другие лантанидные сдвигающие реагенты, например празеодимовый аналог (**16а**) дает сдвиг в сторону сильных полей, тогда как соединения иттербия являются перспективными в приложении к бурно прогрессирующей спектроскопии ^{13}C-ЯМР. Как и в спектрах ^1H-ЯМР, влияние гидроксильной группы на резонансы ^{13}C наибольшее в α-положении, причем сигнал такого атома углерода имеет химический сдвиг 50—70 $млн^{-1}$ в сторону слабых полей относительно тетраметилсилана. Было предпринято систематическое изучение спектров ^{13}C-ЯМР простых спиртов [16]; эти данные позволили прояснить геометрические и стереохимические влияния в алициклических соединениях [17].

Образование производных, служащее составной частью классического подхода к идентификации соединения, сохраняет свое значение для хроматографии и спектроскопии спиртов. Большую пользу применительно к ЯМР приносят реакции этерификации, О-алкилирования и ацеталирования, позволяющие получить информацию о структуре из различных резонансов введенных групп или из сдвигов резонансов остатка спирта (главным образом α-атомов углерода или водорода). Из сложных эфиров чаще всего используют соединения типа (**17**) и (**18**), но более чувствительными для определения гидроксильных групп являются триметил-

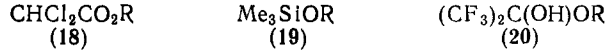
силильные эфиры (**19**) и аддукты с гексафторацетоном (**20**), позволяющие применять спектры ^1H- и ^{19}F-ЯМР.



(**16а**) Eu(dpm)$_3$, R = *трет*-Bu
(**16б**) Eu(fod)$_3$, R = $CF_3CF_2CF_2$

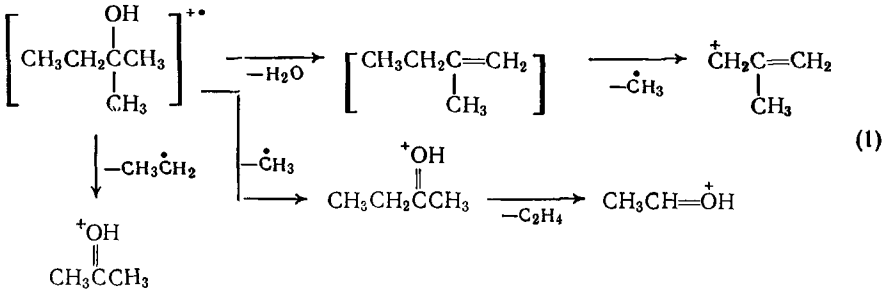


(**17**)



(**18**) (**19**) (**20**)

Масс-спектры спиртов, полученные методом электронного удара, характеризуются главным образом α-разрывом, элиминированием воды и элиминированием алкена. Эти процессы показаны на схеме (1) на примере фрагментации 2-метилбутанола-2. Потеря воды в случае высших спиртов обычно осуществляется за счет 1,4-элиминирования. Интенсивно изучаются процессы, происходящие в циклических и ненасыщенных спиртах [18]. Поскольку спирты дают небольшой пик молекулярного иона или вообще не дают его, а также имеют тенденцию подвергаться *термической* дегидратации, полезно использовать летучие производные типа (**19**). Их масс-спектры обычно содержат хорошо различимые пики молекулярного иона или непосредственно соответствующего ему фрагмента (например, *M* —15 для триметилсилиловых эфиров, *M* —57 для *трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров). Альтернативным решением проблемы определения молекулярной массы может служить применение более мягкой спектрометрической техники с химической ионизацией или с использованием ионизации и десорбции полем.



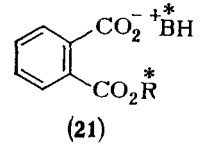
(1)

(5) Хиральные спирты

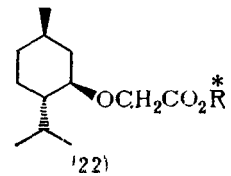
В химии спиртов особое место занимают стереохимические проблемы. При работе с природными вторичными и третичными спиртами часто бывает необходимо определить конфигурацию α-атома углерода, а в синтезе не менее важными являются задачи предотвращения рацемизации или разделения рацематов.

Рацемические спирты обычно разделяют путем получения и разделения (фракционной кристаллизацией или хроматографией) диастереомерных производных [19]. Наиболее широко используют алкалоидные соли кислых фталатов (**21**), однако с успехом используются и многие другие производные, например (**22**) и (**23**). Среди других методов следует отметить кинетическое разделение (преимущественное образование или распад одного диастереомера) и прямую хроматографию рацематов (в присутствии оптически активного соединения), однако для препаративных целей эти методы представляют меньший интерес.

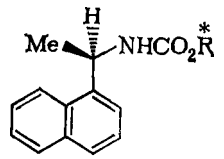
При рассмотрении методов установления конфигурации мы ограничимся лишь новыми достижениями, представляющими общую ценность. Применение спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии к алициклическим спиртам и классические методы, основанные на химических взаимопревращениях, асимметрических синтезах (например, использование правила Прелога для присоединения по Гриньяру к хиральным эфирам фенилглиоксиловой кислоты) и использовании правил вращения (например, правило Брюстера для хиральных бензоатных эфиров) достаточно полно рассмотрены в стандартных работах по стереохимии и установлению структуры. Изучение хироптических свойств насыщенных спиртов ограничено отсутствием удобного хромофора, хотя ниже 200 нм для них обнаружены значительные эффекты Коттона. Более полезным оказывается свойство хиральных спиртов вызывать круговой дихроизм в электронных переходах некоторых металлов. Для установления конфигурации применяются лантанидный реагент (**16б**) и гексафторацетилацетонат меди (II). Пространственная структура (**24**) отвечает изомерам, дающим с последним реагентом отрицательный эффект Коттона при ≈333 нм (S — малая, M — средняя, L — большая группа) [20].



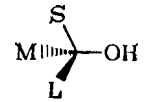
(**21**)



(**22**)



(**23**)



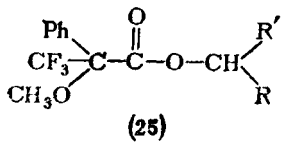
(**24**)

Группы: S – малая
M – средняя
L – большая

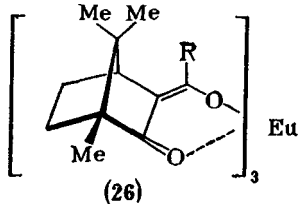
Широко используемый метод Хоро включает частичное кинетическое разделение (±)-2-фенилмасляного ангидрида в процессе этерификации хиральным спиртом [21]. Спирты с конфигура-

цией (24; S = H) быстрее реагируют с (*S*)-ацильной группой, в результате чего образуется энантиомерный избыток (—)-(*R*)-кислоты. В высокочувствительном варианте метода избыток ангидрида реагирует с (+)-(*R*)-1-фенилэтиламином (без кинетического разделения) и с помощью газо-жидкостной хроматографии определяется соотношение образующихся диастереомерных амидов.

Спектроскопия ЯМР вносит значительный вклад в определение энантиомерного состава и конфигурации. Специфические различия в спектрах компонентов диастереомерных пар сложных эфиров различных кислот были отмечены несколькими группами исследователей. Наиболее полно изучены стереохимические соотношения для эфиров (25) 2-трифторметил-2-метоксифенилуксусной кислоты (реагент Мошера) [22]. Привлекательность этих сложных эфиров (25) объясняется доступностью конфигурационных моделей, учитывающих относительные химические сдвиги ^{19}F и ^{1}H (как в метокси-, так и алкильной группе), связанных с двумя хиральными центрами. Еще более удобной является интерпретация различий в спектрах энантиомеров в асимметрическом окружении, которое обеспечивается использованием хирального растворителя или хирального сдвигающего реагента. При изучении сольватации диастереомеров Пиркл установил, что в случае алкиларилметанолов в (+)-1-(1-нафтил)этиламине резонанс α-водорода для энантиомера с конфигурацией (24) находится в более слабом поле. Позднее основное внимание было привлечено к использованию хиральных сдвигающих реагентов, дающих прекрасное различение. Такие реагенты, как например, производные камфоры (26), исключительно эффективны для определения энантиомерного состава частично разделенных спиртов, однако корреляции между спектральными и конфигурационными характеристиками справедливы, по-видимому, только для родственных соединений [23].



(25)



(26)

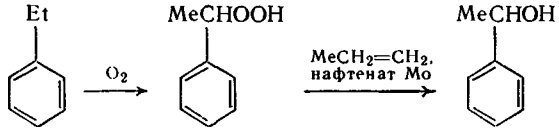
4.1.1.3. Методы получения

Этот раздел представляет собой попытку суммировать наиболее важные общие и специфические методы получения спиртов с минимальными комментариями. Более обширные сведения содержатся в таких энциклопедических изданиях, как «Родд» и «Губен-Вейль», а также в книгах Бюлера и Пирсона [24]. Текущая литература освещается в таких изданиях, как «Theilheimer», Annual Reports, Specialist Periodical Reports of the Chemical Society, London, Annual Reports in Organic Synthesis, а также в кратких обзорах Харрисона и Харрисона [25].

(*1*) *Общие методы получения спиртов*

(а) Окисление углеводородов. Прямое окисление неактивированных связей C—H до C—OH может быть осуществлено различными путями, однако эта реакция обычно не используется. В общем случае эффективное небиологическое окисление может быть достигнуто только для симметричных углеводородов (например, циклогексана) или соединений, содержащих третичный, аллильный или бензильный атом водорода.

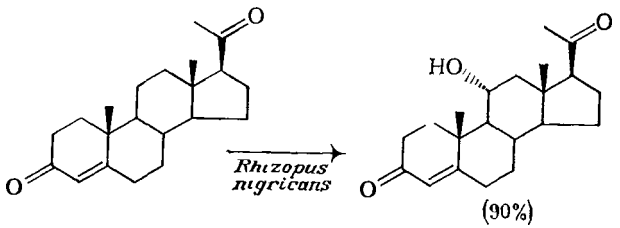
Для аутоокисления характерна атака радикала (генерируемого химическим, термическим или фотохимическим путем) на молекулярный кислород в основном состоянии ($^3\Sigma$). Реакция катализируется одноэлектронными окислительно-восстановительными реагентами (обычно используются соли или комплексы переходных металлов Co, Cu, Fe, Mn, Rh и Ir) и протекает с разложением образующегося гидропероксида. Реакции, используемые в промышленности (см. табл. 4.1.1), обычно проводятся в жидкой фазе при умеренных температурах и давлении. В процессе Халкона восстановление гидропероксида [схема (2)] сочетается с получением пропеноксида. В реакции Башкирова (аутоокисление в присутствии борной кислоты) образование эфиров борной кислоты, предохраняющее от дальнейшего окисления, дает возможность увеличить выход вторичных спиртов.



(2)

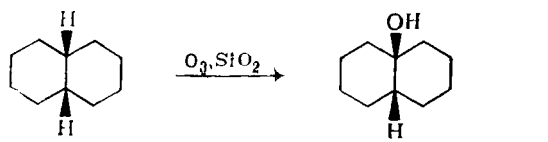
Способность микроорганизмов использовать молекулярный кислород для селективного гидроксилирования, в частности стероидов и других циклических соединений, подтверждена во многих случаях; с точки зрения химиков, они становятся все более заманчивыми реагентами [26]. Эффективное превращение прогестерона в его 11α-гидроксипроизводное [уравнение (3)] служит первым применением такого подхода в промышленности. Действующие при этом ферменты, называемые монооксигеназами или оксидазами со смешанными функциями, катализируют включение одного атома молекулярного кислорода; превращение протекает с сохранением конфигурации. Пониманию механизма и стимулированию действия оксигеназ должны способствовать многочисленные работы по «активированию» молекулярного кислорода [27]. Активация, обычно представляемая как превращение O_2 в электрофильные пероксидные производные, может иметь место в некоторых комплексах переходный металл — O_2 [28] и

достигаться формально двухэлектронным восстановлением, например в системе железо (II) — ЭДТА — аскорбиновая кислота (реагент Уденфренда). Однако следует заметить, что результаты, получаемые при использовании подобных модельных систем, имеют значение в основном для изучения механизма реакций.

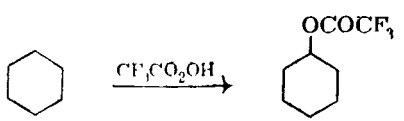


(90%) (3)

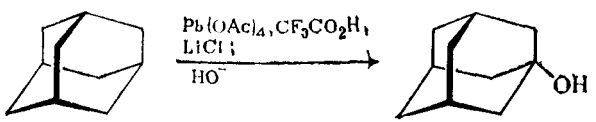
Хотя распространенные окислители, такие как хромовая кислота и щелочной перманганат, способны селективно с высокой степенью сохранения конфигурации окислять третичную группировку C—H в насыщенных углеводородах, при их использовании серьезной проблемой является сверхокисление [29], что заставляет вести поиски лучших реагентов [30]. Примеры некоторых последних достижений приведены в уравнениях (4)—(6). Мягким и селективным реагентом для получения в небольших количествах третичных спиртов служит озон, адсорбированный на диоксиде кремния [уравнение (4)]. Для окисления связей C—H, лежащих в голове мостиков, эффективен ацетат свинца (IV) в трифторуксусной кислоте [уравнение (6)]. Напротив, трифторперуксусная кислота оказалась многообещающим реагентом для окисления вторичных связей C—H [уравнение (5)], в частности в ациклических соединениях, содержащих электроотрицательные группы (которые препятствуют близкому по отношению к ним гидроксилированию) [30г].



(99%) (4)



(78%) (5)

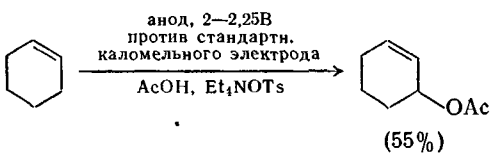


(89%) (6)

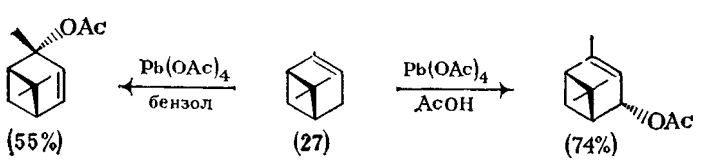
Легкое аллильное окисление алкенов обычно осложняется возможностью нескольких мест атаки и образованием продуктов перегруппировок. Важной группой формально схожих, но отличных по механизму реакций является ацилоксилирование с последующим гидролизом или восстановлением образующихся сложных эфиров. В ряде случаев хорошие выходы получаются при реакции алкена с эфирами перкислот, катализируемой медью (I) (реакция Хараша — Сосновского [31]). Терминальные алкены дают главным образом 3-ацилоксипроизводные [уравнение (7)], однако с другими классами чаще происходят перегруппировки.

$$EtCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{AcOOBu\text{-}трет,\ CuCl} \underset{(78\%)}{EtCH(OAc)CH{=}CH_2} + \underset{(11\%)}{EtCH{=}CHCH_2OAc} \quad (7)$$

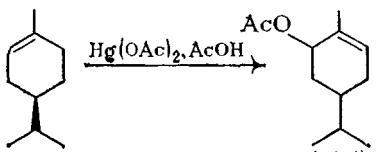
Возможны анодное ацетоксилирование [уравнение (8)] и реакции с ацетатами различных металлов [32]. В последнем случае при некоторых бензильных и аллильных замещениях эффективным оказывается ацетат свинца (IV), например схема (9) для α-пинена (**27**), однако выходы для ациклических алкенов обычно невысоки [32, 33]. Более гладко замещение протекает по реакции Трейбса [уравнение (10)], включающей обработку более мягким реагентом — ацетатом ртути(II). Вторичные ацетаты получаются практически исключительно из алкенов-1, если они берутся в избытке, тогда как при избытке реагента в равновесии преобладают более стабильные первичные ацетаты. Другим хорошо зарекомендовавшим себя реагентом для селективного аллильного окисления является диоксид селена; преимущественные направления замещения при его использовании достаточно подробно описаны [34].



(55%) (8)



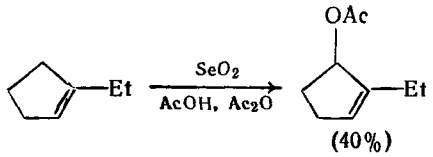
(55%) (27) (74%) (9)



(80%) (10)

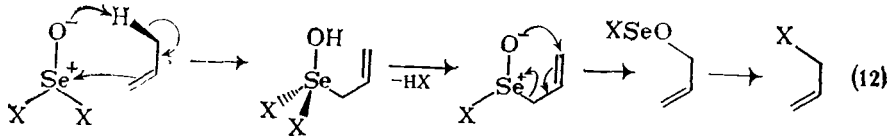
смесь рацематов

Хотя спирты могут получаться непосредственно в результате реакций в присутствии воды, обычно предпочитают получать их через ацетаты [уравнение (11)]. Механизм реакции спорен, но



(11)

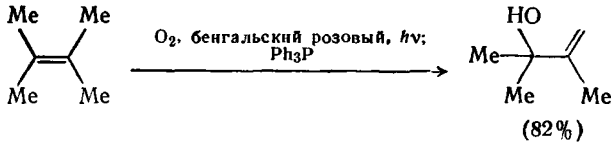
недавние исследования Шарплеса позволили установить, что за присоединением по двойной связи следует элиминирование, [2,3]-сигматропная перегруппировка промежуточной аллилселениновой кислоты и сольволиз эфира селенистой кислоты [схема (12)].



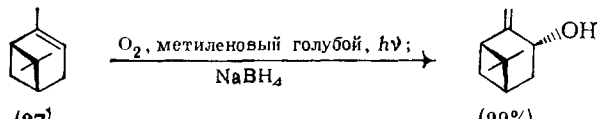
(12)

X = OH или OAc

Интересным развитием аллильного окисления служит использование синглетного молекулярного кислорода ($^1\Delta$) как в лабораторной практике, так и в промышленности [35]. Фотооксигенирование, сенсибилизированное красителем (например, бенгальским розовым, флуоресцеином, метиленовым голубым), является наиболее часто применяемым вариантом, однако реагент может быть получен и другими путями, в частности термическим разложением аддукта трифенилфосфита с озоном или по реакции гипохлорита натрия с пероксидом водорода. В результате часто достигаются прекрасные выходы аллильных гидропероксидов и производных спиртов [схемы (13) и (14)], а продукты, полученные этим методом, не всегда удается получить другими путями. Реакцию применяют в промышленности как 1-ую стадию получения (28) из цитронеллола (29). Характеристики реакции, включая сдвиг

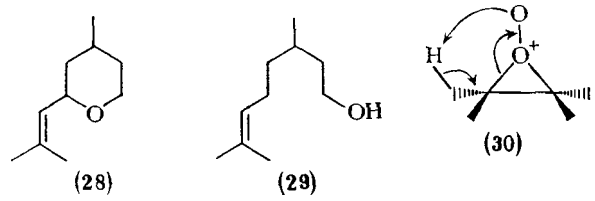


(13)

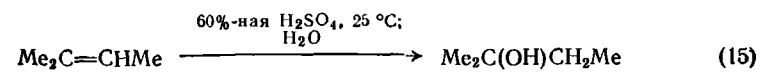


(14)

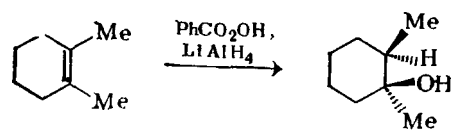
двойной связи и стереоспецифическое отщепление аллильного атома водорода, четко отличают ее от радикального аутоокисления и находятся в соответствии с еновым механизмом [аналогично первой стадии на схеме (12)] или с образованием пероксиранового интермедиата (30).



(б) Реакции присоединения алкенов. Реакции этой категории дают наиболее важные пути для получения спиртов как в промышленности, так и в лабораторной практике. Катализируемая кислотой гидратация несимметричных алкенов, прямая или через образование и гидролиз алкилсульфатов, следует правилу Марковникова [схема (15)]. Однако ценность этой реакции для получения вторичных и третичных спиртов ограничена отсутствием стереоспецифичности и хорошо известными перегруппировками, которые вытекают из механизма образования и превращения иона карбения. Эти проблемы, а также использование сильно кислых сред, можно обойти альтернативным двухстадийным превращением через оксиран, приводящим в итоге к *анти*-гидратации [схема (16)]. Аналогичные достоинства характеризуют и гидратацию простых алкенов через оксимеркурирование-демеркурирование. Для этой последовательности превращений разработан очень удобный и эффективный режим [36], при котором металлорганический аддукт восстанавливается без выделения [схема (17)]. Потенциально возможные побочные реакции сводятся к минимуму за счет большой скорости оксимеркурирования и поддержания низкой температуры реакции (25 °C или ниже). Заметную чувствительность реакции к стерическим факторам можно проиллюстрировать образованием *экзо*-спирта из норборнена



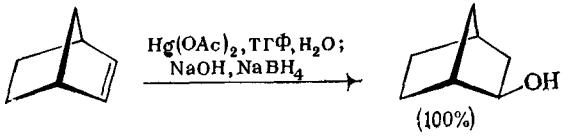
(15)



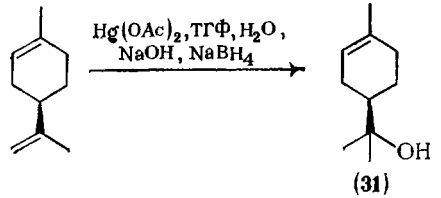
(16)

$$Me_3CCH{=}CH_2 \xrightarrow{\substack{Hg(OAc)_2,\ ТГФ,\ H_2O;\\ NaOH,\ NaBH_4}} Me_3CCH(OH)CH_3 \quad (94\%) \qquad (17)$$

[уравнение (18)] и преимущественной реакцией дизамещенной экзоциклической двойной связи при моногидратации лимонена [уравнение (19)]. Хотя группа Брауна сообщала о 70%-ном выходе спирта (**31**) [37а], другие исследователи отмечали большие потери продукта за счет дальнейшей реакции [37б].



(18)



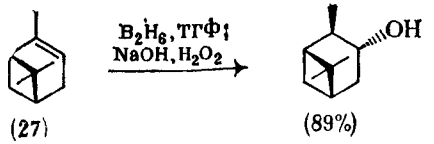
(19)

(**31**)

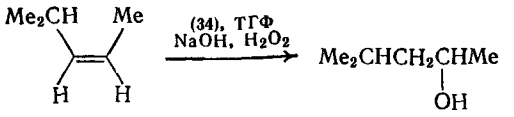
Приведенные выше методы гидратации по правилу Марковникова дополняются близким и эффективным методом гидроборирования-окисления с обратной региоселективностью. Ход реакции [38] диборана с простым алкеном и окисления триалкилборана без выделения показан на схеме (20). Дополнительные особенности *син*-присоединения по менее затрудненной стороне двойной связи и отсутствие перегруппировки показаны на примере гидратации α-пинена [схема (21)]. Реакция диборана с затрудненными алкеном, подобным α-пинену, может протекать только до моно- или диалкилборана, который затем используется в качестве менее реакционноспособного и более селективного гидроборирующего агента Заслуживают внимания такие примеры подобных реагентов, как тексилборан (**32**), дисиамилборан (**33**) и 9-борабицикло[3.3.1]нонан (**34**). Реагент (**34**) представляет собой кристаллическое вещество с высокой устойчивостью к нагреванию и удовлетворительной стойкостью на воздухе; он обладает исключительной региоселективностью [уравнение (22)]. Реагент (**33**) гораздо более чувствителен к стерическим влияниям и гораздо менее к электронным (полярным); его использование для селективной моногидратации показано в уравнении (23).

$$n\text{-BuCH}{=}CH_2 \xrightarrow[\text{диглим}]{B_2H_6} [R_3B] \xrightarrow[H_2O_2]{NaOH} \underbrace{n\text{-BuCH}_2CH_2OH}_{(94\%)} + \underbrace{n\text{-BuCH(OH)Me}}_{(6\%)} \quad (20)$$

распределение изомеров (общий выход 95%)

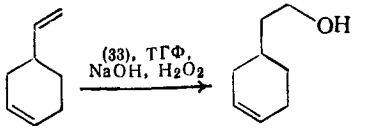


(**27**) (89%) (21)



(22)

селективность 99,8% (общий выход >97%)

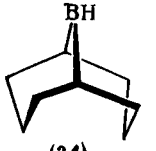


(72%) (23)

Действие полярного фактора для селективного гидроборирования можно использовать, применяя эфират монохлорборана (**35**), который из гексена-1 дает свыше 99,5% спирта с присоединением против правила Марковникова по сравнению с 94% при использовании борана в тетрагидрофуране или диметиловом эфире диэтиленгликоля (диглиме) [см. уравнение (20)]. Среди других новшеств в активно развивающейся области гидроборирования следует отметить введение в качестве стабильного концентрированного и многостороннего заменителя BH_3·ТГФ комплекса боран-диметилсульфид (**36**) и дигидрата N-оксида триметиламина вместо щелочного пероксида водорода для окисления органоборанового аддукта.

$Me_2CHCMe_2BH_2$ (**32**)

$(Me_2CHCHMe)_2BH$ (**33**)



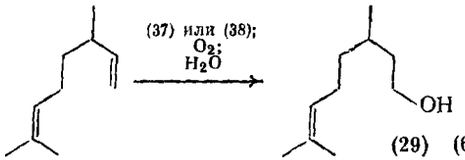
(**34**)

$Et_2O{\cdot}BH_2Cl$ (**35**)

$Me_2S{\cdot}BH_3$ (**36**)

Хотя и для других металлорганических гидридов известны реакции, аналогичные гидроборированию (например, гидроалюминирование, гидростаннирование и, недавно, гидроцирконирование), они не смогли приобрести хотя бы сравнимой ценности в синтезе. Гидроалюминирование обладает такой же регио- и стереоселективностью, как и гидроборирование, однако протекает с бо́льшими трудностями, Достоинством его служит легкость протекания

реакций замещения триалкилаланов (например, замещения изобутена из *изо*-Bu_2RAl на алкен субстрата), вследствие чего в качестве реагентов можно использовать как диизобутил- (37), так и триизобутилалюминийгидрид (38), [схема (24)], а также легкость окисления продуктов на воздухе.



(29) (60%) (24)

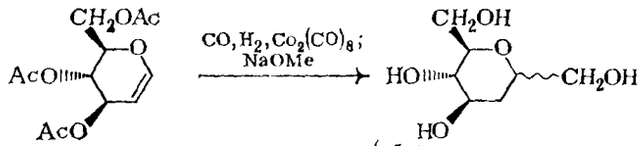
Как отмечалось выше (см. табл. 4.1.1), основным промышленным методом получения *н*-алканолов-1 служит теломеризация этилена с триэтилалюминием по Циглеру с последующим аутоокислением.

С этим методом конкурирует промышленный процесс гидроформилирования-восстановления, который также начинается с гидрометаллирования алкена путем *син*-присоединения, тогда как стадия образования гидроксильной группы в действительности представляет собой гидрирование карбонила. Реакция протекает под давлением в присутствии в качестве катализатора металла VIII группы — обычно $Co_2(CO)_8$ — и из *н*-алкенов-1 дает главным образом неразветвленные спирты [схема (25)].

$$RCH{=}CH_2 \xrightarrow{CO,\ H_2,\ Co_2(CO)_8;\ H_2,\ \text{катализатор}} \underbrace{RCH_2CH_2CH_2OH}_{3} + \underbrace{RCHMeCH_2OH}_{1} \quad (25)$$

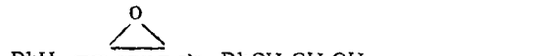
распределение изомеров

Полагают [39], что в действительности катализатором является гидридопроизводное, такое как $CoH(CO)_4$ или $CoH(CO)_3$. Фосфинсодержащие катализаторы, такие как $(н\text{-}Bu_3P)_3CoH(CO)_3$, более стабильны. Они работают при меньших давлениях, эффективнее как катализатор при гидрировании, что позволяет осуществлять процесс в одну стадию, и кроме того, обладают большей региоселективностью, вследствие чего дают большую пропорцию неразветвленного спирта. Значительный интерес представляют также катализаторы на основе родия [40], например $(Ph_3P)_3RhH(CO)$. Хотя гидроформилирование главным образом применяется в промышленности, оно находит также использование и в лабораторной практике, включая синтезы углеводов, например по схеме (26) [41].

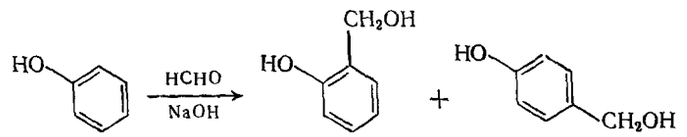


(оба эпимера в равных количествах) (26)

(в) Реакции замещения (гидроксиалкилирование) алкенов и аренов. Такие реакции, включающие карбонильные соединения или циклические простые эфиры, имеют гораздо более ограниченное поле применения в синтезе. Даже в случае простых оксиранов и оксетанов выходы в реакции Фриделя — Крафтса невелики, например уравнение (27). Более важна реакция Ледерера — Манассе [уравнение (28)], в которой фенол гидроксиметилируют обработкой формальдегидом, обычно в присутствии щелочи при низкой температуре. За исключением реакции Принса (см. разд. 4.1.2.3), реакции формальдегида с алкенами мало изучены. Тем не менее из соответствующих алкенов с хорошими выходами получают гомоаллиловые спирты, как в случае метиленциклогексана

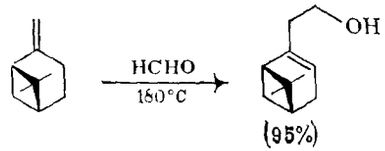


(60%) (27)

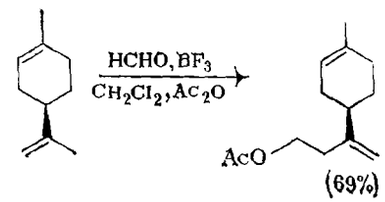


(суммарный выход обоих изомеров 80%) (28)

или β-пинена [уравнение (29)] путем термической или катализируемой кислотой еновой реакции [42] (формальное замещение). Главным продуктом, получаемым из лимонена в результате реакции, катализируемой кислотой Льюиса и протекающей в мягких условиях, служит экзоциклический аддукт [уравнение (30)].



(95%) (29)



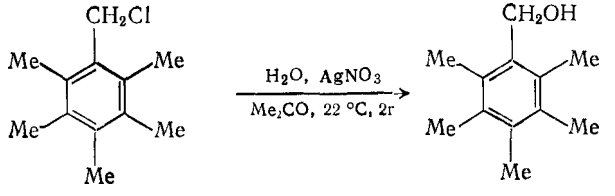
(69%) (30)

(г) Гидролиз и родственные реакции. Примеры реакций такого типа приведены в уравнениях (31) — (39). Препаративное значение гидролиза алкилгалогенидов и эфиров сульфокислот не

сравнимо с важностью этих нуклеофильных замещений для изучения механизмов реакций. Превращение галогенидов применяется главным образом для веществ, получаемых непосредственно из углеводородов. Водная щелочь удовлетворительно гидролизует простые первичные галогениды в соответствии с механизмом S_N2 [уравнение (31)], однако для реакционноспособных галогенидов (например, Ar_3CCl) и галогенидов, легко подвергающихся элиминированию (например, R_2CClCH_2R), необходимо использование более мягких реагентов [например, разбавленные растворы карбоната натрия, оксид серебра(I) или вода]. Легче реакции протекают в присутствии инертного сорастворителя или катализатора фазового переноса [43] и в присутствии электрофильного катиона, обычно соединения серебра(I) {уравнение (32)} или ртути(II) {уравнение (33)} [44].

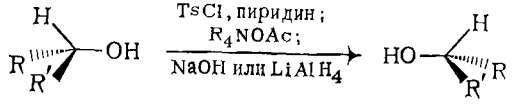
Конкурирующее элиминирование может быть сведено к минимуму следующей двухстадийной последовательностью: замещение слабоосновным карбоксилат-анионом (обычно ацетат или формиат в виде соли щелочного металла или четвертичной аммонийной соли), а затем гидролиз или восстановление образующегося сложного эфира. Этот метод удобен также для эпимеризации хиральных вторичных спиртов [уравнение (34)]. Более экзотические производные спиртов (например, соли алкоксибензотиазолия [45]), которые вступают в реакции S_N2-замещения и поэтому пригодны для эпимеризации, описаны в разд. 4.1.1.4. Другой более прямой и новой на сегодня альтернативой стадии замещения

$$Me_2CHCH_2CH_2Cl \xrightarrow[100\ ^\circ C]{\text{водн. NaOH}} Me_2CHCH_2CH_2OH \qquad (31)$$



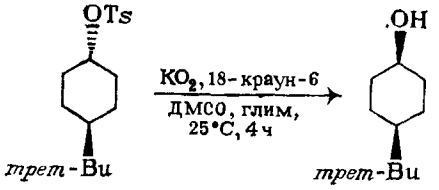
(32)

$$н\text{-}C_6H_{13}CHBrCH_3 \xrightarrow[\text{глим, 25 °C, 1 ч}]{H_2O,\ Hg(ClO_4)_2} н\text{-}C_6H_{13}CH(OH)CH_3 \quad 88\% \qquad (33)$$



(34)

может служить использование ион-радикала супероксида, являющегося очень сильным нуклеофилом [46]. Реакция супероксида калия с галогенидом или сульфонатом в ДМСО прямо приводит к образованию спирта [уравнение (35)], поскольку промежуточный гидропероксид восстанавливается растворителем. В результате даже в случае вторичных аллильных производных возможна чистая инверсия [46б].



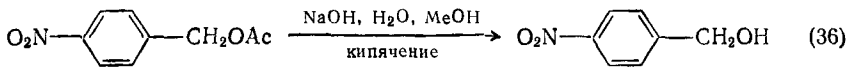
(35)

Образование или регенерация спиртовых групп гидролизом эфиров карбоновых кислот является обычной операцией. Достаточно эффективен гидролиз водной или водно-спиртовой щелочью [уравнение (36)]. В более мягких условиях протекает алкоголиз, катализируемый либо основанием (алкоксидом или аммиаком), либо кислотой (минеральной или кислотой Льюиса). Сложные

Таблица 4.1.5. Основные методы и реагенты для восстановления карбонильных соединений и оксиранов

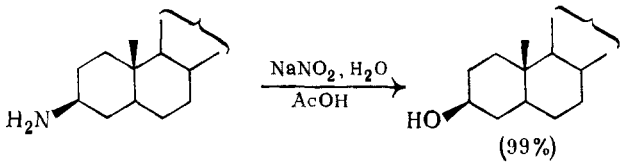
Метод		Характерные реагенты
Каталитическое гидрирование	Нерастворимые катализаторы [47а]	Pt, Ru, Pd, Ni Рене, $CuCr_2O_4$
	Растворимые катализаторы [47б]	$[(PhMe_2P)_2RhH_2(ДМФ)_2]ClO_4$, $(Ph_3P)_3IrH_3$—AcOH, $(Ph_3P)RhCl(C_8H_{12})$ — $NaBH_4$
Каталитический перенос водорода [47в]	Растворимые катализаторы	$IrCl_4$ — $(MeO)_3P$, $(Ph_3P)_3RhCl$, $(Ph_3P)_3RuCl_2$, $(Ph_3P)_3CoH_3$
	Доноры водорода	*изо*-PrOH, *н*-Pr_3N, 2,5-дигидрофуран
Каталитическое гидросилилирование [49]	Растворимые катализаторы	$(Ph_3P)_3RhCl$, $(Ph_3P)_3RuCl_2$
	Органосиланы	Et_2SiH_2, Ph_2SiH_2, $PhMe_2SiH$
Ионное гидрирование [50]	Катализаторы	CF_3CO_2H, H_2SO_4, HCl, $ZnCl_2$, BF_3
	Органосиланы	Et_3SiH, *н*-$BuSiH_3$
Восстановление гидридами металлов [47, 47г]	Алюмогидриды [47д]	$LiAlH_4$, $LiAlH(OR)_3$(R = Me, Et, *трет*-Bu), $NaAlH_2Et_2$, $NaAlH_2(OCH_2CH_2OMe)_2$
	Борогидриды [47е]	MBH_4(M = Na, Li, Zn/2 или *н*-Bu_4N), MBH_3CN(M = Na, Li или *н*-Bu_4N), $NaBH_2S_3$, $LiBHR_3$ (R = Et, *втор*-Bu или *изо*-PrCHMe), $KBHR_3$ (R = *втор*-Bu, *О-изо*-Pr),
	Бораны [61]	$BH_3 \cdot ТГФ$, $BH_3 \cdot Me_2S$, бораны (32)—(34)
	Аланы [47ж, 63]	AlH_3, $AlHCl_2$ *изо*-Bu_2AlH, $Al_2H_3(OCH_2CH_2OMe)_3$
	Станнаны [47з]	R_3SnH, R_2SnH_2(R = *н*-Bu или Ph)
Восстановление по Меервейну — Понндорфу — Верлею и родственные реакции.		*изо*-PrOH — *изо*-PrOM (M = Al/3 или Li), *изо*-PrOH—Al_2O_3, *изо*-Pr_2NLi, алан (48), комплекс (49), RMgX (затрудненный), *изо*-Bu_3Al,
Восстановление растворенными и растворяющимися металлами [47]		Na-EtOH (по Буво — Блану), Na или Li—NH_3—ROH (по Берчу), Li—RNH_2 (R = Me, Et, *н*-Pr или $NH_2CH_2CH_2$; по Бенкезеру)

эфиры, в которых карбонильная группа затруднена для нуклеофильной атаки, могут расщепляться путем разрыва связи алкил-кислород [например, при использовании *трет*-BuOK в горячем ДМСО, LiI в горячем диметилформамиде (ДМФ) или *н*-PrSLi в гексаметилфосфотриамиде (ГМФТ) при комнатной температуре], однако в синтезах спиртов с этим сталкиваются редко.

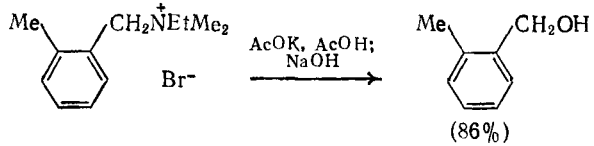


(71%) (36)

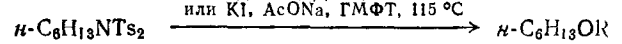
Способы получения спиртов из аминов, как правило, являются второстепенными. Потенциальная сложность алифатического диазотирования ограничивает препаративное использование метода лишь некоторыми бензильными и алициклическими аминами. Заметно успешнее реакция протекает с соединениями, в которых аминогруппа занимает экваториальное положение в жесткой молекуле, например в 3β-холестаниламине [уравнение (37)]. Другие методы включают нуклеофильное замещение в четвертичных солях аммония [уравнение (38)] и сульфонимидах [уравнение (39)], не подверженных предпочтительному элиминированию.



(99%) (37)



(86%) (38)



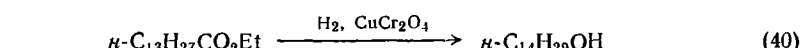
н-$C_6H_{13}NTs_2$ → *н*-$C_6H_{13}OR$ (39)

(98% при R = H или HCO и > 95% при R = Ac)

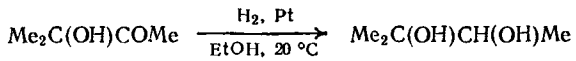
(д) Восстановление карбонильных соединений и циклических простых эфиров. Восстановительное образование гидроксильной группы из других кислородсодержащих функциональных групп является одним из наиболее распространенных и привлекательных методов. Его значимость отражается в лавине публикаций о новых реагентах и изучении механизмов превращений. Наиболее используемыми предшественниками спиртов служат альдегиды, кетоны, кислоты, сложные эфиры и оксираны. Примеры их восстановления [уравнения (40)—(66)] сгруппированы в соответствии с основными методами, которые уже применяются или находятся в стадии исследования (табл. 4.1.5). Неоправданная краткость

приведенного ниже обсуждения может быть объяснена наличием более полных источников в различных разделах данной книги и в приводимых ссылках.

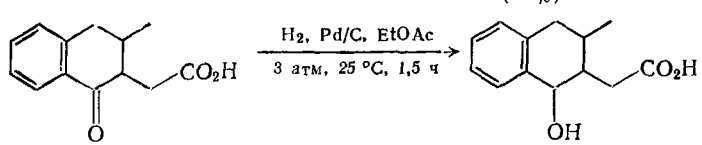
Каталитическое гидрирование монооксида углерода над катализаторами на основе Cr—Zn или Cu служит основным путем получения метанола, а гидрирование альдегидов и сложных эфиров лежит в основе многих других промышленных процессов (см. табл. 4.1.1). В лабораторной практике восстановление простых альдегидов и кетонов проходит гладко и эффективно, однако его применение в значительной степени ограничено обычно гораздо большей легкостью гидрирования кратных алкеновых и алкиновых связей, необходимостью исключить гидрогенолиз бензильных производных и переменной стереоселективностью восстановления алициклических кетонов. Типичные примеры гетерогенного восстановления представлены уравнениями (40)—(42), тогда как в уравнении (43) приведен исключительный случай, когда карбонильная группа селективно восстанавливается в присутствии двойной связи. Ни один из методов гомогенного гидрирования, основанных главным образом на органофосфинсодержащих комплексах родия, иридия или рутения, до сих пор не нашел устойчивого применения; главное приложение его находится, очевидно, в области асимметрического гидрирования (см. разд. 4.1.1.3).



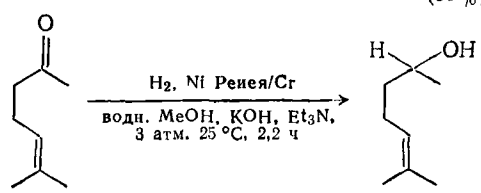
(98%) (40)



(88%) (41)



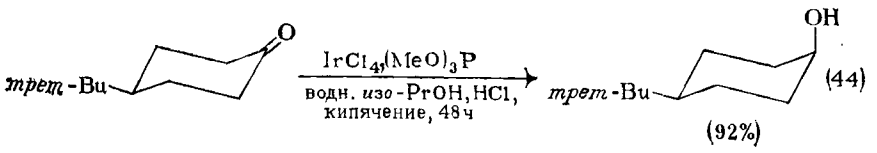
(99%) (42)



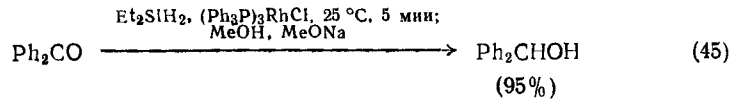
(89%) (43)

В последнее время развивается также гомогенный катализ восстановления через гидросилилирование и путем переноса водорода из органического донора. Восстановление кетонов путем переноса водорода обычно протекает медленно, однако обеспечивает

высокую степень стереоселективности. Прекрасные выходы аксиальных спиртов получают при восстановлении незатрудненных циклогексанонов [уравнение (44)] и 3-оксостероидов над катализатором Хенбеста на основе иридия. В качестве донора водорода чаще всего используют изопропанол, однако для этой цели могут служить и многие другие соединения [48]. Гомогенное гидросилилирование альдегидов и кетонов часто можно быстро осуществить в присутствии катализатора Уилкинсона $[(Ph_3P)_3RhCl]$; окончательно восстановление завершается путем легкого гидролиза силилового эфира {схема (45)} [49]. Как и в случае гомогенного гидрирования, реакция главным образом используется как метод асимметрического синтеза.

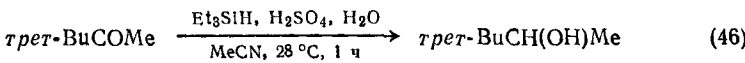


(44)



(45)

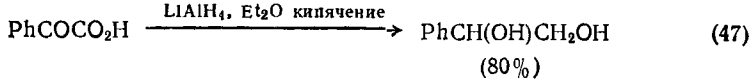
Гидридный перенос от органосиланов на карбонильные соединения можно катализировать и иначе; термин «ионное гидрирование» соответствует реакциям, катализируемым кислотами [50]. К настоящему времени определены оптимальные условия восстановления [уравнение (46)] и основные черты механизма его протекания [51]. Выдающееся положение среди восстановителей занимают, однако, нуклеофильные реагенты рядов алюмогидридов и борогидридов, $LiAlH_4$ и $NaBH_4$. Вместе с электрофильными аланами и боранами они образуют одну из наиболее важных групп реагентов, имеющихся в распоряжении химиков-органиков.



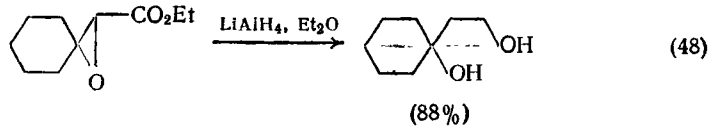
(46)

$LiAlH_4$ и $NaBH_4$, как и большинство других представителей этой группы реагентов, легко восстанавливают карбонильные группы в альдегидах и кетонах, однако обычно не действуют на изолированные углерод-углеродные кратные связи. Отдельные реагенты существенно отличаются друг от друга растворимостью и реакционной способностью по отношению к другим функциональным группам. Наиболее мощный восстановитель $LiAlH_4$ широко используется для неселективного восстановления альдегидов, кетонов, кислот, хлорангидридов кислот, сложных эфиров и оксиранов, растворимых в диэтиловом эфире, ТГФ или дихлорметане

[см., например, уравнения (47) и (48)]. В случае некоторых оксиранов нормальную региоселективность $LiAlH_4$ (включающую

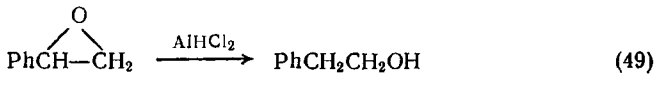


(47)

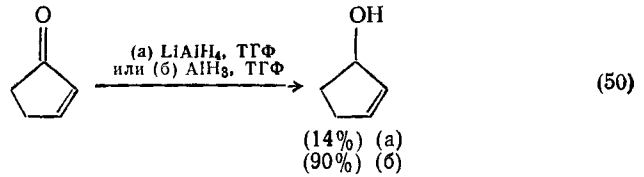


(48)

S_N2-реакцию при наименее затрудненном атоме углерода) можно обратить, прибавляя $AlCl_3$ в количестве, необходимом для образования «смешанного гидрида» (т. е. алана или хлоралана); см. например уравнение (49). С помощью таких модифицированных реагентов удается повысить хемоселективность. Так, смесь $LiAlH_4$—$AlCl_3$ (3 : 1) или алан особенно применимы для получения аллиловых спиртов из α,β-ненасыщенных карбонильных соединений, имеющих тенденцию подвергаться сопряженному восстановлению при действии одного $LiAlH_4$ [уравнение (50)]. Повышенная селективность других важных алюмогидридов объясняется стерическим и электронным влиянием алкоксильных заместителей, вводимых в $LiAlH_4$. Восстанавливающая способность $LiAlH(OBu\text{-}трет)_3$ [см.,

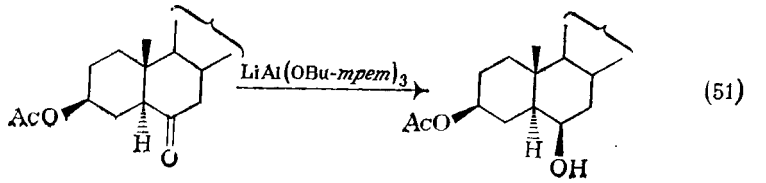


(49)



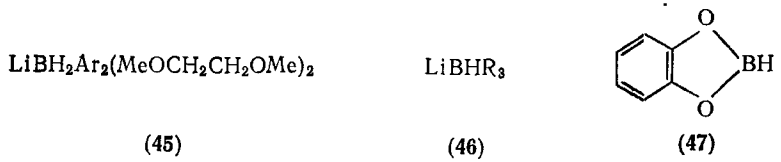
(50)

например, уравнение (51)], сравнима с $LiAlH_4$. Хотя достаточная стереоселективность может быть достигнута с объемистыми реагентами этого типа, например 93% для получения менее стабильного *цис*-спирта при восстановлении 4-*трет*-бутилциклогексанона с использованием (39) [52], лучшие результаты можно получить при использовании триалкилгидридоборатов, свойства которых обсуждаются ниже.



(51)

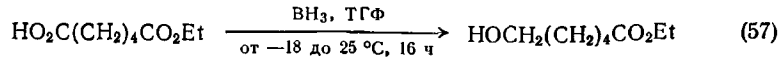
[уравнение (59)]: даже в случае 2-циклопентенона-1 не происходит сопряженного восстановления [ср. уравнение (50)].



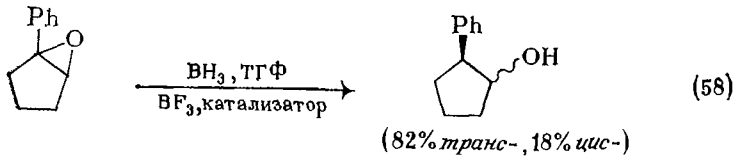
(45) Ar = мезитил

(46) R = 2-*транс*-метилциклопентил

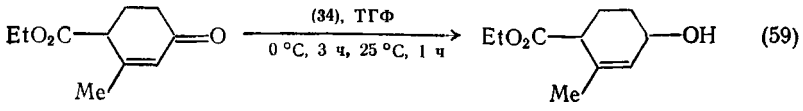
(47)



(57)

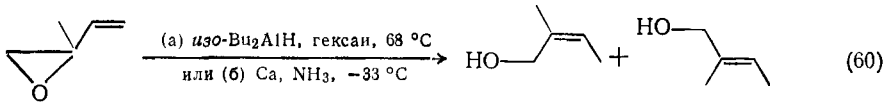


(58)



(59)

Использование алана и его диизобутильного производного дает возможность избежать сопряженного восстановления. Интересно отметить, однако, что сопряженное восстановление α,β-ненасыщенных замещенных оксиранов можно проводить с использованием *изо*-Bu_2AlH в гексане вместо ТГФ, что открывает путь стереоселективного получения аллиловых спиртов [уравнение (60)]. Противоположную селективность демонстрирует восстановление металлами в аммиаке. Органостаннаны лишь изредка применялись

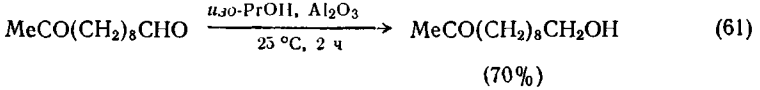


(60)

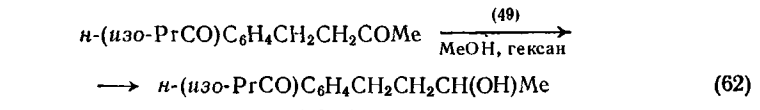
	Выход	Распределение	продуктов
(а)	(71%)	95	5
(б)	(64%)	8	92

для восстановления альдегидов и кетонов, однако две недавних работы дают основание полагать, что ситуация может измениться. В одной из этих работ [64а] гидрид генерировали в каталитических количествах при реакции $(н\text{-}Bu_2AcSn)_2O$ с полимерным гидросилоксаном, служащим первичным восстановителем. В другой работе [64б] остатки станнана были включены в нерастворимый полимерный реагент.

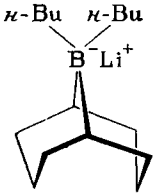
Помимо каталитического переноса водорода существует множество методов, основанных на использовании органических доноров гидрида. Наиболее известно мягкое восстановление по Меервейну — Понндорфу — Верлею, где обычно применяют изопропоксид алюминия в изопропаноле. Интересным вариантом метода служит восстановление небольших количеств альдегидов спиртом на безводном оксиде алюминия [уравнение (61)], протекающее с высокой селективностью [65]. Другим новшеством служит использование анионного комплекса (49), родственного (34), для хемо-, стерео- или региоспецифических восстановлений, например по уравнению (62) [66].



(61)



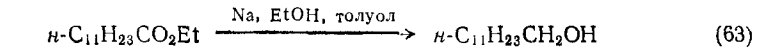
(62)



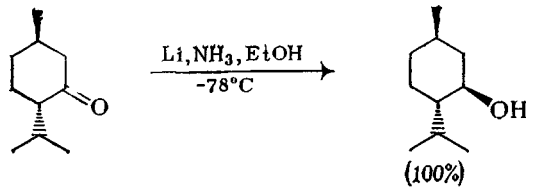
(49)

В то время как восстановление затрудненных кетонов реагентами Гриньяра не нашло существенного применения в синтезе, аналогичная реакция кетонов с алкилпроизводными алюминия, особенно с *изо*-Bu_3Al, имеет некоторое значение [63].

Развитие многих прекрасных методов и использование реагентов, описанных выше, привело к снижению интереса к восстановлению растворенными или растворяющимися металлами, например к восстановлению по Буво — Блану [уравнение (63)]. Некоторые полезные свойства данной реакции иллюстрируют уравнения (64) — (66). Несмотря на растущий интерес к синтетической электрохимии, аналогичные реакции катодного восстановления не получили широкого признания.

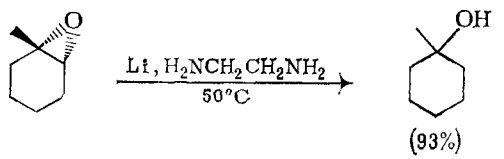


(63)



(64)

$$н\text{-}C_{11}H_{23}CONMe_2 \xrightarrow[-40\ °C]{K,\ ГМФТ,\ трет\text{-}BuOH} н\text{-}C_{11}H_{23}CH_2OH \qquad (65)$$

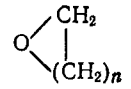


(66)

(е) Реакции карбонильных соединений и циклических простых эфиров с металлорганическими реагентами. Такие реакции альдегидов, кетонов, сложных эфиров, оксиранов и оксетанов представляют собой классический конструкционный (образование углерод-углеродной связи) подход к синтезу спиртов. Здесь будет рассмотрено применение обычных металлорганических реагентов, тогда как органобораны включены в следующий раздел.

Несмотря на прогрессирующее смелое использование химиками-органиками Периодической системы элементов [67], при синтезе как насыщенных, так и ненасыщенных спиртов преобладают бесценные реагенты Гриньяра и литийорганические соединения. Стандартные реакции Гриньяра [уравнения (67)—(70)] известны уже давно [68], в настоящее время основной упор делается на изучение ряда аспектов механизма реакции, в частности на стереохимию присоединения к циклоалканонам [69]. Выходы спиртов, образующихся в результате присоединения, обычно хорошие, за исключением тех случаев, когда конкурирующие реакции (главным образом восстановление и енолизация) облегчаются за счет стерических затруднений присоединению. Однако и в таких случаях часто может быть получено удовлетворительное соотношение продуктов присоединения и восстановления за счет добавления к реактиву Гриньяра некоторых солей, например $MgBr_2$,

$$RCOR' \xrightarrow{R''MgX} RR'R''COH \qquad (67)$$



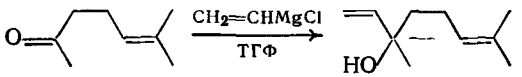
$$\xrightarrow{RMgX} R(CH_2)_{n+1}OH \qquad (68)$$

$n = 1$ или 2

$$RCO_2R' \xrightarrow{R''MgX} RR''_2COH \qquad (69)$$

$$CO(OR)_2 \xrightarrow{R'MgX} R'_3COH \qquad (70)$$

$LiClO_4$, $н$-Bu_4NCl [70]. Появление винильных реагентов Гриньяра [68б] дает хорошую возможность для синтеза аллиловых спиртов [уравнение (71)], использование алкиновых реагентов позволяет



(98%)

(71)

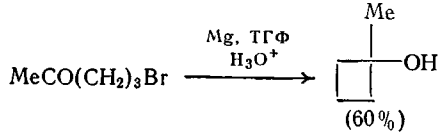
избежать сильно основных условий методов Нефа и Фаворского при получении α-алкиновых спиртов. Чрезвычайно реакционноспособны аллильные реагенты Гриньяра, однако их использование осложняется возникновением альтернативных, смешанных продуктов и даже продуктов равновесия [71]. Например, обычное преобладание образования *перемещенного* гомоаллилового спирта (**50**) может быть обращено, если карбонильная группа находится в достаточно плотном окружении [уравнение (72)]. Сходные заключения можно сделать и для других аллильных металлорганических реагентов [72], хотя реакции аллильных силанов, катализируемых кислотами Льюиса, проявляют при образовании спирта (**50**) заметную региоселективность [73].

$$\begin{matrix} RCOR' \\ + \\ R''CH{=}CHCH_2MgBr \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} RR'C(OH)CHR''CH{=}CH_2 \quad (50) \\ + \\ R''CH{=}CHCH_2C(OH)RR' \quad (51) \end{matrix} \qquad (72)$$

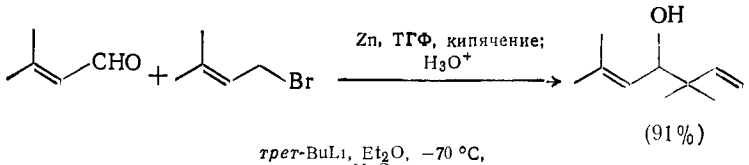
	Соотношение продуктов (**50**) : (**51**)
$R = изо\text{-}Pr$, $R' = Et$, $R'' = Me$	19 : 1
$R = R' = изо\text{-}Pr$, $R'' = трет\text{-}Bu$	1 : 100

Помимо специальных приложений, например уравнение (73), синтез гомоаллильных спиртов из аллилгалогенидов является одним из основных направлений использования одностадийного варианта Барбье реакции Гриньяра [74]. Представляют также интерес интенсивно исследуемые в последнее время аналогичные одностадийные реакции с применением других металлов (Li, Ca, Zn). Прекрасные выходы получаются по реакции Реформатского с использованием техники непрерывного потока [75], например при синтезе рацемического артемизиевого спирта [схема (74)]. Одностадийные реакции с участием лития часто выигрывают по сравнению с соответствующими синтезами Гриньяра [76]. Общими достоинствами литийорганических соединений по сравнению с магнийорганическими являются большая способность вступать в реакцию с затрудненными карбонильными соединениями [схема (75)], лучшее соотношение продуктов присоединения и восстановления и меньшая тенденция к сопряженному присоединению к 2-енонам [77]. Ацетиленид лития, обычно стабилизованный в виде комплекса с 1,2-диаминоэтаном, и другие алкинилиды лития часто дают возможность получать прекрасные выходы α- и β-алкиновых спиртов по сравнению с натриевыми солями по реакциям с карбонильными соединениями и оксиранами соответственно [78].

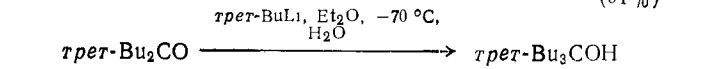
Стабилизация амином не обязательна, если ацетиленид лития генерируют при низкой температуре в ТГФ [схема (76)].



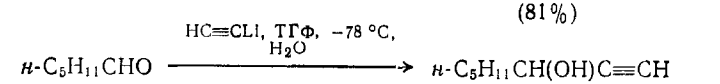
(73)



(74)

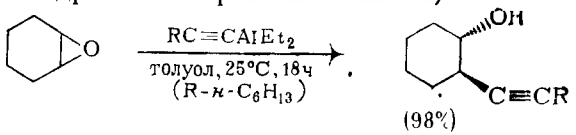


(75)



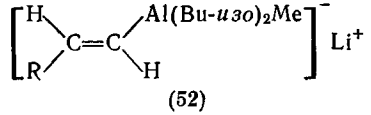
(76)

Несмотря на то, что в недавние годы реакции алкилпроизводных алюминия и других металлорганических реагентов с карбонильными соединениями [69] и оксиранами [79] широко исследовались, они до настоящего времени сохраняют свое преимущественное назначение: восстановление чаще всего преобладает над присоединением для реагентов, содержащих β-атом водорода. Недавно были описаны примеры полезных и характерных приложений таких реагентов [80], включая очень мягкое алкинилирование, например по уравнению (77), и специфическое алкенилирование с использованием легко получаемых виниловых аланов (например, путем гидроалюминирования алкинов).

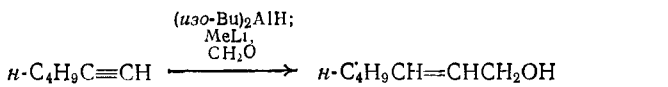


(77)

Наилучшие результаты можно получить путем превращения виниловых аланов в более нуклеофильные комплексы типа (52), как по схеме (78). В других недавних исследованиях [81] показано, что реакции присоединения простых аланов и производных аланатов эффективно катализируются соединениями никеля(II).

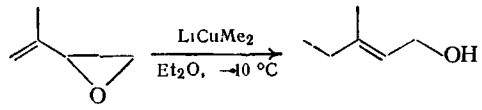


(52)

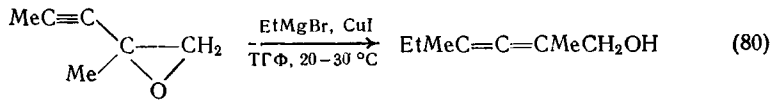


(78)

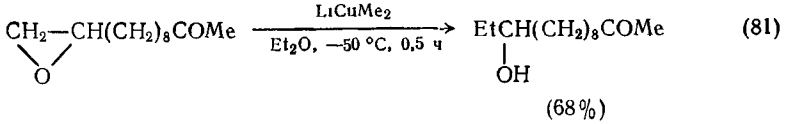
Соединения меди (I) катализируют реакции присоединения металлорганических реагентов; аналогичные стехиометрические реакции органокупратов широко используются для сопряженного присоединения к 2-енонам. Соответствующие реакции α,β-ненасыщенных оксиранов обеспечивают стереоселективный путь к аллиловым спиртам {уравнение (79)} [82] и эффективный метод получения α-алленовых спиртов {уравнение (80)} [82б]. Среди насыщенных соединений оксираны [82а] и альдегиды [83] реагируют гораздо легче, чем кетоны и сложные эфиры, поэтому существует возможность проведения регио- и хемоселективных присоединений [уравнение (81)]. С другой стороны, дилитийтриалкилкупраты легко и исключительно стереоселективно присоединяются к циклогексанонам {уравнение (82)} [84а]. В противоположность этим реагентам, соответствующие триалкинилкупраты дают с сопряженными енонами в присутствии ГМФТ продукты 1,2-присоединения [84б].



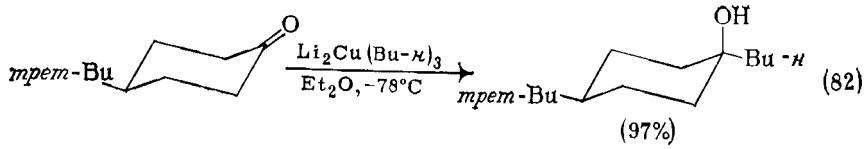
(79)



(80)



(81)

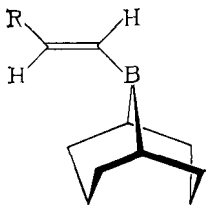


(82)

(ж) Конструкционные реакции бороорганических соединений. Отличительным явлением последних десяти лет является бурный рост разнообразных приложений бороорганических соединений в синтетической химии. В данном разделе применение этих реагентов ограничено реакциями образования связи углерод-углерод, направленными специально на синтез спиртов. Методы получения бороорганических соединений и их основные свойства прекрасно освещены в недавних обзорах [85] и монографиях [38б, 86].

Будучи электрофилами органические бораны с трудом участвуют в реакциях нуклеофильного присоединения к карбонильным

соединениям или оксиранам. Исключение из этого правила составляют аллилбораны, сходные с обычными металлорганическими реагентами [87], и В-алкенилпроизводные (**53**) 9-борабицикло-[3.3.1]нонана (**34**) [88]. Реакции (**53**) с альдегидами проходят медленно, однако при этом отсутствует *цис/транс*-изомеризация [схема (83)]. Мягкость (**34**) в качестве восстановителя позволяет при получении (**53**) путем гидроборирования замещенных алкинов сохранить различные функциональные группы, что обеспечивает ряд преимуществ по сравнению с соответствующей реакционной последовательностью при гидроалюминировании [см. уравнение (78)]. Простые триалкилбораны, как и другие металлорганиче-



(**53**)

$$PhCHO \xrightarrow[NaOH,\ H_2O_2]{(53,\ R=н\text{-}Bu),\ ТГФ} \underset{(E)\text{-}}{н\text{-}BuCH{=}CHCHPhOH}\ \underset{(86\%)}{} \qquad (83)$$

ские реагенты, реагируют с α,β-ненасыщенными оксиранами с образованием аллиловых или α-алленовых спиртов, например по уравнению (84), однако по радикально-цепному механизму, возбуждаемому кислородом. Проведено несколько исследований ре-

$$Et_3B + \underset{Me}{\overset{HC{\equiv}C}{\diagdown}}\!\!C\!\!\underset{O}{\diagup\!\diagdown}\!\!CH_2 \xrightarrow[NaOH,\ H_2O_2]{O_2\ (катализ),\ бензол,} EtCH{=}C{=}CMeCH_2OH \qquad (84)$$

(47%)

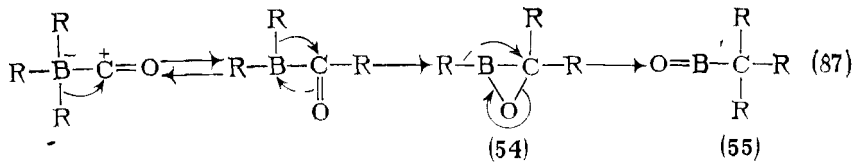
акций присоединения кетонов с насыщенными анионными комплексами (например, $LiBMe_4$), однако эти реагенты не нашли применения; более сложные реакции ненасыщенных боратов с карбонильными соединениями и оксиранами обсуждаются ниже и в разд. 4.1.2.3.

Наиболее характерными и полезными реакциями органоборанов и органоборатов являются процессы, где происходит 1,2-миграция группы от бора к углероду с последующим окислением или гидролизом продукта. Некоторые дополнительные методы, включающие карбонилирование, цианидирование или карбеноидирование, позволяют синтезировать третичные спирты с миграцией всех трех групп исходного органоборана [схема (85)]. Карбонилирование требует достаточно жестких, но нейтральных условий (100—

125 °C) {схема (86)} [89] и часто проводится в присутствии этандиола-1,2 для превращения продукта перегруппировки (**55**) в циклический боронат, что облегчает дальнейшее окисление [схема (87)].

$$RR'R''B \xrightarrow{условия\ схем\ (86),\ (88)\ или\ (89)} RR'R''COH \qquad (85)$$

$$(н\text{-}Bu)_2(трет\text{-}Bu)B \xrightarrow[NaOH,\ H_2O_2]{CO,\ HOCH_2CH_2OH,} \underset{(81\%)}{(н\text{-}Bu)_2(трет\text{-}Bu)COH} \qquad (86)$$

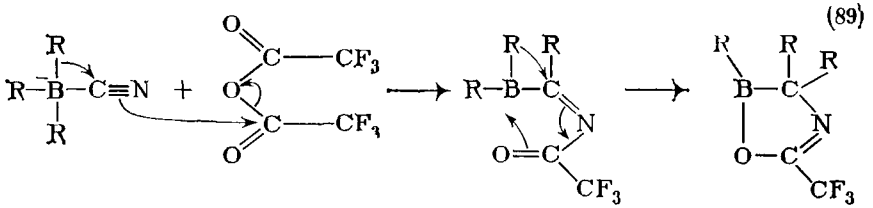


(**54**) (**55**) (87)

В присутствии воды гидратация (**54**) замедляет конечную миграцию и позволяет щелочным гидролизом получать вторичные спирты. Дальнейшая модификация реакции [89] позволяет получать первичные спирты, что соответствует одной миграции; этот метод полезен при синтезе гомологичных спиртов через В-алкилпроизводные типа (**34**), где алкильные группы мигрируют преимущественно в ходе карбонилирования. В методе цианидирования {схема (88)} [90] миграции индуцируются обработкой триалкилцианобората электрофильным ангидридом трифторуксусной кислоты [схема (89)].

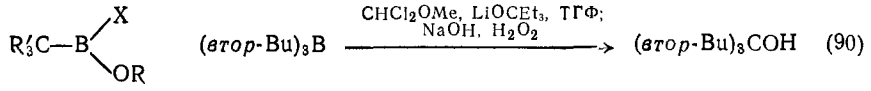
$$\underset{(н\text{-}C_6H_{13})_3B}{} \xrightarrow[NaOH,\ H_2O_2]{KCN,\ ТГФ;\ (CF_3CO)_2O;} \underset{(86\%)}{(н\text{-}C_6H_{13})_3COH} \qquad (88)$$

(89)



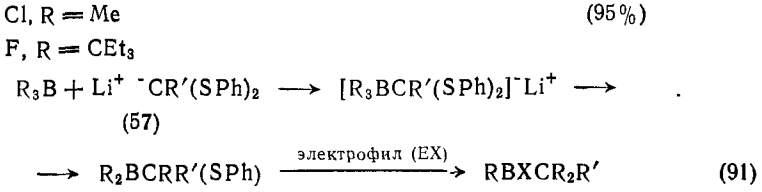
При надлежащем выборе соединений и растворителей (например, три-*втор*-алкилцианобораты в диэтиловом эфире) третьей миграции (не показана на схеме) можно избежать. Третий путь получения триалкилметанолов (через «карбеноидирование») включает реакцию органоборана либо с полигалогенметаном (главным образом $CHClF_2$), либо с дихлорметилметиловым эфиром в присутствии затрудненного алкоксида ($LiOCEt_3$) [91]. Последняя комбинация

дает лучшие результаты в случае затрудненных органоборанов, поскольку при этом получается более легко окисляющийся промежуточный продукт, т. е. (**56а**) вместо (**56б**). Таким образом, этот метод можно рекомендовать для соединений, устойчивых к действию оснований [схема (90)].

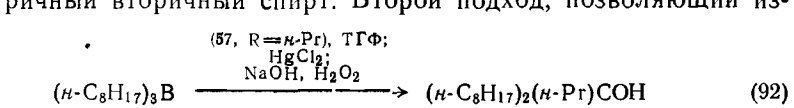


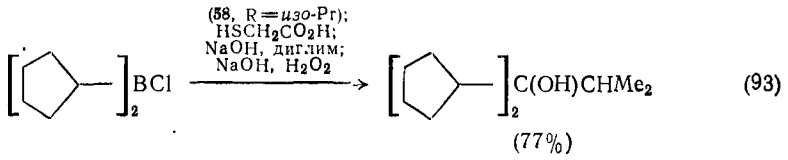
(**56а**) X = Cl, R = Me (95%)

(**56б**) X = F, R = CEt_3



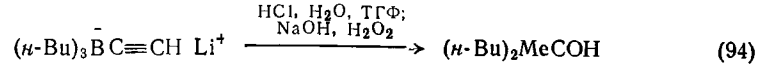
Другие реакции органоборанов дают широкие возможности для синтеза несимметричных триалкилметанолов. Один из подходов {схемы (91)/(92)} [92] заключается в реакции симметричного триалкилборана с 1-литий-1,1-бис(фенилтио)алканом (**57**); первая самопроизвольная миграция сопровождается потерей LiSPh, вторая стимулируется использованием в качестве электрофила хлорида ртути(II). При R′ = H в (**57**) продуктом реакции будет симметричный вторичный спирт. Второй подход, позволяющий избежать лишнего расходования алкилборана, включает реакцию между диалкилхлорбораном и альдимином лития (**58**); аддукт получается из *трет*-бутилизоцианида и алкиллития [93]. Миграции алкильной группы вызываются последовательными обработками продукта (**59**) тиогликолевой кислотой и щелочью [уравнение (93)].

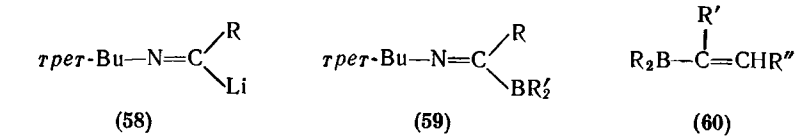




Использование α,β-ненасыщенных боратов дает возможность проводить единичные или двойные миграции. Действие на триалкилалкинилбораты лития избытка кислоты с последующим обычным окислением приводит к образованию третичных спиртов {схема (94)} [94]. Сходной обработкой винилборана (**60**), аналогичного реакционному интермедиату, можно получить продукты, содержа-

щие три различные группы. Для получения вторичных спиртов необходимо превратить (**60**, R′ = H) в борат, чтобы вызвать за-





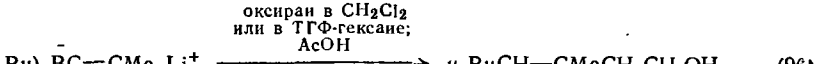
(**58**) (**59**) (**60**)

тем миграцию путем протонирования [95]. Для этой цели вполне подходит метиллитий, поскольку метил имеет относительно небольшую склонность к миграции [схема (95)]. Образование диалкилметилметанолов наблюдалось также при реакции триалкилборана с 1-метоксивиниллитием с последующей обработкой продуктов кислотой и окислением [96].



R = циклогексил, R′ = H, R″ = Bu-*н*

Трналкилалкинилбораты вступают также в регио- и стереоспецифические реакции с оксиранами [97] с образованием γ-кетоспиртов (при последующем окислении) или гомоаллиловых спиртов (при протонолизе перегруппированных аддуктов). Степень стереоселективности сильно зависит от растворителя [схема (96)].



	Общий выход	(*E*)- : (Z)-
в CH_2Cl_2	62%	8 : 92
в ТГФ-гексане	72%	60 : 40

Проводимые последовательно реакции α-бромирования и окисления позволяют получать в триалкилборане различные сочетания групп [98]. Контролируемое фотохимическое бромирование (обычно Br_2 или N-бромсукцинимидом) в присутствии воды приводит к быстрой миграции (миграциям) групп в α-положение [схема (97)]. К такой последовательности прибегают, когда требуется

синтезировать высокоразветвленные спирты [уравнение (98)], причем существуют варианты с использованием диалкилбориновых кислот, аналогичных (61) (их получают путем гидроборирования монохлорбораном с последующим гидролизом), и с применением смешанных триалкилборанов, содержащих немигрирующую группу.

$$Et_3B \xrightarrow{Br_2,\ h\nu} Et_2BCHBrMe \xrightarrow{H_2O} \underset{(61)}{EtB(OH)CHMeEt} \xrightarrow{Br_2,\ h\nu}$$

$$\longrightarrow EtB(OH)CBrMeEt \xrightarrow{H_2O} (HO)_2BCMeEt_2 \qquad (97)$$

$$(втор\text{-}Bu)_3B \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ H_2O]{Br_2,\ h\nu} \underset{(46\%)}{CHMeEtCMeEtCMeEtOH} \qquad (98)$$

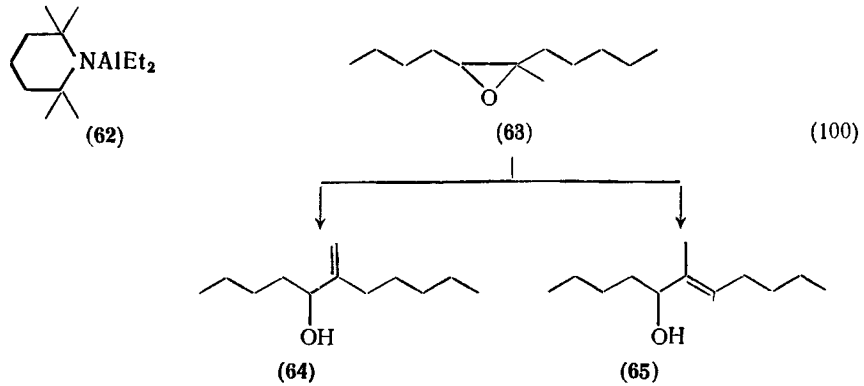
(2) Специфические методы получения спиртов

Цель этого раздела — описать набор реакций, позволяющих синтезировать определенные классы спиртов. В основном этот набор состоит из реакций, приводящих к образованию гидроксильных групп, и в меньшей степени — к созданию других элементов структуры.

(а). *Ненасыщенные спирты.* Недавно разработаны некоторые косвенные методы аллильного окисления. Катализируемая основаниями перегруппировка простых оксиранов [99] включает *син*-элиминирование с атакой по наименее замещенному β-атому углерода и с образованием [*E*]-алкенола [уравнение (99)]. Реакции различных алициклических и замещенных оксиранов были исследованы в основном группой Рикборна [99б]. Перегруппировка

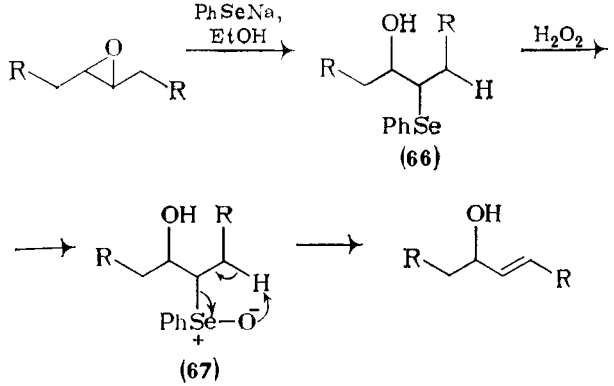
$$\underset{(E)\text{- или (Z)-}}{Me_2CH\overset{O}{\diagup\diagdown}CHCH_2Et} \xrightarrow{LiNEt_2} \underset{(E)\text{-}}{Me_2CHCH(OH)CH{=}CHEt} \qquad (99)$$

обычно вызывается слабонуклеофильными диалкиламидами лития, однако с успехом могут быть использованы также другие основания [*трет*-BuOK, (*изо*-PrO)$_3$Al, (62)] и катализаторы [Al_2O_3, фосфаты лития]. В случае объемистого диалкиламида (62) из (Z)-5,6-эпокси-6-метилундекана (63) получен «нормальный» продукт (64), тогда как из (*E*)-изомера получается «аномальный» продукт (65) {схема (100)} [100]. В другом новом синтезе используется легкая и стереоселективная фрагментация селеноксидов, которая также дает (*E*)-спирты путем *син*-элиминирования в сторону от уже существующей β-гидроксильной группы. Метод Шарплесса [101а], основанный на использовании оксирана, иллюстрирует



(100)

схема (101). Использования оксирана можно избежать, например добавлением к исходному алкену $PhSeOCOCF_3$ с образованием после мягкого гидролиза (66).



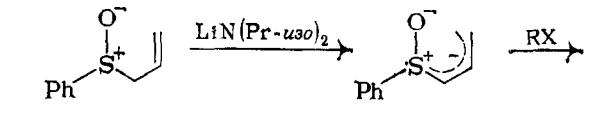
(101)

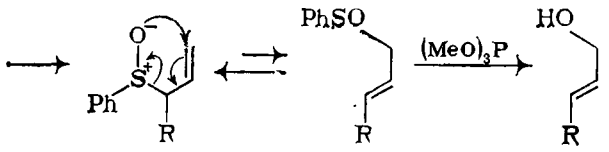
Другие способы получения β-гидроксиселенидов [101б] общей формулы типа (66) включают присоединение α-литийселенида к карбонильному соединению [например, по схеме (102)] или реакцию α-селенокарбонильного производного с $LiAlH_4$ или реагентом Гриньяра. Нестабильные β-гидроксиселеноксиды (67) можно также получить окислением алкилфенилселенидов при низкой температуре и обработкой $LiN(Pr\text{-}изо)_2$ с последующим присоединением к карбонильному соединению [101в].

$$R_2CO \xrightarrow{R'SeH,\ H^+} R_2C(SeR')_2 \xrightarrow{н\text{-}BuLi} R_2\bar{C}SeR'\ Li^+ \xrightarrow{R''_2CO} \underset{\displaystyle R'Se}{\overset{\displaystyle |}{R_2CC(OH)R''_2}} \qquad (102)$$

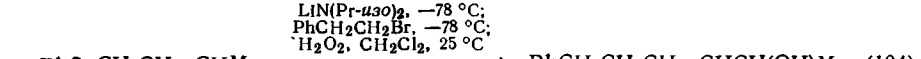
Другие стереоселективные синтезы аллиловых спиртов основаны на [2,3]-сигматропных перегруппировках аллилсульфоксидов

[102a] и аллилселеноксидов [102б]. Последовательность реакций на примере сульфоксидов, включающая региоселективное алкилирование и обработку сульфената подходящим тиофилом [$(MeO)_3P$ или Et_2NH] показана на схеме (103). Соответствующая последовательность для еще менее стабильных селеноксидов представлена на схеме (104).



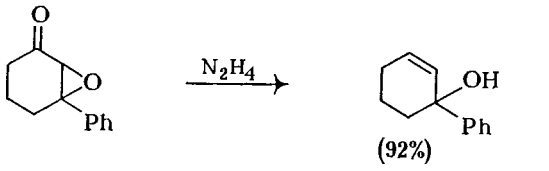


(103)



(104)

В монографии Хауса [47] обсуждается и ряд других, прочно вошедших в практику, методов получения аллиловых спиртов, в частности восстановление α,β-эпоксикарбонильных соединений гидразином [уравнение (105)], использование на одной из стадий реакции Виттига [схема (106)], энергичное восстановление енолизующихся β-дикарбонильных соединений [уравнение (107)] и парциальное восстановление α-алкиновых спиртов (например, путем каталитического гидрирования или с помощью $LiAlH_4$). Алкиновые спирты ценны также в качестве предшественников алленовых спиртов; применяющиеся для этой цели превращения описаны в разд. 4.1.1.4 среди других реакций присоединения и замещения ненасыщенных спиртов. Методы получения α-алленовых спиртов обсуждаются в обзоре [103], а основные способы синтеза β-алленовых спиртов перечислены в работе [105].



(105)

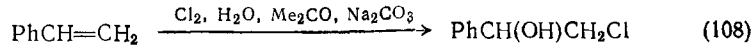


(106)

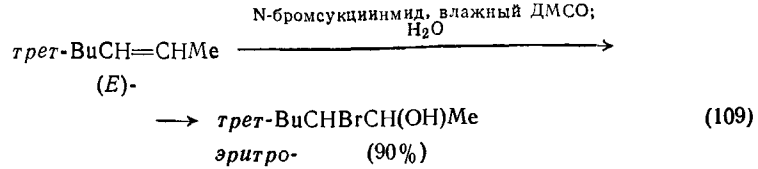


(107)

(б) *Галогенгидрины.* Рассматриваемые здесь методы представляют собой формальное или действительное присоединение HOX к алкенам (см. разд. 2.2.3.1) и HX к оксинанам (см. разд. 4.4.4.2). Обычные реагенты для получения хлор- и бромгидринов по первому способу приведены, например, на схемах (108) и (109); их применение обсуждается в [106].



(108)



(109)

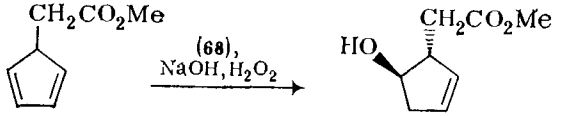
Относительно малый интерес к иодгидринам в последнее время был подогрет в связи с разработкой некоторых высокоэффективных синтезов. Они включают реакцию алкена с иодом и водой в присутствии подходящего окислителя (HIO_3 или O_2/HNO_2) [107а] или в тетраметиленсульфоне — хлороформе [107б], или с иодом — трифторацетатом серебра(I) (присоединение Прево) с последующим нейтральным метанолизом подтрифторацетата [107в]. Получение сложных эфиров галогенгидридов будет обсуждаться далее в разд. 4.1.2.3 и 4.1.2.4.

Все виды галогенгидринов могут быть получены из оксиранов обработкой галогеноводородом или соответствующей кислотой Льюиса. Обычно предпочтение отдается первым реагентам, хотя в некоторых случаях такие соединения, как BF_3 и $MgBr_2$, обладают рядом существенных преимуществ. Хлорид железа(III) в диэтиловом эфире эффективно превращает некоторые оксираны в хлоргидрины [108].

(3) Асимметрические синтезы спиртов

По этой важной проблеме имеется много полезных обзоров, начиная от совсем коротких [109а] и кончая обширными [109б]. Данный раздел ограничивается рассмотрением реакций присоединения ахиральных алкенов и карбонильных соединений, уже описанных в разд. 4.1.1.3, но с использованием хиральных реагентов. В целях экономии реагенты на основе природных хиральных соединений обычно применяют для стехиометрических реакций, тогда как для катализируемых реакций этот путь менее предпочтителен.

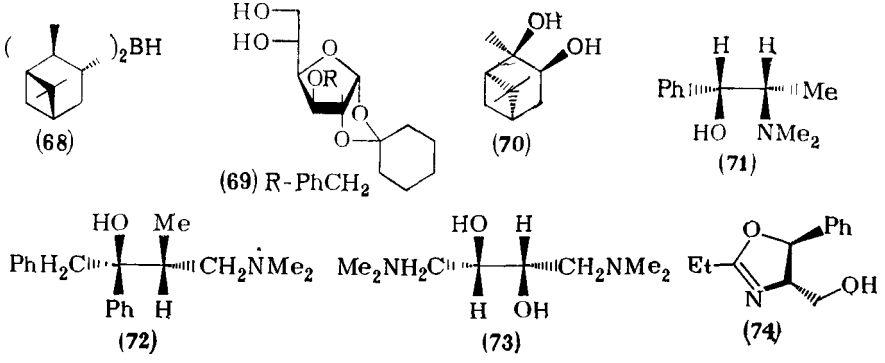
Известны асимметрические варианты гидроборирования, оксимеркурирования и гидроформилирования алкенов, наиболее впечатляющие результаты получены при гидроборировании (*Z*)-алкенов диалкилборанами, произведенными на основе индивидуальных энантиомеров α-пинена. Так, (—)-(R)-бутанол-2 можно получить с выходом 90% и оптической чистотой 87% по реакции (*Z*)-бутена-2 с (—)-диизопинокамфенилбораном (**68**) в диглиме с последующим обычным окислением. Еще один пример, включающий применение (**68**) в синтезе промежуточного соединения при получении простагландина, показан на схеме (110). Напротив, оптическая чистота спиртов, полученных гидроборированием терминальных, затрудненных и (*E*)-алкенов, не очень высока [86], это относится и к продуктам асимметрического оксимеркурирования алкенов тартратом ртути(II) или сходными хиральными солями [110].



(45%)

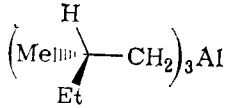
(оптическая чистота ≥96%) (110)

Несмотря на большие усилия, направленные на поиск реагентов общего действия, позволяющих проводить действительно эффективное асимметрическое восстановление карбонильных соединений, успехи достигнуты только в ряде частных случаев. Среди гидридных восстановителей наиболее подробно изучено действие алкоксиалюмогидридов, полученных обработкой $LiAlH_4$ различными хиральными гидроксипроизводными. В качестве таких хиральных соединений используют производное *D*-глюкофуранозы (**69**), терпеноидные спирты и диолы, например (—)-ментол (**12**) или (—)-(Z)-пинандиол-2,3 (**70**), алкалоиды, например (—)-хинин, (—)-эфедрин или (—)-N-метилэфедрин (**71**), и другие аминоспирты и диолы, например (**72**) или (**73**), а также 2-оксазолин (**74**).



(**68**) (**69**) R-$PhCH_2$ (**70**) (**71**) (**72**) (**73**) (**74**)

С большим успехом можно использовать также аналогичные реагенты, дополнительно модифицированные введением ахиральных алкокси- или арилоксигрупп (что приводит к использованию при восстановлении различных атомов водорода); в табл. 4.1.6 приведены примеры лучших результатов, полученных при восстановлении простых кетонов. Достижение максимальной оптической чистоты зачастую требует для конкретного субстрата тщательного подбора реагента (его состава, метода получения и метода использования) и условий эксперимента (выбор растворителя, температуры, степени абсолютирования среды и относительных концентраций реагентов). Следует отметить, что встречаются случаи обращения энантиоселективности из-за «старения» реагентов (см. табл. 4.1.6). В настоящее время наиболее выгодными реагентами считаются производные N-метилэфедрина. Описано также применение соответствующих четвертичных аммонийных солей [111] в качестве катализаторов фазового переноса для асимметрического восстановления с использованием $NaBH_4$, однако при этом достигнута лишь невысокая степень энантиоселективности. Среди прочих хиральных гидридных восстановителей известный интерес представляют диалкилбораны (**68**), комплексы борана с хиральными аминами или аминоэфирами [112], органоаланы (**75**) и (**76**), реагенты Меервейна — Понндорфа — Верлея, такие как (**48**), и хиральные реагенты Гриньяра. Эти реакции детально обсуждены Моррисоном и Мошером [109б]; результаты, полученные с некоторыми из указанных реагентов, приведены в табл. 4.1.6.



(**75**)

(-)-$PhCHMeNMeAlH_2$ (**76**)

Следует отметить потенциально препаративное значение каталитических реакций восстановления, осуществляемых микроорганизмами или изолированными ферментами [113], нерастворимыми катализаторами, такими как никель Ренея, модифицированный различными хиральными добавками [114], а также с использованием растворимых хиральных комплексов переходных металлов, главным образом родия [115]. Последние катализаторы особенно привлекательны для асимметрического гидрирования, гидросилилирования и гидроформилирования. Асимметрия вызывается присутствием в катализаторе подходящего фосфина, имеющего хиральный центр на атоме углерода или фосфора. В качестве предшественника катализатора для прямого гидрирования обычно используют катионные комплексы родия(I) общей формулы (**77**).

Таблица 4.1.6. Асимметрическое восстановление простых кетонов PhCOR′ *и* MeCOR″

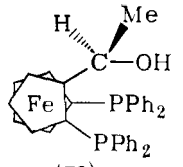
Метод	Реагент	Оптическая чистота спирта, % *				
		при R′ = Me	при R′ = Et	при R″ = Et	при R″ = Pr-*изо*	при R″ = Bu-*трет*
Восстановление гидридом	$LiAlH_4$ + (69) [112а]	34 (*S*)	37 (*S*)	—	—	2 (*S*)
	$LiAlH_4$ + (69) + EtOH [112б]	71 (*R*)	46 (*R*)	—	—	18 (*R*)
	$LiAlH_4$ + (71) + 3,5-диметилфенол [112в]	84 (*R*)	85 (*R*)	14 (*S*)	41 (*S*)	21 (*S*)
	$LiAlH_4$ + (72) (свежеприготовленный) [112г]	68 (*R*)	—	—	—	28 (*R*)
	$LiAlH_4$ + (72) (старый) [112г]	62 (*R*)	—	—	—	21 (*S*)
	$LiAlH_4$ + (73) [112д]	42 (*S*)	44 (*S*)	2 (*S*)	—	12 (*S*)
	$LiAlH_4$ + (74) [112е]	65 (*R*)	62 (*R*)	—	—	—
	Реагент (75) [112ж]	6 (*S*)	11 (*S*)	5 (*S*)	14 (*S*)	17 (*S*)
	Реагент (76) [112з]	85 (*S*)	—	—	—	23 (*S*)
	Реагент (48) [112и]	27 (*R*)	38 (*R*)	3 (*R*)	15 (*R*)	18 (*R*)
	Реагент (68) [112к]	14 (*R*)	—	11 (*R*)	17 (*R*)	30 (*S*)
Каталитическое гидрирование	Катализатор {(77) L = cod, L_2' = = (78)} [112л]	43 (*R*)	31 (*R*)	—	—	43 (*R*)
Каталитическое гидросилилирование	Катализатор (81) + + (82); Ph_2SiH_2 [117д]	44 (*R*)	52 (*R*)	25 (*R*)	31 (*R*)	35 (*R*)

* В скобках указана конфигурация главного энантиомера.

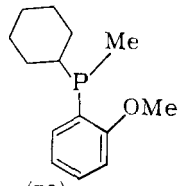
Комплекс {(77) L = cod, L_2' = (78)} проявляет одновременно хорошую каталитическую активность и удовлетворительную энантиоселективность (см. табл. 4.1.6). Обнадеживающие результаты получены также и с некатионными комплексами [116]. Комплексы этого типа в ряде случаев оказались удобными для асимметрического гидросилилирования [117], хотя для этих целей подходят и сходные комплексы платины(II) [118], и катионные комплексы родия(I) [117г]. Результаты восстановления индивидуальных кетонов изменяются в широких пределах в зависимости от выбора катализатора и силана, однако наиболее впечатляет применение дифенилсилана и некатионного катализатора, полученного из (81) и (82) [последнее соединение является циклогексильным аналогом (80)] (см. табл. 4.1.6.). Сопряженные еноны при действии дизамещенных силанов претерпевают 1,2-присоединение [119], что приводит к асимметричным аллиловым спиртам [схема (111)]; для более легкого отделения катализатора от продуктов реакции его наносят на нерастворимый полимер [117в].

$[RhLL_2']^+X^-$

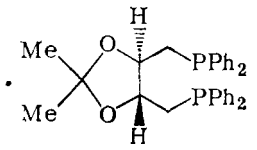
(77), например L = циклооктадиен-1,5 (cod) или норборнадиен-2,5 (nbd), L_2' = $[(PhCH_2)PhMeP]_2$, (78), $(79)_2$ или (80) (diop), X = ClO_4 или BF_4



(78)



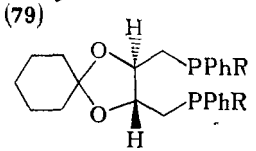
(79)



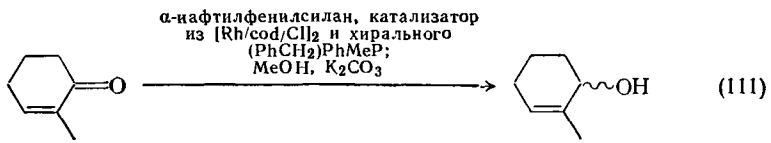
(80)

$[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$

(81)



(82) R = циклогексил



(82%)

(оптич. чистота 43%) (111)

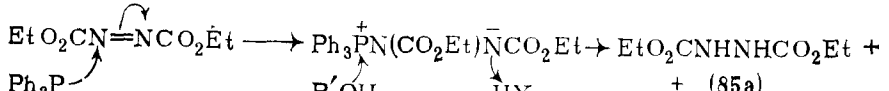
Реакция между ахиральными карбонильными соединениями и металлорганическими реагентами в присутствии хиральных растворителей обычно дают лишь незначительную степень асимметрии [109б]. Гораздо лучшие результаты получены при введении комплексообразующих хиральных добавок. Примерами могут служить присоединение по Гриньяру в присутствии 1,2 : 5,6-ди-О-изопропилиден-α-*D*-глюкофуранозы (оптическая чистота продуктов в основном ≈25%, но может достигать 70%) [109а] или в присутствии 2-метилпроизводного оксазолина (74) (оптическая чистота 9—25%) [120], а также алкилирование с использованием $LiAl(Bu\text{-}н)_4$, обработанного N-метилэфедрином (оптическая чистота 8—31%) [121].

4.1.1.4. Реакции

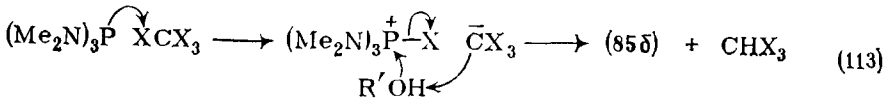
(1) Общие аспекты

Принятый в настоящем томе порядок рассмотрения функциональных групп и препаративных методов (см. разд. 4.1.1.3) предопределяет аналогичный подход и при рассмотрении реакций спиртов. Основные реакции с участием только гидроксильной

(112)} [124] и тетрахлорметаном и аналогичным фосфином {схема (113)} [125].



(112)



(113)

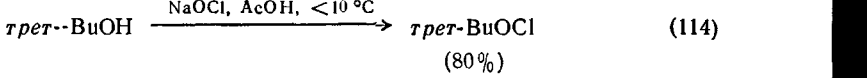
(2) Продукты, формально соответствующие расщеплению связи O—H

(а) Алкоксиды. Эти соединения ценны как в качестве реагирующих веществ (нуклеофилов), так и в качестве реагентов (главным образом как основания). Имеются обзоры по общей химии алкоксидов [126] и по их нуклеофильным реакциям [127]. В качестве оснований наиболее полезными оказались соединения, производимые из низших спиртов и щелочных металлов (Li, Na, K), получаемые обычно прямой реакцией с металлом или с его гидридом. Для относительно инертных третичных спиртов эффективен KH [128]. Для третичных алкоксидов характерно сочетание сильной основности с относительно низкой нуклеофильностью, что определяет их предпочтительное использование в таких реакциях, как дегидрогалогенирование. К другим достоинствам *трет*-BuOK следует отнести его коммерческую доступность в твердом состоянии и высокую растворимость в ТГФ [129]. Для многих целей алкоксиды применяются в виде растворов в исходных спиртах, где существует значительная ассоциация (ионные пары, их агрегаты и сольваты), а это, в свою очередь, вызывает понижение основности. Это явление можно сгладить использованием диполярного апротонного растворителя, прежде всего ДМСО, или сильно затрудненного три-*втор*-алкилметоксида [130].

Среди других алкоксидов металлов следует отметить (*изо*-PrO)$_3$Al и (*трет*-BuO)$_3$Al, служащие классическими реагентами для восстановления по Меервейну — Понндорфу — Верлею (см. табл. 4.1.5, с. 35) и окисления по Оппенауэру (см. табл. 4.1.8, с. 95). Недавно исследованы реакции алкоксидов меди(I) [131].

(б) Гипогалогениты. Основные достижения в химии алкилгипогалогенитов отражены в ряде общих обзоров [132] и в специальных обзорах, посвященных гипофторитам [133а] и гипобромитам [133б]. В общем гипогалогениты представляют собой нестабильные соединения, которые обычно получают и используют без выделения (за исключением третичных гипохлоритов). Чаще всего применяемый реагент этого класса, *трет*-BuOCl, наиболее удобно и безопасно получать [134] обработкой *трет*-BuOH водным NaOCl

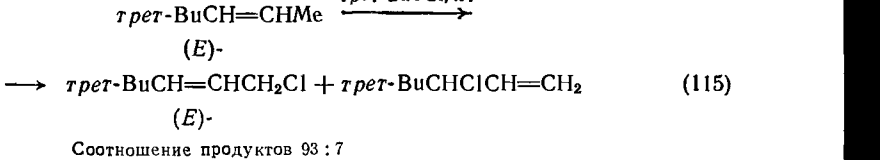
в отсутствие прямого освещения [уравнение (114)]. Реакция применима также для первичных и вторичных спиртов в инертных



(114)

растворителях (CH_2Cl_2, CCl_4, бензол, циклогексан) и может быть использована для получения гипобромитов. Удобными и эффективными реагентами для превращения спиртов как в гипобромиты, так и в гипоиодиты, служат соединения оксид ртути(II) — галоген. Простейший и наиболее важный гипофторит, CF_3OF, получают действием фтора на CO, COF_2, MeOH или KNCO в присутствии фторида серебра(II); продукт коммерчески доступен.

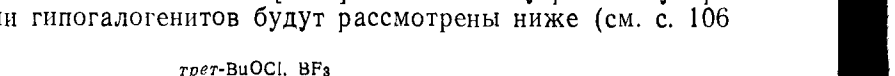
Слабая связь O—X в гипогалогенитах легко подвергается гомолизу, что обуславливает важность данных соединений для изучения алкокси-радикалов [135] и для радикального галогенирования [47, 136]. Ценность *трет*-BuOCl для аллильного хлорирования с сохранением конфигурации [например, по уравнению (115)] обусловлена заметным предпочтением *трет*-BuO•, главного переносчика цепи, к отщеплению атома водорода по сравнению с радикальным присоединением.



(115)

Соотношение продуктов 93 : 7

В гидроксилсодержащих растворителях гипогалогениты могут также служить источником «положительного галогена», что приводит к электрофильному присоединению к алкенам и замещению аренов. Такие реакции [137] эффективно катализируются BF_3 [уравнение (116)]. Реакции электрофильного фторирования с использованием CF_3OF описаны в [133а], о других применениях *трет*-бутилгипогалогенитов см. [136б]. Важные внутримолекулярные реакции гипогалогенитов будут рассмотрены ниже (см. с. 106 и 108).

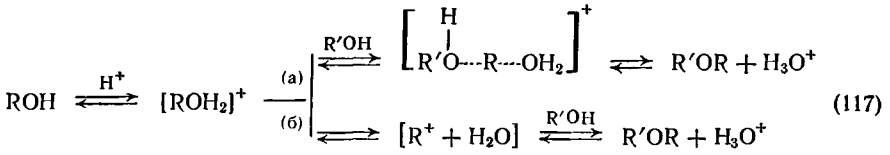


(116)

(в) Простые эфиры. Диалкиловые простые эфиры можно рассматривать как продукты конденсации спиртов, образующиеся в результате соответствующих разрывов связей C—O и O—H в двух молекулах спиртов. Из данной концепции вытекает, что простые эфиры можно синтезировать путем подходящей активации (см. с. 60) одного из реагирующих спиртов или обоих; наиболее

важные способы получения простых эфиров из спиртов [24, 138] подтверждают это положение.

Классически алкилирование спиртов достигается путем катализируемой кислотой реакции этерификации, а также синтезом Вильямсона. Первый из этих процессов служит главным образом для синтеза простых симметричных первичных и смешанных первично-третичных эфиров. В общем, условия реакции и путь ее протекания (механизм S_N1 или S_N2-замещения воды из оксониевого катиона) [схема (117)] зависят от легкости образования карбениевого иона. При температуре (130—140 °C), несколько ниже обычно используемой для протекания внутримолекулярной дегидратации, при самоконденсации первичных алканолов, катализируемой концентрированной H_2SO_4, в качестве промежуточных соединений могут присутствовать также кислые алкилсульфаты.



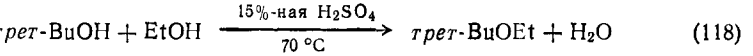
(117)

путь (а), напр. R = R′ = Alk-*первичн.*

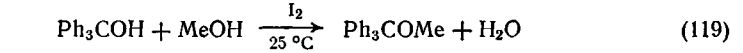
путь (б), напр. R = Alk-*трет*, аллил или бензил,

R′ = Alk-*первичн.* или Alk-*втор.*

Для реакций, протекающих по механизму S_N1 [например, уравнения (118) и (119)] возможно использование гораздо более мягких условий, что дает возможность свести к минимуму дегидратацию и другие побочные реакции.



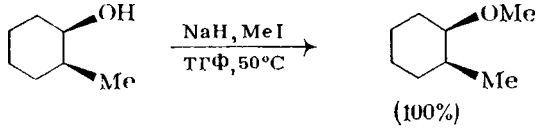
(118)



(119)

Синтез Вильямсона (S_N2-реакция между алкоксидом щелочного металла и алкилгалогенидом, сульфонатом или сульфатом) и его многочисленные варианты и родственные реакции имеют важное значение. С успехом используются разнообразные комбинации основания, растворителя и алкилирующего агента. На практике хорошо зарекомендовало себя предварительное получение алкоксида с последующим растворением или суспендированием в исходном спирте (для простых алканолов), в эфире (диэтиловый эфир, ТГФ или глим), в ароматических углеводородах (бензол или толуол), диполярных апротонных растворителях (ДМСО, ДМФ или ГМФТ) или в жидком аммиаке. Нуклеофильность алкоксидов, так же как и основность, значительно увеличивается в диполярных апротонных растворителях [139] (позволяющих

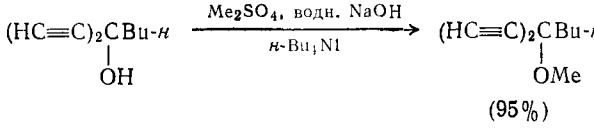
использовать менее реакционноспособные соли, такие, как ROMgBr) и в присутствии полиэфиров, дающих комплексы с катионами [140]. Недавняя модификация синтеза Вильямсона [141] состоит в использовании алкоксидов таллия(I) в MeCN. Получение алкоксида натрия непосредственно в ходе реакции путем прибавления спирта к NaH в присутствии метилирующего агента [уравнение (120)] позволяет избежать частичной рацемизации, которая в ряде случаев осложняет реакции, проводимые с предварительно полученным алкоксидом [142]. В химии полисахаридов комбинация димсил-реагента ($MeSOCH_2^-Na^+$ в ДМСО) с MeI в значительной степени вытеснила реагенты, применявшиеся ранее, например Ag_2O или BaO с MeI и NaOH с Me_2SO_4, для полного метилирования [143]. Катализаторы фазового переноса увеличивают эффективность этерификации спиртов в присутствии водного



(120)

(100%)

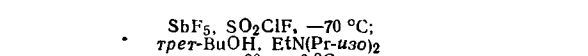
NaOH не только при использовании Me_2SO_4 {уравнение (121)} [144а], но также и в случае первичных алкилхлоридов [144б]. Внутримолекулярная реакция Вильямсона (вызываемая основанием циклизация галогеноспиртов) — стандартный способ получения оксиранов, оксетанов и высших циклических простых эфиров (см. разд. 4.4.4 и 4.4.5), часто проводится с водной щелочью.



(121)

(95%)

Жесткие щелочные условия синтеза Вильямсона препятствуют использованию третичных алкилгалогенидов и других соединений, склонных к дегидрогалогенированию. Галогениды, сольволизируемые по механизму S_N1, в ряде случаев могут эффективно этерифицироваться в нейтральных или слабо основных условиях, например при тритилировании первичных спиртов Ph_3CCl в пиридине. Более требовательно получение ди-*трет*-бутилового эфира [145] алкилированием *трет*-BuOH карбениевым ионом, для чего необходимо использование затрудненного основания [схема (122)].



(122)

Синтез О-гликозидов по Кенигсу — Кнорру включает нейтральный алкоголиз гликозилгалогенида (который можно рассматривать как α-галогеноэфир) в присутствии солей серебра(I) или

ртути(II). Сходным образом простые эфиры можно получать алкоголизом алкилбромидов в мягких кислотных условиях с использованием сильно электрофильного перхлората ртути(II) для компенсации низкой реакционной способности галогенида {ср. уравнение (33)} [44].

Использование алкилбромидов в качестве алкилирующих агентов представляет собой приемлемый компромисс между реакционной способностью и доступностью соединения. Реагенты с высокой реакционной способностью, такие как нестабильные трифлаты (CF_3SO_2OR) и фторбораты триалкилоксония ($R_3O^+BF_4^-$), могут применяться для этерификации слабонуклеофильных и затрудненных спиртов в нейтральных условиях. Реакции с солями триалкилоксония в присутствии затрудненного основания позволяют избегать перегруппировок и рацемизации лабильных спиртов под действием освобождающейся кислоты {уравнение (123)} [146]. Менее активными алкилирующими агентами, образующимися из спиртов *in situ*, служат (**85**); они путем нуклеофильного

$$\underset{(S)\text{-}}{EtMeCHCH_2OH} \xrightarrow[EtN(Pr\text{-}изо)_2]{Et_3O^+BF_4^-,\ CH_2Cl_2} \underset{(S)\text{-}\quad(89\%)}{EtMeCHCH_2OEt} \qquad (123)$$

замещения могут превращаться только в алкилариловые эфиры [продукты расщепления связи алкила (C)—O]. В случае первичных и вторичных спиртов очень хорошие результаты получаются при использовании азодикарбоксилата — трифенилфосфина в мягких условиях [схемы (112) и (124)]; для третичных спиртов и нитрофенолов успех определяется выбором условий или второго партнера реакции [147]. В альтернативном способе [схема (113)] начальный продукт (**85**) (R = NMe, X = Cl) превращают в стабильный гексафторфосфат, который затем нагревают с фенолятом калия в ДМФ [148]. Фенолы также могут конденсироваться с первичными (и некоторыми вторичными) спиртами при нагревании с дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) [уравнение (125)]; реакционноспособным промежуточным соединением в данном случае является О-алкилизомочевина [149]. Получение эфиров AlkOAr

$$ArOH + ROH \xrightarrow[0-25\ ^\circ C]{Ph_3P,\ EtO_2CN{=}NCO_2Et} ArOR \qquad (124)$$

$$PhOH + PhCH_2OH \xrightarrow[100\ ^\circ C]{ДЦК} \underset{(96\%)}{PhOCH_2Ph} \qquad (125)$$

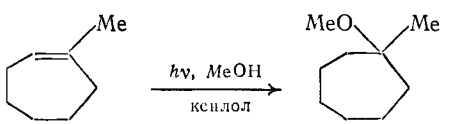
путем нуклеофильного замещения арилгалогенидов ограничивается главным образом использованием активированных галогенидов (см. разд. 4.5.1.1); чаще применяют реакции S_N1-замещения спиртов с солями арилдиазония. Простым методом метилирования

спиртов, дающих часто высокие выходы в случае незатрудненных, но «неудобных» соединений, служит обработка диазометаном в присутствии HBF_4 или BF_3 (см. разд. 4.3.5.1).

Спирты присоединяются по кратным углерод-углеродным связям (с образованием простых эфиров) различными путями. Механизм и ориентация электрофильного присоединения к алкенам с общим кислотным катализом такие же, как и при гидратации [150]. Как и в случае гидратации алкенов, ограничения, свойственные реакциям, катализируемым кислотами, могут быть обойдены при использовании непрямых методов. Применение трифторацетата ртути(II) в реакции сольвомеркурирования-демеркурирования [151] позволяет обычно получать прекрасные выходы аддуктов Марковникова даже с лабильными алкенами и третичными спиртами [схема (126)]. В сходном методе — при обработке алкена спиртом и N-бромсукцинимидом с последующим восстановлением β-бромэфира [152] — единственным недостатком является низкий (50—60%) выход на первой стадии.

$$\textit{трет}\text{-BuCH}{=}CH_2 + \textit{трет}\text{-BuOH} \xrightarrow[NaOH,\ NaBH_4]{(CF_3CO_2)Hg;} \underset{(83\%)}{\textit{трет}\text{-BuCHMeOBu-}\textit{трет}} \qquad (126)$$

Удивительно, что простые алканолы при взаимодействии с циклоалкенами со средним размером цикла (C_6—C_8) при фотосенсибилизированном [153] или прямом [154] облучении способны давать эфиры Марковникова. В благоприятных случаях [см. например, уравнение (127)] нет необходимости в дополнительном источнике протона. За некоторыми исключениями [155] (например, для поляризованных сопряженных соединений, которые взаимодействуют со спиртами по типу реакции Михаэля), ациклические и экзоциклические алкены и циклоалкены с другим размером цикла не присоединяют спирты по ионному фотохимическому пути. (Они мо-



(62%) (127)

гут реагировать с первичными и вторичными спиртами по радикальному механизму, включающему прямое или кетонсенсибилизированное фотоприсоединение RR′C·OH с образованием аддукта — спирта, но не просто эфира.) Нетипичное фотопротонирование циклоалкенов со средним размером цикла объясняют высокой напряженностью *транс*-циклоалкенов, образующихся в результате первоначальной фотоизомеризации. Образование простых эфиров из активированных алкенов [уравнение (128)] и из алкинов [уравнение (129)] при катализируемом основанием нуклеофильном при-

соединении спиртов протекает по стандартному механизму [24, 127]. Существует ряд методов этерификации спиртов через ацетали [24]. Прямое восстановительное соединение спиртов и карбонильных соединений путем «ионного гидрирования» [50] {уравнение (130)} представляется привлекательной альтернативой, в частности для получения ди(первичных) эфиров.

$$н\text{-}C_9H_{19}CH{=}CHCO_2Me \xrightarrow[MeONa,\ 40\ ^\circ C]{MeOH} н\text{-}C_9H_{19}CH(OMe)CH_2CO_2Me \quad (90\%) \qquad (128)$$

$$трет\text{-}BuC{\equiv}CH \xrightarrow[ROK,\ 200\ ^\circ C]{ROH} ROC(Bu\text{-}трет){=}CH_2 + трет\text{-}BuCH{=}CHOR \quad (Z\text{-}) \qquad (129)$$

Соотношение продуктов	
R = Me	78 : 22
R = трет-Bu	5 : 95

$$PhCHO + EtOH \xrightarrow[CF_3CO_2H]{Et_3SiH} PhCH_2OEt \quad (90\%) \qquad (130)$$

(г) *Ацетали и ортоэфиры.* Обзоры основных препаративных методов получения из спиртов ацеталей $RCH(OR')_2$ и кеталей $RR'C(OR'')_2$ даны Бюлером и Пирсоном [24], методы получения ортокарбоксилатов $RC(OR')_3$ и ортокарбонатов $C(OR)_4$ суммированы Сандлером и Каро [156]. Из структурного родства этой группы соединений (наличием *гем*-алкоксигрупп) следует, что они могут быть получены сходными методами.

Методы, показанные в уравнениях (131)—(134), формально представляют собой развитие синтеза простых эфиров по Вильямсону, однако механизмы этих процессов различны. Высоко реакционные α-галогеноэфиры склонны к замещению галогена по механизму S_N1, тогда как в реакции *гем*-полигалогенидов в качестве промежуточного соединения присутствуют карбены. Основной интерес к таким реакциям связан с получением ортоэфиров, хотя α-галогеноэфиры имеют важное значение в синтезе гликозидов (реакция Кенигса — Кнорра) и могут использоваться в качестве реагентов для защиты гидроксильных групп (например, хлорметилметиловый эфир, 2-хлортетрагидрофуран, см. с. 115).

$$ROCH_2Cl + R'OH \xrightarrow{R''_3N} ROCH_2OR' \qquad (131)$$

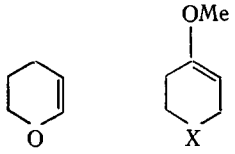
$$CHCl_3 + 3RONa \longrightarrow CH(OR)_3 \qquad (132)$$

$$CCl_3NO_2 + 4RONa \longrightarrow C(OR)_4 \qquad (133)$$

$$RCH{=}CHOR' + R''OH \xrightarrow{H^+} RCH_2CH(OR')(OR'') \qquad (134)$$

Другим вариантом синтеза ацеталей, еще более важным для защиты гидроксильных групп, является катализируемое кислотой присоединение спирта к виниловому эфиру [уравнение (134)].

Примерами реагентов, используемых для такой защиты гидроксильных групп, служат 2,3-дигидро-4Н-пиран (88), 4-метокси-5,6-дигидро-2Н-пиран (**89а**), метилвиниловый эфир (**90**) и 2-метоксипропен (**91**). Типичными катализаторами служат TsOH, HCl, $POCl_3$ и BF_3. В результате аналогичного присоединения к 1-алкоксиалкинам и кетенацеталям, катализируемого кислотами Льюиса (BF_3, $ZnCl_2$) или алкоксидами, образуются сложные эфиры ортокарбоновых кислот.

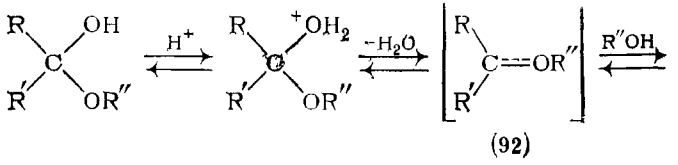


(88) (89) а, X = O; б, X = S; в, $X = SO_2$

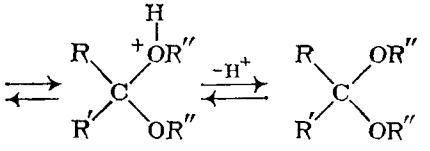
(90)

(91)

Самым прямым и хорошо известным методом получения простых ацеталей является катализируемая кислотой реакция между подходящим спиртом и карбонильным соединением. Эта обратимая реакция включает этерификацию промежуточного полуацеталя через ион алкоксикарбения {(**92**) на схеме (135)} [157]. Электрофильная атака (**92**) на молекулу спирта является общей как для данной реакции, так и для реакции винилового эфира, описанной выше. Из факта образования (**92**) следует, что скорость реакции зависит от электронного влияния групп R,R′,R″. Относительно большие скорости для кетонов по сравнению с альдегидами и низкая реакционная способность полуацеталей хлораля отражают индуктивное влияние соответствующих групп. Однако с



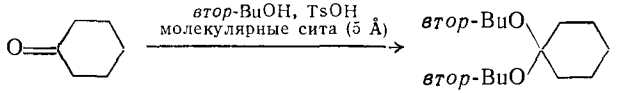
(92)



(135)

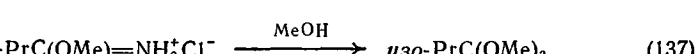
практической точки зрения, гораздо важнее влияние на положение равновесия структурных особенностей. С увеличением числа, размера и разветвленности алкильных групп прямая реакция становится менее выгодной за счет комбинации стерических и электронных эффектов. В соответствии с этим, альдегиды более

активны в этой реакции, чем кетоны, а первичные спирты — чем третичные (последние вообще не образуют ацеталей). Для смещения равновесия используют обычные приемы. Для защиты карбонильных групп берется избыток спирта, для защиты диольной группировки путем ацетализации используется обратное соотношение реагентов (см. разд. 4.1.2.4, с. 135). Дополнительно выход можно увеличить удалением выделяющейся воды физическими методами, например азеотропной отгонкой или адсорбцией молекулярными ситами или применением других осушителей [158] {уравнение (136)}, либо химическими методами, например за счет реакции с триэтилортоформиатом или 2,2-диметоксипропаном (диметилацеталем ацетона). Среди множества различных катализаторов наиболее широко используются HCl, TsOH и сульфонированные смолы на основе полистирола [24].



(80%) (136)

Синтез ортоэфиров по реакции Пиннера весьма близок к получению ацеталей присоединением спиртов к карбонильным соединениям [уравнение (137)]. Гидрохлориды имидоэфиров можно легко получить из соответствующих нитрилов путем присоединения спирта, катализируемого кислотой. Таким образом, симметричные ортоэфиры можно получить в одну стадию. Такие производные высших спиртов удобно синтезировать путем каталитического алкоголиза низших ортоэфиров и ортотиоэфиров с одновременным удалением вытесняемого более летучего спирта или тиола. Обратимость реакции ацетализации позволяет пользоваться аналогичным приемом.



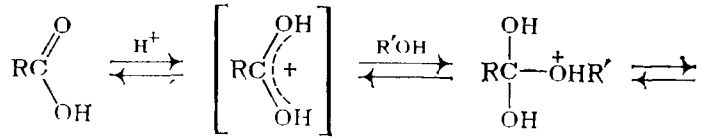
(70%) (137)

(д) *Сложные эфиры.* В этом разделе основное внимание будет уделено получению эфиров монокарбоновых кислот с точки зрения использованного спирта. Другие аспекты этерификации (см. том 4, гл. 9.8) включают рассмотрение ацилирующего агента и затрагивают специфику полифункциональных карбоновых кислот, карбонатов и карбаматов. Специальные методы получения эфиров различных оксокислот, главным образом серу- и фосфорсодержащих, также будут описаны в других главах.

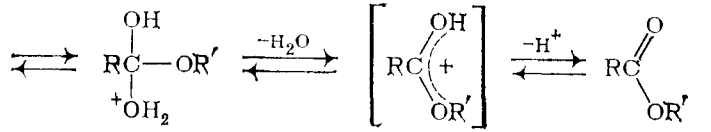
При катализируемой кислотой реакции первичного или вторичного спирта с карбоновой кислотой функция катализатора состоит в активации карбоновой кислоты перед нуклеофильной атакой [159]. В общепринятом механизме $A_{AC}2$ [схема (138)] бимолекулярной стадией, определяющей скорость всего процесса, служит об-

разование тетраэдрического аддукта (93). В механизме $A_{AC}1$, применимом к затрудненным карбоновым кислотам в концентрированной H_2SO_4, мономолекулярной стадией, определяющей скорость процесса, является образование из протонированной карбоновой кислоты ацилиевого иона (RCO^+).

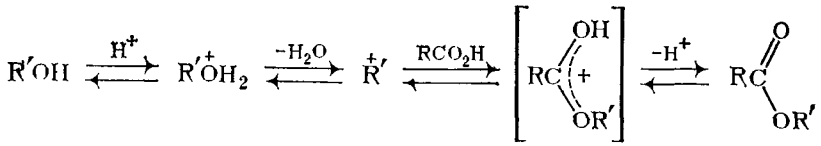
(93)



(138)



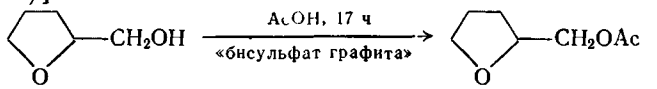
Поскольку медленная стадия в случае механизма $A_{AC}2$ включает образование из планарного катиона протонированного аддукта (93), реакции этого типа подвержены стерическому затруднению. Вследствие этого третичные спирты, *относительно* легко образующие карбениевые ионы, вступают в реакцию по альтернативному механизму $A_{AL}1$ [схема (139)], где функция катализатора состоит в активации спирта. Сходным образом реагируют аллиловые и бензиловые спирты, однако для спиртов, склонных к перегруппировкам или дегидратации, катализируемая кислотой этерификация обычно протекает неудовлетворительно.



(139)

Эффективность проведения этих обратимых реакций основана на тех же приемах, что и ацетализация. Реакции могут проводиться с избытком спирта, с сухим HCl (по Фишеру — Шпейеру), концентрированной H_2SO_4, $ArSO_3H$ или BF_3 в качестве катализатора, а также с одновременным удалением выделяющейся воды. Недавно разработаны нерастворимые реагенты, выполняющие одновременно роль катализатора и дегидратирующего агента; среди них комплекс хлорид алюминия — полистирол [160а] и «бисульфат графита» [160б]. Использование последнего реагента — ламелларного электролита, содержащего включенную H_2SO_4, с общей формулой $C_{24}^+HSO_4^- \cdot 2H_2SO_4$, приводит к эффективной этерификации первичных, вторичных и бензиловых спиртов

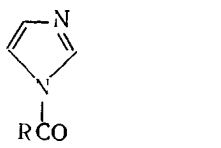
в стехиометрических реакциях при комнатной температуре [уравнение (140)].



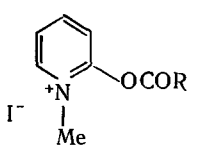
(140)

(94%)

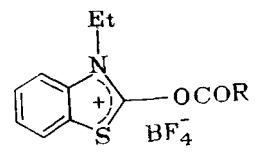
Проблемы, связанные с обратимостью или жесткими кислотными условиями прямой этерификации, обычно решаются путем превращения карбоновой кислоты в производное (RCOX), активированное по отношению к нуклеофильной атаке. Как правило, при выборе ацилирующего агента ограничиваются хлорангидридами и ангидридами кислот (первые более активны, доступны и экономичны с точки зрения использования ацильной группы). Для специальных целей используются более экзотические ацилирующие агенты, например N-ацилимидазолы (**94**) [161], соли 2-ацилоксипиридиния (**95**) [162], соли 2-ацилоксибензотиазолия (**96**) [163], *S*-*трет*-бутилтиокарбоксилаты (**97**) [164] и сложные эфиры гетероциклических тиолов (**98**) [165] и (**99**) [166]. При необходимости ацилирующие агенты могут быть дополнительно активированы использованием кислоты Бренстеда или Льюиса в качестве катализатора, что может повышать электрофильность RCOX или облегчать гетеролиз связи C—X. Основания, используемые в качестве катализатора, могут активировать спирт путем депротонирования перед нуклеофильной атакой или во время атаки (например, NaOH в ацилировании по Шоттену — Бауману), путем образования активного нуклеофила (например, RO^- в реакциях переэтерификации, катализируемых основаниями) или с помощью нуклеофильного катализа (например, R_3N, реагирующий с R′COX с образованием ацилирующего интермедиата R_3N^+COR'). В зависимости от реагентов и условий проведения этерификация может проходить через (а) ион ацилия, (б) тетраэдрический интермедиат, например (**100**), в реакциях присоединения-отщепления по карбонильной группе и (в) нуклеофильное замещение X без образования дискретного интермедиата.



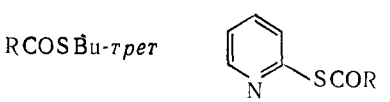
(**94**) а, R = C_5H_{11}-*н*



(**95**)

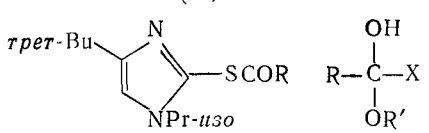


(**96**)



(**97**) а, R = C_6H_{11}-*цикло*

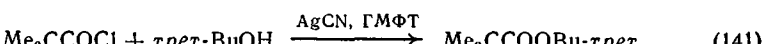
(**98**) а, R = $(CH_2)_nOH$



(**99**)

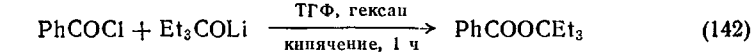
(**100**)

При этерификациях хлорангидридами кислот часто бывает необходимо присутствие адекватного количества основания (например, пиридина, $PhNMe_2$) для обеспечения необратимости и защиты третичных и других лабильных спиртов от действий кислоты. Мягким альтернативным методом может быть использование цианида серебра (I) [167], что позволяет получать с прекрасными выходами сильно затрудненные сложные эфиры [уравнение (141)]. Хорошие результаты получаются также при реакции алкоксидов лития с устойчивыми к действию основания хлорангидридами кислот {уравнение (142)} [168].



(141)

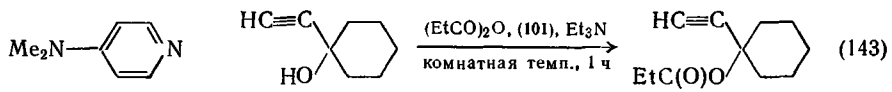
(94%)



(142)

(94%)

В случае менее активных ангидридов кислот часто необходим катализ кислотами (например, H_2SO_4, $HClO_4$, TsOH, $ZnCl_2$) или основаниями (например, пиридин, Et_3N, RCO_2Na). Исключительно эффективен 4-N,N-диметиламинопиридин (**101**) [169], который используется в стехиометрических или каталитических количествах вместе с Et_3N [уравнение (143)]. Активность новых ацилирующих агентов (**94**), (**97**) и (**98**) может быть заметно повышена

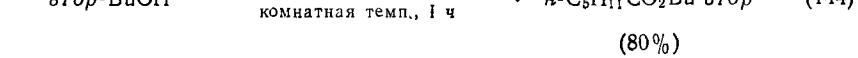


(143)

(**101**)

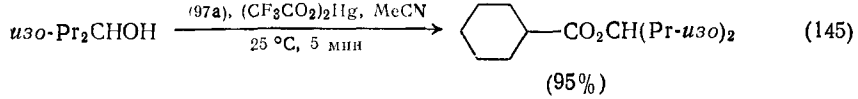
(94%)

путем координации с бромом (из N-бромсукцинимида) [170], Hg(II) [164] и Ag(I) [165] соответственно; характерные реакции представлены уравнениями (144) и (145). Сложные эфиры тиолов (**97**), (**98**) и (**99**) главным образом находят применение для



(144)

(80%)

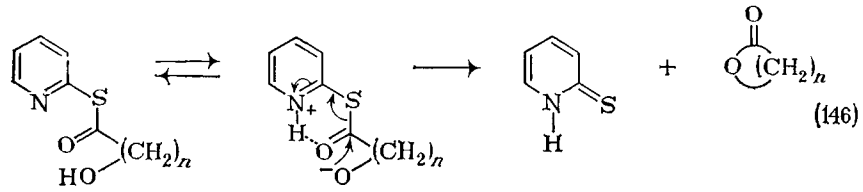


(145)

(95%)

внутримолекулярных реакций; с этим связан недавний триумф в синтезе сложных макроциклических лактонов [171]. Использование (**98а**) в качестве молекулы, обеспечивающей одновременную

активацию гидроксильного и ацильного компонента путем внутреннего переноса протона, показано на схеме (146).



(146)

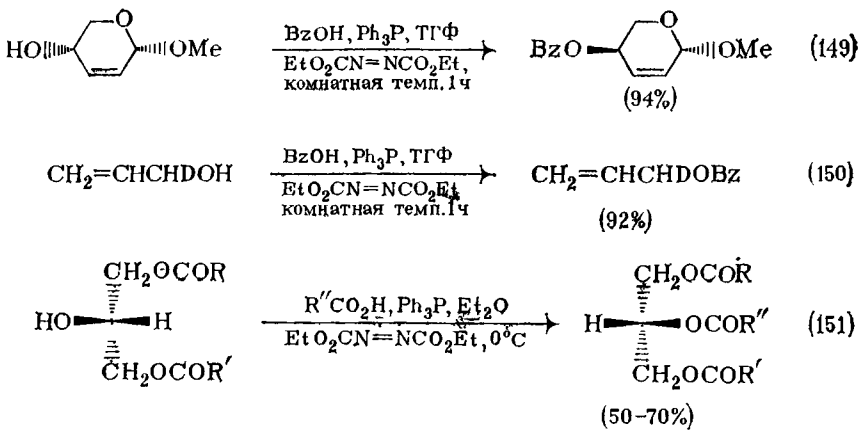
Генерация ацилирующих производных карбоновых кислот непосредственно в ходе реакции имеет очевидные преимущества; хорошо известными примерами служат превращения в активные смешанные ангидриды обработкой TsCl-пиридином [172а] или $(CF_3CO)_2O$ [172б]. Реагенты (**95**) и (**96**), образующиеся при нуклеофильном замещении *in situ*, например, иодида 2-бром-N-метилпиридиния (**102**) и фторбората 2-хлор-N-этилбензотиазолия (**103**), оказались очень удобными для стехиометрических реакций, проводимых в мягких условиях [уравнения (147), (148)]. Другой очень мягкой процедурой для активации *in situ* и конденсации реагирующих веществ, находящей разнообразные приложения, является использование Ph_3P — азодикарбоксилатного метода, введенного в практику Мицунобу [173]. В этом случае, естественно, активация происходит в обратном смысле, т. е. α-углеродный атом остатка спирта в (**85а**) становится восприимчивым к нуклеофильной атаке карбоксилат-аниона. Незатрудненные первичные и вторичные спирты реагируют по механизму S_N2 с обращением конфигурации и без аллильной перегруппировки {уравнения (149), (150)} [164]. При ацилировании таким методом 1,3-ди-О-ацилглицеринов [175] не было обнаружено изомерных продуктов, соответствующих соучастию соседних групп [уравнение (151)]. Реагент (**103**) и его фтораналог могут быть использованы также для этерификации хиральных вторичных спиртов с обращением конфигурации [45, 163]; первоначальная реакция со спиртом приводит к алкоксипроизводному (**87**), которое при обработке солью кислоты подвергается S_N2-замещению. Другие недавние работы по взаимодействию спиртов с комбинацией органофосфин-азодикарбоксилат предполагают, что этот реагент можно применять для переэтерификации в нейтральных условиях [176], а также для синтеза карбонатов [177].

$$PhCH{=}CHCH_2OH + AcOH \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ \text{кипячение}]{\text{(102)},\ n\text{-}Bu_3N} PhCH{=}CHCH_2OAc \quad (147)$$

(80%)

$$PhCH_2CO_2H + PhCH(OH)Me \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 0\ ^\circ C]{\text{(103)},\ n\text{-}Bu_3N} PhCH_2COOCHMePh \quad (148)$$

(92%)



(149)

(94%)

$$CH_2{=}CHCHDOH \xrightarrow[Et_2O_2CN{=}NCO_2Et,\ \text{комнатная темп., 1 ч}]{BzOH,\ Ph_3P,\ ТГФ} CH_2{=}CHCHDOBz \quad (150)$$

(92%)

(151)

(50–70%)

Отчасти в силу того, что основное внимание в препаративном использовании сульфонатов уделялось защите или замещению гидроксильных групп, набор ацилирующих агентов и общих методов их синтеза довольно ограничен. Обычно применяют реакцию сульфонилгалогенида со спиртом в присутствии основания (например, пиридин, Et_3N); для затрудненных спиртов используют особые условия и высокоактивные сульфонаты. Например, нестабильные бензилтозилаты можно получить по реакции тозилхлорида с алкоксидами при низкой температуре, тогда как активация мезилхлорида с помощью Et_3N (через элиминирование с образованием сульфена CH_2SO_2) служит общим методом получения мезилатов [178], включая затрудненные и слабонуклеофильные спирты [уравнения (152), (153)].

$$Me_3CCH(OH)C{\equiv}CH \xrightarrow{MsCl,\ Et_3N,\ CH_2Cl_2} Me_3CCH(OMs)C{\equiv}CH \quad (152)$$

(92%)

$$(CF_3)_2CHOH \xrightarrow{MsCl,\ Et_3N,\ CH_2Cl_2} (CF_3)_2CHOMs \quad (153)$$

(85%)

Четвертичные соли метилсульфониламмония также являются высокоактивными реагентами для получения чувствительных к действию оснований мезилатов [179]. Обходный способ получения нестабильных тозилатов состоит в получении и окислении (*м*-хлорпербензойной кислотой) соответствующих *п*-толуолсульфинатов [180]. В общем, используемые в препаративных целях способы сульфонилирования ограничены первичными и вторичными спиртами, причем спирты часто существенно различаются по реакционной способности, что позволяет проводить селективные этерификации с помощью ароматических сульфонилхлоридов.

Существует сводка по методам получения карбаматов NH_2CO_2R и их N-замещенных производных (уретанов) [181], а также по ацилирующим свойствам изоцианатов RN=C=O в сравнении

с кетенами $R_2C{=}C{=}O$ [182]. Соединения, подобные ацетилизоцианату, легко реагируют со всеми классами спиртов, давая производные (**17**), полезные для спектроскопических характеристик (см. разд. 4.1.1.2, с. 22), однако простые изоцианаты легко этерифицируют только первичные и вторичные спирты (в отсутствие катализатора). Катализ может осуществляться основаниями, кислотами Льюиса, карбоновыми кислотами или, что наиболее эффективно, различными металлорганическими соединениями, включая ацетилацетонат железа(III) и дилаурат ди-*н*-бутилолова [181а, 183]. Высокие выходы третичных уретанов получены в реакциях, катализируемых органическими соединениями олова [184] или светом [185].

(3) *Продукты, формально соответствующие расщеплению связи* C—O

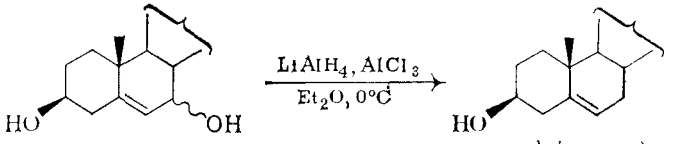
(а) *Углеводороды через дезоксигенирование.* В синтетической химии существуют менее жесткие и более селективные методы замещения гидроксильной группы на атом водорода, чем те, которые применяются в классической деградационной химии, например обработка соединения красным фосфором и HI. Имеются прямые и относительно специфичные методы для активированных спиртов (третичных, аллиловых, бензиловых), однако более общие методы требуют получения реакционноспособных производных.

Катализируемый Pd гидрогенолиз бензильных связей C—O, включая спирты, хорошо известен; разрыв связей в гомобензиловых спиртах (через промежуточное образование бензилиденовых производных) [186] и в аллиловых спиртах (предпочтительно для содержащих затрудненные двойные связи) в сходных условиях (протонсодержащий растворитель, часто в присутствии следов сильной минеральной кислоты) имеет лишь ограниченное применение в препаративной практике. Стереохимия гидрогенолиза зависит от субстрата, катализатора и условий проведения реакции [187], однако в случае реакций над Pd обычно преобладает инверсия конфигурации, тогда как при реакциях бензиловых спиртов над никелем Ренея имеется тенденция к сохранению конфигурации. Третичные алифатические спирты подвергаются медленному гидрогенолизу в присутствии растворимых или нерастворимых платиновых катализаторов и CF_3CO_2H [188]. В условиях, соответствующих «ионному гидрированию» с использованием в качестве донора гидрида органического силана [50], спирты, образующие стабильные карбениевые ионы, легко подвергаются дезоксигенированию [уравнение (154)]. При использовании BF_3 вместо протонной кислоты можно восстанавливать даже лабильные и менее реакционноспособные спирты [189].

$$Et_3COH \xrightarrow[25\ ^\circ C,\ 24\ ч]{CF_3CO_2H,\ Ph_3SiH,\ CH_2Cl_2} Et_3CH \quad (78\%) \qquad (154)$$

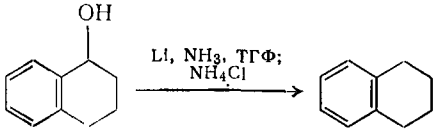
Большинство комплексных гидридов металлов (см. табл. 4.1.5, с. 35) лишь в небольшой степени используется для прямого дезоксигенирования. Хотя некоторые мощные восстановители, такие как $LiAlH_4$, в ряде случаев восстанавливают активированные спирты в достаточно жестких условиях [см. например, уравнение (155)], гораздо большее внимание уделяется электрофильным восстановителям типа «смешанных гидридов». Наиболее подробно изучена смесь $LiAlH_4$ с $AlCl_3$ [190], в частности эквивалентная $AlHCl_2$; используется и сходный реагент на основе $TiCl_4$ [191]. При этом получаются хорошие результаты с вторичными и реакционноспособными первичными бензиловыми спиртами и со стероидными аллиловыми спиртами [уравнение (156)], однако препаративному использованию метода для ациклических спиртов препятствуют различные миграции двойной связи и наличие побочных реакций.

$$CH_2{=}CPhCH(OH)Bu\text{-}трет \xrightarrow[кипячение]{LiAlH_4,\ ТГФ} MePhC{=}CHBu\text{-}трет \quad (100\%) \qquad (155)$$

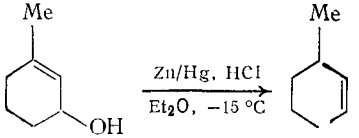


(**14**) (75-90%) (156)

Восстановительное расщепление связи C—O в аллиловых и бензиловых спиртах может также достигаться при использовании растворяющихся металлов и электрохимическими методами. Имеются обзоры по применению реагентов Берча ($Na{-}NH_3{-}ROH$) и Бенкезера ($Li{-}RNH_2$) [192]; недавно описан улучшенный вариант первого из них {схема (157)} [193]. Дополняющий метод [уравнение (158)] позволяет получать главным образом наименее стабильные алкены из аллиловых спиртов; это одна из новинок в данной области [194]. Хотя для некоторых



(100%) (157)



(71%) (158)

бензиловых и бензиловых-аллиловых спиртов успешно применяется катодное дезоксигенирование, выбор подходящих субстратов ограничен проблемой эффективной активации гидроксильной группы без создания условий для одновременного протекания конкурирующего восстановления кратных углерод-углеродных связей [195]. Другой новой реакцией, границы применения которой пока не выяснены, является дезоксигенирование аллиловых спиртов *восстанавливающими* реагентами Гриньяра, активированными комплексом $(Ph_3P)_2NiCl_2$ {уравнение (159)} [196].

Стандартными методами непрямого дезоксигенирования служат (а) дегидратация с последующим гидрированием алкена (наилучший метод для третичных спиртов) и (б) превращение в галогенид или сульфонат с последующим восстановлением гидридом (применяется главным образом для первичных и незатрудненных вторичных спиртов). Среди восстановителей предпочтение обычно оказывают $LiAlH_4$, хотя при этом существует опасность элиминирования.

$$\underset{(E\text{-})}{PhCH{=}CHCH_2OH} \xrightarrow{н\text{-}PrMgBr,\ (Ph_3P)_2NiCl_2} \underset{(E\text{-})\quad (68\%)}{PhCH{=}CHMe} \qquad (159)$$

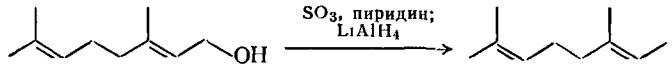
В таких случаях полезной альтернативой может служить высоконуклеофильный реагент $LiBHEt_3$ [197]; эффективность данного реагента в случае тозилата неопентильного типа иллюстрируется уравнением (160). Различные другие гидридные восстановители [198] позволяют вести восстановление более селективно;

$$н\text{-}BuCMe_2CH_2OTs \xrightarrow[\text{кипячение, 3 ч}]{LiBHEt_3,\ ТГФ} \underset{(81\%)}{н\text{-}BuCMe_3} \qquad (160)$$

в качестве примера можно привести $NaBH_4$ в ДМСО или в другом полярном апротонном растворителе, боратный комплекс (**49**) (специфический восстановитель третичных, аллиловых и бензилгалогенидов), LiCuH(Bu-*н*) (применим для всех классов галогенидов и сульфонатов) и цианоборогидриды в ГМФТ (исключительно селективны для галогенидов и сульфонатов). Другим полезным методом служит образование и восстановление иодидов непосредственно в ходе реакции, исходя из первичных спиртов {схема (161)} [198] и из первичных или вторичных сульфонатов {уравнение (162)} [199] или сульфатов, полученных из бензиловых или аллиловых спиртов {схема (163)} [200]. Многие другие общепринятые методы восстановления алкилгалогенидов описаны в разд. 3.3.4 и в других местах [24, 47].

$$PhCH{=}CHCH_2OH \xrightarrow[NaBH_3CN,\ 70\ ^\circ C]{(PhO)_3\overset{+}{P}Me\ I^-,\ ГМФТ,\ 25\ ^\circ C;} \underset{(68\%)}{PhCH{=}CHMe} \qquad (161)$$

$$н\text{-}C_{18}H_{37}OTs \xrightarrow[\text{кипячение}]{NaI,\ Zn,\ глим} \underset{(90\%)}{н\text{-}C_{18}H_{38}} \qquad (162)$$



(98%) (163)

Другой отличительной особенностью работ последнего времени по непрямому дезоксигенированию является использование альтернативных интермедиатов. Некоторые из них, для которых разработаны достаточно эффективные методы получения и восстановления, перечислены в табл. 4.1.7.

Таблица 4.1.7. Непрямые методы дезоксигенирования спиртов

Производное ROH	Реагенты для получения производного	Реагенты для восстановления производного
О-Алкилизомочевина R′NHC(OR)=NR′ [203а]	R′N=C=NR′, CuCl	Pd—H_2
Сульфид RSPh [203б]	$(CF_3SO_2)_2O$; PhSNa	Na—NH_3
О-Алкилтиобензоат PhCSOR [203в]	$PhCCl{=}\overset{+}{N}Me_2\ Cl^-$ H_2S	$(н\text{-}Bu)_3SnH$
О-Алкил-S-метилдитиокарбонат MeSCSOR [203в]	NaH, CS_2; MeI	$(н\text{-}Bu)_3SnH$
Сложные эфиры R′COOR [203г]	Стандартные методы	$h\nu$, ГМФТ — H_2O
Хлоругольные эфиры ClCOOR [203д]	$COCl_2$	$(н\text{-}Pr)_3SiH$, $(трет\text{-}BuO)_2$
N′,N′,N″,N″-(Тетраметил)диамидофосфорные эфиры $(Me_2N)_2POOR$ [203е]	*н*-BuLi, $(Me_2N)_2POCl$	Li—$EtNH_2$ — *трет*-BuOH

(б) *Углеводороды через образование связи С—С.* По сравнению с другими реакционноспособными производными спирты находят весьма ограниченное применение в качестве алкилирующих агентов. Наиболее известным примером образования связи С—С является электрофильное алкилирование типа реакции Фриделя — Крафтса, включающее активацию спирта путем протонирования или координации с кислотой Льюиса. Такие реакции, протекающие через карбениевые ионы, например образование полиалкенов в сильной кислоте [201а], замещение в ароматическом ряду [201б], а также реакции алкилирования карбанионов [201в] здесь обсуждаться не будут.

Описаны и термические [202], и фотохимические [203] реакции спиртов с триалкилалюминием. Термическое С-метилирование с использованием Me_3Al является, по-видимому, ионной реакцией

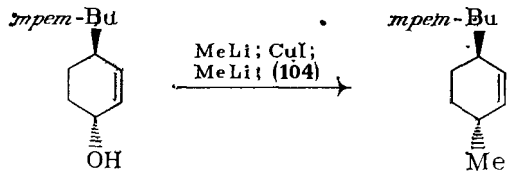
и применимо к третичным и бензиловым спиртам. Фотохимический процесс, протекающий, вероятно, по радикальному механизму, ограничивается бензиловыми спиртами, однако здесь можно применять более широкий набор реагентов (Me_3Al, Et_3Al, *изо*-Bu_3Al).

Аллиловые спирты подвергаются дезоксигенированию при обработке восстанавливающим реагентом Гриньяра в присутствии $(Ph_3P)_2NiCl_2$ [см. уравнение (159)]. Использование невосстанавливающего реагента приводит к замещенным алкенам, возможно через π-аллилникелевые интермедиаты [196]. В благоприятных случаях [простой пример приведен в уравнении (164)] преимущественное образование одного изомера может сделать реакцию полезной в препаративном отношении.

$$\underset{(Z\text{-})}{MeCH{=}CHCH_2OH} \xrightarrow{MeMgBr,\ (Ph_3P)_2NiCl_2} \underset{(72\%)}{Me_2CHCH{=}CH_2} + \underset{(8\%)}{\text{Изомеры}} \qquad (164)$$

Многообещающим методом [204] для регио- и стереоселективного замещения гидроксильной группы в аллиловых (и других) спиртах является образование алкоксиалкилкупратов [предположительная формула $Li_3Cu(OR)R'_3$ из спирта с последующей реакцией с солью аминофосфония (**104**) [уравнение (165)]. Эта реакция может быть объяснена с помощью характеристической S_N2-атаки R′-группы противоиона в промежуточной соли (**105**) на катион алкоксифосфония.

$(Ph_3PNMePh)^+I^-$ (**104**) $\qquad$ $(Ph_3POR)^+(R'_3CuNMePhLi_2)^-$ (**105**)



(75%) (165)

Группой ван Тамелена разработан метод термической фрагментации алкоксидов титана(II) с целью восстановительного сочетания аллиловых и бензиловых спиртов. Наиболее эффективна, по-видимому, процедура, заключающаяся в обработке спирта реагентом, получаемым из $TiCl_3$ и $LiAlH_4$ [уравнение (166)]. Восстановительное сочетание бензгидролов, как недавно сообщалось [206], протекает при нагревании с катализатором переноса водорода $(Ph_3P)_3RuCl_2$.

$$PhC(OH)Me_2 \xrightarrow[\text{глим, кипячение}]{TiCl_3,\ LiAlH_4} PhCMe_2CMe_2Ph \qquad (166)$$

(95%)

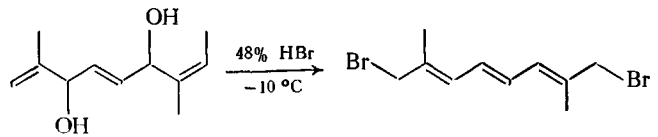
(в) *Галогениды.* Многочисленные реагенты и методы [24, 207], служащие для замещения гидроксильной группы на атом галогена, отражают важность данного превращения и разнообразие связанных с ним проблем. Здесь будут рассмотрены только общие и некоторые новые реакции.

Синтетическая ценность элементарной реакции [уравнение (167)] между спиртом и галогеноводородом (HCl, HBr, HI) в основном ограничивается простыми первичными и третичными спиртами. Реакционная способность здесь падает в обычном ряду: третичные > вторичные > первичные спирты и HI>HBr>HCl.

$$ROH + HX \longrightarrow RX + H_2O \qquad (167)$$

Так, в условиях, способствующих ионизации, третичные спирты быстро реагируют на холоду с концентрированными водными кислотами по механизму S_N1. Более трудное S_N2-замещение воды в первичных алкилоксониевых ионах, особенно хлорид-ионами, обычно требует нагревания и дополнительных условий, например безводной HCl как таковой или в ГМФТ [208], концентрированной HCl с $ZnCl_2$ или с катализатором фазового переноса [209], HBr—H_2SO_4, HI—H_3PO_4. В случае многих вторичных спиртов [см., например, уравнение (168)], β-разветвленных первичных спиртов и β,γ-ненасыщенных спиртов частично или полностью протекает перегруппировка. Такие перегруппировки в ряде случаев могут иметь практическую ценность [см., например, уравнения (169) и (170)]. Однако эта реакция не применима для превращения хиральных спиртов в их галогениды вследствие соучастия карбениевого иона или же из-за рацемизации за счет обмена галогена [210]. До недавних пор HF редко применяли для получения фторидов из спиртов, однако использование его в виде 70%-ного раствора в пиридине позволяет получать хорошие, а в ряде случаев и прекрасные выходы в реакциях с простыми вторичными и третичными спиртами [211].

$$Me_2CHCH(OH)Me \xrightarrow[\text{комнатная темп.}]{\text{сухой HCl}} \underset{(64\%)}{Me_2CClCH_2Me} \qquad (168)$$



(90%) (169)

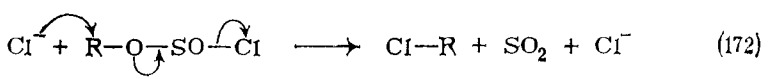
$$MeEtC(OH)C{\equiv}CH \xrightarrow{48\%\ HBr,\ CuBr} \underset{(90\%)}{MeEtC{=}C{=}CHBr} \qquad (170)$$

Тионилгалогениды ($SOCl_2$ и менее распространенный $SOBr_2$) служат популярными реагентами для получения галогенидов (в ряде случаев используется SO_2Cl_2, имеющий важное значение

в химии углеводов [212]). Реакции [уравнение (171)], протекающие через разложение промежуточного галогенсульфита, как с точки зрения механизма, так и в отношении структуры и стереохимии продуктов [213], зависят от присутствия и характера растворителя (особенно сильно соучаствуют такие растворители, как диоксан, ДМФ или ГМФТ) и катализатора (обычно пиридин; новым веянием является применение $ZnCl_2$ [214]).

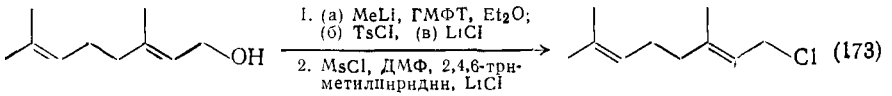
$$ROH + SOX_2 \longrightarrow RX + SO_2 + HX \qquad (171)$$

Благоприятные условия для S_N2-замещения [уравнение (172)] с одновременным сведением к минимуму или полным исключением перегруппировок (по крайней мере для алканолов) достигается путем использования стехиометрических количеств пиридина либо применением ДМФ или ГМФТ в качестве растворителя. В отсутствие этого при реакциях хиральных арилметанолов наблюдается преимущественное сохранение конфигурации (относимое за счет S_Ni-разложения ионной пары) или других спиртов в диоксане (очевидно, за счет *двойной инверсии, включающей сначала* растворитель, а затем ион галогенида).



(172)

Реакции галогенидов металлов [207] с тозилатами и мезилатами имеют большое значение для непрямого превращения первичных и вторичных спиртов в галогениды в мягких условиях с обращением конфигурации. С учетом предосторожностей, сводящих к минимуму рацемизацию (она обычно довольно значительна в случае иодидов), данная реакция позволяет с хорошими выходами и высокой оптической чистотой получать хиральные вторичные галогениды. Недавно описаны методики получения всех октил-2-галогенидов путем (1) реакции мезилата с водным KX в присутствии катализатора фазового переноса [215а] и (2) взаимодействием тозилата с LiX или KX в три- или тетраэтиленгликоле [215б]. Подобраны условия для более сложного получения хлоридов из разветвленных первичных аллиловых спиртов без перегруппировки [216]. Аналогичный подход применен Сторком и Майерсом для получения геранилхлорида [уравнение (173)]. Более простые методики [216в, г] основаны на применении на ста-



(173)

(1. 85%; 2. 100%)

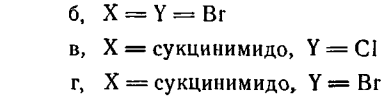
дии замещения хлорида пиридиния. Метод Мейерса для вторичных аллиловых спиртов обладает преимуществами перед использованием $SOCl_2$—$(n\text{-Bu})_3N$, однако и в этом случае существует

опасность перегруппировки {уравнение (174)} [217]. Дальнейшее обсуждение использования галогенирующих агентов в ДМФ будет приведено в этом разделе далее.

$$RCH(OH)CH{=}CH_2 \xrightarrow[2,4,6\text{-триметилпиридин}]{MsCl,\ ДМФ,\ LiCl} RCHClCH{=}CH_2 + RCH{=}CHCH_2Cl \qquad (174)$$

	Соотношение продуктов	
R = Me	73	27
R = *трет*-Bu	6	94

Соли диметилгалогенсульфония (**106**), образующиеся из диметилсульфида и галогена или N-галогенсукцинимида, реагируют со спиртами с образованием нестабильных солей алкоксисульфония (**107**). Превращение спирта в галогенид заканчивается атакой галогенид-иона на атом углерода с отщеплением ДМСО, аналогично сходным реакциям алкоксифосфониевых солей [218].



(106) а, X = Y = Cl
б, X = Y = Br
в, X = сукцинимидо, Y = Cl
г, X = сукцинимидо, Y = Br

(107)

При низкой температуре реакция специфична [218а] для аллиловых и бензиловых спиртов [см., например, уравнение (175)]. В отличие от реагентов на основе фосфора, простые галогениды серы используются для превращения спиртов гораздо реже.

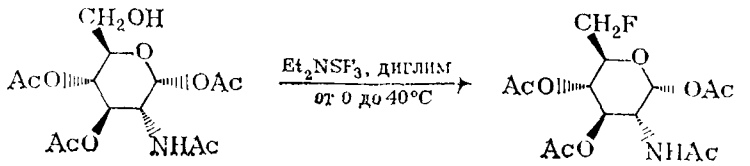
$$HOCH_2CH_2CMe{=}CHCH_2OH \xrightarrow[от\ -20\ до\ 0\ °C]{(106в),\ CH_2Cl_2} HOCH_2CH_2CMe{=}CHCH_2Cl \qquad (175)$$

(*Z*-) (*Z*-) (87%)

Потенциальными исключениями в специальной области химии фтора [133а] являются SF_4 в жидком HF {уравнение (176)} [219а] и Et_2NSF_3 {уравнение (177)} [219б]. Для получения из спиртов фторидов можно также использовать комплекс 1 : 1 SeF_4 с пиридином [220].

$$MeCH(OH)CH(NH_2)CO_2H \xrightarrow[-78\ °C]{SF_4,\ HF} MeCHFCH(NH_2)CO_2H \qquad (176)$$

(85%)



(177)

(80%)

Реагенты на основе фосфора для получения алкилгалогенидов известны уже давно, и их количество трудно подсчитать [24, 207]. Использование простых реагентов, таких как PCl_5, PBr_3 и красный фосфор—I_2, особенно для первичных и вторичных спиртов, не нуждается в пространных комментариях. В литературе обсуждаются обычные проблемы, связанные с перегруппировками, например β-разветвленных спиртов [221], и получением хиральных галогенидов [210, 222]. При условии, что дезалкилирование промежуточных фосфитных эфиров полностью проходит при комнатной или пониженной температуре, реакция вторичных спиртов с PCl_3 и PBr_3 позволяет получать хорошие выходы галогенидов с обращенной конфигурацией. Интересно отметить, что при короткой обработке третичных спиртов PCl_5 при 0 °C в присутствии $CaCO_3$ наблюдается сохранение конфигурации [223].

В последние годы все большее распространение получают аддукты (квазифосфониевые соли), образующиеся при взаимодействии фосфитов или органических фосфинов с алкилгалогенидами, галогенами, тетрагалогенметанами или N-галогенсукцинимидами. Такие реагенты используются для селективного галогенирования в мягких условиях с минимальной перегруппировкой и (обычно) с высокой степенью обращения конфигурации (для хлоридов и бромидов). Соли алкилтрифеноксифосфония (**108**) реагируют со всеми классами спиртов и особенно часто используются для получения иодидов. Применение реагента Райдона — Ландауэра (**108б**) [224] показано на примере уравнений (161) и (178).



(**108**), а, $R = PhCH_2$, $X = Cl$ или Br (**109**)

б, $R = Me$, $X = I$

$$Me_3CCH_2OH \xrightarrow{(108б)} Me_3CCH_2I \quad (75\%) \qquad (178)$$

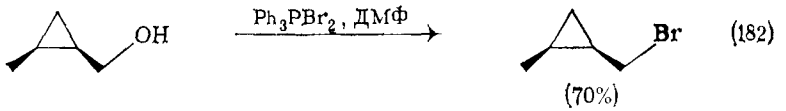
Альтернативным мягким способом получения иодидов может служить действие иода при комнатной температуре на триэфиры фосфористой кислоты, получаемые через хлорангидрид (**109**). Синтетическое использование аддуктов фосфит-галоген, сходное с применением алкилтрифеноксифосфониевых реагентов (**108**), иллюстрируется уравнением (179). Соответствующие аддукты трифенилфосфина (особенно хлорид и бромид) также находят применение [уравнения (180)—(182)]. Отделение алкилгалогенида от побочного оксида фосфина может быть упрощено использованием реагента на нерастворимой полимерной матрице [225а].

Этот все более популярный прием применяется также в родственных реакциях [225б], основанных на комбинациях Ph_3P-CX_4. Эти

$$CH_2{=}C{=}CHCH_2OH \xrightarrow[\text{пиридин, от 0 до 20 °C}]{(PhO)_3PBr_2} CH_2{=}C{=}CHCH_2Br \quad (70\%) \qquad (179)$$

$$Me_3CCH_2OH \xrightarrow{Ph_3PCl_2,\ ДМФ} Me_3CCH_2Cl \quad (92\%) \qquad (180)$$

$$HOCH_2C{\equiv}CCH_2OH \xrightarrow{Ph_3PBr_2,\ MeCN} BrCH_2C{\equiv}CCH_2Br \quad (92\%) \qquad (181)$$



(182)

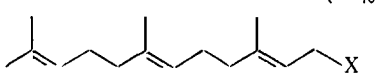
и сходные комбинации, включающие другие фосфины, широко используются в общей органической химии и в химии природных соединений [125, 212, 226]. Сравнение уравнений (174) и (183) показывает, что применяемые реагенты годятся для получения аллиловых галогенидов; дополнительной иллюстрацией данной реакции могут служить уравнение (184) и превращение фарнезола (**110а**) в его бромид (**110б**) с выходом 90%. Отличительные особенности реакций на основе $(Me_2N)_3P$ были широко исполь-

$$MeCH(OH)CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{(б) } (Me_2N)_3P,\ CCl_4,\ Et_2O,\ -70\ °C \text{ до комнатной темп.}]{\text{(а) } Ph_3P,\ CCl_4,\ \text{комнатная темп. или}}$$

$$\longrightarrow MeCHClCH{=}CH_2 + MeCH{=}CHCH_2Cl \qquad (183)$$

	Соотношение		продуктов
(а)	89	1	1
(б)	98		2

$$MeCOCH_2COMe \xrightarrow{Ph_3P,\ CCl_4} MeCOCH{=}CClMe \quad (75\%) \qquad (184)$$

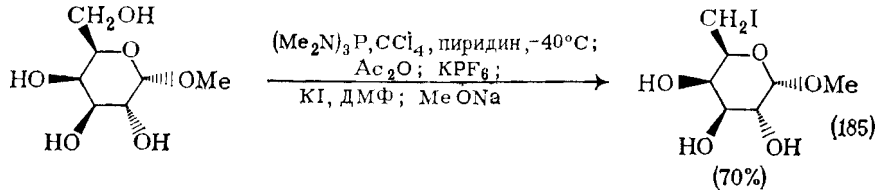


(**110а**) $X = OH$

(**110б**) $X = Br$

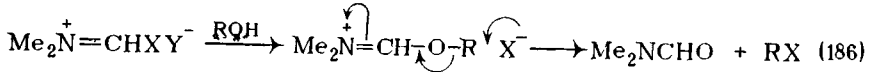
зованы в работах группы Кастро [227]; к ним относится проведение реакции в более мягких условиях с применением более нуклеофильного фосфина, образование относительно стабильных хлоридов алкоксифосфония (и особенно фторфосфатов), что можно использовать для получения бромидов, иодидов и других

производных при добавлении подходящих нуклеофилов, способность селективного превращения первичных гидроксильных групп в присутствии вторичных [схема (185)] и легкость отделения водорастворимого сопутствующего оксида (ГМФТ).



(185)

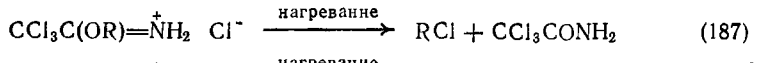
Хотя приведенные выше реакции обычно представляют как процессы, протекающие через нуклеофильную атаку галогенид-иона на алкоксифосфониевый катион (**85**) [образующийся, как показано в упрощенном виде на схеме (113)], к настоящему времени получены данные о наличии перициклической фрагментации неионизованного алкоксигалогенфосфорана $R_3PX(OR')$, а также других путей протекания реакции [288]. Наконец, среди реакций данной группы следует отметить использование фосфинов в сочетании с N-галогенпроизводными. Хорошие результаты с селективностью для первичных гидроксильных групп отмечены для реакции стероидов и углеводов [229] с Ph_3P и N-галогенсукцинимидом (X=Cl, Br или I). Превращение вторичных спиртов в галогениды можно обеспечить использованием комбинации $(Me_2N)_3P$ с N-хлордиизопропиламином [230].



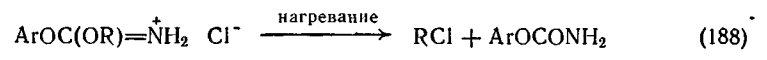
(186)

(**111**)

При использовании в реакциях галогенирования в качестве растворителя ДМФ возможны различные пути протекания реакции с различными реагентами, например $SOCl_2$, Ph_3PBr_2, MsCl. Так, взаимодействие подобных реагентов в ДМФ может приводить к высокоэлектрофильным реагентам Вильсмейера (**111**) и образованию галогенида через соль алкоксиметиленаммония [схема (186)]. Недавно описаны некоторые специфические приложения предварительно полученных реагентов Вильсмейера (**111**, X = Y = Cl или Br) [231].



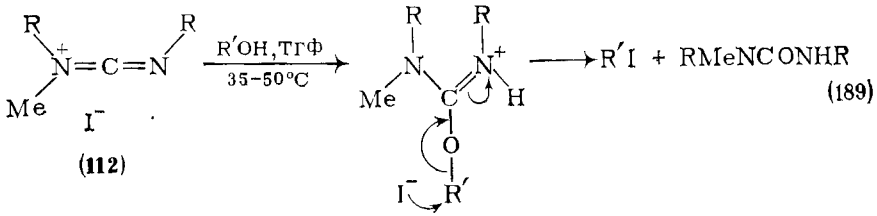
(187)



(188)

К родственным методам активации спиртов по отношению к S_N2-замещению галогенид-ионами можно отнести использование производных, близких к применяющимся в реакции Пиннера [уравнения (187), (188)], интермедиатов Мукаямы (**86**) и (**87**)

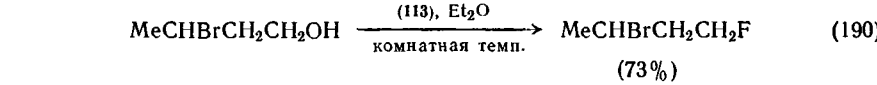
[232], а также иодида N-метил-N,N′-дициклогексилкарбодиимидия (**112**) {схема (189)} [233].



(189)

(**112**)

До последнего времени единственным используемым реагентом для прямого замещения гидроксильной группы на фтор служил реагент Яровенко, Et_2NCF_2CHClF (**113**). Лучшие выходы достигаются с первичными спиртами [уравнение (190)], и этот реагент широко использовался в химии стероидов [133а]. Помимо Ph_3PF_2 и другие фторфенилфосфораны (например, $PhPF_4$) также могут использоваться для превращения спиртов во фториды, прямо или через триметилсилиловые эфиры [133а, 234]. Те же приемы пригодны для получения иодидов с использованием реагента Me_3SiI. По прямой методике [235] из циклогексанола через 24 ч при 25 °C получен иодид с выходом 81%. Новые препаративные методы, еще ожидающие широкого применения, включают реакции спиртов с дихлоркарбеном в присутствии катализаторов фазового переноса [236а], окисление алкилкарбазатов [236б], гомолиз алкил-*трет*-бутилперглиоксалатов в CCl_4 или CBr_4 [236в], реакцию PCl_5 с алкилсалицилатами [236г] и реакции галогенов и различных производных со сложными эфирами, содержащими тиокарбонильную группу [236д].



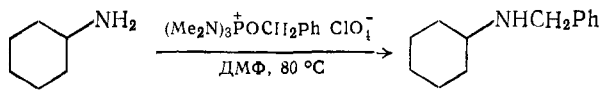
(190)

(г) *Амины.* Существует немного общих методов для взаимопревращения спиртов и аминов путем прямого обмена связей C—O и C—N. Хотя в промышленности для алкилирования аммиака и аминов используются спирты, в лабораторной практике большее распространение получили сульфонаты первичных и вторичных спиртов. Для получения первичных аминов обычно применяют непрямой путь [схема (191)] с использованием азида для S_N2-замещения, что позволяет решить проблему сверхалкилирования и элиминирования под действием аммиака. Азиды можно получить сходным образом с применением солей алкоксифосфония (**85а**) [124, 237] и (**85б**) [227]. Реагент (**85а**) может быть также использован для алкилирования фталимида в мягком варианте синтеза первичных аминов по Габриэлю {схема (192)} [238], реагент (**85б**, $X = ClO_4$) применяется для моноалкилирования первичных и вторичных аминов {уравнение (193)} [239]. Использование соли

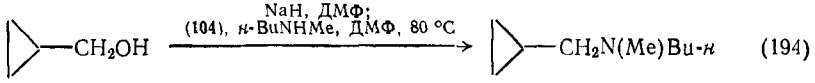
аминофосфония (**104**) в аналогичных реакциях позволяет получить все классы алифатических аминов с прекрасными выходами {уравнение (194)} [240].

$$MeC(CH_2OH)_3 \xrightarrow[NaN_3;\ LiAlH_4]{PhSO_2Cl,\ пиридин} MeC(CH_2NH_2)_3 \quad (76\%) \qquad (191)$$

$$н\text{-}C_6H_{13}CH(OH)Me\ (S\text{-}) \xrightarrow[фталимид,\ ТГФ,\ N_2H_4]{Ph_3P,\ EtO_2CN{=}NCO_2Et,} н\text{-}C_6H_{13}CH(NH_2)Me\ (R\text{-})\ (48\%) \qquad (192)$$



(70%) (193)



(92%) (194)

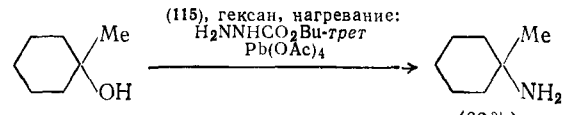
Описаны некоторые реакции, протекающие через сульфамильные интермедиаты. Термическая перегруппировка сульфаматов спиртов дает относительно стабильные карбениевые ионы [241], которые представляют интерес главным образом для получения бензиловых третичных аминов [схема (195)]. Образование уретанов при взаимодействии (**114**) [внутренняя соль метил(карбоксисульфамил)триэтиламмонийгидроксида, получаемая путем последовательных обработок (**115**) MeOH и Et_3N] с первичным спиртом (другие спирты подвергаются дегидратации, см. разд. 4.1.1.4, с. 93) может использоваться для двухстадийного получения первичных аминов {уравнение (196)} [242]. Напротив, термическое разложение N-хлорсульфонилуретанов $ROCONHSO_2Cl$, получаемых из (**115**), до N-алкилсульфамилхлоридов $RNHSO_2Cl$ с последующим превращением в *трет*-бутилоксикарбонилгидразиды и их окислением [схема (197)], служит специфическим методом получения первичных аминов из третичных спиртов [243].

$$PhCH(OH)Me \xrightarrow[Me_2NSO_2Cl;\ термолиз\ (60\ °C)]{NaH,\ глим;} PhCH(NMe_2)Me \quad (60\%) \qquad (195)$$

$$н\text{-}C_6H_{13}OH \xrightarrow{(114),\ 95\ °C,\ 1\ ч} н\text{-}C_6H_{13}NHCO_2Me \quad (52\%) \qquad (196)$$

$Et_3\overset{+}{N}SO_2\overset{-}{N}CO_2Me$ (**114**) $ClSO_2N{=}C{=}O$ (**115**)

Стандартным методом для проведения последнего превращения служит реакция Риттера [244] с последующим гидролизом образующегося амида. Границы использования реакции Риттера определяются жесткими кислотными условиями и протеканием реакции через карбениевый ион; в случае третичных спиртов можно достичь хороших выходов [схема (198)], однако в случае вторичных алициклических спиртов обычно протекают перегруппировки. Формально сходная реакция [245а] происходит при обработке спирта гексахлорантимонатом хлордифенилметилия $Ph_2\overset{+}{C}Cl\ SbCl_6^-$ (**116**) в присутствии нитрила с последующей обработкой реакционной смеси водой [схема (199)]; предполагаемый механизм процесса показан на схеме (200). Близким аналогом реакции Риттера, позволяющим также избежать применения жестких кислотных условий, служит взаимодействие спирта с MeCN и SO_2Cl_2, приводящее к образованию амида [245б].

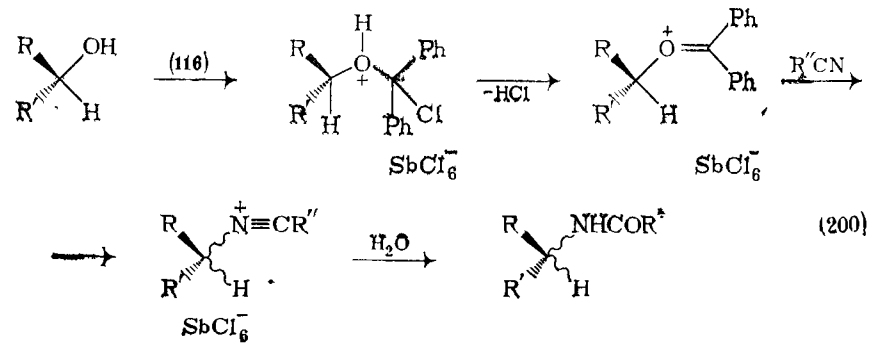


(62%) (197)

$$EtCMe_2OH \xrightarrow[гидролиз]{HCN,\ H_2SO_4,\ н\text{-}Bu_2O;} EtCMe_2NH_2 \quad (80\%) \qquad (198)$$

$$н\text{-}C_6H_{13}CH(OH)Me \xrightarrow[H_2O]{(116),\ MeCN;} н\text{-}C_6H_{13}CH(NHAc)Me \quad (86\%) \qquad (199)$$

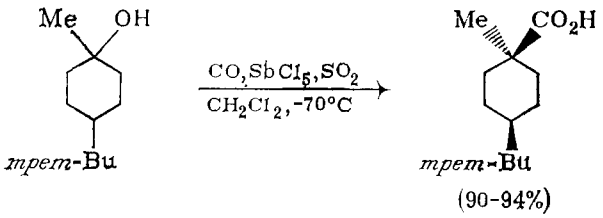
(д) *Карбоновые кислоты через карбонилирование.* Помимо используемых в промышленности процессов реакция карбонилирования спиртов известна сравнительно мало. Основными продуктами являются формиаты (получаемые по реакциям, катализируемым основаниями), ацетаты и карбонаты (получаемые по реакциям, катализируемым Pd(II), Cu(II), Hg(II) или RONa-Se) или карбоновые кислоты (образующиеся в результате реакций, катализируемых кислотой или карбонилами металлов VIII группы Периодической системы) [246].



(200)

Карбонилирование в концентрированной H_2SO_4 проводят при низкой температуре (комнатной или ниже) с использованием CO при невысоком давлении или генерируемым непосредственно в ходе реакции из HCO_2H (реакция Коха — Хаафа). Для реакций, катализируемых только H_3PO_4 или BF_3, требуются более высокие температуры и давления; дополнительное использование карбонильных катализаторов на основе меди(I) или серебра(I) во всех случаях обеспечивает быстрое взаимодействие при температуре окружающей среды и атмосферном давлении [248]. Другой новой мягкой вариацией является низкотемпературное карбонилирование в $SbCl_5 — SO_2$ [248а] или с добавкой HCl [248б] и в $SbF_5 — HF$ [248в]. Примеры таких реакций, протекающих через образование карбениевого иона, представлены в уравнениях (201), (202). Важным процессом, используемым в промышленности, служит получение $MeCO_2H$ путем карбонилирования MeOH. В промотируемой иодом и катализируемой кобальтом реакции используется высокое рабочее давление, которое удалось устранить в недавно разработанном высокоселективном (99%) процессе [249], основанном на действии растворимого родиевого катализатора.

$$Me_3CCH_2OH \xrightarrow[25\ ^\circ C]{H_2SO_4,\ HCO_2H} EtCMe_2CO_2H \quad (83\%) \qquad (201)$$

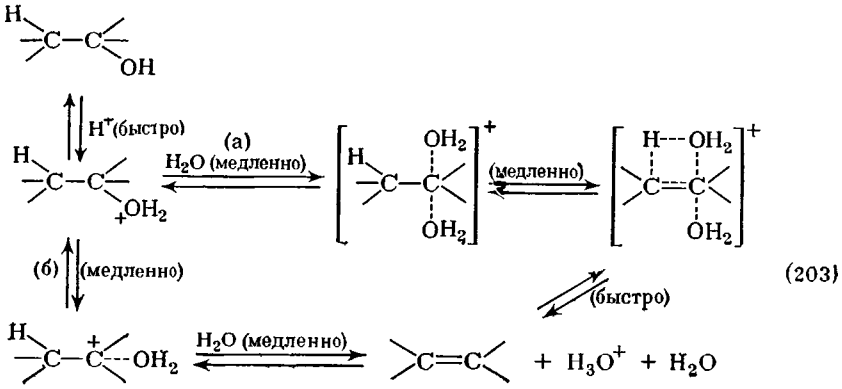


(202)

(4) Дегидратация спиртов до алкенов

Конкурирующее элиминирование, сопровождающееся потерей β-протона, является нормальным процессом при активации гидроксильной группы спирта по отношению к нуклеофильному замещению; оно промотируется отсутствием мощного нуклеофила или присутствием основания. Наиболее простым вариантом дегидратации служит нагревание спирта с сильной кислотой, обычно H_2SO_4, $KHSO_4$, TsOH или H_3PO_4, хотя в качестве катализатора были использованы многие другие кислоты Бренстеда и Льюиса [24, 250]. Требуемая жесткость условий понижается от первичных спиртов (например, концентрированная H_2SO_4, 170—180 °C) к третичным (например, 20%-ная H_2SO_4, 80—90 °C; нагревание с щавелевой кислотой или I_2). Такой порядок реакционной способности вместе с частым протеканием перегруппировок и преимущественным образованием алкенов по правилу Зайцева во многих

случаях принимали за указание на простой *E*1-механизм катализируемой кислотами дегидратации, где скорость определяется образованием карбениевого иона. Более сложная картина следует из кинетических данных [251], которые показывают, например, что обмен гидроксильной группы с водной реакционной средой протекает значительно быстрее, чем образование алкена. Исходя из этого, внушающий доверие механизм также должен включать относительно медленную стадию депротонирования. На схеме (203) показаны предпочитаемые в последнее время [251б] механизмы для превращения первичных спиртов [путь (а), согласованный процесс] и для третичных спиртов [путь (б), образование затрудненного карбениевого иона]. Другие предположительно важные пути могут включать образование в качестве интермедиатов простых эфиров или сложных эфиров неорганических кислот, которые затем подвергаются термолитическому элиминированию, подобно ацетатам, ксантатам и сходным производным.



(203)

Другим классическим методом превращения спиртов в алкены является дегидратация в газовой фазе над оксидом металла в качестве катализатора [251а]. Реакции над оксидом алюминия, наиболее широко используемым и изученным катализатором, обычно являются региоселективными для алкенов Зайцева и стереоселективными для (*Z*)-изомеров, хотя на эти виды селективности влияют индуктивные и стерические эффекты соответственно [252] {уравнение (204)}. При умеренных температурах (ниже 250 °C) такие реакции, по-видимому, напоминают *E*2-элиминирование, включающее антиперипланарное отщепление ^-OH и H^+ на кислотных и основных центрах катализатора. При более высоких температурах (обычно используемых в препаративной практике) для третичных спиртов преобладает механизм с образованием карбениевого иона [251а, 253]. Очень характерным приложением катализаторов на основе оксида тория является получение терминальных алкенов из вторичных алканолов-2 [уравнение (205)]. Предпола-

гается, что такая селективность связана с *син*-элиминированием и возможным *E*1*cB*-механизмом [254б].

$$MeCH(OH)CH_2R \xrightarrow[210\ ^\circ C]{Al_2O_3} CH_2{=}CHCH_2R + MeCH{=}CHR + MeCH{=}CHR \quad (204)$$

(117) (118, *Z*-) (118, *E*-)

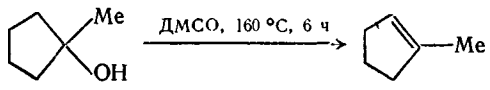
Соотношение продуктов

R	(118) : (117)	(118, *Z*-) : (118, *E*-)
Me	2,4	5,9
Et	1,5	5,5
н-Pr	1,3	5,2
изо-Pr	0,96	4,7
трет-Bu	0,64	2,1

$$Me_2CHCH_2CH(OH)Me \xrightarrow[400\ ^\circ C]{ThO_2} Me_2CHCH_2CH{=}CH_2 + Me_2CHCH{=}CHMe \quad (205)$$

(85%) (2%)

В подходящих случаях дегидратация может происходить также при нагревании спирта в ДМСО [уравнение (206)] или ГМФТ [уравнение (207)] при температуре кипения или вблизи нее. Первый случай фактически является реакцией, катализируемой кислотой, которая генерируется непосредственно в ходе реакции из растворителя [255], тогда как во втором случае, по-видимому, имеет место образование промежуточного фосфодиамидата $ROPO(NMe_2)_2$, который подвергается *E*2-элиминированию (типично для первичных и вторичных спиртов) или *E*1-элиминированию (третичные спирты и вторичные спирты, способные к потере β-атома водорода) [256]. В реакциях, протекающих через образование карбениевого иона, в случае использования ГМФТ перегруппировки протекают в меньшей степени, чем при применении ДМСО. Алкоксисульфураны, например (**119**), вызывают быструю дегидратацию вторичных и третичных спиртов в очень мягких условиях [257]. Спирты активируются по реакции обмена алкоксила с (**119**), после чего подвергаются элиминированию, причем наблюдается обычное расхождение в механизмах (*E*1 или *E*2) в зависимости от класса спирта. Этот реагент был успешно применен для дегидратации кислотолабильного трициклопропилметанола (выход 32%).



(88%) (206)

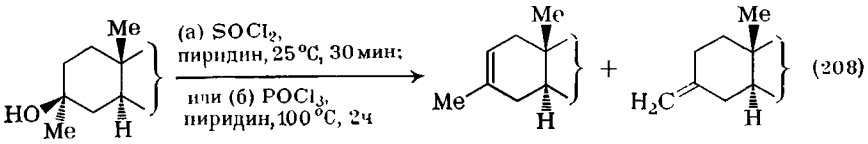
$$(трет\text{-}Bu)_2C(Me)OH \xrightarrow{ГМФТ,\ 240\ ^\circ C} (трет\text{-}Bu)_2C{=}CH_2 + трет\text{-}BuCMe_2CMe{=}CH_2 \quad (207)$$

Соотношение продуктов 97 : 3

$PhC(CF_3)_2OSPh_2OCPh(CF_3)_2$

(**119**)

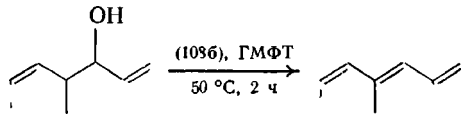
Некоторые методы активации (в дополнение к протонированию) обсуждаются в разд. 4.1.1.4 (см. с. 61) и могут быть приспособлены или расширены для проведения элиминирования. Очевидными примерами этого, обсуждаемыми в данной главе, служат реакции галогенидов и сульфонатов. Хорошо известны одностадийные методы с использованием $POCl_3$-пиридина и $SOCl_2$-пиридина (главным образом для третичных и вторичных стероидных спиртов). Последний реагент действует более энергично и обладает большей тенденцией вызывать *E*1-элиминирование за счет образования лучшей уходящей группы (OSOCl), что следует из соотношения продуктов в уравнении (208). Более современными методами являются селективная дегидратация вторичных спиртов реагентом Райдона — Ландауэра (**108б**) в ГМФТ {уравнение (209)} [258] или $Ph_3P - CCl_4$ в MeCN [259].



(208)

Соотношение продуктов

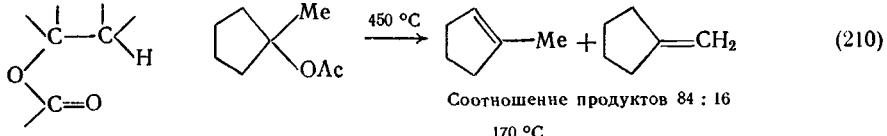
(а)	93	7
(б)	48	52



(209)

(53%)

Термолитическое элиминирование производных спиртов, известное благодаря препаративной ценности и изяществу механизмов [251в, 260], здесь будет рассмотрено вкратце. Для препаративных целей чаще всего используются ацетаты и S-метилксантаты (в реакции Чугаева) [261], тогда как альтернативные им карбонаты, карбаматы, *n*-нитробензоаты и бораты применяются реже. Типичным (но не постоянным) преимуществом реакций [уравнения (210), (211)] является отсутствие кислотных условий и перегруппировки, что обычно относят за счет *син*-элиминирования



(**120**) (210)

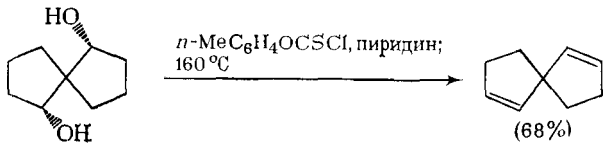
Соотношение продуктов 84 : 16

$$трет\text{-}BuCH(OCSSMe)Me \xrightarrow{170\ ^\circ C} трет\text{-}BuCH{=}CH_2 \quad (211)$$

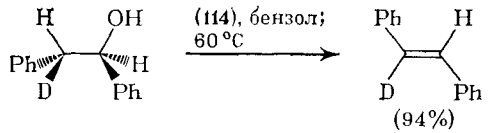
(71%)

через образование поляризованного шестицентрового циклического переходного состояния (**120**). Достоинство использования относительно низких температур (100—250 °С) в реакции Чугаева (по

сравнению с 300—600 °C для ацетатов) понижается в связи с большими трудностями получения ксантатов и очистки продуктов. Сре-



(212)



(213)

ди производных, которые предположительно могут подвергаться распаду по другим механизмам, следует отметить О-тиокарбонаты {схема (212)} [262] и N-метоксикарбонилсульфаматы вторичных и третичных спиртов {схема (213)} [263] (хотя в данной реакции показано существование специфического *син*-элиминирования, для некоторых стероидных эфиров обнаружено *анти*-элиминирование). Другими производными, пригодными для термического элиминирования, являются иодиды N-метил-4-алкоксипиридиния [264а] и О-алкилизомочевины, получаемые по реакции спирта с тетрафторборатным или фторсульфонатным аналогом реагента (**112**) {см. схему (189)} [264б]. Фотолиз О-эфиров тиобензойной кислоты [уравнение (214)] служит полезным методом дегидратации гомоаллиловых спиртов [265].

$$PhCH_2CH_2OCSPh \xrightarrow[CH_2Cl_2]{h\nu,\ Et_3N} PhCH{=}CH_2 \quad (214)$$

(90%)

(5) Окисление спиртов в карбонильные соединения

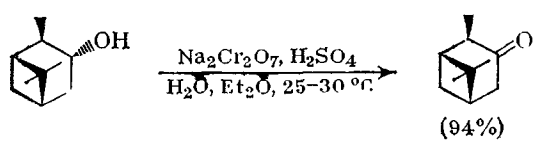
Превращение первичных и вторичных спиртов в альдегиды и кетоны соответственно является одним из важнейших функциональных превращений, популярной системой для изучения механизмов и оценки новых реагентов. Существуют разнообразные методы окисления [47, 266] и целый ряд конкретных реагентов (табл. 4.1.8), позволяющих проводить селективные превращения в препаративных целях и разрабатывать новые подходы. Хотя косвенные методы окисления встречаются относительно редко, ряд примеров использования производных типа (**83**), активированных в отношении отщепления гидрида от α-атома углерода, будет приведен ниже.

Среди окислителей вообще и окислителей на основе переходных металлов в частности наиболее широко используются производные хрома(VI). Чаще всего употребляется хромовая кислота,

Таблица 4.1.8 Основные методы и реагенты, применяемые для окисления первичных и вторичных спиртов

Метод	Характерные реагенты
Окисление реагентами на основе ионов металлов	$Na_2Cr_2O_7$, H_2CrO_4, $(трет\text{-}Bu)_2CrO_4$, $CrO_3 \cdot 2C_5H_5N$, (**121**), (**122**), $KMnO_4$, K_2FeO_4 [265а], Na_2RuO_4 [265б], MnO_2, RuO_4, Ag_2CO_3/целит, пиколинат серебра (II) [265в], $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, $K_3Fe(CN)_6$, $Pb(OAc)_4$ пероксид никеля
Окисление реагентами на основе галогенов	Br_2, NaOCl, INO_3/пиридин [265г], N-бромсукцинимид, $Ph_2C{=}NBr$ [265д], (**124**) [265е], (**125**) [265ж], $PhICl_2$, Me_2SCl_2
Окисление реагентами ДМСО-электрофил	Электрофилы: $RN{=}C{=}NR/H_3PO_4$, P_4O_{10}, Ac_2O, SO_3/пиридин, TsCl [265з], цианурхлорид [265з], $(CF_3CO)_2O$ [265и], $(CF_3SO_2)_2O$ [265к]
Реакция Оппенауэра и родственные реакции	Me_2CO/циклогексанон/$(RO)_3Al$($R = трет$-Bu, *изо*-Pr), Al_2O_3/CCl_3CHO [265л], (**130**), (**131**) [265м]
Каталитическое дегидрирование	Катализатор газовая фаза: Cu, Ag, Cr, Ni, ZnO раствор: комплексы Rh, Ru и Os
Каталитическое окисление	Pt/O_2, CuO [265н], $(Ph_3P)_3RuCl_2$/(**132**)

обычно в воде, водной уксусной кислоте или водном ацетоне (реагент Джонса); описано также применение раствора в ДМСО [267]. В отсутствие структурных осложнений из вторичных спиртов легко и с высокими выходами получают кетоны. Сверхокисление и, где это возможно, эпимеризация могут быть сведены к минимуму при использовании рассчитанных количеств хромовой кислоты и создании защищающего окружения для продукта (например, ацетон в методе Джонса и диэтиловый эфир в двухфазном методе Брауна) [уравнение (215)]. Дополнительной проблемой в случае некоторых вторичных спиртов является конкурирующий разрыв связи C_α—C_β. Это наиболее существенно, когда гомолиз приводит к образованию относительно стабильного радикала (например, до 60% при окислении *трет*-бутилфенилметанола) или уменьшает напряжение молекул (например, по меньшей мере 33% при окислении циклобутанола).



(215)

Эффективное получение альдегидов из первичных спиртов требует еще больших предосторожностей, чтобы избежать дальнейшего окисления до карбоновых кислот или косвенным образом (через полуацеталь) — до сложных эфиров. Удобными приемами

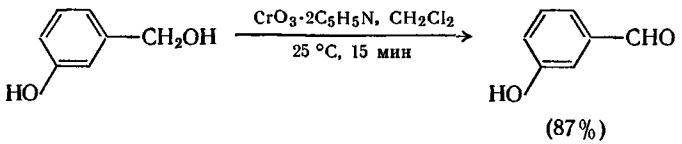
служат отгонка образующегося альдегида и использование реагента Джонса [268] или хромовой кислоты в ДМСО [уравнение

$$PhCH_2CH_2OH \xrightarrow[70\ ^\circ C]{Na_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4,\ ДМСО} PhCH_2CHO \quad (82\%) \qquad (216)$$

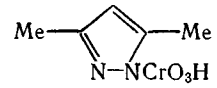
(216)]. Более мягкие методы позволяют также окислять ненасыщенные спирты без избыточного окисления, миграции или изомеризации кратных связей. Разработка других мягких реагентов и удобных методик стимулируется также желанием добиться хемоселективности процесса. В качестве нерастворимых окислителей, упрощающих экспериментальную процедуру, используют анионообменные смолы в $HCrO_4^-$-форме [269] и CrO_3-графитовый реагент [270а]. Последний реагент (описание его как интеркаляционного комплекса оспаривается [270б]) демонстрирует полезную селективность в отношении первичных спиртов, тогда как первый реагент дает хорошие результаты для всех классов [см., например, уравнение (217)], за исключением ненасыщенных спиртов, склонных к *цис/транс*-изомеризации. Мягкие окислители общего дейст-

$$Me_2C{=}CHCH_2OH \xrightarrow[\text{гексан, кипячение, 1 ч}]{\text{ионообменная смола } (HCrO_4^-)} Me_2C{=}CHCHO \quad (91\%) \qquad (217)$$

вия: ди-*трет*-бутилхромат (Оппенауэр) и бихромат калия (в уксусной кислоте) представляют ценность главным образом для окисления первичных и вторичных спиртов соответственно, тогда как нейтральный водный бихромат натрия эффективен в случае бензиловых спиртов [271]. Активированные спирты могут быть также легко окислены растворами CrO_3 в ДМФ, ДМСО или ГМФТ [272]. Однако оксид чаще всего используется в виде раствора его дипиридинового комплекса в дихлорметане. Этот комплекс безопаснее и удобнее всего получать непосредственно в ходе реакции [273] (сравни реагент Коллинса); образующийся реагент более надежен, чем первоначально описанный Сареттом (суспензия комплекса в пиридине). Зачастую этот реагент наилучшим образом подходит для окисления кислотолабильных спиртов в мягких условиях (комнатная температура или ниже) с образованием как альдегидов, так и кетонов с высокими выходами [см., например, уравнение (218)]. Единственный недостаток — необходимость использования большого избытка (шести — десятикратного) [274] окислителя — привел к введению в практику родственных реагентов, среди которых следует отметить комплекс CrO_3 — 3,5-диметилпиразол (**121**) [275а], хлорхромат пиридиния (**122**) [275б] и хромилхлорид в CH_2Cl_2-пиридине (в присутствии или без *трет*-BuOH) [275в]. Примеры их использования даны в уравнениях (219)—(221).



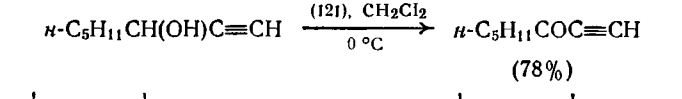
(87%) (218)



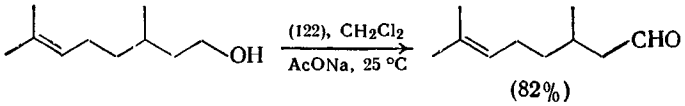
(121)

$C_5H_5N \cdot HCrO_3Cl$

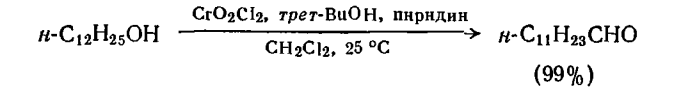
(122)



(78%) (219)

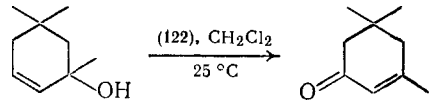


(82%) (220)



(99%) (221)

Хлорхромат пиридиния, стабильный, коммерчески доступный твердый реагент, нашел множество интересных приложений, включая образование кетонов с перегруппировкой при окислении третичных аллиловых спиртов {уравнение (222)} [276].



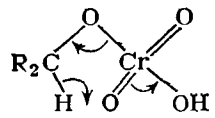
(94%) (222)

Механизм окисления спиртов хромом(VI) является одной из давних проблем физической органической химии. Вероятные стадии этого процесса показаны на схеме (223). Предполагается, что начальные стадии (а) и (б), приводящие к образованию хрома(IV), установлены достаточно надежно, и стадия (б) (разложение эфира хромовой кислоты) определяет скорость всего процесса, за исключением реакции с сильно затрудненными спиртами. Недавние исследования, проведенные главным образом группами Рочека и Виберга, показали, что последующие стадии, приводящие к образованию хрома(III) и двух третей общего количества карбонильных продуктов, включают радикальные процессы [277]. Далее было показано, что одноэлектронный окислитель хром(IV) [количество которого может быть увеличено при диспропорционировании хрома(V)] способен приводить к конкурирующему разрыву связи C—C, описанному выше [278]. Выяснение деталей ме-

ханизма стадии (б) вызывает оживленную полемику [279]; энергичные усилия продолжают направляться на выяснение 1) влияния стереоэлектронных эффектов на скорость реакции, 2) определение направления перемещения электронов, 3) определение природы и геометрии переходного состояния и 4) установление его положения на координате реакции. Ускорение разложения за счет стерических эффектов (например, аксиальные эфиры разлагаются быстрее, чем экваториальные) и отрицательные значения констант реакции ρ и ρ^* в большинстве случаев расцениваются как ука-

$$\begin{aligned}
&\text{Стадия (а)} \quad R_2CHOH + HCrO_4^- + H^+ \longrightarrow R_2CHOCrO_3H + H_2O\\
&\text{Стадия (б)} \quad R_2CHOCrO_3H \longrightarrow R_2CO + Cr(IV)\\
&\text{Стадия (в)} \quad R_2CHOH + Cr(IV) \longrightarrow R_2\dot{C}OH + Cr(III)\\
&\text{Стадия (г)} \quad R_2\dot{C}OH + Cr(VI) \longrightarrow R_2CO + Cr(V)\\
&\text{Стадия (д)} \quad R_2CHOH + Cr(V) \longrightarrow R_2CO + Cr(III)
\end{aligned} \qquad (223)$$

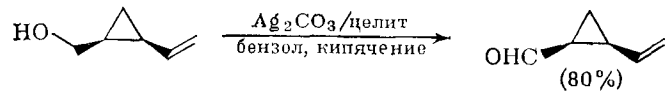
зания на переходное состояние, подобное продукту, с дефицитом электронной плотности у α-атома углерода за счет гидридного переноса при электроциклическом процессе **(123)**.



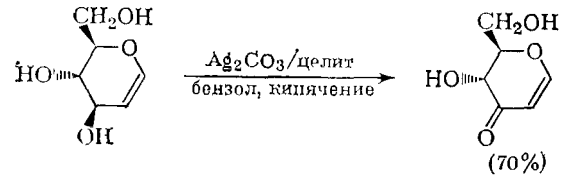
(123)

Альтернативные схемы включают перенос протона, но не гидрида, туннелирование протона (для сложных эфиров с высокой степенью пространственных затруднений) и ациклические механизмы. Любопытным с точки зрения механизма является исследованное группой Рочека ускорение окисления *изо*-PrOH в присутствии щавелевой кислоты или других бифункциональных соединений. Предполагают, что здесь имеет место синхронный *трехэлектронный* процесс. Окисление может катализироваться также пиколиновой кислотой (пиридин-2-карбоновой кислотой) [280].

Среди множества других соединений переходных металлов, известных как окислители спиртов [266, 281], лишь относительно немногие нашли применение в синтетической практике. Марганец(VII) иногда используют для превращения первичных спиртов в кислоты и вторичных спиртов — в кетоны; удобным окислителем бензиловых спиртов служит лантанид церия(IV) [282]. Главным ограничением применения церия(IV) и различных других одноэлектронных окислителей [например, Mn(III), V(V)] является значительная степень протекания конкурирующих реакций расщепления, аналогичных описанным для хрома(IV). С другой стороны, карбонат серебра(I) на целите (реагент Фетизона [283]) быстро нашел себе признание в качестве прекрасного реагента для гладкого окисления в мягких условиях. Реакция и ее селективность иллюстрируются уравнениями (224) и (225); характерные реакции диолов рассматриваются в разд. 4.1.2.4. Другим прекрасным мягким окислителем служит специальным образом приготовленный («активный») MnO_2 [284].

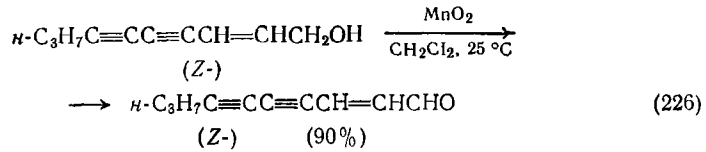


(224)



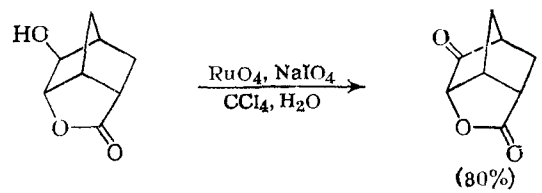
(225)

Хотя окислению могут подвергаться все классы спиртов, этот реагент главным образом используется для селективного окисления активированной (аллиловой, α-алкиновой, бензиловой) гидроксильной группы. Способность окислять спирты с высокой степенью ненасыщенности без перегруппировки или изомеризации [см., например, уравнение (226)] является особенно привлекательной и с успехом используется в синтезе природных соединений, например при окислении ретинола **(13)**, где альдегид образуется с выходом 80%.



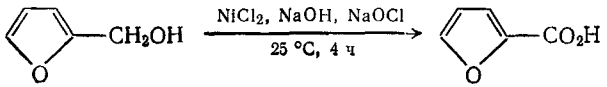
(226)

Двумя очень мощными окислителями, также действующими в мягких условиях, являются тетроксид рутения [285] и пероксид никеля (реагент Накагавы) [286]. Первый реагент, генерируемый стехиометрически или каталитически (с $NaIO_4$ или NaOCl в качестве соокислителя) из RuO_2 или $RuCl_3$, находит множество полезных приложений в химии алициклических соединений, стероидов и углеводов, особенно для «трудных» окислений, например по уравнению (227). Его низкая хемоселективность (например, окисляются альдегиды, кратные углерод-углеродные связи и простые эфиры) ограничивает выбор подходящих субстратов. При исполь-



(227)

зовании в виде суспензии в бензоле или легком петролейном эфире пероксид никеля служит более реакционноспособным заменителем MnO_2. В водной щелочи он является хорошим реагентом для окисления первичных спиртов в кислоты и может использоваться для этой цели в каталитических количествах с NaOCl в качестве соокислителя {уравнение (228)} [287]. Многообразие действия Pb(OAc) как окислителя [288] и различные направления реакции, возможные для алкоксипроизводных, образующихся при взаимодействии с гидроксильными соединениями, препятствуют его использованию в качестве предпочтительного реагента. В неполяр-

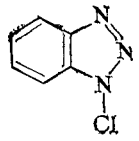


(85%) (228)

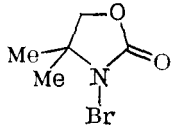
ных растворителях, таких как бензол, преобладающей реакцией для спиртов, содержащих δ-атом водорода, является окислительная циклизация (см. разд. 4.1.1.4, с. 106). При проведении реакции в пиридине при комнатной температуре простое окисление преобладает над циклизацией, этерификацией и фрагментацией.

Применение галогена в щелочном растворе для специфического (галоформного) окисления спиртов типа RCH(OH)Me до кислот (RCO_2H) хорошо известно. Недавно показано [289], что водный NaOCl в присутствии катализатора фазового переноса в перспективе может стать дешевым *общим* окислителем бензиловых и некоторых вторичных спиртов (алифатические альдегиды легко окисляются до кислот). До недавнего времени изучение окисления в нейтральных или слабокислых растворах ограничивалось выяснением механизма реакции с бромом. Для препаративных целей предпочтение отдавалось различным реагентам с «положительным галогеном». Помимо привычных N-хлор- и N-бромпроизводных сукцинимида и ацетамида [290] эта группа включает также относительно малоупотребительные реагенты, такие как NH_2Cl, хлорамин Т, имид N-бром-*о*-сульфобензойной кислоты и ряд других (см. табл. 4.1.7, с. 79). В полярных средах такие реагенты и Br_2, по-видимому, действуют как электрофилы, отщепляя α-атом водорода спирта в виде гидрид-иона на стадии, определяющей скорость процесса. Реагенты типа $Ph_2C{=}NBr$ и **(124)** используются в неполярных условиях с термической или фотохимической активацией окисления по радикально-цепному механизму. К достоинствам N-галогензамещенных реагентов, используемых в мягких условиях (например, водный ацетон или диоксан), следует отнести также способность селективно реагировать с различными гидроксильными группами. Так, N-бромсукцинимид окисляет вторичные, но не первичные алифатические спирты (в противоположность хлораналогу) и способен селективно окислять аксиальные гидроксильные группы в присутствии экваториальных, например 7α-группу, но не 3α- или 12α-группу в холевой кислоте **(126)**.

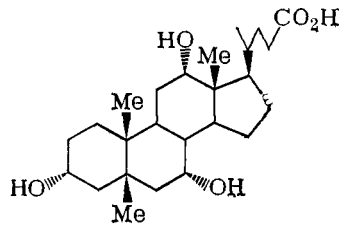
В уравнении (229) дан пример полезного применения реагента **(124)**.



(124)

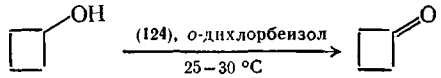


(125)

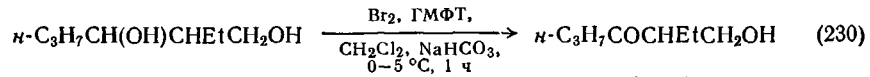


(126)

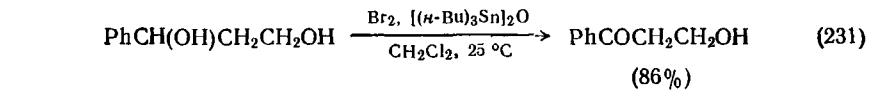
Селективное окисление вторичных спиртов может также достигаться [уравнение (230)] при использовании галогена (Cl_2 или Br_2) в ГМФТ [291] или при комбинированном применении [292а] Br_2 и гекса-*н*-бутилдистанноксана [уравнение (231)]. Первичные аллиловые и бензиловые спирты могут быть окислены Br_2 или N-бромсукцинимидом с предшествующим станнилированием [292, в]; в случае гераниола **(11)** при этом не наблюдалось сверхокисления, изомеризации или бромирования. N-Хлорсукцинимид в присутствии *трет*-BuOLi также используется для окисления спир-



(72%) (229)



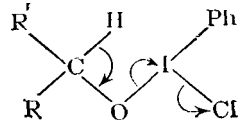
(91%) (230)



(86%) (231)

тов, активированных в виде алкоксимагнийбромидов [293].

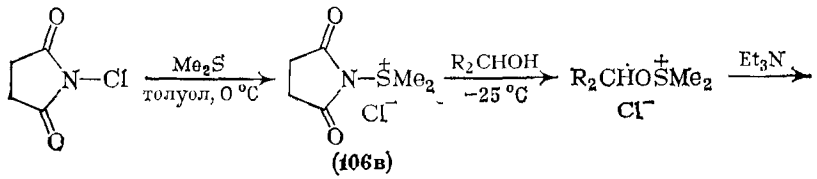
Как существенное дополнение к уже упомянутому ряду мягких окислителей можно рассматривать комплексы, образуемые Cl_2 или N-хлорсукцинимидом с различными нуклеофилами. В присутствии пиридина вторичные спирты гладко окисляются под действием $PhICl_2$, вероятно через интермедиат **(127)** [294].



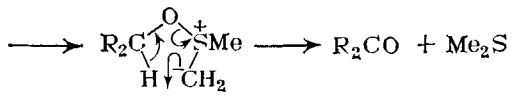
(127)

Аналогичный, но более простой реагент, Cl_2-пиридин, способный окислять как первичные, так и вторичные гидроксильные

группы, за счет различий в реакционной способности позволяет проводить селективное превращение последних [295]. Сульфониевые комплексы (**106а**) и (**106в**) легко реагируют с первичными и вторичными спиртами с образованием солей алкоксисульфония, которые при обработке основанием подвергаются элиминированию [схема (232)] через илид (**128**) [296]. Эта реакция уже успела зарекомендовать себя в ряде сложных синтетических ситуаций, включая окисление интермедиата (**129**) в альдегид с выходом



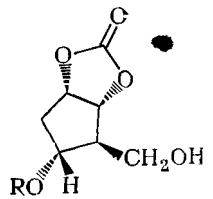
(**106в**)



(232)

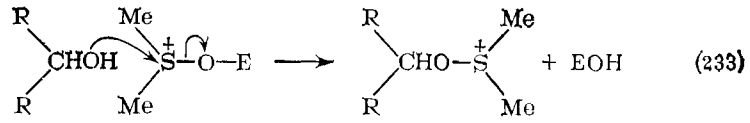
(**128**)

93% в синтезе простагландина. Здесь имеется ограничение, связанное с тем, что спирты, дающие стабильные карбениевые ионы, не окисляются, а превращаются в хлориды [см. уравнение (175)]. Эта проблема решается в родственной реакции [297], где используется аддукт Cl_2-ДМСО, хотя этот реагент (подобно $PhICl_2$) приводит к присоединению по двойным углерод-углеродным связям



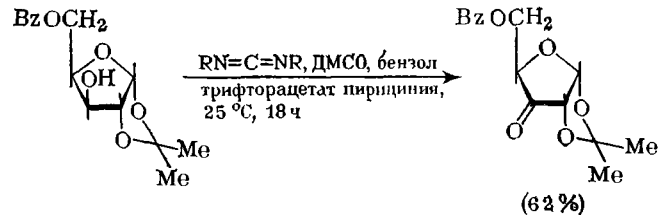
(**129**) R=*n*-PhC_6H_4

Соли алкоксисульфония, являющиеся реакционноспособными интермедиатами по схеме (232), также могут быть легко получены [298] путем реакций нуклеофильного замещения ДМСО, активированного электрофилами [уравнение (233)]. Последующее разложение катиона происходит внутримолекулярно [см. схему (232)]. Первоначальная методика активации Пфитцера — Моффата, включающая использование дициклогексилкарбодиимида и источника протона, неоднократно модифицировалась, главным образом путем использования в качестве электрофила ангидридов и хлорангидридов кислот. Как можно ожидать из уравнения [233], экваториальные гидроксильные группы окисляются легче, чем аксиальные (ср. хромовую кислоту). Выбор реагента чаще всего определяется легкостью обработки реакционной смеси, хотя, по-видимому, наилучшим методом окисления спиртов в альдегиды служит вариант с использованием карбодиимида и SO_3. Низкотемпературный метод с применением $(CF_3CO)_2O$ главным образом рекомендуется для спиртов с большой степенью пространственной

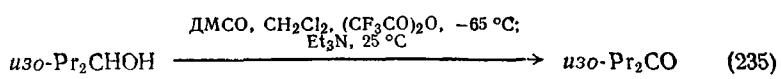


(233)

затрудненности; типичные реакции приведены в уравнениях (234) и (235). Варианты общего метода включают использование карбодиимида на полимерной основе [299] и хлормуравьиного эфира вместо свободного спирта [300].



(234)



(235)

Окисление по Оппенауэру [301] является классическим методом переноса гидрида от алкоксида на карбонильный акцептор. Основной областью его применения служит окисление вторичных стероидных спиртов с преимущественным течением реакции по экваториальным гидроксильным группам. Ненасыщенные спирты окисляются гладко [уравнение (236)], хотя β,γ-двойные связи под влиянием основных условий реакции имеют тенденцию к миграции, ведущей к сопряжению с карбонильной группой. В мягком варианте Познера, где в качестве промотора используется обезвоженный Al_2O_3, а в качестве акцептора — CCl_3CHO или PhCHO, эпимеризация или конденсация сводятся к минимуму даже при получении затрудненных кетонов; метод может быть использован и для избирательного окисления вторичных спиртов или экваториальных гидроксильных групп, например по уравнению (237). Хорошо известным дегидрирующим агентом является высокоактивный хинон (**130**) [302], широко используемый для осуществления переноса водорода без катализатора от аллиловых стероидных спиртов, обычно в диоксане при комнатной температуре. Сходным образом триазолиндион (**131**) может применяться для окисления вторичных и бензиловых спиртов. Каталитическое дегидрирование спиртов используется в промышленных процессах применительно

к простым спиртам в газовой фазе; катализаторами служат различные металлы и оксиды металлов (часто встречается комбинация дегидрирования и окисления в одном процессе). Описаны растворимые катализаторы на основе Ru и Os, позволяющие проводить дегидрирование с высокой эффективностью [303]; для переноса водорода от различных спиртов на многие органические акцепторы используются и другие катализаторы (см. табл. 4.1.5, с. 35) [304].

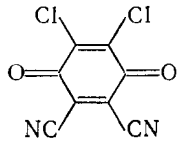
$$MeCH(OH)CH{=}CHCH{=}CMeCH{=}CH_2 \xrightarrow[Me_2CO,\ бензол,\ кипячение]{(трет\text{-}BuO)_3Al} MeCOCH{=}CHCH{=}CMeCH{=}CH_2 \quad (236)$$

(80%)

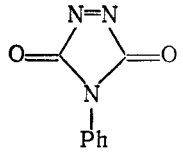
$$MeCH(CH_2)_8CH_2OH \xrightarrow[25\ °C,\ 24\ ч]{Al_2O_3,\ PhCHO} MeCO(CH_2)_8CH_2OH \quad (237)$$

OH

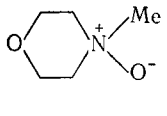
(65%)



(130)

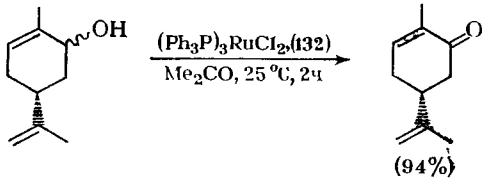


(131)



(132)

Однако последний тип реакций служит главным образом для применения спиртов в качестве восстановителей, а не для превращения их в карбонильные соединения.

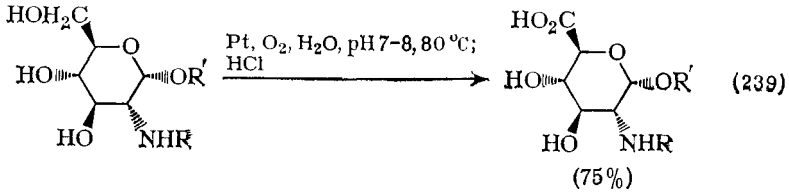


(94%)

(238)

Серьезное практическое значение имеет установленная способность растворимых соединений Ru катализировать окисление первичных и вторичных спиртов (за исключением гомоаллиловых) N-оксидом N-метилморфолина (**132**) {уравнение (238)} [305]. В перспективе можно надеяться, что полезными окислителями окажутся *трет*-алкилгидропероксиды с $MoCl_5$ в качестве катализатора [306]. К настоящему времени полностью доказана ценность каталитического окисления с использованием Pt и O_2 [307]. Общий порядок реакционной способности гидроксильных групп (первичная > вторичная аксиальная > вторичная экваториальная) вместе со свойством первичного продукта ингибировать дальнейшее окисление делает данный метод исключительно селективным при окислении полигидроксильных соединений, таких как сахара и

инозиты. Кроме того, при проведении реакции в нейтральном или слабокислом растворе окисление первичных гидроксильных групп останавливается на стадии образования альдегида, однако в щелочной среде образуется карбоновая кислота. Пример данной реакции приведен в уравнении (239).



(75%)

(239)

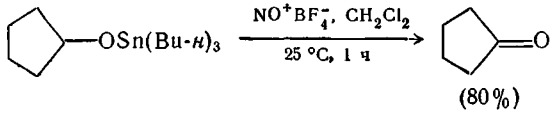
Развитие методологии, столь характерное для органической химии последнего десятилетия, привело к появлению массы новых реагентов и подходов к окислению; ограниченный объем раздела не позволяет описать их все, мы остановимся лишь на некоторых. Как карбениевые [245а, 308], так и нитрозониевые ионы [300, 309] могут использоваться в качестве реагентов, отщепляющих гидрид, при окислении свободных реакционноспособных спиртов или активированных производных; примеры реакций приведены в уравнениях (240)—(242). Как первичные, так и вторичные спирты

$$PhCH_2OCPh_3 \xrightarrow[25\ °C,\ 4\ ч]{Ph_3C^+PF_6^-,\ MeCN} PhCHO + Ph_3CH \quad (240)$$

(100%)

$$н\text{-}BuEtCHOH \xrightarrow[Ph_3C^+BF_4^-,\ CH_2Cl_2,\ 25\ °C]{Me_3SiCl,\ (Me_3Si)_2NH,\ пиридин;} н\text{-}BuCOEt \quad (241)$$

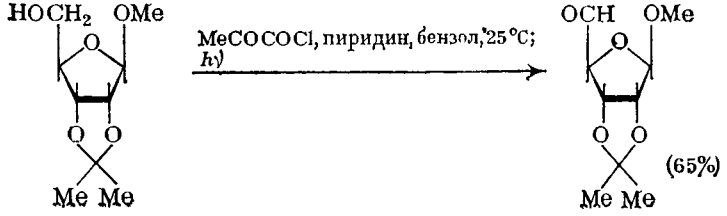
(98%)



(80%)

(242)

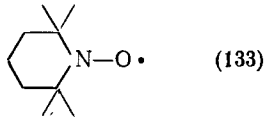
легко окисляются путем фотофрагментации их пируватов [310]. Гладкое окисление ментола (**12**) в ментон (выход 88%) и производного рибозы [уравнение (243)] характеризуют мягкость условий реакции. С точки зрения скорости, простоты и эффективности



(65%)

(243)

получения необходимых производных (зачастую непосредственно в ходе реакции) «многостадийность» этих методов окисления не должна отпугивать. Наконец, распространенный окислитель, *м*-хлорпербензойная кислота, может использоваться для окисления вторичных спиртов в присутствии HCl или в присутствии нитроксидного радикала (133) в качестве катализатора [311].



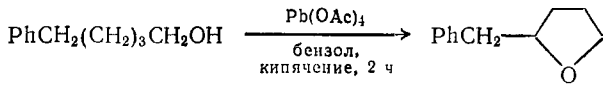
(133)

Среди существенных процессов, не вошедших в настоящий обзор, следует отметить анодное окисление [312а] и биологические методы окисления с применением как организмов [26], так и изолированных ферментов [312б], однако нет сомнения в том, что роль этих «специализированных» методов в препаративной органической химии будет возрастать.

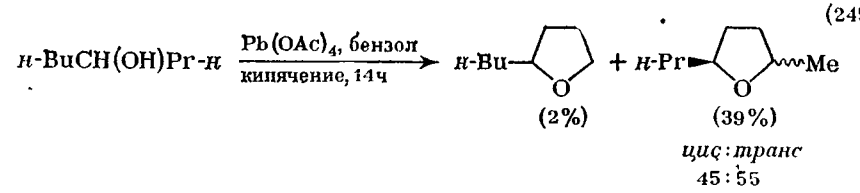
(б) Окислительная циклизация спиртов

Образование при окислении спиртов циклических простых эфиров, типичными представителями которых служат тетрагидрофураны, является, строго говоря, примером дальней функционализации (см. разд. 4.1.1.4, с. 108). В данном подразделе будут рассмотрены реакции, прямо приводящие к циклическим продуктам: окисление ацетатом свинца(IV) [288] и реакции, протекающие через образование гипогалогенитных интермедиатов (главным образом гипобромитов [133б] и гипоиодитов [313]). Сходные реакции циклизации алканолов с использованием соединений церия(IV) [314] пока еще не приобрели сравнимого значения.

Окислительная циклизация спирта, содержащего доступный δ-атом водорода, обычно при действии $Pb(OAc)_4$ в бензоле, может проводиться либо термическим путем (при кипячении), либо фотохимическим (УФ-фотолиз). Выходы тетрагидрофуранов из неразветвленных первичных и вторичных алканолов обычно составляют 35—55%, например по уравнению (244), однако в случае третичных и затрудненных вторичных спиртов выходы ниже, они снижаются также при наличии разветвления в β-положении. Уравнение (245) иллюстрирует заметное преобладание протекания реакции по метиленовой группе по сравнению с метильной при замыкании цикла по δ-положению, а также образование небольшого избытка *транс*-изомера.



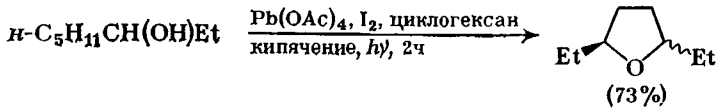
(50%) (244)



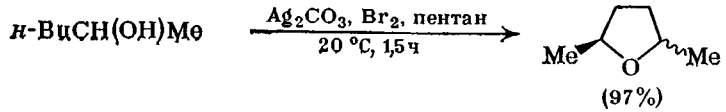
(2%) (39%) (245)

цис : транс
45 : 55

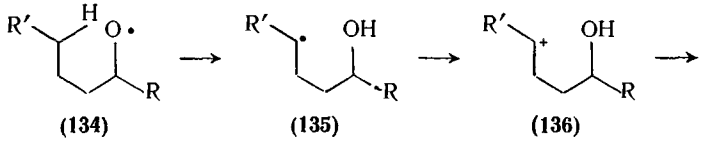
Во многих случаях существенно более высокие выходы тетрагидрофуранов можно получить при фотолизе или термолизе гипогалогенитов, которые удобнее всего генерировать непосредственно в ходе реакции. Для этой цели чаще всего используются такие реагенты, как $Pb(OAc)_4 - I_2$, $HgO - X_2$ и $Ag_2O - X_2$, где функцией металла является участие в циклизации δ-галогеноспирта, первоначально образующегося из гипогалогенита. Недавние усовершенствования методики состоят в использовании карбоната серебра(I) или его ацетата вместо оксида для подавления образования побочных карбонильных продуктов, а также введение в реакционную смесь нуклеофильного простого эфира. Типичные условия показаны в уравнениях (246) и (247).



(73%) (246)



(97%) (247)



(134) (135) (136)



(248) (137)

Хотя детали механизма окислительной циклизации могут варьироваться в зависимости от структуры спирта и условий проведения реакции [например, жесткий алициклический или конформационно гибкий спирт и серебро(I) — Br_2 в темноте или на свету], общей чертой механизма принято считать внутримолекулярное 1,5-отщепление атома водорода алкокси-радикалом (134), об-

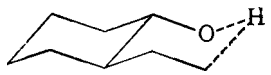
разующимся в результате гомолиза гипогалогенита или триацетата алкоксисвинца. Механизм окислительной циклизации алканолов под действием $Pb(OAc)_4$ показан на схеме (248). В соответствии с единым механизмом [315], радикал (**135**), образующийся из гипогалогенита, дает скорее δ-галогеноспирт (**137**), чем карбениевый ион (**136**). В конформационно жестких молекулах, где реакционные центры в (**134**) удалены друг от друга на расстояние 0,25—0,27 нм (оптимум для циклизации), можно с равной вероятностью рассматривать альтернативные переходные состояния; при этом реакции гипогалогенита и $Pb(OAc)_4$ являются скорее дополняющими друг друга, чем эквивалентными [316]. Здесь мы не делаем попытки дать обзор блестящих синтетических возможностей окислительной циклизации в стероидных и других полициклических системах.

(7) Дальняя функционализация

Относительная стабильность δ-хлорспиртов позволяет получать эти соединения путем фотолиза гипохлоритов [уравнение (249)]. В случае неразветвленных первичных алкилгипохлоритов региоселективность 1,5-отщепления водорода по отношению к 1,6-отщеплению (единственная значительная внутримолекулярная альтернатива) составляет около 10 : 1. Побочные реакции, вызываемые радикальной атакой по α-положению первичных и вторичных гипохлоритов, могут подавляться применением ди- или трихлорэтилена в качестве ловушки для атомов хлора [317]; выходы δ-хлорспиртов составляют при этом 50—90%.

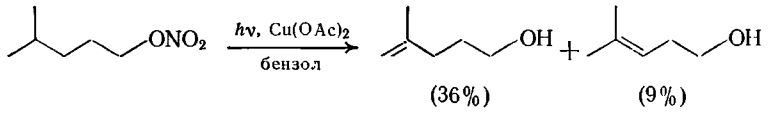
$$н\text{-}BuCMe_2OCl \xrightarrow{h\nu,\ CCl_4,\ 0\,^\circ C} MeCHClCH_2CH_2CMe_2OH \quad (80\%) \qquad (249)$$

Другими легкодоступными производными, которые можно использовать для дальней функционализации спиртов в аналогичных фотолитических реакциях, служат алкилнитриты (в реакции Бартона [318]) и гидропероксиды [319]. Как и в случае окислительной циклизации, основные синтетические возможности реакции Бартона реализуются в области стероидов, хотя известна ее ценность для ациклических и гибких алициклических соединений, где конформация благоприятствует шестичленному циклическому переходному состоянию для превращения (**134**)→(**135**). Это можно иллюстрировать на примере фотолиза *транс*-2-этилциклогексилнитрита, где за 1,5-переносом водорода [показан в (**138**)] следует



(**138**)

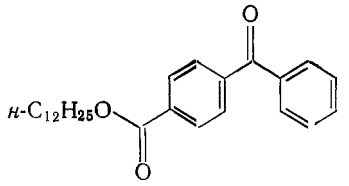
захват оксида азота углеродным радикалом и образование нитрозодимера с выходом около 30%, несмотря на неблагоприятное влияние соучастия первичного атома водорода. С помощью стандартных превращений δ-нитрозоспирты, получаемые по реакции Бартона, могут давать множество других производных. Недавно разработанный вариант [320], приводящий к дальней ненасыщенности [уравнение (250)], включает перехват углеродного радикала (**135**) ацетатом меди(II). Показано, что основным продуктом при этом является *наименее* замещенный алкенол. Такие же результаты можно получить при реакциях алкилгидропероксидов с $FeSO_4$



(250)

и $Cu(OAc)_2$ в уксусной кислоте. В этом случае процесс начинается с восстановления гидропероксида железом(II) с образованием алкокси-радикала (**134**).

Новая форма дальней функционализации с использованием стерических факторов разработана группой Бреслоу [321]. В основе стратегии здесь лежит связывание функционализующего агента — ковалентно или с помощью образования комплекса — с субстратом через соответствующую матрицу, геометрические особенности которой в значительной степени определяют направление атаки (атак). При использовании реагентов со сложноэфирной связью исследовано множество радикальных реакций: хлорирование хлориодфенил-радикалами, нитрозирование по реакции Бартона и отщепление водорода действием триплетного бензофенона, приводящее к ненасыщенности или замыканию цикла с образованием гидроксилактона. В случае (**139**) возможности фотоциклизации практически ограничены атомами С-11 (65%) и С-10 (28%) остатка спирта. Очевидно, что такие интересные реакции наиболее перспективны для стероидных спиртов.



(**139**)

Группой Дено [322] изучено хлорирование простых спиртов в 70%-ной H_2SO_4 (для защиты гидроксильных групп от окисления). Фотохлорирование Cl_2 с точки зрения дальней функционализации характеризуется лишь небольшой селективностью, однако соответствующая реакция с *изо*-Pr_2NCl (включая атаку катион-ради-

калом *изо*-$Pr_2NH^{+\cdot}$) показывает высокую селективность как в отношении атаки по (ω — 1)-положению (⩾90% для гексанола-1 и октанола-1). Этот полярный эффект, стимулирующий атаку по наиболее удаленной метиленовой группе, проявляется также при электрофильном окислении трифторперуксусной кислотой [30г] и озоном в суперкислотах [323].

(8) Специфические свойства ненасыщенных спиртов

Под этим заголовком приводится ряд реакций, большинство из которых характеризуется активным участием гидроксильной группы. Естественно, что сюда включены далеко не все подобные реакции; не рассматриваются также проблемы из области химии углеводородов, когда влияние гидроксильной группы квалифицируется исключительно как действие полярного заместителя.

(а) *Молекулярные перегруппировки.* Некоторые реакции этого типа имеют большое значение в органическом синтезе, особенно в химии природных полиненасыщенных соединений. Имеется обзор [324] по анионотропным перегруппировкам аллиловых спиртов при катализе кислотами Льюиса или Бренстеда, поэтому данный вопрос подробно разбираться не будет. Электронное влияние заместителей на легкость протекания реакции совпадает с ожидаемым по механизму, включающему образование карбениевого иона; на положение равновесия обычным образом влияют также заместители, способные к сопряжению [уравнение (252)]. Аналогичная перегруппировка α-алленовых спиртов приводит к 2-енонам [325] и протекает особенно легко и гладко в случае третичных терминальных алленовых спиртов [уравнение (251)]. Катализируемые кислотой перегруппировки α-алкиновых спиртов (перегруппировки Рупе и Мейера — Шустера) [325б, 326], как следует из уравнения (252), требуют более жестких условий и имеют тенденцию к образованию более сложных смесей продуктов. Обе перегруппировки дают 2-еноны, предположительно через 1,3-анионо-

$$MeC(OH)CH{=}C{=}CH_2 \xrightarrow[40\ ^\circ C,\ 2\ мин]{5\%\text{-ная } H_2SO_4,\ водн.\ AcOH} MeC{=}CHCOMe \quad (251)$$

(95%)

$$MeCH{=}CHCH(OH)C{\equiv}CH \xrightarrow{H^+,\ 35\ ^\circ C} MeCH(OH)CH{=}CHC{\equiv}CH \quad (252)$$

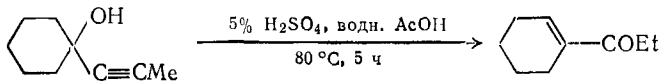
$(E\text{-}) : (Z\text{-}) \approx 3 : 1$

тропную миграцию [Мейер — Шустер, уравнение (253)] или через последовательно протекающие дегидратацию-гидратацию [Рупе, уравнение (254)], и обе применяются главным образом для третичных спиртов. Если возможны обе реакции (спирты, содержащие β-атом водорода), то предпочтительное протекание одной из

них определяется, по-видимому, структурными факторами. Важным дополнением к известному кругу катализаторов (обычно минеральные или муравьиная кислоты) служат силиловые эфиры ванадиевой кислоты [327]. Образование продукта перегруппировки Мейера — Шустера в результате такой реакции показано на примере уравнения (255).

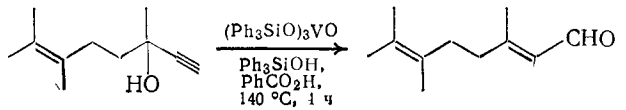
$$Me_2C(OH)C{\equiv}CMe \xrightarrow[80\ ^\circ C,\ 10\ ч]{5\%\text{-ная } H_2SO_4,\ водн.\ AcOH} Me_2C{=}CHCOMe \quad (253)$$

(75%)



(254)

(95%)



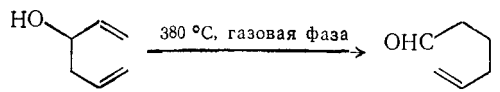
(255)

(95%)

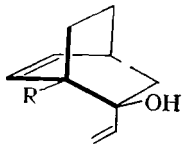
Конкурирующим процессом в случае анионотропной перегруппировки, катализируемой кислотой, является прототропная изомеризация, которая также может приводить к образованию карбонильных продуктов в результате миграции двойной связи с последующей кето-енольной таутомерией. В случае аллиловых и α-алленовых спиртов протеканию этого альтернативного процесса способствует наличие алкильных заместителей у винилового β-атома углерода. Прототропные перегруппировки стимулируются также рядом других реагентов [328]: основаниями, некоторыми металлами (например, Pd, Cu), оксидами металлов и карбонилами металлов [например, $Fe(CO)_5$]. Перегруппировки аллиловых спиртов в карбонильные соединения катализируются также некоторыми растворимыми комплексами Ru и Rh, предположительно за счет внутримолекулярного переноса водорода [329], а не путем миграции двойной связи [уравнение (256)]. Еще одной перегруппировкой, которую следует отметить в данном разделе, является [3, 3]-сигматропная оксиперегруппировка Коупа {уравнение (257)} [330]. В зависимости от заместителей и геометрических особенностей могут осуществляться как согласованный, так и дирадикальный механизмы. Применение высоких температур, необходимых для перегруппировок свободных спиртов в газовой или жидкой фазе, можно исключить, если в подходящих случаях использовать алкоксиды в ТГФ [331]. Таким путем (**141б**) был получен с выходом по меньшей мере 98% из калиевой соли (**140б**) после короткого кипячения с последующей обработкой водой. В случае проведения

реакции в газовой фазе при 320 °C (**141а**) получается из (**140а**) с выходом всего 45%.

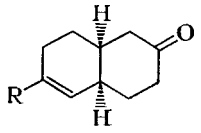
$$н\text{-PrCH(OH)CH=CH}_2 \xrightarrow[110\ ^\circ C,\ 1\ ч]{(Ph_3P)_3RuHCl} н\text{-PrCOEt} \quad (92\%) \qquad (256)$$



(57%) (257)

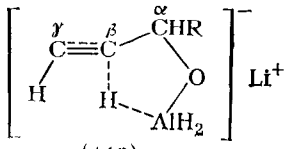


(**140а**) R=H
(**140б**) R=OMe

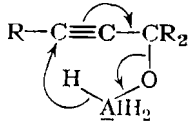


(**141а**) R=H
(**141б**) R=OMe

(б) *Реакции присоединения и присоединения-элиминирования.* Наличие близкой гидроксильной группы сильно влияет на легкость восстановления кратных углерод-углеродных связей $LiAlH_4$. Восстановление, включающее внутримолекулярную подачу гидрида алкоксигидридалюминатом, хорошо известно для α-алкиновых и коричных спиртов. В первом случае обычно следует ожидать образования (*E*)-алкенола через атаку гидрида по β-атому углерода (**142**), хотя исследования последнего времени показали [332], что как регио-, так и стереоселективность зависят от влияния структуры и окружения. Восстановление *н*-BuCH(OH)C≡CH, например, $LiAlH_4$ в диоксане или ТГФ протекает исключительно путем *анти*-присоединения, тогда как в менее основном растворителе Et_2O соотношение *син*/*анти*-изомеров составляет 2:3. В других (исключительных) случаях атака гидрида по γ-атому углерода



(**142**)



(**143**)

может приводить к дезоксигенированию, как показано на примере (**143**) и уравнения (258); пример восстановления замещенного аллилового спирта приведен в уравнении (155). Большой синтетический интерес представляют родственные реакции, где атака гидрида по β-атому углерода вызывает сопряженное замещение соответствующего δ-заместителя. Использование таких реакций для

получения гомоаллиловых [333] и α-алленовых [334] спиртов иллюстрируется уравнениями (259) и (260).

$$трет\text{-BuMeCC}{\equiv}\text{CMe} \xrightarrow[160\ ^\circ C,\ 3\ ч]{LiAlH_4,\ диглим} \underset{(R)\text{-}}{трет\text{-BuMeCC}{\equiv}\text{CMe}} \longrightarrow трет\text{-BuMeC=C=CHMe} + трет\text{-BuMeCCH=CHMe} \quad (258)$$

(*S*)- (*S*)-, (*E*)-

Соотношение продуктов ≈ 2 : 1

$$ч\text{-PrCH(O-}трет\text{-Bu)CH=CHCH}_2\text{OH} \xrightarrow[кипячение,\ 2\ ч]{LiAlH_4,\ диоксан} н\text{-PrCH=CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \quad (259)$$

(68%) (97%, *E*-)

$$\text{MeEtCC}{\equiv}\text{CCH}_2\text{OH} \xrightarrow[кипячение,\ 4\ ч]{LiAlH_4,\ Et_2O} \text{MeEtC=C=CHCH}_2\text{OH} \quad (260)$$

(73%)

Аналогичный подход может использоваться даже для восстановительного элиминирования соответствующих производных гомоаллиловых и β-алкиновых спиртов [105, 335]. β-Алленовые спирты (получающиеся в последней реакции) могут быть также получены в результате контролируемого восстановления ен-2-ин-4-олов-1; в более жестких условиях алленовые спирты восстанавливаются далее до диенов и/или алкенолов [336].

Наличие соседней гидроксильной группы облегчает также атаку металлорганическими реагентами по кратным связям, что приводит к ряду реакций присоединения и присоединения-элиминирования, параллельных описанным для $LiAlH_4$. Присоединение по Гриньяру, чаще всего требующее аллиловых реагентов [например, по уравнению (261)], описано для аллиловых, гомоаллиловых, алкиновых и алленовых спиртов [337]. Предварительное исследование [338] показало, что реакции с другими реагентами Гриньяра успешно катализируются CuI. Возможности использования литий-

$$\text{MeC}{\equiv}\text{CCH}_2\text{OH} \xrightarrow[ТГФ,\ кипячение,\ 4\ ч]{CH_2=CHCH_2MgCl} \text{MeCH=C(CH}_2\text{OH)CH}_2\text{CH=CH}_2 \quad (261)$$

(75%) (*E*)-

органических реагентов ограничиваются, по-видимому, влиянием стерических и других структурных особенностей на течение реакции;

на примере уравнений (262) и (263) показаны полезные реакции с применением таких реагентов [339].

$$CH_2{=}CHCH_2OH \xrightarrow[(Me_2NCH_2)_2,\ \text{пентан},\ 25\ ^\circ C]{n\text{-BuLi}} n\text{-BuMeCHCH}_2OH \quad (262)$$

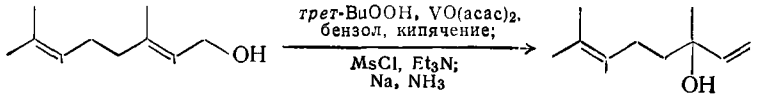
(74%)

$$n\text{-}C_5H_{11}CMe(OMe)C{\equiv}CCH_2OH \xrightarrow[Et_2O,\ \text{от}\ -30\ \text{до}\ 25\ ^\circ C]{PhLi,\ (Me_2NCH_2)_2} \longrightarrow n\text{-}C_5H_{11}CMeC{=}C{=}CPhCH_2OH \quad (263)$$

(85%)

(в) *Различные аллильные перегруппировки.* Выше и в предыдущих разделах был описан ряд реакций, где имеют место аллильные перегруппировки, однако на практике они встречаются гораздо чаще. Вместо их перечисления мы ограничимся здесь кратким рассмотрением трех проблем, представляющих синтетический интерес.

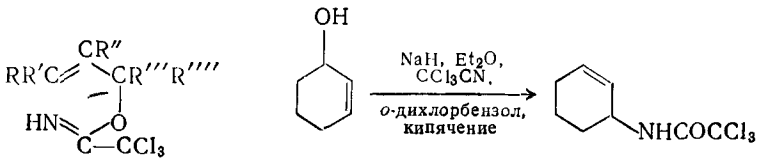
Решение проблемы эффективной 1,3-перегруппировки аллильной гидроксильной группы состоит в превращении в β,γ-эпоксимезилат с последующим восстановительным элиминированием [340]. Эта последовательность показана на примере превращения гераниола в линалоол [схема (264)], где используется способность аллильной гидроксильной группы вызывать региоселективное эпоксидирование при действии *трет*-BuOOH в присутствии комплексов ванадия(V) или молибдена(VI). Новый общий метод получения перегруппированных первичных аминов основан [341] на термической или катализируемой ртутью(II) [3,3]-сиг-



(264)

(88%)

матропной перегруппировке аллильных трихлорацетимидатов (**144**) в трихлорацетамидопроизводные [схема (265)].



(265)

(**144**) (61%)

Последние можно гидролизовать щелочью при комнатной температуре. Наконец, другая [3,3]-сигматропная реакция — алифатическая перегруппировка Клайзена — служит важным и зачастую стереоселективным методом переноса функционализованного звена C_2 в γ-положение аллилового или α-алкинового спирта. Новейшие варианты перегруппировки описаны в [330] и в разд. 4.3.6.2.

(9) Защита гидроксильных групп

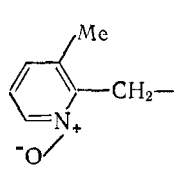
Имеются несколько недавних обзоров по реакциям, пригодным для защиты и последующей регенерации гидроксильных групп [25, 342]. Поэтому здесь мы ограничимся рассмотрением большей частью некоторых дополнительных проблем. Методы получения циклических производных из ди- и полиолов представлены в разд. 4.1.2.4. Основные классы производных, чаще всего используемые для защиты индивидуальных гидроксильных групп, вместе с конкретными примерами показаны в табл. 4.1.9.

Таблица 4.1.9. Основные производные, используемые для защиты индивидуальных гидроксильных групп

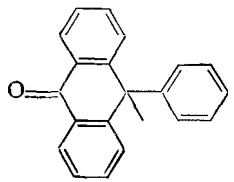
Класс производных	Характерные защитные группы
Диалкиловые эфиры	*трет*-Бутил, аллильные группы, (**147**), *о*-нитробензил, (**145**), бензгидрил, трифенилметил, (**146**), *п*-анизилдифенилметил, α-нафтилдифенилметил
Алкилсилиловые эфиры	*трет*-Бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил
Ацетали и полутиоацетали	Тетрагидропиранил-2, тетрагидрофуранил-2, 4-метокситетрагидропиранил-4, 1-метоксиэтил, 1-метокси-1-метилэтил, метоксиметил, β-метоксиэтоксиметил, метилтиометил
Эфиры карбоновых кислот	Ацетил, бензоил, *о*-нитробензоил, мезитоил, 2,6-диметоксибензоил, формил, хлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, феноксиацетил, дигидроциннамоил, 3-бензоилпропионил, левулиноил, кротоноил, пивалоил, тиглоил
Карбонаты	Этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил
Другие сложные эфиры	Тозил, фенилкарбамоил

Хотя число относительно мягких методов расщепления простых диалкиловых эфиров постоянно растет (см. разд. 4.3.4), бо́льшая селективность при расщеплении заставляет отдавать предпочтение другим защитным группам, таким как бензильная (отщепляется каталитическим гидрогенолизом) и тритильная (отщепляется в результате мягкого катализируемого кислотой разрыва связи C—O). Последние группы входят также в число тех, которые могут удаляться электрохимическими методами [343]. Селективность и лабильность арилалкильных групп может также изменяться в зависимости от количества и природы арильных заместителей. В последнее время находят применение о-нитробензильная группа (фотолабильна [344]) и родственная ей

группа (**145**) [345] (обе они вводятся через арилдиазометан и применяются для селективной защиты вторичных гидроксильных групп в рибонуклеозидах), тритилоновая группа (**146**) (удаляется в условиях восстановления по Кижнеру — Вольфу [346]) и α-нафтилдифенилметильная группа (чувствительна к восстановительному отщеплению антраценовым радикал-анионом в ТГФ



(145)



(146)

[347]). Тритильная группа и ее *п*-метоксифенильные аналоги широко используются для селективной защиты первичных гидроксильных групп; разработаны варианты на полимерной основе [348]. Получение тритиловых эфиров можно облегчить использованием солей трифенилметилия (вместо Ph_3CCl) с пиридином [349а] или его затрудненным аналогом 2,4,6-три-*трет*-бутилпроизводным [349б]; вторая комбинация позволяет быстро этерифицировать вторичные гидроксильные группы. Если необходимы исключительно мягкие условия (например, для предотвращения миграции вицинальной О-ацильной группы), тритильная группа может быть удалена при хроматографии на колонке с кремневой кислотой — «метаборной кислотой» [350]. Гигг и его коллеги интенсивно используют аллильные группы (**147**) для «временной» этерификации гидроксильных групп в углеводах. При обработке производного *трет*-BuOK в ДМСО бутен-2-ильная группа (**147в**) быстро отщепляется, тогда как (**147а**) и особенно (**147б**) подвергаются более медленной прототропной перегруппировке с образованием виниловых эфиров. Миграция двойной связи катализи-

$RCH{=}CR'CH_2{-}$ (**147**) а, $R = R' = H$
б, $R = H$, $R' = Me$
в, $R = Me$, $R' = H$

руется также $(Ph_3P)_3RhCl$ [351] и Pd на угле [352] и может индуцироваться ен-реакцией с диэтилазодикарбоксилатом [353]. После этого защитные группы полностью удаляются кислотным или катализируемым ртутью(II) гидролизом или же окислительным расщеплением винилового эфира. Потенциальная ценность 2-(фенилселен)этиловых эфиров при защите гидроксильных групп также основана на легкости образования селеноксида $PhSeOCH_2CH_2OR$ и его фрагментации до винилового эфира [354].

Триметилсилильные эфиры вследствие их лабильности в синтетических работах используются редко, однако в последнее время получили известность некоторые родственные силильные эфиры [355]. Наиболее важный из них *трет*-$BuMe_2SiOR$ легко получается при обработке гидроксилсодержащего соединения *трет*-$BuMe_2SiCl$ и имидазолом в ДМФ и обладает достаточной стабильностью к действию оснований, гидрогенолизу и мягкому восстановлению. Десилилирование обычно проводят обработкой *п*-Bu_4NF в ТГФ (если возможны миграции О-ацильных групп, такая методика непригодна) или же с помощью мягкого кислотного гидролиза. Сходные эфиры *трет*-$BuPh_2SiOR$ существенно устойчивее к кислотному гидролизу, что позволяет селективно удалять в их присутствии другие защитные группы, такие как тритильная и тетрагидропиранильная-2 [356]. Как и следует ожидать, более объемистые силилирующие агенты обладают большей реакционной способностью в отношении первичных гидроксильных групп, однако их можно применять и для защиты незатрудненных вторичных групп.

Требованию быть кислотолабильной и в то же время стабильной в широком диапазоне других реакционных условий удовлетворяет в ряде случаев тетрагидропиранил-2-группа, которая легко вводится при катализируемом кислотой присоединении спирта к 2,3-дигидропирану-4Н (**88**). Тот же метод используется для получения других ацеталей с различной степенью кислотолабильности из (**89а**), (**89б**), (**90**) и (**91**). Ацетали, полученные из (**89**), позволяют избежать неудобств, связанных с образованием диастереомеров (ср. эфиры тетрагидропиранила-2); стабильность продуктов падает в ряду: (**89в**) > (**89а**) > (**89б**) [357]. Исключительная лабильность ацеталей ацетона [из (**91**)] приводит к тому, что их используют только при решении специальных задач, тогда как ацетали ацетальдегида [из (**90**)] находят применение в стандартном методе [143] установления положения О-ацильных групп в полисахаридах путем «негативной метки» свободных гидроксильных групп. Гораздо более стабильные ацетали формальдегида не нашли широкого применения, однако описан эффективный метод метоксиметилирования гидроксильных групп с помощью трансацетализации [358]. Эффектная стадия «замещения» метоксильной группы в таких ацеталях на β-метоксиэтоксильную [359] дает производные, для которых характерна необычная чувствительность к расщеплению под действием кислот Льюиса ($ZnCl_2$ или $TiCl_4$) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре или ниже нее, однако они остаются устойчивыми к действию оснований, мягкой кислотной обработке и действию многих реагентов, используемых для удаления ряда других защитных групп. К значительным преимуществам метода следует отнести также применимость не только ко вторичным и первичным, но и к третичным гидроксильным группам, а также возможность выбора пути синтеза: реакция хлорэфира (**148**) с алкоксидом в ТГФ или глиме при 0 °С или со спиртом и *изо*-Pr_2EtN в CH_2Cl_2 при 25 °С и реакция аммонийной соли (**149**) со спиртом в MeCN при кипячении.

Методом защиты всех классов HO-групп служит образование

$MeOCH_2CH_2OCH_2Cl$ (148) $MeOCH_2CH_2OCH_2\overset{+}{N}Et_3\ Cl^-$ (149)

метилтиометиловых эфиров (полутиоацеталей, $MeSCH_2OR$) [360]. Метод Кори [360а] состоит в реакции первичного алкоксида в глиме с $MeSCH_2I$ (получается в ходе реакции из $MeSCH_2Cl$ и NaI). Другие группы исследователей [360б, в] применяют обработку спирта ДМСО, активированным Ac_2O (для первичных и вторичных спиртов необходимо прибавлять AcOH, чтобы вместо окисления направить реакцию на образование метилтиометилпроизводных). Гидроксильные группы можно селективно регенерировать при обработке производных ионами тиофильных металлов [Hg(II) или Ag(I)] или MeI во влажном ацетоне. В результате открытия [361] простого и эффективного метода получения тетрагидрофуранил-2-производных через хлорэфир (образующийся по реакции ТГФ с SO_2Cl_2) этот способ защиты должен составить конкуренцию менее лабильным тетрагидропиранил-2-аналогам.

Общеизвестна защита гидроксильных групп в реакциях, протекающих в нейтральных или кислотных условиях, путем ацетилирования или бензоилирования (защитные группы удаляются затем гидролизом, алкоголизом или аммонолизом). Возможность более легкого и дифференциального удаления дают такие сложные эфиры, как формиаты, трифторацетаты, монохлорацетаты, трихлорацетаты и феноксиацетаты, в то время как мезитоильная и 2,6-диметоксибензоильная группы относительно устойчивы к удалению и O-ацильной миграции. Привлекли внимание также сложные эфиры, чувствительные к альтернативным методам деградации, таким как электрохимическое восстановление (бензоаты [343]), гидролиз α-химотрипсином (дигидроциннаматы [362]), восстановление $Zn — NH_4Cl$ (*о*-нитробензоаты [363]) и мягкий гидразинолиз (3-бензоилпропионаты [364], левулинаты [365] и кротонаты [366]). Левулиноильная (4-оксовалерильная) группа легко удаляется также [367] обработкой эфира $NaBH_4$. Разумным объяснением восстановления (и реакций гидразинолиза) является быстрая и селективная внутримолекулярная атака по сложноэфирному карбонилу с отщеплением защищающей группы в виде лактона (или азотсодержащего гетероцикла). Среди карбонатов, используемых в качестве защитных групп и подвергающихся селективному удалению, следует отметить аллилоксикарбонильную {отщепляется при нагревании эфира в MeCN или ДМФ с $Ni(CO)_4$ и $(Me_2NCH_2)_2$} [368], 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильную и 2,2,2-трибромэтоксикарбонильную группы (удаляются восстановительным расщеплением сложных эфиров действием Zn или $Zn — Cu$ в AcOH или MeOH; хлорпроизводные подвергаются также электрохимическому восстановлению [343]). Сульфонаты используются главным образом для прочной защиты гидроксильных групп, которые затем обычно регенерируются восстановительными методами (например, действием щелочного металла в NH_3 или ГМФТ или действием нафтилнатрия). Традиционная роль тозильных групп может измениться в связи с появлением электрохимических [343] и фотохимических [369] методов удаления.

4.1.2. ДВУХАТОМНЫЕ И МНОГОАТОМНЫЕ СПИРТЫ

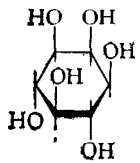
4.1.2.1. Введение

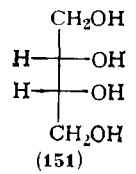
В этом разделе основное внимание будет уделено новым химическим особенностям, вытекающим из наличия в молекуле двух или более гидроксильных групп у различных атомов углерода (исключая *гем*-диолы). Такие особенности наиболее известны для *виц*-диолов, которые поэтому будут обсуждаться самым детальным образом. Рассмотрение других диолов, в которых химическая независимость гидроксильных групп с удалением их друг от друга возрастает, и полиолов, где гидроксильные группы находятся в разнообразных структурных взаимоотношениях, по необходимости будет проводиться избирательно и иллюстративно в ущерб систематичности и полноте. Следует, однако, заметить, что эти пробелы восполняются имеющимися обзорами по основным классам таких соединений: диолам [370а], триолам [370б], тетритам и высшим альдитам (альдитолам) [370в] и циклитам [370г].

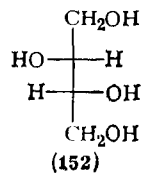
Заместительная номенклатура IUPAC следует здесь правилам, указанным для одноатомных спиртов (см. разд. 4.1.1.1), например пропантриол-1,2,3 $CH_2(OH)CH(OH)CH_2OH$ (глицерин). Термин *гликоль* обычно служит синонимом диола, однако его использование в тривиальной номенклатуре ограничено C_2 и C_3 *виц*-диолами (этиленгликоль и пропиленгликоль). Для многих других простых соединений бытуют тривиальные названия, например пинакон $Me_2C(OH)C(OH)Me_2$, пентаэритрит $C(CH_2OH)_4$, некоторые циклиты, в частности *мио*-инозит (**150**) и стереоизомерные по C_4—C_6 сахарные спирты (альдиты), такие как эритрит (**151**), *D*-треит (**152**), *D*-арабит (**153**), ксилит (**154**), *D*-сорбит (**155**) и *D*-маннит (**156**). Как видно, здесь часто возникает необходимость в стереохимических обозначениях. Хиральные производные глицерина имеют первостепенное значение для химии и биохимии липидов (см. гл. 25.1 и 25.2); для этих соединений принята специальная система «стереоспецифической нумерации», определяющая прохиральность C-2 в родоначальном триоле (**157**). Так, соединение (**158**), *D*-1,2-диглицерид, по этой системе становится 2,3-ди-O-ацил-*sn*-глицерином [371]. Стереохимические обозначения для высших ациклических полиолов и их производных более традиционны и основаны на *D*/*L*-системе с введением названия соответствующей альдозы для обозначения в случае

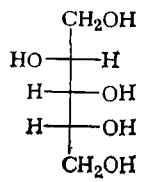
необходимости конкретных конфигурационных последовательностей [372]. Так, систематическое название *L*-рамнита (**159**)—1(6)-дезокси-*L*-маннит, а (**160**)—*L*-эритро-*D*-глюкооктит (конфигурационные префиксы показывают абсолютную конфигурацию при С-6 и С-7 и от С-2 до С-5 соответственно). Изданы специальные рекомендации по номенклатуре циклитов [373].

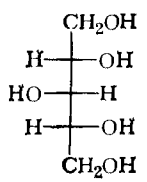
Этиленгликоль и другие простые диолы находят разнообразное применение в промышленности, включая производство антифризов, гидравлических жидкостей, красителей, чернил, используются в качестве увлажнителей (например, в табачных изделиях и некоторых пищевых продуктах) и при получении полиэфирных

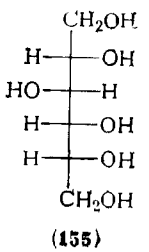

(**150**)

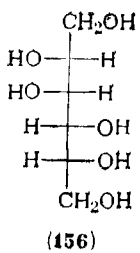

(**151**)

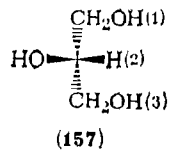

(**152**)

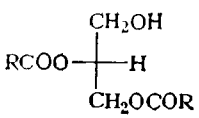

(**153**)

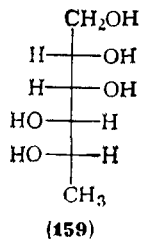

(**154**)

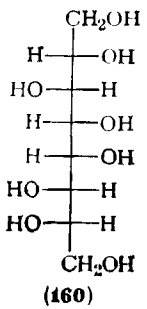

(**155**)


(**156**)


(**157**)


(**158**)


(**159**)


(**160**)

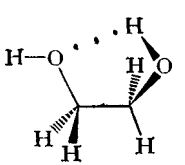
волокон и смол. Глицерин служит типичным полиолом, используемым для получения поперечно сшитых полиэфиров, таких как алкидные смолы и пенополиуретаны, а также, подобно этиленгликолю и пентаэритриту, применяется для изготовления взрывчатых эфиров азотной кислоты. Возрастающий интерес к углеводам как к сырью для химической индустрии, например для получения поверхностно-активных веществ, приводит к более широкому использованию таких легкодоступных альдитолов, как сорбит, а в СССР также и ксилит [374].

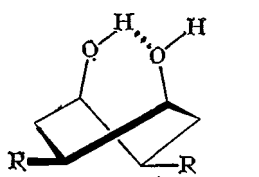
4.1.2.2. Общая характеристика

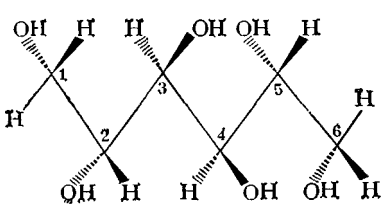
Физические свойства диолов и полиолов в сравнении с соответствующими одноатомными спиртами отражают их возрастающую полярность и способность к образованию водородных связей. Низшие диолы и триолы представляют собой вязкие высококипящие гигроскопичные жидкости, смешивающиеся в любых

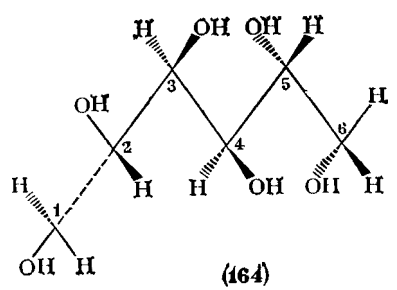
пропорциях с водой, однако практически не растворимые в диэтиловом эфире.

В ряде случаев геометрия молекул способствует образованию внутримолекулярных водородных связей (например, в *транс*-циклогександиоле-1,2, но не в *транс*-циклопентандиоле-1,2). В ряду *н*-алкандиолов-α,ω наиболее прочная внутримолекулярная водородная связь наблюдается у бутандиола-1,4, хотя доля конформеров с такой связью больше у этандиола-1,2 вследствие более предпочтительного энтропийного фактора [375]. Ориентация связанных гидроксильных групп в конформере (**161**) последнего диола является результатом взаимодействия между *гош*-эффектом и водородным связыванием [3]. Объемистые заместители, уменьшающие торсионный угол между связями С—О в *виц*-диолах (или искажающие углы между связями у атома углерода, в результате чего происходит сближение атомов кислорода), повышают прочность водородной связи. Сходным образом такие заместители благоприятствуют связанным *твист*-конформерам (**162**) в некоторых циклогександиолах-1,4 с уменьшением доли несвязанных структур, имеющих конформацию кресла. Преимущественные конформации альдитов как в кристаллическом состоянии [376], так и в водном растворе [377] в большой степени определяются тенденцией углеродного скелета к вытянутой, плоской, зигзагообразной форме, за исключением тех случаев, когда такое расположение приводит к отталкивающим 1,3-взаимодействиям параллельных связей С—О. Вытянутая конформация *D*-маннита (**163**) отличается от изогнутой («серповидной») конформации *D*-сорбита, образующейся из вытянутой конформации путем вращения вокруг связи С-2, С-3 на 120°С, в результате чего исчезает взаимодействие между гидроксильными группами при С-2 и С-4, как


(**161**)

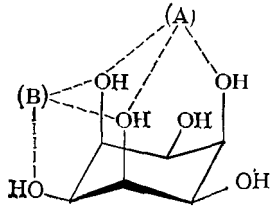

(**162**) R=Me, 5%
R=*трет*-Bu, 100%


(**163**)

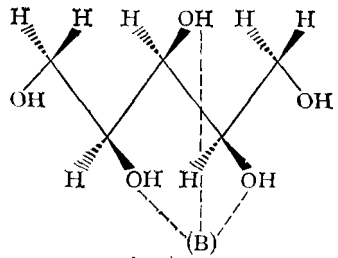

(**164**)

показано в (**164**). Вращательные отклонения от основных конформаций можно отнести за счет образования внутримолекулярных водородных связей между *гош*-расположенными гидроксильными группами, например в трех последовательных парах гидроксилов в манните [378].

В течение последних лет большое внимание привлекает способность полиолов к образованию комплексов с катионами металлов [379], представляющая как биологический интерес, так и потенциальную коммерческую ценность (ср. образование комплексов макроциклическими краун-эфирами и другими криптандами). Образованию тридентатных комплексов благоприятствуют два типа расположения гидроксильных групп: (A) *син*-триаксиальное и (B) последовательное аксиальное-экваториальное-аксиальное; в *цис*-инозите (**165**) имеются оба этих типа расположения гидроксилов.



(**165**)



(**166**)

Расположение (A) позволяет координировать катионы, ионный радиус которых превышает приблизительно 0,06 нм, тогда как при расположении (B) нижним пределом является примерно 0,08 нм. Эффективность комплексообразования в случае ациклических полиолов зависит от доступности конформеров с расположением гидроксильных групп типа (B) и наиболее высока для альдитов, содержащих *ксило*-конфигурацию, например для ксилита и сорбита (от C-2 до C-4) [377, 378]. Таким образом, комплексообразование в случае ксилита включает вторичные гидроксильные группы и конформационный переход серп-зигзаг (**166**). Такие взаимодействия удобно наблюдать методом спектроскопии ЯМР с использованием лантанидных парамагнитных сдвигающих реагентов [например, солей Eu(III), Pr(III) или Yb(III)] в ^2H_2O [377—380]. Практическое применение комплексообразования включает разделение и идентификацию полиолов методом электрофореза в присутствии солей металлов и колоночной хроматографии на катионообменных смолах [381], а также определение конфигурации *диолов* (обычно вицинальных) путем хироптических измерений. К числу последних относятся применение кругового дихроизма к хорошо известным медно-аммиачным растворам гликолей

[382] и к комплексам, образуемым с ацетилацетонатом никеля(II) (используются в основном для ациклических *виц*-диолов в апротонных растворителях или *трет*-BuOH) [383а] или празеодимовым аналогом парамагнитного сдвигающего реагента (**16а**) (применяются главным образом для циклических или затрудненных ациклических *виц*-диолов в сухом $CHCl_3$ или CCl_4) [383б]. Другими производными диолов, хироптические свойства которых могут коррелировать с конфигурацией, являются циклические осматы [384а] и тионкарбонаты [384б], а также дибензоатные эфиры циклических диолов [384в]. Превращение диолов в такие циклические производные, как сульфиты, тионкарбонаты, 1,3-диоксоланы и 1,3-диоксаны, в ряде случаев облегчает определение их конфигурации методом спектроскопии ЯМР [385].

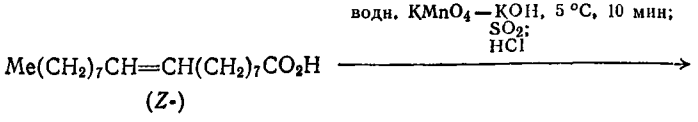
4.1.2.3. Методы получения

Хотя обычно для синтеза диолов и полиолов подходят реакции, описанные для получения одноатомных спиртов (см. разд. 4.1.1.3), их применение здесь рассматриваться не будет, а основное внимание будет сосредоточено на методах, специфичных для различных классов соединений.

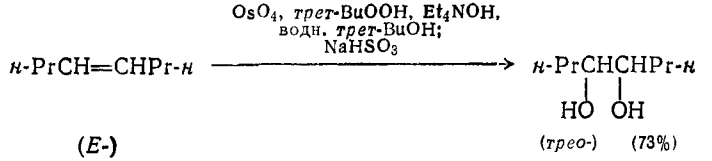
(1) Получение 1,2-диолов

Наиболее известными среди обычных способов получения 1,2-диолов являются реакции, включающие стереоселективное гидроксилирование алкенов [47, 386]. Из двух классических реагентов для *син*-гидроксилирования через образование циклических сложных эфиров — $KMnO_4$ и OsO_4 — последний более эффективен и надежен, однако он дорог и опасен. При осторожном применении в *щелочной* среде $KMnO_4$ дает хорошие результаты в случае алкеновых кислот [схема (266)], однако с более липофильными субстратами достигнуты лишь умеренные выходы. Такие вещества обычно гидроксилируют в водном растворе, например с использованием системы ацетон — вода 7 : 1 (по объему) [387а]; в случае гетерогенных реакционных смесей возможно применение межфазного катализа [387б]. Проблемы, вызываемые применением OsO_4, могут быть сведены к минимуму при его использовании (или K_2OsO_4, нейтрализованного уксусной кислотой [388]) в каталитических количествах совместно с соокислителем — хлоратом металла или H_2O_2, хотя при этом эффективность несколько падает по сравнению с применением реагента OsO_4 — пиридин в стехиометрических количествах. Этот недостаток может быть устранен при использовании недавно разработанных соокислителей *трет*-BuOOH {схема (267)} [389а] и N-оксида N-метилморфолина (**132**), {схема (268)} [389б]. Реагенты на

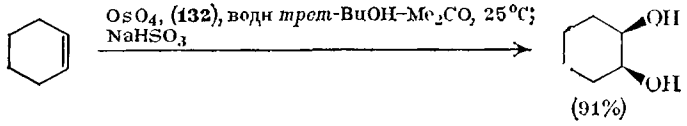
основе Mn(VII) и Os(VIII) обычно обеспечивают гидроксилирование двойной связи с менее затрудненной стороны.



(266)

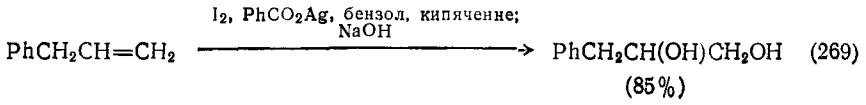


(267)

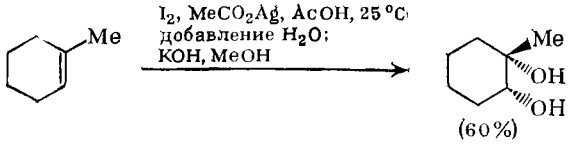


(268)

Ключевыми интермедиатами в диольных синтезах, прототипами которых служат реакции Прево [схема (269)] и Вудворда [схема (270)] и число которых быстро растет, являются сложные эфиры галогенгидринов. Начальные стадии, общие для двух указанных реакций, включают (а) образование ацилгипоиодита (или комплекса Симонини [386]) из иода и карбоксилата Ag(I),

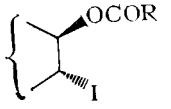


(269)

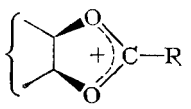


(270)

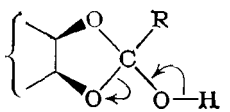
(б) электрофильное *анти*-присоединение ацилгипоиодита к алкену с образованием (**167**) через ион иодония и (в) анхимерное замещение иодида с участием серебра(I) с образованием катиона 1,3-диоксоланилия-2 (**168**). В безводных условиях (Прево) раскрывающая цикл S_N2-атака (**168**) карбоксилат-ионом дает диэфиры, соответствующие *анти*-гидроксилированию алкена. В присутствии воды (Вудворд) (**168**) гидратируется с образованием ортоэфира (**169**), который распадается с образованием моноэфиров диола, соответствующего *син*-присоединению к алкену, обычно с более затрудненной стороны (следствие первоначального образования иона иодония). Другие аспекты механизма этих реакций с циклическими алкенами обсуждаются в недавних работах [390].



(**167**)

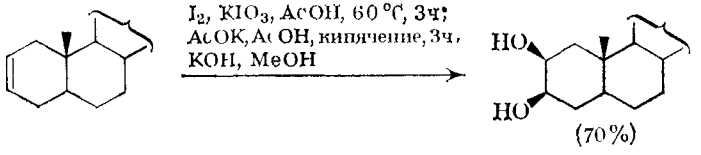


(**168**)

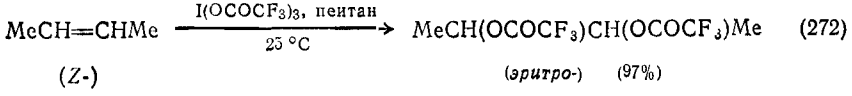


(**169**)

В настоящее время существуют альтернативные методы получения эфиров галогенгидринов и их превращения в эфиры диолов. Для получения (**167**) подходящими и недорогими реагентами являются (а) I_2 с карбоксилатом таллия(I) [391а], I_2 с NaOAc в безводном тетраметиленсульфоне [107б] или I_2 с KIO_3 в уксусной кислоте [391б]; (б) N-иодсукцинимид и карбоновая кислота в хлороформе [391в]. Сходным образом для получения ацетатов бромгидринов в условиях Вудворда используется N-бромацетамид и ацетат серебра(I) [392]. Для превращения ацетатов иодгидринов в моноэфиры диолов адекватные методики [391а, б] включают кипячение с ДМСО, водной AcOH или KOAc в AcOH. Приложение одного из перечисленных вариантов гидроксилирования по Вудворду показано на примере 5α-холестена-2 [схема (271)]. Сравнимые результаты получены при использовании ацетата таллия(III) в AcOH [393а], а сульфат таллия(III) в воде рекомендован для *анти*-гидроксилирования жестких циклических алкенов [393б]. Эфиры диолов, образующиеся при обработке алкена трифторацетатом иода(III) [394], соответствуют преимущественному *син*-присоединению [уравнение (272)].



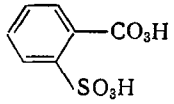
(271)



(272)

В противоположность классическим методам перкислоты обычно применяются для гидроксилирования алкенов через эпоксидирование (*син*-присоединение) с последующим катализируемым кислотой раскрытием оксиранового цикла (чаще всего с

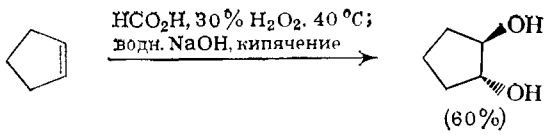
обращением конфигурации, см. разд. 4.4.4.2) и гидролизом получающегося моноэфира диола. Выбор реагента (часто получаемого непосредственно в ходе реакции) обычно ограничен HCO_3H, CF_3CO_3H и $MeCO_3H$—H_2SO_4, хотя возможность прямо получать свободные диолы при действии *о*-сульфопербензойной кислоты (**170**) [395а] или пероксида сукциноила (**171**), представляющего собой стабильное твердое вещество [395б], следует расценивать как преимущество этих реагентов. Типичные примеры *анти*-гидроксилирования с использованием перкислот показаны в уравнениях (273) и (274).



(170)

$HO_2C(CH_2)_2CO—OO—CO(CH_2)_2CO_2H$

(171)

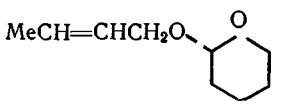


(273)

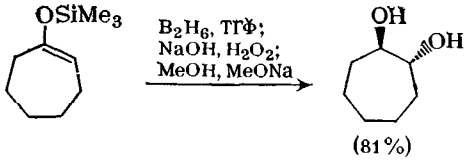
$HO_2CCH=CHCO_2H$ (Z-) $\xrightarrow[25\ °C]{\text{(170), водн. } Me_2CO}$ $HO_2CCH(OH)CH(OH)CO_2H$ рацемический (80%) (274)

Предварительно полученные оксираны сходным образом можно использовать для получения 1,2-диолов прямым гидролизом (обычно применяется кислотный катализ, но возможен и основной катализ) или с помощью катализируемой кислотой реакции с другими нуклеофилами, например ДМСО [396]. Структурные влияния на механизм этих реакций, включая регио- и стереоселективность, обсуждаются в [397].

Для получения *виц*-диолов могут использоваться реакционные последовательности гидроборирование-окисление и оксимеркурирование-демеркурирование. Электроотрицательные аллильные заместители такие как гидроксильная группа, способствуют образованию ближайшей связи C—B при гидроборировании алкенов типа $RCH=CHCH_2X$. При защите гидроксильной группы от последующего элиминирования (например, с использованием дисиамилборинатной или тетрагидропиранильной-2 защитной группы) кротиловый и другие сходные спирты легко превращаются в 1,2-диолы {схема (275)} [38б, 86]. Енольные производные различных типов также могут подвергаться гидроборированию-окислению. Удобным способом получения *транс*-1,2-диолов из некоторых цикланонов служит такая же реакционная последовательность, примененная к силиловым эфирам {схема (276)} [398]. Область применения оксимеркурирования-демеркурирования при синтезе *виц*-диолов в основном ограничена алкенолами, дающими общепринятое присоединение по Марковникову, например $CH_2=CHCH(OH)Me$.

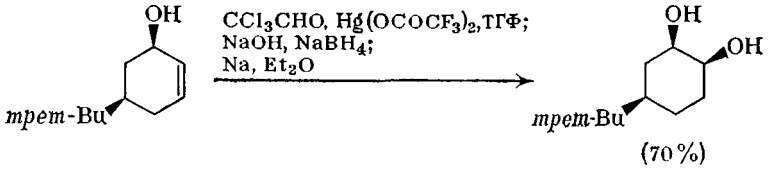


$MeCH_2CH(OH)CH_2OH$ (85%) (275)



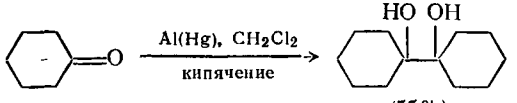
(276)

В случае других аллиловых спиртов, например $MeCH=CHCH_2OH$, главными продуктами являются 1,3-диолы. Альтернативным подходом, дающим в ряде случаев хорошие результаты в приложении к различным *циклическим* аллиловым спиртам [400], служит оксимеркурирование, включающее направленное внутримолекулярное присоединение полуацетальной гидроксильной группы, например по схеме (277).



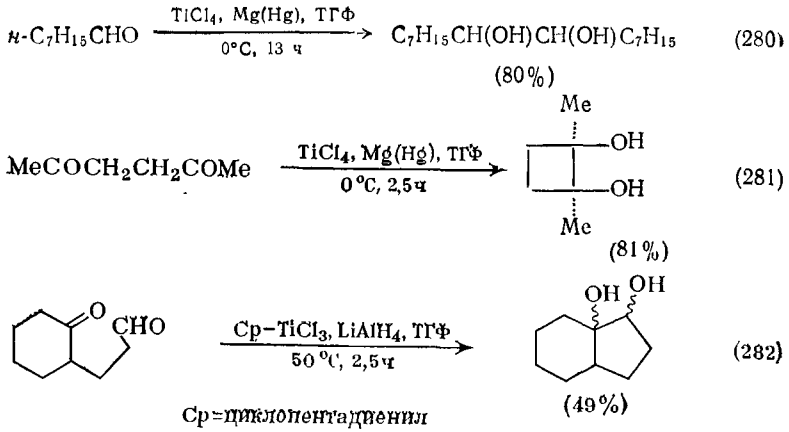
(277)

Классическим методом получения симметричных 1,2-диолов является восстановительное самосочетание (гидродимеризация, пинаконовое восстановление) карбонильных соединений (главным образом кетонов) [47]. Использование общепринятых реагентов (например, амальгам Mg, Al или Zn в бензоле) дает лишь умеренные выходы, которые, однако, могут быть повышены при использовании в качестве растворителя ТГФ или CH_2Cl_2 [уравнение (278)]. Значительным достижением является разработка целого ряда эффективных реагентов на основе Ti [402]. Реагент Мукаямы ($TiCl_4$—Zn) дает хорошие результаты с ароматическими альдегидами и кетонами, например по уравнению (279), однако он менее эффективен в случае алифатических карбонильных соединений. Уравнения (280)—(282) иллюстрируют большое разнообразие родственных реагентов, разработанных группой Кори.

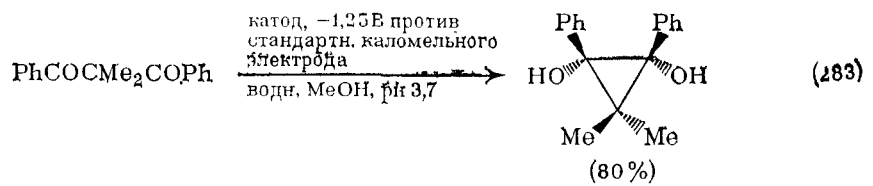


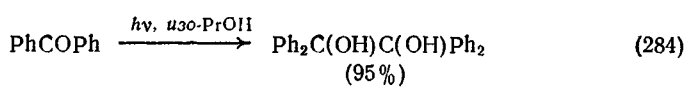
(278)

$PhCOMe \xrightarrow[25\ °C,\ 2\ ч]{TiCl_4,\ Zn,\ ТГФ} PhMeC(OH)C(OH)MePh$ (91%) (279)



Симметричные *виц*-диолы образуются также, хотя и с небольшими выходами, при обработке карбоновых кислот алкиллитием и $TiCl_3$ при низкой температуре [403] и (с большей эффективностью) при нагревании PhCHO или PhCOMe с Mg и Me_3SiCl в ГМФТ с последующим гидролизом продуктов [404]. Проведены обширные исследования образования пинаконов путем электрохимического [405] или фотохимического [406] восстановления карбонильных соединений; примеры приведены в уравнениях (283) и (284). Помимо внутримолекулярного восстановительного сочетания, другие эффективные методы, которые с успехом применялись в синтезе диолов с малым размером цикла, подробно рассмотрены на примерах циклопропандиолов [407а] и циклобутандиолов-1,2 [407б].

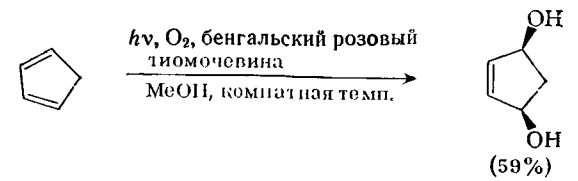


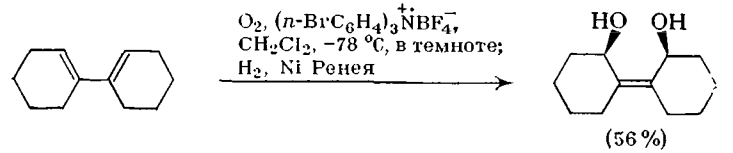


(2) *Получение других диолов*

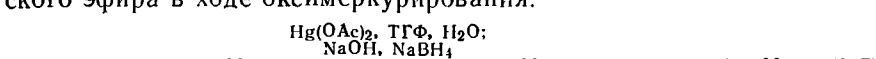
Мы не будем пытаться рассмотреть по отдельности реакции получения индивидуальных классов диолов, так как пути их синтеза зависят от доступности подходящих функционализованных предшественников и типа реакций, используемых для образования связей С—С. Поскольку сделать полный обзор материала по каждому из подходов представляется невозможным, они будут проиллюстрированы рядом примеров, большинство из которых представляет собой новейшие разработки.

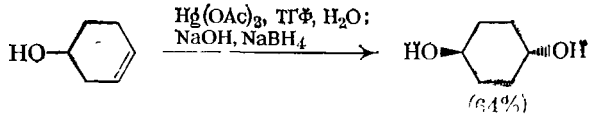
[4 + 2]-Циклоприсоединение синглетного кислорода к сопряженному диену [35] — обычно *цисоидному* циклическому диену — приводит к 1,4-эпидиоксиду (*эндо*-пероксиду), который может быть восстановлен после выделения или непосредственно в ходе реакции [схема (285)] с образованием ненасыщенного диола. Группой Бартона открыты катализаторы, вызывающие образование *эндо*-пероксида при фотохимической или термической реакции диена с *триплетным* кислородом [408]. Реакции первого типа катализируются катионом трифенилметилия, реакции второго типа — катион-радикалом трис(*п*-бромфенил)аммонилия [схема (286)].





Как уже отмечалось (см. с. 127), главными продуктами при оксимеркурировании-демеркурировании аллиловых спиртов, к которым не приложимо формальное правило Марковникова [399], являются 1,3-диолы. Эта ситуация может быть проиллюстрирована схемой (287): гидроксильная группа при С-2 в ходе первоначального оксимеркурирования по более реакционноспособной концевой двойной связи направляет вторую гидроксильную группу в более удаленное положение при С-4. Сходным образом, *транс*-циклогександиол-1,4 является основным продуктом, получаемым из циклогексен-3-ола-1 [схема (288)]. Для получения 1,4- и 1,5-диолов из ациклических алкенолов гидроксильную группу последних первоначально ацетилируют для предотвращения образования циклического эфира в ходе оксимеркурирования.





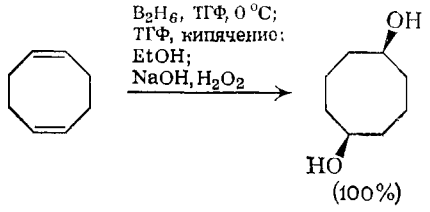
Описано несколько примеров использования гидроборирования-окисления для синтеза невицинальных диолов [38б, 86]. В случае

литийпроизводных аллилбензолов реакционная последовательность приводит к 1,3-диолам [схема (289)]. 1,5-Диолы можно получить с хорошими выходами из ациклических алкенов-1, содержащих первичный атом водорода при С-5, путем термической циклизации диалкилборана, образующегося по реакции с тексилбораном (32) [схема (290)]. Более общим является получение циклических интермедиатов, подходящих для окисления в диолы, по реакции диена с B_2H_6 или с монозамещенным бораном, например тексилбораном или эфиратом монохлорборана (35) [409].

$$PhCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[B_2H_6,\ ТГФ;\ NaOH,\ H_2O_2]{n\text{-BuLi},\ Et_2O;} PhCH(OH)CH_2CH_2OH \quad (289)$$
(65%)

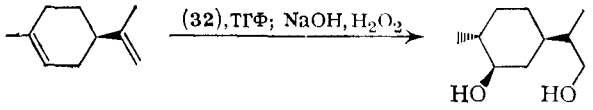
$$Me_3CCH_2CMe{=}CH_2 \xrightarrow[200\ °C;\ NaOH,\ H_2O_2]{(32),\ ТГФ;} HOCH_2CMe_2CH_2CHMeCH_2OH \quad (290)$$
(81%)

Так, *цис*-циклооктандиол-1,5 можно получить из циклооктадиена-1,5 через производные (34) [схема (291)]. Другие пути, включающие циклическое гидроборирование, показаны на схемах (292) и (293); последний пример иллюстрирует возможность достижения стерео- и региоселективного контроля. Созданы также конструкционные синтезы 1,3- и 1,4-диолов с использованием борорганических реагентов. Реакция триалкилборана с α-литийфураном с последующей обычной окислительной обработкой дает ненасыщенный 1,4-диол {схема (294)} [410]. Насыщенные 1,4-диолы получаются путем окисления продуктов реакции триалкилвинилборатов лития с оксиранами {схема (295)} [411а], а 1,3-диолы — по соответствующим реакциям с альдегидами {схема (296)} [411б].

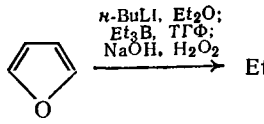


(100%) (291)

$$CH_2{=}CMe(CH_2)_2CMe{=}CH_2 \xrightarrow[NaOH,\ H_2O_2]{(35),\ Et_2O,\ 0\ °C;} HOCH_2CHMe(CH_2)_2CHMeCH_2OH \quad (292)$$
(99%)

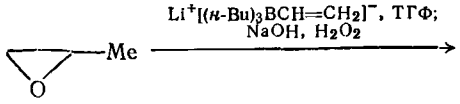


(84%) (293)



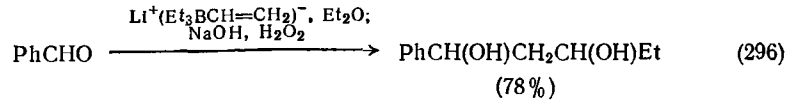
$Et_2C(OH)CH{=}CHCH_2OH$ (294)

(*E*-) (89%)



(295)

(93%)

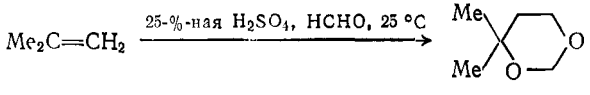


(296)

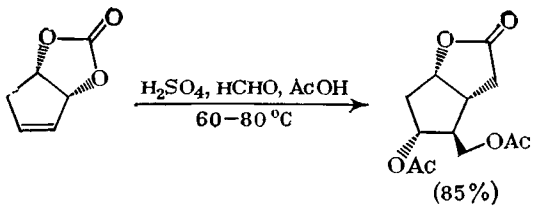
(78%)

Двумя классическими методами получения 1,3-диолов через карбонильное присоединение служат альдолизация-восстановление и реакция Принса между алкеном и карбонильным соединением (обычно HCHO) с кислотным катализом. Самоконденсация неразветвленных алифатических альдегидов, катализируемая феноксидом магния в ГМФТ, прямо приводит к образованию смеси моноэфиров 1,3-диолов. Поскольку эффективность этой реакции приближается к теоретическому значению 66% (исходя из стехиометрии альдегида и диола), этот путь синтеза можно рассматривать как конкурирующий с альдолизацией-восстановлением при получении 1,3-диолов {схема (297)} [412]. Реакция Принса сложна, поэтому структура продуктов и их выходы зависят от реагентов и условий проведения реакции [413]. Основными продуктами при этом обычно являются 1,3-диоксаны [уравнение (298)] или диэфиры [уравнение (299)], которые затем могут быть превращены в диолы гидролизом или алкоголизом. Необычный синтез 1,3-диолов протекает при реакции сложного эфира енола и *изо*-Bu_2AlH {схема (300)} [63]. Эту реакцию, резко отличную от поведения сложных эфиров енолов в условиях гидроборирования, рассматривают как последовательное присоединение реагента к карбонильной группе сложного эфира с последующей перегруппировкой (172), в результате чего регенерируется кетонная группа, которая далее восстанавливается.

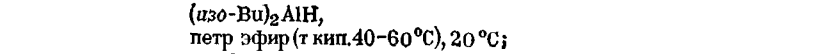
$$EtCH_2CHO \xrightarrow[KOH,\ EtOH]{PhOMgBr,\ ГМФТ,\ 40\ °C;} EtCH_2CH(OH)CHEtCH_2OH \quad (297)$$
(57%)



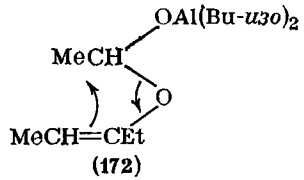
(298) (60%)



(299)



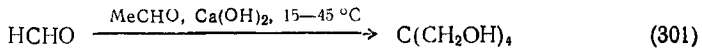
(300)



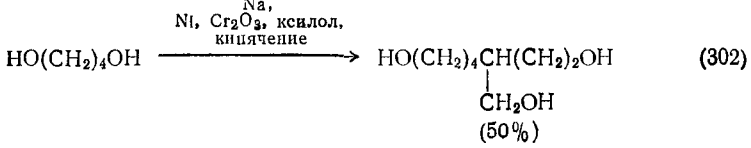
(172)

(3) Получение полиолов

Реакции, в которых одновременно вводятся три или более гидроксильные группы, как при образовании пентаэритрита по реакции Толленса [уравнение (301)] или в диольном варианте реакции Гербе [схема (302)], в синтетической химии находят относительно ограниченное применение. Более типичным является постепенное накопление гидроксильных групп в полиолах путем функциональных превращений, описанных для одно- или двухатомных спиртов. Их приложение к известным триолам, тетритам и высшим альдитам достаточно подробно описано в литературе [370б, в]. Доступность глицерина и некоторых альдитов из природных источников (соответственно липиды и углеводы) также упрощает получение родственных полиолов с использованием таких реакций, как эпи-



(301)



(302)

меризация и удаление гидроксильных групп, оставленных свободными после введения соответствующих защитных группировок. Сходные рассуждения относятся и к циклитам, среди которых наиболее доступен *мио*-инозит, широко распространенный в виде его гексафосфата (фитиновая кислота) или в качестве компонента разнообразных фосфолипидов [370г, 414].

4.1.2.4. Реакции

Реакции и их продукты, отобранные для обсуждения в этом разделе, классифицированы по *типам*, и они характерны главным образом для диолов или полиолов. Дальнейшее рассмотрение обычных реакций гидроксильной группы в значительной степени ограничено разделом селективной функционализации.

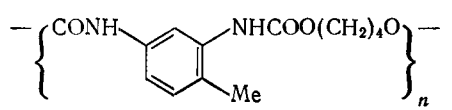
(1) Образование полимерных производных

Характерной чертой химии бифункциональных соединений является образование полимеров. Для простых диолов хорошо известны как гомо-, так и гетерополимеры. Полимеры первого типа (**173**) образуются при контролируемом гликолизе соответствующего оксирана и находят разнообразное применение в промышленности

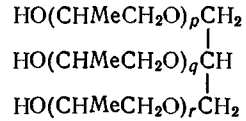
$HO(CHRCH_2O)_nH$

(**173**) R = Me или H

и в лабораторной практике [1, 415]. Низшие олигомеры ($n = 2$ или 3) и их простые эфиры, например диглим, по своим свойствам сходны с мономерами. Промышленное применение высших полиэфиров включает использование их в качестве смазочных материалов, основ для различных косметических и фармацевтических препаратов, гидравлических жидкостей, пластификаторов, диспергирующих и пеногасящих агентов. Они служат также важными химическими полупродуктами в синтезе неионных поверхностно-активных веществ, полиуретановых эластомеров, например (**174**), и поперечно-сшитых пенопластов, например включающих остатки полиэфиров на основе глицерина (**175**), а также алкидных полиэфирных смол, используемых для покрытий и в пластиках, армированных стекловолокном

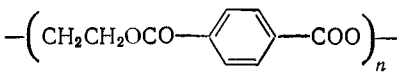


(174)



(175)

Среди синтетических полиэфирных волокон продолжают доминировать полимеры на основе этиленгликоля и терефталевой кислоты (**176**). Соответствующий полиэфир 1,4-бис(гидроксиметил)циклогексана (главным образом *транс*-изомер) также находит применение в текстильной промышленности

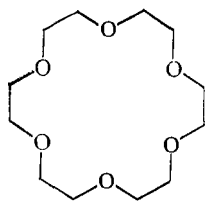


(176)

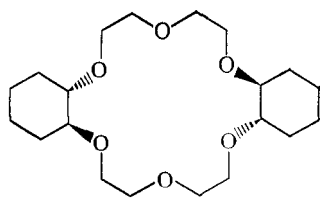
Полиэфиры с относительно низкой молекулярной массой и концевой гидроксильной группой, например из пропиленгликоля или

диэтиленгликоля, также используются для получения некоторых гибких полиуретановых пенопластов и сходных сложных эфиров, включающих остатки ненасыщенной кислоты, например малеиновой, что позволяет получить термореактивные смолы. Алкидные смолы, представляющие собой семейство сложных поперечно-сшитых полиэфиров, обычно включают фталаты полиолов, например глицерина.

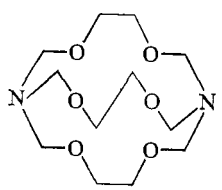
Вслед за открытием Педерсеном так называемых «краун-эфиров» и их способности к связыванию катионов, в течение последнего десятилетия получили широкую известность макроциклические и макробициклические полиэфиры [416]. Сюда относятся такие эфиры, как 18-краун-6 [(177), в названии указывается размер цикла и количество содержащихся в нем гетероатомов] и его хиральный аналог (178), полученный из (+)-(1*S*, 2*S*)-*транс*-циклогександиола-1,2, бициклический «криптанд» (179) и его аналог



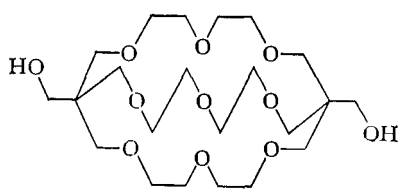
(177)



(178)



(179)



(180)

(180), в которых остатки, лежащие в голове мостика, происходят из пентаэритрита. Неожиданно высокие выходы, получающиеся часто при синтезе таких макроциклических соединений в катализируемой основанием реакции типа реакции Вильямсона между диолами и дигалогенидами или дитозилатами, указывают на существование комплексообразующего окружения катионов металла, действующих в качестве матрицы, что облегчает циклизацию. Способность катиона металла «быть впору» полости полиэфира является важным фактором прочности или селективности комплексообразования. Способность краун-эфиров и родственных соединений растворять соли металлов (главным образом щелочных и щелочноземельных) в неполярных растворителях с сопутствующей «активацией» относительно слаборастворимого аниона находит широкое применение в синтетической химии [416а]: примеры

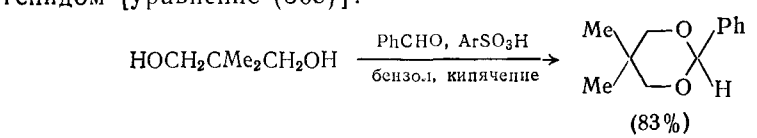
таких реакций приведены в разд. 4.1.1. Еще одним аспектом этой быстро развивающейся области химии является использование хиральных макроциклических полиэфиров [416б, в] (а) для разделения рацематов первичных алкиламмониевых солей путем диастереоизомерного комплексообразования и (б) для получения аналогов ферментов.

(2) Образование циклических производных

Диолы и полиолы легко образуют соединения и комплексы различных структурных типов со средним размером цикла, например при взаимодействии с катионами металлов (см. разд. 4.1.2.2), оксианионами, карбонильными соединениями и различными би- и полифункциональными реагентами. Помимо их исключительно интересных свойств и стереохимии такие циклические производные находят различное применение, включая разделение и идентификацию полиолов (см. с. 122), установление конфигурации диолов (см. с. 122), защиту гидроксильных групп в диолах (см. с. 136), дифференциальную функционализацию диолов (см. с. 141) и дегидроксилирование диолов (см. с. 155).

(а) *Циклические ацетали и ортоэфиры.* Как и при большинстве других циклизаций, здесь наиболее легко и эффективно образуются пяти- и шестичленные циклы, которые поэтому особенно широко изучены. Стандартные методы получения этих производных сходны и используемыми для синтеза ациклических аналогов (см. разд. 4.1.1.4).

Циклические ацетали 1,2- и 1,3-диолов (1,3-диоксоланы и 1,3-диоксаны соответственно) обычно получают в результате катализируемой кислотой реакции диола с карбонильным соединением [уравнение (303)] или с ациклическим ацеталем [уравнение (304)]. В последнее время к обширному перечню подходящих катализаторов, например HCl, $HClO_4$, TsOH, сульфонированная полистирольная смола, $ZnCl_2$, BF_3, $SnCl_4$, прибавились щавелевая кислота в MeCN [417а] и хлорид пиридиния [417б]. Циклические ацетали, получение которых путем описанных выше методов затруднено, могут быть синтезированы путем диспропорционирования смешанных ациклических ацеталей {схема (305)} [418] или по реакции диола с триметилсилиловым эфиром енола {уравнение (306)} [419]. Менее распространены такие стандартные реакции, как катализируемое кислотой присоединение диола к алкину [уравнение (307)] и катализируемая основанием реакция с *гем*-дигалогенидом [уравнение (308)].

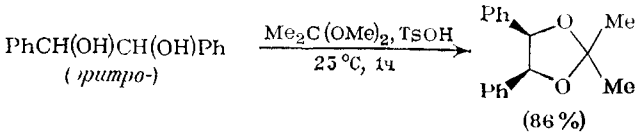


(303)

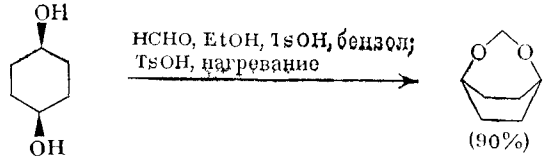
(83%)

Новыми методами ацеталирования диолов, чувствительных к действию кислоты, служат (а) нагревание диола с ДМСО только или

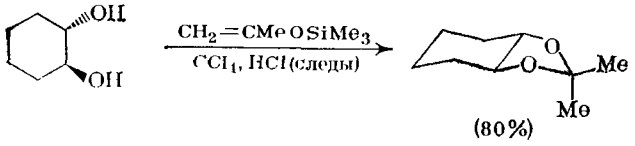
в присутствии N-бромсукцинимида [420] (образование метиленовых ацеталей) и (б) тиоацетально-ацетальный обмен, включающий соль дисульфония (**181**) {уравнение (309)} [421].



(304)

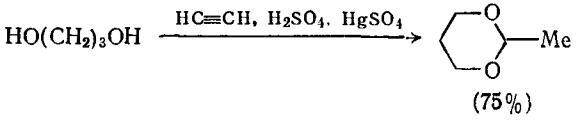


(305)

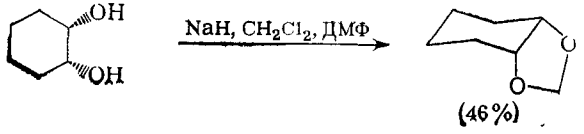


(306)

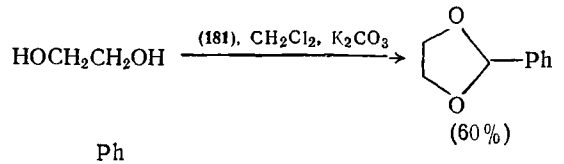
Стабильность ацеталей в условиях различных реакций делает их ценными при защите как карбонильных, так и диольных группировок. Для первой цели используются такие 1,2-диолы, как этиленгликоль (наиболее распространенный реагент [422]), 3-бромпропандиол-1,2 (дает возможность восстановительного расщепления 1,3-диоксолана [423а]) и *о*-нитрофенилэтиленгликоль (фотолабилен [423б]). К используемым в качестве реагентов 1,3-диолам относятся 2,2-диметилпропандиол-1,3 (образует относительно стабильные к действию кислот 1,3-диоксаны), диол (**182**) (дает 5-метилендиоксаны-1,3, которые могут изомеризоваться в кислотолабильные эфиры енола в присутствии растворимого катализатора на основе родия(I) [424а]), 2,2-дибромпропандиол-1,3 (позволяющий проводить восстановительное удаление [424б]) и диол на полимерной основе (используется для моноацеталирования симметричных диальдегидов [424в]). Сами диолы обычно защищают метиленовыми, этилиденовыми, бензилиденовыми, изопропилидено-



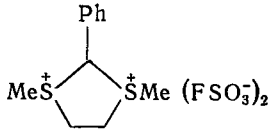
(307)



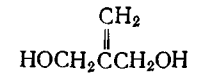
(308)



(309)



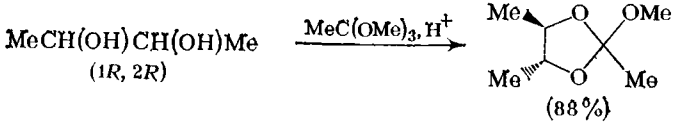
(181)



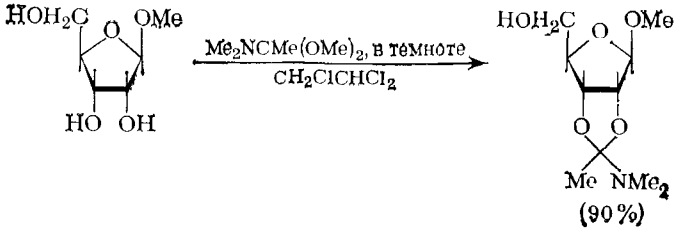
(182)

выми или циклогексилиденовыми производными; сообщалось об использовании в гетерогенной реакции формилированной полистироловой смолы [425]. При ацеталировании возникает две проблемы — образование диастереомерных смесей (этилиденовые и бензилиденовые производные) и образование как 1,3-диоксоланов, так и 1,3-диоксанов (из триолов и высших полиолов). В общем термодинамический контроль реакции приводит к получению главным образом 1,3-диоксанов из альдегидов и 1,3-диоксоланов из кетонов, хотя в случае альдитов могут образовываться сложные смеси продуктов. Такие специализированные аспекты ацеталирования обсуждаются в [426].

Циклические ортокарбоксилаты (2-алкокси-1,3-диоксоланы и родственные гетероциклы) обычно получают путем катализируемой кислотой обменной реакции с ациклическим ортоэфиром [уравнение (310)]. Применение этих производных и соответствующих ортокарбонатов для защиты диолов ограничивается — или диктуется — их исключительной лабильностью к действию кислот. Более прочная защита может быть получена при использовании родственной 1-N,N-диметиламиноэтилиденовой группы [уравнение (311)] и ее бензилиденового аналога [427]. Участие циклических производных ортокислот в образовании и реакциях 1,3-диоксоланилиевых-2 и родственных солей рассматривается ниже в разд. 4.1.2.4; имеются общие обзоры по этому вопросу [428].

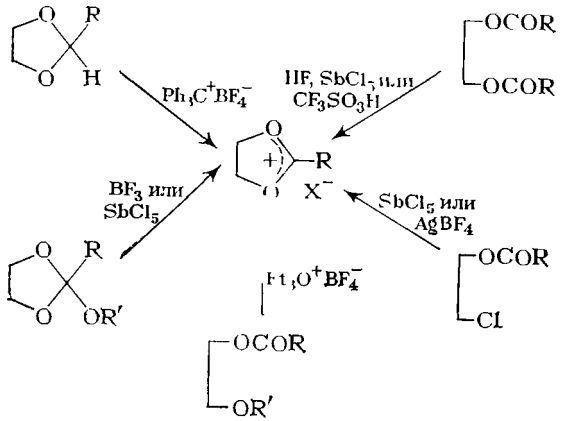


(310)



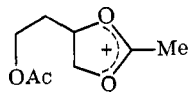
(311)

(б) *1,3-Диоксоланилиевые-2 и родственные соли.* Циклические карбоксониевые ионы идентифицированы или постулированы в качестве интермедиатов во многих органических реакциях, причем существует ряд методов получения их стабильных солей [429]. На схеме (312) показаны основные пути получения солей 1,3-диоксоланилия-2 (диоксолениевых, ацилоксониевых) из производных 1,2-диолов. Сходные методы можно применить и для получения солей 1,3-диоксанилия-2 (диоксениевых солей), меньшая стабильность которых иллюстрируется реакцией триацетата бутантриола-1,2,4 с $SbCl_5$. при равновесии в растворе обнаруживается только катион диоксоления (**138**) [430]. Реакции раскрытия цикла этих гетероциклических катионов, относящиеся к селективной



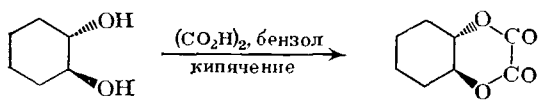
(312)

функционализации диолов, описаны в разд. 4.1.2.4; имеются обзоры по их участию в перегруппировках сложных эфиров моносахаридов и полиолов [430] и в реакциях гликозилирования [431].



(**183**)

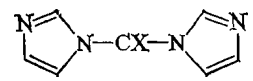
(в) *Циклические карбонаты и родственные сложные эфиры.* Хотя циклические эфиры дикарбоновых кислот достаточно известны [см., например, уравнение (313)], значение их невелико. С другой стороны, циклические карбонаты, легко расщепляющиеся в мягких основных условиях, часто используются для защиты диолов (главным образом *цис*-1,2). Этерификацию обычно проводят с помощью катализируемой основанием реакции диола с $COCl_2$



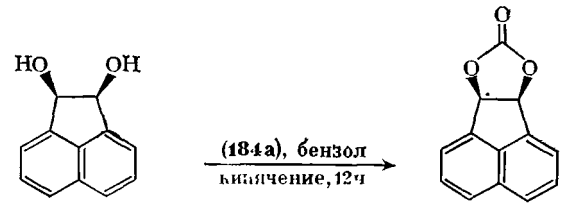
(313)

(91%)

или эфиром хлоругольной кислоты, хотя эффективное ацилирование может быть достигнуто с применением производного имидазола (**184а**) в нейтральных условиях [уравнение (314)] [432] Соответствующая реакция диола с (**184б**) представляет собой один из основных способов получения тионкарбонатов [уравнение (315)]. Другие методы получения этих циклических производных [433] показаны на схемах (316)—(318). Такие реакции и методы синтеза циклических эфиров из оксокислот фосфора и серы обсуждаются также в других томах настоящего издания.

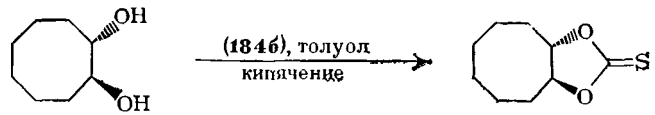


(**184а**) X=O
(**184б**) X=S

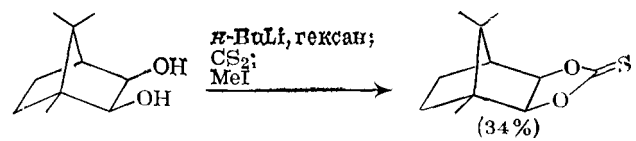


(314)

(95%)

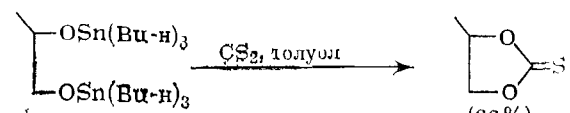


(315)



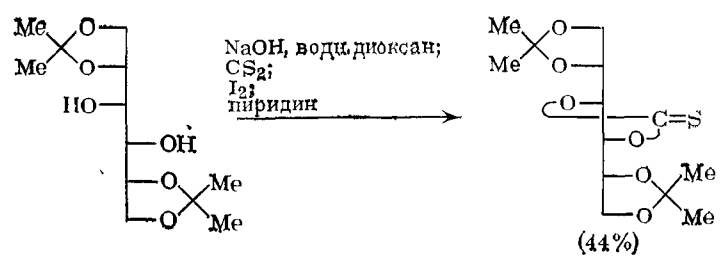
(316)

(34%)



(317)

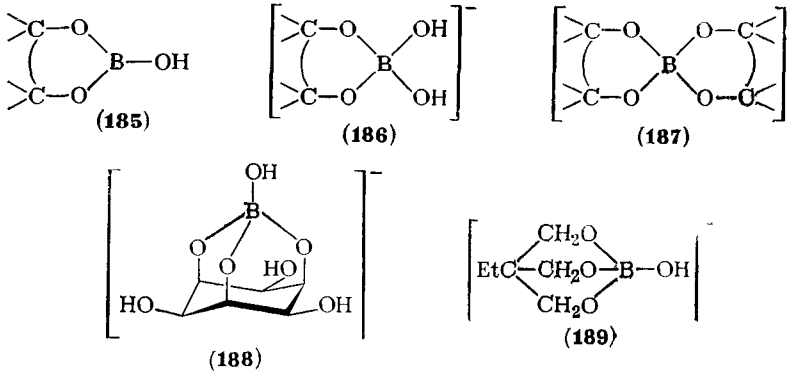
(66%)



(318)

(44%)

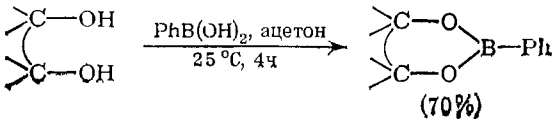
(г) *Боратные комплексы и родственные производные.* Хорошо известно свойство полигидроксисоединений образовывать «комплексы» с различными неорганическими оксокислотами или их анионами. Наиболее широко изучены и используются комплексы, содержащие бор, однако молибдаты, вольфраматы, германаты и арсениты также находят применение. Комплексообразование обычно трактуют как динамическую этерификацию и изучают главным образом в водных растворах реагентов. Постулируются различные типа боратных эфиров: слабо ионизующиеся эфиры (**185**), образуемые борной кислотой, 1 : 1 и 1 : 2 анионные эфиры (**186**) и (**187**), образуемые тетраборатом и диолом, и тридентатные комплексы, показанные на примере производных *цис*-инозита (**188**) (и других циклитов с подходящей конформацией, обладающих аналогичным *син*-триаксиальным расположением гидроксильных групп) и ациклических триолов, таких как (**189**) [434]. В общем,



(**185**) (**186**) (**187**) (**188**) (**189**)

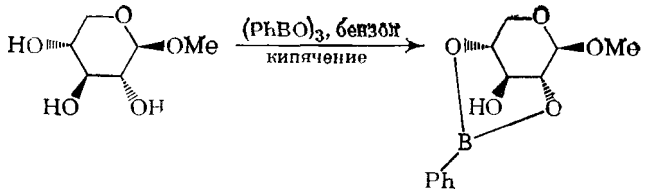
трео-1,2-диолы дают более прочные комплексы, чем *эритро*-изомеры. Обычными методами разделения, идентификации и определения полиолов и углеводов служат распределительная хроматография, электрофорез [370в] и анионообменная хроматография [435] в присутствии комплексообразующих анионов.

В отличие от боратных комплексов боронатные эфиры диолов и полиолов можно довольно часто получать в виде чистых кристаллических и относительно стабильных веществ. Фенилборонаты легко образуются как из 1,2-, так и из 1,3-диолов по реакции с $PhB(OH)_2$ [уравнение (319)] или его циклическим тримерным ангидридом, трифенилбороксолом $(PhBO)_3$ [уравнение (320)].



(319)

(70%)



(320)

(89%)

Хотя обычно предпочтительными являются пяти- и шестичленные циклы, циклические боронаты могут иметь и большие размеры цикла [436]. Из ациклических 1,2,3-триолов часто образуются смешанные продукты с преобладанием соединений с шестичленными циклами в отсутствие аксиального замещения [437]. Легкость получения и гидролиза или алкоголиза фенилборонатов делает их полезными защитными группами [342, 438]. Бороновые кислоты на полимерной основе применяются также для селективной защиты полиолов в твердофазных синтезах [439а], для разделения компонентов *цис/транс*-смесей алициклических диолов [439б] и для фракционирования полиолов с помощью колоночной хроматографии [439а, в]. Летучие фенил- и бутилборонаты диолов и полиолов используются для анализа этих соединений методом газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии [440]. Подобно боратным комплексам, для хроматографического и электрофоретического разделения можно использовать также анионные комплексы, образующиеся в водных растворах с арилбороновыми и соответствующими борновыми кислотами (Ar_2BOH) [441].

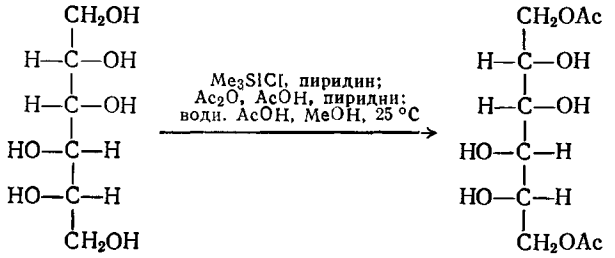
(3) Селективная и дифференциальная функционализация гидроксильных групп

Селективную функционализацию конкретной гидроксильной группы в полиоле можно уподобить постоянному вызову химику-синтетику. В простейших случаях, когда стереоэлектронные и конформационные факторы благоприятны, желаемую региоселективность будет обеспечивать ограниченное количество реагента и кинетический контроль реакции. Если же проведение прямой селективной реакции по требуемому положению практически невозможно, то решение проблемы достигается обычно различными защитами других гидроксильных групп. Существует ценный обзор по относительной реакционной способности различных гидроксильных групп в углеводах (представляющий также и общий интерес) в реакциях этерификации, галогенирования и окисления [442]. Примеры методов и реагентов, позволяющих эффективно дифференцировать различные типы гидроксильных групп, приводились в разд. 4.1.1 и будут дополнены ниже. Здесь мы рассмотрим также некоторые подходы к сложной проблеме эффективной монофункционализации диолов, содержащих сходные или эквивалентные гидроксильные группы.

В случае бимолекулярных реакций, где основное влияние на скорость определяется стерическими факторами, предпочтение отдается первичным гидроксильным группам и наблюдается также различие в реакционной способности экваториальных и аксиальных вторичных гидроксильных групп. Такая селективность обычно используется при ацилировании, алкилировании и некоторых реакциях галогенирования. Недавно установлена возможность селективной этерификации Ph_3P-азодикарбоксилатным методом [443] {уравнение (321)} и селективного ацетолиза пертриметилсилиловых эфиров [444] {схема (322)}. Хотя первый метод позволяет получить неплохие выходы моноэфиров из некоторых симметричных диолов, например из бутандиола-1,4 (66%) и пентандиола-2,4 (57%) [443], в других случаях преобладают внутримолекулярные реакции промежуточных солей алкоксифосфония, приводящие к образованию оксиранов или спирофосфоранов [443, 445].

$$MeCH(OH)CH_2CH_2OH \xrightarrow[PhCO_2H,\ ТГФ,\ 25\ °C]{Ph_3P,\ EtO_2CN{=}NCO_2Et} MeCH(OH)CH_2CH_2OBz \quad (321)$$

(70%)



(322)

(75%)

Синтетическая многосторонность алкоксифосфониевых солей (**85б**), получаемых из первичных спиртов (см. разд. 4.1.1.4, с. 61), находит применение и для эффективной монофункционализации симметричных дипервичных диолов другими способами (за исключением 1,2-диолов) [446]. В случае 1,3-диолов использование эквимольного количества $(Me_2N)_3P$ приводит к образованию исключительно 3-гидроксиалкоксифосфониевой соли, которая может быть прямо разложена до хлорспирта [схема (323)], либо превращена в перхлорат или фторфосфат и затем подвергнута альтернативному нуклеофильному замещению. Аналогичные результаты можно получить и для других диолов [уравнение (324)], приготовляя соль в ТГФ (в котором она нерастворима), а не в CH_2Cl_2. Выходы монофункционализованных продуктов, полученных из диолов классическими методами ацилирования и алкилирования, могут быть повышены при использовании гетерогенных реакций. Одним из подходов может служить применение двухфаз-

ной системы с катализатором межфазного переноса в условиях, когда исходный продукт становится относительно недоступным

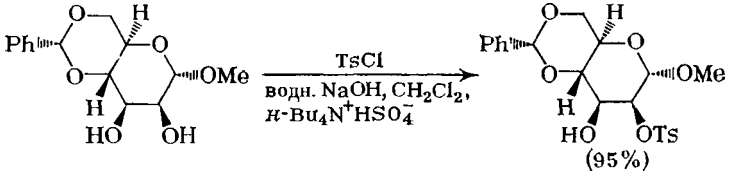
$$Me_2C(CH_2OH)_2 \xrightarrow[ДМФ,\ 100\ °C,\ 6\ ч]{(Me_2N)_3P,\ CCl_4,\ ТГФ,\ -30\ °C;} HOCH_2CMe_2CH_2Cl \quad (323)$$

(85%)

$$HO(CH_2)_{10}OH \xrightarrow[KCN,\ ДМФ,\ 80\ °C]{(Me_2N)_3P,\ CCl_4,\ ТГФ,\ -20°C;\ KPF_6;} HO(CH_2)_{10}CN \quad (324)$$

(70%)

для дальнейших превращений, например по уравнению (325) [447]. Второй подход заключается в использовании незначительно статистически функционализованного нерастворимого полимера, выполняющего роль разбавленного реагента, для селективного блокирования одной из гидроксильных групп симметричного диола с тем, чтобы последующие операции могли проводиться по оставшейся свободной группе [448]. С этой целью получают и используют в синтезах полистирольные смолы, несущие остатки тритилхлорида либо хлорангидрида кислоты, что применяется для получения производных простых диолов [схема (326)], а также феромонов насекомых [448б].



(325)

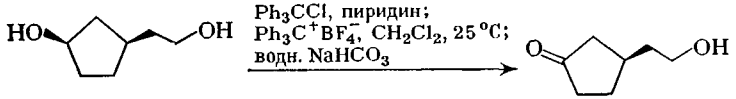
(95%)

$$HO(CH_2)_8OH \xrightarrow[Ph_3CCl,\ пиридин;\ NH_3,\ диоксан]{Ⓟ\text{—}C_6H_4CH_2COCl,\ пиридин;} HO(CH_2)_8OCPh_3 \quad (326)$$

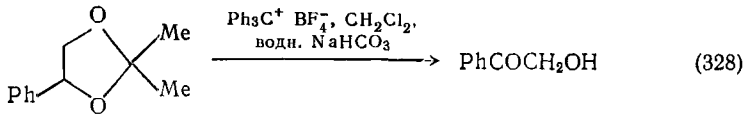
(51%)

Некоторые методы селективного окисления первичных гидроксильных групп (например, CrO_3-графитом или $Pt-O_2$) и вторичных гидроксильных групп (например с помощью различных производных галогенов или дегидратированного Al_2O_3) отмечались в разд. 4.1.1.4 (см. с. 95). Гидроксикетоны можно также селективно получить из первично-вторичных диолов обработкой бистритиловых эфиров солью трифенилметилия [449] {схема (327)}. Однако в случае 1,2-диолов получены низкие выходы продуктов. Из некоторых таких диолов получаются α-кетолы по родственной реакции [245а, 450], включающей отщепление гидрида от образующегося 1,3-диоксолана [схема (328)]. Среди других окислителей, применяемых для получения α-кетолов, следует упомянуть N-хлорсукцинимид — диметилсульфид [451а] и карбонат серебра(I) — целит (реагент Фетизона) [451б], однако при

действии последнего реагента отмечены случаи преимущественного расщепления связи C—C, например при обработке *трео*-диолов структуры $ArCH(OH)CH(OH)CMe{=}CH_2$ [451в]. Реагент

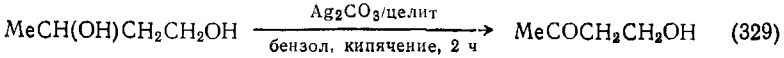


(85%) (327)

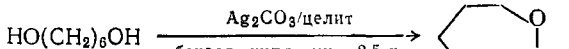


(63%) (328)

Фетизона с успехом используется также для частичного окисления симметричных невицинальных диолов и для селективного окисления вторичных гидроксильных групп {уравнение (329)} [452а]. При окислении дипервичных и первично-третичных 1,4-, 1,5- и 1,6-диолов с высоким выходом получены лактоны {уравнение (330)} [452б]. Один из новых методов [453] селективного окис-

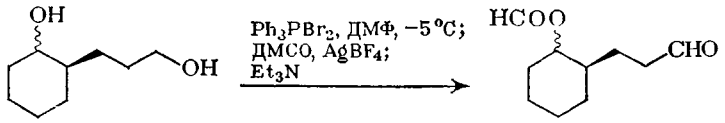


(80%) (329)



(96%) (330)

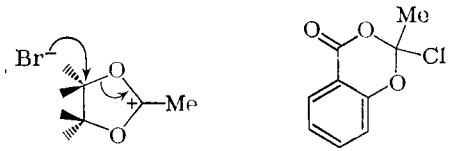
ления первичных гидроксильных групп исходит из того факта, что при низких температурах вторичные спирты реагируют с Ph_3PBr_2 в ДМФ с образованием формиатов вместо бромидов. Бромформиаты, получаемые из вторично-первичных спиртов, можно затем окислить до формиатов гидроксиальдегидов [схема (331)].

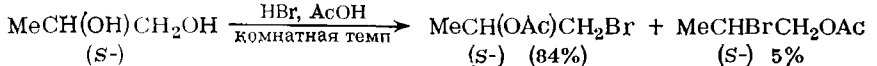


(55%) (331)

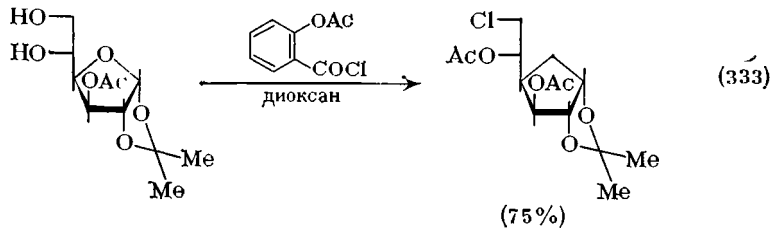
Важная и постоянно растущая группа реакций, приводящих к дифференциальной функционализации гидроксильных групп 1,2- и 1,3-диолов, протекает через образование и расщепление циклических производных. Широко изучаются реакции образования галогенгидринов из диолов при обработке галогеноводородами и катализ этих реакций уксусной кислотой. Этот катализ обычно

интерпретируют [454] как свидетельство протекания реакции через катион ацилоксония. Соответствующие реакции ациклических диолов или циклических *цис*-диолов с HBr в уксусной кислоте [455], включающие нуклеофильное раскрытие цикла промежуточного катиона, например (190), обеспечивают простой и эффективный синтез бромгидринацетатов. Высокая регио- и стереоселективность, связанная с S_N2-замещением, наблюдается [уравнение (332)] при атаке небензильных, первичных или вторичных атомов углерода. Аналогичные результаты получены в реакциях 1,2-, 1,3- и 1,4-диолов с О-ацетилсалицилоилхлоридом в отсутствие основания, например по уравнению (333) [456]. Здесь постулируется образование в качестве интермедиатов циклического таутомера хлорангидрида кислоты (191) [456а, 457] и хлоргетероцикла (192).



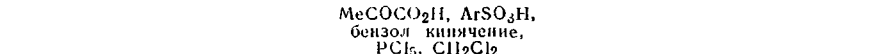


(332)



(75%) (333)

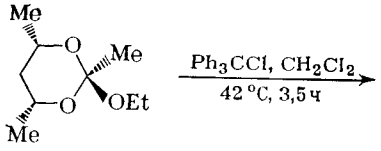
Соединения типа (192) образуются также при действии PCl_5 на циклические ацетали пировиноградной кислоты [458]; при комнатной температуре они быстро перегруппировываются в эфиры хлоргидрина, предположительно через гетеролиз связи C—Cl и S_N2-замещение ацетоксониевого иона или собственно (192) [схема (334)]. Невысокие общие выходы обычно объясняются относительно низкой эффективностью первой стадии.



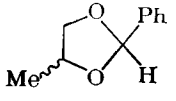
(334)

Выходы могут быть в различной степени повышены, а сфера применения расширена при использовании родственных реакционных последовательностей, в которых ацилоксониевые катионы

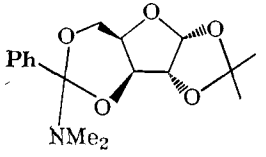
генерируются из циклических ортоэфиров при обработке Ph_3CCl [459а], Me_3SiCl [459б] или Me_3CCOCl (пивалилхлорид) [459в], из бензилиденовых ацеталей при обработке N-бромсукцинимидом (реакция Ханессяна — Халлара) [460а], из ацеталей N,N-диметилбензамида при действии алкилгалогенида [460б] и из циклических тионкарбонатов при обработке метилиодидом [460в]. Примеры некоторых таких реакций приводятся в уравнениях (335)—(338).



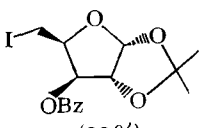
$\xrightarrow[42\,^\circ C,\ 3{,}5\text{ч}]{Ph_3CCl,\ CH_2Cl_2}$ $MeCHClCH_2CH(OAc)Me$ *трео*- (83%) (335)



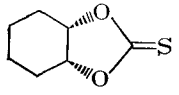
$\xrightarrow[CCl_4,\ 35-45\,^\circ C]{N\text{-бромсукцинимид}}$ $CH_2BrCH(OBz)Me$ (77%) (336)



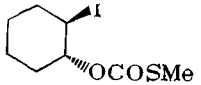
$\xrightarrow[\text{кипячение, 5ч}]{EtI}$



(82%) (337)



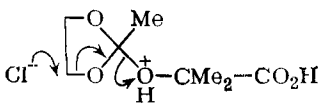
$\xrightarrow[\text{кипячение, 24ч}]{MeI}$



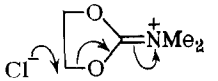
(95%) (338)

К этой категории относятся также многочисленные реакции, в результате которых эфиры галогенгидринов образуются прямо из диолов, в частности с участием ацетилбромида [461а] или 2-ацетокси-2-метилпропаноилхлорида (**193**) [461б] в отсутствие основания (обе реакции дают ацетаты), с хлорцианом и HCl (образуются карбаматы) [461в], с хлоридом N-дихлорметилен-N,N-диметиламмония (**194**) (образуются N,N-диметилкарбаматы) [461в] и с хлоридом N-α-хлорбензилиден-N,N-диметиламмония (**195**) (с образованием бензоатов) [461г]. Вероятные интермедиаты при реакции диолов с (**193**), (**194**) и (**195**), ведущие к образованию эфиров галогенгидринов прямо или через ацилоксониевые катионы, отвечают структурам (**196**), (**197**) и (**198**) соответственно. В случае простых 1,2- и 1,3-диолов получены прекрасные выходы продуктов; эти и описанные ранее реакции находят разнообразное применение в селективной функционализации углеводов и нуклеозидов. Помимо интересных свойств, галогенированные сахара служат полезными промежуточными соединениями для синтеза дезоксипроизводных. Поскольку в описанных выше реакциях стадия раскрытия цикла включает S_N2-замещение, первичные галогениды образуются легче, чем вторичные, например по уравнению (337). Обратная региоселективность найдена при раскрытии тионциклокарбонатов действием

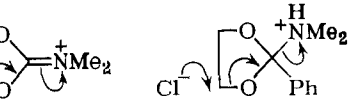
$Me_2C(OAc)COCl$ (**193**) $\quad Me_2\overset{+}{N}{=}CCl_2\ Cl^-$ (**194**) $\quad Me_2\overset{+}{N}{=}CPhCl\ Cl^-$ (**195**)



(**196**)



(**197**)



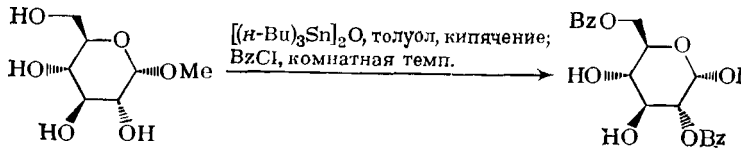
(**198**)

(*н*-Bu)$_3$SnH с образованием вторичных дезоксипроизводных прямо из эфиров первично-вторичных диолов по реакции с промежуточным образованием радикалов. Стереоселективность реакций, протекающих через ацилоксониевый катион, делает их полезными для превращения хиральных диолов в хиральные оксираны с той же конфигурацией; в данном случае это является результатом двойной инверсии при раскрытии цикла и при циклизации эфира галогенгидрина.

Двойственная природа ацилоксониевых катионов [429] обусловливает альтернативные пути течения реакций с некоторыми нуклеофилами. Так, гидратация катионов через производные ортокислот, такие как (**169**), приводит к моноэфирам диолов с сохранением конфигурации. Примерами частичной этерификации таким методом могут служить реакции ортоэфиров с водой или разбавленной кислотой [428, 459а], ацеталей N,N-диметилбензамида с разбавленной уксусной кислотой [427] и бензилиденовых ацеталей с N-бромсукцинимидом [460а] или $Ph_3C^+BF_4^-$ с последующей обработкой водой [463]. Другим путем превращения диолов в их моноэфиры служит озонолиз циклических ацеталей [464] Дальнейшие возможности селективной функционализации открываются при использовании других реакций раскрытия цикла циклических ортоэфиров [428] и ацеталей.

Новым веянием в селективной функционализации является использование специфически активированных оловоорганических производных. Повышенная нуклеофильность таких соединений отмечалась в разд. 4.1.1.4 (см. с. 61), а их применение для (селективного) окисления спиртов описано на с. 101. Предварительные исследования [465] показали также возможность региоселективного ацилирования индивидуальных гидроксильных групп

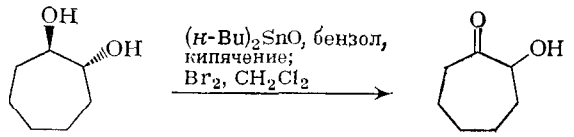
полиолов при термодинамическом контроле. В приведенном примере [схема (339)] селективное станнилирование (и конечное ацилирование) положения 2 в глюкозиде обеспечивается за счет стабилизующей координации металла по соответствующим образом расположенной метоксильной группе. Более широкое применение



(339)

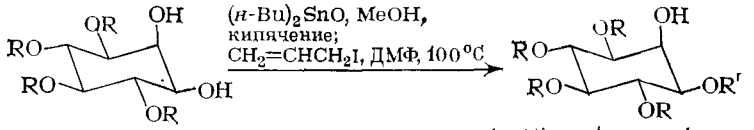
(82%)

находят циклические станнилиденовые производные, образующиеся при реакции $(н\text{-Bu})_2SnO$ с 1,2- и 1,3-диолами [466]. Схемы (340) и (341) иллюстрируют приложение таких производных для частичного окисления и селективного алкилирования простых диолов, однако наиболее привлекательным представляется их применение в области химии углеводов и нуклеозидов.



(340)

(100%)



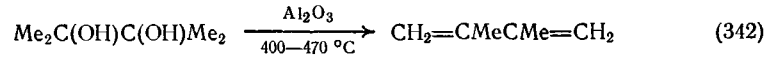
(341)

(73%) R=бензил, R'=аллил.

(4) Дегидратация, перегруппировки и циклизация

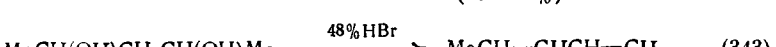
При обработке диола или полиола дегидратирующим агентом возможно протекание различных реакций, и неудивительно, что часто образуется сложная смесь продуктов, зависящая от использованных реагентов и условий реакции, а также от типа и структуры гидроксипроизводного. В связи с этим обсуждение будет главным образом сосредоточено на реакциях, ход которых достаточно выяснен, а также имеющих практическую ценность в синтезе. Потенциальная сложность катализируемых кислотой реакций, протекающих через промежуточный карбениевый ион, даже в случае простых диолов показана на примере действия галогенидов пиридиния на гександиол-1,6 при кипячении [467]. В результате были идентифицированы 24 продукта, среди которых обнаружены пять сопряженных диенов, три несопряженных диена, циклогексен, ненасыщенные спирты и галогениды, а также циклические и ациклические эфиры.

(а) *Дегидратация диолов до диенов.* Сопряженные диены представляют значительный интерес (см. разд. 2.3.1) и могут быть получены прямо дегидратацией 1,2-, 1,3- и 1,4-диолов. Здесь мы не будем рассматривать детали подробного изучения таких реакций [468]. Применение некоторых классических реагентов при наиболее характерных превращениях показано на примере уравнений (342)—(344). Обычно наименьшее количество побочных продуктов получают для 1,3-диолов. Для 1,4-диолов



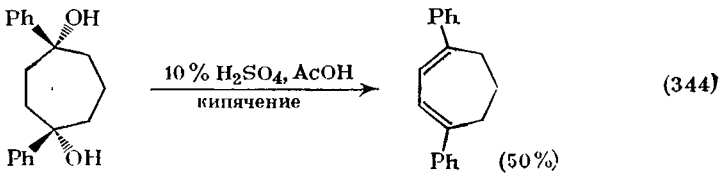
(342)

(70—85%)



(343)

(50%)



(344)

(50%)

отмечена тенденция преимущественной циклизации, особенно при жидкофазных реакциях, катализируемых кислотой, за исключением тех случаев, когда циклизация стерически исключена или затруднена. Легкая и эффективная дегидратация характерна для симметричных дитретичных 1,2-диолов; дегидратация, в противоположность пинаколиновой перегруппировке, успешнее протекает при использовании горячих, относительно сильных, концентрированных кислот.

(б) *Дегидратация-перегруппировка.* Хорошо известной реакцией такого типа является катализируемая кислотой частичная дегидратация — перегруппировка 1,2-диолов (пинаколиновая перегруппировка). Стандартные методики включают использование кислот Льюиса (например, BF_3, $ZnCl_2$, I_2), концентрированных сильных кислот (например, H_2SO_4, $HClO_4$) на холоду или нагревание с более разбавленными или более слабыми кислотами Бренстеда [24, 469]. В результате могут получаться альдегиды (из диолов, содержащих первичную или — в некоторых случаях — вторичную гидроксильную группу) или кетоны (образуются непосредственно или через альдегиды в случаях, когда условия достаточно жестки для того, чтобы вызвать перегруппировку последних). Примеры перегруппировки первично-третичных и

дивторичных диолов приведены в уравнениях (345) и (346) Большее препаративное значение и, следовательно, более широ кое исследование механизмов [470] характерно для перегруппиро вок дитретичных и вторично-третичных диолов, что иллюстриру-ют уравнения (347) — (351).

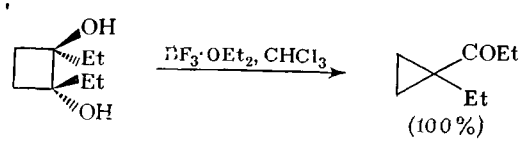
$$Me_2C(OH)CH_2OH \xrightarrow[\text{отгонка}]{12\%\text{-ная } H_2SO_4} Me_2CHCHO \quad (100\%) \qquad (345)$$

$$MeCH(OH)CH(OH)Me \xrightarrow[\text{отгонка}]{35\%\text{-ная } H_2SO_4} MeCOCH_2Me \quad (81\%) \qquad (346)$$

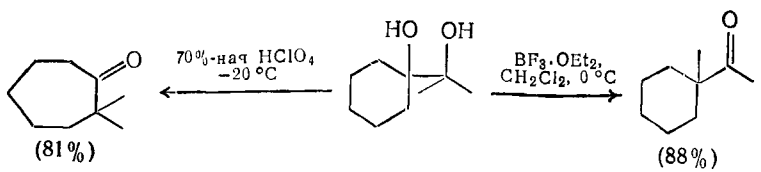
$$Ph_2C(OH)CH(OH)Ph \xrightarrow[0\ ^\circ C]{\text{конц. } H_2SO_4} Ph_2CHCOPh \quad (100\%) \qquad (347)$$

$$втор\text{-}BuMeC(OH)C(OH)Me_2 \xrightarrow[\text{кипячение}]{40\%\text{-ная } H_2SO_4} MeCOCMe_2Bu\text{-}втор \qquad (348)$$

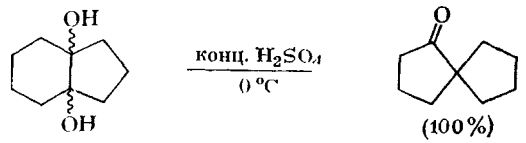
(*S*)- (*S*)- (66%)



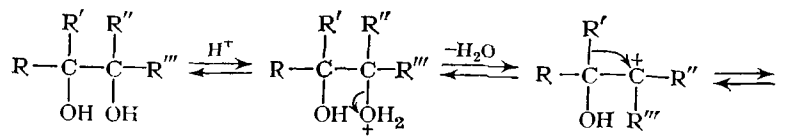
(100%) (349)



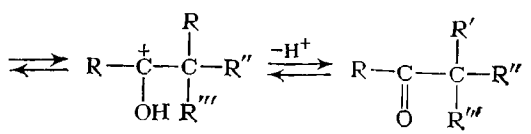
(81%) (88%) (350)



(100%) (351)



(352)



В простейшем случае пинаколиновая перегруппировка следует механизму, показанному на схеме (352), который включает внутримолекулярный нуклеофильный 1,2-сдвиг с сохранением конфигурации мигрирующей группы, например по уравнению (348). В случае несимметричных диолов ход реакции зависит от относительной способности к миграции различных групп и их способности стабилизовать начальный карбениевый ион [470], а также от условий проведения реакции [например, уравнение (350)]. Недостаток места не позволяет здесь вдаваться в тонкости механизма и рассматривать различные варианты.

Перегруппировки 1,3-диолов, катализируемые кислотой, не нашли значительного применения в синтезе. Исследованы неопентильные перегруппировки дипервичных диолов, дающие главным образом карбонильные соединения [471а]. Индивидуальные альдегиды могут быть получены с хорошими выходами из таких диолов, где альтернативные группы значительно отличаются по способности к миграции [уравнение (353)]. В случае первично-вторичных 1,3-диолов наблюдается повышенная конкуренция со стороны циклизации [471б]. Относительно мягким реагентом, способствующим перегруппировкам 1,3-диолов, является бромид пиридиния [472]; селективное образование кетонов может протекать под действием родиевых катализаторов {уравнение (354)} [473].

$$HOCH_2CRR'CH_2OH \xrightarrow[\text{отгонка}]{50\%\text{-ная } H_2SO_4} RCH_2CHR'CHO \qquad (353)$$

$R = Ph,\ R' = Me$ (95%)

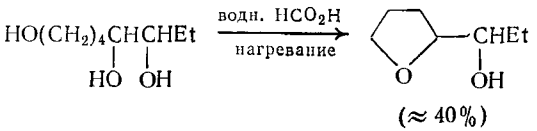
$R = Me,\ R' = Bu\text{-}втор$ (80%)

$$MeCH(OH)CH_2CH_2OH \xrightarrow[80\ ^\circ C,\ 48\ ч]{RhCl_3—Ph_3P} MeCOCH_2Me \quad (89\%) \qquad (354)$$

(в) *Циклизация.* В приложении к диолам стандартные методы этерификации часто приводят к образованию циклических продуктов (см. гл. 4.4). Поскольку эти проблемы обсуждаются в других местах, здесь мы рассмотрим их вкратце.

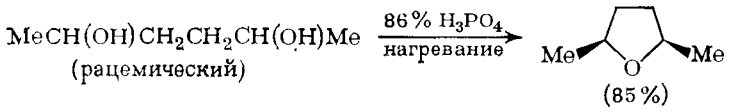
В ряде случаев из 1,2-диолов, особенно из тетраарилзамещенных диолов, в условиях пинаколиновой перегруппировки образуются оксираны, однако эта реакция не является общим методом их получения. Как оксираны, так и оксетаны, получающиеся сходным образом из 1,3-диолов [474], легко подвергаются катализируемой кислотой перегруппировке или дальнейшей дегидратации. Напротив, циклизация 1,4-диолов служит главным путем получения тетрагидрофуранов; 1,5-диолы сходным образом могут быть превращены в тетрагидропираны. Если возможно одновременное получение обоих классов продуктов, то обычно

предпочтительно образуются тетрагидрофураны, например из триола по уравнению (355) и из альдитов в общем случае.



(≈ 40%) (355)

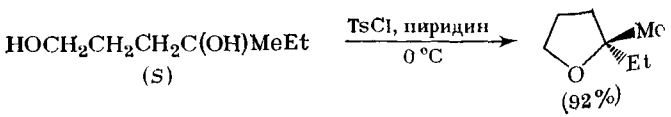
Помимо обычных кислотных катализаторов (например, H_2SO_4, H_3PO_4, TsOH) [475а], эффективными могут быть также относительно мягкие или удобные реагенты, такие как ДМСО [255, 475б], хлорид пиридиния [475в] и сульфонированные полистирольные смолы [475г]. Стереохимия циклизаций, катализируемых кислотами и другими реагентами, в последнее время тщательно исследовалась несколькими группами ученых [476]. В случае простых алифатических дивторичных 1,4-диолов реакция протекает по пути стереоселективного внутримолекулярного S_N2-замещения [уравнение (356)]. Если диол содержит третичную или бензильную гидроксильную группу, то при мягких условиях реакции она



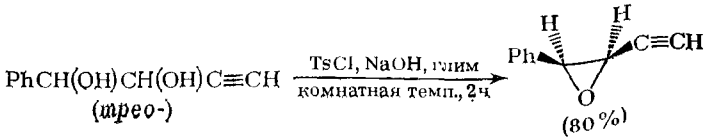
(85%) (356)

предпочтительно отщепляется по механизму, включающему образование карбениевого иона. В более жестких условиях, используемых для циклодегидратации альдитов, обычно образуются 1,4-ангидропроизводные пентитов и гекситов с сохранением конфигурации путем S_N2-замещения протонированной *первичной* гидроксильной группы [477]. Оценено влияние стерических факторов на легкость, направление и положение циклизации [477]; имеются также обзоры по химии моно- и полициклических ангидропроизводных [478].

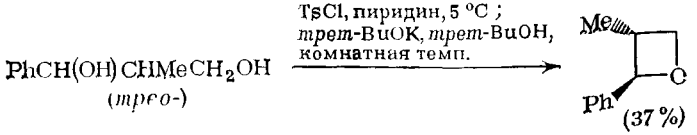
Широко используемый стереоселективный метод получения циклических эфиров из диолов, содержащих первичную или вторичную гидроксильную группу, состоит в катализируемом основанием замыкании цикла, исходя из моносульфоната диола. Такая одностадийная реакция обычно дает хорошие выходы тетрагидрофуранов, например по уравнению (357); описано столь же эффективное прямое получение оксиранов [479]{уравнение (358)}. На примерах схем (359) и (360) показаны двухстадийные синтезы оксетанов [480] и тетрагидропиранов [481] соответственно. Равным образом и традиционные реакции Вильямсона с галогеноспиртами могут служить для целей циклизации; сходное применение нашли и оловоорганические производные таких спиртов [482]. В качестве других новых методов циклодегидратации следует отметить реакцию диола с сульфураном (**119**), наиболее



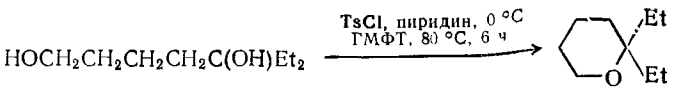
(92%) (357)



(80%) (358)

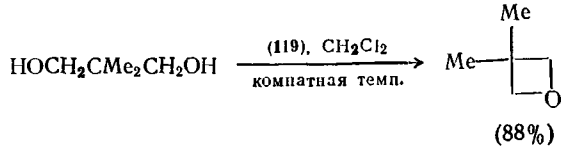


(37%) (359)



(71%) (360)

подходящую [483] для получения оксиранов и некоторых оксетанов [уравнение (361)], а также реакции с участием родиевых [473] или палладиевых [484] катализаторов, которые могут использоваться для получения тетрагидрофуранов или тетрагидропиранов.



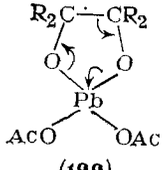
(88%) (361)

(5) Окислительное расщепление вицинальных диолов

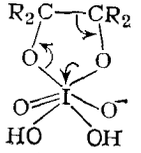
Многие окислители способны разрывать связь C—C в 1,2-диолах и родственных функциональных группировках, например —COCH(OH)—, —COCO—, —CH(OH)CH(NH_2)— [485]. Однако установлено, что практически ценными реагентами здесь могут служить лишь ацетат свинца(IV), параиодная кислота H_5IO_6 и метапериодаты щелочных металлов $NaIO_4$ и KIO_4; изучение других реагентов в основном носит поисковый либо механистический характер. $Pb(OAc)_4$ в AcOH используют главным образом для расщепления гидрофобных диолов, водорастворимые периодаты предпочтительны для расщепления полиолов и других гидрофильных субстратов. Иногда находят применение и растворимые

в хлороформе периодаты четвертичного аммония [486] Реакции обычно протекают стехиометрически с поглощением 1 моль окислителя на каждую расщепленную связь. При расщеплении двух соседних связей центральная группа $>$COH окисляется до $-CO_2H$ [уравнение (362)]. Такие реакции, контролируемые как по поглощению периодата, так и по природе и количеству образующихся продуктов, широко используются при деградационном исследовании углеводов. При окислительном расщеплении диолов этими двумя типами реагентов интермедиатами служат циклические сложные эфиры, такие как (199)

$$RR'C(OH)-CR''(OH)-CR'''(OH)R'''' \longrightarrow RR'CO + R''CO_2H + R'''R''''CO \qquad (362)$$



(199)



(200)

и (200). Существование таких сложных эфиров объясняет относительно быстрое окисление *цис*-изомеров циклических диолов (по сравнению с их *транс*-изомерами), а также более быстрое окисление *трео*-изомеров ациклических диолов в соответствии с большим торсионным напряжением при циклизации *эритро*-изомеров.

Превосходные качества описанных выше реагентов для селективного расщепления в мягких условиях, в частности метода окисления периодатом, тормозят поиски каких-либо альтернатив. Такие реагенты, к настоящему времени «сданные в архив», включают [485] висмутат натрия, фенилиодозоацетат $PhI(OAc)_2$, комбинацию пероксидисульфат — соль серебра(I) (для которой постулированы два направления реакции [487]), соли церия(IV) (включая радикальное разложение ациклических комплексов [488]), соли ванадия(V) и марганца(III). Более поздними дополнениями к данному перечню являются пероксид никеля [286, 489] {схема (363)}, оксид ртути(II) — иод [490] {схема (364)},

$$PhCH(OH)CH(OH)Ph \xrightarrow[50\,^\circ C,\ 1\ ч]{NiO_2,\ бензол} PhCHO \qquad (363)$$

(85%)

соли таллия(III) [491] {уравнение (365)}, активированный оксид марганца(IV) [492]{уравнение (366)} и кислород в присутствии медного(II) катализатора [493] {уравнение (367)}. Отметим

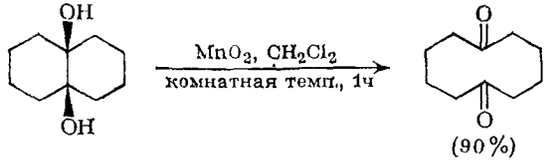
также краткое сообщение об анодном расщеплении 1,2-диолов [494].

$$н\text{-}C_{16}H_{33}CH(OH)CH_2OH \xrightarrow[в\ темноте,\ 24\ ч]{HgO,\ I_2,\ CHCl_3} н\text{-}C_{16}H_{33}CHO + HCHO \qquad (364)$$

(70%)

$$Ph_2C(OH)C(OH)Ph_2 \xrightarrow[75\,^\circ C,\ 30\ мин]{Tl(NO_3)_3,\ AcOH} Ph_2CO \qquad (365)$$

(91%)



(90%)

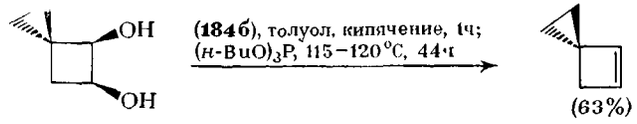
$$н\text{-}C_8H_{17}CH(OH)CH_2OH \xrightarrow[PhCN,\ 100\,^\circ C]{лаурат\ Cu\ (II),\ O_2} н\text{-}C_8H_{17}CO_2H + HCHO \qquad (367)$$

(70%)

(6) Дегидроксилирование вицинальных диолов

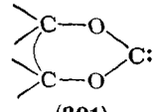
Не будучи фундаментальным синтетическим методом дегидроксилирование («дезоксигенирование») 1,2-диолов до алкенов представляет собой полезный метод введения ненасыщенности. Из рассмотрения в данном разделе исключены реакции, проходящие через оксираны или *виц*-дигалогениды.

Среди стереоселективных методов дегидроксилирования наиболее известным является метод Кори — Винтера, основанный на *син*-элиминировании из циклических производных. Первоначальная методика Кори — Винтера [495], включающая десульфуризацию тионкарбоната при действии триалкилфосфита [схема (368)], нашла применение в ряде важных синтезов. Реакцию рассматривали как протекающую через циклофрагментацию карбена (201), однако это утверждение оспаривается [496]. Среди других реагентов, вызывающих десульфуризацию, следует отметить (202), актив-

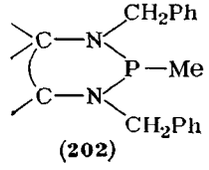


(63%)

(368)

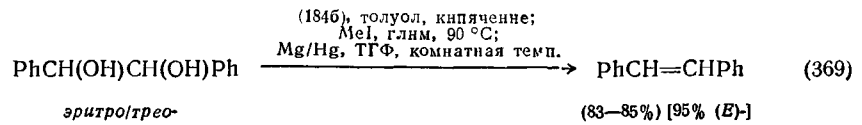


(201)



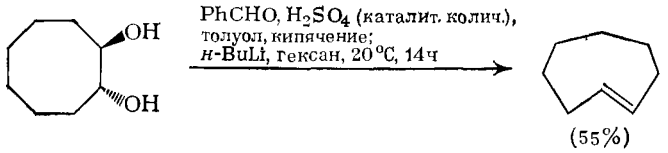
(202)

ный при комнатной температуре [495], пентакарбонил железа(0) [497а] и бисциклооктадиеновый-1,5 комплекс никеля (0) [497б]. В случае десульфуризации некоторых тионкарбонатов реагентами на основе металлов нулевой валентности стереоселективность теряется. Другой метод нестереоселективного использования тионкарбонатов для дегидроксилирования состоит в раскрытии цикла при действии MeI или *изо*-PrI с последующим восстановительным элиминированием тиокарбоната иодгидрина {схема (396)} [498].



(369)

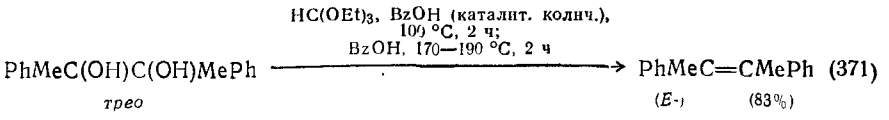
Дегидроксилирование по Уитэму [499] показано на схеме (370). Хотя эта реакция стереоселективна и ее можно рекомендовать для показанного на схеме синтеза, сфера ее применимости пока не выяснена. В случае производных *эритро*-гидробензоина, *транс*-циклогександиола-1,2 и пинакона циклоэлиминирование либо незначительно, либо полностью отсутствует [499], однако с некоторыми производными дитретичных диолов реакция протекает успешно [500].

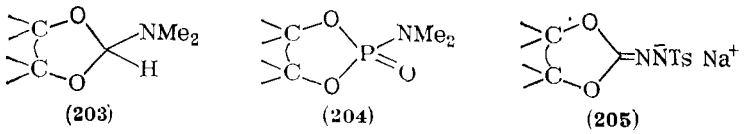


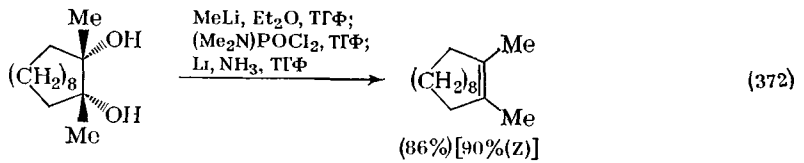
(370)

Более общим является метод Иствуда [501], заключающийся в катализируемом кислотой термическом элиминировании из циклических ортоэфиров. В большинстве случаев достигаются высокие выходы продуктов [схема (371)] и, как при использовании методов Кори — Винтера и Уитэма [500], *син*-элиминирование протекает даже в случае производных дитретичных диолов. Ортоэфиры можно рассматривать также как промежуточные соединения при получении алкенов путем восстановительного элиминирования моноэфиров диолов при действии цинка и уксусной кислоты [502]. Сходные элиминирования могут вызываться при нагревании циклических ацеталей ДМФ (**203**) с Ac_2O [503] и при восстановлении циклических фосфорамидных эфиров дитретичных диолов (**204**) действием Li/NH_3 {схема (372)} [504]. Другим типом производных, способных подвергаться термическому циклоэлиминированию, служит соль (**205**) тозилгидразона карбоната,

которую получают через иммониевую соль (**197**), как показано на схеме (373) [496а].

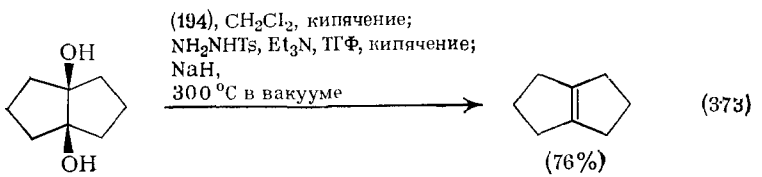






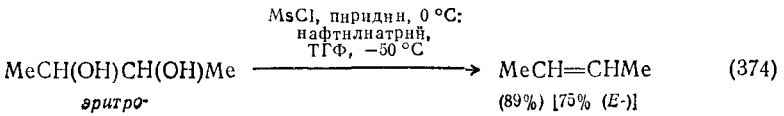
(372)

Циклический карбен (**201**), предложенный в качестве интермедиата в некоторых таких элиминированиях, возможно образуется также при взаимодействии 1,2-диолов с дихлоркарбеном [505], однако эта реакция вряд ли станет препаративно полезным методом дегидроксилирования.



(373)

Если стереоселективность не требуется, то можно рассматривать более прямые методы дегидроксилирования. Алкены с умеренными выходами получаются (преимущественно путем *син*-элиминирования) при продолжительном нагревании диалкоксидов с реагентом на основе вольфрама (IV) [506]. Их можно получить также при нагревании 1,2-диолов с реагентами на основе титана с низкой или нулевой валентностью [507]. Привлекательно простым методом выглядит расщепление димезилатов анион-радикалом [схема (374)], хотя здесь имеются ограничения, касающиеся отсутствия стереоселективности и возможности восстановления других функциональных групп.



(374)

ЛИТЕРАТУРА

1 *J A Monick*, «Alcohols Their Chemistry, Properties and Manufacture», Reinhold, New York, 1968
2 «The Chemistry of the Hydroxyl Group», ed S Patai, Interscience, London, 1971
3 D R Truax and H Wieser Chem Soc Rev, 1976, **5**, 411
4 *S Hoogasian, C H Bushweller, W G Anderson, and G Kingsley*, J Phys Chem, 1976, **80**, 643
4а *C W N. Cumper*, Tetrahedron, 1969, **25**, 3131
4б O *Exner*, «Dipole Moments in Organic Chemistry», Georg Thieme, Stuttgart, 1975, p 33
4в *M Charton*, частное сообщение (1977)
4г *L Radom W J Hehre and J A Pople* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 2371
4д *J A Hirsch*, Topics Stereochem, 1967, **1**, 199, *F R Jensen and C H Bushweller*, Adv Alicyclic Chem, 1971, **3**, 139
4е *J A Riddick and W B Bunger*, «Techniques of Chemistry Vol II Organic Solvents», 3rd edn, Wiley — Interscience, New York, 1970
5 «Hard and Soft Acids and Bases», ed R G Pearson, Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsburg, Pa, 1973
6 *S Takahashi, L A Cohen, H K Miller, and E G Peake*, J Org Chem, 1971, **36**, 1205
7 *J I Brauman and L K Blair*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 5986, *E M Arnett, L E Small, R T McIver, and J S Miller*, ibid, 1974, **96**, 5638, *L Radom*, Austral J Chem, 1975, **28**, 1, *D W. Davis and D A Shirley*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 7898
7а *L S Levitt and B W Levitt*, Tetrahedron, 1971, **27**, 3777
7б *D G Lee and R Cameron*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 4724
7в *R L Martin and D. A Shirley*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 5299
8 *R F Hudson, O Eisenstein and N T Anh*, Tetrahedron, 1975, **31**, 751
9 *E M Arnett, R P Quirk, and J J. Burke*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 1260
10 *J. Long and B Munson*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 2427
11 *M R J Dack*, in «Techniques of Chemistry Vol VIII Solutions and Solubilities», ed M R J Dack, Wiley — Interscience, New York, 1976, part II, chapter XI
12 *S Siggia, J. G Hanna, and T R Stengle*, in Ref 2, chapter 6, *S. Veibel*, «The Determination of Hydroxyl Groups», Academic, London, 1972.
13 *L J Bellamy*, «Advances in Infrared Group Frequencies», Methuen, London, 1968, *J H van der Maas and E T G Lutz*, Spectrochim Acta, 1974, **30A**, 2005
14 *R K Sehgal, R U Koeningsberger, and T J Howard*, Tetrahedron Letters, 1974, 4173
15 *A F Cockerill, G L O Davies, R C Harden, and D M Rackham*, Chem Rev, 1973, **73**, 553
16 *J D Roberts, F J Weigert, J. I Kroschwitz, and H J Reich*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 1338
17. *N K Wilson and J B Stothers*, Topics Stereochem, 1974, **8**, 1, *H Eggert, C L VanAntwerp, N S Bhacca, and C Djerassi*, J Org Chem, 1976, **41**, 71
18 *D G I Kingston, B W Hobrock M M Bursey, and J T Bursey*, Chem Rev, 1975, **75**, 693, *M M Green*, Topics Stereochem, 1976, **9**, 35
19 *S H Wilen*, Topics Stereochem, 1971, **6**, 107, *B A Klyashchitskii and V. I. Shvets*, Russ Chem Rev, 1972, **41**, 592
20 *J Dillon and K Nakanishi*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 4055
21. *A Horeau*, «Determination of the Configuration of Secondary Alcohols by Partial Resolution», Thieme — Verlag, Stuttgart, 1976
22 *G R Sullivan, J A Dale, and H S Mosher*, J Org Chem, 1973, **38**, 2143, *S. Yamaguchi, F. Yasuhara, and K. Kabuto*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1363.

23 *G R Sullivan, D Ciavarella, and H S Mosher*, J Org Chem, 1974, **39**, 2411
24 *C A Buehler and D E Pearson*, «Survey of Organic Syntheses», Wiley — Interscience New York, 1970 1977 (*К Бюлер, Д Пирсон* Органические синтезы М, Мир, 1973)
25 *I T Harrison and S Harrison*, «Compendium of Organic Synthetic Methods», Wiley — Interscience, New York, 1971, 1974
26 *W Charney and H L Herzog*, «Microbial Transformations of Steroids», Academic New York 1967 *K Kieslich*, «Microbial Transformations of Non Steroid Cyclic Compounds», Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, *G S. Fonken and R A Johnson*, «Chemical Oxidations with Microorganisms», Dekker, New York, 1972
27 «Molecular Mechanisms of Oxygen Activation», ed O Hayaishi, Academic New York, 1974, *H Mimoun and I Seree de Roch*, Tetrahedron, 1974, **31**, 777
28 *R A Sheldon and J K Kochi*, Adv Catalysis, 1976, **25**, 272
29 *D G Lee*, см сс 266b, vol I, chapter 1
30 Например (a) *N C Deno and D G Pohl*, A Amer Chem Soc, 1974, **96**, 6680, (b) *Y Mazur*, Pure Appl Chem, 1975, **41**, 145, (c) *J T Groves and M van der Puy*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 5290, (d) *N C Deno and L A Messer*, J C S Chem Comm, 1976 1051, (e) *S R Jones and J M Mellor*, J C S Perkin I, 1976, 2576
31 *D J Rawlinson and G Sosnovsky*, Synthesis, 1972 1
32 *D J Rawlinson and G Sosnovsky*, Synthesis, 1973, 567
33 *R M Moriarty*, in «Selective Organic Transformations», ed B S Thyagarajan Wiley Interscience, New York 1972, vol 2 p 183
34 *E N Trachtenberg* in Ref 266(c), vol I, chapter 3, *R A Ierussi* in «Selective Organic Transformations», ed B S Thyagarajan, Wiley Interscience, New York, 1970 vol 1, p 301
35 *R W Denny and A Nickon* Org Reactions, 1973, **20**, 133, *G Ohloff*, Pure Appl Chem, 1975, **43**, 481
36 *H G Brown and P J Geoghegan*, J Org Chem, 1970 **35**, 1844 1972, **37**, 1937
37а *H C Brown, P J Geoghegan, G J Lynch, and J T Kurek*, J Org Chem, 1972, **37**, 1941
37б *M Bambagiotti A, F F Vincieri, and S A Coran* ibid, 1974, **39**, 680
38а *G Zweifel and H C Brown*, Org Reactions 1953, **13**, 1
38б *H C Brown*, «Organic Syntheses via Boranes» Wiley Interscience, New York, 1975
39 *M Orchin and W Rupilius*, Catalysis Rev 1972 **6**, 85
40 *F E Paulik*, Catalysis Rev, 1972 **6**, 49, *R Fowler, H Connor and R A Baehl*, Chemtech, 1976, **6**, 772
41 *A Rosenthal*, Adv Carbohydrate Chem, 1968 **23**, 59
42 *H. M R. Hoffmann*, Angew Chem Internat Edn, 1969, **8**, 556
43 *R A Jones*, Aldrichim Acta 1976 **9**, 35
44 *A McKillop and M E Ford* Tetrahedron, 1974 **30**, 2467
45 *T Mukaiyama and K Hojo* Chem Letters 1976 893
46 (a) *J San Filippo C. I Chern, and J S Valentine*, J Org Chem, 1975, **40**, 1678, (б) *E J Corey, K C Nicolaou M Shibasaki, Y Machida, and C S Shiner*, Tetrahedron Letters, 1975 3183
47 *H O House*, «Modern Synthetic Reactions» Benjamin, Menlo Park, Calif 2nd edn, 1972
47а *P. N Rylander*, «Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals», Academic, New York, 1967, *A P G Kieboom and F van Rantwijk*, «Hydrogenation and Hydrogenolysis in Synthetic Organic Chemistry» Delft University Press Rotterdam, 1977
47б *F J McQuillin*, «Homogeneous Hydrogenation in Organic Chemistry», Reidel, Dordrecht, Holland, 1976
47в *И С Коломников, В П Куколев М Е Вольпин* Усп хим, 1974, **43**, 399, *G Brieger and T. J Nestrick*, Chem Rev, 1974, **74**, 567

47г *E R H Walker*, Chem Soc Rev, 1976 5 23
47д *J S Pizey*, «Synthetic Reagents» Ellis Horwood Chichester 1974, vol I, chapter 2, *J Malek and M Cerny*, Synthesis, 1972 217
47е *E Schenker*, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed W Foerst, Verlag Chemie, Weinheim, 1968 vol IV p 196 Refs 53—59
47ж *N M Yoon and H C Brown*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 2927
47з *H G Kuivila*, Synthesis, 1970, 499
48 *H Imai, T Nishiguchi and K Fukuzumi* J Org Chem, 1976, **41**, 665
49 *I Ojima, M Nihonyanagi, T Kogure, M Kumagai, S Horiuchi, and K Nakatsugawa*, J Organometallic Chem, 1975, **94**, 449
50 *D N Kursanov Z N Parnes, and N M Loim*, Synthesis, 1974, 633
51 *M P Doyle, D J DeBruyn S J Donnelly, D A Kooistra, A A Odubela, C T West, and S M Zonnebelt*, J Org Chem, 1974, **39**, 2740, *M P Doyle and C T West*, ibid, 1975, **40**, 3821, 3829, 3835
52 *H Haubenstock*, J Org Chem, 1975, **40**, 926
53 *C F Lane*, Synthesis, 1975, 135
54а *G W Gribble and D C Ferguson*, J C S Chem Comm, 1975, 535
54б *Y Maki, K Kikuchi, H Sugiyama, and S Seto*, Tetrahedron Letters, 1977, 263
55 *M Cinquini, F. Montanari, and P Tundo*, J C S Chem Comm, 1975, 393
56 *D J Raber and W C Guida*, J Org Chem, 1976 **41**, 690
57а *N M Yoon, H J Lee, H K Kim, and J Kang* J Korean Chem Soc, 1976, **20**, 59
57б *J M Lalancette, A Frêche, J R Brindle and M Laliberte*, Synthesis, 1972, 526
57в *Y Kikugawa*, Chem Pharm Bull (Japan), 1976 **24**, 1059
57г *Y Maki, K Kikuchi, H Sugiyama, and S Seto* Tetrahedron Letters, 1975, 3295
58 *S Krishnamurthy, R M Schubert, and H C Brown*, J Amer Chem Soc, 1973 **95**, 8486
59 *S Krishnamurthy and H C Brown*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 3383 and references cited
60 *J M Fortunato and B Ganem*, J org Chem, 1976 **41**, 2194
61а *C F Lane*, Chem Rev, 1976, **76**, 773
61б *H C Brown, P Heim, and N M Yoon*, J Org Chem, 1972, **37**, 2942
61в *H C Brown D. B Bigley, S K Arora, and N M Yoon*, J Amer Chem Soc, 1970, 92, 7161
61г *H C Brown, S Krishnamurthy, and N M Yoon*, J Org Chem 1976 **11** 1778
61д *G W Kabalka, J D Baker, and G. W Neal*, ibid, 1977, **42**, 512
62 *H C Brown and V Varma*, J Org Chem, 1974, **39**, 1631
63 *E Winterfeldt*, Synthesis, 1975, 617
64а *J Lipowitz and S. A Bowman*, J Org Chem, 1973, **38**, 162
64б *N M Weinshenker, G A Crosby, and J Y Wong* ibid, 1975, **40**, 1966
65 *G H Posner and A W Runquist*, Tetrahedron Letters, 1975, 3601
66 *Y. Yamamoto, H Toi, A Sonoda, and S I Murahashi*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 1965, J C S Chem Comm, 1976 672
67 «New Applications of Organometallic Reagents in Organic Synthesis», ed D Seyferth, Elsevier, Amsterdam, 1976
68 (a) *M S Kharasch and O Reinmuth*, «Grignard Reactions of Non metallic Substances», Prentice Hall, New York, 1954 (б) *H Normant*, Adv Org Chem, 1960, **11**, 1, and Bull Soc chim France, 1972, 2161
69 *E C Ashby and J T Laemmle*, Chem Rev, 1975, **75**, 521
70 *M. Chastrette and R Amouroux*, Bull Soc chim France, 1970, 4348
71 *R A Benkeser*, Synthesis, 1971, 347
72 *G Courtois and L Miginiac*, J Organometallic Chem, 1974, **69**, 1
73 *G Deleris, J Dunogues, and R Calas* Tetrahedron Letters, 1976, 2449
74 *C Blomberg and F A Hartog* Synthesis 1977 18
75 *J F Ruppert and J D White* J Org Chem 1976, **41**, 550
76 *P J Pearce, D H Richards and N F Scilly* J C S Perkin I, 1972, 1655

77 *J D Buhler*, J Org Chem, 1973, **38**, 904. *B J. Wakefield*, «The Chemistry of Organolithium Compounds», Pergamon, Oxford, 1974
78 *L Brandsma*, «Preparative Acetylenic Chemistry», Elsevier, Amsterdam, 1971
79 *G Boireau, D Abenhaim, J L Namy, and E Henry-Basch*, J Org Chem (U S S R), 1976, **12**, 1805
80 *T Mole and E. A Jeffery*, «Organoaluminium Compounds», Elsevier, Amsterdam, 1972, *E Negishi* in Ref 67, p 93
81 *D Abenhaim, G Boireau, C Bernardon, A Deberly, and C Germain*, Tetrahedron Letters, 1976, 993, and references cited
82а *C R Johnson, R W Herr, and D M Wieland*, J Org Chem, 1973, **38**, 4263
82б *P Vermeer, J Meijer, C de Graaf, and H Schreurs*, Rec Trav chim, 1974, 93, 46
83 *E Barreiro, J L Luche, J Zweig, and P Crabbé*, Tetrahedron Letters, 1975, 2353
84 (a) *W C Still and T L Macdonald*, Tetrahedron Letters, 1976, 2659, (b) *G Palmisano and R Pellegata*, J C S Chem Comm, 1975, 892
85 *K Smith*, Chem Soc Rev, 1974, **3**, 443, *H C Brown*, Pure Appl Chem, 1976, **47**, 49, *E Negishi*, J Organometallic Chem, 1976, **108**, 281
86 *H C Brown*, «Boranes in Organic Chemistry», Cornell University Press, Ithaca, New York, 1972, *G M L Cragg*, «Organoboranes in Organic Synthesis», Dekker New York, 1973, *T Onak*, «Organoborane Chemistry», Academic, London, 1975
87 *B M Mikhailov*, Organometallic Chem Rev (A), 1972, **8**, 1
88 *P Jacob and H C Brown* J Org Chem, 1977, **42**, 579
89 *H C Brown*, Accounts Chem Res, 1969, **2**, 65
90 *A Pelter, M G Hutchings, K Rowe, and K Smith*, J C S Perkin I, 1975, 138
91 *H C Brown, J J Katz and B A Carlson*, J Org Chem, 1973, **38**, 3968
92 *R J Hughes, S Ncube, A Pelter, K Smith, E Negishi, and T Yoshida*, J C S Perkin I, 1977, 1172
93 *Y Yamamoto, K Kondo, and I Moritani*, J. Org Chem, 1975, **40**, 3644
94 *M M Midland and H C Brown*, J Org Chem, 1975, **40**, 2845
95 *G Zweifel and R P Fisher*, Synthesis, 1974, 339
96 *A B Levy and S J Schwartz*, Tetrahedron Letters, 1976, 2201
97 *M Naruse, K Utimoto, and H Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1974, **30**, 3037, *K Utimoto, T Furubayashi, and H Nozaki*, Chem Letters, 1975, 397
98 *H C Brown and Y Yamamoto*, Synthesis, 1972, 699, *Y Yamamoto and H C Brown*, J Org Chem, 1974, **39**, 861
99а *J K Crandall and L-H Chang*, J Org Chem, 1967, **32**, 435
99б *R P Thummel and B Rickborn*, ibid, 1972, **37**, 4250, and references cited.
100 *A Yasuda S Tanaka, K Oshima, H Yamamoto, and H Nozaki*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 6513
101а *K B Sharpless and R F Lauer*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 2697
101б *A M Leonard Coppens and A Krief*, Tetrahedron Letters, 1976, 3227, and references cited
101в *H. J Reich and S K Shah*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 3250
102а *D A Evans and G C Andrews*, Accounts Chem Res, 1974, **7**, 147
102б *H J Reich*, J Org Chem, 1975, **40**, 2570
103 *M Schlosser and D Coffinet*, Synthesis, 1972, 575
104 *M Huche*, Bull Soc chim France, 1975, 2369
105 *L-I Olsson, A. Claesson and C Bogentoft*, Acta Chem Scand, 1974, **28B**, 765
106 *A Rosowsky*, in «Heterocyclic Compounds with Three- and Four Membered Rings», ed A Weissberger, Interscience, New York, 1964, part I, chapter I
107а *J W Cornforth and D T Green*, J Chem Soc (C), 1970, **846**
107б *R C Cambie, W I Noall, G J Potter, P S Rutledge, and P. D Woodgate*, J C S Perkin I, 1977, 226
107в *R G S. Ritchie and W A Szarek*, Canad J. Chem, 1972, **50**, 507.

108 *J Kagan, B F Firth, N Y Shih, and C G Boyajian*, J Org Chem, 1977, **42**, 343
109а *T D Inch*, Synthesis, 1970, 466 *J W Scott and D Valentine*, Science, 1974, **184**, 943
109б *J D Morrison and H S Mosher*, «Asymmetric Organic Reactions», Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N J, 1971
110 *R M Carlson and A H Funk*, Tetrahedron Letters, 1971, 3661, *T Sugita, Y Yamasaki, O Itoh, and K Ichikawa*, Bull Chem Soc Japan, 1974, **47**, 1945
111 *J Balcells, S Colonna, and R Fornasier*, Synthesis, 1976, 266, *J P Massé and E R Parayre*, J C S Chem Comm, 1976, 438
112 *M F Grundon, D G McCleery, and J W Wilson*, Tetrahedron Letters, 1976, 295
112а *S R Landor, B J Miller, and A R Tatchell*, J Chem Soc (C), 1966, 2280
112б *S R Landor, B J Miller, and A R Tatchell*, J Chem Soc (C), 1967, 197.
112в *J P Vigneron and I Jacquet*, Tetrahedron, 1976, **32**, 939
112г *S Yamaguchi and H S Mosher*, J Org Chem, 1973, **38**, 1870
112д *D Seebach and H Daum*, Chem Ber, 1974, **107**, 1748
112е *A I Meyers and E D Mihelich*, Angew Chem Internat Edn, 1976, **15**, 270.
112ж *G Giacomelli, R Menicagli, and L. Lardicci*, J Org Chem, 1974, **39**, 1757
112з *G M Giongo, F Di Gregorio, N Palladino and W Marconi*, Tetrahedron Letters, 1973, 3195
112и *D Nasipuri, G Sarkar, and C K Ghosh* Tetrahedron Letters, 1967, 5189
112к *H C Brown and D B Bigley*, J Amer Chem Soc, 1961, 83, 3166
112л *T Hayashi, T Mise, and M Kumada*, Tetrahedron Letters, 1976, 4351
113 *A J Irwin and J B Jones*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 8476, и цитированные там работы
114 *Y Izumi*, Angew Chem Internat Edn, 1971, **10**, 871
115 *J D Morrison, W F Masler, and M K Neuberg*, Adv Catalysis, 1976, **25**, 81
116 *B Heil, S. Toros, S Vastag, and L Marko*, J Organometallic Chem, 1975, **94**, C47, *T Hayashi, M Tanaka, and I Ogata*, Tetrahedron Letters, 1977, 295
117а *I Ojima, T Kogure, M Kumagai, S Horiuchi, and T Sato*, J Organometallic Chem, 1976, **122**, 83
117б *R J P Corriu and J. J E Moreau*, J Organometallic Chem, 1975, **85**, 19.
117в *H B Kagan*, Pure Appl Chem, 1975, **43**, 401
117г *T Hayashi, K Yamamoto, K Kusuga, H Omizu, and M Kumuda*, J Organometallic Chem, 1976, **113**, 127
117д *J Beneš and J. Hetflejš*, Coll Czech Chem Comm, 1976, **41**, 2264
118 *T Hayashi, K Yamamoto, and M Kumada*, J Organometallic Chem, 1976, **112**, 253
119 *I Ojima, T Kogure, and Y Nagai*, Chem Letters, 1975, 985
120 *A I Meyers and M. E Ford*, Tetrahedron Letters, 1974, 1341
121 *G Boireau, D Abenhaim, J Bourdais, and E Henry-Basch*, Tetrahedron Letters, 1976, 4781
122 *T Ogawa and M Matsui*, Carbohydrate Res, 1976, **51**, C13, and references cited
123а *S Kobayashi, M Tsutsui, and T Mukaiyama*, Chem Letters, 1976, 373
123б *K Hojo and T Mukaiyama*, ibid, 1976, 619
124 *H Loibner and E Zbiral*, Helv Chim Acta, 1977, **60**, 417, и цитированные там работы
125 *R Appel*, Angew Chem Internat Edn, 1975, **14**, 801, и цитированные там работы
126а *F Schmidt*, in Houben Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1963, vol 6/2, p 5
126б *Н Ю Турова, А В Новоселова*, Усп хим, 1965, **34**, 161
127 *C. A Fyfe*, Ref 2, chapter 2
128 *C. A. Brown*, Synthesis, 1974, 427.

129 *D E Pearson and C A Buehler*, Chem Rev, 1974, **74**, 45
130 *C A. Brown*, J C S Chem Comm, 1974, 680
131 *G M Whitesides, J. S Sadowski, and J Lilburn*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 2829
132 *M Anbar and D Ginsburg*, Chem Rev, 1954, **54**, 925, *A Hausweiler*, in Houben Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1963, vol 6/2, p 487
133а *C M Sharts and W A Sheppard* Org Reactions, 1974, **21**, 125
133б *P Brun and B Waegell*, Tetrahedron, 1976, **32**, 517
134 *M J Mintz and C. Walling*, Org Synth, 1969, **49**, 9
135а *C Walling* Pure Appl Chem, 1967, **15**, 69
135б *J K Kochi*, in «Free Radicals», ed J K Kochi, Wiley, New York, 1973, vol II, chapter 23
136а *M L. Poutsma*, in «Free Radicals» ed J K Kochi, Wiley, New York, 1973, vol II, chapter 15
136б *L Fieser and M Fieser* «Reagents for Organic Synthesis», Wiley, New York, 1967 и последующие тома (*Л Физер, М Физер* Реагенты для органического синтеза М Мир 1970)
137 *C Walling and R T Clark*, J Org Chem, 1974, **39**, 1962
138 *H Feuer and J Hooz*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai, Interscience, London, 1967, chapter 10
139 *R G Smith, A Vanterpool, and H J Kulak*, Canad J Chem, 1969, **47**, 2015, *Y Leroux M Larcheveque, and J-C. Combret*, Bull Soc chim. France, 1971, 3258
140 *M Chastrette and H Gauthier Countani* Bull Soc chim France, 1973, 363.
141 *H-O. Kalinowski D Seebach, and G Grass*, Angew Chem Internat Edn, 1975, **14**, 762
142 *C A Brown, D Barton, and S Sivaram*, Synthesis, 1974, 434
143 *H Bjorndal, C G Hellerquist B Lindberg, and S Svensson*, Angew Chem. Internat Edn, 1970, **9**, 610
144а *A Merz*, Angew Chem Internat Edn, 1973, **12**, 846
144б *H H. Freedman and R A Dubois*, Tetrahedron Letters, 1975, 3251
145 *G A Olah, Y Halpern, and H C Lin*, Synthesis, 1975, 315
146 *M J Diem, D F Burow, and J L Fry*, J Org Chem 1977, **42**, 1801
147 *S. Bittner and Y Assaf*, Chem and Ind (London), 1975, 281, *M S Manhas, W H. Hoffman, B Lal, and A K Bose*, J C S Perkin I, 1975, 461
148 *J M Downie, H Heaney, and G Kemp*, Angew Chem Internat Edn, 1975, **14**, 370
149 *E Vowinkel*, Chem Ber, 1966, **99**, 1479, *F L Bach*, J Org Chem, 1965, **30**, 1300
150 *R Bolton* in «Comprehensive Chemical Kinetics», ed C H Bamford and C F H Tipper, Elsevier, Amsterdam, 1973, vol 9, chapter 1, *C F. Bernasconi and W J Boyle* J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 6070
151 *H C Brown and M-H Rei* J Amer Chem Soc, 1969, **91**, 5646
152 *G L Grady and S K Chokshi*, Synthesis, 1972, 483
153 *J A Marshall* Accounts Chem Res, 1969, **2**, 33
154 *P J Kropp E J Reardon, Z L F Gaibel, K F Williard, and J H Hattaway*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 7058
155 *H-D Becker*, in Ref 2, chapter 16, *S S Hixson*, Tetrahedron Letters, 1973, 277, *J M Hornback* J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 6773
156 *S R Sandler and W Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic, New York, 1971, vol II, chapter 2
157 *E Schmitz and I Eichorn*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai, Interscience, London, 1967, chapter 7
158 *D P Roelofsen and H van Bekkum*, Synthesis, 1972, 419, *V I Stenberg and D A Kubik*, J Org Chem, 1974, **39**, 2815
159 *E K Euranto*, in «The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters», ed S Patai, Interscience London 1969, chapter 11
160а *E C Blossey, L M Turner, and D C Neckers*, Tetrahedron Letters 1973, 1823.

1606. *J. Bertin, H. B. Kagan, J.-H Luche, and R. Setton*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 8113.
161. *H. A. Staab and W. Rohr*, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Verlag Chemie, Weinheim, 1968, vol. V, p. 61.
162. *T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, and K. Saigo*, Chem. Letters, 1975, 1045.
163. *T. Mukaiyama and K. Hojo*, Chem. Letters, 1976, 267.
164. *S. Masamune, S. Kamata, and W. Schilling*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3515.
165a. *E. J. Corey and K. C. Nicolaou*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 5614.
165б. *H. Gerlach and A. Thalmann*, Helv. Chim. Acta, 1974, **57**, 2661.
166. *E. J. Corey and D. J. Brunelle*, Tetrahedron Letters, 1976, 3409.
167. *S. Takimoto, J. Inanaga, T. Katsuki, and M. Yamaguchi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, **49**, 2335.
168. *E. M. Kaiser and R. A. Woodruff*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 1198.
169. *G. Höfle and W. Steglich*, Synthesis, 1972, 619.
170. *T. Katsuki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, **49**, 2019.
171. *K. C. Nicolaou*, Tetrahedron, 1977, **33**, 683
172a. *J. H. Brewster and C. J. Ciotti*, J. Amer. Chem. Soc., 1955, **77**, 6214.
172б. *R. C. Parish and L. M. Stock*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 927.
173. *O. Mitsunobu and M. Yamada*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, **40**, 2380.
174. *G. Grynkiewicz and H. Burzyńska*, Tetrahedron, 1976, **32**, 2109.
175. *R. Aneja, A. P. Davies, A. Harkes, and J. A. Knaggs*, J. C. S. Chem. Comm, 1974, 963.
176. *S. Bittner, Z. Barneis, and S. Felix*, Tetrahedron Letters, 1975, 3871.
177. *G. Grynkiewicz, J. Jurczak, and A. Zamojski*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1411; *Z. Barneis, Y. Broeir, and S. Bittner*, Chem. and Ind. (London), 1976, 526.
178. *R. K. Crossland and K. L. Servis*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3195.
179. *J. F. King and J. R. du Manoir*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2566.
180. *R. M. Coates and J. P. Chen*, Tetrahedron Letters, 1969, 2705.
181. *S. R. Sandler and W. Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic, New York, 1971, vol. II, (а) chapter 10, (б) chapter 11.
182. *D. P. N. Satchell and R. S. Satchell*, Chem. Soc. Rev., 1975, **4**, 231.
183. *S. Ozaki*, Chem. Rev., 1972, **72**, 457.
184. *T. Francis and M. P. Thorne*, Canad. J. Chem., 1976, **54**, 24.
185. *S. P. McManus, H. S. Bruner, H. D. Coble, and G. Choudhary*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 253.
186. *E. W. Garbisch*, Chem. Comm., 1967, 806.
187. *S. Mitsui, S. Imaizumi, and Y. Esashi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, **43**, 2143; *A. P. G. Kieboom, J. F. de Kreuk, and H. van Bekkum*, J. Catalysis, 1971, **20**, 58.
188. *З. Н. Парнес, Г. Д. Коломникова, М. И. Калинкин, Д. Н. Курсанов*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, 1911.
189. *M. G. Adlington, M. Orfanopoulos, and J. L. Fry*, Tetrahedron Letters, 1976, 2955.
190. *J. H. Brewster and H. O. Bayer*, J. Org. Chem., 1964, 29, 116, and other papers in the series.
191. *Y. Fujimoto and N. Ikekawa*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1976, **24**, 825.
192. *E. M. Kaiser*, Synthesis, 1972, 391; *A. J. Birch and G. Subba Rao*, Adv. Org. Chem., 1972, **8**, 1.
193. *G. H. Small, A. E. Minnella, and S. S. Hall*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3151.
194. *I. Elphimoff-Felkin and P. Sarda*, Org. Synth., 1977, **56**, 101; Tetrahedron, 1977, **33**, 511.
195. *H. Lund, H. Doupeux, M. A. Michel, G. Mousset, and J. Simonet*, Electrochim. Acta, 1974, **19**, 629.
196. *H. Felkin and G. Swierczewski*, Tetrahedron, 1975, **31**, 2735.
197. *S. Krishnamurthy and H. C. Brown*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3064.
198. *R. O. Hutchins, D. Kandasamy, C. A. Maryanoff, D. Masilamani, and B. E. Maryanoff*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 82, and references cited.
199. *Y. Fujimoto and T. Tatsuno* Tetrahendron Letters, 1976, 3325.

200 *E. J. Corey and K. Achiwa*, J. Org Chem., 1969, **34**, 3667.
201а. *G. A. Olah and J. A. Olah* in «Carbonium Ions», ed. G. A. Olah and P. von R. Schleyer, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. II, chapter 17.
201б. *A. Schriesheim*, in «Friedel-Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. II, chapter 18.
201в. *H. E. Fritz, D. W. Peck, M. A. Eccles, and K. E. Atkins*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2540.
202. *D. W. Harney, A. Meisters, and T. Mole*, Austral. J. Chem., 1974, **27**, 1639.
203. *J. Furukawa, K. Omura, O. Yamamoto, and K. Ishikawa*, J. C. S. Chem. Comm., 1974, 77.
203а. *E. Vowinkel and I. Büthe*, Chem. Ber., 1974, **107**, 1353.
203б. *T. H. Haskell, P. W. K. Woo, and D. R. Watson*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1302.
203в. *D. H. R. Barton and S. W. McCombie*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1574.
203г. *H. Deshayes, J.-P. Pete, C. Portella, and D. Scholler*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 439.
203д. *N. C. Billingham, R. A. Jackson, and F. Malek*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 344.
203е. *R. E. Ireland, D. C. Muchmore, and U. Hengartner*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 5098.
204. *Y. Tanigawa, H. Kanamaru, A. Sonoda, and S.-I Murahashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 2361.
205. *J. E. McMurry and M. Silvestri*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2687.
206. *I. Pri-Bar, O. Buchman, and J. Blum*, Tetrahedron Letters, 1977, 1443.
207. *R. W. Brown*, in Ref. 2, chapter 11.
208. *R. Fuchs and L. L. Cole*, Canad. J. Chem., 1975, **53**, 3620.
209. *D. Landini, F. Montanari, and F. Rolla*, Synthesis, 1974, 37.
210. *H. R. Hudson*, Synthesis, 1969, 112.
211. *G. A. Olah, M. Nojima, and I. Kerekes*, Synthesis, 1973, 786.
212. *W. A. Szarek*, Adv. Carbohydrate Chem. Biochem., 1973, **28**, 225.
213. *H. R. Hudson and G. R. de Spinoza*, J. C. S. Perkin I, 1976, 104.
214. *T. G. Squires, W. W. Schmidt, and C. S. McCandlish*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 134.
215а. *D. Landini, S. Quici, and F. Rolla*, Synthesis, 1975, 430.
215б. *J. San Filippo and L. J. Romano*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1514.
216а. *G. Stork, P. A. Grieco, and M. Gregson*, Org. Synth., 1974, **54**, 68.
216б. *E. W. Collington and A. I. Meyers*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 3044.
216в. *C. A. Bunton, D. L. Hachey, and J.-P. Leresche*, J. Org. Chem, 1972, **37**, 4036.
216г. *Y. Bensimon and E. Ucciani*, Compt. rend., 1973, **276C**, 683.
217. *C. Georgoulis and G. Ville*, Bull. Soc. chim. France, 1975, 607.
218а. *E. J. Corey, C. U. Kim, and M. Takeda*, Tetrahedron Letters, 1972, 4339.
218б. *N. Furukawa, T. Inoue, T. Aida, and S. Oae*, J. C. S. Chem. Comm., 1973, 212.
219а. *J. Kollonitsch, S. Marburg, and L. M. Perkins*. J. Org. Chem., 1975, **40**, 3808.
219б. *W. J. Middleton*, ibid., 1975, **40**, 574.
220. *G. A. Olah, M. Nojima, and I. Kerekes*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 925.
221. *H. R. Hudson*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 664; *R. A. Arain and M. K. Hargreaves*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 67.
222. *R. O. Hutchins, D. Masilamani, and C. A. Maryanoff*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1071.
223. *R. M. Carman and I. M. Shaw*, Austral. J. Chem, 1976, **29**, 133.
224. *H. N. Rydon*, Org. Synth., 1971, **51**, 44.
225а. *H. M. Relles and R. W. Schluenz*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6469.
225б. *P. Hodge and G. Richardson*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 622; *S. L. Regen and D. P. Lee*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1669.
226. *J. G. Calzada and J. Hooz*, Org. Synth., 1974, **54**, 63.
227. *B. Castro and C. Selve*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 2296; *Y. Chapleur, B. Castro, and B. Gross*, Tetrahedron, 1977, **33**, 1615, а также другие статьи этой серии.

228. *R. Aneja, A. P. Davies, and J. A. Knaggs*, Tetrahedron Letters, 1974, 67; *I. Tömösközi, L. Gruber, and L. Radics*, Tetrahedron Letters, 1975, 2473
229. *A. K. Bose and B. Lal*, Tetrahedron Letters, 1973, 3937; *S. Hanessian and P. Lavallee*, Methods Carbohydrate Chem., 1976, **VII**, 49.
230. *B. Castro, Y. Chapleur, and B. Gross*, Tetrahedron Letters, 1974, 2313.
231. *D. R. Hepburn and H. R. Hudson*, J. C. S. Perkin I, 1976, 754; *A. G. Anderson, N. E. T. Owen, F. J. Freenor, and D. Erickson*, Synthesis, 1976, 398
232. *S. Kobayashi, M. Tsutsui, and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1976, 373; *K. Hojo and T. Mukaiyama*, ibid., 1976, 619.
233. *R. Scheffold and E. Saladin*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 229.
234. *Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, M. Honda, and Y. Hanzawa*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, **23**, 196.
235. *M. E. Jung and P. L. Ornstein*, Tetrahedron Letters, 1977, 2659.
236а. *I. Tabushi, Z.-I. Yoshida, and N. Takahashi*, K. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1820.
236б. *D. L. J. Clive and C. V. Denyer*, Chem. Comm., 1971, 1112.
236в. *F. R. Jensen and T. I. Moder*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2281.
236г. *A. G. Pinkus and W. H. Lin*, Synthesis, 1974, 279.
236д. *D. H. R. Barton, R. V. Stick, and R. Subramanian*, J. C. S. Perkin I, 1976, 2112.
237. *B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, and A. K. Bose*, Tetrahedron Letters, 1977, 1977.
238. *O. Mitsunobu, M. Wada, and T. Sano*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 679.
239. *B. Castro and C. Selve*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 4368.
240. *Y. Tanigawa, S.-I. Murahashi, and I. Moritani*, Tetrahedron Letters, 1975, 471.
241. *E. M. White and C. A. Elliger*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 5261.
242. *E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, and W. M. Williams*, Org. Synth., 1977, **56**, 40.
243. *J. B. Hendrickson and I. Joffee*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 4083.
244. *L. I. Krimen and D. J. Cota*, Org. Reactions, 1969, **17**, 213.
245а. *D. H. R. Barton, P. D. Magnus, J. A. Carbarino, and R. N. Young*, J. C. S. Perkin I, 1974, 2101.
245б. *K. Takeuchi, M. Nojima, and N. Tokura*, ibid., 1976, 2205.
246. *Я. Т. Эйдус, К. В. Пузицкий*, Усп. хим.., 1964, 33, **438**; *Я. Т. Эйдус, А. Л. Лапидус, К. В. Пузицкий, Б. К. Нефедов*, Усп. хим., 1973, **42**, 199.
247. *Y. Souma and H. Sano*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1976, **49**, 3296; *К. В. Пузицкий, С. Д. Пирожков, Т. Н. Мышенкова, К. Г. Рябова, Я. Т. Эйдус*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, 443.
248а. *M. Yoshimura, M. Nojima, and N. Tokura*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 2164.
248б. *К. В. Пузицкий, С. Д. Пирожков, К. Г. Рябова, Т. Н. Мышенкова, Я. Т. Эйдус*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, 202.
248в. *Y. Takahashi, N. Tomita, N. Yoneda, and A. Suzuki*, Chem. Letters, 1975, 997.
249. *J. F. Roth, J. H. Craddock, A. Hershman, and F. E. Paulik*, Chemtech., 1971, **1**, 600.
250. *W. J. Hickinbottom*, «Reactions of Organic Compounds», Longmans, London, 1957, 3rd edn., p. 136.
251а. *H. Knözinger*, in Ref. 2, chapter 12.
251б. *A. F. Cockerill*, in «Comprehensive Chemical Kinetics», ed. C. H. Bamford and C. F. H. Tipper, Elsevier, Amsterdam, 1973, vol. 9, chapter 3.
251в. *W. H. Saunders and A. F. Cockerill*, «Mechanisms of Elimination Reactions», Wiley-Interscience, New York, 1973, chapter VI.
252. *D. Dautzenberg and H. Knözinger*, J. Catalysis, 1974, **33**, 142.
253. *H. Pines and J. Manassen*, Adv. Catalysis, 1966, **16**, 49.
254а. *A. J. Lundeen and R. van Hoozer*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 3386.
254б. *P. Canesson and M. Blanchard*, J. Catalysis, 1976, 42, 205.
255. *T. M. Santosusso and D. Swern*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2762.
256. *S. Arimatsu, R. Yamaguchi, and M. Kawanisi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, 47, 1693; *J. Lomas and J.-E. Dubois*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1776.
257. *R. J. Arhart and J. C. Martin*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 5003.

258. *R. O. Hutchins, M. G. Hutchins, and C. A. Milewski*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 4190.
259. *R. Appel and H.-D. Wihler*, Chem. Ber., 1976, **109**, 3446.
260. *C. H. DePuy and R. W. King*, Chem. Rev., 1960, **60**, 431; *G. G. Smith and F. W. Kelly*, Progr. Phys. Org. Chem., 1971, **8**, 75; *S. de Burgh Norfolk and R. Taylor*, J. C. S. Perkin II, 1976, 280; *D. H. Wertz and N. L. Allinger*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 698.
261. *H. R. Nace*, Org. Reactions, 1962, **12**, 57.
262. *H. Gerlach, T. T. Huong, and W. Müller*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 1215.
263. *E. M. Burgess, H. R. Penton, and E. A. Taylor*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 26.
264а. *G. H. Schmid and A. W. Wolkoff*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 1181.
264б. *R. Scheffold and U. Mareis*, Chimia, 1975, **29**, 520.
265. *D. H. R. Barton, M. Bolton, P. D. Magnus, K. G. Marathe, G. A. Poulton, and P. J. West*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1574.
265а. *R. J. Audette, J. W. Quail, and P. J. Smith*, Tetrahedron Letters, 1971, 279.
265б. *D. G. Lee, D. T. Hall, and H. J. Cleland*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 3741.
265в. *T. G. Clarke, N. A. Hampson, J. B. Lee, J. B. Morley, and B. Scanlon*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 1649.
265г. *U. E. Diner*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 676.
265д. *C. G. McCarty and C. G. Leeper*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 4245.
265е. *C. W. Rees and R. C. Storr*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 1474.
265ж. *J. J. Kaminski and N. Bodor*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1097.
265з. *J. D. Albright*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1977.
265и. *S. L. Huang, K. Omura, and D. Swern*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3329.
265к. *J. B. Hendrickson and S. M. Schwartzman*, Tetrahedron Letters, 1975, 273.
265л. *G. H. Posner, R. B. Perfetti, and A. W. Runquist*, Tetrahedron Letters, 1976, 3499.
265м. *R. C. Cookson, I. D. R. Stevens, and C. T. Watts*, Chem. Comm., 1966, 744.
265н. *M. Y. Sheikh and G. Eadon*, Tetrahedron Letters, 1972, 257.
266а. «Oxidations in Organic Chemistry», ed. K. B. Wiberg (part A) and W. S. Trahanovsky (part B), Academic, New York, 1965 (part A) and 1973 (part B).
266б. *C. F. Cullis and A. Fish*, in «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1966, chapter 2.
266в. «Oxidation», ed. R. L. Augustine (vol. 1 and 2) and D. J. Trecker (vol. 2), Dekker, New York, 1969 (vol. 1) and 1971 (vol. 2).
266г. *L. J. Chinn*, «Selection of Oxidants in Synthesis: Oxidation at the Carbon Atom», Dekker, New York, 1971.
267. *Y. S. Rao and R. Filler*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3305.
268. *K. E. Harding, L. M. May, and K. F. Dick*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 1664.
269. *G. Cainelli, G. Cardillo, M. Orena, and S. Sandri*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 6737.
270а. *J.-M. Lalancette, G. Rollin, and P. Dumas*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 3058.
270б. *H. B. Kagan*, Chemtech., 1976, **6**, 510.
271. *D. G. Lee and U. A. Spitzer*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3589.
272. *G. Cardillo, M. Orena, and S. Sandri*, Synthesis, 1976, 394.
273. *R. W. Ratcliffe*, Org. Synth., 1976, **55**, 84.
274. *E. Piers and P. M. Worster*, Canad. J. Chem., 1977, **55**, 733.
275а. *E. J. Corey and G. W. J. Fleet*, Tetrahedron Letters, 1973, 4499.
275б. *E. J. Corey and J. W. Suggs*, Tetrahedron Letters, 1975, 2647.
275в. *K. B. Sharpless and K. Akashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5927.
276. *W. G. Dauben and D. M. Michno*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 682; *P. Sundararaman and W. Herz*, ibid. 1977, **42**, 813.
277. *M. Rahman and J. Roček*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5462; *F. Hasan and J. Roček*, ibid., 1976, **98**, 6574, and references cited.
278. *K. B. Wiberg and S. K. Mukherjee*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6647, и цитированные там работы.
279. *R. Durand, P. Geneste, G. Lamaty, and J. P. Roque*, Rec. Trav. chim., 1975, **94**, 131; *V. M. S. Ramanujam and N. Venkatasubramanian*, Indian J. Chem.,

1975, **13**, 285, *H Kwart and J H Nickle*, J Amer Chem Soc, 1976 **98**, 2881, *P Muller and J C Perlberger*, ibid, 1976, **98**, 8407
280 *T-Y Peng and J Roček*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 1026
281 *D Benson*, «Mechanisms of Oxidation by Metal Ions», Elsevier, Amsterdam, 1976
282 *W S Trahanovsky, L B Young, and G. L Brown*, J Org Chem, 1967, **32**, 3865
283 *F J Kakis, M Fetizon, N Douchkine, M Golfier, P Mourgues, and T Prange*, J Org Chem, 1974, **39**, 523
284 *A J Fatiadi*, Synthesis, 1976, 65 and 133
285 *D G Lee and M van den Engh*, см сс 266a, part B, chapter IV
286 *M V George and K S Balachandran*, Chem Rev, 1975, **75**, 491
287 *T L Ho and T W Hall*, Synth Comm, 1975, **5**, 309
288a. *R. Criegee*, см сс 266a, chapter V
288б *M. L Mihailovic and R E Partch*, in «Selective Organic Transformations», ed B S Thyagarajan, Wiley Interscience, New York 1972, vol 2, p 97
289 *G A Lee and H H Freedman*, Tetrahedron Letters, 1976, 1641
290 *R Filler*, Chem Rev, 1963, **63**, 21, *J. S Pizey*, «Synthetic Reagents», Ellis Horwood, Chichester, 1974 vol II, chapter I
291 *M A Neirabeyeh, J-C Ziegler, B Gross, and P Caubere*, Synthesis, 1976, 811
292a *Y Ueno and M Okawara*, Tetrahedron Letters, 1976, 4597
292б *K Saigo, A Morikawa, and T Mukaiyama*, Bull Chem Soc Japan, 1976, **49**, 1656
292в *T Ogawa and M Matsui*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 1629
293 *T Mukaiyama, M Tsunoda, and K Saigo*, Chem Letters, 1975, 691
294 *J Wicha, A Zarecki, and E Kocor*, Tetrahedron Letters, 1973, 3635
295 *J Wicha and A Zarecki* Tetrahedron Letters 1974, 3059
296 *E J Corey and C U Kim*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 7586, *G A Crosby, N M Weinshenker, and H-S Uh* ibid, 1975 **97**, 2232
297 *E J Corey and C. U Kim*, Tetrahedron Letters, 1973, 919
298 *J G Moffatt*, in Ref 266c, vol 2, p 1
299 *N M Weinshenker and C M Shen*, Tetrahedron Letters, 1972, 3285
300 *D H R Barton and C P Forbes* J C S Perkin I, 1975, 1614
301 *C Djerassi* Org Reactions, 1951, **VI**, 207
302 *D Walker and J D Hiebert*, Chem Rev 1967, **67**, 153
303 *A Dobson and S D Robinson*, Inorg Chem, 1977, **16**, 137
304 *T Nishiguchi, K Tachi and K Fukuzumi* J Org Chem, 1975, **40**, 237; *Y Sasson and J Blum*, J Org Chem, 1975, **40**, 1887
305 *K B Sharpless, K Akashi and K Oshima*, Tetrahedron Letters, 1976 2503.
306 *Г А Толстиков, В П Юрьев У М Джемилев*, Усп хим, 1975, **44**, 319
307 *K Heyns, H Paulsen, G Rudiger, and J Weyer*, Fortschr Chem Forsch, 1969, **11**, 285
308a *M P Doyle, D J DeBruyn, and D J Scholten* J Org Chem, 1973, **38**, 625.
308б *G Casnati, G P Gardini, and G Palla*, Gazzetta, 1975, **105**, 447
308в *M E Jung*, J Org Chem, 1976, **41**, 1479
309 *G A Olah and T L Ho*, Synthesis, 1976 609
310 *R W Binkley*, J Org Chem, 1976, **41**, 3030
311 *J A Cella, J P McGrath and S L Regen*, Tetrahedron Letters, 1975, 4115, *B Ganem*, J Org Chem, 1975, **40**, 1998
312a *S D Ross, M Finkelstein, and E J Rudd*, «Anodic Oxidation», Academic, New York, 1975
312б *A J Irwin and J B Jones*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 1625, and references cited
313 *J Kalvoda and K Heusler*, Synthesis, 1971, 501
314 *M P Doyle, L J Zuidema, and T R Bade*, J Org Chem, 1975, **40**, 1454.
315 *M L Mihailovic, S Gojković, and S Konstantinović*, Tetrahedron, 1973, **29**, 3675
316 *P Brun and B Waegell*, Tetrahedron, 1976, 32, 1137
317. *C. Walling and D Bristol*, J Org Chem, 1972, **37**, 3514.

318 *R H Hesse*, Adv Free Radical Chem, 1969, 3, 83
319 *Z Cekovic and M M Green*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 3000, и цитированные там работы
320 *Z Cekovic and T Srnic*, Tetrahedron Letters, 1976, 561
321 *R Breslow, R J Corcoran, B B Snider, R J Doll, P L Khanna, and R. Kaleya*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 905, и цитированные там работы
322 *N C Deno, W E Billups, R Fishbein, C Pierson, R Whalen, and J C Wyckoff*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 438, *N C Deno, K A Eisenhardt, D G Pohl, H J Spinnelli, and R C White*, J Org Chem, 1974, **39**, 520
323 *G A Olah, N Yoneda, and R Ohnishi*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 7341.
324 *K Mackenzie* (chapter 7) *and R H DeWolfe and W G Young* (chapter 10), in «The Chemistry of Alkenes», ed S Patai, Interscience, London, 1964
325a *R Gelin, S Gelin, and M Albrand*, Bull Soc chim France, 1972, 720
325б *L I Olsson, A Claesson, and C Bogentoft*, Acta Chem Scand, 1973, **27**, 1629
326 *S Swaminathan and K V Narayanan*, Chem Rev, 1971, **71**, 429
327 *H Pauling, D A Andrews, and N C Hindley*, Helv Chim Acta, 1976, **59**, 1233, *M B Erman, I S Aul'chenko, L A Kheifits, V G Dulova, J. N Novikov, and M E Vol'pin*, Tetrahedron Letters, 1976, 2981
328 *Л А Яновская, К Шахидаятов*, Усп хим, 1970, **39**, 859
329 *Y Sasson and G L Rempel*, Tetrahedron Letters, 1974, 4133, *M. Dedieu and Y-L Pascal*, Compt rend, 1976, **282C**, 65
330 *S J Rhoads and N R Raulins*, Org Reactions, 1975, **22**, 1
331 *D A Evans and A M Golob*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 4765
332 *W T Borden*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 4898, *B Grant and C Djerassi*, J Org Chem, 1974, **39**, 968
333 *A Claesson and C Bogentoft*, Synthesis, 1973, 539
334 *J S Cowie, P D Landor, and S R Landor*, J C S Perkin I, 1973, **720**, *A Claesson, L-I Olsson, and C Bogentoft*, Acta Chem Scand, 1973, **27**, 2941, *E Galantay, I Basco, and R V Coombs*, Synthesis, 1974, 344
335 *A Claesson*, Acta Chem Scand, 1974, **28B**, 993
336 *R Baudouy and J Gore*, Tetrahedron, 1975, **31**, 383, *A Claesson*, Acta Chem Scand, 1975, **29B**, 609
337 *H G Richey, C W Wilkins, B S Brown and R E Moore* Tetrahedron Letters, 1976, 723, и цитированные там работы
338 *B Jousseaume and J G Duboudin*, J Organometallic Chem, 1975, **91**, C1, *A Glaesson I Tamnefors, and L-I Olsson*, Tetrahedron Letters, 1975, 1509
339 *J K Crandall and A C. Rojas*, Org Synth 1976 **55**, 1, *L-I Olsson e a*, Acta Chem Scand, 1976, **30B**, 521 и цитированные там работы
340 *A Yasuda H Yamamoto, and H Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1976, 2621
341 *L E Overman*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 2901
342 *H M Flowers*, см сс 2, chapter 18, *C B Reese* in «Protective Groups in Organic Chemistry», ed J F W McOmie, Plenum, London, 1973, chapter 3 (*К Б Рис*, в ки Защитные группы в органической химии, под ред Дж МакОми, М, Мир, 1976)
343 *V G Mairanovski*, Angew Chem Internat Edn, 1976, **15**, 281
344 *D G Bartholomew and A D Broom*, J C S Chem Comm, 1975, 38
345 *Y Mizuno, T Endo and K Ikeda*, J Org Chem, 1975, **40**, 1385
346 *W E Barnett, L L Needham, and R W Powell*, Tetrahedron, 1972, **28**, 419
347 *R L Letsinger and J L Finnan*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 7197.
348 *H Koster and F Cramer*, Annalen, 1972, **766**, 6; *J M J Fréchet and K E Haque*, Tetrahedron Letters, 1975, 3055
349a *S Hanessian and A P A Staub*, Tetrahedron Letters, 1973, **3555**
349б *Y V Wozney and N K Kochetkov*, Carbohydrate Res, 1977, **54**, 300
350 *D Buchnea* Lipids, 1974, **9**, 55
351 *E J Corey and J W Suggs*, J Org Chem, 1973, **38**, 3224, *P A Gent and R Gigg*, J C S Chem Comm, 1974, 277
352 *R Boss and R Scheffold*, Angew Chem Internat Edn, 1976, **15**, **558**.
353 *T-L Ho and C M Wong*, Synth Comm, 1974, **4**, 109.

354. *T.-L. Ho and T. W. Hall*, Synth. Comm., 1975, **5**, 367.
355. *E. J. Corey and A. Venkateswarlu*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6190; *K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, D. W. Entwistle, E. A. Thompson, M. A. Quilliam, and J. B. Westmore*, J. Carbohydrates, Nucleosides and Nucleotides, 1976, **3**, 197.
356. *S. Hanessian and P. Lavallee*, Canad. J. Chem., 1975, **53**, 2975.
357. *J. H. van Boom, P. van Deursen, J. Meeuwse, and C. B. Reese*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 766.
358. *K. Fuji, S. Nakano, and E. Fujita*, Synthesis, 1975, 276.
359. *E. J. Corey, J.-L. Gras, and P. Ulrich*, Tetrahedron Letters, 1976, 809.
360а. *E. J. Corey and M. G. Bock*, Tetrahedron Letters, 1975, 3269.
360б. *K. Yamada, K. Kato, H. Nagase, and Y. Hirata*, ibid., 1976, 65.
360в. *P. M. Pojer and S. J. Angyal*, ibid., 1976, 3067.
361. *C. G. Kruse, N. L. J. M. Broekhof, and A. van der Gen*, Tetrahedron Letters, 1976, 1725.
362. *Y. Y. Lin and J. B. Jones*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3575.
363. *D. H. R. Barton, I. H. Coates, and P. G. Sammes*, J. C. S. Perkin I, 1973, 599.
364. *R. L. Letsinger and P. S. Miller*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 3356.
365. *R. D. Guthrie, T. J. Lucas, and R. Khan*, Carbohydrate Res., 1974, **33**, 391; *T.-L. Ho and C. M. Wong*, Synth. Comm., 1975, **5**, 91; *J. H. van Boom and P. M. J. Burgers*, Tetrahedron Letters, 1976, 4875.
366. *R. Arentzen and C. B. Reese*, J. C. S. Chem. Comm., 1977, 270.
367. *A. Hassner, G. Strand, M. Rubinstein, and A. Patchornik*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 1614.
368. *E. J. Corey and J. W. Suggs*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3223.
369. *Y. Kondo, K. Hosoyama, and T. Takemoto*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1975, **23**, 2167.
370а. *E. S. Waight and A. Nechvatal*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey (vol. 1D) and M. F. Ansell (дополнение к vol. 1D), Elsevier, Amsterdam, 1965 and 1973, vol. 1D and its supplement, chapter 12.
370б. *P. W. Kent, K. R. Wood*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1976, vol. 1E, chapter 18.
370в. *J. E. G. Barnett and P. W. Kent*, in «Rodd's Chemistry of Carbon Compounds», ed. S. Coffey, Elsevier, Amsterdam, 1976, vol. 1G, chapter 25; *L. Hough and A. G. Richardson*, ibid., 1967, vol. 1F, chapter 22; *J. S. Brimacombe and J. M. Webber*, in «The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry», ed. W. Pigman and D. Horton, Academic, New York, 2nd edn., 1972, vol. 1A, chapter 14.
370г. *T. Posternak*, «The Cyclitols», Hermann, Paris, 1965; *L. Anderson*, in «The Carbohydrates. Chemistry and Biochemistry», ed. W. Pigman and D. Horton, Academic, New York, 2nd. edn., 1972, vol. 1A, chapter 15.
371. Biochem. J., 1967, **105**, 897.
372. Biochem. J., 1971, **125**, 673.
373. Biochem. J., 1976, **153**, 23.
374. *А. Н. Аникеева, Г. М. Зарубинский, С. Н. Данилов*, Усп. хим., 1976, **45**, 43.
375. *M. D. Joeston and L. J. Schaad*, «Hydrogen Bonding», Dekker, New York, 1974; *W. K. Busfield, M. P. Ennis, and I. J. McEwen*, Spectrochim. Acta, 1973, **29A**, 1259.
376. *G. A. Jeffrey and H. S. Kim*, Carbohydrate Res., 1970, **14**, 207.
377. *S. J. Angyal, D. Greeves, and J. A. Mills*, Austral. J. Chem., 1974, **27**, 1447, и цитированные там работы.
378. *A. P. G. Kieboom, T. Spoormaker, A. Sinnema, J. M. van der Toorn, and H. van Bekkum*, Rec. Trav. chim., 1975, **94**, 53.
379. *S. J. Angyal*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1695; *S. J. Angyal, D. Greeves, L. Littlemore, and V. A. Pickles*, Austral. J. Chem., 1976, **29**, 1231, и предыдущие работы этой серии.
380. *A. P. G. Kieboom, A. Sinnema, J. M. van der Toorn, and H. van Bekkum*, Rec. Trav. chim., 1977, **96**, 35; *J. Reuben*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 1765.

381. *R. W. Goulding*, J. Chromatog., 1975, **103**, 229.
382 *W. Voelter, H. Bauer, and G. Kuhfittig*, Chem. Ber., 1974, **107**, 3602; *W. L. Nelson, J. E. Wennerstrom, and S. R. Sankar*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 1006 и цитированные там работы.
383а. *J. Dillon and K. Nakanishi*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5409.
383б. *J. Dillon and K. Nakanishi*, ibid., p. 5417.
384а. *A. I. Scott and A. D. Wrixon*, Chem. Comm., 1969, 1184.
384б. *A. H. Haines and C. S. P. Jenkins*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1438; *V. Usieli, A. Pilersdorf, S. Shor, J. Katzhendler, and S. Sarel*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 2073.
384в. *N. Harada, S. L. Chen, and K. Nakanishi*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5345.
385. *K. Nakanishi, D. A. Schooley, M. Koreeda, and I. Miura*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 2865; *L. Cazaux and P. Maroni*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 773, и последующие работы; *A. Krief, L. Hevesi, J. B. Nagy, and E. G. Derouane*, Angew Chem Internat. Edn., 1977, **16**, 100.
386. *F. D. Gunstone*, Adv. Org. Chem., 1960, **1**, 103.
387а. *Л. Т. Еременко, А. М. Королев*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 147.
387б. *W. P. Weber and J. P. Shepherd*, Tetrahedron Letters, 1972, 4907.
388. *W. D. Lloyd, B. J. Navarette, and M. F. Shaw*, Synthesis, 1972, 610.
389а. *K. B. Sharpless and K. Akashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1986.
389б. *V. VanRheenen, R. C. Kelly and D. Y. Cha*, Tetrahedron Letters, 1976, 1973.
390. *M. Parrilli, V. Dovinola, and L. Mangoni*, Gazzetta, 1974, **104**, 829; *R. C. Cambie, G. J. Potter, P. S. Rutledge, and P. D. Woodgate*, J. C. S. Perkin I, 1977, 530.
391а. *R. C. Cambie, R. C. Hayward, J. L. Roberts, and P. S. Rutledge*, J. C. S. Perkin I, 1974, 1858.
391б. *L. Mangoni, M. Adinolfi, G. Barone, and M. Parrilli*, Gazzetta, 1975, **105**, 377.
391в. *M. Adinolfi, M. Parrilli, G. Barone, G. Laonigro, and L. Mangoni*, Tetrahedron Letters, 1976, 3661.
392. *D. Jasserand, J. P. Girard, J. C. Rossi, and R. Granger*, Tetrahedron Letters, 1976, 1581.
393а. *E. Glotter and A. Schwartz*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1660.
393б. *C. Freppel, R. Favier, J.-C. Richer, and M. Zador*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 2586.
394. *J. Buddrus*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 163.
395а. *J. M. Bachhawat and N. K. Mathur*, Tetrahedron Letters, 1971, 691.
395б. *C. Wilkins*, Synthesis, 1973, 156.
396. *M. A. Khuddus and D. Swern*, Tetrahedron Letters, 1971, 411.
397. *J. G. Buchanan and H. Z. Sable*, in «Selective Organic Transformations», ed. B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 2, p. 1.
398. *J. Klein, R. Levene, and E. Dunkelblum*, Tetrahedron Letters, 1972, 2845; *G. L. Larson, D. Hernandez, and A. Hernandez*, J. Organometallic Chem., 1974, **76**, 9; *H. Kono and Y. Nagai*, Org. Prep. Proced. Internat., 1974, **6**, 19.
399. *H. C. Brown, P. J. Geoghegan, J. T. Kurek, and G. J. Lynch*, Organometallics Chem. Synth., 1970/1971, **1**, 7.
400. *L. E. Overman and C. B. Campbell*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1474.
401. *A. A. P. Schreibmann*, Tetrahedron Letters, 1970, 4271.
402. *T. Mukaiyama, T. Sato, and J. Hanna*, Chem. Letters, 1973, 1041; *E. J. Corey, R. L. Danheiser, and S. Crandrasekaran*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 260 и цитированные там работы.
403. *E. H. Axelrod*, Chem. Comm., 1970, 451.
404. *T. H. Chan and E. Vinokur*, Tetrahedron Letters, 1972, 75.
405. *L. G. Feoktistov and H. Lund*, in «Organic Electrochemistry», ed. M. M. Baizer, Dekker, New York, 1973, chapter VIII.
406. *J. N. Pitts and J. K. S. Wan*, in «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed. S. Patai, Interscience, London, 1966, chapter 16; *A. Schönberg*, «Preparative Organic Photochemistry», Springer-Verlag, Berlin, 1968, p. 203.
407а. *R. Le Goaller and J.-L. Pierre*, Canad. J. Chem., 1977, **55**, 757.

4076 *J-P Barnier and J M Conia*, Bull Soc chim France, 1976, 281
408 *D H R Barton, R K Haynes, G Leclerc P D Magnus, and I D Menzies*, J C S Perkin I, 1975, 2055
409 *H. C Brown and E Negishi*, Tetrahedron, 1977, **33**, 2331
410 *A Suzuki, N Miyaura, and M Itoh*, Tetrahedron, 1971, **27**, 2775
411a *K Utimoto, K Uchida, M Yamaya, and H Nozaki*, Tetrahedron, 1977, **33**, 1945.
411б *K Utimoto, K Uchida, and H Nozaki*, Tetrahedron 1977, **33**, 1949
412 *G Casnati, A Pochini, G Salerno, and R Ungaro*, J C S Perkin I, 1975, 1527, *A Pochini, G Salerno, and R Ungaro*, Synthesis, 1975, 164
413 *C W Roberts*, in «Friedel — Crafts and Related Reactions», ed G A Olah, Interscience, New York, 1964 vol II, chapter 27, *D R Adams and S P Bhatnagar*, Synthesis, 1977, 661
414 *В И Швец*, Усп хим, 1974, **43**, 488
415 Kirk—Othmer «Encyclopedia of Chemical Technology» ed S Standen, Interscience, New York, 1970, 2nd edn, vol 10, p 638, *G G Hawley*, «The Condensed Chemical Dictionary», Van Nostrand Reinhold, New York, 1977, 9th edn
416a *G W Gokel and H D Durst*, Synthesis, 1976, **168** и цитированные там работы
416б *D J. Cram, R C Helgeson, L R Sousa, J M Timko, M Newcomb, P Moreau, F de Jong, G W Gokel, D H Hoffman, L A Domeier, S C Peacock, K Madan, and L Kaplan*, Pure Appl Chem, 1975, **43**, 327
416в *W D Curtis, D A Laidler, J F Stoddart, and G H Jones*, J C S Perkin I, 1977, 1756
417a *N H Anderson and H S Uh*, Synth Comm, 1973 **3**, 125
417б *J Egyed P Demerseman, and R Royer*, Bull Soc chim France, 1972, 2287.
418 *M Anteunis and C Becu*, Synthesis, 1974, 23
419 *G L Larson and A Hernandez*, J Org Chem, 1973, **38**, 3935
420 *S Hanessian, G Yang-Chung, P Lavallee, and A G Pernet*, J Amer. Chem Soc, 1972, 94, 8929
421 *R M Munavu and H H Szmant*, Tetrahedron Letters, 1975, 4543
422 *H J E Loewenthal*, in «Protective Groups in Organic Chemistry» ed. J F W McOmie, Plenum, London, 1973 chapter 9 (*Х И Е Ловенталь*, в кн Защитные группы в органической химии, под ред Дж МакОми, М., Мир, 1976)
423a *E J Corey and R A Ruden*, J Org Chem, 1973 **38**, 834
423б *J Hebert and D Gravel*, Canad J Chem, 1974, **52**, 187
424a *E J Corey and J W Suggs*, Tetrahedron Letters, 1975, 3775
424б *E J Corey, E J Trybulski and J W Suggs* Tetrahedron Letters, 1976, 4577
424в *C C Leznoff and S Greenberg* Canad J Chem, 1976 54, 3824
425 *S Hanessian, T Ogawa, Y Guindon, J L Kamennof, and R Roy*, Carbohydrate Res, 1974, **38**, C15, *J M J Frechet and G Pellé*, J C S Chem. Comm, 1975, 225
426 *A B Foster*, in «The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry», ed W Pigman and D Horton Academic, New York, 2nd edn, 1972, vol 1A, chapter 11, *J F Stoddart*, «Stereochemistry of Carbohydrates», Wiley, New York, 1971 (*Дж Ф Стоддард* Стереохимия углеводов М, Мир, 1976)
427 *S Hanessian and E Moralioglu*, Canad J Chem 1972, **50**, 233
428 *R H De Wolfe* «Carboxylic Ortho Acid Derivatives», Academic, New York, 1970, *В В Межерицкий, Е П Олехнович, Г Н Дорофеенко*, Усп хим, 1973, **42**, 392
429 *C U Pittman, S P McManus and J W Larsen*, Chem Rev, 1972, **72**, 357.
430 *H Paulsen*, Pure Appl Chem, 1975, **41**, 69, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1971, **26**, 127
431 *G Wulff and G Rohle* Angew Chem Internat Edn, 1974, **13**, 157
432 *J P. Kutney and A H Ratcliffe* Synth Comm, 1975, **5**, 47
433 *S Saka, Y Kiyohara, K Itoh, and Y Ishii*, J Org Chem, 1970 **35**, 2347; *E. I Stout, B. S. Shasha, D Trimnell, and C. R Russell*, Carbohydrate Res, 1974, **36**, 311.

434 *А А Вагнере, Е М Шварц, А Ф Левиньш* ЖОХ, 1974, **44**, 2172, *S J Angyal, J E Klavins, and J A Mills*, Austral J Chem, 1974, **27**, 1075 и цитированные там работы
435 *H Bauer and W Voelter*, Chromatographia, 1976, 9, 433, *K Larsson and O Samuelson*, Carbohydrate Res, 1976, **50**, 1
436 *E J Bourne, I R McKinley, and H Weigel*, Carbohydrate Res, 1974, **35**, 141, *W V Dahlhoff and R Koster*, J Org Chem, 1976, **41**, 2316
437 *I R McKinley and H Weigel*, Carbohydrate Res, 1973, **31**, 17
438 *R J Ferrier*, Methods Carbohydrate Chem, 1972, **VI**, 419
439a *E Seymour and J M J Frechet*, Tetrahedron Letters 1976, **1149**
439б *E Seymour and J M J Frechet* ibid, 1976, 3669
439в *A M Yurkevich, I I Kolodkina, E A Ivanova, and E I Pichuzhkina*, Carbohydrate Res, 1975, **43**, 215
440 *F Eisenberg*, Carbohydrate Res, 1971, **19**, 135, *P J Wood and I R Siddiqui*, ibid, 1971 **19**, 283, *С Г Батраков, А Г Паносян, А Н Ушаков, Б В Розынов, Л Д Бергельсон*, Изв АН СССР сер хим, 1974, 1738
441 *P J Garegg and K Lindstrom*, Acta Chem Scand, 1971, **25**, 1559
442 *A H Haines*, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1976, **33**, 11
443 *O Mitsunobu J Kimura, K Lizumi, and N Yanagida*, Bull Chem Soc Japan, 1976 **49**, 510
444 *E-F Fuchs and J Lehmann*, Chem Ber, 1974, **107**, 721
445 *S A Bone and S Trippett* J C S Perkin I, 1976, 156, *R Boigegrain and B Castro*, Tetrahedron, 1976 **32**, 1283
446 *B Castro and C Selve*, Bull Soc chim France, 1974 3004 3009, *R Boigegrain, B Castro, and C Selve*, Tetrahedron Letters, 1975, 2529
447 *P J Garegg T Iversen, and S Oscarson*, Carbohydrate Res, 1976, **50**, C12, ibid, 1977, **53**, C5
448a *J M J Frechet and L J Nuyens*, Canad J Chem, 1976, **54**, 926, *T M Fyles and C C Leznoff*, Canad J Chem, 1976 **54**, 935 и цитированные там работы
448б *C C Lezhoff, T M Fyles, and J Weatherston*, Canad J Chem, 1977, **55**, 1143
449 *M E Jung and L M Speltz*, J Amer Chem Soc 1976 **98**, 7882
450 *D H R Barton, P D Magnus, G Smith, G Streckert, and D Zurr* J C S Perkin I, 1972, 542.
451a *F J Corey and C U Kim* Tetrahedron Letters 1974, 287
451б *J Bastard M Fetizon, and I C Gramain*, Tetrahedron, 1973, **29**, 2867
451в *S L Thuan and P Maitte* Tetrahedron Letters, 1975 2027
452a *M Fetizon M Golfier, and J-M Louis* Chem Comm 1969, 1102
452б *M Fetizon M Golfier, and J-M Louis*, Tetrahedron 1975 **31**, 171
453 *R K Boeckman and B Ganem*, Tetrahedron Letters, 1974, 913
454 *J H Exner*, Tetrahedron Letters, 1975, 1197 и цитированные там работы
455 *B T Golding D R Hall and S Sakrikar* J C S Perkin I 1973, 1214, *G Schneider and I Weisz-Vincze*, Tetrahedron Letters, 1975 2115
456a *A A Akhrem V V Zharkov G V Zaitseva, and I A Mikhailopulo*, Tetrahedron Letters 1973, 1475
456б *A A Akhrem, G V Zaitseva, and I A Mikhailopulo*, Carbohydrate Res, 1976 **50**, 143
457 *C Rüchardt and S Rochlitz*, Annalen, 1974, 15
458 *M S Newman and C H Chen*, J Org Chem, 1973, **38**, 1173
459a *M S Newman and C H Chen*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 278, *O Itoh, Y Ichikawa, H Katano, and K Ichikawa* Bull Chem Soc Japan, 1976, **49**, 1353
459б *M S Newman and D R Olson*, J Org Chem, 1973, **38**, 4203, *M W Loque*, Carbohydrate Res, 1975 **40**, C9
459в *M J Robins, R Mengel, R A Jones, and Y Fouron*, J Amer Chem Soc, 1976 **98**, 8204
460a *S Hanessian*, Methods Carbohydrate Chem, 1972, **VI**, 183, *D A Seeley and J McElwee*, J Org Chem, 1973, **38**, 1691
460б *T P Culbertson*, J Org Chem, 1973, **38**, 3624.

460в. *D. H. R. Barton and R. V. Stick*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1773.
461а. *R. Marumoto and M. Honjo*, Chem. Pharm. Bull. (Japan), 1974, **22**, 128.
461б. *S. Greenberg and J. G. Moffatt*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 4016
461в. *Z. Jonousek and H. G. Viehe*, Adv. Org. Chem., 1976, **9**, 343; *A. Klemer, R. Lemmes, and G. Nicolaus*, Annalen, 1977, 177.
461г. *T. G. Back, D. H. R. Barton, and B. L. Rao*, J. C. S. Perkin I, 1977, 1715.
462. *D. H. R. Barton and R. Subramanian*, J. C. S. Perkin I, 1977, 1718.
463. *S. Hanessian and A. P. A. Staub*, Tetrahedron Letters, 1973, 3551.
464. *P. Deslongchamps and C. Moreau*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 2465.
465. *T. Ogawa and M. Matsui*, Carbohydrate Res., 1977, **56**, C1.
466. *D. Wagner, J. P. H. Verheyden and J. G. Moffatt*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 24; *S. David*, Compt. rend., 1974, **278C**, 1051; *C. Augé, S. David and A. Veyrières*, J. C. S. Chem. Comm., 1976; 375; *R. M. Munavu and H. H. Azmant*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 1832; *M. A. Nashed and L. Anderson*, Tetrahedron Letters, 1976, 3503; Carbohydrate Res., 1977, **56**, 419.
467. *D. Dauzonne, P. Demerseman, J. Egyed, C. Lang, N. Platzer, and R. Royer*, Tetrahedron, 1977, **33**, 19.
468. *H. von Brachel and U. Bahr*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1970, vol. 5/1c, p. 214
469. *W. J. Hickinbottom*, «Reactions of Organic Compounds», Longmans, London, 1957, p. 143; *D. Dieterich*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1973, vol. 7/2a, p. 927.
470. *C. J. Collins*, Quart. Rev., 1960, **14**, 357.
471а. *T. Yvernault and M. Mazet*, Bull. Soc. chim. France, 1971, 2652, и цитированные там работы.
471б. *M. Mazet and M. Desmaison-Brut*, ibid., 1971, 2656.
472. *P. Demerseman, J. Egyed, and R. Royer*, Bull. Soc. chim. France, 1974, 1364.
473. *K. Kaneda, M. Wayaku, T. Imanaka, and S. Teranishi*, Chem. Letters, 1976, 231.
474. *В. З. Шарф, Л. Х. Фрейдлин, А. А. Назарян*, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 597, а также сс. 1 этой работы; *M. Jaubert, M. Mazet and T. Yvernault*, Bull. Soc. chim. France, 1974, 595.
475а. *H. Kröper*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1965, vol. 6/3, p. 528.
475б. *B. T. Gillis and P. E. Beck*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1388.
475в. *J. Egyed, P. Demerseman, and R. Royer*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 3014.
475г. *L. T. Scott and J. O. Naples*, Synthesis, 1973, 209.
476. *M. L. Mihailović, S. Gojković, and Ž. Ćeković*, J. C. S. Perkin I, 1972, 2460; *G. Dana and J.-P. Girault*, Bull. Soc. chim. France, 1972, 1650; *J. Jacobus*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 402; *H. Neudeck and K. Schlögl*, Monatsch., 1975, **106**, 229.
477. *B. G. Hudson and R. Barker*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 3650; *R. Barker*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 461.
478. *S. Soltzberg*, Adv. Carbohydrate Chem. Biochem., 1970, **25**, 229.
479. *S. Holand and R. Epsztein*, Synthesis, 1977, 706.
480. *A. Balsamo, G. Ceccarelli, P. Crotti, and F. Macchia*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 473.
481. *P. Picard, D. Leclercq, and J. Moulines*, Tetrahedron Letters, 1975, 2731.
482. *B. Delmond, J.-C. Pommier, and J. Valade*, J. Organometallic Chem., 1973, **50**, 121 и цитированные там работы; *J. Biggs*, Tetrahedron Letters, 1975, 4285.
483. *J. C. Martin, J. A. Franz, and R. J. Arhart*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4604.
484. *T. E. Nalesnik and N. L. Holy*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 372.
485. *C. A. Bunton*, in Ref. 266a, part A, chapter VI; *A. S. Perlin*, in Ref. 266c, vol 1, chapter 4.
486. *A. K. Qureshi and B. Sklarz*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 412; *E. Espinassou, C. le Reste, and M. Guernet*. Analysis, 1975, **3**, 19.
487. *E. S. Huyser and L. G. Rose*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 851.
488. *W. H. Trahanovsky, J. R. Gilmore, and P. C. Heaton*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 760.
489. *R. Konaka and K. Kuruma*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1703
490. *A. Goosen and H. A. H. Laue*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 383
491. *A. McKillop, R. A. Raphael, and E. C. Taylor*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 4204.
492. *G. Ohloff and W. Giersch*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1973, **12**, 401.
493. *G. de Vries and A. Schors*. Tetrahedron Letters, 1968, 5689.
494. *T. Shono, Y. Matsumura, T. Hashimoto, K. Hibino, H. Hamaguchi, and T. Aoki*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 2546.
495. *E. J. Corey*, Pure Appl. Chem., 1967, **14**, 19
496а. *W. T. Borden, P. W. Concannon, and D. I. Phillips*, Tetrahedron Letters, 1973, 3161.
496б. *J. I. G. Cadogan and R. K. Mackie*, Chem. Soc. Rev., 1974, **3**, 87.
497а. *J. Daub, V. Trautz, and U. Erhardt*, Tetrahedron Letters, 1972, 4435.
497б. *M. F. Semmelhack and R. D. Stauffer*, ibid., 1973, 2267.
498. *E. Vedejs and E. S. C. Wu*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 3641.
499. *J. N. Hines, M. J. Peagram, E. J. Thomas, and G. H. Whitham*, J. C. S. Perkin I, 1973, 2332.
500. *M. Guisnet, I. Plouzennec, and R. Maurel*, Compt. rend., 1972, **274C**, 2102.
501. *G. Crank and F. W. Eastwood*, Austral. J. Chem., 1964, **17**, 1392; *J. S. Josan and F. W. Eastwood*, ibid., 1968, **21**, 2013; *T. Hiyama and H. Nozaki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1973, **46**, 2248.
502. *G. Goto*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1977, **50**, 186.
503. *F. W. Eastwood, K. J. Harrington, J. S. Josan, and J. L. Pura*, Tetrahedron Letters, 1970, 5223.
504. *J. A. Marshall and M. E. Llewellyn*, Synth. Comm., 1975, **5**, 293.
505. *P. Stromquist, M. Radcliffe, and W. P. Weber*, Tetrahedron Letters, 1973, 4523.
506. *K. B. Sharpless and T. C. Flood*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 370.
507. *J. E. McMurry and M. P. Fleming*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 896, и цитированные там работы.
508. *J. C. Carnahan and W. D. Closson*, Tetrahedron Letters, 1972, 3447; *S. Bank and M. Platz*, ibid., 1973, 2097.

4.2. ФЕНОЛЫ

Д. А. УАЙТИНГ

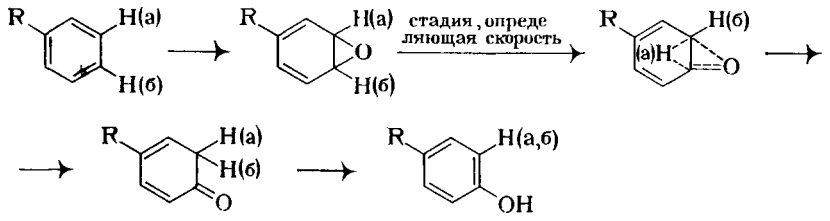
University of Nottingham

4.2.1. ВВЕДЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНОЛОВ

4.2.1.1. Введение

Термин «фенол», сам по себе обозначающий производное бензола, содержащее одну гидроксильную группу, обычно применяется вообще для всех производных бензола и его аналогов, в ядре которых имеются гидроксильные группы. По количеству присутствующих гидроксильных групп фенолы делятся на одно-, двух-, трехатомные и т. д. Соли фенолов называются фенолятами или феноксидами; последний термин по правилам IUPAC более предпочтителен.

при окислении ароматических соединений перманганатом и производными хромила [5в], например CrO_2Cl_2, $CrO_2(OAc)_2$.



(в) Алициклические кольца с кислородсодержащими функциональными группами могут дегидрироваться до фенолов. Так, (**1**) и (**2**), возможно происходят от моноциклических монотерпенов, несущих в положении 2 или 3 кислородсодержащую функциональную группу; многие представители таких терпенов встречаются в природе. Аналогично могут получаться фенольные стероиды, например эстрон и эквиленин; этот путь образования фенольных соединений изучен относительно мало.

4.2.1.2. Физические свойства

(1) Кислотность фенолов

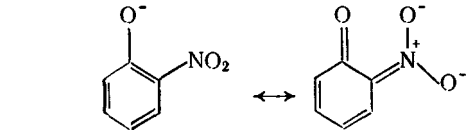
Фенол и его низшие гомологи являются слабыми кислотами, обычно растворимыми в водных щелочах, но не в растворах бикарбоната, поэтому их легко можно отличить от простых карбоновых кислот; значения pK_a фенола и бензойной кислоты составляют соответственно 9,94 и 4,18. Электроноакцепторные заместители, особенно в *орто-* и/или *пара*-положениях, увеличивают, а электронодонорные группы понижают кислотность фенолов. В общем случае кислотность замещенного фенола можно вычислить по уравнению:

$$pK_a = 9{,}94 - 2{,}26 \sum \sigma$$

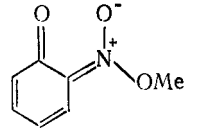
где $\Sigma\sigma$ — сумма индивидуальных значений σ-констант заместителей. Это выражение дает удовлетворительный результат только в том случае, если влияние электронных факторов превалирует при определении кислотности; вносить же свой вклад могут и другие факторы. Так, стерические факторы могут снижать кислотность (стерическое ослабление сольватации); фенолы с объемистыми заместителями в *пара*-положении обычно растворяются только в горячей концентрированной щелочи, в то время как фенолы с большими группами в *орто*-положении вообще не растворяются в водной щелочи. Некоторые из таких фенолов («криптофенолы») удается растворить в среде с более сильной основностью (например, щелочь Кляйзена, 35%-ный раствор KOH в 20%-ном водном метаноле). Очень большие заместители в *орто*-

положении могут понижать скорость депротонизации до исчезающе малой величины, например, 2,4,6-три-*трет*-пентилфенол не реагирует даже с натрием в жидком аммиаке. Имеются некоторые данные, что кислотность фенолов в состоянии электронного возбуждения более высока [6].

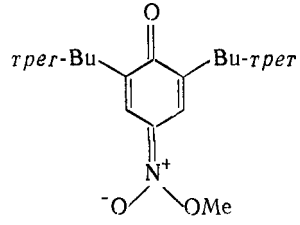
Значения pK_a *п*-фтор-, *п*-хлор, *п*-бром- и *п*-иодфенолов составляют 9,95; 9,38; 9,36 и 9,31 соответственно. Трихлор и трибромфенолы обладают достаточной кислотностью для разложения карбонатов щелочных металлов, а пентахлорфенол (pK_a 5,26) можно титровать стандартным раствором щелочи в присутствии тимолового голубого. Пентафторфенол (pK_a 5,5) является несколько более слабой кислотой, чем пентахлорфенол. Полезные данные о силе кислотности приведены Альбертом и Серджентом [7]. Нитрофенолы обладают значительно большей кислотностью, чем алкилфенолы; для фенола, 2-нитрофенола, 2,4-динитрофенола и 2,4,6-тринитрофенола величины pK_a составляют соответственно 9,94; 7,23; 4,01 и 0,71. Соли нитрофенолов имеют более интенсивную окраску, чем соответствующие нитрофенолы, этот эффект обычно связывают с резонансными хиноидными формами, как в случае (**14**). Для подтверждения этого были получены два ряда эфиров некоторых нитрофенолов; например 2-нитрофенол дает почти бесцветный О-метиловый эфир и темно-желтый неустойчивый азохиноидный эфир (**15**); *п*-азохиноидный эфир (**16**) был получен в виде твердого вещества оранжевого цвета [8а]. Причины, по которым *мета*-нитрофенолы также образуют окрашенные соли, менее понятны [8б].



(14)



(15)



(16)

Другие заместители с — *М*-эффектом могут приводить к аналогичному усилению кислотных свойств; так *п*-гидроксиацетофенон или *п*-гидроксибензальдегид — более сильные кислоты, чем фенол. Однако в *орто*-изомерах, например в салициловом альдегиде (*о*-гидроксибензальдегид), функциональные группы образуют водородную связь, поэтому протон отщепляется относительно

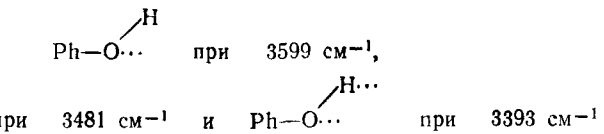
медленно. Хотя салициловый альдегид дает устойчивую натриевую соль желтого цвета, он весьма слабо экстрагируется водной натриевой щелочью из эфира.

Метокси- и аминогруппы понижают кислотность фенола; для *п*-метоксифенола величина pK_a составляет 10,21, а для *п*-аминофенола — 10,3. *п*-Аминофенолы ведут себя как слабые основания (величина pK_b для *п*-аминофенола равна 5,5), давая соли с минеральными кислотами. Двухатомные фенолы являются несколько более слабыми кислотами, чем фенол; 1,2-, 1,3- и 1,4-дигидроксибензолам соответствуют следующие величины pK_a (первичная диссоциация): 9,25; 9,20 и 9,91. В этот эффект вносит вклад стабилизация аниона водородной связью.

(2) Спектральные характеристики фенолов

Введение гидроксильной группы в бензольное кольцо сдвигает полосы поглощения в УФ-спектрах в длинноволновую область и усиливает их; фенол поглощает в области 210,5 (ε 6200) и 270 (ε 1450) нм. Исследовано влияние заместителей и растворителя на положение этих максимумов [9а]. В основной среде для растворов фенолов отмечен батохромный сдвиг; подобный сдвиг оказывается полезным для установления фенольной структуры и применяется при анализе [9б]. Ряд реакций фенолов используют для получения продуктов, поглощающих в видимой области; они могут применяться для качественного определения фенолов, а в некоторых случаях и для количественного анализа. Так, фенол окрашивает нейтральный раствор хлорида железа(III) в зеленовато-голубой цвет (красно-фиолетовый с феноламн, содержащими *орто*-карбонильную группу), а раствор нитрата ртути в азотной кислоте — в красный цвет (проба Миллона). Для фенолов, не содержащих заместителей в *пара*-положении, применяют реагент Гиббса (2,6-дихлорхинон-4-хлоримин). Для количественных определений можно использовать сочетание с ионами диазония и реакцию с антипирином; подробности можно почерпнуть в работах Файгля [10а] и Цвейга [10б].

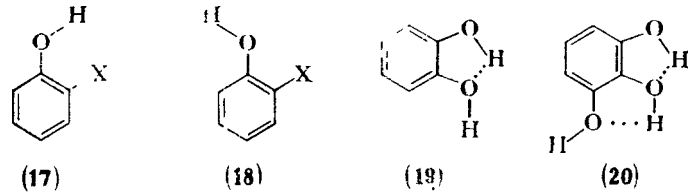
ИК-спектры фенолов интересны главным образом для обнаружения водородных связей; по этому вопросу имеется обзор [11]. Собственно фенол в четыреххлористом углероде дает характеристическую полосу мономера ν_{OH} при 3611 $см^{-1}$ и различные колебания, относящиеся к межмолекулярным водородным связям.



Значения ν_{OH} фенолов как доноров водородной связи были измерены по отношению к различным акцепторам, причем $K_{ассоциации}$

и ν_{OH} могут коррелировать. В качестве акцепторов могут служить как π-электроны ароматического кольца [12а], например в 2-гидроксибифениле, так и π-электроны олефиновой двойной связи [12б].

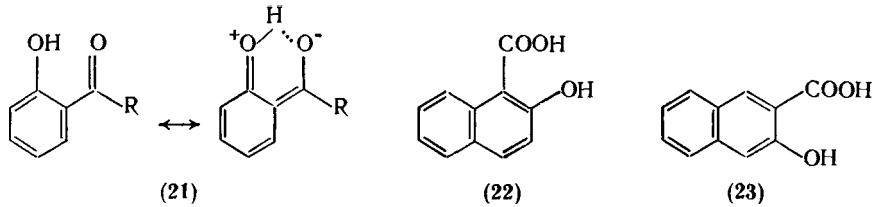
2-Замещенные фенолы существует в виде *s-цис*- (**17**) и *s-транс*- (**18**) изомеров [13а]. В случае объемистых заместителей в положении 2 предпочтительной является *s-транс*-конформация. Даже в случае 2,6-ди-*трет*-бутилфенола гидроксильная группа находится в плоскости ароматического кольца. Если заместитель представляет собой акцептор протона, то образование внутримолекулярной водородной связи приводит к преимущественной *s-цис*-конформации: пирокатехин (**19**) имеет 2 полосы поглощения приблизительно равной интенсивности при 3618 $см^{-1}$ (НО-группа, в которой атом кислорода является акцептором при образовании водородной связи) и при 3570 $см^{-1}$ (НО-группа в качестве донора). 1,2,3-Триол пирогаллол (**20**) существует предпочтительно в изображенной конформации с двумя внутримолекулярными водородными связями Внеплоскостные деформационные колебания НО-группы (ν_{OH}) найдены в области 300—860 $см^{-1}$ [13б]; более сильные водородные связи проявляются при более высоких ν_{OH}. Общая корреляция между прочностью внутримолекулярных водородных связей типа OH···X и OD···X отсутствует; последняя может быть либо прочнее, либо слабее в зависимости от особенностей геометрии.



(17) (18) (19) (20)

Если в *орто*-положении молекулы фенола присутствует карбонильная группа, то возникает прочная водородная связь, и полоса поглощения ν_{OH} существенно сдвигается, приблизительно на 350—500 $см^{-1}$ (в сторону уменьшения волновых чисел), и сильно уширяется. Образуется шестичленное «хелатное» кольцо; сила (прочность) водородной связи оценивается путем измерения энтальпий образования, например для *о*-гидроксибензойной кислоты эта величина составляет — 20,9 кДж·моль$^{-1}$. Здесь добавляется и вклад резонансных форм, таких как (**21**). В этих случаях прочность водородной связи зависит от порядка π-связи между С-1 и С-2. Это следует из химических данных, однако также показано, что, например, энтальпии образования водородных связей в гидроксинафтойных кислотах (**22**) и (**23**) равны соответственно —30,8 и —20,4 кДж·моль$^{-1}$. Степень фиксации связей в производных нафталина соответствует указанному в формулах (**22**) образует

заметно более прочную водородную связь, поскольку связь С-1—С-2 имеет более выраженный π-характер.



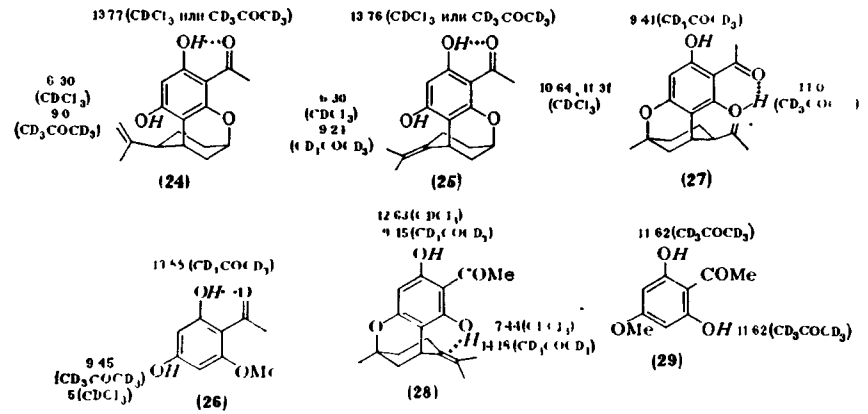
(21) (22) (23)

Заместители в положении 3 в 1-гидрокси-2-карбониларенах повышают прочность водородной связи за счет приближения карбонильной группы к гидроксильной. Однако подобного рода действие в случае объемистых заместителей может вытеснить карбонильную группу из плоскости кольца и ослабить водородную связь.

Химические сдвиги ароматических протонов в спектрах ПМР подробно рассмотрены во многих работах, посвященных спектроскопическим методам. В простых фенолах и их производных значения химических сдвигов могут быть объяснены, исходя из электронных свойств заместителей. Так, введение в молекулу бензола гидроксильной или алкоксильной группы приводит к заметным сдвигам сигналов протонов в *орто-* и *пара*-положениях в сторону сильных полей: в случае НО-группы Δ_o, $\Delta_м$, $\Delta_п$ составляют соответственно —0,49; —0,13 и —0,20 млн$^{-1}$ (относительно бензола при δ 7,27 в дейтерохлороформе). В случае метоксильной группы соответствующие сдвиги равны —0,46; —0,10 и —0,41. Ацилирование уменьшает электронную плотность в кольце; для группы OCOR значения $\Delta_{o,\,м,\,п}$ составляют приблизительно —0,2; +0,1 и —0,2. Ацетилирование фенольной гидроксильной группы приводит, следовательно, к сдвигу сигнала протона в *орто*-положении в сторону слабых полей на 0,2—0,5 млн$^{-1}$ [14].

В сложных фенолах при этерификации гидроксильных групп в силу пространственной анизотропии может иметь место изменение химических сдвигов других структурных единиц. Так, сложные проблемы ориентации в фенольных хроменах могут быть иногда решены на основании таких данных [15]. Сдвиги, вызываемые растворителем, также представляют ценность при исследовании структуры [16а], например, сигналы протонов метоксигруппы, находящейся в *орто*-положении к ароматическому атому водорода, при замене хлороформа на бензол сдвигаются в сторону сильных полей на ≈0,3—0,5 млн.$^{-1}$, если метоксигруппа является главным центром сольватации. Изменения химических сдвигов, вызываемые влиянием растворителя, были изучены в ряде случаев для различных групп, содержащих протоны [16], и обстоятельно обсуждены Между протонами метоксигруппы и ароматическими протонами, находящимися в *орто*-положении, имеет место слабое

спин-спиновое взаимодействие (пять связей); наблюдается также взаимодействие ($J < 1$ Гц) между ароматическими протонами и протонами метильной или метиленовой группы, присоединенной к кольцу [17]. Между ароматическими протонами, находящимися в *орто*-положении к гидроксильной [18б] или метоксильной [18а] группе, и этими группами наблюдается значительный ядерный эффект Оверхаузера. Фенолы, содержащие одну гидроксильную группу, обладают вполне определенным центром связывания с ионами лантанидов; проанализированы вызываемые этим изменения химических сдвигов [19]. Сигнал протона гидроксильной группы в спектре ПМР может находиться в довольно широком диапазоне; величина химического сдвига сильно изменяется в зависимости от температуры, концентрации, значения pH и растворителя; сигналы часто бывают уширенными, что может приводить к трудностям при их отнесении. В дейтерохлороформе гидроксильные группы, не участвующие в образовании прочной водородной связи, проявляются в области δ 4,5—7,5, группы, образующие хелатные комплексы,— в более слабом поле: до ≈14,5 млн.$^{-1}$. В последнем случае сигналы обычно имеют острую форму. В дейтероацетоне или дейтеродиметилсульфоксиде образование водородных связей с растворителем приводит к появлению еще более острых сигналов в более узкой области. Отклонения, которые могут наблюдаться в случае сложных фенолов, можно наглядно проиллюстрировать на примере данных по сдвигам протонов гидроксильных групп в двухатомных фенолах (24)—(29) [20].



(24) (25) (27)

(26) (28) (29)

Представители 2,4-дигидроксипроизводных (24)—(26) обладают гидроксильной группой при С-2, способной образовывать хелатный комплекс; эта группа дает сигнал при ≈δ 13,8 как в дейтерохлороформе, так и в дейтероацетоне, т. е. внутримолекулярная водородная связь с карбонильной группой является более прочной, чем с молекулами растворителя. Гидроксильная группа при С-4 дает в дейтерохлороформе сигнал около δ 6,3, который сдвигается

до $\approx\delta$ 9 в растворителях кетонной природы в силу межмолекулярных взаимодействий. В изомерной серии в спектре (**29**) наблюдаются эквивалентные протоны гидроксильных групп за счет относительно быстрого вращения ацетильной группы между эквивалентными конформациями. В дейтерохлороформе (**27**) дает два сигнала с промежуточными значениями химических сдвигов, что является следствием равновесия между двумя неэквивалентными конформациями, образующимися при повороте ацетильной группы, однако в дейтероацетоне водородная связь наиболее прочна в одной из конформаций; химические сдвиги здесь близки к таковым для изомера (**24**). Значения для (**28**) в дейтероацетоне близки к аналогичным значениям для (**27**), однако спектры, полученные в дейтерохлороформе, позволяют предположить образование слабой водородной связи между гидроксильной группой при С-6 и соседней тризамещенной π-связью; гидроксильная группа при С-2 связана с карбонильной группой, поэтому конформационная свобода здесь снова ограничена.

В последние годы широко доступными стали также данные спектров ^{13}С-ЯМР фенольных соединений, причем сделаны довольно ценные обобщения, например Стозерсом [21а] и Леви и Нельсоном [21б]. Отобраны значения химических сдвигов, вызываемых заместителями в производных бензола; для НО-группы $\Delta_{o,м,п}$ составляют соответственно —12,7; +1,4 и —7,3, тогда как для МеО-группы соответствующие сдвиги составляют —14,4; +1,0 и —7,7. Эти значения аддитивны и удивительно удобны при интерпретации спектров ^{13}С-ЯМР сложных фенольных молекул (см., например, [21в] и ссылки, приведенные в этой работе). Сравнительно немногочисленны данные, опубликованные о временах релаксации ядер ^{13}С, однако такие измерения представляют значительную ценность. Изучено также расщепление ^{13}С—^{1}Н с участием протонов хелатированных гидроксильных групп [22].

4.2.1.3. Общие химические свойства

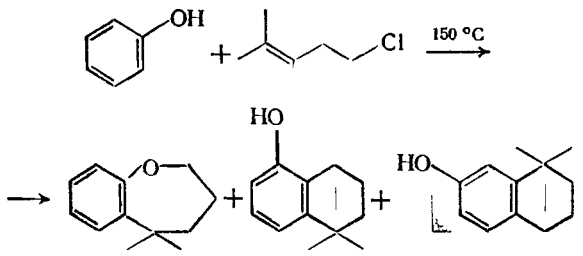
В разд. 4.2.3 химия фенолов обсуждается в деталях, поэтому здесь будут затронуты только общие вопросы реакционной способности этой группы соединений. В химии фенолов доминирует нуклеофильность системы и определяющей является ее склонность вступать в реакции с широким кругом электрофилов. Как нейтральные, так и ионизованные фенолы являются амбидентными нуклеофилами и могут реагировать по О- или по С-центрам с нейтральными или положительно заряженными электрофилами.

Амбидентный ион феноксида привлекает к себе пристальное внимание. Данные спектроскопии ^{1}Н-ЯМР показывают, что простые феноксиды натрия в метаноле несут по меньшей мере 10% отрицательного заряда на *орто*- и *пара*-атомах углерода. В спектрах ^{1}Н-ЯМР сигналы протонов у атомов углерода в *пара*-положении заметно сдвигаются в сторону сильных полей; этот эффект *орто*-протонов частично нейтрализован за счет дезэкранирования противоионов и/или в силу образования водородной связи с молекулами растворителя. Добавление диметилсульфоксида уменьшает эти нейтрализующие эффекты, в результате чего наблюдается сильный сдвиг сигналов *орто*-протонов в сторону сильных полей [23]. Имеется обзор по алкилированию бидентатных ионов феноксида [24а], причем исследовано множество факторов, оказывающих влияние на ход этого процесса [24]. Эти факторы сходны с аналогичными при алкилировании и ацилировании β-дикарбонильных соединений. Преимущественное С-алкилирование обычно наблюдается в случае сильно сольватированного арилоксида, например в воде или фторалканолах, при действии тесной ионной пары и при алкилировании мягкими электрофилами; важную роль может играть сольватация уходящей группы. О-Алкилирование преобладает при наличии несольватированного арилоксида, но сольватированного противоиона или при действии свободных ионных пар. Такие растворители, как ДМСО и ДМФ, жесткие электрофилы, и перевод противоионов металлов в комплексы с краун-эфирами способствуют О-алкилированию.

Для β-нафтоксида натрия характерно более сбалансированное соотношение между С- и О-алкилированием, чем для феноксида натрия: бензилирование первого бромистым бензилом дает 95% О-бензилового эфира в ДМСО и до 85% С-бензилового эфира в 2,2,2-трифторэтаноле. Эти обобщения могут оказаться неприложимыми к гетерогенному алкилированию.

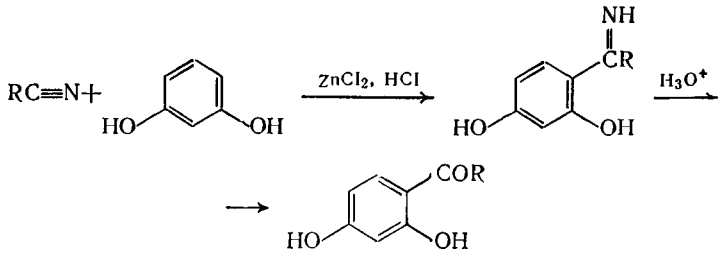
Нейтральные молекулы фенолов могут также проявлять амбидентную нуклеофильность. В уравнении (2) показана реакция между фенолом и 2-метил-5-хлорпентеном-2 (при 150 °С). Продукты этой реакции образуются как в результате С-, так и О-алкилирования [25].

Общее мезомерное повышение способности к электрофильному замещению в ароматическом кольце, вызываемое гидроксильной группой (*орто*/*пара*-ориентация), приводит к легкому протеканию реакции со слабыми электрофилами; для двух- и полиатомных фенолов это повышение реакционной способности еще более выражено. В силу этого некоторые классы электрофильных реакций в большой степени ограничиваются фенольными субстратами. Например, реакция Губена-Геша [схема (3)], включающая образование электрофильного иона иминия из нитрилов при кислотном



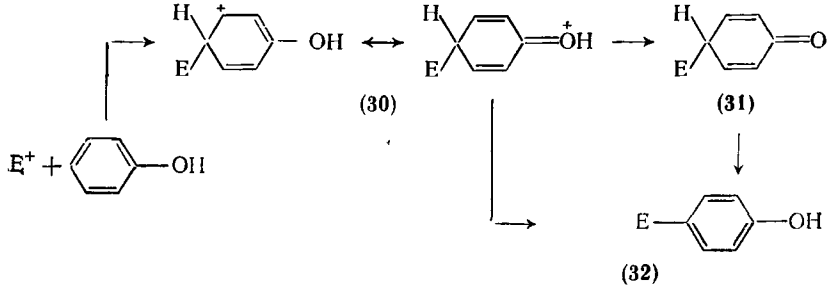
(2)

катализе, имеет практическое значение только в случае реакционноспособных фенолов. Аналогичным образом, резорцины и флороглюцины (1,3-ди- и 1,3,5-тригидроксибензолы) могут быть замещены при действии электрофильных атомов углерода в реакциях с α,β-ненасыщенными альдегидами и даже ацеталями при катализе пиридином.



(3)

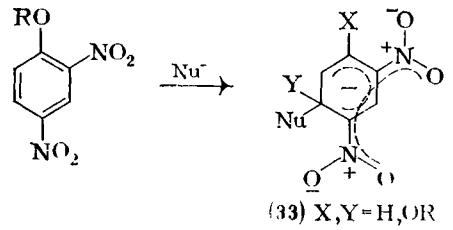
Две другие особенности (помимо повышенной реакционной способности) отличают реакции фенолов от сходных реакций других ароматических соединений. Во-первых, соотношение *орто/пара*-продуктов часто бывает большим, т. е. продукты *орто*-замещения довольно часто преобладают (это может быть следствием наличия водородной связи и/или координации атома кислорода с участвующими в реакциях кислотными катализаторами). И, во-вторых, интермедиат (**30**), образующийся в результате присоединения электрофила (показано только *пара*-замещение) к фенольному ядру [схема (4)], может терять протон, связанный с атомом углерода, с образованием фенольного продукта (**32**) непосредственно или же может терять протон, связанный с атомом кислорода с образованием диенона (**31**) в качестве второго интермедиата; (**31**) может далее таутомеризоваться в (**32**). Если таутомеризация блокирована, то диеноновые продукты можно выделить.



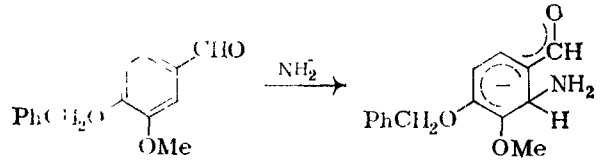
(4)

Нуклеофильное замещение простых фенолов неизвестно, однако для некоторых замещенных производных это важная реакция. Так, нитрофениловые эфиры служат эффективными акцепто-

рами нуклеофилов; соединения типа (**33**), называемые «комплексами Мейзенгеймера», вкратце описаны ниже в разделе «нитрофенолы», хотя аналогичное поведение возможно и для других фенольных соединений с —*M*-заместителями, например для альдегида (**34**).

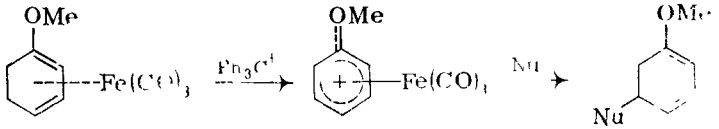


(**33**) X,Y=H,OR



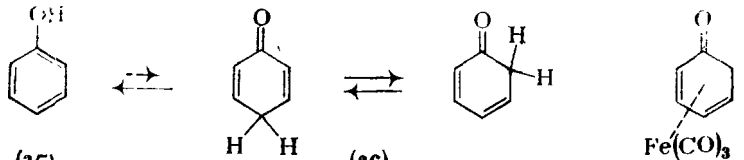
(**34**)

В интересном варианте обратной реакционной способности фенолы могут подвергаться нуклеофильной атаке непрямым путем через восстановление по Берчу их метиловых эфиров до метоксициклогексадиенов-1,4. Аддукты с трикарбонилжелезом могут окисляться трифенилметил-катионом с образованием стабилизованных карбениевых ионов, которые далее могут улавливать прибавленный нуклеофил. Продуктами здесь служат замещенные дигидрофениловые эфиры, которые потенциально могут подвергаться ароматизации. Эта последовательность [26] кратко показана на схеме (**5**).



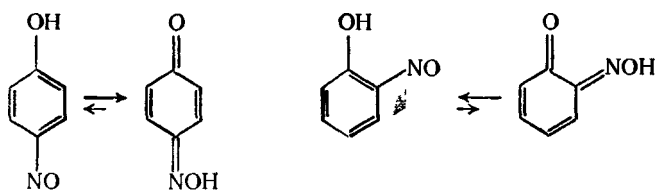
Простые фенолы существуют исключительно в енольной форме (**35**), поскольку таутомерия в кетонные формы (**36**) сопровождается уменьшением резонансной энергии примерно на 146 кДж·моль$^{-1}$. Диеноновый таутомер фенола выделен в виде комплекса с трикарбонилжелезом (**37**) и в кислом растворе дает

2,4-динитрофенилгидразон. Он получен непрямым путем из анизола.



(35) (36) (37)

Некоторые фенолы с сильными электроноакцепторными группами в *орто-* или *пара*-положении могут существовать в виде равновесной смеси таутомеров, например *п*-нитрозофенол (38) и оксим *п*-бензохинона дают около 80% хиноидной формы (по данным спектроскопических измерений [27]); для *орто*-изомера (39) предпочтительной является фенольная форма.

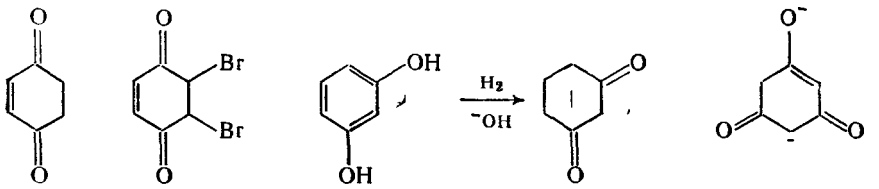


(38) (39)

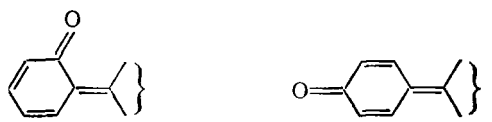
Для двухатомных фенолов характерна более выраженная тенденция к кетонизации, чем для фенола, вследствие более низкого барьера энергии между формами. Нет данных о сколько-нибудь больших концентрациях кетоформ в растворах гидрохинонов (1,4-дигидроксибензолов), хотя и был получен дикетон (40); в твердом состоянии он стабилен при 0 °С в течение длительного времени. Перегруппировка в гидрохинон в апротонных растворителях протекает медленно, однако в протонной среде она идет быстро и необратимо; стабильность (40), следовательно, определяется не термодинамическими, а кинетическими факторами [28]. Дибромкетон (41) можно получить путем присоединения брома к *п*-бензохинону; еиолизация (41) также протекает необратимо. Существуют веские данные в пользу того, что в случае *м*-двухатомных фенолов *оксо*-формы, которые не удается выделить, служат интермедиатами во многих реакциях, особенно в основной среде; например, как известно, резорцин при гидрировании в щелочных растворах дает циклогександион-1,3 (42).

1,3,5-Тригидроксибензол (флороглюцин) существует в енольной форме [29], однако его дианион (43) присутствует предпочтительно в оксоформе; в его спектре ^{1}H-ЯМР имеются сигналы олефи-

новых и метиленовых, но не ароматических протонов. Это изменение структуры приводит к значительному увеличению второй константы кислотной диссоциации флороглюцина по сравнению с другими двух- и трехатомными фенолами. Для флороглюцина, как и для резорцина, характерны многие реакции, типичные для кетонов.



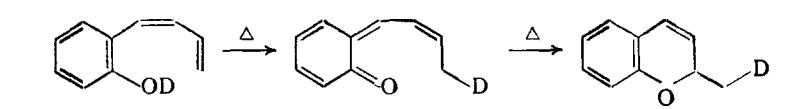
(40) (41) (42) (43)



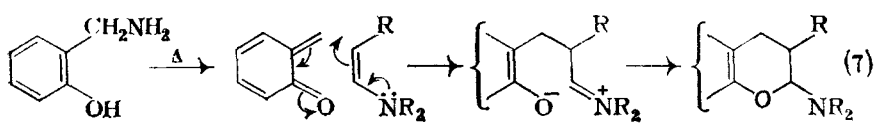
(44) (45)

Большинство фенолов могут участвовать в процессах обмена на изотоп ^{18}O [30]; дейтерирование/тритиирование *орто-* и *пара*-протонов может достигаться при обмене, катализируемом основанием [31].

Одной из ветвей химии фенолов, которую следует отметить, является образование хинонметидов из алкилфенолов; известны *орто-* (44) и *пара-* (45) формы. Они могут быть получены по различным реакциям, включая окисление (см. разд. 4.2.3.2), прототропные сдвиги и 1,4-элиминирование. Здесь нет возможности дать полный обзор; примерами служат фотоенолизация [32] *о*-ацилфенолов, термически разрешенные прототропные сдвиги, например 1,7-сдвиг в схеме (6) [33], и элиминирование из фенольных оснований Манниха [34] {схема (7)}; приведенные схемы иллюстрируют и различные дальнейшие превращения хинонметидов. Другие примеры будут приведены далее в тексте.



(6)



(7)

4.2.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ФЕНОЛОВ

4.2.2.1. Методы, включающие замещение гидроксид-анионом

(1) Фенолы из арилгалогенидов

Это важный промышленный метод получения фенола. В непрерывном процессе, разработанном Дау, хлорбензол гидролизуют 10—20%-ным водным гидроксидом натрия при 350—400 °C под давлением [35а]. В родственном методе Рашига фенол получают путем пропускания бензола, воздуха и хлорида водорода через катализатор, состоящий из алюминия, меди и гидроксида железа при температуре около 200 °C. При этом протекает двухстадийная реакция [схема (7а)].

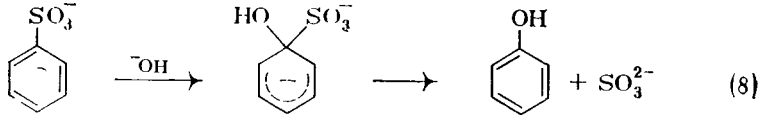
$$C_6H_6 + HCl + {}^1/_2O_2 \longrightarrow C_6H_5Cl + H_2O \longrightarrow C_6H_5OH + HCl \qquad (7a)$$

Хлорид водорода, образующийся на второй стадии, вновь возвращается в реакцию [35б].

Арилгалогениды с электроноакцепторными группами в *орто-* или *пара*-положении (главным образом NO_2) относительно легко реагируют с ионами гидроксида или алкоксида с образованием фенолов или их эфиров [36].

(2) Фенолы из сульфоновых кислот

Сплавление аренсульфоновой кислоты со щелочью при температуре около 300 °C в общем случае с хорошим выходом дает соответствующий фенол. Эта реакция представляет собой простой случай ароматического замещения [37а], как показано на схеме (8). Типичная методика описана Хартманом [37б]. Арилсульфоны ведут себя сходным образом [37в].



(8)

(3) Фенолы из солей диазония

Гидролиз солей арендиазония в кислотном растворе можно рассматривать как редкий пример S_N1-реакции с участием арилкатиона [38], который быстро присоединяет воду [схема (8а)].

$$ArN_2^+X^- \xrightarrow[-N_2]{} Ar^+ + X^- \xrightarrow{H_2O} ArOH + HX \qquad (8a)$$

В щелочных условиях образующийся феноксид быстро конденсируется с непрореагировавшей солью диазония. Гидролиз сопровождается интересной перегруппировкой $ArN^+_*{\equiv}N \longrightarrow ArN^+{\equiv}N_*$ [38б.].

4.2.2.2. Окислительные методы

(1) Прямое окисление ароматического ядра

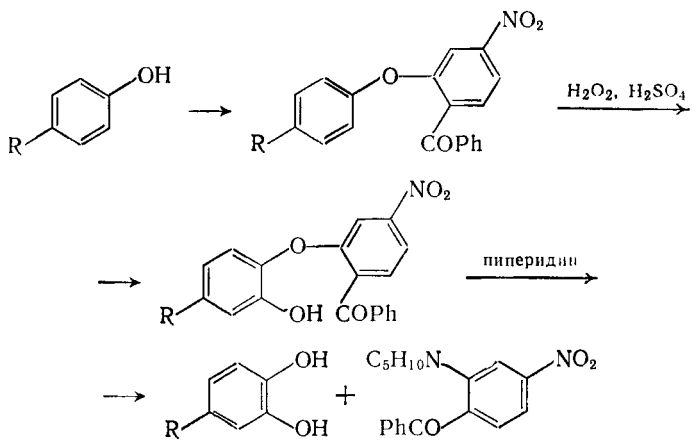
Кислород и множество пероксидных соединений используются для окисления аренов до фенолов. В присутствии кислых катализаторов эти реагенты часто могут действовать в качестве электрофилов (гетеролитический тип) или же они могут реагировать гомолитически с образованием радикалов кислорода. Здесь действуют обычные ориентирующие эффекты. Хотя для относительно простых фенолов известно большое количество реакций такого типа, применение их в синтезе сложных фенолов не нашло широкого распространения, поскольку ароматическое ядро в ряде случаев не является наиболее легко окисляемым центром субстрата и в связи с тем, что фенольные продукты сами могут иметь склонность к легкому окислению.

(а) Окисление кислородом. В газовой фазе бензол может быть окислен до фенола воздухом [39а], однако наилучшие выходы (40—60%) достигнуты при использовании атомарного кислорода и каталитических количеств иода или циклогексана. Соли меди и железа эффективно катализируют окисление воздухом в жидкой фазе. Так, фенол ($\approx$60%) получается из смеси бензола и водного сульфата меди [39б]. Более экономичный промышленный способ [40] включает последовательность бензол → → циклогексан → циклогексанол → фенол; водород, выделяющийся на стадии дегидрирования, можно использовать на стадии восстановления.

(б) Гидроксилирование. Свободнорадикальное гидроксилирование ароматических соединений представляет большой интерес в связи с биологическими процессами гидроксилирования; множество реагентов было использовано для имитации действия многофункциональных оксидаз. Эти методы обычно используют пероксид водорода с катализатором на основе переходного металла и «редокс-буфером», например $Fe^{2+} + H_2O_2$ (реагент Фентона), $Ti^{3+} + H_2O_2$, $Fe^{2+} + H_2O_2$ + катехин (реагент Гамильтона) или же используют кислород, например $O_2 + Fe^{2+}$ + аскорбиновая кислота + ЭДТА (реагент Уденфренда). Имеется обзор по общей и физической органической химии этих реагентов [41]. Синтетическая ценность таких систем ограничена низкими выходами образующихся *орто/пара*-продуктов. Тем не менее, ацетанилид гидроксилируют в *орто*-положение с выходом продукта 46% [42], а фенол получают из бензола с использованием системы $H_2O_2 + Fe^{2+} + Cu^{2+}$ с выходом 57% [43].

Радикальное гидроксилирование можно также проводить радиолитически [41б]. Из ^{14}C-бензойной кислоты получают изомерные ^{14}C-гидроксибензойные кислоты; эти изомеры находятся в равновесии в условиях проведения реакции, предположительно за счет валентной таутомерии. Теоретически возможно и фотолитическое гидроксилирование, поскольку вода гомолитически

диссоциирует при облучении светом с длиной волны менее 240 нм, однако до сих пор эта реакция не применялась, хотя пероксид водорода на свету превращает фенол в пирокатехин и гидрохинон [43]. Известно также электрофильное оксигенирование с использованием пероксида водорода в присутствии кислотного катализатора; оно находит применение для *орто*-гидроксилирования (контроль водородной связью) фенолов {схема (9)} [44].

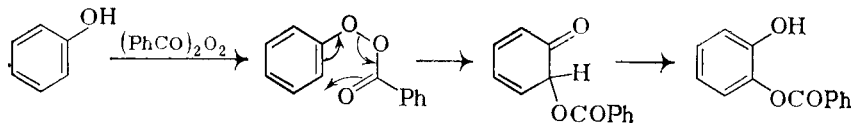


(9)

(в) Использование пероксидных соединений. Для гидроксилирования и ацилоксилирования могут использоваться такие вещества, как арилпероксиды, ароилпероксиды, аренсульфонилпероксиды, перкислоты и перэфиры. Одним из наиболее полезных реагентов является пероксиди(изопропилкарбонат) (*изо*-PrOCO)$_2$O$_2$, дающий прекрасные выходы в сочетании с незначительным протеканием побочных реакций. Этот реагент можно применять для электрофильного ацилоксилирования вместе с хлоридом алюминия: в случае толуола получается 52% *орто/пара*-продуктов (примерно 1 : 2), тогда как для анизола достигается 76% *орто/пара*-продуктов (1 : 4). Тот же пероксидикарбонат можно применять и для радикального замещения совместно с хлоридом меди при нагревании или с освещением для инициирования процесса; здесь также преобладают *орто/пара*-продукты. При термическом разложении *м*-нитробензолсульфонилпероксида в ароматических растворителях с хорошими выходами (55—70%) образуются сложные эфиры, из которых, естественно, легко могут быть получены фенолы; для этой реакции постулированы ионные интермедиаты [46]. Эффективным может быть и окисление перкислотами, в частности, трифторперуксусная кислота, одна или в присутствии трифторида бора, дает удовлетворительные выходы трифторацетатов фенолов [47] (например, 80% мезитола из мезитилена). Сходным

образом могут реагировать и смеси пероксида водорода и серной кислоты. Однако в обоих случаях жесткие кислотные условия могут вызывать перегруппировки, например при обработке трифторперуксусной кислотой из 1,2,3,4-тетраметилбензола получен 2,3,4,6-тетраметилфенол. При бензоилоксилировании действием пероксида бензоила бензоильная группа вводится главным образом в *орто*-положение к существующей гидроксильной группе, однако *пара*-продукты при этом могут образоваться за счет [3,3]-миграции ацилоксигруппы вокруг цикла диеноновых промежуточных соединений [48а]. Сходное поведение характерно и для других диацилпероксидов. Для объяснения преобладания (первоначального) *орто*-замещения предложен механизм, показанный на схеме (10) [48б].

(10)



(г) Окисление тетраацетатом свинца. Ацилоксилирование может также проводиться с использованием солей свинца(IV), например тетраацетата или тетратрифторацетата свинца, с умеренными выходами продуктов [49] (ср. разд. 4.2.3.2).

(д) Реакция Эльбса. Другим методом окисления, который может оказаться полезным при определенных обстоятельствах, является персульфатная реакция Эльбса [50], позволяющая вводить в фенол вторую гидроксильную группу в *пара*-положение или, если оно уже занято, в *орто*-положение. Для этой цели применяют персульфат калия в щелочной среде; кинетические исследования показали, что между анионами феноксида и персульфата протекает бимолекулярная реакция [50в]. Смеси персульфата калия и ацетата палладия позволяют проводить прямое ацетоксилирование; в присутствии 2,2′-бипиридила из хлорбензола,толуола и анизола получают *мета*-ацетоксипродукты с выходом около 60%.

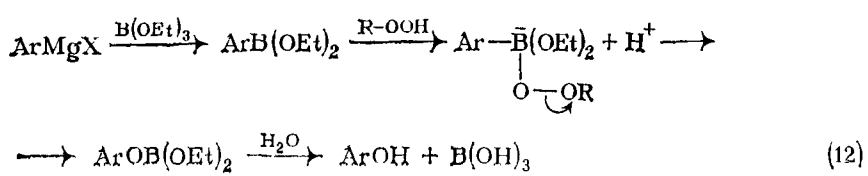
(2) Окисление через металлорганические интермедиаты

Аутоокисление арильного реагента Гриньяра или ариллития дает смесь продуктов, содержащую переменные количества фенола [51] {(схема (11)}:

$$ArLi + O_2 \longrightarrow Ar{-}OO{-}Li \xrightarrow{ArLi} 2ArOLi \xrightarrow{H_2O} 2ArOH \qquad (11)$$

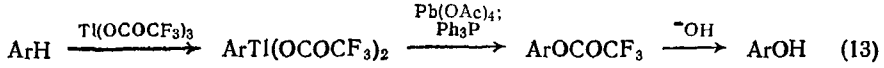
Более эффективно реагенты Гриньяра могут взаимодействовать с этилборатом; образующийся арилбориновый эфир можно окислить

до фенола пероксидом водорода или *трет*-бутилгидропероксидом {схема (12)} [52]. Более поздний метод состоит в легком



(12)

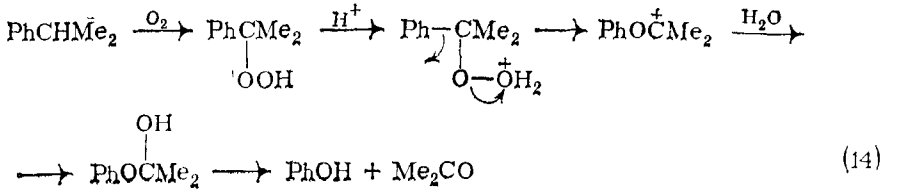
таллировании ароматических соединений трифторацетатом таллия(III) [53]; образующийся *бис*-трифторацетат арилталлия успешно превращается в арилтрифторацетат при обработке тетраацетатом свинца и трифенилфосфином {схема (13)}. Таким методом из толуола можно получить крезол с выходом 62%.



(13)

(3) Реакции, включающие миграцию арильного остатка к кислороду

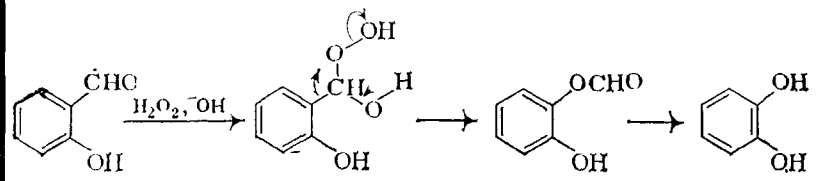
(а) Разложение гидропероксидов. Разложение кислотой бензильных гидропероксидов, производимых из алкилбензолов, дает с хорошими выходами фенолы. Индуцируемая протонами перегруппировка кумилгидропероксида при ≈50 °C служит экономичным промышленным способом получения фенола (ср. разд. 4.6.1.1) и ацетона в качестве главного полезного побочного продукта {схема (14)} [54].



(14)

(б) Реакция Дэкина. Окисление ароматических альдегидов пероксидом водорода в щелочных условиях приводит через перегруппировку к формиловым эфирам фенолов. Эта реакция эффективна для фенольных арилальдегидов, в частности для салицилового

альдегида [схема (15)], однако в других случаях может образовываться большое количество арилкарбоновой кислоты.



(15)

(в) Окисление по Байеру — Виллигеру. Окисление ароматических карбонильных соединений перкислотами служит хорошим методом получения фенолов [55]. Предпочтение отдается окислению кетонов, поскольку использование альдегидов связано с образованием нежелательных побочных продуктов. В комбинации с ацилированием эта реакция представляет собой ценный метод, позволяющий вводить гидроксильную группу в ароматическое кольцо. Так, сезамол (3,4-диметоксифенол), часто нужный в синтезе природных соединений, наиболее удобно получать этим методом из вератрола.

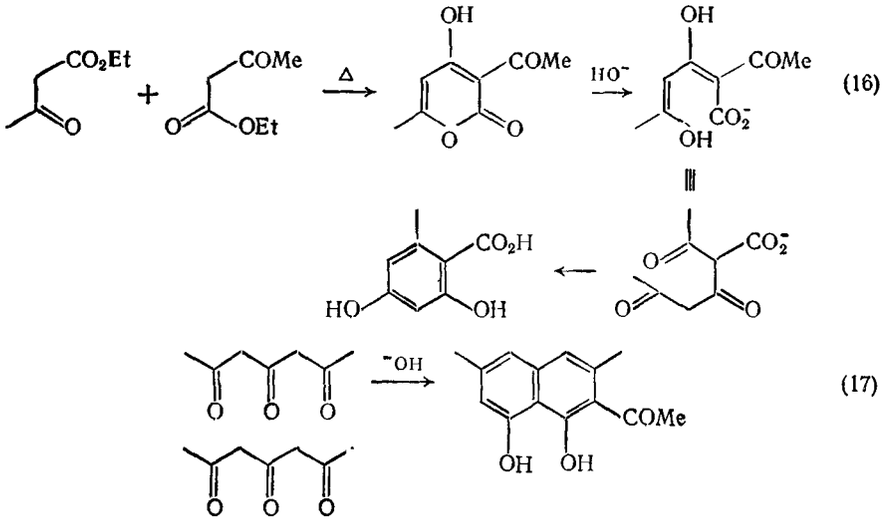
(г) Окислительное декарбоксилирование. Окислительное декарбоксилирование [56] ароматических кислот в присутствии солей меди (при 200—350 °C) дает фенолы или их эфиры в зависимости от используемого растворителя. Реакция используется для промышленного получения фенола из толуола через бензойную кислоту. Основные медные соли толуиловой и бензойной кислот при 200—220 °C дают соответствующие *о*-гидроксикислоты, которые при более высоких температурах быстро декарбоксилируются.

4.2.2.3. Синтез из алифатических предшественников

(1) Циклизации поли-β-кетонов

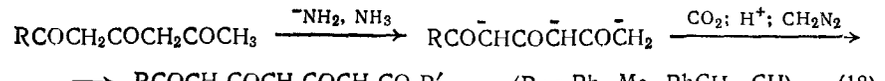
Биосинтетические пути кратко описаны в разд. 4.2.1.1; они были предвосхищены наблюдениями Колли [58], который при исследовании реакций поликарбонильных соединений открыл циклизации в ароматические продукты, что суммарно представлено на схемах (16), (17). Накопленные данные о правдоподобности поли-β-кетонного биосинтетического пути [2] к фенолам, в свою очередь, вызвали поток работ по дальнейшим аналогиям *in vitro*, которым посвящен обзор [59]. Главной проблемой в этих исследованиях является получение свободных поли-β-кетонов; большинство приемлемых методов было разработано Харрисом [60]; некоторые из ключевых стадий показаны на схемах (18), (19). Поли-β-кетокислоты или их эфиры могут циклизоваться различными путями в

соответствии с количеством и типом присутствующих функциональных групп; некоторые из таких циклизаций показаны в уравнениях (20)—(22) [61]. Трудности получения и выделения поли-β-кетокислот вызвали появление ряда чрезвычайно остроумных синтезов замаскированных поли-β-кетонов, которые могут циклизоваться в ходе удаления маскирующих группировок. Главными среди них являются пирон-полипироновые системы, разработанные Мани и Скоттом [62]; некоторые типичные примеры сборки, раскрытия цикла и рециклизации таких производных иллюстрируются схемами (23) и (24). Разработаны и другие подходы к синтезу защищенных поликетонов [63]; один из них, включающий использование изоксазолов [63а], показан на схеме (25):

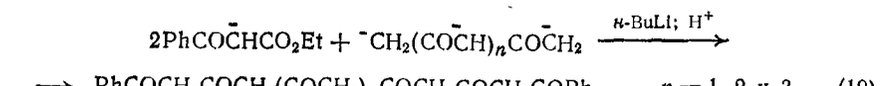


(16)

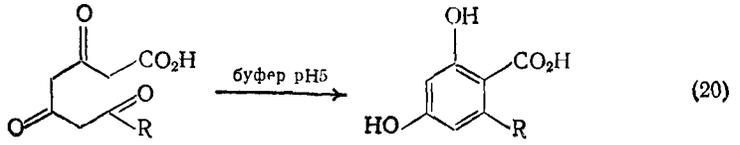
(17)



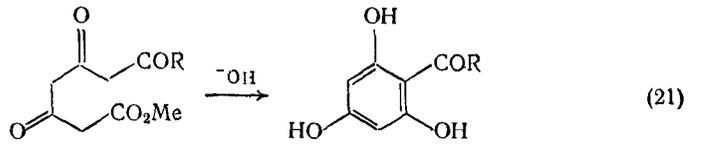
(18)



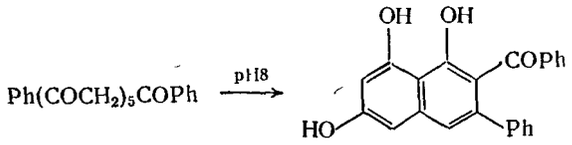
(19)



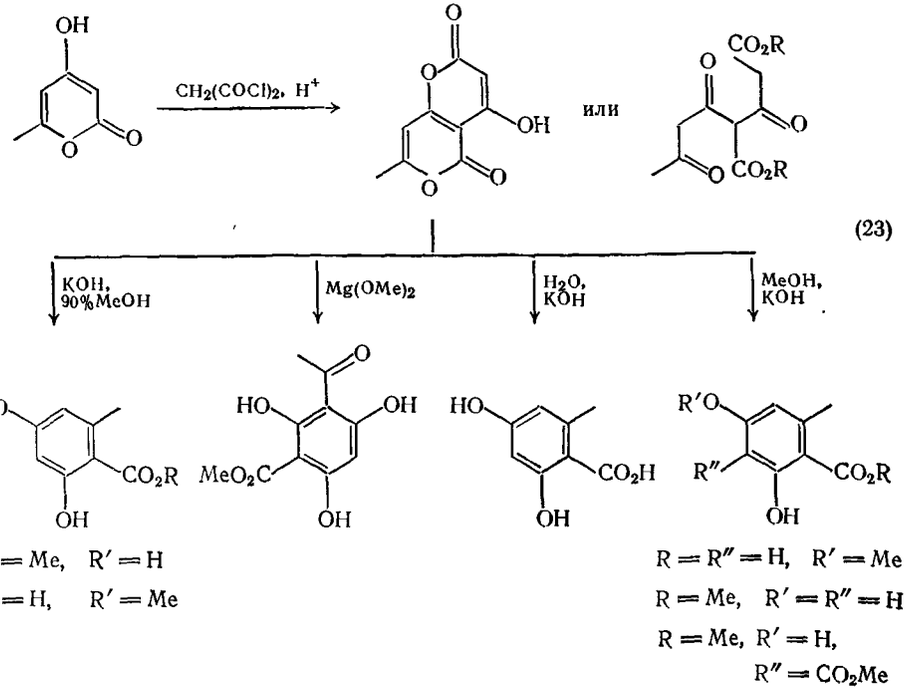
(20)



(21)



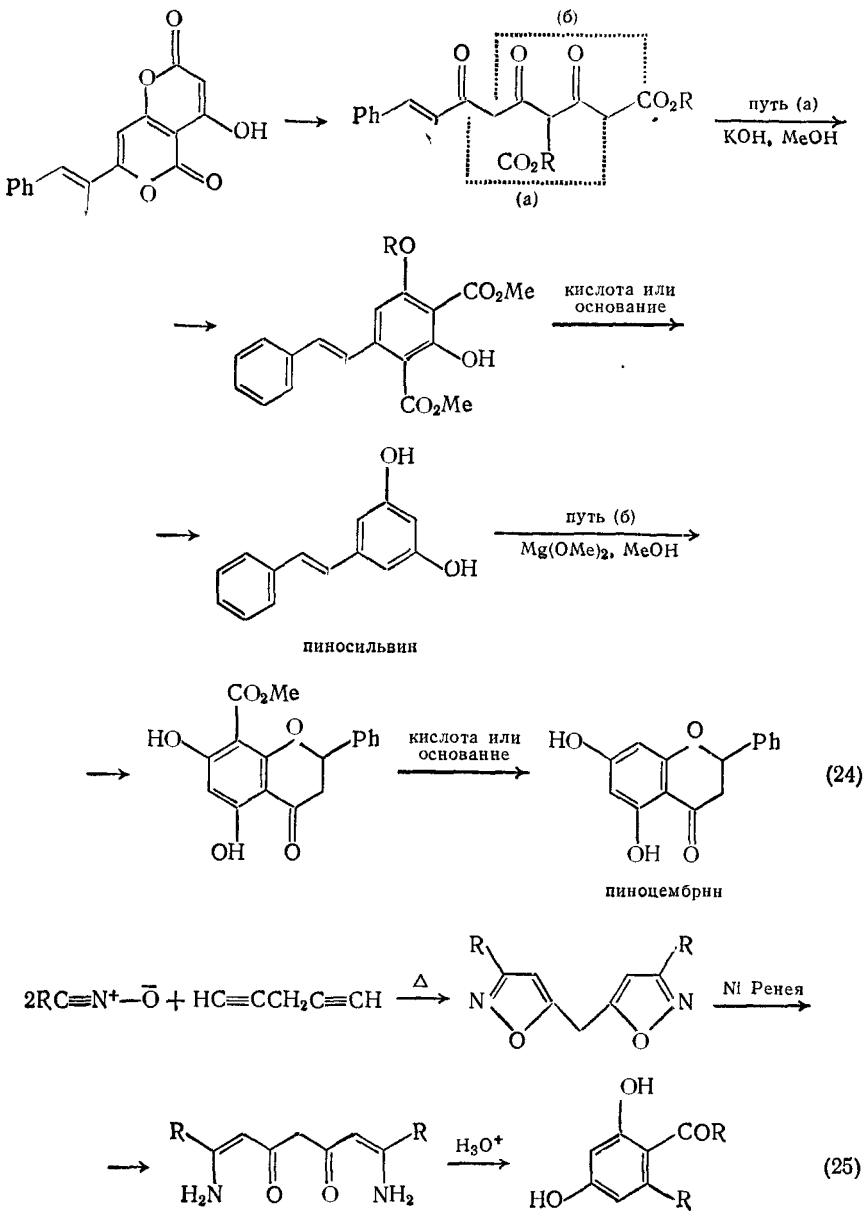
(22)

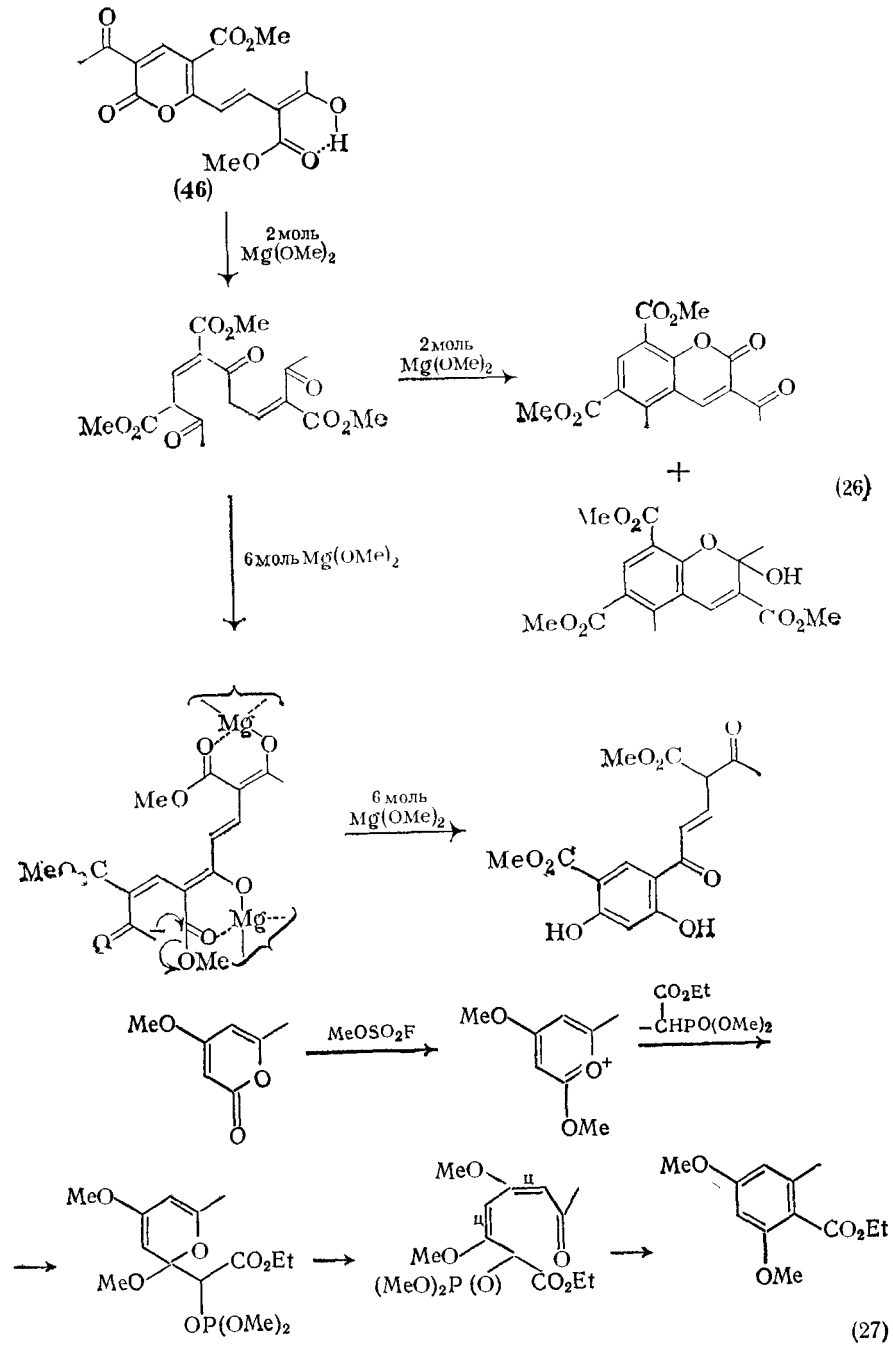


(23)

Ароматизация модельных систем производит определенное впечатление, однако нет причин удивляться тому, что в этом случае отсутствует та степень контроля, которая наблюдается в природе. Изучению подвергались различные факторы химического контроля. Так, образование хелатов с металлами может оказывать направляющее действие, как показано на примере реакции пирона (**46**) с избытком метоксида магния {схема (26)} [64]. Следует ожидать, что введение стратегических *цис*-двойных связей в циклизующуюся цепь также контролирует циклизацию; остроумная последовательность образования карбонильных групп в виде *цис*-эфиров енолов показана на схеме (27) [65]. Можно ожидать, что

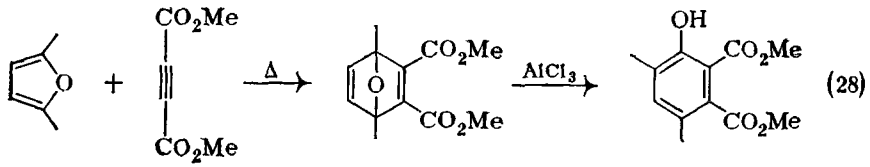
приложение этих принципов к более длинным цепям позволит сократить число возможных путей циклизации и добиться протекания реакции по нужному пути.



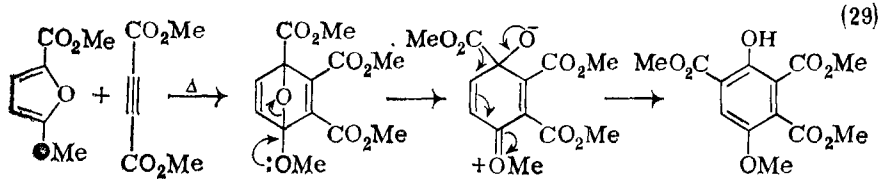


(2) Конструирование фенолов из двух субъединиц

Наиболее известные методы синтеза фенолов были описаны в разд. 4.2.2.1 и 4.2.2.2: они реализуются путем замещения и/или окисления предварительно полученного арильного кольца. Такие методы не позволяют получить некоторые фенолы определенного строения, в связи с чем в последнее время появились альтернативные стратегические подходы к созданию арильных колец с соответствующими кислородсодержащими функциональными группами из двух небензольных единиц. С этой точки зрения полезной оказалась реакция Дильса — Альдера; некоторые типичные реакционные последовательности на ее основе приведены на схемах (28), (29) [66].

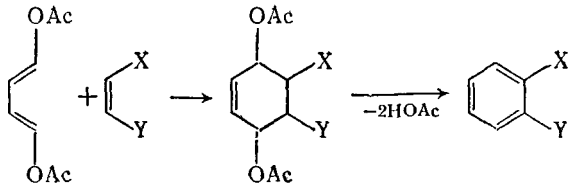


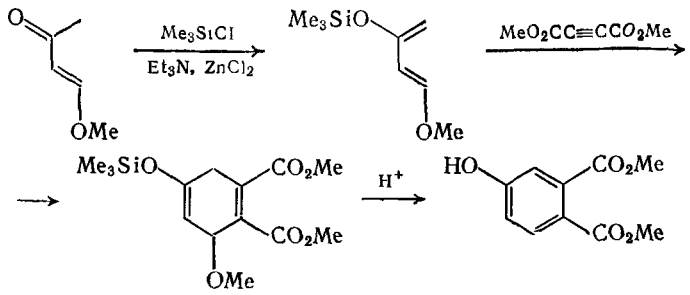
(28)



(29)

Енолацетат сукциндиальдегида реагирует при нагревании с различными диенофилами. При пиролизе продукта элиминируется уксусная кислота и образуется фенольное соединение {схема (30)} [67]. Разработаны различные методы ароматизации с сохранением кислородсодержащих функциональных групп. Получение фенолов с другими заместителями с помощью родственных реакций показано на схеме (31) [68].

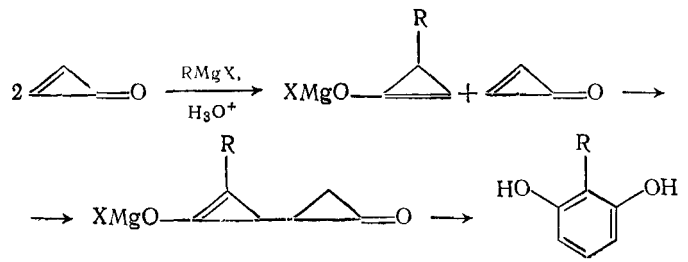




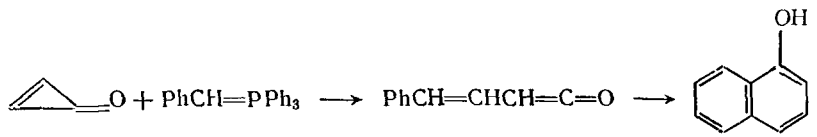
(31)

В более экзотических методах находит применение химия циклопропенонов [69]; некоторые возможности этого пути показаны на схемах (32), (33).

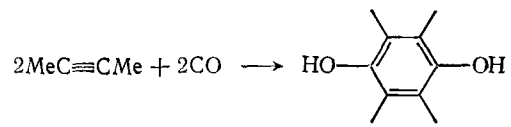
Реакции, подобные описанным, могут решать и ряд других задач, например таким способом можно вводить метку ^{13}C или ^{14}C в определенное положение ароматического ядра, что бывает необходимым при изучении механизма реакций или путей биосинтеза. Известно также множество других синтезов, например каталитическое карбонилирование алкилацетиленов [70] с образованием гидрохинонов [схема (34)] и самоконденсация диацетила в присутствии бисульфита натрия с получением 2,5-диметилгидрохинона.



(32)



(33)

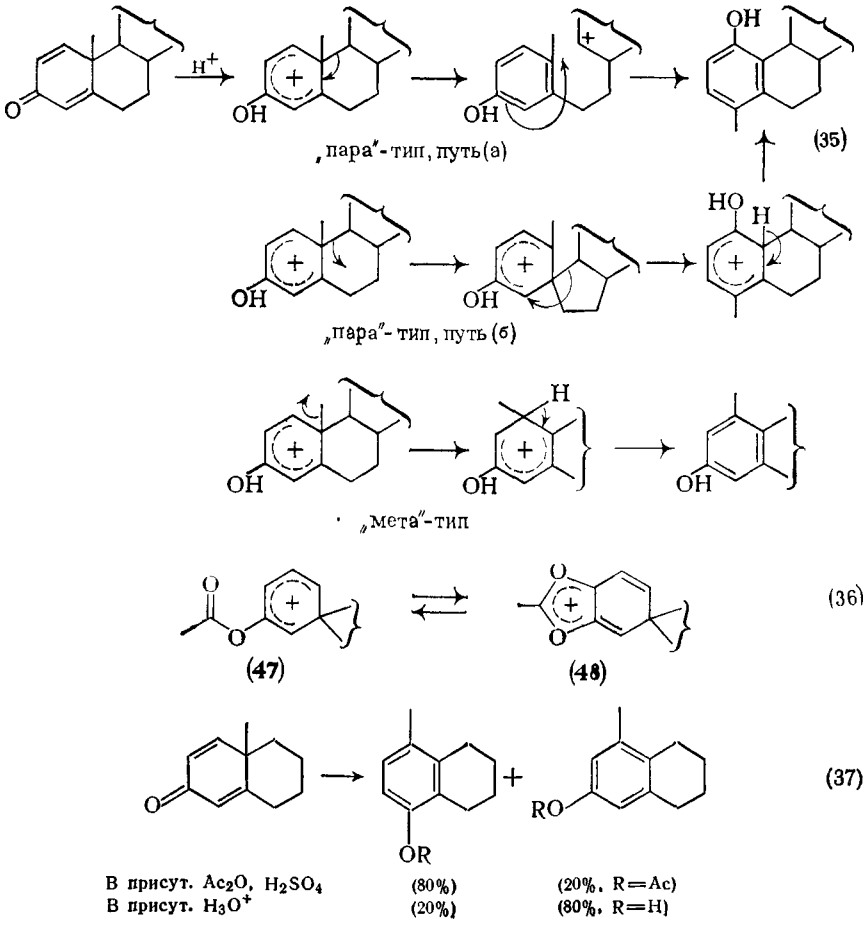


(34)

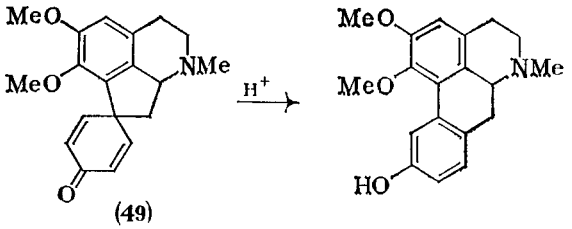
(3) Диенон-фенольная перегруппировка

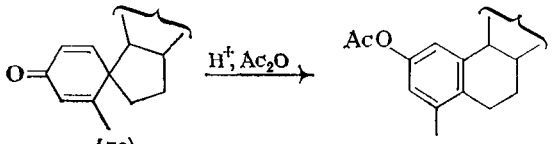
Циклогексадиеноны, предохраненные от ароматизации путем *гем*-дизамещения в кольце, можно получить с помощью функционализации циклогексанонов или же из фенолов путем С-замещения или окисления. Ароматизация таких диенонов должна включать

миграцию одного из *гем*-заместителей; эта реакция известна под названием диенон-фенольной перегруппировки. Известно множество примеров использования этой перегруппировки, причем ряд из них представляет исторический интерес в химии стероидов. На эту тему имеются обзоры [71]. Основные типы реакции и основные механизмы происходящих превращений представлены на схеме (35). Склонность к миграции является ключевой проблемой при выборе пути проведения реакции; следует учитывать зависимость от катализатора и растворителя, а также возможность существования равновесных форм. Например, при использовании в качестве катализатора уксусного ангидрида, способность ацетата участвовать в стабилизации карбениевого иона может иметь решающее значение, как в случае (47) ⇄ (48) в уравнении (36). Равновесие между альтернативными путями протекания прекрасно иллюстрирует уравнение (37).

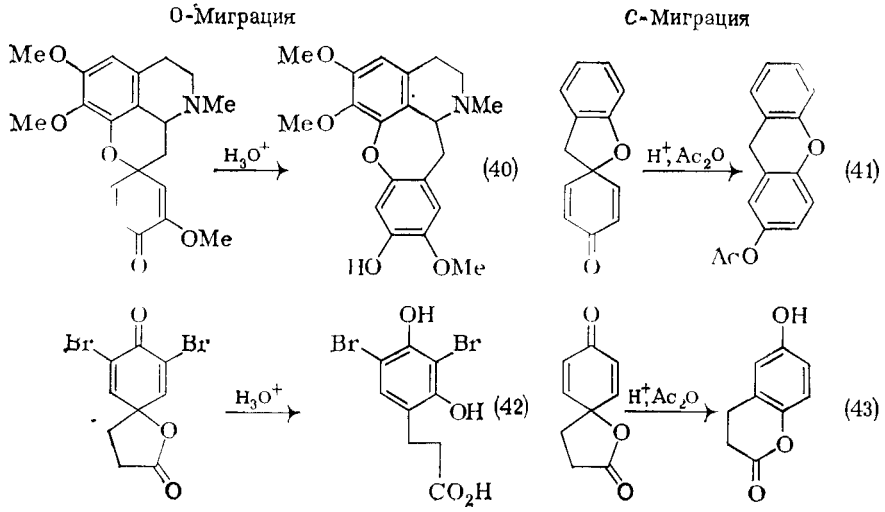


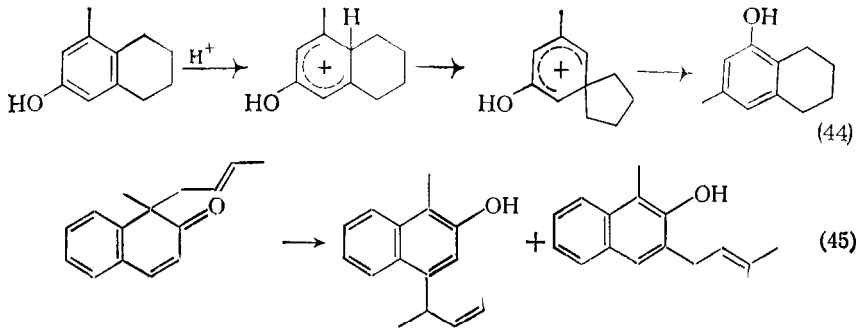
Арильные группы мигрируют с большей легкостью, чем алкильные, а более замещенные алкильные — с большей легкостью, чем менее замещенные, как показано на примере перегруппировок **(49)** и **(50)** в уравнениях (38) и (39). Предсказать относительную легкость миграции углерода и азота или кислорода бывает более трудной задачей. В уравнениях (40) — (43) представлены примеры как C-, так и O-сдвигов.





Известна также и фенол-фенольная миграция, проходящая сходным образом [схема (44)]. Однако не должно создаваться впечатления, что все диен-фенольные перегруппировки включают 1,2-сдвиги, как следует из примеров, приведенных выше. На схеме (45) показана перегруппировка *орто*-диенона (такие случаи изучены менее подробно) с формальными 3,4- и 1,5-сдвигами [72].



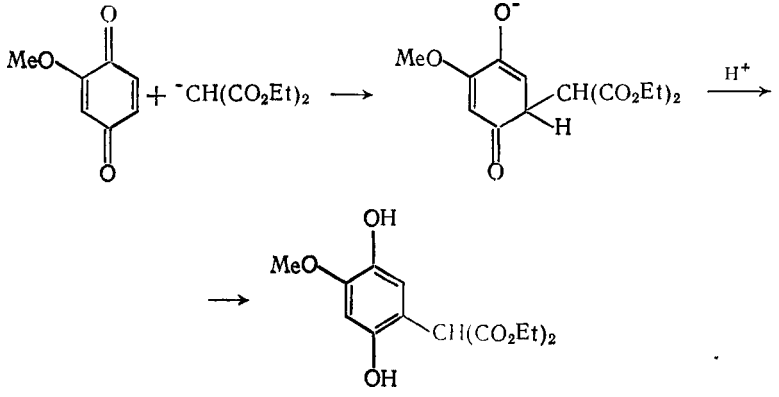


(44)

(45)

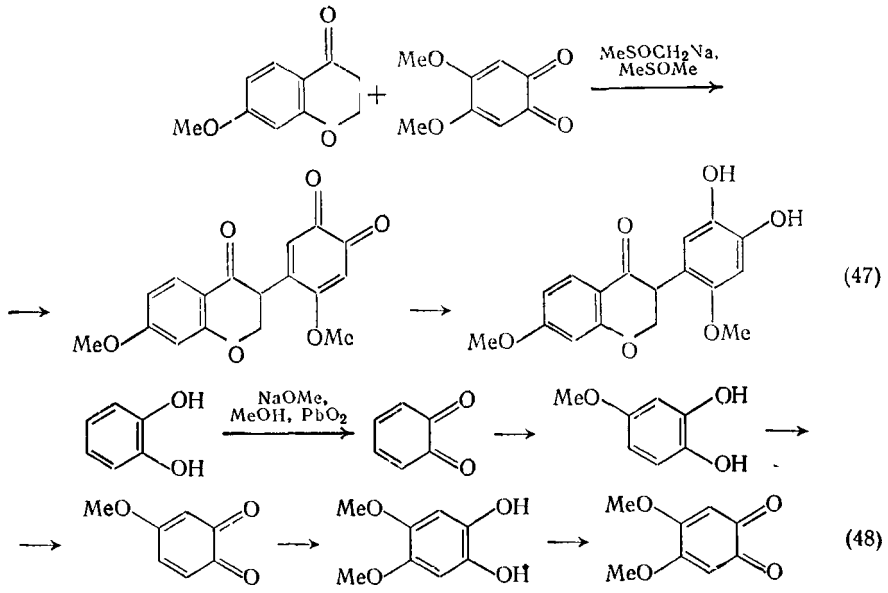
(4) Присоединение к хинонам

орто- и *пара*-хиноны проявляют высокую склонность к нуклеофильному присоединению, и соответствующим образом замещенные продукты могут затем подвергаться ароматизации. При использовании азот-, серу-, и кислородсодержащих нуклеофилов (например, ацетилирование по Тиле) можно достичь хороших выходов соответствующим образом замещенных фенолов. Несколько менее эффективно присоединение карбанионов, например натриймалонового эфира к бензохинону {схема (46)} [73], однако такие реакции представляют определенный синтетический интерес.



(46)

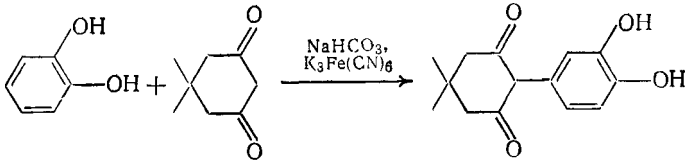
Реакция этого типа может быть проведена таким образом, чтобы фенол окислялся до хинона, а затем реагировал с углеродным нуклеофилом с последующим обратным превращением в замещенный фенол (обращение полярности реагента по отношению к обычному электрофильному замещению). Такую стратегию использовали Ванцлик с сотр. [74] при синтезе изофлавона по схеме (47); необходимый хинон был получен отдельно по схеме (48) [75].



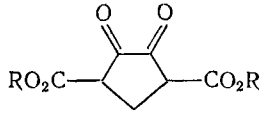
(47)

(48)

В альтернативном подходе [уравнение (49)] фенол (например, пирокатехин) можно окислять в присутствии системы, образующей карбанион (например, β-дикетон и основание); образующийся хинон улавливается карбанионом без выделения [76]. Углеродные нуклеофилы с большей реакционной способностью могут вступать в реакцию без добавления основания, например, индол или дикетодиэфир (51).



(49)

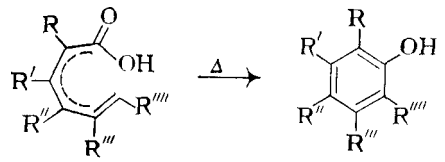


(51)

(5) Другие методы

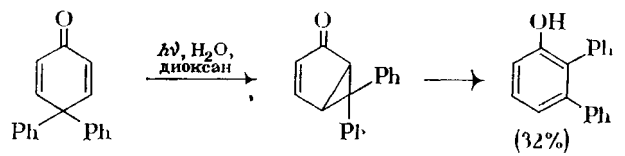
Любое органическое соединение, содержащее звено из шести атомов углерода, при соответствующей степени окисления и при наличии одной или более кислородсодержащей функциональной группы может при достижении эффективной активации проходить

через более стабильное ароматическое состояние, т. е. через образование фенола. Так, помимо реакций, упомянутых выше, фенолы могут получаться с различными выходами в ходе многих реакций, целью которых не является получение фенолов. Однако такие реакции во многих случаях могут оказаться полезными. В качестве примеров можно привести пиролиз 2,5- или 3,5-диеновых кислот [77] (52) [уравнение (50)] в присутствии кислотного или основного катализатора, фотолиз бициклических кетонов [78] {схема (51)} и пиролиз трициклических кетонов [79] {схема (52)}.

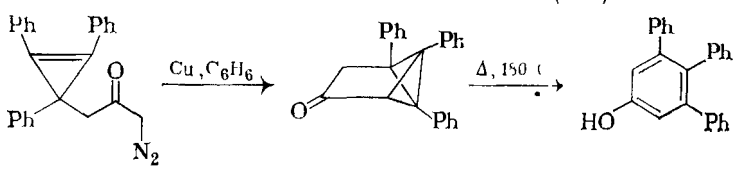


(50)

(52)



(51)



(52)

4.2.3. ХИМИЯ ОДНОАТОМНЫХ ФЕНОЛОВ

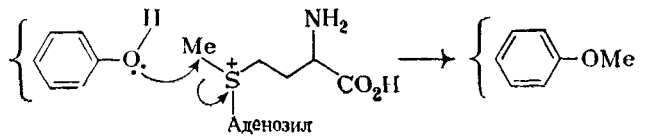
В этом разделе будет обсуждаться большинство общих реакций фенолов, тогда как специфическим вариантам для двух- и трехатомных фенолов посвящен разд. 4.2.4.

4.2.3.1. Реакции гидроксильной группы

(1) О-*алкилирование, ацилирование и родственные реакции*

(а) *Образование простых эфиров и ацеталей.* Образование простых эфиров привлекает внимание по нескольким причинам. В природе фенолы часто существуют в виде метиловых эфиров; О-метилирование *in vivo* контролируется S-аденозилметионином и происходит либо по уже синтезированному фенолу, либо по промежуточному соединению в ходе синтеза фенола [схема (53)]. В природе фенолы могут находиться также в виде гликозидов или других углеводных ацеталей; такими структурными особенностями обладает энин (53), пигмент черного винограда. Таким образом, методы

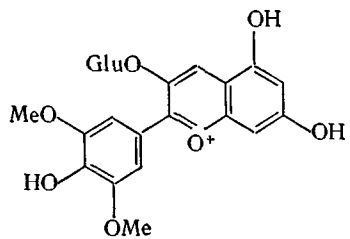
метилирования и гликозилирования представляют особую ценность в синтезе природных соединений. Так же важны методы защиты и блокирования фенольных гидроксильных групп; для этой цели широко используется простая эфирная группа, что и будет рассмотрено.



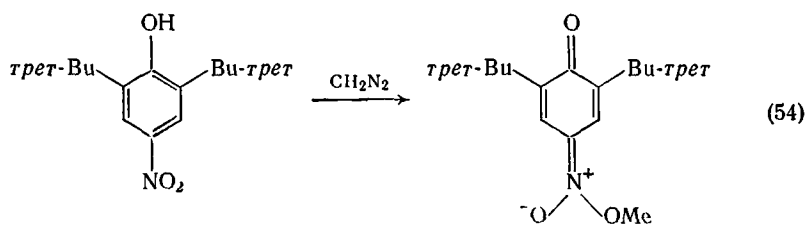
(53)

Аденозил

Метилирование и другие простые реакции алкилирования легко осуществляются при использовании диалкилсульфатов в тех случаях, когда фенолы дают водорастворимые соли щелочных металлов; будучи жесткими электрофилами, сульфаты способствуют О-алкилированию. Затрудненные или хелатированные фенолы можно превращать в натриевые или литиевые соли действием гидрида натрия или алкиллития и алкилировать алкилгалогенидом в эфире или диполярном апротонном растворителе. В случае хелатированных фенолов хорошо действует система диметилсульфат-сухой ацетон-карбонат калия.

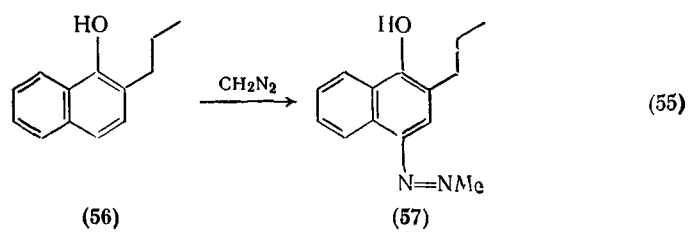


(53)



(54)

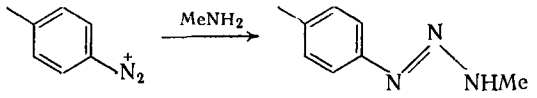
(54) (55)



(55)

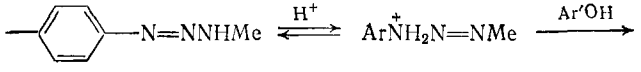
(56) (57)

Диазометан реагирует с кислыми фенолами относительно медленно, реакция катализируется метанолом, трифторидом бора и фторборной кислотой. О-Метилирование не является единственно возможным направлением реакции [80]: ди-*о*-замещенный *п*-нитрофенол (**54**) реагирует по атому кислорода нитрогруппы с образованием нитроновой кислоты (**55**) [уравнение (54)], а затруднённый нафтол (**56**) дает *п*-азофенол (**57**) [уравнение (55)]. При метилировании карбоновых кислот диазометан может быть заменен на легко получаемый N-метилтолилтриазен (**58**) [схема (56)]. В кислой



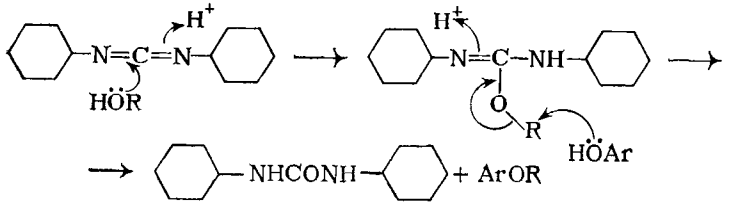
(58) (56)

среде триазены разлагаются с образованием карбениевых ионов (свободных или потенциальных), которые алкилируют кислые кислородсодержащие функциональные группы [81] {схема (57)}. Эта реакция применяется главным образом для карбоновых кислот, однако описано ее использование и для фенолов [81б] при катализе алкоксидами алюминия. Ароматический амин, получающийся в качестве побочного продукта, легко удаляется.



(57)

Другим методом получения простых алкиловых эфиров, заслуживающим внимания, является использование N,N-дициклогексилкарбодиимида. Этот реагент, хорошо известный в химии пептидов для связывания карбоксильной группы с аминогруппой, применим также и для проведения других конденсаций с родственными механизмами, включая реакции фенолов со спиртами [схема (58)], однако в последнем случае требуются более жесткие условия [85].

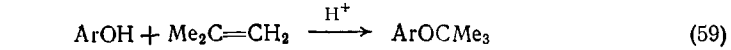


(58)

Метилфторсульфонат («магический метил») является мощным метилирующим агентом для нуклеофилов, содержащих атомы азо-

та, серы и эфирный атом кислорода. Однако до сих пор нет сообщений об эффективном О-метилировании фенолов; вероятно, одновременно протекает О- и С-сульфонирования.

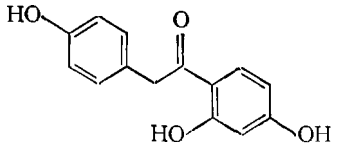
Для расщепления метиловых и других простых алкиловых эфиров требуются относительно жесткие условия (см. разд. 4.3.3.2), поэтому подобные группировки можно использовать в качестве защитных групп только в тех случаях, когда это допустимо. Обработкой фенолов изобутеном можно получать *трет*-бутиловые эфиры фенолов [уравнение (59)]; в присутствии кислоты реакция обратима.



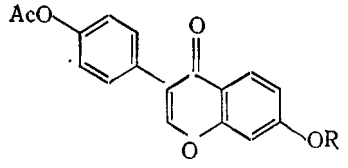
(59)

Имеются сообщения об использовании *трет*-бутиловых эфиров в качестве защитных групп. Общие вопросы защиты фенолов обсуждаются в полезном руководстве МакОми [82].

Бензиловые эфиры можно получить при кипячении фенола в сухом ацетоне с бензилхлоридом и иодидом калия над карбонатом калия. Их расщепление можно осуществлять обработкой кислотой в сравнительно мягких условиях — действие трифторуксусной кислоты позволяет удалять эту функциональную группу при комнатной температуре [83]; возможно также расщепление с помощью гидрогенолиза над палладиевым катализатором. Бензиловые и метоксиметиловые эфиры широко используются для защиты фенольных гидроксильных групп. В случае многоатомных фенолов иногда можно добиться некоторой селективности: так, в феноле (**59**) гидроксильная группа в *пара*-положении к карбонильной группе (более кислая) алкилируется быстрее, тогда как хелатированная гидроксильная группа алкилируется медленнее. Интересный метод проведения таких реакций включает образование полностью ацетилированного многоатомного фенола, который далее реагирует с бензилхлоридом обычным способом. В результате происходит дезацетилирование-бензилирование по наиболее реакционноспособному центру [84]: так, диацетат дайдзеина (**60**) дает монобензиловый эфир моноацетата (**61**), а пентаацетат кверцетина (**62**) дает тетраацетаты моноэфиров (**63**) и (**64**). Эта методика, в ряде случаев помогающая предотвратить потерю фенола вследствие окисления или необратимой адсорбции при хроматографии, может использоваться также и в случае полиолов.

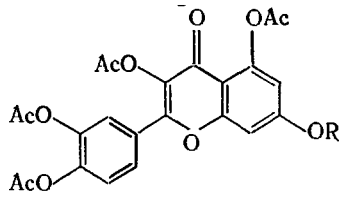


(59)



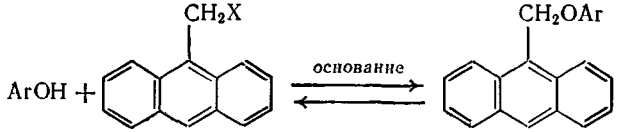
(60) R = Ac

(61) R = $PhCH_2$



(62) R = Ac
(63) R = Me
(64) R = $PhCH_2$

Вместо бензиловых в качестве защитных групп можно рекомендовать антрил-9-метиловые эфиры (65) [86], пригодные не только для фенолов, но и для кислот, тиофенолов и тиолов [уравнение (60)]. Такие эфиры очень легко расщепляются при кратковременной обработке тиометоксидом натрия в ГМФТ при комнатной температуре.



(65) (60)

Полезными свойствами обладают кремниевые аналоги алкиловых эфиров. Доступность триметилсилильных реагентов приводит к тому, что обычно используются триметилсилильные эфиры, однако другие эфиры, например бутилдиметилсилиловые, обладают своими преимуществами, будучи более объемистыми и медленнее расщепляясь при гидролизе. Триметилсилилирование обычно осуществляют обработкой триметилсилилхлоридом (катализируемой третичным амином), гексаметилдисилазаном или смесью этих двух реагентов в соотношении, при котором в качестве побочного продукта образуется только хлорид аммония [уравнение (61)].

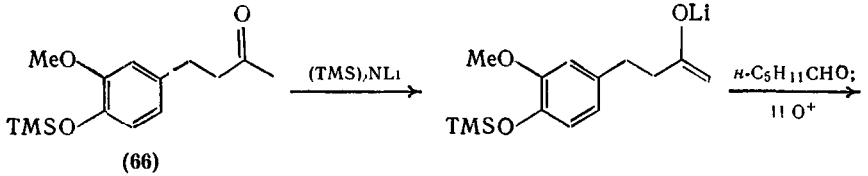
$$3ArOH + Me_3SiCl + Me_3SiNHSiMe_3 \longrightarrow 3ArOSiMe_3 + NH_4Cl \qquad (61)$$

Реакция обычно протекает достаточно быстро; в тех случаях, когда фенол силилируется трудно, используют более реакционноспособные реагенты, такие как бис(триметилсилил)ацетамид или бис(триметилсилил)трифторацетамид. Последний реагент дает в качестве побочного продукта трифторацетамид [уравнение (62)], который летуч и легко удаляется, что делает его удобным для работы с небольшими количествами.

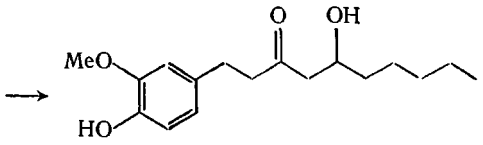
$$2ArOH + CF_3CON(SiMe_3)_2 \longrightarrow 2ArOSiMe_3 + CF_3CONH_2 \qquad (62)$$

Силильные производные фенолов находят широкое применение для газовой хроматографии, поскольку они обычно кипят при пониженных температурах (отсутствие водородных связей), уменьшают необратимую адсорбцию на колонке и образование «хвостов». Хотя

силиловые эфиры быстро гидролизуются и чувствительны к нуклеофильной атаке, они могут быть устойчивы к действию различных реагентов в безводных условиях, включая некоторые сильные основания. Так, триметилсилилцингерон (66) может депротонироваться в условиях кинетического контроля; образующийся анион улавливается гексаналем с образованием триметилсилилового эфира джинджерола (67) {схема (63)} [87], едкого начала имбирного корня. Силиловый эфир расщепляется при кратковременной обработке разбавленной кислотой, не затрагивающей чувствительного звена β-кетола.



(66)



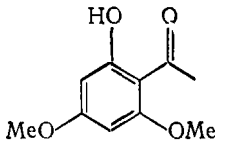
(67) (63)

Возвращаясь к образованию ацеталей, следует сказать, что известно несколько методов синтеза гликозидов. Стандартной методикой служит реакция тетраацетилбромглюкозы в присутствии оксида или карбоната серебра, либо оксида или же солей ртути(II) с последующим дезацетилированием.

Монометоксиметиловые эфиры можно получить реакцией арилоксида натрия или лития, суспендированного в эфирном или углеводородном растворителе, с метилхлорметиловым эфиром [уравнение (64)].

$$ArONa + ClCH_2OMe \longrightarrow ArOCH_2OMe + NaCl \qquad (64)$$

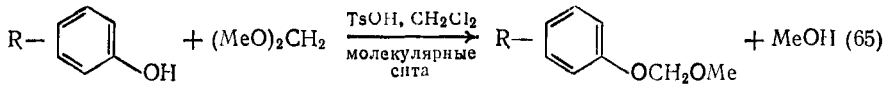
Арилоксиды щелочных металлов можно переводить в раствор при использовании краун-эфиров. Так, 2,4-диметиловый эфир ацетилфлороглюцина (68) дает натриевую соль, растворимую в ацетонитриле в присутствии 18-краун-6; прекрасные выходы эфира получаются при обработке метилхлорметиловым эфиром [88а].



(68)

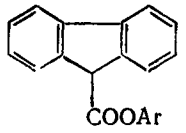
Недостатком хлорэфира является его канцерогенность. Альтернативным реагентом служит диметилацеталь формальдегида [88б],

который с фенолами подвергается *транс*-ацетализации [уравнение (65)] при кислотном катализе и условии, что реагент берется в избытке. Применение метоксиметиловых и тетрагидропираниловых эфиров (последние получаются присоединением фенолов к дигидропирану) позволяет регенерировать исходный фенол при обработке разбавленной водной кислотой. Известную ценность представляет также β-метоксиэтоксиметильная [88в] защитная группа.

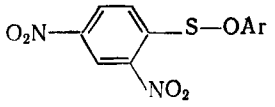


(б) *Образование сложных эфиров.* Фенолы не этерифицируются свободными карбоновыми кислотами при катализе соляной (по-Фишеру-Шпейеру) или серной кислотами. Однако реакция может осуществляться [89] при использовании трифторуксусного ангидрида, трифторметансульфонового ангидрида или полифосфорной кислоты; используется также дициклогексилкарбодиимид. В последнее время рекомендуется применять смешанный катализатор, состоящий из серной и борной кислот с азеотропной отгонкой воды.

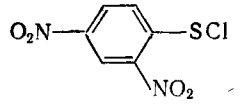
Чаще всего используют ангидриды или хлорангидриды карбоновых кислот, предпочтительным растворителем служит пиридин [90], однако ацетилхлорид, галогенацетилгалогениды, галогенуксусные ангидриды и т. д. требуют осторожного обращения, поскольку они бурно реагируют с пиридином и третичными аминами при комнатной температуре. Относительные достоинства применения ацетатов, бензоатов, сульфонатов, хлорформиатов и других сложных эфиров, часто используемых в синтезах для защиты гидроксильных групп, обсуждаются Хасламом [91]. Расщепление эфиров может достигаться кислотным или щелочным гидролизом или восстановлением. Изучались также защитные сложноэфирные группы, которые могут удаляться фотохимическим путем [92]; для фенолов наиболее полезными оказались эфиры флуорен-9-карбоновой кислоты (**69**), применение находят также арилтиопероксиды (**70**), получаемые из аренсульфенилхлорида (**71**). В результате фотолиза исходные фенолы получаются с самыми разными выходами.



(**69**)



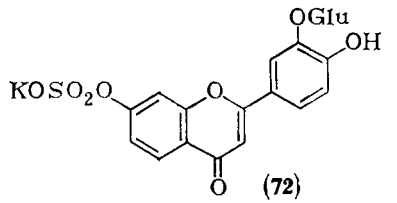
(**70**)



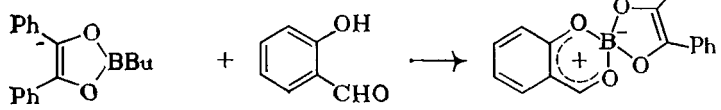
(**71**)

Известно множество сложных эфиров фенолов и неорганических кислот; по методам получения фосфатов, боратов, сульфатов и других подобных эфиров имеется обзор [93]. Получение фосфатов осложняется образованием пиро- и полифосфатов и трудностями

при очистке; по общим методам также имеется обзор [94]. Эфиры серной кислоты существуют в природе, в частности флавоновые пигменты [например, (**72**)] из Palmae [95]. Бораты представляют особенный интерес в химии катехинов, при образовании боратов с хелатированными фенолами часто получаются кристаллические комплексы, например (**73**) {уравнение (66)} [96].



(**72**)



(66)

(**73**)

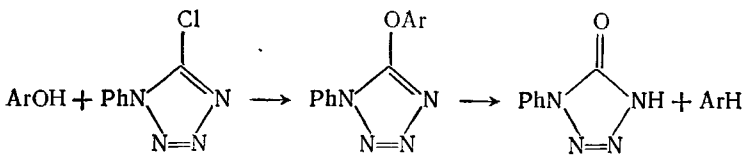
(2) Замещение гидроксильных групп

Замещение гидроксильных групп в арильном кольце связано с трудностями, характерными и для замещения других ароматических функциональных групп. Среди возможных гетеролитических механизмов S_N1-процесс затрудняется из-за повышенной электроотрицательности sp^2-гибридизованного атома углерода, препятствующей образованию карбениевого иона. Согласованный S_N2-процесс требует сильно невыгодной регибридизации арильного sp^2-атома углерода, а ступенчатый S_N2-процесс (наиболее изученный механизм) требует жестких условий при отсутствии электроноакцепторных заместителей. Связи арил-кислород не намного слабее, чем другие ковалентные связи, существующие в ароматических системах, поэтому путей их гомолитического разрыва с низкой энергией не существует. До сих пор не разработаны мягкие методы проведения таких превращений, поэтому они крайне редко имеют синтетическую ценность для сложных или полифункциональных молекул.

(а) *Замещение на водород.* Сообщалось о прямом замещении фенольных гидроксильных (и метоксильных) групп на водород действием алюмогидрида лития при 350 °С [97]. Менее строго протекает гидрогенолиз различных производных. Арилокситетразолы, получающиеся из фенолов и 5-хлор-1-фенилтетразола, могут быть восстановлены до ароматических углеводородов действием водорода над палладием {схема (67)} [98]. Сходным образом ведут себя и уретаны {схема (68)} [99].

Как арилсульфонаты, так и аддукты с дициклогексилкарбодиимидом, подвергаются параллельному гидрогенолизу. Фенольные

ацетали, метоксиметиловые и тетрагидропиранильные эфиры могут восстанавливаться до углеводородов обработкой металлическим литием в кипящем диглиме (диметиловый эфир диэтиленгликоля).

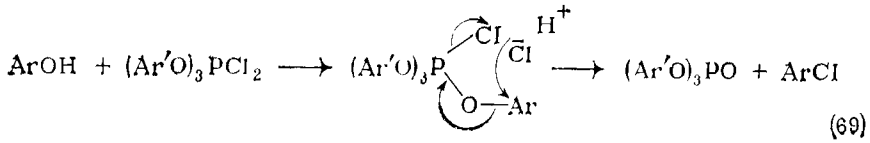


(67)



(68)

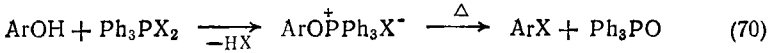
(б) *Замещение на галоген.* Превращение фенолов в арилхлориды обработкой пентахлоридом фосфора эффективно только в случае нитрофенолов. Однако фенол можно нагреть с трис(*п-трет*-бутилфенилокси)фосфордигалогенидом; получающийся продукт, тетраарилоксифосфоргалогенид, подвергают далее пиролизу.



(69)

$Ar' = C_6H_4(Bu\text{-}трет)\text{-}4$

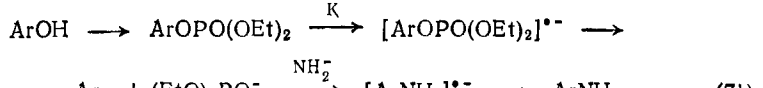
Таким способом можно получить бромиды и иодиды. В родственном методе арилокситрифенилфосфоргалогенид получают из фенола и термически разлагают до арилгалогенида {схема (70)} [100].



(70)

Объемистые *орто*-заместители изменяют направление реакции [101].

(в) *Замещение на азотсодержащие функциональные группы.* Арилдиэтилфосфаты подвергаются восстановительному расщеплению при действии калия с амидом калия в жидком аммиаке с образованием первичных ароматических аминов {схема (71)} [102].



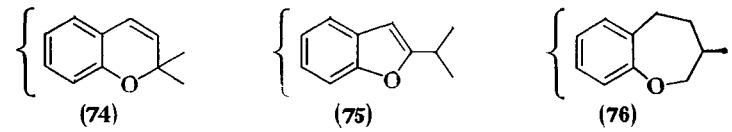
(71)

(г) *Замещение на серусодержащие функциональные группы.* Тиолы могут быть получены с небольшими выходами из фенолов

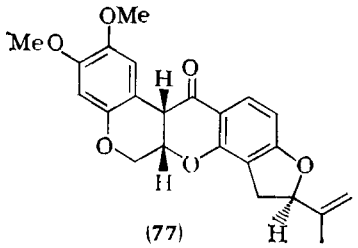
в результате нагревания с пентасульфидом фосфора, однако эта реакция имеет небольшую синтетическую ценность. Соответствующие сульфиды получаются при обработке фенолов тиолами при 180 °C в присутствии соляной кислоты [103а]. Описано также превращение фенолов в тиолы через диалкилтиокарбаматы и в соответствующие сульфоновые кислоты [103б,в].

(3) Участие фенольных гидроксильных групп в синтезах О-гетероциклов

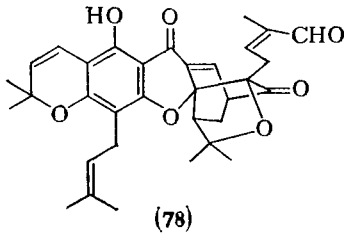
Природные фенолы являются предшественниками обширного ряда О-гетероциклических соединений, примеры структурного разнообразия которых приводятся ниже. Чаще всего встречаются шестичленные циклы; пятичленные циклы обнаружены почти во всех возможных степенях окисления. Такие структуры присутствуют в меротерпеноидах (т. е. продуктах природных фенол-терпеноидных конденсаций), например в хроменах (**74**), в фуранах (**75**) и не столь часто в оксепинах (**76**), в соединениях групп флавона и изофлавона, а также во множестве более сложных полициклических соединений (на эту тему существует прекрасный обзор Дина [104]). Ротенон (**77**), мореллин (**78**), эллаговая кислота (**79**) и пельтогинол (**80**) могут служить здесь примерами, представляющими интерес для знатоков природных структур.



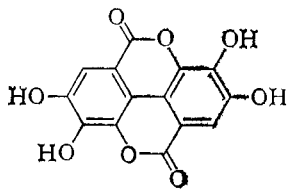
(74) (75) (76)



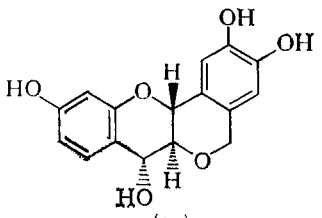
(77)



(78)



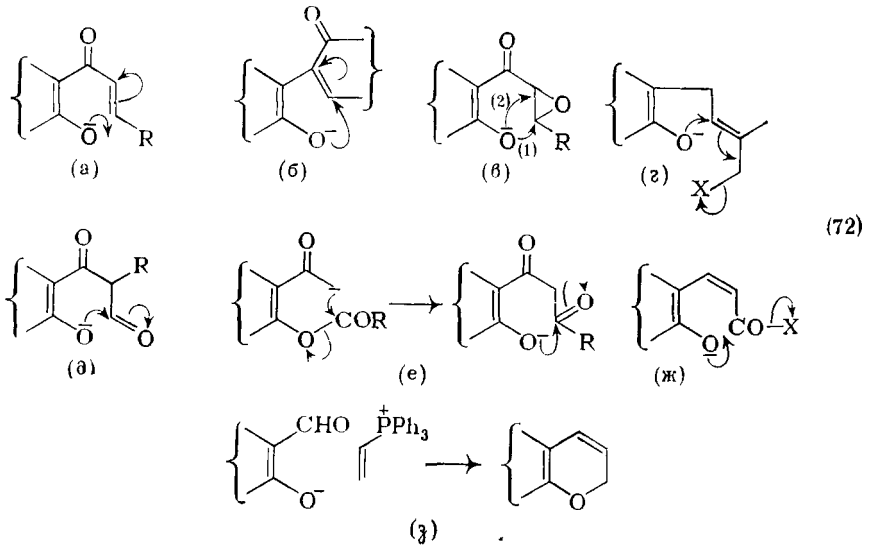
(79)



(80)

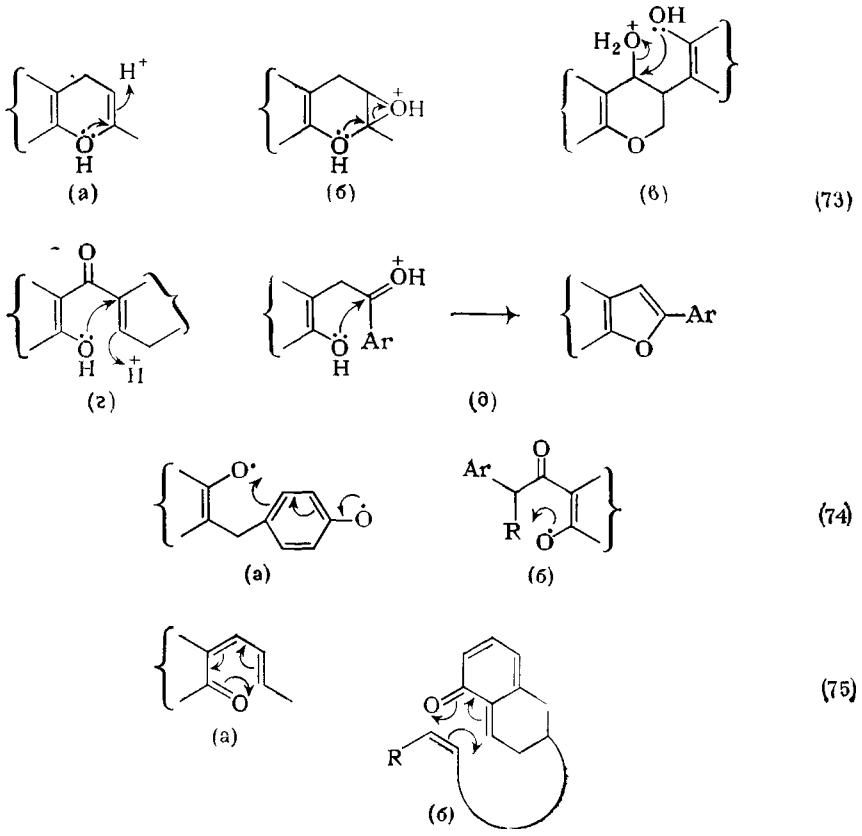
Во всех случаях, где биосинтез известен, гетероциклическое кольцо образуется в результате циклизации, затрагивающей гидроксильную группу; большая часть лабораторных синтезов следует тому же принципу. Не претендуя на исчерпывающее рассмотрение, мы приведем здесь несколько примеров, иллюстрирующих механизмы, по которым протекает циклизация. В очень краткой форме это представлено схемами (72)—(75).

На схеме (72) показан ряд катализируемых основанием процессов, инициируемых фенолят-анионом. Они включают присоединение по Михаэлю к енону, которое может быть (а) термодинамически предпочтительным или (б) протекать за счет последующего окисления; (в) внутримолекулярное раскрытие эпоксидного цикла (вслед за эпоксидированием халкона, реакция Алгара — Флинна — Оямады); (г) S_N2' — замещение для дигидробензофуранов; (д) замыкание на карбонильную функцию с последующей дегидратацией, как в синтезе изофлавона или (е) синтез флавона (реакция Бейкера — Венкатарамана); (ж) замыкание на карбоксильную функцию в синтезе кумаринов; (з) очень простой подход к синтезу хроменов на основе внутримолекулярной реакции Виттига.



На схеме (73) приведены некоторые катализируемые кислотой типы замыкания цикла, приводящие к (а) хроманам или (б) хроманолам, либо к соединениям, родственным фурану (в — д). На схеме (74) показаны два радикальных процесса, на схеме (75) приводятся перициклические замыкания, происходящие в

результате (а) электроциклической реакции или (б) внутримолекулярных реакций Дильса — Альдера.



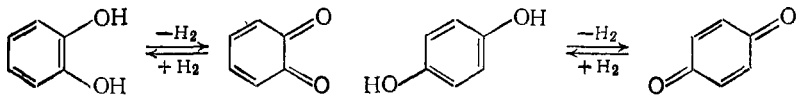
4.2.3.2. Окисление фенолов

Окисление фенолов представляет собой сложную область. Оно может протекать по различным механизмам, а в ходе реакции могут образовываться разнообразные реакционноспособные промежуточные соединения. Первоначальные продукты сами по себе часто обладают высокой реакционной способностью, так что конечные продукты реакции обычно получаются в результате нескольких стадий. Различные комбинации многочисленных структур моно- и полиатомных фенолов с одно- и двухэлектронными окислителями из всех частей Периодической системы элементов приводят к чрезвычайному разветвлению возможных вариантов реакций. Большинство работ являются эмпирическими, поэтому вариации в методологии делают затруднительными сравнение результатов. Эта область важна по нескольким причинам: фенолы

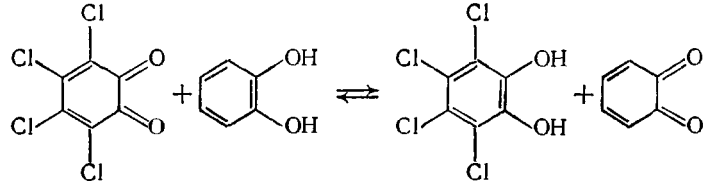
широко используются в качестве антиоксидантов, например для масел и жиров [105]; окисление служит важной стадией в биосинтезе многих природных соединений, например лигнина, лигнанов, таннинов и многих других природных фенольных производных, включая большие группы важных алкалоидов Различным аспектам данной проблемы посвящены обзоры [106]. В данном разделе будет определен только общий взгляд на проблему в целом; классификация здесь будет даваться скорее на основании образующихся продуктов, нежели по типам реагентов и механизмов. Такое разделение наиболее соответствует нынешнему уровню знаний в данной области. Мы не будем пытаться рассматривать данные по полиатомным фенолам отдельно, поскольку эти проблемы находятся в близкой связи с остальными, и имеется значительное перекрывание материала различных разделов.

(1) Окисление в хиноны

Как 1,2-, так и 1,4-дигидроксибензолы легко окисляются в *орто* и *пара*-хиноны соответственно [уравнения (76), (77)]. В качестве окислителей можно использовать феррицианид, оксид серебра, иод, соль Фреми и *о*-хлоранил [уравнение (78)]. Хиноны легко восстанавливаются до исходного фенола, в связи с чем положение равновесия в системе, например, *о*-хинон пирокатехин, [уравнение (78)] можно рассматривать с точки зрения окислительно-восстановительных потенциалов, которые измерены для ряда подобных систем [107]. Хиноны, содержащие в качестве заместителей атомы галогенов или нитрильные группы, например дихлордицианохинон, являются окислителями с высоким потенциалом и представляют собой ценные реагенты для дегидрирования.



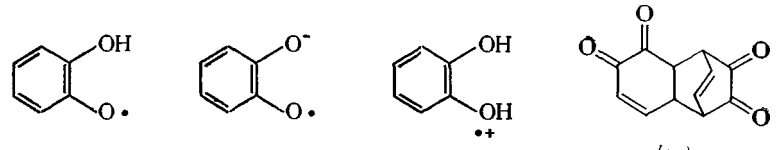
(76, 77)



(78)

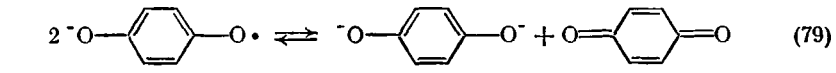
Первой стадией окисления пирокатехина служит образование семихинонного радикала (81). В сильно щелочном растворе образуется симметричный анион-радикал (82а), стабилизованный за счет *резонанса*, тогда как в сильно кислой среде получается протонированный катион-радикал (82б). Получены спектры электронного парамагнитного резонанса таких радикалов в растворах при

различных значениях pH [108]. Дальнейшее окисление приводит к *о*-бензохинону, который, несмотря на высокую реакционную способность и легкость димеризации [109а] в (83) по реакции Дильса — Альдера, может быть выделен в виде твердого вещества красного цвета. Сходная последовательность наблюдается и при окислении гидрохинона, причем *п*-семихинонные анион-радикалы достаточно хорошо изучены [108б]. Равновесие, показанное на схеме (79), реально существует, и для него измерена кон-



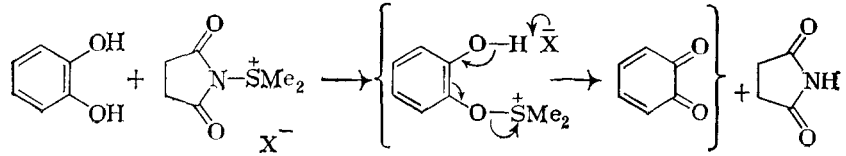
(81) (82а) (82б) (83)

станта [109б]. Сейчас в практику вошел относительно мягкий метод, родственный окислению по Моффату, служащий для окисления пирокатехина в *о*-бензохинон {уравнение (80)} [110].

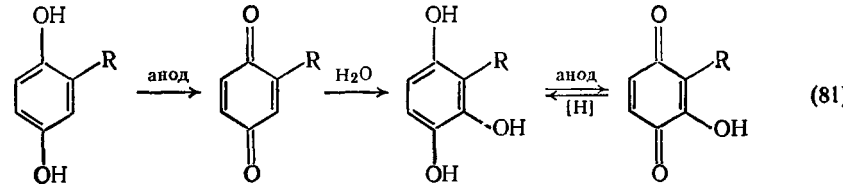


(79)

(80)



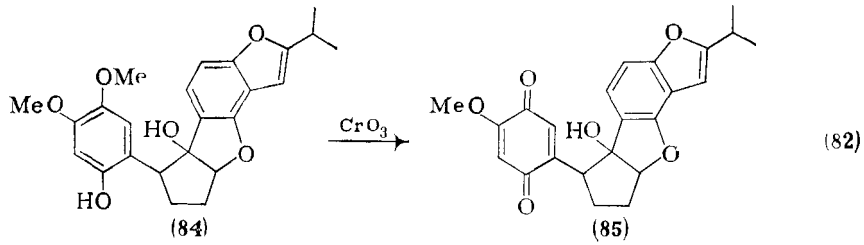
В последние годы большое внимание привлекает анодное окисление фенолов. Среди его достоинств следует отметить зависимость от окислительного потенциала. Гидрохиноны с электроноакцепторными заместителями легко окисляются таким методом. Образующиеся хиноны присоединяют воду с образованием 1,2,4-тригидроксибензола, который затем окисляется до хинона [схема (81)].



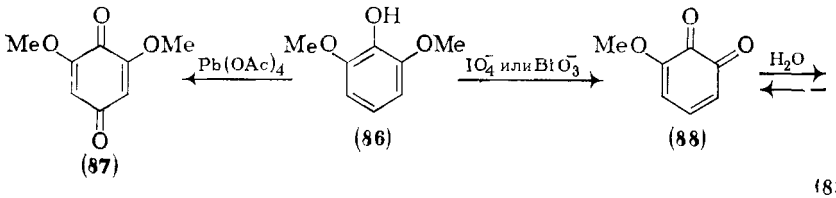
(81)

Для окисления до хинонов не обязательно наличие свободных гидроксильных групп или присутствие двух *орто*- или *пара*-кисло-

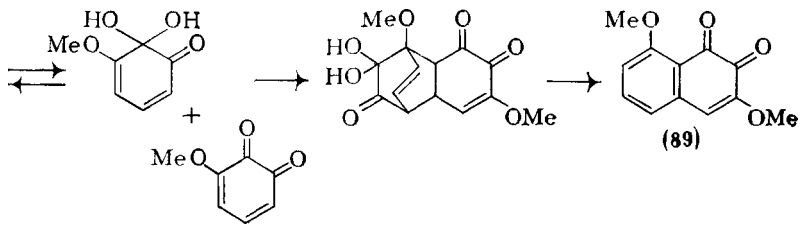
родсодержащих функциональных групп. Так, фенол (84) окисляется триоксидом хрома в метоксихинон (85) [уравнение (82)]. Метиловый эфир пирогаллола (86) может быть окислен тетраацетатом свинца в 2,6-диметокси-*п*-бензохинон (87). Если же окисление проводится периодатом (или висмутатом), то образуется 3-метокси-*о*-бензохинон (88), находящийся в равновесии с гидратной формой. Реакция Дильса — Альдера дает димер, который окончательно окисляется до нафтохинона (89) [111] {схема (83)}.



(82)

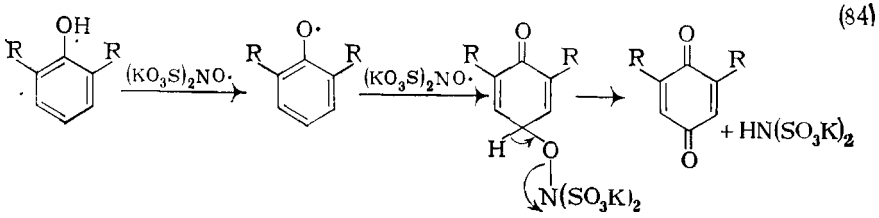


(83)



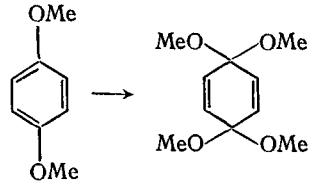
Окисление в *пара*-положение к гидроксильной группе можно проводить с помощью многих реагентов. Известно, что некоторые из них действуют как радикальные окислители [112], например, соль Фреми, органические нитроксиды, перхлорилфторид, хромилхлорид и гидропероксиды. Механизмы таких реакций иллюстрируются окислением с солью Фреми по схеме (84). Другие реагенты [113], например трифторперуксусная кислота, перуксусная кислота, азотная кислота, тетраацетат свинца и периодат калия, реагируют, по-видимому, по ионному пути. Окисление в *орто*-положение к гидроксильной группе можно осуществить с использованием фенилселенинового ангидрида [114]. Ароматические углеводороды без гидроксильных групп также могут окисляться до хинонов,

например при действии триоксида хрома 2-метилнафталин превращается таким путем в 2-метилнафтохинон.

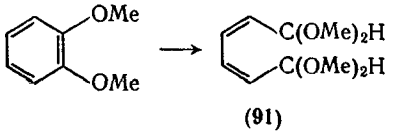


(84)

Электролиз 1,4-диметоксибензола в метаноле дает недоступный другими методами бис(диметилацеталь) *п*-бензохинона (90) {уравнение (85)} [115]. Соответствующая реакция 1,2-диметокси-



(85)



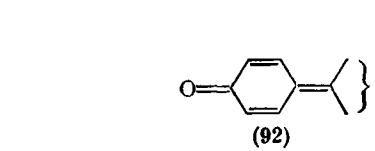
(86)

бензола протекает с расщеплением цикла и приводит к ацеталю *цис,цис*-муконового диальдегида (91) [уравнение (86)].

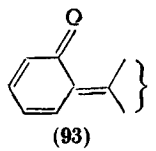
(2) Окисление в хинонметиды

Хинонметиды могут иметь структуры *орто*-(93) или *пара*-типа (92). Как правило, они являются нестабильными и легко подвергаются реакциям ионного и циклоприсоединения. По химии хинонметидов имеется обзор [116]. Их можно получать окислением алкилфенолов, однако существуют и другие способы. Например, дигидроксидифенилэтан (94) дает «стильбеновый хинон» (95) [117]. Простые *п*-алкилфенолы дают соответствующий метид при действии оксида серебра [118], тогда как окисление дихлордицианохиноном в метаноле приводит к получению ацеталей, из которых можно получить карбонильные соединения [119] {схема (87)}. Окисление α-токоферола (96) феррицианидом [схема (88)] дает с хорошим выходом димер, который подвергается вырожденной сигматропной перегруппировке при 70 °С, что следует из температурной зависимости спектров ^{1}H-ЯМР [120]. Дегидрирование *о*-3-метилбутен-2-илфенолов при действии хинона с высоким

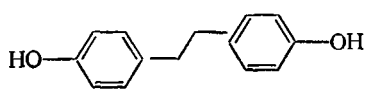
потенциалом дает хинонметиды, способные к последующей электроциклизации [121] {схема (89)}. Другие методы генерации хинонметидов включают реакции 1,4-элиминирования, например пиролиз салициловых спиртов [122] и реакции Виттига на хиноновых субстратах [123].



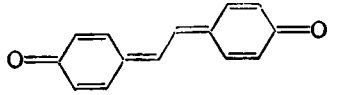
(92)



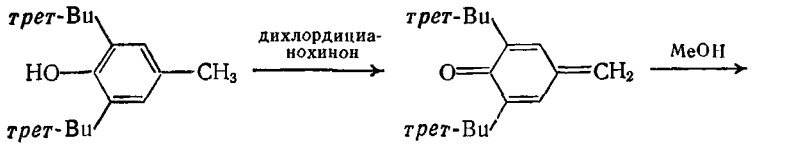
(93)

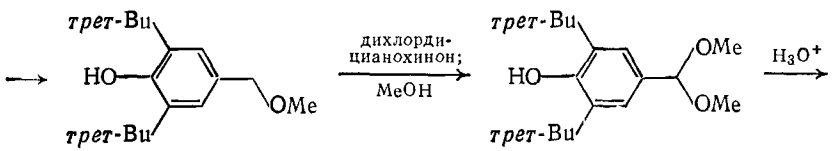


(94)

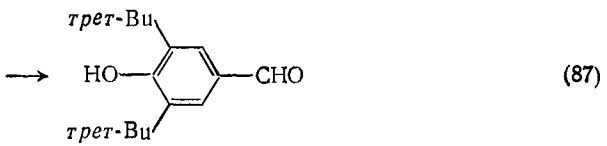


(95)

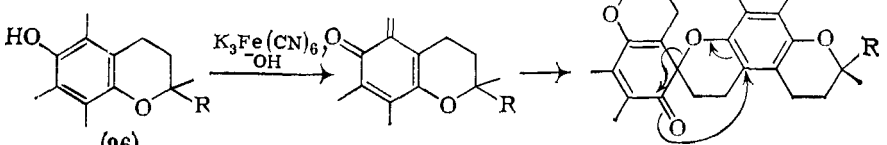




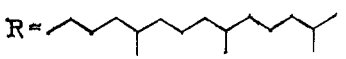
(87)

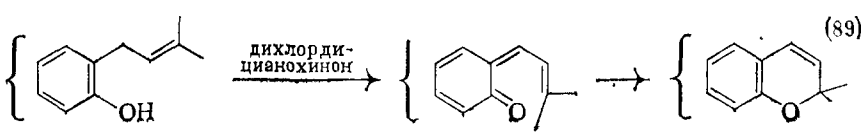


(88)



(96)

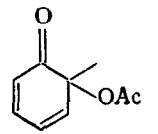




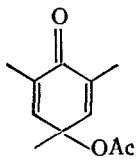
(89)

(3) Окисление в оксициклогексадиеноны: окисление по Вессели и родственные реакции

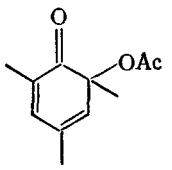
(а) *Окисление по Вессели.* Тетраацетат свинца в уксусной кислоте превращает фенолы в ацетоксициклогексадиеноны. Эта реакция открывает путь к интригующей химии и много исследовалась Вессели с сотр. [124]. *о*-Крезол дает диенон (**97**); 2,4,6-триметилфенол дает структурные изомеры (**98**) и (**99**). *п*-Крезол среди других продуктов образует диацетоксидиенон (**100**), показывающий, что может иметь место и последовательное ацетоксилирование по незамещенным центрам. Реакция служит ценным синтетическим инструментом для получения циклогексадиенонов, защищенных от энолизации Представляется, что механизм ее является гетеролитическим и включает бимолекулярную реакцию фенола с тетраацетатом свинца (**101**); происходит быстрая атака как в *пара*-, так и в *орто*-положения.



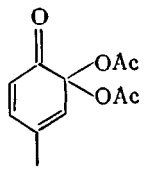
(97)



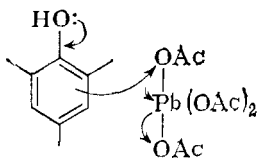
(98)



(99)

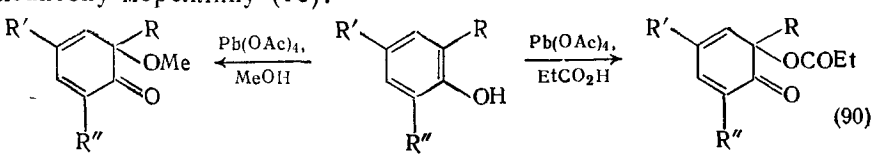


(100)

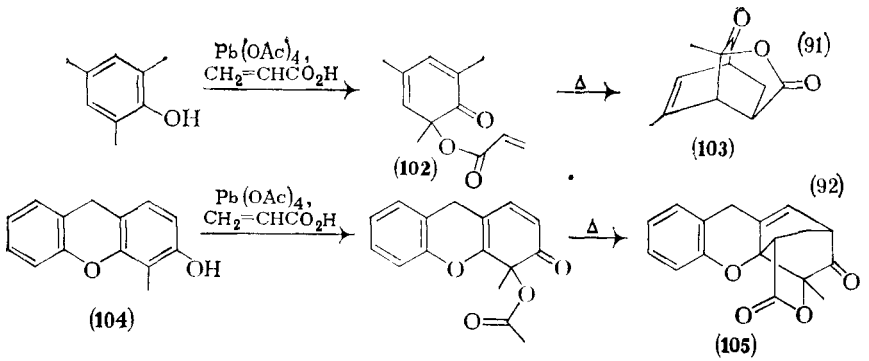


(101)

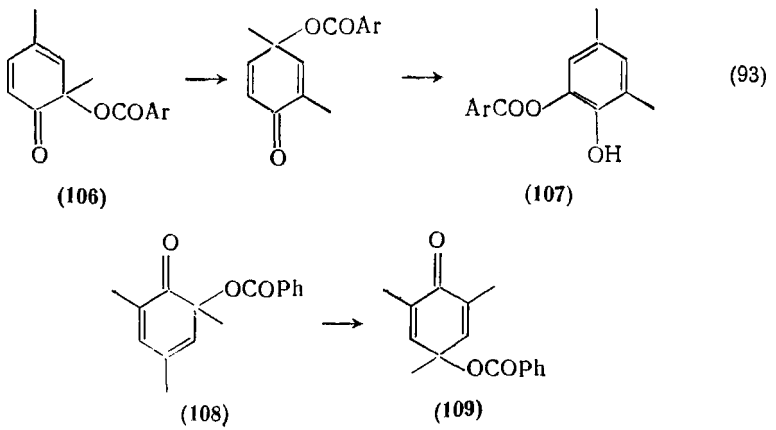
Существует, хотя и ограниченная, возможность вариации остатка карбоновой кислоты в окислителе. Так, можно получить и использовать для бензоилирования тетрабензоат свинца. Простой альтернативой может быть использование тетраацетата свинца либо в избытке кислоты (растворитель), отличной от уксусной, либо в спирте [схема (90)]. Этот процесс используется для введения акроилоксигрупп {схема (91)} [126]; 2,4,6-триметилфенол дает (**102**), который может быть подвергнут внутримолекулярной реакции Дильса — Альдера, в результате чего образуется необычная мостиковая система (**103**) [схема (91)]. В случае ксантана (**104**) параллельная реакция приводит к образованию (**105**) [схема (92)] с кольцевой системой, родственной сложному природному ксантону мореллину (**78**).

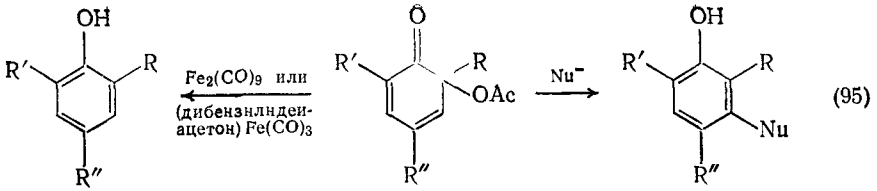


(90)

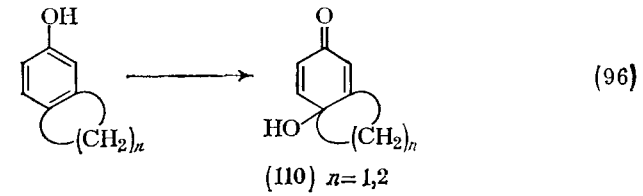


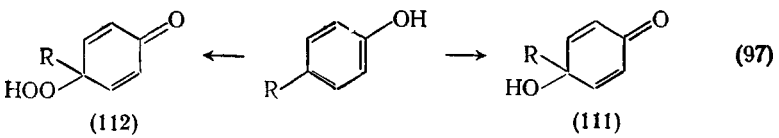
Естественно, что окисление по Вессели замедляется при наличии электроноакцепторных групп, однако может катализироваться эфиратом трифторида бора при использовании в качестве растворителя системы этилацетат — метанол. Обычно используют избыток реагента — на практике рекомендуется применять густую пасту тетраацетата свинца в уксусной кислоте или хлороформе. Циклогексадиеноновые продукты склонны подвергаться разнообразным перегруппировкам. Например, (**97**) в смеси уксусный ангидрид — серная кислота подвергается диенон-фенольному превращению с образованием ацетата 2-метилрезорцина. Изучены также термические перегруппировки, причем было показано, что при ароматизации (**106**) в (**107**) имеет место согласованная циклическая реакция, включающая [3,3]-сигматропные сдвиги [схема (93)]. Обратимость изомеризации (**108**) в (**109**) также была экспериментально установлена {схема (94)} [127]. На схеме (95) показан пример ароматизации, вызываемой нуклеофилами. Восстановление ацетоксициклогексадиенона до исходного фенола достигается при действии дибензилиденацетонтрикарбонилжелеза.





(б) *Родственные реакции окисления.* Имеются сообщения и о некоторых реагентах, позволяющих получать оксидиеноны, например перхлорат таллия(III) [128а] в водной соляной кислоте окисляет некоторые бициклические фенолы в 4-гидроксидиеноны (**110**) [уравнение (96)]. *пара*-Гидроксилирование может также протекать на аноде — образование (**111**) на схеме (97); действие вольфрамата натрия — пероксида [128б] дает гидропероксидиеноны (**112**).

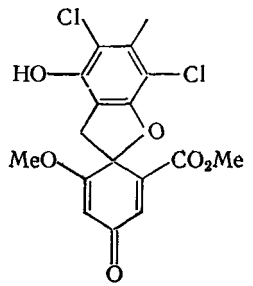




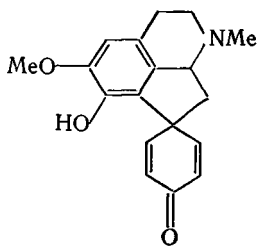
(4) Окислительное сочетание фенолов

Окисление фенолов разнообразными одноэлектронными окислителями приводит к реакциям сочетания, включающим атомы кислорода и/или углерода. Продукты могут соответствовать внутримолекулярному или межмолекулярному сочетанию (в последнем случае обычным процессом является димеризация). В этой области к настоящему времени накоплена обширная информация, однако до сих пор трудно сделать какие-либо обобщения вследствие значительных вариаций в природе окисляющих реагентов, применяемых в различных условиях (часто в гетерогенных системах), а также вследствие сложности получаемых смесей и низких выходов выделенных и охарактеризованных продуктов. Дальнейшее окисление продукта и относительная нехватка систематических исследований (например, зависимости от окислительно-восстановительного потенциала или pH) вносят дополнительные трудности в понимание данной области. В синтетической работе обычно разыскивают наиболее близкий сходный случай, например с помощью сборника реакций, составленного Муссо [106г].

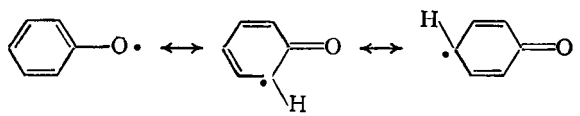
Этот автор сделал вывод, что «невозможно предсказать наилучший реагент для данного сочетания». Окислительное сочетание фенолов имеет важное биологическое значение и может протекать при действии ферментов оксидаз; многие природные соединения, например геодин (**113**) и ориенталинон (**114**), получаются, вероятно, таким путем. По данным проблемам имеются хорошие обзоры [106, 129].



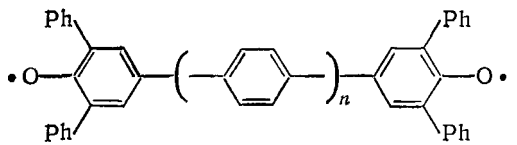
(**113**)



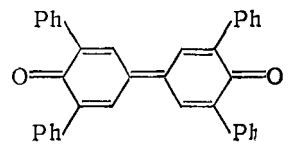
(**114**)



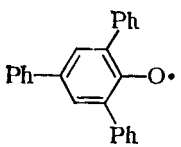
(98)



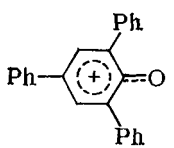
(**115**)



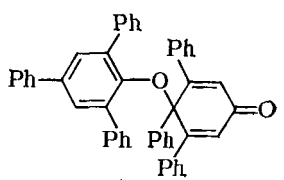
(**116**)



(**117**)



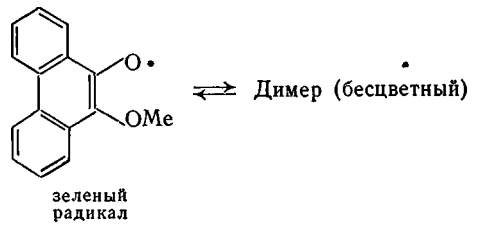
(**118**)



(**119**)

Обычно считают, что радикальные механизмы осуществляются с участием стабилизованных за счет резонанса арилокси-радикалов [схема (98)]. Такие радикалы обнаруживаются методом ЭПР-спектроскопии [130]. В случае фенолов с большими заместителями дальнейшие реакции ингибируются и, особенно при дополнительной стабилизации за счет резонанса, относительно стабильные радикалы могут быть выделены. Их свойства интенсивно изучались [131], например в дигидроксиполифенилах (**115**) в форме протяженного хинона существует только член ряда $n = 0$

(**116**), а для $n > 1$ уже предпочтительна бирадикальная структура. 2,4,6-Трифенилфеноксил (**117**) может претерпевать второе одноэлектронное окисление с образованием стабильного феноксониевого катиона (**118**). Полный перечень стабильных арилоксирадикалов можно найти в литературе [132]. В твердом состоянии многие такие радикалы димеризуются, например (**117**)→(**119**), (**119а**), или соединяются с другими реакционноспособными радикалами (NO_2, $\cdot OOH$, O_2).



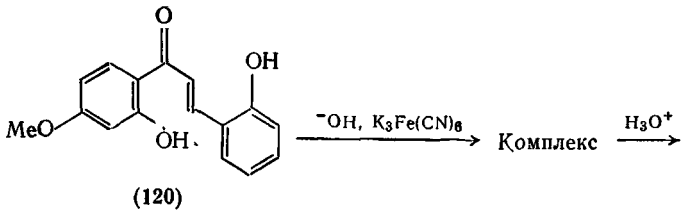
(**119а**)

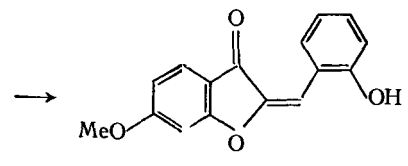
Феноксониевые катионы могут образовываться при одноэлектронном окислении феноксильных радикалов (как описано выше) или же они могут рассматриваться как продукты диспропорционирования феноксил-радикалов [уравнение (99)].

$$2ArO\cdot \xrightarrow{\text{перенос } 1e^-} ArO^- + ArO^+ \qquad (99)$$

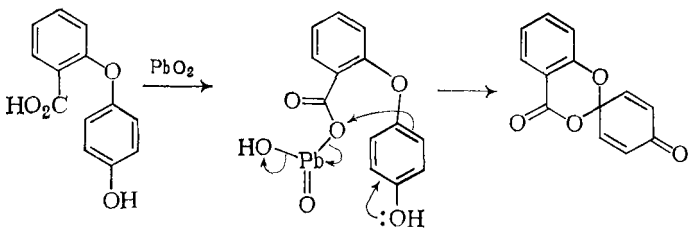
Предполагается, что они участвуют в сочетании на промежуточной стадии [133]; обсуждаются также и другие близкие возможности [134]. В частности, Уотерс предположил, что действие окислителей с высоким потенциалом в кислотной среде приводит, вероятно, к образованию феноксониевых соединений, которые преимущественно склонны к О—С-сочетанию, тогда как щелочные условия и окислители с более низким потенциалом будут приводить к феноксил-радикалам, которые предпочтительно дают С—С-сочетание. Вслед за этим последовало довольно убедительное подтверждение существования катионных интермедиатов в реакциях окисления дихлордицианохиноном ($2e^-$-окислитель) [135], однако продуманные поиски катионов в других системах с $1e^-$-окислителями не дали результата [134б], и степень их участия в окислении фенолов остается неопределенной. Нельзя также оставить без внимания ту возможность, что реакционноспособные интермедиаты в реакциях, вызываемых неорганическими окислителями, являются скорее металлорганическими производными или комплексами с участием наружной электронной оболочки, чем дискретными радикалами или катионами. Щелочной феррицианид калия реагирует с 2,2′-дигидрокси-4-метоксихалконом (**120**) с образованием нерастворимого комплекса, внутри которого образуется продукт 2′-гидрокси-6-метоксиаурон (**121**), защищенный от дальнейшего окисления [уравнение (100)]. Возможно, что при

окислении диоксидом свинца [схема (101)] участвует производное свинца(IV); простое сочетание радикалов потребовало бы окисления карбоксильной и фенольной функциональных групп с одинаковыми скоростями. Геодоксин (**122**) может быть получен с высоким выходом по аналогичной схеме.

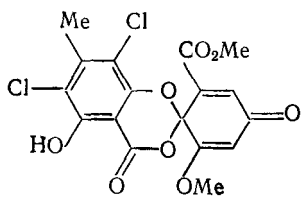




(100)



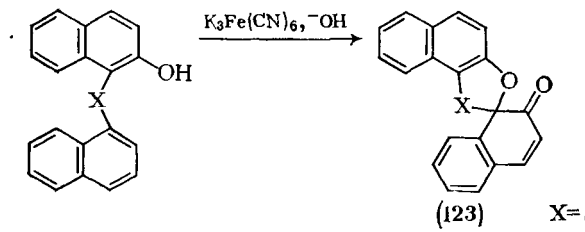
(101)



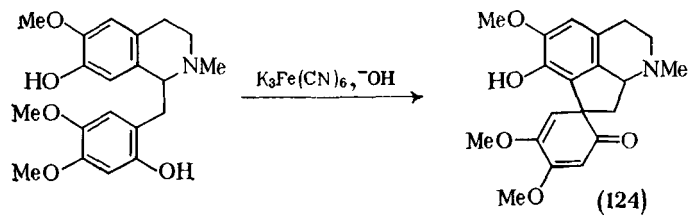
Имеются данные, что фенольные сочетания не проходят через стадию включения ArO· в нейтральную молекулу фенола или эфира фенола, хотя возможность включения ArO· в фенолят-анионы полностью исключить нельзя. Это представляется интересным в связи с эффективным сочетанием генерируемых на свету радикалов с фенолят-анионами.

При радикальных реакциях могут реализоваться все возможные комбинации радикальных центров (O-*орто*-C, O-*пара*-C, *орто-орто*-C, *пара-пара*-C и *орто-пара*-C), примеры [136—140] каждого

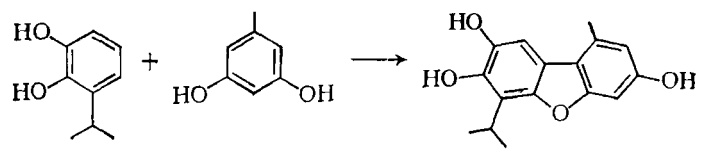
из таких вариантов иллюстрируются уравнениями (102) по данным [136], (103) и (104) — по [137], (105) — по [138], (106) и (107) — по [139], (108) и (109) — по [140]; образуются продукты (**123**) — (**130**).



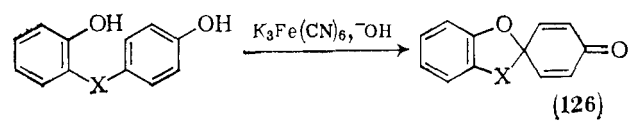
(102)



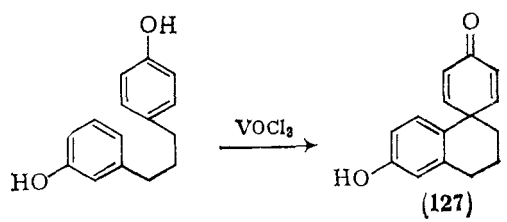
(103)



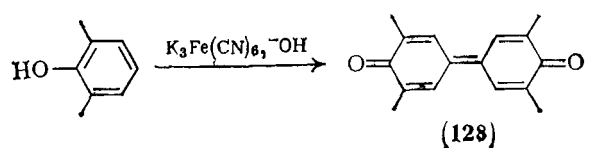
(104)



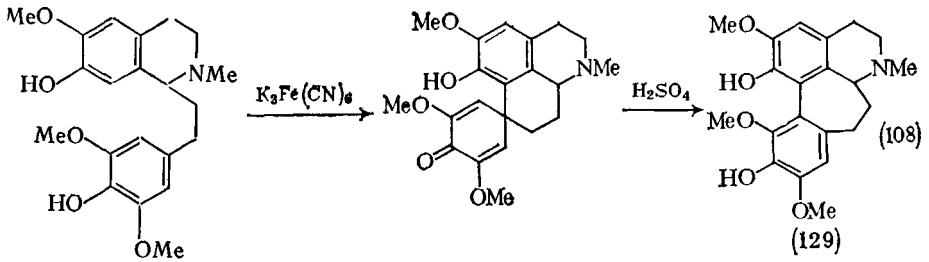
(105)



(106)

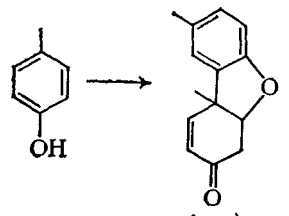


(107)



(108)

(129)

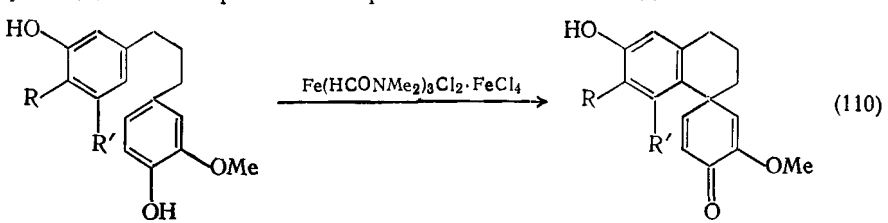


(109)

(130)

Кетон Пуммерера (**130**) (*орто-пара*-сочетание) образуется из *п*-крезола [уравнение (109)] вместе с *орто-орто*-продуктом и небольшим количеством О—С-продукта. Эта реакция была подвергнута детальному исследованию [141], выяснено, что распределение продуктов не зависит от pH и окислительно-восстановительного потенциала окислителя. Однако соотношение продуктов сильно зависит от температуры, что отражает обратимость стадии сочетания и необратимость последующей енолизации. Продукт *орто-пара*-сочетания предпочтителен кинетически, однако он легко диссоциирует; в присутствии карбоната серебра на целите в бензоле кетон Пуммерера (**130**) не образуется (диссоциация перекрывает енолизацию), но в ацетонитриле кетон Пуммерера составляет 63% димерного продукта (увеличение скорости енолизации).

Чтобы дополнить возможности соединений железа, широко использовавшихся в старых работах, был испытан ряд новых реагентов. Собственно феррицианид калия используется в гетерогенных условиях, например в системе водная щелочь — метиленхлорид. Действие фазовых переносчиков не исследовалось. Окисли-



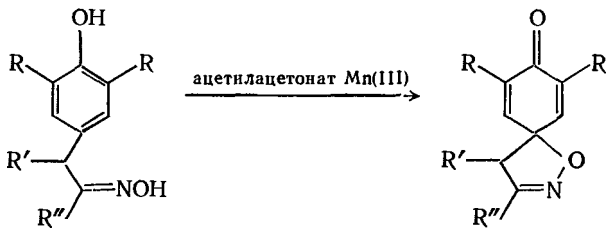
(110)

(131)

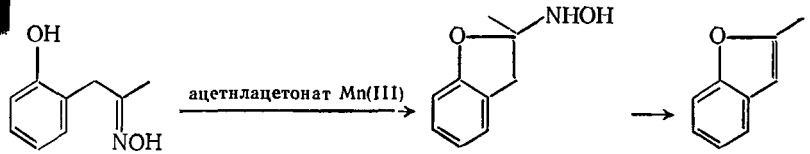
(89% при $R = R' = H$)

тельный потенциал значительно понижается в разбавленной кислоте [142], в результате реагент теряет способность окислять собственно фенол. Водный хлорид железа можно заменить на комплекс $Fe(ДМФ)_3Cl_2 \cdot FeCl_4$, который при использовании в гомогенном растворе в ДМФ [143] эффективно осуществляет сочетание с образованием (**131**) [уравнение (110)].

Возможно использование ацетилацетоната марганца(III) [144] в органических растворителях, например ацетонитриле и сероуглероде, без образования побочных продуктов хиноновой природы. Данный реагент хорошо действует при О-сочетании оксима [схемы (111), (112)]; из *орто*-гидроксипроизводных образуются бензофураны.

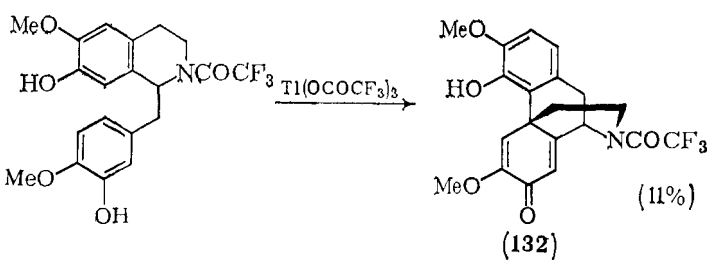


(111)



(112)

Разнообразие использования таллия в органической химии включает также несколько методов образования биарилов. Например, на схеме (113) показано окисление N-трифторацетилнорретикулина в N-трифторацетилнорсалютаридин (**132**) с использованием трифторацетата таллия(III) [145]. Хотя выход продукта и невелик по абсолютной величине (11%), однако при использовании других реагентов выходы пренебрежимо малы. N-Ацилнорсалютаридин может быть превращен в соединения типа тебаинаморфина.



(113)

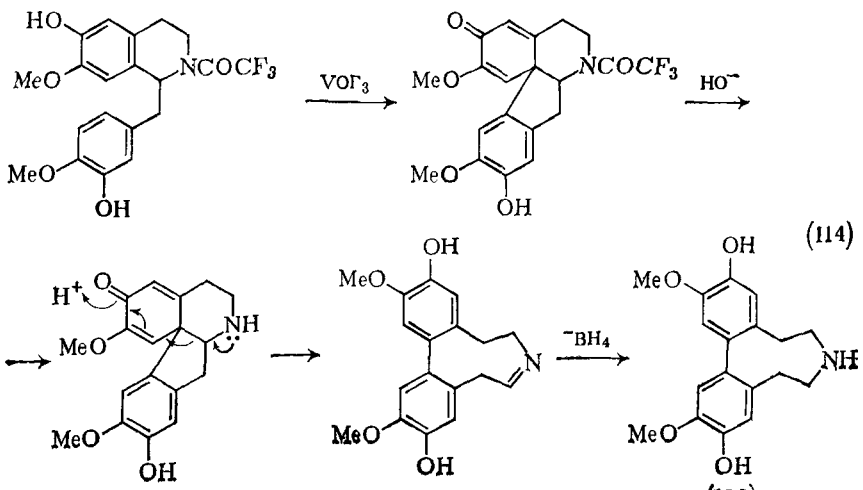
(11%)

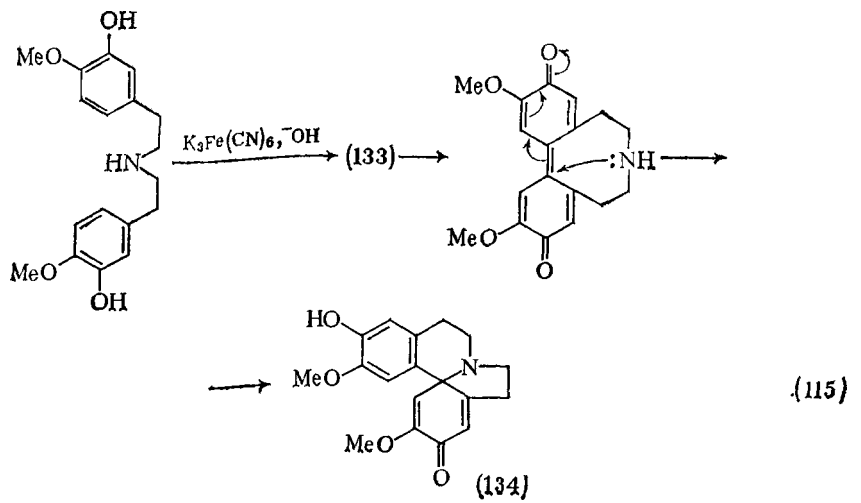
(132)

Для окислительного сочетания применяется и реагент Фетизона (карбонат серебра на целите) [146], который действует только в гетерогенных условиях, проявляя склонность к С—С-со-

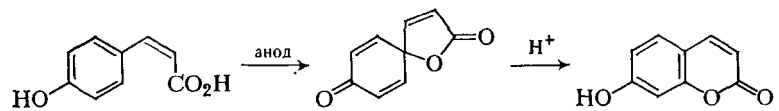
четанию; важность растворителя была показана в приведенном выше обсуждении получения кетона Пуммерера.

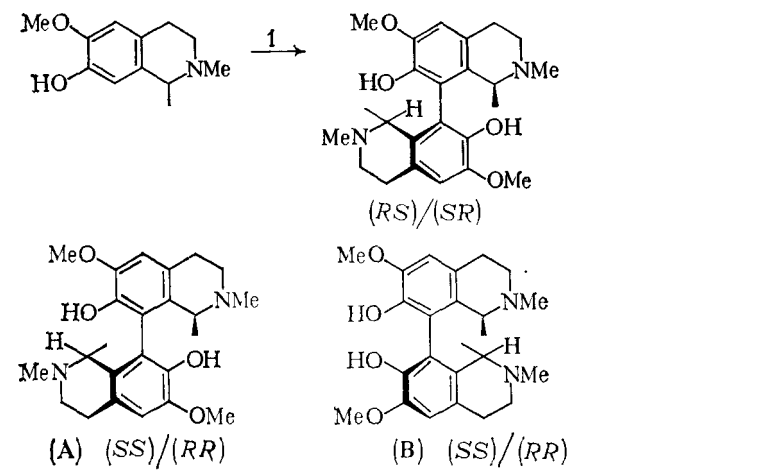
Окситрихлорид или окситрифторид ванадия [147] также используются для окисления [см. выше уравнение (106)]; в приведенном примере достигается высокий (76%) выход (**127**). Другой пример показан на схеме (114), иллюстрирующей изящный синтез *орто-орто*-связанного бифенильного алкалоида (**133**). То же соединение (**133**) служит интермедиатом при окислении по схеме (115), приводящем к эрисодиенону (**134**) [147б], алкалоиду Erythrina. Этот синтез, однако, не совпадает с биосинтетическим путем [147в].





Хотя анодное окисление известно и используется в органической химии еще с девятнадцатого столетия, в настоящее время наблюдается рост интереса к нему в связи с возможным применением для окислительного сочетания в надежде (оправданной пока только частично, как и для других реагентов), что этот метод в большей степени позволит контролировать реакцию. По этой проблеме существует обширная сводка литературы [148]. Описаны меж- и внутримолекулярные C—C- и C—O-сочетания Из множества имеющихся примеров [149, 150] в качестве иллюстрации приведены схемы (116) и (117). Первая из них моделирует биосинтез кумарина [151], вторая дает интересный пример стереохимического контроля, предположительно за счет соучастия поверхности анода [152].





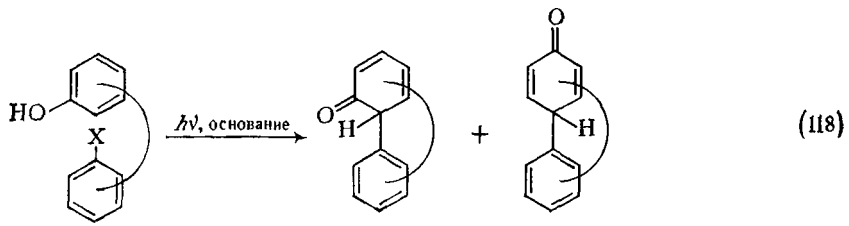
1, O_2, Pt, все изомерные продукты; или 1, анод, только (A) (*SS*)/(*RR*)

Анодное окисление применимо не только к свободным фенолам, но может использоваться и для их эфиров. Так, (±)-лауданозин претерпевает окислительную циклизацию в O-метилфлавинантин (52%); близкие к изображенной в уравнении (105) реакции могут протекать и с фенилметиловыми эфирами [153, 154].

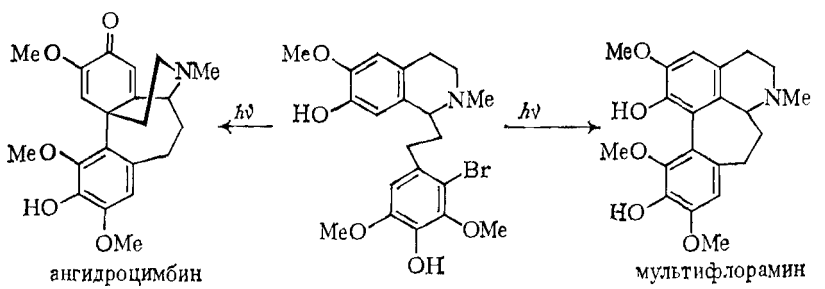
(5) Фотохимические методы

Каметани с сотр. [155] применили фотохимические реакции для проведения окислительных сочетаний в синтезе алкалоидов;

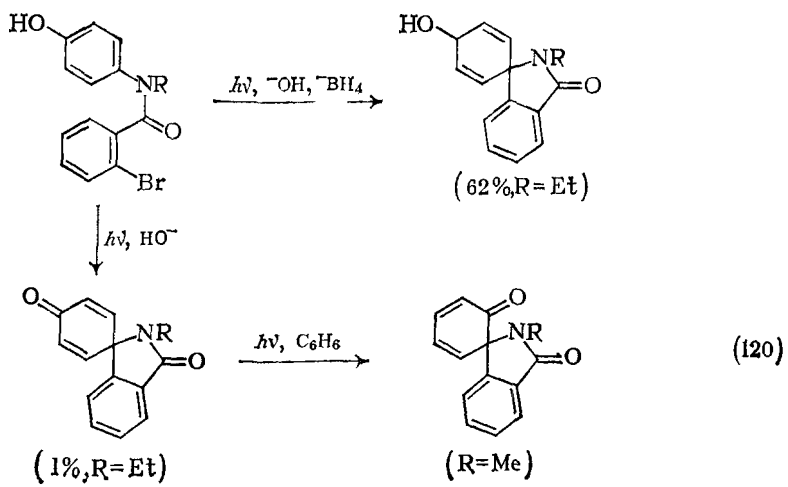
общая схема реакции приведена в уравнении (118), где X = галоген (или N_2^+, фотореакция Пшорра). Реакцию проводят в основных условиях. Состав продуктов зависит от природы среды [156] {схемы (119) и (120)}. Во втором примере низкий выход первоначального диенона (если он не выводится за счет восстановления) частично обусловлен дальнейшей фотохимической перегруппировкой *п*-диенон → *о*-диенон [157а, б].



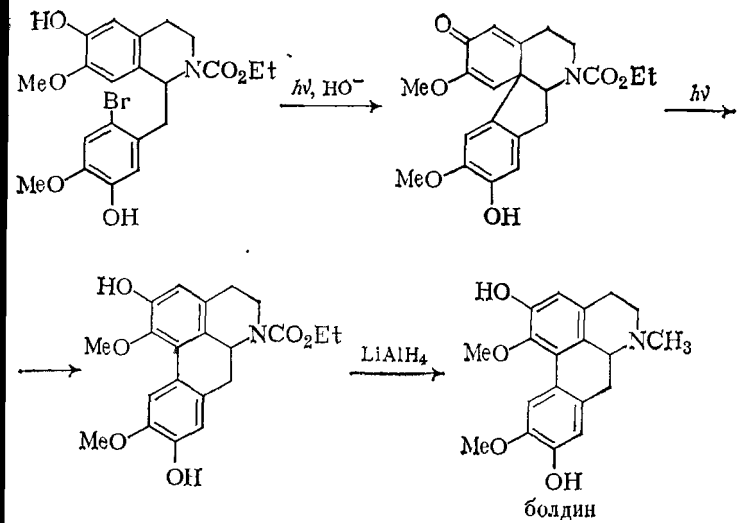
(118)



(119)



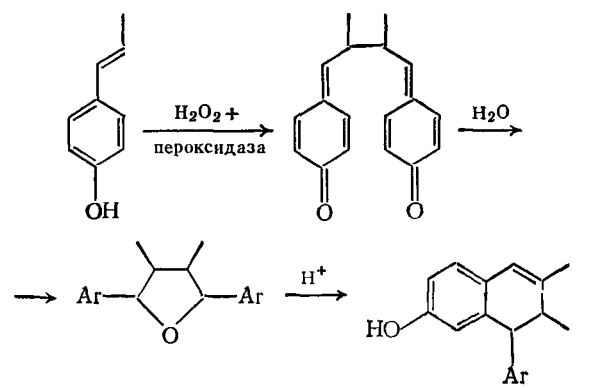
(120)



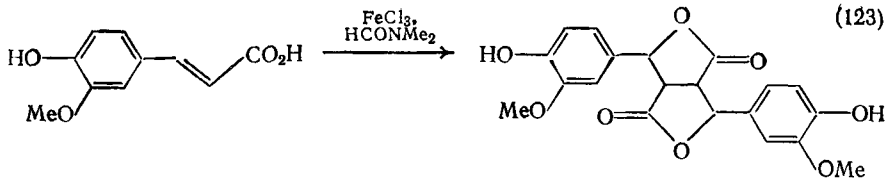
(121)

Отличительной чертой синтеза (±)-болдина [157в] {схема (121)} является катализируемая светом перегруппировка диенон — фенол. По родственным реакциям имеется обзор [158]; наилучшие выходы достигаются в случае сочетания арилгалогенида с *пара*-положением фенола. Принятый в общем случае механизм, не подтвержденный достаточными экспериментальными данными, включает гомолиз связи арильный атом углерода—галоген с последующим перехватом арил-радикала фенолом или фенолят-анионом.

В заключение следует отметить, что окислительное сочетание пропенильных фенолов, например коричного и конифери лового спиртов, соответствует общепринятому механизму биосинтеза лигнина и лигнанов [159]. В связи с этим неоднократно проводились исследования модельных сочетаний [160]. Два недавних примера приведены на схемах (122) и (123).



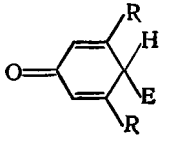
(122)



(123)

4.2.3.3. Реакции ароматического кольца

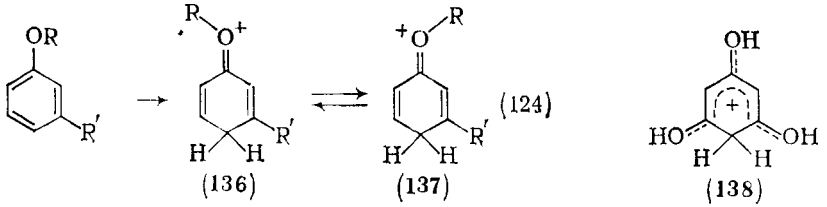
Электрофильное замещение в молекуле фенола протекает с большей легкостью, чем в бензоле. Сам фенол нитруется разбавленной азотной кислотой, нитрозируется азотистой кислотой, трибромируется бромом и сочетается с солями диазония (во всех случаях достаточно быстро при температурах, не превышающих комнатной). Скорости замещения фенолов оказались неожиданно высокими [161] по сравнению с фенильными эфирами (например, для бромирования $k_{анизол}/k_{фенол} = 92$). Этот факт объясняют влиянием индуктомерного эффекта (электроны связи O—H) на сопряжение в переходном состоянии; важное значение имеет и образование водородных связей с растворителем. В большей части обзоров ароматическое замещение рассматривается с точки зрения механизма и реагентов (не отделяя химии фенолов), однако и в этих общих обзорах можно найти весьма полезную информацию [162]. Имеется сводка литературы по электрофильному замещению самого фенола [163]. Нитрование фенола в органических растворителях проходит необратимо, причем для различных растворителей характерно постоянное значение соотношения *орто/пара*-замещения. Галогенирование также протекает необратимо, однако с меньшим соотношением *орто/пара*-продуктов, чем при нитровании, тогда как сульфонирование и алкилирование по Фриделю — Крафтсу обратимы. При сульфонировании при низких температурах получают главным образом *орто*-продукты, при более высоких температурах — *пара*-продукты. При длительных реакциях накапливаются значительные количества *мета*-сульфоновой кислоты, так как десульфонирование *мета*-сульфоновой кислоты является самым медленным из всех обратных процессов. При алкилировании по Фриделю — Крафтсу также наблюдаются различия в соотношении *орто/пара*-продуктов при кинетическом и термодинамическом контроле. При бромировании 3,5-диалкилфенолов выделено диеноновое промежуточное производное (**135**).



(**135**)

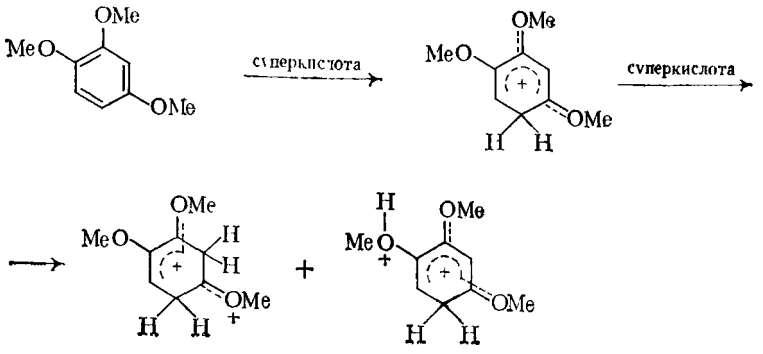
(1) *Протонные кислоты и кислоты Льюиса*

Широко исследован изотопный обмен водорода в фенолах [164]; в протонных кислотах он следует механизму S_E с легким обменом *орто*- и *пара*-атомов водорода. Изучено также протонирование фенолов и их эфиров в присутствии суперкислот (в таких системах образуется высокая пропорция протонированных соединений, что позволяет осуществлять спектроскопические наблюдения) [165]. Особенно изучалось *пара*-протонирование простых фенолов и их эфиров (**136**), (**138**); взаимопревращение стереоизомеров (**136**) и (**137**) при этом представляется несомненным [схема (124)]. Обнаружено также O-протонирование и дипротонирование

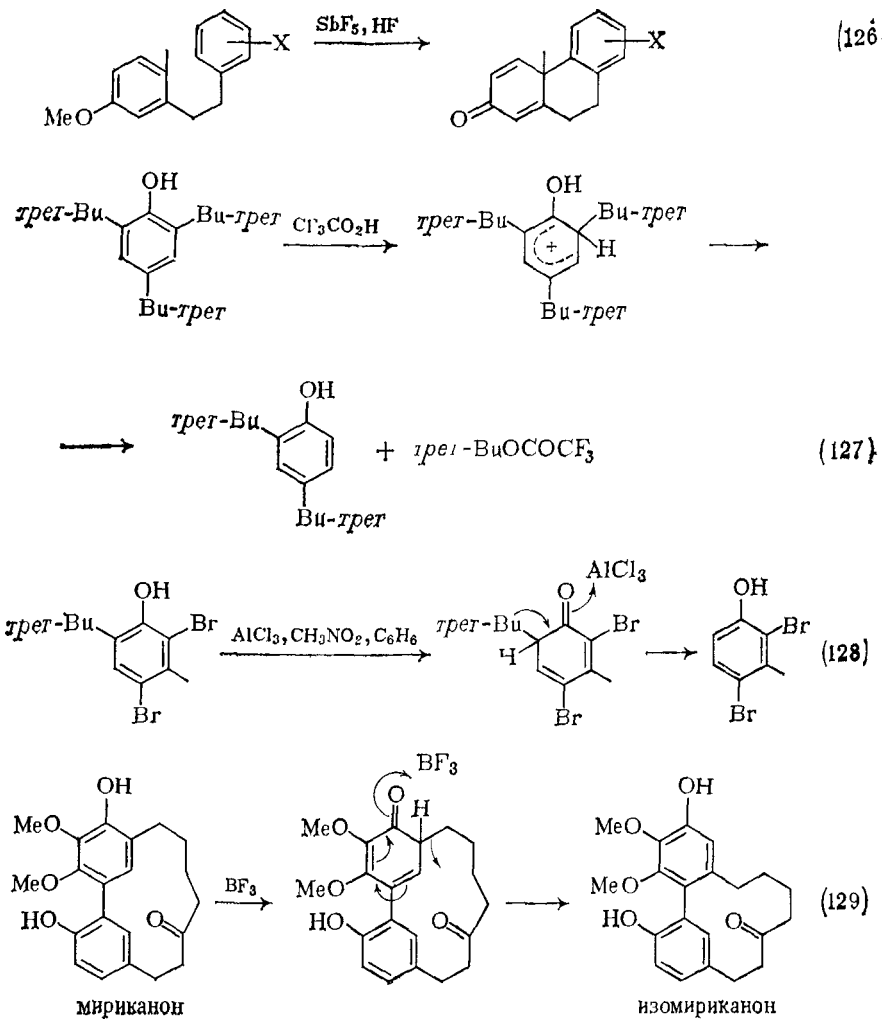


(124)

[схема (125)]. C-Протонирование приводит к образованию углеродного электрофила, что может быть использовано в синтетических целях [166] {уравнение (126)}. Протонирование кольца может вести также к ретро-реакциям Фриделя — Крафтса [167]. Кислоты Льюиса могут давать тот же эффект [схемы (127), (128)]; относительная легкость удаления *трет*-бутильной группы позволяет в принципе использовать эту группу для защиты определенных положений в кольце. Мета- и *пара*-крезолы могут быть разделены через их ди-*трет*-бутильные производные. Кислоты Льюиса могут также вызывать миграцию алкильных групп, например при изомеризации мириканона в изомириканон [168] {схема (129)}.



(125)



(2) Действие электрофилов IV группы

(а) *Катализируемое кислотой алкилирование.* Распространенность подобных реакций ясно следует из объема книги Ола (5188 с. !), посвященной реакции Фриделя — Крафтса и родственным реакциям [169]. В ней указаны все те реакции, где электрофильный углеродный центр осуществляет замещение в арильное кольцо, причем существует множество (родственных) путей, по которым такие реакционноспособные центры могут быть созданы. К таким способам можно отнести: 1) присоединение положительно заряженных частиц (кислоты Льюиса или Бренстеда)

к алкену, карбонильному соединению или другой ненасыщенной системе; 2) удаление отрицательно заряженной уходящей группы, катализируемое кислотой, например из спирта или галогенида; 3) катализируемое кислотой раскрытие цикла, например эпоксида или циклопропана; 4) удаление гидрид-иона, например, с помощью тритил-катиона. В результате реакции образуется продукт с новой связью С—С. Присоединенная группа может быть простым алкилом (ациклический или циклический остаток) или же может содержать новую функциональную группу, например галогенид (из дигалогенида) или гидроксил (из карбонильного соединения), что может приводить к протеканию второй реакции Фриделя — Крафтса и создавать возможность полимеризации. Вследствие высокой реакционной способности фенолов некоторые реакции протекают при очень слабом кислотном катализе, и такие реакции часто представляют биогенетический интерес. По различным аспектам реакции Фриделя — Крафтса имеется сводка литературы [170].

При алкилировании алкенами часто используют концентрированную серную кислоту, $ZnCl_2$, BF_3, $AlCl_3$, $SnCl_4$ и катионообменные смолы. Эти реакции представляют большой интерес для промышленных процессов вследствие низкой стоимости и доступности алкенов по сравнению с альтернативными источниками алкильных групп. Алкильная группа, которая в ходе замещения может изомеризоваться (первичная → вторичная → третичная), вводится в *пара-* (преимущественно) и *орто*-положения, хотя при низких температурах могут образовываться эфиры. *орто*-Алкилфенолы преимущественно можно получать при использовании в качестве катализатора феноксида алюминия в контролируемых условиях [171].

$$RX + A \rightleftharpoons R^{\delta+}(XA)^{\delta-} \qquad (130)$$

Путь (а) при R = бензол, *трет*-Alk и т. д:

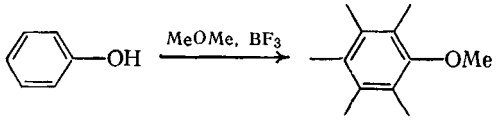
$$R^{\delta+}(XA)^{\delta-} \rightleftharpoons XA^- + R^+ \xrightarrow{ArH} ArR \qquad (131)$$

Путь (б) при R = первичн.-Alk, *втор*-Alk:

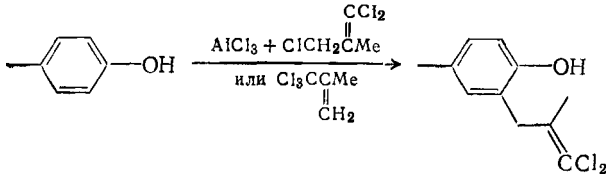
$$R^{\delta+}(XA)^{\delta-} + ArH \xrightarrow{\text{бимолек.}} ArR \qquad (132)$$

В случае спиртов и алкилгалогенидов общий ход реакции показан на схемах (130) — (132). При пути (а) реакция нечувствительна к X и природе катализатора и для нее характерна низкая селективность в отношении *орто*/*пара*-замещения; в случае пути (б) справедливы обратные положения. В реакции могут использоваться и алифатические эфиры, например как показано в уравнении (133). При использовании в качестве алкилгалогенидов некоторых винилполигалогенидов не исключены перегруппировки перед замещением [схема (134)]. Среди менее известных катализаторов алкилирования алкилгалогенидами следует отметить кислые оксиды, такие как оксид алюминия, водные галогениды

металлов и свободные металлы, включая Cu, Zn, Cr, Se, Sn, Pb, Mo, W и Al (в некоторых случаях вероятно образование галогенида металла непосредственно в ходе реакции).



(133)

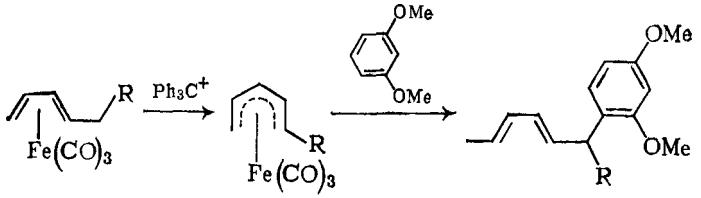


(134)

Другие разработанные в последнее время методы алкилирования включают использование оксониевых солей [172], получаемых различными методами, но ставших более доступными лишь при использовании суперкислотных систем, например по уравнению (135).

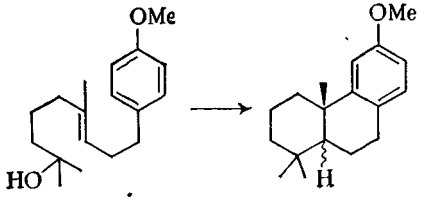
$$PhOMe + MeO_2CCl + AgSbF_6 \longrightarrow \overset{+}{PhOMe_2}\ \overline{SbF_6} \qquad (135)$$

Получаемая соль Меервейна быстро метилирует анизол. Хорошими алкилирующими агентами являются также эфиры бензолдиполисульфокислот [173]; анизол можно фенилировать [174] фторборатом фенилдиазония в трифторэтаноле. Пример интересного замещения, проходящего через образование диенильного катиона, стабилизованного соединением железа(0) [175], приведен на схеме (136).

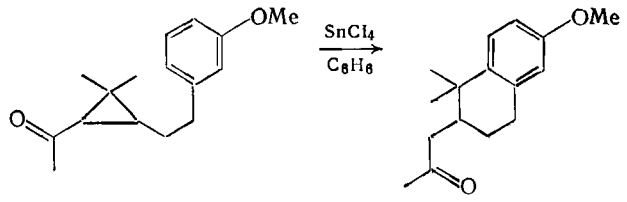


(136)

(б) *Циклоалкилирование.* Общие принципы реакции Фриделя — Крафтса с успехом применяются для циклизации. Два прекрасных примера тому показаны в уравнениях (137) [176] и (138) [177]..

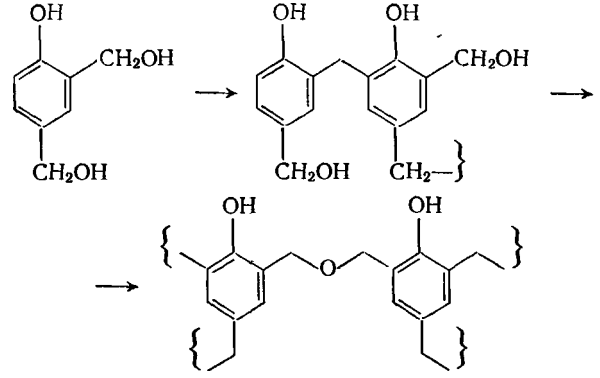


(137)



(138)

(в) *Гидроксиметилирование.* Фенолы реагируют с формальдегидом в водных щелочных растворах при низкой температуре с образованием смеси *о-* и *п-*(гидроксиметил)фенолов. Если не контролировать строго условия реакции, то одновременно образуются также продукты ди- и тризамещения, диарилметаны и смолоподобные вещества [см. схему (139)]. Полимеры, «бакелитовые» смолы (названные так в честь их первооткрывателя Л. Х. Бакеланда [178а], имеют большое промышленное значение. Первоначально они использовались в качестве изоляционных материалов, однако впоследствии их стали применять при изготовлении формованных и слоистых изделий и для обработки поверхностей. Полимеризацию обычно проводят в две стадии: первая

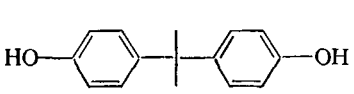


(139)

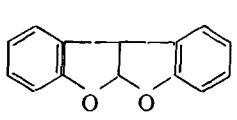
стадия (катализируемая кислотой или основанием) дает полимер с низкой молекулярной массой, который растворим и легко плавится, тогда как на второй стадии образуется нерастворимый, но также плавкий полимер с небольшим содержанием поперечных сшивок. Дальнейшая обработка может приводить к высокосшитому нерастворимому и неплавкому полимеру. Если на первой стадии используется основание, то продукт представляет собой главным образом смесь ди-, три- и полиядерных дифенилметанов, называемых резолами [178б]. Резолы нейтрализуют или слегка подкисляют и нагревают примерно до 150 °С для поперечного сшивания. Если же на первой стадии применяют кислоту, то образуются дифенилметаны, связанные главным образом через *пара*-положение [178в]. Получаемые в результате олигомеры ($\bar{M}$ 600) называют новолаками; неконтролируемое поперечное сшивание можно предупредить

изменением соотношения фенол — формальдегид. Для эффективности поперечного сшивания на второй стадии необходим катализатор, обычно гексаметилендиамин, и нагревание. В зависимости от количества катализатора поперечные сшивки могут осуществляться через метиленовые группы или вторичные аминогруппы. Изменяя все параметры, можно получить разнообразные смолы с различными физическими свойствами. Полное рассмотрение этой отрасли технологии полимеров дается в специальных публикациях [179].

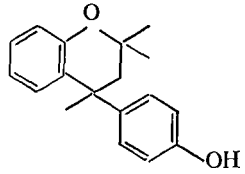
Фенол конденсируется также с ацетоном в присутствии соляной кислоты с образованием «бисфенола А» (**140**) [180]; подобных продуктов получено множество, и они находят применение в качестве антиоксидантов и мономеров для конденсационных полимеризаций. В кислоте с фенолом конденсируется также глиоксаль с образованием производных дигидробензофурана (**141**) [181]. С мезитилоксидом фенол дает «вещество Дианина» (**142**) [182], которое образует соединения включения при кристаллизации из многих органических растворителей.



(140)

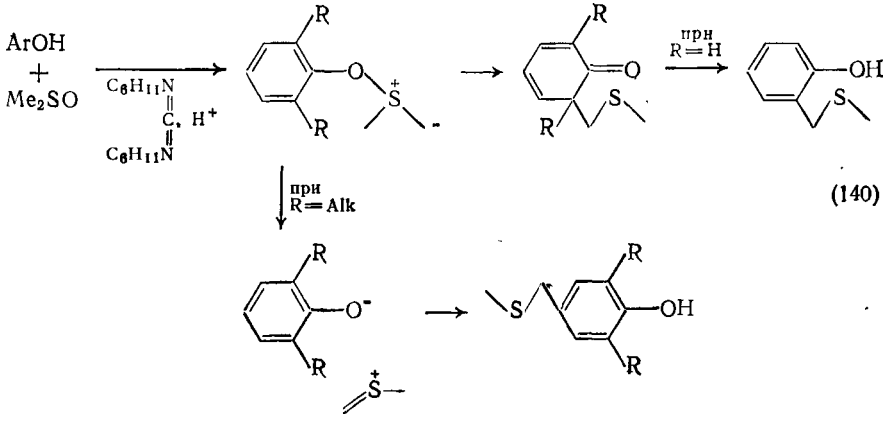


(141)



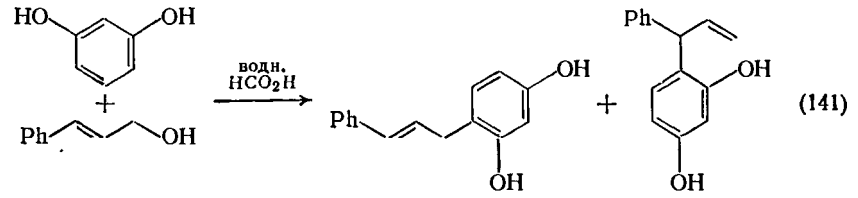
(142)

Тиометилирование фенолов в *орто*-положение можно проводить с использованием дициклогексилкарбодиимида, диметилсульфоксида и кислоты [183]; исследованы механизм этой реакции, а также возможность использования других катализаторов [184]. Если *орто*-положение не замещено, то реакция включает [2,3]-сигматропную перегруппировку [схема (140)].

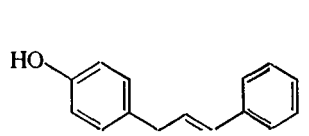


(140)

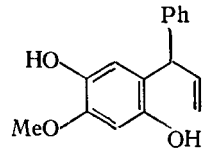
(г) *Биогенетические модели.* Коричные спирты реагируют с резорцином и другими реакционноспособными фенолами при мягком катализе карбоновыми кислотами с образованием соединений, подобных природным коричным фенолам и неофлавоноидам [185] [схема (141)]. Таким путем из фенола и коричного спирта можно получить обтузастирол (**143**), а из 1-фенилаллилового спирта и метоксигидрохинона — обтузахинол (**144**). Подобные



(141)

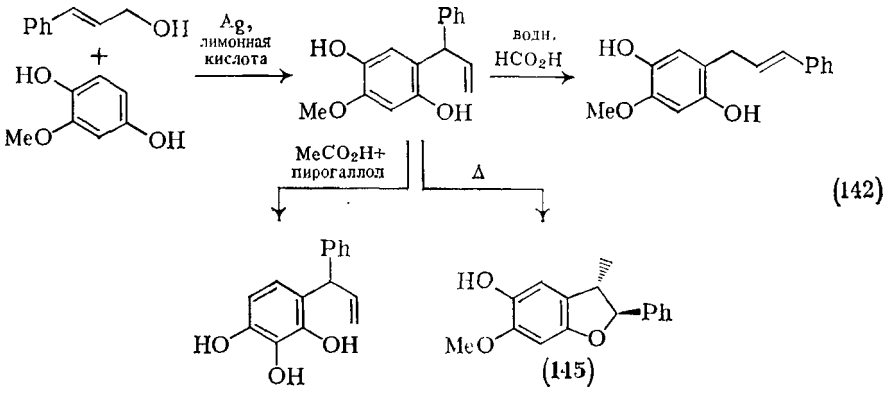


(143)



(144)

замещения обратимы [186]; так, фенол (**144**), образующийся в качестве единственного продукта при катализе лимонной кислотой, в водной муравьиной кислоте подвергается перегруппировке по схеме (142). Если же добавить пирогаллол, то образуется новый диарилпропен. Отмечена также термическая циклизация (**144**) в обтузафуран (**145**). Если реакцию рассматривать с точки зрения



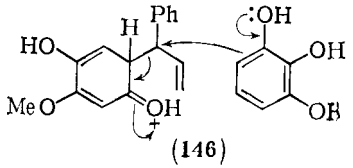
(142)

(145)

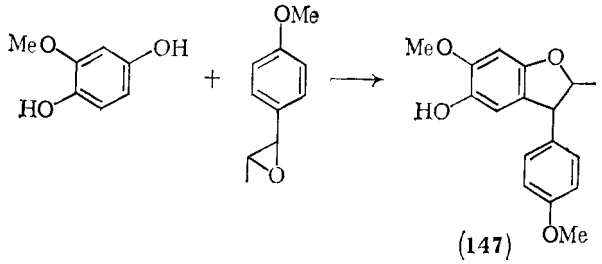
образования карбениевых ионов, то она легко описывается как обратимое алкилирование по Фриделю — Крафтсу, однако если принять во внимание слабокислотные условия, более вероятны согласованные реакции [см. (**146**)]. В сходных реакциях могут

участвовать и эпоксиды [186б] {например, образование (**147**) по уравнению (143)}. Бензиловые спирты также принимают участие в конденсациях в присутствии слабой кислоты, что представляет биогенетический интерес. В уравнении (144) показана модельная реакция образования проантоцианидина (флавоноидного таннина) [187]. Другие близкие реакции используются в конденсациях терпен — фенол, катализируемых как трифторидом бора, так и слабой протонной кислотой. Примеры пренилирования фенола, взятые из химии каннабиноидов [188], показаны на схемах (145)—(147).

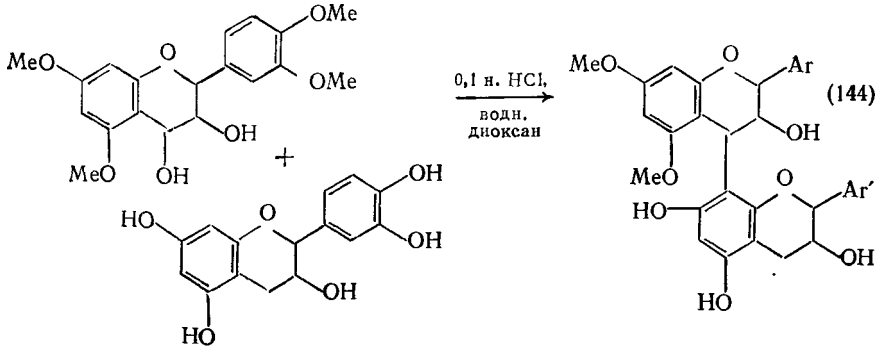
(д) *Ацилирование и родственные реакции.* Ацилирование по Фриделю — Крафтсу [189] можно проводить «оксокарбокатионами». Существуют различные методы их получения из производных карбоновых кислот, причем для большинства сложных эфиров и кислот для реализации требуется сильная протонная кислота (H_2SO_4, H_3PO_4, HF) в качестве катализатора. Галогенангидриды и ангидриды кислот превращаются в оксокарбокатионы при катализе кислотами Льюиса, и т. д. Суммарный механизм, типичный для наиболее известного случая — галогенангидрида кислоты и



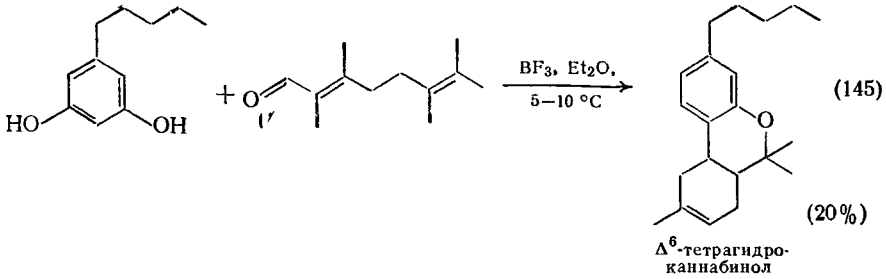
(146)



(143)

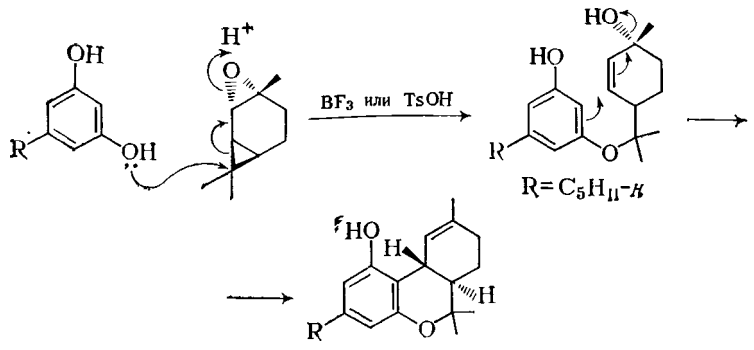


(144)



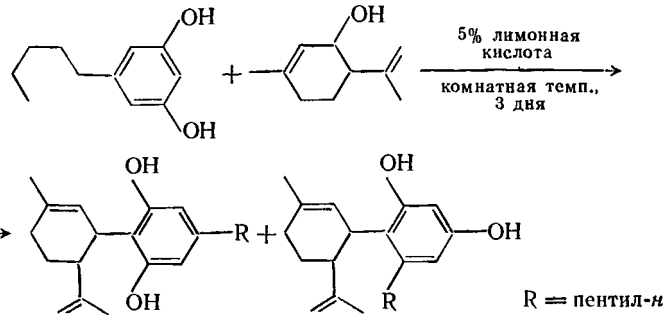
(145)

Δ^6-тетрагидроканнабинол



(146)

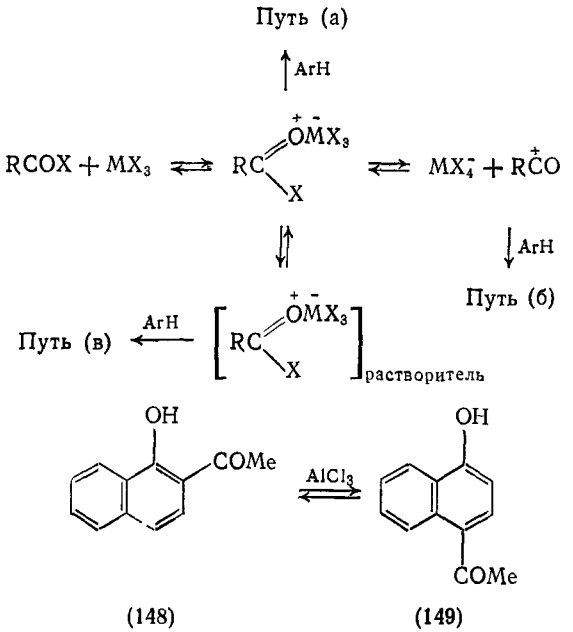
транс-Δ'-тетрагидроканнабинол



(147)

кислоты Льюиса — приведен на схеме (148). Используется большое количество катализатора, не менее 1 моль. Чаще всего встречается путь (а), который отличают большие стерические требования, еще увеличивающиеся при сольватации [путь (в)]. Реакция гомогенна в нитробензоле, однако в дисульфиде углерода или тетрахлориде углерода — в значительной степени гетерогенна. Растворители типа метиленхлорида не растворяют хлорида алюминия, однако растворяют ацилирующий комплекс. Ацилирование может быть обратимо, особенно в полициклических системах, например в случае (**148**)⇄(**149**) [уравнение (149)]. Для синтезов гетероциклов используются модифицированные методики ацилирования, например малоновые эфиры дают 4-гидроксикумарины

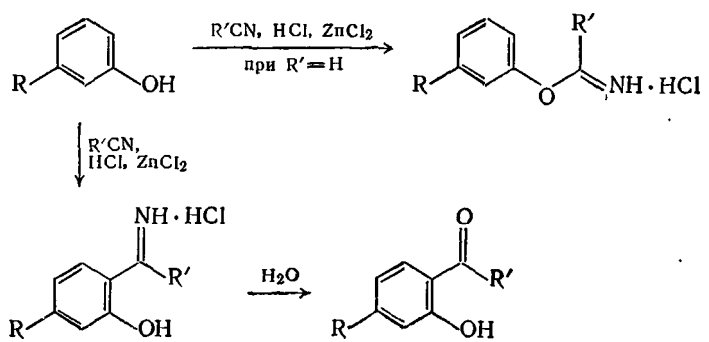
[190], а β-кетоэфиры дают кумарины или хромоны-3 [191]. При реакции с фталевым ангидридом образуются фталеины или гидроксиантрахиноны.



(148) (149)

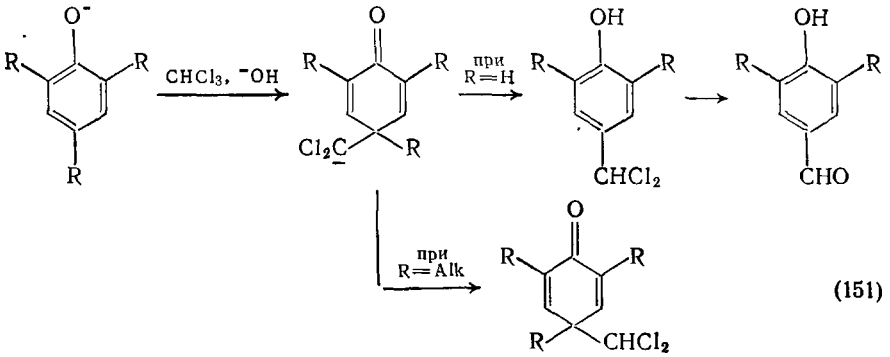
(148) (149)

(е) *Реакция Губена — Гёша.* Реакционноспособные (обычно *м*-двухатомные) фенолы могут ацилироваться алкилцианидами при кислотном катализе [схема (150)]; сам фенол дает в этих условиях только иминоэфиры. α-Галогеннитрилы обладают большей реакционной способностью, например трихлорацетонитрил способен трихлорацетилировать эфиры одноатомных фенолов. Интересные аномалии отмечены в случае трифторацетонитрила.



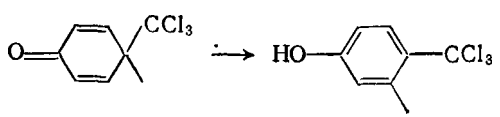
(150)

(ж) *Формилирование.* Эту реакцию проводят с использованием цианида водорода и хлорида водорода с хлоридом алюминия или цинка (синтез альдегидов по Гаттерману) [192]; для реакционноспособных фенолов более удобной альтернативой является применение хлорида водорода с сухим цианидом цинка (модификация Шмидта). Можно использовать различные альтернативные одноуглеродные электрофилы, например метилдихлорметиловый эфир (с тетрахлоридом титана) или N,N-диметилформамид (с оксихлоридом фосфора, триоксидом серы и т. д.— реакция Вильсмейера). Синтез Раймера — Тимана (нагревание фенола с хлороформом в щелочном растворе [193]) зависит от генерации электрофильного дихлоркарбена путем α-элиминирования, который затем улавливается фенолят-анионом [схема (151)]. По этим и другим методам имеется обзор [194].



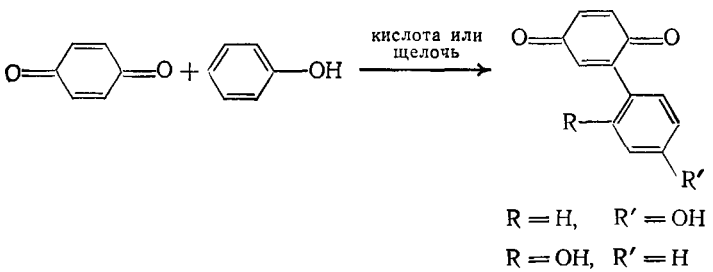
(151)

(з) *Карбоксилирование.* Прямое карбоксилирование осуществляют нагреванием фенолята щелочного металла в атмосфере диоксида углерода (или $CO + CO_3^{2-}$) (реакция Кольбе — Шмитта) [195]. При температуре ниже 200 °C преобладают *о*-гидроксикислоты (салицилаты), но при более высоких температурах и в случае солей калия преобладает *пара*-изомер. Альтернативный метод состоит в нагревании фенола в тетрахлориде углерода со щелочью в присутствии солей меди. Обработка тетрахлоридом углерода — хлоридом алюминия приводит к трихлорметилированию (реакция Цинке — Зуля) [196]. Из *п*-крезола образуется диенон (**150**), который в кислоте подвергается диенон-фенольной перегруппировке, как показано в уравнении (152)



(150) (152)

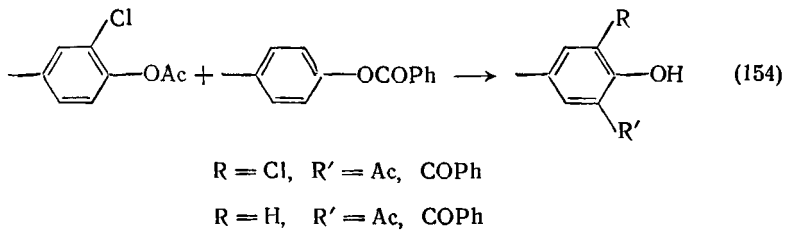
(и) *Другие реакции.* Фенолы реагируют с *п*-бензохиноном в условиях кислотного или основного катализа, давая с умеренным выходом продукт сочетания [197] {уравнение (153)}.



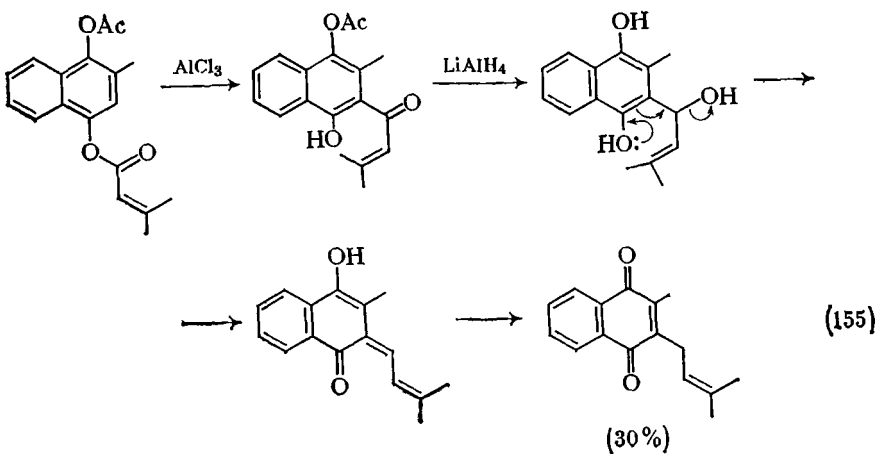
(153)

(к) *Миграция ацильных групп.* Непрямое ацилирование фенолов можно осуществлять путем перегруппировки фениловых эфиров (хорошо известная перегруппировка Фриса [198]), например фенилацетат дает *о-* и *п*-гидроксиацетофеноны. В классическом варианте эта реакция катализируется кислотой. Можно рассматривать как внутри-, так и межмолекулярный механизм, однако, по-видимому, обычно осуществляется межмолекулярный механизм, по крайней мере частично. Так, обработка смеси сложных эфиров по уравнению (154) хлоридом алюминия приводит к образованию всех четырех возможных *о*-гидроксикетонов [198б]. Полагают, что *орто*-продукты могут получаться за счет внутримолекулярной реакции, хотя *пара*-продукты образуются в результате деацилирования — реацилирования. *орто*-Продукты могут быть термодинамически предпочтительными и/или они могут образовываться необратимо, поскольку в этом случае возникает хелатированный комплекс. В качестве катализатора рекомендован фторид водорода [199]. Типичный пример использования подобных превращений в синтетических целях, взятый из модельных реакций в ряду витамина К [200], приведены на схеме (155). Реакция Фриса может протекать и фотохимически; этот вариант привлек большое внимание к изучению механизма процесса; по данному вопросу имеется обзор [201]. Первичным продуктом здесь является пара синглетных радикалов, находящихся в «клетке» из молекул растворителя, которые рекомбинируют с образованием продукта перегруппировки [202]; в спектре ^{1}H-ЯМР наблюдаются сигналы ХИДПЯ. Арилоксиацетоны подвергаются сходному процессу [203]. В синтетическом отношении достоинства реакции нивелируются в силу существования альтернативных путей, включающих декарбонилирование и декарбоксилирование. Тем не менее она используется для получения эпоксида из 2′-гидроксихалкона, позволяя избегать окислительных условий [204], что является одним из возможных подходов к получению промежуточных соединений реакции Альгара — Флинна —

Оямады. При этом эпоксид не выделяют, а проводят реакцию дальше до получения флавоноидов [схема (156)].

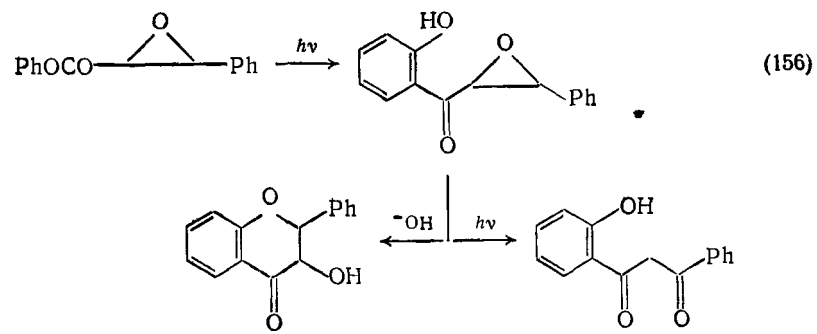


(154)



(155)

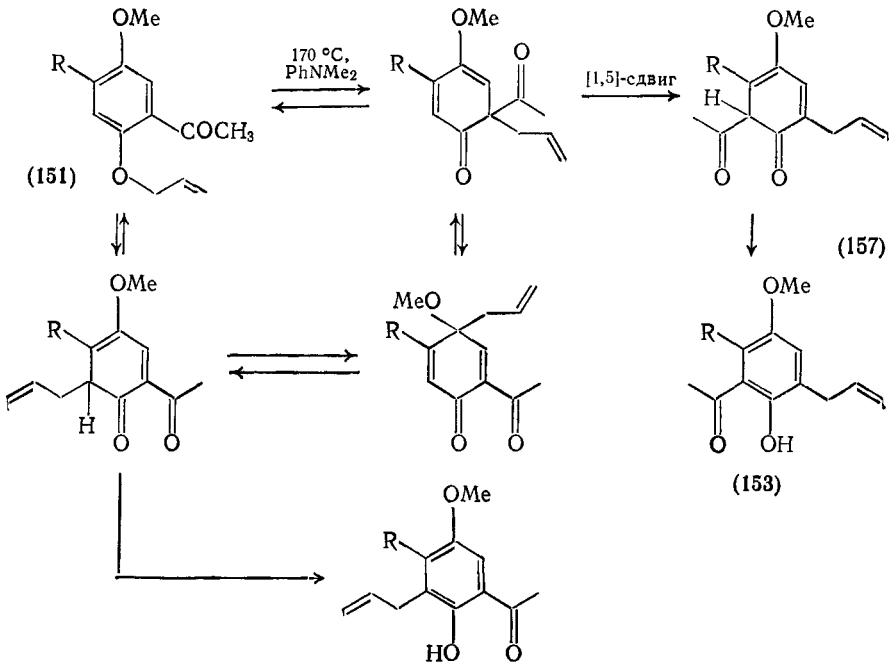
(30%)



(156)

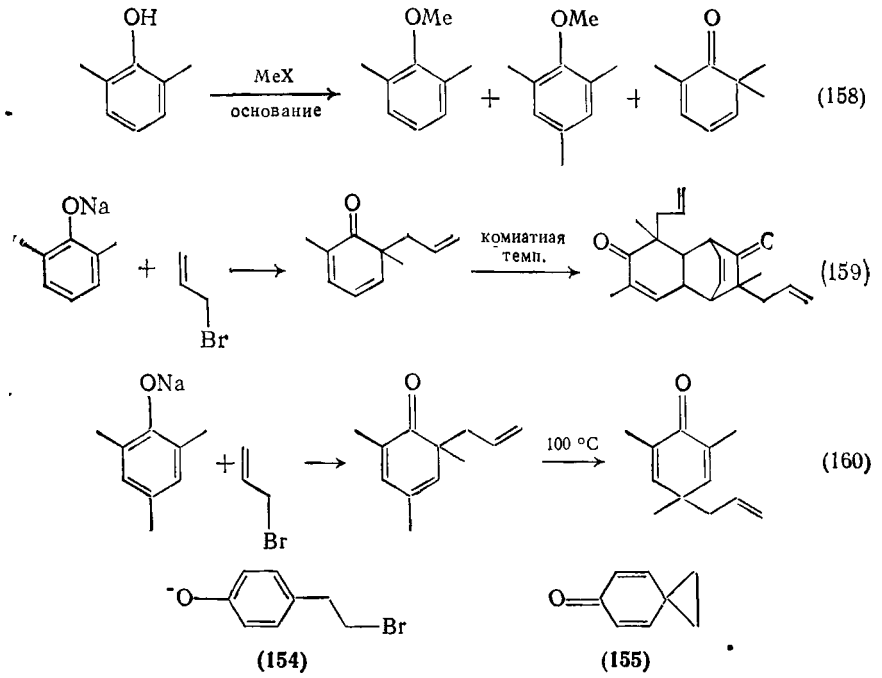
Миграция ацильной группы не обязательно связана с ионными или радикальными реакциями, но может быть результатом сигматропных сдвигов в диеноновых интермедиатах, известных в химии фенолов. Так, в результате перегруппировки Кляйзена аллилового

эфира (**151**) образуются оба фенола (**152**) и (**153**). Предложенный механизм [205] {схема (157)} требует [1,5]-ацетильного сдвига, как показано на схеме.

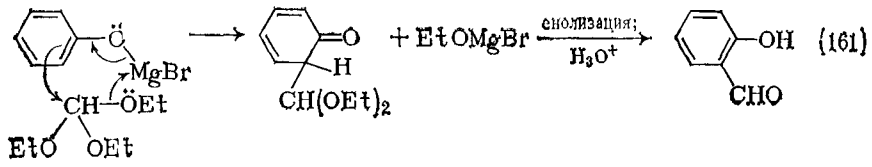


(л) *Катализируемые основанием S_E-реакции.* Металлические соли фенолятов или фенолы в органических основаниях могут подвергаться S_E-реакциям с электрофилами, в том числе и с достаточно мало реакционноспособными. Поскольку некоторые из таких реакций представляют синтетическую ценность, здесь будет приведен ряд примеров. К данному типу принадлежит С-алкилирование фенолятов (ср. разд. 4.2.1.3) алкилгалогенидами и т. д. Такие реакции могут включать образование циклогексадиенона, даже в тех случаях, когда существуют другие свободные для замещения положения с сохранением ароматического характера, как в превращениях [206] 2,6-диметилфенола по схеме (158). Диеноновые продукты обладают высокой реакционной способностью [207], и помимо перегруппировок в фенолы здесь может иметь место термическая димеризация, а в случае других заместителей — другие миграции: примеры тому приведены на схемах (159), (160). Необычный и крайне реакционноспособный спиродиенон (**155**) [207в]

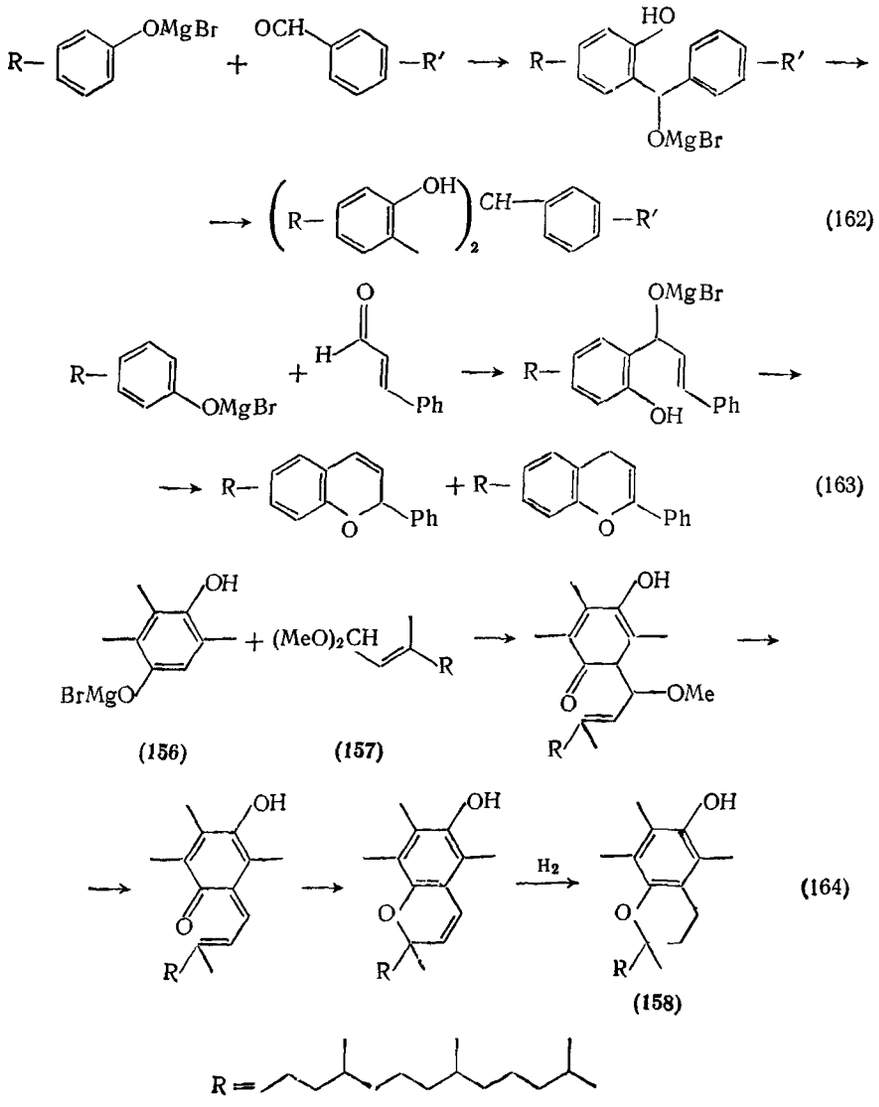
получается в результате внутримолекулярного алкилирования в (**154**). Отмечено также С-бензоилирование фенолов в присутствии третичных аминов.

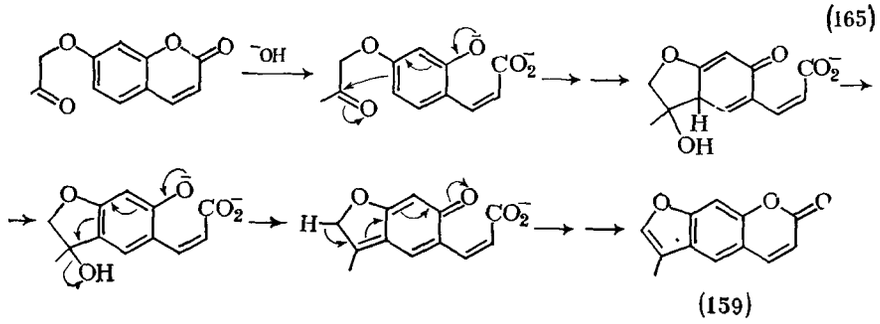


Арилоксимагнийгалогениды реагируют с этилортоформиатом с *орто*-замещением [схема (161)]; гидролиз продукта приводит к о-гидроксиальдегидам [208]. Процесс с родственным механизмом [209] описан для реакции арилоксимагнийгалогенидов с арилальдегидами в кипящем бензоле; он протекает по схеме (162). При использовании коричного альдегида реакция идет по модифицированному пути, когда после первой стадии скорее происходит циклизация, чем второе замещение [схема (163)]. Получающиеся в качестве продуктов флавен-2 и флавен-3 при определенных условиях могут находиться в равновесии. Сходные реакционные условия используются для проведения реакции между гидрохинонами (и их моноэфирами) и ацеталями α-ненасыщенных альдегидов



[210]. При использовании триметилгидрохинона (**156**) и диметилацеталя фиталя (**157**) получается хромен, который при гидрировании с хорошим общим выходом дает 2-(*RS*)-α-токоферол (**158**) (витамин Е) [схема (164)]. Прочие реакции хроменилирования такого типа обсуждаются в разд. 4.2.4.2. Интересная катализируемая основанием циклизация арилоксиацетонового звена в 3-метилфуран используется в синтезе [211] псоралена (**159**) по схеме (165).

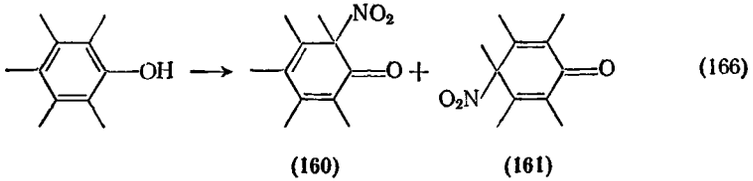




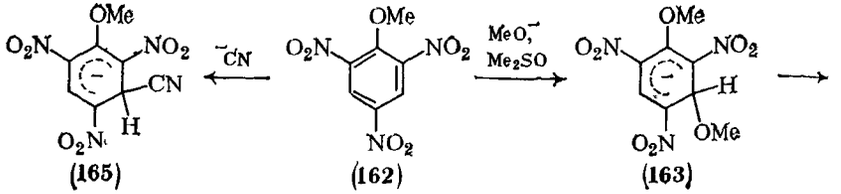
(3) Действие электрофилов V группы

(а) *Нитрофенолы.* Фенолы легко мононитруются разбавленной азотной кислотой с образованием *орто-* и *пара*-изомеров *орто*-Формы обладают сильными внутримолекулярными водородными связями и в простых случаях могут быть отделены от *пара*-соединений на основании их летучести при перегонке с водяным паром. По нитрованию имеется обзор [212а], механизмы нитрования фенола и анизола детально обсуждаются в [212б]. При использовании разбавленной азотной кислоты нитрование эффективно катализируется нитритом; некоторое количество продукта образуется в результате нитрозирования с последующим окислением азотной кислотой. Соотношение *орто/пара*-изомеров зависит как от растворителя, так и от концентрации азотистой кислоты [212в] Можно использовать также и органические растворители, чаще всего уксусную кислоту; в результате с более высокими выходами образуются *о*-нитрофенолы. Из других нитрующих агентов следует отметить N_2O_4, его комплекс с трифторидом бора и ацетилнитрат. Нитрование анилина действием N_2O_4 дает 2,4-динитрофенол (25%). Высокие выходы *о*-нитрофенолов можно получить при обработке арилхлорформиатов нитратом серебра в ацетонитриле [213]. Среди побочных реакций чаще всего наблюдается окисление до хинонов и обмен заместителей в кольце. Нитрование полиалкил- или полигалогенфенолов часто приводит к образованию нитроциклогексадиенонов: 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол при обработке HNO_3 при 0 °С дает нитродиенон [214], который при нагревании отщепляет диоксид азота; пентаметилфенол образует еноны (**160**) и (**161**) [уравнение (166)]. Ди- и тринитрофенолы получаются при обработке концентрированной азотной кислотой или нитрующей смесью. Для промотирования таких реакций используют нитрат ртути, предполагают, что в таких случаях нитрованию предшествует меркурирование. Нитрофенолы можно получить и косвенным путем, например прямым гидроксилированием с феррицианидом 1,3-динитро- и 1,3,5-тринитробензолов, через диазотирование

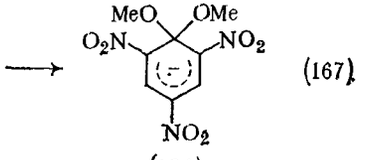
нитроанилинов и путем гидролиза нитрофениловых эфиров, галогенонитробензолов, нитроанилинов, нитрофенилгидразинов и т. д., в тех случаях, когда нитрофункция находится в *орто-* или *пара-* положении к уходящей группе. По общим аспектам нуклеофильного ароматического замещения имеется обзор [215]. Присоединение аниона к ароматическому кольцу, уже содержащему нитрогруппы, протекает легко с образованием окрашенных аддуктов, известных как комплексы Мейзенгеймера; эти комплексы привлекали внимание многих исследователей, по их химии существует обзор [216]. Из множества имеющихся примеров приведем лишь несколько [217]: метилпикрат (**162**) реагирует с ионом метоксида в ДМСО; кинетический контроль дает С-3 аддукт (**163**), который медленно превращается в более стабильный С-1 аддукт (**164**), тогда как в случае иона цианида С-3 аддукт (**165**) является предпочтительным как кинетически, так и термодинамически [схема (167)]. Тринитро-*м*-гидроксибензойная кислота (**166**) реагирует с ацетоном в присутствии гидроксида калия с образованием темно-красного трианионного аддукта (**167**), который далее присоединяет дополнительный ион гидроксида с образованием красного тетрааниона (**168**) [схема (168)]. Пикриновая кислота также реагирует с ацетоном в щелочи с образованием изомерных дианионов, моноциклического (**169**) и бициклического (**170**) {схема (169)} [218].



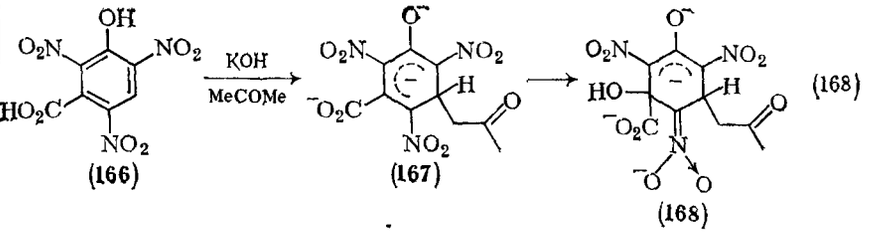
(160) (161) (166)



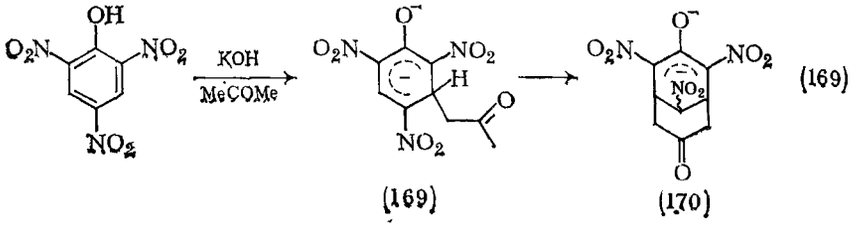
(165) (162) (163)



(164) (167)



(166) (167) (168) (168)



(169) (170) (169)

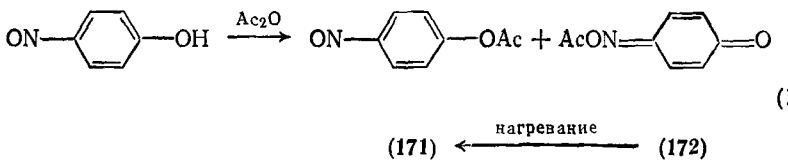
Наиболее известным нитрофенолом является пикриновая кислота (2,4,6-тринитрофенол), которая впервые была получена Вульфе (1771 г.) из индиго и позднее — Вельтером при обработке шелка азотной кислотой. Долгое время она была известна под названием желтая горечь Вельтера. Дюма переименовал ее в пикриновую кислоту (от греческого *пикрос* — горький). Как и при нитровании фенолов, препаративные методы получения этого соединения включают окислительное нитрование бензола азотной кислотой и нитратом ртути и окисление 1,3,5-тринитробензола феррицианидом. Пикриновая кислота сильно взрывает при нагревании или ударе и используется в качестве взрывчатого вещества (лидцит); водные растворы применяются для окрашивания шелка и шерсти в зеленовато-желтый цвет. Пикриновая кислота образует молекулярные комплексы с ароматическими соединениями, особенно обогащенными электронами, и они находят применение для разделения и идентификации, например полициклических аренов. Эти комплексы относятся к типу комплексов с переносом заряда в отличие от пикратов аминов, являющихся солями [219].

С тех пор, как стало известно, что алкилдинитрофенолы являются полезными гербицидами, было получено множество таких соединений. Наиболее активными из них оказались 2-алкил-4,6-динитро- и 4-алкил-2,6-динитрофенолы.

(б) *Нитрозофенолы.* Нитрозофенолы в растворах существуют в виде таутомерных смесей фенола и монооксима хинона, где последний преобладает. Они могут быть получены либо оксимированием соответствующего хинона, либо путем нитрозирования фенола [220]. Применение азотистой кислоты в щелочных растворах обычно дает хорошие выходы продуктов, хотя в некоторых случаях

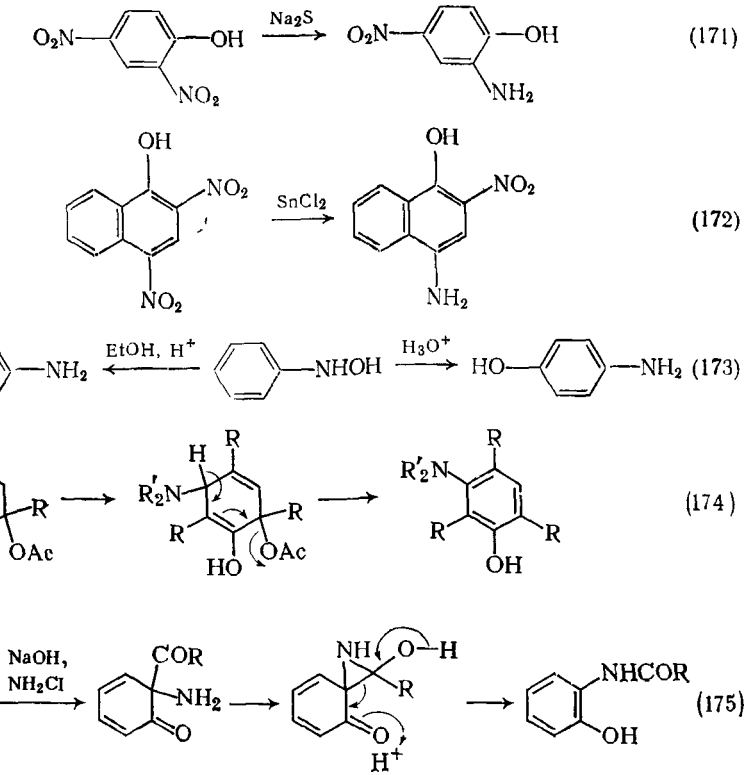
главным продуктом оказывается нитрофенол. Как правило, происходит *пара*-замещение за исключением тех случаев, когда это положение блокировано, однако даже тогда может происходить вытеснение *пара*-заместителя [221]. Нитрозилсерная кислота или нитрозилхлорид также используются в качестве реагентов. *о*-Нитрозофенолы можно получить прямо из ароматического углеводорода путем окисления пероксидом водорода в присутствии гидроксиламина и соли меди (реакция Баудиша) [222]. Механизм этой реакции полностью не выяснен; наилучшие выходы получаются при pH 2,5—3,5. Нитрозогруппа является интересной функцией, возможности которой до конца еще не выявлены; она дает резкие изменения в реакционной способности: так, *п*-нитрозоанилины или *п*-нитрозоалкилариламины можно гидролизовать при действии водной щелочи до *п*-нитрозофенолов с освобождением аммиака или амина. Предполагается, что в ходе реакции образуется иминооксимные таутомеры, а сама реакция может использоваться для получения аминов [223].

Реакции нитрозофенолов протекают так, как можно было бы предположить, исходя из существования смеси таутомеров. Так, ацетилирование *п*-нитрозофенола дает ацетаты фенола и оксима (**171**) и (**172**) [схема (170)], причем последний подвергается термической перегруппировке в первый.



(в) *Аминофенолы.* Аминофенолы получают путем восстановления нитро- и нитрозофенолов и гидразосоединений. Для этого используют множество восстанавливающих агентов, например цинк и дитионит натрия [224]. Возможно также проведение частичного восстановления полинитрофенолов [уравнения (171), (172)] с использованием сульфида натрия или аммония или других реагентов [225]. *п*-Аминофенолы образуются при перегруппировке арилгидроксиламинов под действием кислоты (перегруппировка Бамбергера) [226а]. Реакция межмолекулярна; при ее проведении в этаноле из фенилгидроксиламина образуется *п*-фенетидин [схема (173)]. *орто*-Гидроксилирование ароматических аминов может происходить в результате обработки персульфатом натрия с последующим кислотным гидролизом образующегося *о*-аминофенилсульфата. Реагент Уденфренда гидроксилирует анилин в *пара*-положение. *мета*-Аминофенолы можно получать непрямым путем, окислением по Весселю и по реакции ацетоксициклогексадиенона с амином [схема (174)]. Кроме того, резорцины дают

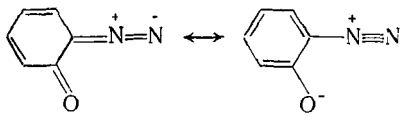
м-аминофенолы при нагревании с водным аммиаком и хлоридом аммония.



Описана интересная реакция, напоминающая окисление по Дакину [уравнение (175)], которая дает возможность перейти от *о*-гидроксикарбонильных соединений к *о*-аминофенолам [226б].

(г) *Соли гидроксибензолдиазония и диазофенолы.* Диазотирование аминофенолов обычным способом дает соли гидроксибензолдиазония, однако в тех случаях, когда аминофенол плохо растворим в кислоте или легко окисляется, возникают определенные трудности. В других методиках используются оксиды азота в органических растворителях, нитрозилсерная кислота в концентрированной серной кислоте и производные азотистой кислоты. *орто*- и *пара*-гидроксибензолдиазониевые соли можно получить путем нуклеофильного замещения подходящим образом замещенных солей галоген-, метокси- и нитробензолдиазония; эти реакции применяются в промышленности при производстве гидроксиазокрасителей [227]. Кристаллические соли диазония были выделены при диазотировании солей аминофенолов в безводных условиях.

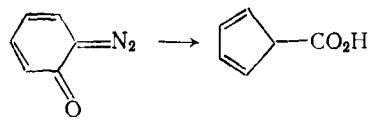
о- и *п*-Диазофенолы можно получить из фенольных солей диазония путем нейтрализации или разбавления водой либо в неводных средах путем встряхивания раствора с оксидом серебра и осаждения из охлажденных эфирных растворов. Эти соединения существуют в виде резонансных гибридов (**173**) и (**174**). Значительное количество работ по этим соединениям, которые используются в производстве светочувствительной бумаги, охвачено обзором [228] и включает интересную фотохимию [229] {уравнения (176), (177)}. Так, *о*-диазофенолы подвергаются полезному сужению цикла с образованием циклопентадиенкарбоновых кислот, тогда как *п*-диазофенолы дают бирадикалы, которые улавливаются молекулами растворителя, например бензол образует *п*-арилфенолы: эта реакция имеет черты электрофильного замещения.



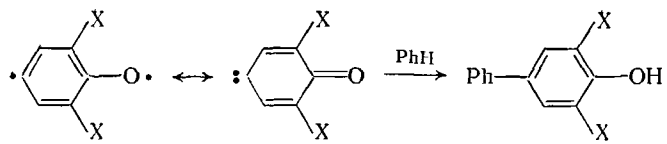
(173)



(174)

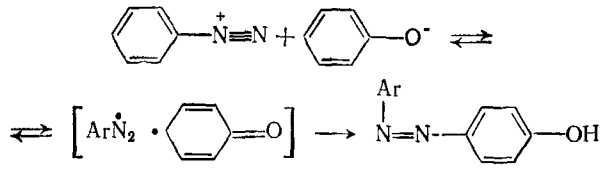


(176)



(177)

(д) *Азофенолы.* Хорошо известным способом получения азофенолов или гидроксиазобензолов служит сочетание соли диазония с фенолами (см. [227], где обсуждается производство азокрасителей). Взаимодействие между положительно заряженным ионом диазония и фенолят-анионом кажется одной из простейших гетеролитических реакций. Однако, как было недавно показано, в реакции, по крайней мере частично, участвует в качестве интермедиата радикальная пара [схема (178)]. Это следует из сигналов ХИДПЯ ^{15}N в спектре ^{15}N-ЯМР [230].



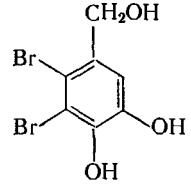
(178)

(4) Действие электрофилов VI группы

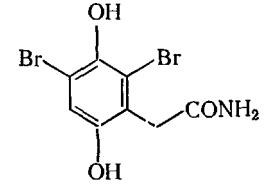
Замещение *окси*-электрофилами уже рассматривалось в связи с синтезом фенолов. Что касается электрофилов, содержащих серу, то хорошо известны реагенты на основе S(VI); более редкими являются методы введения серы с низшими степенями окисления.

(5) Действие электрофилов VII группы

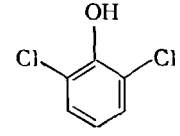
Галогенфенолы представляют практический интерес в качестве бактерицидных и фунгицидных агентов. Они распространены в природе; бромфенолы, например (**175**), найдены в морской воде, а другие галогенофенолы — в морских организмах, например (**176**) в губке *Verongia aurea*. Для обитающих на суше организмов таких примеров известно пока меньше, однако 2,6-дихлорфенол (**177**) служит половым феромоном женских особей клеща *Amblyomma americanum* [231]. В ряду фенолов легко протекают прямое хлорирование, бромирование и иодирование [232]; обычными растворителями при этом служат уксусная кислота, хлорметаны и нитрометан. Атом галогена вводится в *орто-* и *пара*-положения, и при желании можно получать моно-, ди- и тригалогенпроизводные. Иодирование обратимо, но использование окислителя позволяет окислить образующийся иодид водорода до иода. Прямое фторирование не поддается удовлетворительному контролю. Детальное рассмотрение галогенирования в ароматическом ряду дается в различных обзорных работах. В результате исчерпывающего хлорирования или бромирования могут образовываться галогенированные циклогексаны [233]; могут происходить также более сложные реакции, например хлорирование фенола в холодной щелочи дает трихлорциклопентенкарбоновую кислоту (**178**), служащую исходным соединением в синтезе кальдариомицина [234].



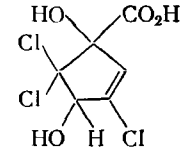
(175)



(176)



(177)

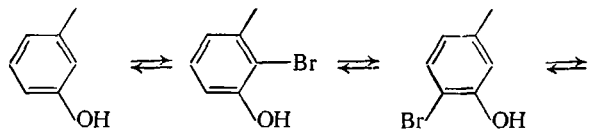


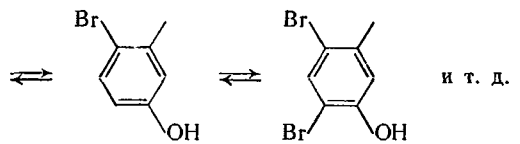
(178)

Помимо действия свободных галогенов галогенирование может производиться множеством других реагентов, причем в ряде случаев можно достичь селективности как в количестве вводимых атомов галогена, так и их положении. Так, хлорид меди в ДМФ селективно приводит к *пара*-хлорированию [235а]; при прямом хлорировании в тетрахлориде углерода получается большая доля *орто*-продукта (≈75%). Соотношение *орто/пара*-продуктов зависит от растворителя. Полезными реагентами являются также *трет*-бутилгипохлорит [235б] и N-хлорамиды.

Удобным мягким бромирующим агентом служит диоксандибромид; сходным образом действуют монобромид иода и хлорид брома. N-Бромсукцинимид бромирует фенол преимущественно в *пара*-положение [236а]; описана также методика *орто*-бромирования. Тионилбромид (но не тионилхлорид) легко галогенирует фенолы при комнатной температуре [236б]. Некоторые *п*-бромфенолы претерпевают катализируемую бромидом водорода изомеризацию через дебромирование-ребромирование [236в]. Процесс может идти при неожиданно мягких условиях [схема (179)]. При использовании катализатора на основе Ti(IV) преимущественно протекает *орто*-бромирование фенолов [236г].

Равновесие при 25 °C, HBr. $CHCl_3$





(22%)

и т. д. (179)

Обычно используемыми окислителями для иодирования служат оксид ртути, иодноватая кислота, персульфат калия и пероксид водорода в присутствии кислоты. Считают, что иодирование иодом и перхлоратом серебра проходит через образование иона иодиния. Для иодирования фенолов и фенольных кислот используют монохлорид иода [237а]; другими мягкими реагентами могут служить комплекс морфолин — иод и дииодметилгидантоин [237]. Для лабораторных синтезов хорош неокислительный метод с использованием системы иод — трифторацетат серебра. Иодирование можно проводить и непрямыми методами, например *о*-иодфенол получают обработкой иодом *о*-хлормеркурфенола. Другая методика включает бис(трифторацетокси)таллирование с последующим разложением интермедиата иодидом калия [схема (180)].

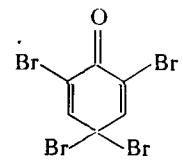
$$ArH + Tl(OCOCF_3)_3 \longrightarrow ArTl(OCOCF_3)_2 \xrightarrow{KI} \longrightarrow ArTlI_2 \xrightarrow{\text{нагревание}} ArI + TlI \qquad (180)$$

орто-Замещение протекает в тех случаях, когда присутствует основная направляющая группа (OR) (первоначальное комплексообразование).

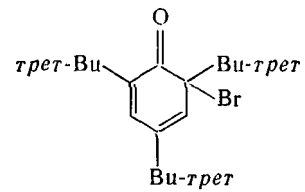
Для синтеза необходимого галогенфенола часто бывает необходимо вводить в определенные положения кольца защитные группы (например, CO_2H и SO_3H); так можно получать, например, *о*-бромфенол и 2,6-дихлорфенол [238].

Фторфенолы обычно получают из диазониевых солей гидроксиаренов обработкой фторборной кислотой с последующим термическим разложением образующегося твердого фторбората диазония (реакция Шимана) [239а]; в этой реакции обычно полезно защитить гидроксильную группу. Для получения *п*-фторфенола и пентафторфенола используют замещение одного из атомов галогена в полигалогенбензоле на гидроксид [239б].

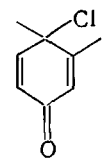
При галогенировании могут также получаться циклогексадиеноны, например 2,4,6-трибромфенол дает относительно стабильный тетрабромид (**179**), легко дебромирующийся при действии протонных кислот. Из 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола получается более стабильный бромдиенон (**180**). Перегруппировка этих соединений катализируется светом или нагреванием, например при стоянии из (**179**) образуется 2,3,4,6-тетрабромфенол. В ходе бромирования отмечено также элиминирование таких групп, как *трет*-бутил, CH_2OH, CHO и CO_2H [240]. Для получения циклогексадиенонов нет необходимости в блокировании всех *орто*- и *пара*-положений. Так, 3,4-диметилфенол дает при хлорировании (**181**) [241а], а 2,6-ди-*трет*-бутилфенол дает при бромировании (**182**). Енолизация (**182**) в бромфенол протекает относительно медленно [241б].



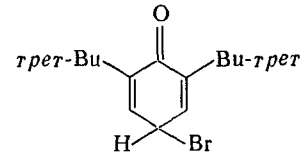
(**179**)



(**180**)



(**181**)



(**182**)

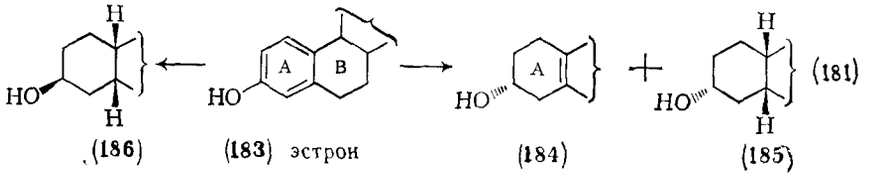
(6) *Восстановление*

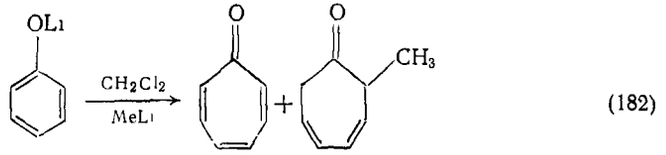
Восстановление фенолов до аренов рассматривалось в разд. 4.2.3.1. Важным промышленным процессом служит гидрирование фенолов над платиной или никелем в газовой и жидкой фазах, в результате чего образуются циклогексанолы, а также циклогексаноны и циклогексаны [242а,б]. При восстановлении самого фенола натрием в жидком аммиаке получается циклогексанон; использование большого избытка лития приводит к образованию

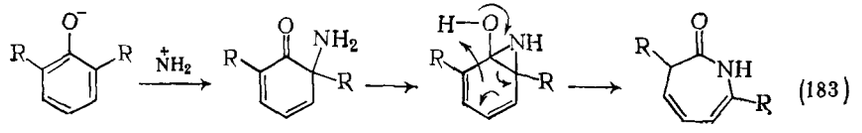
циклогексенола-4 [242в]. Интересно также фотовосстановление фенолов [242г]. Так, эстрон (183) при облучении в этаноле, содержащем борогидрид натрия, дает (184) и (185), тогда как с сульфитом натрия образуется диастереоизомер (186) [схема (181)].

(7) *Прочие реакции*

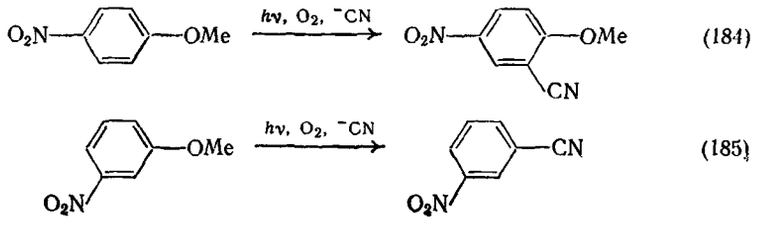
(а) *Расширение кольца.* Фенолят лития реагирует с хлоркарбеном (образующимся из метиленхлорида и метиллития) с образованием тропона и 2-метилциклогептадиен-3,5-она {схема (182)} [243]. Ионы феноксида реагируют также с хлорамином с образованием аминодиенонов, которые в результате расширения цикла дают дигидроазепиноны {схема (183)} [244].





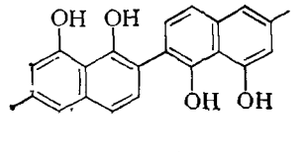


(б) *Фотозамещение* [245]. Описано фотодегалогенирование галогенфенолов и их простых эфиров. Облучение *п*-галогенфенолов в присутствии иона цианида дает *п*-цианофенолы, которые далее могут превращаться в *п*-гидроксибензальдегиды. При облучении нитрофениловых эфиров в присутствии цианид-иона также образуются нитрилы с введением цианогруппы в *мета*-положение к нитрогруппе [уравнения (184), (185)].

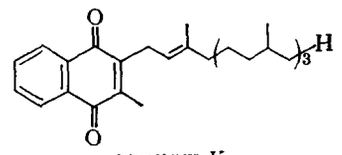


4.2.3.4. Гидроксипроизводные полиядерных углеводородов

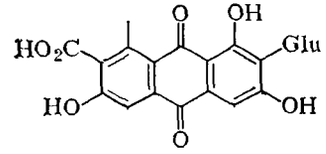
Химия нафтолов, гидроксифенантренов и т. д. в общих чертах совпадает с описанной в предыдущих разделах, посвященных синтезу и химии фенолов. Химия этих соединений и соответствующих хинонов важна для производства красителей и для химии природных соединений. Степень разнообразия и сложности их структур можно видеть на примере природных пигментов *диоспирола*, витамина К, карминовой кислоты и протоафина [246]. Рассмотрение этих важных, но специализированных областей химии выходит за рамки данного раздела, однако здесь стоит привести некоторые соображения по поводу химии нафтолов. Для нафтолов применимы все общие методы прямого гидроксилирования. Исследовалось прямое создание нафтолов по реакции Дильса — Альдера [247] {схема (186)}. Нафтолы получают также в результате бициклизаций триеновых дикарбоновых кислот [248] {уравнение (187)}; возможно, здесь имеют место электроциклические реакции, например в (187), как это происходит при термической циклизации арилбутадиеновых кислот [схема (188)].



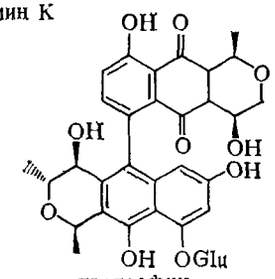
диоспирол



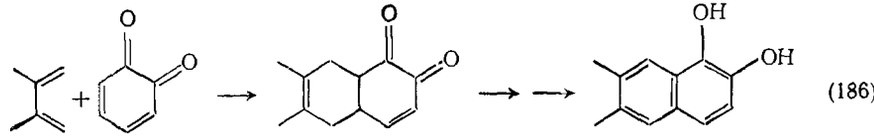
витамин К

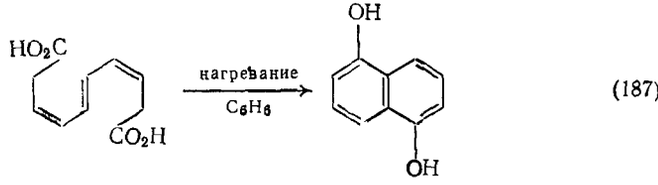


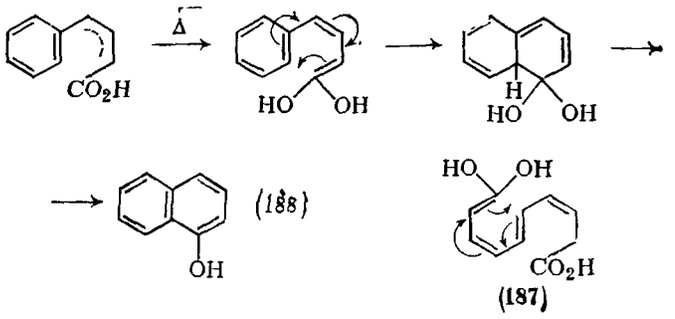
карминовая кислота



протоафин

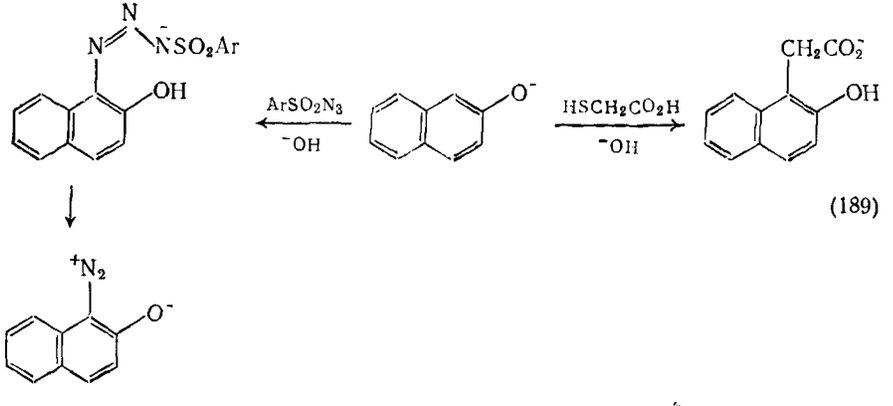




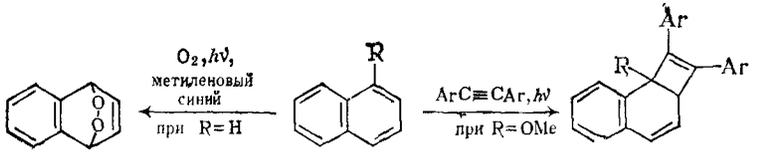


(188) (187)

Для нафтолов, как и для всех полиядерных углеводородов, характерна бо́льшая степень фиксации связей и меньшая ароматичность, чем для производных бензола. Так, нафтолят-анионы являются относительно хорошими углеродными нуклеофилами, т. е. для них обнаружен более близкий баланс между С- и О-алкилированием. β-Нафтол реагирует в щелочи как с меркаптоуксусной кислотой, так и с аренсульфонилазидами (мягкие электрофилы), причем обе реакции характеризуются преимущественным замещением по атому углерода. Вторая реакция может служить для получения диазонафтолов [схема (189)].



(189)



(190)

Реакции присоединения в ряду нафталина также протекают с большей легкостью, чем в производных бензола. Сам нафталин

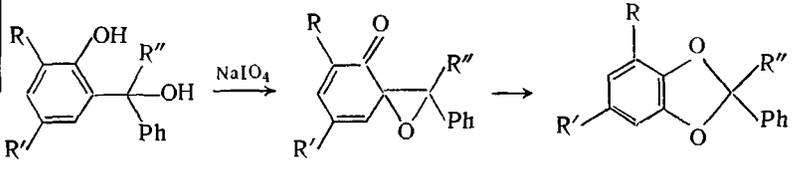
реагирует с синглетным кислородом по типу реакции Дильса — Альдера, что позволяет прямо осуществлять 1,4-оксигенирование [249]. Показана также возможность [2 + 2]-циклоприсоединения между метиловым эфиром нафтола и диарилацетиленами [250]; обе эти реакции представлены на схеме (190).

4.2.4. ДВУХ-, ТРЕХ- И МНОГОАТОМНЫЕ ФЕНОЛЫ

4.2.4.1. Пирокатехин и родственные соединения

1,2-Дигидроксибензол (пирокатехин) и некоторые его простые производные обнаружены в растениях и могут быть получены при расщеплении природных материалов, например древесины и некоторых смол. Пирокатехин используется в производстве ализарина (конденсация с фталевым ангидридом), в качестве мелкозернистого проявителя в фотографии и как антиоксидант. Соединение висмута с тетрабромпирокатехином находит применение в фармации.

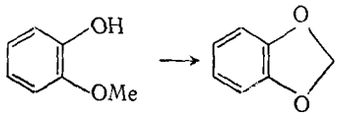
Пирокатехин можно получить стандартными методами, например окислением салицилового альдегида по Дакину. Можно использовать также сплавление щелочи с галогенфенолами, дисульфоновыми кислотами и т. д., однако при повышенных температурах происходит перегруппировка в термодинамически более стабильные *мета*-двухатомные фенолы. Была открыта также необычная перегруппировка, приводящая к пирокатехинам. Фенолы с *о*-гидроксиалкильной группой окисляются периодатом натрия. При этом получается *экзо*-эпоксидиенон, который подвергается [1,3]-сигматропной перегруппировке в циклический пирокатехиновый ацеталь {схема (191)} [251].



(191)

Пирокатехин образует хелатные комплексы со многими металлами [252], особенно с теми, для которых характерно высокое сродство к кислороду; сюда можно отнести Ti, Zr, Hf, V, Nb, Cr, Mo, As, Sn, Pb и Sb. Известен также выделяемый арсенатный комплекс $H[As(C_6H_4O_2)_3]\cdot 5H_2O$. Наличие таких комплексов оказывает влияние на всю химию пирокатехинов. Так, реакция Фриделя — Крафтса с протонными кислотами дает 4-моноалкил- и 4,5-диалкилпирокатехины, однако реагенты типа алкоксид алюминия — алкен дают главным образом 3-моно- и 3,6-диалкилпи-

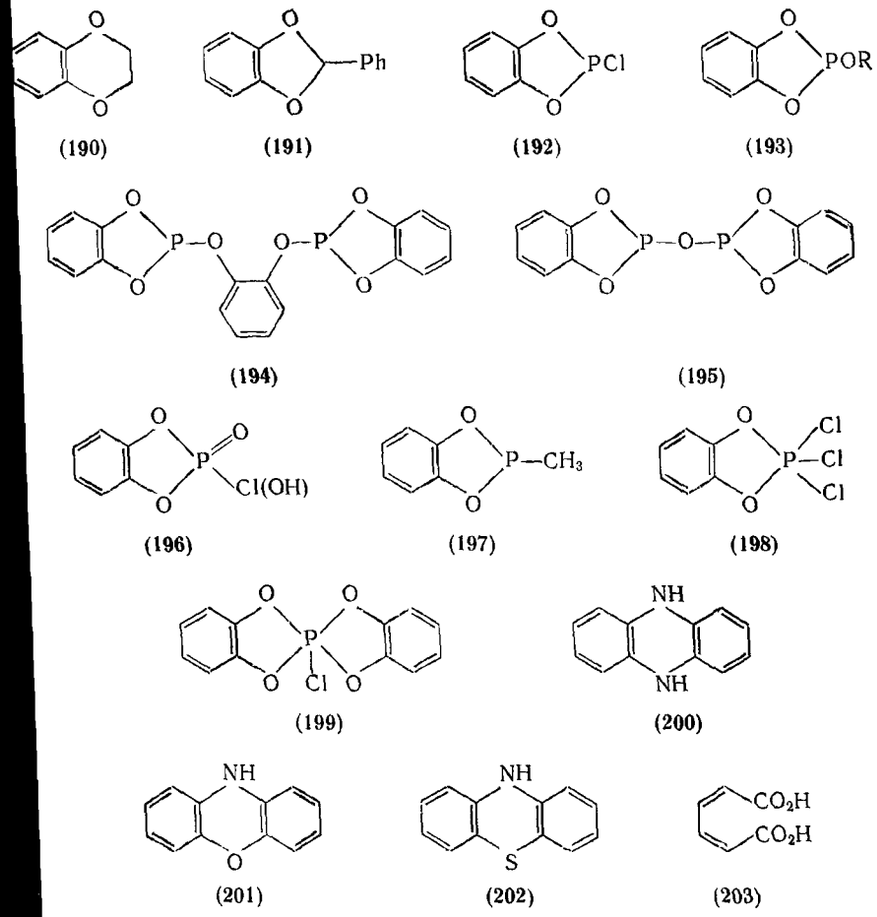
рокатехины. При этом, вероятно, образуется алкоксид пирокатехилалюминия, который после внутримолекулярной реакции дает *орто*-продукты [253]. Катализируемая кислотой перегруппировка Фриса дает 4-ацилпирокатехины, тогда как фотовариант этой перегруппировки приводит к образованию сравнимых количеств 3- и 4-ацилпирокатехинов.



(188) (189) (192)

Пирокатехин образует множество циклических производных, включая разнообразные простые эфиры. Метиленовый эфир (**189**) образуется в результате реакции с метилендигалогенидами в присутствии основания. Такая «метилендиокси»-группа часто присутствует в природных фенолах и происходит в результате окислительного сочетания в *о*-метоксифенольных звеньях, например (**188**)→(**189**) [уравнение (192)]. При обработке концентрированной серной кислотой эта группа отщепляет формальдегид (на этом основана цветная реакция Лабата). Этиленовый эфир пирокатехина (**190**) (бензо-1,4-диоксан) образуется при нагревании пирокатехина с этилендибромидом, щелочью и порошком меди. Циклические ацетали, например с бензальдегидом [см. (**191**)], легко получаются и служат полезными защитными группами для любого из компонентов. Известны также многие циклические эфиры органических кислот и двух- и многоосновных неорганических кислот, например производных фосфора, бора и серы. Для фосфорсодержащих кислот известны следующие типы эфиров: а) (**192**)—(**195**) из трихлорида фосфора; б) (**196**) из фосфорилхлорида; в) (**197**) из метилфосфордихлорида; г) (**198**) и (**199**) из пентахлорида фосфора. Известны также и некоторые борные аналоги [254]. Фенилбориновые эфиры используются для получения кристаллических производных, характерных для звеньев 1,2-дигидроксибензола; для их получения соединения нагревают в бензоле с фенилбориновым ангидридом PhBO. Пирокатехины дают характерные сдвиги максимума в УФ-спектрах при обработке борной кислотой — ацетатом натрия, что используется для установления структуры [255]. Пирокатехин служит исходным соединением для синтеза многих дибензогетероциклических систем [256]. Нагревание с *о*-фенилендиамином дает дигидрофеназин (**200**), с *о*-аминофенолом — феноксазин (**201**), с аминотиофенолом — фенотиазин (**202**). Окисление пирокатехинов до *о*-хинонов рассматривалось в разделе 4.2.3.2. Более жесткие условия окисления приводят к расщеплению цикла. Как химические окислители, так и ферменты

приводят к образованию *цис,цис*-муконовой кислоты (**203**) [257]; эта реакция представляет биогенетический интерес.

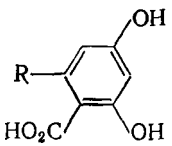


(190) (191) (192) (193) (194) (195) (196) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203)

4.2.4.2. Резорцин и родственные соединения

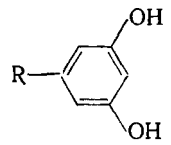
Резорцин, *м*-дигидроксибензол, термодинамически наиболее стабилен из всех дигидроксибензолов. Впервые он был получен в 1864 г. путем сплавления со щелочью смол из *Galbanum* и *Asafetida*; при сухой перегонке фернамбуковой древесины также получается резорцин. Простые 1,3-дигидроксибензолы в природе встречаются редко, хотя 2,4-дигидроксибензойные кислоты известны достаточно хорошо, например орселлиновая кислота (**204**) из лишайников *Rocella* и *Lecanora*. Орселлиновая кислота, образующаяся

биогенетически из ацетата, легко декарбоксилируется до орцина (**205**). Известны также аналогичные производные, например кислота (**206**), соответствующая 5-*н*-пентилрезорцину [оливетолу (**207**)], пренилируется *in vivo* в *Cannabis sativa* и после модификации дает вещества, принадлежащие к каннабиноидной группе природных соединений.



(**204**) R = Me

(**206**) R = *н*-пентил



(**205**) R = Me

(**207**) R = *н*-пентил

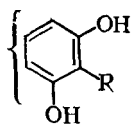
Резорцин не может давать *о*- или *п*-бензохинонов при двухэлектронном окислении, и его поведение на первой стадии окисления соответствует фенолу, потенциал ионизации которого понижен за счет второй гидроксильной группы. Был получен спектр ЭПР *м*-семихинонового радикала.

Резорцин проявляет особенно большую склонность к замещению электрофилами; реакция протекает по положениям 2 и (главным образом) 4. Описаны методы получения 2- и 4-ацилрезорцинов [258]; в более жестких условиях можно получить 4,6-ди- и 2,4,6-триацилрезорцины. Карбоксилирование достигается простым нагреванием при 100 °С в водном карбонате; при этом образуются β-резорциловая кислота (2,4-дигидроксибензойная кислота) и некоторое количество γ-резорциловой кислоты (2,6-дигидроксибензойная кислота). При более высоких температурах получаются дикарбоновые кислоты.

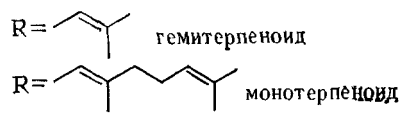
(1) Меротерпеноиды на основе резорцина и флороглюцина

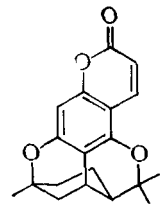
Возвращаясь к сказанному выше, напомним, что система *м*-дигидроксибензола получается в результате поликетидной циклизации и широко распространена в природе. Фенольные соединения этого типа часто бывают соединены с терпеноидными остатками; такие продукты получили название «меротерпеноидов» (Корнфорт) и отличаются разнообразием структур. Геми-, моно-, сескви-, ди- и другие терпеноидные фрагменты могут быть включены в такие системы. В самом простом случае такие звенья представлены ациклическими пренильными заместителями, как в (**208**). Звенья такого типа могут вводиться путем электрофильного замещения с использованием кислот Льюиса и прениловых спиртов

или галогенидов. Некоторые методы, основанные на биогенетических путях, обсуждались в разд. 4.2.3.3.

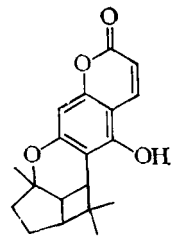


(**208**)

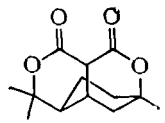




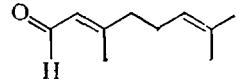
(**209**)



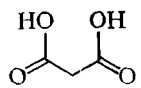
(**210**)



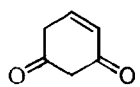
(**211**)



(**212**)



(**213**)



(**214**)

м-Двухатомные фенолы обладают достаточной нуклеофильностью, чтобы вступать в реакцию с прениловыми альдегидами и ацеталями по пути, ведущему к быстрому синтезу структур, получить которые другими методами невозможно, например к трициклическим терпеноидным системам, найденным в дезоксибруцеоле (**209**) и эриобруциноле (**210**), присоединенным к бициклическому дигидроксикумариновому кору. Ключ к синтезу таких систем лежит в обнаружении параллели с цитрилиденмалоновой кислотой (**211**), получаемой из малоновой кислоты и цитраля (**212**) при катализе пиридином [259]. Малоновая кислота (**213**) обладает некоторым сходством в структуре и реакционной способности с резорцином в форме диоксо-таутомера (**214**); установлено, что резорцин и флороглюцин (а также родственные соединения) реагируют с цитралем в пиридине по тому же пути, что и малоновая кислота. В случае флороглюцина получается «цитран» (**215**) {схема (193)} [260а]. Таким же образом 5,7-дигидроксикумарин (**216**) дает дезоксибруцеол (**209**), оливетол (**207**) дает «цитрилиденканнабис» (**217**) [260б] (минорный компонент ливанского гашиша), а пиноцембрин (**218**) дает рубранин (**219**) [260в] (конденсация сопровождается раскрытием флаванон-халкон). На механизм этой реакции указывает выделение хроменов (**220**), (**221**) вместе с (**217**) при реакции оливетол-цитраль. Этот факт позволяет предположить, что монохромен может служить

интермедиатом; предложена схема хода реакции [схема (194)]. Резорцинолят-анион (хотя ионизация фенолов в пиридине и сильно ограничена) представляется наиболее сильным из присутствующих нуклеофилов, что вытекает из обратимого присоединения к альдегидной карбонильной группе. Катализируемая основанием дегидратация приводит к образованию сопряженного диенона, а его электроциклическое замыкание дает хроменовые промежуточные соединения. Наличие хромен-диенового равновесия показано в нескольких реакциях, например оптически активный маханимбин (**223**, абсолютная конфигурация обозначена произвольно) при нагревании в смеси пиридин —D_2O не только рацемизуется, но и включает дейтерий в ε-положение к карбонильной группе за счет енолизации диенонового интермедиата [схема (195)]. Дальнейшее превращение хроменов в цитраны следует, по-видимому, по схеме (196) [260г]. Фенольный хромен подвергается катализируемому основанием таутомерному превращению; если получающийся при этом *экзо*-енон (**224**) вступает во внутримолекулярную реакцию Дильса — Альдера, то образуется цитран. Такая схема подразумевает стереоспецифичность последней стадии, и было показано, что такой контроль действительно существует, например в бициклизациях (**225**) и (**226**), получающихся из 6-*транс*- и 6-*цис*-фарнезалей {схемы (197) и (198)} [260д].

(197)

(215)

(216) (217) (218) (219)

(220) (221)

(194)

(222)

(223)

(195)

(196)

(224)

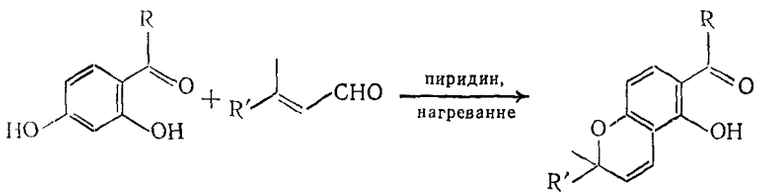
(197)

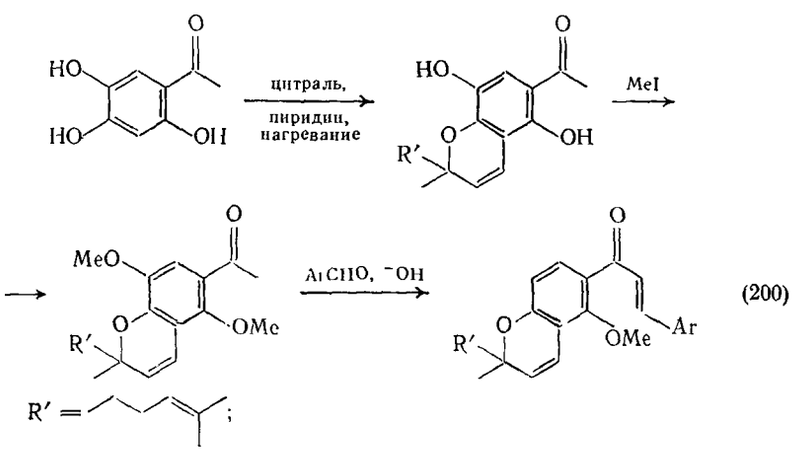
(225)

(226)

(198)

Хроменовые промежуточные соединения можно получить в качестве главных продуктов в тех случаях, когда стадия бициклизации протекает медленно. Это бывает тогда, когда вторая *мета*-гидроксильная группа хелатирована, например как в резацетофенонах, и хромены при этом получаются даже в достаточно жестких условиях [схема (199)]. Участвующим альдегидом может быть цитраль, фарнезаль, фиталь, кротоновый альдегид, коричный альдегид и 3-метилбутен-2-аль. Ограничивающим обстоятельством здесь является неустойчивость некоторых еналей в горячем пиридине, что можно преодолеть применением соответствующих ацеталей, которые реагируют с той же легкостью, но без осмоления. Данную реакцию можно использовать в синтезе метиловых эфиров флемингинов A, B и C, пигментов восточноафриканского лекарственного препарата, получаемого из *Flemingia rhodocarpa* {схема (200)} [260в].

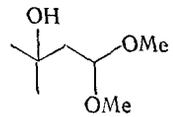




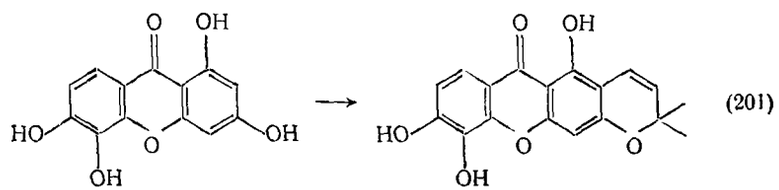
Ar = 2,6-диметоксифенил, тетраметиловый эфир флемингина B;
Ar = 2,5-диметоксифенил, тетраметиловый эфир флемингина C;
Ar = 2-метоксифенил, триметиловый эфир флемингина A

Часто встречающееся диметилхроменовое звено проще всего вводить с использованием 3-гидрокси-3-метил-1,1-диметоксибутана (**227**), который намного легче получать и очищать, чем α,β-ненасыщенный ацеталь или альдегид; этот реагент [260ж] облегчает

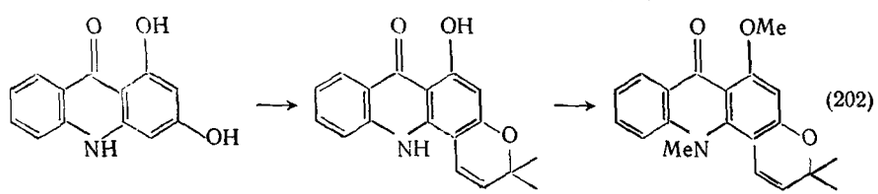
синтез жакареубина (**228**) из 1,3,5,6-тетрагидроксиксантона [схема (201)] и акроницина (**229**) (противоопухолевый акридоновый алкалоид) из 1,3-дигидроксиакридона {схема (202)} [260з].



(227)

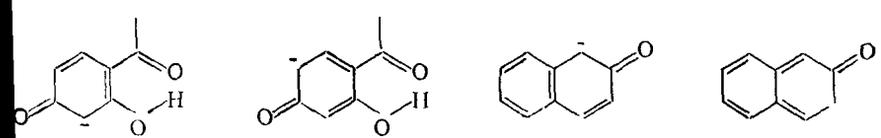


(228)

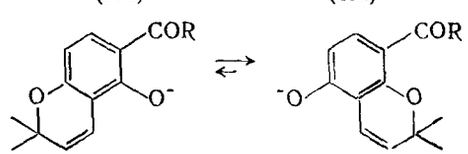


(229)

Некоторые из этих реакций характеризуются заметной региоселективностью. Эта селективность может быть отнесена на счет степени фиксации связей в переходном состоянии, контролируемой тенденцией к сохранению резонансной стабилизации хелатного кольца, например (**230**) по сравнению с (**231**) или (в случае второго ароматического кольца) (**232**) по сравнению с (**233**). Фенолятанионы могут отличаться по стабильности от исходных фенольных хроменов. Так, (**234**) изомеризуется [261] в присутствии основания в более кислотный фенол (**235**) [уравнение (**203**)].

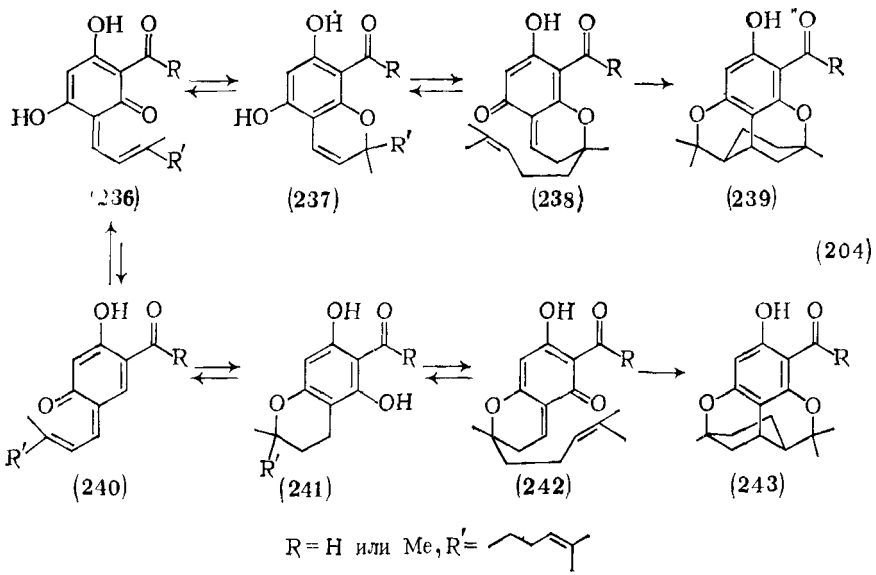


(230) (231) (232) (233)



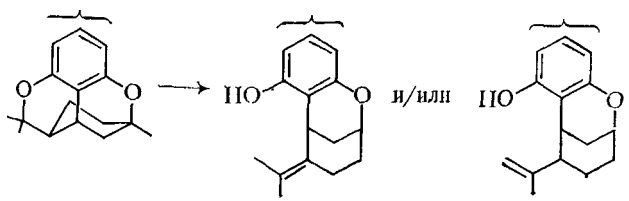
(234) (235)

Хроменилирование флороацетофенона и флороглюцинальдегида цитралем в пиридине при умеренных температурах дает хромены (**237**) и (**241**) с преобладанием первого {схема (204)} [262]. Однако дальнейшее нагревание в пиридине главного хромена (**237**) приводит к установлению равновесия с его изомером, из которого образование цитрана происходит быстрее, что объясняется сохранением хелатной стабилизации в (**242**) в противоположность (**238**). В результате бициклизация (**237**) в (**243**) происходит с изменением ориентации; цитран (**239**) получается в качестве минорного продукта.

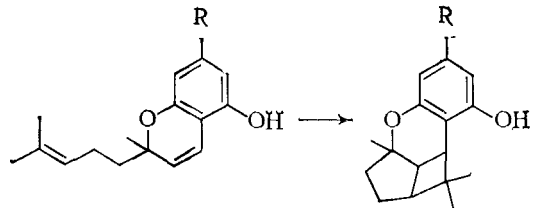


(204)

Раскрытие цикла цитранов при действии кислоты или кислотная циклизация хроменов ведут к новым соединениям меротерпеноидного типа; некоторые пути таких превращений показаны на схеме (205). Из хроменов путем [2 + 2]-циклоприсоединения может быть получена и другая система; примером служит образование каннабициклола (**245**) из хромена (**244**) {схема (206)} [260п].



(205)



(244) (245)

(206)

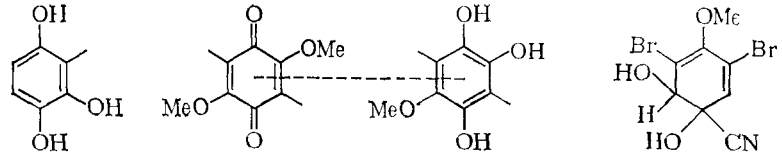
4.2.4.3. Гидрохинон и родственные соединения

n-Дигидроксибензол, или гидрохинон, очень легко получается путем восстановления *n*-бензохинона. Он существует в природе в виде β-глюкопиранозида арбутина, который присутствует в листьях некоторых высших растений, например толокнянки обыкновенной *Arbutus uva-ursi*; найден также и метиларбутин. Впервые гидрохинон был получен в 1820 г. Пеллетье и Кавенту при перегонке хинной кислоты. Окисление гидрохинона было описано выше. Образующиеся бензохиноны можно гидроксилировать далее (так был получен гидрокси-*n*-бензохинон) [263]. В ходе окисления может происходить присоединение нуклеофилов, например в присутствии бисульфита получаются 2- и 2,5-сульфоновые кислоты. При облучении водного раствора гидрохинона образуется 2,2′,5,5′-тетрагидроксибифенил [264]. Как и в случае пирокатехина, окисление гидрохинона из-за происходящих при этом реакций сочетания в конечном счете приводит к образованию продуктов типа гуминовых кислот. Замещение электрофилами не протекает столь легко, как в случае резорцина, однако в целом его исключать нельзя. Окисление может быть и помехой при синтезе, например диазосоединения реагируют с гидрохиноном с образованием в основном бензохинона, а не продуктов азосочетания. При взаимодействии гидрохинона и малеинового ангидрида наблюдается 1,4-присоединение по Дильсу — Альдеру [265]. Антибиотик дрозофилин А представляет собой тетрахлормонометилгидрохинон [266].

4.2.4.4. Полигидроксибензолы

Известны все возможные структурные изомеры три-, тетра-, пента-, а также гексагидроксибензол. Многие природные соединения содержат одно или более ароматических ядер такого типа; если рассматривать также полное или частичное метилирование подобных структур, глюкозилирование и т. д. а также родственные хиноновые формы, то обнаруживается неисчислимое множество возможных структур. Природные продукты найдены в высших растениях, грибах, бактериях, насекомых и морских организмах. К необычным соединениям такого типа [267] следует отнести версиколин

(246), противогрибковый антибиотик из *Aspergillus versicolor*, удивительный природный хингидрон (247) из аскомицета *Nectra coryli* и аэроплизин-1 (248), циангидрин 1,2,4-тригидроксибензола в одной из его кето-форм из губки *Verongia aerophoba*. Последние два соединения проявляют антибактериальную активность. Из данной группы соединений в природе чаще всего встречаются тригидроксибензолы; наиболее важные и изученные представители этой группы, пирогаллол (1,2,3-тригидроксибензол) и флороглюцин (1,3,5-тригидроксибензол), присутствуют вместе с другими фенолами в продуктах перегонки древесного дегтя. Как и следовало ожидать, полигидроксибензолы и их эфиры проявляют исключительно высокую реакционную способность по отношению к электрофилам. Для соединений с *мета*-гидроксильными группами характерны многие реакции, типичные для кетонов, и в некоторых случаях, например для 1,2,3,4-тетрагидроксибензола, выделены оксо-таутомеры. Подобные формы делают фенол восприимчивым к нуклеофильному замещению, и реакции, подобные аммонолизу, также протекают гладко. Очень легко проходит и окисление. Большинство полигидроксибензолов окисляется воздухом, поэтому как в твердом виде, так и в растворе они при хранении окрашиваются.

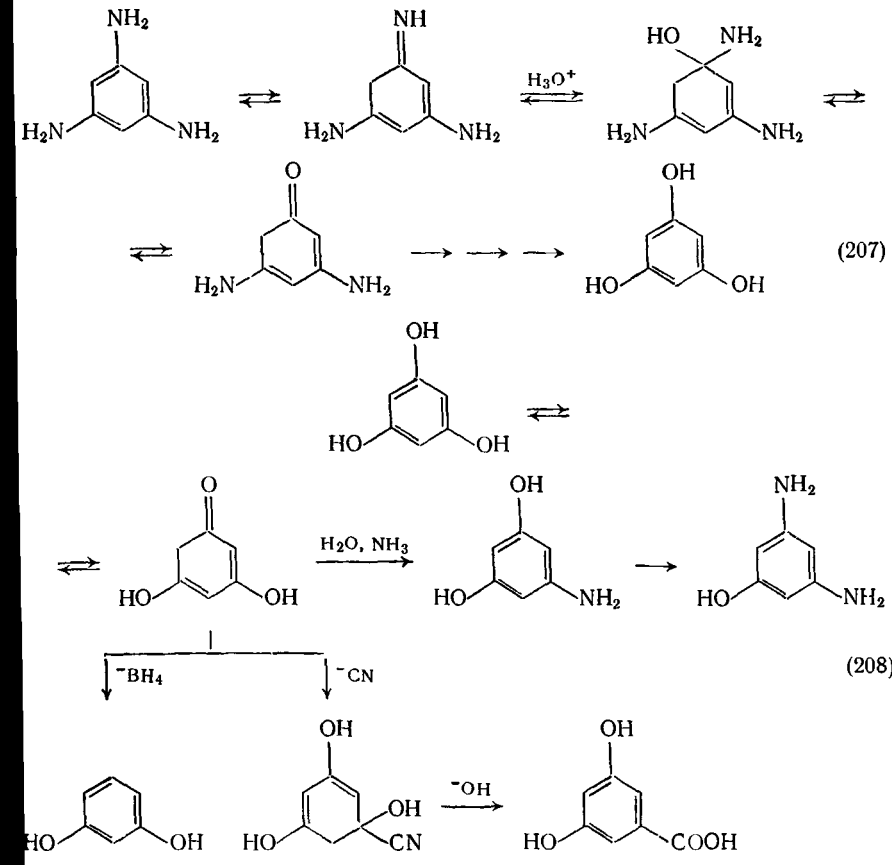


(246) (247) (248)

Пирогаллол известен с 1786 г., когда он был получен Шееле сухой перегонкой галловой кислоты из чернильных орешков. Декарбоксилирование галловой кислоты продолжает широко использоваться, причем запатентованы различные катализаторы, например оксиды щелочноземельных металлов и третичные основания Перегруппировка 2,2-диацетоксициклогексадиенона-3,5 либо при нагревании, либо при катализе кислотой дает триацетат пирогаллола. Некоторые алкилпроизводные существуют в природе, например 5-*н*-пропилпирогаллол.

В важном промышленном процессе получения флороглюцина из тринитротолуола используют окисление бихроматом до соответствующей кислоты, восстановление железом или оловом и соляной кислотой и, наконец, гидролиз 1,3,5-триаминобензола. Последняя реакция объясняется легким образованием имина [схема (207)]. Исходя из флороглюцина, можно осуществить разнообразные замещения нуклеофилами; некоторые из них показаны на схеме (208). S_E-реакции флороглюцина включают карбоксилирование водным бикарбонатом при 60 °C, диазосочетание с образованием

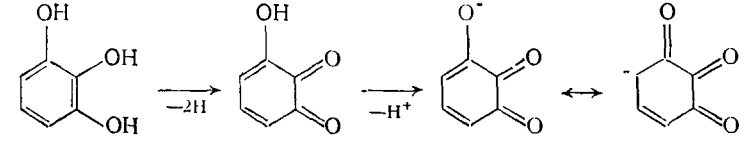
моно-, ди- и триазосоединений и нитрозирование азотистой кислотой с получением тринитрозофлороглюцина.



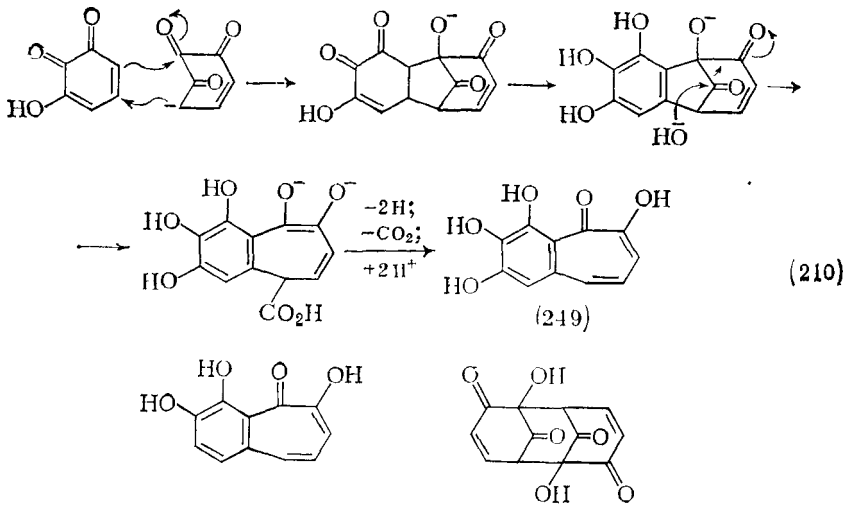
(207)

(208)

Среди реакций окисления особый интерес вызывает окисление пирогаллола [схема (209)]. При использовании иодата натрия или других окислителей образуется пурпурогаллин (249); механизм реакции показан на схеме (210) [268]. Другие бензотрополоны, например (250), получаются при соокислении пирогаллола с *о*-бензохиноном или пирокатехином. Трициклическое производное (251) образуется из пирогаллола при окислении изоамилнитритом и уксусной кислотой.



(209)


HO
HO
HO

16а. *A. Pelter and P. I. Amenechi*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 887.
16б. *J. H. Bowie, J. Ronayne. and D. H. Williams*, J. Chem. Soc. (B), 1967, 537.
16в. *H. M. Fales and K. S. Warren*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 501.
16г. *A. Pelter, R. Warren, K. K. Chexal, B. K. Handa, and W. Rahman*, Tetrahedron, 1971, **27**, 1625.
16д. *T. Anthonsen*, Acta Chem. Scand., 1968, **22**, 352.
17. *D. T. Witiak, D. B. Patel, and Y. Lin*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 1908.
18а. *B. Jackson, P. J. Owen, and F. Scheinmann*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3389.
18б. *R. A. Archer, D. B. Boyd, P. V. Demarco, I. J. Tyminski, and N. L. Allinger*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 5200.
19. *D. Davoust, S. Rebuffat, D. Molho, N. Platzer, and J. J. Basselier*, Tetrahedron Letters, 1976, 2825.
20. *D. A. Slack, Ph. D. Thesis*, Univercity of Nottingham, 1976.
21а. *J. B. Stothers*, «Carbon-13 N. m. r. Spectroscopy», Academic, London, 1972.
21б. *G. C. Levy and G. L. Nelson*, «Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists», Wiley-Interscience, New York, 1972 (*Г. Леви, Г. Нельсон.* Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13 для химиков-органиков, пер. с англ., под ред. Н. Н. Сергеева, М., Мир, 1975).
21в. *L. Crombie, G. W. Kilbee and D. A. Whiting*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1497 и цитированные там работы.
22. *F. Wehrli*, J. C. S. Chem. Comm., 1975, 663.
23. *J. M. Brown*, Tetrahedron Letters, 1964, 2215.
24а. *D. Y. Curtin and D. H Dybrig*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 225.
24б. *N. Kornblum, P. J. Berrigan, and W. J. LeNoble*, ibid., 1963, **85**, 1141.
24в. *N. Kornblum. R. Seltzer, and P. Haberfield*, ibid., 1148.
24г. *N. Kornblum and P. Pink*, Tetrahedron, 1963, **19**, Suppl. 1, 17.
24д. *W. J. LeNoble*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **85**, 1470.
24е. *W. J. LeNoble*, J. Phys. Chem., 1964, **68**, 2361.
25а. *J. L. Corbin, H. Hart, and C. R. Wagner*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 1740; *H. Hart, J. L. Corbin, C. R. Wagner, and C.-Y. Wu*, ibid., 1963, **85**, 3269.
26. *A. J. Birch, K. B. Chamberlain, M. A. Hass, and D. J. Thompson*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1882.
27. *R. K. Norris and S. Sternhell*, Austral. J. Chem., 1966, **19**, 617.
28. *E. W. Garbisch*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 4971.
29а. *K. Maartmann-Moe*, Acta Cryst., 1965, **19**, 155.
29б. *R. J. Highet and T. J. Batterham*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 475.
30. *S. Oae*, Bull. Soc. Chem. Japan, 1966, **39**, 1961; 1965, **38**, 1381; 1964, **37**, 770.
31. *G. W. Kirby and L. Ogunkoya*, J. Chem. Soc., 1965, 6914.
32. *P. Heinrich*, «Methoden der Organische Chemie, Photochimie II», Houben-Weyl, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, vol. 4/5b, p. 795.
33. *E. E. Schweizer, D. M. Crouse, and D. L. Dalrymple*, Chem. Comm., 1969, 354.
34. *M. von Strandtmann, M. P. Cohen, and J. Shavel, Jr.*, Tetrahedron Letters, 1965, 3104.
35а. *L. A. Angello and W. H. Williams*, Ind. Eng. Chem., 1960, **52**, 894.
35б. *R. M. Crawford*, Chem. Eng. News, 1947, **25**, 235.
36. *J. F. Bunnett and R. E. Zahler*, Chem. Rev., 1951, **49**, 273.
37а. *S. Oae, R. Kintani, and W. Tagaki*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1966, **39**, 1212.
37б. *W. W. Hartmann*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1976, 175, 2260.
38а. *D. F. Detar and A. R. Ballentine*, J. Amer. Chem. Soc, 1958, 78, 3916.
38б. *E. S. Lewis and J. M. Insole*, ibid., 1964, **86**, 32.
39а. *Е. Т. Денисов, Д. И. Метелица*, Усп. хим., **37**, 1547 (1968).
39б. *J. B. Braunworth*, U. S. Pat. 2 976 329/1961.
40. *A. S. Banciu*, Chem. Proc. Eng., 1967, 31.
41а. *Д. И. Метелица*, Усп. хим., **40**, 1175 (1971).
41б. *D. F. Sangster*, in «Chemistry of the Hydroxyl Group», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1971, vol. 1, p. 163.
41в. *R. O. C. Norman and J. R. L. Smith*, «Oxidases and Related Redox Systems», Wiley, New York, 1965, vol. 1, p. 131.

42. *C. T. Clark, R. D. Downing, and J. B. Martin*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 4698.
43а. *K Omura and T. Matsuura*, Tetrahedron, 1968, 24, 3475.
43б. *C. Walling and R. A. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 363.
44. *J. D. Loudon*, Prog. Org. Chem., 1961, **5**, 46.
45а. *P. Kovacic and M. E. Kurz*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 4811.
45б. J. Org. Chem., 1966, **31**, 2011, 2459.
45в. *M. E. Kurz, P. Kovacic, A. K. Bose, and I. Kugajevsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 1818.
45г. *P. Kovacic, C. G. Reid, and M. E. Kurz*, J. Org. Chem, 1969, **34**, 3302.
46. *R. L. Dannley and G. E. Corbett*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 153.
47а. *H. Hart*, Accounts Chem. Res., 1971, 4, 337.
47б. *H. Hart, C. A. Buehler, and A. J. Waring*, in «Selective Oxidation Processes», ed. R. F. Gould, Advances in Chemistry Series, No. 51, American Chemical Society, Washington, 1965, p. 1.
48а. *D. H. R. Barton, P. D. Magnus, and M. J. Pearson*, Chem. Comm., 1969, 550.
48б. *C. Walling and R. B. Hodgdon*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 228.
49. *R. A. McClelland, R. O. C. Norman, and C. B. Thomas*, J. C. S. Perkin I, 1972, 562; *J. R. Campbell, J. R Kalman, J. T. Pinhey, and S. Sternhell*, Tetrahedron Letters, 1972, 1763.
50а. *K. Elbs*, J. prakt. Chem., 1893, **48**, 179.
50б. *S. M. Sethna*, Chem. Rev., 1951, **49**, 91.
50в. *E. J. Behrman and P. P. Walker*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 3454.
51а. *G. Sosnovsky and J. H. Brown*, Chem. Rev., 1966, **66**, 527.
51б. *Т. Г. Брилкина, В. А. Шушунов*, Усп. хим., 1966, **35**, 1430.
52а. *M. F. Hawthorne*, J. Org. Chem., 1957, **22**, 1001.
52б. *S.-O. Lawesson and N. C. Yang*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 4230.
53. *E. C. Taylor, H. W. Altland, R. H. Danforth, G. McGillivray, and A. McKillop*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 3520.
54а. *M. S. Kharasch, A. Fono, and W. Nudenberg*, J. Org. Chem., 1950, **15**, 748.
54б. *E. S. E. Hawkins*, «Organic Peroxides», Spon, London, 1961, p. 91.
55. *C. H. Hassall*, Org. Reactions, 1957, **9**, 73.
56а. *W. G. Toland*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 2507.
56б. *W. W. Kaeding*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 3144.
56в. *W. W. Kaeding and A. T. Shulgin*, ibid., 1962, **27**, 3551.
58а. *J. N. Collie*, J. Chem. Soc., 1893, **63**, 329.
58б. *J. N. Collie and T. P. Hilditch*, ibid., 1907, **91**, 787.
59. *T. Money*, Chem. Rev., 1970, **70**, 553.
60а. *T. M. Harris and C. M. Harris*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 1032.
60б. *T. M. Harris and R. L. Carney*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 6734.
60в. *P. J. Wittek and T. M. Harris*, ibid., 1973, **95**, 6865.
61. *T. M. Harris and R. L. Carney*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 2053, 5686.
62а. *T. Money, F. M. Comer, G. R. B. Webster, I. G. Wright, and A. I. Scott*, Tetrahedron, 1967, **23**, 3435.
62б. *J. L. Douglas and T. Money*, ibid., 1967, **23**, 3545; *T. M. Harris and T. T. Howarth*, Canad. J. Chem., 1968, **46**, 3739; *T. Money, J. L. Douglas, and A. I. Scott*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 624.
63а. *S. Auricchio, S. Morrocchi, and A. Ricca*, Tetrahedron Letters, 1974, 2793.
63б. *H. Stetter and S. Vestner*, Chem. Ber., 1964, **97**, 169.
63в. *G. Bram*, Tetrahedron Letters, 1967, 4069.
63г. *U. Schmidt and M. Schwochau*, Monatsh., 1967, **98**, 1492.
64а. *L. Crombie, M. Eskins, and D. E. Games*, Chem. Comm., 1968, 1015.
64б. *L. Crombie, D. E. Games, and M. H. Knight*, ibid., 1966, 355.
65. *D. A. Griffin and J. Staunton, J. C. S.* Chem. Comm., 1975, 675.
66а. *P. Vogel, B. Willhalm, and H. Prinzbach*, Helv. Chim. Acta, 1969, **52**, 584
66б. *P. J. Abbott, R. M. Acheson. R. F. Flowerday, and G. W. Brown*, J. C. S Perkin I, 1974, 1177.
67. *R. K. Hill and R. M. Carlson*, Tetrahedron Letters, 1964, 1157.
68. *S. Danishefsky and T. Kitahara*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 7807.
69. *R. Breslow, M. Oda, and J. Pecoraro*, Tetrahedron Letters, 1972, 4415, 4419
70. *W. Reppe and H. Vetter*, Annalen, 1953, **582**, 133.

131а *K Dimroth, A Berndt, C Reichardt, and H Perst*, Org Synth, 1970, **49**, 116
131б *E Muller, K Ley, and W Kiedaish*, Chem Ber, 1954 **87**, 1605
131в *K Dimroth, W Umbach, and H Thomcs* ibid, 1967 **100**, 132
132а *A R Forrester, J M Hay, and R H Thomson* «Organic Chemistry of Stable Free Radicals», Academic, London 1968
132б *E R Altwicker*, Chem Rev, 1967, **67**, 475
133 *W A Waters* J Chem Soc (B), 1971, 2026
134а *D H R Barton*, Chem Britain, 1967 **3**, 330
134б *D G Hewitt*, J Chem Soc (C), 1971, 1750
135 *J W A Findlay, P Gupta, and J R Lewis*, J Chem Soc (C), 1969 2761
136 *E A Shearing and S Smiles*, J Chem Soc, 1937, 1931 и предыдущие работы этой серии
137а *A H Jackson and J A Martin*, J Chem Soc (C), 1966, 2222
137б *A C Waiss, Jr, J A Kuhnle, J J Windle, and A K Wiersema*, Tetrahedron Letters, 1966, 6251
138а *D H R Barton, Y L Chow, A Cox and G W Kirby*, J Chem Soc, 1965 3571
138б *A M Choudhury, K Schofield and R S Ward*, J Chem Soc (C), 1970, 2543
138в *I G C Coutts, D J Humphreys and K Schofield* ibid, 1969, 1982
139а *M A Schwartz, R A Holton and S W Scott*, J Amer Chem Soc, 1969 **91**, 2800
139б *R G Bacon and A R Izatt*, J Chem Soc (C) 1966 791
139в *D Schulte Frohlinde and F Erhardt*, Annalen, 1964, **671**, 92
140 *C L Chen, W J Connors, and W M Shinker, J* Org Chem, 1969, **34**, 2966
141а *R A. Anderson, D T Dagleish, D C Nonhebel, and P L Pauson*, J Chem Res (S) 1977 12 сл
141б *L R Mahoney and S A Weiner*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 585, 1412
142 *L Taimr and J Popisil* Tetrahedron Letters 1971 2809
143 *S Tobinaga and E Kotani* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 309
144а *M J S Dewar and T Nakaya*, J Amer Chem Soc 1968, **90**, 7134
144б *A R Forrester, R H Thomson, and S O Woo* J C S Perkin II, 1975, 2340
145 *M. A Schwartz and I S Mimi*, J Amer Chem Soc, 1975 **97**, 1239
146 *V Balogh, M Fetizon and M Golfier*, J Org Chem, 1971, **36**, 1339
147а *S M Kupchan C K Kim, and J T Lynn*, J C S Chem Comm, 1976, 86
147б *G E Gervay, F. McCapra, T Money, G M Sharma, and A I Scott*, Chem Comm, 1966, 142
147в *D H R Barton, R James G W Kirby, D W. Turner, and D A Widdowson* J Chem Soc (C) 1968, 1529
148 *K Kornek and T F W McKillop*, Ann Reports, 1971, **68B**, 315
149 *J M Bobbitt and R C Hallcher*, Chem Comm 1971, 543
150а *J R Falck, L L Miller and F R Stermitz*, Tetrahedron, 1974, **30**, 931
150б *J M Bobbitt, I Noguchi, R S Ware, K N Chiong, and S J Huang*, J Org Chem, 1975 **40**, 2924
151 *A I Scott, P A Dodson, F McCapra, and M B Meyers* J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 3702
152 *J M Bobbitt, I Noguchi, H Yagi, and K H Weisgraber*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 3551
153 *L L Miller, F R Stermitz and J R Falck*, J Amer Chem Soc, 1971, **93** 5941
154 *V D Parker and A Ronlán*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 4714
155 *T Kametani and K Fukumoto*, Accounts Chem Res, 1972 **5**, 212
156 *T. Kametani and M Koizumi*, J Chem Soc (C), 1971, 3976
157а *Z Horii, C Iwata, S Wakawa, and Y Nakashita* Chem Comm, 1970, 1039
157б *D H Hey, G H Jones, and M J Perkins* ibid 1971 47
157в *S M Kupchan, C K Kim, and K Miyano*, J C S Chem Comm, 1976, 91

158 *H Durr* «Methoden der Organischen Chemie, Photochemie I», Houben Weyl, George Thieme Verlag, Stuttgart, 1975, vol 4/5a, p 642
159 *J M Harkin, K Weinges and R Spanig* «Oxidative Coupling of Phenols», Arnold, London, 1968
160а *K V Sarkanen and A F A Wallis*, J C S Perkin I, 1973, 1869, 1873
160б *S Tobinaga and E Kotani*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 309
161а *P B D de la Mare O M H el Dusouqui, J G Tillett, and M Zeitner*, J Chem Soc, 1964, 5306
161б *G Chuchani, H Diaz, and J Zabicky*, J Org Chem, 1966, **31**, 1573, 2330
162а *R Taylor*, «MTP International Review of Science, Organic Chemistry Series One», Butterworths, London, 1973, vol 3, p 2
163 *D. A R Hooper and J Vaughan*, in «Chemistry of the Hydroxyl Group», ed S Patai, Interscience, New York, 1971, p 393
164 *H Hart*, J Amer Chem Soc, 1950, 72, 2900
165а *T Birchall, A N Bourns, R J. Gillespie and P J Smith*, Canad J Chem, 1964, **42**, 1433
165б *D M Brouwer, E L Mackor, and C Maclean*, in «Carbonium Ions», ed G A Olah and P v R Schleyer, Wiley Interscience, New York, 1970, p 837
165в *G A Olah and Y K Mo*, J Amer Chem Soc 1972, **94**, 5341
166 *J P Gesson and J C Jacquessy*, J C S Chem Comm, 1976, 652
167а *U Svanholm and V D Parker*, J C S Perkin I, 1973, 562
167б *T Watanabe*, Org Prep Proceed Internat, 1974, **6**, 107, 117
168 *M J Begley, R V M Campbell, L Crombie, B Tuck, and D A Whiting* J Chem Soc (C), 1971, 3634
169 *G A Olah*, «Friedel Crafts and Related Reactions», Interscience, New York, 1963
170 *Н И Шуйкин, Е А Викторова* Усп хим, **29**, 1229 1960, *А В Топчиев С В Завгородний Ю М Паушкин* Фтористый бор и его соединения как катализаторы в органический химии, М, изд АН СССР, 1956 (*A Topchiev, S V Zavgorodnii, and Y M Paushkin* «Boron Trifluoride and its Compounds as Catalysts in Organic Chemistry», Pergamon London, 1959)
171 *A J Kolka, J P Napolitano, A H Filbey, and G G Ecke*, J Org Chem, 1957, **22**, 642
172а *G A Olah and E G Melby*, J Amer Chem Soc 1973 **95**, 4971
172б *P Beak J T Adams, P D Klein, P A Szczepanik D A Simpson, and S G Smith*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 6027
173 *М М Шемяев, В Н Клюев*, Изв высш уч зав, хим и хим технология, **14**, 905, 1971
174 *P Burri and H. Zollinger*, Helv Chim Acta, 1973 **56**, 2204
175 *T G Bonner, K A Holder, and P Powell, J* Organometallic Chem, 1974, **77**, C37
176 *M F Ansell and B Gadsby*, J Chem Soc, 1959, 2994
177 *P A Grieco and R S Finkelhor*, Tetrahedron Letters, 1974 527
178а *L H Baekeland*, Ind Eng Chem, 1909, **1**, 149
178б *L M Yeddanapalli and D J Francis*, Markomol Chem, 1962, **55**, 74
178в *J S Rodia and J H Freeman*, J Org Chem, 1959, **24**, 21
179а *J F Walker*, «Formaldehyde», Reinhold New York, 1944
179б *N J L Megson*, «Phenolic Resin Chemistry» Academic, New York, 1956
179в *R W Lenz*, «Organic Chemistry of Synthetic High Polymers», Wiley, New York 1967
180 *J Kahovec and J Popisil*, Coll Czech Chem Comm 1969 **34**, 2843, 1968, **33**, 1709
181 *D C M Coxworth* Canad J Chem, 1967 **45**, 1777
182 *W Barker, A J. Floyd, J F W McOmie G Pope, A S Weaving and J. H Wild*, J Chem Soc, 1956, 2010, 2018
183 *M G Burdon and J G Moffatt*, J Amer Chem Soc, 1966 **88**, 5855, *T Durst*, Adv Org Chem, 1969, **6**, 285
184а *P Claus*, Monatsh, 1971, **102**, 913, 1072
184б *J P Marino, K E Pfitzner, and R A Olofson*, Tetrahedron, 1971, **27**, 4181

184в *R A Olofson and J P Marino*, ibid, 4195
185 *S Mageswaran, W D Ollis, R. J. Roberts, and I O Sutherland*, Tetrahedron Letters, 1969, 2897
186а *L Jurd, K Stevens, and G Manners*, Tetrahendron, 1973, **29**, 2347
186б *L Jurd, G Manners, and K Stevens*, J C S Chem Comm, 1972, 992
187 *T A Geissman and N N Yoshimura*, Tetrahedron Letters, 1966, 2669
188а *E C Taylor, K Lenard, and Y Shvo*, J Amer. Chem Soc, 1966, **88**, 367
188б *R. K Razdan and G R Handrick*, ibid, 1970, **92**, 6061
188в *B. Cardillo, L Merlini, and S Servi*, Tetrahedron Letters, 1972, 945
188г *G Manners, L Jurd, and K Stevens*, Tetrahedron, 1972, **28**, 2949
189 *P H Gore*, in «Friedel — Crafts and Related Reactions», ed G Olah, Interscience 1963, vol 3, part 1, p 1
190 *V R Shah, J L Bose, and R C Shah*, J Org Chem, 1960, **25**, 677
191а *S Sethna and R Phadke*, Org Reactions, 1953, **7**, 2
191б *E H Woodruff*, Org Cynth Coll Vol 3, 1955, 581
192 *W E Truce*, Org Reactions, 1957, **9**, 37
193 *H Wynberg*, Chem Rev, 1960, **60**, 169
194а *В И Минкин, Г А Дорофеенко*, Усп хим, **29**, 1301, 1960
194б *J Carnduff*, Quart Rev, 1966, **20**, 169
195а *A S Lindsey and H Jeskey*, Chem Rev, 1957, **57**, 583
195б *Y. Yawuhara and T Nogi*, Chem and Ind (London), 1969, 77
195в *C A Buehler and W E Cate*, Org Synth Coll Vol 2, 1943, 341
196а *M S Newman and A G Pinkus*, J Org Chem, 1954, **19**, 978
196б *В В Ершов, А А Володькин, Г Н Богданов* Усп хим, **32**, 154, 1963
197. *H Musso, U V Gizycki, U I Zahorszky, and D Bormann*, Annalen, 1964, **676**, 10
198а *M J S. Dewar*, in «Molecular Rearrangements», ed P de Mayo, Interscience, New York, 1963, p 295
198б *M J S Dewar and L S Hart*, Tetrahedron, 1970, **26**, 973
199 *J R Norell*, J Org Chem, 1973, **38**, 1924
200 *N I Bruckner and N L Bauld*, J Org Chem, 1972, **37**, 2359
201а *D Bellus*, Adv Photochem, 1971, **8**, 109
201б *D Bryce-Smith and A Gilbert*, in «MTP International Review of Science Organic Chemistry Series One», Butterworths, London, 1973, vol 3, p 131
202а *C E Kalmus and D M Hercules*, Tetrahedron Letters, 1972, 1575
202б *J W Meyer and G S Hammond* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 2219
202в *W Adam, J A. de Sanabia, and H Fischer*, J. Org Chem, 1973, **38**, 2571
203 *J Hill*, Chem Comm, 1966 260
204 *V T Ramakrishnan and J Kagan*, J Org Chem, 1970, **35**, 2898
205 *C P Falshaw, S A Lane, and W D Ollis*, J C S Chem Comm, 1973, 491
206 *D Y Curtin and A R. Stein*, Org Synth, 1966, **46**, 115
207а *B Miller*, J Amer Chem Soc, **92**, 6246
207б J Org Chem, 1970, **35**, 4262
207в *R Baird and S Winstein*, J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 567
208 *G Casnati, M Crisafulli, and A Ricca*, Tetrahedron Letters, 1965, 243
209 *G Casiraghi, G Casnati, M Cornia, G. Sartori, and K Ungaro*, J C S Perkin I, 1974, 2077
210 *J O Asgill L Crombie and D A Whiting*, J C S Chem Comm, 1978, 59
211 *J K MacLeod and B R Worth*, Tetrahedron Letters, 1972, 237, 241
212а *А В Топчиев*, Нитрование углеводородов и других органических соединений, изд АН СССР М — Л 1949 (*A V Topchiev*, «Nitration of Hydrocarbons and Other Organic Compounds», Pergamon, London, 1959)
212б *B C Challis and A J Lawson* J Chem Soc (B), 1971, 770
212в *C. A Bunton E D Hughes, C K Ingold, D I H Jacobs, M H Jones, G J Minkhoff and R I Reed* J Chem Soc, 1950, 2628, 2657
213 *M J Zabik and R I Schuetz*, J Org Chem, 1967, **32**, 300
214 *K Ley and E Muller*, Chem Ber, 1956, **89**, 1402
215 *J F Bunnett*, Quart Rev, 1958, **12**, 1; *A R Butler*, in «Organic Reaction Mechanisms», ed B Capon and C W Rees, Wiley New York, 1971, p. 211.
216а *M R Crampton*, Adv Phys Org Chem, 1969, **7**, 211.

216б *E Buncel, A R Norris, and K E Russell*, Quart Rev, 1968, **22**, 123
217а *M R Crampton and V Gold*, J Chem Soc (B), 1966, 893
217б *K L Servis*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 1508
217в *J W Larsen, J H Fendler, and E J Fendler*, ibid, 1969, **91**, 5903
217г *A R Norris*, Canad J Chem, 1969, 47, 2895
218 *K-A Kovar*, Arch Pharm, 1974, **307**, 100
219 *R Foster* «Organic Charge Transfer Complexes», Academic, London, 1969
220 *R K Norris and S Sternhell*, Austral J Chem, 1969, **22**, 935
221 *R Henry*, J Org Chem, 1958, **23**, 648, *K M Ibne-Rasa*, J Amer Chem Soc, 1962, **84**, 4962
222а *O Baudisch*, J Amer Chem Soc, 1941, 63, 622
222б *G E Cronheim*, J Org Chem, 1947, **12**, 1 7, 20
222в *I Tanimoto*, Bull Chem Soc Japan, 1970, **43**, 139, 1182
223 *C W L Bevan, J Hirst, and A J Foley*, J Chem Soc, 1960, 4543
224 *R Schroter*, in «Methoden der Organischen Chemie», Houben-Weyl, George Thieme Verlag Stuttgart, 1957, vol XI/I
225а *W. W Hartman and H L Silloway*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, 82.
225б *H H Hodgson and E W Smith*, J Chem Soc, 1935, 671
226а *H E Heller, E D Hughes and C K Ingold*, Nature, 1951 **168**, 909
226б *R A Crochet and P Kovacic*, J C S Chem Comm, 1973, 716
227а *H Zollinger*, «Azo and Diazo Chemistry», Interscience, New York, 1961
227б *K H Saunders*, «The Aromatic Diazo Compounds and their Technical Applications», 2nd eds, Arnold, London, 1949
228 *Л А Казицына, Б С Кикоть, А В Упадышева*, Усп хим, 35, 881, 1966,
229а *O Sus*, Annalen, 1944, **556**, 65, 85
229б *O Sus H Steppan, and R Dietrich*, ibid, 1958, **617**, 20
229в *M J S Dewar and K Narayanaswami*, J Amer Chem Soc, 1964, **86**, 2422
229г *E Wasserman and R W Murray*, ibid, 1964, **86**, 4203
230 *N N Bubnov, K A Bilevitch, L Poljakova, and O Yu Okhlobystin*, J C S Chem Comm, 1972, 1058
231 *R S Berger*, Science, 1972, **177**, 704
232а *P B de la Mare and J Ridd*, «Aromatic Substitution», Butterworths, London, 1969
232б *R. O C Norman and R Taylor*, «Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds», Elsevier, New York, 1956
233а *L Vollbracht, W G B Hyusmans, W J Mijs, and H J Hageman*, Tetrahedron Letters, 1968, **24**, 6265
233б *E Morita and M W Dietrich*, Canad J Chem, 1969, **47**, 1943
234 *A W Burgstahler, T B Lewis, and M O. Abdel Rahman*, J Org Chem, 1966, **31**, 3516
235а *E M Kosower W J Cole, G-S Wu D E Cardy, and G Meisters*, J Org Chem, 1963, **28**, 630
235б *R O C Norman and D R Harvey*, J Chem Soc, 1961, 3604
236а *D E Pearson, R D Wysong, and C V Breder*, J Org Chem, 1967, **32**, 2358
236б *S D. Saraf*, Canad J Chem, 1969, **47**, 2803
236в *E J O'Bara, R B Balsley, and I Starer*, J Org Chem, 1970, **35**, 16
236г *M V Sargent*, J C S Perkin I, 1973, 340
237а *G. H Woollett and W W Johnson*, Org Synth Coll Vol 2, 1943, 343
237б *P Charbier, J Seydon-Penne and A M Fouace*, Compt rend, 1957, **254**, 174
237в *O O Orazi, R A Corral, and H E Bertorello*, J Org Chem, 1965, **30**, 1101
237г *D E Janssen and C V Wilson*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 547
237д *F C Whitmore and E R Hanson*, Org Synth Coll Vol 1, 1941, p 326
237е *A McKillop, J D Hunt, M. J Zelesko, J. S Fowler E C Taylor, G McGillivray, and F Kienzle* J Amer Chem Soc, 1971 **93**, 4841, 4845
238а *R. C Huston and M M Ballard*, Org Synth Coll Vol 3, 1943, 97
238б *D S Tarbell, J W Wilson, and P E Fanta*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, 267
239а *A Roe*, Org Reactions, 1949, **5**, 193

2396 *M M Boudakian*, J Org Chem 1961, **26**, 4641
240 *A W Burgstahler, P-L Chien, and M O Abdel Rahman*, J Amer Chem Soc, 1964, **86**, 5281
241а *P B D de la Mare and B N. B Hannan*, Chem Comm 1971, 1324
241б *P B D de la Mare, A Singh, J G Tillett, and M Zeltner*, J Chem Soc (B), 1971, 1122
242а *Н И Шуйкин, Л А Эриванская* Усп хим, **29**, 648, 1960
242б *P N Rylander*, «Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals», Academic New York, 1967, p 331
242в *A J Birch and H Smith* Quart Rev, 1958 **12**, 17
242г *J A Waters and B Witkop*, J Amer Chem Soc, 1967 **89**, 1022
243 *G L Closs and I E Closs*, J Amer Chem Soc, 1961, **83**, 599
244 *L A Paquette*, J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 3288
245а *J T Pinhey and R D G Rigby*, Tetrahedron Letters, 1969, 1267, 1271
245б *K Omura and T Matsuura*, Chem Comm, 1969, 1394, 1516
245в *R L Letsinger and J H McCain*, J Amer Chem Soc, 1966, **88**, 2684
246 *K S Brown, Jr*, Chem Soc Rev, 1975, **4**, 263
247 *M F Ansell, A J Bignold, A I Gosden, V J Leslie, and R A Murray* J Chem Soc (C), 1971, 1414, *M F Ansell and R A. Murray*, ibid, 1971 1429
248а *G P Chiusoli and P Agnes*, Proc Chem Soc, 1963, 310
248б *R C. Fuson* «Reactions of Organic Compounds» Wiley, New York, 1962 p 119 (*Т Фьюзон*, Реакции органических соединений, пер с англ, под ред И Ф Луценко М, Мир, 1966)
249а *H H Wasserman and D L Larsen*, J C S Chem Comm, 1972, 253
249б *H Hart and A Oko*, ibid, 1972, 254
250 *T Teitei, D Wells, and W H F Sasse*, Austral J Chem, 1973, **26**, 2129
251 *H-D Becker and T. Bremholt*, Tetrahedron Letters, 1973, 197
252 *F P Dwyer and D P Mellor*, «Chelating Agents and Metal Chelates» Academic, New York, 1964, p 106
253а *R Stroh, R Seydel, and W Hahn*, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed W Foerst Academic, New York, 1963, vol 2, p 337
253б *J C Anderson and C B Reese*, Proc Chem Soc, 1960, 217
254а *H Steinberg*, «Organoboron Chemistry», Interscience, New York, 1964, vol 1
254б *M A. Ferreira, M Moir and R H Thomson*, J C S Perkin I, 1974, 2429
255 *K Venkataraman*, «Progress in the Chemistry of Organic Natural Products» ed L Zechmeister Springer Verlag Berlin, 1959, vol 17, p 1
256 *D E Pearson*, in «Heterocyclic Compounds», ed R C Elderfield, Wiley, New York, 1957, vol 6, p 624
257 *M Nozaki et al*, «Oxidation of Organic Compounds», A C S Special Publication, American Chemical Society, Washington, 1968, vol. 3, p 242
258 *A Russell and J R Frye*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, 281, *S R Cooper*, ibid, p 761
259 *C E Berkoff and L Crombie* J Chem Soc, 1960, 3734
260а *L Crombie and R Ponsford*, J Chem Soc (C), 1971, 788
260б Ibid 1971, 796
260в *W M Bandaranayake, L Crombie, and D A Whiting* ibid 1971 804
260г *D G Clarke, L Crombie, and D A Whiting*, J C S Perkin I 1974, 1007
260д J C S Chem Comm, 1973, 582
260е *W M Bandaranayake, L Crombie, and D A Whiting*, J Chem Soc, (C), 1971, 811
260ж *W Bandaranayake, M J Begley, D G Clarke, L Crombie, and D A Whiting*, J C S Perkin I, 1974, 998
261 *G D Manners and L Jurd*, J C S Chem Comm, 1976, 448
262 *L Crombie, D A Slack, and D A Whiting*, J C S Chem Comm, 1976, 139
263а *W Flaig and J C Salfeld*, Naturwiss, 1960, **47**, 516
263б *M Eigen and P Matthies*, Chem Ber, 1961 **94**, 3309
264 *H Joschek and S I Miller*, J Amer Chem Soc, 1966 **88**, 3273
265 *R C Cookson and N. S Wariyar*, J Chem Soc, 1957 327
266 *P Singh and S Rangaswami*, Tetrahedron Letters 1966, 1229

267а *R W Rickards*, J Antibiot, 1971, **24**, 715
267б *M S R Nair and M Anchel* Tetrahedron Letters 1972, 795
267в *K Moody, R H Thomson, E Fattorusso, L Minale, and G Sodano* J C S Perkin I, 1972, 16
268а *L Horner, K H Weber, and W Durckheimer*, Chem Ber, 1961, **94**, 2881
268б *J C Salfeld and E Baume*, ibid, 1964, 97, 307.
268в *L Horner, W Durchkheimer, K-H Weber, and K Dölling*, ibid, 1964, **97**, 312
269 *W Mayer and R Weiss*, Angew Chem, 1956, **68**, 680
270 *H. A Anderson and R H Thompson*, J Chem Soc (C), 1967, 2152.
271 *R A Baxter and J P Brown*, Chem and Ind (London), 1967, 1171
272 *A Einhorn, J Cobliner, and H Pfeiffer*, Ber, 1904, **37**, 100
273 *A J Fatiadi and W F Sager* Org Synth, 1962 **42**, 66, 90
274а *R Nietzki and T Benckiser*, Ber 1885, **18**, 1833
274б *W Buechner and E Weiss*, Helv Chim Acta 1964, **47**, 1415

4.3. ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Н БАГГЕТТ

University of Birmingham

4.3.1. НОМЕНКЛАТУРА ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Соединения типа R—O—R′ принято называть простыми эфирами, причем название их может строиться различными способами [1] с применением либо радикало-функциональной, либо заместительной номенклатуры Здесь будут даны пояснения различным способам наименования простых эфиров, после чего будут приведены примеры (табл 4 3.1, в скобках условной символикой указана использованная система номенклатуры)

(а) Названия простых эфиров по радикально-функциональной номенклатуре производятся от названий радикалов R и R′ с последующим добавлением слова «эфир»

(б) Названия простых эфиров по заместительной номенклатуре производятся с использованием названия группы RO в качестве приставки к названию углеводорода R′H с добавлением необходимых уточняющих деталей, в качестве родоначального выбирается более старший компонент

(в) В качестве альтернативы, особенно в случае неполных эфиров полигидроксисоединений, заместительные названия можно производить, используя название радикала R в качестве приставки к названию полигидроксисоединения R′OH вместе с необходимыми локантами положений и умножительными префиксами, а данная курсивом прописная буква *O* обозначает замещение по атому кислорода Эта система особенно полезна для производных углеводов Введение алкильной группы по O-1 циклического сахара дает ацеталь, а не эфир, и эти производные носят название алкилгликозидов

Таблица 4.3.1. Примеры названий простых эфиров

$CH_3OC_2H_5$	(а) Этилметиловый эфир (б) Метоксиэтан
$C_2H_5OC_2H_5$	(а) Диэтиловый эфир (б) Этоксиэтан
$C_2H_5OCH{=}CH_2$	(а) Этилвиниловый эфир (б) Этоксиэтен
$CH_3OCH(CH_3)_2$	(а) Изопропилметиловый эфир (б) 2-Метоксипропан
$HOCH_2CH_2OCH_3$	(б) 2-Метоксиэтанол (г) Этиленгликоля монометиловый эфир
CH_2OCH_2Ph | $CHOH$ | CH_2OH	(б) 3-Бензилоксипропандиол-1,2 (в) 1-О-Бензилглицерин
$HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$	(г) Глицерина 1-бензиловый эфир (д) 2,2′-Оксидиэтанол
$HOCOCH_2OCH_2CH_2OCH_2COOH$	(ж) 3-Оксапентандиол-1,5 (е) 2,2′-(Этилендиокси)диуксусная кислота (ж) 3,6-Диоксаоктандиовая кислота
$HO(CH_2)_2O(CH_2)_2O$ $\diagdown\!\!\diagup (CH_2)_2$ $HO(CH_2)_2O(CH_2)_2O$	(ж) 3,6,9,12-Тетраоксатетрадекандиол-1,14
$C_2H_5O(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OC_2H_5$	(ж) 3,6,9,12-Тетраоксатетрадекан (з) 1,2-Бис(2′-этоксиэтокси)этан
$C_2H_5O(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OC_2H_5$	(ж) 3,6,9,12,15-Пентаоксагептадекан (з) Бис(2′-этокси-2-этокси)этиловый эфир

(г) Другой альтернативой названия неполных эфиров полигидроксисоединений является сочетание названия полигидроксисоединения и названия этерифицирующего радикала или радикалов и необходимых указаний положения или умножающих префиксов с добавлением слова «эфир».

(д) Если две идентичных группы связаны эфирным мостиком и они содержат группу, которая обладает преимуществом перед эфирной группой в праве указываться в виде суффикса, то эфирный мостик может быть указан префиксом «окси».

(е) В случае соединений типа RO—X—OR, где два родоначальные соединения RH идентичны и содержат группу, которая обладает преимуществом перед эфирной группой в праве указываться в виде суффикса, наименование производится по методу, применяемому для обозначения ансамблей идентичных звеньев.

(ж) Линейные полиэфиры удобно называть с использованием заместительной номенклатуры открытых цепей, где структура рассматривается как результат замещения в родоначальном соединении метиленовых групп на атомы кислорода. Наименование производится от названия родоначальной молекулы, а префикс «окса» вместе с необходимыми локантами положения и умножающими

префиксами обозначает, какие именно метиленовые группы замещены на атомы кислорода.

(з) Симметричные линейные полиэфиры могут называться как производные центральной части молекулы, роль которой в молекулах с нечетным числом эфирных атомов кислорода выполняет эфирный мостик, а в молекулах с четным числом эфирных атомов кислорода — углеводородный радикал.

4.3.2. СВОЙСТВА ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Низшие простые эфиры представляют собой бесцветные жидкости с характерным запахом. Первый член гомологического ряда простых эфиров, диметиловый эфир, является газом, прочие низшие эфиры при комнатной температуре — жидкости. Температура кипения простого эфира обычно близка к температуре кипения алкана, от которого он формально происходит при замещении метиленовой группы атомом кислорода, и значительно ниже, чем у изомерного первичного спирта (табл. 4.3.2).

Таблица 4.3.2. Температуры кипения некоторых простых эфиров, алканов и спиртов

Простые эфиры	Т. кип., °С	Алканы	Т. кип., °С	Спирты	Т. кип., °С
Диметиловый эфир	—25	Пропан	—45	Этанол	78,5
Диэтиловый эфир	35	Пентан	36	Бутанол-1	118
1,2-Диметоксиэтан	85	Гексан	68	Бутандиол-1,4	235
1,2-Диэтоксиэтан	123	Октан	125	Гександиол-1,6	250

Относительно высокая температура кипения спирта в каждой триаде, как считают, вызвана ассоциацией молекул спирта в жидкой фазе за счет межмолекулярных водородных связей, что не может происходить в случае простых эфиров или алканов, хотя в принципе эфиры могут принимать участие в образовании межмолекулярных водородных связей с протонсодержащими соединениями (см. разд. 4.3.4.2). Простые эфиры способны также образовывать комплексы с рядом кислот Льюиса, растворимые в эфирах же, они растворяют множество органических соединений и не вступают в реакции в широком диапазоне условий. Эти свойства делают простые эфиры весьма полезными растворителями для проведения органических реакций. Некоторые простые эфиры с низкой молекулярной массой, например диметиловый эфир или соединения с несколькими эфирными группами, например 1,2-диметоксиэтан, растворимы в воде, однако высшие простые эфиры не смешиваются с водой и широко используются в органической химии для жидкостной экстракции. По свойствам некоторых эфиров как растворителей и методам их очистки имеется обзор [2].

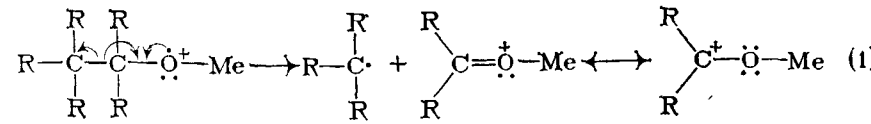
Вероятно, наиболее общеизвестным свойством диэтилового эфира является его способность вызывать анестезию. Он широко применяется в качестве анестетика общего действия с 1848 г., с тех пор как он был впервые использован для этой цели дантистом в Бостоне. При концентрации в воздухе или кислороде 3,6—6,5% (об.) вдыхание диэтилового эфира вызывает анестезию, однако концентрация выше 10% обычно является смертельной. Эфирные анестетики действуют на центральную нервную систему, нарушая, как полагают, передачу нервных импульсов.

Серьезным недостатком смесей диэтилового эфира с кислородом, служащих в качестве анестетика, является их способность к взрыву, и это послужило толчком к поиску новых менее взрывоопасных анестетиков. В результате были открыты новые анестетики, такие как 1,1-дифтор-2,2-дихлорэтилметиловый эфир (метоксифлуран) и 2,2,2-трифторэтилвиниловый эфир (флуроксен) [3]. В качестве анестетиков предлагались и другие фторированные простые эфиры [4], однако при их использовании существует возможность проявления мутагенного действия α-галогенэфиров [5].

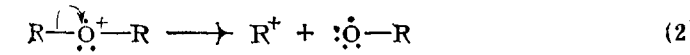
Эфирная функциональная группа не дает характеристических полос поглощения в видимой и ультрафиолетовой частях спектра, однако обычно наблюдается сильное поглощение в инфракрасной области между 1250—1060 $см^{-1}$, обусловленное асимметрическими колебаниями. Эта ИК-полоса может маскироваться поглощением вследствие колебаний С—С. В связи с этим для кислородсодержащих соединений вывод о наличии простой эфирной группы из электромагнитного спектра может быть сделан только непрямым путем при условии отсутствия полос поглощения, характеристических для других кислородных функциональных групп, таких как ОН и С=О например.

Для идентификации, установления строения и анализа простых эфиров исключительно широко используется масс-спектрометрия [6]. Простые эфиры и структурно-изомерные им спирты обычно дают сходные масс-спектры; интенсивность молекулярного иона, как правило, мала и наблюдаются основные пики с *m/e* 31, 45 и 59. Наиболее значительным эффектом гетероатома с точки зрения наблюдаемой картины фрагментации служит облегчение разрыва связи, соседней с гетероатомом, с образованием резонансно-стабилизованных ионов. Таким образом, при потере гетероатомом электрона, проистекающей в результате электронного удара, образующийся ион-радикал может фрагментировать дальше путем разрыва связи С—С у β-углеродного атома с образованием резонансно-стабилизованного оксокарбониевого иона [схема (1)]. Этот тип фрагментации, носящий название β-расщепления, особенно характерен для метиловых эфиров. В диметиловом эфире, где связи С—С отсутствуют, тот же тип иона получается при разрыве связи С—Н. Возможен и разрыв связи С—О, называемый α-расщеплением; обычно это типично для симметричных неразветвленных эфиров [уравнение (2)]. Для высших эфиров характерна также

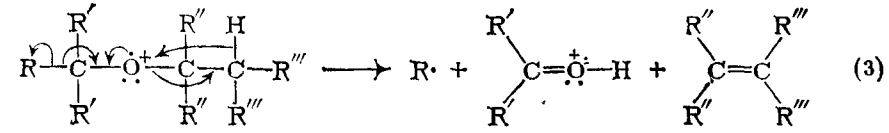
комбинация α- и β-расщеплений с перегруппировкой, однако в случае метиловых эфиров это, естественно, невозможно [схема (3)].



(1)



(2)



(3)

В фотоэлектронной спектроскопии ионизация за счет удаления электрона из свободной пары, такой как на атоме кислорода в простых эфирах, приводит к получению узких полос, которые можно однозначно идентифицировать. Электроны на наивысшей занятой молекулярной орбитали или на внешних орбиталях также могут удаляться с образованием в спектре полосы, что позволяет определять потенциалы ионизации для различных типов электронов [7].

Стабильность эфирной связи в широком диапазоне условий (см. разд. 4.3.6) в сочетании с легкостью ее образования в мягких условиях делает эфирную группу удобной защитной группой при определении структуры. Большая часть наших сегодняшних знаний о циклической структуре углеводов связана с изучением метилированных сахаров. В качестве иллюстрации к использованию метиловых эфиров в структурных исследованиях углеводов можно вспомнить, что окисление тетра-О-метилглюкозы азотной кислотой приводит к 2,3,4-триметоксиглутаровой кислоте, откуда следует наличие в метилированном сахаре по меньшей мере трех соседствующих метильных эфирных групп, т. е. трех соседних гидроксильных групп в исходной глюкозе. Эти данные были использованы для опровержения существовавшего ранее предположения о пятичленной циклической структуре свободных сахаров и гликозидов [8].

Как отмечалось выше, простые эфиры обычно более летучи, чем соответствующие спирты. Это свойство оказывается исключительно ценным при анализе смесей сахаров, получаемых при установлении структуры полисахаридов. Обычно углеводы не обладают летучестью, достаточной для их анализа методом газовой хроматографии, однако после этерификации, в частности триметилсилилирования, смеси производных углеводов становятся достаточно летучи для их анализа данным методом, который к настоящему времени в значительной степени потеснил традиционный

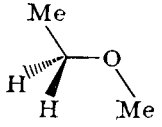
метод разделения — хроматографию на бумаге. В случае комбинации газовой хроматографии с масс-спектрометрическим анализом появляется исключительно мощный инструмент для изучения смесей эфиров сахаров, получаемых в ходе установления строения полисахарида [9].

4.3.3. ГЕОМЕТРИЯ И ПРИРОДА СВЯЗЕЙ В ЭФИРАХ

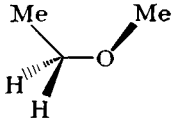
Геометрия ряда простых эфиров, включая низшие простые эфиры, была установлена дифракционными методами, причем величина угла между связями C—O—C составляет $110 \pm 3°$, что близко к значению угла между связями C—C—C в алканах ($112{,}6 \pm 0{,}2°$), хотя связь C—O в эфирах ($0{,}1426 \pm 0{,}0002$ нм) несколько короче, чем связь C—C в алканах ($0{,}1537 \pm 0{,}0005$ нм).

Конформационные следствия при замене метиленовой группы на эфирный атом кислорода достаточно обобщены в обзоре Дэйла [10], который делает вывод, что не только валентные углы, но также преимущественные конформации и барьеры вращения являются достаточно стабильными.

Метилэтиловый эфир и диэтиловый эфир кристаллизуются в растянутой (антиперипланарной) конформации, а сравнение данных ИК-спектров дает возможность предположить предпочтительность растянутой конформации и для жидкого состояния. Дополнительные полосы в близкой ИК-области для жидкого состояния интерпретируют как следствие присутствия небольших количеств *гош*-конформаций (синклинальных). Предпочтительность *анти*-конформации (**1**) вицинальных связей C—O и C—C в простых эфирах по сравнению с *гош*-конформацией (**2**) обусловлено различием в энергии, равным 3,8 кДж·моль$^{-1}$, что немного больше значения, определяющего предпочтительность *анти*-конформации для двух вицинальных связей C—C в алканах.



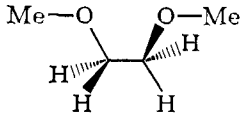
(**1**)



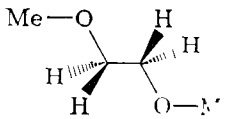
(**2**)

Кристаллический 1,2-диметоксиэтан (при —196 °C) обладает *гош*-конформацией относительно связи C—C и *анти*-конформацией по связям C—O (**3**), причем эта конформация является преимущественной и в жидком состоянии. *гош*-Конформация примерно на 1,7 кДж·моль$^{-1}$ стабильнее *анти*-конформации (**4**). Такая предпочтительность *гош*-конформации наблюдается также и для этандиола-1,2, где для объяснения этого факта может быть привлечена внутримолекулярная водородная связь. Причины наблюдаемого преимущественного существования *гош*-конформации 1,2-диокси-

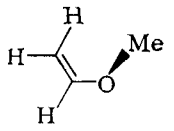
этановых звеньев в простых эфирах неясны, и их невозможно предсказать путем теоретических расчетов. Сообщалось [11], что для метилвинилового эфира предпочтительной также является *гош*-конформация (**5**).



(**3**)

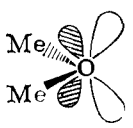


(**4**)

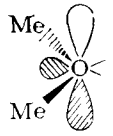


(**5**)

Вероятно, вследствие конформационного сходства между простыми эфирами и алканами стало обычным предполагать sp^3-гибридизацию атома кислорода со связями C—O, включающую σ-перекрывание sp^3-гибридных орбиталей атомов углерода и кислорода, и две свободные пары электронов эфирного атома кислорода принято изображать занимающими тетраэдрически направленные локализованные sp^3-орбитали, которые стерически эквивалентны электронным парам, образующим связи с атомами водорода в соответствующем алкане. Таким образом, диметиловый эфир может быть изображен схемой (**6**) с поляризованными связями C—O вследствие большей электроотрицательности кислорода по сравнению с углеродом.



(**6**)



(**7**)

Существуют различные мнения о «размерах» неподеленных пар [12]. Если торсионные барьеры определяются стерическим отталкиванием между вицинальными группами, то, поскольку несколько более низкий барьер при вращении вокруг связи C—O в диметиловом эфире сравним с таковым для связи C—C в пропане (соответственно 11,4 и 13,8 кДж·моль$^{-1}$), хотя при сравнении видно, что связь C—O в эфире короче, чем связь C—C в пропане (0,1426 и 0,1537 нм соответственно), можно заключить, что к неподеленным парам кислорода предъявляются меньшие стерические требования, чем к метиленовым атомам водорода. Однако остается некоторое сомнение в том, определяются ли торсионные барьеры исключительно силами отталкивания, в связи с чем приведенное выше заключение о «размере» неподеленных пар в эфирах может оказаться не совсем корректным.

Распределение электронной плотности вокруг атома кислорода в диметиловом эфире, полученное из расчета методом молекулярных орбиталей [14], предполагает наличие двух стерически и

энергетически неэквивалентных неподеленных пар. Занятая молекулярная орбиталь σ-типа с *s*-характером обладает осью, лежащей в плоскости атомов углерода и кислорода, тогда как орбиталь неподеленной пары с более высокой энергией π-типа ортогональна по отношению к плоскости атомов углерода и кислорода, как показано в (7).

Экспериментальное решение проблемы выбора между двумя возможностями распределения неподеленной пары электронов представляется достаточно сложным, поскольку любое взаимодействие между неподеленными парами и реагентами, используемыми для исследования геометрии, может приводить к изменению геометрии. Однако метод фотоэлектронной спектроскопии дает возможность определять энергию электронов неподеленных пар без применения каких-либо реагентов. Этот метод показывает, что неподеленные пары на кислороде обладают различной энергией [7] в соответствии со схемой (7).

Предварительные результаты, полученные из расчетов молекулярной структуры методом силовых полей, где электронные эффекты прямо во внимание не принимаются, показывают, что структуры эфиров можно рассчитывать без каких-либо специфических затруднений, однако сейчас представляется очевидным, что электронная плотность вокруг атома кислорода не адекватна сферическому распределению с центром в ядре, из чего ясно следует необходимость рассмотрения неподеленных пар [15].

4.3.4. ОСНОВНОСТЬ И СВОЙСТВА ПРОСТЫХ ЭФИРОВ КАК РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4.3.4.1. Основность и сольватация

Главной особенностью химии эфиров является их способность действовать в качестве оснований и образовывать координационные комплексы с самыми разнообразными кислотами. При таком взаимодействии участвуют одна или обе неподеленные пары электронов атома кислорода, поэтому эфиры классифицируются как *n*-доноры. Степень переноса заряда и «прочность» комплекса варьируют в широких пределах, причем эти вариации могут использоваться в качестве основы для классификации комплексов на «сильные» и «слабые». «Сильные» комплексы в основном электронном состоянии содержат донорную ковалентную связь между эфирным атомом кислорода и молекулой акцептора. В некоторых случаях взаимодействие с эфиром приводит к ионизации кислоты с переносом катиона и образованием оксониевой соли, однако в других случаях образование прочных комплексов не сопровождается возникновением оксониевых солей. «Сильные» комплексы в общих чертах могут рассматриваться с точки зрения теорий кислот и оснований Бренстеда — Лоури и Льюиса, константа равновесия реакции, если ее можно измерить, позволяет оценить

силу взаимодействия. В «слабых» комплексах взаимодействие между донорной молекулой эфира и молекулой акцептора недостаточно сильно для образования стабильного комплекса, который можно было бы выделить. Тем не менее слабое взаимодействие представляет значительный интерес, поскольку в этом случае имеет место лишь небольшое изменение основного состояния молекулы эфира, откуда следует, что степень взаимодействия является мерой донорной способности эфира в его основном состоянии. Напротив, в случае сильного взаимодействия имеет место изменение гибридизации, и энергия, связанная с таким изменением гибридизации, может быть не одинаковой для различных эфиров.

Малликен [16] разработал теорию комплексообразования, которая включает образование «слабых» комплексов, где взаимодействие между донорами и акцепторами может рассматриваться как включающее резонанс между структурами с «семиполярной связью» и «без связи». Первый тип структур вносит лишь незначительный вклад, тогда как второй — основной вклад в структуру основного состояния слабых комплексов.

Образование слабых комплексов может проявляться в поглощении электромагнитного излучения в таких областях, где не поглощают ни донор, ни акцептор. Поглощение энергии, очевидно, связано с передачей электрона и переносом заряда на акцептор, вследствие чего такие комплексы носят название «комплексов с переносом заряда» (см. разд. 4.3.4.7).

Атом кислорода имеет относительно небольшой размер, находясь во втором периоде Периодической системы элементов; вследствие этого атом кислорода представляет собой область высокой электронной плотности, с трудом поддающуюся поляризации. Поэтому эфиры можно классифицировать как «жесткие» основания [17]. «Жесткие» основания обычно сильнее взаимодействуют с «жесткими» кислотами (например, H^+, Li^+, Mg^+, BF_3) и слабее с «мягкими» кислотами. Исходя из этого, второй возможностью для классификации комплексов с эфирами может служить «жесткость» акцептора.

Третья возможная классификация, используемая в этой главе, основана на положении акцепторов в Периодической системе элементов. Здесь отдельные категории могут включать одновременно как «сильные», так и «слабые» комплексы как с «жесткими», так и с «мягкими» кислотами. В общем для комплексов с элементами одной группы «жесткость» кислоты и «сила» комплекса уменьшаются при продвижении по группе.

Химические и физические свойства обоих взаимодействующих веществ при образовании комплексов эфиров с различными производными могут модифицироваться. Обычно модификация свойств выражается в отклонениях от идеального поведения, причем эти отклонения могут быть использованы для определения стехиометрии процесса комплексообразования между конкретными парами донор-акцептор. Так, если отклонение от идеального состояния

выразить в виде графика зависимости от состава смеси, и при этом будет отмечен экстремум для смеси с эквимольными концентрациями эфира и акцептора, то следует предполагать существование комплекса 1 : 1.

Кроме того, отклонения в физических свойствах от идеального поведения могут быть использованы для сравнения относительной донорной способности ряда эфиров по отношению к общему акцептору или относительной акцепторной способности серии акцепторов по отношению к общему эфиру. Поскольку в форме комплекса будет существовать только небольшая часть молекул, прежде чем определять мольное значение измеряемого свойства, необходимо установить степень ассоциации, однако при качественной оценке относительных донорных или акцепторных свойств подобное уточнение не обязательно. В отсутствие изменяющихся стерических эффектов степень ассоциации прямо связана с силой взаимодействия.

Для определения комплексообразования с эфирами используется целый ряд физических свойств [18], применение некоторых из них будет показано на конкретных примерах в следующих разделах.

Различия в потенциалах ионизации неподеленных пар для эфиров служат прямой мерой донорной способности и, следовательно, основности по определению Льюиса [19]. Значения этих величин, приведенные в табл. 4.3.3, показывают, что потенциал ионизации уменьшается и, соответственно, основность увеличивается с возрастанием степени замещения, совпадая с индуктивной подачей электронной плотности алкильными группами.

Таблица 4.3.3. Потенциалы ионизации неподеленных пар для некоторых простых эфиров

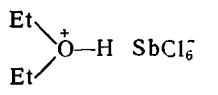
Соединение	Потенциал ионизации, эВ	Соединение	Потенциал ионизации, эВ
Me_2O	9,94±0,01	(*трет*-Bu)$_2$O	8,94±0,01
Et_2O	9,50±0,01	Метанол	10,85±0,02
(*изо*-Pr)$_2$O	9,32±0,01	Этанол	10,46±0,02

Имеется обзор по соотношениям между потенциалами ионизации внутренних оболочек и сродством к протону оснований, включая эфиры [20].

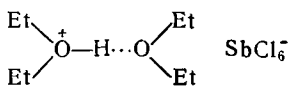
4.3.4.2. Сольватация протонных кислот

Из измерений проводимости давно известно [21], что в концентрированной серной кислоте эфиры протонируются, причем был выделен ряд кристаллических комплексов 1 : 1 и 2 : 1 эфиров с серной кислотой. Начальный фактор *i* Вант-Гоффа для депрессии точки замерзания серной кислоты в присутствии диэтилового

эфира, равный 2,0, указывал на наличие в растворе комплекса 1 : 1, причем для других эфиров были получены сходные результаты [22]. Осторожное прибавление некоторых эфиров к азотной кислоте приводит к образованию выделяемых комплексов, имеющих, как полагают, структуру $R_2OH^+ NO_3^-$, поскольку в их ИК-спектрах имеются пики, характерные для нитрат-иона [23]. Комплексные галогенсодержащие кислоты HMX_n, где M — металл, X — галоген, также обычно дают кристаллические комплексы с эфирами. Эти комплексы обладают высокой электропроводностью в жидком диоксиде серы, что указывает на структуру оксониевых солей, например (8). Простейшие эфираты этого типа содержат одну молекулу эфира на кислотный атом водорода и, как правило, обладают белым или бледно-желтым цветом [24]. Наиболее удобным методом их получения служит пропускание галогеноводорода через суспензию эфир — комплексный галогенид металла состава 1 : 1 в инертном растворителе. Эти простые комплексы обычно легко реагируют со второй молекулой эфира с образованием нового, интенсивно окрашенного комплекса с соотношением эфир — протон кислоты 2 : 1.Считают [24], что такие соединения обладают ионной структурой, в которой комплекс анион — катион образует диалкилоксониевый ион, связанный водородной связью со второй молекулой эфира [см. (9)]. Диэфираты галогенокислот часто можно получить растворением подходящего металла в эфирном растворе сухого галогеноводорода или смешиванием безводного галогенида металла с галогеноводородом в эфире.



(8)



(9)

В некоторых случаях наблюдались комплексы, содержащие более двух молекул эфира на протон кислоты. Эфир в комплексных эфиратах кислот может быть обменен на другой эфир, обычно менее летучий. Комплексные эфираты кислот играют важную роль в аналитических методиках, включающих экстракцию эфиром металлов, дающих комплексы с галогенокислотами [25]. В кислотной системе $HSO_3F—SbF_5—SO_3$ при низкой температуре были изучены спектры ^{1}H-ЯМР диалкилоксониевых солей; при этом наблюдали ожидаемое расщепление сигналов протона при кислороде за счет взаимодействия с соседними протонами [26].

Существует множество экспериментальных данных о поведении эфиров как оснований и их взаимодействии с протонами с образованием диалкилоксониевых ионов, однако попытки экспериментальным путем определить основность эфиров относительно друг друга и относительно других оснований были не всегда успешными.

Шкала значений pH в воде служит традиционным стандартом для определения значений pK_a для кислотно-основного равновесия.

однако в отличие от многих аминов эфиры не обладают достаточной основностью, чтобы проявлять это свойство в водных растворах, и поэтому не могут быть изучены с использованием pH-метра. Эфиры протонируются только в средне- или сильнокислых растворах; получающиеся соли легко гидролизуются. Теоретические основы взаимосвязи ионизационного равновесия в сильнокислой среде со значениями pH с использованием функций кислотности, полученных с применением индикаторов, были заложены Гамметом [27], однако несмотря на значительные усилия, предпринятые в последующие годы, сила эфиров как оснований до сих пор плохо изучена. Алифатические эфиры не проявляют подходящих свойств для индикации и, как следствие, невозможно определить соотношение основания и конъюгированной кислоты с помощью спектрофотометрии в разбавленных растворах; при использовании же более концентрированных растворов появляется проблема коррекции эффектов среды, что ограничивает точность измерений.

Еще одним осложнением могут являться недостаточно точные значения H_0, получаемые при относительно высоких концентрациях эфиров, поскольку используемый в качестве сорастворителя эфир может сильно влиять на наблюдаемое соотношение концентраций протонированного и свободного индикаторов за счет селективного повышения растворимости свободного основания.

Перечисленные трудности привели к тому, что значения pK_a эфиров, рассчитанные по данным различных методов определения соотношения сопряженной кислоты и свободного основания, сильно отличаются друг от друга. Значения, полученные для диэтилового эфира различными методами, приведены в табл. 4.3.4. Ясно, что такие широкие пределы значений означают несоответствие большинства измеренных pK_a истинному термодинамическому pK_a, а скорее отвечают измеренному значению H_0 для среды, в которой эфир наполовину протонирован. Несмотря на отклонения, можно заметить, что значения pK_a для ряда сходных соединений, определенные одним и тем же методом, будут удовлетвори-

Таблица 4.3.4. Некоторые значения pK_a диэтилового эфира

$-pK_a$	Метод определения	Литература
0,30	Метод конкурентного индикатора	[27а]
0,47	По электропроводности	[27б]
3,53	По давлению паров	[27в]
3,59	Экстракцией растворителем	[27г]
4,14	Экстракцией растворителем	[27д]
5,1	По теплоте протонирования	[27е]
5,7	Титрование	[27ж]
6,2	Спектроскопия ЯМР	[27з]
10,2	По электропроводности	[27и]

тельно соответствовать относительному порядку основности, однако практика показывает, что даже такое допущение не всегда правомерно. Так, по оценке относительной основности вода, дибутиловый эфир и бутиловый спирт образуют в зависимости от температуры следующие последовательности [28]: BuOH > HOH > > Bu_2O выше 50 °C, BuOH > Bu_2O > HOH между 1 и 50 °C и Bu_2O > BuOH > HOH ниже 1 °C. Поэтому значения относительной основности следует рассматривать с определенной осторожностью.

Барнетт и Олсен [29] предложили способ обойти трудности, связанные с зависимостью от концентрации, путем использования линейных соотношений свободных энергий для определения термодинамического pK_a основания, исходя из индикаторных соотношений путем экстраполяции. При таком подходе вводится параметр Ф, выражающий изменение равновесия с изменением концентрации кислоты. Отрицательное значение Ф означает, что $\log[BH^+]/[B]$ возрастает быстрее, чем значение $-H_0$. Этот подход был применен [30] к эфирам с использованием спектроскопии ЯМР для определения степеней ионизации. Полученные в результате значения pK_a и Ф приведены в табл. 4.3.5 вместе с помещенными для сравнения значениями этих величин для метанола и диметилсульфида.

Таблица 4.3.5. Данные по основности некоторых эфиров

Эфир	pK_a	Ф	$(H_0)_{1/2}$	Эфир	pK_a	Ф	$(H_0)_{1/2}$
Me_2O	—2,52	0,82	—8,58	Et_2O	—2,42	0,77	—7,05
MeOEt	—2,60	0,77	—7,60	Метанол	—1,98	0,85	—6,89
MeOPr-*изо*	—2,60	0,75	—7,09	Диметилсульфид	—6,95	—0,26	—5,73

Возможным объяснением этих результатов могут служить предполагаемые требования для стабилизации катиона растворителем. Необходимость стабилизации растворителем будет увеличиваться по мере возрастания локализации заряда, т. е. при уменьшении размера и поляризуемости протонированного атома. Исходя из этого, оксониевые ионы требуют более эффективной сольватации, чем сульфониевые ионы. Если построить график зависимости степени ионизации в смесях серной кислоты с водой от H_0, то линии для диметилового эфира и диметилсульфида пересекутся при концентрации серной кислоты 67%, т. е. в разбавленных растворах эфир является более сильным основанием, чем сульфид, тогда как в концентрированных растворах кислоты справедливо обратное соотношение. Кроме того, эффективность сольватации будет возрастать с увеличением числа атомов водорода в центре протонирования путем связывания с растворителем водородными связями. Таким образом, протонированные эфиры

более чувствительны к изменениям растворителя, чем спирты Простое рассмотрение индуктивных эффектов может привести к предположению, что эфиры являются более основными соединениями, чем спирты, однако в водных растворах найдена обратная закономерность, вероятно вследствие более эффективной сольватации протонированных спиртов.

Альтернативным подходом к определению основности, который позволяет избежать осложнений, связанных с влиянием растворителя, служит определение сродства к протону каждого соединения в газовой фазе. Сродство к протону выражается в экзотермичности реакции, суммарно приведенной ниже и прямо характеризующей силу основания по Бренстеду.

$$B + H^+ \longrightarrow BH^+$$

Значения сродства к протону могут быть получены при использовании метода спектроскопии ионного циклотронного резонанса, хотя их достаточно трудно получить, поскольку в случае кислородсодержащих оснований они были недавно [31] модифицированы приблизительно на 42 кДж·моль$^{-1}$ по сравнению с первоначальными значениями [32]. Эти значения приведены в табл. 4.3.6.

Таблица 4.3.6. Сродство к протону, теплоты ионизации во фторсульфоновой кислоте (ΔH_i) и потенциалы ионизации электронов внутренней оболочки (ΔE_B) для некоторых оснований

Соединение	Сродство к протону	ΔH_i	$-\Delta E_B$	Соединение	Сродство к протону	ΔH_i	$-\Delta E_B$
	кДж·моль$^{-1}$				кДж·моль$^{-1}$		
Me_2O	823	76	126	Вода	748	69	0
Et_2O	844	82	175	Диметил-сульфид	849	76	—
Метанол	790	72	76				
Этанол	807	78	106	Аммиак	865	181	—

Кроме того, наблюдалась замечательная линейная корреляция между сродством к протону и потенциалом ионизации внутренних электронов, измеренным методом фотоэлектронной спектроскопии [20]. Возможно, это является следствием того, что ионизацию внутреннего электрона и присоединение протона можно совместно рассматривать как присоединение положительного заряда к одному и тому же участку молекулы. Таким образом, фотоэлектронная спектроскопия дает третий способ оценки относительной основности эфиров в газовой фазе; значения некоторых потенциалов ионизации внутренних электронов также даны в табл. 4.3.6.

Сродство к протону и теплота ионизации указывают на понижение основности в ряду $Et_2O > EtOH > HOH$, причем диэтиловый

эфир является более сильным основанием, чем диметиловый эфир, в соответствии с индуктивной подачей электронов алкильными группами для стабилизации оксониевого иона и с бóльшим эффектом бóльших алкильных групп. Потенциалы ионизации показывают увеличение основности с увеличением степени замещения, что также находится в соответствии с более эффективной индуктивной стабилизацией бóльшими алкильными группами.

В связи с трудностями, встречающимися при получении достоверных критериев оценки силы основания для выражения в терминах pK_a, связанных со свободной энергией ионизации ΔG_i, было предложено [30] использовать в качестве указателя относительной основности соответствующее изменение энтальпии ΔH_i, которое может быть получено путем калориметрии растворения. Законность такого подхода следует из существования линейной корреляции значений ΔH_i во фторсульфоновой кислоте с соответствующими значениями pK_a в воде для многих аминов. Значения ΔH_i (FSO_3H) для некоторых оснований, включая эфиры, приведены в табл. 4.3.6.

Для определения основности эфиров проводились интенсивные исследования (особенно с использованием спектроскопических методов) связывания эфиров с относительно слабыми кислотами Бренстеда за счет водородных связей [33]. Для обнаружения ассоциации кислоты HA с эфиром использовалась ИК-спектроскопия, причем было отмечено, что ассоциация вызывает длинноволновый сдвиг частоты валентных колебаний и коротковолновый сдвиг частоты деформационных колебаний связи HA. Взаимодействие спиртов и фенолов с эфирами осложняется самоассоциацией гидроксисоединения, однако это осложнение может быть сведено к минимуму использованием разбавленных растворов. В исследованиях часто используется система, представляющая собой смесь MeOD с эфирами, поскольку полоса при 2689 см$^{-1}$, соответствующая связи O—D, находится в свободном от других полос участке спектра. Для углеродсодержащих кислот, таких как ацетилены и полигалогеналканы, также характерно взаимодействие с эфирами за счет образования водородных связей [34]. Например, рентгеноструктурное исследование твердого комплекса диэтиловый эфир — бромдихлорметан показывает наличие в кристалле связей C—H···O. При изучении с помощью ИК-спектроскопии связывания углеродсодержащих кислот с эфирами за счет водородных связей вновь большую помощь оказывает дейтерирование кислот.

Некоторые характерные значения сдвигов частоты валентных колебаний трех кислот в некоторых эфирах приведены в табл. 4.3.7. За исключением системы MeOD—*н*-Bu_2O, прослеживается тенденция к возрастанию донорной способности с увеличением степени замещения эфира, что находится в соответствии с индуктивной подачей электронной плотности от алкильных групп к кислороду.

Таблица 4.3.7. Некоторые сдвиги частоты валентных колебаний за счет образования водородной связи

	Δν, $см^{-1}$			
	Et_2O	*н*-Pr_2O	*н*-Bu_2O	*изо*-Pr_2O
O—D в MeOD	106	117	101	130
O—H в PhOH	228	282	292	308
C—D в $CDCl_3$	20,0	20,9	21,6	25,3

До сих пор основным методом изучения образования водородных связей служит колебательная спектроскопия, хотя в последние 20 лет все большее развитие получает спектроскопия ЯМР. Сигналы ядер водорода в спектрах ЯМР очень чувствительны к изменениям электронного окружения ядра и наличию водородной связи, что легко обнаружить, даже если связывание очень слабо. Подача электронной плотности от эфирного атома кислорода к атому водорода НА при наличии водородной связи приводит к увеличению экранирования кислотного водорода и уменьшению экранирования α-водородных атомов эфира. При этом наблюдается линейная корреляция между силой водородной связи и значением химического сдвига сигналов связанного протона [35].

Стехиометрия комплексообразования вытекает из изучения диаграмм замерзания для смесей хлороформ — диэтиловый эфир. Данное исследование показывает, что реально существуют типы комплексов как A_2B, так и B_2A, причем предполагается, что обе неподеленные пары атома кислорода могут одновременно включаться в водородную связь. Из анализа второго вириального коэффициента для смесей диэтиловый эфир — хлороформ следует, что энтальпия образования водородной связи составляет $\Delta H^0_{обр} = -25{,}2$ кДж · $моль^{-1}$, и эти значения для других эфиров практически постоянны в пределах -20 ± 5 кДж · $моль^{-1}$.

Образование водородной связи является экзотермическим процессом, причем энергию водородного связывания посредством взаимодействия между донором протона и донором электрона можно определить прямой калориметрией после введения соответствующих поправок. Так, теплота смешения бутанола и дибутилового эфира после внесения поправки на диссоциацию спирта найдена равной —17,7 кДж · $моль^{-1}$, что находится в хорошем соответствии с данными, приведенными выше.

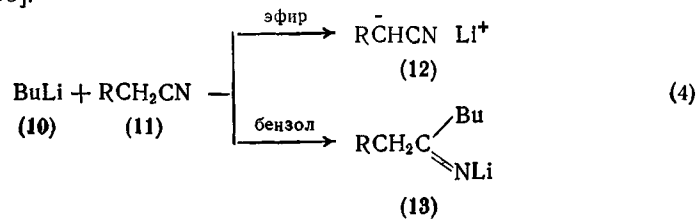
4.3.4.3. Сольватация производных щелочных металлов

Имеются сообщения о ряде случаев сольватации катионов щелочных металлов, в частности самых маленьких ионов лития и натрия [36], которые являются более «жесткими» кислотами, чем ионы калия или цезия. Например, выделен твердый аддукт

$MeLi \cdot Et_2O$, а высокую растворимость перхлората лития в диэтиловом эфире [44% (мол.) при 25 °C] объясняют с учетом образования металлоксониевого иона. Прибавление диэтилового эфира к раствору тетраэтилалюмината натрия в толуоле вызывает увеличение электропроводности, соответствующее образованию натрийдиэтилоксониевых ионов. Изучение растворов натрийнафталина в эфире методом электронного парамагнитного резонанса позволило предположить, что натрийнафталин существует в растворе диэтилового эфира в основном в виде ионных пар, однако в растворе этиленгликолевого эфира он присутствует в виде сольватированных ионов.

Тетрагидридоалюминат(III) лития и тетрагидридоборат(III) лития образуют стабильные моноэфираты, причем первый из них образует с диэтиловым эфиром нестабильный диэфират. Такое образование комплексов объясняет относительно высокую растворимость этих реагентов в эфире.

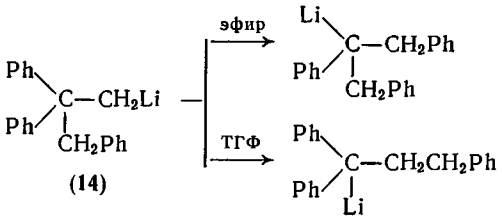
Одним из чувствительных методов исследования равновесия ионных пар, включающих производные щелочного металла в растворе, служит спектроскопия ЯМР металла, поскольку значение химического сдвига главным образом определяется окружающими молекулами. Одним из удобных объектов для изучения служит ядро лития; показано, что литийорганические соединения дают сдвиг в сторону сильных полей, значение которого возрастает при переходе от циклопентана (как растворителя) к эфиру и далее к 1,2-диметоксиэтану, что позволяет предположить возрастание ионизации в этом ряду растворителей [37]. Циклические полиэфиры, называемые краун-эфирами (см. разд. 4.4.5.2), гораздо более эффективны по сравнению с ациклическими эфирами для сольватации ионов щелочных металлов [38]. Практическим следствием зависимости силы комплексообразования и, следовательно, степени ионизации связей углерод-металл в металлорганических реагентах от растворителя является тенденция в изменении свойств таких реагентов с изменением растворителя. Так, бутиллитий (**10**) в эфире отщепляет протон от мезитилацетонитрила (**11**) с образованием литиевой соли нитрила (**12**), тогда как в бензоле реагент присоединяется с образованием иминопроизводного (**13**) {схема (4)} [39].



(4)

Стереохимическая чистота (*Z*)- и (*E*)-1-литий-1-фенилбутена-1 в гексане резко ухудшается при добавлении 1% эфира. Скорости изомеризации при добавлении различных эфиров изменяются в

следующем порядке: 1,2-диметоксиэтан > тетрагидрофуран > диэтиловый эфир; предложено, что изомеризация протекает через ионизацию связи C—Li [40]. Кроме того, обнаружено, что строение продуктов перегруппировки 1-литий-2,2,3-трифенилпропана **(14)** зависит от используемого растворителя [схема (5)]. Эти различия объясняются (а) образованием в диэтиловом эфире тесных ионных пар, в которых происходит миграция фенильных групп, и (б) образованием раздельных ионных пар с миграцией бензильной группы в ТГФ [41].



(14)

эфир → Li, C—CH₂Ph, Ph, CH₂Ph

ТГФ → Ph, C—CH₂CH₂Ph, Ph, Li

(5)

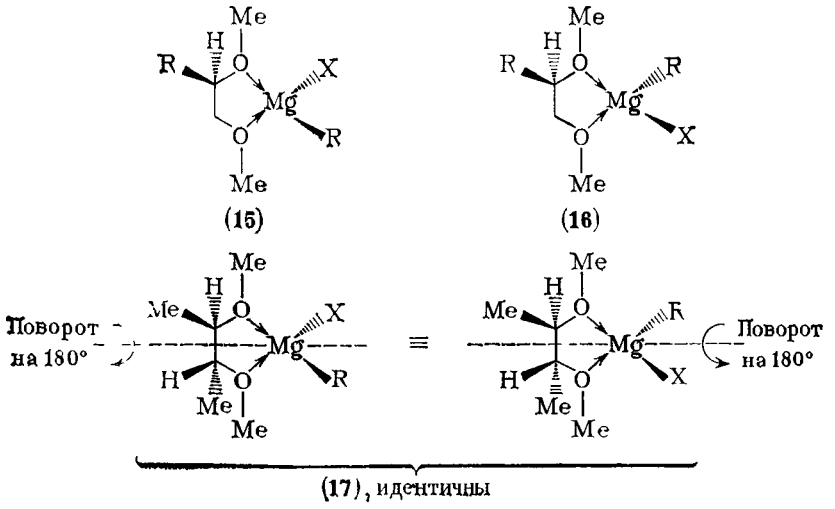
4.3.4.4. Сольватация производных щелочноземельных металлов

Реагенты Гриньяра, обычно получаемые в виде растворов в эфирах, служат многосторонними реагентами в органических синтезах, однако детали природы реагента и механизма реакции стали проясняться лишь в последнее время.

Общепринято считать, что эфирные растворители являются неотъемлемым элементом при получении реагентов Гриньяра, особенно в случае галогенидов с низкой реакционной способностью, однако сейчас становится ясным, что это не так. Реагенты Гриньяра, полученные в углеводородных растворителях, отличаются по свойствам от реагентов, полученных в эфирах [42]; в углеводородных растворителях более обычным является образование радикалов. Очевидно, что поляризация связи C—Mg облегчается при координации магния с эфирами. Как этилмагнийбромид, так и фенилмагнийбромид кристаллизуются с двумя молекулами диэтилового эфира, координированными по атому магния в форме тетраэдра. В настоящее время считается [43], что при обычных условиях реакции с относительно низкими концентрациями в эфире реагенты Гриньяра состоят главным образом из соединений типа RMgX с малой степенью ассоциации при концентрациях ниже 0,1 *M*; присутствуют лишь небольшие равновесные концентрации (около 5%) R_2Mg и MgX_2 по равновесию Шленка. Все три соединения магния сольватированы, обычно двумя молекулами эфира. При более высоких концентрациях магниевые производные могут димеризоваться через галогенидные мостики, а равновесие между мономерными и димерными формами определяется природой галогенида и эфира; димеризация протекает в меньшей степени в более основных эфирах. Очевидно, что чем более основным является эфир, тем более эффективно он может конкурировать с галогенидом в качестве координирующего лиганда

Скорость образования реагента Гриньяра зависит от эфира, используемого в качестве растворителя; наблюдается следующий порядок реакционной способности: циклические эфиры > Et_2O > > *н*-Bu_2O > *изо*-Pr_2O > арилалкиловые эфиры. Кроме того, скорость обмена связи C—Mg также зависит от растворителя; например в ТГФ обмен протекает быстрее, чем в диэтиловом эфире [44].

Сольватация реагента Гриньяра хиральным эфиром дает хиральный сольват, который в принципе может быть использован в асимметрических синтезах; действительно, имеются сообщения о ряде успешных применений такого приема [45]. Энантиоселективность для реакций в монодентатных хиральных эфирах и полидентатных эфирах, таких как гекса-О-метил-*D*-маннит и пента-О-метил-*D*-арабинит, обычно невысока. Хиральный бидентатный эфир (2*R*, 3*R*)-2,3-диметоксибутан использовался с умеренным успехом; наивысший оптический выход, отмеченный для реакции этого типа, составил 50% и был получен при реакции между метилмагнийиодидом и циклогексилфенилкетоном в присутствии метил-2,3-ди-О-метил-4,6-О-бензилиден-α-*D*-глюкопиранозида с бензолом в качестве сорастворителя [46]. Интерпретация этих результатов достаточно трудна из-за возможности образования ряда изомерных сольватов. Даже в случае бис-эфира, где имеется только один хелатирующий центр, за счет асимметричности эфира могут получаться диастереоизомерные сольваты, например **(15)** и **(16)**, поскольку магний становится хиральным центром. Скорость обмена связи C—Mg зависит от природы растворителя, однако она должна быть быстрой по шкале времени, принятой для химических



(15)

(16)

(17), идентичны

реакций, так что должна иметь место относительно быстрая стереомутация стереоизомерных сольватов. Трудности, связанные с диастереоизомерными сольватами, можно исключить при использовании хирального бисэфира, содержащего C_2-ось, такого как (2*R*, 3*R*)-2,3-диметоксибутан, в сольвате которого (17) обмен лигандов R и X дает структуру, совпадающую с первоначальной при повороте на 180° вокруг линии, проходящей через атом магния и центр связи C-2, C-3. Этому упрощению посвящен обзор [45]. Другая трудность интерпретации присоединения к альдегидам вытекает из того факта, что броммагниевые соли рацемических вторичных спиртов могут подвергаться асимметрическому равновесию в хиральных эфирных растворителях, так что наблюдаемая энантиоселективность может быть, по крайней мере частично, обусловлена асимметрическим равновесием, наступившим после присоединения.

4.3.4.5. Сольватация производных элементов III группы

Тригалогениды бора и алюминия являются координационно ненасыщенными; в их химии доминирует комплексообразование с основаниями Льюиса, включая простые эфиры, обычно с образованием комплексов 1 : 1. Природа связывания в этих комплексах, как полагают, включает донорную связь между атомами кислорода и металла. Длина связи B—O в диметилэфирате трифторида бора составляет 0,150 нм [47].

Комплексы тригалогенидов бора с эфирами могут разлагаться по уравнению (6) с образованием алкилгалогенидов (см. также разд. 4.3.6), однако бóльшая прочность связи B—F стабилизует комплексы трифторида бора и, например, эфираты трифторида бора могут перегоняться без отщепления эфира.

$$R_2OBX_3 \longrightarrow ROBX_2 + RX \qquad (6)$$

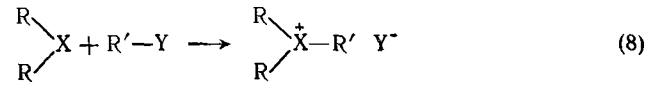
В противоположность представлениям, основанным на относительных электроотрицательностях галогенов, для галогенидов бора наблюдается следующий порядок акцепторной способности: $BBr_3 > BCl_3 > BF_3$. Константы диссоциации эфиратов трифторида бора дают меру донорной способности эфиров, располагая их в последовательности: *изо*-$Pr_2O < Et_2O < Me_2O <$ ТГФ, что отличается от порядка основности; отсюда следует предположение, что стабильность комплексов определяется скорее стерическими факторами, чем индуктивными эффектами [48]. Для триметилпроизводных металлов III группы наблюдается следующий порядок изменения акцепторной способности: B < Al > Ga > In > Tl. Эфирные комплексы триалкилалюминия обычно стабильны и выдерживают перегонку. Сила донорной связи в этом случае оказывается достаточной для того, чтобы преодолеть весьма серьезные стерические затруднения, так что, например, три-*трет*-бутилалюминий образует стабильный диэтилэфират [49]. Алкилалюминиевые производные широко используются в качестве катализаторов стереоселективной полимеризации алкенов, поэтому комплексообразование этих реагентов с эфиром подробно изучалось, особенно с использованием спектроскопии ЯМР [50].

4.3.4.6. Сольватация производных элементов IV группы

Если атомы углерода в стабильных органических соединениях обычно обладают заполненными электронными оболочками и поэтому не ведут себя как кислоты Льюиса по отношению к сравнительно слабоосновным эфирам, то карбениевые ионы характеризуются дефицитом электронов и являются сильными кислотами, в результате чего для них можно предполагать взаимодействие с эфирами с образованием триалкилоксониевых ионов, как показано в уравнении (7):

$$R_2O + R^+ \longrightarrow R_3O^+ \qquad (7)$$

В отличие от аминов, сульфидов и селенидов, которые реагируют с алкилгалогенидами с образованием соответствующих ониевых солей по уравнению (8), эфиры при действии алкилгалогенидов обычно не дают триалкилоксониевых солей.

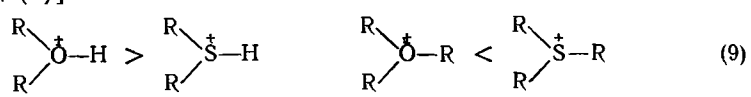


(8)

(18)

Y = галоген; X = NR, S, Se; X ≠ O

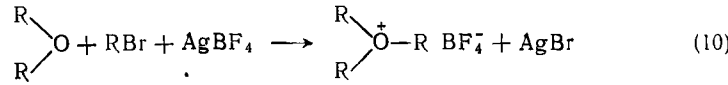
Бóльшая основность эфиров по сравнению с сульфидами говорит о том, что оксониевые соли с водородом в качестве лиганда термодинамически более стабильны, чем соответствующие сульфониевые соли, по крайней мере в растворителях, которые образуют водородные связи (см. разд. 4.3.4.2), тогда как для триалкилоксониевых и сульфониевых ионов отмечен обратный порядок стабильности [ряд (9)].



(9)

Это различие может быть объяснено тем, что эфиры являются более «жесткими» основаниями, чем сульфиды, а карбениевые ионы — более «мягкими» кислотами, чем протоны, и, в общем случае, жесткие кислоты реагируют преимущественно с жесткими основаниями, а мягкие кислоты — с мягкими основаниями [17].

Если ион галогенида входит в состав комплексного аниона с низкой поляризуемостью, то можно выделить триалкилоксониевые соли типа (18), где X = O [уравнение (10)].



(10)

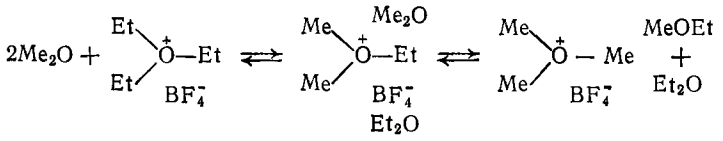
Стабильность соли зависит от природы аниона и уменьшается в следующем порядке [51]: $SbCl_6^- > BF_4^- > FeCl_4^- > AlCl_4^- > SnCl_6^{2-}$.

Триалкилоксониевые соли являются мощными алкилирующими агентами и алкилируют галогенид-ионы; этим объясняется, почему оксониевые ионы нельзя получить по уравнению (8). При использовании низкотемпературной спектроскопии ЯМР оксониевые ионы типа (18), где Y^- не является сложным анионом (например, Br^-), наблюдаются при —80 °С [52].

Метилфторсульфонат можно использовать для алкилирования эфиров [53] {уравнение (11)}.

$$Me_2O + MeOSO_2F \longrightarrow Me_3O^+ \ ^-OSO_2F \qquad (11)$$

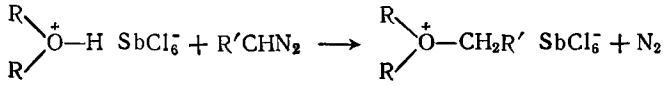
Третичные оксониевые соли можно использовать для алкилирования простых эфиров, поскольку между различными оксониевыми солями устанавливается равновесие. Эта реакция [схема (12)] рекомендована для синтеза тетрафторбората триметилоксония [54]. Эфирные комплексы кислот реагируют с диазоалканами с образованием ионов триалкилоксония [55] {уравнения (13) и (14)}.



(12)

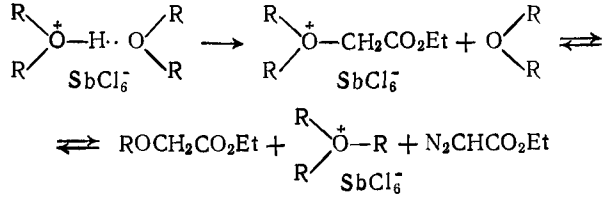


(13)

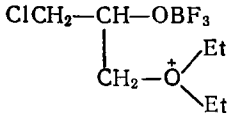


(14)

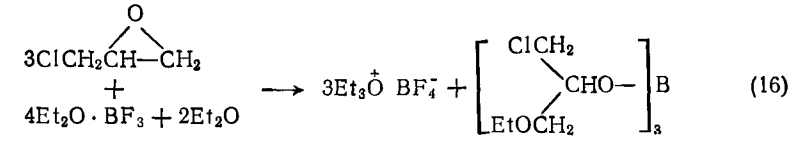
Диалкилоксониевые соли обычно кристаллизуются в виде эфиратов, содержащих водородную связь (см. разд. 4.3.4.2), и последние реагируют с диазоалканами, как если бы они были свободными солями, не содержащими эфира, с образованием триалкилоксониевых солей. С диазоуксусным эфиром они реагируют иначе [56], как показано на схеме (15), предположительно в силу тенденции этоксикарбонильной группы к дестабилизации первоначально образующейся триалкилоксониевой соли.



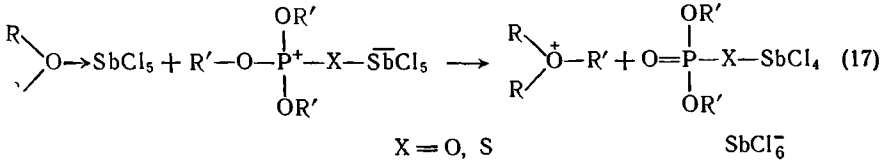
В наиболее удобном методе [57] синтеза триалкилоксониевых солей из эпихлоргидрина и эфирата трифторида бора [уравнение (16)] происходит, вероятно, промежуточное образование реакционноспособных оксониевых ионов, например (19), которые затем алкилируют молекулу эфира. Аддукты триалкилфосфатов или фосфонатов с $SbCl_5$ являются сильными алкилирующими агентами и алкилируют эфираты $SbCl_5$ [уравнение (17)] с образованием триалкилоксониевых солей [58].



(19)

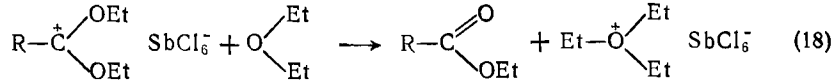


(16)

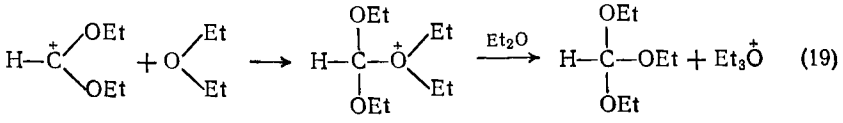


(17)

Диалкилоксикарбениевые соли можно использовать для алкилирования эфиров [уравнение (18)], однако эти реакции могут проходить через образование промежуточных реакционноспособных триалкилоксониевых ионов [59] {схема (19)}. Триалкилоксониевые соли являются реакционноспособными соединениями и обычно легко разлагаются водой, однако труднорастворимые соли тем не менее можно получить путем осаждения из водных растворов [60]



(18)

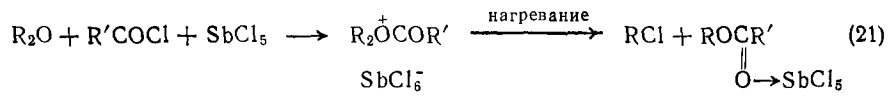


(19)

[уравнение (20)]. Эфиры координируются также с возникающими ацилиевыми катионами. Так, в присутствии пентахлорида сурьмы, дающего комплекс с галогенидом, ацилгалогениды реагируют

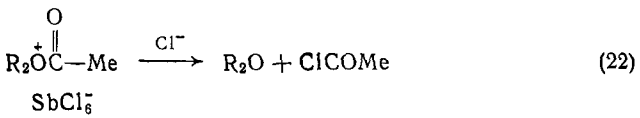
$$R_3O^+BF_4^- + \text{водн. } KHgI_3 \longrightarrow R_3O^+HgI_3^- \downarrow + KBF_4 \qquad (20)$$

с диалкиловыми эфирами, однако ацилдиалкилоксониевые соли стабильны только при низких температурах [61]. Обычно происходит разрыв связи О—алкил, как на схеме (21). Эта реакция лежит в основе расщепления эфиров ацилгалогенидами, катализируемого неорганическими галогенидами, например $ZnCl_2$, $AlCl_3$, $FeCl_3$, BF_3 [62]. Может происходить и разрыв связи О—ацил;



(21)

это направление является преобладающим при реакциях с нуклеофилами {уравнение (22)} [61].



(22)

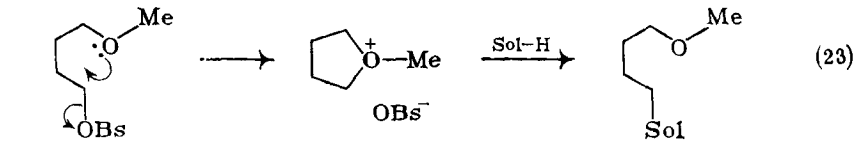
Внутримолекулярная сольватация промежуточного карбениевого иона эфирной функцией может оказывать сильное влияние на скорость реакций сольволиза. Так, при сольволизе *n*-бромбензол-ω-метоксиалкилсульфонатов отмечена существенно большая скорость реакции для бутильных субстратов по сравнению с остальными [63] (табл. 4.3.8).

Таблица 4.3.8. Относительные скорости сольволиза некоторых алкоксиалкилсульфонатов

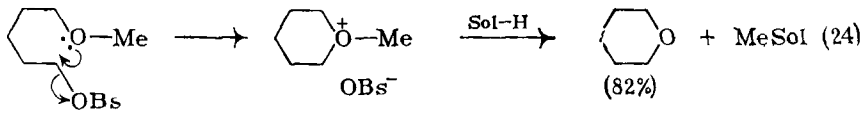
Соединение $MeO(CH_2)_nOBs$ *	Относительная скорость сольволиза **	
	в EtOH (75 °C)	в MeCOOH (25 °C)
$n=2$	0,25	0,28
$n=3$	0,67	0,63
$n=4$	20,4	657,0
$n=5$	2,84	123,0
$n=6$	1,19	1,16

* Bs = *n*-бромбензолсульфонат.
** Относительно скорости сольволиза C_4H_9OBs в каждом растворителе при той же температуре.

Эти результаты были интерпретированы с точки зрения [64] соучастия соседних групп, включающего образование промежуточных циклических оксониевых ионов, которые претерпевают реакцию с разрывом кольца в случае тетрагидрофураниевых ионов [схема (23)]; в случае ацетолиза через тетрагидропираниевый ион происходит деметилирование [схема (24)] (растворитель Sol—H).

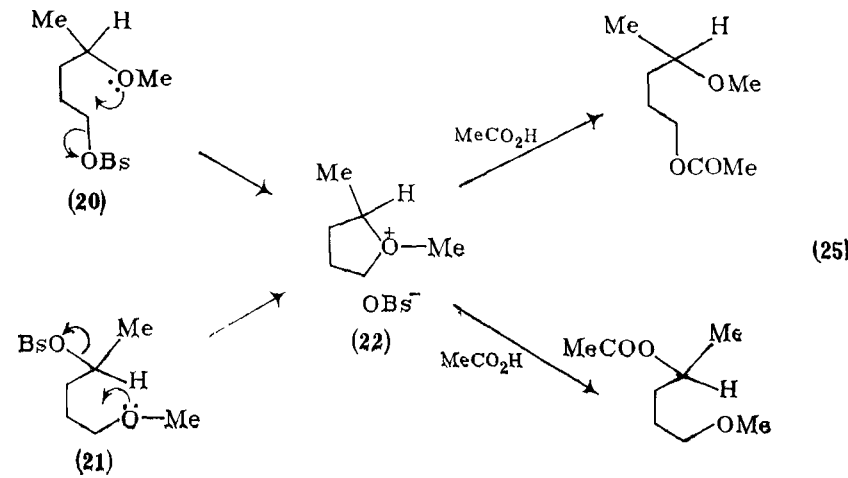


(23)



(24)

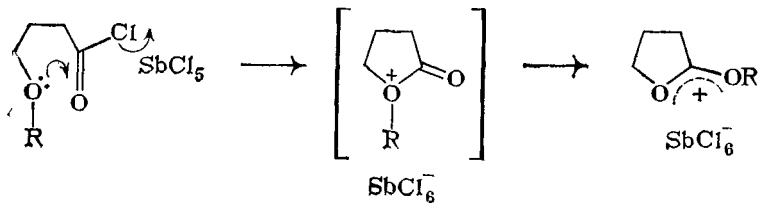
По другим аспектам соучастия соседних групп, включая соучастие алкоксильных групп, имеется обзор [65]. Дополнительным подтверждением существования промежуточного циклического оксониевого иона, например (22), является наблюдение, что при ацетолизе изомерных сульфонатов (20) и (21) образуется одна и та же смесь продуктов {схема (25)} [66].



(25)

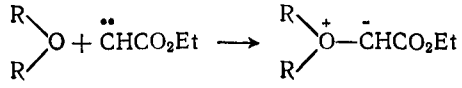
При действии $FeCl_3$ на ω-метоксиалкилгалогениды в результате деметилирования образуются циклические эфиры [67]. Принципиальным различием между этим случаем и рассмотренным ранее, где при соучастии О-5 наблюдалось преимущественное раскрытие цикла, является то, что продукт раскрытия цикла аналогичен исходному веществу и может быть вновь превращен в оксониевый

ион в условиях проведения реакции, тогда как реакция деметилирования практически необратима. Реакция $SbCl_5$ с γ-алкоксибутирилхлоридом дает диалкоксикарбениевый ион, по-видимому через циклический ацилдиалкилоксониевый ион по схеме (26) [68].



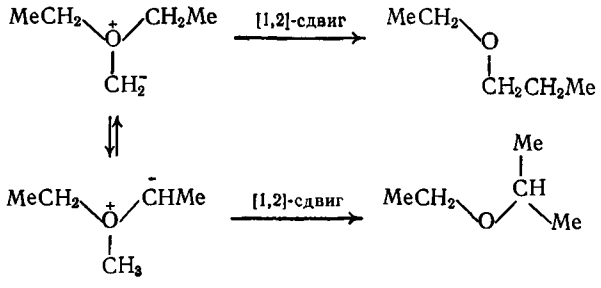
(26)

Синглетные карбены представляют собой производные с дефицитом электронов, которые могут взаимодействовать с основным атомом кислорода в простых эфирах с образованием оксониевых илидов, особенно в тех случаях, когда карбен несет группы, оттягивающие электроны [уравнение (27)]. Постулировано образование илидов оксония как интермедиатов в реакциях взаимодействия эфиров с карбенами [69]. Основным типом реакции синглетного

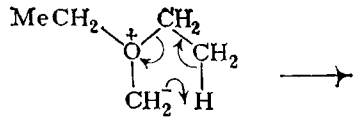


(27)

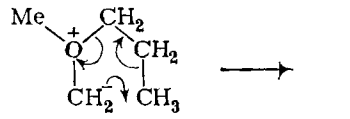
метилена с насыщенными эфирами является полностью хаотическое внедрение во все типы связей С—Н с образованием других эфиров; в меньшей степени протекают реакции замещения, приводящие к метиловым эфирам и алкенам, или внедрение в связи С—О [70]. При фотолизе диазометана в метилпропиловом эфире минорным продуктом является метилэтиловый эфир [71]. Для ряда подобных реакций предложены механизмы, включающие илидные промежуточные соединения [72], как в уравнениях (28)—(30), которые сходны с постулированными для перегруппировок Виттига (см. раздел 4.3.6.1).



(28)

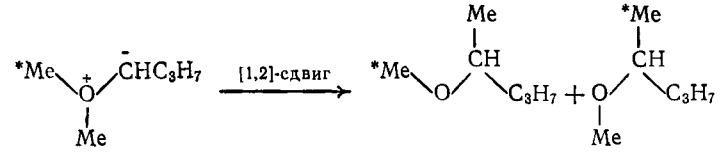


(29)



(30)

Имеются, однако, данные, свидетельствующие против илидного механизма по схеме (28). Они проистекают [73] из того факта, что этилпропиловый эфир, полученный по реакции $^{14}CH_2$: с диэтиловым эфиром, содержит меченый атом углерода в γ-положении, тогда как при реализации илидного механизма меченый атом углерода должен был бы находиться в α-положении. Кроме того, 2-метоксипентан, полученный в результате внедрения метилена в α-связь С—Н меченного по метоксильной группе 1-метоксибутана, сохраняет большую часть метки в метоксильной группе, что несовместимо с протеканием реакции через илид (23), в котором скорости миграции меченой и немеченой метильных групп должны быть близкими [уравнение (31)].

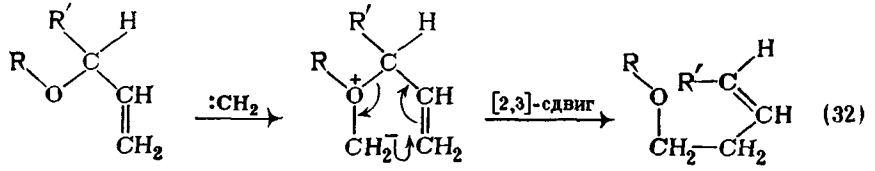


(31)

(23)

При реакциях эфиров с алкоксикарбонилкарбенами связи О-алкил расщепляются в большей степени, чем при реакции с метиленом [74]. В данном случае предположительный илидный интермедиат будет стабилизован соседней карбонильной группой. Так, термолиз этилдиазоацетата в дибутиловом эфире дает этилбутоксиацетат с выходом 9% вместе с продуктами внедрения в различные связи С—Н с выходом 23% [75]. Подтверждение илидного механизма образования продуктов внедрения по связи С—О при термолизе метилдиазоацетата в бензиловых эфирах было получено из наблюдения сигналов ХИДПЯ в ходе реакции [76]. При реакции карбенов с аллиловыми эфирами наблюдали как присоединение по двойной связи, так и внедрение в связь О-аллил, сопровождающееся аллильным обращением [77]. Последняя реакция может быть объяснена [2,3]-сдвигом в первоначально образующемся илиде, аналогично механизму, предложенному для перегруппировок Виттига (см. разд. 4.3.6.1), как показано на схеме (32). Однако

скорость реакции 3-метоксициклогексена с $:CCl_2$ приблизительно в 5 раз меньше, чем циклогексена, а продукт, получающийся в



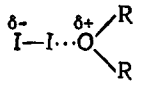
(32)

результате присоединения $:CCl_2$ в *транс*-положение относительно метоксильной группы, заставляет предположить, что в этом случае не происходит образования промежуточного илида [78].

Тетрахлорид олова(IV) дает прочные комплексы с простыми эфирами, образуя диэфираты, в противоположность тетрахлоридам кремния и германия, для которых эта тенденция не проявляется [79].

4.3.4.7. Другие комплексы простых эфиров

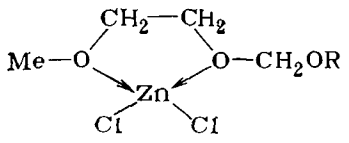
Помимо комплексов с водородными связями, наиболее широко изученными являются комплексы простых эфиров с иодом. Исследование этих комплексов находилось в центре развития теорий электронных донорно-акцепторных взаимодействий [80]. Раствор иода в эфире имеет коричневый цвет в отличие от фиолетового цвета самого иода, и это изменение цвета происходит благодаря изменению спектра поглощения иода, что, очевидно, указывает на образование электронного донорно-акцепторного комплекса типа (24).



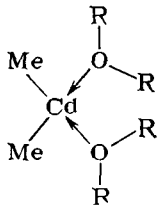
(24)

Сдвиг максимума поглощения при комплексообразовании позволяет оценить прочность комплекса. Кроме того, в ультрафиолетовой области, где не поглощает ни один из компонентов, появляется новая интенсивная полоса поглощения, называемая полосой переноса заряда [81]. Чем выше донорная способность эфира, тем в более длинноволновой области расположена полоса переноса заряда. Широко изучались также [81] комплексы эфиров с другими акцепторами, такими как диоксид серы [82] и иодциан [83].

Несмотря на широко распространенное убеждение, что эфиры, являющиеся относительно слабыми основаниями, проявляют слабую координационную способность по отношению к производным переходных металлов, получено большое количество эфирных комплексов этого класса, главным образом с циклическими эфирами [81] Этот тип комплексообразования может найти важное применение в практике. Так, образование комплексов эфиров с тетрахлоридом титана вызывает в спектре ^1H-ЯМР сдвиги в сторону слабых полей сигналов протонов, расположенных рядом с эфирным атомом кислорода, что может оказаться полезным при установлении структуры эфиров [85]. Этот реагент гораздо более дешев, чем обычно используемые лантанидные сдвигающие реагенты. Хорошо известны также эфирные комплексы цинка и кадмия; образования комплексов этого типа, например (25) и (26), было постулировано для объяснения легкости отщепления ацетальной группы в 2-метоксиэтоксиметилпроизводных спиртов при действии хлорида цинка [86] и факта увеличения скорости самообмена диметилкадмия в эфирных растворителях [87].



(25)



(26)

Потенциальное препаративное или аналитическое применение вызвало к жизни подробное изучение экстракции металлов эфиром из водных растворов. Так, нитрат уранила, образующий как $UO_2(NO_3)_2 \cdot 3H_2O \cdot Et_2O$, так и $UO_2(NO_3)_2 \cdot 2H_2O \cdot 2Et_2O$, экстрагируется из водного раствора диэтиловым эфиром более эффективно, чем высокоразветвленными эфирами [88].

4.3.5. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Существует несколько обзоров по получению простых эфиров, наиболее обширный из которых написан Меервейном [89]. В монографии, посвященной химии эфирной связи, имеется раздел [90], посвященный получению простых эфиров; полезную сводку литературы на эту тему дали Бюлер и Пирсон [91]; другие примеры синтетических методов можно найти в книгах, посвященных синтезу [92]. В следующих разделах будут обсуждаться некоторые примеры синтеза простых эфиров. Реакции будут сгруппированы по категориям в зависимости от изменения степени окисления атома углерода, образующего новую связь С—О. В некоторых случаях такая классификация является довольно произвольной. Ясно, что синтез любого соединения можно рассматривать как реакцию другого соединения. Поскольку две связи С—О в простых эфирах обычно образуются на различных стадиях синтетической последовательности, большинство синтезов эфиров можно рассматривать как реакции спиртов или их производных (см. гл. 4.1).

4.3.5.1. Заместительные методы

Один из наиболее широко используемых методов синтеза несимметричных простых эфиров, реакция алкоксидов с алкилгалогенидами [уравнение (33)], был введен в практику Вильямсоном [93] и с тех пор значительно модифицирован, что позволило повысить выход продуктов.

$$R{-}O^- + R'{-}X \longrightarrow R{-}O{-}R' + X^- \qquad (33)$$

В первоначальном варианте метода X^- соответствовал галогенид-иону, однако в качестве уходящей группы могут использоваться также сульфонаты, сульфаты или карбоксилаты. При О-алкилировании простых спиртов в качестве растворителя часто используется избыток спирта, однако для спиртов с большой молекулярной массой обычно необходим растворитель. Кипячение спирта с металлическим натрием или калием в высококипящем углеродном растворителе, например толуоле или ксилоле, служит популярным методом получения алкоксидов, предположительно в связи с тем, что расплавленный металл имеет чистую поверхность для реакции со спиртом, однако в этих растворителях алкоксиды обладают ограниченной растворимостью. Для солей щелочных металлов лучшими, по сравнению с углеводородами, растворителями являются жидкий аммиак и простые эфиры, однако наиболее эффективными растворителями для нуклеофильного замещения, особенно в случае метил- или бензилгалогенидов, где отсутствует проблема катализируемой щелочью β-элиминации, служат такие диполярные апротонные растворители, как ДМФ и ДМСО. Эти последние растворители особенно полезны при легком образовании эфиров полиатомных спиртов, таких как полисахариды [94]. Для получения алкоксидов в качестве основания обычно используются щелочные металлы, амид натрия и гидрид натрия, причем последний становится все более популярным в связи с его доступностью в виде порошка. Полезным вариантом метода, в котором в качестве растворителя используется ДМСО, является реакция гидрида натрия с растворителем с образованием соответствующего карбаниона, представляющего собой сильное основание [95]. Метод метилирования по Хеуорсу [96], заключающийся в обработке диметилсульфатом и гидроксидом натрия в воде, оказался особенно ценным при развитии химии углеводов, однако в дальнейшем не нашел широкого применения. Этот метод не дает удовлетворительных результатов при этерификации алифатических спиртов, однако может применяться для фенолов. Тот факт, что данный метод может использоваться для углеводов, вызван, по-видимому, их несколько большей кислотностью по сравнению с алифатическими спиртами.

Алкоксиды являются сильными основаниями, поэтому с образованием эфиров часто конкурирует вызываемая щелочью элиминация, особенно при использовании вторичных или третичных алкилгалогенидов. С целью избежания жестких щелочных условий Пурди [97] предложил для проведения реакции О-алкилирования использовать оксид серебра. Поскольку оксид серебра является более слабым основанием, чем, например, гидроксид натрия, и поэтому менее эффективно генерирует алкоксид, можно предположить наличие электрофильного катализа для ионизации связи С—галоген в алкилгалогениде. И вновь, в новых вариантах метода Пурди используются диполярные апротонные растворители [98]. Сходный электрофильный катализ предположительно имеет место в недавно описанных синтезах простых эфиров с высокими выходами с применением солей ртути [99]. Метод Пурди использован [100] для синтеза оптически чистого этилового эфира 1-фенилэтанола, тогда как попытки алкилирования этого хирального спирта по методу Вильямсона приводили к получению частично рацемизованного продукта. Алкилирование алкоксидов таллия рекомендовано [101] в качестве полезной модификации метода Вильямсона при работе с легко рацемизующимися хиральными спиртами [схема (34)]. При этом в случае алкилирования молочной, винной или яблочной кислот не наблюдалось рацемизации или эпимеризации. Реакция легко протекает при низкой температуре с первичными алкилгалогенидами и первичными или вторичными небензильными гидроксильными группами.

$$ROH \xrightarrow[C_6H_6]{TlOEt} ROTl \xrightarrow[MeCN]{R'X} R{-}O{-}R' \qquad (34)$$

В синтезе простых эфиров по Вильямсону и в его вариантах на скорость и течение реакции, которая может протекать по механизмам типа S_N1 и S_N2 (см. разд. 3.3.3), влияет структура субстрата, включая природу уходящей группы, а также растворитель и температура. При использовании в качестве нуклеофила этоксида в этаноле скорость реакции и степень протекания элиминирования обычно меньше в случае сульфонатов, чем для иодидов или бромидов, тогда как сульфонаты обычно подвергаются сольволизу в этаноле быстрее, чем иодиды или бромиды. Конкурирующее элиминирование наиболее выражено в случае вторичных и третичных галогенидов (или сульфонатов) и в меньшей степени в случае простых первичных галогенидов. Разветвление или замещение арильным остатком в β-положение галогенида способствует элиминированию, поэтому метод Вильямсона непригоден для этерификации с использованием β-арилэтилгалогенидов. Увеличение степени замещения алкоксида связано с увеличением основности и, следовательно, в большей степени способствует элиминированию. Например, 1-бромоктадекан образует при действии *трет*-бутоксида калия преимущественно алкен за счет элиминирования и преимущественно эфир путем замещения при использовании более слабого основания метоксида натрия [102]. Кроме того, сульфонаты первичных спиртов, которые при обработке *трет*-бутоксидом в *трет*-бутиловом спирте дают почти исключительно продукты замещения, подвергаются более быстрой реакции, сопровождаемой 20% эли-

минирования, при использовании того же основания в ДМСО, поскольку этот растворитель увеличивает основность реагента [103]. С практической точки зрения при синтезе несимметричных простых эфиров по методу Вильямсона или родственными методами предпочтительной стратегией служит использование реакции алкоксида более замещенного спирта с галогенидом или сульфонатом менее замещенной группы с целью сведения элиминирования к минимуму.

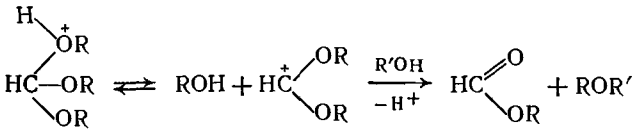
Могут быть рассмотрены два механизма замещения алкилкарбоксилатов: нормальная реакция, включающая нуклеофильную атаку по карбонильной группе с разрывом связи ацил—кислород, в результате чего образуется новый алкоксид и измененный сложный эфир [уравнение (35)], и вторая возможность, где подобно нормальной реакции сульфонатов происходит нуклеофильная атака у алкильного атома углерода с разрывом связи алкил—кислород с образованием простого эфира и аниона кислоты [уравнение (36)]. Первая реакция обратима, вторая — необратима. По этому методу получают хороший выход диметилового эфира [104] {уравнение (37)}, однако он не применим в общем случае для синтеза смешанных алкильных эфиров, вероятно вследствие эфирного обмена за счет обратимости реакции, что может приводить к смесям продуктов.

$$RCO_2R' + R''O^- \rightleftarrows RCO_2R'' + R'O^- \quad (35)$$

$$RCO_2R' + R''O^- \longrightarrow R''OR' + RCO_2^- \quad (36)$$

$$HCO_2Me + MeO^- \longrightarrow Me_2O + HCO_2^- \quad (37)$$

Ортоэфиры карбоновых кислот могут быть использованы для алкилирования спиртов в кислых условиях; так, реакция 3β-гидроксистероидов с триалкилортоформиатом и хлорной кислотой дает с хорошим выходом 3β-алкоксистероиды. Реакция предположительно протекает через алкилирование спирта промежуточным диалкоксикарбениевым ионом, который является амбидентным электрофилом [схема (38), ср. уравнение (18)].



$$ROH + R'-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow R-O-R' + H_2O + H^+ \quad (39)$$

В присутствии кислотного катализатора две молекулы спирта могут конденсироваться с образованием простого эфира [уравнение (39)]. Роль кислоты состоит в превращении одной из гидроксильных групп в лучшую уходящую группу. Этот синтез является наиболее общим методом получения симметричных эфиров из первичных спиртов [105] {уравнение (40)}. Могут использоваться различные кислоты, включая серную, фосфорную и ионообменные смолы. Эта реакция особенно подходит для синтеза смешанных эфи-

ров, если R и R′ являются первичной и третичной группами соответственно [106], как в уравнении (41). Мезомерная стабилизация катионного интермедиата позволяет проводить этерификацию в мягких условиях [107] {уравнения (42) и (43)}. В ходе катализируемой кислотой этерификации возможны перегруппировки [108], например по уравнению (43). Прибавление к метанолу трифенилуксусной кислоты, растворенной в 100%-ной серной кислоте, дает метилтрифенилметиловый эфир, а не сложный эфир {схема (44)} [109].

$$2EtOH \xrightarrow[140\ ^\circ C]{\text{конц. } H_2SO_4} EtOEt \quad (95\%) \quad (40)$$

$$EtOH + трет\text{-}BuOH \xrightarrow[70\ ^\circ C]{\text{15\%-ная } H_2SO_4} трет\text{-}BuOEt \quad (95\%) \quad (41)$$

$$2Ph_2CHOH \xrightarrow[75^\circ\ C]{\text{85\%-ная } H_3PO_4} Ph_2CHOCHPh_2 \quad (90\%) \quad (42)$$

$$2CH_2{=}CHCHCH{=}CHMe \xrightarrow[\text{разб. } H_2SO_4]{MeOH} CH_2{=}CHCH{=}CHCHMe \quad (43)$$

(OH — при CHCH=CHMe; OMe — при CH=CHCHMe)

$$Ph_3CCOOH \xrightarrow[MeOH]{\text{100\%-ная } H_2SO_4;} Ph_3COMe + CO \quad (44)$$

Кислые гидроксильные группы, такие как ендиольная группа в аскорбиновой кислоте, легко реагируют с диазометаном с образованием метиловых эфиров [110]. Если смеси диазометана и спиртов подвергать фотолизу, то в результате в качестве главных продуктов образуются простые эфиры, получающиеся путем внедрения карбена в связь O—H, и разветвленные спирты, являющиеся продуктами внедрения в связи C—H [111]. В случае *трет*-бутилового спирта главными продуктами служат *трет*-бутилметиловый эфир и 2-метилбутанол-2, причем найдено, что связь O—H примерно в 11 раз более реакционноспособна, чем связь C—H [112]. Изучением конкурентных реакций было установлено, что реакционная способность спиртов по отношению к внедрению в связь O—H падает в ряду: метанол > этанол > изопропиловый спирт > *трет*-бутиловый спирт [112]. Этот порядок совпадает с порядком изменения кислотности OH-группы. Образованию эфиров из диазометана и спиртов способствуют кислоты Льюиса. Наиболее часто используемыми в этой реакции катализаторами служат фторборная кислота и эфират трифторида бора, с которыми получают хорошие, а в ряде случаев и превосходные выходы метиловых эфиров простых первичных и незатрудненных вторичных спиртов [113, 114]. Образование этиловых эфиров с диазоэтаном протекает менее удовлетворительно.

Эфират трифторида бора катализирует также образование простых эфиров из диазокетонов и спиртов [уравнение (45)], конкурирующее с образованием сложных эфиров через перегруппировку Вольфа [115]. Высказаны противоречивые мнения по

вопросу, способствуют ли медные катализаторы образованию сложных эфиров через перегруппировку Вольфа [116] {уравнение (46)} или простых эфиров [117] {уравнение (47)}, однако имеющиеся данные свидетельствуют в пользу последнего утверждения.

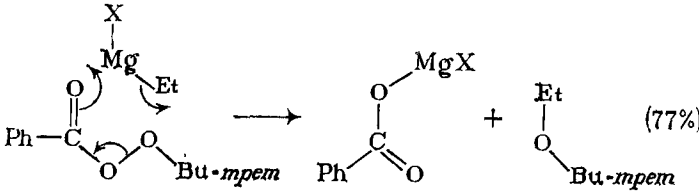
$$PhCOCHN_2 + MeOH \xrightarrow{BF_3\cdot Et_2O} PhCOCH_2OMe \quad (79\%) \qquad (45)$$

$$PhCOCHN_2 + MeOH \xrightarrow{CuO} PhCH_2COOMe \qquad (46)$$

$$PhCOCHN_2 + MeOH \xrightarrow{Cu\text{—бронза}} PhCOCH_2OMe \quad (55\%) \qquad (47)$$

Реакция дифенилдиазометана со спиртами, дающая бензгидрильные эфиры, протекает без катализатора [118]; этот удобный синтез в сочетании с легкостью удаления защищающей группы делает бензгидрильную группу потенциально полезной защитной группой для гидроксильных функций при наличии других лабильных функциональных групп. Дифторметиловые эфиры можно получить по реакции спиртов с дифторкарбеном [119], однако другие дигалогенметиловые эфиры этим способом получить не удается, очевидно вследствие их большей реакционной способности.

Все методы синтеза простых эфиров, рассмотренные до сих пор, включают образование связи C—O эфира путем нуклеофильной атаки атомом кислорода по атому углерода с дефицитом электронов. Другим путем получения эфиров служит нуклеофильная атака карбанионоидных реагентов по атому кислорода с дефицитом электронов. Так, реакция реагентов Гриньяра с пероксидами или эфирами перкислот дает простые эфиры. Реакция реагентов Гриньяра, полученных из первичных или вторичных бромидов, с ди-*трет*-бутилпероксидом дает *трет*-бутилалкиловые эфиры, однако хороших выходов при этом достичь не удается [120]. Гораздо лучшие выходы получают при реакции реагентов Гриньяра с *трет*-бутилпербензоатом в мягких условиях по уравнению (48). Ди-*трет*-бутиловый эфир получают этим методом с выходом 44% [121].



(77%) (48)

Силильные эфиры находят все более широкое применение в органической химии в качестве защитных групп или промежуточных соединений [122]. Эти простые эфиры обычно получают [123] путем замещения, как показано в уравнениях (49)—(51). В некоторых случаях, например при использовании хлорсилана [уравнения (49) и (50)], используемые реагенты аналогичны применяемым в синтезе органических эфиров, однако в других случаях,

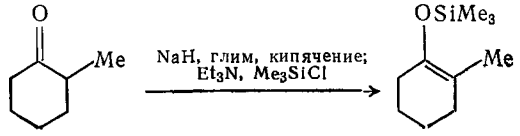
например при замещении аммиака из гексаметилдисилазана по уравнению (51), соответствующая реакция в химии углерода не приводит к образованию простых эфиров.

$$C_4H_9OH + Me_3SiCl \longrightarrow C_4H_9OSiMe_3 \quad (76\%) + HCl \qquad (49)$$

$$HC{\equiv}CCH_2OH + Me_3SiCl \xrightarrow{C_5H_5N} HC{\equiv}CCH_2OSiMe_3 \quad (76\%) + C_5H_6NCl \qquad (50)$$

$$2CH_2{=}CHCH_2OH + Me_3SiNHSiMe_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow 2CH_2{=}CHCH_2OSiMe_3 \quad (80\%) + NH_3 \qquad (51)$$

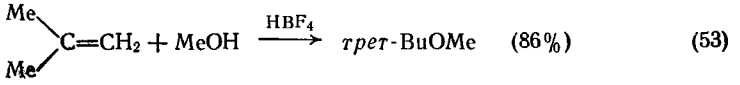
Если енольные формы β-карбонильных соединений могут О-алкилироваться с образованием простых эфиров енолов при обработке диазоалканами, то енолят-анионы имеют тенденцию к алкилированию скорее по атому углерода, чем по атому кислорода. Напротив, триалкилсилилирование енолят-анионов дает хорошие выходы силильных эфиров енолов [124], которые служат удобными промежуточными соединениями в синтезе (см. разд. 4.3.7.). В случае несимметричных кетонов эта реакция дает преимущественно эфир более замещенного енола [схема (52)] в отличие от синтеза енаминов, где предпочтительно образуется менее замещенный продукт. Вследствие большей устойчивости к гидролизу *трет*-бутилдиметилсилильные эфиры енолов более удобны в обращении, чем триметилсилильные производные [125]. Одними из самых эффективных доноров силильных групп являются N,O-бис(триалкилсилил)амиды, которые можно применять для прямого силилирования карбонильных соединений с получением эфиров енолов [126].



(52)

4.3.5.2. Присоединительные методы

Спирты в кислых условиях могут присоединяться к алкенам с образованием простых эфиров. Эта реакция, включающая протонирование алкена с последующим нуклеофильным присоединением спирта, требует использования кислоты со слабонуклеофильным сопряженным основанием и подчиняется правилу Марковникова {например, схема (53)} [127]. Требование слабой нуклеофильности сопряженного с кислотой основания объясняется тем, что спирт обладает слабой нуклеофильностью, а на второй стадии реакции существует конкуренция между спиртом и анионом кислоты при взаимодействии с промежуточным карбениевым ионом.



(53)

Как и в других реакциях, включающих образование карбениевого иона, здесь возможна перегруппировка алкенового фрагмента, как показано на схеме (54). Прекрасные выходы простых эфиров получаются при использовании модификации данной реакции,

$$Me_3CCH{=}CH_2 + MeOH \xrightarrow{H_2SO_4} Me_2C(OMe)CHMe_2 \qquad (54)$$

также следующей правилу Марковникова; она включает сольвомеркурирование алкена в спиртовом растворителе с последующим демеркурированием, как показано на схемах (55)—(57). В случае третичных спиртов ацетат ртути неэффективен при проведении сольвомеркурирования, однако для всех типов спиртов можно использовать трифторацетат ртути [128]. Промежуточное соединение демеркурируется при действии борогидрида натрия в щелочных условиях. Перегруппировка углеродного скелета не наблюдается даже в тех случаях, когда субстраты склонны к перегруппировкам, как на схеме (55), однако при использовании разветвленных алкенов или третичных спиртов наблюдается определенная доля присоединения против правила Марковникова [схема (57)].

$$Me_3CCH{=}CH_2 + MeOH \xrightarrow[NaBH_4]{Hg(OAc)_2;} Me_3C\overset{OMe}{\overset{|}{C}}HMe \quad (83\%) \qquad (55)$$

$$PhCH{=}CH_2 + трет\text{-}BuOH \xrightarrow[NaBH_4]{Hg(OCOCF_3)_2;} PhC\overset{OBu\text{-}трет}{\overset{|}{H}}Me \quad (90\%) \qquad (56)$$

$$трет\text{-}BuCH{=}CH_2 + трет\text{-}BuOH \longrightarrow$$
$$\longrightarrow трет\text{-}BuCH(OBu\text{-}трет)Me + трет\text{-}BuCH_2CH_2OBu\text{-}трет \qquad (57)$$

Промежуточное соединение, полученное при сольвомеркурировании винилацетата в спирте ацетатом ртути, легко отщепляет ацетат ртути с образованием винилового эфира [129] {схема (58)}; аналогичным образом можно осуществить трансвинилирование виниловых эфиров с использованием ацетата ртути и спирта [130] {схема (59)}.

$$ROH + AcOCH{=}CH_2 + Hg(OAc)_2 \longrightarrow \overset{RO}{\overset{AcO}{>}}CHCH_2HgOAc \longrightarrow ROCH{=}CH_2 + Hg(OAc)_2 \qquad (58)$$

$$Me(CH_2)_{11}OH + EtOCH{=}CH_2 \xrightarrow{Hg(OAc)_2} Me(CH_2)_{11}OCH{=}CH_2 + EtOH \qquad (59)$$

Недавно разработанный двухстадийный метод синтеза простых эфиров включает присоединение спирта к алкену в присутствии N-бромсукцинимида с образованием β-бромэфира с последующим восстановлением гидридом трибутилолова [131] {схема

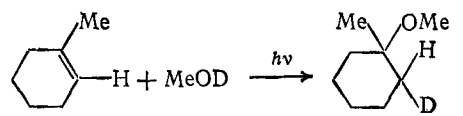
(60)}.Региоселективность на стадии алкоксигалогенирования совпадает с ожидаемой для ионной реакции, а продукт соответствует правилу Марковникова. Этот метод может быть полезен при необходимости избегать сильно основных условий классической методики.

$$CR_2{=}CR_2 \xrightarrow[\text{N-бромсукцин-имид}]{R'OH} CR_2BrCR_2OR' \xrightarrow{Bu_3SnH} CHR_2CR_2OR' \qquad (60)$$

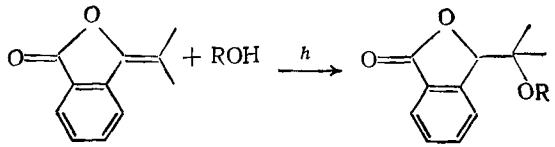
В отличие от радикального присоединения тиолов к алкенам с образованием тиоэфиров соответствующее радикальное присоединение спиртов к алкенам не дает удобного пути для получения простых эфиров. В этом случае основной реакцией служит полимеризация, а главными низкомолекулярными продуктами являются вторичные или третичные спирты [132]. Причины такого различия в поведении спиртов и тиолов определяются различиями в энергии связей; связь H—O прочнее связи H—C, которая, в свою очередь, прочнее связи H—S. В соответствии с этим в свободнорадикальных реакциях с тиолами преимущественно происходит отщепление атома водорода от связи H—S, тогда как в случае спиртов имеет место преимущественное отщепление атома водорода от связи H—C, а не H—O, и, кроме того, предпочтительно происходит полимеризация, а не перенос цепи.

К настоящему времени запатентованы катализаторы присоединения спиртов к алкенам, содержащие производные молибдена и ванадия [133], однако низкий выход (25%), получаемый при присоединении метанола к 2-метилпропену-1, в сочетании с необходимостью работы в автоклаве, вероятно, не позволит превратить данный метод в общий при лабораторном синтезе простых эфиров.

Можно проводить также и фотоинициируемое присоединение спиртов к алкенам, однако есть основания полагать, что эта реакция протекает скорее по ионному, чем по радикальному механизму. Реакция следует правилу Марковникова и в случае использования MeOD приводит к включению дейтерия [уравнение (61)]. Полагают, что в случае семи- и шестичленных циклических алкенов реакция включает образование напряженного *транс*-олефина с повышенной основностью, который протонируется спиртом с образованием карбениевого иона, способного присоединять спирт или подвергаться перегруппировке [134]. Другие примеры, например уравнение (62), включают присоединение к системам, где нельзя представить образования интермедиатов с напряженными двойными связями.

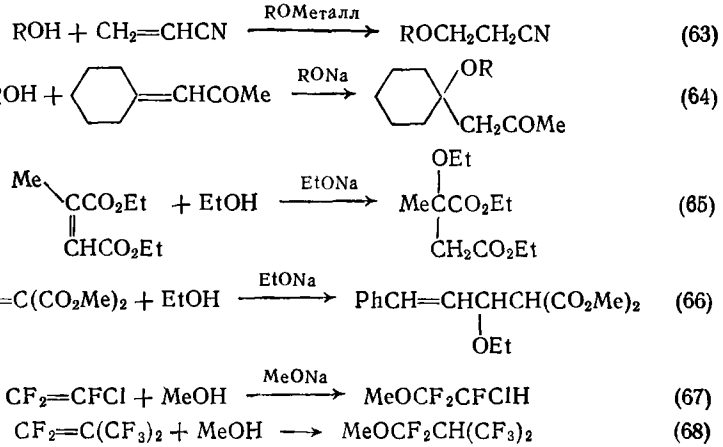


(61)



(62)

Присутствие вблизи двойной связи групп, оттягивающих электроны, облегчает нуклеофильное присоединение спиртов с образованием простых эфиров. Эффективное активирующее действие оказывает сопряжение с карбонильной или цианогруппой [135] или замещение фтором [136] {например, уравнения (63) и (64)}.



(63)

(64)

(65)

(66)

(67)

(68)

Ориентация присоединения определяется атакой иона алкоксида по двойной связи с образованием более стабилизованного карбаниона, который затем протонируется средой. В реакции цианоэтилирования [уравнение (63)] порядок реакционной способности различных алкоксидов, растворенных в исходном спирте, выглядит следующим образом [137]: *изо*-$Pr^- > EtO^- > MeO^-$, что совпадает с порядком уменьшения основности, причем для литиевых, натриевых и калиевых производных одних и тех же спиртов скорости реакции идентичны, что говорит в пользу справедливости гипотезы, согласно которой на первый стадии происходит атака ионом алкоксида. В примере, приведенном в уравнении (65), оба конца двойной связи несут активирующие группы; присоединение спирта происходит по более замещенному концу. Однако в уравнении (66) атака нуклеофила протекает по менее замещенному β-положению, а не по более замещенному, но сходным образом сопряженному γ-положению. В случае присоединения к несимметричным фторалкенам [136] нуклеофил атакует CF_2-группу, и в примере, приведенном в уравнении (68), перфторалкен оказывается настолько реакционноспособным по отношению к нуклеофильной атаке, что нет необходимости в основном катализаторе.

Простые эфиры енолов можно получить путем присоединения спиртов к алленам или алкинам в присутствии основания [138], как показано в уравнениях (69) и (70).



(69)

$$Me(CH_2)_{11}OH + HC{\equiv}CH \longrightarrow Me(CH_2)_{11}OCH{=}CH_2 \qquad (70)$$

При катализируемом ионами ртути присоединении спирта к алкину, в результате которого мог бы образоваться эфир енола, обычно присоединяются две молекулы спирта с получением ацеталя [уравнение (71)]. Однако последующее элиминирование одной молекулы спирта [139] дает простой эфир енола, как показано на примере синтеза анестетика флуроксена [уравнение (72)].

$$CF_3CH_2OH + HC{\equiv}CH \xrightarrow[BF_3]{HgO} CH_3CH(OCH_2CF_3)_2 \qquad (71)$$

$$CH_3CH(OCH_2CF_3)_2 \xrightarrow[240-280\ ^\circ C]{\text{глинозем}} CH_2{=}CHOCH_2CF_3 + CF_3CH_2OH \qquad (72)$$

4.3.5.3. Восстановительные методы

Существует ряд реагентов, позволяющих восстанавливать ацетали или полуацетали до простых эфиров, что иллюстрируют схемы (73)—(78) (соответственно по работам [140—145]). Эти показанные на схемах реагенты имеют кислотный характер

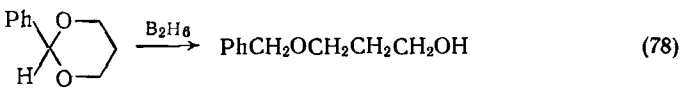
$$(C_6H_{11}O)_2CMe_2 \xrightarrow[HCl]{H_2,\ Rh/Al_2O_3} C_6H_{11}OCHMe_2 \qquad (73)$$

$$Me_2CHCHO + MeOH \xrightarrow[HCl]{H_2,\ PtO} Me_2CHCH_2OMe \qquad (74)$$

$$PhCHO \xrightarrow{H_2,\ Co(CO)_8} PhCH_2OCH_2Ph \qquad (75)$$

$$Me_2CHCH_2CH(OEt)_2 \xrightarrow{\text{изо-}Bu_2AlH} Me_2CHCH_2CH_2OEt \qquad (76)$$

$$PhCH(OEt)_2 \xrightarrow[ZnCl_2]{Et_3SiH} PhCH_2OEt \qquad (77)$$

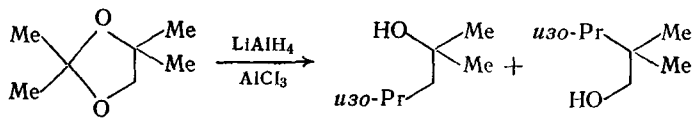


(78)

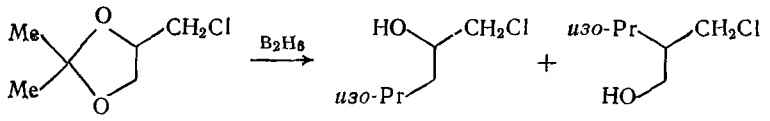
и ход реакции, очевидно, включает восстановление промежуточного алкоксикарбениевого иона, образующегося при катализируемом кислотой отщеплении воды или спирта соответственно от полуацеталя или ацеталя. Поскольку простейшие эфиры, которые можно синтезировать данным методом, обычно легко получаются другими, более простыми или дешевыми способами, этот

метод находит применение лишь в специальных целях. Один из недавних примеров включает одновременное восстановление ацеталя и гидроборирование тройной связи [146].

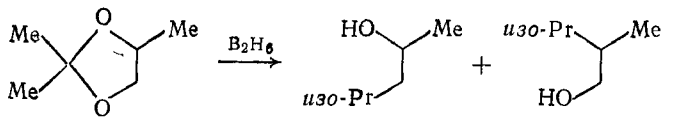
Метод особенно хорош для синтеза некоторых частично замещенных производных полиолов, включая метилированные сахара, путем восстановления циклических ацеталей, например по схемам (79)—(82), поскольку при образовании циклических ацеталей полиолов и сахаров наблюдается заметная региоселективность. Направление раскрытия несимметричных ацеталей зависит от стереохимических факторов, а также и от влияния заместителей [145, 147], что иллюстрируют схемы (79)—(82).



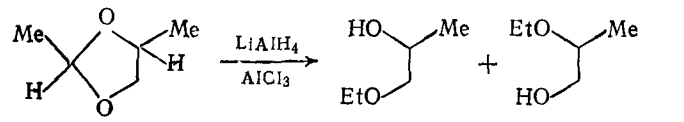
(96%) (4%) (79)



(85%) (15%) (80)

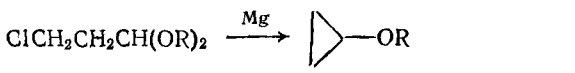


(20%) (80%) (81)



цис- (4%) (96%)
транс- (65%) (35%) (82)

В обычных условиях реакции ацетали достаточно устойчивы к расщеплению реагентами Гриньяра, что позволяет использовать их в качестве защищающих групп. В более жестких условиях ацетали расщепляются с образованием простых эфиров, однако возможности использования такого метода ограничиваются низкими выходами продукта [148]. Тем не менее внутримолекулярные реакции этого типа представляют собой потенциальную ценность для получения циклопропиловых эфиров [149] {схема (83)}.



(83)

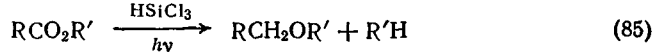
Сообщалось о получении хороших выходов циклических эфиров при расщеплении 1-арилокситетрагидропиранов реагентами Гриньяра и тетрахлоридом титана [150]. Однако применение такого метода для синтеза смешанных алифатических эфиров ограничивается недоступностью смешанных арилалкильных ацеталей.

Восстановление сложных эфиров комплексными гидридами обычно дает спирты, однако, используя некоторые гидриды, из которых наиболее удовлетворительные результаты дает комбинация трифторид бора — борогидрид натрия, можно получать также и простые эфиры [уравнение (84)]. С увеличением разветвленности алкильной группы выходы растут; так, при восстановлении *трет*-бутилового эфира 5-β-холановой кислоты с выходом 70% получается 24-*трет*-бутокси-5β-холан [151].



(84)

Родственный описанному метод восстановления сложных эфиров в простые, который служит дополнением к предыдущему, поскольку дает лучшие выходы простых эфиров из сложных эфиров с первичной алкильной группой, включает реакцию с трихлорсиланом в условиях радикальных реакций [уравнение (85)]. Основным побочным продуктом здесь служит углеводород, образующийся в результате разрыва связи алкил—кислород, его выход растет с увеличением степени замещения алкильной группы [152].



(85)

4.3.5.4. Окислительные методы

При анодном декарбоксилировании карбоновых кислот по Кольбе растворителем часто служит метанол, и в качестве побочных продуктов могут получаться метиловые эфиры [153]. Полагают, что эти простые эфиры получаются путем окисления радикалов, образующихся при электролизе, до карбениевых ионов, которые затем реагируют со спиртовым растворителем, как показано на схеме (86). В случае простых алифатических кислот

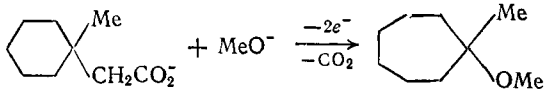


(86)

и платинового анода простые эфиры служат лишь минорными продуктами, однако выходы эфира увеличиваются с введением в α-положение кислоты группы, стабилизующей карбениевый ион, и в тех случаях, когда элиминирование невозможно [схемы (87) и (88)].

Образованию эфиров способствует также использование угольных анодов и более высоких напряжений [154]. Образование промежуточного карбениевого иона в этой реакции подтверждается

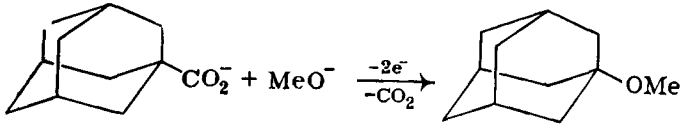
обнаружением продуктов перегруппировок, получающихся в результате сдвигов Вагнера — Меервейна в промежуточном ионе [например, схема (87)].



(13%) (87)

$$Ph_2CHCO_2^- + MeO^- \xrightarrow[-CO_2]{-2e^-} Ph_2CHOMe \quad (80\%) \qquad (88)$$

Интерес к этому типу реакций обусловлен в основном тем, что они представляют путь к нестабильным или «горячим» карбениевым ионам. Обычно эти ионы не вступают в селективные реакции с образованием одного продукта, и поэтому препаративная ценность данного метода ограничивается лишь некоторыми специальными случаями, как, например, по уравнению (89) [155]. Дальнейшие ограничения связаны с возможным окислением спирта, что особенно препятствует применению метода для синтеза метиловых эфиров.



(89)

Электрохимическое метоксилирование алкенов в метаноле также можно использовать для синтеза простых эфиров; тип продукта и получаемый выход зависят от применяемого электролита, материала анода и строения субстрата [156]. В случае сильно основных электролитов и платиновых анодов алкены, сопряженные с арильной или алкоксильной группами, дают хорошие выходы диметиловых эфиров гликоля [157] или β-метоксиацеталей [158] соответственно (схемы (90)—(93)]. В случае подобных субстратов, которые способны стабилизовать катионный интермедиат,

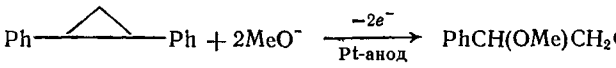
$$PhCH{=}CH_2 + 2MeO^- \xrightarrow[\text{Pt-анод}]{-2e^-} PhCH(OMe)CH_2OMe \qquad (90)$$

$$PhCH{=}CHPh + 2MeO^- \xrightarrow[\text{Pt-анод}]{-2e^-} PhCH(OMe)CH(OMe)Ph \qquad (91)$$

$$PhCH{=}CHCH{=}CHPh + 2MeO^- \xrightarrow[\text{Pt-анод}]{-2e^-} PhCH(OMe)CH{=}CHCH(OMe)Ph \qquad (92)$$

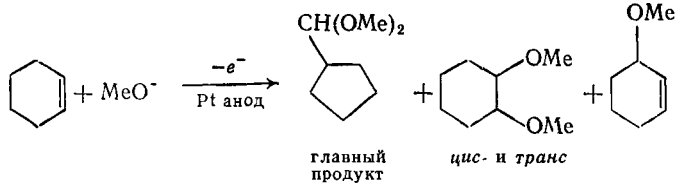
$$ROCH{=}CH_2 + 2MeO^- \xrightarrow[\text{Pt-анод}]{-2e^-} ROCH(OMe)CH_2OMe \qquad (93)$$

реакция включает потерю электрона от двойной связи с образованием катион-радикала, присоединение метоксида, потерю другого электрона и, наконец, присоединение второго иона метоксида. Как (*Z*)-, так и (*E*)-1,2-дифенилэтилен дают смесь диастереоизомерных продуктов, однако главный продукт в обоих случаях получается путем *син*-присоединения [схема (91)]. Для сопряженных диенов в этих условиях наблюдается 1,4-присоединение, например по схеме (92). Арилциклопропаны ведут себя аналогично описанным выше алкенам и подвергаются анодному метоксилированию, давая превосходные выходы 1,3-диметоксипроизводных [159], например по схеме (94).

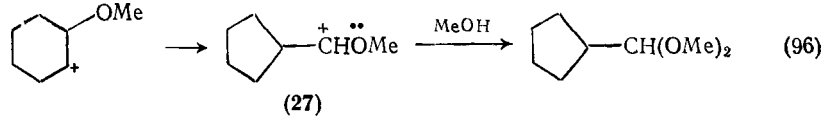


(94)

В приведенных условиях анодного метоксилирования простые алкены, кроме этилена, дают смесь диметоксипроизводных и аллиловых эфиров [160] {схема (95)}. Наблюдаемую перегруппировку скелета естественно ожидать для реакции, проходящей через образование карбениевых ионов, вследствие исключительно высокой устойчивости катиона (27), стабилизованного за счет резонанса [схема (96)]. Прибавление к электролиту перхлората лития или других катионов, которые легко теряют заряд с образованием радикалов, облегчает превращение в аллиловые эфиры. Вследствие этого можно считать, что образование аллиловых эфиров протекает через отщепление атома водорода из аллильного положения радикалами, возникающими на аноде, с последующим окислением в аллильный карбениевый ион, который реагирует с растворителем.



(95)



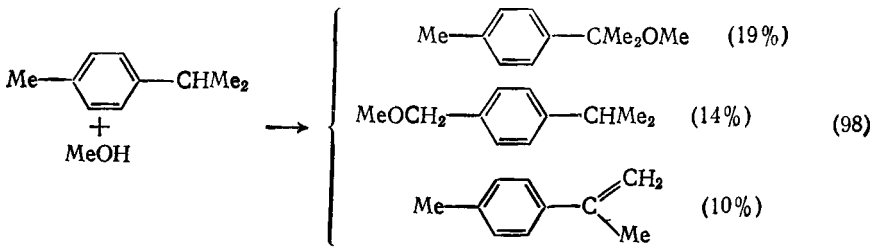
(96)

При использовании графитового анода и электролита, содержащего помимо метоксида ионы иодида или перхлората, сопряженные алкены дают преимущественно метоксидимеры [161], например как в схеме (97). Влияние материала анода на ход данной реакции оказывается прямо противоположным по сравнению с реакцией Кольбе, где платиновый анод способствует сочетанию, а угольный — образованию продуктов, происходящих из карбениевых ионов.

$$2PhCH{=}CH_2 + 2MeO^- \xrightarrow[\text{С-анод}]{-2e^-} PhCH(OMe)CH_2CH_2CH(OMe)Ph \qquad (97)$$

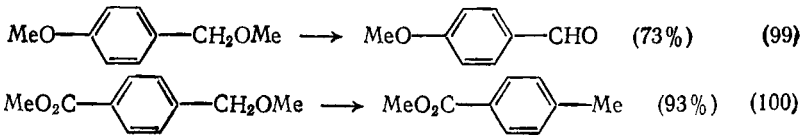
(60%)

Можно провести также электрохимическое окисление и бензильных групп C—H в спиртовой среде с получением простых эфиров, например по схеме (98); выходы продуктов обычно низки, причем образуются и соответствующие алкены [162].



(98)

В электрохимических синтезах бензиловых эфиров отмечено два типа побочных реакций [163]. Эфир может подвергаться дальнейшему окислению на аноде, особенно если бензольное кольцо несет группы, подающие электроны [например, уравнение (99)], или же претерпевать восстановительное расщепление у катода, особенно когда бензольное кольцо несет группу, оттягивающую электроны [например, уравнение (100)].



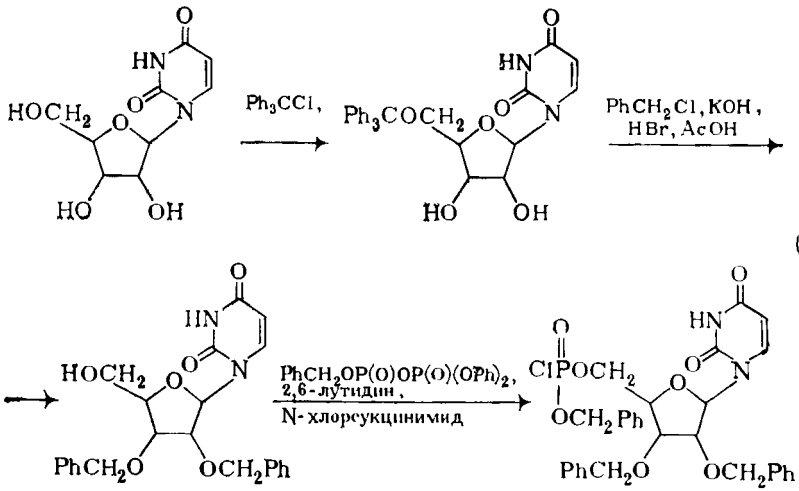
(99)

(100)

4.3.5.5. Эфиры из других эфиров

Химическая стабильность эфирной связи в простых эфирах позволяет использовать при структурных исследованиях различные методы деградации без затрагивания эфирной связи; аналогичным образом, существует широкий круг синтетических методик, позволяющих превращать простые эфиры в гораздо более сложные структуры. Например, устойчивость эфирных групп к расщеплению и миграции в ходе гидролиза, восстановления и превращения в удобные для анализа производные служит важным фактором, превращающим метилирование в один из самых надежных методов определения структуры полисахаридов [164]. В то же время такая устойчивость к расщеплению ограничивает возможности использования эфирных групп для защиты гидроксильных функций в ходе синтетических последовательностей лишь некоторыми специальными случаями [165]. Один из таких случаев наблюдается при достаточной устойчивости конечного продукта в относительно жестких условиях удаления защищающих групп. К немногим эфирным группам, которые могут широко использоваться для защиты вследствие легкости их удаления, следует отнести бензильную, другие арилметильные и силильную (см. часть 13).

На схеме (101) показаны некоторые ключевые стадии синтеза производных уридин-5′-фосфата [166], что иллюстрирует применение арилметильных защитных групп. Селективная защита первичной гидроксильной группы уридина достигается реакцией с трифенилметилхлоридом, после чего бензилирование дает 2′,3′-ди-О-бензил-5′-трифенилметильное производное. Селективное



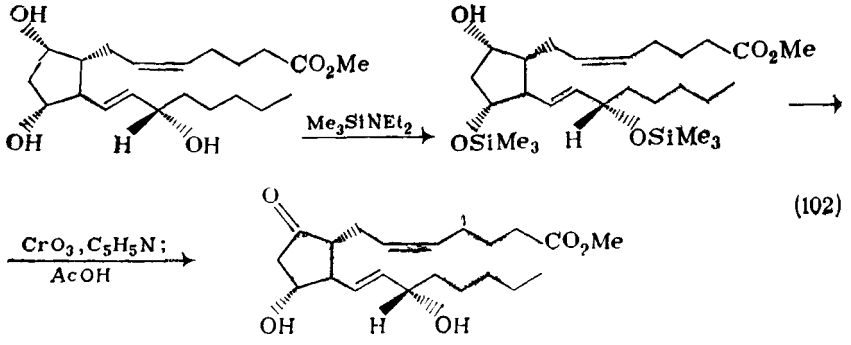
(101)

удаление трифенилметильной группы, не затрагивающее бензильных групп, осуществляется путем короткой обработки бромидом водорода в уксусной кислоте. После этерификации освободившейся гидроксильной группы, в ходе которой бензильные группы также не затрагиваются, бензильные группы удаляют гидрогенолизом. Все большее распространение в синтезах этого типа в качестве защитной группы получают силильные эфиры [167]. Силильные эфирные группировки в качестве защитных групп используются также для получения необходимой региоселективности при превращении F-простагландинов в E-простагландины [схема (102)]. Метиловый эфир F-простагландина региоселективно превращается в его 11,15-бис-триметилсилиловый эфир, который может быть окислен без затрагивания эфирных групп, после чего продукт подвергают десилилированию с получением с прекрасным выходом метилового эфира E-простагландина [168].

Другие группы, широко используемые для защиты гидроксилов и часто называемые эфирными, такие как тетрагидропиранил-2, 4-алкокситетрагидропиранил-4 и 2-метоксиэтоксиметил, легко гидролизуются в связи с тем, что они являются ацеталями, а не простыми эфирами.

В примерах, которые до сих пор обсуждались в этом разделе, эфирная группа обычно присутствовала в молекуле просто как инертный придаток, не играющий роли в реакциях до финальной

стадии удаления защитных групп, и хотя можно было бы привести новые примеры, охватывающие большинство типов реакций в различных областях химии, такие случаи далее рассматриваться не будут. В оставшейся части данного раздела основное внимание будет обращено на те реакции, где эфирная группа находится в тесном соседстве с реакционным центром и играет в реакции важную роль.

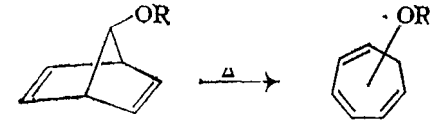


(102)

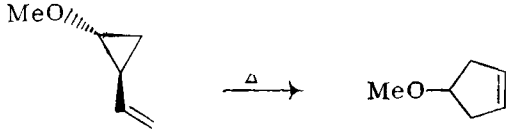
Эфирная функциональная группа может влиять на поведение молекулы в реакции, поскольку эта группа в силу ее электронных характеристик изменяет стабильность исходного, переходного или конечного состояния реакции и тем самым оказывает влияние на скорость или равновесие данной реакции. Влияние эфирной группы на реакционную способность более подробно рассмотрено в разд. 4.3.6, однако здесь мы отметим, что, как правило, присутствие эфирного атома кислорода стабилизует карбениевый ион или свободный радикал в α-положении. В связи с этим реакции, включающие образование таких переходных состояний в α-положении к эфирной группе, протекают с большей легкостью. Некоторые фотохимические реакции, реакции α-галогенэфиров и ненасыщенных эфиров, ведущие к образованию других эфиров, в этом разделе не обсуждаются, а рассмотрены отдельно соответственно в разд. 4.3.6—4.3.8.

В разделах, посвященных сольватации эфирами, уже отмечалось, что в некоторых реакциях наличие эфирной группы значительно влияет на реакционную способность другой группы в данной молекуле. Так, при сольволизе алкоксиалкилгалогенидов эфирная группа может вызывать резкое увеличение реакционной способности, а в реакциях карбенов с некоторыми эфирами эфирная группа может влиять на направление атаки карбена (см. разд. 4.3.4.6). Хелатирование хлорида цинка по эфирному атому кислорода в 2-метоксиэтоксиметильных ацеталях важно для легкого расщепления этих производных (см. разд. 4.3.4.7).

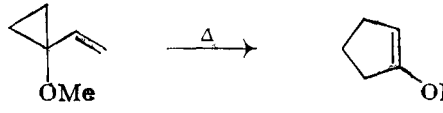
Присутствие алкоксильного заместителя на мигрирующем конце значительно облегчает [1,3]-сигматропные перегруппировки атомов углерода. Так, 7-алкоксизаместитель в норборнадиене сильно видоизменяет термическую перегруппировку [169]; реакция протекает примерно в 10^6 раз быстрее, а 7-замещенное соединение перегруппировывается только в изомерные циклогептатриены [уравнение (103)], тогда как родоначальное соединение дает смесь различных продуктов. В обоих примерах, приведенных в уравнениях (104) и (105), метоксигруппа повышает скорость перегруппировки; в первом случае этот эффект выражен сильнее [170]. Сходным образом, замещение алкоксигруппой у мигрирующего атома углерода повышает скорость перегруппировки метиленциклопропана [171], например по уравнению (106). Полагают, что повышение скорости, наблюдаемое в этих перегруппировках, происходит благодаря стабилизации бирадикальных интермедиатов эфирным атомом кислорода.



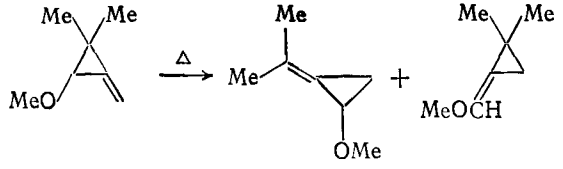
(103)



(104)

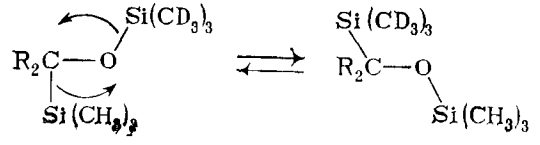


(105)



(106)

Недавно обнаружен новый класс перегруппировок, названных диотропными. Эти перегруппировки включают одновременный обмен групп при соседних атомах и протекают в случае силильных эфиров [172], как показано на схеме (107). Аналогичные превращения углеродных простых эфиров запрещены правилами орбитальной симметрии, поэтому маловероятно, что данная реакция применима к эфирам в общем случае.

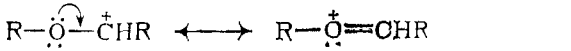


(107)

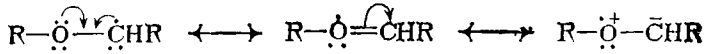
4.3.6. РЕАКЦИИ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Наиболее важной особенностью простых эфиров, определяющей химические и физические свойства этого класса соединений, является наличие атома кислорода с неподеленной парой электронов. Способность простых эфиров подавать электронную плотность от этих неподеленных пар на разнообразные акцепторы обсуждалась в разд. 4.3.4.2—4.3.4.7. В данном разделе будет рассмотрено влияние атома кислорода на распределение электронной плотности в молекуле эфира и, следовательно, на реакционную способность.

Вследствие большей электроотрицательности атома кислорода по сравнению с атомом углерода связь C—O будет поляризована, а алкоксигруппы будут индуктивно притягивать электроны. Влияние такого индуктивного оттягивания электронной плотности наиболее заметно у α-атома углерода и быстро понижается с расстоянием в пространстве или же вдоль насыщенной цепи атомов. Направленность этого эффекта дестабилизует промежуточный карбениевый ион, и поэтому реакции сольволиза замедляются, однако может облегчаться отщепление атома водорода из α-положения [173]. В отличие от вышеуказанного эффекта, алкоксигруппы в силу присутствия неподеленных пар электронов у атома кислорода могут подавать электронную плотность, требуемую для стабилизации соседних катионов, например как в (28), или радикалов, например как в (29), за счет резонанса. Этот эффект может проявляться только в α-положении или же в положениях, сопряженных с α-положением.



(28)

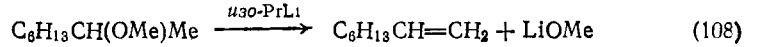


(29)

Влияние индуктивного оттягивания электронной плотности алкоксигруппой можно проиллюстрировать сравнением скоростей сольволиза алкоксиалкилсульфонатов (см. табл. 4.3.8). Скорости реакции как 2-, так и 3-алкоксипроизводных лишь немногим ниже, чем скорость сольволиза стандартного соединения, причем эффект заметнее в случаях большей близости алкоксигруппы к образующемуся карбениевому иону.

Поляризация связи C—O в простых эфирах, вызванная различием электроотрицательности атомов кислорода и углерода, недостаточно велика, чтобы сделать связь доступной в общем случае для нуклеофильной атаки по α-атому углерода с ее разрывом. Рассмотрение стабильности продуктов такой реакции — другой путь, приводящий к тому же заключению. Не подлежит сомнению, что анион RO^- является плохой уходящей группой, поскольку здесь невозможна эффективная делокализация заряда, и, следовательно, единственными условиями отщепления аниона RO^- является атака эфира сильно нуклеофильными и сильно основными реагентами, либо обеспечение делокализации заряда на RO^-. Поэтому неудивительно, что простые диалкиловые эфиры стабильны в условиях щелочного гидролиза.

Расщепление простых эфиров при действии алкилнатрия или алкиллития происходит путем β-элиминирования, поскольку при этом образуются алкен и алкоксид [174] {схема (108)}. Эта реакция расщепления оказывается полезной при определении строения полиэфиров (см. разд. 4.3.9). Данные, полученные с помощью дейтериевой метки, позволяют предположить, что на первой стадии расщепления бензилэтилового эфира при действии пропилнатрия происходит отщепление бензильного атома водорода с последующей внутримолекулярной реакцией элиминирования [175], как показано в уравнении (109). В отличие от диалкиловых эфиров, метилариловые эфиры расщепляются при действии таких нуклеофилов, как LiI, вероятно вследствие более эффективной стабилизации иона феноксида [176].



(108)



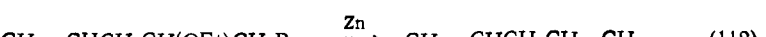
(109)

Легкое β-элиминирование алкоксигруппы наблюдается в тех случаях, когда эфирная группа находится в β-положении относительно электроноакцепторной группы [уравнение (110)]. Объяснение легкости такого расщепления, очевидно, заключается в том, что электроноакцепторная группа может стабилизовать отрицательно заряженное переходное состояние, и поэтому она облегчает протекание E1*cb*-подобного элиминирования, для которого природа уходящей группы имеет меньшее значение. С препаративной точки зрения эта реакция потенциально полезна в ряде специальных случаев для защиты гидроксильных групп эфирной функцией, которую затем можно удалить в щелочных условиях [177], или же для генерации полезных интермедиатов [178] {уравнение (111)}. Среди других эфирных групп, которые могут расщепляться в условиях реакции β-элиминирования, однако не нашли широкого применения, следует отметить β-галогенэфирные группы [179] {например, уравнение (112)}.



(110)

(111)



(112)

Если электронная плотность передается с эфира на кислоту, то атом кислорода в большей или меньшей степени приобретает характер оксониевого иона, в зависимости от силы и природы кислоты. Вследствие этого эфиры в виде комплекса становятся более подверженными нуклеофильной атаке по α-атому углерода или атаке основанием по β-атому водорода, что приводит к разрыву первоначальной связи C—O. Таким образом, необходимыми требованиями к реагентам для расщепления простых эфиров являются наличие кислоты, способной образовывать комплекс с эфирным атомом кислорода и обеспечивающей электрофильную «поддержку» разрыва связи C—O, а также наличие основания или нуклеофила, который был бы эффективным в кислотных условиях. Даже при использовании сильных кислот скорость гидролиза простых эфиров мала [180]. Концентрированная иодистоводородная кислота, которая представляет собой сильно кислотный раствор, содержащий мощный нуклеофил I^-, служит, вероятно, наиболее эффективным реагентом для расщепления простых эфиров в водной среде. Этот реагент используется в классическом аналитическом методе определения метоксильных групп [181], превращаемых в летучий иодметан. Реагент может применяться в некоторых случаях и для препаративных целей, например при получении инозитов из существующих в природе их метиловых эфиров [182] {уравнение (113)}.

$$C_6H_6(OH)_5OMe \xrightarrow{HI} C_6H_6(OH)_6 + MeI \qquad (113)$$

Имеется обзор по различным аспектам механизма расщепления простых эфиров минеральными кислотами, включая реакции в безводных условиях [183]. Существующие данные говорят в пользу A_2-механизма расщепления первичных алифатических простых эфиров при действии галогеноводородов, однако при наличии разветвления в α-положении действует уже механизм A_1. Следствием действия механизма A_2 является получение галогенида менее затрудненной алкильной группы из несимметричного эфира {уравнение (114)} [184]. При расщеплении первичных простых эфиров серной кислотой при увеличении концентрации кислоты наблюдается переход от механизма A_2 к механизму A_1 [22]. Катализируемое кислотой расщепление алкил-*трет*-бутиловых эфиров карбоновыми кислотами [185] дает возможность получить сложные эфиры, как показано в уравнении (115).

$$втор\text{-}BuOBu\text{-}н + HI \longrightarrow втор\text{-}BuOH + н\text{-}BuI \qquad (114)$$

$$трет\text{-}BuOMe + RCO_2H \xrightarrow{H^+} RCO_2Me + Me_2C{=}CH_2 + H_2O \qquad (115)$$

Простые эфиры образуют комплексы как с кислотами Льюиса, так и с протонными кислотами, и существует целый ряд реагентов, способных расщеплять простые эфиры, часто при довольно низких температурах, в зависимости от типа кислотного катализатора. Большинство таких реагентов содержит в качестве

нуклеофила галогенид-ион, а обычно получающимися продуктами служат алкоксипроизводное кислоты Льюиса и галогеналкан, однако в некоторых случаях в качестве второго продукта образуется алкен, особенно при реакции с вторичными или третичными эфирами. В качестве примеров реагентов этой категории можно отметить тионилхлорид-хлорид олова (IV) [186], ацетилхлорид-хлорид цинка [187], фосфорилхлорид-ДМФ [188], пиридин-иодборан [189], иодборогидрид натрия [190], дихлорметоксиметан-хлорид цинка [191], трифенилфосфонийбромид [192], уксусный ангидрид-хлорид железа(III) [193], бис(триметилсилил) ртуть [194] и ацетилметансульфонат [195]. В последнем случае образуются сложные эфиры. Большинство из перечисленных реагентов при расщеплении несимметричных алифатических эфиров дают первичный спирт вместе с галогенидом или алкеном, образующимися из вторичной или третичной группы, как при расщеплении действием трихлорида бора [196], показанном в уравнении (116) [ср. уравнение(114)]. Эти результаты согласуются с представлением о том, что стадией, определяющей скорость процесса, является гетеролиз комплекса эфира с образованием иона карбения. Напротив, при расщеплении метиловых эфиров сахаров получается вторичный спирт. В этом случае вторичный сахарный карбениевый ион будет дестабилизован за счет влияния индуктивного эффекта многих кислородсодержащих заместителей.

$$втор\text{-}BuOBu\text{-}н \xrightarrow{BCl_3} втор\text{-}BuCl + н\text{-}BuOH \qquad (116)$$

Способность эфирного атома кислорода облегчать образование радикала или карбениевого иона в α-положении, очевидно, служит решающим фактором в направлении реакции окисляющего агента по этому положению. Можно рассматривать два общих типа механизма окисления простых эфиров, включающих радикальное отщепление водорода, как в механизме, предложенном для аутоокисления [198] {схема (117)}, или же отщепление гидрид-иона, как предполагается для окисления бромом [199] {схема (118)}. В обоих случаях интермедиат может быть эффективно стабилизован за счет резонанса только при отщеплении атома водорода из α-положения. Поскольку как алкильные, так и арильные группы могут стабилизовать соседние радикалы или катионы, замещение в α-положение должно увеличивать скорость окисления в тех случаях, когда стадией, определяющей скорость процесса, является отщепление атома водорода.

$$R\bullet + H{-}CR_2OR \longrightarrow RH + R_2\dot{C}OR \longrightarrow \text{Продукты} \qquad (117)$$

$$Br{-}Br\ H{-}CR_2OR \longrightarrow R_2\overset{+}{C}OR \longrightarrow \text{Продукты} \qquad (118)$$

В общем случае простые эфиры характеризуются большей устойчивостью к окислению по сравнению с альдегидами или

ацеталями, которые являются первичными продуктами окисления первичных эфиров, и поэтому дальнейшее окисление до кислот или сложных эфиров является обычным процессом. В некоторых случаях могут получаться альдегиды или ацетали [200]. Поскольку сложные эфиры или ацетали легко подвергаются гидролизу, окисление представляет собой метод расщепления простых эфиров. Среди реагентов, используемых для окисления простых эфиров, можно назвать бром [199], оксид хрома-уксусную кислоту [201], трихлоризоциануровую кислоту [202], ацетат ртути [199], карбениевые ионы [203] и электрохимическое окисление [200]. При окислении оксидом хрома происходит селективное окисление метоксильных групп [уравнение (119)].

$$Me(CH_2)_{15}OMe \xrightarrow{CrO_3,\ AcOH} Me(CH_2)_{15}OCHO \qquad (119)$$

Простые эфиры проявляют склонность к легкому аутоокислению при нормальной температуре в присутствии воздуха или кислорода с образованием пероксидных соединений [204]. Такое аутооксиление представляет потенциальную опасность при работе с эфирами в качестве растворителей, поскольку пероксиды, накапливающиеся в остатке при перегонке, могут детонировать. Поэтому перед упариванием эфирных растворов досуха раствор необходимо проверить и, если необходимо, удалить из него пероксидные соединения [205]. Аутоокисление начинается с образования радикалов, в связи с чем эффективным катализатором аутоокисления может служить любой источник радикалов. Помимо многочисленных органических инициаторов, аутоокисление в большой степени ускоряется солями марганца, железа, кобальта, меди и свинца, которые катализируют разложение пероксидных соединений с образованием радикалов [206].

Алифатические простые эфиры обычно достаточно устойчивы к восстановительному расщеплению, однако арилметиловые эфиры в этом отношении являются исключением и легко могут расщепляться каталитическим гидрогенолизом [207], восстановлением растворяющимся металлом [208] или электрохимическим восстановлением [209].

4.3.6.1. Перегруппировка Виттига

Некоторые простые эфиры под действием оснований подвергаются перегруппировке с образованием изомерного спирта, как показано на схеме (120). Эта перегруппировка была открыта и объяснена Виттигом [210] и сотр. и носит название перегруппировки Виттига. Имеется обзор по механизму и области применения этой реакции [211]. Виттиг в свое время сделал предположение,

$$CH_2{=}CHCH_2OCH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[H_2O]{PhLi;} CH_2{=}CHCH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH{=}CH_2 \qquad (120)$$

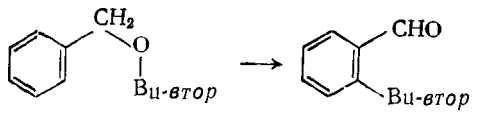
что в перегруппировке участвует карбанионный интермедиат, поскольку, согласно кинетическим данным, перегруппировка имеет первый порядок по эфиру и основанию и протекает легче всего для эфиров, обладающих относительно кислыми α-атомами водорода, такими как бензиловые, аллиловые или фенациловые эфиры. Дальнейшие исследования относительных скоростей перегруппировки различных солей щелочных металлов фенилбензгидрильного эфира позволили предположить, что с атомом кислорода координируется катион, а не карбанион, и образуется илидный интермедиат, который подвергается перегруппировке через [1,2]-сдвиг немодифицированной алкильной группы [схема (121)].

$$PhCH_2OR \xrightarrow{PhLi} \underset{\displaystyle Li^+}{\underset{|}{PhCHOR}} \rightleftarrows PhCH(Li)-O^+-R \longrightarrow Ph-\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{C}}H-OLi \qquad (121)$$

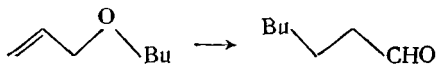
Изучение миграционной способности различных групп, показавшее уменьшение тенденции к миграции в ряду: бензил или аллил > алкил > арил, позволило предположить механизм, включающий нуклеофильную атаку карбаниона по α-атому углерода мигрирующей группы (механизм S_Ni), однако другие данные не согласуются с таким механизмом [211]. Если перегруппировку рассматривать как сигматропный сдвиг [212], этот [1,2]-сдвиг в анионе, включающий четыре электрона, будет разрешен с точки зрения симметрии при условии обращения конфигурации у мигрирующей группы, но запрещен при сохранении конфигурации. Стереохимия перегруппировки хирального бензилбутил-2-ового эфира и бензил(2-фенил—бутил-2)ового эфира, осуществляемой бутиллитием в ТГФ при —60 °С, была исследована в условиях конфигурационной стабильности субстрата и продукта [213]. Бутильные-2 группы мигрируют с 60% сохранения конфигурации, а 2-фенилбутильные-2 группы — с 90% сохранения конфигурации. Эти стереохимические данные свидетельствуют, что перегруппировка не является одностадийной перициклической реакцией, а протекает как двухступенчатый процесс по схеме расщепление-рекомбинация.

Алкильные группы по своей способности к миграции располагаются в последовательности: метил > этил > изопропил > > *трет*-бутил и адамантанил > 1-норборнил, что скорее совпадает с порядком возрастания стабильности радикалов [214], чем с порядком стабильности карбанионов. Однако появление эффектов ХИДПЯ в ходе перегруппировки Виттига в настоящее время относят за счет конкурирующего элиминирования; получены и другие данные о существовании радикальных интермедиатов в побочных реакциях, в результате чего для перегруппировки Виттига предложен «согласованный радикальный» механизм [215]. Наблюдаемое сохранение конфигурации может быть результатом быстрой рекомбинации радикалов в клетке растворителя.

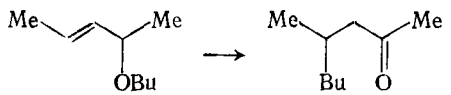
Анионы бензилалкиловых и аллилалкиловых эфиров могут также подвергаться перегруппировкам, включающим [1,4]-сдвиги алкильных групп; эти реакции представляют собой шестиэлектронный процесс, разрешенный с точки зрения симметрии для двойной супраповерхностной схемы. Так, перегруппировка бензилбутил-2-ового эфира дает помимо нормального продукта перегруппировки Виттига *о*-(бутил-2)-бензальдегид [213] {уравнение (122)}, ряд аллилбутиловых эфиров подвергается перегруппировке с получением умеренных выходов изомерных карбонильных соединений [216] {уравнения (123) и (124)}. При расщеплении бензилэтилового эфира под действием сильного основания, вероятно, имеет место [1,4]-сдвиг водорода (см. разд. 4.3.6).



(122)

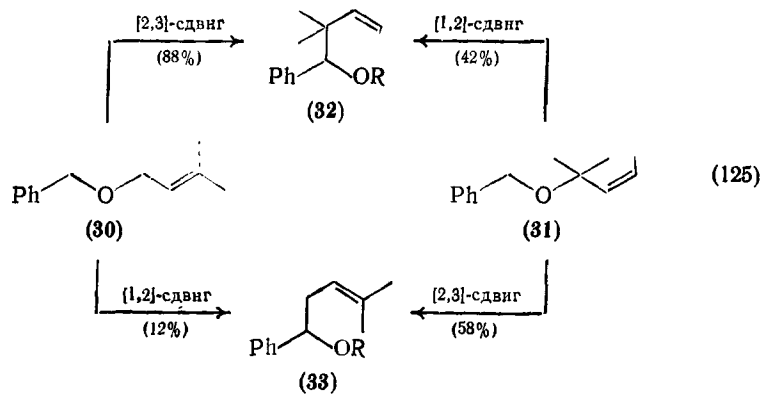


(123)



(124)

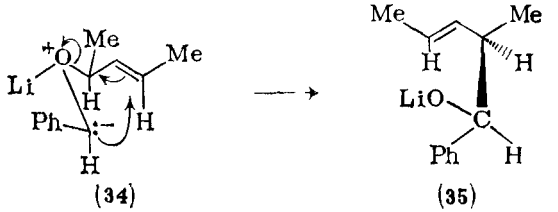
Дальнейшие вариации реакции могут происходить за счет миграции аллильных групп. Так, перегруппировка изомерных эфиров (**30**) и (**31**) дает [217] те же самые два продукта (**32**) и (**33**) (схема (125)]. В каждом случае минорный продукт получается путем перегруппировки Виттига через [1,2]-сдвиг, а главный продукт образуется за счет миграции замещенной аллильной группы, что сопровождается аллильным обращением и классифицируется как [2,3]-сдвиг.



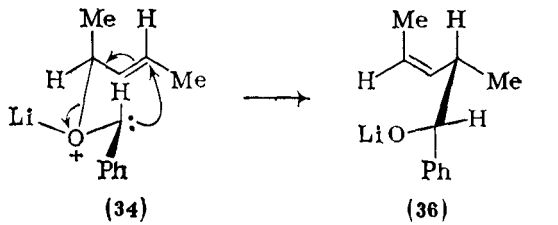
(125)

[2,3]-Сигматропный сдвиг в анионе, включающий шесть электронов, разрешен с точки зрения сохранения симметрии при условии

двойной супраповерхностной схемы [212]. Обнаружение заметной стереоселективности [218] при перегруппировке хирального бензил-(1-метилкротилового) эфира с (*E*,*S*)-конфигурацией (**34**) в два изомерных продукта с (*E*,*R*)- (**35**) и (*Z*,*S*)-конфигурацией (**36**) можно объяснить суперповерхностной миграцией в двух ротамерах субстрата [схемы (126) и (127)].

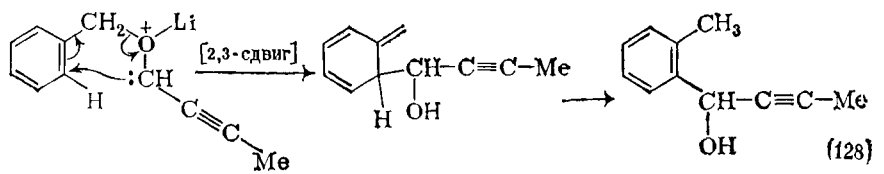


(126)

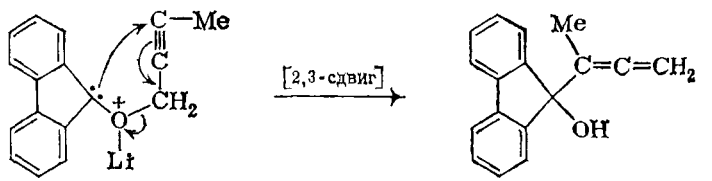


(127)

В случае пропаргиловых эфиров наблюдается два типа [2,3]-сдвига. Бензилбутин-2-иловый эфир металлируется по бутинильной группе и подвергается [2,3]-сдвигу с последующей таутомеризацией, напоминающей перегруппировку Соммле [схема (128)], тогда как бутин-2-илфлуореновый эфир металлируется по флуоренильной группе и подвергается перегруппировке, сопровождающейся превращением алкенильной группы в алленильную {схема (129)} [219].



(128)



(129)

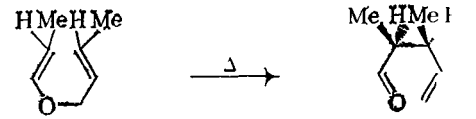
Силильные и германильные эфиры также подвержены перегруппировке Виттига, причем в первом случае реакция обратима и в обоих случаях протекает с обращением конфигурации [220].

4.3.6.2. Перегруппировка Кляйзена

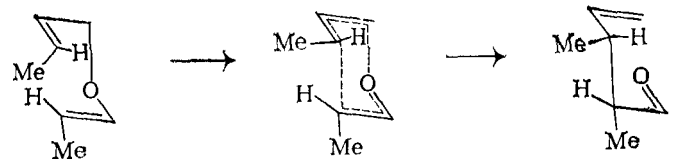
Термическая перегруппировка аллилвиниловых эфиров в γ, δ-ненасыщенные карбонильные соединения, например по схеме (130), носит название перегруппировки Кляйзена. Полагают, что механизм реакции представляет собой согласованную реорганизацию связывающих электронов [221] и в настоящее время классифицируется как [3,3]-сигматропная реакция, разрешенная с позиций симметрии при протекании по двойной супраповерхностной схеме [212]. Эта реакция, подобно другим перициклическим реакциям, обладает высокой стереоселективностью, как показано на схемах (130) и (131), и эта стереоселективность указывает на двойную супраповерхностную миграцию в кресловидном переходном



(130)



(131)



(132)

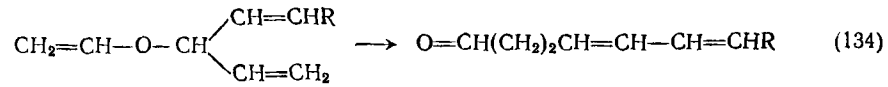
состоянии [222] {схема (132)}. Вследствие ахиральности субстратов в приведенных примерах в отсутствие какого-либо хирального влияния в каждом случае будут образовываться в равных количествах два возможных энантиомерных продукта, хотя на схемах (130) и (131) показано образование лишь одного. Другой стороной стереоселективности этих перегруппировок служит асимметрическая индукция, наблюдаемая в случае хиральных субстратов [223], как показано на схеме (133).



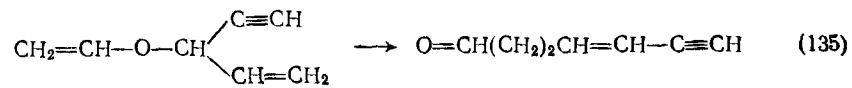
(133)

(*R*)-изомер (*R*)-изомер

При наличии альтернативных аллильных систем перегруппировка предпочтительно протекает по менее замещенной аллильной системе [224] {схема (134)}, а при возможности выбора между перегруппировками, включающими аллильную или пропаргильную группу, предпочтительно протекает первая [225] {схема (135)}. Если аллильная двойная связь находится в цикле, реакция обычно протекает с большей легкостью и представляет со-

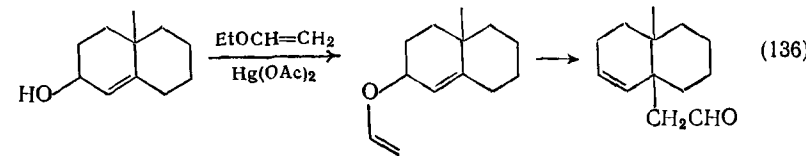


(134)



(135)

бой полезный метод введения боковых цепей в структуры родственные стероидам и терпенам [226], например по схеме (136).

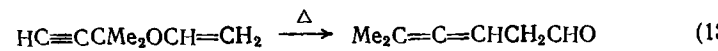


(136)

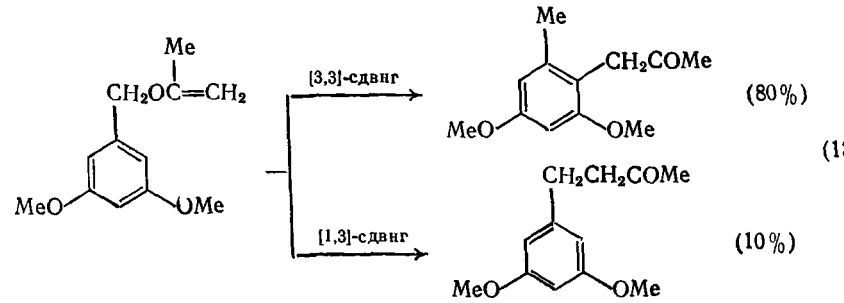
Сообщалось, что перегруппировка протекает также в тех случаях, когда винильная группа является частью кольца [227] {схема (137)}, с пропаргилвиниловыми эфирами [228] {схема (138)} и бензилвиниловыми эфирами [229] {схема (139)}. В последнем случае получается также некоторое количество продукта, образующегося в результате [1,3]-сдвига.



(137)

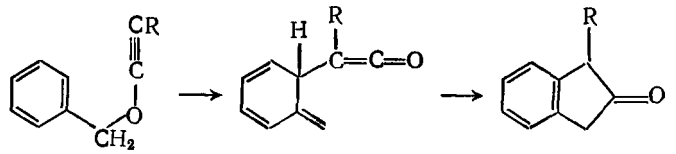


(138)

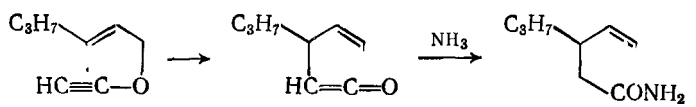


(139)

В перегруппировках Кляйзена бензилалкиниловых эфиров [схема (140)] и аллилэтиниловых эфиров [схема (141)] промежуточные кетены претерпевают дальнейшие превращения [230].



(140)



(141)

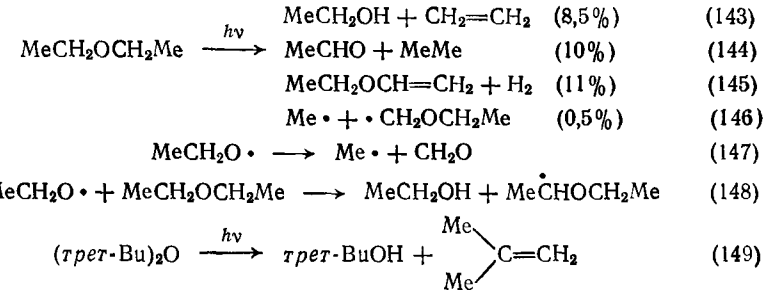
Широкая область применения [231] и выраженная стереоселективность перегруппировки Кляйзена делает ее ценным методом синтеза ненасыщенных альдегидов и кетонов; единственным ограничением служит доступность ненасыщенного эфира. Перегруппировка непосредственно в ходе реакции промежуточных виниловых эфиров, получаемых путем трансвинилирования или трансацетализации (трансацеталирования) с последующим элиминированием, значительно расширяет область использования метода и применяется в некоторых элегантных синтезах терпенов [232].

4.3.6.3. Фотохимические реакции

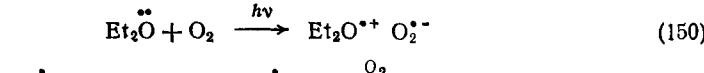
Насыщенные простые эфиры поглощают свет только с длиной волны менее 200 нм и, вероятно, вследствие технических трудностей работы при таких коротких длинах волн, фотореакции чистых простых эфиров до последнего десятилетия были слабо изучены. Лучше изучены фотосенсибилизированные реакции [233].

Основным продуктом прямого фотолиза диэтилового эфира в газовой фазе является пропан, однако в заметных количествах образуются также бутан, этан и этанол. Выход этанола относительно углеводородов заметно растет с увеличением давления. При прямом фотолизе эфиров в жидкой фазе главными продуктами являются спирты; при этом образуются также карбонильные соединения и простые эфиры енолов [234].

Для объяснения образования продуктов фотолиза диэтилового эфира было предположено [235], что первичные процессы, изображенные уравнениями (142)—(146), протекают в степени, указанной в уравнениях. В газовой фазе при низком давлении колебательно возбужденный алкокси-радикал, образующийся по уравнению (142), распадается, как показано в уравнении (147), а образующиеся в результате этой реакции метильные радикалы, а также этильные радикалы, получающиеся в ходе реакции (142), взаимодействуют с образованием углеводородов. При более высоких давлениях и в жидкой фазе колебательная энергия этоксил-радикала теряется за счет взаимодействия с другими молекулами, что предотвращает реакцию по уравнению (147), и этоксил-радикалы отщепляют атом водорода от молекул эфира с образованием этанола [уравнение (148)]. Аналогичные реакции имеют место и в случае других первичных и вторичных эфиров. Прямой фотолиз ди-*трет*-бутилового эфира также дает в основном спирт, однако в этом случае он получается главным образом путем молекулярного процесса, показанного в уравнении (149).



Основным продуктом прямого фотолиза оксигенированного диэтилового эфира при 254 нм является этилацетат [236]. Насыщенный кислородом диэтиловый эфир дает полосу поглощения переноса заряда; поглощение энергии, очевидно, обусловлено переносом заряда от эфира на молекулу кислорода с образованием катион-радикала эфира и анион-радикала кислорода [схема (150)]. Потеря протона этим катион-радикалом приводит к образованию 1-этоксиэтил-радикала, который и реагирует с кислородом с образованием продуктов [схема (151)].



При сенсибилизированном ртутью фотолизе алифатических эфиров [237] основным органическим продуктом является дегидродимер, который, по-видимому, получается в результате димеризации первоначально образующегося 1-алкоксиалкильного радикала [схема (152)].



Фотохимические реакции простых эфиров со многими другими соединениями обычно приводят к α-замещенным продуктам, которые, вероятно, образуются в результате реакции с 1-алкоксиалкил-радикалом, например по уравнениям (153)—(156) (соответственно по работам [238—241]). Заметная региоселективность этих фотоиндуцированных радикальных замещений может быть

объяснена на основе способности кислорода стабилизовать соседний неспаренный электрон в 1-алкоксиалкил-радикалах.

$$MeOCH_2Me + ClCN \xrightarrow{h\nu} MeOCH(CN)Me \quad (153)$$

$$MeCH_2OCH_2Me + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} MeCH_2OCHClMe \quad (154)$$

$$MeCH_2OCH_2Me + трет\text{-}BuO_2COMe \xrightarrow{h\nu} MeCH_2OCHMeOCOMe \quad (155)$$

$$MeCH_2OCH_2Me + трет\text{-}BuOCl \xrightarrow{h\nu} MeCH_2OCHClMe \quad (156)$$

4.3.7. РЕАКЦИИ α-ГАЛОГЕНЭФИРОВ

Способность алкоксильных групп стабилизовать соседний катион (см. раздел 4.3.6) облегчает гетеролиз связи углерод—галоген в α-галогенэфирах, в результате чего эти соединения проявляют исключительно высокую реакционную способность в условиях, способствующих реализации как S_N1-, так и S_N2-механизмов. Например, установлено, что гидролиз хлорметилметилового эфира протекает в 10^{13} раз быстрее, чем гидролиз 1-хлорпропана [242]. Несколько меньшая реакционная способность характерна для α,α-дигалогеналкилалкиловых эфиров [243].

Бис(хлорметиловый) эфир обладает высокой канцерогенностью, другие соединения этого класса также являются потенциально опасными [244].

Механизм реакции сольволиза хлорметилметилового эфира подвергался детальному исследованию, в результате чего были получены данные о наличии механизма S_N1-типа [245], несмотря на тот факт, что энтропия активации здесь ниже, чем наблюдаемая обычно для мономолекулярных процессов. Это отличие может быть отнесено на счет возникновения двойной связи, в результате чего происходит ограничение вращения в переходном состоянии сольволиза галогенэфира за счет резонанса (37) между карбениевой и оксониевой формами.

$$MeO{-}CH_2 \longleftrightarrow MeO{=}CH_2$$

(37)

Множество нуклеофильных реагентов вступает в реакции с α-галогенэфирами, в результате чего получаются замещенные производные [246]. В случае сильно основных реагентов может протекать элиминирование, однако в связи с тем, что α-атом углерода относительно мало пространственно затруднен, преимущественным направлением является замещение. С точки зрения органического синтеза наиболее интересны реакции с углеродными реагентами. Реакции α-галогенэфиров с металлорганическими реагентами, приводящие к разветвленным эфирам, находят широкое применение, например по уравнениям (157) и (158). Пример, приведенный в

уравнении (157), иллюстрирует ключевую стадию в олефиновом синтезе по Боорду [247].

$$MeCHBrCBrMeOEt \xrightarrow{изо\text{-}PrMgX} MeCHBrC(Pr\text{-}изо)MeOEt \quad (157)$$

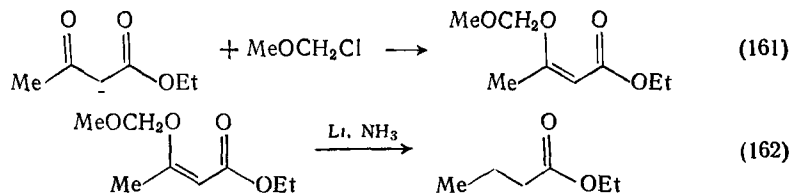
$$MeOCH_2Cl + н\text{-}BuLi \longrightarrow MeOCH_2Bu\text{-}н \quad (158)$$

В результате легко протекающего простого алкоксиалкилирования енолят-анионов, образующихся из диалкилмалонатов или β-дикетонов, получают эфирные продукты [уравнение (159)], в которых эфирная группа находится в β-положении и, следовательно, склонна к элиминированию, особенно в присутствии кислоты. Продукт такого элиминирования содержит активированную двойную связь, которая легко подвергается нуклеофильному присоединению, в результате чего в ряде случаев реакция хлорметиловых эфиров с β-дикарбонильными соединениями дает бисаддукты метана [схема (160)].

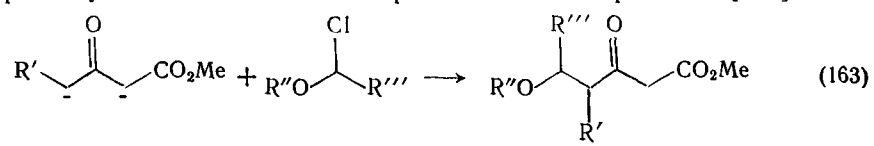
$$MeCHClOEt + Na^+\ {}^-CH(CO_2Et)_2 \longrightarrow MeCH(OEt)CH(CO_2Et)_2 \quad (159)$$

$$2\bar{C}H(COMe)_2 + MeOCH_2Cl \longrightarrow (MeCO)_2CHCH_2CH(COMe)_2 \quad (160)$$

Натриевая соль этилацетоацетата реагирует с хлорметилметиловым эфиром с образованием только О-алкилированного продукта [248] {уравнение (161)}. Ацетали енолов такого типа подвергаются восстановительному расщеплению [уравнение (162)], т. е. обе стадии представляют собой мягкий метод восстановления кетогруппы в β-кетоэфирах до метиленовой группы, что находит применение в полных синтезах некоторых бициклических сесквитерпенов [249].



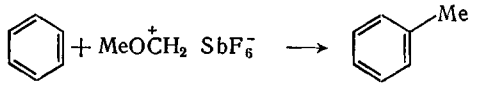
Дианионы β-кетоэфиров реагируют с α-хлорэфирами с образованием δ-алкокси-β-кетоэфиров [уравнение (163)], которые являются ценной альтернативой эфиров 3-оксоен-4-овых кислот в качестве промежуточных соединений в реакциях аннелирования [250].



Реакционная способность α-галогенэфиров в присутствии кислот Льюиса возрастает до такой степени, что протекают реакции даже с такими слабонуклеофильными соединениями, как

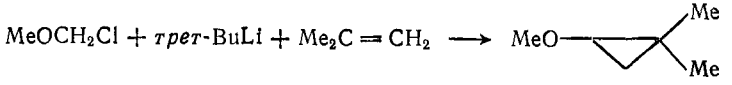
алкены [уравнение (164)] и ароматические кольца [246]. При использовании кислот Льюиса, дающих комплексы с галогенид-ионами, из α-галогенэфиров можно генерировать алкоксикарбениевые ионы. Эти ионы являются амбидентными электрофилами, которые способны наравне с алкилированием приводить к алкоксиалкилированию [251] {уравнение (165)}.

$$Me_2C{=}CH_2 + MeOCH_2Cl \xrightarrow{HgCl_2} Me_2CClCH_2CH_2OMe \qquad (164)$$



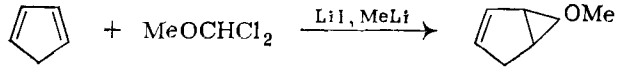
(165)

Попытки получить алкоксикарбены из α-галогенэфиров путем α-элиминирования осложняются реакциями замещения. Так, реакция хлорметилалкиловых эфиров с *н*-бутиллитием в присутствии алкенов дает главным образом эфиры за счет нуклеофильного замещения, например по уравнению (158), однако при использовании более объемистого *трет*-бутиллития основным продуктом является уже метоксициклопропан, получающийся путем присоединения карбеноидного реагента к алкену {схема (166)} [252]. Тем не менее до сих пор не существует вполне удовлетворительного метода получения алкоксикарбеноидов вследствие побочных реакций, протекающих под влиянием основания; лучшие выходы получаются при добавлении метиллития и иодида лития к дихлорметилалкиловому эфиру, как в схеме (167). Полезность этого метода иллюстрируется схемой (168), где показана первая стадия синтеза простагландинов [253].



(166)

$$ROCHCl_2 \xrightarrow{LiI} ROCHClI \xrightarrow{MeLi} ROCHClLi + MeI \qquad (167)$$



(168)

Превращение альдегидов или кетонов в виниловые эфиры по реакции Виттига с использованием илидов, получаемых из α-галогенэфиров, подробно исследовано [254] и успешно применялось в случае 20-кетостероидов [255]. Соответствующая реакция Хорнера — Виттига, где используются фосфиноксиды, дает ценный альтернативный путь [256] получения виниловых эфиров и далее, после гидролиза, альдегидов и кетонов [схема (169)]. В случае альдегидов и несимметричных кетонов промежуточный аддукт фосфиноксида представляет собой смесь диастереомеров, которые

можно разделить и превратить в чистые (*Z*)- и (*E*)-диастереоизомеры виниловых эфиров.

$$MeOCH_2Cl \xrightarrow{Ph_3P} Ph_3\overset{+}{P}CH_2OMe \xrightarrow{HO^-,\ H_2O} Ph_2P(O)CH_2OMe \xrightarrow[R_2CO]{изо\text{-}Pr_2NLi,} \qquad (169)$$

$$\longrightarrow Ph_2P(O)CH(OMe)CR_2OH \xrightarrow{NaH,\ ТГФ} MeOCH{=}CR_2 \xrightarrow{H_3O^+} R_2CHCHO$$

4.3.8. РЕАКЦИИ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Подобно алкенам, двойная связь в ненасыщенных простых эфирах подвержена электрофильной атаке, однако в виниловых эфирах присутствие атома кислорода вблизи двойной связи оказывает заметное влияние на скорость и региоселективность реакции. Виниловые эфиры легко гидролизуются в кислой среде до альдегидов или кетонов [уравнение (170)] и реагируют со спиртами при катализе кислотами с образованием ацеталей [уравнение (171)]. Последняя реакция обратима; в результате в контролируемых условиях можно получать ацетали из виниловых эфиров или виниловые эфиры из ацеталей, однако можно также проводить трансацетализацию и трансвинилирование. Образование этим методом виниловых эфиров и их последующая перегруппировка служат основой для некоторых важных методов синтеза полиенов (см. разд. 4.3.6.2). Имеются данные об относительной термодинамической стабильности различных виниловых эфиров [257].

$$CH_2{=}CROMe \xrightarrow{H_3O^+} MeCOR \qquad (170)$$

$$CH_2{=}CROMe \xrightarrow{R'OH,\ H^+} MeCR(OR')OMe \qquad (171)$$

Стадией, лимитирующей скорость в катализируемом кислотами сольволизе эфиров енолов, служит перенос протона в β-положение двойной связи с образованием алкоксикарбениевого иона, стабилизованного за счет резонанса, который подвергается быстрой атаке растворителем [258] {схема (172)}.

$$CH_2{=}CHOMe \xrightarrow[\text{медленно}]{H^+} Me{-}\overset{+}{C}HOMe \xrightarrow[\text{быстро}]{ROH} MeCH(OR)OMe \qquad (172)$$

$$\updownarrow$$

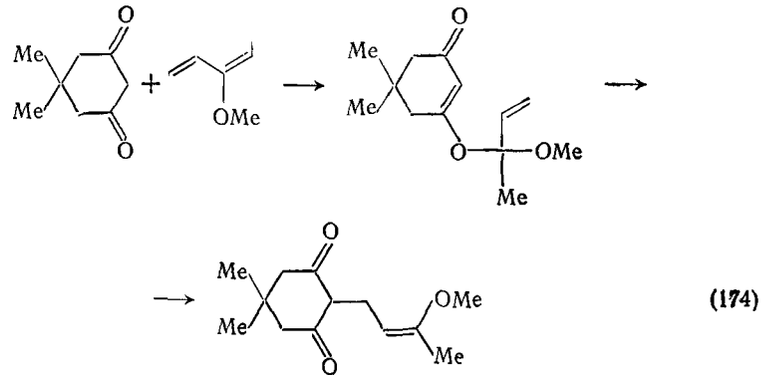
$$MeCH{=}\overset{+}{O}Me$$

Поскольку карбениевый ион может быть стабилизован за счет резонанса только в том случае, когда он находится в α-положении по отношению к эфирной группе, электрофил всегда присоединяется в β-положение. Гидроборирование виниловых эфиров с последующим окислением дает β-алкоксиспирты [схема (173)]; на

этом основан метод гидратации с обратной региоселективностью [259].

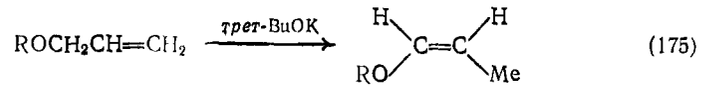
$$CH_2{=}CHOR \xrightarrow[H_2O_2,\ NaOH]{B_2H_6} HOCH_2CH_2OR \qquad (173)$$

Кажущееся 1,4-присоединение β-дикарбонильных соединений к 2-метоксибутадиену-1,3 дает виниловые эфиры, которые далее можно использовать в реакциях аннелирования [260]. Реакция включает присоединение енольной формы β-дикетона к активированной 1,2-двойной связи с последующей перегруппировкой Кляйзена непосредственно в ходе реакции (см. разд. 4.3.6.2), как показано на схеме (174).



(174)

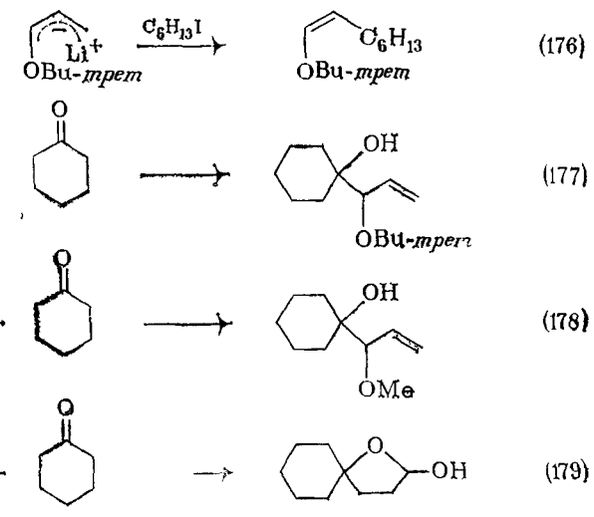
Аллиловые эфиры восприимчивы к электрофильной атаке не более чем алкены, и поэтому они относительно устойчивы к кислотному гидролизу. Однако при обработке *трет*-бутоксидом калия они превращаются в *цис*-пропениловые эфиры [уравнение (175)], которые легко гидролизуются [261]. Наблюдаемая *цис*-стереоспецифичность находит объяснение в координации иона калия с эфирным атомом кислорода.



(175)

Анионы аллиловых эфиров могут подвергаться перегруппировке Виттига (см. разд. 4.3.6.1), однако при низкой температуре алкилаллиловые или виниловые эфиры могут быть быстро металлированы действием *втор*-бутиллития с образованием эквивалентных гомоенолят-анионов. Эти анионы реагируют с электрофилами, давая α- или γ-замещенные продукты [уравнения (176) — (179)]. На региоселективность в данном случае оказывают влияние природа алкильной группы, противоион и электрофил [262]. Так, алкилирование литиевого производного *трет*-бутилаллилового эфира 1-иодгексаном дает главным образом γ-замещенный продукт [уравнение (176)], тогда как в случае циклогексанона получен

α-замещенный продукт [уравнение (177)]. В сравнительном исследовании алкилирования металлированного метилаллилового эфира циклогексаноном в присутствии в качестве противоиона цинка наблюдалось α-алкилирование [уравнение (178)]; для литиевого производного имеет место γ-алкилирование, дающее эфир енола, который при кислотной обработке гидролизуется [уравнение (179)].



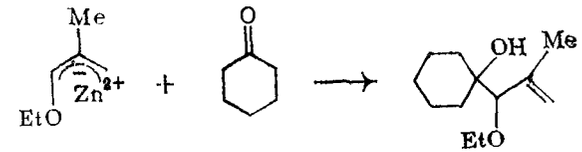
(176)

(177)

(178)

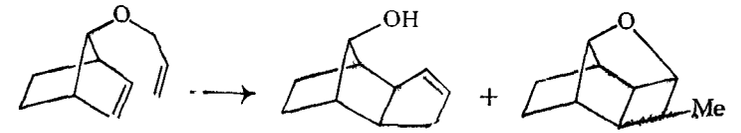
(179)

Метилзамещенные аллиловые эфиры алкилируются по α-положению [уравнение (180)], что в условиях проведения этого эксперимента указывает на повышение кислотности протона под действием соседнего алкоксизаместителя, хотя следует отметить, что в других условиях наблюдался и обратный эффект [263].



(180)

Другой интересный пример аниона аллилового эфира, не подвергающегося перегруппировке Виттига, показан на схеме (181). В этом случае наблюдается внутримолекулярное циклоприсоединение, а в качестве контролирующего фактора постулировано хелатирование катиона лития по эфирному атому кислорода [264].



(181)

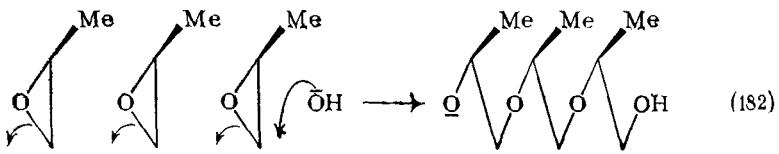
4.3.9. ПОЛИЭФИРЫ

Гибкие полимерные материалы, в которых эфирная связь является частью полимерной цепи, находят широкое практическое применение. Развитие исследований в этой области стимулируется тем, что природа эфирной связи, в особенности низкий по сравнению с алканами торсионный барьер (см. разд. 4.3.3) и химическая стабильность связи С—О в простых эфирах (см. разд. 4.3.6), могут обеспечить необходимые свойства для использования полиэфиров в качестве материалов с высокими эксплуатационными характеристиками [265].

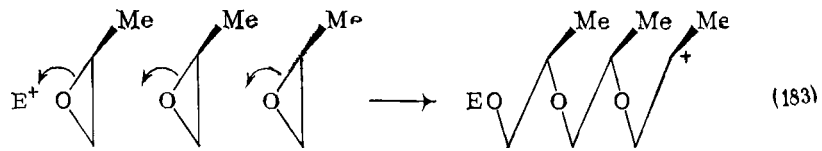
Существуют возможности получения разнообразных полиэфирных цепей, отличающихся регулярными расстояниями между атомами кислорода. Регулярное 1,3-расположение атомов кислорода имеет место в полиацетальных цепях, рассмотрение которых выходит за пределы данного раздела, 1,4-расположение существует в полиалкиленоксидных полимерах, 1,5-расположение существует в полиоксетановых полимерах, а политетрагидрофурановые полимеры обладают 1,6-расположением атомов кислорода. Получены также полимеры, содержащие чередующиеся арильные эфирные звенья, однако в этом разделе они также не будут рассматриваться. Неодинаковая доступность мономеров привела к тому, что большинство работ было осуществлено на примере полиалкиленоксидных полимеров и меньшая часть — на полиоксетанах.

Вследствие практической важности стереоселекции при полимеризации, на выяснение стереохимических аспектов полимеров были направлены большие усилия. Для описания внутримолекулярных пространственных соотношений в полимерах разработана специальная терминологическая система [266], в которой стереорегулярность полимера описывается в терминах его тактичности, однако для обсуждения стереохимии алкиленоксидных мономеров и их включения в растущую цепь принята терминология, обычно используемая в органической химии. Для полимеризации эпоксидов используются разнообразные катализаторы, причем свойства полимера часто зависят от типа использованного катализатора, поскольку он контролирует молекулярную массу, а также регулярность полимеризации. В случае несимметричных мономеров аспекты регио- и стереоселективности важны для контроля строения и конфигурации полимера.

Полимеризация эпоксидов может быть классифицирована с точки зрения инициирующих или продолжающих цепь соединений как анионная, катионная или координационная. Координационный механизм объединяет особенности двух других и включает координацию мономера кислотой Льюиса с генерацией в эпоксиде оксониевого иона с последующей нуклеофильной атакой ионом алкоксида, связанным с каталитическим центром. В общем случае координационный катализ способствует большей стереоселективности. В каждом случае реакция раскрытия эпоксида включает атаку входящего атома кислорода по эпоксидному циклу с обращением конфигурации [267]. Следствием такого типа раскрытия концевого эпоксида является то, что атака по первичному положению дает сохранение конфигурации при С-2, как показано в уравнении (182), тогда как атака по неконцевому положению включает обращение конфигурации по этому положению, что показано в уравнении (183).



(182)



(183)

Поэтому, например, атом углерода с (*R*)-хиральностью в полимере может в принципе получаться как при включении мономера с сохранением (*R*)-конфигурации, так и путем включения (*S*)-мономера с обращением конфигурации. Для определения, какой же из путей реализуется в действительности, используются оптически активные мономеры [268].

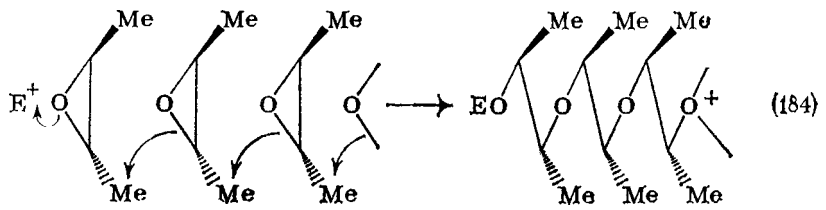
Полимеризация пропеноксида с координационным катализатором дает полимеры с высокой молекулярной массой, которые могут быть легко разделены на кристаллическую и аморфную фракции. Если полимеры получаются из рацемических мономеров, то они обязательно являются оптически неактивными; будучи получены из хирального мономера, они проявляют оптическую активность, которая всегда имеет более высокое значение для кристаллической фракции. При деградации этих полиэфиров с использованием β-элиминирования под действием пентилнатрия или путем окисления озоном с последующим восстановлением и анализом полученных димерных диолов установлено, что кристаллический полипропеноксид характеризуется высокой степенью регулярности и содержит первично-вторичные эфирные связи, получающиеся в результате полимеризации по типу «голова к хвосту», тогда как аморфный полимер содержит значительные количества дипервичных и дивторичных эфирных связей. Кроме того, из сравнения данных удельного вращения с приведенной выше информацией о видах связей в полимерных цепях вытекает, что существует соответствие между конфигурационной и структурной инверсиями в ходе полимеризации [269].

Из приведенных результатов можно сделать заключение, что изотактические полимеры образуются путем стереоселективного

включения мономера в региоселективную полимеризацию, тогда как аморфные полимеры могут получаться за счет тех случаев, когда включение мономера неселективно, либо при отсутствии региоселективности в ходе полимеризации.

Интересная противоположность результатам, полученным при использовании координационных катализаторов, наблюдается в случае полимеризации хирального пропеноксида в присутствии гидроксида калия, в результате чего получается оптически активный изотактический полимер [270]. В этом эксперименте стереоселективный подход одной энантиомерной формы мономера к растущей цепи полимера обеспечивается предшествующим разделением, в результате чего региоселективного присоединения достаточно для получения стереорегулярного полимера. В случае рацемического мономера использование в качестве катализатора гидроксида калия не приводит к получению изотактического полимера; это происходит из-за того, что в этом случае отсутствует значительная стереоселекция при подходе энантиомерных мономеров к растущей полимерной цепи.

Исследовалась также катионная полимеризация бутен-2-оксида [271]; стереохимия включения устанавливалась с помощью реакций деградации, включая β-элиминирование. В этом случае полимеризация (2*S*,3*S*)-мономера с использованием в качестве катализатора системы триизобутилалюминий-вода при температуре сухого льда дает с выходом 97% кристаллический полимер с пренебрежимо малой оптической активностью. Этот полимер при деградации дает *эритро*-, или (2*R*,3*S*)-бутандиол-2,3, что указывает на эритроди-изотактичность и является результатом инверсии конфигурации у одного из центров в ходе полимеризации [уравнение (184)]. Кроме того, при использовании рацемического мономера



(184)

также получается сходный кристаллический полимер; это позволяет предположить, что растущая цепь, происходящая из (*S*,*S*)-мономера, стереоселективно реагирует скорее с другим (*S*,*S*)-мономером, чем с энантиомерным (*R*,*R*)-мономером. Предложено объяснение такой селективности с точки зрения понятия стереоселекции «конца цепи» [271]. Полимеризация (2*R*,3*S*)-мономера дает аморфный полимер, содержащий как (2*R*,3*R*)-, так и (2*S*,3*S*)-диольные звенья, которые образуются путем обращения конфигурации у одного из хиральных центров мономера.

Еще один тип полиэфиров можно получить полимеризацией виниловых эфиров. В этом случае полимер представляет собой цепь из атомов углерода с „подвесками" в виде эфирных групп. Как и в случае других мономеров, здесь также были найдены условия, позволяющие получить изотактические кристаллические полимеры этого типа [272].

Конформационные последствия введения атомов кислорода в полимерные цепи обсуждались (см. разд. 4.3.3), причем обнаружено превосходное соответствие между предсказанными и наблюдаемыми конформациями [273]. Для политетрагидрофуранов, полигексаметиленоксидов и высших гомологов преимущественной конформацией является планарная зигзагообразная цепь. Для полиоксетанов предсказана и наблюдалась в стабильной кристаллической форме складчатая конформация цепи, тогда как в гидратированной форме она становится планарной зигзагообразной. Присутствие 1,4-диоксагрупп с их склонностью к *гош*-конформации в полиэтиленоксиде означает, что эти цепи предрасположены к складыванию, в результате чего некоторые атомы кислорода одновременно могут занимать положения, необходимые для хелатирования катионов [274]. Присоединение к полиэтиленоксидным цепям алкильных групп может служить препятствием для образования складчатых структур, поскольку цепи в кристаллическом полипропиленоксиде близки к планарному зигзагу, однако кристаллический поли-*трет*-бутилэтиленоксид приобретает спиральную конформацию. Вследствие тенденции полиэтиленоксидных цепей к образованию складчатых структур и наличия расположения атомов кислорода, типичного для потенциального акцептора, жидкие олигомеры полиэтиленоксида служат эффективными агентами, сольватирующими катионы, хотя они не так эффективны, как циклические аналоги или краун-эфиры (см. разд. 4.4.5.2).

Имеется сообщение о соединениях нового типа, которые обладают исключительно большой способностью образовывать комплексы с катионами щелочных и щелочноземельных металлов [275]. Эти соединения по структуре представляют собой бензольные кольца с многими полиэфирными ответвлениями, причем их считают более эффективными, чем краун-эфиры, и по способности к комплексообразованию они сравнимы с криптандами.

ЛИТЕРАТУРА

1. «IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry», Butterworths, London, 1969.
2. *J. A. Riddick and W. B. Bunger*, in «Techniques of Chemistry, Vol. II, Organic Solvents», 3rd edn., ed. A. Weissberger, Wiley-Interscience, New York, 1970.
3. *E. R. Larsen*, Fluorine Chem. Rev., 1969, 3, 1.
4. *R. C. Terrell, L. Speers, A. J. Szur, T. Ucciardi, and J. F. Vitcha*, J. Medicin. Chem., 1972, **15**, 604.
5. *S. L. Fishbein*, Sci. Total Environ., 1974, **2**, 305.
6. *K. Biemann*, in «Techniques of Chemistry, Vol. IV, Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods», 2nd edn., ed. K. W. Bentley and G. W. Kirby, Wiley-Interscience, New York, 1972, part 1, p. 377.

7 *M J S Dewar and S D Worley*, J Chem Phys 1969, **50**, 654
8 *E L Hirst*, J Chem Soc, 1926, 350
9 *H Bjorndal, C G Hellerquist, B Lindberg, and S Svensson*, Angew Chem Internat Edn, 1970, **9**, 610, *J Lonngren and S Svensson*, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1974, **29**, 41
10 *J Dale*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1683
11 *F Bernardi, N D Epiotis, R L Yates, and H B Schlegel*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 2385
12 *E L Eliel, N L Allinger, S J Angyal, and G A Morrison*, «Conformational Analysis», Interscience, New York, 1965, p 373 (*Илиэл Э, Аллинжер Н, Энжиал С, Моррисон Г* Конформационный анализ М, Мир, 1969).
13 *J P Lowe*, Progr Phys Org Chem, 1968, **6**, 1
14 *W L. Jorgensen and L Salem*, «The Organic Chemist's Book of Orbitals», Academic, New York, 1973, p 167
15 *N L Allinger*, Adv Phys Org Chem, 1976, **13**, 1.
16 *R S Mulliken*, J Amer Chem Soc, 1952, **74**, 811
17 *T.-L Ho*, Chem Rev, 1975, **75**, 1
18 *S Searles, Jr and M Tamres*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai, Interscience, London 1967, chapter 6
19 *B J Cocksey, J H D Eland and C J Danby*, J Chem Soc (B), 1971, 790
20 *B E Mills, R L Martin, and D A Shirley*, J Amer. Chem Soc, 1976, **98**, 2380
21 *A Hantzsch*, Z phys Chem, 1908, **65**, 41
22 *D Jaques and J A Leisten* J Chem Soc, 1961, 4963
23 *W Hofman, L Stefaniak, and T Urbanski*, J Chem Soc, 1962, 2343
24 *F Klages, H Meuresch, and W Steppich* Annalen, 1955, **592**, 81
25 *Y Marcus and A S. Kertes* «Ion Exchange and Solvent Extraction of Metal Complexes», Wiley Interscience, New York, 1969, chapter 9
26 *G A Olah, A M White, and D H O'Brien*, Chem Rev, 1970, **70**, 561
27 *L P. Hammett*, J Amer Chem Soc, 1928, **50**, 2666
27а *C F Wells*, Trans Faraday Soc, 1967, **63**, 147
27б *U Haldna and H Kuura*, Org Reactivity, 1966, **3**, 340
27в *D Jaqnes and J A Leisten* J Chem Soc, 1964, 2683
27г *E M Arnett and C Y Wu*, J Amer Chem Soc, 1962, **84**, 1680
27д *U Haldna and H Laaneste*, Org Reactivity, 1966, **3**, 61
27е *E M. Arnett, R P Quirk, and J. J Burke*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 1260
27ж *J. T Edward*, Chem and Ind (London), 1963, 489
27з *J T Edward, J B Leane, and I C Wang*, Canad J Chem, 1962, **40**, 1521
27и *L M Quarterman, H H Hyman and J J Katz*, J Phys Chem, 1961, **65**, 90
28 *W. Gerrard and E D Macklen*, Chem Rev, 1959, **59**, 1105
29 *J F Bunnett and Г P Olsen*, Canad J Chem, 1966, **44**, 1899
30 *P Bonvicini, A Levi, V Lucchini, G Modena, and G Scorrano*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 5960, *E M Arnett and G. Scorrano*, Adv Phys Org Chem, 1976, **13**, 83
31 *R W Taft and J Г Wolf*, неопубликованные данные, цитируемые в сс. 30
32 *J. Long and B. Munson*, J Amer Chem Soc 1973, **95**, 2427
33 *G C. Pimental and A L McClellan*, Ann Rev Phys Chem, 1971, **22**, 347
34 *R D Green*, «Hydrogen Bonding by C—H Groups», Macmillan, London, 1974
35 *F. L Slejko and R S Drago*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 6935
36 «Ions and Ion Pairs in Organic Reactions», ed M Szwarc, Wiley-Interscience, New York, 1972
37 *P. A Scherr, R. J Hogan, and J P. Oliver*, J Amer. Chem Soc, 1974, **96**, 6055
38 *J. M. Timko, R. C Helgeson, M Newcomb, G W Gokel, and D J Cram*, J Amer Chem Soc 1974 **96**, 709
39 *W. I. Sullivan, F W Swamer, W J. Humphlett, and C R. Hauser*, J Org. Chem, 1961, **26**, 2306.

40 *E J Panek, B L Neff, H Chu, and M. G Panek*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 3996
41 *E Grovenstein, Jr and R E Williamson*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 646
42 *D Bryce-Smith and G F Cox* J Chem Soc, 1958, 1050, 1961, 1175
43 *E C Ashby, J Laemmle, and H N Neumann*, Accounts Chem Res, 1974, **7**, 272
44 *H W H J Bodewitz, C Blomberg, and Г Bickelhaupt*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1053
45 *J D Morrison and H S Mosher*, «Asymmetric Organic Reactions», Prentice Hall New Jersey, 1971 p 414
46 *T. D Inch, G J Lewis, G L Sainsbury, and D J Sellars*, Tetrahedron Letters, 1969, 3657
47 *S H Bauer, G R Finlay, and A W Laubengayer*, J Amer Chem Soc, 1945, **67**, 339
48 *H C Brown and R M Adams*, J Amer Chem Soc, 1942, **64**, 2557
49 *E Bonitz*, Chem Ber, 1955 **88**, 742
50 *J W Akitt*, in «Annual Reports on N M R Spectroscopy», ed E F Mooney, Academic, London, 1972, vol 5A, p 466
51 *H Meerwein G Hinz, P Hoffman, E Konig, and E Pfeif*, J prakt Chem, 1939, **154**, 83
52 *H Perst*, in «Carbonium Ions», ed G A Olah and P von R Schleyer, Wiley Interscience, New York, 1976, vol V, p 1972
53 *M G Ahmed R W Alder, G H James, M L Sinnott, and M C Whiting*, Chem Comm, 1968, 1533
54 *H Meerwein*, Org Synth, 1966, **46**, 120
55 *F. Klages and H Meuresch*, Chem Ber, 1952, **85**, 863
56 *F Klages and H Meuresch*, Chem Ber, 1953, **86**, 1322
57 *H Meerwein*, Org Synth, 1966 **46**, 113
58 *H Teichmann and G Hilgetag*, Angew Chem Internat Edn, 1967, **6**, 1013
59 *S Kabuss*, Angew Chem Internat Edn, 1966, **5**, 675, *H Meerwein*, Angew Chem, 1955, **67**, 374
60 *J W Blunt, M P Hartshorn, and D N Kirk*, Chem and Ind (London), 1963, 1955
61 *F Klages, E Muhlbauer, and G Lukaszyk*, Chem Ber, 1961, **94**, 1464
62 *R L Burwell, Jr* Chem Rev, 1954, **54**, 637
63 *S Winstein, E Allred, R Heck, and R Glick*, Tetrahedron, 1958, **3**, 1
64 *S Winstein and R E Buckles*, J Amer Chem Soc, 1942 **64**, 2780
65 *B Capon*, Quart Rev, 1964, **18**, 45
66 *E Allred and S Winstein*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 3881
67 *A Kirrmann and L Wartski* Bull Soc chim France, 1965, 3077.
68 *H Meerwein, P. Borner, O Fuchs, H J Sasse, and J Spille*, Chem Ber, 1956, **89**, 2060
69 *W Kirmse*, «Carbene Chemistry», Academic New York, 2nd edn, 1971, p 430
70 *H Meerwein, H Rathjen, and H Werner*, Chem Ber 1942, **75**, 1610
71 *H M Frey and M A Voisey*, Trans Faraday Soc, 1968, **64**, 954
72 *R Huisgen*, Angew Chem, 1955, **67**, 439
73 *V Franzen and L Fikentscher*, Annalen, 1958, **617**, 1
74 *J Warkentin, E Singleton, and J F Edgar*, Canad J Chem, 1965, **43**, 3456
75 *G B R de Graaff and G van de Kolk*, Rec Trav chim, 1958, **77**, 224
76 *H Iwamura and Y Imahashi* Tetrahedron Letters, 1975, 1401
77 *W Kirmse and M Kapps*, Chem Ber, 1968, **101**, 994
78 *D Seyferth and V A Mai*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 7412
79 *H H Sisler H H Batey B Pfahler, and R Mattair*, J Amer Chem Soc, 1948, **70**, 3821
80 *R S Mulliken and W B Person*, «Molecular Complexes A Lecture and Reprint Volume», Wiley Interscience, New York, 1969
81 *R Foster*, «Organic Charge Transfer Complexes», Academic New York, 1969

82. *P. A. D. deMaine*, J. Chem. Phys., 1957, **26**, 1036, 1189.
83. *J. Prochorow and A. Tramer*, J. Chem Phys., 1966, **44**, 4545.
84. *S. M. Nelson*, in «MTP International Review od Science, Inorganic Chemistry Series Two», Butterworths, London, 1974, vol. 5, p. 171.
85. *A. K. Bose, P. R. Srinivasan, and G. Trainor*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 3670.
86. *E. J. Corey and K. Bock*, Tetrahedron Letters, 1976, 3269.
87. *E. S. Amis and J. F. Hinton*, «Solvent Effects on Chemical Phenomena», Academic, New York, 1973, vol. 1, p. 389.
88. *L. I. Katzin*, J. Inorg. Nuclear Chem., 1957, **4**, 187.
89. *H. Meerwein*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Müller, 1965, vol. 6, part 3, p. 1.
90. *H. Feuer and J. Hooz*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed. S. Patai, Interscience, London, 1967, chapter 10.
91. *C. A. Buehler and D. E. Pearson*, «Survey of Organic Syntheses», Wiley-Interscience, New York, 1970, chapter 6 (*Бюлер К., Пирсон Д.* Органические синтезы, М., Мир, 1973).
92. *I. T. Harrison and S. Harrison*, «Compendium of Organic Synthetic Methods», Wiley-Interscience, New York, 1971, chapter 9; *S. R. Sandler and W. Karo*, «Organic Functional Group Preparations», Academic, New York, 1968, chapter 5.
93. *W. Williamson*, J. Chem. Soc., 1852, **4**, 106, 229.
94. *U. E. Diner, F. Sweet, and R. K. Brown*, Canad. J. Chem., 1966, **44**, 1591.
95. *S. Hakomori*, J. Biochem. (Japan), 1964, **55**, 205.
96. *W. N. Haworth*, J. Chem. Soc., 1915, **107**, 8.
97. *T. Purdie and J. C. Irvine*, J. Chem. Soc., 1903, **83**, 1021.
98. *R. Kuhn and H. Trischmann*, Chem. Ber., 1963, **96**, 284.
99. *A. McKillop and M. E. Ford*, Tetrahedron, 1974, **30**, 2467.
100. *K. Mislow*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 4043.
101. *H. O. Kalinowski, D. Seebach, and G. Grass*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 762.
102. *P. Veeravagu, R. T. Arnold, and E. W. Eigenmann*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 3072.
103. *C. H. Snyder and A. R. Soto*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 742.
104. *J. F. Bunnett, M. M. Robinson, and F. C. Pennington*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 2378.
105. *J. B. Senderens*, Compt. rend., 1926, **182**, 612.
106. *J. F. Norris and G. W. Rigby*, J. Amer. Chem. Soc., 1932, **54**, 2088.
107. *D. Y. Curtin and S. Lescowitz*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 2630.
108. *I. M. Hellbron, E. R. H. Jones, J. T. McCombie, and B. C. L. Weedon*, J. Chem. Soc., 1945, 88.
109. *H. A. Smith and R. J. Smith*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 2400.
110. *R. W. Herbert, E. L. Hirst, E. G. V. Percival, R. J. W. Reynolds, and F. Smith*, J. Chem. Soc., 1933, 1270.
111. *H. Meerwein, H. Disselnkötter, F. Rappen, H. von Rintelen, and H. van de Vloed*, Annalen, 1957, **604**, 151.
112. *J. A. Kerr, B. V. O'Grady, and A. F. Trotman-Dickenson*, J. Chem. Soc. (A), 1967, 897.
113. *M. C. Caserio, J. D. Roberts, M. Neeman, and W. S. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 2584; *M. Neeman, M. C. Caserio, J. D. Roberts, and W. S. Johnson*, Tetrahedron, 1959, **6**, 36.
114. *J. O. Deferrari, E. G. Gros, and I. O. Mastronardi*, Carbohydrate Res., 1967, **4**, 432.
115. *M. S. Newman and P. F. Beal*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 5161.
116. *P. Yates*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 5376.
117. *M. Takebayashi, T. Ibata, H. Kohara, and B. H. Kim*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, **40**, 2392.
118. *D. Bethell, A. R. Newall, G. Stevens, and D. Whittaker*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 749.
119. *R. A. Mitsch and J. E. Robertson*, J. Heterocyclic Chem., 1965, **2**, 152.

120. *T. W. Campbell, W. Burney, and T. L. Jacobs*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 2735.
121. *S. O. Lawesson and N. C. Yang*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 4230.
122. *Y. Ito, T. Konoike, and T. Saegusa*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 649.
123. *A. E. Pierce*, «Silylation of Organic Compounds», Pierce Chemical Co., Rochford, Illinois, 1968.
124. *G. Stork and P. F. Hudrlik*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 4462.
125. *K. K. Ogilvie and D. J. Iwacha*, Tetrahedron Letters, 1973, 317.
126. *J. F. Klebe, H. Finkbeiner and D. M. White*, J. Amer. Chem. Soc., 1966, **88**, 3390.
127. *R. D. Morin and A. E. Bearse*, Ing. and Eng. Chem., 1951, **43**, 1596.
128. *H. C. Brown and M.-H. Rei*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 5646.
129. *R. L. Adelman*, J. Amer. Chem. Soc., 1953, **75**, 2678.
130. *W. H. Watanabe and L. E. Conlon*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 2828.
131. *G. L. Grady and S. K. Chokshi*, Synthesis, 1972, 483.
132. *G. Sosnovsky*, «Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry», Macmillan, New York, 1964, pp. 121—125.
133. *S. N. Massie and H. S. Bloch* (to Universal Oil Prod. Co.) U. S. Pat. 3821 315.
134. *J. A. Marshall*, Accounts Chem. Res., 1969, **2**, 33.
135. *B. A. Feit and A. Zilkha*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 406.
136. *R. D. Chambers and R. H. Mobbs*, Adv. Fluorine Chem., 1965, **4**, 50.
137. *W. P. Utermohlen, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1945, **67**, 1505.
138. *U. E. Wiersum and T. Nieuwenhuis*, Tetrahedron Letters, 1973, 2581.
139. *P. W. Townsend* (to Air Reduction Company), U. S. Pat 2 870 218 (1959).
140. *W. L. Howard and J. H. Brown, Jr.*, J. Org. Chem., 1961, **26**, 1026.
141. *M. Verzele, M. Acke, and M. Anteunis*, J. Chem. Soc., 1963, 5598.
142. *I. Wender, R. Levine, and M. Orchin*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 4375.
143. *Л. М. Захаркин, И. М. Хорлина*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1959**, 2255.
144. *E. Frainnet and C. Esclamadon*, Compt. rend., 1962, **254**, 1814.
145. *B. Fleming and H. I. Bolker*, Canad. J. Chem., 1974, **52**, 888.
146. *G. Zweifel, A. Horng, and J. E. Plamondon*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 316.
147. *B. E. Leggetter and R. K. Brown*, Canad. J. Chem., 1965, **43**, 1030.
148. *C. Blomberg and A. D. Vreugdenhil*, Rec. Trav. chim., 1962, **81**, 238.
149. *C. Fengears and J.-P. Gally*, Compt. rend. (C), 1968, **266**, 1175.
150. *H. Ishikawa, S. Ikeda, and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1975, 1051 (Chem. Abs., 1975, **83**, 206 434).
151. *G. R. Pettit and D. M. Piatak*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 2127.
152. *J. Tsurugi, R. Nakao, and T. Fukumoto*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 4587; J. Org. Chem., 1973, **38**, 795; 1975, **40**, 3885.
153. *J. H. P. Utley*, in «Techniques of Chemistry, Vol. V, part 1, Technique of Electroorganic Synthesis», ed. N. L. Weinberg, Wiley-Interscience, New York, 1974, chapter 6.
154. *W. J. Koehl*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 4686.
155. *Ф. Н. Степанов, В. Ф. Баклан, С. С. Гуц*, Изв. АН СССР, сер. хим., **1965**, 95.
156. *N. L. Weinberg*, in «Techniques of Chemistry, Vol. V, part 1, Technique of Electroorganic Synthesis», ed. N. L. Weinberg, Wiley-Interscience, New York, 1974, chapter 4.
157. *T. Inoue and S. Tsutsumi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1965, **38**, 661.
158. *B. Belleau and Y. K. Au-Young*, Canad. J. Chem., 1969, **47**, 2117.
159. *T. Shono and Y. Matsumura*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 4157.
160. *A. J. Baggaley and R. Brettle*, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2055.
161. *H. Schäfer and E. Steckhan*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1969, **8**, 518.
162. *K. Sasaki, H. Urata, K. Uneyama, and Nagaura*, Electrochim. Acta, 1967, **12**, 137.
163. *R. F. Garwood, N.-ud-Din, and B. C. L. Weedon*, J. C. S. Perkin I, 1975, 2471.
164. *G. G. S. Dutton*, Adv. Carbohydrate Chem. Biochem., 1973, **28**, 11.

165 *J F W McOmie*, «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum, New York, 1973 (Защитные группы в органической химии, под ред Дж Мак-Оми М, Мир, 1976)
166 *A M Michelson and A Todd*, J Chem Soc, 1956, 3459
167 *J F Klebe*, Adv Org Chem, 1972, **8**, 162
168 *E W Yankee, C H Lin, and J Fried*, J C S Chem Comm, 1972, 112
169 *R K Lustgarten and H G Richey, Jr*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 6393
170 *J M Simpson and H G Richey, Jr*, Tetrahedron Letters 1973, 2545
171 *W Kirmse and H R Murawski*, J C S Chem Comm, 1977, 122, *W. Kirmse and M Zeppenfeld*, J C S Chem Comm, 1977, 124
172 *M T Reetz*, Angew Chem Internat Edn 1972, **11**, 129, 131
173 *E S Huyser*, «Free Radical Chain Reactions», Wiley Interscience, New York, 1970, p 80
174 *R L Letsinger, A W Schnizer, and E Bobko*, J Amer Chem Soc, 1951, **73**, 5708
175 *R L Letsinger and D F Pollart*, J Amer Chem Soc, 1956, **78**, 6079
176 *I T Harrison*, Chem Comm, 1969, 616
177 *H A Bruson*, Org Reactions, 1949, **5**, 79
178 *E Wenkert and D A Berges*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 2507
179 *O Grummitt, E P Budewitz, and C C Chudd*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 748
180 *A Skrabal and Z Skrabal*, Z phys Chem 1938, **A181**, 449
181 *S Zeisel*, Monatsh, 1885, **6**, 989
182 *H G Fletcher, Jr*, Adv Carbohydrate Chem, 1948 **3**, 45
183 *E Staude and F Patat*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai, Interscience, London 1967, chapter 2
184 *W Lippert*, Annalen, 1893, **276**, 148
185 *V A Derevitskaya, E M Klimov, and N K Kochetkov*, Tetrahedron Letters, 1970, 4269
186 *J L Goldfarb and L M. Smorgonski*, Ber, 1936 **69**, 1036
187 *F G Mann and F H G Stewart*, J Chem Soc, 1954, 2819
188 *Т И Лончакова, Б И Вузыкин, В С Цивунин, Ж* орг хим, 1974, **10**, 2459
189 *G E Ryschkewitsch and W W Lochmaier*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 6260
190 *L H Long and G F Freeguard*, Nature, 1965, **207**, 403
191 *A Rieche and H Gross* Chem Ber, 1959, **92**, 83
192 *H J Bestmann, L. Mott, and J Lienert*, Annalen, 1967, **709**, 105
193 *B Ganem and V R Small, Jr*, J Org Chem 1974, **39**, 3728
194 *C Eaborn, R A Jackson, and R. W Walsingham*, J Chem Soc (C), 1967, 2188
195 *M H Karger and Y Mazur*, J Amer Chem Soc 1968, **90**, 3878
196 *W Gerrard and M. F Lappert*, Chem Rev, 1958, **58**, 1081
197 *T. G Bonner, E J Bourne, and S McNally*, J Chem Soc 1960, 2929
198 *G O Schenck, H D. Becker, K-H Schulte Elte, and C H Krauch*, Chem Ber, 1963, **96**, 509
199 *R M Barter and J S Littler*, J Chem Soc, 1967, 205
200 *T. Shono and Y Matsumura*, J Amer Chem Soc, 1969, **91**, 2803
201 *I T Harrison and S Harrison* Chem Comm, 1966, 752
202 *E C Juenge and D A Beal*, Tetrahedron Letters, 1968, 5819
203 *N Deno, G Saines, and M Spangler*, J Amer Chem Soc, 1962, **84**, 3295
204 *N V Steere*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai Interscience, London, 1967, chapter 16
205 *A I Vogel*, «Practical Organic Chemistry», Longmans London, 3rd edn 1956, p 163
206 *G Sosnovsky and D. J Rawlinson*, in «Organic Peroxides», ed D Swern, Wiley Interscience, New York, 1970 vol 1, chapter 9
207 *M Freifelder*, «Practical Catalytic Hydrogenation», Wiley Interscience, New York, 1971, chapter 14
208 *D. R. Moore* J Org Chem, 1961, **26**, 3596.

209 *E Santiago and J. Simonet*, Electrochim Acta, 1975, **20**, 853
210 *G Wittig and L Lohmann*, Annalen, 1942, **550**, 260
211 *G Wittig*, Bull Soc chim France, 1971, 1921
212 *R B Woodward and R Hoffmann*, Angew Chem Internat Edn, 1969, **8**, 781
213 *U. Schollkopf*, Angew Chem Internat Edn, 1970, **9**, 763
214 *H Schafer, U Schollkopf, and D Walter*, Tetrahedron Letters, 1968 2809
215 *J F Garst and C D Smith*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 1526
216 *H Felkin and A Tambute*, Tetrahedron Letters, 1969, 821
217 *J E Baldwin, J De Bernardis, and J E Patrick*, Tetrahedron Letters, 1970, 353
218 *J E Baldwin and J E Patrick*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 3556
219 *U Schollkopf, K Fellenberger, and M Rizk*, Annalen 1970, **734**, 106
220 *A Wright and G West*, J Amer Chem Soc 1974, **96**, 3222
221 *A Jefferson and F Scheinmann*, Quart Rev, 1968, **22**, 391
222 *P Vittorelli, T Winkler, H J Hansen and H Schmid*, Helv Chim Acta, 1968, **51**, 1457
223 *R K Hill and A G Edwards*, Tetrahedron Letters, 1964 3239
224 *P Cresson and L Lacour*, Compt rend, 1966, **262**, 1157
225 *S Bancel and P Cresson*, Compt rend, 1970 **270**, 2161
226 *W G Dauben and T J Dietsche*, J Org Chem, 1972, **37**, 1212
227 *C G Krespan*, Tetrahedron, 1967, **23**, 4243
228 *D K Black and S R Landor*, J Chem Soc, 1965, 6784
229 *W J Le Noble, P J Crean and B Gabrielsen*, J Amer Chem Soc, 1964, **86**, 1649
230 *J A Katzenellenbogen and T Utawanit*, Tetrahedron Letters, 1975, 3275
231 *S J Rhoads and N B Raulins*, Org Reactions 1975, **22**, 1
232 *D J Faulkner and M R Petersen*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 553, *A F Thomas*, ibid, 1969, **91**, 3281
233 *D Elad*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai, Interscience, London, 1967, chapter 8
234 *H-P Schuchmann, C von Sonntag, and G Schomburg*, Tetrahedron, 1972, 28, 4333
235 *C von Sonntag and H-P Schuchmann*, Adv Photochem, 1977, **10**, 59
236 *C von Sonntag, K Neuwald, H-P Schuchmann F Weeke, and E Janssen*, J C S Perkin II, 1975, 171, *K Maeda, A Nakane, and H Tsubomura*, Bull Chem Soc Japan, 1975, 48, 2448
237 *R Payette, M Bertrand, and Y Rousseau*, Canad J Chem, 1968, **46**, 2693
238 *E Muller and H Huber* Chem Ber, 1963, **96**, 2319
239 *G E Hall and F M Ubertini*, J Org Chem, 1950, **15**, 715
240 *G Sosnovsky*, J Org Chem, 1963 **28**, 2934
241 *C. Walling and M J Mintz*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 1515
242 *P Ballinger P B D de la Mare, G Kohnstam, and B M Prestt*, J Chem Soc, 1955, 3641
243 *J Hine and R J Rosscup*, J Amer Chem Soc, 1960, **82**, 6115
244 *B L Van Duuren, A Sivak, B M Goldschmidt, C Katz, and S Melchionne* J Nat Cancer Inst, 1969, **43**, 481
245 *T. C Jones and E R Thornton*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 4863
246 *L Summers*, Chem Rev, 1955, **55**, 301
247 *F J Soday and C E Boord*, J Amer Chem Soc, 1933, **55**, 3293
248 *J L Simonsen and R Storey*, J Chem Soc, 1909, **95**, 2106
249 *R M Coates and J E Shaw*, J Org Chem, 1970, **35**, 2597, 2601
250 *P E Sum and L Weiler* J C S Chem Comm, 1977, 91
251 *G A Olah and J J Svoboda*, Synthesis, 1973, 52
252 *U Schollkopf and W Pitteroff*, Chem Ber, 1964 **97**, 636
253 *E J Corey Z Arnold, and J Hutton* Tetrahedron Letters, 1970, 307
254 *G Wittig, W Boll, and K H Kruck* Chem Ber, 1962 **95**, 2514
255 *G R Pettit, B Green, G L Dunn, and P Sunder Plassmann*, J Org Chem, 1970, **35**, 1385
256 *C Earnshaw, C J Wallis, and S Warren*, J C S Chem Comm, 1977, 314

257. *E. Taskinen and K. Jokila*, Acta Chem. Scand., 1975, **29B**, 249.
258. *A. Kankaanpera and M. Mattsen*, Acta Chem. Scand., 1975, **29A**, 419.
259. *H. C. Brown*, «Hydroboration», Benjamin, New York, 1962, p. 112.
260 *L. I. Dolby, C. A. Ellinger, S. Esfandiari, and K. S. Marshall*, J. Org. Chem 1968, **33**, 4508.
261. *T. J. Prosser*, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 1701.
262. *D. A. Evans, G. C. Andrews, and B. Buckwalter*, J. Amer. Chem. Soc., 1974 **96**, 5561.
263. *D. H. Hunter, Y. Lin, A. L. McIntyre, D. J. Shearing, and M. Zvagulis*, J Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 8327.
264. *G. W. Klumpp and R. F. Schmitz*, Tetrahedron Letters, 1974, 2911
265. *C. C. Price*, Accounts Chem. Res., 1974, **7**, 294.
266. *G. Natta*, J. Polymer Sci., 1955, **16**, 143.
267. *E. J. Vandenberg*, J. Polymer Sci. (B), 1964, **2**, 1085.
268. *T. Tsuruta*, J. Polymer Sci. (D), 1972, **6**, 179.
269. *C. C. Price, R. Spector, and A. L. Tumolo*, J. Polymer Sci. (A1), 1967, **5**, 407.
270. *C. C. Price and M. Osgan*, J. Amer. Chem. Soc., 1956, **78**, 4787.
271. *E. J. Vandenberg*, J. Polymer Sci., 1960, **47**, 489.
272. *J. Lal, J. E. McGrath, and G. S. Trick*, J. Polymer Sci. (A1), 1967, **5**, 795
273. *H. Tadokoro, Y. Takahashi, Y. Chatani, and H. Kakida*, Macromol. Chem., 1967, **109**, 96.
274. *J. Smid*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 112.
275. *F. Vogtle and E. Weber*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 814.

4.4. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

А. Х. ХАЙНС

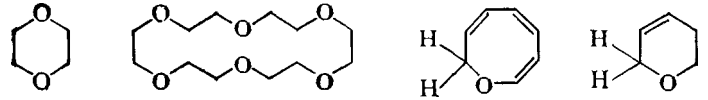
University of East Anglia

4.4.1. НОМЕНКЛАТУРА ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ

Моноциклические эфиры с 3—10-членными циклами предпочтительно называть по системе Ганча — Видмана [1], где префикс, обозначающий число атомов кислорода, соединен с суффиксом, указывающим на размер цикла и состояние насыщения цикла. Так, насыщенные циклические эфиры, содержащие только один атом кислорода в цикле и обладающие трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи-, восьми-, девяти- и десятичленными циклами, носят названия оксиранов, оксетанов, оксоланов, оксанов, оксепанов, оксоканов, оксонанов и оксеканов соответственно. Однако соединения с пяти- и шестичленными циклами называть таким способом не принято; их рассматривают как производные родоначальных ненасыщенных систем, которые носят тривиальные названия фуран и пиран, и поэтому такие пяти- и шестичленные монокислородсодержащие циклы называют тетрагидрофуранами и тетрагидропиранами соответственно. Для оксиранов иногда используется аддитивная номенклатура, если систематическое название может отражать родство с исходным соединением, например стиролоксид вместо 2-фенилоксирана, однако использование этой номенклатуры в общем оказывается неудачным. Заместительная номенклатура, где

используется приставка «эпокси-», оказывается полезной в тех случаях, когда желательно сохранить название специфичной сложной структуры, например стероида. Циклические эфиры, происходящие из соединений, содержащих гидроксильные группы, например углеводов, могут называться с помощью субтрактивной номенклатуры, где потеря воды обозначается префиксом «ангидро-» с указанием положения вовлеченных двух гидроксильных групп.

Моноциклические эфиры, содержащие более одного атома кислорода в кольце, обозначаются приставками диокса-, триокса-, тетраокса- и т. д., помещаемыми перед обычным обозначением размера цикла и состояния насыщения, а положения атомов кислорода указываются цифрами; в этих случаях названия пяти- и шестичленных колец следуют системе Ганча — Видмана. В соответствии с этим (1) носит название 1,4-диоксан. Для моноциклических эфиров, размер кольца которых превышает десять звеньев, название производится от циклоалкана с соответствующим размером цикла. Таким образом, (2) называют 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадеканом



(1) (2) (3) (4)

Ненасыщенные моноциклические эфиры удобно наименовать с использованием системы Ганча — Видмана, где обозначается характеристическое название соответствующей кольцевой цепи, содержащей максимальное число некумулированных двойных связей, однако в некоторых случаях требуется указание положения насыщенного атома. Например, (3) следует назвать 2Н-оксоцином. Соединения с пяти- и шестичленными циклами здесь также не следуют строгой системе и называются как производные фурана и пирана соответственно. Так, (4) носит название 5,6-дигидро-2Н-пиран.

4.4.2. ПРИРОДА СВЯЗЕЙ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕОМЕТРИЯ В ЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРАХ

Хорошо известным свойством эфирной связи в простых эфирах является ее низкая реакционная способность, что приводит к широкому использованию простых эфиров в качестве растворителей в разнообразных органических реакциях. В тетрагидрофуране и тетрагидропиране в конформациях с минимумом энергии угловое напряжение относительно невелико, и эти соединения обладают свойствами, в большой степени типичными для их ациклических аналогов. Однако в оксиранах и оксетанах имеет место значительное угловое напряжение в сочетании с торсионным напряжением,

что вызвано заслоняющими взаимодействиями. Это приводит к большому увеличению реакционной способности, которое проявляется для данных соединений в реакциях раскрытия цикла. Измерения теплот образования [2] и сгорания [3] простейших циклических эфиров показали, что в трех- и четырехчленных циклах имеет место значительное напряжение (табл. 4.4.1), однако эти

Таблица 4.4.1 Энергии напряжения в циклических эфирах

Циклический эфир	Энергии напряжения, кДж·моль$^{-1}$	
	по данным [2]	по данным [3]
$(CH_2)_2O$	117,2	114,1
$(CH_2)_3O$	—	106,7
$(CH_2)_4O$	28,0	23,6
$(CH_2)_5O$	9,2	4,9

данные также показывают, что небольшое напряжение цикла имеет место даже в случае тетрагидропирана. Высказано предположение, что оно имеет ангулярное происхождение [2] и обусловлено тем, что связь углерод—кислород короче, чем связь углерод—углерод.

Замещение CH_2-группы в циклоалкане на О-атом привносит в молекулу дипольный момент. Дипольные моменты, полученные для растворов оксирана в бензоле, составляют 1,8—1,9D [4], тогда как для оксетана, тетрагидрофурана и тетрагидропирана в том же растворителе они равны 1,92, 1,75 и 1,55D соответственно. Для сравнения, диэтиловый эфир в бензоле имеет дипольный момент 1,26D. Хотя и имеются данные об аномально высокой электронной плотности на атоме кислорода оксетана, основанные на донорной способности (см. разд. 4.4.3), это не находит отражения в его дипольном моменте, значение которого не выходит за пределы значений, предположенных на основании нормального момента связи С—О.

Поскольку известно, что связь С—О обычно короче, чем связь С—С, замещение CH_2-группы в циклоалкане на О-атом может вызывать небольшое, но явное изменение геометрии кольца. Однако длина связи С—С в оксиране [4], равная 0,147 нм, короче, чем нормальная связь С—С (0,154 нм), и это в сочетании с длиной связи С—О (0,144 нм) означает, что величины внутренних углов связей СОС в оксиране, составляющие 61°24′, близки к значениям углов связей в циклопропане (60°). С другой стороны, применение спектроскопии дифракции электронов показало, что в оксетане длины связей С—С и С—О, равные $0,1553 \pm 0,0003$ и $0,1457 \pm 0,0002$ нм соответственно [5], близки к нормальным значениям, и молекула имеет не совсем квадратную форму. Наибольший внутренний угол, составляющий $94,2 \pm 2,5°$, находится у атома кислорода, а наименьший, $86,8 \pm 2,5°$,— у атома углерода напротив него.

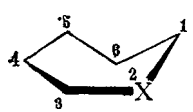
Исследование методом дифракции электронов тетрагидрофурана [6] и 1,4-диоксана [7] показало, что здесь длины связей мало отличаются от нормальных значений, определенных для связей С—Н, С—О и С—С. Аналогичные экспериментальные данные по тетрагидропирану отсутствуют. Для тетрагидрофурана предельные значения возможных углов связей ССО и ССС, рассчитанные для молекулы с псевдовращением, отличаются не более чем на 6° от предельных значений возможных углов связей ССС в циклопентане, рассчитанных сходным образом [8], а для 1,4-диоксана величины углов связей ССО ($109,2 \pm 0,5°$) и СОС ($112,45 \pm 0,5°$) близки к значению угла ССС ($111,55 \pm 0,15°$) в циклогексане. Рентгеноструктурные кристаллографические исследования пиранозных производных углеводов показали, что значения длин связей С—О и С—С обычно близки к 0,142 и 0,154 нм соответственно, а эндоциклические углы СОС обычно превышают тетраэдрическое значение, что приводит, как и в случае циклогексана, к значительному уплощению кольца [9].

Трехчленные циклы должны быть планарными, однако уже циклобутан не является плоским [10] и подвергается инверсии конформации с энергетическим барьером, равным примерно 5,9 кДж·моль$^{-1}$. В результате выхода одного углеродного атома из плоскости цикла происходит уменьшение напряжения, которое должно быть в планарной форме за счет заслоняющих взаимодействий связей С—Н. Напротив, спектроскопические исследования оксетана указывают на то, что его молекула практически планарна. Хотя неплоские формы разделяет инверсионный барьер, равный примерно 0,17 кДж·моль$^{-1}$, энергия колебаний, выводящих один из атомов из плоскости цикла, в нулевой точке оказывается достаточной для преодоления этого малого барьера, в результате чего четырехчленный оксетановый цикл можно рассматривать как колеблющийся относительно планарной формы.

Такое различие между двумя соединениями с четырехчленным циклом может быть результатом того, что в оксетане имеется только половина заслоняющих взаимодействий для атомов водорода по сравнению с циклобутаном.

Инфракрасные спектры [11] и данные дифракции электронов [6] в газовой фазе показывают, что тетрагидрофурановый цикл не является плоским, причем наблюдается псевдовращение (несколько затрудненное), сходное с таковым для циклопентана, однако амплитуда отклонения от плоской конформации меньше, чем в циклопентане [8]. Это наблюдение объясняют на основании большей силовой постоянной для деформации валентного угла СОС и меньшего барьера внутреннего вращения вокруг связей С—О в тетрагидрофуране.

Данные исследований ЯМР [12] позволяют предположить, что тетрагидропиран в растворе принимает конформацию кресла, а изучение пиранозных форм углеводов методом рентгеноструктурного анализа [13] дает достаточно убедительные свидетельства в пользу относительной стабильности этого конформера цикла в твердом состоянии. Свободные энергии активации для взаимопревращения кресло-искаженная ванна (*твист*-конформация) в циклогексане и тетрагидропиране $\Delta G^{\neq}_{\text{кр-тв}}$, измеренные в дисульфиде углерода, составляют 43,1 и 41,4 кДж·моль$^{-1}$ соответственно [14]*. Хотя делать заключения на основании столь малых различий представляется занятием опасным, особенно если принять во внимание ошибки эксперимента, меньшее значение $\Delta G^{\neq}_{\text{кр-тв}}$ для гетероцикла может найти объяснение с привлечением данных по внутренним барьерам вращения в аналогичных ациклических соединениях [14]. Барьер конформационных взаимопереходов в циклогексане является преимущественно результатом торсионного напряжения в переходном состоянии (**5**), имеющем конформацию полукресла, где имеет место заслоненное расположение около связи C-2,C-3, а торсионные углы у связей C-1,C-2 и C-3,C-4 малы. Напротив, торсионные углы у связи C-5,C-6 близки к 60°. Замещение 5-CH_2-группы на O-атом оказывает лишь малое влияние на величину энтальпии образования формы полукресла, однако в случае замещения на O-атом 2-CH_2-группы (или, в меньшей степени, 1-CH_2-группы) наблюдается сильный эффект. Так, барьер инверсии кольца в тетрагидропиране может быть существенно понижен по сравнению с циклогексаном, особенно в случае переходного состояния (**6**). Сходный подход показал, что барьер инверсии для 1,4-диоксана примерно на 3,8 кДж·моль$^{-1}$ ниже, чем для циклогексана, причем интересно отметить, что спектроскопия ^{1}H-ЯМР при изменяющейся температуре дает значение свободной энергии активации взаимопревращения кресло — искаженная вантриоксане инверсия цикла протекает с очень большой скоростью на (*твист*-конформация), равное 39,3 кДж·моль$^{-1}$ [15]. В 1,3,5,- [16].



(**5**) X = CH_2
(**6**) X = O

* Значения свободной энергии активации, приведенные в табл. 1 и табл. 2 работы [14] для взаимопревращения кресло — искаженная ванна (*твист*-конформация), полезно обозначать символом $\Delta G^{\neq}_{\text{кр-тв}}$, чтобы не перепутать со свободной энергией активации взаимопревращения кресло — кресло, обозначаемой $\Delta G^{\neq}_{\text{кр-кр}}$. Значения $\Delta G^{\neq}_{\text{кр-тв}}$ в работе [14] рассчитаны по уравнению:

$$\Delta G^{\neq}_{\text{кр-тв}} = 19{,}16 T_{\text{кр}} [9{,}67 + \lg (T_{\text{кр}}/\delta\omega)] \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1}$$

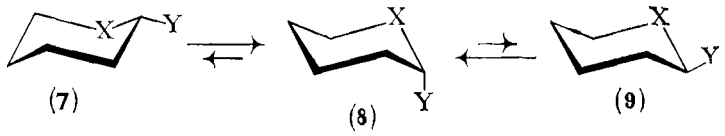
которое представляет собой уравнение [3], приведенное в этой работе, но с исправленной опечаткой. В табл. 1. работы [14] уравнение (3) неправильно обозначено как уравнение (4) [14a].

Рассмотрение предпочтительных конформаций циклоалканов, уменьшения стерических взаимодействий, что может быть следствием замены CH_2-группы в циклоалкане на O-атом, а также преимущественных конформаций по связям C—C и C—O в звене O—CH_2—CH_2—O [17] привело к предсказанию наиболее вероятных конформаций некоторых циклических полиэфиров. Данные кристаллографического рентгеноструктурного анализа подтвердили, что 1,5,9,13-тетраоксациклогексадекан кристаллизуется в ожидаемой квадратно-циклической конформации со скелетом, основанным на кристаллической решетке, подобной алмазу, с расположением атомов кислорода эфирных групп по центрам всех четырех сторон. В случае 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекана сходство ИК-спектра его комплекса с бромидом калия и спектра кристаллического полиэтиленгликоля, о котором известно, что он обладает спиральным расположением мономерных звеньев O—CH_2—CH_2—O с антиперипланарной (*ap*), синклинальной (*sc*) и антиперипланарной (*ap*) конформациями по связям O—C, C—C и C—O соответственно, приводит к предположению, что в случае присутствия центрального иона циклический полиэфир принимает конформацию, обладающую D_{3d}-симметрией. Только конформация решетки алмаза способна согласовать шесть идентичных звеньев *ap*, *sc*, *ap*. Рентгеноструктурная кристаллография убедительно подтверждает, что эта конформация имеет место в кристаллах катионных комплексов с ионами калия, рубидия и цезия, причем все торсионные углы при связях C—C близки к 65°, а при связях C—O близки к 180°. Однако данная геометрия цикла не является единственно возможной для любого иона металла; она не реализуется также в отсутствие последнего. В случае натриевого комплекса центральный ион слишком мал, чтобы заполнить центральную полость, в результате циклический полиэфир принимает альтернативную конформацию, где один из атомов кислорода выходит из средней плоскости других пяти атомов с получением пентагонально-пирамидальной координации относительно иона натрия. Некомплексированный циклический полиэфир приобретает конформацию, подобную кристаллической решетке алмаза, но с наличием трех типов звеньев O—CH_2—CH_2—O, а именно *ap*, *sc*, *ap* (как в случае конформации D_{3d}), *ap*, *ap*, *ap* и *sc*, *sc*, *ap* *. Если некомплексированный циклический полиэфир принимает конформацию, характерную для калиевого комплекса, то все шесть диполей будут направлены одинаково, что, по-видимому, является неблагоприятным расположением.

Одной из наиболее плодотворных концепций, появившихся в результате изучения углеводов, является понятие об аномерном эффекте [19]. С момента зарождения конформационного анализа

* Конформации, принимаемые, 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадеканом в виде комплекса и в свободном состоянии, лучше всего рассматривать с помощью опубликованных [18] стереоскопических диаграмм.

очевидным основным принципом служило утверждение, что в шестичленном цикле объемистый заместитель энергетически более выгоден в экваториальном положении, однако это не согласовывалось со свойствами электроотрицательных заместителей при аномерном центре углевода, т. е. при С-1 гликопиранозного цикла. Термин «аномерный эффект» был первоначально введен для обозначения особой движущей силы, в которой видели причину аксиальной ориентации 1-ацетоксигруппы в ацетилированных пенто- и гексопиранозах. Однако вскоре стало понятным, что этот эффект имеет более общую природу, и для шестичленных циклов, содержащих гетероатом, ситуация суммарно может быть представлена схемой (1), где X — обычно O или S, а Y — электроотрицательный заместитель, например галоген, RCOO или RO. Преимущественная аксиальная ориентация Y может быть результатом конформационной инверсии (7) ⇄ (8), либо результатом инверсии конфигурации (8) ⇄ (9).



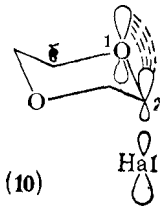
(7) (8) (9) (1)

Аномерный эффект изучался в ряду 2-галогентетрагидропиранов [20, 21] и их 4-метилпроизводных [21] путем определения конформационного равновесия (7) ⇄ (8) с использованием спектроскопии ^{1}H-ЯМР. Единственной конформацией, которую удалось обнаружить у 2-хлор- и 2-бромтетрагидропиранов, оказалась конформация, содержащая аксиальный атом галогена, причем величина аномерного эффекта для хлор- и бромзамещенных производных составляла $\geqslant 11{,}3$ и $\geqslant 13{,}4$ кДж·моль$^{-1}$ соответственно.

Рентгеноструктурное исследование [22] *транс*-2,3- и *транс*-2,5-дигалоген-1,4-диоксанов показало, что в кристаллическом состоянии они принимают конформацию кресла, причем атомы галогена занимают аксиальные положения, что находится в соответствии с предполагаемым действием аномерного эффекта. Точное определение длин связей в этих и родственных им соединениях позволило выдвинуть некоторые объяснения [19] происхождения аномерного эффекта *. Обнаружено, что связи С-2—О в перечисленных выше соединениях короче, чем связи С-6—О, а последние по своей длине сходны со связями С—О в простых алифатических эфирах. В предлагаемом описании природы связывания электроны циклических атомов кислорода, не участвующие в образовании связей, делокализованы путем квантовомеханического смешения *p*-орбитали атома кислорода с антисвязывающей орбиталью

* Более подробное обсуждение аномерного эффекта читатель может найти в работе [9], p. 72—87.

связи С-2—галоген [см. (10)]. Это приводит к большему упрочнению (и, следовательно, укорочению) связи С-2—О и ослаблению (и, в результате, удлинению) связи С-2—галоген. Действительно, во многих подобных соединениях связь С—галоген имеет бóльшую длину, чем соответствующая связь в простейших алифатических галогенидах.



(10)

Отмечено также существование обратного аномерного эффекта: для электроположительных заместителей в α-положении к гетероатому в шестичленном цикле энергетически более выгодным оказывается уже экваториальная ориентация.

4.4.3. ОСНОВНОСТЬ И СВОЙСТВА ЦИКЛИЧЕСКИХ ЭФИРОВ КАК РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Химия эфирной связи в простых эфирах в большой степени определяется поведением неподеленной пары электронов у атома кислорода. Хотя обычно принято представлять эти неподеленные пары локализованными на двух гибридных sp^3-орбиталях, часто бывает полезным принимать во внимание их энергетическую неэквивалентность [23]. В любом случае неподеленные пары электронов образуют основной центр для присоединения протонов и кислот Льюиса и для образования оксониевых солей. Поэтому понимание химии циклических эфиров в большой степени должно зависеть от знания того, насколько нуклеофильность эфирного атома кислорода изменяется с изменением размера цикла. По-видимому, эти изменения связаны с изменениями гибридизации орбиталей атома кислорода, стерических затруднений по отношению к электрофильной атаке по атому кислорода и взаимодействий электронов орбиталей неподеленных пар с электронами орбиталей соседних атомов.

Свойством, отражающим тенденцию простого эфира подвергаться электрофильной атаке, является его основность [24]. Хотя концепция основности является общепринятой, не представляется возможным определить ее в каких-либо абсолютных значениях, поэтому нельзя создать неизменную шкалу основности для этой или любой другой серии соединений. Относительные основности простых эфиров, измеренные по их взаимодействию с электрофильными агентами, могут зависеть среди прочего от типа

связи между структурными единицами, среды, в которой проводятся измерения, и даже от температуры. Так, относительные порядки основности по отношению к протонным и апротонным кислотам не обязательно совпадают. Другие виды измерений, основанные на дипольных моментах или потенциалах ионизации, могут рассматривать отдельную молекулу, давая указания на основность путем измерения электронной плотности или энергии электронов, связанных с основным центром, однако из-за полностью различной природы эксперимента нельзя исключить того, что различный порядок основности может быть обусловлен именно этим. Тем не менее многие измерения в растворах дают сходные картины изменения основности в зависимости от размера цикла.

По проблемам основности простых эфиров и их способности к образованию комплексов существует обширная литература, где эти вопросы обсуждаются достаточно подробно [24, 25]. Те немногие примеры, которые приведены здесь, выбраны главным образом на основании того, что они отражают исследования представительного ряда циклических эфиров $(\overline{CH_2})_n\overline{O}$ с n от 2 до 7 с использованием вполне определенного метода измерения

Относительная основность некоторых эфиров по отношению к водным растворам серной кислоты измерялась методом экстракции растворителем — ГЖХ [24]. Значения pK_a их оксониевых ионов показали, что в общем случае циклические эфиры обладают заметно большей основностью, чем простые ациклические эфиры, и что основность понижается в следующем ряду: оксепан (—2,02), тетрагидрофуран (—2,08), тетрагидропиран (—2,79), 1,4-диоксан (—3,22), диэтиловый эфир (—3,59). Бóльшая основность тетрагидрофурана по сравнению с тетрагидропираном по отношению к хлориду водорода отмечена при использовании в качестве критерия констант закона Генри, причем этот порядок находит объяснение с позиций ослабления отталкивающих взаимодействий неподеленных пар электронов атома кислорода и электронов соседних связей С—Н при протонировании.

Найдено, что тетрагидрофуран является более сильным комплексообразующим агентом, чем тетрагидропиран, по отношению к трифториду бора [24, 26] и хлориду олова [27]. Замещение атома водорода при С-2 в тетрагидрофуране на метильную группу снижает степень взаимодействия [27, 28], что указывает на важность стерических факторов при взаимодействиях этого эфира с такими объемистыми электрофилами. Сила комплексообразования N_2O_4 с циклическими эфирами определялась методом криоскопии; интересно отметить, что алкильные группы в 2-метил- и 2,5-диметилтетрагидрофуране создают лишь незначительные стерические затруднения образованию комплексов [25].

Электронодонорная способность оксетана, тетрагидрофурана, тетрагидропирана и 2-метилоксирана по отношению к иоду в гексане измерялась с помощью УФ-спектроскопии [24]; найдено, что

она убывает в приведенном порядке. Тот же порядок был обнаружен [24] при изучении способности этих соединений образовывать водородные связи с метанолом-^{2}H с использованием ИК-спектроскопии и путем измерения их теплот смешения с хлороформом. Дополнительное подтверждение таких относительных донорных способностей (вместо 2-метилоксирана был использован оксиран) получено в результате изучения спектров ЯМР [29] с использованием изменения химического сдвига сигнала ^{1}H хлороформа, вызываемого этими эфирами, в качестве меры степени связывания. Исследование образования водородных связей между циклическими эфирами и фенолом методом ИК-спектроскопии [30] позволило получить значения констант ассоциации, которые также находятся в соответствии с приведенным выше порядком и подчеркивают низкую и высокую донорную способность трех- и четырехчленных циклических эфиров соответственно. Интересное объяснение положения оксетана в данном порядке основано на предпосылке, что сильная водородная связь с простым эфиром будет существовать в том случае, когда неподеленная пара, участвующая в связывании, имеет большой атомный дипольный момент у донорного атома. Это предположение наиболее успешно реализуется в случае *sp*-гибридной орбитали. Если в качестве дальнейшего допущения принять, что электроны неподеленной пары в оксиране занимают *s*- и *p*-орбитали, тогда как в тетрагидрофуране они занимают sp^3-гибридные орбитали, то становится очевидным, что оксетан вполне может обладать одной орбиталью, занятой несвязывающими электронами, имеющими характер, близкий к *sp*, что придает эфиру большую донорную способность.

В отличие от приведенных выше результатов, потенциалы ионизации циклических эфиров, полученные методом фотоэлектронной спектроскопии, показывают, что основность неподеленной пары электронов в этих соединениях растет с увеличением размера цикла [31]. Однако, принимая во внимание тот факт, что такие измерения скорее отражают энергию электронов, нежели электронную плотность, пока остается под вопросом, могут ли эти или родственные измерения дать действительную меру основности. Помимо сказанного, полученные результаты могут указывать на существенное влияние растворителя. В качестве иллюстрации влияния растворителя можно привести данные по измерениям основности 7-оксабицикло[2.2.1]гептана [11]. В водной серной кислоте эфир обладает меньшей основностью, чем тетрагидрофуран, и сравним с тетрагидропираном, что является неожиданным результатом, поскольку угол связи СОС здесь сравним с углом той же связи в оксетане. Однако углеводородная «клетка», окружающая часть протонированного атома кислорода в оксониевом ионе, может эффективно предотвращать стабилизацию растворителем. Важно отметить, что измерения образования водородных связей и исследование образования комплекса с иодом в гептане показывают, что эфир (11) является лучшим донором, чем

гетрагидрофуран; в таких случаях следует предположить, что стабилизация комплекса растворителем имеет меньшее значение



(11)

Имеется достаточное количество данных [25, 33], свидетельствующих о том, что катионы металлов очень эффективно сольватируются эфирами и что строение ряда металлорганических производных в большей степени зависит от донорной способности эфирного растворителя, в котором они обычно получаются. Рассмотрение этого явления с позиции «принципа жестких и мягких кислот и оснований» [34] дает возможность предположить, что кислородсодержащие основания, обычно относящиеся к жестким, должны легко координироваться с жесткими кислотами, из которых в настоящем обсуждении особый интерес вызывают катионы щелочных и щелочноземельных металлов. Обширное гидратирование этих ионов в водных растворах находится, естественно, в прямом соответствии с «принципом», поэтому следует ожидать, что эфиры должны легко занимать координационную сферу ионов этих металлов и что должна существовать зависимость между координирующей способностью и структурой эфира. Комплексующее действие простых эфиров по отношению к ионам щелочных металлов находит наиболее полное выражение в макроциклических полиэфирах, которые обсуждаются в разд. 4.4.5.2, здесь же мы ограничимся рассмотрением простых циклических эфиров.

Растворение натрия и калия в некоторых эфирах приводит к образованию растворов голубого цвета, содержащих сольватированные катионы и сольватированные электроны, и, по-видимому, контролируется способностью растворителя стабилизовать катион [35]. Простые ациклические эфиры, тетрагидропиран, 1,4-диоксан и оксетан в этой реакции неэффективны, однако тетрагидрофуран уже умеренно эффективен. Следует отметить, что 2-метоксиметилтетрагидрофуран, содержащий дополнительный центр координации, приводящий к возможности хелатирования ионов, является для такой реакции особенно подходящим растворителем, равно как и 2,5,8,11-тетраметил-1,4,7,10-тетраоксациклододекан. Сходным образом, тетрагидрофуран демонстрирует существенно большую способность сольватировать ионы натрия по сравнению с диэтиловым эфиром в реакции [36] между натрием и нафталином с получением дигидронафтилида натрия ($Na^+C_{10}H_8^{\bullet-}$).

Некоторые наиболее существенные данные по относительной сольватирующей способности циклических эфиров по отношению к ионам щелочных металлов получены при исследовании [37] тесных и разделенных растворителем ионных пар. Из результатов

измерения УФ-спектров 9-флуоренниллития во многих эфирных растворителях сделано заключение, что доля разделенных растворителем ионных пар и, следовательно, предполагаемая степень сольватации катиона находятся в тесной связи с основностью атома кислорода, определенной по образованию водородных связей, калориметрией и по данным изучения комплексирования с иодом. Найдено, однако, что оксепан проявляет меньшую, по сравнению с тетрагидрофураном, эффективность при разделении ионов, что находится в противоречии с данными о его большей основности по сравнению с тетрагидрофураном, полученными на основании измерений pK_a [24]. Сольватирующая способность 2-метоксиметилтетрагидрофурана оказалась намного выше, чем у тетрагидрофурана, что лишний раз иллюстрирует важность хелатирования при взаимодействиях эфир — ион. Однако два атома кислорода в одном цикле уже не так эффективны: 1,4-диоксан проявляет при разделении ионов меньшую эффективность, чем тетрагидрофуран. В этих взаимодействиях важны и стерические эффекты; 2-метил- и 2,5-диметилтетрагидрофуран характеризуются худшими сольватирующими качествами, чем собственно тетрагидрофуран.

В металлорганической химии уже давно отмечены достоинства замены во многих реакциях диэтилового эфира на тетрагидрофуран. Например, винильные реагенты Гриньяра легко можно получить в тетрагидрофуране, тогда как в диэтиловом эфире реакция их получения обычно не проходит или протекает неудовлетворительно [38]. Аналогичным образом, различные реакции простых алкиллитиевых соединений протекают в тетрагидрофуране быстрее, чем в диэтиловом эфире; следует отметить, что в этих двух растворителях реакции могут протекать различными путями. Повышение нуклеофильного характера карбаниона в случае координации лития с сильным донором, сопровождаемое понижением степени агрегации [38] металлорганического соединения, является, по-видимому, причиной изменения реакционной способности с изменением растворителя.

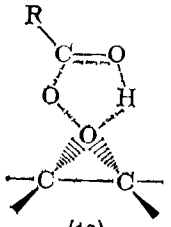
Хотя структура реагентов Гриньяра в растворе служит предметом многочисленных дискуссий [39], представляется вероятным, что реагенты, полученные из алкилбромидов или алкилиодидов в диэтиловом эфире при концентрациях 0,5—1 *М* или из алкилхлоридов в диэтиловом эфире при любых концентрациях, представляют собой димеры. Однако в тетрагидрофуране в широких пределах концентраций реагенты Гриньяра, полученные из алкилбромидов и алкилиодидов, являются мономерами даже при концентрациях 2 *М*. Эти различия предположительно являются результатом более основного характера тетрагидрофурана, что делает его способным вытеснять атом галогена из координационных положений вокруг атома металла с большей эффективностью, чем слабоосновной диэтиловый эфир, с которым атом галогена способен довольно успешно конкурировать.

4.4.4. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ОДИН АТОМ КИСЛОРОДА В КОЛЬЦЕ

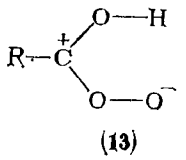
В разделе, посвященном циклическим эфирам, написанном Гриттером [40], перечислены ранние обзоры по химии различных представителей этой серии соединений. Позднее появились обсуждение синтеза оксиранов [41], реакций оксиранов [42] и углеводных оксиранов [43], а также монография, посвященная гетероциклическим соединениям, содержащим кислород и серу [44]. В данном разделе будет проведен краткий общий обзор синтеза и реакций моноциклических эфиров, причем особое внимание будет уделено некоторым новейшим достижениям.

4.4.4.1. Синтез оксиранов

Вероятно, наиболее широко используемым методом лабораторного синтеза оксиранов служит окисление алкенов перкислотами. Высокая стереоселективность реакции присоединения указывает на механизм, включающий образование циклического переходного состояния, такого как (**12**), что находится в соответствии также и с тем фактом, что перкислоты в растворе существуют в виде мономерных, связанных внутримолекулярными водородными связями частиц. Основные растворители понижают скорость образования оксиранов *, однако в растворителях с незначительными донорными свойствами скорости реакции находятся в соответствии с их диэлектрическими постоянными, причем эту зависимость следует ожидать для тех реакций, где переходное состояние более полярно, чем реагирующие вещества. Был предложен и альтернативный механизм, включающий 1,3-диполярное присоединение диполярного таутомера перкислоты, такого как (**13**), к алкену, однако в его пользу пока не получено достаточно убедительных свидетельств.



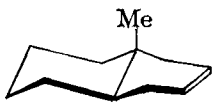
(**12**)



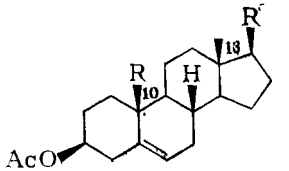
(**13**)

* Термин «эпоксидирование» обычно используется для обозначения процесса образования оксиранов, однако принимая во внимание тот факт, что класс трехчленных гетероциклов называют оксиранами, а не эпоксидами, вряд ли стоит продолжать использовать термин «эпоксидирование». Если же требуется применить слово, описывающее синтетическую стадию, то логично вводить понятие «оксиранирование».

Факторы, контролирующие стереохимию синтеза оксиранов, обобщены в прекрасном обзоре Берти [41]. В соединениях, не имеющих полярных групп, при контроле направления присоединения перкислот к алкенам очень важными являются стерические факторы. Это, вероятно, наиболее ярко можно показать на примере молекул, обладающих, хотя бы частично, конформационной жесткостью, как в случае некоторых полициклических алкенов, где часто может быть определено стерически наиболее благоприятное направление подхода реагента. Так, при реакции с *п*-нитропербензойной кислотой циклоалкен (**14**) дает исключительно оксиран, образующийся в результате *транс*-атаки по отношению к метильной группе [45]. Однако на преимущественное направление присоединения могут оказывать влияние и факторы, более тонкие, чем простое стерическое затруднение для реагента. Стерическое затруднение, вызывамое аксиальными метильными группами при С-10 и С-13 углеродного скелета холестана, часто используют для объяснения преимущественной α-атаки, которая наблюдается в реакциях некоторых его производных. Так, обработка ацетата холестерина (**15**) перкислотами дает [46] α- и β-5,6-оксиды в соотношении приблизительно 7 : 3. Однако оксиранирование родственного 19-норандростенового производного (**16**), где нет одной из аксиальных метильных групп, присутствующих в (**15**), демонстрирует гораздо большую стереоселективность для α-атаки [47]. Объяснение этих результатов [41] основано на предположении, что α-атака Δ^5-соединений преобладает как при наличии, так и при отсутствии метильной группы при С-10, и поскольку взаимодействия *син*-диаксиального типа между метильной группой при С-10 и Н при С-8 сильнее в α-, чем в β-оксидном производном (**15**), наличие аксиальной метильной группы при С-10 уменьшает преобладание образования α-оксида.



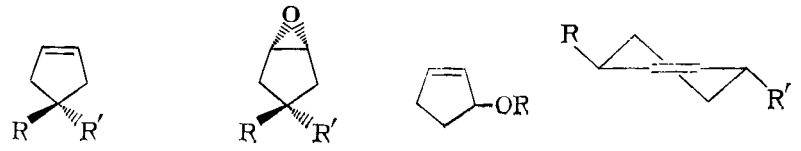
(**14**)



(**15**) R = Me, R′ = C_8H_{17}
(**16**) R = H, R′ = OAc

Контролирующее действие алкильных групп при образовании оксиранов из моноциклических алкенов можно проиллюстрировать реакцией 4-метилциклопентена (**17**) с перлауриновой кислотой в циклопентане или ацетонитриле, которая приводит к получению [48] смеси *транс*- и *цис*-оксидов (**18**) и (**19**) соответственно в соотношении приблизительно 3 : 1. Очевидное отсутствие влияния растворителя предполагает, что направляющее влияние по своей природе является стерическим, а не полярным. В случае 4-циано-

циклопентена (**20**) образование оксирана в циклопентане идет путем *транс*-атаки с чистотой 95%, несмотря на меньший размер цианогруппы, однако в ацетонитриле та же реакция дает продукт *транс*-атаки с чистотой лишь 76%. Эти результаты с большой убедительностью свидетельствуют в пользу того, что направляющее действие цианогруппы в значительной степени имеет полярную природу. При окислении 4-метил-4-циано- и 4-изопропил-4-цианоциклопентенов (**21**) и (**22**) соответственно, в циклопентане доминирует направляющее действие цианогруппы, и только при реакции (**22**) в ацетонитриле преобладает направляющее действие 4-алкильной группы, приводящее к 74% атаки по *транс*-направлению относительно алкильного заместителя.



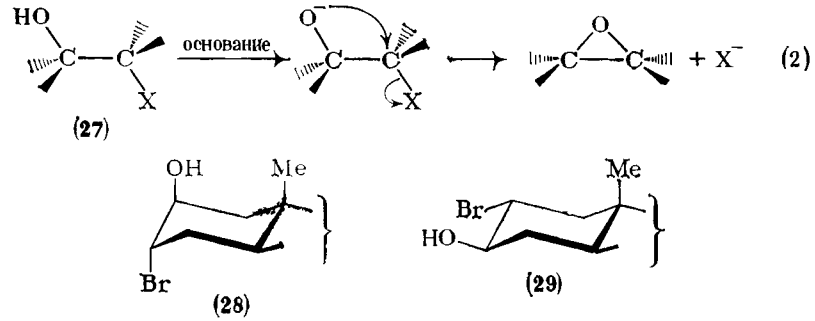
(**17**) R = Me, R′ = H (**18**) R = Me, R′ = H (**23**) R = H (**25**) R = CMe_3, R′ = H
(**20**) R = CN, R′ = H (**19**) R = H, R′ = Me (**24**) R = Me (**26**) R = $CHMe_2$, R′ = Me
(**21**) R = CN, R′ = Me
(**22**) R = CN, R′ = $CHMe_2$

Направляющее действие другого происхождения может быть вызвано ассоциацией реагента с заместителем, например с гидроксильной группой, различными способами. В качестве иллюстрации можно привести окисление циклопентен-2-ола-1 (**23**), который при взаимодействии с перкислотой в циклопентане или ацетонитриле дает *цис*-оксид с выходом 90% и 79% соответственно [48]. Однако в диэтиловом эфире или метаноле получаются существенно большие количества *транс*-оксида, возможно в силу тенденции гидроксильной группы в (**23**) образовывать водородную связь с растворителем вместо перкислоты. В случае 3-метоксициклопентена (**24**) невозможно действие механизма хелатирования, и при обработке перкислотой в циклопентане образуется 92% *транс*-оксида.

Ход образования оксиранов из алкилзамещенных циклогексенов можно понять, если учесть, что соотношение продуктов часто удается объяснить с точки зрения стерических свойств и конформации основного состояния [49]. Например, 3-*трет*-бутилциклогексен (**25**), дающий *транс*- и *цис*-оксиды в соотношении примерно 9 : 1 [50], предположительно принимает конформацию полукресла, где алкильная группа занимает псевдоэкваториальное положение, что приводит к частичному экранированию двойной связи по отношению к *цис*-атаке относительно алкильного заместителя. В случае *транс*-3-изопропил-6-метилциклогексена (**26**) преобладание

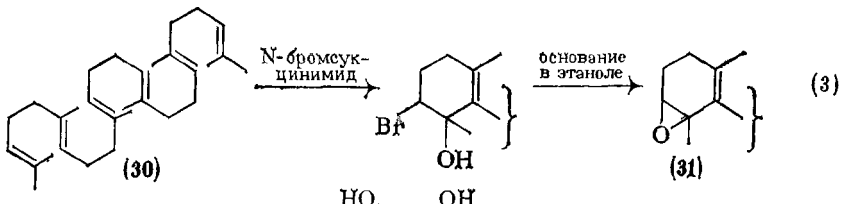
цис-атаки относительно метильной группы [51] легко понять при рассмотрении относительных стерических затруднений, создаваемых двумя алкильными группами. Однако другие реакции со сходными субстратами не всегда удается объяснить столь же легко, например реакцию с 1,6-диметилциклогексеном, который подвергается атаке в *цис*-положение относительно аллильной метильной группы, поэтому для разумного объяснения наблюдаемой стереоселективности приходится принимать во внимание и другие факторы, такие как торсионное напряжение в переходном состоянии [52].

Второй важный метод синтеза оксиранов включает реакцию 1,3-элиминирования из спирта, содержащего уходящую группу в α-положении, и может быть суммарно изображен в виде последовательности, приведенной на схеме (2). Группа X в (**27**) чаще всего галоген, однако может быть также и алкил- или арилсульфонилокси- (RSO_2O), триалкиламмонийной (R_3N^+), диалкилсульфониевой (R_2S^+), диазониевой (N_2^+) или любой другой группой, способной легко уходить с электронной парой связи C—X. Стереоэлектронное требование к таким реакциям сводится к тому, что четыре участвующих центра должны быть способны принимать *анти*-копланарное расположение. Легкость, с которой молекула достигает такого расположения групп, находит свое отражение при образовании оксиранов. Так, при стандартных основных условиях, для реакции 3α-бром-5α-холестанола-2β (**28**) и 2α-бром-5α-холестанола-3β (**29**) требуется менее 30 с и 24 ч соответственно для 70% превращения в 2β, 3β-эпокси-5α-холестан [53]. Если группы OH и X в (**27**) находятся в пяти- или шестичленном цикле в *цис*-положении, то обработка основанием обычно приводит к протеканию альтернативной реакции, например к дегидрогалогенированию при X = Hal, или к гидролизу сложного эфира, если X представляет собой сульфонилоксигруппу.

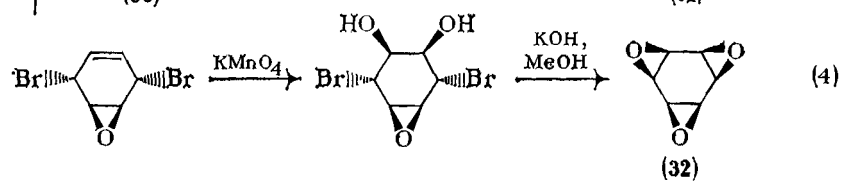


Расположение функциональных групп в предшественнике оксирана (**27**) на схеме (2) может быть достигнуто различными путями. Особенно удачным путем получения бромгидринов

(27, X = Br) является реакция N-бромсукцинимида с алкенами в водных органических растворителях; частным элегантным применением этого реагента служит синтез [54]— в рацемической форме — важного биосинтетического интермедиата 2,3-оксида скваленa (31) путем исключительно селективной реакции со скваленом (30), как показано на схеме (3).



(3)



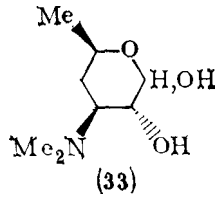
(4)

Галогенгидринный метод был использован в синтезе [55] *син*-бензолтриоксида (32) [по схеме (4)], соединения с удивительно высокой температурой плавления (242 °С) и стабильностью. Превращение (32) в *цис,цис,цис*-1,4,7-триоксациклононатриен происходит только при нагревании до 200 °С.

Синтез оксиранов с использованием сульфонилоксипроизводных [схема (2), X = RSO_2O] находит особенно широкое применение в случае полигидроксисоединений, например углеводов [43], вследствие практической возможности моносульфонилирования вицинальных диолов, наиболее эффективного при использовании затрудненных сульфонилхлоридов. Интересным вариантом этого метода, позволяющим избежать выделения промежуточных моноэфиров, является реакция динатриевой соли вицинального диола с 1 моль-экв *п*-толуолсульфохлорида. Аналогичный результат получен при обработке вицинальных дисульфонатов основанием; в этом случае одна из сложноэфирных групп должна преимущественно подвергаться разрыву связи S—O.

Вицинальные аминоспирты являются удобным синтетическими предшественниками оксиранов, поскольку аминогруппа может быть превращена в уходящую группу. Так, обработка алкилгалогенидом позволяет получить четвертичное основание по атому азота, а пиролиз четвертичного гидроксида аммония, полученного путем ионного обмена иона галогенида на ион гидроксида, может привести к образованию оксирана, если стерические затруднения не препятствуют образованию антикопланарного переходного состояния. Стерические требования при образовании оксиранов могут дать метод определения относительных конфигураций при

смежных атомах углерода, несущих амино- или гидроксильные группы, если атомы углерода при этом входят в состав цикла. Так, тот факт, что дезозамин (33) может быть превращен в 2,3-ангидросахар с использованием методики, очень схожей с описанной выше для аминоспиртов, позволяет установить *транс*-ориентацию заместителей при С-2 и С-3 [56].

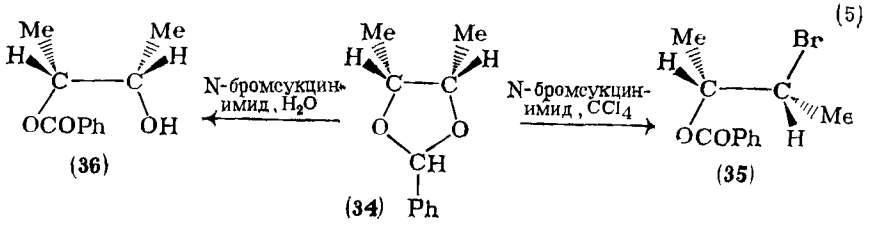


(33)

В отличие от других методов образования оксиранов, включающих 1,3-элиминирование, дезаминирование α-аминоспиртов под действием азотистой кислоты, которое можно рассматривать как проходящее в соответствии со схемой (2), в (27) X = N_2^+, обычно протекает успешно только тогда, когда в основном конформационном состоянии группы занимают антиперипланарное положение. В реакциях дезаминирования стадии образования продукта обладают скоростями большими или сравнимыми со скоростями инверсии конформации [57]; в тех случаях, когда для образования оксирана необходимо изменение конформации, позволяющее получить требуемое переходное состояние, реакция будет протекать альтернативными путями.

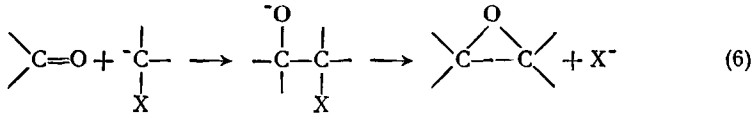
Удобный метод синтеза оксиранов из вицинальных диолов основан на реакции бензилиденовых ацеталей последних с N-бромсукцинимидом. Например, реакция бензилиденового ацеталя *эритро*-бутандиола-2,3 (34) с N-бромсукцинимидом в тетрахлориде углерода [схема (5)] дает эфир бромгидрина (35), который при обработке основанием дает *цис*-2,3-эпоксибутан [58]. Реакция того же ацеталя с N-бромсукцинимидом в воде дает монобензоат (36) исходного диола, который последовательным *п*-толуолсульфонированием и обработкой основанием может быть превращен в *транс*-2,3-эпоксибутан. Поскольку в циклических системах *цис*-1,2-диолы легко образуют бензилиденовые ацетали, реакция в тетрахлориде углерода, приводящая к эпоксидам, должна прекрасно дополнять более обычные методы получения оксиранов из вицинальных диолов циклических соединений, что, как правило, требует *транс*-расположения гидроксильных групп. Простой синтез оксиранов из циклических *транс*-вицинальных диолов включает нагревание последних с диметилацеталем N,N-диметилформамида [59]; *транс*-циклогександиол-1,2 дает циклогексеноксид с выходом 88%, а 5α,6β-дигидроксихолестан дает 5α,6α-эпоксихолестан с выходом 80% По-видимому, реакция протекает через образование циклического ацеталя, получающегося из реакционных партнеров путем

простого ацетального обмена; в случае *цис*-циклогександиола-1,2 циклический ацеталь не подвергается разложению в оксиран.

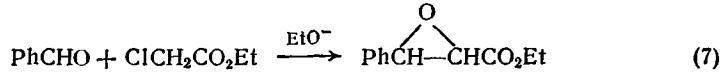


(5)

Последние методы синтеза оксиранов, которые будут здесь рассмотрены, заключаются в создании фрагмента (27) или его ионизованного эквивалента [схема (2)] путем образования связи C—C, как показано на схеме (6). Наиболее общепринятой из этих методик является реакция Дарзана [4], которая представляет собой реакцию карбонилсодержащего соединения с карбанионом, получаемым из галогенметиленового производного [схема (6), X=Hal]. Необходимость образования карбаниона налагает некоторые ограничения на потенциально возможные галогенсодержащие соединения, однако для этой реакции подходят α-галогенкарбонильные производные. Типичная реакция этого типа показана в уравнении (7), где в результате взаимодействия бензальдегида и этилхлорацетата образуется этил(2,3-эпокси-3-фенилпропионат), представитель класса соединений, часто называемых «глицидными эфирами». Продукт такой реакции может существовать в *цис*- и *транс*-формах, и для данного карбонильного компонента получаемое соотношение изомеров может зависеть от основания, использованного галогенпроизводного и растворителя. Факторы, влияющие на соотношение *цис*/*транс*-изомеров, подробно обсуждены в обзоре Берти [41].

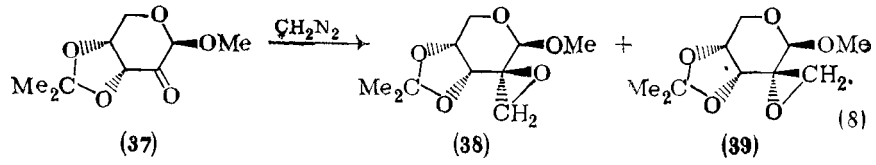


(6)



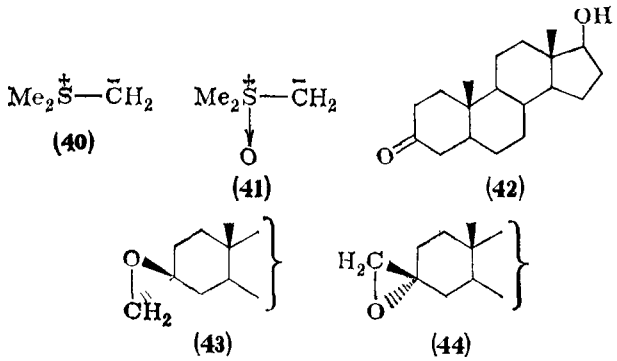
(7)

Роль карбаниона на схеме (6) может выполняться диазоалканами $RCHN_2$, которые в двух своих канонических формах несут формальный отрицательный заряд на атоме углерода, связанном с атомом азота. Интермедиат, получаемый после нуклеофильной атаки [схема (6), $X=N_2^+$], может реагировать далее путем внутренней нуклеофильной атаки кислорода с образованием оксирана. Альтернативным образом, в результате сдвига 1,2-связи могут получаться гомологичные карбонильные соединения. Интересно отметить, что сходный альтернативный путь образования связей наблюдается при дезаминировании вицинальных аминоспиртов под действием азотистой кислоты, реакции, которую можно рассматривать как протекающую через сходный интермедиат. Образованию оксиранов способствует наличие заместителей, оттягивающих электроны, в α-положении к карбонильной группе; этим можно отчасти объяснить высокий выход (98%) смеси оксиранов (38) и (39), получаемой при реакции [60] кетосахара (37) с диазометаном [уравнение (8)]. Продукт (39) с *рибо*-конфигурацией преобладает и при гидролизе дает разветвленный сахар *D*-гамамелозу.



(37) (38) (39) (8)

Разработан также исключительно полезный синтез оксиранов [61], основанный на реакции карбонильных соединений с некоторыми илидами серы, из которых чаще всего используется диметилсульфонийметилид (40) и диметилоксисульфонийметилид (41). Механизм образования оксиранов с использованием этих реагентов отвечает схеме (6) при $X=\overset{+}{S}$— или —$\overset{+}{S}O$—. Илиды до некоторой степени дополняют друг друга в синтезах, поскольку они проявляют различную стереоселективность; (40) обычно атакует карбонильную группу с ее более затрудненной стороны, тогда как для (41) характерно обратное. Реакция дигидротестостерона (42) с (40) дает [62] смесь оксиранов (43) и (44) в соотношении 2 : 1, тогда как реакция (42)] с (41) дает исключительно оксиран (44).



(40) (41) (42) (43) (44)

Наконец, в качестве последнего синтетического метода отметим каталитическое окисление кислородом воздуха, которое является

самым важным промышленным процессом получения самого оксирана и может быть использовано также для получения других относительно простых оксиранов, например пропеноксида и трифторхлорэтиленоксида. Получение этиленоксида обычно проводят над нанесенным серебряным катализатором при 260—390 °С. Окисление кислородом воздуха можно также проводить и в жидкой фазе.

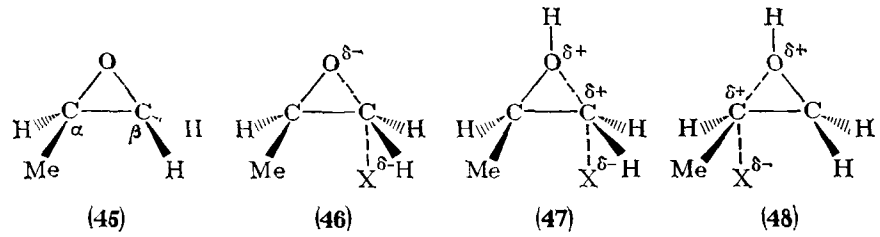
4.4.4.2. Реакции оксиранов

Химия оксиранов практически полностью посвящена проблемам расщепления напряженного трехчленного цикла, как показано на схеме (9). Реакции этих соединений обсуждаются в трех исключительно подробных обзорах [4, 42, 63], один из которых [42] посвящен главным образом стереоселективности расщепления оксиранов. Имеются также сводки литературы по химии оксирановых производных альдоз [43] и стероидов [64].

$$RR'C(O)CR''R''' + HX \longrightarrow RR'(OH)C{-}CXR''R''' + RR'XC{-}C(OH)R''R''' \quad (9)$$

Реакции расщепления цикла могут протекать в нейтральных, кислых и основных условиях. Легкость их протекания находится в противоречии с относительной стабильностью, особенно в некислых условиях, высших гомологов тетрагидрофурана и тетрагидропирана и ациклических простых эфиров. Наблюдаемая региоселективность реакций расщепления цикла несимметрично замещенных оксиранов зависит от стерических, полярных и резонансных факторов. Хотя вряд ли благоразумно делать широкие обобщения по поводу преимущественного направления раскрытия цикла, все же представляется возможным выделить некоторые типичные примеры реакционной способности и использовать их для объяснения взаимодействия различных эффектов заместителей [63].

В случае моноалкилзамещенных оксиранов, например 2-метилоксирана (**45**), который показан в (*R*)-энантиомерной форме, такие основные реагенты, как метоксид натрия или аммиак, приводят к преимущественному образованию продуктов нуклеофильной атаки по C_β, иными словами, по наименее замещенному атому углерода. В таких реакциях атом кислорода в переходном состоянии не протонирован, как показано в формуле (**46**), и наибольшее значение, вероятно, имеют стерические факторы. Реакцию можно рассматривать как в большей степени обладающую S_N2-характером, хотя в (**46**) разрыв связи приобретает большее значение по сравнению с обычным переходным состоянием в реакциях, протекающих по механизму S_N2 в силу напряжения, свойственного трехчленному кольцу. Сходная ситуация имеет место и в случае раскрытия цикла в нейтральных условиях [65].



(**45**) (**46**) (**47**) (**48**)

В кислых условиях, по сравнению с основными, большая доля атаки в (**45**) приходится на C_α, хотя во многих случаях было отмечено сохранение преимущественной атаки по C_β. Кинетические исследования [65] и рассмотрение соотношений продуктов [63] показывают, что в кислой среде реакция в основном протекает путем нуклеофильной атаки на протонированный оксиран. В переходных состояниях для атаки по C_β и C_α [(**47**) и (**48**) соответственно] расщепление связи прогрессирует в большей степени, чем в (**46**), в результате чего атом углерода в реакционном центре частично приобретает характер карбениевого иона. Алкильная группа способна стабилизовать этот частичный положительный заряд в (**48**), однако оказывает небольшое влияние в случае (**47**). Следовательно, стерической невыгодности атаки по C_α противостоит индуктивный эффект метильной группы, понижающий энергию переходного состояния (**48**) по сравнению с (**47**). Можно ожидать, что увеличение нуклеофильности нуклеофила будет влиять на соотношение продуктов за счет преимущественной β-атаки, поскольку образование связи должно иметь большее значение для (**47**), чем для (**48**). Реакция (**45**) с галогенводородными кислотами поддерживает эту концепцию, а некоторые отклонения в соотношении продуктов можно объяснить, хотя бы частично, различиями в относительных размерах галогенид-ионов.

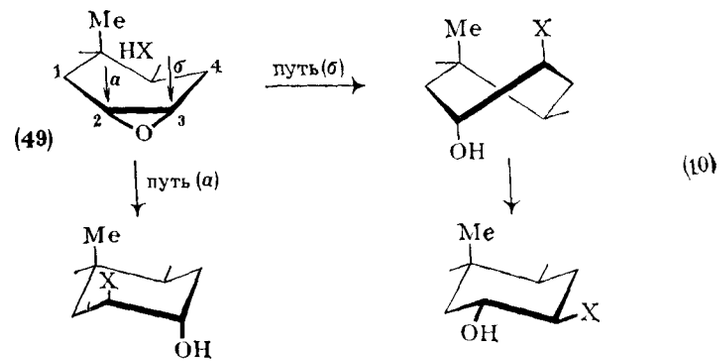
В соответствии с изложенными выше механистическими концепциями находятся и те факты, что наличие в оксиране электроноакцепторной группы, не вступающей в сопряжение, например трифторметильной группы, ингибирует реакцию по тому атому углерода, к которому она присоединена [63]. При наличии заместителя, способного делокализовать заряд на соседние атомы за счет резонансного взаимодействия, нуклеофильной атаке благоприятствуют как нейтральные, так и основные условия, однако в еще большей степени — кислые условия, причем эта атака направлена по тому атому, к которому присоединен заместитель. Так, реакция 2-фенилоксирана с метанолом, катализируемая серной кислотой, дает в качестве главного продукта 2-метокси-2-фенилэтанол. Однако в отличие от приведенных выше обобщений 2-фенилоксиран преимущественно атакуется метоксид-анионом по первичному положению; из этого становится ясным, что стерические эффекты объемистых заместителей в кольце оксирана могут

определять реакционную способность даже в тех случаях, когда возможно сопряжение. Объем нуклеофила также служит фактором, влияющим на региоселективность расщепления колец оксиранов.

Как можно предположить, исходя из рассмотрения механизмов, реакции раскрытия цикла в щелочных или нейтральных условиях приводят к обращению конфигурации у атома углерода, подвергшегося атаке; это справедливо также и для многих реакций, катализируемых кислотами. Однако растворитель также может играть важную роль в определении стереохимического результата реакции. Обработка (+)-(R)-2-фенилоксирана хлоридом водорода в хлороформе дает [66] 2-фенил-2-хлорэтанол с преимущественным обращением при С-2, тогда как реакция в сухих эфирах приводит к 2-фенил-2-хлорпроизводному, где конфигурация при С-2 в основном сохранена. В последнем случае, в качестве интермедиата, по-видимому, выступает сольватированная ионная пара.

Рассмотренные выше реакции соответствуют оксиранам, происходящим из ациклических систем, где конформационная гибкость позволяет проводить реакции, которые невозможны для жестких циклических представителей таких соединений. Еще на заре конформационного анализа было признано, что оксираны на шестичленных циклах подвержены особым напряжениям, которые контролируют направление реакций раскрытия цикла в таких системах [67]. Эпоксистероиды играют особенно важную роль в нашем понимании этой области стереохимии. Рассмотрение реакции 2α,3α-эпокси-5α-холестана (**49**) [по схеме (10)] с реагентами типа HX позволяет проиллюстрировать важные конформационные аспекты реакций раскрытия цикла в оксирановых производных соединений с шестичленным циклом. Исходя из того, что наиболее благоприятное переходное состояние для раскрытия цикла должно содержать атомы X, C-2, C-3 и O максимально близко к антикопланарному расположению, нуклеофильная атака по C-2 [путь (а)] по аксиальному направлению позволяет шестичленному циклу гладко и прямо превращаться в форму кресла, проводя к диаксиальной ориентации лигандов OH и X. Этот путь реакции энергетически выгоднее пути (б), в котором сходная атака по C-3 прямо приводит к конформации твист-ванны; последняя может далее превращаться в более выгодную форму кресла, где заместители OH и X имеют экваториальную ориентацию. Так, экспериментальные данные, показывающие, что эпоксистероиды характеризуются региоселективностью реакций раскрытия цикла и что основные продукты при этом обладают диаксиально расположенными новыми группами, находят себе простое объяснение. Отклонения от такого хода реакции могут иметь место в тех случаях, когда раскрытие цикла проходит в две стадии, а не путем согласованного процесса,

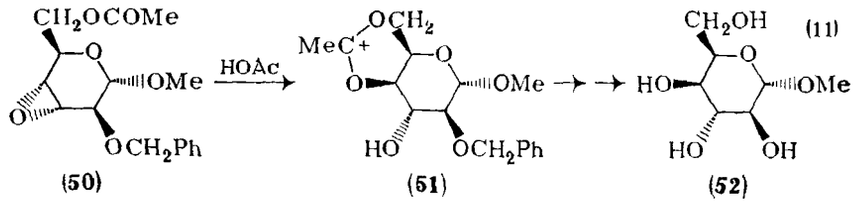
а также тогда, когда кольцо, содержащее эпоксид, имеет конформацию, отличную от конформации полукресла.



(10)

Расщепление оксиранов, полученных из соединений с гибким шестичленным циклом, является несколько более сложным процессом, чем раскрытие стероидных оксиранов. Однако течение этих реакций в общем может быть понято [42] на основании требования антипараллельной атаки нуклеофила по аксиальному направлению и оценки относительных энергий переходных состояний для различных возможностей раскрытия цикла.

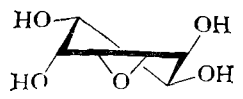
Оксираны, содержащие подходящим образом расположенные заместители, могут подвергаться внутримолекулярной нуклеофильной атаке по трехчленному циклу [42]. В качестве примера можно привести образования производного идозы (**52**) при гидролизе ангидральтрозида (**50**) уксусной кислотой с последующим удалением защитной группы [схема (11)]. Это превращение скорее всего включает соучастие соседней ацилоксигруппы при C-6 путем внутримолекулярной атаки карбонильного атома кислорода по ближайшему атому углерода оксирана с образованием ацетоксониевого иона (**51**).

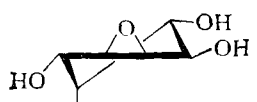


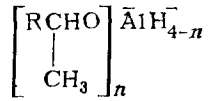
(11)

Если внутримолекулярная атака оксирана осуществляется оксианионом, находящимся у соседнего с трехчленным циклом

атома углерода, возможен феномен миграции оксирана. Особенно показательным примером могут служить оксираны инозита (53) и (54), которые взаимопревращаются в подходящих щелочных условиях с образованием равновесной смеси с соотношением (53):(54), равным 1:9 [68]. Преобладание в равновесии (54) находится в соответствии с конформационными представлениями; (53) обладает двумя псевдоаксиальными группами, тогда как (54) имеет только одну аксиальную группу.


(53)

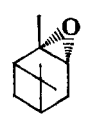

(54)

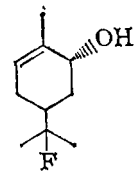

(55)

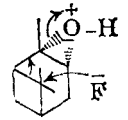
Восстановление оксиранов алюмогидридом лития в общем рассматривается как бимолекулярная атака алюмогидрид-аниона, и, с точки зрения механизма, оно должно быть похожим на другие нуклеофильные реакции оксиранов. Если гидрид присутствует не в избытке, то в ходе восстановления моноалкилоксирана будут образовываться восстанавливающие соединения, такие как (55), которые далее будут действовать в качестве восстанавливающих агентов. Стерический объем соединений (55) увеличивается с увеличением n, в результате чего для различных соединений такого типа следует ожидать различий в региоселективности; это действительно было отмечено. Восстановление 3,4-эпоксибутена-1 действием 2,1 и 0,26 моль-экв алюмогидрида лития дает соответственно 30% и 17% продуктов атаки по вторичным положениям [69].

Хотя при восстановлении оксиранов алюмогидридом лития обычно преобладает атака комплексного гидрида по наименее замещенной стороне цикла, восстановление реагентом алюмогидрид лития — хлорид алюминия в некоторых случаях приводит к обратному результату, т. е. атака происходит по наиболее замещенному атому углерода. Однако в последнем случае наблюдаемая региоселективность является результатом гидридного сдвига, дающего карбонильный интермедиат, который далее восстанавливается в спирт [70].

Окисление оксиранов в α-гидроксикетоны можно осуществить путем нагревания их с диметилсульфоксидом в присутствии эфирата трифторида бора [71]. Как 2α,3α-эпокси-, так и 2β,3β-эпокси-5α-холестан дают при этом 5α-холестанол-3β-он-2; в качестве минорных побочных продуктов получаются 2,3-дион и 2β,3α-диол.


(56)

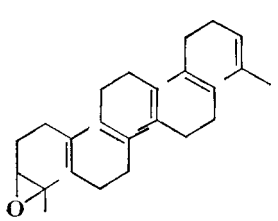

(57)


(58)

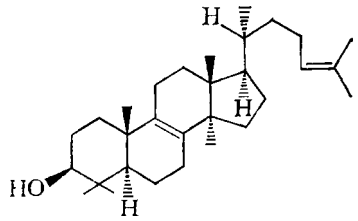
Как показано в уравнении (9), для некоторых оксиранов катализируемое кислотой расщепление цикла может происходить различными путями. В этих случаях для протонированного оксирана имеются альтернативные пути течения реакции, что обычно выражается во внутримолекулярной перегруппировке. Так, обработка α-пиненоксида (56) фторидом водорода в диэтиловом эфире дает [72] в качестве главного продукта фторспирт (57), образование которого в суммарном виде может быть представлено электронными сдвигами, показанными в (58) (полностью согласованная реакция здесь не подразумевается). Формолиз *цис*-циклооктеноксида представляет собой следующий интересный пример; омыление продукта реакции дает сложную смесь, содержащую *транс*-циклооктандиол-1,2 (5—19%), *цис*-циклооктандиол-1,4 (23—30%), циклооктен-3-ол-1 (11%) и циклооктен-4-ол-1 (4%) вместе с небольшими количествами других соединений [73]. Образование этих продуктов может быть интерпретировано путем механизма, в котором раскрытие цикла протонированного оксирана дает классический ион, сохраняющий до некоторой степени тетраэдрический характер. Он может либо подвергаться нуклеофильной атаке по центру образования карбениевого иона при С-2, либо, учитывая близость противоположных сторон цикла в некоторых конформациях соединений со средним размером кольца, подвергаться гидридному переносу от С-4 или С-6 на С-2. Степень протекания трансаннулярных реакций в значительной степени связана с растворителем и, по-видимому, зависит также от силы кислоты. Так, в трифторуксусной кислоте все продукты получаются путем трансаннулярных реакций, тогда как в уксусной кислоте, содержащей ацетат натрия, 76% выделенных продуктов составлял *транс*-диол-1,2 [74].

Возможно, наиболее важной реакцией расщепления оксиранового кольца, ведущей к перегруппировке, является ферментативная циклизация сквален-2,3-оксида (59), которая занимает ключевое положение [54] в биосинтетической последовательности, приводящей к получению стеринов через ланостерин (60). Хотя эта циклизация происходит при действии фермента, эксперименты с неферментативными циклизациями подтвердили общую тенденцию сквален-2,3-оксида к полициклизации. Следует, однако, подчеркнуть, что идентифицированные продукты не соответствуют

ланостериновому скелету, а обладают трициклическими структурами с пятичленным циклом С, что отражает, предположительно, использование в ходе неферментативной циклизации при образовании цикла С более стабильного третичного карбокатиона.

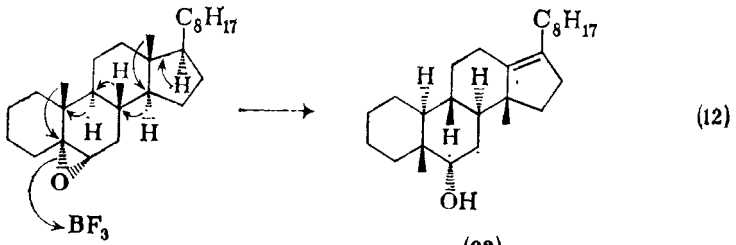


(59)



(60)

Химия стероидов дает много других примеров перегруппировок при реакциях расщепления цикла оксиранов [64, 75]. Возможная сложность этих процессов иллюстрируется обработкой 5α,6α-эпокси-5α-холестана (**61**) эфиратом трифторида бора, в результате чего образуются 5β-холестанон-6 (получающийся за счет стереоспецифической гидридной миграции от С-6 к С-5) и гидроксиалкен (**62**), являющийся продуктом «перегруппировки скелета», показанной сдвигами электронов в структуре (**61**) [схема (12)].



(61) (62) (12)

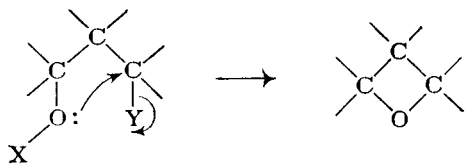
Ареноксиды, такие как бензолоксид, толуол-3,4-оксид и нафталин-1,2-оксид, предположительно являются возможными интермедиатами в метаболизме органических соединений. Особый интерес представляет так называемый NIH-сдвиг [76], в результате которого в ходе ферментативного гидроксилирования ароматического субстрата происходит внутримолекулярная миграция группы, замещаемой на гидроксильную группу, в соседнее положение ароматического кольца. Например, гидроксилирование 4-^{2}H-толуола микросомами печени кролика дает 4-гидрокситолуол, 56% которого включает дейтериевую метку по атому углерода, соседнему с несущим гидроксильную группу. Тот факт, что 4-^{2}H-толуол-3,4-оксид подвергается спонтанному или катализируемому NIH-сдвигу в степени, сравнимой с ферментативным

гидроксилированием [77], делает заслуживающей доверия идею, согласно которой ареноксиды являются интермедиатами в ферментативных превращениях такого типа.

Следует заметить, что оксираны находят важное промышленное применение в виде эпоксидных смол, которые представляют собой материалы, содержащие в среднем более одного оксиранового цикла на молекулу и способные в результате реакции по этим группам превращаться в полезные термореактивные смолы, обычно путем добавления сшивающего агента, например полиамина. Такие поперечно-сшитые, или «отвержденные», эпоксидные смолы обладают замечательной адгезией по отношению ко многим материалам, включая металлы, и характеризуются чрезвычайно большой вязкостью. Помимо использования их в качестве клеев, они применяются также для изоляции токонесущих деталей в электротехнике, в качестве покрытий и для получения слоистых материалов.

4.4.4.3. Синтез оксетанов

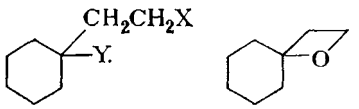
Образование четырехчленных циклов путем реакций замыкания цикла обычно проходит с бо́льшими затруднениями по сравнению с аналогичными реакциями, приводящими к образованию трех-, пяти- и шестичленных циклов. Качественно это можно истолковать с точки зрения конкуренции двух факторов — напряжения кольца в циклическом продукте и фактора вероятности. Первый из них, имеющий прямое отношение к энтальпии активации реакции циклизации, обычно уменьшается при переходе от трех- к шестичленному циклу, тогда как вероятность того, что два конца цепи будут находиться в достаточной близости для осуществления реакции, уменьшается с увеличением длины цепи, и это находит свое отражение в энтропии активации реакции циклизации. Комбинация этих двух факторов приводит к неблагоприятной ситуации при образовании четырехчленных циклов. Тем не менее большая часть синтезов оксетанов без использования фотохимических процессов протекает именно путем катализируемой основанием циклизации 1,3-дизамещенных соединений, как показано на схеме (13), где по меньшей мере один из двух заместителей представляет собой свободную или маскированную гидроксильную группу [5].



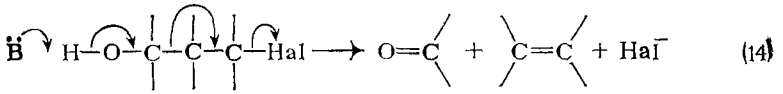
(63) (13)

В качестве субстратов для таких циклизаций чаще всего используют 3-галогеноспирты-1 (**63**, X = H, Y = Hal) и их ацильные эфиры (**63**, X = RCO, Y = Hal). Относительная затрудненность образования четырех- и трехчленных циклов была показана путем измерения констант скорости второго порядка для реакции ряда хлорспиртов в щелочном растворе; для гех 3-галогеноспиртов-1, которые преимущественно претерпевают внутримолекулярное замещение, константы скорости при 80 °С были примерно в сто раз меньше, чем константы для соответствующих 2-хлорспиртов-1 при 20 °С [78].

Замещение (**63**) алкильными группами может в значительной степени влиять на выход оксетана, получаемого в результате такой реакции замыкания цикла. Замещение по атому углерода, несущему гидроксильную группу, обычно ведет к увеличению выходов, однако замещение по любому из двух других атомов углерода приводит к противоположному эффекту. Увеличение стерических затруднений к внутримолекулярной атаке оксианионом может служить объяснением вредного влияния замещения по атому углерода, несущему атом галогена, и, по-видимому, это служит причиной того, что не существует примеров образования оксетанов путем замыкания кольца в результате замещения атома галогена в третичном центре. В связи с тем, что алкильные заместители могут оказывать противоположное влияние на легкость замыкания цикла в зависимости от места их присоединения, в ряде случаев необходима особая тщательность при выборе предшественника оксетана. Например, синтез спиросоединения (**66**) был осуществлен с выходом 55% при обработке 1-(2-хлорэтил)-циклогексанола-1 (**64**) основанием [79], однако в случае 2-(1-хлорциклогексил)этанола (**65**) образования оксетана не происходит, и субстрат подвергается исключительно дегидрогалогенированию.



(**64**) X = Cl, Y = OH (**66**)
(**65**) X = OH, Y = Cl



(14)

Замещение по центральному атому углерода в 1,3-галогеноспирте при реакции с основанием [уравнение (14)] благоприятствует 1,4-элиминированию (фрагментация по Гробу [80]), а не образованию оксетана. По степени благоприятствования 1,4-элиминированию в сравнении с внутримолекулярным замещением

заместители располагаются в порядке: Ph ≫ Me > Et, *н*-Bu > H; этот порядок параллелен термодинамической стабильности образующихся олефинов. На конкуренцию между альтернативными путями реакции значительное влияние оказывает растворитель; более ионизующая среда способствует элиминированию [81].

С точки зрения выхода значительные преимущества дает использование в качестве предшественников четырехчленных циклических систем сложных эфиров 1,3-галогеноспиртов по сравнению с собственно галогеноспиртами. Удобный синтез самого оксетана состоит в обработке пропандиола-1,3 хлоридом кальция и ацетилхлоридом с образованием 3-ацетокси-1-хлорпропана, который затем циклизуется при действии водного гидроксида калия [82]. Выход на последней стадии (43%) следует сравнить с выходом 20—25%, получаемым при обработке основанием 3-хлорпропанола-1 [83]. Причину более высоких выходов при использовании сложноэфирного метода объяснить довольно трудно, однако это может быть связано с образованием при атаке ионом гидроксида по карбонильной группе сложноэфирной функции интермедиата типа ортоэфира.

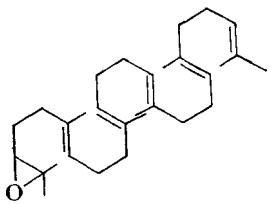
Оксетаны удобно получать также из 1,3-диолов, если одна из гидроксильных групп предварительно превращается в уходящую группу путем сульфонилирования с получением моносульфоната диола [схема (13), X = H, Y = OSO_2R]. Требование, необходимое для эффективного замыкания цикла и состоящее в том, чтобы из двух концевых атомов несущий гидроксильную группу был замещен в большей степени, к счастью, совместимо со стереоселективностью реакций моносульфонилирования диолов. Так, обработка холестандиола-3β,5α 1 моль-экв *п*-толуолсульфохлорида дает 3-сульфонат, который при реакции с *трет*-бутоксидом калия в *трет*-бутиловом спирте образует с выходом 55% 3α,5α-оксидохолестан вместе с 37% продукта 1,4-элиминирования [84].

Близкими к таким синтезам оксетанов являются взаимопревращения оксирановых и оксетановых циклических систем, наблюдающиеся для некоторых производных углеводов. Например, водная щелочь превращает метил-2,3-ангидро-β-*D*-рибофуранозид в метил-3,5-ангидро-β-*D*-ксилофуранозид. Реакция обратима; равновесие сдвинуто в пользу оксетана в соотношении примерно 20 : 1 [85].

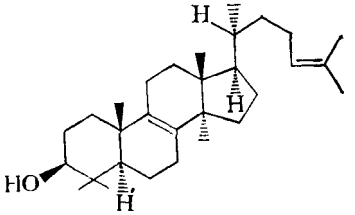
Катализируемая кислотами дегидратация 1,3-диолов не является общим методом синтеза оксетанов, поскольку в результате этого обычно образуются продукты перегруппировок и расщепления. Однако пиролиз циклических карбонатов 1,3-диолов при температуре около 200 °С в присутствии основного катализатора служит полезным препаративным методом получения оксетанов и является наилучшим для синтеза 3,3-диалкилоксетанов [5].

Другим важным путем получения оксетанов является фотохимическое циклоприсоединение альдегидов и кетонов к алкенам, часто называемое реакцией Патерно — Бюхи [86, 87]. В качестве

ланостериновому скелету, а обладают трициклическими структурами с пятичленным циклом С, что отражает, предположительно, использование в ходе неферментативной циклизации при образовании цикла С более стабильного третичного карбокатиона.

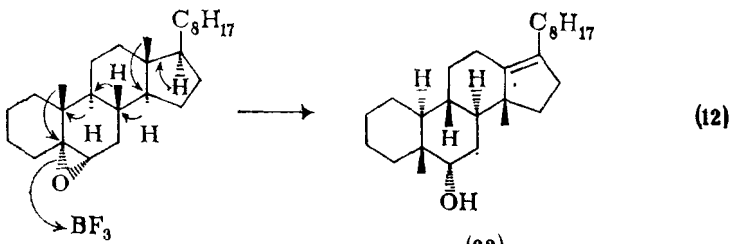


(59)



(60)

Химия стероидов дает много других примеров перегруппировок при реакциях расщепления цикла оксиранов [64, 75]. Возможная сложность этих процессов иллюстрируется обработкой 5α,6α-эпокси-5α-холестана (61) эфиратом трифторида бора, в результате чего образуются 5β-холестанон-6 (получающийся за счет стереоспецифической гидридной миграции от С-6 к С-5) и гидроксиалкен (62), являющийся продуктом «перегруппировки скелета», показанной сдвигами электронов в структуре (61) [схема (12)].



(61) (62)

(12)

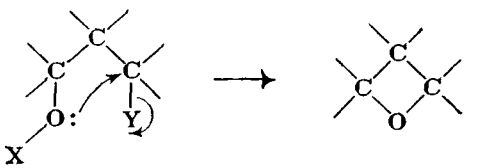
Ареноксиды, такие как бензолоксид, толуол-3,4-оксид и нафталин-1,2-оксид, предположительно являются возможными интермедиатами в метаболизме органических соединений. Особый интерес представляет так называемый NIH-сдвиг [76], в результате которого в ходе ферментативного гидроксилирования ароматического субстрата происходит внутримолекулярная миграция группы, замещаемой на гидроксильную группу, в соседнее положение ароматического кольца. Например, гидроксилирование 4-^{2}H-толуола микросомами печени кролика дает 4-гидрокситолуол, 56% которого включает дейтериевую метку по атому углерода, соседнему с несущим гидроксильную группу. Тот факт, что 4-^{2}H-толуол-3,4-оксид подвергается спонтанному или катализируемому NIH-сдвигу в степени, сравнимой с ферментативным

гидроксилированием [77], делает заслуживающей доверия идею, согласно которой ареноксиды являются интермедиатами в ферментативных превращениях такого типа.

Следует заметить, что оксираны находят важное промышленное применение в виде эпоксидных смол, которые представляют собой материалы, содержащие в среднем более одного оксиранового цикла на молекулу и способные в результате реакции по этим группам превращаться в полезные термореактивные смолы, обычно путем добавления сшивающего агента, например полиамина. Такие поперечно-сшитые, или «отвержденные», эпоксидные смолы обладают замечательной адгезией по отношению ко многим материалам, включая металлы, и характеризуются чрезвычайно большой вязкостью. Помимо использования их в качестве клеев, они применяются также для изоляции токонесущих деталей в электротехнике, в качестве покрытий и для получения слоистых материалов.

4.4.4.3. Синтез оксетанов

Образование четырехчленных циклов путем реакций замыкания цикла обычно проходит с бóльшими затруднениями по сравнению с аналогичными реакциями, приводящими к образованию трех-, пяти- и шестичленных циклов. Качественно это можно истолковать с точки зрения конкуренции двух факторов — напряжения кольца в циклическом продукте и фактора вероятности. Первый из них, имеющий прямое отношение к энтальпии активации реакции циклизации, обычно уменьшается при переходе от трех- к шестичленному циклу, тогда как вероятность того, что два конца цепи будут находиться в достаточной близости для осуществления реакции, уменьшается с увеличением длины цепи, и это находит свое отражение в энтропии активации реакции циклизации. Комбинация этих двух факторов приводит к неблагоприятной ситуации при образовании четырехчленных циклов. Тем не менее большая часть синтезов оксетанов без использования фотохимических процессов протекает именно путем катализируемой основанием циклизации 1,3-дизамещенных соединений, как показано на схеме (13), где по меньшей мере один из двух заместителей представляет собой свободную или маскированную гидроксильную группу [5].

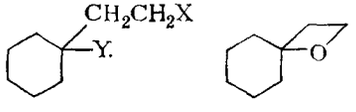


(63)

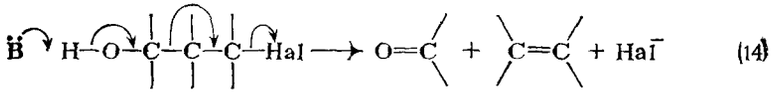
(13)

В качестве субстратов для таких циклизаций чаще всего используют 3-галогеноспирты-1 (**63**, X = H, Y = Hal) и их ацильные эфиры (**63**, X = RCO, Y = Hal). Относительная затрудненность образования четырех- и трехчленных циклов была показана путем измерения констант скорости второго порядка для реакции ряда хлорспиртов в щелочном растворе; для тех 3-галогеноспиртов-1, которые преимущественно претерпевают внутримолекулярное замещение, константы скорости при 80 °C были примерно в сто раз меньше, чем константы для соответствующих 2-хлорспиртов-1 при 20 °C [78].

Замещение (**63**) алкильными группами может в значительной степени влиять на выход оксетана, получаемого в результате такой реакции замыкания цикла. Замещение по атому углерода, несущему гидроксильную группу, обычно ведет к увеличению выходов, однако замещение по любому из двух других атомов углерода приводит к противоположному эффекту. Увеличение стерических затруднений к внутримолекулярной атаке оксианионом может служить объяснением вредного влияния замещения по атому углерода, несущему атом галогена, и, по-видимому, это служит причиной того, что не существует примеров образования оксетанов путем замыкания кольца в результате замещения атома галогена в третичном центре. В связи с тем, что алкильные заместители могут оказывать противоположное влияние на легкость замыкания цикла в зависимости от места их присоединения, в ряде случаев необходима особая тщательность при выборе предшественника оксетана. Например, синтез спиросоединения (**66**) был осуществлен с выходом 55% при обработке 1-(2-хлорэтил)-циклогексанола-1 (**64**) основанием [79], однако в случае 2-(1-хлорциклогексил)этанола (**65**) образования оксетана не происходит, и субстрат подвергается исключительно дегидрогалогенированию.



(**64**) X = Cl, Y = OH (**66**)
(**65**) X = OH, Y = Cl



(14)

Замещение по центральному атому углерода в 1,3-галогеноспирте при реакции с основанием [уравнение (14)] благоприятствует 1,4-элиминированию (фрагментация по Гробу [80]), а не образованию оксетана. По степени благоприятствования 1,4-элиминированию в сравнении с внутримолекулярным замещением заместители располагаются в порядке: Ph ≫ Me > Et, *н*-Bu > H; этот порядок параллелен термодинамической стабильности образующихся олефинов. На конкуренцию между альтернативными путями реакции значительное влияние оказывает растворитель; более ионизующая среда способствует элиминированию [81].

С точки зрения выхода значительные преимущества дает использование в качестве предшественников четырехчленных циклических систем сложных эфиров 1,3-галогеноспиртов по сравнению с собственно галогеноспиртами. Удобный синтез самого оксетана состоит в обработке пропандиола-1,3 хлоридом кальция и ацетилхлоридом с образованием 3-ацетокси-1-хлорпропана, который затем циклизуется при действии водного гидроксида калия [82]. Выход на последней стадии (43%) следует сравнить с выходом 20—25%, получаемым при обработке основанием 3-хлорпропанола-1 [83]. Причину более высоких выходов при использовании сложноэфирного метода объяснить довольно трудно, однако это может быть связано с образованием при атаке ионом гидроксида по карбонильной группе сложноэфирной функции интермедиата типа ортоэфира.

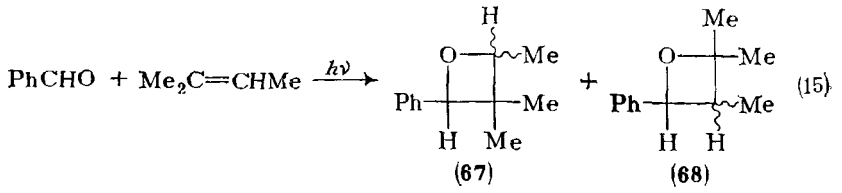
Оксетаны удобно получать также из 1,3-диолов, если одна из гидроксильных групп предварительно превращается в уходящую группу путем сульфонилирования с получением моносульфоната диола [схема (13), X = H, Y = OSO_2R]. Требование, необходимое для эффективного замыкания цикла и состоящее в том, чтобы из двух концевых атомов несущий гидроксильную группу был замещен в большей степени, к счастью, совместимо со стереоселективностью реакций моносульфонилирования диолов. Так, обработка холестандиола-3β,5α 1 моль-экв *п*-толуолсульфохлорида дает 3-сульфонат, который при реакции с *трет*-бутоксидом калия в *трет*-бутиловом спирте образует с выходом 55% 3α,5α-оксидохолестан вместе с 37% продукта 1,4-элиминирования [84].

Близкими к таким синтезам оксетанов являются взаимопревращения оксирановых и оксетановых циклических систем, наблюдающиеся для некоторых производных углеводов. Например, водная щелочь превращает метил-2,3-ангидро-β-*D*-рибофуранозид в метил-3,5-ангидро-β-*D*-ксилофуранозид. Реакция обратима; равновесие сдвинуто в пользу оксетана в соотношении примерно 20 : 1 [85].

Катализируемая кислотами дегидратация 1,3-диолов не является общим методом синтеза оксетанов, поскольку в результате этого обычно образуются продукты перегруппировок и расщепления. Однако пиролиз циклических карбонатов 1,3-диолов при температуре около 200 °C в присутствии основного катализатора служит полезным препаративным методом получения оксетанов и является наилучшим для синтеза 3,3-диалкилоксетанов [5].

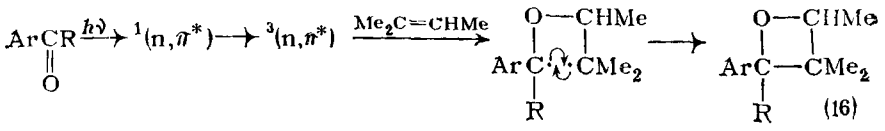
Другим важным путем получения оксетанов является фотохимическое циклоприсоединение альдегидов и кетонов к алкенам, часто называемое реакцией Патерно — Бюхи [86, 87]. В качестве

примера можно привести реакцию между бензальдегидом и 2-метилбутеном-2 [уравнение (15)], которая дает оксетаны (67) и (68) в соотношении 1,6 : 1 с общим выходом 64% [88]. При замене бензальдегида на ацетофенон циклоприсоединение протекает более стереоселективно, и смесь оксетанов содержит до 90% оксетана, соответствующего (67).



(15)

Для ароматических альдегидов и кетонов часто можно предсказать способ преимущественного присоединения в реакции Патерно — Бюхи [89]. Облучение ароматического карбонильного соединения приводит к его превращению в n—π^*-триплетное состояние [$^3(n, \pi^*)$] через $n \rightarrow \pi^*$-синглетное состояние [$^1(n, \pi^*)$], и если принять, что радикалоподобный кислород в $n \rightarrow \pi^*$-триплетном состоянии присоединяется к олефину с преимущественным образованием более стабильного бирадикального интермедиата, то можно видеть, что атом кислорода в оксетане будет связываться с тем атомом углерода в олефине, который наименее замещен [схема (16)].



(16)

Бензофенон реагирует как с *цис*-, так и с *транс*-бутеном-2, давая одну и ту же смесь аддуктов [86], что можно понять, если вращение вокруг связи углерод—углерод в бирадикальном интермедиате, соответствующем приведенному на схеме (16), оказывается быстрым по сравнению с замыканием цикла; в связи с этим следует заметить, что присоединение триплетного карбонила к синглетному в основном состоянии олефину дает триплетный бирадикал, который должен подвергаться спиновой инверсии перед тем, как может произойти замыкание цикла.

Хотя бирадикальная гипотеза оказалась полезной для предсказания течения реакции, все же она не адекватна механизму. При присоединениях, включающих $n \rightarrow \pi^*$-триплетное состояние карбонильного соединения, часто наблюдается *цис/транс*-изомеризация исходного алкена [90], и хотя разрыв связи углерод—кислород в бирадикальном интермедиате после вращения вокруг

связи углерод—углерод может объяснить такой результат, встречаются такие случаи, когда изомеризация алкена происходит без образования оксетана. Кроме того, для немногих изученных случаев константа скорости реакции возбужденных кетонов с алкенами в основном состоянии на несколько порядков превосходит константу скорости присоединения оксирадикалов к олефинам [91]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что течение реакции как при изомеризации алкена, так и при образовании оксетана, включает образование комплекса между возбужденным кетоном и олефином, иногда называемого эксциплексом, с последующим образованием из этого интермедиата бирадикала или смеси *цис*- и *транс*-алкенов [90, 92].

Между механизмами реакции Патерно — Бюхи для алифатических альдегидов и ароматических карбонильных соединений существует важное различие. Например, фотохимическая реакция ацетальдегида с *цис*- и *транс*-бутеном-2 протекает с высокой степенью стереоселективности, и в ходе реакции не наблюдается заметной изомеризации исходного алкена [93]. В связи с этим было предположено, что такие реакции протекают через $n \rightarrow \pi^*$-синглетное состояние ацетальдегида, которое при взаимодействии с алкеном приводит к образованию синглетного бирадикала. Известно, что замыкание цикла в синглетных бирадикалах протекает заметно быстрее, чем вращение вокруг связи, могущее вызывать неупорядоченность в продукте. С точки зрения того факта, что алкены с нетерминальной двойной связью при фотохимических реакциях с альдегидами приводят к образованию оксетанов, тогда как терминальные алкены дают кетоны, было далее предложено, что образование оксетана контролируется легкостью образования эксциплекса между возбужденным альдегидом и алкеном; эксциплекс может затем разрушаться с образованием бирадикального интермедиата. Образованию эксциплекса способствует большая степень алкилирования алкена.

Образование побочных продуктов из алкена может полностью подавать реакцию Патерно — Бюхи. Эти продукты могут быть результатом переноса триплетной энергии E_T из триплетного возбужденного состояния карбонильного соединения на олефин. Это особенно вероятно в тех случаях, когда триплетная энергия донора выше, чем у олефина. Особенно показательным примером служит облучение норборнена (69) с бензофеноном (E_T = = 286,6 кДж·моль$^{-1}$), ацетофеноном (E_T = 307,9 кДж·моль$^{-1}$) и ацетоном ($E_T \approx 313{,}8$ кДж·моль$^{-1}$) [94]. В случае бензофенона ожидаемый оксетан образуется с выходом 80%, тогда как при реакции с ацетоном образуются только димеры норборнена (70). Ацетофенон дает как оксетан, так и димеры. Так, перенос энергии от карбонильного соединения на олефин ограничивает сферу применения реакции Патерно — Бюхи, и для успешного синтеза оксетанов необходимо, чтобы триплетная энергия олефина была значительно выше энергии карбонильного компонента. Другой

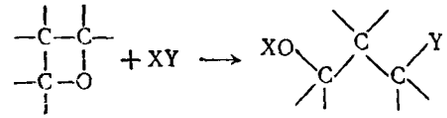
побочной реакцией при образовании оксетана является отщепление атома водорода от алкена при действии возбужденного кетона.



(69) (70)

4.4.4.4. Реакции оксетанов

Как и оксираны, оксетаны подвергаются реакциям раскрытия цикла [схема (17)]. Однако меньшая степень напряжения в четырехчленном цикле вносит весьма существенное отличие: нуклеофильное замещение в оксетанах в отсутствие катализа сильными кислотами обычно протекает гораздо медленнее, чем в трехчленном гетероцикле. Это иллюстрируется значениями констант скорости: $1{,}1 \cdot 10^{-4}$ и $\approx 10^{-7}$ л $\cdot$моль$^{-1} \cdot$ с$^{-1}$, приведенными Притчардом и Лонгом [95] для катализируемого основанием гидролиза оксирана и оксетана соответственно. С другой стороны, при кислотном катализе скорости реакции раскрытия цикла оксетанов могут быть сравнимы со скоростями аналогичной реакции оксиранов, и для катализируемого кислотами гидролиза трех- и четырехчленных циклических систем были получены значения констант скоростей $9{,}86 \cdot 10^{-3}$ и $1{,}57 \cdot 10^{-3}$ л $\cdot$моль$^{-1} \cdot$ с$^{-1}$ соответственно [95]. Заметно большая электронодонорная способность атома кислорода в цикле оксетанов по сравнению с оксиранами (см. разд. 4.4.3), очевидно, достаточно компенсирует более низкую степень реакционной способности, ожидаемую для первых соединений исключительно на основании напряжения цикла, приводя к сравнимым реакционным способностям обеих циклических систем в случае, когда раскрытию цикла предшествует электрофильная атака по атому кислорода цикла.



(17)

Многие катализируемые кислотами реакции оксетанов приводят к образованию 1,3-дизамещенных производных пропана [5]. Обработка исходного гетероцикла или его производных галогенидами водорода, спиртами в присутствии кислоты или галогенангидридами карбоновых кислот дает 3-галогеноспирты-1, 3-алкоксиспирты-1 и сложные эфиры 3-галогеноспиртов-1 соответственно. Из этого следует, что в несимметрично замещенных оксетанах направление катализируемого кислотой раскрытия цикла может зависеть от стабильности образующегося карбениевого иона в α-положении к атому кислорода и стерических затруднений по отношению к атаке нуклеофильными агентами. Так, 2-метилоксетан при действии водной соляной или бромистоводородной кислоты и хлорида или бромида водорода в бензоле превращается преимущественно в соответствующий 4-галогенбутанол-2 за счет разрыва связи O—CH_2, тогда как 2-фенилоксетан дает только продукты разрыва связи между атомом кислорода и бензильным атомом углерода. В случае 2-метилоксетана можно сделать вывод, что переходные состояния должны иметь в достаточной степени характер S_N2, поскольку главные продукты не соответствуют ожидаемым на основании предположения о наличии только процесса S_N1. Сравнимые результаты получаются и при соответствующих реакциях с 2-метилоксираном и 2-фенилоксираном.

Интересно отметить, что реакция Фриделя — Крафтса как с 2-метил-, так и с 2-фенилоксетаном в бензоле в присутствии хлорида алюминия дает производные 3-арилпропанола-1, образующиеся в результате разрыва между атомом кислорода и замещенной α-метиленовой группой оксетана. Алкилирование по Фриделю — Крафтсу самим оксетаном протекает без изомеризации входящей группы.

Полимеризация оксетанов легко осуществляется при обработке сильными кислотами Льюиса в неполярной среде в отсутствие нуклеофильных агентов. Такие полимеры были подробно изучены, особенно получаемые из 3,3-дизамещенных оксетанов, которые легко получить из пентаэритрита. Хотя представляется возможным рассмотрение механизма полимеризации, включающего цепной процесс, инициируемый карбениевыми ионами, на практике он не вполне согласуется с тем фактом, что при использовании 3,3-дизамещенных оксетанов в качестве мономеров практически отсутствуют сведения о перегруппировке, часто встречающейся в случае неопентильных карбениевых ионов.

Как уже отмечалось ранее, нуклеофильное раскрытие цикла в оксетанах в отсутствие кислотного катализа происходит относительно медленно. Реакции аминов и тиолов с оксетанами протекают с меньшей легкостью, чем с оксиранами, и конкурентная реакция между оксираном и оксетаном с тиофеноксидом натрия подтверждает большую реакционную способность первого гетероцикла [96]. При взаимодействии с металлорганическими реагентами оксетан дает 3-замещенные пропанолы-1 [97]. Эти синтезы протекают более удовлетворительно в тех случаях, когда реагенты Гриньяра получаются из первичных алкилгалогенидов по сравнению со вторичными и третичными; в последних случаях в значительных количествах в качестве побочного продукта образуются 1,3-галогенгидрины.

Восстановление оксетанов алюмогидридом лития дает спирты, получающиеся путем атаки гидрида по наименее замещенному α-атому углерода.

4.4.4.5. Тетрагидрофураны, тетрагидропираны и высшие члены ряда

(1) Синтез

Удивительно, что в литературе имеется лишь несколько обзорных статей, посвященных химии тетрагидрофуранов и тетрагидропиранов, однако работа Гриттера [40] дает полезное описание химии этих циклических систем вплоть до 1967 г. Химия семичленных кислородсодержащих гетероциклов служит предметом недавно вышедшей монографии [44], а соответствующие тома Губен — Вейля [98, 99] содержат ценную практическую информацию и руководящие ссылки по циклическим простым эфирам.

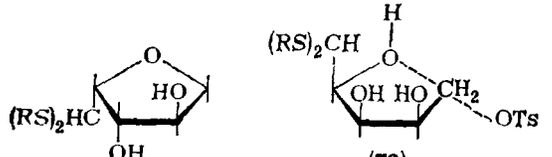
Наиболее важными и общими методами синтеза этих пяти-, шести- и семичленных гетероциклов продолжают оставаться реакции, основанные на циклизации диолов и галогенспиртов. В случае тетрагидрофурана и тетрагидропирана выходы обычно достаточно высоки; иногда они хороши и при получении оксепана, однако для синтеза высших членов ряда эти методы имеют ограниченное препаративное значение. Циклодегидратация диолов может проводиться в жидкой или газовой фазе; в первом случае в качестве катализаторов используются неорганические *или* органические кислоты, кислые соли и кислотные ионообменные смолы. Дегидратация в газовой фазе может осуществляться над оксидами металлов, алюмосиликатами и т. д. при повышенных температурах. Катализируемая кислотами дегидратация гександиола-1,6 дает низкие выходы ($< 10\%$) оксепана, однако дегидратация в газовой фазе позволяет получить выходы свыше 30%; в реакциях обоих типов в качестве побочных продуктов образуются циклические эфиры с меньшими размерами циклов.

Очень простой синтез циклических простых эфиров с размером цикла от пяти до семи звеньев заключается в нагревании соответствующего α,ω-диола с 0,5 моль-экв диметилсульфоксида [100]. Тетрагидрофуран, тетрагидропиран и оксепан при этом получаются с выходами 70; 47 и 24% соответственно. Удовлетворительный выход оксепана заслуживает внимания, однако в оригинальном сообщении предполагается, что продукт может потребовать дальнейшей очистки. Дегидратация α,δ-диолов в близких условиях, но с использованием большего количества диметилсульфоксида может быть использована для синтеза разнообразных тетрагидрофуранов [101], однако эта реакция не носит общего характера, и третичные спирты имеют тенденцию к образованию ненасыщенных ациклических соединений наряду с требуемым продуктом.

Полигидроксисоединения, например альдиты, которые могут быть получены восстановлением альдоз, демонстрируют заметную склонность к образованию циклов тетрагидрофуранового типа при катализируемой кислотой внутримолекулярной дегидратации [102], однако легкость образования цикла может различаться для

разных стереоизомеров. Как эритрит, так и треит дают 1,4-ангидропроизводные; в ряду пентитов рибит легко образует в кислотных условиях 1,4-ангидрид, однако в этих же условиях не происходит циклизации арабинита или ксилита. Маннит и глюцит (сорбит) дают моно- и бициклические внутренние эфиры, причем в обоих типах производных присутствует пятичленный цикл. При катализируемой кислотой дегидратации полиолов в качестве конкурирующей реакции может проходить межмолекулярная конденсация, в результате чего при обработке эритрита образуется 2,5-дизамещенный диоксан [103]. Такая реакция аналогична хорошо известному образованию 1,4-диоксанов путем катализируемой кислотой дегидратации 1,2-диолов (см. разд. 4.4.5).

В общем случае реакции замыкания цикла в галогеноспиртах или эквивалентных им соединениях в основных условиях служат полезным методом получения пяти-, шести- и семичленных циклических простых эфиров, хотя при использовании этого метода оксепаны, как правило, получаются с низким выходом. В подходящих случаях можно использовать α,ω-дибромалканы, поскольку в водной среде они гидролизуются с образованием галогеноспиртов. Еще один метод состоит в обработке диола 1 моль-экв сульфонилгалогенида, в результате чего получается моносульфонат, где сульфонилоксигруппа может действовать в качестве эффективной уходящей группы. Для реакций дитиоацеталей рибозы, ксилозы, ликсозы и арабинозы с сульфонилгалогенидами в пиридине обнаружена интересная зависимость тенденции к замыканию цикла от стереохимии [104]. Первые три из перечисленных пентоз дают 2,5-ангидросоединения, тогда как в тех же самых условиях арабиноза образует сульфонат по первичной спиртовой группе. В каждой из трех пентоз, образующих 2,5-ангидриды, один из трех заместителей, связанных с тетрагидрофурановым циклом, имеет *транс*-расположение по отношению к двум другим, как показано на примере (71) для *ксило*-производного, тогда как *арабино*-ангидрид обладал бы всеми тремя группами, направленными одинаково. Таким образом, стерическое взаимодействие между этими тремя группами дестабилизует переходное состояние, представленное (72), которое должно вести к циклизации. По-видимому, такая концепция приложима и к другим сходным реакциям на родственных субстратах, получаемых из высших сахаров.



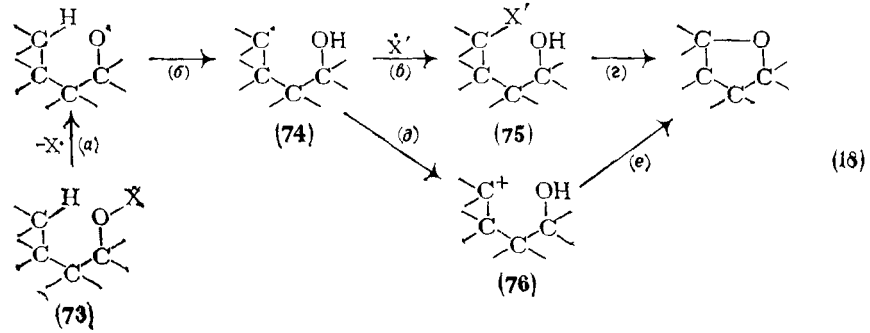
(71)

(72)

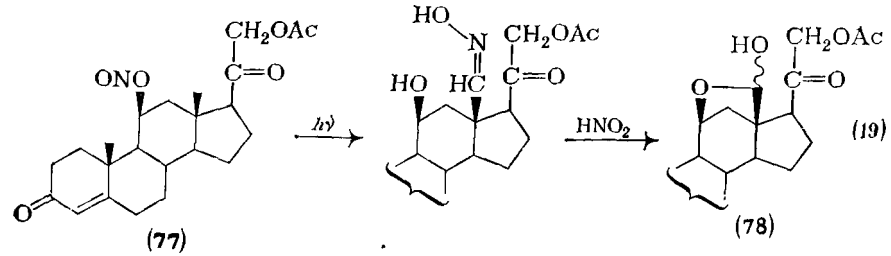
Заслуживает внимания замыкание цикла в бромметоксиалканах, катализируемое хлоридом железа [105]. Сообщалось, что

этим методом удается достичь количественных выходов тетрагидрофурана и тетрагидропирана, а также получается удивительно высокий выход (70%) для оксепана, что делает такой синтез одним из наиболее приемлемых для получения последнего соединения. Для получения циклических эфиров с еще большим размером цикла наиболее удовлетворительной процедурой оказывается замыкание цикла путем образования связи C—C в предварительно полученном ациклическом эфире, используя ацилоиновую конденсацию или метод Циглера, которые столь эффективны в синтезе карбоциклических соединений со средним или большим размером цикла.

В последние годы достигнут значительный прогресс в синтезе тетрагидрофурановых циклических систем из простых и сложных спиртов на основе реакций окислительной циклизации [106, 107]. Особенно примечательным является тот факт, что эти внутримолекулярные циклизации, протекающие через радикальные интермедиаты, обычно идут путем реакции по неактивированным связям C—H, в особенности по тем, которые определенным образом расположены относительно атома кислорода гидроксильной группы. Особенно ценными для установления факторов, контролирующих такие замыкания цикла, оказались исследования, выполненные на стероидных субстратах. Ключевые стадии таких реакций показаны на схеме (18). Спиртовый компонент (**73**), могущий быть нитритом (X = NO), гипогалогенитом (X = Hal) или алкоксидом свинца [X = Pb(OAc)$_3$], подвергается термолитическому или фотолитическому расщеплению по связи O—X [стадия (а)]. В образующемся при этом алкокси-радикале происходит перенос водорода [стадия (б)], который в силу геометрических требований переходного состояния происходит от атома углерода, находящегося в δ-положении к атому кислорода. Углеродный радикал (**74**) может далее реагировать [стадия (в)] со свободным радикалом ·X′ (который может быть, а может и не быть идентичным ·X), приводя к δ-замещенному спирту (**75**). При X = X′ = NO у δ-атома углерода может происходить карбонильная функционализация за счет нитрозо-оксиминовой таутомерии; после гидролиза оксима наблюдается спонтанная циклизация в α-гидроксителрагидрофуран. Эта реакционная последовательность была использована Бартоном и Битоном [108] в их элегантном синтезе альдостерон-21-ацетата (**78**) путем фотолиза 21-ацетокси-11-нитритокортикостерона (**77**) в толуольном растворе [схема (19)].

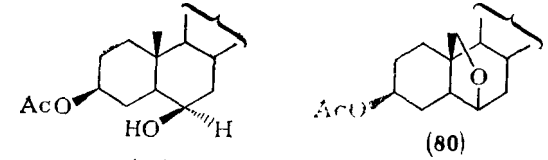


(18)



(19)

Гипохлориты (**73**, X = Cl) [схема (18)] можно получить по реакции спирта с хлорноватистой кислотой или моноксидом хлора; хотя большинство экспериментов было выполнено на третичных спиртах, имеется сообщение о термическом и фотохимическом разложении *н*-бутилгипохлорита с образованием 4-хлорбутанола-2 с выходом около 16% [109]. Хлорспирты, получаемые в результате перегруппировки, легко могут быть превращены в тетрагидрофураны обработкой щелочью. Гипобромиты (**73**, X = Br), повидимому, участвуют в реакции спиртов с бромом и ацетатом серебра [110]. Образование циклических эфиров с использованием этих реагентов описано для случая 6β-спирта (**79**), который дает циклический эфир (**80**) с выходом 60%; стадия (г) [см. схему (18)], очевидно, протекает спонтанно в применяемых условиях проведения реакции.

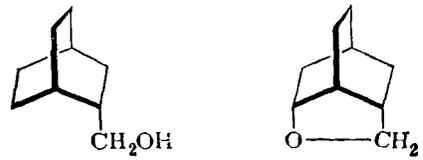


Гипоиодиты (**73**, X = I) обычно получают при обработке спирта тетраацетатом свинца и иодом, иодамидом или ацилгипоиодитом, или, что более удобно, путем облучения раствора спирта в присутствии иода и оксида ртути. В результате таких реакций можно прямо получать эфиры типа тетрагидрофурана, однако в ряде случаев протекает дополнительное замещение в α-положение, приводящее к образованию производных полуацеталей [106].

Вероятно, наиболее важные из таких внутримолекулярных реакций, служащих для получения тетрагидрофуранов, основаны на окислении одноатомных спиртов тетраацетатом свинца [111]. Подобно реакциям гипобромитов и гипоидитов, этот метод имеет

то практическое преимущество, что нестабильные промежуточные соединения не нужно получать и выделять на отдельной стадии. Имеются данные, что в неполярной среде механизм образования циклических эфиров отличается от механизма, реализующегося в других методах, тем, что углеродный радикал (74), который, вероятно, образует пару с радикалом триацетилсвинца, окисляется до карбениевого иона (76) [стадия (д)] перед тем, как произойдет циклизация [стадия (е)]. Этот механизм, по-видимому, проявляется главным образом в тех случаях, когда нет жесткой фиксации относительных положений кислородного радикала и δ-атома кислорода. Предполагается, что замыкание цикла в жестких системах может проходить через неклассическое мостиковое переходное состояние, и поэтому окислительное превращение (74) в циклический эфир может идти без промежуточного образования карбениевого иона.

Эта реакция дает исключительно полезный путь получения тетрагидрофуранов различной степени сложности. Так, гептанол-1 при обработке тетраацетатом свинца в кипящем бензоле дает 2-пропилтетрагидрофуран с выходом 50% и незначительным количеством побочных продуктов [112]. Реакция находит широкое применение в ряду стероидов, а также простейших полициклических систем. Указанием на возможности метода может служить превращение 2-гидроксиметилбицикло[2.2.2]октана (81) в тетрагидрофурановое производное (82) с выходом 43% [113].



(81) (82)

По всей вероятности, близким к рассмотренным выше радикальным процессам является описанный в литературе метод [114], отличающийся участием катионного атома кислорода. Установлено, что гидропероксид (73, X = OH) при обработке арилсульфонилгалогенидом подвергается циклизации путем атаки атома кислорода по насыщенному атому углерода с образованием эфира типа тетрагидрофурана (выход 5—10%).

Необычным и потенциально многоцелевым синтезом тетрагидрофурановых циклических систем является реакция между тетрацианоэтиленоксидом и этиленом или ацетиленом, приводящая с хорошими выходами к образованию 2,2,5,5-тетрацианотетрагидрофурана или 2,2,5,5-тетрацианo-2,5-дигидрофурана соответственно [115]. Реакцию можно рассматривать как 1,3-диполярное присоединение между ненасыщенной системой и карбонилилидом, образующимся при электроциклическом превращении тетрацианоэтиленоксида.

(2) Реакции

Реакции раскрытия цикла тетрагидрофурана и его высших гомологов, в отличие от аналогичных реакций оксиранов, почти всегда требуют в той или иной форме кислотного катализа. При взаимодействии с этими циклическими эфирами галогениды водорода дают либо галогеноспирты, либо дигалогеналканы, в зависимости от конкретных условий эксперимента, причем реакционная способность этих кислот, вызывающих разрыв кольца, растет в ряду: HCl < HBr < HI. Добавление кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка, в большой степени способствует раскрытию цикла при действии хлорида водорода. Среди других реагентов, раскрывающих цикл, следует отметить хлорангидриды неорганических и органических кислот, ангидриды кислот, галогениды фосфора, тетрахлорид титана, пентахлорид сурьмы, реагент Вильсмейера — хлорид N,N-диметилхлорметаниминия и такие металлорганические производные, как тритилмагнийбромид, тритилнатрий-трифенилбор и некоторые производные германия и кремния.

Сообщалось, что диборан расщепляет тетрагидрофуран при 60 °C за 64 ч [116] с образованием трибутилбората; при комнатной температуре данная реакция протекает примерно за 16 недель. Однако присутствие небольших количеств растворенного борогидрида натрия эффективно предотвращает восстановительное расщепление циклического эфира, и раствор диборана в тетрагидрофуране, стабилизированный таким способом, является коммерческим продуктом. Несимметрично замещенные эфиры расщепляются дибораном путем атаки по наименее замещенному α-положению; так, 2-метилтетрагидрофуран дает три(пентил-2)борат. Сходное восстановление тетрагидрофурана можно проводить с использованием смеси алюмогидрида лития и хлорида алюминия. Расщепление циклических эфиров дибораном в присутствии иода дает очень полезный способ получения иодспиртов [117].

Электрофильное раскрытие цикла тетрагидрофуранов в присутствии ароматического соединения может приводить к алкилированию последнего. Так, реакция 2-метилтетрагидрофурана с избытком толуола и хлоридом алюминия дает 4-(4-метилфенил)пентанол-1 и 1,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин в соотношении 8 : 1 [98].

В последние годы все возрастающий интерес вызывает радикальная химия циклических простых эфиров [40]. Как и в случае ациклических эфиров, радикалы преимущественно образуются за счет отщепления атома водорода из α-положения, и по отношению к *трет*-бутоксирадикалам легкость отщепления атома водорода изменяется в зависимости от размера цикла в ряду (указано число звеньев в цикле): 5 ≈ 6 ≫ 4 > 3. В результате фотохимического хлорирования тетрагидрофурана 1 или 2 моль хлора с выходом 38 и 45% можно получить 2-хлортетрагидрофуран и 2,5-дихлортетрагидрофуран соответственно [118]; в родственной реакции

при облучении тетрагидрофурана и тетрагидропирана с хлорцианом среди продуктов преобладают 2-цианопроизводные [119].

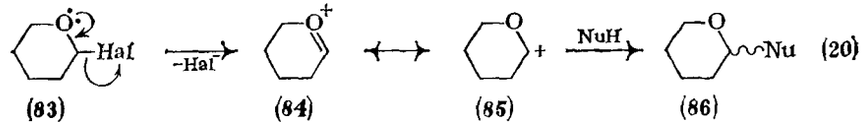
Дальнейшее развитие этой области химии произошло благодаря введению в реакционную среду источников радикалов в виде пероксидов или эфиров перкислот. Термическое разложение *трет*-бутилпербензоата в тетрагидрофуране или тетрагидропиране в присутствии ионов меди(I) дает 2-*трет*-бутоксипроизводные циклических эфиров [120]. При проведении этой реакции в присутствии спирта алкоксиостаток, образуемый из спирта, может вводиться в α-положение вместо *трет*-бутоксигруппы. Интересно, что при фотолитическом разложении эфира перкислоты в тетрагидрофуране ниже 35 °C в присутствии ионов меди(I) образуется 2-ацилоксипроизводное эфира [121].

Введение в радикальные реакции, подобные описанным выше, алкена, действующего в качестве *ловушки* радикалов, позволяет проводить другие полезные превращения. Тетрагидрофуран при инициировании *трет*-бутокси-радикалами реагирует с октеном-1 при 135—150 °C с образованием небольших количеств 2-октилтетрагидрофурана, однако основным продуктом является додеканон-4, который, по-видимому, получается в результате процесса, первой стадией которого является раскрытие цикла α-тетрагидрофурил-радикала. Аналогичный результат был получен и для тетрагидропирана [122]. Основным продуктом при обработке 2-метокситетрагидропирана пероксидным катализатором является метилвалерат, образующийся за счет аналогичного раскрытия цикла первоначально образующегося радикала; в присутствии октена-1 продуктом служит метилтридеканоат, получающийся в результате радикального присоединения к алкену [123].

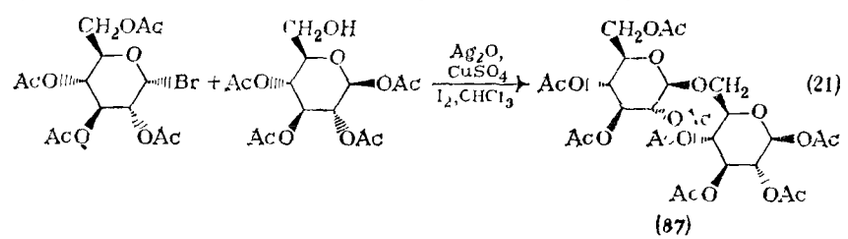
В случае алкена с дефицитом электронов, такого как малеиновый ангидрид, в реакциях, проходящих через образование радикалов, очевидно, преобладает 2-алкилирование тетрагидрофурана по сравнению с раскрытием цикла, причем это может отражать бо́льшую реакционную способность алкена по сравнению с октеном-1 по отношению к α-тетрагидрофурил-радикалу [124].

Гораздо бо́льшую реакционную способность в реакциях, включающих замещение атома галогена, по сравнению с галогеналканами проявляют α-галогенэфиры. Кинетические измерения на примере метилхлорметилового эфира показывают, что наличие атома кислорода приводит к возрастанию скорости реакции по сравнению с хлорметаном в $\approx 10^{14}$ раз для реакций, следующих механизму S_N1, и в $\approx 10^5$ раз для реакций, протекающих по механизму S_N2 [125]. Исходя из этого, следовало ожидать, что α-галогенциклические эфиры (83) [схема (20)] также будут легко подвергаться замещениям при реакции с нуклеофильными агентами NuH с образованием (86) и что такие реакции будут иметь тенденцию к протеканию по механизму S_N1, особенно в полярной среде. Оба эти свойства нашли себе объяснение в резонансной стабилизации, которая возможна для оксокарбениевого иона

(84) ↔ (85), показанного на схеме (20), и в переходном состоянии при его образовании.

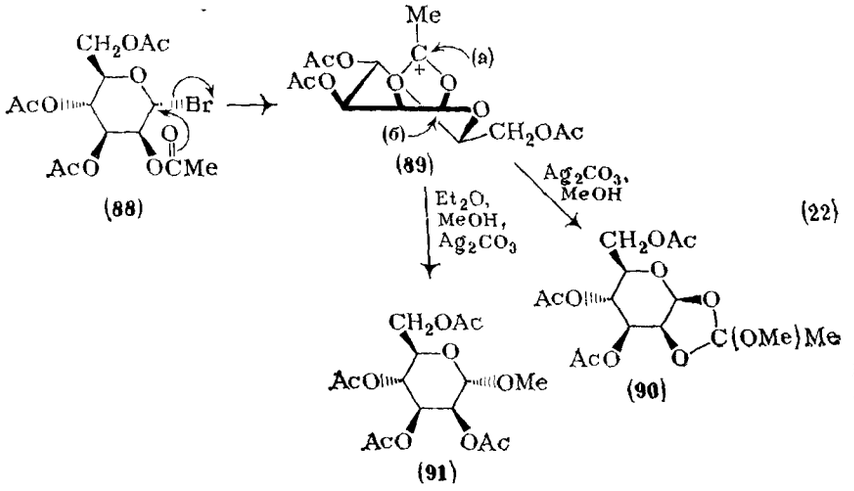


Легкость замещения атома галогена в α-галогенэфирах служит основой важной части химии аномерного центра в углеводах [126]. Наиболее важным путем использования α-галогенэфиров углеводов, называемых гликозилгалогенидами, является синтез простых и сложных гликозидов [схема (20), NuH = ROH] и нуклеозидов [схема (20), NuH = пурин или пиримидин]. Для эффективного сочетания таких соединений было предложено много методов, некоторые из них предусматривают использование солей тяжелых металлов, например соединений серебра или ртути, в качестве акцепторов кислоты. Гликозилгалогенид обычно используется в виде его ацетилированного производного и почти всегда получается из полностью ацетилированного сахара. Возможно существование двух аномерных форм гликозилгалогенидов, обычно называемых α- и β-производными, причем во многих случаях получаются одновременно оба аномера. Как показано в разд. 4.4.2, галоген, являющийся заместителем, предпочтительно занимает аксиальное положение относительно шестичленного тетрагидропиранового цикла в результате аномерного эффекта, поэтому получение гликозилгалогенидов в условиях термодинамического контроля, например при использовании галогенидов водорода, дает преимущественно эту форму. Менее стабильный изомер можно получить в условиях кинетического контроля, и в ряде случаев это достигается при действии хлорида алюминия в холодном трихлорметане на подходящее производное сахара.



Обычно в случае 1,2-*цис*-ацилгликозилгалогенидов ионы галогенида вытесняются с обращением конфигурации при C-1, как показано на схеме (21) на примере получения октаацетата β-гентиобиозы (87). Если гликозилгалогенид обладает 1,2-*транс*-конфигурацией, то продукты реакции со спиртом в значительной степени зависят от условий проведения реакции. Например, 2,3,4,6-

тетра-О-ацетил-α-*D*-маннопиранозилбромид (88) дает продукт, содержащий около 80% ортоэфира (**90**) [схема (22)], при обработке метанолом и карбонатом серебра, однако если использовать в качестве растворителя диэтиловый эфир, то основным продуктом является тетраацетат метил-α-*D*-маннопиранозида (**91**). Образование этих двух продуктов можно объяснить образованием в качестве интермедиата ацилоксониевого иона (89), который может подвергаться атаке по (а) или (б) с образованием (**90**) или (**91**) соответственно. Обычно гликозиды, получающиеся с использованием оксида или карбоната серебра в качестве акцептора кислоты (метод Кенигса — Кнорра), обладают 1,2-*транс*-конфигурацией независимо от конфигурации гликозилгалогенида в связи с тем, что группа при С-2 может соучаствовать в реакции замещения. Тот факт, что реакции между поли-О-ацилгликозилгалогенидами и солями тяжелых металлов пуринов и пиримидинов почти всегда дают производные с *транс*-расположением заместителей относительно связи между С-1 и С-2 независимо от аномерной конфигурации гликозилгалогенида, может быть объяснен сходным механизмом реакции [127].



(22)

Изучение сольволиза гликозилгалогенидов дает результаты, поддерживающие концепцию, согласно которой, если галоген- и ацилоксигруппы при С-1 и С-2 обладают *транс*-расположением, реакция протекает с соучастием соседней группы, и этот фактор влияет не только на стереохимию продукта, но также увеличивает скорость его образования [128]. Однако следует заметить, что, хотя тетра-О-ацетил-β-*D*-глюкопиранозилхлорид гидролизуется в 10^4 раз быстрее, чем его α-аномер, большое различие в скоростях реакции только частично может быть приписано анхимерному содействию в случае первого соединения; большее значение свободной энергии в исходном состоянии β-аномера также является важным фактором.

Такие ненасыщенные циклические простые эфиры, как 3,4-дигидро-2Н-пиран и 2,3-дигидрофуран, представляют собой виниловые эфиры и характеризуются ожидаемой для них способностью подвергаться присоединениям под действием электрофильных инициаторов. Катализируемое кислотой присоединение спирта к виниловому эфиру дает ацеталь, который может служить полезным производным для защиты гидроксильной группы, поскольку спирт можно регенерировать обработкой водной кислотой [129]. 3,4-Дигидро-2Н-пиран находит широкое применение в качестве защитной группы в синтезе олигонуклеотидов, однако он обладает тем недостатком, что в случае хиральных спиртов образуются диастереомерные ацетали. Этот недостаток может быть устранен [129] при использовании винилового эфира 4-метокси-5,6-дигидро-2Н-пирана; присоединение спирта к этому соединению не приводит к образованию нового хирального центра.

Производные углеводов, соответствующие таким циклическим виниловым эфирам, называются гликалями, причем эти соединения имеют значительную синтетическую ценность в результате разнообразия селективных реакций присоединения, которым они подвергаются; к таким реакциям относятся окисление, гидратация, гидрирование, гидрогалогенирование, галогенирование, оксимеркурирование и гидроформилирование. Присоединение к гликалям нитрозилхлорида дает полезный способ получения 2-амино-2-дезоксисахаров [130].

4.4.5. ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ В КОЛЬЦЕ БОЛЕЕ ОДНОГО АТОМА КИСЛОРОДА (КРОМЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ)

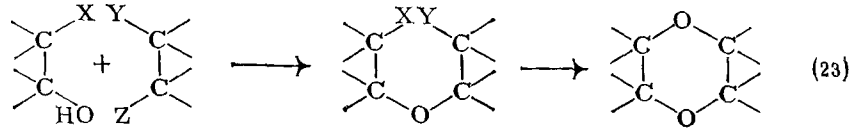
4.4.5.1. 1,4-Диоксан и 1,4-диоксепан

(1) Синтез

Ранние литературные данные по химии 1,4-диоксанов суммированы в обзоре [131]; кроме того, появилась монография [44], посвященная семичленным гетероциклическим соединениям, содержащим атомы кислорода и серы, где имеются данные по диоксепинам, триоксепинам и родственным соединениям. Методы синтеза и реакции многих из этих соединений содержатся в книге Губен-Вейля [98, 99].

1,4-Диоксаны обычно получают по методике [схема (23)], включающей катализируемую кислотой дегидратацию вицинальных дигидроксиалканов [(**92**), X = OH + (**93**), Y = Z = OH] путем катализируемого основанием элиминирования галогенида водорода из вицинальных галогенгидроксиалканов [(**92**), X = Hal + + (**93**), Y = OH, Z = Hal] и с помощью реакции вицинальных

дигидроксиалканов [(92), X = OH] с вицинальными дигалогеналканами [(93), Y = Z = Hal] в присутствии основания. Предположительно реакции протекают через ациклические эфирные производные, которые сами по себе способны действовать в качестве синтетических предшественников 1,4-диоксанов.



(92) (93) (23)

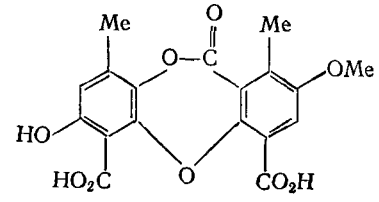
Если 1,4-диоксан получать путем перегонки этандиола-1,2 в присутствии серной кислоты, то в качестве примесей он будет содержать ацетальдегид и 2-метил-1,3-диоксолан. Интересно, что перегонка пропандиола-1,2 в присутствии серной кислоты не дает сколько-нибудь заметных количеств 2,5- или 2,6-диметил-1,4-диоксана; вместо этого образуется 4-метил-2-этил-1,3-диоксолан за счет конденсации между пропандиолом-1,2 и продуктом его дегидратации — пропионовым альдегидом [132].

Интересный способ получения 1,4-диоксанов основан на электрофильно инициируемом замыкании цикла аллил-2-гидроксиэтиловых эфиров и диаллиловых эфиров. В случае собственно диаллилового эфира при использовании в качестве циклизующего агента ацетата ртути после обычной обработки реакционной смеси получается *цис*-2,6-бис(иодметил)-1,4-диоксан [133]. Особенно простой синтез изомерного *транс*-2,5-бис-(иодметил)-1,4-диоксана осуществляется по реакции аллилового спирта с нитратом ртути с последующей обработкой ртутьорганического производного иодидом калия и иодом [134]. В результате родственной реакции между этандиолом-1,2 и бутадиеном в присутствии ионов ртути получают *цис*- и *транс*-2,3-дизамещенные 1,4-диоксаны [135].

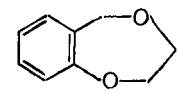
Давно известной реакцией является димеризация оксирана и его производных при кислотном катализе с образованием 1,4-диоксанов; она используется для промышленного получения 1,4-диоксана.

1,4-Диоксепаны, как кажется, изучены довольно слабо, однако их ненасыщенные производные, диоксепины, представляют собой класс соединений, известный более детально, особенно те представители, в которых гетероцикл сконденсирован с бензольным ядром. Так, ряд производных дибензодиоксепинов существует в природе, обычно в лишайниках и плесневых грибках; примером может служить псоромовая кислота (**94**). В таких производных диоксепиновый цикл обычно находится в виде циклического лактона. Исходная циклическая система в (**94**) может быть синтезирована путем внутримолекулярной этерификации 2-(2-гидроксифенокси)бензойной кислоты. Циклические системы 2,3-дигидро-

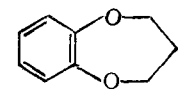
5H-1,4-бензодиоксепина (**95**) и 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепина (**96**) можно получить по реакции соответственно между *о*-гидроксибензиловым спиртом и 1,2-дибромэтаном и между пирокатехином и 1,3-дибромпропаном в присутствии основания.



(94)



(95)



(96)

(2) Реакции

Отличительным свойством 1,4-диоксана является его способность давать продукты присоединения [131]. Примерами их могут служить (здесь D ≡ 1,4-диоксан) $D \cdot Br_2$, $D \cdot I_2$, $D \cdot H_2SO_4$, $D \cdot 2H_3PO_4$, $D \cdot SO_3$, $D \cdot 2ICl$, $D \cdot HalCOCOHal$ (Hal = Cl, Br) и $D \cdot LiCl \cdot H_2O$. Строение некоторых из этих комплексов изучали методом рентгеноструктурного анализа [136]; в случае аддуктов с бромом [136] и оксалилгалогенидом [137] кристаллы содержат цепи из чередующихся молекул 1,4-диоксана и акцептора (брома и оксалилгалогенида), где каждый атом кислорода каждой молекулы эфира связан с одним из атомов галогена, а второй атом галогена молекулы акцептора связан с атомом кислорода следующей молекулы 1,4-диоксана. В кристаллах аддукта с монохлоридом иода каждый атом кислорода цикла 1,4-диоксана связан с атомом иода, а между атомами хлора действуют только силы Ван-дер-Ваальса [136]. Симметричное расположение атомов кислорода в гетероциклическом кольце, очевидно, имеет большое значение для образования комплексов, поскольку для 1,3-диоксанов не характерна сходная общая способность образовывать такие аддукты.

Некоторые из продуктов присоединения 1,4-диоксана находят применение в синтезе. Аддукт с бромом (т. пл. 64 °C) используется для контролируемого бромирования реакционноспособных соединений, дифосфатный (т. пл. 83—87 °C) — для фосфорилирования, а аддукт с триоксидом серы применяется в качестве удобного сульфатирующего агента. Образование комплексов галогенидов магния с 1,4-диоксаном, нерастворимых в эфирном растворе, частично связано с достижением так называемого равновесия Шленка, призванного объяснить состав реагентов Гриньяра в растворе.

1,4-Диоксан может расщепляться при обработке кислотными реагентами. Действие бромида водорода при 25 °C приводит к бис(2-бромэтиловому) эфиру с выходом 39% [138]. Ацилгалогениды в присутствии таких кислот Льюиса, как тетрахлорид

титана, дают 2-ацилоксиэтилхлориды, а уксусный ангидрид с хлоридом железа приводит к образованию бис(2-ацетоксиэтилового) эфира и 1,2-диацетоксиэтана с низкими выходами. Раскрытие цикла 1,4-диоксана происходит также и при обработке его этилдиазоацетатом и фторидом водорода в эфирном растворе с образованием 2-(2-фторэтокси)этоксиацетата с выходом 23%. В сходной реакции при использовании комплексной кислоты $HAlCl_4$ имеет место теломеризация, приводящая к образованию низкомолекулярных полимеров, каждая цепь которых обладает хлор- и этоксикарбонилметильными концевыми группами.

Описано большое число галогенированных 1,4-диоксанов, особенно хлорпроизводных, получаемых прямым галогенированием исходного эфира в разнообразных условиях [131]. Обработка циклического эфира хлором в тетрахлориде углерода при кипячении дает [139] *цис*-2,3- и *транс*-2,3-дихлор-1,4-диоксаны в соотношении приблизительно 2 : 3, причем первое производное можно легко выделить из реакционной смеси путем кристаллизации. *цис*-Изомер термодинамически нестабилен по сравнению с *транс*-изомером, и изомеризация легко достигается нагреванием первого выше 110 °C или же обработкой его хлоридом алюминия в бензоле при комнатной температуре. В кристаллическом состоянии *транс*-изомер обладает аксиальным расположением атомов хлора в шестичленном цикле [22]. *транс*-2,3-Дибромпроизводное получено с выходом 75% при кипячении исходного эфира с бромом в тетрахлориде углерода [22, 140]. *транс*-2,5-Дихлор-1,4-диоксан образуется с выходом 24% при хлорировании 1,4-диоксана при —5 ÷ —10 °C в растворе тетрахлорида углерода [22, 131]. Различия в протекании хлорирования при низкой и высокой температуре объясняются на основании предположения, что при более высокой температуре первоначально образующийся 2-хлор-1,4-диоксан подвергается элиминированию хлорида водорода с образованием дигидро-1,4-диоксина, который затем присоединяет хлор с образованием 2,3-дихлорпроизводного. При низкой температуре элиминирование уже не является предпочтительным процессом, в результате чего 2-хлорпроизводное подвергается хлорированию по положению 5 в цикле. 2,2-Дихлор-1,4-диоксан можно получить [139] путем дегидрогалогенирования 2,3-дихлорпроизводного с последующим присоединением хлорида водорода к образующемуся 5,6-дигидро-2-хлор-1,4-диоксину.

Тетрахлор-1,4-диоксаны образуются при пропускании газообразного хлора через циклический эфир в течение длительного времени и при температуре выше, чем это требуется для получения 2,3-дихлорсоединений. 2,3,5,6-Тетрахлор-1,4-диоксаны могут существовать в семи стереоизомерных формах, четыре из которых образуют две пары энантиомеров. Рентгеноструктурный анализ показал, что в кристаллическом состоянии *транс,цисоид,транс*-соединение обладает всеми атомами хлора в аксиальном положении [22]; такое замечательно большое преимущество аксиального

расположения электроотрицательных групп можно объяснить на основании понятия аномерного эффекта (см. разд. 4.4.2). Дегалогенирование *транс*-2,3-дихлор-1,4-диоксана и изомеров 2,3,5,6-тетрахлор-1,4-диоксана с использованием иодида магния в присутствии металлического магния приводит к ненасыщенным циклическим эфирам — дигидро-1,4-диоксину и 1,4-диоксину соответственно [99]. Присоединение хлорида водорода к дигидро-1,4-диоксину позволяет легко синтезировать 2-хлор-1,4-диоксан [131].

Бензопроизводные дигидро-1,4-диоксина и 1,4-диоксина можно получить по реакции между пирокатехином и дибромэтаном в присутствии основания или по реакции 2-галогенфенолов с основанием соответственно. 2,3,7,8-Тетрахлордибензо[*b*,*e*]-1,4-диоксин, исключительно токсичное вещество, получил известность в 1976 г., когда некоторое количество его было внезапно выброшено в атмосферу около Севезо (Италия) на химическом заводе, где занимались производством 2,4,5-трихлорфенола. Жителей районов вокруг завода пришлось эвакуировать из их домов до тех пор, пока не была проведена дегазация.

4.4.5.2. Макроциклические полиэфиры

(1) Синтез

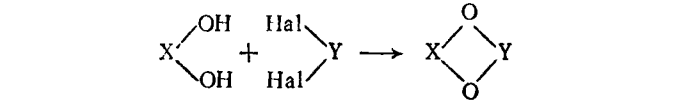
В монографии [141], опубликованной в 1973 г. и посвященной комплексам металлов с органическими лигандами, детально рассматриваются такие макроциклические и макробициклические соединения, содержащие эфирные связи, которые характеризуются выраженной склонностью к образованию комплексов с ионами щелочных и щелочноземельных металлов. Эта монография представляет прекрасный обзор литературы по данному вопросу, вплоть до момента публикации.

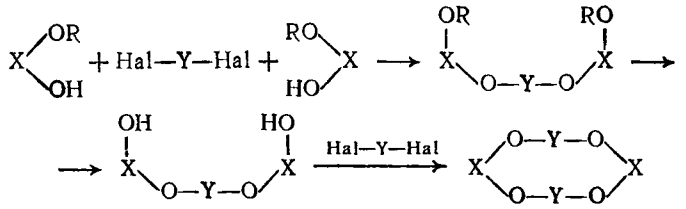
Макроциклические простые полиэфиры известны уже довольно давно. Некоторые ранние исследования по получению многочисленных циклических систем включают циклизации под действием оснований в условиях высокого разбавления моно-ω-галогеналкиловых эфиров гидрохинона, резорцина и других родственных двухатомных фенолов. Низкие выходы макроциклических эфиров получались также при реакции бис(ω-галогеналкиловых) эфиров гидрохинона с гидрохиноном. Другими примерами циклических эфиров, полученных на ранних стадиях их исследований, могут служить циклический тетрамерный продукт конденсации фурана и ацетона и циклические тетрамеры оксирана и 2-метилоксирана.

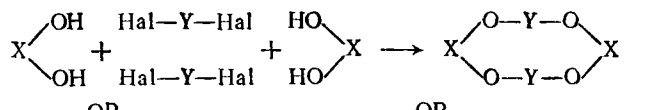
Открытие Педерсеном [142] того, что многие макроциклические полиэфиры демонстрируют замечательную тенденцию образовывать стабильные комплексы с солями металлов, особенно с солями щелочных и щелочноземельных металлов, привело к колоссальному росту интереса к химии этих соединений. Методы синтеза макроциклических эфиров, использованные Педерсеном и в более поздних работах, представлены на схемах (24) — (28).

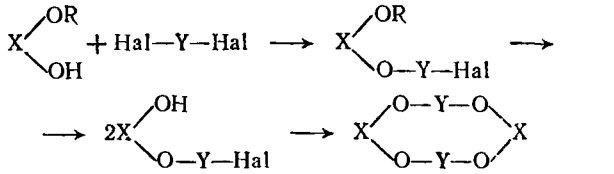
В этих синтезах дигалогенпроизводные $Y(Hal)_2$ часто могут заменяться дисульфонатными эфирами соответствующих диолов, т. е. $Y(OSO_2R)_2$; реакции проводятся в присутствии основных агентов для получения алкоголятов или фенолятов спиртов или фенолов соответственно. Обсуждалась стратегия синтеза таких и более сложных лигандных систем [141].

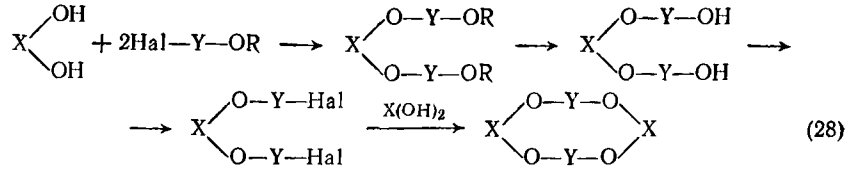
Примечательная особенность многих из таких циклизаций состоит в том, что они часто дают выходы, близкие к удовлетворительным, без применения техники высокого разбавления. Реакция триэтиленгликоля {2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этанола} с ди-*n*-толуолсульфонатом триэтиленгликоля в 1,2-диметоксиэтане или в ДМСО в присутствии *трет*-бутилалкоголята калия [по схеме (24)] дает 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (18-краун-6) * с выходами 93 или 84% соответственно [143]; при проведении реакции в тетрагидрофуране выходы снижаются и составляют 30—60%. Действие матричного эффекта, происходящего за счет координации реагентов вокруг ионов калия, по-видимому, способствует достижению высоких выходов, получаемых при данных циклизациях, хотя, вероятно, комплексообразование имеет значение только для конечного процесса замыкания цикла. Следует отметить, что при использовании в качестве основания тетрабутиламмонийгидроксида в тетрагидрофуране 18- и 21-членные циклические эфиры образуются с низкими выходами, а большая часть исходного материала полимеризуется. Заслуживает внимания также, что в синтезе 18-краун-6 с использованием в качестве основания *трет*-бутилалкоголята калия осаждается только половина ожидаемого количества *n*-толуолсульфоната калия; очевидно, в данном случае 1 моль-экв иона калия удерживается в комплексе, образующемся при циклизации. Родственные эксперименты по синтезу простых макроциклических эфиров, содержащих повторяющиеся звенья $—CH_2CH_2O—$, с использованием в качестве реагентов диола и ди-*n*-толуолсульфоната этого же или другого диола [по схеме (24)] показывают, что в качестве сложного эфира нельзя брать ди-*n*-толуолсульфонат этандиола-1,2 (который обладает тенденцией подвергаться элиминированию); обнаружено также, что реакции, для которых можно бы ожидать получение 9- или 12-членных циклов, дают вместо этого продукты с размерами циклов в два раза большими, даже в условиях высокого разбавления [144]. Интересно, что эксперименты с конкуренцией между ди-*n*-толуолсульфонатом диола и некоторыми диолами в присутствии *трет*-бутилалкоголята калия в качестве основания показывают, что существует значительное преимущество для образования 21-членного циклического эфира по сравнению с 15-, 18- или 24-членными циклами.


(24)


(25)


(26)


(27)


(28)

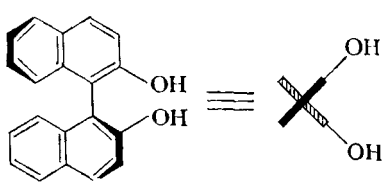
Ступенчатый метод синтеза, показанный на схеме (25), является наиболее гибким и в общем дает наивысшие выходы продуктов циклизации, однако в связи с тем, что он требует существенно больше манипуляций, чем метод, представленный схемой (26), последний может иногда иметь предпочтение с практической точки зрения. Как видно, метод, представленный схемой (27), страдает тем недостатком, что галогенгидроксисоединение способно подвергаться скорее внутри-, чем межмолекулярной циклизации, и поэтому в основе большинства ранних работ по получению циклических эфиров лежал первый процесс.

Синтез по схеме (28) представляет собой вариант метода по схеме (24), однако Крам с сотр. использовал его [145, 146] для синтеза макроциклических полиэфиров, включающих два различных ароматических кольца, и для получения циклических полиэфиров, обладающих осевой хиральностью [146]. Отличия методики по схеме (28) заключаются в получении производных $X(OCH_2CH_2OSO_2C_6H_4Me)_2$ из диола $X(OH)_2$ путем превращения

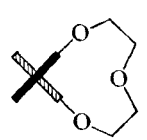
* Тривиальная «краун»-номенклатура была введена Педерсеном для удобства. Тривиальные названия составляются по следующему порядку: 1) из количества и вида углеводородных циклов (если они есть), сконденсированных с макроциклическим полиэфирным кольцом; 2) из общего числа атомов в полиэфирном цикле; 3) из наименования класса «краун»; 4) из числа атомов кислорода в полиэфирном цикле. Хотя «краун»-названия не могут однозначно определять строение, мы будем ими пользоваться, чтобы избежать длинот и (во многих случаях) исключительно сложных названий, получаемых по правилам IUPAC для соединений, отличающихся от простых моноциклических производных.

последнего в его бисаллиловый эфир, который затем последовательно подвергали озонолизу, восстановлению и *n*-толуолсульфонированию [147]. Альтернативным и весьма полезным путем синтеза 2-(*n*-толуолсульфонилокси)этилового производного спирта служит алкилирование последнего этилхлорацетатом с последующим восстановлением алюмогидридом лития и *n*-толуолсульфонированием [148].

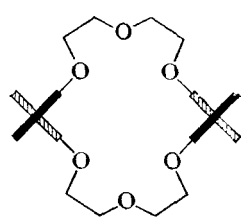
Несомненно, наиболее значительным достижением в изучении макроциклических полиэфирных лигандов явилось получение хиральных краун-эфиров, которые обладают большими возможностями в хиральном распознавании по отношению к энантиомерным молекулам «гостей». Крам с сотр. [149] исходили в своем синтезе хиральных «хозяев» из 2,2′-дигидрокси-1,1′-бинафтилов, которые в силу ограниченности вращения вокруг связи C-1, C-1′ существуют в энантиомерных формах. (—)-(*S*)-Форма исходного соединения изображена формулой (**97**). Реакция диола (**97**) с ди-*n*-толуолсульфонатом диэтиленгликоля в тетрагидрофуране в присутствии *трет*-бутилалкоголята калия дает циклические эфиры (**98**) и (**99**) с выходами 5 и 31% соответственно. Такие молекулы можно классифицировать как конформационно хиральные, поскольку рацемизация осуществляется путем вращения вокруг простой связи C—C.



(**97**)

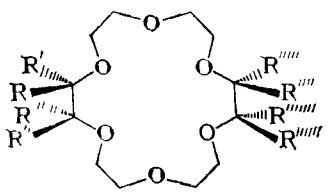


(**98**)



(**99**)

Хиральные макроциклические полиэфиры получаются также при включении в циклический скелет хиральных субъединиц, которые проявляют оптическую активность в результате их конфигурации, а не за счет конформационных особенностей. Так, N,N,N′,N′-тетраметил-*L*-*трео*-тартрамид [150], 1,4-ди-O-бензил-*L*-треит [147] и 1,2:5,6-ди-O-изопропилиден-*D*-маннит [147], содержащие α,β-диольные группировки, были превращены в производные 18-краун-6 (**100**), (**101**) и (**102**) соответственно путем образования необходимых мостиков между двумя хиральными звеньями.



(**100**) $R'=R''=R'''=R''''=R'''''=CONMe_2$
$R=R'=R''=R'''=R''''=H$

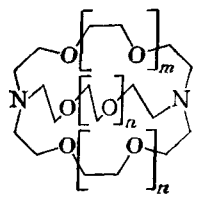
(**101**) $R'=R''=R'''=R''''=R'''''=CH_2OCH_2Ph$
$R=R'=R''=R'''=R''''=H$

(**102**) $R'=R''=R'''=R''''=R'''''=H$
$R=R'=R''=R'''=R''''=Me_2C$

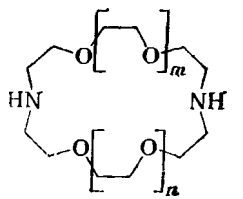
Существенным успехом в изучении комплексообразующей способности кислородсодержащих циклических систем явился синтез диазаполиоксамакробициклических соединений [151] типа, показанного в формуле (**103**). Атом в голове мостика в этих соединениях может быть не только азотом, но и любым другим атомом с валентностью, равной трем или более. Получение таких бициклических систем осуществляется путем реакции полиоксадиамина с дихлорангидридом дикарбоновой кислоты

$$H_2NCH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2NH_2 + ClCOCH_2O(CH_2CH_2O)_nCH_2COCl$$

в условиях высокого разбавления с последующим восстановлением получающегося микроциклического диамида алюмогидридом лития, что дает макроциклический диамин (**104**). Дальнейшая реакция (**104**) с дихлорангидридом дикарбоновой кислоты приводит к бициклической системе, которая после восстановления дибораном дает (**103**). Этот путь синтеза позволяет получить разнообразные лиганды, которые могут отличаться размером полости, а также природой гетероатомов цикла.

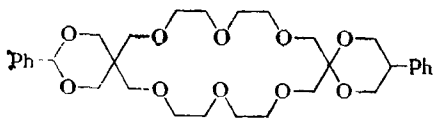


(**103**)

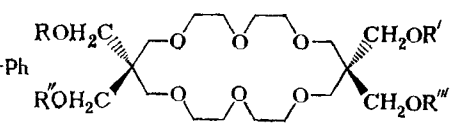


(**104**)

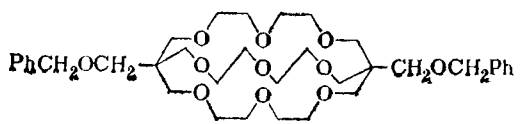
Синтезирован также макробициклический полиэфир с атомами углерода в голове мостиков. При этом исходили из пентаэритрита [152], который превращали в его моно-O-бензилиденовое производное; образующийся диол при реакции с ди-*n*-толуолсульфонатом диэтиленгликоля по обычной методике с выходом 15% давал макроциклический эфир (**105**). Ключевая реакция включает контролируемое восстановительное расщепление ацетальных циклов в



(**105**)



(**106**) R=R′=H; R″=R‴=CH_2Ph
(**107**) R=R‴=H; R′=R″=CH_2Ph



(**108**)

этом соединении с получением смеси диастереоизомерных диолов (**106**) и (**107**), один из которых, по-видимому (**106**), подвергается реакции с ди-*n*-толуолсульфонатом диэтиленгликоля с образованием макробициклического соединения (**108**) с выходом 30%.

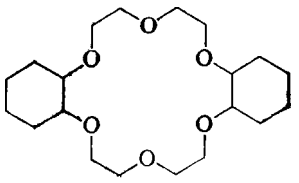
(2) Комплексообразующие свойства макроциклических полиэфиров

Наиболее замечательным свойством макроциклических полиэфиров является их способность образовывать комплексы с солями [153]. Педерсен и Френсдорф [142] нашли, что из ≈60 изученных полиэфиров наиболее эффективные комплексообразующие агенты были среди соединений, содержащих от пяти до десяти атомов кислорода, каждый из которых отделен от следующего двумя атомами углерода. Эти соединения давали комплексы 1 : 1 полиэфир-соль, в которых катион окружен атомами кислорода цикла, однако известны также и комплексы 2 : 1 и 3 : 2 полиэфир-соль. Особого внимания заслуживает образование комплексов с этими нейтральными лигандами солей щелочных и щелочноземельных металлов, поскольку ранее комплексы такого типа наблюдались редко.

В результате образования комплекса ионные соединения приобретают способность растворяться в органической среде, яркой демонстрацией чего служит растворение перманганата калия в бензоле при добавлении дициклогексил-18-краун-6 (**109**). Константы стабильности комплексов полиэфир-катион измеряли с помощью калориметрии, потенциометрии, кондуктометрии и спектроскопических методов [141]. Как можно ожидать, эти константы зависят от лиганда и параметров иона, а также от растворителя.

Потенциометрические измерения в метанольном растворе показали [155], что в случае циклических полиэфиров, содержащих повторяющееся звено —CH_2CH_2O—, константы стабильности для каждого катиона проходят через максимум при увеличении размера цикла полиэфира. Оптимальный размер цикла для Na^+ — — 15 — 18, для K^+ — 18 и для Cs^+ — 18 — 21. Существует тесная связь между диаметром катиона и диаметром «дырки», что следует из измерений оптимального размера цикла полиэфира при образовании комплекса с катионом на моделях. Однако увеличение константы стабильности для K^+-иона с увеличением размера цикла полиэфира с 24 до 30 заставляет предположить, что в растворе лиганд большего размера способен обертываться вокруг катиона, как это происходит в кристаллическом состоянии (см. ниже). Из комплексов Na^+, K^+ и Cs^+, образуемых с лигандами с оптимальным размером цикла, наибольшей константой стабильности обладает комплекс K^+. Этому явлению дается объяснение на основании конкуренции между образованием комплекса и сольватацией. Сильное электрическое поле, связанное с катионом малого размера, обусловливает конкуренцию циклического полиэфира с сильно притягивающимися молекулами диполярного растворителя, тогда как в случае катиона большего размера силы притяжения для растворителя и полиэфира будут намного меньше. Следует заметить, что наблюдаемый порядок способности к образованию комплекса [155] для 18-краун-6 и других лигандов этого типа по отношению к ионам щелочных металлов в воде и метаноле: $K^+ > Na^+$ и Cs^+ оказывается другим в тетрагидрофуране. Исследование ионных пар карбанионных солей щелочных металлов показали [156], что в этом растворителе ионы Na^+ комплексуются более сильно, чем ионы Cs^+ и K^+. Интересно, что в сильно донорном растворителе — оксетане — вновь наблюдается преимущественное образование комплекса с K^+ по сравнению с Na^+.

Комплексы между циклическими полиэфирами и ионами с одинаковыми зарядами и не сильно отличающимися диаметрами могут сильно различаться по их относительной стабильности; различие в константах стабильности между Ca^{2+} и Pb^{2+} при образовании комплекса с дициклогексил-18-краун-6 составляет около 10^5, комплекс с последним ионом является более прочным. Такое селективное различие может иметь определенную ценность с точки зрения токсичности свинца в некоторых биологических системах. При переходе от полярных к менее полярным растворителям ожидается рост стабильности комплексов. Для комплексов с дициклогексил-18-краун-6 (**109**) константы стабильности в случае ионов K^+ и Na^+ при переходе от воды к метанолу повышаются примерно в 10^4 и в 10^3 раз соответственно.



(**109**)

Для данного иона в водном растворе макробициклические эфиры типа (**103**) показывают гораздо большую способность к образованию комплекса, чем моноциклические эфиры сравнимого размера. Например, (**103**, $m = 1$, $n = 1$) характеризуется значениями $\log K_s$ (K_s = константа стабильности) 3,9 для Na^+ и 5,4 для K^+, которые можно сравнить с соответствующими значениями $<0{,}3$ и 2,06 для 18-краун-6. Бициклические эфиры образуют комплексы путем заключения катиона в полость соединения. Эти лиганды, очевидно, более подходят для селективного образования комплекса с ионами, чем моноциклические эфиры, поскольку изменения в размере полости должны влиять на относительные стабильности комплексов в большей степени, чем изменения размера цикла. Нет

ничего удивительного, что существует соответствие между приблизительным размером полости и диаметром катиона, характеризующееся оптимумом образования комплекса.

Первоначальное предположение Педерсена [157], что в комплексах между краун-полиэфирами и солями металлов катион металла лежит в центральной «дырке» полиэфира и связан с ним ион-дипольными взаимодействиями, во многих случаях получило подтверждение из данных рентгеноструктурного анализа [141]. Хотя первый из изученных комплекс (дибензо-18-краун-6)$_3$·$(RbSCN)_2$ не обладал постулированной структурой «сэндвича» (стехиометрия получается в результате наличия в кристалле на каждые две молекулы лиганда, образующих комплекс, одной молекулы, не принимающей участия в образовании комплекса), ион рубидия располагался практически на одинаковом расстоянии от каждого из шести копланарных атомов кислорода и примерно на расстоянии 0,100 нм от одной стороны средней плоскости, проходящей через них. В (дибензо-18-краун-6)·$NaBr·2H_2O$ ион натрия, для которого имеются два кристаллографически различимых окружения, расположен сходным образом по отношению к атомам кислорода, хотя его смещение относительно их средней плоскости несколько меньше [158]. В случае полиэфира с меньшим размером цикла, бензо-15-краун-5, иодид натрия образует 1 : 1 моногидратированный комплекс [159], где ион натрия отстоит на 0,075 нм от средней плоскости пяти атомов кислорода, а молекула воды координируется с ионом металла, давая пентагонально-пирамидальное расположение атомов кислорода. Интересно, что комплекс между бензо-15-краун-5 и иодидом калия имеет формулу (бензо-15-краун-5)$_2$·KI, а определение структуры кристаллов [160] подтверждает предположение Педерсена о том, что такой комплекс может иметь структуру «сэндвича». В этом случае диаметр иона металла (0,266 нм) превышает размеры «дырки» (0,170—0,220 нм), и каждый ион калия лежит между двумя лигандами, в каждом из которых атомы кислорода приблизительно копланарны.

Для дициклогексил-18-краун-6 (**109**) теоретически возможны семь конфигурационных изомеров, четыре из которых образуют две энантиомерные пары. Путем гидрирования дибензо-18-краун-6 были выделены две изомерных формы, обозначенные А и Б. Кристаллическая структура комплекса изомера А с тиоцианатом бария показала [161], что полиэфир является *цис, цисоид, цис*-изомером, а ион бария координируется по шести атомам кислорода, расположение которых близко к копланарному. Определение структуры комплекса изомера Б с бромидом натрия и двумя молекулами воды показало [162а], что лиганд обладает *цис,трансоид, цис*-конфигурацией, а атомы кислорода образуют почти планарное кольцо вокруг иона натрия. Стереоконтролируемые синтезы *транс,цисоид,транс*- [162б], (±)-*транс,трансоид,транс*- [162б] и (+)-*транс,трансоид,транс*-дициклогексил-18-краун-6 [162в] описаны в литературе.

В случае макроциклических полиэфиров с большими размерами циклов существует возможность координации более одного иона металла на молекулу лиганда, а также капсулирования иона. Первая возможность наблюдалась на примере комплекса (дибензо-24-краун-8) · $(KSCN)_2$ [163], где два иона калия лежат внутри одного макроциклического кольца, располагаясь на расстоянии 0,066 нм по каждую сторону от плоскости, образуемой восемью атомами кислорода. Два кольцевых атома кислорода участвуют во взаимодействии с обоими ионами калия. Дибензо-24-краун-8 и две молекулы 2-нитрофенолята натрия дают родственный комплекс [164], однако в этом случае два кольцевых атома кислорода лиганда не участвуют в координации, а кольцо краун-эфира скручено вокруг катионов. В случае соединения с еще большим размером цикла, дибензо-30-краун-10, иодид калия образует 1 : 1 комплекс, где ион калия полностью окружен лигандом [165]. Атомы кислорода полностью замещают гидратную оболочку катиона, и конфигурация молекулы лиганда при этом напоминает шов на теннисном мяче.

Определение кристаллической структуры комплексов ионов щелочных металлов с диазагексаоксамакробициклическим лигандом (**103**, $m = 1$, $n = 1$) показало [166, 167], что в каждом случае ион металла полностью погружен в полость лиганда; эта особенность превосходно иллюстрируется стереоскопическими изображениями в оригинальных статьях. Возможно, наиболее замечательным из всех капсулированных комплексов является кристаллическое соединение (**103**, $m = 1$, $n = 1$) Na^+Na^- [168].

Краун-эфиры находят все возрастающее применение в синтетической органической химии. Их эффективность в основном зависит от их способности сольватировать катионы в неполярной органической среде. Кроме того, образование комплекса с катионом предотвращает близкую ассоциацию противоионов, и это свойство вместе со слабой сольватирующей способностью неполярной апротонной среды для анионов способно приводить к увеличению нуклеофильности и основности анионных агентов. Например, гидроксид калия может растворяться в толуоле в присутствии 1 моль-экв дициклогексил-18-краун-6 с образованием приблизительно 0,3 *М* раствора, в котором легко протекает омыление стерически затрудненных эфиров 2,4,6-триметилбензойной кислоты в отличие от их относительной стабильности к действию основания в гидроксилсодержащих растворителях.

Перманганат калия может растворяться в бензоле в присутствии дициклогексил-18-краун-6 с образованием пурпурного раствора с концентрацией до 0,06 *М*, который может быть использован для гомогенного окисления органических соединений [154]. Следует отметить, что нет необходимости в предварительном получении комплекса, и окисление может проводиться в присутствии каталитического количества циклического полиэфира, который переносит перманганат калия в органический слой путем образования короткоживущего комплекса. Такие процессы называются твердо-жид-

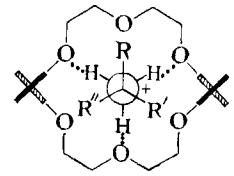
костным межфазным катализом; имеется большое число примеров использования этого приема. Фторид калия переносится из твердой фазы в жидкую с помощью межфазного переноса в бензол или ацетонитрил с использованием 18-краун-6; получающийся таким образом «голый» фторид-ион служит мощным нуклеофилом и основанием [169]. Макроциклические [170] и макробициклические [171] полиэфиры могут быть также эффективны в качестве катализаторов межфазного переноса в системах жидкость-жидкость в связи с тем, что их свойства растворимости обеспечивают распределение между двумя средами; первичные алкилфториды, хлориды, бромиды, иодиды и цианиды легко и с высокими выходами получаются этим методом из соответствующих алкилсульфонатов и подходящей соли щелочного металла.

В результате взаимодействия в растворе с катионом ионного соединения краун-эфиры могут способствовать образованию разделенных ионных пар и поэтому изменять течение реакций по сравнению с тем, что происходит в их отсутствие. Например, в стереохимии карбанионных реакций [172] и реакций β-элиминирования [173] наблюдаются значительные различия в зависимости от того, присутствует или отсутствует циклический полиэфир. Кроме того, при концентрации основания выше определенной в присутствии 18-краун-6 в ДМСО наблюдается заметное повышение специфической активности *трет*-бутоксида калия; это может быть отнесено на счет того, что полиэфир предотвращает агрегацию, которая имеет место в его отсутствие при умеренных концентрациях основания [174].

Важное достижение в изучение комплексообразующих свойств макроциклических полиэфиров принадлежит Краму [175], который сформулировал концепцию «химии гостя-хозяина», согласно которой молекула-хозяин образует комплекс преимущественно с веществами, гостями, путем распознавания в них определенного расположения центров связывания и стерических особенностей, комплементарных структуре молекулы-хозяина. Мотивом такого направления исследований послужило желание получить непептидные органические соединения, имитирующие поведение ферментов, особенно первую стадию ферментативного катализа, которая включает образование высокоселективного молекулярного комплекса, содержащего предпочтительную ориентацию реакционноспособных групп. Хотя ионы металлов можно расматривать как «гостей», этот термин обычно используется для органических производных, обладающих более сложными стерическими требованиями и проявляющих обычно большее разнообразие возможностей связывания по сравнению с простыми ионами.

Простым примером взаимодействия хозяин-гость служит растворение тетрафторбората арилдиазония $Ar—\overset{+}{N}\equiv N\ BF_4^-$ и бензоилгексафторфосфата $Ph\overset{+}{C}=O\ PF_6^-$ в неполярной среде, такой как трихлорметан, с помощью макроциклического полиэфира с подходящими пространственными параметрами [176]. Вариации структуры гостя и размер макроциклического кольца вместе с данными спектроскопии ^{1}H-ЯМР позволяют предположить, что растворение ионных соединений происходит благодаря образованию комплекса, где линейная группа $Ar—\overset{+}{N}\equiv N$ (или $Ph\overset{+}{C}=O$) проникает в «дырку» циклического полиэфира.

Выдающимся свойством многих ферментных систем является способность различать энантиомерные формы органических соединений. Это, естественно, служит результатом их собственной хиральной природы, которая приводит к различному взаимодействию фермента с двумя формами хирального субстрата. Дальнейшее развитие химии гостя-хозяина включало попытки синтеза относительно простых хиральных хозяев, которые могли бы подражать такой способности ферментов. Крам с сотр. при получении хиральных хозяев исходили из 2,2′-дигидрокси-1,1′-бинафтила (**97**); два макроцикла, полученные из (—)-(*S*)-энантиомера, изображены формулами (**98**) и (**99**).



PF_6^-

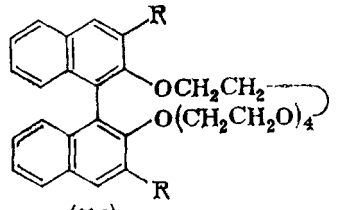
(**110**) R=Ph, R′=H, R″=Me
(**111**) R=Ph, R′=Me, R″=H
(**112**) R=Ar, R′=H, R″=COOMe
(**113**) R=COOMe, R′=H, R″=CH_2Ph

Способность макроциклических полиэфиров образовывать комплексы с первичными алкиламмониевыми ионами дала сильный толчок к изучению энантиомерного дифференцирования соединений, содержащих группы $R—\overset{+}{N}H_3$, особенно в связи с тем, что к к этому классу принадлежат аминокислоты в их протонированной форме. Установлено, что (*S*,*S*)-*форма бисбинафтил*-22-краун-6, условно показанная в формуле (**99**), преимущественно экстрагирует (*R*)-энантиомер гексафторфосфата α-фенилэтиламмония в трихлорметан из водного раствора, содержащего рацемическую смесь солей [149]. Соотношение комплекса (*S*,*S*)-краун-(*R*)-аммониевая соль (**110**) и комплекса (*S*,*S*)-краун-(*S*)-аммониевая соль (**111**) составляет приблизительно 2 : 1, что можно объяснить в результате исследования стерических взаимодействий в этих комплексах. Подразумевается, что в комплексе аммоний-краун-эфир ион аммония связывается за счет ион-дипольного взаимодействия, связанного с тремя водородными связями O···H, и путем взаимодействия трех атомов кислорода с атомом азота (трехточечная модель связывания). С помощью хроматографии в системе жидкость — жидкость было достигнуто полное разделение α-фенилэтиламина на антиподы [177] за счет селективного образования комплекса. Раствор (*S*,*S*)-хозяина (**99**) в трихлорметане элюирует (*R*)-аммониевую соль с колонки, содержащей водную фазу, нанесенную на целит, до того, как в элюате появится (*S*)-энантиомер*.

Два рацемических α-амино-α-фенилэфира также разделяются с использованием этой методики, причем в обоих случаях элюируемый первым комплекс (**112**)*, очевидно, обладает меньшей стерической затрудненностью, что следует из модели «трехточечного связывания». Однако следует отметить, что в комплексах (*S*,*S*)-хозяина (**99**) с гексафторфосфатами α-аминоэфиров гости в более благоприятных комплексах не всегда обладают родственными абсолютными конфигурациями. Например, (*S*,*S*)-хозяин (**99**) селективно образует комплекс [177] с солью (*S*)-метилфенилглицината (**112**, Ar = Ph), а в случае соли метилфенилаланината [146] преимущественное образование комплекса (**113**) проходит с (*R*)-энантиомером; такое предпочтение может быть объяснено на основании стерических взаимодействий в модели «четырехточечного связывания», где дополнительное связывающее взаимодействие имеет место между атомом углерода карбоксильной группы и наиболее близко лежащим к нему эфирным атомом кислорода. Кроме того, введение метильных групп в 3,3′-положения в (**99**) в некоторых случаях может увеличивать селективность хозяина по отношению к энантиомерам [146], а в других случаях приводить к обращению селективности по отношению к другому энантиомеру вместо первого. При использовании 3,3′-диметилпроизводного энантиомера (**99**), являющегося (*R*,*R*)-хозяином, для экстрагирования рацемического перхлората фенилглицина из водного раствора найдено [178], что энантиомерная дифференциация заметно зависит от полярности растворителя, причем можно достичь исключительно высокой степени хирального распознавания, если в качестве органической фазы использовать некоторые смеси трихлорметан-ацетонитрил.

Если хиральные краун-эфиры типа (**99**) ковалентно связать с силикагелем [179], то можно получить хроматографические носители, позволяющие разделять соли рацемических аминов и аминоэфиров с помощью жидкостной хроматографии.

Крам с сотр. наблюдали влияние структуры макроциклического полиэфира на константы ассоциации при взаимодействии этих хозяев с алкиламмониевыми соединениями в качестве гостей [180]. Среди множества соединений они получили серию производных, общая формула которых соответствует (**114**). (*S*)-Дикарбоновая кислота (**114**, $R = CH_2OCH_2CO_2H$) преимущественно образует комплекс [182] с (*S*)-валином с преобладанием над его энантиомером в 1,3 раза. Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что в таком преимущественном комплексе одна из карбоксильных групп хозяина в ионизованной форме может образовывать ионную пару с аммониевой группой гостя, которая взаимодействует с кольцевыми атомами кислорода полиэфира. Вторая карбоксильная группа хозяина способна образовывать дополнительную точку связывания с гостем путем водородной связи с карбоксильной группой последнего. Энантиомерную селективность легко понять из рассмотрения моделей; в (*S*)-(*S*)-комплексе алкильная группа валина направлена от нафталиновых циклов, если принять во внимание особенности связывания, описанные выше.



(**114**)

В качестве примера модели фермента, показывающей стереоселективность в катализе, которая могла бы объясняться с точки зрения преобладающего соответствия гость-хозяин, можно привести гидролиз энантиомерных *п*-нитрофениловых эфиров α-аминокислот в присутствии циклического дитиола (**114**, $R = CH_2SH$) [183]. В случае солей *L*-эфира в этаноле-дихлорметане освобождается *п*-нитрофенол, предположительно с образованием в качестве промежуточного соединения тиоэфира, причем в присутствии циклического (*S*)-дитиола процесс идет быстрее, чем в присутствии циклического (*R*)-дитиола. Энантиомерная дифференциация, отмеченная для данной реакции, улучшается с увеличением объема групп, присоединенных к α-атому углерода молекулы гостя.

Дикарбоновая кислота (**114**, $R = CH_2OCH_2CO_2H$) демонстрирует интересную селективность по отношению к ионам щелочноземельных металлов. При гидролизе диэфира (**114**, $R = CH_2OCH_2CO_2Me$) десятикратным избытком гидроксида бария, содержащим 0,8% гидроксида стронция, при экстракции кислоты растворителем ион стронция извлекается [181] и переносится в трихлорметан, предположительно в виде комплекса с краун-эфиром.

Хиральные макроциклические полиэфиры были получены из углеводных предшественников. Углеводы особенно хорошо подходят для синтезов такого типа, поскольку они обычно содержат звенья $-O-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-O-$ с различным структурным окружением, обеспечивающим хиральность. Стоддарт и сотр. [147] синтезировали (**101**), (**102**) и некоторые близкие им производные, причем все они обладали способностью растворять ионы щелочных металлов и алкиламмониевые соли в органических растворителях. Соединение (**102**) и 1,1′,4,4′-тетра-О-трифенилметил-2,2′ : 3,3′-бис-О-оксидиэтиленди-*L*-треит [формула (**110**), где группа CH_2OCPh_3 замещает CH_2OCH_2Ph] дифференцируют энантиомерные формы

* В исследованиях, описанных в [177], на самом деле использовался (*R*,*R*)-энантиомер хозяина, и более стабильный комплекс образовывался с (*S*)-аммониевой солью α-фенилэтиламина. Сходным образом, (**112**) является энантиомером более стабильного комплекса аминоэфира, описанного в этой статье. Конфигурации здесь изменены во избежание ненужного дублирования рисунков и для проведения сравнений.

гексафторфосфата α-фенилэтиламмония в условиях равновесного комплексообразования [184]. Следует, подчеркнуть, что хиральное распознавание получается только в тех случаях, когда заместители в хиральном макроцикле обладают достаточным объемом; соединение (**101**) не способно дифференцировать энантиомерные молекулы гостей. Преимущественное образование комплекса (**102**) с (*R*)-гостем легко объясняется на основании трехточечной модели связывания. Селективное образование комплекса с одним из энантиомеров гексафторфосфата α-фенилэтиламмония наблюдалось также в случае двух хиральных макроциклических полиэфиров, полученных из 1,2 : 5,6-ди-О-изопропилиден-*D*-маннита и (*R*)- и (*S*)-форм 2,2′-дигидрокси-1,1′-бинафтила [185].

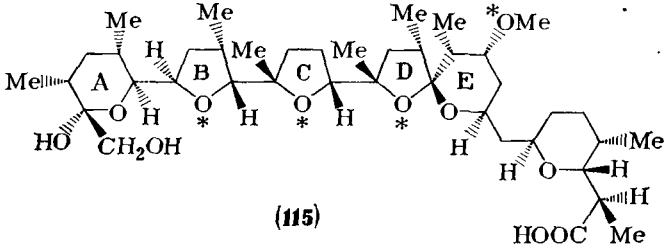
Сообщалось [150], что макроциклический полиэфир (**100**) образует замечательно стабильный комплекс с ионами Ca^{2+} в воде; константа стабильности комплекса при 25 °С составляет 100, тогда как для взаимодействия дициклогексил-18-краун-6 с Ca^{2+} она равна приблизительно 3. Гидролиз (**100**) дает соответствующую тетракарбоновую кислоту [186], которая в виде тетракарбоксилат-иона образует с ионами K^+ и NH_4^+ наиболее стабильные комплексы из всех описанных до настоящего времени для макроциклических полиэфиров.

До сих пор обсуждение комплексообразующих свойств полиэфиров было сконцентрировано на синтетических лигандах. Однако известен ряд природных соединений, проявляющих антибиотические свойства и обладающих способностью образовывать комплексы с ионами щелочных и щелочноземельных металлов, растворимые в липидах. Многие из них содержат остатки циклических эфиров, тогда как другие, которые здесь рассматриваться не будут, представляют собой нейтральные макроциклы, кольцо которых состоит из амидных и сложноэфирных связей (например, валиномицин). В этом классе циклических эфиров можно провести различие между макроциклическими нейтральными молекулами и одноосновными кислотами. В качестве примера веществ последней группы можно привести нигерицин (**115**), который первоначально был выделен [187] в 1951 г. вместе с двумя другими кислыми метаболитами из неидентифицированного вида Streptomyces *. Интересно отметить, что растворимость солей щелочных металлов этих метаболитов в бензоле и горячем петролейном эфире и их нерастворимость в воде были обнаружены в процессе их выделения, однако из этого не последовало соответствующих выводов. Спустя 17 лет структура нигерицина была установлена методом рентгеноструктурного анализа его серебряной соли, которая изоморфна натриевой соли. Полученные результаты показали, что в кристалле один атом кислорода карбоксилат-аниона связан водородной связью с двумя гидроксильными группами в кольце А с образованием

* Антибиотикам были первоначально присвоены кодовые номера, однако позднее было показано, что X-464 идентичен нигерицину, полученному другими исследователями из стрептомицетов, существующих в почве Нигерии.

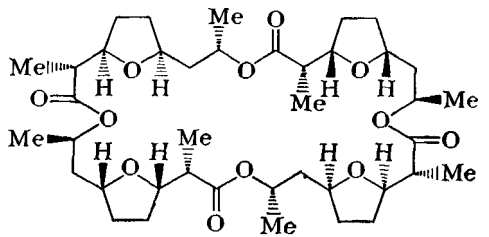
псевдомакроциклической системы, тогда как другой атом кислорода аниона координируется с ионом серебра. Координационная сфера иона металла окончательно заполняется кольцевыми атомами кислорода в кольцах. B, C и D и атомом кислорода метоксильной группы в кольце E, которые отмечены звездочкой в (**115**). Нигерицин предпочтительно образует комплекс с ионами калия по сравнению с ионами натрия.

Одним из нейтральных антибиотиков, содержащих остатки циклических эфиров, является нонактин (**116**). Структура этого грибкового метаболита, выделенного из актиномицетов, включает энантиомерные повторяющиеся звенья. Четыре звена, по два каждой энантиомерной формы, связаны сложноэфирными связями с



(**115**)

образованием макроцикла. Чередующееся расположение энантиомерных звеньев означает, что молекула обладает чередующейся осью симметрии четвертого порядка и поэтому оптически неактивна. Это соединение относят также к макротетролидам. Другие представители этого класса соединений отличаются тем, что некоторые метильные группы заменены на этильные группы.



(**116**)

Нонактин образует комплексы с ионами щелочных металлов в последовательности: $Li^+ \ll Na^+$, $Cs^+ < Rb^+$, K^+. В кристаллическом комплексе с тиоцианатом калия [188] лиганд обернут вокруг иона калия в конформации, напоминающей шов теннисного мяча, близкой к найденной для комплекса (дибензо-30-краун-10)·KI [165]. Ион калия обладает координационной сферой из восьми атомов кислорода, четыре из которых принадлежат тетрагидрофурановым кольцам, а четыре других — карбонильным группам.

Заметное влияние, оказываемое этими нейтральными и кислыми антибиотиками на транспорт ионов щелочных металлов в дышащие органеллы клеток и на катионную проницаемость природных и искусственных мембран, является несомненным следствием их способности к образованию комплексов с некоторыми катионами металлов.

ЛИТЕРАТУРА

1 «Nomenclature of Organic Chemistry», Sections A and B (3rd edn), Section C (2nd edn), Butterworths, London, 1971
2 *J D Cox*, Tetrahedron, 1963, **19**, 1175
3 *A S Pell and G Pilcher*, Trans Faraday Soc, 1965 **61**, 71
4 *A Rosowsky*, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds» ed A Weissberger, Wiley, New York, 1964, vol 19, part 1, chapter 1
5 *S Searles Jr, in* «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», ed A Weissberger Wiley New York, 1964, vol 19, part 2, chapter 9
6 *H J Geise, W J Adams, and L S Bartell*, Tetrahedron 1969, **25**, 3045
7 *M Davis and O Hassel* Acta Chem Scand, 1963, **17**, 1181
8 *W J Adams, H J Geise, and L S Bartell*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 5013.
9 *J F Stoddart* «Stereochemistry of Carbohydrates», Wiley Interscience New York, 1971 (*Стоддарт Дж* Стереохимия углеводов, пер с англ, под ред Ю А Жданова, М, Мир, 1975)
10 *F A Cotton and B A Frenz*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1587
11 *W J Lafferty, D W Robinson R V St Louis, J W Russell, and H L Strauss*, J Chem Phys, 1965, **42**, 2915
12 *J B Lambert, R G Keske, and D K Weary*, J Amer Chem Soc,, 1967, **89**, 5921.
13 *G A Jeffrey and M Sundaralingham*, Adv Carbohydrate Chem, 1976, **32**, 353 и цитированные там работы
14 *R K Harris and R A Spragg* J Chem Soc (B), 1968 684
14a *R K Harris* (частное сообщение)
15 *F A L Anet and J Sandstrom*, Chem Comm, 1971, 1558
16 *H S Gutowsky and P A Temussi*, J Amer Chem Soc, 1967, 89, 4358
17 *J Dale*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1683
18 *J D Dunitz, M Dobler, P Seiler, and R P Phizackerley*, Acta Cryst, 1974, **B30**, 2733
19 *R U Lemieux and S Koto*, Tetrahedron 1974, **30**, 1933
20 *G E Booth and R J Ouellette*, J Org Chem, 1966, **31**, 544
21 *C B Anderson and D. T Sepp*, J Org Chem, 1967, **32**, 607
22 *C Romers, C Altona, H R Buys, and E Havinga*, Topics Stereochem **1969**, **4**, 39
23 *O Eisenstein, N T Anh, Y Jean, A Devaquet J Cantacuzene, and L Salem*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1717
24 *E M Arnett*, in «Progress in Physical Organic Chemistry», ed S G Cohen, A Streitweiser, and R W Taft, Wiley, New York, 1963, vol 1, p 223
25 *S Searles, Jr, and M Tamres* in «The Chemistry of the Ether Linkage» ed S Patai, Wiley, New York, 1967, chapter 6
26 *M Okada, K Suyama, and Y Yamashita*, Tetrahedron Letters,, 1965, 2329
27 *F J. Cioffi and S T Zenchelsky*, J Phys Chem, 1963, **67**, 357
28 *D E McLaughlin, M Tamres, S Searles, Jr, and S Nukina*, J Inogr Nuclear Chem, 1961, **17**, 112
29 *J Le Brumant, M Selim, and G. Martin*, Compt rend (B), 1973, **276**, 335
30 *E Lippert and H Prigge* Annalen 1962 **659**, 81
31 *G Levy and P de Loth*, Compt rend (C), 1974, **279**, 331
32 *M Tamres, S Searles, Jr, and J M Goodenow*, J Amer Chem Soc, 1964 **86**, 3934

33 «Solute Solvent Interactions», ed J F Coetzee and C D Ritchie, Dekker, New York, 1969
34 *R G Pearson*, J Chem Educ, **1968**, **45**, **581**, 643
35 *J L Down, J Lewis, B Moore, and G Wilkinson*, J Chem Soc, 1959, 3767
36 *G E Coates, M L H Green, P Powell, and K Wade*, «Principles of Organometallic Chemistry», Methuen, London, 1971, p 54
37 *L L Chan and J Smid*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 4654
38 *H Normant*, Compt rend, 1954, **239**, 1510
39 *E C Ashby*, Quart Rev, 1967, **21**, 259
40 *R J Gritter*, in «The Chemistry of the Ether Linkage», ed S Patai, Wiley, New York, 1967, chapter 9
41 *G Berti*, Topics Stereochem, 1973, **7**, 93
42 *J G Buchanan and H Z Sable*, in «Selective Organic Transformations», ed B S Thyagarajan Wiley New York, 1972, vol 2, p 1
43 *N R Williams*, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1970, **25**, 109
44 «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», ed A Rosowsky, Wiley, New York, 1972, vol 26, chapters 1—9
45 *A Casadevall E Casadevall, and M Lasperas*, Bull Soc chim France, 1968, 4506
46 *K D Bingham, T M. Blacklock, R C B Coleman, and G D Meakins*, J Chem Soc (C), 1970, 2330
47 *R Villotti, C Djerassi and H J Ringold*, J Amer Chem Soc, 1959 **81**, 4566
48 *H B Henbest*, Proc Chem Soc, 1963, 159
49 *B Rickborn and S-Y Lwo*, J Org Chem, 1965, **30**, 2212
50 *J C Richer and C Freppel*, Canad J Chem, 1968, **46**, 3709
51 *K Marks and H Kuczynski*, Roczniki Chem, 1965, **39**, 1259
52 *P M McCurry, Jr*, Tetrahedron Letters, 1971, 1841
53 *D H R Barton, D A Lewis, and J F. McGhie* J Chem Soc, 1957, 2907
54 *E E van Tamelen*, Accounts Chem Res, 1968, **1**, 111
55 *E Vogel, H-J. Altenbach, and C D Sommerfeld*, Angew Chem Internat Edn, 1972, **11**, 939
56 *H Newman*, Chem and Ind (London), 1963, 372
57 *J M Williams*, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1975, **31**, 9
58 *D A Seeley and J McElwee*, J Org Chem, 1973, **38**, 1691
59 *H Neumann*, Chimia (Switz), 1969, **23**, 267
60 *W G Overend and N R Williams*, J Chem Soc, 1965, 3446
61 *E J Corey and M Chaykovsky*, J Amer Chem Soc, 1965, **87**, 1353
62 *C E Cook, R C Corley, and M E Wall*, J Org Chem, 1968, **33**, 2789
63 *R E Parker and N S Isaacs*, Chem Rev, 1959, **59**, 737
64 *D N Kirk and M P Hartshorn*, «Steroid Reaction Mechanisms», Elsevier, Amsterdam, 1968
65 *J K Addy and R E Parker*, J Chem Soc, 1963 915
66 *G Berti F Bottari, P L Ferrarini, and B Macchia*, J Org Chem, 1965, **30**, 4091
67 *D H R Barton*, J Chem Soc, 1953, 1027
68 *S J Angyal and P T Gilham*, J Chem Soc, 1957, 3691
69 *R Fuchs and C A VanderWerf*, J Amer Chem Soc, 1952, **74**, 5917
70 *E L Eliel and M N Rerick*, J Amer Chem Soc 1960, **82**, 1362
71 *T Cohen and T Tsuji*, J Org Chem, 1961, **26**, 1681
72 *M P Hartshorn, D N Kirk, and A F A Wallis*, J Chem Soc, 1964, 5494
73 *A C Cope, M M Martin, and M A McKervey*, Quart Rev, 1966, **20**, 119
74 *A C Cope, J M Grisar, and P E Peterson*, J Amer Chem Soc, 1959, **81**, 1640
75 *D N Kirk*, Chem and Ind (London), 1973, 109
76 *G Guroff, J W Daly, D M Jerina, J Renson, B Witkop, and S Udenfriend*, Science, 1967, **157**, 1524
77 *D M Jerina, J M Daly, and B Witkop*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 6523
78 *G Forsberg*, Acta Chem Scand, 1954, **8**, 135
79 *A. Rosowsky and D S Tarbell*, J Org Chem, 1961, **26**, 2255

80 *C A Grob and W Baumann*, Helv Chim Acta 1955, **38**, 594
81 *S Searles, Jr, R G Nickerson, and W. K Witsiepe*, J Org Chem, 1960, **24**, 1839
82 *M Bartok and J Apjok*, Acta Univ Szeged, Acta Phys Chem, 1962, **8**, 133 (Chem Abs, 1963, **59**, 6337)
83 *C. R Noller*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, p 835
84 *R B Clayton, H B Henbest, and M Smith*, J Chem Soc, 1957, 1982
85 *P W Austin, J G Buchanan, and E M Oakes*, Chem Comm, 1965, 374
86 *D R Arnold*, Adv Photochem, 1968, **6**, 301
87 *A. Schonberg*, «Preparative Organic Photochemistry», Springer-Verlag, Berlin, 1968, chapter 41
88 *N C Yang, M Nussim M J Jorgenson, and S Murov*, Tetrahedron Letters, 1964, 3657.
89 *G Buchi, C. G Inman, and E S Lipinsky*, J Amer Chem Soc, 1954, **76**, 4327.
90 *J M Coxon and B Halton*, «Organic Photochemistry», Cambridge University Press, London, 1974
91 *C H DePuy and O L Chapman*, «Molecular Reactions and Photochemistry», Prentice Hall, New Jersey, 1972
92 *I H Kochevar and P J Wagner*, J Amer Chem Soc 1970, **92**, 5742
93 *N C Yang and W Eisenhardt*, J Amer Chem Soc, 1971 **93**, 1277
94 *O L Chapman and G Lenz*, in «Organic Photochemistry», ed O L Chapman, Dekker, New York, 1967 p 283
95 *J G Pritchard and F A Long*, J Amer Chem Soc, 1958, **80**, 4162
96 *S Searles*, J Amer Chem Soc, 1951, 73, 4515
97 *S Searles*, J Amer Chem Soc, 1951, 73, 124
98 «Methoden der Organischen Chemie», ed E Muller, Thieme, Stuttgart, 1965, vol 6/3
99 «Methoden der Organischen Chemie», ed E Muller Thieme, Stuttgart, 1966, vol 6/4
100 *V J Traynelis, W L Hergenrother, H T Hanson, and J A Valicenti*, J Org Chem, 1964, **29**, 123
101 *B T Gillis and P E Beck* J Org Chem, 1963, 28, 1388
102 *S Soltzberg*, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1970 **25**, 229
103 *A H Haines and A G Wells*, Carbohydrate Res, 1973, **27**, 261
104 *J D Wander and D Horton*, Adv Carbohydrate Chem Biochem, 1976, **32**, 15
105 *A Kirrmann and N Hamaide*, Bull Soc chim France, 1957, 789
106 *K Heusler and J Kalvoda*, Angew Chem Internat Edn, 1964, **3**, 525
107 *M Akhtar*, Adv Photochem, 1964 **2**, 263
108 *D H R. Barton and J M Beaton*, J Amer Chem Soc 1961, **83**, 4083
109 *E L Jenner*, J Org Chem 1962, **27**, 1031
110 *M Akhtar, P Hunt, and P B Dewhurst* J Amer Chem Soc 1965, **87**, 1807
111 *M Lj Mihailovic and R E Partch* in «Selective Organic Transformations», ed B S Thyagarajan, Wiley, New York, 1972, vol 2 p 97
112 *V M Mićović, R I Mamuzić, D Jeremic, and M Lj Mihailovic* Tetrahedron Letters, 1963, 2091
113 *K Kitahonoki and A Matsuura* Tetrahedron Letters 1964 2263
114 *E J Corey and R W White*, J Amer Chem Soc, 1958, 80, 6686
115 *W J Linn, O. W Webster, and R E Benson*, J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 2032
116 *J Kollonitsch*, J Amer Chem Soc, 1961, **83**, 1515
117 *G F Freeguard and L H Long*, Chem and Ind (London) 1964, 1582
118 *H Gross*, Chem Ber, 1962, **95**, 83
119 *E Muller and H Huber*, Chem Ber, 1963 **96**, 2319
120 *G Sosnovsky*, Angew Chem Internat Edn, 1964, **3**, 269
121. *G. Sosnovsky*, Tetrahedron, 1965, **21**, 871
122. *T. J. Wallace and R J. Gritter*, J Org Chem, 1962, **27**, 3067.

123 *E S Huyser*, J Org Chem, 1960, **25**, 1820
124 *R L Jacobs and G G Ecke* J Org Chem, 1963, **28**, 3036
125 *P Ballinger P B D de la Mare, G Kohnstam, and B M Prestt*, J Chem Soc, 1955, 3641
126 *R J Ferrier and P M Collins*, «Monosaccharide Chemistry», Penguin, Middlesex, England, 1972
127 *J J Fox and I Wempen*, Adv Carbohydrate Chem, 1959, **14**, 283
128 *B Capon*, Chem Rev, 1969 **69**, 407
129 *C B Reese*, in «Protective Groups in Organic Synthesis», ed J F W McOmie, Plenum, London 1973, chapter 3 (*К В Рис* В кн Защитные группы в органической химии, под ред Дж МакОми М Мир, 1976)
130 *R T Lemieux and T L Nagabhushan*, Canad J Chem, 1968 **46**, 401
131 *C B Kremer and L K Rochen*, in «Heterocyclic Compounds», ed R C Elderfield, Wiley, New York, 1957, vol 6, chapter 1 (*К Б Кремер, Л К Рочен* В кн Гетероциклические соединения, под ред Р Эльдерфилда, пер с анг под ред Ю К Юрьева, Издатинлит, М, 1960 т 6 гл I)
132 *E. Augdahl and O Hassel* Acta Chem Scand, 1955, **9**, 172
133 *R K Summerbell G Lestina, and H Waite*, J Amer Chem Soc, 1957, **79**, 234
134 *R K Summerbell and J R Stephens*, J Amer Chem Soc, 1954, **76**, 6401
135 *R K Summerbell and G J Lestina* J Amer Chem Soc, 1957, **79**, 3878
136 *O Hassel*, Proc Chem Soc 1957, 250
137 *E Damm, O Hassel, and C Romming* Acta Chem Scand 1965, **19**, 1159
138 *A B Van Cleave and R I Blake*, Canad J Chem, 1951, **29**, 785
139 *R K Summerbell and H E Lunk* J Amer Chem Soc, 1957, **79**, 4802
140 *H C Dehm*, J Org Chem 1958 **23**, 147
141 «Structure and Bonding», Springer Verlag, Berlin, 1973, vol 16 «Alkali Metal Complexes with Organic Ligands»
142 *C J Pedersen and H K Frensdorff*, Angew Chem Internat Edn, 1972, **11**, 16
143 *R N Greene*, Tetrahedron Letters, 1972, 1793
144 *J Dale and P O Kristiansen*, Acta Chem Scand, 1972 **26**, 1471
145 *E P Kyba M G Siegel, L R Sousa, G D Y Sogah, and D J Cram*, J Amer Chem Soc 1973 **95**, 2691
146 *R C Helgeson, J M Timko, P. Moreau, S C Peacock, J M Mayer, and D J Cram*, J Amer Chem Soc 1974, **96**, 6762
147 *W D Curtis D A Laidler, J F Stoddart, and G H Jones* J C S Chem Comm, 1975 833
148 *F de Jong M G Siegel, and D J Cram*, J C S Chem Comm, 1975, 551
149 *E P Kyba K Koga, L R. Sousa, M G Siegel, and D J Cram*, J Amer Chem Soc 1973 **95**, 2692
150 *J M Girodeau, J M Lehn, and J P Sauvage*, Angew Chem Internat Edn, 1975, **14**, 764
151 *B Dietrich J M Lehn J P Sauvage, and J Blanzat* Tetrahedron, 1973, **29**, 1629
152 *A C Coxon and J F Stoddart*, J C S Chem Comm, 1974 537, J C S Perkin I 1977 767
153 *J. J Christensen D J Eatough and R M Izatt*, Chem Rev 1974, **74**, 351
154 *D J Sam and H E Simmons* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 4024
155 *H K Frensdorff* J Amer Chem Soc 1971, **93**, 600
156 *K H Wong, G Konizer, and J Smid* J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 666
157 *C. J Pedersen*, J Amer Chem Soc 1967, **89**, 2495
158 *M A Bush and M R Truter*, J Chem Soc (B), 1971, 1440
159 *M A Bush and M R Truter*, J C S Perkin II 1972, 341
160 *P R Mallinson and M R Truter* J C S Perkin II, 1972, 1818
161 *N K Dalley, D E Smith, R M Izatt and J J Christensen*, J C S Chem Comm, 1972, 90
162a *D E Fenton, M Mercer, and M R Truter*, Biochem Biophys Res Comm, 1972, 48, 10.

1626 *I J. Burden, A C Coxon J F Stoddart, and C M Wheatley* J C S Perkin I, 1911, 220
162в *R C Hayward, C H Overton, and G H Whitham*, J C S Perkin I, 1976, 2413
163 *M. Mercer and M R Truter*, J C S Dalton, 1973, 2469
164 *D L Hughes*, J C S Dalton 1975, 2374
165 *M A Bush and M R Truter* J C S Perkin II, 1972, 345
166 *D Moras, B Metz, and R Weiss*, Acta Crvst, 1973, **B29**, 383
167 *D. Moras, B Metz, and R Weiss*, Acta Cryst, 1973, **B29**, 388
168 *F J Tehan, B L Barnett, and J L Dye*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7203
169 *C L Liotta and H P Harris*, J Amer Chem Soc, 1974 **96**, 2250
170 *D Landini, F Montanari, and F M Pirisi*, J C S Chem Comm, 1974, 879
171 *M Cinquini, F Montanari, and P Tundo* J C S Chem Comm, 1975, 393
172 *J N Roitman and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1971 **93**, 2231
173 *R. A Bartsch*, Accounts Chem Res, 1975 **8**, 239
174 *M J Maskornick*, Tetrahedron Letters, 1972, 1797
175 *D J Cram and J M Cram*, Science, 1974, **183**, 803
176 *G W Gokel and D J Cram*, J C S Chem Comm, 1973 481
177 *L R Sousa, D H Hofman, L Kaplan, and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7100
178 *S C Peacock and D J Cram*, J C S Chem Comm 1976, 282
179 *G Dotsevi, Y Sogah, and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 1259
180 *J M Timko R C Helgeson, M Newcomb, G W Gokel, and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7097
181 *R C Helgeson J M Timko and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 3023
182 *R C Helgeson, K Koga, J. M Timko, and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 3021
183 *Y Chao and D J Cram*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 1015
184 *W D Curtis, D A Laidler, J F Stoddart, and G H Jones* J C S Chem Comm, 1975, 835
185 *W D Curtis, R M King, J F Stoddart, and G H Jones*, J C S Chem Comm, 1976, 284
186 *J. P Behr, J M Lehn, and P Vierling*, J C S Chem Comm, 1976 621
187 *J. Berger, A I. Rachlin, W E Scott, L H Sternbach, and M W Goldberg*, J Amer Chem Soc, 1951, **73**, 5295
188 *M Dobler, J D Dunitz, and B T Kilbourn*, Helv Chim Acta, 1969, **52**, 2573

4.5. АЛКИЛАРИЛОВЫЕ И ДИАРИЛОВЫЕ ПРОСТЫЕ ЭФИРЫ

Д А УАЙТИНГ

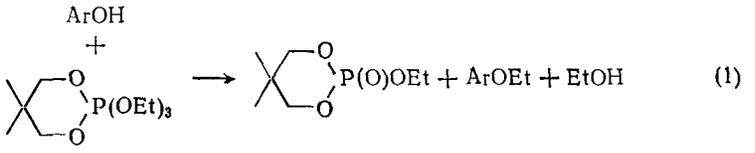
University of Nottingham

4.5.1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛКИЛАРИЛОВЫХ И ДИАРИЛОВЫХ ЭФИРОВ

4.5.1.1. Алкилариловые эфиры

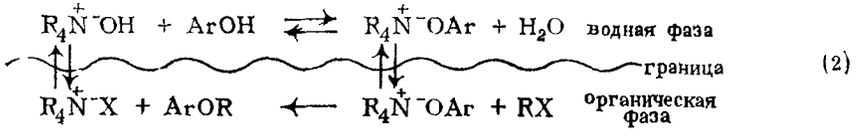
В обычном методе получения алкилариловых эфиров применяется методика с использованием реакционной системы фенол-основание-алкилгалогенид (аллил-, бензил-, пропаргилгалогенид), которая обсуждалась в разд 4 2 3 1, например система: фенол с

карбонатом калия и иодид калия в сухом ацетоне или бензоле и соответствующий галогенид Затрудненные фенолы можно О-алкилировать путем необратимого образования натриевой соли с использованием гидрида натрия в ДМФ и алкилирования этой соли реакционноспособным галогенидом.



(1)

Для получения этиловых эфиров используется метод, не требующий основного катализа, который в принципе может быть распространен и на другие представители таких эфиров, он заключается в использовании пентаэтоксифосфорана или близких соединений [1] {уравнение (1)} Для алкилирования фенолов с успехом может применяться межфазный катализ [2] В этом методе используется двухфазная система, например вода — метиленхлорид, к фенолу в присутствии каталитических количеств четвертичного гидроксида аммония прибавляется алкилгалогенид, а фазовое равновесие поддерживается путем эффективного перемешивания Суммарно процесс изображен на схеме (2) Фенол и четвертичный гидроксид находятся в равновесии с четвертичным феноксидом аммония, который экстрагируется в органическую фазу, где происходит алкилирование Четвертичный галогенид аммония в свою очередь переходит в равновесие с его гидроксидом в водной фазе Достоинства этого метода синтеза заключаются в том, что (а) фенолят-анион менее сольватирован в органической фазе, скорость алкилирования повышается, скорость реакции в меньшей степени понижается стерическими эффектами и достигается исключительно О-алкилирование, (б) основной является только водная фаза, что защищает алкилирующий агент (галоненид, сульфат и т д) от разрушения за счет гидролиза, (в) используются нестехиометрические количества аммониевой соли



(2)

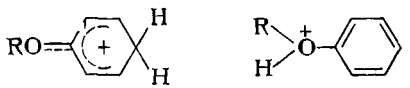
Обратный порядок проведения описанной выше реакции, т е использование арилгалогенида и алкоксида металла, имеет смысл только в том случае, когда арильный цикл замещен таким образом, что возможна стабилизация необходимого анионного интермедиата Реакции с участием аринов, например получение

4.5.2. РЕАКЦИИ АРИЛАЛКИЛОВЫХ И ДИАРИЛОВЫХ ЭФИРОВ

4.5.2.1. Расщепление эфиров

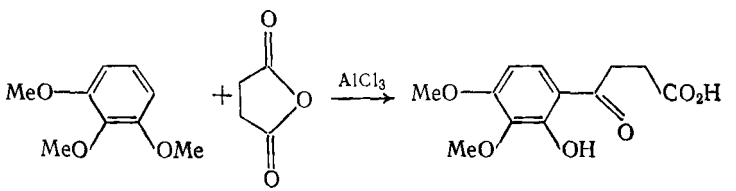
(1) Расщепление, катализируемое кислотами

Простые эфиры являются слабыми основаниями Льюиса и протонируются в сильно кислотной среде. Протонирование ариловых эфиров может протекать по С- или О-атомам с образованием ионов (**5**) или (**6**); получены спектры ЯМР этих ионов [13]. Нуклеофильная атака по алкильному остатку в (**6**) приводит к расщеплению эфира; «теория мягких и жестких кислот и оснований» предполагает, что эффективный реагент должен быть построен из жесткой кислоты и мягкого основания, и, в соответствии с этим, для данной цели издавна используются гидроиодид и гидробромид. Реакция с иодидом водорода лежит в основе определения метиларилоксиэфиров по Цейзелю. Гидрогалогениды пиридина или анилина также используются для деалкилирования простых эфиров фенолов в жестких условиях. Кислоты Льюиса, особенно хлорид алюминия, трихлорид бора и трибромид бора



(**5**) (**6**)

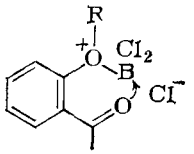
[14], дают комплексы с эфирами, которые разлагаются с образованием свободных фенолов. Хлорид алюминия проявляет деалкилирующую активность только при повышенной температуре; говоря о степени селективности, следует отметить, что предпочтительно удаляется метоксильная группа в *орто*-положении к карбонильным группам. Так, 1,2,3-триметоксибензол и янтарный ангидрид в результате ацилирования по Фриделю — Крафтсу с последующим селективным деметилированием образуют кетокислоту (**7**) [схема (8)]. Трихлорид бора при температурах, близких



(**7**) (8)

к комнатной, применяют для селективного деметилирования, причем и здесь реакция преимущественно протекает по положению, соседнему с карбонильной группой, что можно объяснить обра-

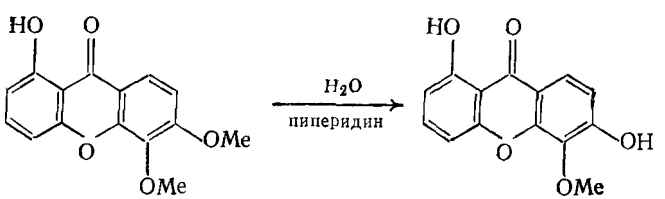
зованием первоначального комплекса (**8**) [15а]. Аналогично, метилендиоксигруппы [15б] расщепляются без удаления метоксильных групп. Трибромид бора быстро расщепляет эфиры даже при —80 °С. 2,5-Диметоксибензальдегид можно 5-деметилировать по положению 5 действием трибромида бора или по положению 2 действием трихлорида бора [15в].



(**8**)

(2) Расщепление, катализируемое основаниями

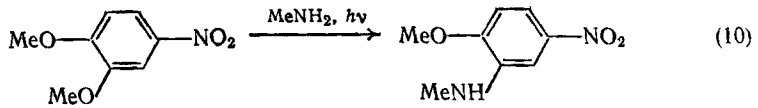
Обычные комментарии применимы и для расщепления связи Ar—O при действии нуклеофилов. Связь O—R может расщепляться при действии хороших нуклеофилов. Для этой цели применяют амид натрия, дифенилфосфид лития и тиоляты натрия или лития [16а]. *п*-Метоксиарилкетоны можно рассматривать как винилоги сложных эфиров, причем такие простые эфиры обычно расщепляются с гораздо большей легкостью; так, горячий водный пиперидин оказывается достаточным для деметилирования ксантона (**9**) по положению 3 {уравнение (9)} [16б]. Метилфениловые эфиры расщепляются также при действии иодида лития в совершенно нейтральных условиях [16в]. Эфират иодида магния также служит эффективным реагентом для деметилирования. Некоторые интересные примеры селективного расщепления эфиров под действием тиофенолята лития не могут не заслужить внимания [16г].



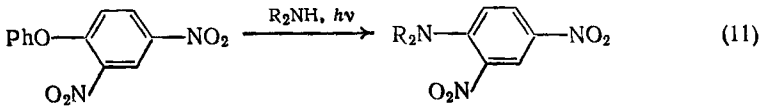
(**9**) (9)

(3) Фотокатализируемое расщепление

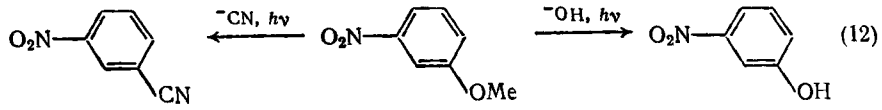
Различные нитрофенилалкиловые эфиры подвергаются реакциям фотозамещения [17], в которых происходит удаление алкоксигруппы; некоторые примеры приведены на схемах (10)—(12).



(10)



(11)



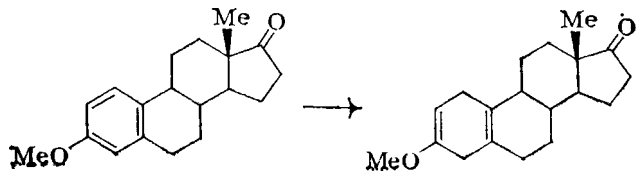
(12)

(4) Окислительное и восстановительное расщепления

Диметиловые эфиры гидрохинонов и пирокатехинов окисляются с образованием соответственно *п*- и *о*-хинонов. Хорошие выходы получаются при действии оксида серебра в кислом диоксане; гидроксильные и альдегидные функциональные группы при этом не затрагиваются [18]. Имеется обзор по общим вопросам окисления арилалкиловых эфиров [18б]. Восстановительное расщепление простых эфиров достигается при действии лития и бифенила (реагентом служит дилитийбифенил) [19]. Легкость расщепления аллилфениловых эфиров при действии лития используют для получения аллиллития.

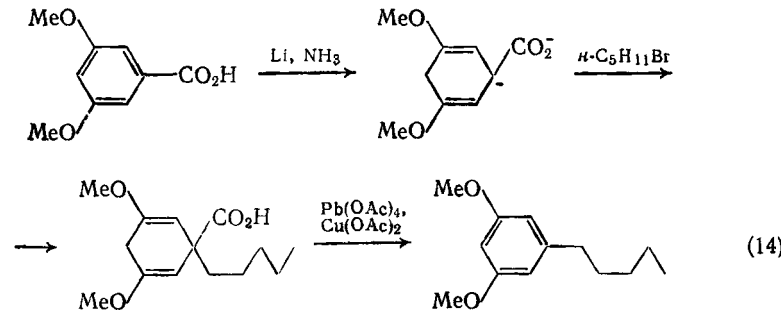
4.5.2.2. Восстановление

Восстановление ариловых эфиров по Берчу действием металлического натрия или лития в жидком аммиаке основано на последовательном переносе электронов от металла на ароматический субстрат и протонировании прибавленным спиртом (аммиак является недостаточно кислым) промежуточных анион-радикалов с образованием енольных эфиров 1,4-диена, которые гидролизуются в водной кислоте с образованием циклогексанонов [20]. Эта реакция широко используется в синтетических целях, например при получении стероидных гормонов. Имеется сообщение [21] об интересном электрохимическом эквиваленте этой реакции; пример такого процесса представлен на схеме (13).



(13)

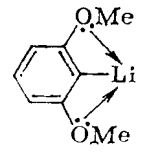
Синтетические возможности восстановления по Берчу были недавно расширены с введением в практику восстановительного алкилирования [22], где ароматическая кислота восстанавливается литием в жидком аммиаке и промежуточный анион улавливается алкилгалогенидом. Эта реакция в приложении к получению диметилового эфира оливетола (80%) приведена на схеме (14).



(14)

4.5.2.3. Металлирование цикла

Ариллитиевые соединения могут селективно получаться из ариловых эфиров в тех случаях, когда металл занимает координированое положение. Так, соединение **(10)** можно использовать в качестве нуклеофила при получении 2-замещенных эфиров резорцина.

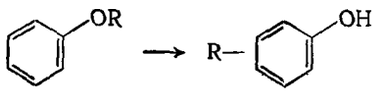


(10)

4.5.2.4. Реакции сочетания

Ароматические ядра ариловых эфиров могут вступать в реакции сочетания при использовании различных методов [23], как окислительных, так и неокислительных. Так, на аноде арилалкиловые эфиры сочетаются с образованием биарилов. Сильнокислая среда стабилизует катион-радикал-дикатионные продукты и предотвращает сверхокисление; для получения биарилов может потребоваться восстановительная обработка реакционной смеси. Примеры таких реакций показаны на схемах (15), (16) [23а—в];

обращением конфигурации; обратный порядок прибавления реагентов изменяет механизм и приводит к образованию ионной пары в качестве интермедиата.



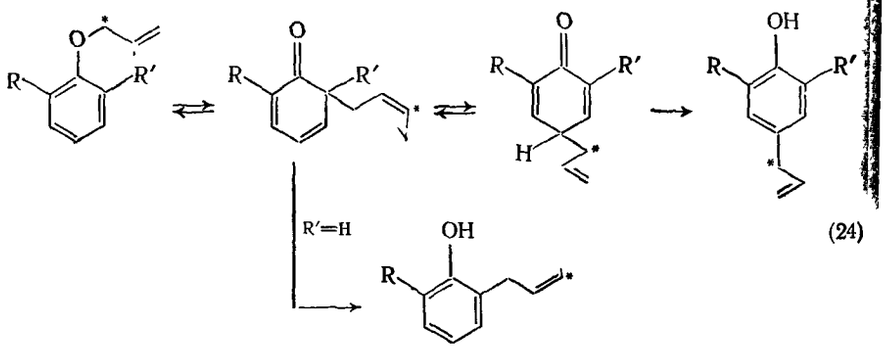
(23)

(1) Перегруппировка Виттига

Арилбензгидрильные эфиры и другие эфиры, обладающие относительно кислыми атомами водорода по соседству с эфирным атомом кислорода, при обработке сильными основаниями дают изомерные карбинолы; имеется обзор по механизму реакции [26].

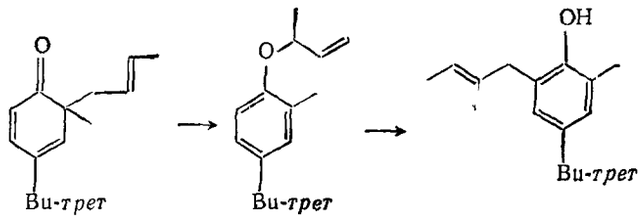
(2) Перегруппировка Кляйзена

Эта перегруппировка привлекает к себе большое внимание как полезный инструмент в синтезе и, с точки зрения механизма, как реакция, включающая согласованные [3,3]-сигматропные сдвиги. Имеется несколько общих обзоров [27], причем один из них посвящен деталям геометрии реакции [27г]; теоретические аспекты обсуждаются во многих книгах и статьях по перициклическим процессам.

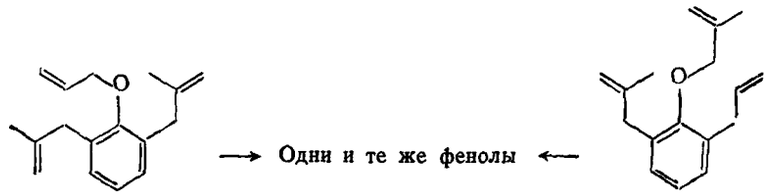


(24)

Основная реакция, открытая в 1912 г., представлена схемой (24) [28]. Перегруппировка представляет собой внутримолекулярный процесс, протекающий через циклические переходные состояния; при перегруппировке смесей различных эфиров перекрестные продукты не обнаружены. Аллильные группы подвергаются инверсии при каждой индивидуальной [3,3]-миграции. Промежуточное образование диенонов установлено путем их улавливания малеиновым ангидридом.

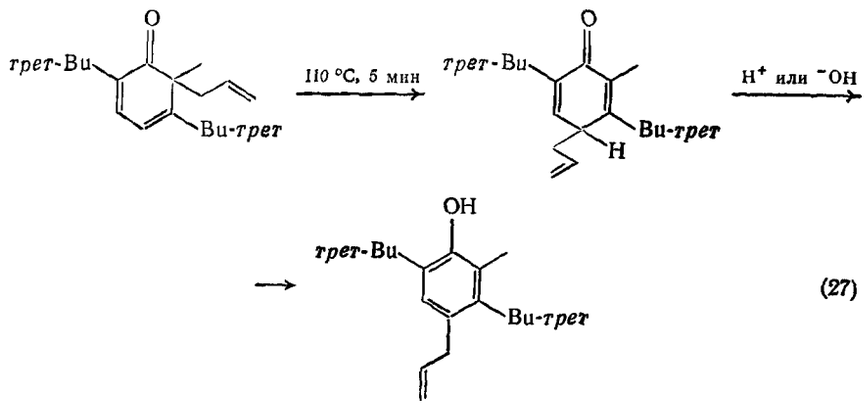


(11) (25)



(12) (13) (26)

Первая стадия обратима: синтетический диенон (11) подвергается редко наблюдаемой непосредственно перегруппировке обратно в аллиловый эфир, и далее происходит миграция в свободное *орто*-положение {схема (25)} [29]. Сходным образом эфиры (12) и (13) при нагревании дают одни и те же продукты [схема (26)]. Для миграции в *пара*-положение необязательно наличие групп, блокирующих *орто*-положение [30]. *пара*-Замещенный диенон был выделен в тех условиях, когда енолизация, сопровождающая миграцию, протекает относительно медленно [схема (27)].



(27)

Перегруппировка Кляйзена катализируется кислотами [31], например *о*-аллилфенол получают из фенилаллилового эфира в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре, а в присутствии солей титана(IV)—в метиленхлориде при —78 °С. Изучены сигматропные сдвиги диенона (14) с различными катализаторами. В трифторуксусной кислоте [3,3]-сдвиги происходят

4.6.1. АЛКИЛГИДРОПЕРОКСИДЫ R—OOH

4.6.1.1. Аутоокислительные методы получения

Наиболее общим и широко используемым методом получения гидропероксидов в лабораторном или промышленном масштабе является реакция молекулярного (триплетного) кислорода с алканами, имеющими вторичные или третичные атомы водорода, аралканами, алкенами, простыми эфирами, спиртами и карбонильными соединениями. Кроме особых случаев, главным недостатком такого метода является сложность реакции, сопровождающейся образованием нежелательных побочных продуктов. Механизм аутоокисления при температурах ниже 200 °C можно представить в виде трехстадийной свободнорадикальной цепной реакции {уравнения (1)—(7)} [1]. Поскольку $\kappa_п \gg \kappa_р$, обрыв цепи при обычных давлениях кислорода происходит главным образом за счет бимолекулярного взаимодействия алкилпероксирадикалов.

Инициирование:

$$\text{Источник свободных радикалов} \xrightarrow{h\nu \text{ или } \Delta} X\bullet + XO_2\bullet \qquad (1)$$

$$RH + X\bullet \text{ (или } XO_2\bullet) \xrightarrow{R_и} R\bullet + XH \text{(или } XO_2H) \qquad (2)$$

Рост цепи:

$$R\bullet + O_2 \xrightarrow{\kappa_п} RO_2\bullet \qquad (3)$$

$$RO_2\bullet + RH \xrightarrow{\kappa_р} RO_2H + R\bullet \qquad (4)$$

Обрыв цепи:

$$2RO_2\bullet \xrightarrow{\kappa_{об}} O_2 + RO_2R \text{ (или спирты, или карбонильные соединения)} \qquad (5)$$

$$2R\bullet \longrightarrow RR \qquad (6)$$

$$RO_2\bullet + R\bullet \longrightarrow RO_2R \qquad (7)$$

($R_и$ — скорость инициирования, $\kappa_п$, $\kappa_р$ и $\kappa_{об}$ — соответственно удельные константы скоростей присоединения, роста цепи и обрыва цепи)

$$-\frac{d[O_2]}{dt} = -\frac{d[RH]}{dt} = \frac{d[RO_2H]}{dt} = \kappa_р[RH](R_и/2\kappa_{об})^{1/2} \qquad (8)$$

Выражение для скорости образования гидропероксида и поглощения кислорода без учета образования кислорода на стадии обрыва цепи дано в уравнении (8).

Относительные скорости аутоокисления зависят от легкости расщепления связи C—H и от устойчивости образующихся радикалов. Для углеводородов скорости аутоокисления возрастают в ряду *н*-алканы < разветвленные алканы < аралканы ≈ алкены < < алкины. Направление аутоокислительной атаки обычно таково, что образуются наиболее стабильные радикалы. Инициирующие системы включают источники свободных радикалов (например, органические пероксиды или азобиснитрилы), ультрафиолетовое облучение, соединения некоторых переходных металлов или нагревание в присутствии кислорода.

(1) Аутоокисление алканов и аралканов

(а) *Термическое инициирование.* Большинство алканов и аралканов подвергается аутоокислению при 100—150 °C без прибавления инициаторов, а многие аралканы дают значительные выходы гидропероксидов и при более низких температурах. Такие реакции, как правило, характеризуются индукционным периодом, вслед за которым происходит быстрый рост поглощения кислорода, выходящего в конце концов на постоянный уровень. Аутокатализ несомненно обусловлен появлением свободных радикалов за счет разложения образующихся гидропероксидов; постоянная скорость достигается, когда процессы образования и разложения гидропероксидов уравновешивают друг друга.

Поскольку часто легче отделить гидропероксиды от непрореагировавшего исходного материала, чем от продуктов разложения, аутоокисление обычно проводят до невысоких степеней превращения, хотя выходы могут быть очень большими. Типичным примером служит аутоокисление кумола (**1**) в кумилгидропероксид (**2**), которое осуществляется в огромных промышленных масштабах, поскольку (**2**) легко разлагается в присутствии каталитических количеств сильных минеральных кислот, давая с высоким выходом фенол (**3**) и ацетон (**4**) [схема (9)]. Окисление (**1**) можно проводить в гомогенной среде (без разбавления или в растворителе, не способном окисляться) или в виде водной эмульсии. Гидропероксид (**2**) обычно извлекают экстракцией концентрированным водным раствором основания.

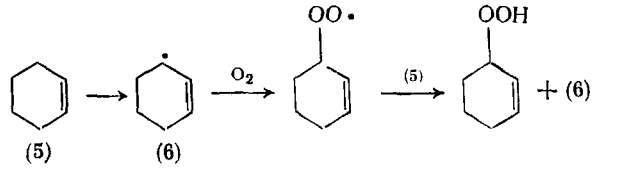
$$\underset{(1)}{PhCHMe_2} \xrightarrow{O_2} \underset{(2)}{PhC(Me)_2OOH} \xrightarrow{H^+,\ H_2O} \underset{(3)}{PhOH} + \underset{(4)}{Me_2C{=}O} \qquad (9)$$

Аутоокислительные методы дают наилучшие результаты при получении третичных гидропероксидов, но их можно использовать и для получения вторичных гидропероксидов, а в особых случаях — даже первичных гидропероксидов. Однако в общем случае для получения первичных и вторичных гидропероксидов эти методы применять не рекомендуется. Аралкилгидропероксиды особенно легко образуются при аутоокислении благодаря легкости образования промежуточных бензильных радикалов.

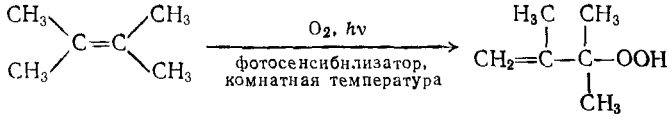
(б) *Инициирование ионами металлов.* Растворимые соли, содержащие ионы некоторых переходных металлов, главным образом ионы железа, меди, марганца и кобальта, часто используют для ускорения аутоокисления алканов и аралканов. Хотя использование ионов металлов дает больше побочных продуктов, чем пероксидное или термическое инициирование реакций, многие гидропероксиды были получены с выходом 15—40% и даже выше [1]. Например, кумол (**1**) и замещенные кумолы при 100 °C дают почти количественные выходы гидропероксидов с конверсией до 5% в присутствии приблизительно 10^{-4} *M* ионов Co^{2+} [2]. Аналогично ведут себя многие реакционноспособные аралканы.

(2) Аутоокисление алкенов

Алкены подвергаются аутоокислительной атаке по двум направлениям в зависимости от того, применяются или не применяются фотосенсибилизаторы. В отсутствие фотосенсибилизаторов в свободнорадикальном цепном процессе атакуется аллильная связь C—H [схема (10)]. Промежуточный аллильный радикал может подвергаться перегруппировкам, обычно приводящим к образованию наиболее устойчивых пероксирадикалов; в результате часто получаются смеси гидропероксидов. В присутствии фотосенсибилизаторов, таких как бенгальский розовый хлорофилл, атакуется олефиновый углерод с последующей перегруппировкой; атакующей частицей является синглетный кислород [уравнение (11)].



(5) (6) (10)

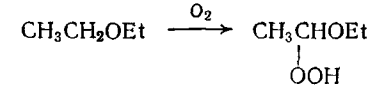


(11)

В отличие от свободнорадикального аутоокисления реакция, изображенная уравнением (11), не является цепной, и ее квантовые выходы могут достигать величины 1,0, хотя обычно они ниже Для указанной реакции, а также для окисления бутена-2, Δ^9-окталина, циклогексилиденциклогексана, триметилэтилена и стероидов описаны выходы гидропероксидов от 70 до 100%. В случае простых алкенов и циклоалкенов легкость окисления и выходы увеличиваются с увеличением числа алкильных заместителей при двойной связи; терминальные олефины реагируют медленно или вообще не окисляются. Относительные скорости реакции нонена-1, метилциклогексена, метилциклопентена и тетраметилэтилена равны соответственно 1 : 450 : 3900 : 55 000, причем различные фотосенсибилизаторы мало влияют на это соотношение. Аналогичные результаты были получены и в отсутствие фотосенсибилизаторов при использовании других способов генерации синглетного кислорода.

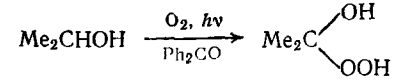
(3) Аутоокисление простых эфиров, спиртов и карбонильных соединений

Простые эфиры (**7**) легко аутоокисляются при комнатной температуре до α-гидропероксиэфиров (**8**) {уравнение (12)} [1]. Эти продукты обычно способны взрываться; при стоянии или при обработке кислотами они дают также взрывчатые димерные и полимерные пероксиды. Мономерные пероксидные соединения были получены не только из диэтилового эфира (**7**), но также из диизопропилового, ди-*н*-бутилового, диизоамилового эфиров, тетрагидрофурана, диоксана и др. Бензиловые и аллиловые эфиры также подвергаются аутоокислению, однако промежуточные гидропероксиды не удается выделить из-за их неустойчивости.



(7) (8) (12)

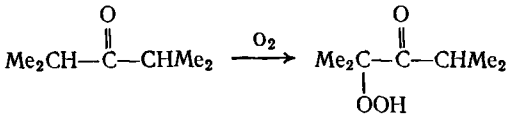
Вторичные спирты сходным образом дают α-гидропероксиспирты {уравнение (13)} [1]. Гидропероксид (**10**) из изопропанола (**9**) легко гидролизуется, давая пероксид водорода и ацетон. Аутоокисление-гидролиз (**9**) служат промышленным способом получения пероксида водорода; образующийся ацетон восстанавливают в (**9**) и окисляют снова. Суммарный результат этого циклического процесса формально сводится к превращению кислорода и водорода в пероксид водорода.



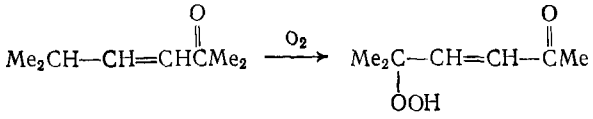
(9) (10) (13)

Кетоны также аутоокисляются в α-положение, но такие гидропероксиды чрезвычайно неустойчивы, и только несколько из них были получены в чистом виде, причем обычно с плохими выходами [1]. Как правило, получают растворы α-гидропероксикетонов; восстановление в α-оксикетоны позволяет установить строение гидропероксида-предшественника. В ряде случаев были выделены третичные гидропероксикетоны, например из диизопропилкетона (**11**) [уравнение (14)], некоторых α,β-ненасыщенных кетонов (**12**) [уравнение (15)] и арилалкилкетонов (**13**) [уравнение (16)].

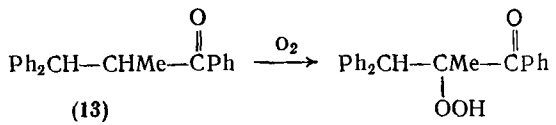
α-Гидропероксикетоны содержат внутримолекулярную водородную связь [3].



(11) (14)



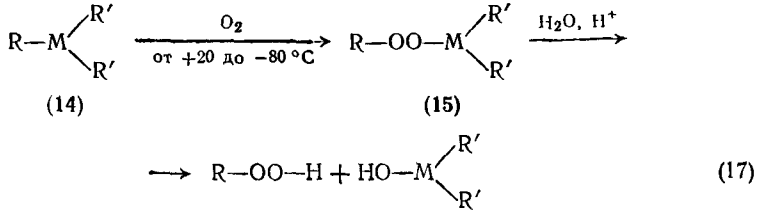
(12) (15)



(13) (16)

(4) Аутоокисление металлорганических соединений

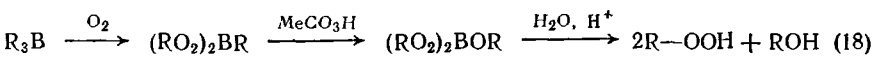
Металлорганические соединения (**14**) R—M< (M = металл) аутоокисляются (иногда с воспламенением) при низких температурах (от +20 до —80 °С), вероятно по свободнорадикальному механизму с образованием промежуточных металлорганических пероксидов (**15**) [1]. Они могут разлагаться с потерей пероксидного кислорода, однако производные лития [4], магния [4], кадмия [5], цинка [4] и бора [6] удается гидролизовать в гидропероксиды (**16**), часто с хорошими выходами [схема (17)].



(14) (15) (16) (17)

Низкотемпературное (—80 °С) окисление и последующий гидролиз реагентов Гриньяра были использованы для получения третичных гидропероксидов, а также первичных и вторичных алкилгидропероксидов, которые обычно нелегко получить другими способами [4]. Хотя в отдельных случаях гидропероксиды из третичных реагентов Гриньяра были получены с выходами до 90%, а из первичных и вторичных с выходами 55—65%, выходы часто бывают много ниже.

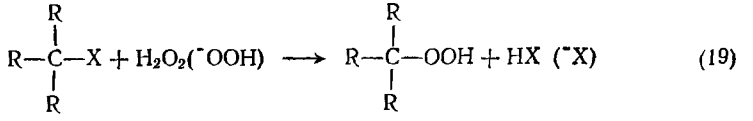
Цинкорганические и кадмийорганические реагенты могут аутоокисляться при более высоких температурах и часто дают превосходные выходы гидропероксидов, включая гомологи с длинной цепью [6]. Триалкилбораны (**17**), легко получаемые из олефинов, образуют при аутоокислении диперокси бораны (**18**); дальнейшее окисление пероксикислотами и гидролиз приводят к гидропероксидам (**19**) с выходами 30—50%, считая на исходный олефин [схема (18)]. Главным продуктом часто бывает не (**19**), а соответствующий спирт.



(17) (18) (19) (18)

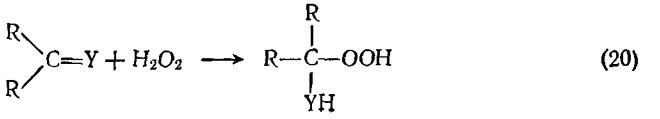
4.6.1.2. Реакции пероксида водорода*

Пероксид водорода и гидроперокси-анион являются прекрасными нуклеофилами, уже содержащими группировку —ООН. Поэтому они часто используются как удобные реагенты для получения гидропероксидов с помощью реакций нуклеофильного замещения в подходящих субстратах (**20**) [уравнение (19)].



(20) (19)

(X = OH, OR, OSO_2H, OSO_2R, Hal)



(21) (20)



Пероксид водорода присоединяется также к некоторым ненасыщенным соединениям (**21**), таким как олефины, енамины и карбонильные соединения; при этом часто с очень хорошими выходами образуются гидропероксиды [уравнение (20)].

(1) Гидропероксиды из алкилсульфатов и сульфонатов

Этилгидропероксид, первый выделенный гидропероксид, был получен при взаимодействии диэтилсульфата и разбавленного щелочного пероксида водорода [7]. Реакция применима также для

* См. [1].

получения гомологичных гидропероксидов, но выходы невысоки из-за индуцируемого основанием разложения продуктов.

Наиболее удобный метод получения первичных и вторичных гидропероксидов — это сольволиз алкилметансульфонатов (22) под действием щелочного пероксида водорода. Хотя в случае вторичных сульфонатов выходы не превышают 25—40%, исходные вещества недороги и легко доступны. Таким путем нетрудно получить алкилгидропероксиды C_3—C_{10} [8] и даже с более длинной цепью [9] (до C_{18}), а также неустойчивый аллилгидропероксид {уравнение (21)} [10]. При этом, как и следовало ожидать для S_N2-реакции, происходит почти полное обращение конфигурации.

$$\underset{(22)}{ROSO_2Me} + H_2O_2(30\%) \xrightarrow{\text{KOH}} R{-}OOH \qquad (21)$$

(R = *н*-алкил C_3—C_{18}, аллил)

Третичные гидропероксиды образуются с весьма высокими выходами из 30%-ного пероксида водорода и кислых алкилсульфатов, получаемых *in situ* из третичных спиртов или соответствующих алкенов и приблизительно эквимольного количества 70%-ной или более концентрированной серной кислоты [1]. Этим путем с выходом 70% были получены *трет*-бутил, *трет*-амилгидропероксид, их высшие гомологи и даже третичный ацетиленовый гидропероксид (23) [уравнение (22)]. Следует избегать больших избытков кислоты, чтобы свести к минимуму катализируемое кислотой разложение гидропероксидов.

$$H{-}C{\equiv}C{-}CMe_2OH \xrightarrow{H_2SO_4,\ H_2O_2} \underset{(23)}{H{-}C{\equiv}C{-}CMe_2{-}OOH} \qquad (22)$$

(2) Гидропероксиды из спиртов и простых эфиров

Быстро и с высокими выходами гидропероксиды образуются из концентрированного пероксида водорода (>70%) (ОСТОРОЖНО!), каталитических количеств сильных кислот, обычно серной или хлорной кислоты, и спиртов, которые подвергаются реакции замещения типа S_N1 с промежуточным образованием иона карбения {схема (23)} [1]. Для превращения в гидропероксиды наиболее пригодны спирты, имеющие три алкильные или по крайней мере одну арильную группу у карбинольного атома углерода. Относительная легкость протекания реакции изменяется в соответствии с рядом устойчивости ионов карбения [11] $Me(Et)CHOH < Me_3COH < Ph(Me)CHOH < Ph_2CHOH < Ph_3COH$. Меченные ^{18}O спирты дают немеченные гидропероксиды, как этого требует механизм, включающий промежуточное образование ионов карбения. Аналогично ведут себя некоторые сложные [11] и простые эфиры [12], легко образующие ионы карбения; оптически активные спирты дают в основном рацемические

гидропероксиды с примесью лишь небольших количеств продуктов сохранения или обращения конфигурации (<10%) [13]. В некоторых случаях катализ сильной кислотой не обязателен (2,2,3-триметилбутанол-1) и даже бывает нежелателен (1-метилциклобутанол-1), когда катализируемое кислотами разложение гидропероксида протекает особенно легко.

$$R_3COH \xrightarrow{H^+\text{-катализатор}} [R_3C]^+ + H_2O \xrightarrow{H_2O_2} R_3C{-}OOH + H^+ \qquad (23)$$

(3) Гидропероксиды из галогенидов

Используются только реакционноспособные галогенпроизводные, например, ди(три)арилметил-, *трет*-алкил-, аллил- или бензилгалогениды. Поскольку спирты, соответствующие галогенидам, обычно легче доступны и часто не менее реакционноспособны, применение галогенидов, как правило, не дает преимуществ. Эту реакцию чаще всего используют для получения триарилметилгидропероксидов и гидропероксидов элементов IV группы, отличных от углерода [1].

(4) Гидропероксиды из алкенов, енаминов и карбонильных соединений *

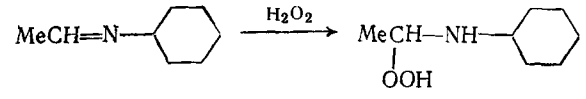
Алкены с электронодонорными группами у двойной связи при катализируемой кислотами реакции с пероксидом водорода дают гидропероксиды [11]; интермедиатами являются ионы карбения. Типичными примерами служат получение *трет*-амилгидропероксида (24) [уравнение (24)] и α-гидропероксидиэтилового эфира (25) [уравнение (25)], однако реакция применима ко всем обогащенным электронами олефинам.

$$Me_2C{=}CHMe \xrightarrow{H_2O_2,\ H^+} \underset{\underset{OOH}{|}}{Me_2C{-}CH_2Me} \qquad (24)$$

(24)

$$CH_2{=}CHOEt \xrightarrow{H_2O_2,\ H^+} \underset{\underset{OOH}{|}}{CH_3{-}CHOEt} \qquad (25)$$

(25)

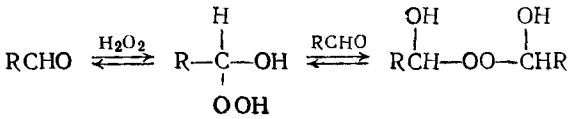


(26) (27) (26)

* См. [1].

Имины (26) легко реагируют с пероксидом водорода, причем продуктами реакции являются обычно бисперокси́ды [14]. Тем не менее при низкотемпературном присоединении пероксида водорода к иминам получено большое количество α-гидропероксиаминов (27) {уравнение (26)} [15].

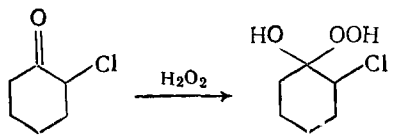
Пероксид водорода присоединяется к карбонильной группе альдегидов (28) и кетонов, давая первоначально α-гидроксигидропероксиды (29), которые далее образуют бис(1-гидроксиалкил)пероксиды (30) и более сложные пероксиды за счет дальнейшей реакции с карбонильным соединением {схема (27)} [16]. Эти реакции являются термодинамически контролируемым процессом; без прибавления катализатора равновесие достигается за несколько минут, а в присутствии кислого катализатора оно наступает значительно быстрее. Как (29), так и (30) были получены из альдегидов C_1—C_{11}. Эквимольные смеси пероксида водорода и альдегида в эфире дают главным образом (29), если растворитель упаривать при комнатной температуре, и в основном (30) при повышенных температурах (ОСТОРОЖНО!). В случае альдегидов с более длинной цепью (29) может кристаллизоваться из реакционной смеси.



(27)

(28) (29) (30)

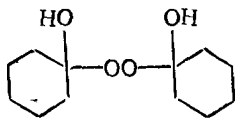
При взаимодействии кетонов с пероксидом водорода редко удается выделить продукты присоединения с соотношением 1 : 1. Интересным исключением является α-гидроксигидропероксид (32) из 2-хлорциклогексанона (31) {уравнение (28)} [17].



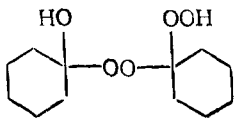
(28)

(31) (32)

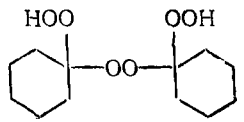
Циклогексанон дает главным образом смесь димерных гидроксипероксидов (33), пероксигидропероксидов (34) и пероксидигидропероксидов (35), причем эти вещества по очереди образуются в преобладающем количестве при увеличении кислотности среды; кроме того, образуются и другие, более сложные пероксиды [18]. Ацетон, бутанон-2 и некоторые циклические кетоны дают



(33)

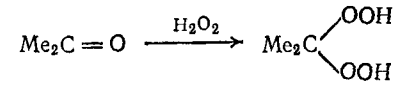


(34)



(35)

гем-дигидропероксиды (36); описано получение (36) из ацетона и нейтрального пероксида водорода с выходом 95% {уравнение (29)} [19].



(29)

(36)

Обычно при действии пероксида водорода на растворы кетонов образуется множество продуктов, особенно в присутствии каталитических количеств кислот [20]. Равновесная смесь состоит из линейных и циклических димеров, тримеров и тетрамеров, которые могут содержать или не содержать свободные гидрокси- и гидроксипероксигруппы. Эти продукты часто чувствительны к нагреванию или к удару. По крайней мере семь пероксидов было выделено с помощью хроматографии и идентифицировано в результате реакции 0,2 *М* пероксида водорода, 0,2 *М* метилэтилкетона и 0,05 *М* серной кислоты в эфире при —5 °С [20]. Аналогичные результаты были получены при действии подкисленного пероксида водорода на диэтилкетон, циклогексанон, ацетон, 1,3-дихлорацетон, а также на ди- и трикетоны [1].

4.6.1.3. Физические свойства гидропероксидов*

Большинство гидропероксидов — жидкости, некоторые из них — кристаллические твердые вещества; как правило, они имеют несколько более низкие точки плавления и более высокие точки кипения, чем соответствующие спирты. Растворимость гидропероксидов в воде и органических растворителях напоминает растворимость соответствующих спиртов. Кроме двух первых членов гомологического ряда алкилгидропероксиды в чистом состоянии достаточно устойчивы и могут перегоняться или плавиться ниже 70 °С, однако при более высоких температурах с ними следует обращаться с большой осторожностью, поскольку они способны разлагаться со взрывом. Примеси, такие как ионы металлов, пыль и инертные частицы, вызывают очень значительную и часто трудно объяснимую потерю устойчивости. Гидропероксиды являются несколько более сильными кислотами, чем соответствующие спирты, поэтому их иногда отделяют в виде солей щелочных металлов от нейтральных примесей, например алканов, алкенов, спиртов, простых эфиров и карбонильных соединений.

(1) Спектральные характеристики

(а) *Инфракрасные спектры.* Гидропероксиды поглощают в инфракрасной области при 820—880 $см^{-1}$ (валентные колебания —О—О—), при 3400—3600 $см^{-1}$ (валентные колебания —О—Н)

*См. [1, 21].

и при 6900—7100 $см^{-1}$ (обертон —О—Н). В растворе они обладают двумя максимумами поглощения в области валентных колебаний О—Н, причем острый пик относится к мономеру, а широкий пик при более длинных волнах — к димеру, образованному за счет водородных связей. Соотношение мономера и димера можно определить, исследуя влияние разбавления раствора.

(б) *Ультрафиолетовые спектры.* Гидропероксиды, не имеющие других поглощающих групп, не обладают характеристическим поглощением в УФ-области. Наблюдается лишь неспецифическая абсорбция при длинах волн, меньших 300 нм ($\lg \varepsilon$ около 1 при 250 нм), но максимумы поглощения отсутствуют вплоть до 200 нм.

(в) *Спектры ядерного магнитного резонанса.* Спектроскопия ^{1}H-ЯМР относительно редко использовалась при исследовании гидропероксидов [1, 21]. По сравнению с соответствующими спиртами для протонов α-углеродного атома гидропероксидов наблюдается значительное смещение химических сдвигов в сторону слабых полей (до 0,3 $млн^{-1}$) [22]. Площадь пика и химический сдвиг сигнала лабильного протона группы —ООН зависят от концентрации, состава растворителя и скорости химического обмена. При разбавлении наблюдается смещение этого сигнала в сторону сильных полей, но оно меньше, чем в случае соответствующих спиртов. На положение резонансных линий протонов, находящихся в β-положении к группе —ООН, растворитель влияет слабо (0,02—0,08 $млн^{-1}$). Хотя химические сдвиги сигналов β-протонов в спиртах и соответствующих гидропероксидах различаются незначительно, новейшие спектрометры ^{1}H-ЯМР позволяют выявить эти небольшие различия и в ряде случаев охарактеризовать и количественно определить эти два класса веществ.

(г) *Масс-спектры.* О масс-спектрах гидропероксидов имеются ограниченные сведения. Изучение изомерных амил-, гексил- и гептилгидропероксидов позволило предположить, что при первичной ионизации удаляется электрон несвязывающей орбитали одного из пероксидных кислородных атомов [23] Связь С—О в гидропероксидах расщепляется легче, чем в соответствующих спиртах. Устойчивость молекулярных ионов уменьшается в рядах: третичный > > вторичный > первичный и амил > гексил > гептил. Алкильные ионы образуются из молекулярных ионов путем отщепления $HO_2\cdot$.

4.6.1.4. Определение гидропероксидов*

Гидропероксиды определяют с помощью физических и инструментальных методов, химических методов, основанных на восстановлении, а также колориметрических и фотометрических методов.

* См. [24].

(1) Физические и инструментальные методы

(а) *Хроматография.* *трет*-Алкилгидропероксиды являются наиболее устойчивыми представителями этого класса веществ; их можно определять с помощью газовой хроматографии при условии, что они содержат максимум восемь углеродных атомов. Некоторые первичные и вторичные алкил- и алкенилгидропероксиды также были очищены и проанализированы этим методом. Газовая хроматография широко используется для анализа смесей спиртов, получаемых при восстановлении смесей гидропероксидов.

Адсорбционная и жидкостная распределительная хроматография являются мягкими, не вызывающими деструкции приемами, которые были использованы для анализа моно- и дигидропероксидов, а также гидроксигидропероксидов. Первостепенное значение для эффективного разделения и обеспечения устойчивости гидропероксида имеет выбор адсорбента. Обычно используют кремневую кислоту и целит, тогда как щелочной оксид алюминия часто вызывает заметную деструкцию.

Для разделения пероксидных соединений, включая гидропероксиды, на отдельные классы перед определением использовались различные приемы хроматографии на бумаге. Этот мягкий и не вызывающий деструкции способ особенно рекомендуется для сложных смесей. Опубликована сводка основных систем растворителей, использованных для разделения пероксидных соединений методом хроматографии на бумаге, с указанием величин R_f [24].

В последние годы наряду с хроматографией на бумаге для разделения и анализа гидропероксидов применяется хроматография в тонком слое. В качестве адсорбента наиболее широко используется силикагель. В литературе приведены величины R_f для ряда представителей гидропероксидов в различных системах растворителей [24].

(б) *Полярография.* Гидропероксиды легко восстанавливаются в полярографе, поэтому их можно качественно и количественно определить полярографически в микромасштабе в водных и неводных средах [21]. Известны потенциалы полуволны для большого числа насыщенных, ненасыщенных и стероидных гидропероксидов. Полярографию лучше использовать для определения различных типов пероксидных соединений, чем для идентификации индивидуальных веществ.

(2) Химические методы, основанные на восстановлении *

(а) *Иодометрические методы.* Восстановление гидропероксидов иодид-ионом — самый распространенный и наиболее общий метод анализа гидропероксидов. Область его применения,

* См. [24].

ограничения и факторы, влияющие на определение, детально обсуждены в работе [24].

Иодид-ион быстро и стехиометрически реагирует с гидропероксидами в подкисленном растворе, освобождая иод, который определяют титрованием или колориметрически. Главным недостатком иодометрии является способность других классов органических пероксидных соединений, а также пероксида водорода окислять иодид-ион, однако в отсутствие мешающих веществ метод дает надежные и точные результаты для гидропероксидов.

(б) *Ион двухвалентного олова.* Восстановление гидропероксидов хлоридом двухвалентного олова и титрование избытка восстановителя позволяют исключить помехи, создаваемые в иодидном методе соединениями серы, которые поглощают иод. Этот метод, хотя и дает точные результаты, но длинен и сложен в исполнении, поскольку требует тщательной продувки азотом и отсутствия других способных восстанавливаться пероксидных соединений.

(в) *Ион арсенита.* Восстановление ионом арсенита является другим методом анализа гидропероксидов, применимым в тех случаях, когда имеются препятствия для использования иодидного метода, например в присутствии соединений серы. Этим методом определяли гидропероксиды в нефтяных продуктах при содержании, меньшем 0,1 мэкв/л.

(г) *Ион двухвалентного железа.* Восстановление ионом двухвалентного железа применяется для количественного определения легко восстанавливаемых пероксидных соединений, главным образом алкилгидропероксидов, которые образуются при прогоркании жиров и в других аутоокислительных процессах. Такой анализ следует проводить в строго контролируемых условиях, иначе результаты получаются неточными и невоспроизводимыми. Необходимо тщательно удалять кислород; влияние растворителя обычно велико, но трудно объяснимо; пероксидное соединение может расходоваться и в побочных реакциях помимо окисления ионов двухвалентного железа. В силу этих осложнений восстановление ионом двухвалентного железа применяется для колориметрического определения следов пероксидных соединений в тех случаях, когда абсолютные величины не представляют интереса.

(д) *Органические фосфины.* Третичные фосфины восстанавливают практически любой тип органических пероксидных соединений кроме наименее реакционноспособных. Гидропероксиды, как и другие легко восстанавливаемые пероксидные соединения, реагируют быстро и могут быть определены в присутствии диалкилпероксидов, которые часто образуются при получении гидропероксидов по реакциям замещения.

(е) *Каталитическое гидрирование.* Скорости гидрирования над палладиевой чернью в уксусной кислоте использовались для того, чтобы отличить друг от друга и охарактеризовать различные органические пероксидные соединения, однако сейчас этот метод

используется редко. Гидропероксиды количественно восстанавливаются за несколько минут, пероксиэфиры и диалкилпероксиды значительно менее реакционноспособны, димерные и тримерные пероксиды из кетонов реагируют еще труднее. Основное применение каталитического восстановления в анализе пероксидных соединений состоит в получении устойчивых продуктов гидрирования для доказательства структуры.

(ж) *Алюмогидрид лития.* Алюмогидрид лития восстанавливает все классы пероксидных соединений. Органические гидропероксиды гладко превращаются при комнатной температуре в соответствующие спирты с выделением 2 моль водорода на 1 моль гидропероксида; другие пероксидные соединения дают 1 моль водорода на 1 моль. Применимость данного восстановителя лимитируется помехами, которые создают другие группы, способные к восстановлению. Лишенный этого недостатка борогидрид натрия нашел пока лишь ограниченное применение.

(3) Колориметрические и фотометрические методы

Эти методы используются для определения следов пероксидных соединений главным образом в прогорклых жирах и других аутоокисляющихся природных веществах и для определения пероксидов в процессе полимеризации олефинов.

(а) *Реакции с соединениями двухвалентного железа.* Один из наиболее точных и чувствительных методов использует окисление тиоцианата двухвалентного железа. Несмотря на многие ограничения, можно получить хорошие абсолютные результаты путем тщательного контроля параметров реакции и калибровки с помощью независимого метода.

(б) *Ароматические диамины.* Среди ароматических диаминов наилучшими реагентами являются N,N′-дифенил-*п*-фенилендиамин и 4,4′-диаминодифениламин, при окислении которых образуются сильно поглощающие синие красители (мольное поглощение $1—5 \cdot 10^4$ л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$ при 700 и 640 нм соответственно). Метод не специфичен для гидропероксидов.

(в) *Лейкометиленовый голубой* [24—26]. Это вещество является не только одним из наиболее чувствительных колориметрических реагентов (мольное поглощение $8 \cdot 10^4$ л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$), но также обладает практически постоянным мольным сигналом для всех реакционноспособных классов пероксидных соединений. Главный недостаток метода — приготовление и хранение красителя в бензольном растворе — можно устранить, защитив раствор реагента от света, кислорода и воды в распределительной бюретке над платинированным асбестом; восстановление водородом перед использованием позволяет поддерживать хорошие аналитические качества реагента.

N-Бензоиллейкометиленовый голубой более устойчив, и его можно хранить в бензольном растворе в присутствии воздуха, но

он восстанавливает пероксидные соединения медленно и чувствителен к свету. Для него приводится величина мольного поглощения около $1{,}5\cdot10^5$ л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$, при 622 нм, приблизительно вдвое превышающая соответствующую величину для лейкометиленового голубого.

(г) *Реакции с иодид-ионом* [24]. Прямое или косвенное колориметрическое определение иода значительно расширяет область анализа пероксидных соединений ниже предела, определяемого практическими возможностями объемных методов. Чаще всего измеряют концентрацию триодид-иона; он образуется количественно при соотношениях иодид : иод от 5 и выше [27]. Триодид-ион имеет мольное поглощение в уксусной кислоте — хлороформе около $2{,}3\cdot10^4$ л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$ с максимумом при 362 нм, хотя на практике ни один из методов не использует измерения в области пика поглощения. В одной из рекомендуемых методик [28] гидропероксиды в органических растворителях определяли с большой точностью в интервале $1—10\cdot10^{-4}$%.

4.6.1.5. Реакции гидропероксидов

(1) *Гетеролитические реакции* *

Гидропероксиды, а в особенности их анионы, являются прекрасными нуклеофилами, главным образом за счет легкой поляризуемости неподеленных электронов пероксигруппы (так называемый α-эффект) [29]. Гидропероксиды широко используются для получения диалкилпероксидов по реакциям нуклеофильного замещения галогенидов, сульфатов, сульфонатов и эпоксидов или взаимодействием с ионами карбения.

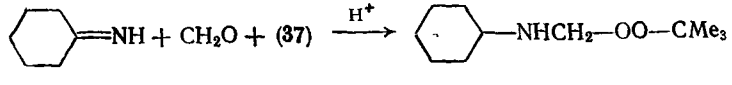
Гидропероксиды присоединяются к некоторым олефинам [уравнения (30) и (31)], виниловым эфирам [уравнение (32)] и иминам [уравнение (33)] в присутствии сильных кислот, но необходимо тщательно контролировать температуру, чтобы уменьшить катализируемое кислотами термическое разложение исходных веществ и продуктов реакции.

$$Me_2C{=}CH_2 + Me_3C{-}OOH \xrightarrow[0-50\ ^\circ C]{H^+} Me_3C{-}OO{-}CMe_3 \quad (30)$$

(37)

$$PhC(Me){=}CH_2 + (37) \xrightarrow[0-50\ ^\circ C]{H^+} PhCMe_2{-}OO{-}CMe_3 \quad (31)$$

$$CH_2{=}CHOEt + (37) \xrightarrow{H^+} CH_3CH(OEt){-}OO{-}CMe_3 \quad (32)$$



(33)

* См. [1].

Карбонильные группы альдегидов и кетонов реагируют с гидропероксидами в нейтральных условиях или, значительно быстрее, в присутствии кислых катализаторов [уравнения (34) и (35)]. Кетоны дают *гем*-пероксиды (38). Реакционная способность гидропероксидов по отношению к ацетальдегиду уменьшается в ряду: α-тетралил- > *трет*-бутил > α-кумил- > дифенилметил- [30].

$$MeCHO + (37) \longrightarrow MeCH(OH){-}OO{-}CMe_3 \quad (34)$$

$$Me_2CO + (37) \rightleftharpoons Me_2C(OH){-}OO{-}CMe_3 \longrightarrow Me_2C(OO{-}CMe_3)_2 \quad (35)$$

(38)

Ацилгалогениды или ангидриды реагируют с гидропероксидами с образованием пероксиэфиров [уравнение (36)]. Образующуюся кислоту нейтрализуют основанием (например, пиридином, гидроксидом натрия) или удаляют отгонкой в вакууме. Сульфонилгалогениды ведут себя аналогично и дают пероксисульфонаты.

$$RCX + R'{-}OOH \longrightarrow RC(=O){-}OO{-}R' + HX \quad (36)$$

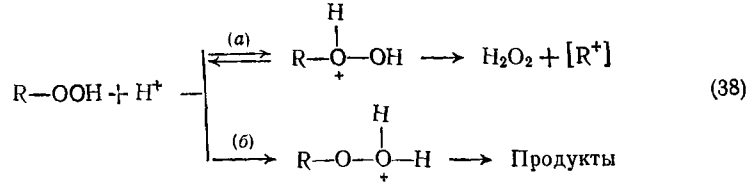
(X = галоген, ацилоксигруппа)

$$RN{=}C{=}O + R'{-}OOH \longrightarrow RNH{-}C(=O){-}OO{-}R' \quad (37)$$

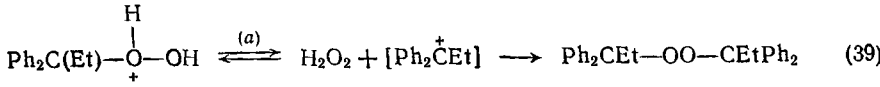
Гидропероксиды нуклеофильно присоединяются к кетенам и изоцианатам с образованием соответственно пероксиэфиров или пероксикарбаматов [уравнение (37)].

Электрофильная атака протона может направляться на любой кислородный атом гидропероксида [схема (38)]. Гидропероксиды с сильными электронодонорными группами реагируют по пути (*а*) и образуют пероксид водорода и ион карбения [31]. Последний может реагировать с гидропероксидом, давая пероксид [схема (39)]. Путь (*б*) ведет к необратимому гетеролизу связи О—О, сопровождаемому перегруппировкой и расщеплением; это превращение имеет тенденцию маскировать путь (*а*). Превращение кумола через его протонированный гидропероксид (39) в фенол и ацетон является крупномасштабным использованием протекания реакции по пути (*б*) [пример (40)]. Катализируемый кислотой гетеролиз по пути (*б*) зависит от способности алкильной или арильной группы претерпевать 1,2-сдвиг от углерода к кислороду при одновременном отщеплении молекулы воды. Алкильный кислородный атом может иметь частичный положительный заряд, хотя свободный алкилоксониевый ион никогда не образуется [32], и анхимерные эффекты на стадии расщепления связи О—О имеют весьма большое значение [33]. Относительная склонность

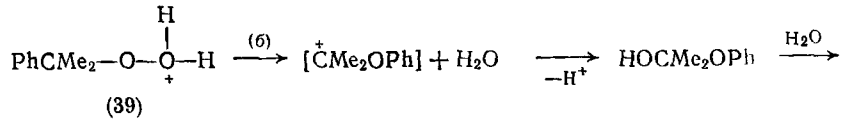
к миграции для различных групп уменьшается в ряду: циклобутил > арил ≫ винил > H > циклопентил ≈ циклогексил ≫ алкил



(38)



(39)



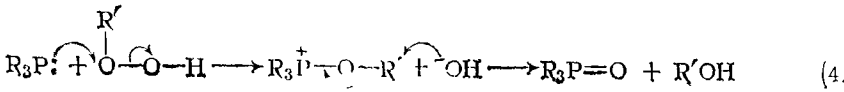
(39)



(40)

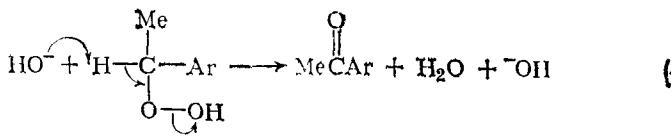
трет-Бутилгидропероксид, в зависимости от условий реакции [34], дает изобутен и пероксид водорода по пути (*а*) или ацетон и метанол по пути (*б*).

Нуклеофилы, такие как соединения трехвалентного фосфора, тиоэфиры и амины, атакуют гидропероксиды, причем гетеролиз связи O—O происходит быстро и часто количественно [схема (41)]. Реакция с фосфином, несомненно, более сложна, чем показано на схеме. Тиоэфиры реагируют сходным образом, давая сульфоксиды и спирт, соответствующий гидропероксиду. Реакция гидропероксидов с аминами чрезвычайно сложна и определенно включает образование радикалов. Так, если одновременно присутствуют тиолы, они окисляются до дисульфидов. Полимеризация и аутоокисление углеводородов ускоряются реакцией аминов с гидропероксидами. Полагают, однако, что гетеролиз связи O—O является начальной стадией этой реакции, но эта точка зрения все еще не доказана [35].



(41)

(R=Alk, AlkO, Ar, ArO)

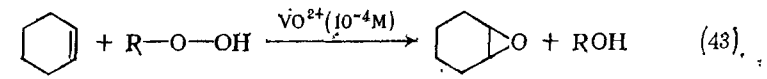


(42)

Гидропероксиды, имеющие α-водородный атом, реагируют с основаниями и подвергаются гетеролитическому расщеплению {уравнение (42)} [36]. При замещении α-водорода на дейтерий

наблюдается значительный кинетический изотопный эффект, $k_H/k_D = 3{,}9$.

Олефины при действии гидропероксидов, обычно *трет*-бутил- или α-кумилгидропероксидов, в присутствии комплексов или солей молибдена, ванадия, хрома или вольфрама превращаются в эпоксиды с выходами, близкими к количественным {уравнение (43)} [1, 37]. Хотя механизм реакции полностью не выяснен, ряд факторов указывает, что процессу нуклеофильного замещения группировкой C=C предшествует комплексообразование гидропероксида с ионом металла. Ионы других металлов, такие как Co^{2+}, Fe^{2+}, Mn^{2+}, Ni^{2+} и Ce^{4+}, индуцирующие цепное свободнорадикальное разложение гидропероксидов, образуют мало эпоксидов или не дают их вовсе. Эпоксидирование ускоряется наличием электронодонорных заместителей при двойной связи и электроноакцепторных заместителей в гидропероксиде и замедляется с увеличением полярности растворителя аналогично ситуации, которая наблюдается при эпоксидировании олефинов перкислотами. Реакция вызывает большой промышленный интерес, особенно среди нефтяных компаний, располагающих значительными количествами углеводородов, таких как изобутан и кумол, которые легко превратить в гидропероксиды.



(43)

В сходных условиях гидропероксиды эффективно окисляют амины до аминоксидов [38], а сульфиды — до сульфоксидов и сульфонов [39].

(2) Гомолитические реакции

Здесь будут рассмотрены четыре основных типа гомолитических реакций: отрыв водорода под действием свободных радикалов, радикальное замещение пероксигруппы, термическое разложение и реакции с ионами металлов.

(а) *Отрыв под действием свободных радикалов (разложение, индуцируемое радикалами).* Третичные гидропероксиды реагируют с радикалами, генерируемыми при низких температурах (20—60 °C), обычно из пероксиэфиров, азосоединений или гипохлоритов; при этом протекает цепная реакция {схемы (44) и (45)} [40]. Длина цепи определяется соотношением $k_ц/k_{об}$. В целом механизм более сложен, чем показано на схеме, поскольку он включает промежуточное образование тетроксидов [41]. С отрывом водорода конкурирует расщепление алкокси-радикала; протекают и другие побочные реакции, если используются растворители, способные к аутоокислению, такие как алканы; оба эти фактора уменьшают длину цепи.

трет-R—OOH + R′• (или R′O•) ⟶ *трет*-RO_2• + R′H (или R′OH) (44)

$$2\text{трет-}RO_2\cdot \;\begin{cases}\xrightarrow{k_ц} 2RO\cdot + O_2\\ \xrightarrow{k_o} \text{трет-}R{-}OO{-}R\text{-трет} + O_2\end{cases} \qquad (45)$$

($k_ц$ и $k_{об}$ — соответственно удельные константы скоростей цепного процесса и обрыва цепи)

Первичные и вторичные гидропероксиды также разлагаются под действием радикалов, но в присутствии свободнорадикальных инициаторов цепная реакция не наблюдается [42]. Обрыв при каждом взаимодействии первичных или вторичных радикалов соответствует разложению через циклическое переходное состояние [уравнения (46) и (47)]. Отмечен дейтериевый изотопный эффект, $k_H/k_D = 1{,}3$—$1{,}7$ [43]. Однако при разложении вторичных гидропероксидов, индуцированном пероксидами, выше 100 °С появляются короткие цепи, вероятно за счет происходящего в некоторой степени разрыва связей С—Н.

$$RR'HCOOH + Me_3CO\cdot \longrightarrow RR'HCOO\cdot + Me_3COH \qquad (46)$$

$$2RR'HCOO\cdot \longrightarrow \left[\begin{array}{c} RR'C\!\!<\!\!\begin{array}{l}O{-}O\\ \quad\;\; O\\ H\quad O\\ \quad\;\; |\\ \quad HCRR'\end{array}\end{array}\right] \longrightarrow RR'C{=}O + RR'CHOH + O_2 \qquad (47)$$

(б) *Радикальная атака связи О—О.* Атака относительно слабой связи О—О алкильными радикалами кажется термодинамически предпочтительнее, чем отрыв водорода. Как показали измерения констант скоростей передачи цепи, такие реакции не протекают легко, но они удовлетворительно объясняют образование циклических простых эфиров путем внутримолекулярного радикального замещения в процессе аутоокисления некоторых углеводородов при 275 °С и выше {схема (48)} [44, 45].

$$\begin{array}{l}OO\cdot\\ |\\ MeCH(CH_2)_3Me\end{array} \longrightarrow \begin{array}{l}OOH\\ |\\ MeCH(CH_2)_2\dot{C}HMe\end{array} \longrightarrow \begin{array}{l}O\\ MeCH\!\!<\!\!\begin{array}{l}\diagup\quad\diagdown CHMe\\ CH_2CH_2\end{array}\end{array} + \cdot OH \qquad (48)$$

(в) *Термическое разложение.* Мономолекулярный гомолиз исчен как в жидкой, так и в газовой фазе (180—220 °С) с использованием низких концентраций гидропероксидов в бензоле или луоле [уравнение (49)]. Гомолиз оценивали, определяя выход б фенила или бибензила соответственно. В разбавленных растворах или в газовой фазе индуцированные процессы разложения бы ли сведены к минимуму.

$$R{-}OOH \xrightarrow[C_6H_6 \text{ или } PhMe]{\Delta} RO\cdot + \cdot OH \qquad (49)$$

Гомолиз с участием растворителя приводит к десяти-двенадцатикратному увеличению общей скорости разложения, особенно при низких температурах. В тех случаях когда индуцированное разложение подавлено добавлением подходящего ингибитора (фенил-α-нафтиламина) или стирола, кинетика разложения соответствует реакции первого порядка.

В растворителях скорости разложения выше, а величины энергии активации ниже, чем это можно ожидать для мономолекулярного гомолиза. Скорости разложения приблизительно параллельны легкости аутоокисления растворителей; можно полагать, что происходит расщепление как связей С—Н, так и О—О.

Гомолиз гидропероксидов ускоряется различными веществами, например олефинами, альдегидами, кетонами, кислотами, спиртами, аминами, соединениями серы, аралканами, следами металлов, галогенид-ионами, другими молекулами гидропероксида, мономерами и многими другими [1]. Такой ускоренный гомолиз имеет сложную кинетику, первый или второй порядок по гидропероксиду и первый порядок по мономеру и/или растворителю. Результаты изучения гомолиза часто невоспроизводимы и с трудом поддаются объяснению.

(г) *Реакции с ионами металлов.* Разложение гидропероксидов под действием незначительных количеств ионов переходных металлов, таких как Co^{2+}, Mn^{2+}, Fe^{2+} и Cu^{2+}, быстро протекает при комнатной или пониженной температуре [46, 47]. В инертных растворителях, по-видимому, протекают реакции, изображенные уравнениями (50) и (51). С этими процессами конкурирует радикально-цепное разложение [уравнение (52)]. Например, *трет*-бутилгидропероксид в присутствии каталитических количеств ионов Co^{2+} или Mn^{2+} дает около 95% кислорода и *трет*-бутилового спирта, а также за счет индуцированного разложения ди-*трет*-бутилпероксид [см. схему (45)]. Ионы металлов значительно различаются по своей способности вызывать реакции, изображенные уравнениями (50)—(52), причем на результат, по-видимому, частично оказывают влияние также противоионы и комплексообразующие лиганды [47].

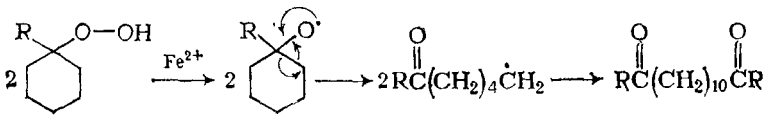
$$R{-}OOH + M^{n+} \longrightarrow RO\cdot + M^{(n+1)+} \; (^-OH) \qquad (50)$$

$$R{-}OOH + M^{(n+1)+} \longrightarrow RO_2\cdot + M^{n+} \; (H^+) \qquad (51)$$

$$RO\cdot + M^{n+} \longrightarrow RO^- + M^{(n+1)+} \qquad (52)$$

В гидропероксидах подходящего строения расщепление алкоксирадикалов и рекомбинация являются реакциями, полезными с точки зрения синтеза [схемы (53) и (54)]. Конечные продукты могут образовываться из радикалов путем димеризации, отрыва водорода, реакции с противоионами или растворителем, а также за счет теломеризации с прибавленным мономером. В растворителях,

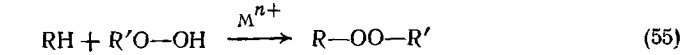
легко претерпевающих отрыв водорода, можно получить хорошие выходы диалкилпероксидов [уравнение (55)].



(53)



(54)

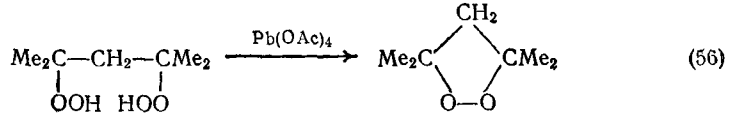


(55)

(RH = кумол, алкены, тетрагидрофуран, нитрилы, циклогексан)

Кинетика катализируемого ионами металлов разложения гидропероксидов сложна, плохо воспроизводима и непонятна; первоначальные скорости превращений имеют обычно первый порядок по RO_2H, но порядок по иону металла подвержен большим изменениям (от 0 до 3).

Тетраацетат свинца реагирует с 1,3- или 1,4-дигидропероксидами с образованием циклических пероксидов {уравнение (56)} [48]. Гидропероксид кумола дает дикумилпероксид с низким выходом; поскольку главными продуктами являются кумиловый спирт и ацетофенон, вероятно, происходит разложение, индуцированное свободными радикалами.



(56)

4.6.1.6. Экономические аспекты

Наиболее важным промышленным процессом, включающим образование гидропероксидов, является получение фенола и ацетона путем катализируемого кислотами разложения кумилгидропероксида (39) [уравнение (40)]; сейчас это основной способ промышленного синтеза фенола [49].

Недавно приобрело промышленное значение эпоксидирование олефинов гидропероксидами в присутствии каталитических количеств комплексов или солей молибдена, ванадия, хрома или вольфрама [49]; удобными окислителями служат α-фенилэтил- и *трет*-бутилгидропероксиды. Этот процесс представляет интерес для нефтехимического синтеза, поскольку α-фенилэтилгидропероксид получают из бензола и этилена, а *трет*-бутилгидропероксид — из

изобутана или изобутилена. В промышленном масштабе осуществлено получение пропиленоксида из пропилена.

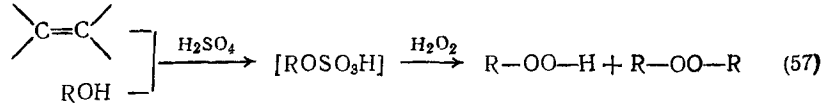
Имеется сводка физических свойств гидропероксидов со ссылками на получение индивидуальных соединений [1].

4.6.2. ДИАЛКИЛПЕРОКСИДЫ R—OO—R′ *

4.6.2.1. Реакции пероксида водорода и гидропероксидов в присутствии кислот

(1) Алкилсульфаты в качестве интермедиатов

Алкены или спирты при взаимодействии с пероксидом водорода в умеренно концентрированной серной кислоте дают диалкилпероксиды {схема (57)} [50]. Выделять промежуточные алкилсульфаты нет необходимости. Хотя при этом получается смесь гидропероксида и диалкилпероксида, преимущественное образование последнего может быть достигнуто подбором соотношения исходных веществ. Разделение продуктов проводят экстракцией диалкилпероксида растворителем из водного раствора, в котором гидропероксид находится в виде щелочной соли, или же в подходящих случаях с помощью перегонки (ОСТОРОЖНО!) или хроматографии. Такая методика особенно пригодна для получения структурно симметричных *трет*-диалкилпероксидов. Несимметричные пероксиды получают аналогично, но вместо пероксида водорода используют гидропероксид, обычно *трет*-бутил- или кумилгидропероксид.



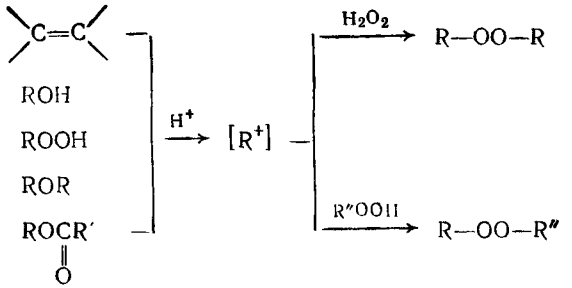
(57)

(2) Ионы карбения в качестве интермедиатов

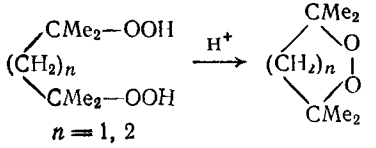
Третичные или резонансно-стабилизованные ионы карбения, образующиеся при действии каталитических количеств сильных кислот на алкены, спирты, гидропероксиды, простые и сложные эфиры, легко алкилируют пероксид водорода и гидропероксиды [схема (58)]. Этим путем могут быть получены структурно симметричные и несимметричные диалкилпероксиды. Диолы и дигидропероксиды подходящего строения дают циклические диалкилпероксиды [уравнение (59)]. Осложняющими факторами являются перегруппировки ионов карбения, которые ведут к образованию смесей продуктов.

---

* См. [50].



(58)



(59)

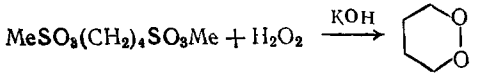
4.6.2.2. Реакции пероксида водорода и гидропероксидов в присутствии оснований

(1) Алкилсульфаты или сульфонаты в качестве интермедиатов

Наиболее практичным методом получения низкомолекулярных первичных и вторичных диалкилпероксидов, несмотря на низкие или умеренные выходы, является алкилирование пероксида водорода диалкилсульфатами в присутствии сильных оснований; при этом образуются структурно симметричные диалкилпероксиды [уравнение (60)]. Структурно несимметричные диалкилпероксиды получают аналогичным алкилированием гидропероксидов. Недостатком этого метода является индуцируемое основанием разложение исходных веществ и продуктов.

$$(RO)_2SO_2 + H_2O_2 \xrightarrow{{}^-OH} R{-}OO{-}R \qquad (60)$$

Самым общим способом получения первичных и вторичных диалкилпероксидов служит катализируемое основаниями замещение алкилметансульфонатов под действием пероксида водорода или гидропероксидов [50]. Выходы иногда невысоки, но метод относительно безопасен, воспроизводим, а исходные вещества легко доступны. 1,2-Диоксан, циклический диалкилпероксид, получают этим путем исходя из бис(метансульфоната) бутандиола-1,4 (**40**) с выходом 30% [уравнение (61)].

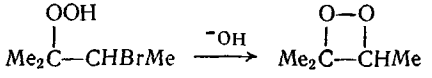


(61)

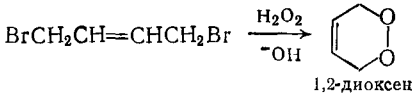
(2) Другие реакции нуклеофильного замещения

Na- или K-соли третичных гидропероксидов легко реагируют с первичными, вторичными, аллильными и бензильными галогенидами с образованием структурно несимметричных диалкилпероксидов [уравнение (62)]. Этим путем можно получать также четырех- и шестичленные циклические далкилпероксиды [уравнения (63) и (64)]. Недавно было показано, что простым методом синтеза несимметричных пероксидов с выходами 30—80% является реакция первичных и вторичных трифторметансульфонатов с калиевой солью *трет*-бутилгидропероксида и $NaHCO_3$ [50a].

$$Me_3C{-}OOK + Me_2CHBr \longrightarrow Me_3C{-}OO{-}CHMe_2 + KBr \qquad (62)$$



(63)

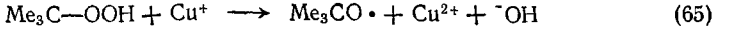


(64)

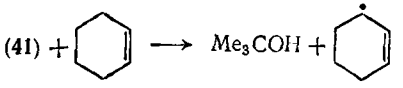
Большое число гидропероксидов алкилировали диазометаном [51]; реакция, по-видимому, является общей для получения структурно несимметричных метилалкилпероксидов. В более поздних работах для алкилирования кумилгидропероксида были использованы другие диазоалканы, такие как диазоэтан, -пропан, -изопропан и -изобутаны; приводятся выходы 40—65% [52].

4.6.2.3. Реакции гидропероксидов с ионами металлов в нейтральных условиях

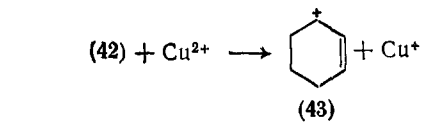
Радикально-индуцированное разложение гидропероксидов, катализируемое ионами некоторых металлов в системах, бедных кислородом, и в растворителях, которые легко образуют радикалы (обычно бензильные или аллильные), является удобным путем получения структурно несимметричных диалкилпероксидов [50]. Основная реакция заключается, вероятно, не в соединении радикалов, а в атаке иона карбения на R—OOH {уравнения (65—(68)} [53]. Наилучшие результаты дают соли одновалентной меди, но можно использовать также соли кобальта и марганца, тетраацетат свинца и комплексы родия. Кетоны [уравнение (69)] и амины [уравнение (70)] также могут служить субстратами для этой реакции.



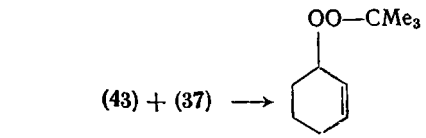
(37) (41) (65)



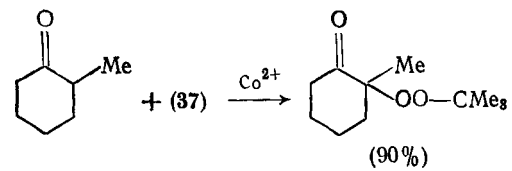
(42) (66)



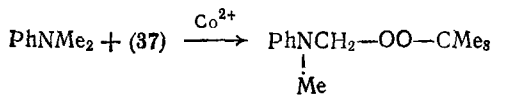
(67)



(68)



(69)



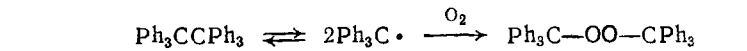
(70)

4.6.2.4. Аутоокислительные методы

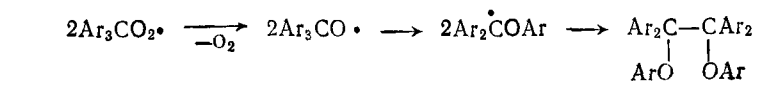
Получение мономерных диалкилпероксидов аутоокислением углеводородов находит значительно более ограниченное применение, чем в синтезе гидропероксидов. Этот метод наиболее пригоден для получения пероксидов, образующихся из промежуточных высокоустойчивых свободных радикалов.

(1) Стабильные свободные радикалы

Растворы гексафенилэтана (**44**) (см., однако, с. 446, т. 1) и других гексаарилэтанов быстро поглощают кислород при комнатной температуре; при этом с почти количественным выходом образуется бис(трифенилметил)пероксид (**45**) [схема (71)]. Пентаарилэтаны для диссоциации на свободные радикалы обычно требуют более высоких температур (70—120 °C). Другими веществами, которые были превращены в пероксиды таким способом, являются трифенилметан, 9-фенилантрон, алкильные производные биксантила (но не сам биксантил), 2,4,6-три(*трет*-бутил)фенол и изобутан (в присутствии гидробромида).



(71)

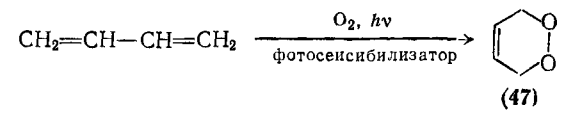


(72)

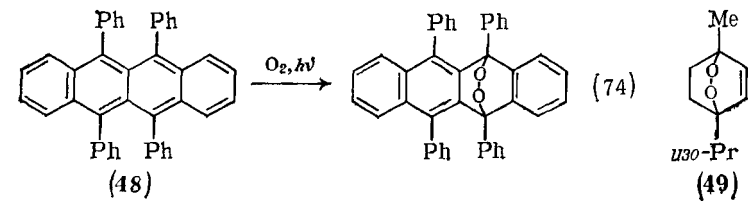
Реакция аутоокисления более сложна, чем показано на схеме (71), и для гладкого превращения в пероксид необходимо, чтобы соответствующая рекомбинация радикалов происходила быстрее, чем перегруппировка, которая в конце концов приводит к эфирам пинакона (**46**) [схема (72)].

(2) Эпипероксиды и трансаннулярные пероксиды *

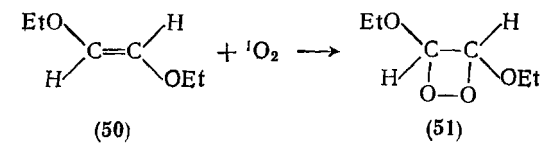
Сопряженные диены обычно реагируют с кислородом с образованием сополимерных пероксидов, однако фотосенсибилизированное аутоокисление во многих случаях происходит путем 1,4-присоединения синглетного кислорода, хотя выходы мономерных пероксидов могут быть невысокими. Например, бутадиен-1,3 дает 1,2-диоксен (**47**) [уравнение (73)]. В эту реакцию при большом разбавлении вступают также многие циклические соединения, содержащие сопряженные арильные или винильные группы, например рубрен (**48**) [уравнение (74)], α-терпинен, циклопентадиен, циклогексадиен, циклогептадиен и фуран. Встречающийся в природе эпипероксид аскаридол (**49**) является главным компонентом (60—80%) хеноподиевого масла; как известно, он обладает антигельминтным действием.



(73)



(74)



(75)

Синглетный кислород присоединяется также к изолированным двойным связям с сильными электронодонорными заместителями, например к 1,2-диэтоксиэтилену (**50**) с образованием 1,2-диоксетана (**51**) {уравнение (75)} [56]. Таким способом *цис-* и *транс-* (**50**), тетраметоксиэтилен, *п*-диоксен и 1,3-диоксол были превращены в 1,2-диоксетаны, которые при низких температурах

* См. [50, 54, 55].

достаточно устойчивы, чтобы их можно было охарактеризовать. В других случаях промежуточное образование неустойчивых диоксетанов было установлено по продуктам их разложения.

(3) Металлорганические пероксиды

Металлорганические пероксиды можно получить аутоокислением металлорганических соединений цинка, кадмия, бора, свинца, сурьмы и мышьяка [57]. Типичными пероксидами, получаемыми этим способом, являются ди(этилперокси)цинк, ди(*н*-бутилперокси)кадмий, ди(*трет*-бутилперокси)бор и ди(метилфенилбромарсин)пероксид

4.6.2.5. Прочие методы получения

Алкилпероксисиланы реагируют со спиртами с образованием структурно несимметричных диалкилпероксидов {уравнения (76) и (77)} [57]

$$(ROO)_4Si + 4R'OH \longrightarrow 4R{-}OO{-}R' + Si(OH)_4 \qquad (76)$$

$$Me_3SiOOR + R'OH \longrightarrow R{-}OO{-}R' + Me_3SiOH \qquad (77)$$

Трифторметилпероксид (**52**) был получен с выходом 90% при взаимодействии трифторметилгипофторита с карбонилфторидом при высоком давлении {уравнение (78)} [58]. Фотолиз фторформилпероксида дает (**52**) с выходом ≈50% {уравнение (79)} [59].

$$CF_3OF + COF_2 \underset{}{\overset{250-300\ ^\circ C}{\rightleftharpoons}} CF_3OOCF_3 \qquad (78)$$

(**52**)

$$3FC(=O){-}OO{-}C(=O)F \longrightarrow (52) + 4CO_2 \qquad (79)$$

Присоединение пероксида водорода и ацетата ртути (**53**) к терминальным олефинам (**54**) дает гидропероксиды, содержащие ртуть {схема (80)} [50] Применение *трет*-бутилгидропероксида (**37**) вместо пероксида водорода приводит к диалкилпероксидам (**55**), из которых остаток ацетата ртути можно удалить мягким восстановлением или замещением {схема (81)} [60].

$$RCH{=}CH_2 + Hg(OCMe)_2 + H_2O_2 \longrightarrow RCH(OOH)CH_2HgOC(=O)Me \qquad (80)$$

(**54**) (**53**) (**55**)

$$(53) + (54) + (37) \longrightarrow RCH(OO{-}CMe_3)CH_2HgOC(=O)Me \xrightarrow{NaBH_4} RCHMe(OO{-}CMe_3)\ (50{-}60\%) \qquad (81)$$

$$RCH(OO{-}CMe_3)CH_2HgOC(=O)Me \xrightarrow{Br_2} RCH(OO{-}CMe_3)CH_2Br$$

4.6.2.6. Физические свойства диалкилпероксидов*

Диалкилпероксиды (низкомолекулярные члены ряда)—жидкости или твердые вещества с невысокими температурами плавления (ниже 100 °C), хотя некоторые из них плавятся выше 150 °C, обычно с сильным разложением. Температуры плавления зависят от скорости нагревания и от присутствия незначительных примесей (катализаторов разложения), поэтому некоторые опубликованные значения могут невоспроизводиться. Сильные взрывы наблюдались при работе с диметил- и диэтилпероксидами и изредка — с дипропилпероксидом. В то же время диалкилпероксиды, особенно дитретичные, представляют собой наиболее устойчивый класс органических пероксидных соединений.

*(1) Спектральные характеристики***

(а) *Инфракрасные спектры.* Диалкилпероксиды имеют слабую или умеренную полосу поглощения валентных колебаний связи —О—О— в области 820—890 $см^{-1}$. Опубликованы полные инфракрасные спектры большого числа диалкилпероксидов [21, 50].

Ди-*трет*-бутилпероксид имеет сильную полосу поглощения связи —О—О— при 874 $см^{-1}$ (*трет*-бутилгидропероксид — при 847 $см^{-1}$). Большой торсионный угол возле связи —О—О— в ди-*трет*-бутилпероксиде препятствует планарности молекулы и тем самым уменьшает интенсивность валентных колебаний связи —О—О—

(б) *Ультрафиолетовые спектры.* Как и большинство пероксидных соединений, не содержащих других группировок, которые поглощают в ультрафиолетовой области, диалкилпероксиды обладают лишь слабой абсорбцией при 300—320 нм, которая медленно возрастает при переходе к более коротким длинам волн.

(в) *Спектры ЯМР* В недавних работах [21, 22] проведено сравнение химических сдвигов атомов водорода, занимающих α- и β-положение к группе —О—О—, с соответствующими атомами водорода в аналогичных спиртах. Сигналы α-протонов в

---

* См [21, 50].

** См [21].

пероксидах смещены в сторону более слабых полей (0,2—0,5 млн$^{-1}$) и поэтому легко распознаются; сдвиг в сторону слабых полей β-протонов значительно меньше (0,02—0,03 млн$^{-1}$).

(2) Торсионный угол *

Измерения дипольного момента ди-*трет*-бутилпероксида в растворе [21, 61] позволили рассчитать торсионный угол возле —О—О— связи Ф, равный 123°; он несколько превышает соответствующий угол в пероксиде водорода и диметилпероксиде. Величина Ф была объяснена пространственным влиянием двух больших *трет*-бутильных групп, создающих высокий барьер вращения вокруг связи —О—О—. Эта особенность связи —О—О— приводит в случае циклических пероксидов к появлению оптических антиподов.

4.6.2.7. Определение диалкилпероксидов **

Диалкилпероксиды можно анализировать физическими и инструментальными методами, а также с помощью методик, использующих химическое восстановление. Диалкилпероксиды — это самый устойчивый класс органических пероксидов, и химические методы, основанные на восстановлении, должны учитывать эту особенность.

(1) Физические и инструментальные методы

(а) *Газовая хроматография.* Первичные, вторичные и третичные диалкилпероксиды (обычно с числом углеродных атомов, меньшим десяти, во избежание значительного разложения) очищали и/или анализировали методом газовой хроматографии. Например, ди-*трет*-бутилпероксид можно определять с относительной погрешностью ±0,3%; газовая хроматография является особенно ценным методом для этого пероксида [62]. Газовую хроматографию можно также использовать как метод пиролитического разложения диалкилпероксидов; разделение летучих продуктов разложения позволяет как идентифицировать, так и определять диалкилпероксиды количественно.

(б) *Жидкостная и колоночная хроматография.* Жидкостная и колоночная хроматография пригодны для разделения и анализа пероксидных соединений; при этом диалкилпероксиды адсорбируются наименее легко [63]. Обычная хроматография на бумаге и

* См. [21]
** См. [24].

хроматография с обращенной фазой использовались для отделения диалкилпероксидов от других классов [24].

Хроматография в тонком слое применялась для разделения и обнаружения диалкилпероксидов в смесях с различными другими пероксидными соединениями [24]. Диалкилпероксиды имеют наибольшие величины R_f. Этот метод чаще всего используют для качественного, а не для количественного определения; он обладает максимальной чувствительностью.

(в) *Электрометрия* [21, 24]. Диалкилпероксиды восстанавливаются полярографически труднее, чем прочие основные классы пероксидных соединений, и для их анализа нельзя применять обычные электролиты и растворители. Значение отрицательного потенциала можно довести до —2,5 В (относительно насыщенного каломельного электрода), что значительно превышает обычный практический предел, равный —2,0 В, если применить четвертичные аммонийные соли, например бромид или хлорид тетраэтиламмония, и ДМФ в качестве растворителя. В таких системах можно легко определять диалкилпероксиды, однако потребуются еще значительные дополнительные исследования, прежде чем диалкилпероксиды можно будет на практике анализировать электрометрическим методом.

(2) Методы химического восстановления

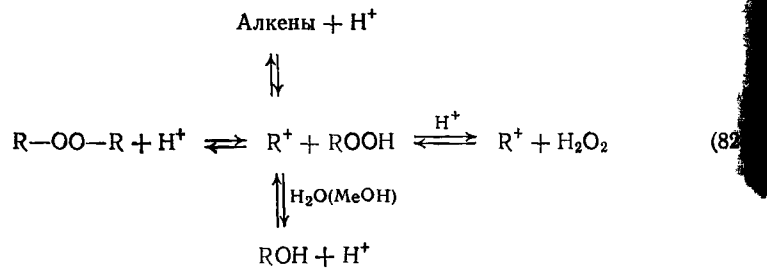
(а) *Реакции с иодид-ионом* [24]. Иодометрические методы можно эффективно использовать для определения пероксидов, которые восстанавливаются с трудом, если применять для восстановления более жесткие условия, чем в случае обсуждавшихся выше гидропероксидов. Восстановление обычно требует использования сильных кислот и повышенных температур в присутствии иодидов натрия или калия [64]. Главной побочной реакцией служит дегидратация некоторых спиртов с последующим восстановлением образующихся олефинов. Например, α-метилстирол и α,α-диметилбензиловый спирт восстанавливаются быстро и количественно; стирол и α-метилбензиловый спирт восстанавливаются более медленно и неполностью. В литературе приведены методики иодидного восстановления, рекомендуемые для отдельных диалкилпероксидов [24].

(б) *Реакции с органическими фосфинами* [24]. Имеются данные, что все классы органических пероксидных соединений количественно восстанавливаются третичными фосфинами [65]. Диалкилпероксиды легко восстанавливаются при комнатной температуре, поэтому алкилгидропероксиды удается определять в присутствии диалкилпероксидов [65], и смеси легко восстанавливающихся пероксидных соединений можно отличить от более инертных диалкилпероксидов [66]. В методиках с использованием фосфинов необходимо тщательно удалять кислород.

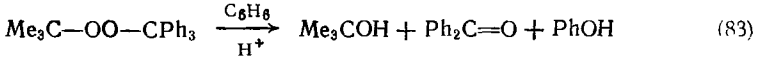
4.6.2.8. Реакции диалкилпероксидов

(1) Гетеролитические реакции

(а) *Реакции с кислотами* [50]. Диалкилпероксиды реагируют с сильными минеральными кислотами, активирующими ряд равновесных процессов [схема (82)], особенно если R^+ представляет собой резонансно-стабилизованный катион. Например, в концентрированной серной кислоте ди-*трет*-бутилпероксид медленно образует полиизобутилен, но в 50%-ной метанольной серной кислоте он с высоким выходом дает *трет*-бутилметиловый эфир. С другой стороны, тритилпероксид при растворении в серной кислоте и охлаждении раствора во льду образует трифенилкарбинол (92%) и не дает фенола или бензофенона. В среде, которая не стабилизует ионы карбения (углеводороды), *трет*-бутилпероксид разлагается с перегруппировкой [уравнение (83)].

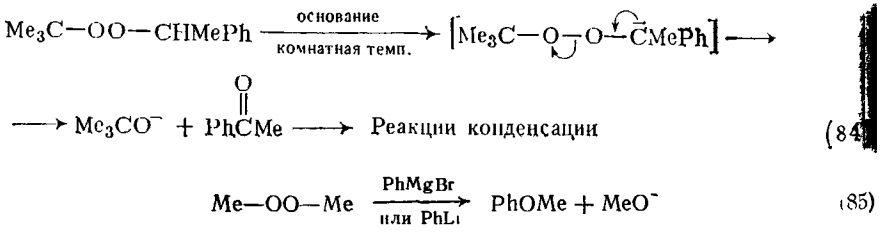


(82)



(83)

(б) *Реакции с основаниями* [50]. Первичные и вторичные диалкилпероксиды чувствительны к сильным основаниям. Низкие выходы, наблюдаемые при получении таких пероксидов, можно объяснить конкуренцией элиминирования с последующими конденсациями [схема (84)]. Реакция с основаниями имеет второй порядок и обнаруживает первичный дейтериевый изотопный эффект, равный прибилизительно 6.

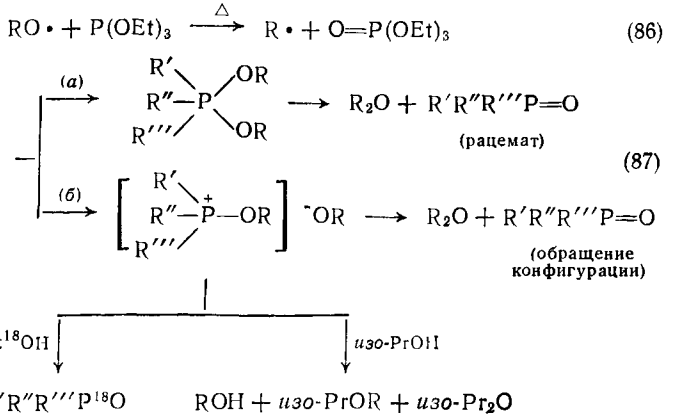


(84)

(85)

Многие диалкилпероксиды гладко реагируют с фенилмагний-бромидом или фениллитием в эфире по механизму S_N2-замещения по связи O—O [уравнение (85)]. Реакция с ди-*трет*-алкилпероксидами более сложна и зависит как от температуры, так и от растворителя. С алкильными реагентами Гриньяра ди-*трет*-бутилпероксид вступает в конкурирующие реакции элиминирования и этерификации; доля этих реакций зависит от применяемого реагента Гриньяра. Обнаруживаются также некоторые продукты, которые возникают из радикальных интермедиатов; они могут стать главными в присутствии следов хлорида марганца(II) [67].

(в) *Реакции с фосфорорганическими соединениями* [50]. Третичные диалкилпероксиды не претерпевают легкого отщепления кислорода при комнатной температуре, какое наблюдается при действии триалкилфосфинов или фосфитов на гидропероксиды [см. уравнение (41)]. Ди-*трет*-бутил- и дикумилпероксид реагируют только при температурах, вызывающих гомолиз связи —O—O— [уравнение (86)]. Напротив, первичные диалкилпероксиды претерпевают медленную реакцию замещения при комнатной температуре. Состав продуктов зависит от растворителя, и их образование можно объяснить возникновением в процессе реакции пентакоординационного интермедиата [путь (*а*)] и фосфониевого иона [путь (*б*)] [на схеме (87)].



(86)

(87)

(2) Гомолитические реакции

(а) *Термолиз связи —O—O—*. Диалкилпероксиды гомолитически разлагаются в жидкой фазе или в парах при 100—180 °C. Эта реакция служит одним из наиболее удобных и надежных источников свободных радикалов для инициирования цепей и других гомолитических процессов {уравнение (88)} [68]. Разложение практически всегда имеет первый порядок и лишь в очень незначительной степени сопровождается радикально-индуцированным распадом или другими побочными реакциями. Имеется огромное

количество данных по скоростям разложения диалкилпероксидов как в газовой, так и в жидкой фазе [50].

$$R{-}OO{-}R' \xrightarrow[\text{жидкая или газовая фаза}]{100-180\ ^\circ C} RO\bullet + \bullet OR' \qquad (88)$$

Судьба первоначально образовавшихся алкоксирадикалов зависит от многих факторов (от окружения, температуры, строения R и т. д.), и одновременно происходит несколько конкурирующих процессов. К ним относятся рекомбинация и диспропорционирование радикалов, отрыв атомов или присоединение радикалов к подходящим субстратам, а также расщепление алкоксирадикалов. Например, в газовой фазе ди-*трет*-бутилпероксид (**56**) в качестве главных продуктов дает ацетон и этан, а также метан, метилэтилкетон, изобутеноксид и другие минорные продукты (простые эфиры и моноксид углерода) {уравнения (89)—(93)}. Диметилпероксид образует главным образом метанол и моноксид углерода в соотношении 3 : 1 за счет диспропорционирования $CH_3O\cdot$ с последующей атакой этого радикала на формальдегид и $\cdot CHO$. Другие первичные диалкилпероксиды дают альдегиды и спирты вместе с моноксидом углерода, формальдегидом, углеводородами, водородом и диоксидом углерода. Вторичные диалкилпероксиды образуют главным образом кетоны.

$$\underset{(56)}{Me_3COOCMe_3} \xrightarrow{\Delta} 2Me_3CO\bullet \longrightarrow \underset{(57)}{2Me_2C{=}O} + 2Me\bullet \qquad (89)$$

$$2Me\bullet \longrightarrow C_2H_6 \qquad (90)$$

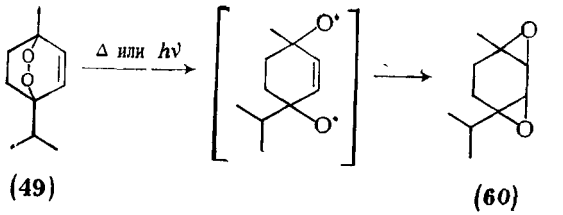
$$Me\bullet + (57) \longrightarrow CH_4 + \underset{(58)}{MeC(=O)CH_2\bullet} \qquad (91)$$

$$(58) + Me\bullet \longrightarrow MeC(=O)CH_2Me \qquad (92)$$

$$Me_3CO\bullet + R\bullet \longrightarrow \left[\begin{matrix}Me_2CO\bullet\\ |\\ CH_2\bullet\end{matrix}\right] + RH \longrightarrow \underset{(59)}{\begin{matrix}Me_2C\\ |\\ H_2C\end{matrix}\!\!>\!O} \qquad (93)$$

В растворе может протекать значительно большее число реакций. В случае ди-*трет*-бутилпероксида (**56**) соотношение *трет*-бутанол : ацетон изменяется предсказуемым образом, увеличиваясь по мере увеличения способности растворителя отдавать атом водорода. Этан образуется только в виде следов; преобладают метан и продукты присоединения к растворителю или димеры растворителя.

Аскаридол (**49**) и другие неароматические эндопероксиды [69] образуют диэпоксиды (**60**) через промежуточные дирадикалы {схема (94)}. 1,2-Диоксетаны типа (**61**), достаточно устойчивые, чтобы их можно было выделить, легко претерпевают расщепление связей O—O и C—C [уравнение (95)].



(**49**) (**60**) (94)

$$\underset{(61)}{\begin{matrix}O{-}O\\ |\quad|\\ EtOCH{-}CHOEt\end{matrix}} \xrightarrow[t_{1/2}=3{,}65\ мин]{54\ ^\circ C} 2EtOCHO \qquad (95)$$

(б) *Радикально-индуцированное разложение.* Для диалкилпероксидов известны два главных типа радикально-индуцированного разложения: отрыв водородного атома и S_H-замещение по связи —O—O—. Примером первой реакции служит атака метильного радикала на ди-*трет*-бутилпероксид (**56**) в газовой фазе с образованием метана и радикала (**62**), который далее образует эпоксид (**59**) и *трет*-бутокси-радикал {схема (96)} [70]. Гораздо легче ди-*трет*-бутилпероксид (**56**) атакуется атомами хлора; небольшого количества хлорида водорода достаточно для протекания цепной реакции, ответственной за все процессы разложения [уравнения (97) и (98)]. Первичные и вторичные диалкилпероксиды еще более чувствительны к самопроизвольному разложению

$$Me\bullet + (56) \longrightarrow CH_4 + \underset{(62)}{Me_3COOCMe_2CH_2\bullet} \longrightarrow \underset{(59)}{\begin{matrix}Me_2C\\ |\\ H_2C\end{matrix}\!\!>\!O} + Me_3CO\bullet \qquad (96)$$

$$Me\bullet\ (\text{или } Me_3CO\bullet) + HCl \longrightarrow CH_4\ (\text{или } Me_3COH) + Cl\bullet \qquad (97)$$

$$Cl\bullet + (56) \longrightarrow HCl + (62) \longrightarrow (59) + Me_3CO\bullet \text{ и т. д.} \qquad (98)$$

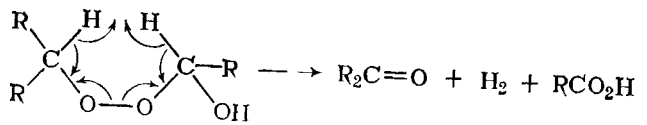
Реакции замещения S_H-типа протекают, когда пероксиды разлагаются в некоторых растворителях, особенно в первичных и вторичных спиртах, аминах и бензиловых эфирах. В таких растворителях при 125—130 °C ди-*трет*-бутилпероксид (**56**) разлагается в 2—5 раз быстрее, чем в соответствующих третичном спирте, третичном амине или алкиловом эфире [уравнения (99) и (100)]. В растворителях типа бензилового эфира продукты образуются за счет радикальной атаки атома углерода по связи —O—O— [уравнение (101)].

$$Me_3CO\bullet + RCH_2XH \longrightarrow Me_3COH + \underset{(63)}{R\dot{C}HXH} \qquad (99)$$

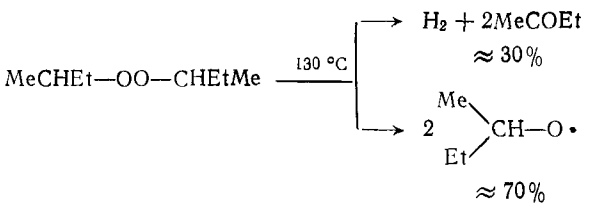
$$(63) + (56) \longrightarrow RCH{=}X + Me_3COH + Me_3CO\bullet \qquad (100)$$
$$(X = O,\ NH \text{ или } NR)$$

$$PhCHOMe + (56) \xrightarrow{120-127\ ^\circ C} PhCH(OMe)OCMe_3 + Me_3CO\cdot \quad (101)$$

(в) *Образование водорода из диалкилпероксидов.* Выделение водорода при нагревании некоторых пероксидов в инертных растворителях до температур, достаточных для гомолиза связи —O—O—, наблюдается для ди(гидроксиметил)пероксида $HOCH_2—OO—CH_2OH$, всех диалкилпероксидов структуры $RCH(OH)—OO—CH(OH)R$, $RCH(OR)—OO—CH(OR)R$, а также $R_2CH—OO—CH(OH)R$ и *втор*-диалкилпероксидов. Ключевым структурным требованием для получения 30—80% выхода водорода, в противовес нормальному гомолизу, является наличие водородного атома при каждом из α-углеродных атомов. Для объяснения образования водорода и других продуктов предложен синхронный механизм {схема (102)} [71]. Наблюдается первичный изотопный эффект $k_H/k_D = 4—5$. Простые диалкилпероксиды, такие как ди-*втор*-бутилпероксид, ведут себя аналогично, однако гомолиз преобладает (70%) над образованием водорода (30%) {схема (103)} [72].



$$\longrightarrow R_2C{=}O + H_2 + RCO_2H \quad (102)$$



(103)

(г) *Образование кислорода из диалкилпероксидов.* Пиролитическое расщепление связи C—O обычно не наблюдается, однако оно может происходить, если движущей силой реакции является восстановление ароматической системы. Эндопероксиды, производные антрацена, рубрена или 9,10-дифенилантрацена, практически количественно выделяют кислород при пиролизе в интервале 60—150 °C.

(д) *Каталитическое разложение под действием ионов металлов.* Хотя некоторые из этих реакций сложны, все они могут быть предварительно разделены на три следующие категории.

(1) Ионы металлов, которые легко восстанавливают алкоксирадикалы, дают спирты наряду с другими продуктами [уравнение (104)]. Такая же реакция происходит с ди-*трет*-бутилпероксидом (56) под действием ионов Cu^+, но выход ацетона значительно ниже по сравнению с реакцией в отсутствие иона металла. В растворе бензальдегида при 130 °C в присутствии следов хлорида одновалентной меди (56) дает *трет*-бутилбензоат с выходом 83% [уравнения (105)—(107)]. В отсутствие металла главным продуктом является дибензоат 1,2-дифенилэтиленгликоля.

$$Et—OO—Et \xrightarrow{Fe^{2+}} MeCHO + EtOH \quad (104)$$

$$(56) + Cu^+ \longrightarrow Me_3CO\cdot + [Me_3COCu]^{+\bullet} \quad (105)$$

$$PhCHO + Me_3CO\cdot \longrightarrow Me_3COH + PhC(=O)\cdot \quad (106)$$

$$PhC(=O)\cdot + [Me_3COCu]^{+\bullet} \longrightarrow PhCOCMe_3 + Cu^+ \quad (107)$$

(2) Отщепляющиеся третичные алкоксирадикалы быстро образуют алкены.

(3) С окисляющими ионами, обычно с ионами Cu^{2+}, первичные и вторичные диалкилпероксиды дают смеси спиртов и карбонильных соединений.

В противоположность влиянию на гидропероксиды, при разложении ди-*трет*-алкилпероксидов металлы проявляют весьма умеренный каталитический эффект. Например, соли меди увеличивают скорость реакции при 110—140 °C всего в 3—10 раз.

4.6.2.9. Экономические аспекты

Диалкилпероксиды используются в ограниченном масштабе как радикальные инициаторы полимеризации и сополимеризации винильных и диеновых мономеров, как реагенты для поперечной сшивки полиуглеводородов, резин и эластомеров, для вулканизации каучуков и эластомеров; они находят также и многочисленные другие применения.

4.6.3. ПЕРОКСИДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ И СОПОЛИМЕРЫ*

Полимерные алкилпероксиды имеют общую структурную формулу $\left(—C—C—OO—\right)_n$; их часто называют полипероксидами, полиалкиленпероксидами или алкен-кислородными сополимерами.

4.6.3.1. Аутоокисление способных к полимеризации алкенов и диенов

Склонные к полимеризации или сополимеризации алкены, такие как стирол, α-метилстирол, инден и другие, дают полипероксиды в результате цепной реакции [73]. Гомолитическое термическое разложение полипероксидов, полученных из стирола и кислорода, дает бензальдегид и формальдегид за счет β-расщепления; это разложение также является цепным процессом.

Диметил-, диэтил- и дифенилкетен взаимодействуют с кислородом при —70 °C с образованием неустойчивых полипероксидов.

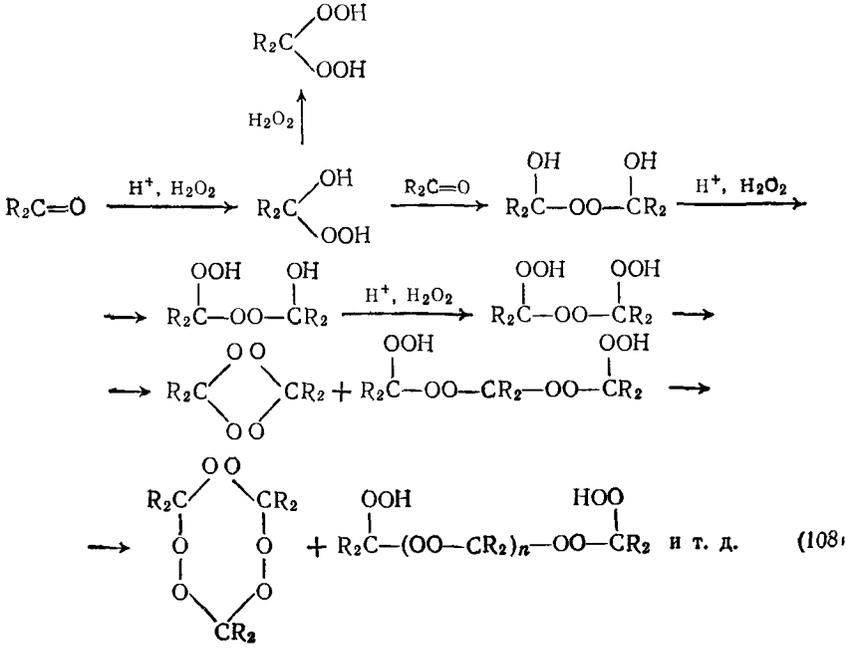
* См. [50].

Производные, полученные из дифенилкетена, разлагаются при —70 °С с образованием бензофенона и формальдегида; другие полимеры неустойчивы выше —20 °С.

Способные полимеризоваться диены, такие как бутадиен и изопрен, ведут себя аналогично и дают сополимеры с кислородом в соотношении 1 : 1, в молекулах которых хаотически распределены продукты 1,2- и 1,4-присоединения к ненасыщенной системе. Эфиры сопряженных жирных кислот с длинной цепью аутоокисляются с образованием сложных смесей, содержащих и гидропероксидные, и полипероксидные группировки.

4.6.3.2. Пероксидные производные кетонов

Хотя линейные и циклические димерные, тримерные и тетрамерные пероксиды не являются полимерными в обычном смысле, их целесообразно рассмотреть в этом разделе. При реакции пероксида водорода с карбонильными соединениями, особенно с кетонами, в присутствии каталитических количеств сильных кислот образуются сложные равновесные смеси линейных и циклических пероксидных соединений. Пероксидные производные кетонов являются, вероятно, наиболее опасным классом органических пероксидных соединений; они часто взрываются при нагревании, прикосновении или растирании, хотя в разбавленных растворах могут быть вполне устойчивыми и безопасными в обращении. Схема (108) иллюстрирует некоторые из реакций, используемых для получения пероксидных производных кетонов [1].



(108)

С помощью хроматографической техники удалось выделить не менее семи представителей пероксидных соединений, показанных на схеме (108) [74]. В качестве кетонов исследовались ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон, циклогексанон, циклогептанон и другие циклические кетоны.

В условиях фотолитического или термолитического гомолиза разложение димерных и тримерных циклических пероксидных производных кетонов в метаноле или бензоле приводит к макроциклическим углеводородам и лактонам [75]. Такая методика является, вероятно, наилучшим путем получения макроциклов, недоступных иными способами.

4.6.3.3. Физические и химические свойства пероксидных полимеров

Полимерные пероксиды, производные олефиновых мономеров и кислорода, обычно представляют собой вязкие жидкости или аморфные белые порошки, содержащие до десяти повторяющихся звеньев в молекуле. Они часто взрываются при нагревании, но термическое или фотохимическое разложение в растворе дает в качестве главных продуктов два карбонильных соединения, что указывает на расщепление связей —О—О— и —С—С—. Разложение в присутствии кислот или оснований приводит к веществам, сходным с продуктами термического разложения первичных и вторичных диалкилпероксидов (расщепление связи —О—О—). Если образующиеся первоначально карбонильные соединения чувствительны к основаниям, они превращаются в другие сложные продукты.

Полимерные пероксиды, по-видимому, восстанавливаются легче обычных диалкилпероксидов при действии таких восстановителей, как иодид водорода, цинк или олово плюс кислота, водород над катализатором, алюмогидрид лития и др.

4.6.4. ОПАСНОСТЬ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С ПЕРОКСИДНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Многие органические пероксидные соединения энергично разлагаются при растирании, нагревании, поджигании или в результате механического удара. Запасы потенциальной энергии невелики по сравнению с обычными взрывчатыми веществами, но достаточны для произведения значительных разрушений. Хотя все органические пероксидные соединения следует рассматривать как потенциально опасные, первые члены каждого ряда особенно опасны, поскольку они содержат наибольший процент пероксидного кислорода. Однако с любым новым пероксидным соединением следует обращаться с осторожностью вне зависимости от содержания в нем активного кислорода. Первоначально можно

получать не более одного грамма вещества с применением соответствующих предосторожностей и средств защиты.

Поскольку разложение пероксидных соединений ускоряется при нагревании, хранить их надлежит на холоду и в темноте. При крупномасштабном использовании пероксидных соединений контейнеры с веществами нужно располагать на достаточном удалении друг от друга, чтобы тепло могло рассеяться, если начнется спонтанное, но вначале медленное аутокаталитическое разложение. После того как контейнер с органическим пероксидным соединением открыт, его содержимое необходимо использовать полностью; если же из него взята только часть, остаток нужно разложить. Возможность попадания случайных примесей, катализирующих быстрое разложение, делает слишком рискованным хранение остатков пероксидных соединений. Вещества, которые медленно и спонтанно разлагаются с выделением газа, хранят в специальных контейнерах с клапанами, препятствующими проникновению загрязнений.

Хранение при слишком низких температурах может в действительности увеличивать опасность (это не относится к пероксидным соединениям, которые устойчивы только при низких температурах). Если охлаждение жидкого пероксидного соединения или раствора вызывает кристаллизацию взрывчатого пероксида или разделение на две жидких фазы, одна из которых почти наверняка более чувствительна к удару, чем исходная жидкость или раствор, то опасность может возрастать во много раз. В общем случае для хранения растворов органических пероксидных соединений нужно использовать нелетучие растворители, чтобы не происходило нежелательного увеличения концентрации пероксидного соединения.

Имеется множество тестов для определения устойчивости органических пероксидных соединений к термическому и механическому воздействию, воспламенению и удару [76].

Многие органические пероксидные соединения получают с использованием концентрированного (50—98%) пероксида водорода. Полезное правило для обеспечения безопасных условий реакции сводится к тому, что следует избегать приготовления и манипуляций с растворами и смесями, содержащими органические вещества и пероксид водорода в концентрации, превышающей 70%, и использовать только меньшие концентрации.

Некоторые органические пероксидные соединения вызывают сильные раздражения глаз и кожи. При работе с органическими пероксидными соединениями следует всегда надевать средства защиты глаз и тела; эксперименты нужно проводить в эффективном вытяжном шкафу. Хотя токсичность многих органических пероксидных соединений не слишком высока, необходимо исключить их попадание внутрь. Брызги на одежде увеличивают опасность воспламенения.

Изготовители органических пероксидных соединений и пероксида водорода бесплатно распространяют литературу о практических мерах предосторожности и об опасности при работе с этими веществами. Следует тщательно изучить все подобные указания, прежде чем начинать какие-либо работы с пероксидными соединениями. Первым важнейшим условием безопасности при работе с органическими пероксидными соединениями в лаборатории является правило работать с наименее возможным количеством вещества. На предприятиях пероксидные соединения (в том числе пероксид водорода) должны храниться отдельно от других органических соединений.

Несмотря на свои опасные свойства, пероксидные соединения широко применяются в промышленности в больших масштабах, и нужно всячески поощрять контроль за состоянием техники безопасности. Безопасность можно обеспечить только постоянной бдительностью!

ЛИТЕРАТУРА

1. *R. Hiatt*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. II, chapter 1 и цитированные там работы.
2. *J. Rouchaud*, Bull. Soc. chim. belges, 1967, **76**, 171.
3. *W. H. Richardson and R. F. Steed*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 771.
4. *C. Walling and S. A. Buckler*, J. Amer Chem. Soc., 1955, **77**, 6032.
5. *H. Hock and F. Ernst*, Chem. Ber., 1959, **92**, 2716, 2723.
6. *G. Wilke and P. Heimbach*, Annalen, 1962, **652**, 7.
7. *A. Baeyer and V. Villiger*, Ber. 1901, **34**, 738.
8. *H. R. Williams and H. S. Mosher*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2984, 2987.
9. *S. Wawzonek, P. D. Klimstra, and R. E. Kallio*, J. Org. Chem., 1960, **25**, 621.
10. *S. Dykstra and H. S. Mosher*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 3474.
11. *A. G. Davies, R. V. Foster, and A. M. White*, J. Chem. Soc., 1953, 1541; 1954, 2200.
12. *A. G. Davies and R. Feld*, J. Chem. Soc., 1956, 4669.
13. *A. G. Davies*, J. Chem. Soc., 1962, 4288.
14. *A. Rieche, E. Schmitz, and E. Beyer*, Chem. Ber., 1958, **92**, 1212.
15. *E. Höft and A. Rieche*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1965, **4**, 524.
16. *A. Rieche*, Angew. Chem., 1958, **70**, 251.
17. *M. S. Kharasch and G. N. Sosnovsky*, J. Org. Chem., 1958, **23**, 1322.
18. *В. Л. Антоновский, В. А. Терентьев*, Ж. физ. хим., 1966, **40**, 3078.
19. *N. A. Milas and A. Golubovic*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 6461.
20. *N. A. Milas and A. Golubovic*, J. Amer Chem. Soc., 1959, **81**, 5824.
21. *L. S. Silbert*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. II, chapter 7 и цитированные там работы.
22. *D. Swern, A. H. Clements and T. M. Luong*, Anal. Chem., 1969, **41**, 412.
23. *A. R. Burgess, R. D. G. Lane, and D. K. Sen Sharma*, J. Chem. Soc. (B), 1969, 341.
24. *R. D. Mair and R. T. Hall*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. II, chapter 6 и цитированные там работы.
25. *L. Dulog*, Z. anal. Chem., 1964, **202**, 192.
26. *G. Sorge and K. Ueberreiter*, Angew. Chem., 1956, **68**, 486.
27. *F. W. Heaton and N. Uri*, J. Sci. Food Agric., 1958, **9**, 781.
28. *D. K. Banerjee and C. C. Budke*, Anal. Chem., 1964, **36**, 792.
29. *J. O. Edwards and R. G. Pearson*, J. Amer. Chem. Soc., 1963, **84**, 16.
30. *В. Л. Антоновский, В. А. Терентьев*, Ж. орг. хим., 1967, **3**, 1011.

31. *A. G. Davies, R. V. Foster, and R. Nery*, J. Chem Soc., 1954, 2204.
32. *G. Burtzlaff, U. Felber, H. Hubner, W. Pritzkow, and W. Rolle*, J. prakt. Chem., 1965, **28**, 305.
33. *G. H. Anderson and J. G. Smith*, Canad. J. Chem., 1968, **46**, 1553.
34. *J. O. Turner*, Tetrahedron Letters, 1971, 887.
35. *H. E. De La Mare and G. M. Coppinger*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1068.
36. *N. Kornblum and H. E. De La Mare*, J Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 880.
37. *E. S. Gould, R. Hiatt, and K. C. Irwin*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 4573.
38. *M. N. Sheng and J. G. Zajacek*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 588.
39. *L. Kuhnen*, Angew Chem. Internat. Edn., 1966, 5, 893.
40. *A. Factor, C. A. Russell, and T. G. Traylor*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 3692.
41. *T. G. Traylor and P. D. Bartlett*, Tetrahedron Letters, 1960, [24], 30.
42. *R. Hiatt, T. Mill, K. C. Irwin, and J. K. Castleman*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1428.
43. *G. A. Russell*, J. Amer. Chem. Soc, 1957, **79**, 3871.
44. *C F. Cullis, A. Fish, A. Saeed, and D. L. Trimm*, Proc. Roy. Soc., 1966, **A289**, 402.
45. *A. Fish*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. I, chapter 3, и цитированные там работы.
46. *R. Hiatt, T. Mill, and F. R. Mayo*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1416.
47. *R. Hiatt, K. C. Irwin, and C. W. Gould*, J. Org. Chem, 1968, **33**, 1430.
48. *A. Rieche, C. Bischoff, and D. Prescher*, Chem. Ber., 1964, **97**, 3071.
49. *R. H. Hall*, in «Basic Organic Chemistry. Industrial Products», ed. J. M. Tedder, A. Nechvatal, and A. H. Jubb, Wiley, London, 1975, chapter 5 (*Р. Холл.* В кн.: Дж. Теддер, А. Нехватал, А. Джубб, Промышленная органическая химия. — Пер. с англ. М., Мир, 1977, гл. 5).
50. *R Hiatt*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York. 1972, vol. III, chapter 1 и цитированные там работы.
50a. *M. F. Salomon, R. G. Salomon, and R. D. Glein*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3983.
51. *H. Hock and H. Kropf*, Chem. Ber., 1955, **88**, 1544.
52. *H. Kropf, C.-R. Bernert, and L. Dahlenburg*, Tetrahedron, 1970, **26**, 3279.
53. *J. K. Kochi*, J. Amer. Chem. Soc., 1962, **84**, 2785.
54. *M. Schulz and K. Kirschke*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. III, chapter 2 и цитированные там работы.
55. *O. L. Magelli and C. S. Sheppard*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. I, chapter 1 и цитированные там работы.
56. *P. D. Bartlett and A. P. Schaap*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 3223.
57. *G. Sosnovsky and J. H. Brown*, Chem. Rev., 1966, **66**, 529.
58. *H. L. Roberts*, J. Chem. Soc., 1964, 4538.
59. *R. L. Talbott*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2095.
60. *D. H. Ballard, A. J. Bloodworth, and R. J. Bunce*, Chem. Comm., 1969, 815.
61. *W. Lobunez, J. R. Rittenhouse, and J. G. Miller*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 3505.
62. *S. W. Bukata, L. L. Zabrocki, and M. F. McLaughlin*, Anal. Chem., 1963, **35**, 885.
63. *W. Eggersglüs*, «Organische Peroxyde», Verlag Chemie, Weinheim, 1951.
64. *R. D. Mair and A. J. Graupner*, Anal. Chem., 1964, **36**, 194.
65. *L. Horner and W. Jurgeleit*, Annalen, 1955, **591**, 138
66. *L. Dulog and K. H. Burg*, Z. anal. Chem., 1964, **203**, 184.
67. *S. Herbstman*, Diss. Abs., 1964, **24**, 3096.
68. *C. Walling*, «Free Radicals in Solution», Wiley, New York, 1957.
69. *K. H. Maheshwari, P. de Mayo, and D. Wiegand*, Canad. J. Chem., 1970, **48**, 3265.
70. *L. Batt and S. W. Benson*, J. Chem. Phys., 1962, **36**, 895.
71. *L. J. Durham and H. S. Mosher*, J. Amer. Chem. Soc, 1962, **82**, 4537; 1964, **84**, 2811.
72 *R. Hiatt and S. Szilagyi*, Canad. J. Chem, 1970, **48**, 615.
73. *F. R. Mayo*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 2465.
74. *N. A. Milas and A. Golubovic*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 5824.
75. *P. R. Story, D. D. Denson, C. E. Bishop, B. C. Clark, and J. C. Farine*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 817; Chem. Eng. News, 1968, **46**, 20.
76. *E. S. Shanley*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. III, chapter 5 и цитированные там работы.
77. *E. P. Floyd and H. E. Stokinger*, J. Amer. Ind. Hygiene Assoc., 1958, **19**, 205.

ЧАСТЬ 5

АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

5.1. АЛЬДЕГИДЫ

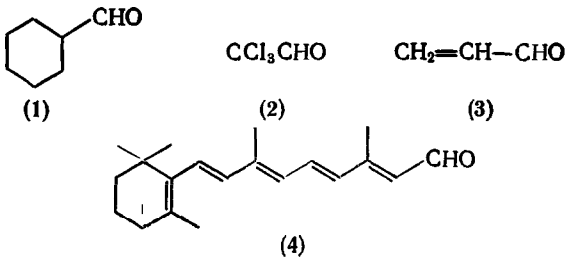
Р. БРЕТТЛЬ

University of Sheffield

5.1.1. ВВЕДЕНИЕ

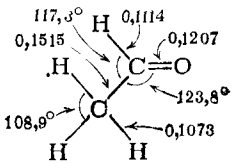
5.1.1.1. Номенклатура

Названия простых алифатических альдегидов, в соответствии с правилами IUPAC, образуются путем прибавления суффикса «-аль» к названию углеводорода, содержащего то же число атомов углерода. Однако многие альдегиды продолжают называть в соответствии с более старой системой, которая основана на родстве между альдегидом и продуктом его окисления, карбоновой кислотой. Эта система использует полутривиальное название соответствующей кислоты, в котором окончание «-ая кислота» заменяется на «-ый альдегид». Например, этаналь все еще часто называют уксусным альдегидом (ацетальдегидом). Еще одна система номенклатуры, которая обычно применяется для простых алициклических альдегидов, использует прибавление суффикса «карбальдегид» к названию углеводорода, содержащего на один атом углерода меньше, чем альдегид; так, вещество (1) называют циклогексанкарбальдегидом. В названиях полифункциональных соединений, в которых альдегидная функция не рассматривается как главная, группа —CHO (формильная группа) обозначается префиксом «формил». Многие хорошо известные альдегиды имеют тривиальные названия, например хлораль (2) и акролеин (3), или же систематические названия, например ретиналь, т. е. витамин А — альдегид (4); эти названия не дают представления о структуре веществ.

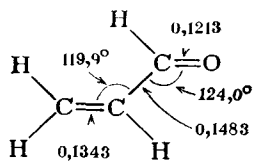


5.1.1.2. Строение и природа связей в альдегидах

В альдегиде три атома, присоединенные к центральному тригональному атому (а именно: атом кислорода, атом водорода и атом углерода), лежат в одной плоскости с этим тригональным атомом. Все углы связей тригонального атома с этими атомами близки к 120°. Ниже показаны длины связей (в нм) и углы между связями для приведенной к нулевой точке структуры этаналя

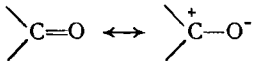


(ацетальдегида) [1]. Длина связи С—С меньше, чем длина одинарной связи в насыщенной системе, но больше, чем длина центральной связи в сопряженной системе. На следующей схеме представлена ситуация [2] для α,β-ненасыщенного альдегида пропеналя, в котором все атомы практически копланарны.



В карбонильной группе существует очень большая разница в электроотрицательности между атомами углерода и кислорода. Это находит отражение в больших дипольных моментах простых альдегидов; например для метаналя (формальдегида) дипольный момент в газовой фазе равен $7{,}7 \cdot 10^{-30}$ Кл. м. Электроны связи $>C=O$ поделены весьма неравномерно, и альдегиды являются сильно полярными молекулами. Для качественного описания природы связи в карбонильной группе обычно используют представление о двойной связи, содержащей σ- и π-компоненты с двумя парами несвязанных (n) электронов у атома кислорода; принимают, что тригональный атом углерода находится в состоянии sp^2-гибридизации и образует σ-связи с водородом и другим

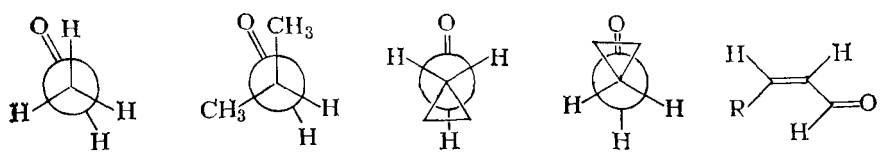
атомом углерода. Неравномерное распределение электронов в карбонильной группе можно изобразить в терминах теории резонанса с помощью двух канонических структур:



Согласно качественным представлениям теории молекулярных орбиталей, перекрывание *p*-орбиталей атомов углерода и кислорода с образованием π-связи приводит к появлению 1) связывающей (π) молекулярной орбитали, которая близка по энергии атомной орбитали кислорода и в которой существует несимметричное распределение заряда между двумя атомами в пользу атома кислорода, и 2) разрыхляющей (π*) орбитали с более высокой энергией, которая близка по энергии атомной орбитали углерода. Существует множество теоретических работ, посвященных карбонильной группе, и σ,π-модель углерод-кислородной двойной связи не является единственным употребимым подходом.

5.1.1.3. Конформации альдегидов

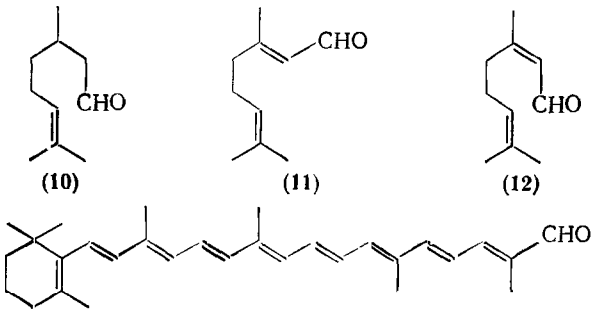
Хотя все атомы в метанале копланарны, для его высших гомологов наблюдается другая картина. В этих альдегидах возможны различные конформации в результате вращения вокруг связи C-1, C-2 [3]. Предпочтительной конформацией этаналя в газовой фазе является заслоненная конформация (5); трехступенчатый энергетический барьер для поворота вокруг связи C-1, C-2 имеет величину 4,6 кДж/моль. Для пропаналя и 2-метилпропаналя предпочтительными в каждом случае являются такие конформации, в которых двойная углерод-кислородная связь заслонена метильной группой. Заселенность конформации (6) в случае 2-метилпропаналя достигает ≈90%; в другом присутствующем в смеси конформере группа >C=O заслонена атомом водорода. Напротив, в 3,3-диметилбутанале *трет*-бутильная группа предпочтительно занимает антиклинальное положение к карбонильной группе, которая заслонена в этом случае атомом водорода. Два конформера (7) и (8) циклопропанкарбальдегида заселены практически одинаково, и здесь существует двухступенчатый, а не трехступенчатый торсионный барьер. α,β-Ненасыщенные альдегиды обычно существуют главным образом в *s-транс*-конформации (9).



(5) (6) (7) (8) (9)

5.1.1.4. Альдегиды, встречающиеся в природе

Некоторые альдегиды находят важное применение в парфюмерии. В последние годы их получают как промышленным синтезом, так и из традиционных эфирных масел, таких как цитронелловое и лимонное масла. Цитронеллаль (10) является монотерпеном; в природе встречаются как (*R*)-(+)-, так и (*S*)-(—)-формы. Цитраль существует в (*E*)- и (*Z*)-формах, известных как цитраль *а* (11) и цитраль *в* (12) соответственно. Эта смесь используется в парфюмерии и как вкусовая добавка, а также является важным промежуточным компонентом при производстве α-ионона, другого парфюмерного материала, и β-ионона, который служит исходным веществом для получения витамина А и родственных пищевых красителей, и провитамина А [ε-апо-8′-каротеналя (13)]. Характерный запах многих обычных плодов, например свежих фруктов, обусловлен присутствием небольших количеств насыщенных и ненасыщенных альдегидов вместе с другими компонентами, такими как спирты и кетоны [4]. Так, одно из трех веществ, ответственных за аромат черники, представляет собой (E)-гексен-2-аль, который присутствует в необработанном соке в количестве около $3 \cdot 10^{-5}$%.



(10) (11) (12)

(13)

Половые аттрактанты, феромоны некоторых видов чешуекрылых, представляют собой несопряженные ненасыщенные альдегиды с прямой углеродной цепью [5].

5.1.2. ПОЛУЧЕНИЕ НЕСОПРЯЖЕННЫХ АЛЬДЕГИДОВ

Обзорные статьи [6], посвященные синтезам альдегидов, опубликованы в 1954 и 1966 гг.

5.1.2.1. Альдегиды из спиртов и их производных

Хотя альдегиды сами способны окисляться до карбоновых кислот, их можно получать (в соответствии с названием, происходящим от *alcohol dehydrogenatum*) окислением первичных

спиртов. В последние годы разработано несколько превосходных реагентов, производных хрома (VI). Окисление можно проводить также системами, содержащими диметилсульфоксид и карбодиимид. Подробно этот вопрос изложен в разд. 4.1.1.

Производные первичных спиртов, например, толуол-*n*-сульфонаты и хлорформиаты, также можно окислять до альдегидов с помощью ДМСО [7]; первичные бромиды окисляются до альдегидов с помощью ДМСО при комнатной температуре в присутствии ионов серебра в качестве катализатора [8].

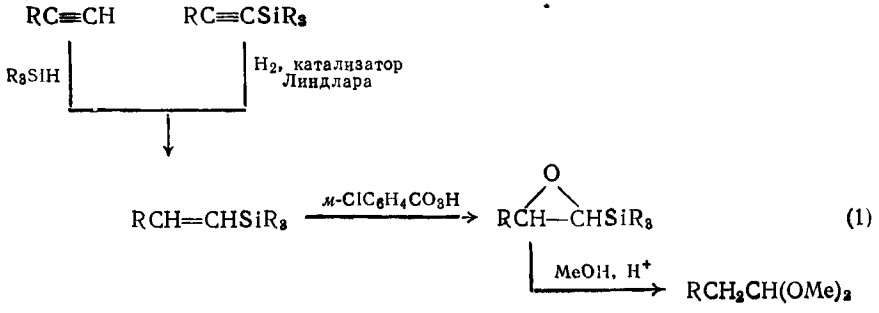
5.1.2.2. Альдегиды из нитроалканов

Первичные нитроалканы превращаются в альдегиды по реакции Нефа [9] при обработке щелочных солей нитроалканов концентрированными минеральными кислотами. Восстановление первичных нитроалканов или их анионов водным хлоридом титана(III) дает альдегиды [10] и может использоваться в тех случаях, когда реакция Нефа не идет [11]. Озонолиз щелочных солей первичных нитроалканов также приводит к альдегидам [12].

5.1.2.3. Альдегиды из оксиранов

2-Алкил- или 2,2-диалкилоксираны, получаемые, например, из олефинов или кетонов, под действием кислот Льюиса перегруппировываются в альдегиды. Сопровождающаяся декарбоксилированием перегруппировка глицидных кислот (α,β-эпоксикислот), не содержащих α-алкильных заместителей, также ведет к альдегидам. Глицидные кислоты можно получать осторожным гидролизом соответствующих глицидных эфиров, продуктов конденсации Дарзана [13]; использование при конденсации Дарзана *трет*-бутильного хлорэфира позволяет вести прямой пиролиз продукта с образованием альдегида.

Триалкилсилилзамещенные оксираны, получаемые эпоксидированием винилсиланов, перегруппировываются в присутствии кислот с образованием альдегидов, которые можно выделить в виде производных [14]. Один из примеров представлен на схеме (1).



(1)

5.1.2.4. Альдегиды из карбоновых кислот и их производных

Недавно опубликован обзор [15] по синтезу альдегидов частичным восстановлением производных карбоновых кислот комплексными алюмогидридами.

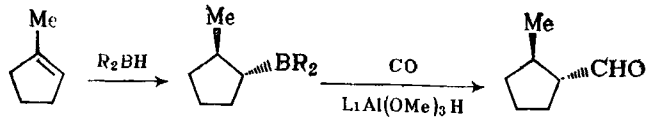
Сами карбоновые кислоты можно восстанавливать до альдегидов с помощью диаминоалюмогидридов [16], например бис(4-метилпиперазинил-1)алюмогидрида, однако обычно восстанавливают производные кислот. Метиловые эфиры превращают в альдегиды с помощью диаминоалюмогидридов [17] или бис(метоксиэтокси)алюмогидрида натрия [15], фениловые эфиры — под действием три(*трет*-бутокси)алюмогидрида лития [15]. Смешанные ангидриды кислот с этилугольной кислотой восстанавливаются до альдегидов под действием динатрийтетракарбонилферрата [18]; ацилмалоновые эфиры можно восстанавливать боргидридом натрия в условиях, когда ретроальдольное расщепление продукта приводит непосредственно к альдегиду [19]. Ацилхлориды можно восстанавливать в альдегиды три(*трет*-бутокси)алюмогидридом лития [15] или каталитическим гидрогенолизом (реакция Розенмунда) [20]. Тиоловые эфиры RCOSR восстанавливаются в альдегиды при обработке никелем Ренея [21]. Различные третичные амиды были превращены в альдегиды действием алюмогидрида лития [15], но в последние годы для этой цели используют простейшие N,N-диметиламиды и бис(этокси)алюмогидрид лития или другие алкоксиалюмогидриды в качестве восстановителей [15]. Нитрилы можно превратить в альдегиды непосредственно восстановлением три(алкокси)алюмогидридом лития [15] или косвенным путем, превратив в соль N-алкилнитрилия, которую восстанавливают триэтилсиланом в N-алкилальдимин и затем гидролизуют [22].

5.1.2.5. Альдегиды из алкинов

Гидроборирование алкина-1 пространственно затрудненным бораном с последующей окислительной перегруппировкой образующегося винилборана под действием пероксида водорода в щелочных условиях приводит к альдегиду как продукту гидратации тройной связи против правила Марковникова [22].

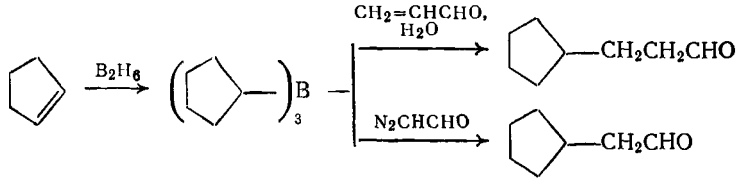
5.1.2.6. Альдегиды из борорганических соединений

Триалкилбораны, получаемые гидроборированием олефинов, можно превратить в альдегиды несколькими способами [22]. Единичный углеродный атом можно ввести по реакции триалкилборана с оксидом углерода под давлением в присутствии триметоксиалюмогидрида лития. В альдегид включается только одна из алкильных групп; если первоначальное гидроборирование олефина проводят с 9-борабицикло[3,3,1]нонаном, то альдегид образует 9-алкильная группа, происходящая из олефина. Реакция проходит с сохранением конфигурации [схема (2)].



(2)

Реакция с диазоацетальдегидом позволяет ввести два углеродных атома, а реакция с акролеином и метилакролеином приводит к переносу одной алкильной группы в β-положение. [схема (3)]. Последняя реакция идет также с кротоновым альдегидом в присутствии кислорода или пероксида ацетила в качестве радикальных катализаторов.



(3)

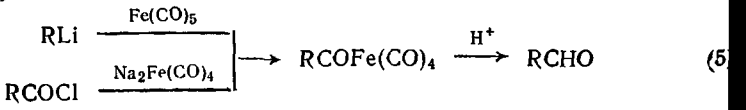
5.1.2.7. Гидроформилирование и родственные реакции

Олефины дают альдегиды при обработке оксидом углерода и водородом при повышенных температуре и давлении в присутствии октакарбонилдикобальта [23] {схема (4)}. Гидроформилирование можно проводить также в присутствии платинового или родиевого катализаторов.

$$RCH{=}CH_2 + CO + H_2 \xrightarrow{Co_2(CO)_8} RCH_2CH_2CHO + \underset{\text{(немного)}}{RCHMeCHO} \qquad (4)$$

В присутствии гидридотрихлорстаннатокарбонилбис(трифенилфосфин)платины(II) пентен-1 дает свыше 95% гексаналя — альдегида с прямой цепью [24]. Гидроформилирование с помощью катализатора на основе родия включает син-присоединение (H и CHO) к двойной углерод-углеродной связи [25].

Аналогичных результатов можно достичь в значительно более мягких условиях с применением алкилциркониевых комплексов, образующихся при гидроцирконировании олефинов гидридохлоридом дициклопентадиенилциркония. Такие комплексы реагируют с оксидом углерода, давая ацильные комплексы, которые количественно расщепляются разбавленной соляной кислотой, давая альдегиды [26]. Ацильные комплексы железа, которые также расщепляются кислотой с образованием альдегидов, можно получать из ацилхлоридов при действии динатрийтетракарбонилферрата или из литийалкилов при действии пентакарбонилжелеза [27] {схема (5)}.



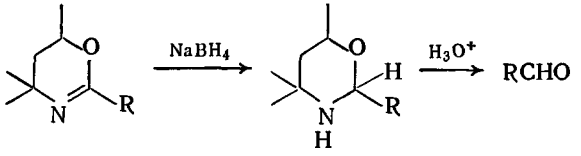
(5)

5.1.2.8. Альдегиды из реагентов Гриньяра

Реагенты Гриньяра формилировали прежде действием, например, триалкилортоформиатов (с образованием ацеталей) или N,N-диалкилформамидов [6]. Более новый способ получения альдегидов состоит во взаимодействии реагента Гриньяра с 1,1,3,3-тетраметилбутилизоцианидом с последующим гидролизом образующегося металлированного альдимина [28].

5.1.2.9. Альдегиды через дигидрооксазины и родственные гетероциклические системы

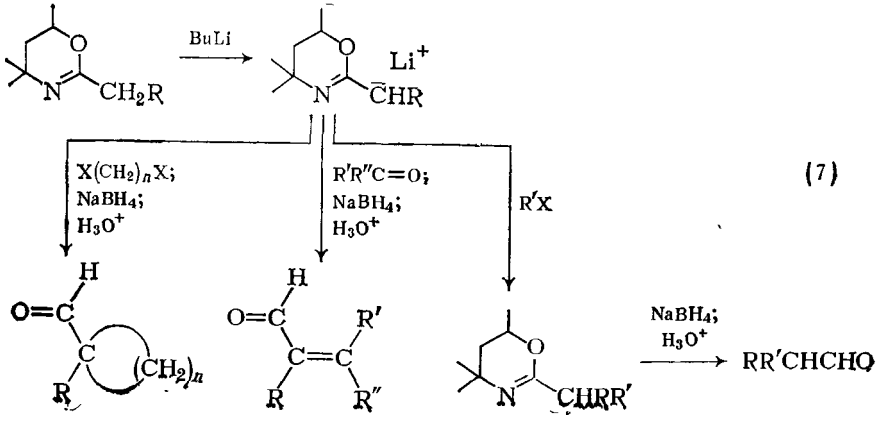
Мейерс разработал ряд общих методов синтеза альдегидов, которые основаны на образовании и последующем гидролизе тетрагидрооксазинов. В первом из них [29] {схема (6)} дигидро-4H-1,3-оксазин, получаемый из нитрила и 2-метилпентандиола-2,4, восстанавливают в тетрагидропроизводное, которое гидролизуют затем в альдегид.



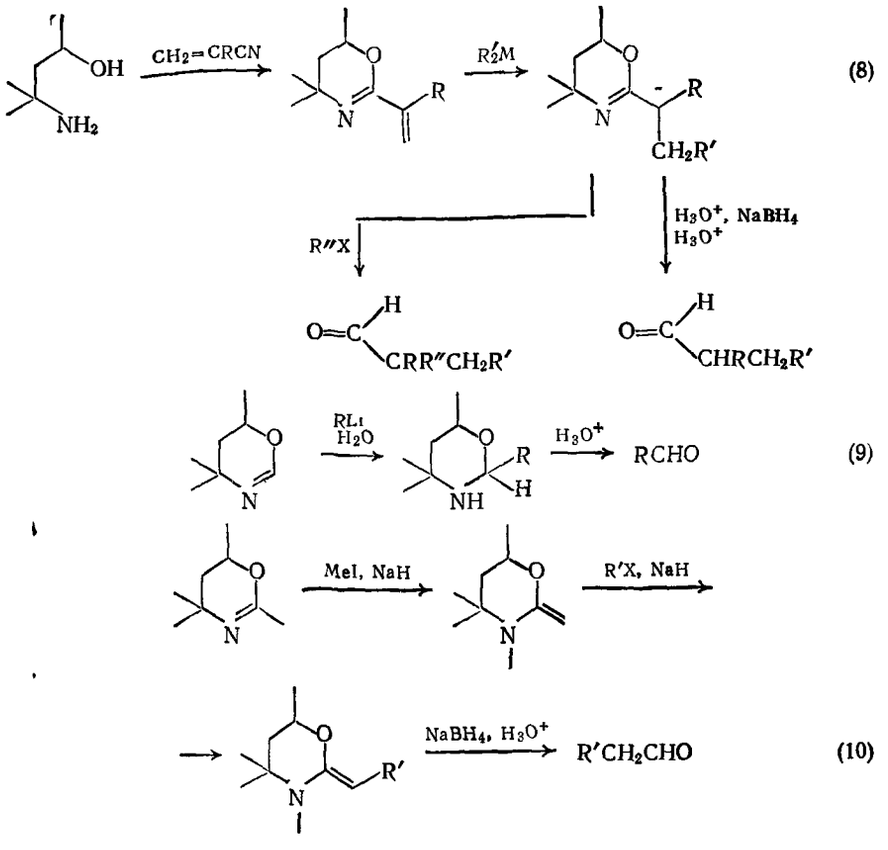
(6)

Этот метод был затем значительно расширен. Современные приемы изображены на схемах (7)—(10). Первые три из них были суммированы в [30]. Схема (10) [31] представляет собой метод превращения галогенида в альдегид, содержащий на два углеродных атома больше; все реакции проводятся в одной колбе.

Аналогичные методы, основанные на превращениях пятичленных производных ряда тиазола [32], тиазолина [33], оксазолина [34] и триазола [35], также привлекали внимание исследователей



(7)



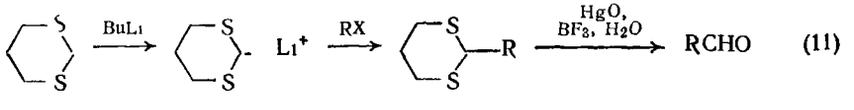
(8)

(9)

(10)

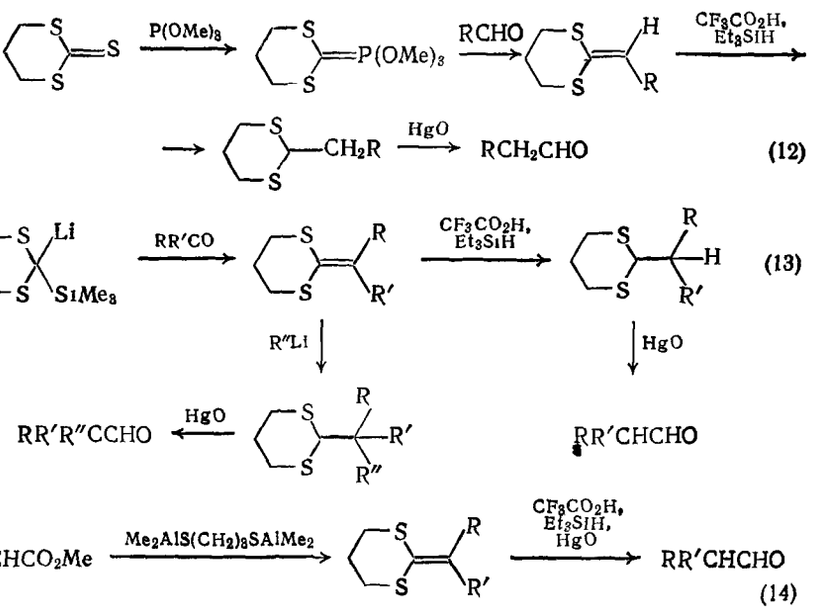
5.1.2.10. Альдегиды из 1,3-дитианов и других серусодержащих эквивалентов формил-карбаниона

Принцип обратной полярности был впервые продемонстрирован Кори и Зеебахом при использовании дитиана в качестве эквивалента формилкарбаниона Алкилирование литиевого производного дало возможность получить гомологичные альдегиды через их тиоацетали [36], как показано на схеме (11)



(11)

Тиоацетали альдегидов часто удобно получать через тиоацетали кетенов Методы получения гомологов альдегидов [37], превращение кетонов в следующий высший альдегид [38] и непрямое восстановление сложных эфиров в альдегиды [39] иллюстрируются схемами (12)—(14).



(12)

(13)

(14)

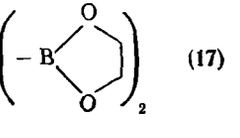
Наилучшим из серусодержащих эквивалентов формилкарбаниона является, по-видимому, анион этил(этилтиометил)сульфоксида (**14**, R=Et), введенный в практику Шлезингером [40]. Другие вещества, которые использовались в альдегидных синтезах, включают соответствующее метилпроизводное (**14**, R=Me) [41], дитиокарбамат (**15**) [42] и бис(дитиокарбамат) (**16**) [43].

$RSCH_2SOR$ (**14**) $MeSCH_2SCSNMe_2$ (**15**) $Me_2NCSSCH_2SCSNMe_2$ (**16**)

5.1.2.11. Использование реакций Виттига и аналогичных реакций

Использование алкоксиметилентрифенилфосфорана и карбонильного соединения в реакции Виттига приводит к получению эфира енола, который можно гидролизовать до альдегида, содержащего один дополнительный атом углерода [44] {схема (15)}. Тот же результат достигается при конденсации карбонильного производного с бис(этилендиоксиборил)метидом лития (**17**), дающей алкенбориновый эфир, который после окислительной перегруппировки и гидролиза дает альдегид [45].

$$RCHO + R'OCHPPh_3 \longrightarrow RCH{=}CHOR' \longrightarrow RCH_2CHO \qquad (15)$$



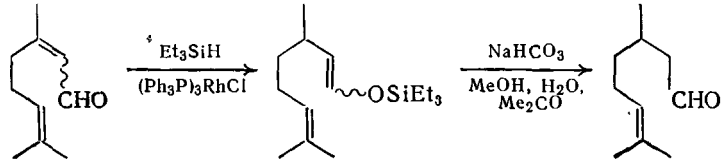
(17)

5.1.2.12. α-Алкилирование альдегидов

Методики α-алкилирования альдегидов, включающие промежуточные оловоорганические соединения [46], триметилсилиловые эфиры енолов [47] и N-алкилимиды [48], хотя и разработаны в последние годы, но имеют ограниченное применение.

5.1.2.13. Альдегиды из α, β-непредельных соединений

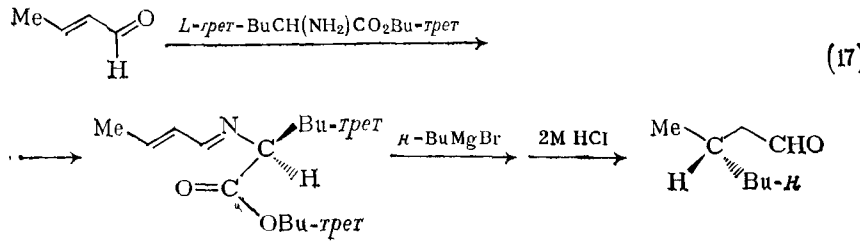
Гидросилилирование α,β-непредельного альдегида дает силиловый эфир енола соответствующего насыщенного альдегида; последний можно получить гидролизом этого эфира [49]. Изолированные двойные связи при этом не затрагиваются. Превращение цитраля в цитронеллаль (**10**) иллюстрируется схемой (16).



(16)

(10)

Избирательное восстановление углерод-углеродной двойной связи в α,β-непредельных альдегидах проводилось также с помощью гидридного реагента, производного пентакарбонилжелеза [50], с помощью комплекса гидрида меди(I) и литиевого производного пентина-1 [51], а также с помощью систем металл — жидкий аммиак [52]. Восстановительное алкилирование α,β-непредельного альдегида можно осуществлять через соответствующий альдимин при условии, что в реакцию вводится объемистый амин, обеспечивающий исключительное 1,4-присоединение к сопряженной системе. Пример [53] полностью стереоспецифического алкилирования, основанного на применениии хирального амина, представлен схемой (17).



(17)

5.1.2.14. Окислительное расщепление

Альдегиды образуются [6] (в случае подходящего расположения заместителей) при озонолизе олефинов или при расщеплении вицинальных диолов метапериодатом натрия, иодной кислотой

или тетраацетатом свинца. Окислительный гидролиз эпоксидов эфирным раствором моногидрата иодной кислоты является очень мягким способом получения альдегидов. Этот метод был применен для получения чувствительного к кислотам 4-бромбутаналя из 3-бромпропилоксирана [54].

5.1.2.15. Некоторые промышленные синтезы альдегидов*

Главным промышленным способом получения ацетальдегида является в настоящее время процесс Вакера, заключающийся в окислении этилена, получаемого при крекинге углеводородов. Этот способ имеет гораздо большее значение, чем окисление или каталитическое дегидрирование этанола или гидратация ацетилена. В процессе Вакера этилен окисляют в водном растворе, содержащем хлориды меди(II) и палладия(II). В одностадийном варианте катализатор регенерируют кислородом в условиях непрерывного синтеза, в двухстадийном варианте катализатор регенерируют воздухом в отдельном реакторе. Реакция катализируется палладием [уравнения (18) — (20)].

$$CH_2{=}CH_2 + PdCl_2 + H_2O \longrightarrow CH_3CHO + Pd + 2HCl \quad (18)$$

$$Pd + 2CuCl_2 \longrightarrow PdCl_2 + 2CuCl \quad (19)$$

$$2CuCl + {}^1/_2O_2 + 2HCl \longrightarrow 2CuCl_2 + H_2O \quad (20)$$

Бутаналь получают в промышленности каталитическим гидрированием кротонового альдегида (бутен-2-аля) [56]. Процесс представляет собой непрерывное гидрирование в жидкой фазе при несколько повышенной температуре с использованием никеля Ренея в качестве катализатора. Его проводят таким образом, что в реакторе всегда имеется большой избыток бутаналя; растворителем служит бутанол-1.

Гидроформилирование олефинов (см. разд. 5.1.2.7) служит главным промышленным источником альдегидов.

Гептаналь получают пиролизом в вакууме касторового масла, которое содержит около 80% тририцинолеина (триглицерида 12-гидроксиоктадецен-9-овой кислоты); другим продуктом является ундецен-10-овая кислота [57].

5.1.3. ФИЗИЧЕСКИЕ И СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛЬДЕГИДОВ

5.1.3.1. Физические свойства

Формальдегид (метаналь) — газ, ацетальдегид (этаналь), другие низшие алканали и алициклические альдегиды — жидкости. Их физические свойства находятся в соответствии с полярной природой двойной углерод-кислородной связи. Температуры их

* См. [55].

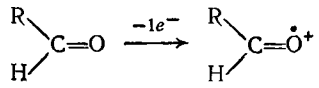
сдвигов (сдвиги, индуцированные ароматическим растворителем) [61].

В спектре ^{13}C-ЯМР альдегида тригональный формильный атом углерода резонирует около 218—185 млн$^{-1}$ относительно тетраметилсилана.

В спектре ^{17}O-ЯМР альдегида кислородный атом резонирует в слабом поле при 540—600 млн$^{-1}$ относительно $H_2{}^{17}O$, в то время как большинство других кислородных атомов в химических соединениях (исключая кетоны) резонируют в гораздо более сильных полях. Химические сдвиги ^{17}O существенно зависят от концентрации [62].

5.1.3.5. Масс-спектры

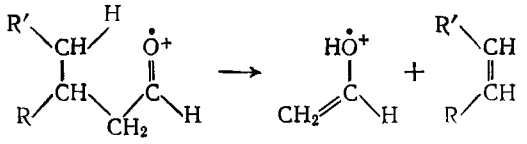
При ионизации насыщенного альдегида в масс-спектрометре наиболее энергетически выгодным является отрыв одного из электронов свободной электронной пары атома кислорода, хотя энергия, достаточная для одновременного протекания более высокоэнергетических процессов ионизации, обычно также доступна Тем не менее молекулярный ион, катион-радикал, возникающий при электронном ударе, удобно изобразить в виде (18) [уравнение (21)].



(21)

(18)

Пик, соответствующий молекулярному иону, не является наиболее интенсивным пиком (основным пиком) в масс-спектрах насыщенных альдегидов, поскольку в масс-спектрометре происходит его дальнейшая фрагментация с образованием других положительных ионов меньшей массы. Метаналь, этаналь и пропаналь дают пики с *m/e* 29 и $M-1$ за счет α-расщепления молекулярного иона, но в альдегидах с большим числом углеродных атомов и по крайней мере с одним γ-водородным атомом основной пик соответствует иону с *m/e* 44, или для α-метилзамещенных альдегидов иону с *m/e* 58, образующемуся при β-расщеплении с переносом γ-водородного атома {так называемая перегруппировка Мак Лафферти, схема (22)}; спектрометром регистрируется только заряженный фрагмент.



(22

m/e 44

Эта фрагментация позволяет легко обнаруживать α-разветвления. Другие интенсивные пики в масс-спектрах простых альдегидов соответствуют ионам с *m/e* $M-44$, $M-43$, $M-28$ и $M-18$.

5.1.4. ОКИСЛЕНИЕ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ДЕКАРБОНИЛИРОВАНИЕ АЛЬДЕГИДОВ

5.1.4.1. Окисление

Альдегиды можно превратить в карбоновые кислоты следующими способами.

1) Окислением оксидом серебра (I) [63] {уравнение (23)}. Разновидности этого метода лежат в основе реакции «серебряного зеркала», применяемой для обнаружения альдегидов по образованию Ag(0). Реагентом может быть $(NH_3)_2AgOH$,

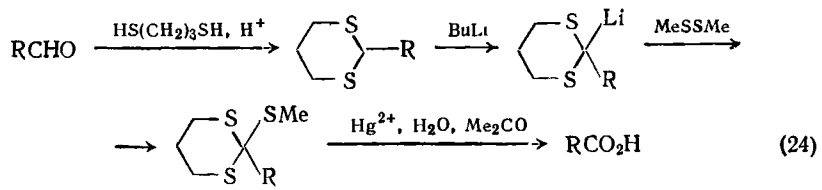
$$Me(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7CHO \xrightarrow[NaOH,\ EtOH]{AgNO_3} Me(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H \quad (23)$$

часто с добавлением гидроксида натрия, так называемый реагент Толленса. Этот реагент удобен для окисления α,β-ненасыщенных альдегидов в α,β-ненасыщенные кислоты [64].

2) Окислением оксидом серебра(II) [65]. Эту реакцию проводят в присутствии цианид-ионов в безводном метаноле или в водном ТГФ.

3) Окислением перманганатом калия в разбавленной серной кислоте при комнатной температуре [66]; неорганическим продуктом реакции является оксид марганца(IV).

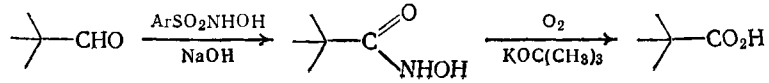
4) Через тиоацеталь, превращаемый в ортотиоэфир, из которого затем регенерируют кислоту [67] {схема (24)}.



(24)

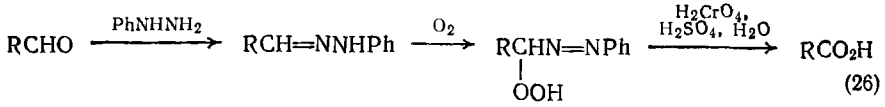
5) Через ацеталь, который можно окислить озоном в сложный эфир, с последующим гидролизом [68].

6) Через гидроксамовую кислоту (N-ацилгидроксиламин), которую можно получить при действии бензолсульфонгидроксамовой кислоты на альдегид и затем окислить до карбоновой кислоты различными реагентами. Одним из примеров служит [69] схема (25):



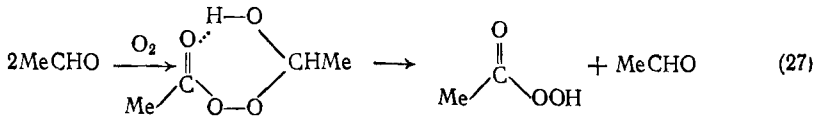
(25)

7) Через фенилгидразон [69] {схема (26)}.



(26)

В промышленности ацетальдегид окисляют в уксусную кислоту и перуксусную кислоту воздухом [70]. Для получения уксусной кислоты окисление обычно проводят в парах и при повышенной температуре. Для получения перуксусной кислоты (см. гл. 9.6) реакцию проводят при 0 °C или при более низкой температуре в растворителе; в качестве промежуточного продукта образуется 1-гидроксиэтилперацетат, который разлагается с образованием перуксусной кислоты и ацетальдегида; последний возвращают в цикл {схема (27)}.



(27)

5.1.4.2. Восстановление

Альдегиды можно восстанавливать до первичных спиртов [уравнение (28)] несколькими способами. Альдегиды восстанавливают до первичных спиртов действием борогидрида натрия в метаноле или воде при комнатной температуре или при действии борогидрида лития в ТГФ. В реакции с борогидридами возможно избирательное восстановление альдегидов в присутствии большинства других функциональных групп, способных к восстановлению, например в случае сложных эфиров, лактонов, эпоксидов,



(28)

карбоновых кислот, третичных амидов, нитрилов, нитрогрупп и изолированных углерод-углеродных двойных связей. Альдегиды можно восстанавливать в первичные спирты также большим количеством других более мощных гидридных восстанавливающих агентов, производных бора [22] и алюминия [15]. Определенный интерес представляет избирательное восстановление альдегидов в присутствии кетонов, что также может быть достигнуто несколькими путями. Одним из способов является действие цианоборогидрида тетрабутиламмония в присутствии 0,1 *М* серной кислоты в гексаметилтриамиде фосфорной кислоты (ГМФТ) [71]. В этих условиях альдегид восстанавливается также в присутствии первичного иодида, но в отсутствие кислоты происходит обращение избирательности и восстанавливается иодид, но не альдегид [71]. Избирательное восстановление альдегидов в присутствии кетонов можно проводить также пропанолом-2 на обезвоженном оксиде

алюминия [72] и литиевым производным ди-*н*-бутил-9-борабицикло[3.3.1]*нонана в метаноле* [73].

Эти новые гидридные реагенты вытеснили старые методы, такие как восстановление в процессе растворения металлов, хотя реакция Меервейна — Понндорфа — Верлея [74] с алкоголятами алюминия в качестве гидридных доноров еще применяется для восстановления альдегидов, имеющих другие способные к восстановлению группы, например хлораля. Большинство альдегидов претерпевают альдольную конденсацию (см. разд. 5.1.5.2) под действием водной щелочи, но те из них, которые лишены α-водородных атомов, вступают в реакцию Канниццаро [75]. Уравнение (29) иллюстрирует пример этой окислительно-восстановительной реакции. Перекрестные реакции Канниццаро находят синтетическое применение, причем обычно гидридным донором служит формальдегид, как в последней стадии получения пентаэритрита путем катализируемой основаниями конденсации ацетальдегида с избытком формальдегида [уравнение (30)].

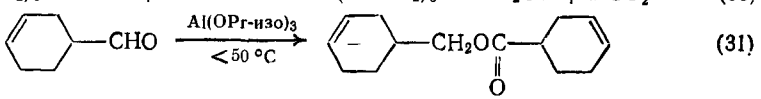
Альдегиды, имеющие α-водородный атом, вступают в родственную реакцию Тищенко [76] под действием алкоголятов алюминия [уравнение (31)]; возможно проведение перекрестных реакций Тищенко [77].



(29)



(30)



(31)

Насыщенные альдегиды можно также превратить в первичные спирты каталитическим гидрированием [78]. Эту реакцию особенно удобно проводить в водном спирте при комнатной температуре над рутением на угле. В качестве катализатора можно использовать также платину в присутствии промотора, например хлорида олова(II). Однако в этом случае восстановление альдегидов идет не очень легко и часто требует повышенных температур и давления. Палладиевые катализаторы в этой реакции обычно не эффективны, что позволяет проводить избирательное восстановление других групп, чувствительных к гидрированию. Как палладий, так и трис(трифенилфосфин)родийхлорид склонны ускорять декарбонилирование альдегидов [79]. Однако описано гомогенное каталитическое восстановление гексаналя [80] в бензоле при 140 °C и давлении водорода 100 атм с использованием карбонилтрис(трифенилфосфин)родийхлорида.

Бимолекулярным восстановлением альдегидов можно получать некоторые вицинальные диолы (пинаконы). Наилучшим, по-видимому, является электрохимический метод [81] {схема (32)}, хотя

в приложении к ацетальдегиду он дает только этанол. Восстановление альдегидов активированным порошкообразным металлическим титаном [82] также проходит через пинакон, однако дальнейшая реакция приводит к образованию диоксида титана и олефина {схема (33)}.

$$EtCHO \xrightarrow[pH\ 9{,}5-10]{Sn\text{-катод}} EtCH(OH)CH(OH)Et \qquad (32)$$

$$н\text{-}BuCHO \xrightarrow{Ti(0)} н\text{-}BuCH{=}CHBu\text{-}н \qquad (33)$$

Возможно и мономолекулярное восстановление альдегидов, при котором формильная группа превращается в метильную. Для этой цели применяют как стандартные процедуры, например восстановление по Клемменсену [83] или Вольфу — Кижнеру [84] и обессеривание тиоацеталей, так и косвенные пути, такие как восстановление в спирт, превращение его в метансульфонат и последующее восстановление алюмогидридом лития или же замещение тиолят-анионом с последующим обессериванием никелем Ренея. Новый мягкий метод заключается в восстановлении тозилгидразона цианоборогидридом натрия [85]. Тозилгидразоны альдегидов можно также превращать в алкены по реакции Бамфорда — Стивенса или обработкой литийалкилами [86].

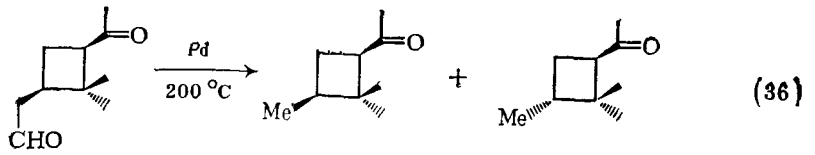
Можно проводить восстановительное аминирование альдегидов, примером чего служит уравнение (34), получая имины *in situ* и восстанавливая их цианоборогидридом натрия, причем имины восстанавливаются много быстрее альдегидов [87].

$$Me_2CHCHO + PhNH_2 \xrightarrow[pH\ 8]{NaBH_3(CN)} Me_2CHCH_2NHPh \qquad (34)$$

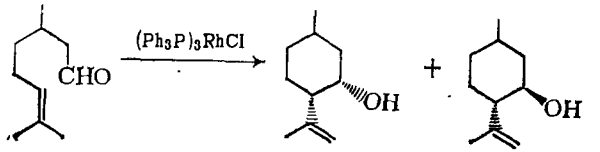
5.1.4.3. Декарбонилирование

При нагревании с трис(трифенилфосфин)родийхлоридом альдегиды претерпевают декарбонилирование [88] [уравнение (35)]. Реакция протекает в гомогенном растворе. Пространственно затрудненные альдегиды декарбонилируются в бензонитриле при 160 °С; реакция проходит с сохранением конфигурации [89]. Палладий при 200 °С также декарбонилирует альдегиды [90], но без какой-либо заметной стереоизбирательности [уравнение (36)]. Трис(трифенилфосфин)родийхлорид катализирует циклизацию некоторых несопряженных ненасыщенных альдегидов без отщепления кислорода [91], что иллюстрирует уравнение (37).

$$(Ph_3P)_3RhCl + RCHO \longrightarrow RH + (Ph_3P)_2RhCOCl + Ph_3P \qquad (35)$$



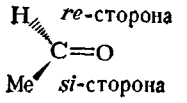
(36)



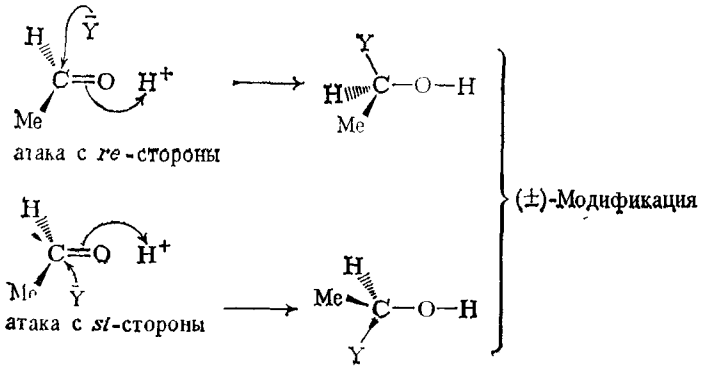
(37)

5.1.5. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К АЛЬДЕГИДАМ

Для всех альдегидов кроме формальдегида две противоположных стороны карбонильной группы прохиральны (см. разд. 1.5). В качестве примера ниже показаны две такие стороны и их обозначения для ацетальдегида.



Другими словами, два положения над и под плоскостью карбонильной группы в ацетальдегиде можно рассматривать как энантиотопные при условии, что метильная группа в среднем считается симметричной. Присоединение ахиральной молекулы HY к ацетальдегиду дает равные количества двух энантиомерных продуктов; они образуются при атаке с той или иной из двух прохиральных (энантиотопных) сторон, как показано на схеме (38). Если сам альдегид является хиральным, тогда две стороны



(38)

карбонильной группы будут диастереотопными, и присоединение ахирального реагента, создающее дополнительный хиральный центр, дает две диастереоизомерные формы продукта. В случае ахирального альдегида атака хирального реагента HY* также приведет к диастереоизомерным продуктам. В каждом из этих случаев атака карбонильной группы с двух разных сторон не будет равновероятной, и два диастереоизомера будут образовываться не в равных количествах. Эти вопросы более детально обсуждены в обзорах Мислоу и Рабана [92] и Моррисона и Мошера [93].

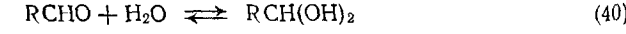
Когда нуклеофил атакует карбонильную группу альдегида, вступающая группа Y приближается к плоскости карбонильной группы под углом около 107°. Угол Y—C—O сохраняет это значение в процессе реакции и превращается в угол Y—C—O в тетраэдрическом интермедиате [схема (39)]. Этот общий вывод [94] основан на построении диаграммы реакции присоединения азотистого нуклеофила к карбонильной группе по кристаллографическим данным [95] и квантовомеханическим расчетам [96].



(39)

5.1.5.1. Присоединение нуклеофилов, содержащих кислород или серу

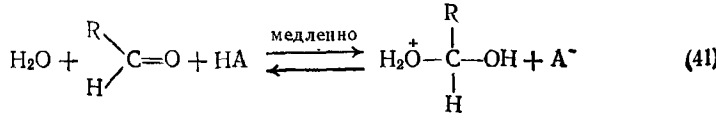
Присоединение нуклеофилов, содержащих кислород или серу, к альдегиду представляет собой, как правило, обратимый равновесный процесс. В водном растворе равновесие между альдегидом и 1,1-дигидроксисоединением [уравнение (40)] устанавливается очень быстро. Это явление усложняет кинетическое изучение многих реакций альдегидов с другими нуклеофилами в водной среде. В равновесии часто преобладает 1,1-дигидроксисоединение; формальдегид в воде присутствует практически полностью в виде 1,1-дигидроксиметана.



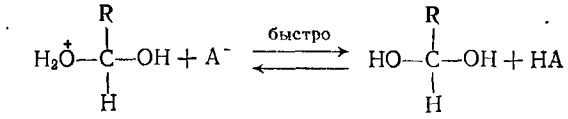
(40)

Гидратация альдегидов, подобно многим другим реакциям присоединения к альдегидной карбонильной группе, подвержена как общему кислотному, так и общему основному катализу [97]. Процессы, катализируемые кислотами и основаниями, представлены уравнениями (41)—(44).

Кислотный катализ

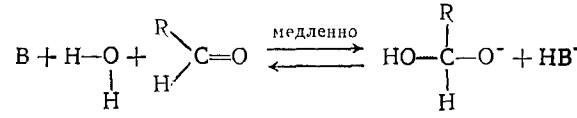


(41)

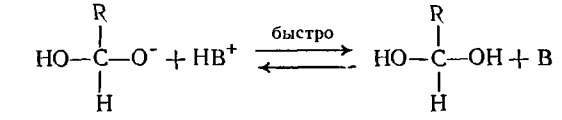


(42)

Основной катализ

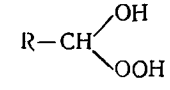


(43)

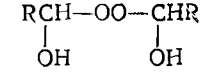


(44)

Пероксид водорода реагирует с альдегидами, давая 1-гидроксиалкилгидропероксиды (19) и бис(1-гидроксиалкил)пероксиды (20) [98]; карбоновые перкислоты превращаются в 1-гидроксиалкиловые эфиры [см. уравнение (27)].

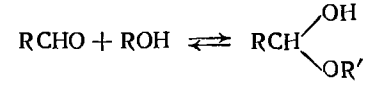


(19)



(20)

Альдегиды реагируют со спиртами с образованием полуацеталей (21) [уравнение (45)]. Полуацетали обычно не удается выделить из-за их неустойчивости, но раствор альдегида в спирте содержит равновесное количество полуацеталя. В промышленно-



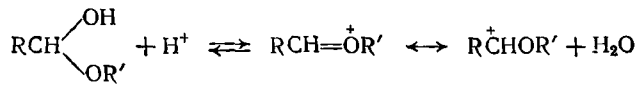
(45)

(21)

сти формальдегид очищают, превращая в полуацеталь более высоко кипящего спирта или диола; термическое разложение полуацеталя дает формальдегид, не содержащий примесей воды и муравьиной кислоты. В присутствии сильных минеральных кислот или ионообменной смолы в H^+-форме протекает дальнейшая реакция, приводящая к ацеталю (22). Ацетали являются устойчивыми соединениями и могут быть выделены после нейтрализации реакционной смеси. Стадии, ведущие от полуацеталя (21), к ацеталю (22), показаны на схеме (46). Ключевым интермедиатом в этой реакции служит стабилизованный кислородом катион (23), образующийся при отщеплении воды от протонированной формы полуацеталя.

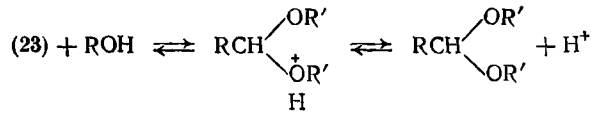
Альдегиды образуют также циклические ацетали (1,3-диоксоланы) с этандиолом-1,2 [уравнение (47)]. Ацетали инертны ко

многим реагентам, которые взаимодействуют с альдегидами, например к гидридам металлов или металлорганическим соединениям. Родоначальный альдегид можно легко регенерировать при



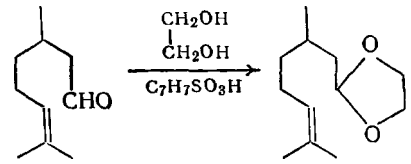
(21) (23)

(46)



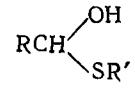
(22)

действии разбавленной водной кислоты [99]. Ацетали можно также получать обработкой альдегида эфиром ортомуравьиной кислоты в присутствии минеральной кислоты в качестве катализатора [100]. В присутствии избытка хлористого водорода альдегиды реагируют со спиртами с образованием α-хлорэфиров (см. разд. 5.1.7).

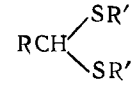


(47)

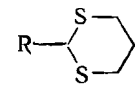
Альдегиды реагируют с тиолами, давая полутиоацетали **(24)**, а в присутствии кислоты — тиоацетали **(25)**. Химия гидратов альдегидов, полуацеталей и полутиоацеталей подробно рассмотрена в обзоре [101]. В последние годы выполнено много работ [36] по получению циклических тиоацеталей, например 1,3-дитианов **(26)** [см. разд. 5.1.2.10]. В этих соединениях полярность углеродного атома, происходящего из карбонильной группы, меняется на обратную, так что его можно, например, алкилировать через литиевое производное; это открывает путь для превращения альдегидов в кетоны, поскольку карбонильные соединения легко регенерируются из их циклических тиоацеталей (см. разд. 11.4.1).



(24)

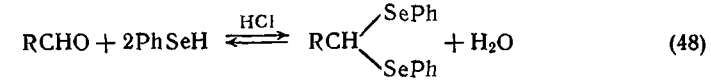


(25)



(26)

Альдегиды реагируют с сероводородом, давая большой набор веществ, которые образуются как вторичные продукты из первоначального аддукта — 1-гидроксиалкантиола. Альдегиды взаимодействуют также с селенолами, давая 1,1-диселениды [уравнение (48)], которые находят некоторое синтетическое применение, поскольку возможен обмен фенилселенильной группы на атом лития [102].



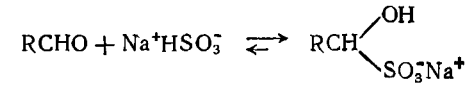
(48)

При нагревании альдегида с ангидридом кислоты образуется 1,1-диацилоксиалкан **(27)** [103]. Альдегиды можно превратить в енолацетаты **(28)** как действием изопропенилацетата [104] с серной кислотой в качестве катализатора, так и обработкой ацетилхлоридом в присутствии пиридина [105].



(27) (28)

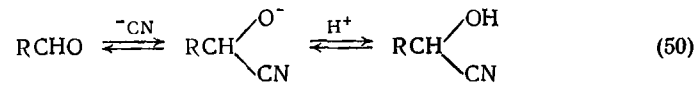
Альдегиды реагируют с бисульфитом натрия, давая «бисульфитные соединения» — натриевые соли α-гидроксиалкансульфоновых кислот [уравнение (49)]. Равновесие сильно смещено в сторону образования продуктов, и соли можно выделить в кристаллическом состоянии.



(49)

5.1.5.2. Присоединение углеродных нуклеофилов

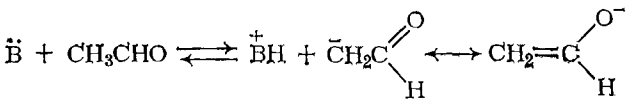
В присутствии кислот или оснований альдегиды реагируют с цианистым водородом с образованием «цианогидринов», или α-гидроксинитрилов [схема (50)]. Реакции обратимы, но с низшими альдегидами протекает практически полное превращение. Реакция имеет первый порядок по альдегиду и первый порядок по иону цианида, и ее катализ относится к тому же общему кислотному или общему основному типу, как и в других случаях обратимого присоединения по карбонильной группе. Гидролиз цианогидринов с образованием соответствующих α-гидроксикислот является важным синтетическим методом.



(50)

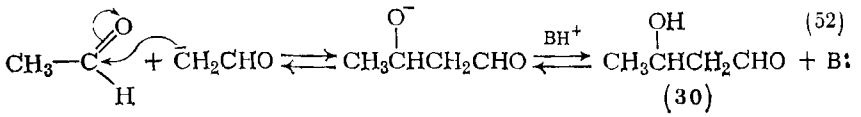
Альдегиды, имеющие α-водородный атом, в присутствии оснований вступают в альдольную конденсацию [105]; такая самоконденсация ацетальдегида изображена схемами (51) и (52). В этой реакции ион енолята [например **(29)**], который генерируется при действии основания на альдегид (поскольку образующийся ион стабилизован за счет делокализации электронов), атакует карбонильную группу альдегида как углеродный нуклеофил. Последующее протонирование дает β-гидроксиальдегид, например **(30)**. Для самоконденсации простых алифатических альдегидов в

качестве катализаторов можно использовать водные растворы карбоната или цианида калия, разбавленный водный гидроксид натрия или основную ионообменную смолу. При действии концентрированного водного гидроксида натрия на простые алифатические альдегиды, такие как ацетальдегид, происходит более глубокая конденсация, приводящая к осмолению. β-Гидроксиальдегиды,



(51)

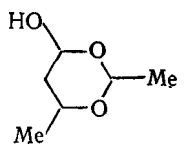
(29)



(52)

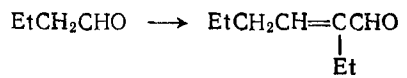
(30)

имеющие α-водородный атом, легко дегидратируются до α,β-ненасыщенных альдегидов (см. разд. 5.1.6), так что для выделения собственно «альдоля» необходимо принимать предосторожности. Первоначальный продукт может быть «альдоксаном», как например (31), но такие вещества термически разлагаются с образованием «альдоля» и альдегида. В синтезе эта реакция обычно используется для получения α,β-непредельных альдегидов. Полезные в препаративном отношении конденсации такого типа [например,

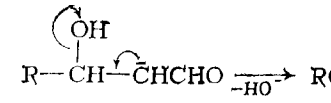


(31)

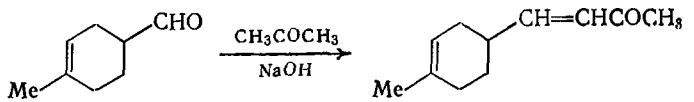
уравнение (53)] успешно осуществляются потому, что реакция дегидратации смещает равновесие образования углерод-углеродной связи в пользу продукта присоединения. Дегидратация протекает под действием основания, вероятно путем потери гидроксильного иона ионом енолята, образующимся из «альдоля» [уравнение (54)]. Перекрестные альдольные конденсации, особенно с формальдегидом, находят синтетическое применение, хотя обычно параллельно идет и перекрестная реакция Канниццаро (см. разд. 5.1.4.2). Конденсация между алифатическими альдегидами и кетонами часто протекают неудовлетворительно; исключение составляют реакции с ацетоном [уравнение (55)] и некоторыми другими низшими гомологами.



(53)

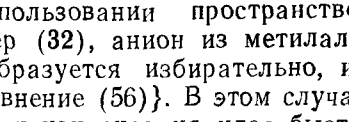


(54)

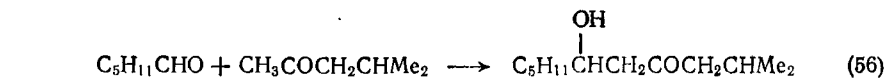


(55)

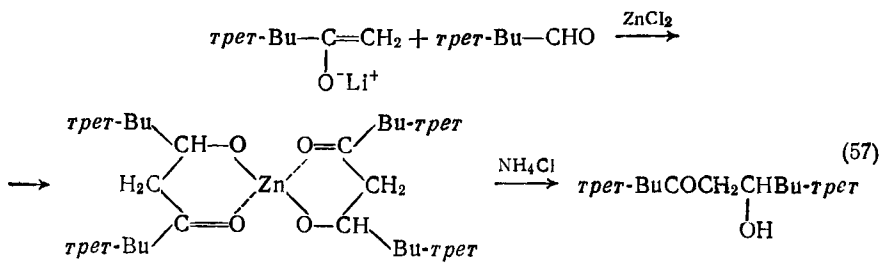
Однако при использовании пространственно затрудненного основания, например (32), анион из метилалкилкетона в присутствии альдегида образуется избирательно, и реакция проходит успешно [107] {уравнение (56)}. В этом случае реакция контролируется кинетически и конденсация идет быстрее, чем обмен протона, приводящий к равновесию между возможными енолятами. В другом варианте [108] можно использовать полученный предварительно в присутствии хлорида цинка в эфире литиевый енолят кетона с тем, чтобы способствовать хелатообразованию альдольного алкоксида [уравнение (57)]. Катализируемая основаниями конденсация алифатического альдегида с ароматическим альдегидом — полезный синтетический метод, что иллюстрируется уравнением (58).



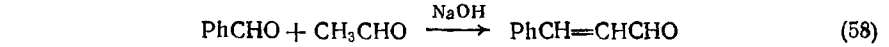
(32)



(56)



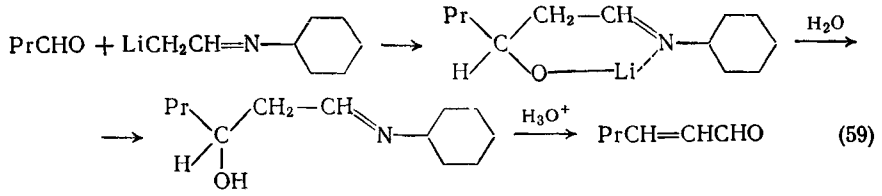
(57)



(58)

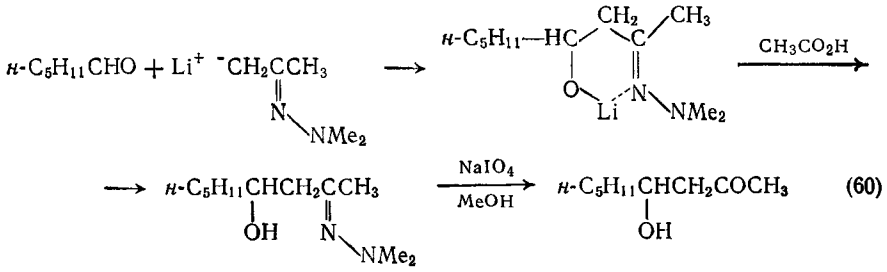
В последние годы разработано большое количество «направленных альдольных» реакций. Например, Виттиг показал, что конденсация альдегида с литиевым производным альдимина, полученным из второго альдегида, может избирательно приводить к одному α,β-непредельному альдегиду [109] {схема (59)}. Продукт этой реакции — одно из тех веществ, которые образуются при катализируемой основаниями смешанной альдольной конденсации

тех же двух альдегидов, но в данном случае он не загрязнен другими продуктами, которые, однако, также можно получить, используя подходящие условия. «Направленная альдольная» реакция Виттига плохо идет с альдиминами, имеющими два α-заместителя.

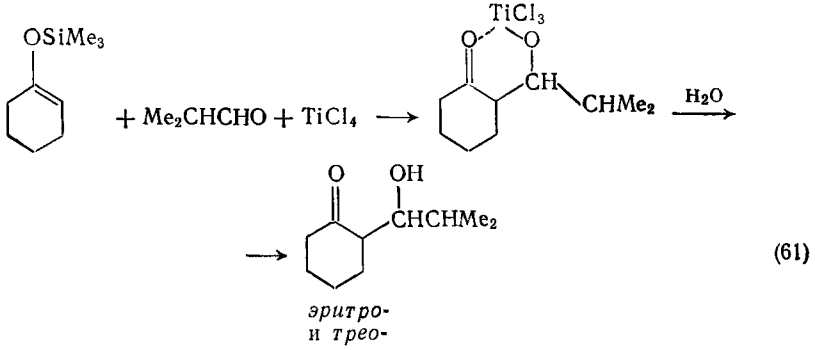


(59)

В другом варианте альдегид конденсируют с α-литиевым производным N,N-диметилгидразона кетона [схема (60)]. Этим способом [110] можно получить «альдоль» окислительным гидролизом соответствующего N,N-диметилгидразона без сопутствующей дегидратации. «Альдольный» продукт удается также получить [111] при конденсации альдегида с триметилсилиловым эфиром енольной формы кетона в присутствии хлорида титана(IV) {схема (61)}.



(60)



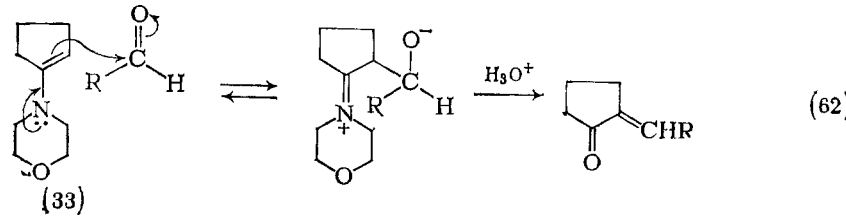
(61)

эритро- и трео-

Получение α,β-ненасыщенных альдегидов с помощью альдольной или направленной альдольной реакций подробнее обсуждается в разд. 5.1.6.1. Алифатические альдегиды, не имеющие α-водородных атомов, не образуют ион енолята в водной щелочи

[ср. уравнение (51)] и поэтому не вступают в альдольную самоконденсацию, но могут участвовать в реакции Канниццаро [75] (см. разд. 5.1.4.2), которая начинается с нуклеофильного присоединения иона гидроксила к карбонильной группе.

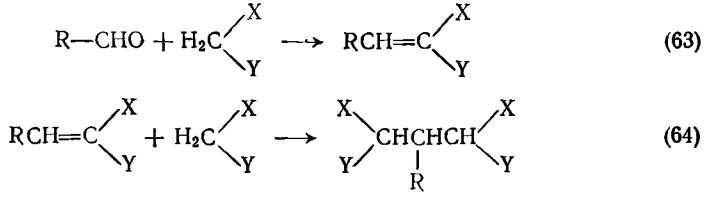
Алифатические альдегиды реагируют с енаминами, например (33), с образованием β-гидроксииммониевых солей, которые при обработке водными кислотами дают α,β-ненасыщенные карбонильные соединения [112] {схема (62)}.



(33)

(62)

Алифатические альдегиды реагируют с веществами, содержащими активную метиленовую группу, например с производными малоновой кислоты, β-кетоэфирами и т. д., в присутствии органических оснований или аммиака или их солей. Это так называемая реакция Кневенагеля [113]. Ее продуктами являются или α,β-ненасыщенные карбонильные соединения, или бисаддукты, образующиеся при присоединении компонента с активной метиленовой группой к первоначальному продукту по типу конденсации Михаэля; в общем виде реакция представлена уравнениями (63) и (64). Наиболее широко применяемым катализатором является пиридин, обычно с добавкой пиперидина, однако достаточно часто используются также аммонийные соли, такие как ацетаты аммония или пиперидиния. При этом могут осуществляться несколько различных механизмов реакции. В ряде случаев, вероятно, протекает взаимодействие альдегида с имином-катализатором, ведущее к образованию имина или иминиевой соли, и эти вещества, а не свободный альдегид, реагируют затем с анионной формой вещества с активной метиленовой группой, образующейся при депротонировании под действием амина. Последующее отщепление воды или амина генерирует сопряженную олефиновую систему.

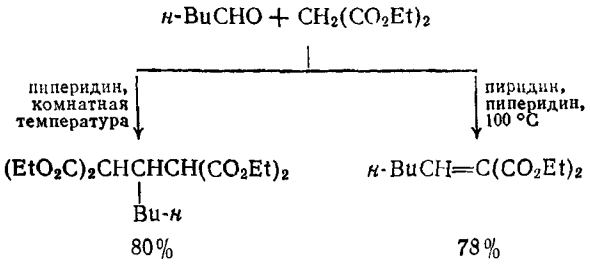


(63)

(64)

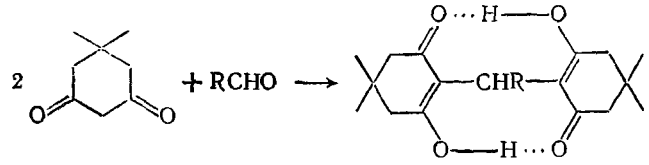
X и Y = NO_2, CN, COR, COAr, CO_2R, CO_2H, CONHR, CONHAr и т. д.

Часто удается подобрать экспериментальные условия, которые позволяют получать как моно-, так и биспродукты конденсации. Схема (65) иллюстрирует взаимодействие пентаналя с диэтилмалонатом.



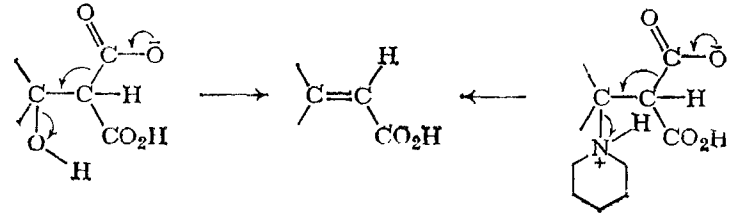
(65)

Конденсация β-дикетона «димедона», или «метона» (5,5-диметилциклогександиона-1,3), с альдегидами используется для идентификации альдегидов [уравнение (66)]. В стандартных условиях кетоны не реагируют.



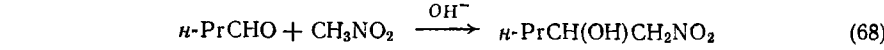
(66)

Важным примером реакции Кневенагеля является конденсация Дебнера [113, 114], в которой альдегид взаимодействует с малоновой кислотой. В применяемых условиях происходит декарбоксилирование и продуктом реакции является ненасыщенная монокарбоновая кислота. Считается, что это легкое декарбоксилирование, которое протекает, например, при 100 °C в пиридине, сопряжено с отщеплением от первоначального продукта —OH или —N< {уравнение (67)}. Для простых алифатических альдегидов в пиридине конденсация Дебнера приводит к /E/-форме α,β-ненасыщенной кислоты, но с триэтаноламином в качестве катализатора продукт может содержать значительные количества β,γ-ненасыщенной кислоты. С цианоуксусной кислотой вместо малоновой кислоты можно получить как алкилиденцианоуксусную кислоту, так и α,β-ненасыщенный нитрил.



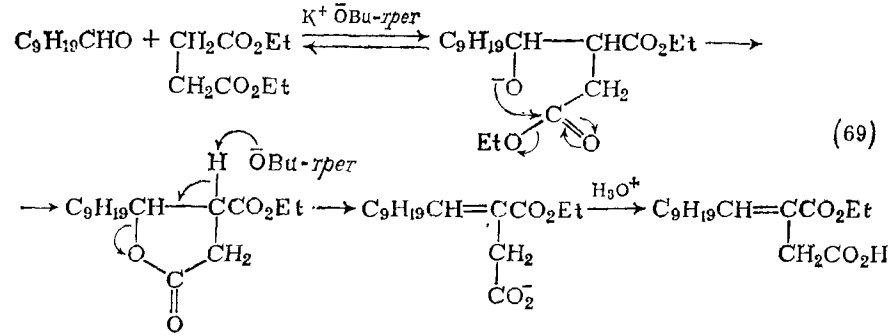
(67)

Активирующее действие единственной нитрогруппы в нитроалкане достаточно для образования аниона в водной среде, поэтому можно проводить конденсацию нитроалканов с альдегидами. Ее продуктом обычно является β-гидроксинитроалкан; примером служит уравнение (68). Формальдегид склонен к дальнейшей реакции с первоначальным продуктом конденсации, если имеются еще α-водородные атомы.



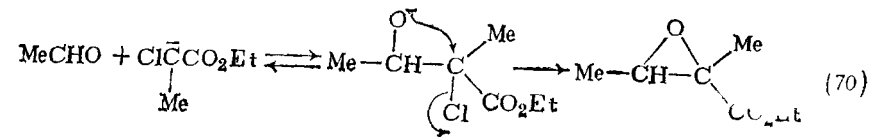
(68)

Другой карбанионной реакцией типа альдольной конденсации является конденсация Штоббе [115], в которой альдегид реагирует с карбанионом, образованным из диалкилсукцината. Циклизация первоначального интермедиата, β-алкоксидного иона, со сложноэфирной карбонильной группой в γ-положении сдвигает равновесие в сторону предпочтительного образования углерод-углеродной связи, а дальнейшие реакции приводят в конце концов к единственному специфическому полуэфиру алкилиденянтарной кислоты. Последовательность превращений в целом иллюстрируется примером, показанным на схеме (69).



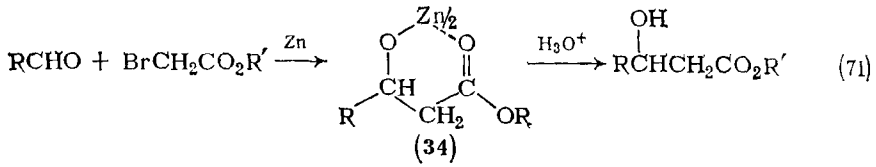
(69)

Родственной реакцией, в которой промежуточный алкоксид претерпевает дальнейшие превращения, является реакция Дарзана, приводящая к «глицидным эфирам» [13]; в ней равновесие также сдвигается в сторону образования углерод-углеродной связи. Реакция альдегида с анионной формой α-галоэфира дает промежуточный алкоксидный ион, в котором затем происходит замещение соседнего атома галогена с образованием α,β-эпоксиэфира [схема (70)].



(70)

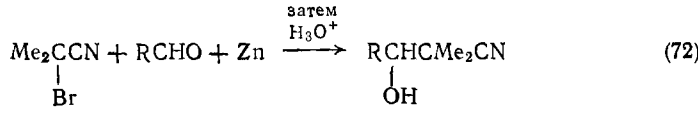
Альдегиды вступают в реакцию Реформатского [116] (см. разд. 9.2.2.). Конденсация с α-бромэфиром в присутствии цинка приводит к β-гидроксиэфиру, как показано на схеме (71). Успешное протекание реакции Реформатского частично обусловлено тем, что весь α-бромэфир превращается в «карбанионную» форму перед прибавлением альдегида, а также хелатообразованием в интермедиате (34).



(71)

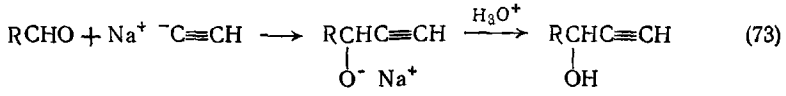
(34)

Существует много модификаций [116] реакции Реформатского; например α-бромнитрилы дают β-гидроксинитрилы, как видно из уравнения (72). Альтернативой реакции Реформатского служит сейчас взаимодействие альдегидов с α-литиевыми производными сложных эфиров [117].



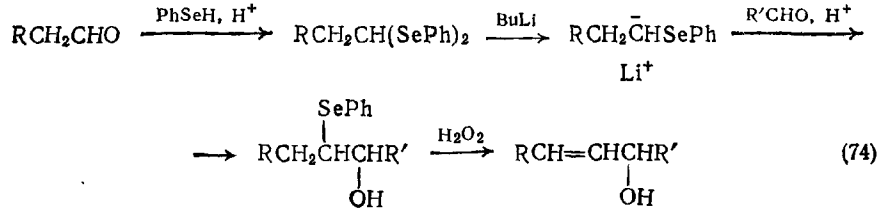
(72)

Альдегиды реагируют с ацетиленидами металлов с образованием пропаргиловых спиртов. В небольшом масштабе эту реакцию проводят с ацетиленидами натрия или лития, которые получают и используют в жидком аммиаке. Для самого ацетилена реакция иллюстрируется схемой (73). В промышленности водный формальдегид конденсируют с ацетиленом под давлением 3—5 атм в присутствии катализатора — ацетиленида меди(I) на носителе, причем образуется бутин-2-диол-1,4 и небольшое количество пропаргилового спирта.



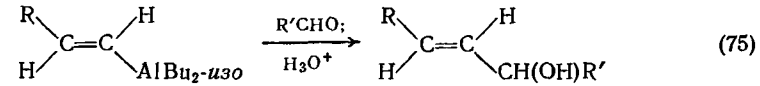
(73)

Альдегиды реагируют с литиевыми производными селениловых эфиров [102] с образованием интермедиатов, которые способны превращаться в аллиловые спирты с отщеплением селеноксида. Полная последовательность реакций [118] показана на схеме (74).



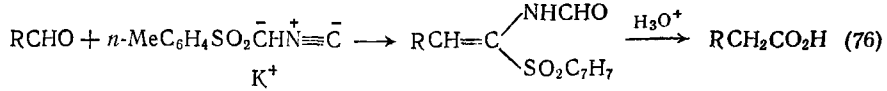
(74)

Альдегиды реагируют с *транс*-винилаланами с образованием [119] *транс*-аллиловых спиртов [уравнение (75)] и с α-триметилсилилвиниллитием и его гомологами, давая триметилсилилзамещенные аллиловые спирты [120].



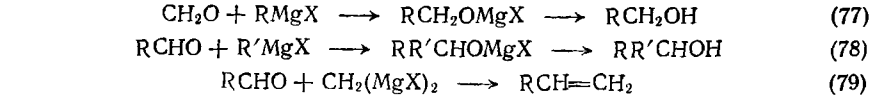
(75)

Альдегиды взаимодействуют с литиевыми производными α-алкоксикарбонилизоцианидов с образованием α-β-ненасыщенных α-формиламиноэфиров [121] и с калиевой солью α-*n*-толилсульфонилметилизоцианида с образованием продуктов, которые при гидролизе дают гомологичную кислоту [122]. Общая схема реакции приведена на схеме (76).



(76)

Альдегиды реагируют с алкил- и арилмагнийгалогенидами (реактивами Гриньяра) с образованием аддуктов, из которых можно получить спирты после гидролиза разбавленными минеральными кислотами или, в нейтральных условиях, водным хлоридом аммония [123]. Формальдегид дает первичные спирты [схема (77)], прочие альдегиды дают вторичные спирты [схема (78)]. Метиленбис(реагент Гриньяра) реагирует с образованием терминального олефина [124] {уравнение (79)}, что является дополнением к методике Виттига. Можно использовать также полифункциональные магнийорганические соединения; например реакция Иванова [125] {схема (80)} аналогична реакции Реформатского.

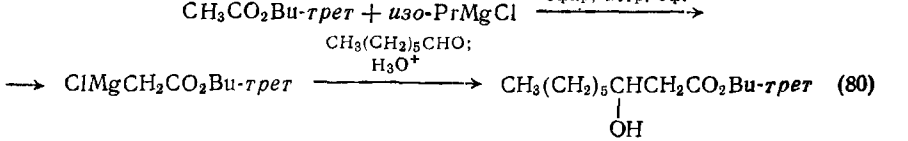


(77)

(78)

(79)

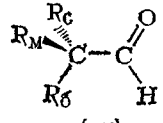
Альдегиды реагируют с цинкорганическими [126] и кадмийорганическими [127] соединениями. Например, диаллилпроизводные металлов позволяют легко получать гомоаллиловые спирты. Альдегиды взаимодействуют также с литийалкилами, хотя этот метод обычно не имеет преимуществ перед использованием соответствующих реактивов Гриньяра [128].



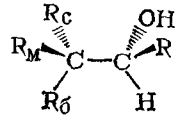
(80)

Стереохимия присоединения металлорганических реагентов к хиральным альдегидам много изучалась и обсуждалась; соотноше-

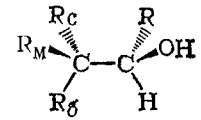
ние, в котором образуются два диастереоизомерных вторичных спирта, обычно можно достаточно точно предсказать с помощью правила Крама [93]. В случае альдегида, у которого группы, присоединенные к хиральному центру в α-положении, можно рассматривать как малую, среднюю и большую ($R_м$, $R_с$ и $R_б$ в **35**), правило гласит, что при реакции (**35**) с металлорганическим реагентом (RMgX или RLi) диастереоизомер (**36**) будет преобладать над диастереоизомером (**37**). Обсуждение причин наблюдаемой асимметрической индукции основывалось главным образом на рассмотрении стерических факторов [93], однако не исключено, что по крайней мере частично за нее ответственны и орбитальные факторы.



(**35**)



(**36**)

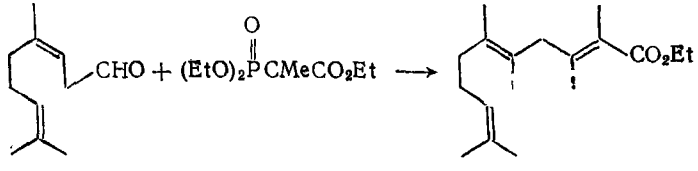


(**37**)

Альдегиды можно превращать в олефины по реакции Виттига и аналогичным реакциям (см. разд. 10.8.3). В самой реакции Виттига [129] альдегид конденсируют с илидом фосфора, как показано в уравнении (81). Стереохимия этой реакции детально изучена [130]; при конденсации простых насыщенных альдегидов с трифенилфосфонийалкилидами образуется ≈ 95% (*Z*)-олефина. Альдегиды конденсируются также с фосфонатными карбанионами,

$$RCHO + R'CH{=}PPh_3 \longrightarrow RCH{=}CHR' + Ph_3PO \qquad (81)$$

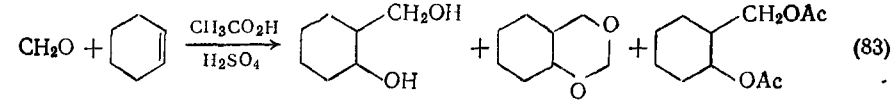
давая олефины [131]. Уравнение (82) иллюстрирует случай, в котором образующаяся новая двойная связь имеет (*E*)-конфигурацию. Другим полезным реагентом является литийфосфонбис (N,N-диалкиламид); пиролиз первоначально образующегося β-гидроксифосфонамида дает олефин [132]. Сходный синтез использует первоначальную реакцию альдегида с дилитиевым производным метансульфин-*п*-толуидида [133].



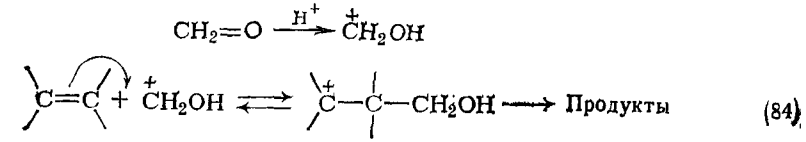
(**82**)

Формальдегид конденсируется с фенолом в присутствии как кислот, так и оснований (см. разд. 4.2.3.3). Последующие реакции приводят к получению технически важных фенолоформальдегидных смол [55]. Фенол или ион фенолята реагирует по отношению к формальдегиду как углеродный нуклеофил, и первоначальными продуктами являются *о*- или *п*-гидроксиметилфенол или их анионы.

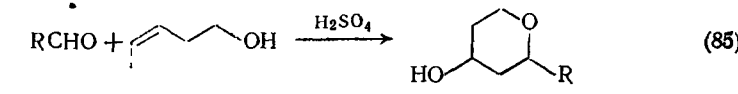
Альдегиды реагируют с олефинами с образованием аллиловых спиртов, 1,3-диоксанов и родственных соединений по реакции Принса [134]. Реакция катализируется минеральными кислотами или кислотами Льюиса. В уравнении (83) показаны продукты, образующиеся из циклогексена и формальдегида в уксусной кислоте. Реакция включает нуклеофильную атаку олефина на протонированную форму альдегида, как показано на схеме (84). Замещенные олефины также могут принимать участие в реакциях этого типа; пример приведен в уравнении (85).



(**83**)



(**84**)



(**85**)

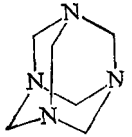
Для хлорметилирования ароматических соединений, например для синтеза бензилхлорида из бензола, используется смесь формальдегида и HCl; катализатором может служить хлорид цинка [135].

5.1.5.3. Присоединение азотных нуклеофилов

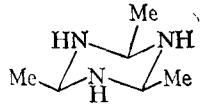
Альдегиды реагируют с аммиаком. На первой стадии обратимо образуются геминальные гидроксиамины (**38**), как показано в уравнении (86), но они обычно недостаточно устойчивы, чтобы их можно было выделить (ср. с полуацеталями), и выделяемые вещества являются значительно более сложными. Формальдегид дает твердый высокоплавкий «гексамин», или гексаметилентетрамин (**39**), являющийся тетраазаадамантаном. Следующие высшие гомологи образуют продукты, которые называют «альдегидаммиаками», но которые не являются гидроксиаминами или их простыми продуктами дегидратации. Например, ацетальдегид реагирует с безводным аммиаком в эфире, давая тригидрат гексагидротриазина, который после дегидратации над серной кислотой образует 2,4,6-триметилгексагидро-1,3,5-триазин (**40**), азотный аналог «паральдегида» [136]. Вторичные и третичные альдегиды реагируют с водным аммиаком; последующая быстрая

перегонка приводит к продуктам «гидроамидного» типа [уравнение (87)].

$$RCHO + NH_3 \rightleftharpoons RCH(OH)NH_2 \quad (86)$$



(39)



(40)

$$Me_2CHCHO + NH_3 \longrightarrow Me_2CHCH(N{=}CHCHMe_2)_2 \quad (87)$$

Реакция Штреккера, удобный путь к некоторым α-аминокислотам, заключается во взаимодействии альдегида с цианидом аммония, в результате чего образуется α-аминонитрил, который можно гидролизовать до аминокислоты. Реакция [схема (88)] состоит, по-видимому, в присоединении цианид-иона к имину или его протонированной форме, образующимся при дегидратации геминального гидроксиамина. С первичными аминами альдегиды реагируют с образованием N-алкилальдиминов [137] {уравнение (89)}, которые часто называют основаниями Шиффа; для удаления воды, образующейся на стадии элиминирования, применяют твердый гидроксид калия.

$$RCHO + R'\dot{N}H_3 + {}^-CN \rightleftharpoons RCH(NHR')CN \longrightarrow RCH(NHR')CO_2H \quad (88)$$

$$MeCHO + Me(CH_2)_2NH_2 \xrightarrow{KOH} MeCH{=}N(CH_2)_2Me \quad (89)$$

С вторичными аминами альдегиды реагируют в мольном соотношении 1 : 2 с образованием аминалей [138], геминальных диаминов, которые при перегонке дают енамин и вторичный амин [схема (90)]. Конденсирующим агентом служит безводный карбонат калия. Использование бутилизобутиламина позволяет получить енамин, который можно алкилировать по углероду, поскольку нуклеофильность азота в нем понижена по причинам стерического характера [139]. С перхлоратами вторичных аминов альдегиды дают иминиевые соли [140] {уравнение (91)}.

$$RCH_2CHO + 2HNR'R'' \overset{-H_2O}{\rightleftharpoons} RCH_2CH(NR'R'')NR'R'' \longrightarrow RCH{=}CH{-}NR'R'' \quad (90)$$

$$RCHO + H_2\dot{N}R'R''ClO_4^- \longrightarrow RCH{=}\dot{N}R'R''ClO_4^- + H_2O \quad (91)$$

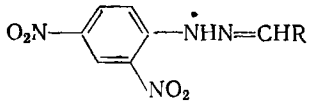
Водный формальдегид реагирует с мочевиной и с меламином (2,4,6-триамино-1,3,5-триазином) при 50—100 °С и слабощелочном pH, давая практически важные полимерные материалы [55]. Конденсация начинается с образования α-гидроксиаминов и приводит к структурам, обладающим трехмерной пространственной сеткой.

С гидроксиламином альдегиды реагируют с образованием альдоксимов [уравнение (92)]. При взаимодействии с гидразином в результате двойной реакции конденсации альдегиды обычно дают альдазины [уравнение (93)]. При реакции с замещенными гидразинами альдегиды дают соответствующие гидразоны. Наиболее важным реагентом является 2,4-динитрофенилгидразин, образующий оранжево-желтые кристаллические 2,4-динитрофенилгидразоны (**41**), которые можно использовать для идентификации альдегидов и которые удобны для хроматографического разделения и очистки. Семикарбазоны альдегидов (**42**), получаемые

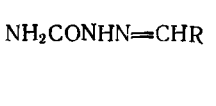
$$RCHO + NH_2OH \longrightarrow RCH{=}N{-}OH \quad (92)$$

$$2RCHO + NH_2NH_2 \longrightarrow RCH{=}N{-}N{=}CHR \quad (93)$$

из альдегидов и замещенных семикарбазидов, также часто хорошо кристаллизуются.



(41)



(42)

Детальному исследованию механизма реакций присоединения-элиминирования альдегидов и кетонов, включающих азотные нуклеофилы, а также стереохимии продуктов в тех случаях, когда возможны две конфигурации относительно связи C=N, посвящено множество работ, однако в очень немногих из них использованы алифатические альдегиды. В целом можно сказать, что в кислом растворе стадией, определяющей скорость реакции, обычно является образование карбиноламина в процессе присоединения, тогда как в нейтральном или щелочном растворе стадией, определяющей скорость процесса, является потеря воды в процессе элиминирования.

5.1.5.4. Другие реакции

В кислых условиях альдегиды могут полимеризоваться [141]. 1,3,5-Триоксан и 2,4,6-триметил-1,3,5-триоксан, тримеры формальдегида и ацетальдегида соответственно, можно получить катализируемой кислотой тримеризацией альдегидов, например в присутствии следов серной кислоты. 2,4,6-Триметил-1,3,5-триоксан, «паральдегид», т. кип. 124 °С, легко деполимеризуется и служит удобным источником ацетальдегида, т. кип. 21 °С. Например, он используется для промышленного получения [55] 2-метил-5-этилпиридина; в этом случае «паральдегид» в уксусной

кислоте смешивают с водным аммиаком и затем нагревают при 200—250 °C и давлении 50 атм. Медленное упаривание «формалина», имеющегося в продаже раствора формальдегида в водном метаноле, дает низкомолекулярные водорастворимые полимеры формальдегида; более высокомолекулярные и высокоплавкие полимеры также можно приготовить полимеризацией формальдегида или 1,3,5-триоксана. После стабилизации концевых групп, которые относятся к полуацетальному типу и поэтому неустойчивы в отношении потери воды или формальдегида, эти полимеры представляют практический интерес [141], как и сополимеры триоксана и оксирана.

Реакция Манниха [142] является важным общим синтетическим методом, заключающимся в катализируемой кислотой конденсации альдегида, первичного или вторичного амина или аммиака, и соединения, которое является енолом или потенциальным енолом. Типичный пример представлен уравнением (94). На практике реакция ограничивается главным образом примене-

$$PhCOCH_3 + (CH_2O)_3 + Me_2\overset{+}{N}H_2\ Cl^- \longrightarrow PhCOCH_2CH_2\overset{+}{N}HMe_2\ Cl^- \quad (94)$$

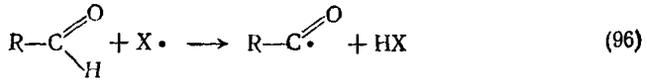
нием формальдегида (или триоксана) и таким образом служит для введения звена, содержащего один углеродный атом, в структуры, для которых перекрестная альдольная конденсация приводила бы к поликонденсации, реакции Канниццаро и т. д. Реакцию можно применять к большому набору соединений, включая другие альдегиды, как показано в уравнении (95). Реакция заключается, вероятно, в образовании из формальдегида и амина промежуточного соединения (43), которое затем реагирует как электрофил по отношению к енольному или ароматическому субстрату.

$$Me_2CHCHO \longrightarrow \underset{\displaystyle CH_2NMe_2}{\overset{\displaystyle Me_2CCHO}{|}} \quad (95)$$

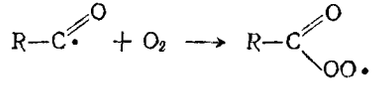
$$R_2\overset{+}{N}{=}CH_2 \longleftrightarrow R_2N{-}\overset{+}{C}H_2$$

(43)

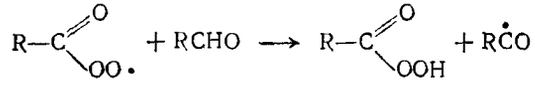
Радикалы, в противоположность их легкому присоединению к углерод-углеродной двойной связи, лишь изредка присоединяются к двойной связи углерод-кислород. Радикалы отрывают от альдегидов тригональный атом водорода, давая ацильные радикалы [уравнение (96)]. Этим процессом начинается аутоокисление альдегидов; ацильный радикал реагирует затем с молекулярным кислородом с образованием нового пероксирадикала [уравнение (97)], а тот отщепляет в свою очередь, новый водородный атом, давая перкислоту и новый ацильный радикал [уравнение (98)], так что протекает цепная реакция. Ацильные радикалы могут реагировать с олефинами [143], особенно сопряженными с груп-



(96)

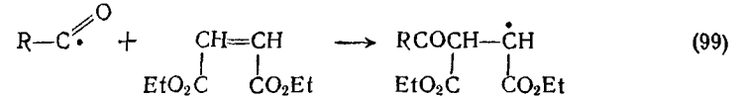


(97)

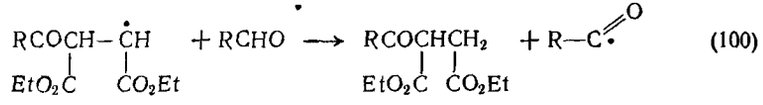


(98)

пами, оттягивающими электроны, что приводит в целом к присоединению альдегида к олефину с образованием кетона. При этом также осуществляется цепная реакция, как показано в уравнениях (99) и (100).



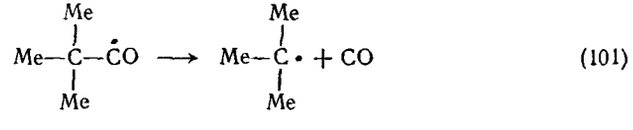
(99)



(100)

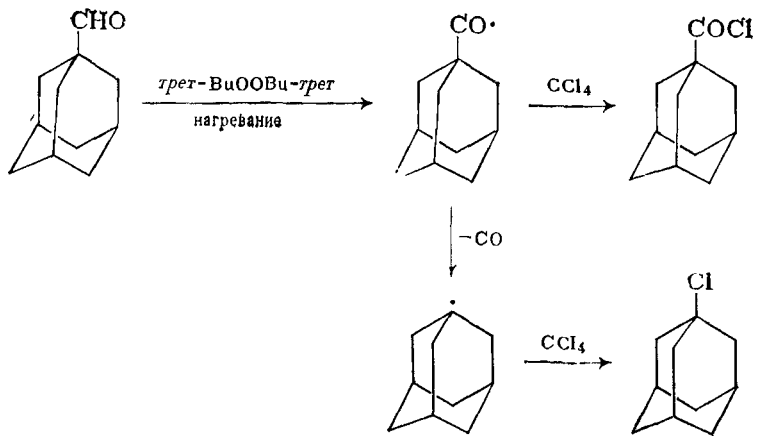
(44)

Реакцию удобно инициировать термическим разложением дибензоилпероксида или азобисизобутиронитрила [чтобы получить радикал X·; см. уравнение (96)]. Приведенный пример иллюстрирует прекрасный способ получения γ-кетокислот гидролизом и декарбоксилированием продукта присоединения (44). Теломеризация обычно не протекает, и сопряженные олефины дают хорошие выходы аддуктов 1 : 1 [143]. Декарбонилирование промежуточных ацильных радикалов может препятствовать желаемой реакции, особенно при температурах выше 100 °C; декарбонилирование всегда является важной побочной реакцией для таких альдегидов, как пивальдегид [уравнение (101)]. Ацильные радикалы



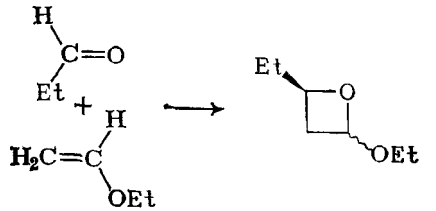
(101)

можно улавливать также и другими способами, например по реакции с тетрахлоридом углерода [144]. Пример получения хлорангидрида кислоты непосредственно из альдегида иллюстрирует уравнение (102); при этом образуется также некоторое количество алкилгалогенида за счет улавливания промежуточного декарбонилированного радикала.

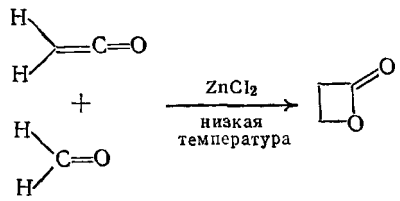


(102)

Альдегиды вступают во многие перициклические реакции [145]. В реакции Патерно — Бюхи [146] присоединение альдегида в фотовозбужденном состоянии к олефину в основном состоянии приводит к оксетану (см. разд. 4.4.4.3). В уравнении (103) дан типичный пример, который иллюстрирует высокую региоселективность [145] этого вида фотохимического [2+2]-циклоприсоединения. Альдегиды претерпевают [2+2]-циклоприсоединение с кетеном (обычно при каталитическом действии кислот Льюиса) с образованием β-лактонов [147]; промышленный способ получения β-пропиолактона [уравнение (104)] базируется на использовании в этой реакции формальдегида.



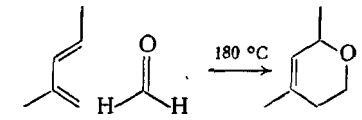
(103)



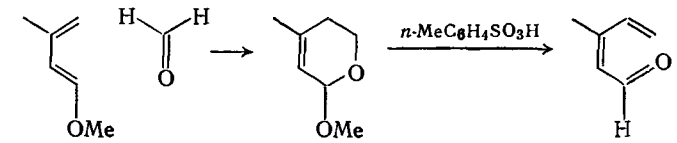
(104)

Формальдегид может реагировать как диенофил. Такие реакции [4+2]-присоединения приводят к восстановленным производным пирана [148], в противоположность продуктам, которые образуются при катализируемой кислотой реакции Принса формальдегида с диенами. Пример представлен уравнением (105); реакция с менее замещенными диенами не идет. Некоторые гетерозамещенные диены также реагируют с формальдегидом. 1-Алкоксиалкадиены-1,3 (енольные эфиры α,β-ненасыщенных альдегидов), например (**45**), дают при этом ненасыщенные циклические полуацетали (**46**), которые могут быть использованы далее в синтезе, как показано на схеме (106) [149].

526

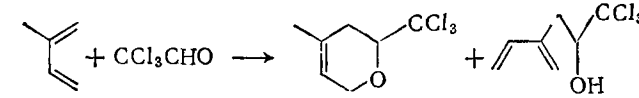


(105)



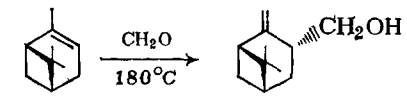
(45) (46) (106)

В некоторых случаях с процессом [4+2]-циклоприсоединения конкурирует «*еновая*» реакция; количество «енового» продукта можно увеличить, используя в качестве катализатора кислоту Льюиса [150]. Для реакции изопрена с хлоралем это иллюстрируется уравнением (107). «Еновая» реакция формальдегида с простыми олефинами служит удобным способом получения некоторых первичных гомоаллиловых спиртов {уравнение (108)} [150].



(107)

Условия реакции	*Температура*	*Продукт циклоприсоединения*	*„Еновый" продукт*
Без катализатора	150 °C	90%	10%
$SnCl_4$ в CH_2Cl_2	25 °C	5%	95%

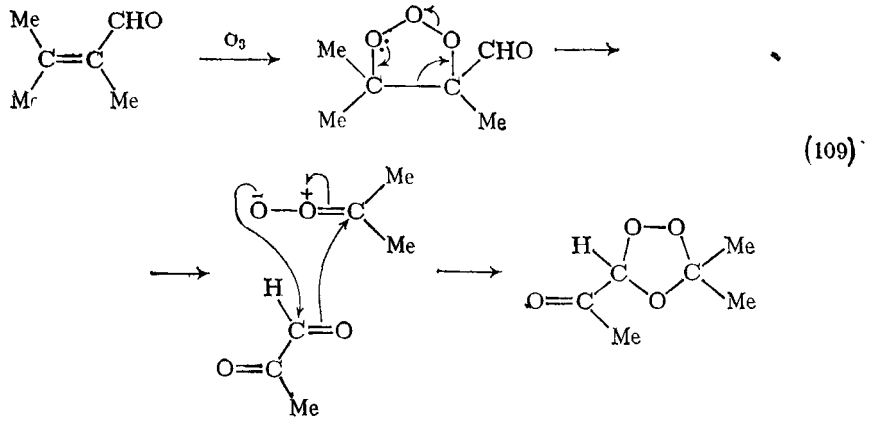


(108)

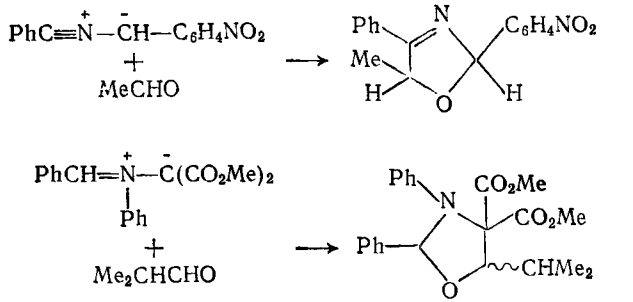
Альдегиды могут также реагировать как диполярофилы [151, 145], но их реакционная способность в реакциях 1,3-диполярного присоединения довольно низка. Реакция карбонильной группы с карбонилоксидом, которая протекает при превращении 1,2,3-триоксолана (первоначального продукта циклоприсоединения озона к олефину) в 1,2,4-триоксолан (озонид), представляет собой 1,3-диполярное присоединение такого типа. Пример, показанный на схеме (109), иллюстрирует предпочтительное присоединение

527

диполярофила к альдегиду по сравнению с кетоном. Альдегиды не реагируют с нитрилоксидами, но взаимодействуют с азометин-иминами [151], нитрил-илидами [151] и аммонийилидами [152], давая различные гетероциклические пятичленные системы [схемы (110) и (111)].



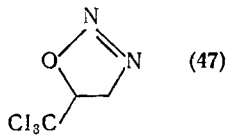
(109)



(110)

(111)

1,3-Диполярное присоединение диазометана к альдегиду приводит к Δ^2-1,2,3-оксадиазолину, в случае хлораля был выделен неустойчивый продукт циклоприсоединения (**47**) [152]. При осторожном нагревании вещество (**47**) отщепляет азот и претерпевает гидридный сдвиг с образованием 1,1,1-трихлорацетона. Однако при реакции диазометана с простыми незамещенными алифатическими альдегидами оксадиазолины выделить не удается, а сразу с удовлетворительными выходами образуются метилкетоны. Таким образом, например, гептаналь превращают в октанон-2 [153].

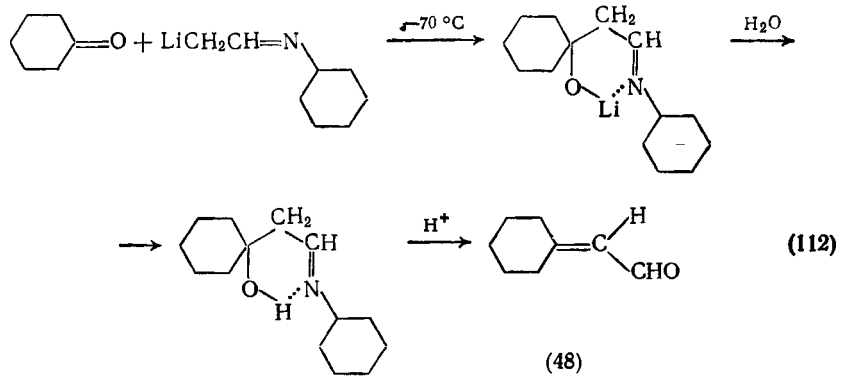


(47)

5.1.6. НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ АЛЬДЕГИДЫ

5.1.6.1. Получение непредельных альдегидов

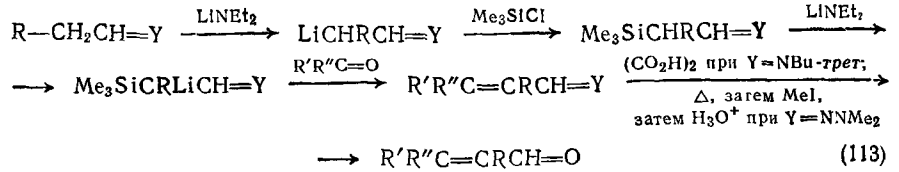
Существует множество методов получения α,β-ненасыщенных альдегидов. Классический способ основывается на альдольной конденсации [106] {уравнение (52) в разд. 5.1.5.2}, поскольку промежуточные β-гидроксиальдегиды, или «альдоли», например (**30**), если они имеют α-водородный атом, легко дегидратируются, так что их часто не выделяют [ср. уравнение (53)]. Высокие выходы получаются в реакциях самоконденсации. Наилучшим путем для конденсации двух разных альдегидов является, вероятно, использование «направленной альдольной» реакции [109] {уравнение (59)}, которая исключает одновременное образование продуктов самоконденсации. Кетоны также можно использовать в «направленной альдольной» реакции [109], как показано на схеме (112). β,β-Диалкилзамещенные α,β-непредельные альдегиды, такие как (**48**) на схеме (112), не удается получить обычной альдольной конденсацией, катализируемой основанием. Например, пропанон и этаналь при конденсации в присутствии основания в



(112)

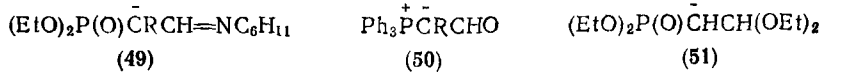
(48)

качестве перекрестного продукта дают β-гидроксикетон, а не изомерный β-гидроксиальдегид, так как альдегид обладает большей реакционной способностью по отношению к нуклеофилам, чем кетон, и карбанион из кетона более нуклеофилен, чем анион из альдегида. Другие варианты «направленной альдольной» реакции были разработаны и успешно использованы в сложных синтетических программах. Например, кетон или альдегид можно конденсировать с силилпроизводными альдимина или диметилгидразона альдегида с образованием продукта, который легко преобразуется в α,β-ненасыщенный альдегид [154]. Эти методы иллюстрируются схемой (113).



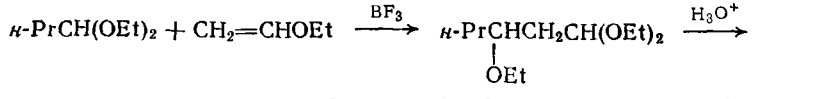
(113)

Карбонильный атом углерода альдегида или кетона можно также превратить в β-углеродный атом α,β-непредельного альдегида с помощью фосфонатного аниона (**49**), который служит источником формильного и α-углеродного атомов [155]. Способы Виттига, использующие фосфорилиды (**50**) [156] или фосфонатный анион (**51**) [157] можно успешно применять только к альдегидам.

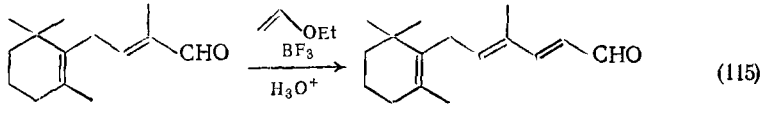


(**49**) (**50**) (**51**)

α,β-Непредельные альдегиды можно получать из β-алкоксиацеталей (защищенная форма «альдолей»), которые доступны по реакции конденсации ацеталей с виниловыми эфирами [158]. Этот метод иллюстрирует схема (114). При более высоких температурах и при подходящих мольных соотношениях реагентов может происходить дальнейшая конденсация с образованием продукта, который после кислотного гидролиза дает сопряженный диеналь. Механизм этой конденсации, по-видимому, включает образование из ацеталя катиона, стабилизованного кислородом, который затем присоединяется к виниловому эфиру, давая новый катион, также стабилизованный кислородом. Этот метод, включая модификацию, использующую пропениловые эфиры для образования 2-метилалкен-2-алей, часто использовался в области каротиноидов и витамина А и осуществлен в крупном промышленном масштабе [схема (115)].



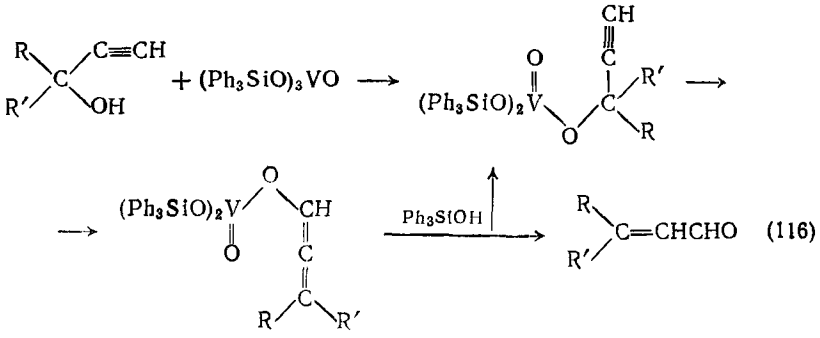
(114)



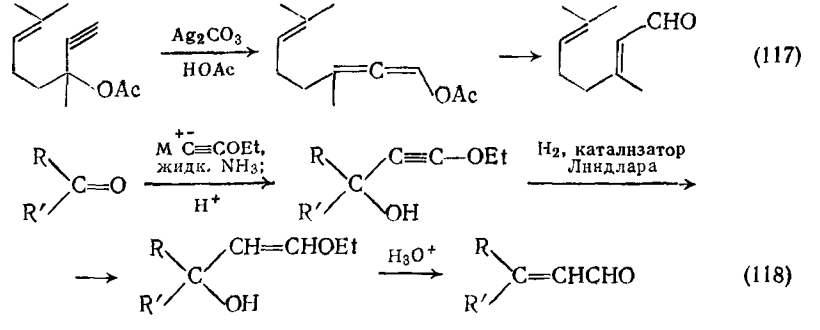
(115)

Разработано несколько методов, с помощью которых α-гидроксиацетилены (легко доступные из альдегидов и кетонов) можно превратить в α,β-ненасыщенные альдегиды. Прямая перегруппировка может быть проведена с использованием ванадатного ка-

тализатора, в качестве которого применяют или трис(трифенилсилил)ванадат — трифенилсиланол [160] в инертном растворителе выше 100 °С, или же полимерную разновидность катализатора [161], которая более устойчива на воздухе. Стадией, определяющей скорость реакции, является изомеризация пропаргилванадата в алленовый ванадат. В целом процесс описывается схемой (116). Ацетаты при кипячении в уксусной кислоте с катализатором, таким как карбонат серебра, перегруппировываются с образованием алленовых ацетатов, которые после омыления дают α,β-непредельные альдегиды. Эта методика [162] положена в основу крупномасштабного получения цитраля [схема (117)]. Другой возможностью является путь через хлорэтиниловый спирт, который получают действием гипохлорита на гидроксиацетилен [163] или конденсацией карбонильного соединения с натриевым производным хлорацетилена [164]. Частичное гидрирование и гидролиз разбавленной минеральной кислотой ведут к α,β-непредельному альдегиду. Аналогичный и лучше известный подход [165] состоит в конденсации карбонильного соединения с литиевым или натриевым производным этоксиацетилена с образованием этоксизамещенного гидроксиацетилена, который после частичного гидрирования и кислотного гидролиза дает α,β-непредельный альдегид [схема (118)]



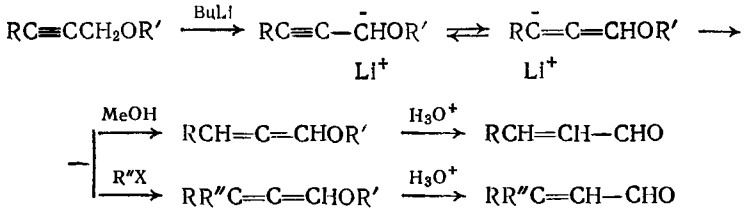
(116)



(117)

(118)

Первичные α-алкоксиацетилены также можно перегруппировывать в их алленовые аналоги, которые, как эфиры енолов, легко гидролизуются с образованием α,β-непредельных альдегидов. В этом случае, в противоположность перегруппировкам ванадатов и ацетатов, пропаргильный углеродный атом становится углеродным атомом альдегидного карбонила. Можно ввести также β-алкильную группу. Эти возможности [166] представлены на схеме (119).



(119)

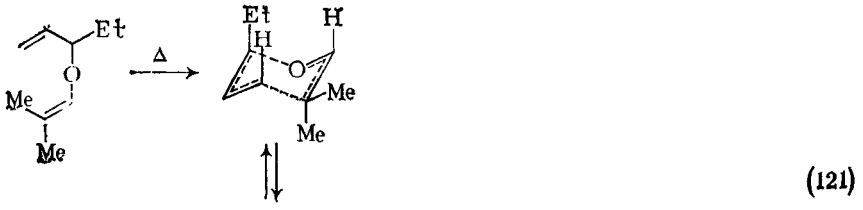
В последние годы множество непредельных альдегидов было получено по схемам, ключевыми стадиями которых являлись перициклические реакции. Перегруппировка Кляйзена, термический перициклический процесс, включающий ароматическое переходное состояние, открывает путь ко многим несопряженным ненасыщенным альдегидам. Схема (120) изображает простую [3,3]-сигматропную перегруппировку аллилвинилкарбинола [167].



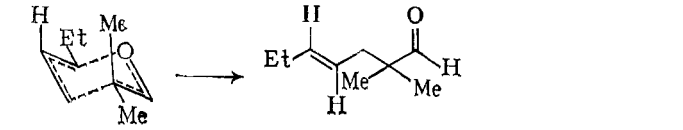
(120)

Однако в синтезе обычно более полезной является аналогичная перегруппировка аллилвиниловых эфиров. Такие эфиры получают несколькими способами, в том числе переэтерификацией с этилвиниловым эфиром в присутствии ацетата ртути(II) [168] или фосфорной кислоты [169], а также катализируемым кислотой отщеплением аллилового спирта от аллилацеталей [170]. Новая углерод-углеродная двойная связь имеет преимущественно *транс*-конфигурацию [170], что является следствием более слабых взаимодействий между несвязанными атомами в кресловидном переходном состоянии, приводящем к главному продукту, по сравнению с взаимодействием в альтернативном кресловидном переходном состоянии, как показано на схеме (121).

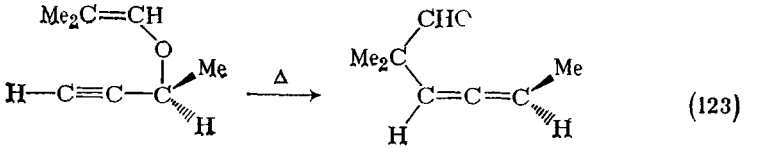
Хиральность атома, несущего кислород, стереоспецифически переносится в процессе перегруппировки к углероду [171]; примером служит уравнение (122). Реакцию можно осуществить также с пропаргилвиниловыми эфирами [172], что приводит к β,γ,δ-алленовым альдегидам известной хиральности [пример (123)].



(121)

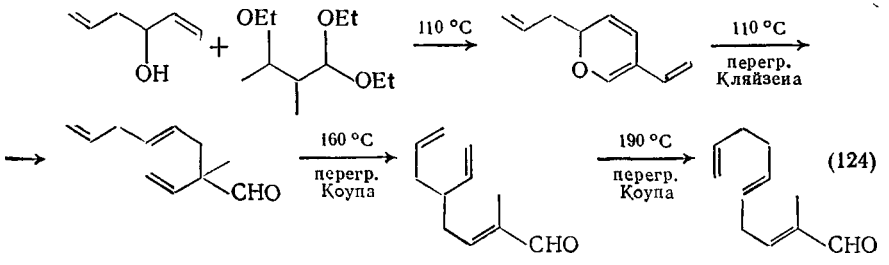


(122)



(123)

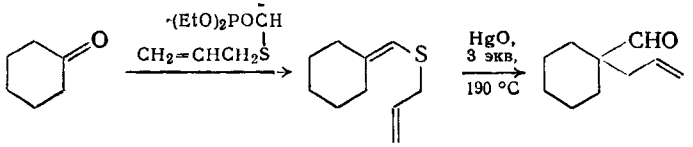
В более высоконенасыщенных системах перегруппировку Кляйзена можно комбинировать с родственной [3,3]-сигматропной перегруппировкой 1,5-диенов (перегруппировкой Коупа). Схема (124) иллюстрирует типичный пример такого подхода [173]. Недавно опубликован детальный обзор перегруппировок Кляйзена и Коупа [174].



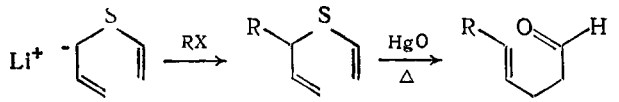
(124)

Катализируемую оксидом ртути(II) тиоперегруппировку Кляйзена также можно использовать для синтеза непредельных альдегидов. Пример [175], в котором аллилвиниловый тиоэфир получен по фосфонатной модификации реакции Виттига, показан на схеме (125). Аллилвинилсульфид является синтоном для

γ,δ-непредельных альдегидов, поскольку его можно металлировать и затем алкилировать с образованием нового тиоэфира, который в результате тиоперегруппировки Кляйзена дает γ,δ-непредельный альдегид, как показано на схеме (126) [176].

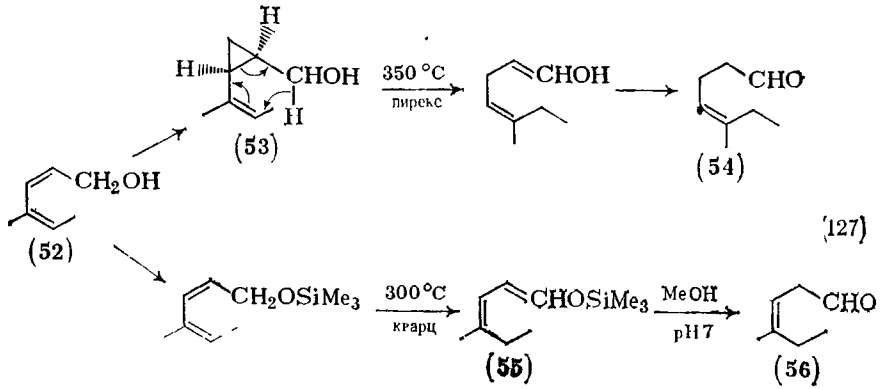


(125)



(126)

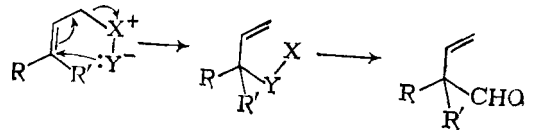
γ,δ-Непредельный альдегид (**54**) был получен [177] из диенола (**52**) через винилциклопропилкарбинол (**53**), который при высокой температуре претерпевает [1,5]-сигматропную перегруппировку с образованием (**54**) [схема (127)]. Если же нагревать до 300 °C триметилсилиловый эфир того же диенола (**52**), то происходит [1,5]-сигматропный сдвиг водорода, приводящий к триметилсилиловому эфиру изомерного енола (**55**); из него β,γ-непредельный альдегид (**56**) удается получить [178] в нейтральных условиях, при которых не происходит сопряжения двух двойных связей. Эти высоко стереоспецифические процессы приведены на схеме (127).



(127)

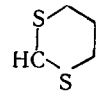
β,γ-Непредельные альдегиды можно получать с помощью [2,3]-сигматропных перегруппировок, которые представлены в общем виде схемой (128) и более детально — в табл. 5.1.1. Из этих методов наиболее ценным с точки зрения доступности исходных веществ и удобства генерирования альдегидной функции в конце

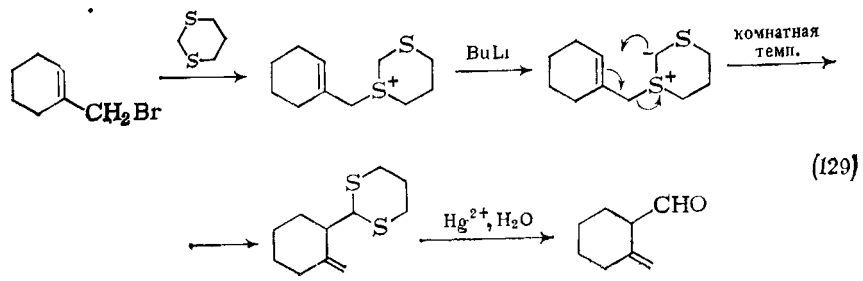
реакции является метод Литгоу (табл. 5.1.1, случай 2); полностью пример использования этого метода показан на схеме (129).



(128)

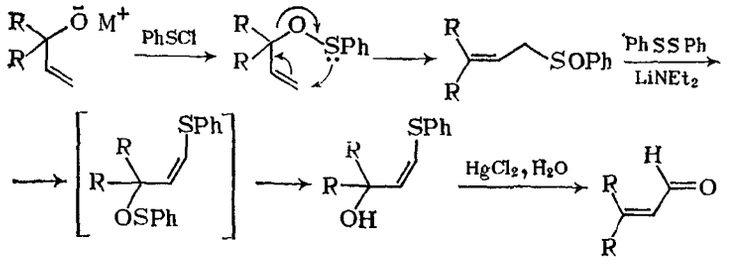
Таблица 5.1.1 Получение β,γ-непредельных альдегидов по схеме (128)

№№	X	Y	Литература
1	SPh	CHSPh	[178а]
2			[178б]
3	NMe_2	CHCN	[178в]
4	NMe_2	CHSPh	[178г]



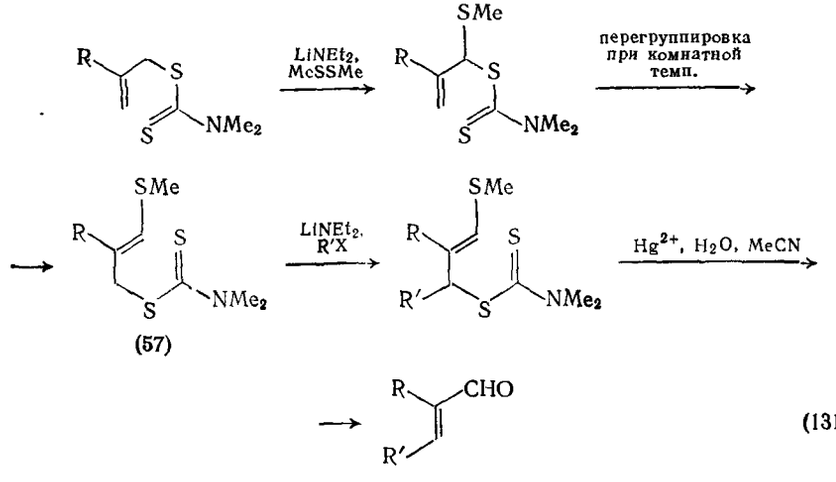
(129)

Интересно отметить, что [2,3]-сигматропная перегруппировка обратного типа по сравнению с перегруппировкой, представленной на схеме (128), использована в новом методе [179] получения α,β-непредельных альдегидов из винилкарбинолов. Металлическое производное, получаемое либо при действии органовинилпроизводного на карбонильное соединение, либо присоединением литийалкила к способному к енолизации карбонильному соединению, обрабатывают бензолсульфенилхлоридом; продукт реакции претерпевает [2,3]-сигматропную перегруппировку и дает аллильный сульфоксид. Сульфенилирование приводит к γ-гидрокси-α,β-непредельному тиоэфиру, который затем превращается в сопряженный ненасыщенный альдегид. Этот процесс представлен схемой (130).



(130)

[3,3]-Сигматропная перегруппировка является ключевой стадией в другом общем методе синтеза [180] α,β-непредельных альдегидов, который исходит из аллилдитиокарбаматов и представлен схемой (131). Конечный интермедиат (57) аналогичен конечному интермедиату схемы (130), а также конечному интермедиату (58)



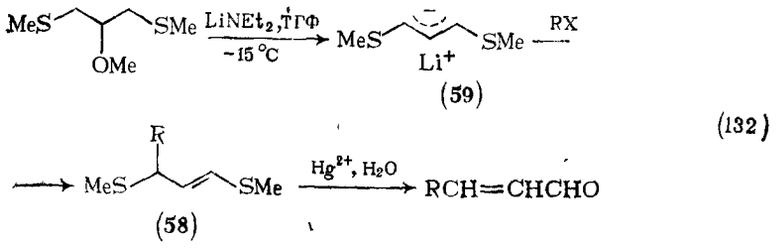
(131)

синтеза [181], представленного схемой (132), в котором анион (59) используется как эквивалент β-формилвиниланиона.

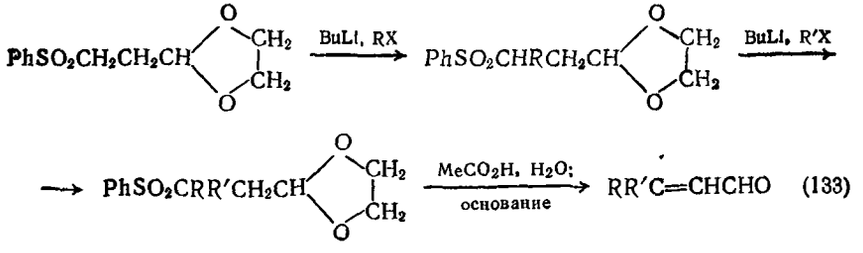
В качестве β-формилвинильных эквивалентов можно аналогично использовать β-фенилсульфонилацетали, как показано на схеме (133) [182]. Для введения в карбонильное соединение трехуглеродного фрагмента можно применять как *цис*-, так и *транс*-2-метоксициклопропиллитий, с образованием в конце концов β,γ-непредельного альдегида [183] {схема (134)}.

Эшенмозер предложил недавно два интересных синтеза ненасыщенных альдегидов, основанных на реакциях олефинов с α-хлоральдонитронами [184]. В первом из них [схема (135)] в

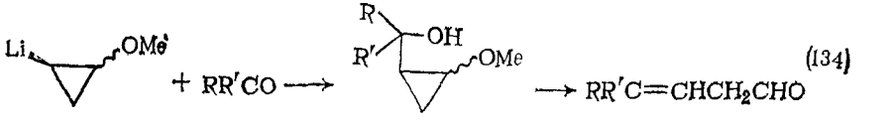
олефин вводятся два углеродных атома, причем образуется β,γ-непредельный альдегид, в котором сохраняется положение и конфигурация первоначальной двойной связи. В другом методе [схема (136)] олефин расщепляется по двойной связи, и один из двух участвовавших в ее образовании углеродных атомов становится β-углеродным атомом α,β-непредельного альдегида.



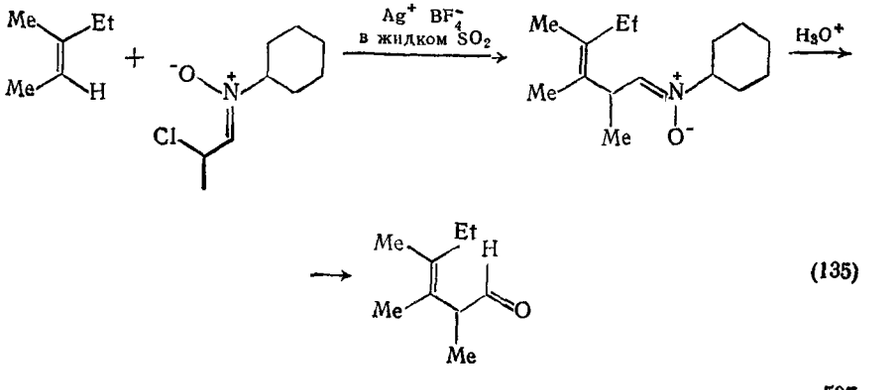
(132)



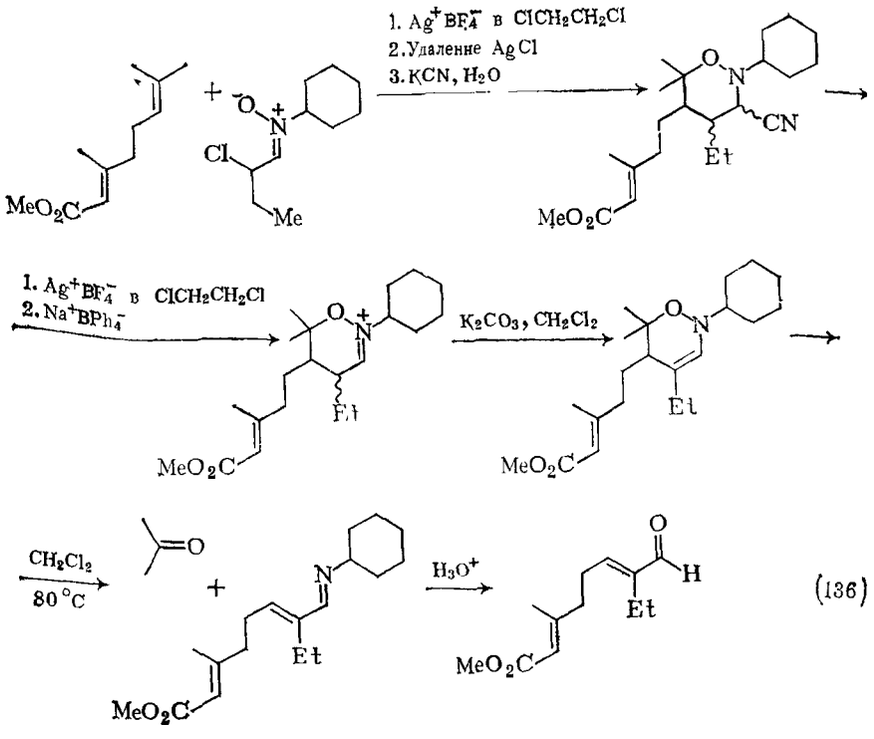
(133)



(134)

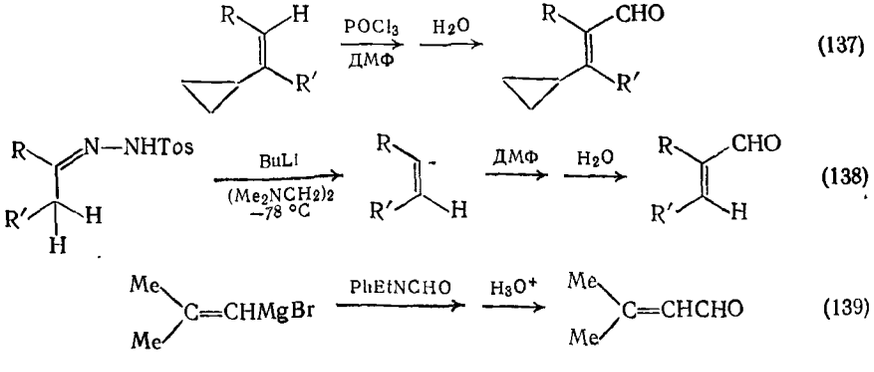


(135)



(136)

Формилирование по Вильсмейеру иногда применяют к олефинам [158] {схема (137) [186]}. Для формилирования можно использовать анион, промежуточно образующийся при синтезе олефинов по Бамфорду — Стивенсу [187] {схема (138)}; аналогично можно формилировать винилмагнийгалогениды и менее успешно — литийалкенилы [188] {схема (139)}. Продуктами всех этих методов являются α,β-непредельные альдегиды.

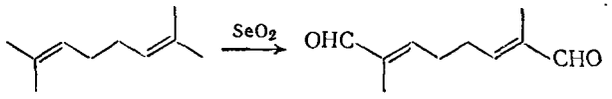


(137)

(138)

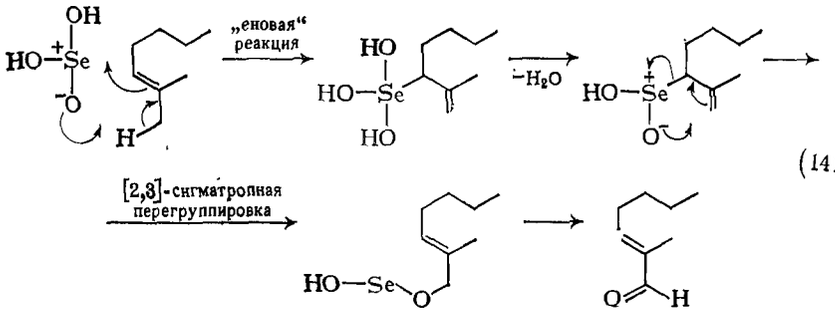
(139)

Олефины окисляются до α,β-непредельных альдегидов, содержащих то же число углеродных атомов, действием диоксида селена в кипящем 95%-ном этаноле. Геминальные диметилзамещенные олефины дают исключительно продукты с (*E*)-конфигурацией [схема (140)]. Считается, что реакция протекает по механизму, представленному на схеме (141).

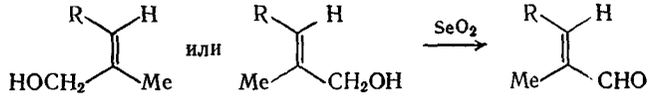


(140)

Как (*Z*)-, так и (*E*)-формы соответствующих аллиловых спиртов окисляются в этих условиях до (*E*)-альдегидов [уравнение (142)]. Эта реакция применялась для синтеза ряда природных соединений и недавно послужила предметом обзора [189].



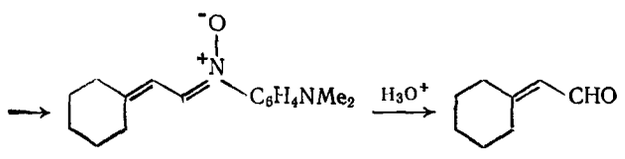
(141)



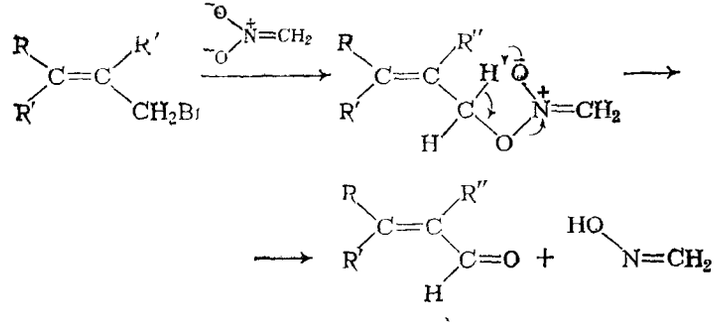
(142)

Пропен окисляют в промышленности [55] в акролеин (пропен-2-аль) (3) при 350 °C, используя в качестве окислителя воздух и в качестве катализатора — оксид меди. Аллиловые спирты можно избирательно окислять в α,β-непредельные альдегиды активированным оксидом марганца(IV) [190]; действием этого же реагента в нейтральном органическом растворителе при комнатной температуре витамин А — спирт превращают в витамин А — альдегид (ретиналь) (4). Аллиловые спирты можно также окислять кислородом в газовой фазе над нагретым медным катализатором [55]. Известен ряд методов превращения аллильных бромидов в соответствующие α,β-непредельные альдегиды. Для этого можно использовать метод Кронке [191] с *n*-нитрозодиметиланилином [схема (143)] эффективным является также взаимодействие с калиевой солью нитрометана [192] {схема (144)}.

Реакция с хроматом калия в гексаметилфосфотриамиде (ГМФТ) в присутствии краун-эфира приводит к аллиловому эфиру хромовой кислоты, который далее распадается обычным образом с образованием альдегидной функции [193].



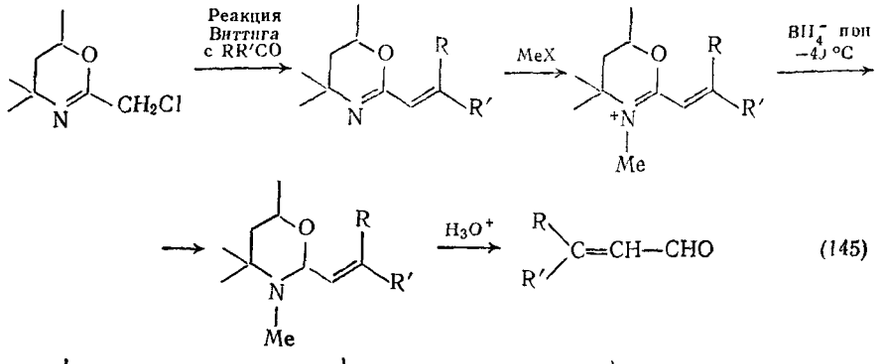
(143)



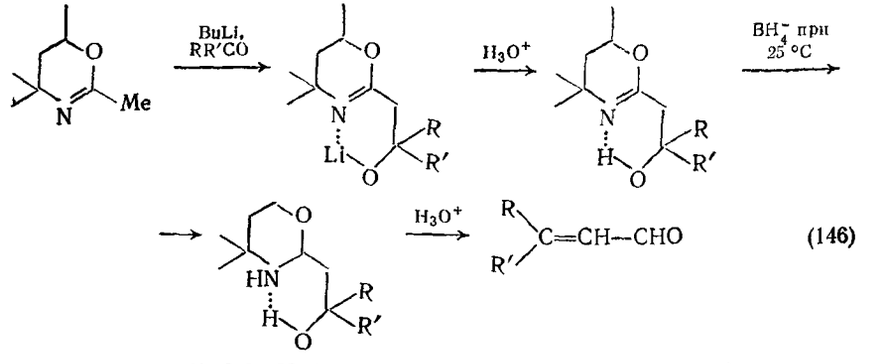
(144)

Некоторые из новейших методов синтеза насыщенных альдегидов можно применять также для получения α,β-непредельных альдегидов. Например, легко доступные тиоацетали кетена при металлировании диизопропиламидом лития в ГМТФ дают аллильные анионы; такие анионы протонируются преимущественно по углеродному атому цикла с образованием циклических тиоацеталей α,β-непредельных альдегидов, из которых можно регенерировать альдегид [194]. Два пути [195], основанных на дигидрооксазиновом способе синтеза [см. разд. 5.1.2.9 и схемы (7)—(10)], показаны на схемах (145) и (146).

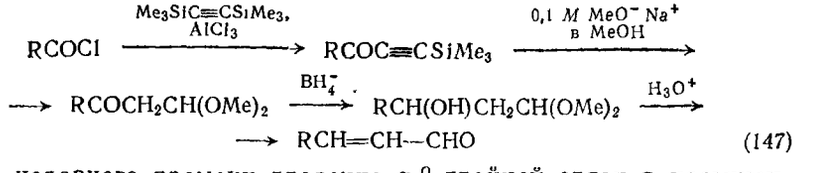
Кетон можно превратить в α,β-непредельный альдегид с одним дополнительным атомом углерода путем преобразования его в α-хлоральдегид или в β-хлор-α,β-непредельный альдегид (см. разд. 5.1.7). Первый из них можно затем дегидрохлорировать действием карбоната кальция и перхлората лития в ГМФТ [196], а второй можно дехлорировать восстановлением цинком [197]. Хлорангидрид кислоты можно превратить в α,β-непредельный альдегид, содержащий два дополнительных атома углерода, по пути [198], иллюстрируемому схемой (147).



(145)

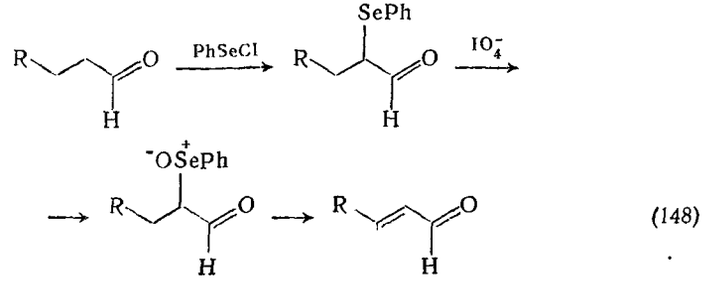


(146)



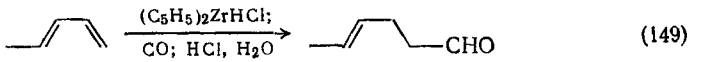
(147)

До недавнего времени введение α,β-двойной связи в насыщенный альдегид [схема (148)] было сравнительно сложной синтетической операцией, однако сейчас это легко достигается [199] α-селенированием при действии фенилселенилхлорида с последующим отщеплением селеноксида, которое спонтанно протекает при комнатной температуре, когда селеноэфир окисляют до селеноксида периодатом.

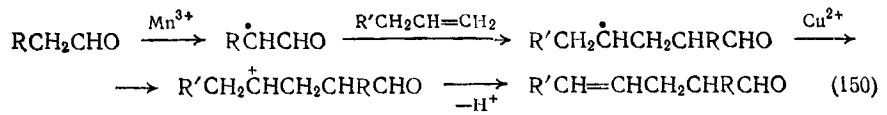


(148)

Гидроциркониро вание (см. разд. 5.1.2.7) 1,3-диенов происходит путем 1,2-присоединения к менее затрудненной двойной связи; карбонилирование образующегося алкенилциркониевого комплекса дает с высоким выходом γ,δ-непредельный альдегид [200]; этот способ иллюстрируется схемой (149). Более умеренные выходы γ,δ-непредельных альдегидов [201] получаются при окислительном присоединении альдегидов к олефинам в присутствии солей Mn(III) и Cu(II) {схема (150)}.



(149)



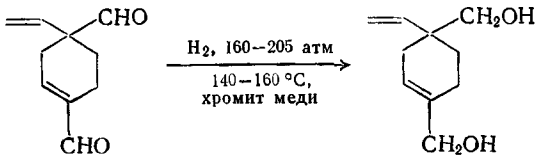
(150)

5.1.6.2. Восстановление сопряженных непредельных альдегидов

Избирательное восстановление α,β-непредельных альдегидов в насыщенные альдегиды рассмотрено в разд. 5.1.2.13. Их можно также избирательно восстанавливать в аллиловые спирты. Такое восстановление проводят изопропилатом алюминия по методу Меервейна — Понндорфа — Верлея [74] {уравнение (151)}. Действие алюмогидрида лития в эфире также дает аллиловые спирты; аналогично действует борогидрид натрия в водном этаноле, хотя для некоторых мало замещенных алкен-2-алей, например

$$MeCH{=}CH{-}CHO \longrightarrow MeCH{=}CH{-}CH_2OH \qquad (151)$$

для акролеина, до 15% продукта реакции может составлять насыщенный спирт, образующийся в результате первоначального сопряженного восстановления [202]. Избирательное восстановление карбонильной группы можно проводить также гетерогенным каталитическим гидрированием, используя в качестве катализатора хромит меди {уравнение (152)} [203], платину на угле в присутствии хлорида железа(II) и ацетата цинка [78] {уравнение (151)} и рениевую чернь [204] {уравнение (151)}.



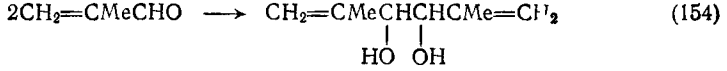
(152)

В более жестких условиях [203] гетерогенное каталитическое гидрирование может приводить к полному восстановлению до насыщенных спиртов {уравнение (153)} [56]. Гомогенное гидрирование с использованием в качестве катализатора хлорида

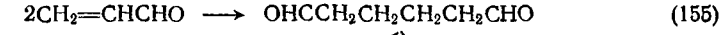
трис(трифенилфосфин)родия может вызывать частичное или полное декарбонилирование [79].

$$MeCH{=}CH{-}CHO \xrightarrow[200\ ^\circ C]{H_2,\ Cu/SiO_2} MeCH_2CH_2CH_2OH \qquad (153)$$

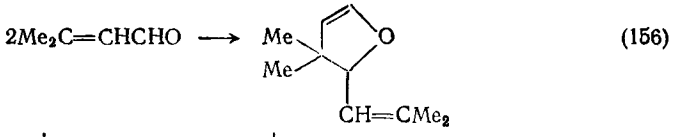
Бимолекулярное восстановление алкен-2-аля цинком в уксусной кислоте дает мезо- и (±)-формы пинакона [205] {уравнение (154)}. Используя электрохимические методы [206], можно подобрать условия, при которых предпочтительно образуется либо 1,6-диальдегид, продукт 3,3-сочетания [207] {уравнение (155)}, либо дигидрофуран, возникающий при 1,3-сочетании {уравнение (156)}, вместе с некоторым количеством пинакона [208]. Можно провести также бимолекулярное дезоксигенирование [209] действием хлорида титана(III) — алюмогидрида лития, как в недавнем прямом синтезе β-каротина из ретиналя (4) [уравнение (157)].



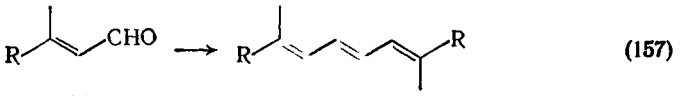
(154)



(155)



(156)



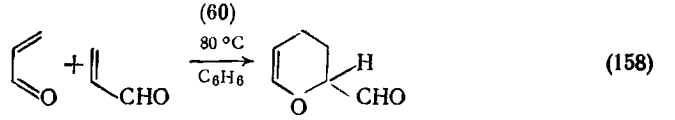
(157)

(4)

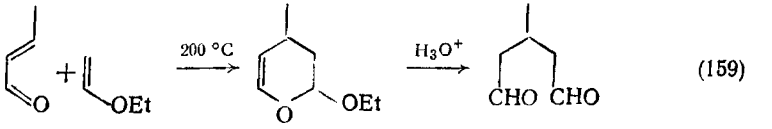
5.1.6.3. Реакции циклоприсоединения сопряженных альдегидов

α,β-Непредельные альдегиды могут реагировать как гетеродиены в реакциях [4 + 2]-циклоприсоединения [148]; в качестве диенофила выступает обычно углеводород или винильное производное (**60**, X = Me, Ph, OR, CN, CO_2R, CHO, $NHCO_2R$ [210], NHCONHR [210] и т. д.). Примерами таких реакций являются димеризация акролеина [уравнение (158)] и процесс, иллюстрируемый схемой (159), удобный метод синтеза 1,5-диальдегидов.

$$CH_2{=}CH{-}X$$
(60)

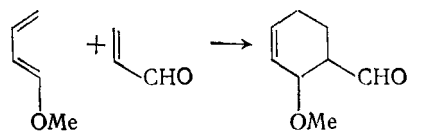


(158)

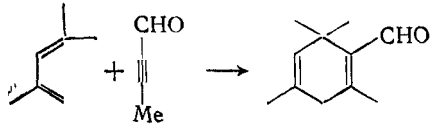


(159)

α,β-Олефиновые и α,β-ацетиленовые альдегиды могут также выступать в качестве диенофилов в классической реакции Дильса — Альдера с гомодиенами [211]. Высокозамещенные альдегиды, например β,β-диметилакролеин, реагируют медленно, но α-метилакролеин, кротоновый альдегид и др. легко взаимодействуют с циклопентадиеном, изопреном и т. д. [уравнения (160) и (161)]. В этих циклоприсоединениях наблюдаются обычные стереохимические закономерности реакции Дильса — Альдера. На ориентацию очень сильно влияет присутствие кислот Льюиса, которые также значительно ускоряют реакцию [уравнение (162)]. Это яв-

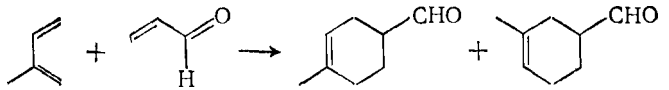


(160)



(161)

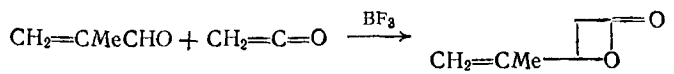
ление находит, по-видимому, наиболее простое объяснение в терминах теории граничных орбиталей [145].



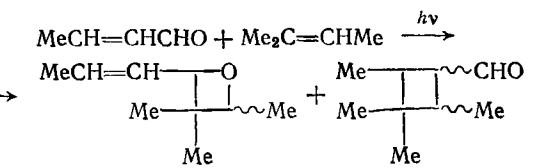
(162)

Температура	*Условия*	*Соотношение продуктов*
150 °C	Без растворителя и кислоты Льюиса	59 : 41
<25 °C	$SnCl_4 \cdot 5H_2O$ в C_6H_6	96 : 4

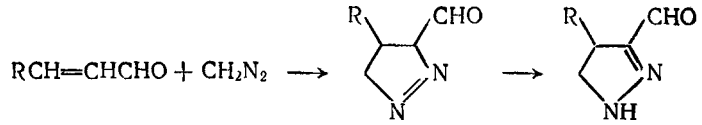
α,β-Непредельные альдегиды вступают в некоторые реакции [2 + 2]-циклоприсоединения; примерами служат реакция с кетеном [147] {уравнение (163)} и реакция Патерно — Бюхи [146], в которой образуются и циклобутановое, и оксетановое кольца [уравнение (164)]. Они участвуют также в реакциях 1,3-диполярного присоединения по углерод-углеродной двойной связи с диазометаном [152] {схема (165)} и с озоном {схема (109)}.



(163)



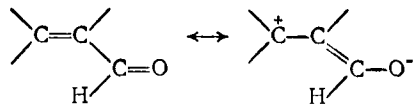
(164)



(165)

5.1.6.4. Другие реакции присоединения сопряженных альдегидов

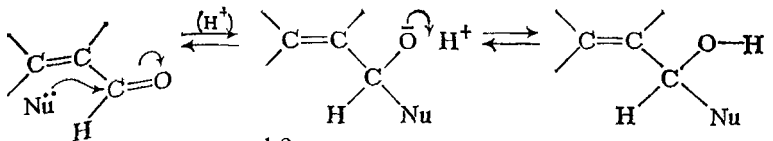
В α,β-непредельных альдегидах имеется сопряженная система, которая может быть изображена графически в виде двух резонансных форм, представленных ниже:



Очевидно, что электрофильным характером в определенной степени обладают как карбонильный атом углерода, так и атом углерода в β-положении; следует ожидать поэтому, что нуклеофильная атака будет направляться на оба эти положения. В действительности атака, как правило, направляется предпочтительно или исключительно на карбонильный атом углерода, что приводит к 1,2-присоединению с сохранением углерод-углеродной двойной связи, хотя в некоторых случаях обнаружено и сопряженное присоединение, включающее первоначальную атаку на β-положение; примером является побочная реакция при борогидридном восстановлении (см. разд. 5.1.6.2). Два эти процесса в общем виде сопоставлены на схемах (166) и (167).

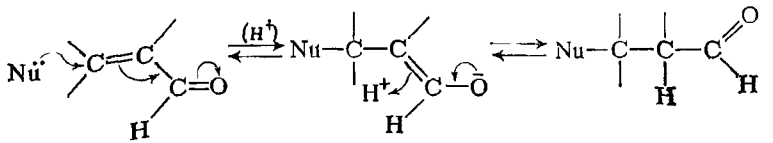
Катализируемое кислотами присоединение также может протекать как 1,2- или 1,4-процесс, поскольку протонирование кислорода дает ион (**61**), который одновременно является аллильным катионом и в котором электрофильный характер имеют и «карбонильный» углеродный атом, и атом углерода в β-положении [схема (168)].

Реагенты Гриньяра [212] и другие металлорганические соединения [213] реагируют преимущественно или исключительно по пути 1,2-присоединения с образованием вторичных аллиловых спиртов [схема (169)]. В случае сильно затрудненных реагентов Гриньяра, например *трет*-бутилмагнийхлорида, отмечено возрастание количества продукта 1,4-присоединения, насыщенного альдегида. Соотношение продуктов в таких реакциях Гриньяра, в отличие от некоторых других случаев присоединения к сопряженным системам, практически не изменяется от прибавления хлорида меди(I). Медьорганические производные не способны к сопряженному присоединению к α,β-непредельным альдегидам.



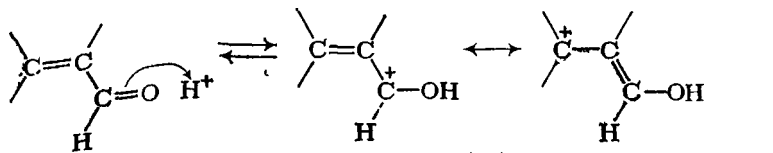
(166)

1,2-присоединение



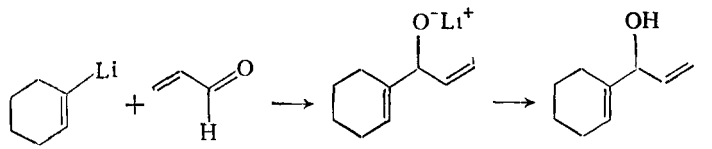
(167)

1,4-присоединение



(168)

(61)



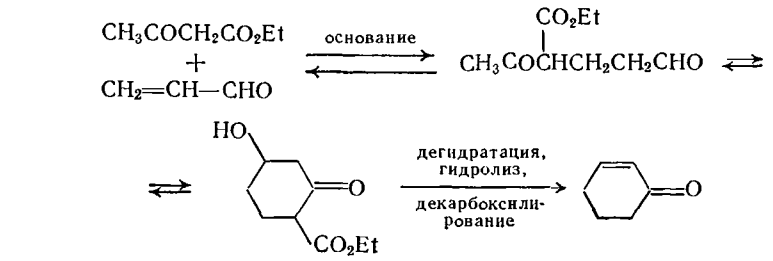
(169)

Реакция Михаэля [214] имеет общий характер и находит значительное синтетическое применение. α,β-Непредельные альдегиды являются акцепторами в реакции Михаэля и могут конденсироваться с веществами, имеющими «активную метиленовую» группу, например с диалкилмалонатами, β-кетоэфирами, алкилцианоацетатами, нитроалканами, алкил-α-нитроалканоатами, β-дикетонами и т. д. Эти реакции катализируются основаниями, такими как вторичные и третичные амины, алкоксиды металлов и основные ионообменные смолы Реакции являются равновесными процессами и лучше проходят при комнатной, чем при повышенной температуре. Попытки провести реакцию Михаэля с некоторыми высокозамещенными акцепторами, например с β-замещенными α,β-непредельными альдегидами, окончились неудачей из-за неблагоприятного положения равновесия.

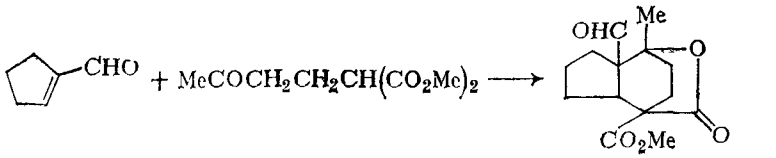
Если в реакции Михаэля одна из активирующих групп донора является карбонильной группой, то аддукт из сопряженного альдегида представляет собой 1,5-дикарбонильную систему, которая под действием основания может претерпевать дальнейшее превращение с образованием циклического продукта. Это свойство нашло применение в синтезе [214] циклического кетона [схема (170)]. Другой пример [215], где в качестве акцептора в реакции Михаэля использован относительно высокозамещенный циклопентен-1-карбальдегид, показан на схеме (171).

Димеризацию α,β-непредельных альдегидов в присутствии метанольного гидроксида калия [216] по ключевой стадии можно представить как реакцию Михаэля [схема (172)], в которой нуклеофильной частицей является анион (62), образующийся при отрыве γ-протона. Эту реакцию проводили также под действием металлического лития в эфире и в этих условиях ее представляли как процесс циклоприсоединения [217] {схема (173)}.

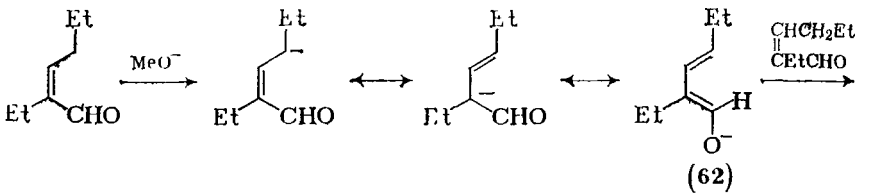
Можно проводить линейные конденсации «альдольного» типа с ацетатом пиперидиния в качестве катализатора [106]. Несмотря на низкие выходы, в силу простоты этот путь имеет синтетическое значение.



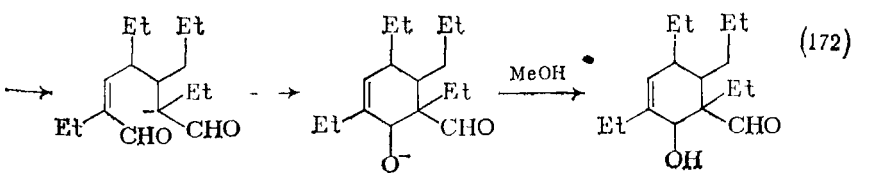
(170)



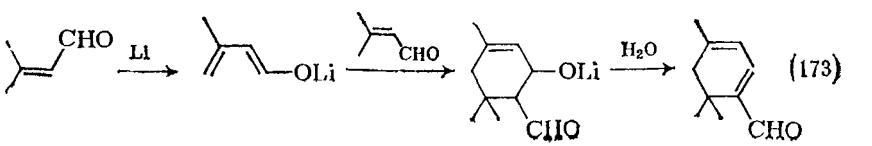
(171)



(62)

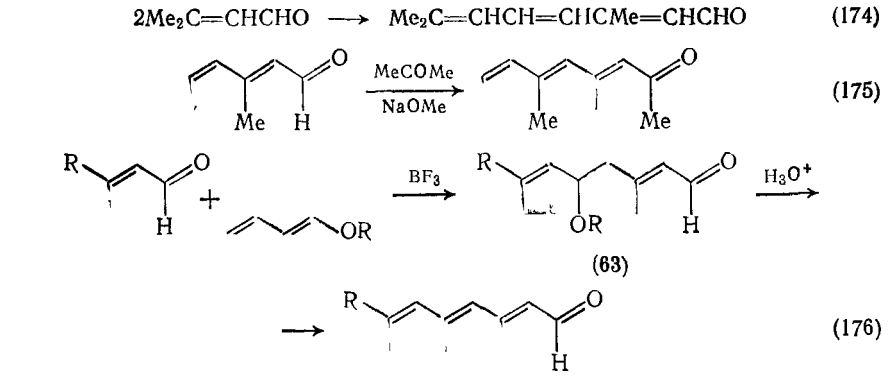


(172)

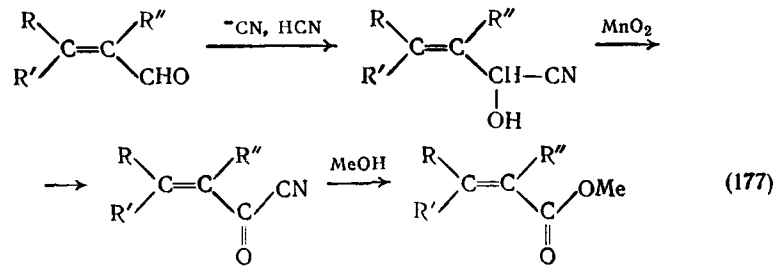


(173)

Реакция контролируется термодинамически, что приводит к 1,2-присоединению по карбонильной группе (α,γ-сочетание). В результате дегидратации образуется сопряженный триеналь [схема (174)]. Описаны перекрестные альдольные реакции между двумя алкен-2-алями [106], а также между алкен-2-алем и простым кетоном [218] {уравнение (175)}. Использованы также подходы типа «направленных альдольных» реакций; например α-литиевые производные диметилгидразонов альдегидов претерпевают 1,2-присоединение к алкен-2-алям [110] [см. схему (160)]. Алкен-2-али реагируют с 1-алкоксиалкадиенами-1,3 (енольными эфирами алкен-2-алей) с образованием интермедиатов (**63**), которые с кислотами дают алкатриен-2,4,6-али [149] {схема (176)}.

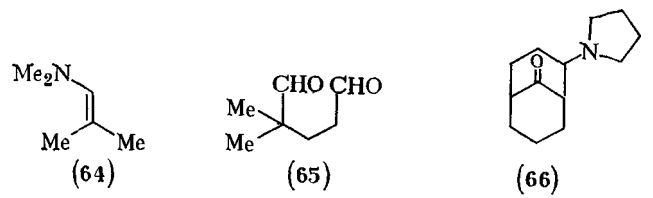


Алкен-2-али образуют цианогидрины путем строгого 1,2-присоединения с термодинамическим контролем. Продукты, будучи аллиловыми спиртами, могут окисляться оксидом марганца (IV) с образованием ацилцианидов, которые при действии метанола легко превращаются в α,β-непредельные метиловые эфиры карбоновых кислот [схема (177)]. Геометрия двойной связи сохраняется. Этот путь получения α,β-непредельных карбоновых кислот предпочтительнее окисления алкеналей оксидом серебра(I) [219].

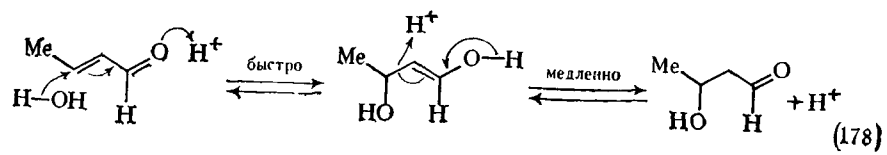


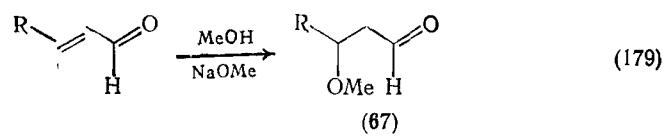
Акролеин (**3**) первоначально вступает в сопряженную реакцию с енаминами, полученными из альдегидов или кетонов, но затем происходят дальнейшие превращения. Гидролиз продукта из (**3**)

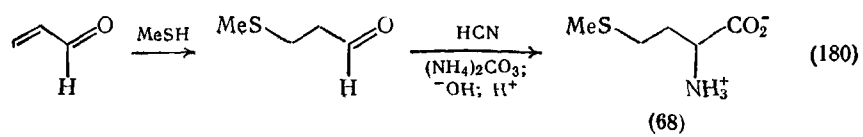
и енамина (**64**) дает α,α-диметилглутаровый диальдегид (**65**), а реакция (**3**) с 1-(пирролидинил-1)циклогексеном дает бициклический аминокетон (**66**) [220].



Простые α,β-непредельные альдегиды можно эпоксидировать в тщательно контролируемых условиях действием щелочного пероксида водорода [221]. Реакция заключается в первоначальной атаке β-положения ионом гидропероксида HO_2^-. При действии разбавленной серной кислоты достигается присоединение воды по двойной углерод-углеродной связи. Например, кротоновый альдегид (бутен-2-аль) в воде находится в равновесии с альдолем (3-гидроксибутаналем) [222]. Положение равновесия мало зависит от кислотности. При 25 °C 47% вещества находится в гидратированной форме. Гидратация, вероятно, включает быстрое обратимое 1,4-присоединение воды с последующей более медленной стадией кетонизации, которая катализируется кислотой [схема (178)]. В щелочном растворе спирты присоединяются к алкен-2-алям с образованием 3-алкоксиалканалей (**67**) [уравнение (172)]; такое же сопряженное присоединение характерно и для тиолов. Продукт присоединения метантиола к акролеину является важным интермедиатом в техническом синтезе [55] метионина (**68**) [схема (180)].



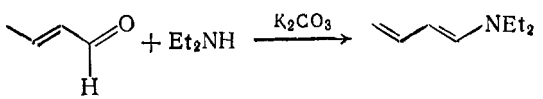




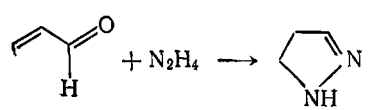
В кислых условиях продукты реакции спиртов с алкен-2-алями зависят от природы кислотного катализатора и могут включать ацеталь, 3-алкоксиалканаль, ацеталь 3-алкоксиалканаля и в присутствии HCl — ацеталь 3-хлоралканаля. В отсутствие спирта безводный HCl присоединяется в 1,4-положение с образованием неустойчивого 3-хлоралканаля. Простые непредельные ацетали можно также получить обработкой непредельных альдегидов триэтилортоформиатом или тетраэтилортосиликатом.

Присоединение брома к α,β-непредельным альдегидам в уксусной кислоте в присутствии хлорной или серной кислот протекает гораздо быстрее, чем аналогичное присоединение к α,β-непредельным кислотам. Благодаря своей повышенной основности альдегиды вначале протонируются; следующая стадия, по-видимому, является одним из редких примеров нуклеофильной атаки молекулы брома. В отсутствие хлорной или серной кислот происходит аутокатализ за счет образования HBr в побочных реакциях [222]. При хлорировании наблюдаются те же общие особенности механизма [222]. Полезный реагент 2-бромакролеин (см. разд. 5.1.7) получают бромированием акролеина в водном растворе и очищают перегонкой с паром [223].

α,β-Непредельные альдегиды реагируют с некоторыми азотными нуклеофилами, давая продукты, образующиеся путем 1,2-присоединения к двойной углерод-кислородной связи с последующим отщеплением воды, как, например, при конденсации с первичной аминогруппой эфира аминокислоты с образованием основания Шиффа [53] или при конденсации со вторичными аминами с образованием диенаминов [224] {уравнение (181)}. С гидразином и его производными [225] вещества этого типа, например 2,4-динитрофенилгидразоны, также могут быть получены, но могут образовываться и циклические продукты. Например, акролеин конденсируется с гидразином, давая пиразолин [уравнение (182)].



(181)



(182)

Алкенали реагируют с триалкилборанами путем сопряженного радикального присоединения, и получаемые аддукты можно превратить в насыщенные альдегиды, включающие одну алкильную группу из борана [22] {см. разд. 5.1.2.6 и схему (3)}. Алкильные радикалы, генерируемые электрохимически из карбоновых кислот, присоединяются в β-положение α-метилакролеина, давая радикалы, которые димеризуются с образованием замещенных производных янтарного диальдегида (см. разд. 5.1.9).

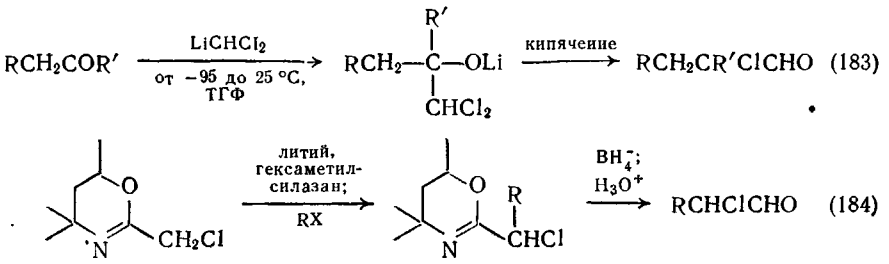
5.1.7. НЕКОТОРЫЕ ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ АЛЬДЕГИДЫ И БЛИЗКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Наиболее известным галогензамещенным альдегидом является хлораль, 2,2,2-трихлорэтаналь (2); недавно опубликован исчерпывающий обзор его многообразных химических свойств [226]. Химия бромаля, его бромного аналога, изучена менее подробно.

5.1.7.1. α-Моногалогензамещенные альдегиды

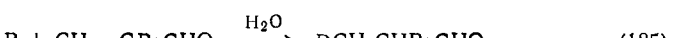
Насыщенные альдегиды можно хлорировать в α-положение сульфурилхлоридом [227]. α-Хлоральдегиды синтезируют также [196] действием литийдихлорметана на карбонильные соединения [схема (183)] и модифицированным дигидрооксазиновым методом Майерса [228] {схема (184)}.

Насыщенные альдегиды можно бромировать в α-положение бромом в ДМФ, содержащем *n*-толуолсульфокислоту [229], или в эфире, содержащем небольшое количествоо диоксана [230].



Бромирование соответствующих енаминов [231] или в ряде случаев триметилсилиловых эфиров енолов [232] также дает α-бромальдегиды.

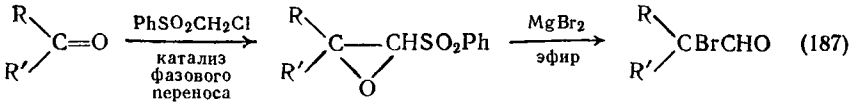
Реакция триалкилборана с α-бромакролеином (2-бромпропен-2-алем, см. разд. 5.1.6.4) в водном ТГФ приводит к α-бромальдегиду [22] {схема (185)}; промежуточный боринат енола немедленно гидролизуется. Если проводить реакцию в присутствии триэтилортоформиата, можно выделить более устойчивый α-бром-



ацеталь прямо из реакционной смеси [22]. Реакция альдегидов с литийдибромметаном дает бромоксираны, которые перегруппировываются в присутствии пиридина с образованием гомологичного α-бромальдегида [233] {схема (186)}. Другой удобный способ получения α-бромальдегидов из карбонильных предшественников, представленный на схеме (187), также использует в качестве интермедиата гетерозамещенный оксиран [234].

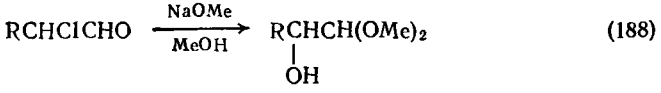


(186)



(187)

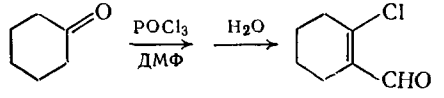
α-Галогензамещенные насыщенные альдегиды подобно другим α-галогенкарбонильным соединениям являются реакционноспособными веществами, но их можно превратить в более устойчивые ацетали действием спирта в присутствии кислотного катализатора. α-Хлоральдегиды претерпевают необычную реакцию с метанольным метоксидом натрия, приводящую к диметилацеталю соответствующего α-гидроксизамещенного альдегида [227] {схема (188)}. Дегидрохлорирование α-хлоральдегидов [196] рассмотрено в разд. 5.1.6.1.



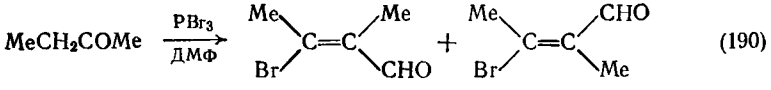
(188)

5.1.7.2. β-Галогеналкен-2-али

β-Галогензамещенные α,β-непредельные альдегиды легко получаются из кетонов по реакции Вильсмейера [235] {схемы (189) и (190)}; при этом образуются смеси (*Z*)- и (*E*)-конфигурационных изомеров [236]. Эти вещества неустойчивы и разлагаются при хранении, но служат полезными синтетическими интермедиатами. Обработка триэтиламином дает соответствующие алленовые альдегиды [237], а восстановление цинком приводит к родоначальному α,β-непредельному альдегиду [197].



(189)

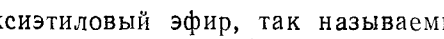


(190)

5.1.7.3. 1-Алкокси-1-хлоралканы

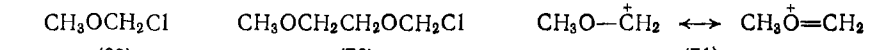
1-Алкокси-1-хлоралканы можно получить, пропуская быстрый ток HCl в смесь альдегида и спирта [уравнение (191)]. Этим

способом получают два важных соединения: хлорметилметиловый эфир (**69**) [238], обладающий канцерогенными свойствами, и



(191)

хлорметил-β-метоксиэтиловый эфир, так называемый «МЭМ-хлорид» (**70**) [239]. Атом хлора в этих эфирах очень легко замещается при действии нуклеофилов. Сольволиз (**69**) в этаноле протекает приблизительно в 10^{14} раз быстрее, чем сольволиз метилхлорида, за счет образования катиона (**71**), стабилизованного кислородом; бимолекулярная реакция (**69**) с этоксид-ионом также протекает примерно в 10^5 раз быстрее, чем реакция с метилхлоридом [240]. Фенолы и спирты защищают превращением в эфиры, используя соответственно (**69**) и (**70**), поскольку такие эфиры устойчивы к действию оснований, но могут быть расщеплены в мягких и специфических условиях [239]. Реагенты Виттига, получаемые из хлорметилалкиловых эфиров действием трифенилфосфина с последующим депротонированием, используются в методе превращения кетона в следующий высший альдегид [44], изложенном в разд. 5.1.2.11 [схема (15)]. Хлорметилметиловый эфир (**69**) с магнием образует реагент Гриньяра, который вступает в типичные реакции с карбонильными соединениями, давая моноэфиры 1,2-диолов [241].

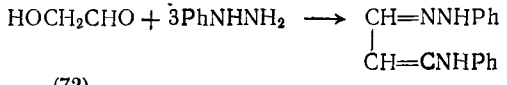


(69) (70) (71)

5.1.8. ГИДРОКСИАЛЬДЕГИДЫ

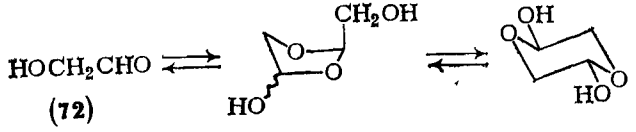
5.1.8.1. α-Гидроксиальдегиды

α-Гидроксиальдегиды, например гидроксиэтаналь [гликолевый альдегид (**72**)], являются сильными восстановителями и дают с фенилгидразином озазоны [уравнение (192)]. α-Гидроксиальдегиды димеризуются в твердом состоянии, в растворе наблюдается равновесие между пяти- и шестичленными циклическими димерами [242] {схема (193)}.



(192)

(72)

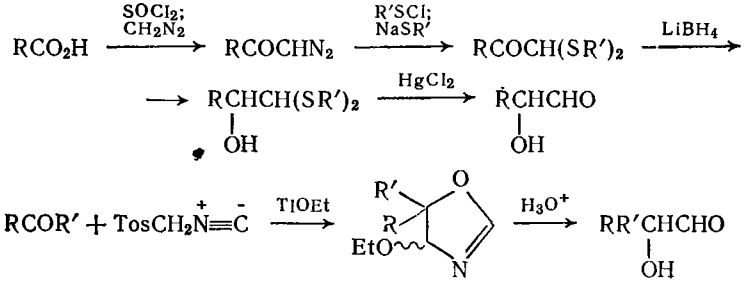


(193)

(72)

α-Гидроксиальдегиды можно получать из α-галогенальдегидов (см. разд. 5.1.7.1) гидролизом водной щелочной и из карбоновых

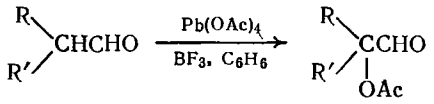
кислот способом, представленном на схеме (194), где конечной стадией является регенерация α-гидроксиальдегида из соответствующего тиоацеталя [243]. Эти соединения можно получать также из кетонов, присоединяя один углеродный атом через промежуточные 4-этокси-2-оксазолины [244], как показано на схеме (195).



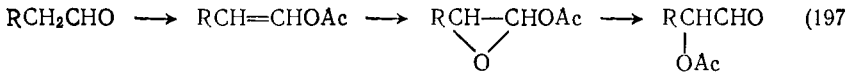
(194)

(195)

α-Гидроксиальдегиды, как и другие гидроксиальдегиды, можно получать озонолизом ненасыщенных спиртов (в данном случае замещенных подходящим образом аллиловых спиртов), и этот метод легко распространить и на получение производных, например α-ацетоксиальдегидов. α-Ацетоксиальдегиды получают также α-ацетоксилированием альдегидов ацетатом свинца(IV) [245] {уравнение (196)} и термической перегруппировкой α-ацетоксиоксиранов [246], что позволяет проводить непрямое α-ацетоксилирование альдегидов [схема (197)].



(196)



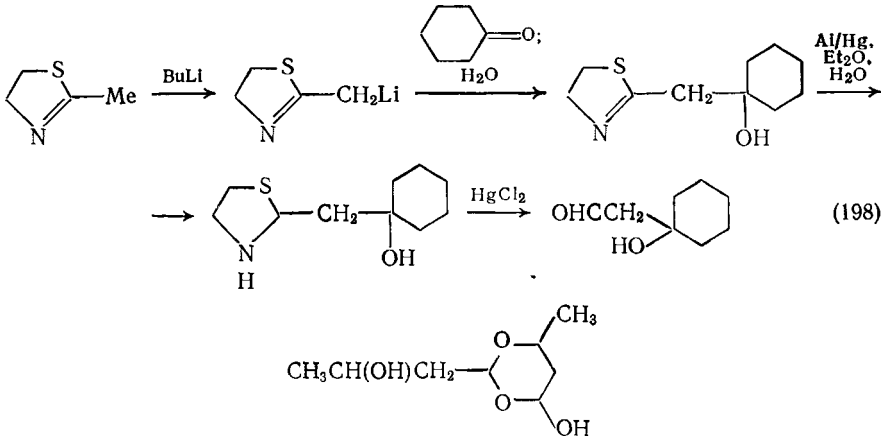
(197)

Под действием кислот или оснований α-ацетоксиальдегиды перегруппировываются, давая термодинамически более устойчивые α-ацетоксикетоны [246]. α-Бром- и α-хлоральдегиды можно превратить в α-ацетоксиальдегиды обработкой ацетат-ионом в ДМФ при комнатной температуре и энергичном перемешивании; использование ацетат-иона в уксусной кислоте приводит к α-ацетоксикетону [246].

5.1.8.2. β-Гидроксиальдегиды

β-Гидроксиальдегиды более известны как «альдоли», и они образуются в результате альдольной конденсации [106]. Условия реакции необходимо тщательно контролировать, даже если равновесие способствует образованию β-гидроксиальдегида [см., например, схему (52)], так как альдоли даже в щелочных растворах легко дегидратируются с образованием сопряженных непредельных альдегидов (см. разд. 5.1.5.2 и 5.1.6.1). Образуются смеси *трео-* и *эритро*-изомеров; соотношение изомеров может контролироваться кинетическим или термодинамическим фактором в зависимости от условий реакции, причем кинетическая и термодинамическая стереоизбирательности различны [247]. «Направленная альдольная» реакция расширяет возможности синтеза β-гидроксиальдегидов (см. разд. 5.1.5.2 и 5.1.6.1). Еще один пример такого подхода [248], используемый специально для получения β-гидроксиальдегида, а не α,β-непредельного альдегида, приведен на схеме (198). β-Гидроксиальдегиды можно получать также катализируемой кислотами гидратацией α,β-непредельных альдегидов (см. разд. 5.1.6.4).

Среди реакций β-гидроксиальдегидов доминирует легкая дегидратация соединений, имеющих доступный α-водородный атом. α,α-Дизамещенные β-гидроксиальдегиды в водных растворах оснований могут претерпевать реакцию Канниццаро [75]. α,α-Бис(гидроксиметил)-β-гидроксипропионовый альдегид вступает в перекрестную реакцию Канниццаро в условиях, в которых он образуется из ацетальдегида и избытка формальдегида [см. уравнение (30)]. Альдоли конденсируются с простыми альдегидами с образованием альдоксанов (**31**). Альдоль (3-гидроксибутаналь) дает при стоянии паральдоль (**73**), твердое вещество; другие β-гидроксиальдегиды также склонны к димеризации.



(198)

(**73**)

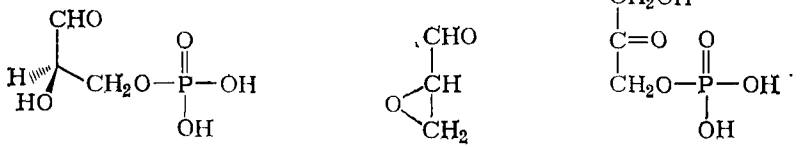
5.1.8.3. γ-и δ-Гидроксиальдегиды

γ- и δ-Гидроксиальдегиды находятся в равновесии с циклическими полуацеталями (**74**), которые называют лактолами [уравнение (199)]. Хорошо известная кольчато-цепная таутомерия

D-Глицериновый альдегид можно также получить окислением 1,2 : 5,5-ди-О-изопропилиден-*D*-маннита ацетатом свинца(IV) с последующим гидролизом изопропилиденового производного [254]. (±)-Глицериновый альдегид получают также многими методами синтеза диолов и альдегидов, например гидроксилированием акролеина (**3**) после защиты альдегидной функции путем перевода в ацеталь [255].

Глицериновый альдегид растворим в воде, но не растворим в эфире и этаноле. (±)-Модификация, но не чистые энантиомеры, была получена в виде твердого кристаллического димера. Для глицеральдегида характерны типичные химические реакции восстанавливающего сахара (см. гл. 26.2). Он может быть идентифицирован в виде димедонового производного.

D-Глицеральдегид-3-фосфат (**79**) является важнейшим веществом в промежуточном метаболизме. Его (±)-модификацию можно получить из диэтилацеталя глицидного альдегида (**80**) реакцией с дизамещенным фосфатом калия и последующим удалением ацетальной группы водной кислотой [256]. *D*-Глицеральдегид-3-фосфат образуется при фотосинтезе [257] на очень ранней стадии фиксации углерода путем восстановления 1,3-фосфата глицериновой кислоты. Он образуется также при гликолизе за счет ретроальдольного расщепления 1,6-дифосфата фруктозы с участием фермента альдолазы, которое приводит к смеси *D*-глицеральдегид-3-фосфата (**79**) и дигидроксиацетонфосфата (**81**). Эти два фосфата триоз быстро превращаются друг в друга в присутствии фермента триозофосфат-изомеразы через связанный с ферментом



(**79**) (**80**) (**81**)

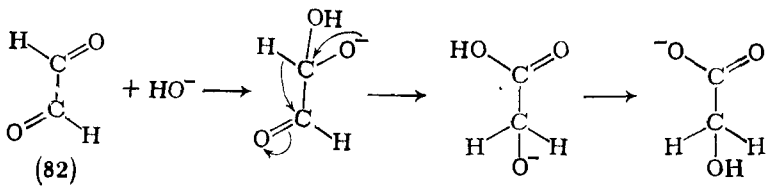
промежуточный ендиол. В равновесии значительно преобладает дигидроксиацетонфосфат, однако на следующей стадии гликолитического пути в реакцию вовлекается именно *D*-глицеральдегидфосфат, который в присутствии триозофосфат-дегидрогеназы превращается [258] в 1,3-дифосфат глицериновой кислоты.

5.1.9. ДИАЛЬДЕГИДЫ

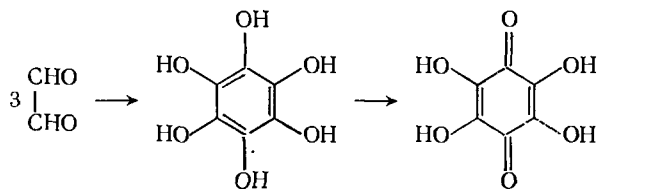
5.1.9.1. Глиоксаль

Глиоксаль [этандиаль (**82**)] является простейшим диальдегидом. Его удобнее всего получать окислением 2,4,6-триметил-1,3,5-триоксана (паральдегида) оксидом селена(IV) в водной уксусной кислоте [259]. Другим способом получения служит окисление хлорацетальдегида диметилсульфоксидом [260]. Глиоксаль представляет собой жидкость с т. кип. 50 °C; его молекулы в газовой фазе находятся в *s-транс*-конформации (**82**).

При действии концентрированной щелочи глиоксаль превращается в соль гликолевой кислоты (гидроксиэтановой кислоты) по реакции, аналогичной перегруппировке бензила в бензиловую кислоту, что является внутримолекулярной реакцией Канниццаро [схема (203)]. Глиоксаль удобно хранить в виде твердого бисбисульфитного производного. В забуференном водном растворе глиоксаль тримеризуется с образованием гексагидроксибензола, который легко окисляется воздухом в тетрагидрокси-*п*-бензохинон [261] {схема (204)}.



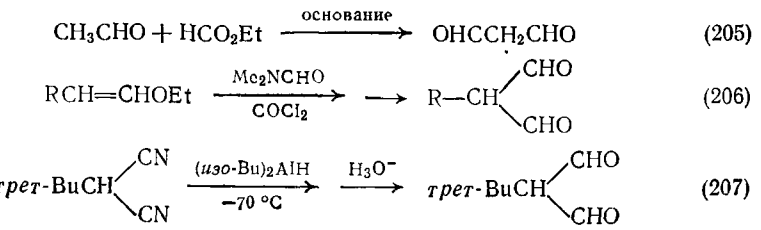
(**82**) (203)



(204)

5.1.9.2. Малондиальдегиды

Поскольку малондиальдегиды являются 1,3-дикарбонильными соединениями, их можно получать конденсацией Кляйзена. Простейший пример иллюстрирует уравнение (205). Малондиальдегиды можно получать также формилированием по Вильсмейеру енольных эфиров альдегидов [262] {схема (206)}; аддукт Вильсмейера разлагают водным карбонатом калия при 0 °C и образующуюся четвертичную соль гидролизуют водной щелочью при 95 °C. Малондиальдегиды получают также восстановлением соответствующих малононитрилов диизобутилалюмогидридом [263] {схема (207)}.



(205)

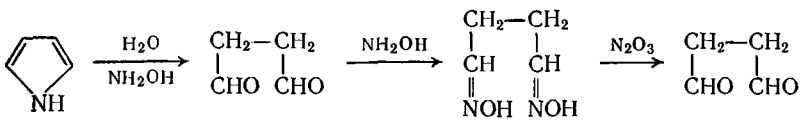
(206)

(207)

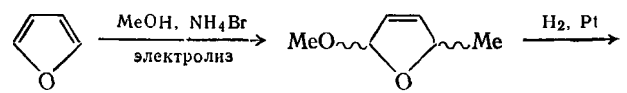
трет-Бутилмалондиальдегид при комнатной температуре в дейтерохлороформе существует в виде (*E*)-изомера енольной формы с межмолекулярной водородной связью, но при больших разведениях и более низких температурах он представляет собой (*Z*)-изомер, содержащий внутримолекулярную водородную связь [263].

5.1.9.3. 1,4-Диальдегиды

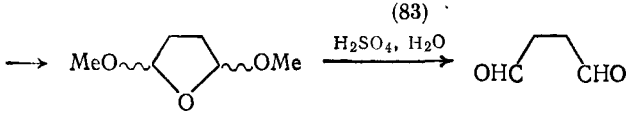
Янтарный диальдегид (бутандиаль-1,4) был первоначально получен гидролизом пиррола, выделен в виде бис(оксима) и затем регенерирован {схема (208)}. Сейчас его удобнее всего получать из фурана через 2,5-диметокситетрагидрофуран (**84**) без выделения промежуточных веществ по схеме (209). Сходным образом производное дигидрофурана (**83**) дает при гидролизе смесь малеинового и фумарового диальдегидов, т. е. смесь (*Z*)- и (*E*)-бутен-2-диалей-1,4, что является наилучшим способом получения этих соединений.



(208)



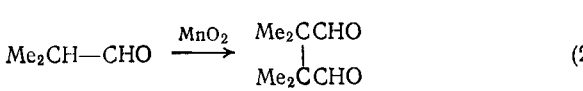
(83)



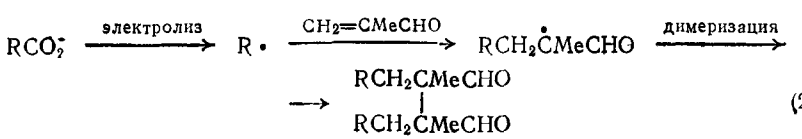
(209)

(84)

Замещенные янтарные диальдегиды можно получать окислением альдегидов оксидом марганца(IV) [264] {схема (210)}. Реакция представляет собой рекомбинацию радикалов, причем образуются также значительные количества димера со связью C—O. Электролиз карбоновых кислот в присутствии α-метилакролеина приводит к радикалам такого же типа, которые аналогично димеризуются, давая замещенные янтарные диальдегиды [265] {схема (211)}.



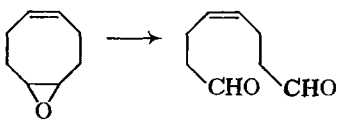
(210)



(211)

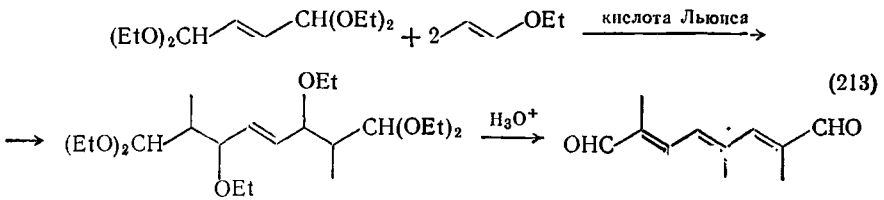
5.1.9.4. Другие диальдегиды

Глутаровый альдегид (пентандиаль-1,5) образуется при гидролизе 2-алкокси-3,4-дигидропиранов [ср. схему (159)]. Его можно также получить стандартными приемами синтеза альдегидов, например озонолизом циклопентена или периодатным окислением циклогексантриола-1,2,3. Некоторые несимметричные глутаровые альдегиды, например (**65**), получают гидролизом продуктов конденсации альдегидных енаминов, например (**64**), с α,β-непредельными альдегидами [220] (см. разд. 5.1.6.4). Электрохимическая гидродимеризация α,β-непредельного альдегида, приводящая к 1,6-диальдегиду, обсуждалась в разд. 5.1.6.3 {схема (155)} [207]. Другие диальдегиды получают с помощью рационального применения стандартных методов. Особенно удобны для получения диальдегидов реакции гидролиза и окисления эпоксидов водным периодатом [266], что иллюстрирует пример (212).



(212)

Некоторые полинепредельные диальдегиды часто используются в синтезе, в том числе в промышленных методах получения каротиноидов и родственных полиненасыщенных соединений. Их готовят общими методами синтеза непредельных альдегидов (см. разд. 5.1.6.1). Примером служит схема (213) [159].

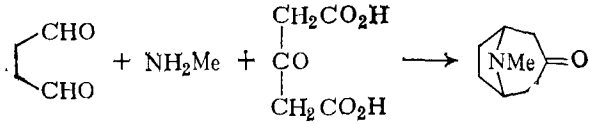


(213)

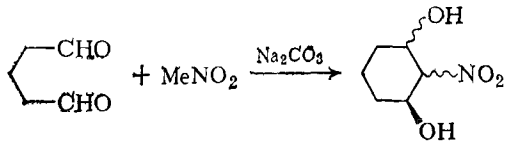
5.1.9.5. Общие реакции диальдегидов

Классический синтез тропинона по Робинсону служит примером того, как диальдегиды вступают в двойную конденсацию Манниха [схема (214)]. Использование глутарового альдегида вместо янтарного диальдегида дает в тех же условиях Ψ-пельтьерин [267].

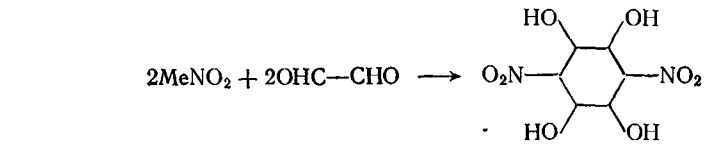
Диальдегиды конденсируются в щелочном растворе с нитрометаном [268], как показано на схеме (215). Реакция с глиоксалем представлена на схеме (216).



(214)

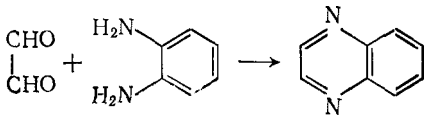


(215)



(216)

Диальдегиды часто используют как реагенты в синтезе азотистых гетероциклических систем. Простейшим примером служит синтез хиноксалина из глиоксаля и *о*-фенилендиамина [схема (217)].



(217)

ЛИТЕРАТУРА

1. *C. Kata, S. Konaka, T. Iijima, and M. Kimura*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, **42**, 2148; *T. Iijima and M. Kimura*, ibid., 1969, **42**, 2159.
2. *M. Traetteberg*, Acta Chem. Scand., 1970, **24**, 373.
3. *G. J. Karabatsos and D. J. Fenoglio*, Topics Stereochem., 1970, **5**, 167.
4. *H. E. Nursten*, Rep. Prog. Appl. Chem., 1971, **56**, 622.
5. *K. Eiter*, Pure Appl. Chem., 1975, **41**, 201.
6. *O. Bayer*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 4th. edn., 1954, vol. VII, part 1; *J. Carnduff*, Quart. Rev., 1966, **20**, 169.
7. *W. W. Epstein and F. W. Sweat*, Chem. Rev., 1967, **67**, 247.
8. *B. Ganem and R. K. Boeckman, Jr.*, Tetrahedron Letters, 1974, 917.
9. *W. E. Noland*, Chem. Rev., 1955, **55**, 137.
10. *J. E. McMurry and J. Melton*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 4347.
11. *M. Kocór, M. Gumulka and T. Cynkowski*, Tetrahedron Letters, 1972, 4625.
12. *J. E. McMurry, J. Melton, and H. Padgett*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 259.
13. *M. S. Newman and B. J. Magerlein*, Org. Reactions, 1949, **5**, 413 (*М. С. Ньюмен, Б. Дж. Мейджерлейн*, в сб. Орг. реакции. т. 5, пер. с англ., М., Издатинлит, 1951, с. 319).
14. *G. Stork and E. Colvin*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 2080.
15. *J. Málek and M. Černy*, Synthesis, 1972, 217.
16. *M. Muraki and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1974, 1447.
17. *M. Muraki and T. Mukaiyama*, Chem. Letters, 1975, 215.
18. *Y. Watanabe, M. Yamashita, T. Mitsudo, M. Igami, K. Tomi, and Y. Takegami*, Tetrahedron Letters, 1975, 1063.
19. *H. Muxfeldt, W. Rogalski, and G. Klauenberg*, Chem. Ber., 1965, **98**, 3040.

20. *E. Mosettig and R. Mozingo*, Org. Reactions, 1948, **4**, 362; *J. A. Peters and H. van Bekkum*, Rec. Trav. chim., 1971, **90**, 1323 (*Э. Мозеттиг, Р. Мозингэ*, в сб. Орг. реакции, т. 4, пер. с англ. М., Издатинлит, 1951, с. 337).
21. *E. Mosettig*, Org. Reactions, 1954, **8**, 218 (*Э. Мозеттиг*, в сб. Орг. реакции, т. 8, пер. с англ., М., Издатинлит, 1956, с. 288); *H. Hauptmann and W. F. Walter*, Chem. Rev., 1962, **62**, 375; *G. R. Pettit and E. E. van Tamelen*, Org. Reactions, 1962, **12**, 389 (*Дж. Р. Петтит, Э. ван Тамелен*, в сб. Орг. реакции, т. 12, пер. с англ., М., Мир, 1965, с. 380).
22. *H. C. Brown*, «Boranes in Organic Chemistry», Cornell University Press, 1972.
23. *C. A. Tolman*, in «Transition Metal Hydrides», ed. E. L. Muetterties, Dekker, New York, 1971, pp. 289—292 (Гидриды переходных металлов, пер. с англ., М., Мир, 1975).
24. *C.-Y. Hsu and M. Orchin*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3553.
25. *A. Stefani, G. Consiglio, C. Botteghi, and P. Pino*, J. Amer. Chem Soc., 1973, **95**, 6504.
26. *C. A. Bertelo and J. Schwartz*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 228.
27. *M. P. Cooke, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 6080; *W. O. Siegl and J. P. Collman*, ibid., 1972, **94**, 2516.
28. *H. M. Walborsky, W. H. Morrison, and G. E. Niznik*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 6675.
29. *A. I. Meyers and A. Nebeya*, Chem. Comm., 1967, 1163.
30. *R. R. Schmidt*, Synthesis, 1972, 333.
31. *A. I. Meyers and N. Nazarenko*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 3243.
32. *L. J. Altman and S. L. Richheimer*, Tetrahedron Letters, 1971, 4709.
33. *A. I. Meyers, R. Munavu, and J. Durandetta*, Tetrahedron Letters, 1972, 3929.
34. *I. C. Nordin*, J. Heterocyclic Chem., 1966, **3**, 531.
35. *G. Doleschall*, Tetrahedron Letters, 1974, 2649.
36. *E. J. Corey and D. Seebach*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1965, **4**, 1075; *D. Seebach*, Synthesis, 1969, 17; *E. Vedejs and P. L. Fuchs*, J. Org Chem., 1971, **36**, 366; *D. Seebach and E. J. Corey*, ibid., 1975, **40**, 231.
37. *E. J. Corey and G. Märk*, Tetrahedron Letters, 1967, 3201; *F. A. Carey and J. R. Neergaard*, J Org. Chem., 1971, **36**, 2731.
38. *F. A. Carey and A. S. Court*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1926; *P. E. Jones and M. F. Lappert*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 526; *D. Seebach, B.-Th. Cröbel, A. K. Beck, M. Braun and K.-H. Geiss*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 443.
39. *E. J. Corey and A. P. Kozikowski*, Tetrahedron Letters, 1975, 925.
40. *J. E. Richman, J. L. Herrmann, and R. H. Schlessinger*, Tetrahedron Letters, 1973, 3267.
41. *K. Ogura and G.-I. Tsuchihashi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1972, **45**, 2203.
42. *I. Hori, T. Hayashi, and H. Midorikawa*, Synthesis, 1974, 705.
43. *T. Nakai and M. Okawara*, Chem. Letters, 1974, 731.
44. *S. G. Levine*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 6150; *G. Wittig and E. Knauss*, Angew. Chem., 1959, **71**, 127.
45. *D. S. Matteson, R. J. Moody, and P. K. Jesthi*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 5608; *D. S. Matteson*, Synthesis, 1975, 147.
46. *Y. Odić and M. Pereye*, J. Organometallic Chem., 1973, **55**, 273.
47. *J. M. Conia and C. Girard*, Tetrahedron Letters, 1973, 2767.
48. *Th. Cuvigny and H. Normant*, Bull. Soc. chim. France. 1970, 3976.
49. *I. Ojima and T. Kogure*, Tetrahedron Letters, 1972, 5035.
50. *R. Noyari, I. Umeda, and T. Ishigami*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1542.
51. *R. K. Boeckman, Jr. and R. Michalak*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 1623.
52. *D. Caine*, Org. Reactions, 1976, **23**, 1.
53. *S.-I. Hashimoto, S.-I. Yamada, and K. Koga*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 7450.
54. *R. E. Ireland, неопубликованные данные, цитируемые по L. F. and M. Fieser*, «Reagents for Organic Synthesis», Wiley, New York, 1967, vol. 1, p. 817

(*Л. Физер, М. Физер*, Реагенты для органического синтеза, т. 2, пер. с англ., М., Мир, 1970, с. 51).
55. *J. M. Tedder, A. Nechvatal, and A. H. Jubb*, «Basic Organic Chemistry. Part 5: Industrial Products», Wiley, New York, 1975 (*Дж. Теддер, А. Нехватал, А. Джубб*. Промышленная органическая химия, пер. с англ. М., Мир, 1977).
56. *T. Bewley and J. A. Keeble*, U. S. Pat 2 501 708 (Chem. Abs., 1950, **44**, 5379).
57. *N. O. V. Sonntag*, in «Fatty Acids», ed K. S. Markley, Interscience, New York, 1961, vol. 2, p. 1023; 1968, vol. 5, p. 3572.
58. «Hazards in the Chemical Laboratory», ed. G. D. Muir, The Chemical Society, London, 2nd edn., 1977.
59. «Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry», ed. E. S. Stern and C. J. Timmons, 3rd edn., Arnold, London, 1970 (*Э. Штерн, К. Тиммонс*. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии, пер. с англ., М., Мир, 1974).
60. *A. F. Thomas and M Ozainne*, Chem. Comm., 1969, 46.
61. *M. Ohtsura, M. Teraoka, K. Tori, and M. Takeda*, J. Chem. Soc. (B), 1967, 1033.
62. *H. A. Christ*, Helv. Phys. Acta, 1960, **33**, 572; *P. Greenzaid, Z. Luz, and D. Samuel*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 749.
63. *H. M. Walborsky, R. H. Davis, and D. R. Howton*, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 2590.
64. *R. K. Barua and H. B. Barua*, Biochem. J., 1964, **92**, 21C.
65. *E. J. Corey, N. W. Gilman, and B. Ganem*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 5616.
66. *J. R. Ruhoff*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 315 (*Дж. Рухов*, в сб. Синтезы орг. препаратов, т. 2, пер. с англ., М., Издатинлит, 1949, с. 571).
67. *R. A. Ellison, W. D. Woessner, and C. C. Williams*, J. Org. Chem., 1972, 37, 2757.
68. *P. Deslongchamps and C. Moreau*, Canad J. Chem., 1971, **49**, 2465.
69. *P. L. Batten, T. J. Bentley, R. B. Boar, R. W. Draper, J. F. McGhie, and D. H. R. Barton*, J. C. S. Perkin I, 1972, 739.
70. *D. Swern*, in «Organic Peroxides», ed D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1970, vol. 1, p. 353.
71. *R. O. Hutchins and D Kandasamy*, J. Amer. Chem. Soc, 1973, **95**, 6131.
72. *G. H. Posner and A. W Runquist*, Tetrahedron Letters, 1975, 3601.
73. *Y. Yamamoto, H. Toi, A. Sonoda, and S.-I. Murahashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1965.
74. *A. L. Wilds*, Org. Reactions, 1944, **2**, 178 (*А. Л. Уайлдс*, в сб. Орг. реакции, т. 2, пер. с англ., М., Издатинлит, 1950, с. 194).
75. *T. A. Geissman*, Org. Reactions, 1944, **2**, 94 (*Т. А. Гейсман*, в сб. Орг. реакции, т. 2, пер. с англ., М., Издатинлит, 1950, с. 106).
76. *E. G. E. Hawkins, D. J. G. Long, and F. W. Major*, J. Chem. Soc., 1955, 1462.
77. *I. Lin and A. R. Day*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 5733.
78. *P. N. Rylander*, «Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals», Academic, New York, 1967, 238.
79. *A. J. Birch and D. H. Williamson*, Org. Reactions, 1976, **24**, 1.
80. *D. Evans, J. A. Obsorn, and G. Wilkinson*, J. Chem. Soc. (A), 1968, 3133.
81. *В. Г. Хомяков, А. П. Томилов, Б. Г. Солдатов*, Электрохимия, 1969, 5, 850 и 853.
82. *J. E. McMurry and M. R. Fleming*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 896.
83. *E. L. Martin*, Org. Reactions, 1942, **1**, 155 (*Э. Мартин*, в сб. Орг. реакции, т. 1, пер. с англ., М., Издатинлит, 1948, с. 194).
84. *D. Todd*, Org. Reactions, 1948, **4**, 378.
85. *R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. E. Maryanoff*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3662.
86. *R. H. Shapiro*, Org. Reactions, 1976, **23**, 405.
87. *R. F. Borch, M. D. Bernstein, and M. D. Durst*, J. Amer Chem. Soc., 1971, **93**, 2897; *R. F. Borch and A. I. Hassad*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1673.

88. *K. Ohno and J. Tsuji*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 99; *J. Tsuji and K. Ohno*, Synthesis, 1969, 157.
89. *H. M. Walborsky and L. E. Allen*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5465.
90. *H. E. Eschinazi*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 2905.
91. *K. Sakai and O. Oda*, Tetrahedron Letters, 1972, 4375.
92. *K. Mislow and M. Raban*, Topics Stereochem., 1967, **1**, 1.
93. *J. D. Morrison and H. S. Mosher*, «Asymmetric Organic Reactions», Prentice Hall, New Jersey, 1971, chapters 3 and 4 (*Дж. Моррисон, Г. Г. Мошер*. Асимметрические органические реакции, пер. с англ., М., Мир, 1973, гл. 3 и 4).
94 *H. B. Burgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, and G. Wipff*, Tetrahedron, 1974, **30**, 1563.
95. *H. B. Burgi*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1975, **14**, 60.
96. *H. B. Burgi, J. M. Lehn, and G. Wipff*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 1956.
97. *R P. Bell*, Adv. Phys. Org. Chem., 1966, **4**, 1.
98 *R. Hiatt*, in «Organic Peroxides», ed. D. Swern, Wiley-Interscience, New York, 1971, vol. 2, chapter 1.
99. *H. J. E. Loewenthal*, in «Protective Groups in Organic Chemistry», ed. J. F. W. McOmie, Plenum, London, 1973, chapter 9 (*Х. И. Е. Ловенталь*, в кн.: Защитные группы в органической химии, пер. с англ., М., Мир, 1976, гл. 9).
100. *L. Claisen*, Ber., 1896, **29**, 1005.
101. *P. Le Henaff*, Bull. Soc. chim. France, 1968, 4687.
102. *D. Seebach and N. Peleties*, Chem. Ber., 1972, **105**, 511.
103. *E. H. Man, J. J. Sanderson, and C. R. Hauser*, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 847.
104. *H. J. Hagenmeyer, Jr. and D. C. Hull*, Ind. Eng. Chem., 1949, **41**, 2920.
105. *А. М. Сладков, Г. С. Петров*, Ж. общ. хим., 1954, **24**, 459.
106. *A. T. Nielson and W. J. Houlihan*, Org. Reactions, 1968, **16**, 1.
107. *I. Kuwijama, T. Sato, M. Arai, and N. Minami*, Tetrahedron Letters, 1976, 1817.
108. *H. O. House, D. S. Crumrine, A. Y. Teranishi, and H. D. Olmstead*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3310.
109. *U. Schöllkopf*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1970, vol. 13/1, pp. 247—250.
110. *E. J. Corey and D. Enders*, Tetrahedron Letters, 1976, 3, 11.
111. *T. Mukaiyama, K. Banno, and K. Narasaka*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 7503.
112. *L. Birkofer, S. M. Kim, and H. D. Engels*, Chem. Ber., 1962, **95**, 1495.
113. *G Jones*, Org. Reactions, 1967, **15**, 204.
114. *J. R. Johnson*, Org. Reactions, 1942, **1**, 210 (*Д. Джонсон*, в сб. Орг. реакции, т. 1, пер. с англ. М., Издатинлит, 1948, с. 267).
115 *W. S. Johnson and G. H. Daub*, Org. Reactions, 1951, **6**, 1 (*У. С. Джонсон, Г Х. Доб*, в сб. Орг. реакции, т. 6, пер. с англ., М., Издатинлит, 1953, с. 1).
116. *M. W. Rathke*, Org. Reactions, 1975, **22**, 423; *K. Nützel*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1973, vol. 13/2a, pp. 809—838.
117. *M. W. Rathke*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 3222; *M. W. Rathke and A. Lindert*, ibid., 1971, **93**, 2318; *M. W. Rathke and D. F. Sullivan*, ibid., 1973, **95**, 3050.
118. *D. Seebach and A. K. Beck*, Angew. Chem. Internat. Edn, 1974, **13**, 806; *W. Dumont, P. Bayet, and A. Krief*, ibid., 1974, **13**, 805.
119. *H. Newman*, Tetrahedron Letters, 1971, 4571.
120. *W. Mychajlowskij and T. H. Chan*, Tetrahedron Letters, 1976, 4439.
121. *U. Schöllkopf, F. Gerhart, and R Schröder*, Angew. Chem. Internat. Ed., 1969, **8**, 672.
122 *U. Schöllkopf and R. Schröder*, Angew. Chem. Internat. Ed., 1972, **11**, 311.
123. *K. Nützel*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1973, vol. 13/2a, pp. 285—302.

124 *F Bartini, P Grassellı, G Zubıanı, and G Cainelli*, Tetrahedron, 1970, **26**, 1281
125 *D Blagoev and D Ivanov*, Synthesis 1970, 615
126 *K Nutzel*, in Houben Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1973, vol 13/2a, pp 710—727
127 *K. Nutzel*, in Houben Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1973, vol 13/2a pp 916—922
128 *U Schollkopf*, in Houben Weyl, «Methoden der Organischen Chemie», Thieme, Stuttgart, 1970, vol 13/1, pp 175—183
129 *A Maercker*, Org Reactions, 1965, **14**, 270 (*А Маеркер*, в сб Орг реакции, т **14**, пер с англ, М, Мир, 1967, с 287)
130 *M Schlosser*, Topics Stereochem, 1970, **5**, 1
131 *J Boutagy and R Thomas*, Chem Rev, 1974, **74**, 87
132 *E J Corey and G T Kwiatkowski*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 6816
133 *E J Corey and T Durst*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 5548
134 *C W Roberts*, in «Friedel Crafts and Related Reactions», ed G A Olah, 1964, vol 2, part 2, chapter 27
135 *G A Olah and W S Tolgyesi*, in «Friedel Crafts and Related Reactions», ed G A Olah, 1964, vol 11, part 2, chapter 21
136 *E W Lund*, Acta Chem Scand 1958, **12**, 1768
137 *K N. Campbell, A H Sommers, and B K Campbell*, J Amer Chem Soc, 1944, **66**, 82
138 *G Opitz, H Hellmann, and H W Schubert*, Annalen, 1959, **623**, 112, *R Dunlou, E Elkik and A Veillard*, Bull Soc chim France, 1960, 967
139 *T J Curphey and J C-Y Hung*, Chem Comm, 1967, 510
140 *N J Leonard and J V Paukstelis*, J Org Chem, 1963, **28**, 3021
141 *S R Sandler and W Karo*, in «Polymer Synthesis», Academic, New York, 1974, vol 1, chapter 5
142 *F. F Blicke*, Org Reactions, 1942, **1**, 303 (*Ф Ф Блик*, в сб Орг реакции, т 1, пер с англ М, Издатинлит, 1948, с 399)
143 *C Walling and E. S Huyser*, Org Reactions, 1963, **13**, 91 (*Ч Уоллинг, Э Хойзер*, в сб Орг реакции, т 13, пер с англ, М, Мир, 1966, с 103).
144 *D E Applequist and L Kaplan*, J Amer Chem Soc, 1965, **87**, 2194
145 *I Fleming*, «Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions», Wiley, New York, 1976
146 *D R Arnold*, Adv Photochem, 1968, **6**, 301
147 *H E Zaugg*, Org Reactions, 1954, **8**, 305 (*Г Э Заугг*, в сб Орг реакции, т 8, пер с англ, М, Издатинлит, 1956, с 392)
148 *S B Needleman and M C Chang Kuo*, Chem Rev, 1962, **62**, 405
149 *С М Макин*, Усп хим, 1969 **38**, 454
150 *H M R Hoffmann*, Angew Chem Internat Edn, 1969, **8**, 556
151 *R Huisgen*, Angew Chem Internat Edn, 1963, **2**, 565, 633
152 *I Zugravescu and M Petrovanu*, «N-Ylid Chemistry», McGraw Hill, New York, 1976
153 *C D Gutsche*, Org Reactions, 1954, **8**, 364 (*К Д Гутше*, в сб Орг реакции, т 8, пер с англ, М, Издатинлит, 1956, с 469)
154 *E J Corey, D Enders, and M G Bock*, Tetrahedron Letters, 1976, **7**
155 *W Nagata and Y Hayase*, Tetrahedron Letters, 1968, 4359, J Chem Soc (C), 1969, 460
156 *S Trippett and D M Walker*, J Chem Soc, 1961, 1266
157 *A K Bose and R T Dahill, Jr* J Org Chem, 1965, **30**, 505
158 *R I Hoaglin and D H Hirsh*, J Amer Chem Soc, 1949, **71**, 3468
159 *O Isler, H Lindlar, M Montavon, R Ruegg, and P Zeller*, Helv Chim Acta, 1956, **39**, 249
160 *G L Olson, H C Cheung, K D Morgan, R Borer, and G Saucy*, Helv Chim Acta, 1976, **59** 567, *H Pauling, D A Andrews, and N C Hindley*, ibid, 1976, **59**, 1233, *G L Olson, K D Morgan, and G Saucy*, Synthesis, 1976, 25
161 *M B Erman, I S Aul'chenko, I A Kheifits, V G Dulova, Yu N Novikov, and M E Vol'pin*, Tetrahedron Letters, 1976, 2981

162 *G Saucy, R Marbet, H Lindlar, and O. Isler*, Helv Chim Acta, 1959, **42**, 1945
163 *M Julia and J M Surzur*, Bull Soc chim France, 1956, 1615
164 *H G Viehe*, Chem Ber, 1959, **92**, 1270
165 *J F Arens*, Adv Org Chem, 1960 **2**, 117 (Дж Ф Аренс, в сб Усп орг хим, т 2, пер с англ, М, Мир, 1964, с 113).
166 *E J Corey and S Terashima*, Tetrahedron Letters, 1972, 1815, *Y. Leroux and C Roman*, ibid, 1973, 2585
167 *A Viola and L A Levasseur*, J Amer Chem Soc, 1965, **87**, 1150
168 *W H Watanabe and L E Conlon*, J Amer Chem Soc, 1957, **79**, 2828
169 *R Marbet and G Saucy*, Helv Chim Acta, 1967, **50**, 2095
170 *K C Brannock*, J Amer Chem Soc, 1959, **81**, 3379
171 *R K Hill and A G Edwards*, Tetrahedron Letters, 1964, 3239
172 *D R Taylor*, Chem Rev, 1967, **67**, 317
173 *R C Cookson and N R Rogers*, J C S Perkin I, 1973, 2741
174 *S J Rhoads and N R Raulins*, Org Reactions, 1975, **22**, 1
175 *E J Corey and J I Shulman*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 5522
176 *K Oshima, H Takahashi, H Yamamoto, and H Nozaki*, J Amer Chem. Soc, 1973, **95**, 2693
177 *E J. Corey, H Yamamoto, D K Herron, and K Achiwa*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 6635
178 *E J Corey and D K Herron*, Tetrahedron Letters, 1971, 1641
178а *S Julia, C Huynh, and D Michelot*, Tetrahedron Letters, 1972, 3587
178б *E Hunt and B Lythgoe*, J C S Chem Comm, 1972, 757
178в *А Т Бабаян, А А Григорян, К П Кирамиджан, М Г Инджикян*, Арм хим ж, 1970, **23**, 602
178г *C Huynh S Julia, R Lorne, and D Michelot*, Bull Soc chim France, 1972, 4057
179 *B M Trost and J L Stanton*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 4018
180 *T Nakai, H Shiono, and M Okawara*, Tetrahedron Letters, 1974, 3625
181 *E J Corey, B W Erickson, and R Noyori*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 1724
182 *K Kondo and D Tunemoto*, Tetrahedron Letters, 1975, 1007
183 *E J Corey and P Ulrich*, Tetrahedron Letters, 1975, 3685
184 *S Shatzmiller, P Gygax, D Hall, and A Eschenmoser*, Helv Chim Acta, 1973, **56**, 2961, *P Gygax, T K Das Gupta, and A Eschenmoser*, ibid, 1972, **55**, 2205, *U M Kempe, T K Das Gupta, K Blatt, P Gygax, D Felix, and A Eschenmoser*, ibid 1972, **55**, 2187
185 *H Pommer*, Ger Pat, 1958, 1 025 871 (Chem Abs, 1960, **54**, 9799)
186 *P C Traas, H. Boelens, and H J. Takken*, Rec Trav chim, 1976, **95**, 57
187 *P C Traas, H Boelens, and H J Takken* Tetrahedron Letters, 1976, 2287.
188 *J Ficini and H Normant*, Bull Soc chim France, 1964, 1294.
189 *N Rabjohn*, Org Reactions 1976, **24**, 261
190 *R M Evans*, Quart Rev 1959, **13**, 61
191 *F Krohnke*, Angew Chem Internat Edn, 1963 **2**, 380
192 *M Montavon, H Lindlar, R Marbet, R Ruegg, G Ryser, G Saucy, P Zeller, and O Isler*, Helv Chim Acta, 1957, **40**, 1250
193 *G Cardillo, M Orena, and S Sandri*, J C S Chem Comm, 1976, 190
194 *E J Corey and A P Kozikowski*, Tetrahedron Letters, 1975, 925
195 *G R Malone and A I Meyers*, J Org Chem, 1974, **39**, 623, *A I Meyers, A Nabeya, H W Adickes, J. M Fitzpatrick, G R Malone, and I R Politzer*, J Amer Chem Soc, 1969, **91**, 764
196 *H Taguchi, S Tanaka, H Yamamoto, and H Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1973, 2465
197 *A Hara and M Sekiya*, Chem Pharm Bull (Japan), 1972, **20**, 309
198 *H Newman*, J Org Chem, 1973, **38**, 2254
199 *K B Sharpless, R Г Lauer, and A Y Teranishi*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 6137
200 *C. A Bertelo and J Schwartz*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 262

201. *G. I. Nikishin, M. G Vinogradov, and G. P. Il'ina*, Synthesis, 1972, 376.
202. *M. R. Johnson and B. Rickborn*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 1041.
203. *R. Pummerer, F. Aldebert, F. Graser, and H. Sperber*, Annalen, 1953, **583**, 225.
204. *H. S. Broadbent, G. C. Campbell, W. J. Bartley, and J. H. Johnson*, J. Org. Chem., 1959, **24**, 1847.
205. *J. Wiemann and Le Thi-Thuan*, Bull. Soc. chim. France, 1955, 95.
206. *J. Wiemann*, Bull. Soc. chim. France, 1964, 2545.
207. *J. Wiemann, M. Dedieu, and D. Lelandais*, Fr. Pat., 1968, 1 591 372 (Chem. Abs., 1971, **74**, 70 990).
208. *J. C. Johnston, J. D. Faulkner, L. Mandell, and R. A. Day, Jr.*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2611.
209. *J. E. McMurry and M. P. Fleming*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4708.
210. *R. C. Schulz and H. Harlmann*, Chem. Ber., 1962, **95**, 2735.
211. *H. L. Holmes*, Org. Reactions, 1948, **4**, 60 (*Г. Л. Холмс*, в сб. Орг. реакции, т. 4, пер. с англ., М., Издатинлит, 1951, с. 86).
212. *K. Nützel*, in Houben-Weyl, «Methoden der Organische Chemie», Thieme, Stuttgart, 1973, vol. 13/2a, p. 401.
213. *E. A. Braude*, Prog. Org. Chem., 1955, **3**, 172.
214. *E. D. Bergmann, D. Ginsburg, and R. Pappo*, Org. Reactions, 1959, **10**, 179 (*Э. Д. Бергман, Д. Гинзбург, Р. Паппо*, в сб. Орг. реакции, т. 10, пер. с англ., М., Издатинлит, 1963, с. 181).
215. *H. Marschall, F. Vogel, and P. Weyerstahl*, Tetrahedron Letters, 1976, 175.
216. *A. T. Nielsen*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 2524; *A. F. Thomas and R. Guntz-Dubini*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 2261.
217. *E. A. Braude, B. F. Gofton, G. Lowe, and E. S. Waight*, J. Chem. Soc., 1956, 4054.
218. *G. L. Olson, H.-C. Cheung, K. D. Morgan, R. Borer, and G. Saucy*, Helv. Chim. Acta, 1976, **59**, 567.
219. *E. J. Corey, N. W. Gilman, and B. E. Ganem*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 5616.
220. *A. G. Cook*, «Enamines, Synthesis, Structure and Reactions», Dekker, New York, 1969; *S. F. Dyke*, «Chemistry of Enamines», Cambridge University Press, 1973.
221. *G. B. Payne*, J. Amer. Chem. Soc., 1959, **81**, 4901; J. Org. Chem., 1961, **26**, 250.
222. *P. B. D. de la Mare and R. Bolton*, «Electrophilic Addition to Unsaturated Systems», Elsevier, Amsterdam, 1966 (*П. де ла Мар, Р. Болтон*. Электрофильное присоединение к ненасыщенным системам. пер. с англ., М., Мир, 1968).
223. *A. Berlande*, Bull. Soc. chim. France, 1925, **37** [4], 1385.
224. *S. Hunig and H. Kahanek*, Chem. Ber., 1957, **90**, 238; *G. Opitz and W. Merz*, Annalen, 1962, **652**, 139.
225. *C. H. Jarboe*, in «Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings», ed. R. H. Wiley, Interscience, New York, 1967, chapter 7.
226. *F. I. Luknitskii*, Chem. Rev., 1975, **75**, 259.
227. *C. L. Stevens, E. Farkas, and B. Gillis*, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 2695.
228. *G. R. Malone and A. I. Meyers*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 618.
229. *E. M. Chamberlin, E. Tristram, T. Utne, and J. M. Chemerda*, J. Amer. Chem. Soc., 1957, **79**, 456.
230. *P. Duhamel, L. Duhamel, and J.-Y. Valnot*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 1465.
231. *R. Tiollais, H. Bouget, J. Huet, and A. Le Pennec*, Bull. Soc. chim. France, 1964, 1205.
232. *R. H. Reuss and A. Hassner*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1785.
233. *J. Villieras, C. Bacquet, D. Masure, and J. F. Normant*, J. Organometallic Chem., 1973, **50**, C7.
234. *F. de Reinach-Hirtzbach and T. Durst*, Tetrahedron Letters, 1976, 3677; *A. Jonczyk, K. Banko, and M. Maskosza*, J. Org. Chem., 1974, **40**, 266.

235. *Z. Arnold and J. Žemlička*, Proc. Chem. Soc., 1956, 227; Coll. Czech. Chem. Comm., 1959, **24**, 2385 (Chem. Abs., 1960, **54**, 1274); *Z. Arnold and A. Holy*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1961, **26**, 3059 (Chem. Abs., 1962, **56**, 15 329).
236. *J. M. F. Gagan, A. G. Lane, and D. Lloyd*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 2484.
237. *H. Schelhorn, H. Frischleder, and S. Hauptmann*, Tetrahedron Letters, 1970, 4315.
238. *C. S. Marvel and P. K. Porter*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 377 (*К. С. Марвел, П. К. Портер*, в сб. Синтезы орг. препаратов, т. 1, пер. с англ., М., Издатинлит, 1949, с. 278).
239. *E. J. Corey, J.-L. Gras, and P. Ulrich*, Tetrahedron Letters, 1976, 809.
240. *P. Ballinger, P. B. D de la Mare, G Kohnstam, and B. M. Prestt*, J. Chem. Soc., 1955, 3641.
241. *H. Normant*, Bull. Soc. chim. France, 1959, 459.
242. *C. I. Stassinopoulou and C. Zioudrou*, Tetrahedron, 1972, 28, 1257; *A. Klrrmann, J. Cantacuzene, L. Vio, and M. Martin*, Bull. Soc. chim. France, 1963, 1067.
243. *F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann, and E. Klieger*, Chem. Ber., 1958, 91, 1043.
244. *O. H. Oldenziel and A. M. van Leusen*, Tetrahedron Letters, 1974, 163, 167.
245. *J. J. Riehl and A. Fougerousse*, Bull. Soc. chim. France, 1968, 4083.
246. *J. J. Riehl, J.-M. Lehn, and F. Hemmot*, Bull. Soc. chim. France, 1963, 224.
247. *J. E. Dubois and J.-F. Fort*, Tetrahedron, 1972, **28**, 1653, 1665.
248. *A. I. Meyers, R. Munavu, and J. Durandetta*, Tetrahedron Letters, 1972, 3929.
249. *E. Winterfeldt*, Synthesis, 1975, 617.
250. *J. E. Baldwin*, J. C. S Chem. Comm., 1976, 734.
251. *C. D. Hurd and W. H. Saunders, Jr.*, J. Amer. Chem., Soc., 1952, **74**, 5324.
252. *G. Saucy, R. Borer, and A. Fursl*, Helv. Chim. Acta, 1971, **54**, 2034.
253. *A. S. Perlin*, Methods Carbohydrate Chem., 1962, **1**, 61.
254. *E. Baer, J. M. Grosheintz, and H. O. L. Fischer*, J. Amer. Chem. Soc., 1939, **61**, 2607.
255. *E. J. Witzemann, W. L. Evans, H. Hass, and E. F. Schroeder*, Org. Synth. Coll. Vol. **2**, 1943, 305, 307; *F. P. Pingert*, Org. Synth., 1945, **25**, 1 (*Е. Витцеман, Б. Эванс, Г. Хасс, Е. Шредер*, в сб. Синтезы орг. препаратов, т. 2, пер. с англ., М., Издатинлит, 1949, с. 65 и 163; *Ф. Пингерт*, в сб. Синтезы орг. препаратов. т. 3, пер. с англ., М., Издатинлит, 1952, с. 88).
256. *C. E. Ballou and D. L. MacDonald*, Methods Carbohydrate Chem., 1963, **2**, 289.
257. *M. Calvin*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1962, **1**, 65.
258. *J. R. Knowles, P. F. Leadlay, and S. G. Maister*, Cold Spring Harbour Symposium on Quantitative Biology, 1971, **36**, 157.
259. *A. R. Ronzio and T. D. Waugh*, Org Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 438 (*А. Ронзио, Т. Во*, в сб. Синтезы орг. препаратов, т. 3, пер. с англ., М., Издатинлит, 1952, с. 106).
260. *S. Horite, C. Fujii, and Y. Kosai*, Ger. Pat., 1970, 2 022 567 (Chem. Abs., 1971, **74**, 41 917).
261. *A. J. Fatiadi and W. F. Sager*, Org. Synth., 1962, **42**, 90.
262. *Z. Arnold and F. Sorm*, Coll. Czech. Chem. Comm., 1958, **23**, 452.
263. *C. Reichardt and E.-U. Würthwein*, Chem. Ber., 1974, **107**, 3454.
264. *J. C. Leffingwell*, Chem. Comm., 1970, 357.
265. *M. Chkir and D. Lelandais*, Chem. Comm., 1971, 1369.
266. *J. P. Nagarkatti and K. R. Ashley*, Tetrahedron Letters, 1973, 4599.
267. *A. C. Cope, H. L. Dryden, Jr., and C. F. Howell*, Org. Synth. Coll Vol. 4, 1963, 816.
268. *F. W. Lichtenthaler*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1964, **3**, 211.

5.2. КЕТОНЫ

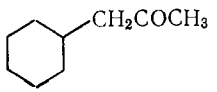
А. ДЖ. УОРИНГ

University of Birmingham

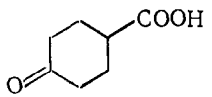
5.2.1. НОМЕНКЛАТУРА И ПРИРОДА СВЯЗЕЙ В КЕТОНАХ

5.2.1.1. Номенклатура

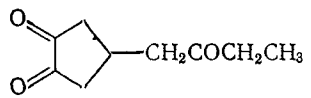
Для названия кетонов рекомендации IUPAC разрешают использовать как заместительную, так и радикало-функциональную системы номенклатуры [1]. В первой из них название ациклического кетона производят, прибавляя суффикс «он» к названию углеводорода, соответствующего главной цепи (в английском языке — опуская концевое «е» перед «он», правило С-312). Так, $CH_3COCH_2CH_3$ — это бутанон-2, а вещество (1) — циклогексилпропанон, или циклогексилацетон (правило С-313.1). По «старшинству» в номенклатуре кетонная группа располагается сразу же вслед за альдегидной (которая также имеет суффикс «он» или «аль») ниже цианидов и производных карбоновых кислот. Кетоны «старше» спиртов и фенолов (правила С-10.1 и С-23). Если в соединении присутствует более старшая группа, для обозначения кетонной группы используется префикс «оксо». Так, (2) является 4-оксоциклогексанкарбоновой кислотой (правило С-316.2). Префикс «оксо» используют также, если в соединении присутствует несколько кетонных групп, но не все они могут быть включены в нормальное название кетона. Например, вещество (3) называют 4-(2-оксобутил)циклопентандионом-1,2 (правила С-12.6 и С-318.1). В литературе по стероидам часто используют префикс «кето». Согласно радикало-функциональной системе (которая в общем случае не является предпочтительной), $CH_3COCH_2CH_3$ называют этилметилкетоном, или метилэтилкетоном, а $CH_3COCH_2CH_2OH$ — 2-гидроксиэтилметилкетоном, или ме-



(1)



(2)



(3)

тил-2-гидроксиэтилкетоном (правило С-0.2); предпочтительным наименованием является 4-гидроксибутанон-2. Названия ацильных или других карбонилсодержащих лигандов, таких как ацетил CH_3CO—, ацетонил CH_3COCH_2 — или ацетонилиден CH_3COCH=, можно использовать в тех случаях, когда их карбонильные группы не единственные в молекуле или же не имеют значения «старших» групп (правило С-318.1). Циклические кетоны называют по заместительной системе [см. выше, соединение (3)].

5.2.1.2. Природа связей в кетонах

В кетонах атом кислорода связан двойной связью с одним углеродным атомом; получающаяся при этом карбонильная группа $>C=O$ соединена с двумя (другими) углеродными атомами. Природа связей в карбонильной группе кетонов RCOR′, по существу, такая же, как в альдегидах RCHO (см. разд. 5.1.1.2). Имеются сводки теплот образования для многих кетонов [2,3]; опубликованы также усовершенствованные методики расчета теплот образования для ациклических кетонов, в предположении аддитивности энергий связей [5].

Длина углерод-кислородной связи в кетонах составляет около 0,120 нм, но она изменяется, если эта связь сопряжена с другими кратными связями или если карбонильная группа связана с сильными электронодонорными или электроноакцепторными группами. Таблицы длин связей, дипольных моментов и потенциалов ионизации даны в работе [3] и в теоретических работах, которые там цитируются. Проведены расчеты по методу МО *ab initio*, в которых найдены распределение зарядов, дипольные моменты [6] и $n \rightarrow \pi^*$-энергии возбуждения [7] для ацетона, некоторых альдегидов и многих других молекул; проведено обсуждение полученных параметров. Квантово-механические расчеты силового поля представляют ценность для конформационного анализа кетонов [8] (они были применены недавно к замещенным декалонам и стероидным кетонам [8]) и для определения многих теплот образования и энергий напряжения [9].

В α,β-непредельных кетонах поляризация понижает прочность



карбонильной связи, вызывает появление положительного заряда величиной от 0,1 до 0,2 электронной единицы на β-углеродном атоме (С-3) и приводит к существованию *s-цис-* и *s-транс*-конформеров, различающихся стереохимией относительно частично двойной связи. В литературе имеются экспериментальные данные по молекулярной геометрии [10, 11] и расчеты конформационного поведения и энергий возбуждения $\pi \rightarrow \pi^*$ для многих α,β-непредельных кетонов и альдегидов [10].

В работах [8] и [12] проведен подробный конформационный анализ циклических кетонов.

5.2.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КЕТОНОВ

5.2.2.1. Главные синтетические направления

Основные методы синтеза приведены здесь с перекрестными ссылками на разделы, где можно найти более детальное описание и ссылки.

1. Озонолиз алкенов: $RR'C{=}CHR'' \rightarrow RR'CO + R''CHO$ (разд. 2.2.3.5 и 5.2.10).

2. Аллильное окисление алкенов или алкинов: $\rangle C{=}C{-}CH_2 \longrightarrow \rangle C{=}C{-}C{=}O$ и $-C{\equiv}C{-}CH_2 \longrightarrow -C{\equiv}C{-}C{=}O$ (разд. 2.2.3.5 и 5.2.13).

3. Гидратация ацетиленов: $RC{\equiv}CH \rightarrow RCOCH_3$ и $RC{\equiv}CR' \rightarrow RCOCH_2R'$ (разд. 2.3.10.4 и 5.2.11.1).

4. Гидролиз геминальных дигалогенидов: $RR'C(Hal)_2 \rightarrow RCOR'$ (разд. 3.3).

5. Окисление вторичных спиртов: $RR'CHOH \rightarrow RCOR'$ (разд. 4.1.1.4, 5.2.10.1 и 5.2.13.1); отрыв гидрида от силиловых эфиров вторичных спиртов.

6. Пинаколиновая перегруппировка 1,2-диолов: $RR'C(OH)C(OH)R''R''' \rightarrow RCOCR'R''R'''$ (разд. 4.1.2.4)

7. Окислительное расщепление 1,2-диолов реагентами, расщепляющими гликоли (разд. 4.1.2.4). Диолы $RCH(OH)C(OH)RR'$ можно получать восстановлением α-кетолов $RCOC(OH)RR'$, образующихся из сложных эфиров RCO_2R'' (разд. 5.2.11.1 и 5.2.14.5).

8. Гидролиз виниловых эфиров: $\rangle C{=}C{-}OR \longrightarrow \rangle CH{-}CO$ (разд. 4.3.8).

9. Перегруппировки оксиранов (эпоксидов) (разд. 4.4.4.2 и 5.2.11.1).

10. Восстановление по Берчу простых эфиров фенолов и гидролиз образующихся виниловых эфиров с образованием циклогексенонов (разд. 4.5.2.2 и 5.2.13.2).

11. Перегруппировка Кляйзена — Коупа аллилвиниловых эфиров в γ,δ-непредельные кетоны (разд. 4.3.6.2).

12. С-Алкилирование и другие реакции фенолов, приводящие к циклогексадиенонам (разд. 4.2.1.3).

13. Ацилирование алкенов по Фриделю — Крафтсу: $RCOCl + \rangle C{=}C\langle \longrightarrow RCOC{-}C{-}Cl$ (разд. 5.2.13); при внутримолекулярной циклизации реакция дает циклоалкеноны (разд. 5.2.13.2 и 5.2.13.3).

14. Синтезы с ацетоуксусным эфиром и другими β-кетоэфирами: $\rangle COC(RR')CO_2R'' \longrightarrow \rangle COC(RR')CO_2^- \longrightarrow \rangle COCHRR'$.

15. Конденсация Кляйзена сложных эфиров в β-кетоэфиры; конденсация Дикмана циклических β-кетоэфиров (разд. 9.5.2.1).

16. Из β-дикетонов или β-кетоальдегидов: общая схема $RCOCH_2COR' \rightarrow RCOC(R''R''')COR' \rightarrow RCOCHR''R''' + R'COCHR''R'''$ (разд. 5.2.10.2).

17. Из β-кетосульфоксидов аналогично предыдущему случаю (разд. 11.7.4).

18. Пиролиз солей карбоновых кислот: $2RCO_2M \rightarrow RCOR$; метод пригоден для превращения солей дикарбоновых кислот в циклические кетоны (разд. 9.1.4.4).

19. Циклизация фосфониевых солей и фосфоранов (гл. 10.2 и 10.4).

20. Карбонилирование триалкилборанов: непрямым путем $\rangle C^{A}{=}C\langle + \rangle C^{B}{=}C\langle \longrightarrow \rangle CH{-}C^{A}{-}CO{-}C^{B}{-}CH\langle$ (разд. 14.3.4.2).

21. Из нитроалканов по реакции Нефа: $RR'CHNO_2 \longrightarrow RR'\bar{C}NO_2 \longrightarrow RCOR'$ (разд. 7.2.3, 8.1.1 и 5.2.12) и восстановительным гидролизом.

22. Гидролиз винилгалогенидов: $\rangle C{=}C{-}Hal \longrightarrow \rangle CH{-}CO$; реакция обычно протекает с трудом, если только галоген не расположен в β-положении к электроноакцепторной группе, как в β-хлорвинилкетонах (разд. 5.2.9).

23. Реакция ацилхлоридов с кадмийорганическими реагентами: $RCOCl + R'_2Cd \longrightarrow R'COR$ (разд. 15.2.5.3). Пригодна для превращения α,β-непредельных ацилхлоридов в α,β-непредельные кетоны [13]. Диалкилпроизводные цинка и реагенты Гриньяра дают менее удовлетворительные результаты (обзор см. [14]).

24. Превращение ацилгалогенидов, карбоновых кислот, алкилцианидов в кетоны с использованием металлорганических реагентов (разд. 5.2.2.2).

25. Путь синтеза через 1,3-дитианы (разд. 5.2.2.2).

26. Путь синтеза через дигидро-1,3-оксазины (разд. 5.2.2.2).

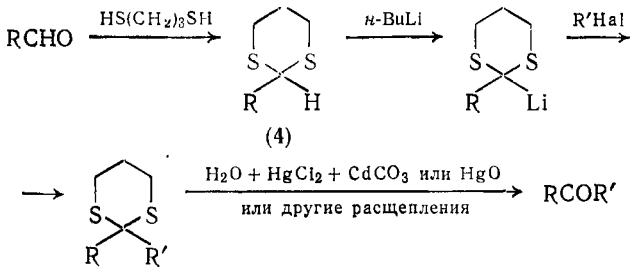
27. Из первичных аминов через имины, например: $RR'CHNH_2 + ArCOCHO \rightarrow RR'CHN{=}CHCOAr \rightarrow RR'C{=}NCH_2COAr \rightarrow RCOR'$. На первой стадии можно использовать другие карбонильные соединения [15].

28. Из сложных эфиров цианогидринов и α-хлорцианидов: применяется для получения циклогексенонов (разд. 5.2.13.2).

29. Присоединение NOCl к (циклическим) олефинам $\rangle C{=}C\langle \longrightarrow -CH(NO)CHCl- \longrightarrow -C(=NOH)CHCl-$; ацетат этого оксимного таутомера превращают в α-хлоркетон и далее в (циклический) кетон восстановительным дехлорированием под действием ацетата хрома(II) [16].

5.2.2.2. Методы получения, для которых не приведены перекрестные ссылки

Кетоны получают [схема (1)] из альдегидов и алкилгалогенидов через 2-алкил-1,3-дитианы (**4**) и их 2-литиевые производные. Кетоны из дитиана регенерируют мягким гидролизом в присутствии хлорида ртути(II) и карбоната кадмия или оксида ртути(II), либо другими способами. Метод представляет особую ценность для получения хиральных кетонов из хиральных альдегидов или алкилгалогенидов, поскольку наблюдается лишь небольшая рацемизация кетонов (через енольные формы) [17—19].



(1)

Многие алкены-1 при обработке ацетатом ртути(II) в водных органических растворителях легко превращаются в метилкетоны (алканоны-2); образующееся ртутьорганическое соединение обрабатывают хлоридом палладия(II) и хлоридом меди(II) или же Li_2PdCl_4. С нетерминальными олефинами метод дает менее однозначные результаты [20].

Важный и общий синтетический путь использует реакцию карбоновых кислот или их производных с металлорганическими реагентами (обзор см. [21]). Кислоты или их литиевые соли реагируют с литийалкилами с образованием стабильного интермедиата (**5**), который разлагается при обработке водой, давая кетон [схема (2)]. Можно использовать многие первичные, вторичные и третичные литийалкилы, -арилы и -алкенилы; выходы обычно высоки, за исключением литийалкенилов. Ненасыщенные кислоты реагируют аналогично, сохраняя положение двойной связи. При использовании избытка литийалкила могут образовываться третичные спирты; должное внимание к методике проведения реакции уменьшает эту опасность [21, 22].

$$R'CO_2H + 2RLi \longrightarrow \underset{(5)}{RR'C(OLi)_2} \xrightarrow{H_2O} RCOR' + 2LiOH \qquad (2)$$

$$RC{\equiv}N + R'Li \longrightarrow \underset{(6)}{RR'C{=}NLi} \xrightarrow{H_2O} RCOR' \qquad (3)$$

Реакция алкилцианидов с литийалкилами (или -арилами) является превосходным способом синтеза кетонов, который исключает образование примесей третичных спиртов [21] {схема (3)}.

Природу R и R′ в (**6**) можно широко варьировать. Например, в работе [23] описано получение ацетиленовых кетонов с удаленной от карбонила тройной связью. Иногда может происходить эпимеризация центра, соседнего с образующейся карбонильной группой [24], однако аксиальный и экваториальный цианоциклогексаны дают соответствующие ацетилциклогексаны стереоспецифически [22].

Диалкилкупраты лития LiR_2Cu обсуждаются в разд. 5.2.8. Реагенты, обладающие такими же свойствами, с точки зрения обсуждаемых целей, получают из реактивов Гриньяра и эквивалентных количеств галогенидов меди(I). Оба типа реагентов гладко взаимодействуют с ацилгалогенидами R′COHal, давая кетоны RCOR′ без нарушения стереохимии (обзор см. [25]). Действие диалкилкупратов лития отличается высокой избирательностью и не затрагивает α-галогены, α,β- и более удаленные двойные связи, а также удаленные галогены, сложноэфирные и цианогруппы; диацилхлориды дают дикетоны [25]. Реакция Гриньяра с участием производных меди особенно ценна для получения сильно затрудненных кетонов, в которых как R, так и R′ могут быть третичными (или более простыми) алкильными группами [26—28]. Некоторые затрудненные эфиры карбоновых кислот регируют с литийалкилами с образованием кетонов, но этот метод не имеет общего применения (см. разд. 9.3.3 и работу [21]). Многие реагенты Гриньяра взаимодействуют с 1 экв уксусного ангидрида при низкой температуре, давая с хорошим выходом метилкетоны [21].

Ацилгалогениды, алкилгалогениды и другие алкилирующие агенты можно превратить в несимметричные или симметричные кетоны по реакции с тетракарбонилферратом(II) натрия (**7**) [29] {схемы (4) и (5)}. Интермедиат (**8**) реагирует с этиленом при 1 атмосфере, давая с высоким выходом алкилэтилкетоны; высшие алкены для этой реакции непригодны [30].

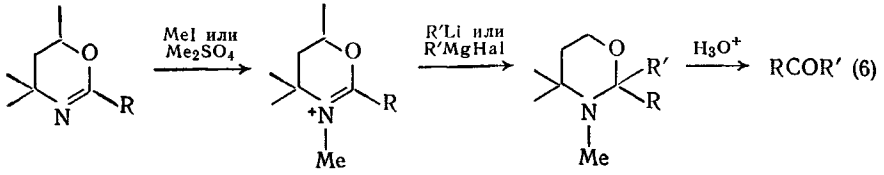
О способах синтеза α-циклопропилкетонов см. работу [31].

$$\underset{(7)}{Na_2Fe(CO)_4} \xrightarrow{\substack{RHal\ или\\ ROSO_2Ar}} \underset{(8)}{RFe(CO)_4^-} \xrightarrow{CH_2{=}CH_2} RCOCH_2CH_3 \qquad (4)$$

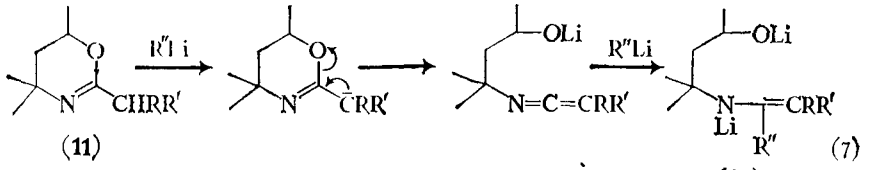
$$\underset{(7)}{Na_2Fe(CO)_4} \xrightarrow[\text{или RCOCl}]{\substack{RHal\ или\\ ROSO_2Ar + CO}} RCOFe(CO)_4^- \xrightarrow{\substack{R'Hal\ или\\ R'OSO_2Ar}} RCOR' \qquad (5)$$

Обширная группа разнообразных синтезов кетонов, предложенных Майерсом, использует в качестве предшественников легко доступные дигидро-1,3-оксазины. 2-Замещенный дигидрооксазин (**9**) дает кетон (**10**) [схема (6)], в котором в качестве R и R′ могут выступать многие алкильные, циклоалкильные и арильные группы, хотя трудно вводить объемистые группы R′ [32]. Эту трудность преодолевают, используя последовательность превращений

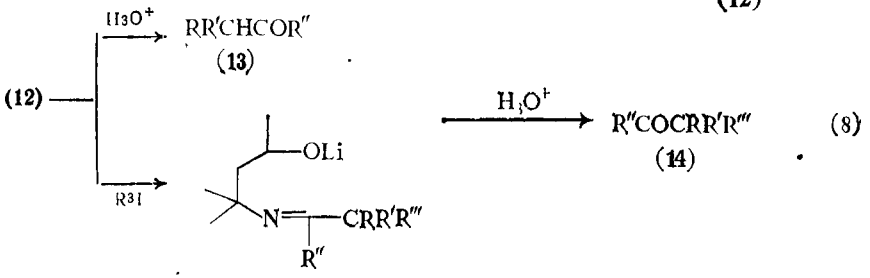
(11) в (13) и (14) [схемы (7) и (8)], которая позволяет эффективно вводить по очереди группы R′, R″ и R‴ и получать затрудненные кетоны. Группы R и R′ могут быть также циклоалкилами [33]. Еще один вариант синтеза [схема (9)] использует 2-алкенилдигидрооксазины (15), что дает кетоны (16) [33, 34]. Ни один из этих синтезов не позволяет вводить кетонную группу в новый цикл. Реагенты Виттига, полученные из хлорметилоксазина (17), взаимодействуют [схема (10)] с альдегидами и кетонами, вклю-

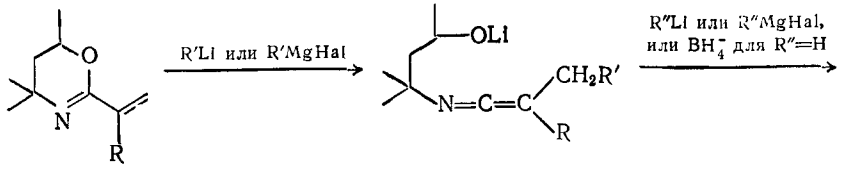


(9) (10)

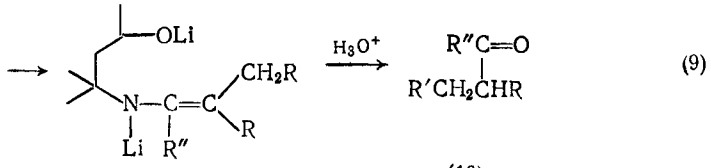


(11) (12)



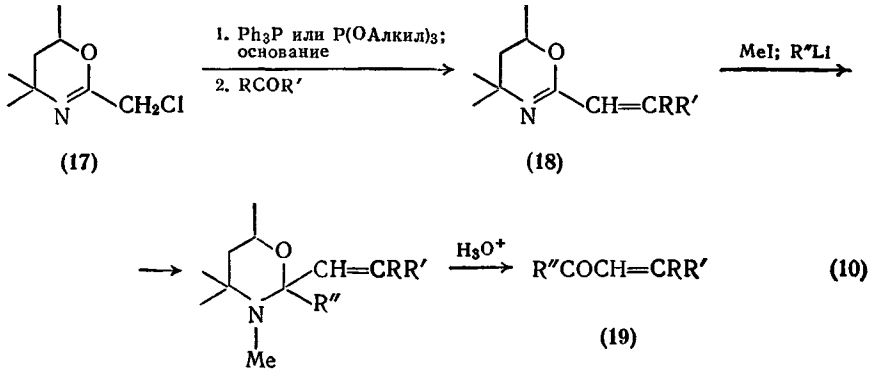


(15)



(16)

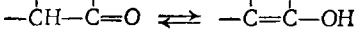
чая циклоалканоны, с образованием (18). Эти последние превращают с помощью реакций, используемых для перевода (9) в (10), в большой набор сопряженных непредельных кетонов (19), включая циклоалкилиденкетоны [35].



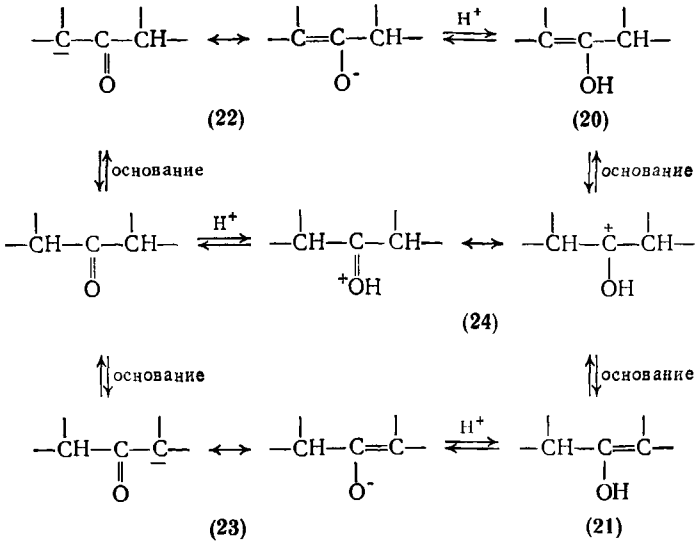
(17) (18) (19)

5.2.3. КЕТО-ЕНОЛЬНАЯ ТАУТОМЕРИЯ

Подробные обзоры по кето-енольной таутомерии см. в работах [36] и [37]. Кетон, имеющий α-водородные атомы, может превращаться [схема (11)] в енольные таутомеры (20) и (21) через енолят-анионы (22) и (23) в присутствии оснований или же через катион (24) в присутствии кислот. Несимметричные кетоны, имеющие α- и α′-водородные атомы, могут давать два енола и два изомерных енолята. Количества енолов, присутствующих в равновесии с простыми алифатическими и алициклическими монокетонами, очень малы (примерно 1 часть на 10^6 для ацетона и циклогексанона в воде при 25 °C), но для дикетонов и других кетонов, в которых енольная двойная связь стабилизована сопряжением с дополнительной ненасыщенной группировкой, эта пропорция возрастает. Метод определения содержания енола зависит от его количества. Титрование бромом в тщательно подобранных условиях может давать удовлетворительные значения при больших и малых содержаниях енола, в то время как спектроскопия — особенно ^1H- и ^{17}O-ядерный магнитный резонанс — используется тогда, когда содержание енола находится в пределах 5—95%. В работах [36] и [37] даны сводки содержания енольной формы. Количество енола сильно зависит от структуры кетона, от размера кольца циклических кетонов и от свойств применяемого растворителя. Для циклических кетонов свободные энергии енолизации

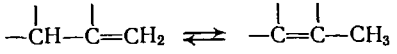


изменяются параллельно различиям в свободной энергии между



(22) (20) (24) (23) (21) (11)

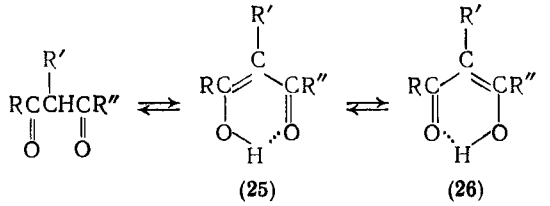
метиленциклоалканами и метилциклоалкенами



причем оба ряда значений отражают одни и те же конформационные изменения. Сделано много попыток связать содержание енольной формы и предпочтительное направление енолизации со структурами ациклических алкилкетонов [36, 37], однако хотя и можно установить некоторые общие правила (см. разд. 5.2.4.2), удовлетворительной количественной или полуколичественной корреляции до сих пор не существует.

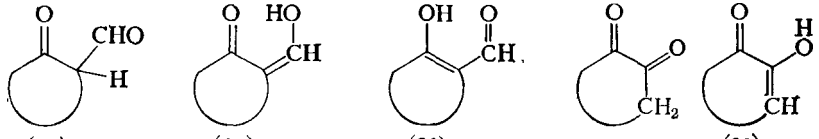
Енольные формы β-дикетонов и β-кетоэфиров являются сопряженными системами, поэтому содержание енола относительно велико. Пентандион-2,4 (ацетилацетон) содержит около 76% енольной формы в газовой фазе и около 80% в чистой жидкости при 25 °С. Ациклические β-дикетоны могут иметь *цис-* или *транс*-конфигурацию [схема (12)] относительно енольной двойной связи, причем *цис*-изомеры (25) и (26) являются хелатами и поэтому они гораздо устойчивее *транс*-изомеров. Несимметричные дикетоны могут иметь два структурно изомерных енола. В работе [37] приведены термодинамические данные для таутомерии многих β-дикетонов и β-кетоэфиров. Процесс енолизации протекает экзотермически в газовой фазе, в неразбавленной жидкости и в растворе. Электроноакцепторные группы R, R′ и R″ увеличивают устойчивость кетоенольной формы по сравнению с дикетонной, тогда как алкильные группы и объемистые группы R′ понижают ее. В интересном исследовании скоростей всех стадий енолизации под

действием основания для ряда 3-алкилпентандионов-2,4 с использованием релаксационных методов показано, что различия в содержании енольной формы зависят почти исключительно от различий в константах скоростей стадии превращения кетона в енолят-анион [39].



(25) (26) (12)

β-Альдегидокетоны (α-формилкетоны) находятся в равновесии с двумя енольными таутомерами. α-Формилциклоалканоны (27), широко используемые в синтезе, существуют главным образом в виде енолов, но преобладать может либо гидроксиметиленкетонная форма (28), либо альтернативная форма (29) (2-формилциклогексенол) [37]. Общее содержание енолов изменяется от приблизительно 75% в ряду циклопентанона и 25% в ряду циклогексанона до интервала от 65% до 20% при переходе от семи- к десятичленным циклическим кетонам.



(27) (28) (29) (30)

Циклоалкандионы-1,3 также таутомерны. В разбавленном растворе в неполярных растворителях значительно преобладает β-дикетонная форма, но в концентрированном растворе кето-енольная форма может приобрести большее значение. Ациклические α-дикетоны енолизуются меньше, чем аналогичные β-дикетоны, однако циклопентандион-1,2 и циклогександион-1,2 существуют в основном или почти исключительно в кето-енольной форме (30) [37].

Большое число енолов ациклических кетонов было получено косвенными путями в виде растворов высокой концентрации. Хотя они неустойчивы и легко превращаются в кетоны, время их существования достаточно велико для химического и спектроскопического изучения. Енол (31) 2,4-диметилпентен-1-она-3 стабилизован за счет сопряжения. Енолы (32) (R = H, D, CH_3 или $COCH_3$), образующиеся из (31) при присоединении воды, метанола или уксусной кислоты, могут быть даже более устойчивыми, вероятно

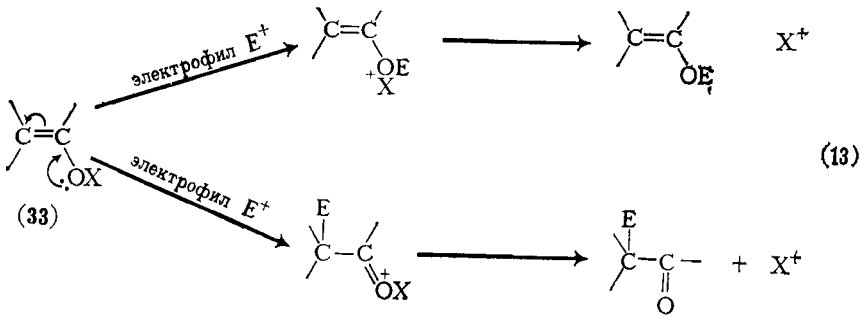
за счет хелатообразования; все они более устойчивы в диполярных апротонных растворителях (диметилсульфоксиде или диметилформамиде), чем в неполярных растворителях [40]. Имеются сообщения [40], а также опровержения [41], касающиеся существования других стабильных енолов.

5.2.4. ХИМИЯ ЕНОЛОВ, ЕНОЛЯТ-ИОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

5.2.4.1. Реакции енолов и енолят-анионов*

Для понимания реакций кетонов, которые протекают через енолы или еноляты [42], необходимо проводить четкое различие между процессами, которые контролируются кинетически и термодинамически. В условиях кинетического контроля два возможные изомерные енола или енолята образуются относительно медленно, но затем быстро и необратимо взаимодействуют с реагентом, давая продукты реакции. Если эта реакция происходит достаточно быстро, то скорость образования продукта равна скорости образования енола или енолята, а соотношение продуктов, образующихся за счет α- и α′-атаки, равно соотношению скоростей енолизации в сторону α- и α′-углеродных атомов. В условиях термодинамического контроля реакция енола или енолята является обратимой, так что с течением времени устанавливается равновесие между продуктами α- и α′-атаки. Можно также добиться установления равновесия между двумя изомерами енола или енолята и затем провести реакцию этой смеси в условиях кинетического контроля. Соотношения изомерных продуктов, образующихся при этих различных путях реакции, могут различаться очень сильно. Прямое галогенирование кетонов в кислом растворе служит прекрасным примером кинетического контроля, при котором галоген быстро атакует смесь енолов по мере ее образования (см. разд. 5.2.6). Это же справедливо и для α- и α′-дейтерирования кетонов в кислых дейтерированных растворителях; анализ смеси дейтерированных кетонов с помощью спектроскопии ^{1}H-ЯМР является удобным и точным. Количественный анализ смесей енолят-анионов проводят, обрабатывая их избытком раствора дейтероуксусной кислоты (дающей α-дейтерокетоны) [43], уксусного ангидрида (дающего енолацетаты [43, 44]) или триметилсилилхлорида (дающего триметилсилиловые эфиры енолов) [45, 46]. Енолы или еноляты могут реагировать {схема (13)} с электрофилами как по кислородному, так и по α-углеродному атому [см. (33)]. Они являются типичными амбидентными нуклеофилами; обзор факторов, влияющих на соотношение C- и O-реакционной способности, содержится в работах [36] и [47]. Алкилирующие агенты дают простые эфиры енолов и

* См. [36, 42].



(13)

α-алкилкетоны (разд. 5.2.5), ацилирующие агенты дают сложные эфиры енолов и α-ацилкетоны (β-дикетоны) (разд. 5.2.10.2), альдегиды и кетоны дают альдольную реакцию (разд. 5.2.7), галогены дают α-галогенкетоны (разд. 5.2.6), а α,β-непредельные кетоны и аналогичные соединения вступают в реакцию присоединения Михаэля (разд. 5.2.8).

При получении енольных производных кетон часто обрабатывают реагентом в присутствии основания или кислоты, так что реакция протекает в условиях низких концентраций енолята или енола. Сравнительно недавно были разработаны методы полного превращения кетона в его енолят-анион (анионы); эти методы позволяют добиться большей региоселективности в отношении двух сторон несимметрично замещенной карбонильной группы. При медленном прибавлении кетона к избытку сильного основания в апротонном растворителе происходит образование енолятов в условиях кинетического контроля. Если присутствует небольшой избыток неионизованного кетона, α- и α′-енолят-анионы могут превращаться друг в друга через кетон с образованием их равновесной смеси. Это происходит в случае, когда основание медленно прибавляют к кетону, или если другие доноры протона (например, растворитель) имеют кислотность, сравнимую с кислотностью кетона. Скорость достижения равновесия изменяется в зависимости от примененного катиона металла; она особенно низка для литиевых енолятов, которые поэтому рекомендуются для предотвращения перехода енолятов друг в друга [44]. Основаниями, пригодными для получения енолятов, являются диизопропиламид лития, диэтиламид лития, пиперидид лития, бистриметилсилиламид натрия, изопропилциклогексиламид лития, гидриды или трифенилметиды калия, натрия или лития, а также амиды натрия и калия. Их часто используют в 1,2-диметоксиэтане, тетрагидрофуране или диэтиловом эфире (который медленно разлагается), а амидные основания — в жидком аммиаке или исходном амине. Натриевое производное диметилсульфоксида применяют в этом растворителе. Все эти основания много сильнее, чем алкоголяты щелочных металлов; последние дают лишь небольшие равновесные концентрации енолят-анионов, которые могут поэтому вступать

в конкурирующую альдольную конденсацию с неионизованным кетоном. Чтобы убедиться в полноте образования енолятов, можно использовать в качестве индикатора небольшое количестве трифенилметана в диметоксиэтане и ТГФ; если применяются диалкиламиды лития в этих растворителях или в диэтиловом эфире, то индикаторами служат 2,2′-бипиридил или 1,10-фенантролин [36, 48].

5.2.4.2. Региоселективность реакций

Скорости енолизации, катализируемой кислотами, изучались при галогенировании, дейтерировании или при рацемизации хирального α-углеродного атома в оптически активных кетонах [36, 49—51]. Введение алкильных групп к α-углеродному атому понижает скорость енолизации в этом направлении и таким же образом влияет на енолизацию в сторону α′-углеродного атома. Метил-*н*-алкилкетоны и α-алкилциклоалканоны обычно дают более устойчивый наиболее замещенный енол быстрее, чем альтернативный изомер. Метил-*втор*-алкилкетоны образуют менее устойчивый наименее замещенный енол быстрее, вероятно за счет пространственных эффектов на стадии депротонирования. Однако различия в скоростях малы, и было установлено, что нельзя вывести общего правила для предсказания продпочтительного направления енолизации [51]. Скорости образования енолят-анионов изменяются в зависимости от структуры кетона, природы растворителя, а также силы и величины молекулы основания. Этот последний фактор позволяет затрудненным диалкиламидам лития проявлять свою высокую избирательность при предпочтительном образовании менее замещенного и наименее устойчивого енолята из несимметричных алкилзамещенных кетонов. Введение α-алкильной группы обычно понижает скорость образования енолята при этом центре [43, 49, 50, 52]. Устойчивость часто определяют для енолятов лития, но замена на катионы натрия и калия увеличивает устойчивость менее замещенных енолят-ионов. Состав равновесной смеси изомерных енолятов также очень сильно зависит от растворителя. Тетразамещенные двойные связи енолятов из *втор*-алкилкетонов, по-видимому, сильно дестабилизованы. Многие полезные данные можно найти в работах [36, 43, 44, 52]. Были получены родственные ряды енолятов лития, натрия, цинка, магния и α-иодмеркуркетоны и исследованы их спектры, структуры в растворе и ацетилирование [53].

Литиевые еноляты кетонов можно получать региоспецифически по реакции соответствующего енолацетата или силилового эфира енола с метиллитием (два и один моль-эквивалент соответственно) [45, 46, 48]. Побочными продуктами являются *трет*-бутилат лития или тетраметилсилан. Рекомендуемый путь к более высоко замещенным производным енолов использует равновесные условия, иногда с избирательным гидролизом нежелательного минорного изомера. Обработка кинетически контролируемой смеси енолятов,

образующейся при действии затрудненного сильного основания на кетон, дает смесь енольных производных, в которой преобладает менее замещенный изомер. Для очистки изомеров часто необходима эффективная перегонка или газо-жидкостная хроматография [48].

5.2.4.3. Получение сложных эфиров енолов прямым ацилированием

Многие ацетаты енолов получают нагреванием кетона с уксусным ангидридом или изопропенилацетатом в присутствии небольших количеств хлорной, серной или *п*-толуолсульфоновой кислот, катализирующих енолизацию. Образующиеся одновременно уксусную кислоту или ацетон можно отгонять и тем способствовать полноте протекания реакции. Можно использовать растворители, такие как бензол или тетрахлорид углерода. Изомерные енолацетаты несимметрично замещенных кетонов уравновешиваются при продолжительном нагревании с небольшим количеством *п*-толуолсульфокислоты [44]. Многочисленные примеры и условия реакции приведены в работах [43, 44, 48, 54 и 56]. Изомеры, имеющие большее число алкильных заместителей при енольной двойной связи, являются более устойчивыми по сравнению с менее замещенными изомерами, причем эти различия проявляются сильнее, чем в случае енолят-анионов и простых эфиров енолов [43]. Избирательная реакционная способность кетонных групп в стероидах и направления образования енолацетатов обсуждаются в работах [54] и [56]. Детальное изучение реагентов и условий, необходимых для проведения кинетически или термодинамически контролируемых реакций различных алкилированных 3-кето- и Δ^4-3-кетостероидов, см. в [57, 58].

5.2.4.4. Получение триметилсилиловых эфиров енолов прямой реакцией

Обзор по химии силиловых эфиров енолов см. в [59]. Кетон нагревают с избытком триметилсилилхлорида и триэтиламином или 1,4-диазабицикло[2.2.2]октаном в ДМФ [45]. Это равновесные условия; равновесие обычно устанавливается приблизительно за 20 ч. Состав смесей качественно аналогичен смесям енолацетатов, но с меньшим соотношением главного и минорного изомеров. Многочисленные примеры получения и анализа равновесных смесей приведены в [45] и [46].

5.2.4.5. Сложные эфиры и силиловые эфиры енолов из предварительно полученных енолят-анионов

Из оснований, служащих для получения енолят-анионов в условиях кинетического контроля, чаще всего применяется затрудненный диизопропиламид лития, обладающий хорошей

региоспецифичностью. Алкилметилкетоны, например, могут образовывать терминальный енолят [$RC(\bar{O})=CH_2$] с избирательностью, превышающей 95% [61]. Пригоден также бистриметилсилиламид натрия [62]. Гидрид натрия в 1,2-диметоксиэтане [46] часто применяют для кетонов, не способных легко вступать в альдольную конденсацию [63], однако гидрид калия в этих случаях предпочтительнее [64]. Диэтиламид лития является дешевым и легко получаемым реагентом [65], однако он слишком быстро реагирует с триметилсилилхлоридом [45]. Обработка смеси изомерных енолятов уксусным ангидридом [43] или триметилсилилхлоридом [45, 46] дает одинаковое соотношение продуктов [46], хотя считается, что енолацетатная методика приводит к некоторому переопределению более замещенного енолята [43]. Триметилсилиловые эфиры очень быстро гидролизуются, особенно кислотой, однако *трет*-бутилдиметилсилиловые эфиры енолов более устойчивы. Уравновешивание изомерных силиловых эфиров достигается при продолжительном нагревании со следами *п*-толуолсульфокислоты в тетрахлориде углерода [46] или с хлоридом триэтиламмония в ДМФ [45]. Об альтернативных региоспецифических путях получения триметилсилиловых эфиров см. [59, 66].

Следует заметить, что енолаты щелочных металлов, полученные из монокетонов, ацилируются избытком уксусного ангидрида, хлорангидридами кислот или кетенами в апротонных растворителях с образованием сложных эфиров енолов в качестве кинетических продуктов [43]. Использование менее полярных растворителей, хлорангидридов кислот вместо ангидридов и енолятов магния приводит к возрастанию степени ацилирования α-углеродного атома с образованием β-дикетонов [53]. Считается, что чистое С-ацилирование, обнаруженное при взаимодействии енолятов с 0,5 моль-экв. ацилгалогенидов [61], происходит в результате атаки избытка енолята на первоначально образующийся сложный эфир енола.

5.2.4.6. Образование простых эфиров енолов*

Кетон можно обрабатывать 2,2-диметоксипропаном в присутствии этанола (для получения этиловых эфиров) или в присутствии метанола, а также без добавления спирта (для метиловых эфиров), обычно в растворе ДМФ. Применяются также триэтил- или триметилортоформиат, без растворителя или же в этаноле и/или диоксане или ТГФ вместе с каталитическими количествами *п*-толуолсульфоновой или серной кислоты [67]. Бензиловый и другие спирты с *п*-толуолсульфокислотой в бензоле дают бензиловые или алкиловые эфиры енолов; последние два метода позволяют получать с хорошими выходами моноенольные простые эфиры из 1,3-дикетонов [68, 69]. Реакция обратима и приводит к равновесным смесям изомерных эфиров енолов; побочные продукты можно отгонять по мере их образования и тем самым смещать равновесие. При атаке спирта на протонированный кетон или в результате трансацетализации под действием реагентов типа ди- или триалкоксиалканов образуется полуацеталь, а затем отщепляется вода. С другой стороны, кетон можно вначале превратить в ацеталь (например, действием триалкилортоформиата в спирте с *п*-толуолсульфокислотой или газообразным HCl в качестве катализатора) [67]. Ацеталь затем пиролизуют при 190—215 °С, или перегоняют, или кипятят в ксилоле с добавлением или без кислотного катализатора, такого как монозамещенный фосфат аммония [43, 70], для отщепления 1 моль спирта. Эти методики отличаются от способов получения енольных производных, упоминавшихся выше, поскольку они не включают образование енола. Енолят-ионы можно алкилировать алкилгалогенидами, которые дают главным образом продукты С-алкилирования (см. разд. 5.2.5), однако применение растворителей, способствующих диссоциации, таких как ДМСО [71], или алкилирование более реакционноспособными диалкилсульфатами или ионами триалкилоксония дает значительные количества (до 70%) простых эфиров енолов [72]. Состав равновесных смесей простых эфиров енолов, полученных из несимметричных кетонов, сильно отличается от такового для соответствующих енолацетатов в сторону равных вкладов более и менее замещенных изомеров [43, 70, 73]. Простые эфиры енолов очень легко гидролизуются в кислых средах.

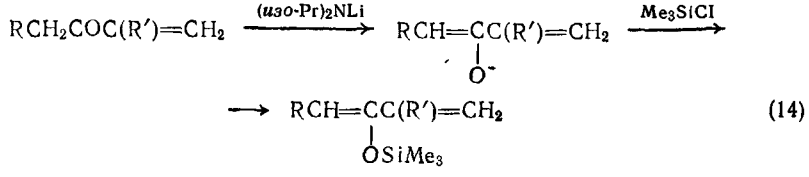
* См. [54, 56].

5.2.4.7. Еноляты, енолы и енольные производные из α,β-непредельных кетонов

Циклогексен-2-оны и другие α,β-непредельные кетоны при обработке сильными основаниями в условиях равновесной реакции теряют γ-протон с образованием 1,3-диенолят-аниона [74, 75] Так, стероидные Δ^4-3-кетоны дают $\Delta^{3,5}$-диенолят-анионы [56], реакция которых с триметилсилилхлоридом и триэтиламином в ДМФ приводит к триметилсилиловым эфирам $\Delta^{3,5}$-диенолов [76, 77]. В отсутствие γ-протона (как в алкилвинилкетонах) образуется енолят в α′-положении и получаются силиловые эфиры типа **(34)** [77,78] {схемы (14) и (15)}. Образование енолят-аниона в условиях кинетического контроля с применением диалкиламидов лития приводит преимущественно или исключительно к α′-енолятам из циклических и ациклических енонов [56, 74, 79]. Так, многие циклогексен-2-оны дают 2,6-диеноляты и далее 1-триметилсилилоксидиены-2,6 **(35)** [схема (15)]. Стероидные Δ^4-3-кетоны образуют $\Delta^{2,4}$-диеноляты и силиловые эфиры соответствующих диенолов [77].

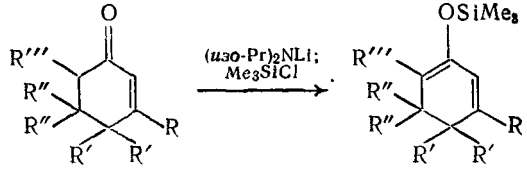
Протонирование 1,3-диенолят-аниона, вероятно, происходит по кислороду с образованием 1,3-диенола, который таутомеризуется в β,γ-ненасыщенный ен-3-он-1 за счет протонирования по

α-углеродному атому. Протонирование действием уксусной кислоты часто позволяет выделить такой несопряженный изомер, и методика в целом заключается в изомеризации α,β- в β,γ-непредельные кетоны [36, 56]. Более сильные кислоты приводят к образованию термодинамически контролируемой смеси α,β- и β,γ-непредельных кетонов (см. ниже). При катализируемой кислотами енолизации Δ^4-3-кетостероидов образование более устойчивого $\Delta^{3,5}$-диенола происходит быстрее, чем $\Delta^{2,4}$-диенола [56]. Образование ацетатов и простых эфиров енолов в условиях равновесия дает ацетаты и эфиры $\Delta^{3,5}$-диенолов [54, 56, 58].



(14)

(34)

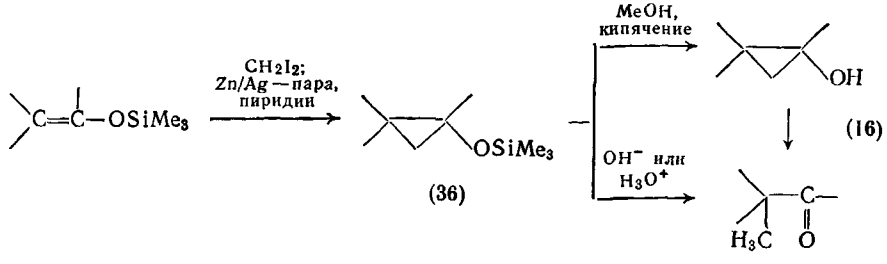


(15)

(35)

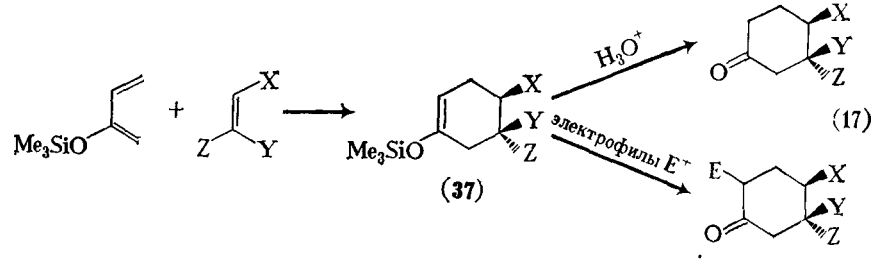
5.2.4.8. Синтетическое использование енольных производных

Обзоры см. [36, 42, 56, 59]. Главное синтетическое использование енолацетатов и силиловых эфиров енолов состоит в их региоспецифическом превращении в енолят-анионы, которые могут затем реагировать далее. Енольные производные можно также непосредственно превратить действием электрофильных реагентов [см. (33) на схеме (13)] во многие α-замещенные кетоны, включая α-галогенкетоны (см. разд. 5.2.6.4), β-гидроксикетоны (альдоли, см. разд. 5.2.7.1), α-ацетоксикетоны и α-кетолы (см. разд. 5.2.11.1), 1,4-дикетоны (см. разд. 5.2.10.3), β-аминоспирты (см. разд. 5.2.17.3) и основания Манниха (см. разд. 5.2.7.2), а также использовать в новых методиках аннелирования (см. разд. 5.2.9) и для получения β-дикетонов (см. разд. 5.2.10.2). Обработка силиловых эфиров енолов модифицированным реагентом Симмонса — Смита [схема (16)] дает силиловые эфиры циклопропанолов (36). Их гидролиз приводит к свободным циклопропанолам, а при мягкой перегруппировке региоспецифически образуются α-метилкетоны [76]. Применение этой реакции к силиловым эфирам (35), полученным из циклогексен-2-онов [см. схему (15)], включает циклопропанирование более нуклеофильной группы силилового эфира енола и позволяет, следовательно, вводить метильную группу к С-6. Поскольку Δ^4-3-кетостероиды можно превратить в силиловые эфиры как $\Delta^{2,4}$, так и $\Delta^{3,5}$-диенолов, метод может давать 2α-метил- или же 4-метил-Δ^4-3-кетон [77]. Второе циклопропанирование силиловых эфиров диенолов с последующим аналогичным расщеплением цикла дает различные α-циклопропилкетоны [80]. Силиловые эфиры диенолов (34), производные α-ацилциклоалкенов или ациклических α,β-енонов, дают циклопропанольные эфиры, которые могут принимать цисоидную конформацию, необходимую для легкой изомеризации под действием кислоты в циклобутаноны и для термической перегруппировки в енольные силиловые эфиры циклопентанонов. Обе реакции ценны в синтетическом аспекте [77]. Силиловые эфиры цисоидных диенолов, например (34) и (35), выступают как диены в реакциях Дильса — Альдера и образуют аддукты (37), которые можно гидролизовать в циклогексаноны [75, 78, 81] или региоспецифически превратить [78] в α-замещенные циклогексаноны [схема (17) и разд. 5.2.5].



(16)

(36)



(17)

(37)

5.2.4.9. Другие пути получения енолят-анионов

Центральное положение енолятов в химии кетонов нашло отражение в многочисленных косвенных методах их получения. Они обсуждаются в разделах 5.2.5, 5.2.7.1, 5.2.8, 5.2.9, 5.2.10, 5.2.11 и 5.2.14.

5.2.4.10. Спектроскопические данные для енольных производных

Спектры енольных производных описаны в следующих работах: енолацетаты, ИК и ^{1}H-ЯМР [43, 82], ^{1}H-ЯМР [83], ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР [84], ^{13}C-ЯМР [85]; силиловые эфиры енолов, ИК и ^{1}H-ЯМР [45, 46, 86], ^{13}C-ЯМР [85]; простые эфиры енолов, ИК и ^{1}H-ЯМР [43, 70], ^{1}H-ЯМР [73], ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР [84]; енолаты металлов, ^{1}H-ЯМР [53, 86], ^{13}C-ЯМР [85, 87].

5.2.4.11. Равновесие между α,β- и β,γ-непредельными кетонами

Обычно находят, что сопряженные α,β-непредельные кетоны, не имеющие γ-алкильного заместителя, более устойчивы, чем их β,γ-непредельные изомеры. γ-Алкильная группа способствует стабилизации последнего изомера, вероятно путем стабилизации двойной связи, а α-алкильная группа стабилизует сопряженный изомер [88]. В циклогексенонах увеличение размера заместителя в положении 4 от водорода к алкильным группам изменяет состав равновесной смеси от приблизительно 100% α,β-непредельного изомера для незамещенного соединения до 50% каждого изомера в случае 4-*трет*-бутилпроизводного [89]. Вклад β,γ-непредельного изомера становится более значительным в циклах большего размера (27%, 80% и 99,7% в циклогептеноне, циклооктеноне и циклононеноне) [90]. Изомеризация может легко происходить в присутствии кислот или оснований и даже при хранении (предположительно за счет следов катализаторов енолизации). В первом случае α,β-непредельный изомер енолизуется, теряя γ-протон, тогда как β,γ-изомер теряет α-протон, что приводит к обычному 1,3-диенолу. Проведены кинетические исследования на ациклических кетонах, циклогексенонах и циклопентенонах. Изомеризация под действием оснований включает образование аналогичного диенолят-аниона [91]. Подобные изомеризации вызываются и первичными аминами и проходят через имин кетона и диенаминный таутомер [92].

5.2.5. АЛКИЛИРОВАНИЕ КЕТОНОВ ПО α-УГЛЕРОДНОМУ АТОМУ

5.2.5.1. Прямое α-алкилирование монокетонов

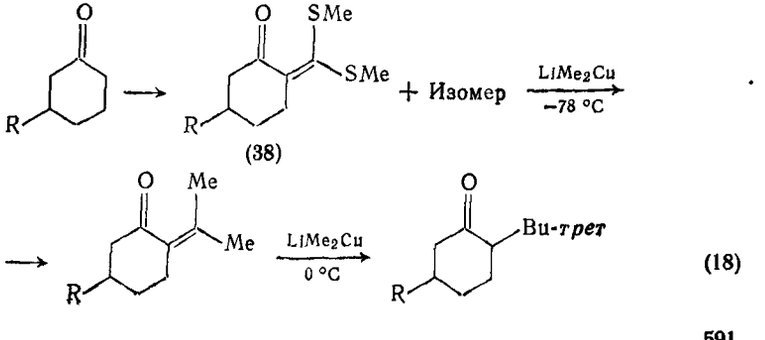
Для этого обычно используют реакцию алкилгалогенида или алкилсульфоната (или другого алкилирующего агента) с енолят-анионом, образующимся при действии сильного основания (см. разд. 5.2.4; обзор см. [36]). Метод дает удовлетворительные результаты с кетонами, которые могут енолизоваться только в одном направлении. О моно- и диалкилировании С-2 в тетралонах-1 см. [93]. Дополнительная активация α-метиленовой группы в кетоне, как в β-дикетонах и β-кетоэфирах (см. разд. 5.2.10 и 9.5.2), улучшает этот способ. Как правило, имеются и существенные проблемы. Часто происходит ди- и полиалкилирование даже при применении только одного эквивалента основания и алкилирующего агента. Енолят-анион может также вступать в альдольную конденсацию с исходным кетоном или с продуктами его алкилирования. Из несимметричных кетонов могут образоваться два изомерных енолят-иона, что приводит к изомерным продуктам. В равновесных условиях образуется главным образом более высокозамещенный енолят (исключение представляют ациклические кетоны типа $R_2CHCOCH_2R$), который алкилируется приблизительно в 1,7—10 раз быстрее, чем менее алкилированный изомер [43, 48, 94]. Это может способствовать введению алкильной группы к более алкилированному α-углеродному атому, но проблемы, связанные с ди- и полиалкилированием и самоконденсацией кетона, обычно сохраняются [43, 48]. Нуклеофильность изомерных енолятов и влияние изменения природы катиона, растворителя и алкилирующих агентов на скорость реакции и соотношение продуктов С- и О-алкилирования часто были предметом обсуждения. Все эти факторы могут изменять соотношение изомерных продуктов алкилирования, получаемых из несимметричных кетонов [36, 43, 48, 71, 95]. Скорости алкилирования сильно зависят от растворителя; в одном из примеров относительные скорости в диэтиловом эфире, 1,2-диметоксиэтане (глиме), ди-2-метоксиэтиловом эфире (диглиме) и ДМСО составили $1 : 10^2 : 10^3 : 10^6$ соответственно, однако последний растворитель и гексаметилфосфотриамид (ГМФТ) во многих случаях способствуют О-алкилированию с образованием эфиров енолов. Природа катиона металла, по-видимому, в ряде случаев не влияет на соотношение С/О-алкилирования [71], но зато определяет равновесный состав смеси изомерных енолят-анионов [43]. Уходящая группа алкилирующего реагента важна для определения соотношения С/О-алкилирования и скорости реакции: иодид реагирует лучше, чем бромид, который в свою очередь лучше хлорида, сульфата или тозилата с точки зрения обеспечения высокой степени С-алкилирования и большей скорости процесса [71, 95].

Енолацетаты или триметилсилиловые эфиры енолов (разд. 5.2.4) региоспецифически реагируют с метиллитием, давая соответствующие енолят-анионы, которые можно затем алкилировать [48, 96]. Желательно использовать высокие концентрации реагентов, особенно алкилирующего агента, и полярный апротонный растворитель (предпочтительно 1,2-диметоксиэтан, но иногда ГМФТ), чтобы обеспечить быстрое алкилирование. Короткое время реакции уменьшает вероятность уравновешивания енолят-аниона с кетонными продуктами [48]. Енолацетат реагирует с двумя эквивалентами метиллития с образованием в качестве побочного соединения *трет*-бутилата лития, который может депротонировать продукт моноалкилирования и способствовать диалкилированию. Эта опасность устраняется при применении триметилсилиловых

эфиров енолов, однако они получаются менее региоспецифически и труднее поддаются очистке. Предложенные недавно енолаты четвертичного аммония, получаемые расщеплением связи O—Si триметилсилилового эфира енола действием фторида бензилтриметиламмония, дают хорошие результаты даже с относительно нереакционноспособными *н*-бутилгалогенидами [97].

Енолят-анионы можно получать региоспецифически из α-галогенкетонов многочисленными способами. Обработка α-бромкетонов цинком в смеси бензол — ДМСО 10 : 1 дает анионы, которые удовлетворительно алкилируются реакционноспособными галогенидами (например, метилиодидом или аллилгалогенидами), но не реагируют с менее активными этил- или *н*-гексилгалогенидами [98]. Бромкетоны можно обрабатывать триалкилборанами и *трет*-бутилатом калия в ТГФ и получать хорошие результаты, но эта реакция неэффективна в отношении использования алкильных групп борана и чувствительна к пространственным эффектам [99]. *В-алкил-9-борабицикло[3.3.1]нонана и* пространственно затрудненного основания (2,6-ди-*трет*-бутилфенолята калия) позволяет с хорошим выходом вводить такие затрудненные группы, как циклоалкильную, *втор*-бутильную и изобутильную [100]. Винильные фосфонаты, фосфинаты и фосфаты региоспецифически образуются из α-галогенкетонов и фосфорных нуклеофилов. Обработка литийалкилами или реагентами Гриньяра приводит к солям енолятов, которые можно алкилировать; метилирование и бензилирование протекают удовлетворительно, однако более медленное *н*-бутилирование приводит к потере региоспецифичности [101]. Реакция α-бромкетонов с диметилкупратом лития дает енолят-анион, который в ряде случаев может с высоким выходом метилироваться по α-углеродному атому [102] (обзор см. [25]). Распространение этой реакции на диизопропил- и диизобутилкупраты лития позволило вводить эти вторичные алкильные группы, хотя и с меньшими выходами [103]. Некоторые стероидные α-бромкетоны при действии диметилкупрата лития подвергаются не метилированию, а восстановительному дебромированию [104]. Один α-бром-α,β-непредельный кетон был превращен этим способом в α-*метил-енон* [105]. Вариантом этой реакции является α,α′-диалкилирование симметричных α,α′-дибромкетонов. Считают, что действие диалкилкупратов лития или смешанных купратных реагентов приводит к образованию α′-бром-α-енолят-аниона, который элиминирует бромид-ион, как при перегруппировке Фаворского, давая циклопропанон. Последний раскрывается купратным реагентом с образованием α-алкил-α′-енолята или α′-алкил-α-енолята, которые могут метилироваться [102, 103], этилироваться или изопропилироваться [103], протонироваться или дейтерироваться [102], давая α,α′-дизамещенные продукты. Может получаться также некоторое количество α,α-дизамещенного продукта, однако удается ввести только одну *трет*-бутильную группу из купратного реагента [103].

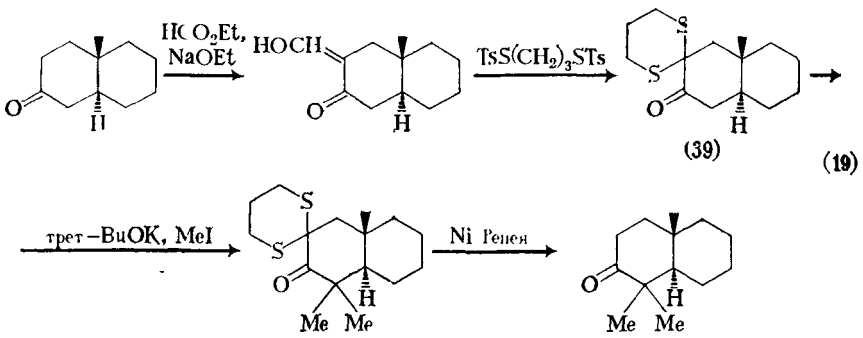
Алкилирование может быть направлено на одну из α-метиленовых групп кетона (см. обзоры [42, 56]). Вначале вводят формильную (гидроксиметиленовую) группу с помощью конденсации Кляйзена; об ориентации см. разд. 5.2.10.2. Образующееся β-дикарбонильное соединение алкилируют действием алкилгалогенида и основания (наиболее пригоден карбонат калия в ацетоне) и полученный α-алкил-α-формилкетон деформилируют разбавленной щелочью. Этот метод очень широко применялся в синтезе стероидов [106] и более простых систем, включая циклогексен-2-оны (которые подвергаются 6-алкилированию) [108], хотя O-алкилирование также наблюдается в некоторой степени. Аналогичные результаты были получены с α-этоксалильными (этоксиоксалильными) производными, образующимися при конденсации кетона с этилоксалатом [57], и с этоксикарбонильными производными (из этилкарбоната) [36] (см. разд. 5.2.10.2). Лучшие результаты получаются при превращении α-гидроксиметиленовой группы в α-*н*-бутилтиометиленовую группу катализируемой кислотой реакцией с *н*-бутантиолом или другими методами [109]. Эту группу можно восстановить литием или натрием в аммиаке в α-метиленолят-анион, который далее алкилируют, превращая в α-алкил-α-метилкетон, или же обрабатывают водой или оксидом дейтерия с образованием α-метил-α-протио- [109] или -дейтериокетона [110]. Прямое восстановление *н*-бутилтиометиленовой группы никелем Ренея дает α-метилкетон [109, 111]. Присоединение диметилкупрата лития к *н*-бутилтиометиленкетону приводит к α-изопропиленолят-аниону, который можно алкилировать в диметоксиэтане различными алкилгалогенидами, что дает с прекрасными выходами α-алкил-α-изопропилкетоны [112]. Этот метод, очевидно, является наилучшим для симметричных или α,α′,α′-тризамещенных кетонов, которые могут давать только одно гидроксиметиленовое производное. Родственный полезный способ введения α-алкилиденовой или третичной алкильной группы использует реакцию с диметилкупратом лития при —78 или 0 °C [схема (18)] соответственно дитиоацеталей α-кетокетенов (38). Последние получают взаимодействием кетона с дисульфидом углерода в присутствии затрудненного основания с последующей обработкой алкилгалогенидом [113].



(18)

Новый многообещающий способ гладкого алкилирования наименее алкилированного α-углеродного атома использует N,N-диметилгидразоны (ДМГ) кетонов (или альдегидов). Кинетически контролируемое образование аниона под действием диизопропиламида лития (иногда — под действием бутиллития) происходит при наименее алкилированном α-углеродном атоме и приводит к однозначному α-алкилированию. Мягкое периодатное расщепление при pH 7 и 25 °C дает α-алкилированный кетон [114]. Описаны многочисленные другие пути использования α-литиевых производных ДМГ (см. разд. 5.2.5.3, 5.2.7.1, 5.2.9 и 5.2.10.3). Об успешных способах алкилирования енаминов и анионов N-алкилиминов, производных кетонов, см. разд. 6.2.1 и 8.1.2. Реакция диэтиламида лития в количестве, несколько превышающем 1 моль, с циклогексилиминами алифатических метилкетонов позволяет проводить гладкое алкилирование исключительно метильной группы; использование 2 моль основания приводит к образованию из циклогексилимина ацетона 1,3-бислитиевого производного, которое при алкилировании дает симметричные диалкилкетоны [65].

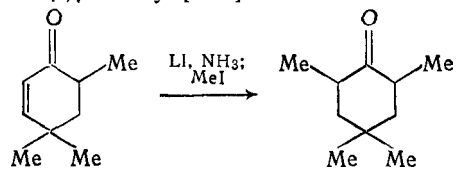
Алкилирование можно направить на более высоко замещенный α-углеродный атом кетона или в α-положение, не занимаемое гидроксиметиленовой группой, используя различные методы. Чаще всего применяют *н*-бутилтиометиленовую группировку для того, чтобы блокировать одну из α-метиленовых групп; такая защитная группировка достаточно устойчива, чтобы выдержать кратковременную обработку сильным основанием и последующее алкилирование, при котором вводится α′-алкильная группа, но легко удаляется кислотным гидролизом или водной щелочью в кипящем диэтиленгликоле [109]. α-Гидроксиметиленкетон можно превратить в α,α′-дианион действием амида калия в аммиаке; последующее моноалкилирование направляется к α′-углеродному атому, а деформилирование гладко приводит к α′-алкилированному кетону [115]. Еще удобнее обрабатывать α-гидроксиметиленкетон триметилендитиотозилатом с образованием [схема (19)] α-триметилендитиокетона (**39**). Последний алкилируют или диалкилируют по α′-углеродному атому, используя алкилгалогенид и третичный алкоксид в качестве основания; последующая обработка никелем Ренея удаляет дитиановую группу [116]. α-Положение можно также защитить альдольной конденсацией с бензальдегидом или фурфуролом, приводящей к кристаллическим бензилиденовым или фурфурилиденовым производным (см. разд. 5.2.7). Сильное основание дает α′-енолят-анион, который далее алкилируют. Этот метод часто использовался в синтезах стероидов по Джонсону, но удаление бензилиденовой группы требует нескольких стадий [117]. Недавно деблокирование было проведено в одну стадию ретроальдольным гидролизом под действием гидроксида калия, катализируемым 4-аминомасляной кислотой, в диполярном апротонном растворителе, предпочтительно в присутствии краун-эфира [118].



(19)

5.2.5.2. Восстановительное алкилирование α-углеродного атома в α,β-непредельных кетонах

Енолят-анион, который региоспецифически образуется у α-углеродного атома при восстановлении α,β-непредельного кетона литием в жидком аммиаке, можно метилировать или алкилировать реакционноспособными алкилгалогенидами с образованием [схема (20)] α-алкилированного насыщенного кетона (см. разд. 5.2.9 и 5.2.14). Сходная реакция включает α-алкилирование енолята, образующегося при β-присоединении органокупратного реагента к α,β-непредельному кетону, при этом в одной реакции осуществляется присоединение как α-, так и β-алкильной группы (см. разд. 5.2.8). Легко получаются эпоксиды α,β-непредельных кетонов. Их восстановление литием в аммиаке дает β-оксидо-α-енолят, который метилируется с образованием β-гидрокси-α-метилкетона. Дегидратация ($POCl_3$) приводит к α-метилированному α,β-непредельному кетону или, если исходный енон был α-замещенным, к α-метил-β,γ-енону [119].

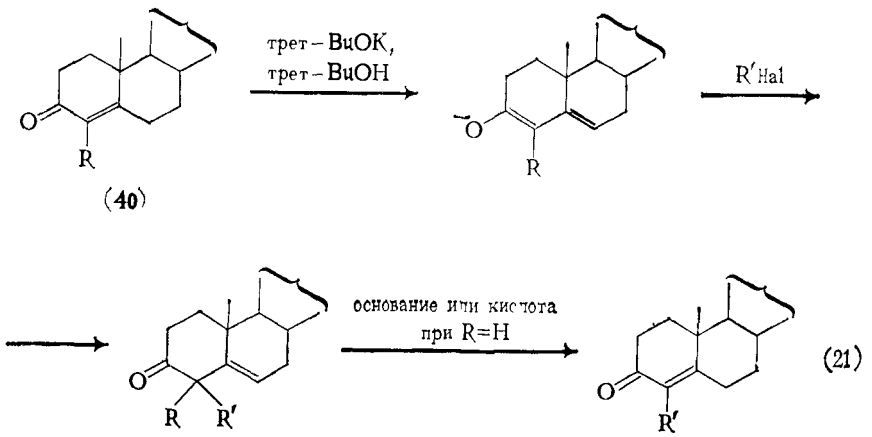


(20)

5.2.5.3. Прямое алкилирование α,β-непредельных кетонов

Обработка α,β-непредельных кетонов, имеющих γ-протон, основаниями, такими как *трет*-бутоксид калия в *трет*-бутаноле или изопентоксид калия в бензоле, которые способствуют установлению равновесия между анионами, приводит главным образом к потере γ-протона и образованию 1(2), 3(4)-диенолят-аниона. Это наблюдается в случае стероидных Δ^4-3-кетонов и их бициклических аналогов (**40**). Алкилирование направляется к α-углеродному атому [схема (21)] и дает α-алкил-β,γ-енон. Если последний имеет α-протон, то он является более кислым, чем исходный

кетон, и обычно изомеризуется в α-алкил-α,β-енон или подвергается дальнейшему алкилированию с образованием α,α-диалкил-β,γ-енона [120—123]. Применение литиевых производных N,N-диметилгидразона или циклогексилимина кетона при небольшом недостатке основания (см. разд. 5.2.5.1) приводит к аналогичному установлению равновесия между анионами, но дает гладкое моноалкилирование; это представляется удобным путем, особенно для получения α-метил-α,β-енонов [124]. Изучено образование спироциклических производных при α-углеродном атоме β,γ-енонов в результате алкилирования исходных енонов α,ω-дигалогенидами [122]. Енолят-анион, образующийся из α,β-непредельных кетонов в условиях кинетического контроля, является обычно α′-енолятом, который алкилируется (чаще всего метилируется), давая α′-алкилированный α,β-енон Так, Δ^4-3-кетостероиды и их бициклические аналоги дают в основном 2-алкилированный продукт, а циклогексен-2-оны дают 6-алкилпроизводные [74]. Метод считается наилучшим в применении к кинетически контролируемым анионам, которые образуются при действии избытка основания из N,N-диметилгидразонов или металлических производных енаминов [124]. Хотя трифенилметиллитий часто используют для получения енолят-анионов в условиях кинетического контроля из насыщенных кетонов (см , например, [95]), из некоторых α,β-енонов он дает главным образом термодинамически более предпочтительный γ-диенолят-анион [125].



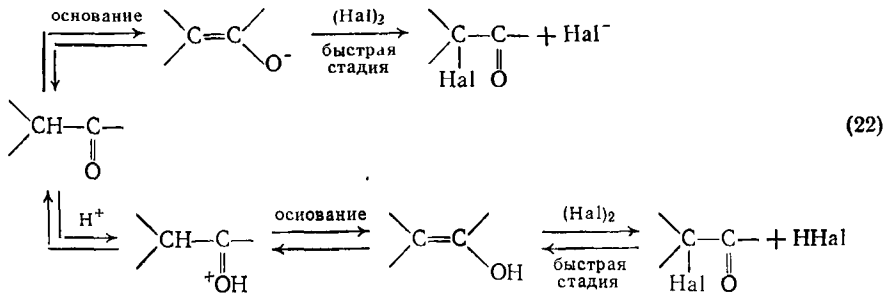
(40) (21)

5.2.6. ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ КЕТОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Этот раздел посвящен в первую очередь получению α-галогенкетонов прямым галогенированием, а затем — методам региоселективного и региоспецифического галогенирования кетонов и их производных. Другие способы получения α-галогенкетонов лишь коротко упомянуты; более подробное обсуждение см. в [36]. О галогенировании стероидных кетонов см. [56, 126]; о галогенировании кетонов бромидом или хлоридом меди(II) см. [127]; обзор по β-хлор-α,β-непредельным кетонам см. в [129]. α-Галогенкетоны часто значительно превосходят соответствующие алкилгалогениды по реакционной способности в реакциях бимолекулярного нуклеофильного замещения Это, по-видимому, объясняется электростатическим притяжением между карбонильным атомом углерода и нуклеофилом, а также небольшими размерами карбонильной группы, соседствующей с α-углеродным атомом [129а].

5.2.6.1. Прямое галогенирование кетонов

В классическом методе галогенирования кетон обрабатывают молекулярным хлором, бромом или изредка иодом в щелочном или кислом растворе. Несмотря на противоположные утверждения, кажется очевидным, что в щелочных условиях реагирует енолят-анион кетона [130, 131], а в кислых условиях — енол [132] {схема (22)}. При кислом галогенировании образуется галогенид водорода, и необходимо прибавлять лишь следы кислоты, чтобы катализировать енолизацию и инициировать реакцию. Изучение основности алифатических α-галогенкетонов [133] и 1- и 3-галоген-*транс*-декалонов-2 [134] показало, что каждый новый атом галогена понижает основность кетона на 2—3 единицы pK. Поэтому галогенкетоны менее охотно протонируются, чем исходные



(22)

кетоны, и скорости их енолизации значительно понижены. В большинстве случаев енолизация направлена в сторону α-углеродного атома, который уже несет атом хлора или брома, но не фтора, хотя существуют исключения, объясняемые влиянием пространственных факторов на енолизацию [134]. Применение кислых условий обычно позволяет проводить избирательное моногалогенирование кетонов, и смесь α-галогенкетонов отражает состав смеси енолов (см. разд. 5.2 3). Тем не менее дигалогенкетоны часто образуются со значительным выходом, даже при использовании недостатка галогенирующего агента. В недавней работе, касающейся замещенных циклогексанонов, показано, что α-галогенкетон не обязательно является предшественником α,α′-дигалогенкетона [135]. В кислых условиях (уксусная кислота — ацетатный буфер) бутанон-2 дает первоначально 1- и 3-бромкетоны с равным

выходом, но дальнейшее бромирование и замещение на ацетат быстро усложняет ситуацию [132]. Бромирование бутанона-2 в щелочи включает определяющее скорость отщепление 1- и 3-протонов с равными скоростями, что приводит к первоначальному соотношению 1-бром- и 3-бромкетона, равному 1,5 : 1. Дальнейшее галогенирование 1-бромкетона по С-1, как и в случае монохлорацетона, происходит в 800—900 раз быстрее. Напротив, последующее бромирование 3-бромбутанона-2 идет с той же скоростью, что и первое, и медленнее, чем гидролиз [130, 131]. Тот факт, что моногалогенкетоны обычно образуют еноляты намного быстрее, чем исходные кетоны, означает, что часто происходит ди- и полигалогенирование, и поэтому щелочных условий следует избегать.

Прямое галогенирование несимметричных кетонов обычно не приводит к гладкому или региоспецифическому замещению, если только енолизация или образование енолята в одном направлении не являются единственно возможным или сильно предпочтительным процессом. Несмотря на это, привлекает простота метода. Для окисления гидробромида обратно в бром часто прибавляют хлораты натрия или калия; это экономически выгодно и понижает кислотность. Бромирование бутанона-2 без растворителя в присутствии хлората дает 32% 3-бром- и 9% 1-бромкетона [136]. О прямом бромировании многих алифатических кетонов в диэтиловом эфире см. [103, 107]. В растворе тетрахлорида углерода бромирование в большей степени направляется на более высоко замещенный α-углеродный атом, чем хлорирование, по-видимому за счет влияния свободных галогенов на реакции енолизации. Соотношение изомерных продуктов при таком бромировании может меняться в зависимости от количества присутствующего гидробромида, и следовательно, от степени протекания реакции [138]. Изомерные α- и α′-бромкетоны обычно относительно нестабильны и часто превращаются друг в друга под действием гидробромида, который способствует обращению нормальной реакции бромирования [схема (22)] и установлению равновесия [101, 139, 140]. Эти эффекты, по-видимому, не так существенны в реакциях хлорирования [138]. Дальнейшее усложнение ситуации состоит в том, что разбавление реагентов в тетрахлориде углерода значительно увеличивает степень бромирования при более замещенном α-углеродном атоме (см. ниже), а на хлорирование влияет меньше и в противоположном направлении [138].

5.2.6.2. Региоселективное галогенирование по наиболее алкилированному α-углеродному атому несимметричных кетонов

В сильно кислом растворе (60—70%-ная серная кислота) енолизация протекает очень быстро и стадией, определяющей скорость процесса, является галогенирование. Это изменение механизма влечет за собой изменение соотношения продуктов. Бутанон-2 дает 3-хлор- и 1-хлоркетоны в соотношении около 9 : 1 и 3-бром- и 1-бромкетоны в соотношении 11 : 1. Аналогично 2-метилциклогексанон дает исключительно 2-галогенкетоны [141]. Нереакционноспособные галогенирующие средства и реагенты, которые генерируют очень низкие концентрации свободного галогена, должны, по-видимому, приводить к такой же специфичности. Пербромид фенилтриметиламмония (ФТП) является устойчивым твердым веществом, источником низких концентраций брома, используется в сухом ТГФ или тетрагидропиране и обладает желаемой региоселективностью. Его селективность увеличивается при разбавлении и в присутствии следов кислоты; его действие может отличаться по стереоизбирательности от брома в реакции со стероидными кетонами; вещество не атакует активированные бензольные кольца [142, 143]. Бромид-пербромид пиридиния использовался таким же образом [144], но он менее устойчив [143]. Гидротрибромид пирролидона более стабилен, обладает большей селективностью по отношению к кетонам и совершенно не реагирует с олефиновыми группами и енолацетатами [145]. Недавно был рекомендован пербромид 2-карбоксиэтилтрифенилфосфония, который не реагирует с сопряженными двойными связями, ароматическими кольцами и α-положениями сложных эфиров [146]. Для хлорирования кетонов в желаемом направлении использовался сульфурилхлорид без растворителя или в тетрахлориде углерода. Региоспецифичность этого агента не слишком высока, и главными продуктами из ацетона и бутанона-2 являются 1,1-дихлорацетон и 3,3- и 1,3-дихлорбутаноны. В примененных условиях он не атакует цианиды, сложные эфиры или нитросоединения. Предложен ионный механизм реакции [147], но возможен и радикальный процесс, особенно на ранних стадиях реакции, когда присутствует мало кислоты. Радикальные механизмы вероятны также в тех случаях, когда такие реагенты, как бромноватистая кислота или N-бромсукцинимид используются при освещении или в присутствии инициаторов радикалов, причем наблюдается более региоселективная реакция, например бутанон-2 может давать 3- и 1-бромкетоны в соотношении 25—40 : 1 [141].

5.2.6.3. Региоселективное галогенирование по наименее алкилированному α-углеродному атому несимметричных кетонов

Гладкое галогенирование такого типа, особенно в метильную группу метилкетонов, является, вопреки ожиданию, довольно обычным явлением. Реакция диоксоланового производного кетона (этиленацеталя) с ФТП в ТГФ дает требуемый α-бромдиоксолан, не содержащий продуктов дибромирования. Удаленные гидроксильные

группы, ацетаты и двойные связи не затрагиваются. Диоксоланы α,β-непредельных кетонов (но не сами кетоны) быстро и специфически реагируют по α′-углеродному атому и могут прямо давать бромкетоны [143]. Свободные α,β-еноны гладко бромируются по α′-углеродному атому 2,4,4,6-тетрабромциклогексадиен-2,5-оном в диэтиловом эфире [148]. Диоксоланы, диметилацетали или 1,3-диоксаны несимметричных кетонов бромируются с высокой региоселективностью в диэтиловом эфире или, менее гладко, в тетрахлориде углерода [140, 149]; селективность увеличивается при прибавлении метанола или использовании его в качестве растворителя [150]. Прямое бромирование метилкетонов в растворах, содержащих метанол, приводит к высоко специфической атаке на метильную группу [150]. Аналогичные ценные результаты были получены при хлорировании ацеталей или диоксанов в тетрахлориде углерода (прибавление метанола несущественно) [151]. 2-Гидроксиэтилкетимины метилкетонов, получаемые конденсацией кетонов с 2-аминоэтанолом, галогенируются с достаточной региоспецифичностью N-бром- или N-хлорсукцинимидом в эфире; мягкий кислотный гидролиз освобождает α-галогенкетон из его производного. Считается, что реакция идет со следами енаминового таутомера кетимина [152].

5.2.6.4. Региоспецифичное галогенирование производных кетонов

Следующие методы позволяют получить единственный изомер галогенкетона при условии, что предшественники свободны от примесей изомеров и в процессе выделения также не происходит изомеризации. 2-Гидроксиметиленпроизводные кетонов, содержащие группировки CH_3CO— или —CH_2CO— (т. е. 2-формилкетоны), гладко бромируются по С-2 и легко деформилируются разбавленной щелочью. Этот метод использовался для получения 2-бром-Δ^4-3-кетостероидов [153] Енолацетаты [36, 56, 135, 139, 154, 155], простые эфиры енолов [56, 149] и триметилсилиловые эфиры енолов [156, 157] галогенируются региоспецифически или с очень небольшой потерей специфичности при действии свободных галогенов, N-галогенсукцинимидов или перхлорилфторида (для фторирования) [56]. Бромирование простого эфира енола в метаноле дает диметилацеталь α-бромкетона [158]. Енамины также галогенируются, но не всегда удовлетворительно [101]. Очень гибкий метод использует енолборинаты. Реакция α-диазокетона с триалкил- или триарилбораном приводит к α-алкил- (или -арил) енолборинату, который при обработке N-галогенсукцинимидами дает α-алкил (или -арил)-α-галогенкетон [159]. Присоединение триалкилборанов к α,β-непредельным кетонам приводит к β-алкиленолборинатам, которые аналогично галогенируются в β-алкил-α-галогенкетоны [159]. Специфический путь к α-галогенметилкетонам использует действие безводного гидрохлорида или гидробромида на α-диазометилкетон, получаемый из ацилгалогенида и диазометана [129а] {схема (23)}. Литиевые еноляты, получаемые непосредственно из кетонов или из енольных производных (см. разд. 5.2.4), можно бромировать или фторировать (действием перхлорилфторида) [62] с прекрасными выходами и региоспецифичностью [62, 157].

$$RCOCl \xrightarrow{CH_2N_2} RCOCHN_2 \xrightarrow{HCl\ или\ HBr} RCOCH_2Hal \qquad (23)$$

5.2.6.5. Получение дигалогенкетонов

При обработке кетонов двумя эквивалентами галогенирующих агентов образуются как α,α-, так и α,α′-дигалогенкетоны. Из приведенного выше обсуждения следует, что в щелочных условиях должен образовываться α,α-продукт, но метод неудовлетворителен в препаративном отношении из-за гидролиза и протекающей перегруппировки Фаворского. В кислых условиях, которые значительно удобнее, обычно получаются α,α′-дигалогенкетоны, хотя и здесь реакция не всегда протекает гладко. Дибромкетоны под действием HBr часто превращаются друг в друга. О α,α′-дигалогенировании алифатических кетонов см. [103, 160]; для алициклических кетонов — [140, 161]. Дибромирование диметилацеталей циклоалканонов приводило к α,α′-дигалогенацеталям [140]. Многие метилкетоны были превращены в 1,1-дихлорметилкетоны обработкой их циклогексилкетиминов 2 моль N-хлорсукцинимида с последующим мягким кислотным гидролизом [162]. Ацетилены реагируют с 2 моль N-хлорсукцинимида или *трет*-бутилгипохлорита в метаноле с образованием α,α-дихлордиметилацеталей, которые можно гидролизовать в α,α-дихлоркетоны; терминальные ацетилены дают 1,1-дихлорметилкетоны, но несимметрично замещенные ацетилены дают смеси продуктов [163].

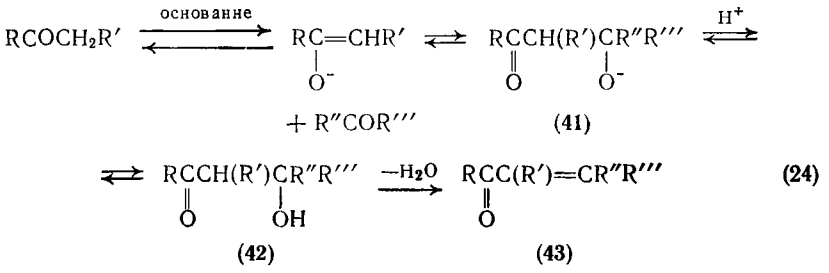
5.2.6.6. Получение тригалогенметилкетонов

Метилкетоны при галогенировании в щелочных условиях дают значительные количества тригалогенметилкетонов, которые расщепляются на тригалогенметан (галоформ) и карбоновую кислоту. Галогенирование не специфично для метильной группы (см. разд 5.2.6.1 и 5.2.16) и не является удобным синтетическим методом. Трихлорметилкетоны получают присоединением ацетиленидов натрия к хлоралю с последующим гидрированием и окислением образующегося трихлорметилкарбинола [164]. Ацетоксимеркурирование терминальных ацетиленов дает комплексы, которые хлорируются или бромируются в тригалогенметилкетоны [164].

5.2.7. КОНДЕНСАЦИИ С УЧАСТИЕМ α-МЕТИЛЕНОВЫХ ГРУПП КЕТОНОВ

5.2.7.1. Альдольные конденсации

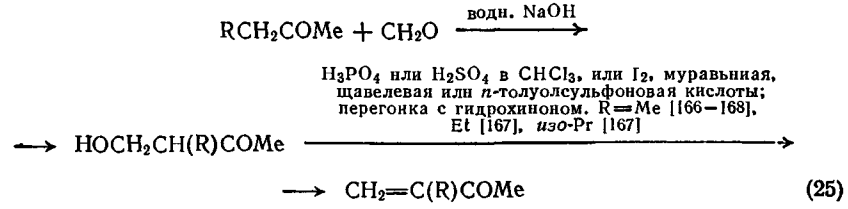
В катализируемой основанием альдольной реакции енолят-ион кетона атакует карбонильную группу другой молекулы кетона или альдегида с образованием [схема (24)] β-гидроксикетона (β-кетола) (**42**). Последний можно выделить, но часто под действием основания и особенно хорошо в присутствии кислоты он дегидратируется и дает α,β-непредельный кетон (**43**). Протекают также катализируемые кислотой альдольные реакции; в них енольная форма кетона атакует вторую протонированную карбонильную группу кетона или альдегида; дегидратация непосредственно приводит к α,β-енону. Имеются обзоры по альдольным реакциям [36, 165]; работа [165] насчитывает 402 с. и 2359 литературных ссылок! Альдольные конденсации лежат также в основе реакций аннелирования (см. разд. 5.2.9 и 5.2.11.2).



(24)

Альдольная реакция с формальдегидом приводит к α-гидроксиметилкетонам (**42**, R″, R‴=H) и служит поэтому удобным способом получения α-метиленкетонов (**43**, R″, R‴ = H). Примеры, приведенные в уравнении (25), показывают, что реакция направляется на наиболее замещенный α-углеродный атом кетона, если концентрация основания поддерживается низкой; ацетальдегид обычно ведет себя точно так же. Если используются кислые условия, то другие альдегиды нормально реагируют с алкилметилкетонами по С-3 через преобладающий енол, однако основные условия приводят к смесям продуктов, состав которых сильно зависит от реагентов и условий реакции [169]. Многие альдегиды образуют собственные енолаты, которые легче вступают в самоконденсацию, чем реагируют с кетонами (см. разд. 5.1.5.2). В ряде случаев полезными «перекрестными» реакциями являются катализируемые основаниями конденсации кетонов с бензальдегидом или фурфуролом, позволяющие с прекрасными выходами вводить α-бензилиденовую или α-фурфурилиденовую группы. Обсуждение их использования в качестве защитных групп в реакциях алкилирования см. в разд. 5.2.5. Скорости образования бен-

зилиденовых производных 5α-3-кетостероидов и родственных тритерпеноидов зависят от полярных эффектов заместителей и от передачи конформационных искажений даже от удаленных заместителей; атака происходит на С-2 через более стабильный енолят [170]. Кетоны вступают в самоконденсацию практически только с участием наименее замещенного α-углеродного атома, однако равновесие часто не благоприятствует накоплению β-кетолов, если только не происходит его постоянного смещения, например за счет дегидратации. Смешанные конденсации кетонов иногда представляют интерес, но если оба кетона способны давать енолят-анионы, то реакция обычно приводит к смесям продуктов.

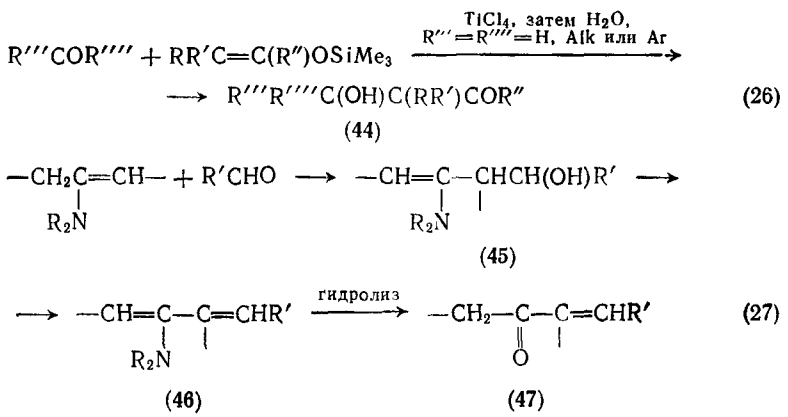


(25)

Недавние усовершенствования синтетической применимости альдольных реакций заключаются в использовании литиевых енолятов кетонов, имеющих стабильную структуру и получаемых региоспецифически (см. также разд. 5.2.4). α-Енолаты, образующиеся при сопряженном присоединении к α,β-ненасыщенным кетонам диалкилкупратов лития [171] или реагентов Гриньяра в присутствии солей меди в качестве катализатора [172, 173], региоспецифически взаимодействуют с формальдегидом, давая β-алкил-α-гидроксиметилкетоны [171, 172], или с другими альдегидами, давая в результате последующей дегидратации β-алкил-α-алкилиденкетоны [173]. Последняя реакция представляет большую ценность для введения обоих боковых цепей простагландина в циклопентенон [173]. Восстановление α,β-непредельных кетонов литием в аммиаке также дает α-енолаты, которые взаимодействуют с формальдегидом, но необходимы специальные условия, чтобы избежать потери региоселективности [172]. Многие затрудненные алифатические α-бромкетоны реагируют с магнием с образованием соединений типа реагентов Гриньяра, которые присоединяются к кетонам и альдегидам и позволяют выделить β-гидроксикетоны [137]. Аналогично с α-бромциклоалканонами и алифатическими альдегидами реагирует цинк, хотя продукты дегидратируются в еноны [98].

Литиевые енолаты, получаемые по реакции триметилсилиловых эфиров енолов [172, 174] или енолацетатов [174] с метиллитием или при действии диизопропиламида лития на кетоны [68, 174—176] (см. разд. 5.2.4), региоспецифически и стереоизбирательно взаимодействуют с алифатическими и ароматическими

альдегидами [86, 176]. Кинетический енолят из пентен-3-она-2 образуется по ацетильной группе и присоединяется в 1,2-положение к карбонильной группе кротонового альдегида [175] (см. также [68]). Прибавление галогенидов цинка или магния приводит в этих альдольных реакциях к усилению хелатообразования первоначально образующихся β-кетоалкоксидных ионов (41) и способствует особенно быстрым и гладким превращениям [174]. Превосходный метод использует региоспецифическое взаимодействие триметилсилиловых эфиров енолов с альдегидами и кетонами, катализируемое тетрахлоридом титана. Силиловые эфиры, полученные из циклопентанона, циклогексанонов, диалкилкетонов и алкиларилкетонов, вводили в реакцию с алифатическими и ароматическими альдегидами, а также диалкил- и диарилкетонами. Формальдегид дает [схема (26)] α-гидроксиметиленкетоны, например (44) [177]. Аналогичная региоспецифическая реакция происходит [схема (27)] между морфолиновыми енаминами циклопентанонов или замещенных циклогексанонов и алифатическими или ароматическими альдегидами. Интермедиат (45) отщепляет воду



(26)

(44)

(45)

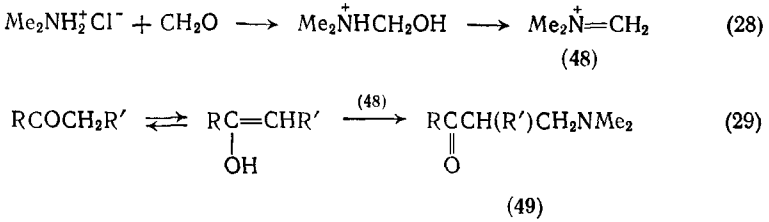
(27)

(46) (47)

с образованием диенамина (46), который при гидролизе дает α-алкилиден- или -арилиденкетон (47) [178]. В тщательно контролируемых кислых условиях α-алкилиденциклопентанон изомеризовался в α-алкилциклопентенон [154]. В перспективном новом способе образующееся в условиях кинетического контроля α-литиевое производное N,N-диметилгидразона кетона (см. разд. 5.2.5.1) присоединяется к альдегидам или кетонам, а β-кетол освобождается при мягком периодатном расщеплении [114, 178]. Этот вариант направленной альдольной конденсации Виттига [180] важен для проведения реакции с кетонами и для осуществления 1,2-присоединения (альдольного типа) с α,β-енонами, в отличие от енолятов, которые, как правило, присоединяются в 1,4-положение (реакция Михаэля).

5.2.7.2. Реакция Манниха

В реакции Манниха кетон (или другое соединение с активной метиленовой группой) реагирует с формальдегидом и гидрохлоридом вторичного амина в присутствии следов кислоты [схемы (28) и (29)]. Продуктами реакции являются α-диалкиламинометилкетоны (основания Манниха) (49). Первичные амины или аммиак реагируют аналогично, но образующиеся продукты способны к дальнейшим превращениям. Для обзора по этой реакции см. [36, 182]. Несимметричные кетоны обычно реагируют через наиболее стабильный енол, который атакует иминиевую соль (48), образующуюся из альдегида и амина, так что аминометильная группа вводится к более высоко замещенному α-углеродному атому кетона. Ранние литературные данные по этому вопросу [182] часто ненадежны, однако это положение было подтверждено для циклических кетонов [183] и многих алкилметилкетонов [184, 185]. Существуют, однако, и несомненные исключения, которые приписывают термодинамическому, а не кинетическому, контролю реакции [36]. Показано, что некоторые основания Манниха перегруппировываются при нагревании, например при перегонке, хотя их иодметилаты, по-видимому, более устойчивы [185]. Для анализа изомерного состава смесей оснований Манниха предпочтительна спектроскопия ЯМР [183—187], причем особенно удобны спектры их пикратов или гидрохлоридов [186]. При установлении структуры оснований Манниха необходимо соблюдать определенную осторожность.



(28)

(48)

(29)

(49)

Сейчас появилась возможность направлять образование основания Манниха на тот или иной α-углеродный атом несимметричного кетона, используя в качестве реагентов предобразованные ионы имония. Реакция с трифторацетатом диметил(метилен)аммония, генерируемым в реакционной смеси, в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к избирательной атаке на более замещенный α-углеродный атом. Более затрудненные диизопропил(метилен)аммониевые соли специфически реагируют в апротонном растворителе (MeCN) с метильной группой алкилметилкетонов [187]. Енолборинаты, например (50) и (51) в схемах (30) и (31), региоспецифически реагируют с иодидом диметил(метилен)аммония (52) в ДМСО; реакция представляет собой весьма

многосторонний и эффективный способ получения оснований Манниха из α-диазокетонов или α,β-непредельных кетонов и альдегидов [188]. Триметилсилиловые эфиры енолов, полученные из

$$R_3B + R'COCHN_2 \longrightarrow R_2BOC(R')=CHR \xrightarrow[\text{ДМСО}]{(52)} R'COCH(R)CH_2NMe_2 \quad (30)$$

(50)

$$R_3B + R'COC(R'')=CH_2 \longrightarrow R_2BOC(R')=C(R'')CH_2R \xrightarrow[\text{ДМСО}]{(52)}$$

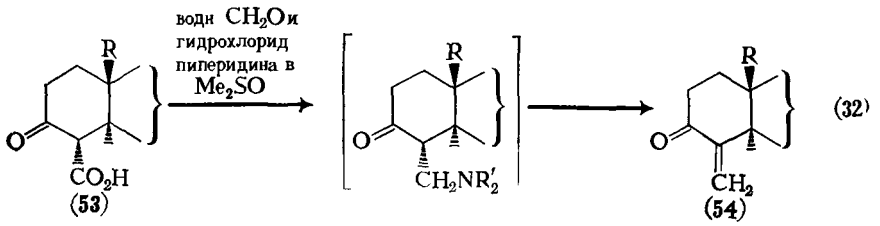
(51)

$$\longrightarrow R'COC(R'')(CH_2R)CH_2NMe_2 \quad (31)$$

$$Me_2\overset{+}{N}=CH_2I^-$$

(52)

кетонов (разд. 5.2.4), региоспецифически реагируют с иодидом (52), давая силиловые эфиры α-диметиламинометилкетонов; при мягком гидролизе освобождаются основания Манниха [189]. Енолят-анионы α-лактонов реагируют аналогично [189], так что литиевые еноляты кетонов также должны быть пригодны для этой реакции. Более старый метод Шопфа использует взаимодействие β-кетокислоты с формальдегидом и диалкиламином; полагают, что кислота медленно декарбоксилируется с образованием региоспецифического енола кетона, который аминометилируется, а последующее отщепление амина приводит к α-метиленкетону. ДМСО является прекрасным растворителем для этого высокоэффективного процесса, например для превращения (53) в (54) [190] {схема (32)}.



(32)

5.2.7.3. Нитрозирование кетонов

Кетоны (55), имеющие α-метиленовую группу, можно нитрозировать действием азотистой кислоты, нитрозилхлорида, нитритов или нитрозных паров. Для перевода кетона в реакционноспособные енол или енолят-анион обычно используются основные или кислотные катализаторы. α-Нитрозосоединения (56) таутомеризуются в более устойчивые α-оксиминопроизводные (57) [схема (33)]. Кетоны (58), имеющие α-метиновую группу, часто расщепляются на стадии нитрозосоединения, что приводит к α-оксимино-кетону (59) [схема (34)]. Аналогичные реакции протекают с многочисленными соединениями, содержащими группировки, стабилизующие карбанионы; обзор см. в [191]. Направление нитрозирования в несимметричных кетонах, по-видимому, соответствует образованию более стабильного енолят-аниона или енола, т. е. сопровождается атакой на наиболее алкилированный α-углеродный атом с последующим расщеплением в случае необходимости [191]. Так, метилкетоны (55 R = Me, R′ = алкил) в присутствии кислого катализатора дают 3-оксиминокетоны [192].

α-Оксиминокетоны можно превратить в бисоксимы, например получить аналитический реагент диметилглиоксим, восстановить (цинком в уксусной кислоте или дитионитом натрия) в α-аминокетоны для использования в синтезе пирролов по Кнорру, более

$$RCOCH_2R' \longrightarrow RCOCH(R')NO \longrightarrow RCOC(R')=NOH \quad (33)$$

(55) (56) (57)

$$RCOCHR''CO_2R' \longrightarrow RCOC(R'')(NO)CO_2R' \xrightarrow{HO^-} R''C(=NOH)CO_2R' \quad (34)$$

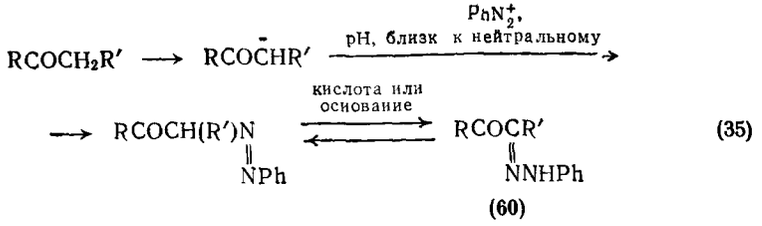
(58) (59)

полно восстановить в α-аминоспирты или гидролизовать в α-дикетоны. Для этой последней реакции можно действовать разбавленной минеральной или азотистой кислотой [191], однако пригодны и более новые и избирательные методы гидролиза оксимов (см. разд. 5.2.15).

Нитрозирование β-дикетонов используют для получения оксимов 1,2,3-трикетонов.

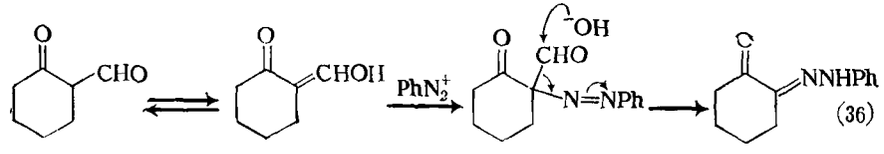
5.2.7.4. Сочетание кетонов с солями диазония

Реакция ионов арилдиазония с α-метиленкетонами (55) очень напоминает изложенное выше нитрозирование, причем таутомерные превращения приводят к образованию фенилгидразона α-дикарбонильного соединения (60) [схема (35)]; обзор см. [193]. Реакция редко применяется к алифатическим и алициклическим кетонам; β-дикетоны и β-кетоальдегиды дают фенилгидразоны 1,2,3-трикарбонильных соединений [193].

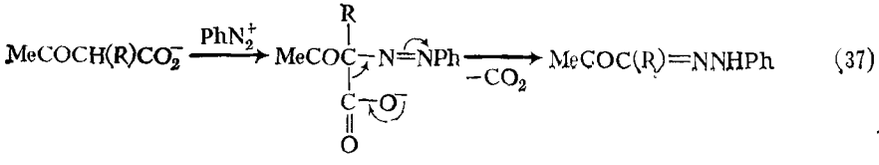


(60)

В реакции Яппа — Клингемана (обзор см. [194]) сочетание с диазонием сопровождается расщеплением, аналогичным описанному выше. Поэтому реакция применяется обычно к β-дикарбонильным соединениям [схемы (36) и (37)] и особенно часто к β-кетокислотам, которые подвергаются декарбоксилированию.



(36)



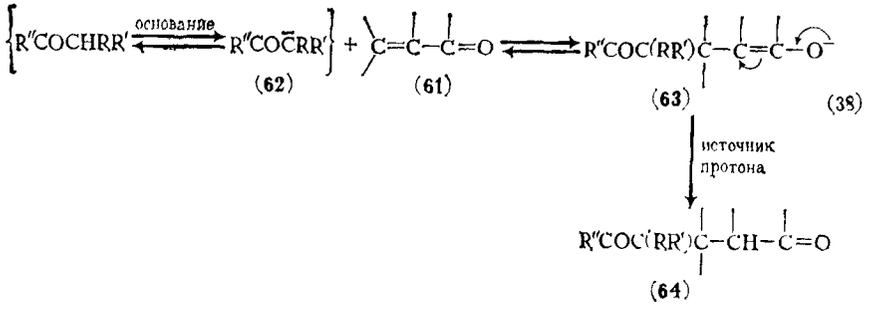
(37)

5.2.8. РЕАКЦИЯ МИХАЭЛЯ И ПРИСОЕДИНЕНИЕ К КЕТОНАМ МЕТАЛЛОРГАНИЧЕСКИХ РЕАГЕНТОВ И ИЛИДОВ

5.2.8.1. Реакция Михаэля

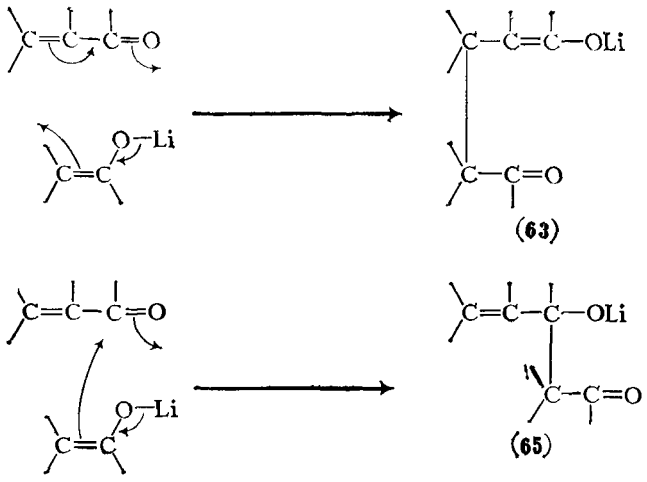
Реакцией Михаэля первоначально называли 1,4-присоединение «донора», содержащего α-протон в системе —CHCO—, к двойной связи α,β-непредельного карбонильного соединения (**61**), как показано на схеме (38). Реакцию обычно проводят в присутствии основания, поэтому она включает присоединение к «акцептору» (**61**) енолят-аниона (**62**), полученного из донора. Анионный продукт (**63**) стабилизован за счет делокализации заряда, тогда как продукт (**65**) прямого 1,2-присоединения енолята (**62**) к карбонильной группе соединения (**61**) к такой стабилизации не способен.

Область применения реакции сейчас значительно расширена благодаря распространению ее на все случаи сопряженного 1,4-присоединения многочисленных анионов или нуклеофилов в качестве доноров к различным α,β-олефиновым или ацетиленовым кетонам, альдегидам, сложным эфирам, цианидам, нитросоединениям, сульфонам и т. д., в которых анион, аналогичный (**63**), может сходным образом стабилизоваться; см. обзоры [36, 195]. Близкие реакции присоединения металлорганических соединений к α,β-ненасыщенным кетонам обсуждаются в разд. 5.2.8.2. Многие литийалкилы и -арилы, в противоположность енолят-анионам, дают только продукты 1,2-присоединения.



(38)

Способность нуклеофилов присоединяться как в 1,2-, так и в 1,4-положение к α,β-енонам, имеет большое значение, поскольку модификацией реагентов или условий можно направить реакцию предпочтительно по одному из двух возможных путей. Сторк и Мальдонадо [196] обсудили соотношение реакций 1,2- и 1,4-присоединения α-литиевых производных эфиров цианогидринов в терминах, которые можно непосредственно применить и для нашего случая [см. схемы (39) и (40)]. Увеличение объема заместителей при α-углеродном атоме енолята (**62**) или при карбонильной группе енона (**61**) должно стерически способствовать 1,4-, но не 1,2-присоединению. Это соответствует факту, что большинство реакций Михаэля включает достаточно большие доноры, такие как β-дикетоны, β-кетоэфиры и многие аналогичные бифункциональные соединения. Более того, если присоединение можно провести обратимо, увеличив стабильность енолята (**62**) по сравнению с (**63**) или (**65**), то будет преобладать термодинамически более предпочтительное 1,4-присоединение. Такой результат может быть достигнут дополнительной делокализацией заряда (**62**), как в случае, когда донор является β-дикетоном, β-кетоэфиром и т. д. Близкое к этому и весьма полезное объяснение соотношения процессов 1,2- и 1,4-присоединения металлорганических соединений к сопряженным кетонам использует теорию жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) и может быть распространено на реакцию Михаэля [197]. Присоединение енолятов сложных эфиров к циклогексен-2-онам также подтверждает эти аргументы. Кинетически контролируемое присоединение (типа реакции Реформатского) при —78°C дает 1,2-аддукт типа (**65**), но легко обратимая реакция при 25 °C приводит к термодинамически контролируемому 1,4-присоединению [198].



(39)

(63)

(40)

(65)

(1) Реакция Михаэля насыщенных кетонов с ненасыщенными кетонами

Присоединения такого типа дают 1,5-дикарбонильные продукты типа (64), причем насыщенный кетон реагирует как донор, а енон как акцептор. Поскольку продукты могут далее вступать во внутримолекулярную альдольную конденсацию с образованием циклогексенонов, эта реакция рассматривается в разд. 5.2.9.

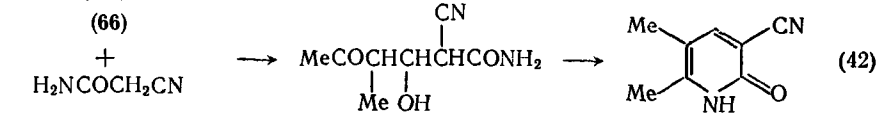
(2) Присоединение к α,β-ненасыщенным кетонам

Многие относительно кислые соединения с активной метиленовой группой используются в реакции Михаэля в качестве доноров. Сюда относятся малоновые эфиры, β-кетоэфиры, малононитрил, эфиры цианоуксусной кислоты, β-дикетоны, нитроалканы, цианацетамид и сульфоны. Продукты присоединения часто циклизуются, что открывает доступ к большому разнообразию шестичленных циклических соединений, которые могут быть алициклическими или гетероциклическими [195]. Вместо свободных α,β-ненасыщенных кетонов можно использовать предшественники, которые медленно освобождают их в условиях реакции Михаэля; примеры см. в разд. 5.2.9 и в [36, 195]. Если ненасыщенный кетон имеет протон, способный к енолизации, то он может потенциально выступать и как донор, и как акцептор, что приводит к полимеризации. Чтобы уменьшить эту и другие побочные реакции, условия присоединения следует поддерживать возможно более мягкими. Используемые основания и их количества меняются в зависимости от применяемых реагентов. Если анионный продукт (63) превосходит по основности енолят (62), он может регенерировать основание путем депротонирования примененного для реакции протонного растворителя. В этом случае достаточно небольшого количества основания, которое часто представляет собой амин, гидроксид или алкоксид щелочного металла или гидроксид бензилтриметиламмония (тритон B) в спирте или смеси спирта с эфиром. Более сильные основания, такие как алкоксиды щелочных металлов, гидрид или амид натрия, используются для получения енолятов или аналогичных анионов из слабокислых доноров, особенно из кетонов. Енольные формы β-дикетонов и β-кетоальдегидов (например, α-гидроксиметиленкетоны) могут выступать в реакции Михаэля как акцепторы: см. [195] и (66).

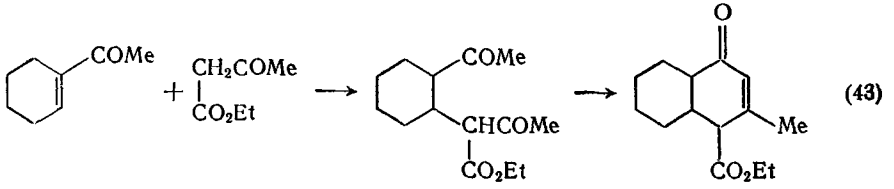
(3) Кетоны как доноры в реакции Михаэля

Монокетоны относятся к наименее кислым соединениям, анионы которых стабилизованы за счет резонанса. Они являются несколько более сильными кислотами, чем соответствующие сульфоны, цианиды и сложные эфиры карбоновых кислот, но значительно слабее аналогичных нитроалканов, β-кетоэфиров и малоновых эфиров. Они легко присоединяются к наиболее активным акцепторам Михаэля, таким как акрилонитрил (цианоэтен), но

(41)



(42)



(43)

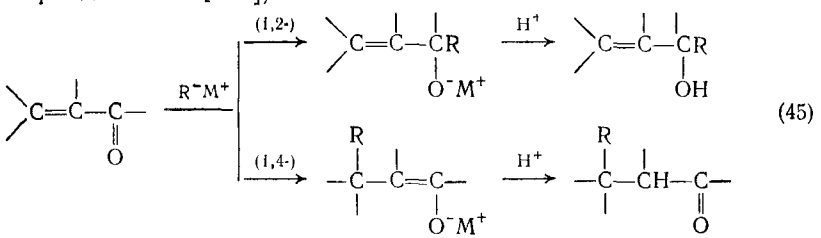
(44)

с большим трудом реагируют с другими ненасыщенными системами, например с α,β-енонами и α,β-непредельными эфирами карбоновых кислот. Применение более сильных оснований и повышенных температур может приводить не к увеличению выхода аддукта, а лишь способствовать протеканию побочных реакций или циклизации продуктов. Несимметричные алкилкетоны и циклические кетоны обычно реагируют предпочтительно по наиболее высоко замещенному α-положению через более стабильный енолят-анион {схемы (41)—(44)} [195]. Причины этого, однако, достаточно сложны и не выяснены полностью [36]. Если α,β-непредельные кетоны выступают как доноры, они могут реагировать

через енолят, образующийся в α′-положении, или изредка через γ-енолят, отличающийся большей способностью к поляризации и приводящий к более устойчивому продукту [36, 195].

5.2.8.2. Присоединение металлорганических реагентов и илидов к кетонам

Хорошо известно присоединение реагентов Гриньяра и литийорганических соединений к кетонам с образованием третичных спиртов (см. разд. 15.1.1 и 15.2.2). Многие другие металлорганические соединения и илиды реагируют таким же образом. Присоединение к α,β-непредельным кетонам более сложно, поскольку может происходить либо 1,2-, либо 1,4-реакция (сопряженное присоединение), или же оба эти процесса [схема (45)]. В этом разделе реагенты, которые присоединяются к α,β-енонам в 1,2- и в 1,4-положения, будут рассмотрены по отдельности. Как правило, литийорганические соединения [199] и другие соединения, образованные нестабильными карбанионами и щелочными металлами, проявляют высокую реакционную способность и присоединяются в 1,2-положение, в то время как более стабильные анионы, такие как еноляты и особенно медь(I)органические реагенты, присоединяются в 1,4-положение, т. е. по типу Михаэля. Реагенты Гриньяра склонны к обоим типам реакций; аналогично ведут себя цинкорганические и магнийорганические производные α-галогензамещенных эфиров карбоновых кислот в реакции Реформатского (см. разд. 9.3.3 и [200]).



(45)

Стерические препятствия или дополнительное сопряжение карбонильной группы уменьшают вклад 1,2-реакции по сравнению с 1,4-присоединением. Большие группы, присоединенные к карбанионному центру металлорганического реагента, или делокализация заряда вызывают тот же эффект.

(1) Реагенты, присоединяющиеся в 1,2-положение

Ацетилениды щелочных металлов присоединяются к кетонам с образованием 3-гидроксиалкинов (после подкисления) [201]; см. разд. 2.3.10.4. Литиевое производное 1,3-бис(метилтио)пропена реагирует, давая (67), которое гидролизуется водными растворами солей ртути, дегидратируется и таутомеризуется с образованием γ-гидрокси-α,β-непредельных альдегидов (2-формилэтенилкарбинолов) [уравнение (46)]. Реагент, следовательно, ведет себя

как замаскированная группа $^{-}CH{=}CHCHO$ [202]. Литиевое производное дибромметана, образующееся *in situ* при использовании в качестве пространственно затрудненных оснований дициклогексиламида лития или 2,2,6,6-тетраметилпиперидида лития, присоединяется к кетонам с образованием дибромметилкарбинолов. Обработка бутиллитием дает β-оксидокарбеноид, который перегруппировывается (внедрение по связи C—C группировки O=C—C) в гомологичные кетоны. Метод можно использовать

$$R_2C(OH)CH(SMe)CH{=}CHSMe \longrightarrow R_2C(OH)CH{=}CHCHO \qquad (46)$$
(67)

для расширения циклов в циклических кетонах, причем с высокой региоселективностью [203]. 1-Литиевое производное метоксиэтена присоединяется к карбонильной группе кетонов или α,β-енонов с образованием аддуктов, которые после мягкого кислотного гидролиза группировки енольного эфира дают 3-гидроксиалканоны-2 (т. е. α-кетолы), продукты формального присоединения ацетил-аниона $CH_3C(O)^-$ [204]. Аналогично реагируют 1-литиевые производные других монозамещенных простых эфиров енолов, причем производное 1-метоксипропена является эквивалентом пропионил-аниона, а производное 1-метоксибутадиена-1,3 — эквивалентом кротонил-аниона [204]. Ссылки на другие подходы к присоединению эквивалентов ацил-анионов даны в [17, 205]. Подобным же образом используются 2-литиевые производные 2-алкил-1,3-дитианов; дитианкарбонильные аддукты [206] при гидролизе в забуференных водных растворах ртутной соли дают свободные α-кетолы [18]. Дитиановые аддукты, полученные из α,β-енонов, можно изомеризовать разбавленной кислотой в защищенные γ-гидрокси-α,β-еноны, которые легко окисляются в защищенные ен-2-дионы-1,4; гидролиз в присутствии иона ртути(II) приводит к ендионам [207].

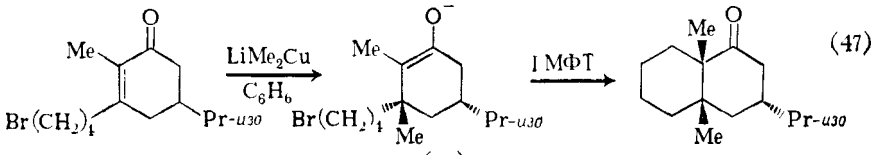
Многие илиды присоединяются к карбонильной группе кетонов (альдегидов) и α,β-енонов. Реакция Виттига фосфониевых илидов и родственное присоединение фосфонатных и фосфиноксикарбанионов с образованием алкенов обсуждается в гл. 10.6, а присоединение алкилиден- и метиленсульфуранов (сульфониевых илидов) с образованием оксиранов — в гл. 11.15. Такие реакции протекают как 1,2-присоединение при условии, что карбонильная группа не слишком затруднена [208]. Более объемистые и менее реакционноспособные сульфоксониевые илиды присоединяются к двойной связи, давая циклопропилкетоны (см. гл. 11.15 и [208]). Новый метод превращения кетонного карбонила в группу $\diagdown C{=}CH_2$ состоит в 1,2-присоединении фенилтиометиллития $PhSCH_2Li$ с последующим ацилированием карбинола. Восстановление литием в аммиаке удаляет фенилтиогруппу и отщепляет ацилокси-анион, давая олефин даже из затрудненных кетонов и других субстратов, с которыми реакция Виттига не идет [209].

алкильных групп R по сравнению с R′ из $LiRR'Cu$, и показано, что гладко переносятся *втор-* или *н*-бутильные группы R, в то время как *трет*-бутильная группа R′ сохраняется [213]. Применяемые условия могут изменить эти результаты: метилвинилкупрат лития переносит винильную группу, если в качестве растворителя для реакции используется ТГФ; в диэтиловом эфире реагент одинаково переносит и метильную, и винильную группы, а в реакции с оксиранами и ацилхлоридами — только метил [225] Невозможно осуществить перенос этинильной группы непосредственно на β-углеродный атом из-за прочной связи меди с ацетиленовым остатком, однако этот результат может быть достигнут косвенным путем [226].

Структуры диалкилкупратов лития были предметом длительной дискуссии, в результате которой предложены циклические димерные формулы [227]. Механизм реакции с переносом электрона, по-видимому, удовлетворяет всем имеющимся данным [214, 228, 229], хотя он и подвергался сомнениям [230]. Показана зависимость типа реакции от потенциалов полярографического восстановления α,β-непредельных карбонильных соединений. Если потенциал восстановления кетона слишком низок, реакции с LiR_2Cu не происходит; если в пределах определенного интервала потенциалов можно осуществить перенос одного электрона, происходит алкилирование; если же кетон легко присоединяет второй электрон, то он восстанавливается через анион-радикал в дигидропроизводное [228]. Выведены эмпирические правила, связывающие потенциалы полуволны восстановления кетонов с их структурами [229].

(3) Другие синтетические применения 1,4-присоединения

Ацетаты [222], простые эфиры и тиоэфиры [231] енолов β-дикарбонильных соединений или родственных β-галоген-α,β-енонов [232] реагируют с LiR_2Cu путем стереоселективного β-присоединения с последующим элиминированием, давая β-замещенные α,β-еноны; реакция с избытком реагента приводит к β,β-дизамещенным соединениям [231]. Аналогичное β-алкилирование енолацетата ацетоуксусного эфира затрагивает только группировку сложного эфира енола [222]. Присоединение включает образование литиевых енолятов [87], которые обработкой стандартными реагентами можно превратить в енолацетаты [87, 123, 211] или силиловые эфиры енолов [46]. Применяя формальдегид [171] или алифатические альдегиды [173], эти енолаты можно использовать для введения гидроксиметильной или α-гидроксиалкильной группы (как в альдольной реакции), а также алкилировать реакционноспособными алкилгалогенидами для региоспецифического введения как α-, так и β-группы [219, 233]. Метод представляет особую ценность в ряду циклопентанонов и простагландинов [173, 225, 234]. Удается проводить внутримолекулярное алкилирование, как в случае (68) на схеме (47), которое приводит к образованию бициклической системы с *цис*-сочленением циклов [225]. Енолаты обладают относительно невысокой реакционной способностью, и часто необходимо заменять растворитель на ГМФТ или ДМФ, чтобы ускорить алкилирование и избежать потери специфичности; в этих условиях можно использовать многие алкилгалогениды (метил-, этил-, изопропил-, изобутил-, аллил- и бутен-3-ил-) [112]. Другие применения см. в разд. 5.2.5 и 5.2.9.



(68)

Вместо медьорганических реагентов для β-алкилирования α,β-енонов можно использовать триалкилбораны; этот вариант предпочтительнее для легко полимеризующихся енонов, таких как метилвинилкетон. α-Метиленциклоалканоны, получаемые *in situ* из оснований Манниха, дают с R_3B кетоны, имеющие группу $\alpha\text{-}CH_2R$; R может быть первичным или вторичным алкильным или циклоалкильным остатком [235]. Механизм включает цепную радикальную реакцию, и еноны, имеющие единственный β-алкильный заместитель, хорошо реагируют, если поддерживается источник радикалов [236]. Многие алкенильные и алкинильные, но не винильные группы удается переносить на неалкилированные или монозамещенные β-углеродные атомы α,β-енонов (при условии, что карбонильная и олефиновая связи могут принять цисоидную конформацию) действием B-алкенил- или B-алкинил-9-борабицикло[3.3.1]нонанов [237]. Все эти реакции протекают через промежуточный енолборинат.

5.2.9. РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ЦИКЛОВ И АННЕЛИРОВАНИЯ

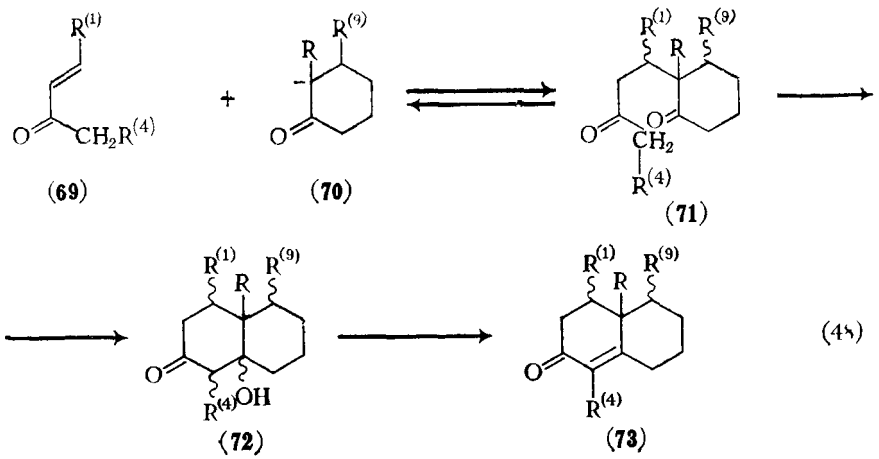
Аннелирование представляет собой построение цикла на основе существующей молекулы. Исходя из кетонов, обычно получают шести- или пятичленные циклы, и этот процесс имеет огромное значение в синтезе стероидов и многих терпеноидов. Мы обсудим также аналогичные синтезы моноциклических циклогексенонов; см. обзоры [36, 238, 239].

5.2.9.1. Аннелирование по Робинсону

Эта реакция, открытая Робертом Робинсоном, представляет собой образование дополнительного цикла при конденсации производного циклоалканона с метиленвинилкетоном или его эквивалентом. В простейшем случае циклический 1,3-дикетон, 2-алкоксикарбонилциклоалканон, 2-циано- или 2-алкилциклоалканон

превращают в анион, который присоединяется по реакции Михаэля к α,β-непредельному кетону, такому как метилвинилкетон, с образованием 1,5-дикетона. Последний циклизуется путем альдольной конденсации в 3-кетоспирт, дегидратация которого дает новое циклогексеноновое кольцо; примером служит превращение (**69**) в (**73**) на схеме (48).

Многие реакции аннелирования проводят с использованием в качестве оснований алкоксидов натрия или триалкиламинов, так что осуществляется полная последовательность превращений (**69**)—(**73**), однако можно подобрать условия, позволяющие выделить каждое из промежуточных соединений. В одной из хорошо разработанных методик для проведения конденсации Михаэля используют следы гидроксид-иона в метаноле, а катализатором альдольной реакции служит пирролидин или пирролидинуксусная кислота. Дегидратация катализируется кислотами или основаниями [240, 241]. Описаны примеры синтеза кетона Виланда — Мишера (**73**, R = Me, $R^{(9)}$ = =O, $R^{(1)} = R^{(4)}$ = H)[240], (**73**, R = OCOMe, $R^{(9)}$ = =O, $R^{(1)} = R^{(4)}$ = H) [241], (73, R=Me, $R^{(9)}$ = =O, $R^{(1)}$ = H, $R^{(4)}$ = Me) [242], а также реакция с этилвинилкетоном (**69**, $R^{(1)}$ = H, $R^{(4)}$ = Me) [243]. Известны также конденсации Михаэля 2-алкилциклопентан- и 2-алкилциклогександионов-1,3 с метилвинилкетоном, протекающие без катализатора; применение оптически активного амина или аминокислоты в качестве основания на стадии циклизации дает с высоким выходом продукты, характеризующиеся очень высокой оптической чистотой [190, 244]. Примеры использования одностадийной процедуры получения вещества (**73**) включают реакции (а) пентен-3-она-2 (**69**, $R^{(1)}$ = Me, $R^{(4)}$ = H) с циклическими кетоэфирами (**70**, R = CO_2Alk) или циклогексанонами (R = Alk), содержащими различные алкильные заместители [245]; (б) этилвинилкетона для присоединения кольца B и 10-метильной группы к кольцам C и D стероида [190];



(48)

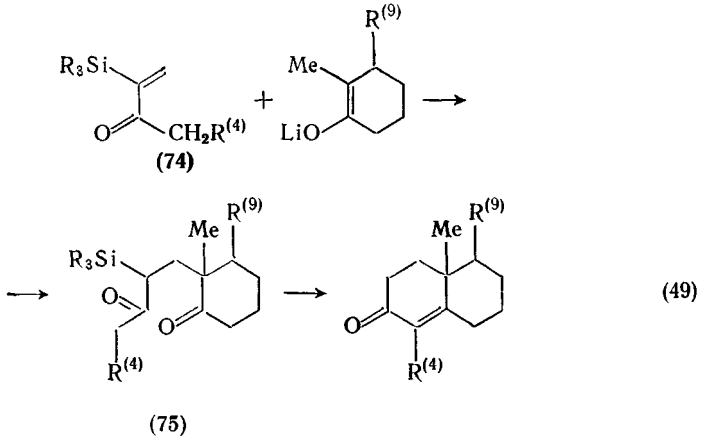
(в) метилвинилкетона с многими соединениями (**70**) [246]. Аннелирование 2-метилциклогексанона с метилвинилкетоном, приводящее к (**73**, R = Me, $R^{(1)} = R^{(4)} = R^{(9)}$ = H), было изучено в деталях; в присутствии следов этоксида натрия получали кетол (**72**) (с выходом до 55%), который дегидратировали отдельно. Циклогексанон и 2,6-диметилциклогексанон дают худшие результаты [247]. Конденсация Михаэля для 2-алкилциклогексанонов происходит в первую очередь по С-2 по причинам, которые не вполне понятны, но носят, по-видимому, общий характер [36]. Стереохимия стадии циклизации изучена в [241, 245, 247]. В исследованных случаях альдольная циклизация является высокостереоселективной, контролируется кинетически и не обращается в условиях дегидратации [247].

Применение сильных оснований часто вызывает полимеризацию винилкетонов; кроме того, несимметричные циклоалканоны могут давать два изомерных енолят-аниона. Для достижения большей региоселективности и для проведения конденсации Михаэля в предельно мягких условиях циклический кетон или 1,3-дикетон (**70**) часто превращают в енамин (обычно пирролидиновый енамин). Последующая реакция с еноном (**69**) в строго определенных условиях может привести к значительному улучшению выхода [248]. Изучены механизм этого пути [249] и стереохимия циклизации [248, 249]. Полученные вещества включали (**73**, R = Me, $R^{(9)}$ = =O, $R^{(1)} = R^{(4)}$ = H) [249], его аналоги с R = Et и *изо*-Pr [250] и с R = $R^{(1)}$ = Me [248], а также многие окталоны (**73**) с R = H [251]. Последние реакции в случае использования морфолиновых енаминов позволяют выделить 1,5-дикетоны, которые циклизуют отдельно, в то время как пирролидиновые енамины приводят непосредственно к циклизации в енамин бицикли-ческого кетона (**73**) [251]. Поскольку енамины из 2-алкилциклоалканонов имеют 6-алкил-1-диалкиламиноциклоалкеновую структуру, они приводят к продуктам циклизации, содержащим 6-алкильную группу и атом водорода при С-10 (стероидная нумерация) и находящимся в равновесии с $\Delta^{5(10)}$-изомерами [251].

В циклизации можно использовать вещества, которые функционируют как источник α,β-непредельных кетонов (**69**) *in situ*. Робинсон применял β-диалкиламинокетоны (основания Манниха) или их иодметилаты, а также β-хлоркетоны, которые под действием основания медленно образуют еноны в реакционной среде. Такая методика позволяет значительно улучшить выходы, которые сейчас в ряде случаев могут быть допонительно повышены, поскольку существуют способы получения чистых изомеров оснований Манниха из несимметричных кетонов (см. разд. 5.2.7.2); примеры приведены в [252]. Кислотный катализ в применении к β-хлоркетонам или к непасыщенным кетонам может также давать превосходные результаты [242, 253]. Использовались непредельные кетоны, содержащие другие функциональные группы, в

том числе 1,4-диметоксибутанон-2 как источник 1-метоксибутен-3-она [254], этиловый эфир 5-этокси-3-оксопентановой кислоты как источник этилового эфира 3-оксопентен-4-овой кислоты, метиловый эфир этой ненасыщенной кетокислоты [255] и этиловый эфир 4-оксопентен-2-овой кислоты [251]. Применение бутин-3-она-2 позволяет построить циклогексадиеновое кольцо, но выходы невысоки [256].

Несмотря на большое внимание, которое было уделено отработке экспериментальных условий, описанные выше реакции аннелирования могут быть неэффективными, а применение енаминов не способно направить конденсацию Михаэля к С-2 2-замещенных циклоалканонов. Основное усовершенствование заключается в использовании α-силилированных енонов (74), которые реагируют в апротонных условиях с приготовленными региоспецифически литиевыми енолятами циклических кетонов [схема (49)]. При этом аддукт Михаэля (75) образуется очень легко и без полимеризации енона; разбавленная щелочь вызывает циклизацию, дегидратацию и расщепление связи углерод-кремний. Более замещенный енолят 2-метилциклогексанона был успешно получен с помощью следов *трет*-бутоксида калия, но метод с триметилсилиловыми эфирами енолов и метиллитием был также использован для приготовления этого и альтернативного енолята [257].

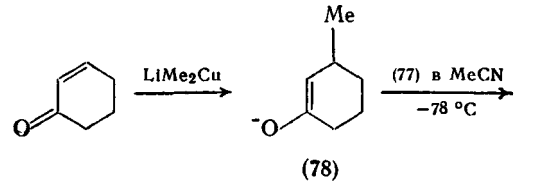


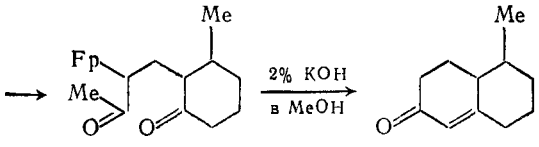
(49)

Циклогексен-2-оны были также превращены в устойчивые к изомеризации енолятыли либо сопряженным присоединением диалкилкупратов лития, приводящим к 9-алкилированным продуктам, либо восстановлением литием в аммиаке; оба типа производных вступают в аннелирование с участием карбонильной группы и С-2 [258]. Распространение метода на более сложные α-силилированные винилкетоны, например (76), позволяет в результате

аннелирования построить два цикла; гидролиз ацеталя освобождает новый 1,5-дикетон, который затем циклизуется [258]. Известны два других перспективных метода. Метилвинилкетон можно использовать в виде комплекса с циклопентадиендикарбонилом железа (полученного из эпоксида метилвинилкетона) (77) для улучшения его акцепторных свойств в реакции Михаэля. В этом случае наблюдается быстрая региоспецифическая атака енаминов, силилового эфира енола или литиевого енолята циклогексанона, силилового эфира более замещенного енола 2-метилциклогексанона и енолята (78) [259] {схема (50)}. В другом методе 6-литиевое производное N,N-диметилгидразона 2-метилциклогексанона (см. разд. 5.2.5) превращают в комплекс с диалкилкупратом лития, который превосходно присоединяется по реакции Михаэля к метилвинилкетону. Удаление диметилгидразонной группы освобождает 1,5-дикетон, который циклизуется обычным образом [179].



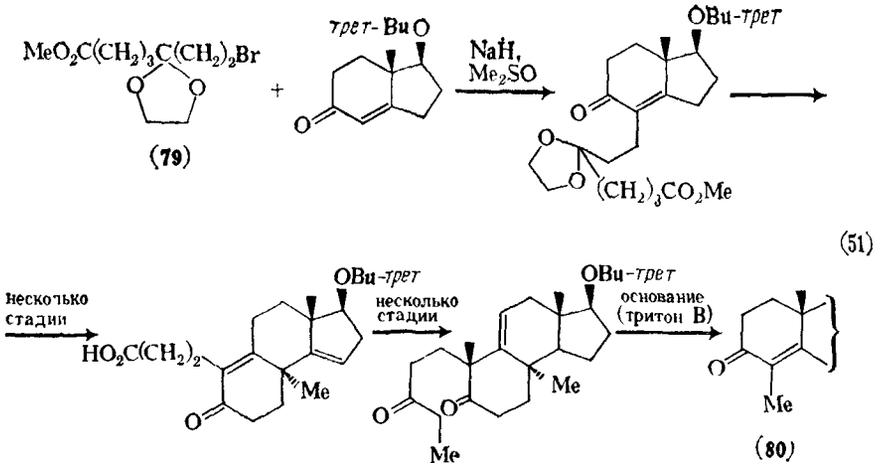




(50)

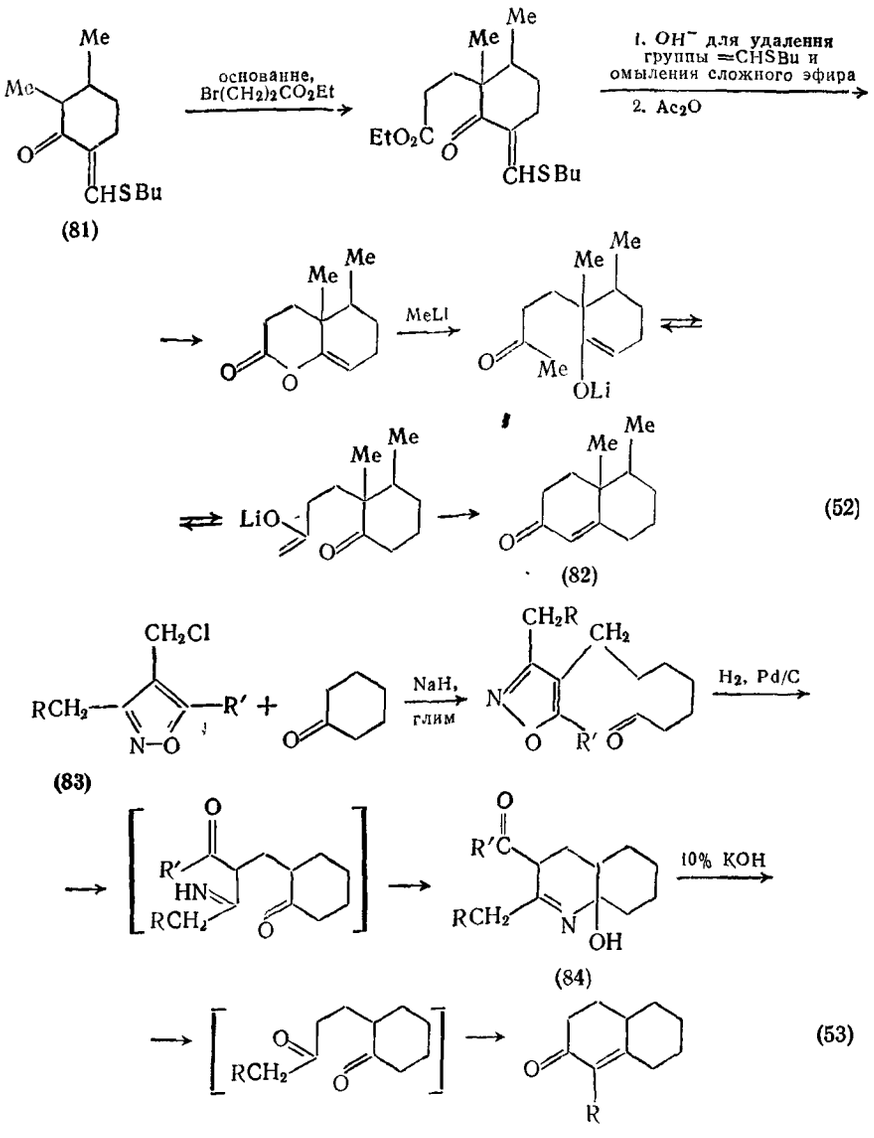
5.2.9.2. Другие методы аннелирования

Существуют методы аннелирования, которые для введения 3-кетоалкильной группы к α-углеродному атому кетона используют реакцию алкилирования, а не конденсацию Михаэля. Для этого можно исходить из свободного [260] или защищенного β-хлоркетона; превращение (79)→(80), показанное на схеме (51) [261], демонстрирует возможность замыкания двух циклов [261]. Применяя α-хлоркетон, вводят кольцо циклопентенона [260]



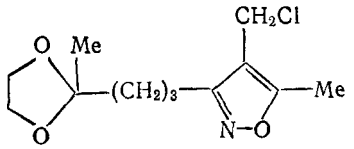
В реакции Вихтерле енолят циклического кетона алкилируют 1,3-дихлор-*цис*-бутеном-2 (эквивалентом метилвинилкетона). Гидролиз винильного хлорида под действием серной кислоты приводит к 1,5-дикетону, который циклизуется. Важным побочным процессом на этой стадии, а иногда и единственной реакцией является циклизация карбонильной группы боковой цепи с α'-метиленовым звеном циклического кетона с образованием мостиковой циклической системы [261а]. Хотя эту трудность можно обойти [262], такая реакция открывает важный путь к бицикло[3.3.1]нонанонам-9, например в синтезе гельминтоспораля [263]. Аналогичным методом, как при получении (82) из (81) на схеме (52), является алкилирование циклического кетона β-галогенэфиром [264]. Образующийся 5-кетоэфир превращают в еноллактон, который обрабатывают реагентом Гриньяра или литийалкилом, что дает енолят 1,5-дикетона и далее циклогексенон, часто с лучшим выходом, чем при прямом аннелировании по Робинсону; см. посвященные этому методу обзоры [238, 265].

Важный синтетический подход [схема (53)] использует 3,5-диалкил-4-галогенметилизоксазолы (83) для алкилирования кетонов известными способами (см. разд. 5.2.5). Изоксазольное кольцо превращают затем в 3-оксоалкильную группу, особенно успешно гидрогенолизом через карбиноламид (84), причем алкильная группа, соседняя с атомом азота изоксазольного цикла, включается в циклогексеноновое кольцо [266]. Если первоначальное алкилирование проведено по α-углеродному атому α,β-циклогексенона, двойную связь перед расщеплением изоксазольного кольца можно стереоселективно восстановить [266а]. Бисаннелирующий реагент (85) был использован в синтезах (±)-*D*-гомотестостерона и (±)-прогестерона [266б].

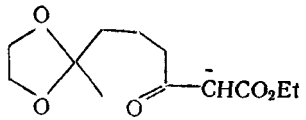


Аннелирование можно осуществлять способом, «комплементарным» некоторым уже упоминавшимся выше. 1,5-Дикарбонильное соединение может быть получено присоединением по реакции Михаэля, енолят-аниона, обычно производного β-кетоэфира, к α-метиленциклоалканону или при алкилировании енолята α-галогенметилциклоалканоном (или родственным соединением) [190]. Первый метод в синтезе стероидов дает экваториальную 3-оксоалкильную группу и может применяться для бисаннелирования

[190], например при превращении (86) в (87) по схеме (54) [190]. Об аналогичной реакции, использующей присоединение по Михаэлю к 1-формилциклогексену, см. [267].

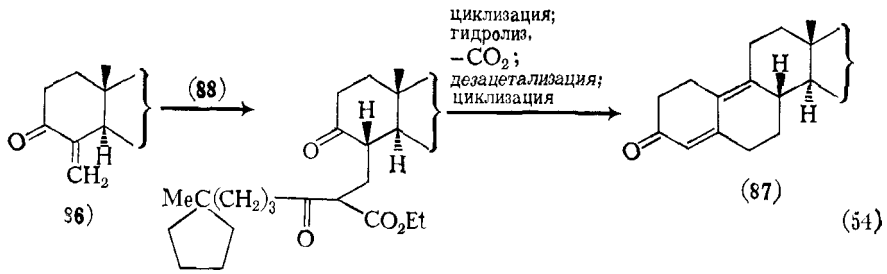


(85)

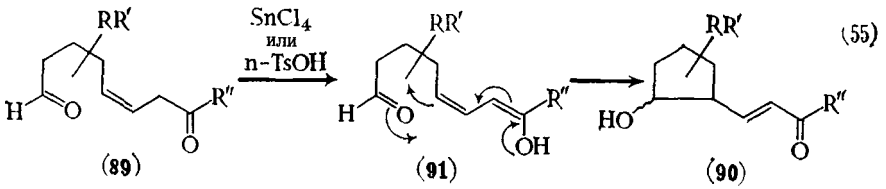


(88)

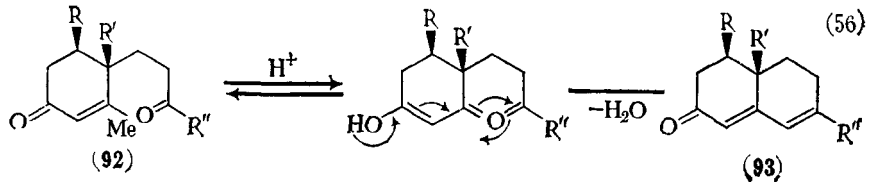
Некоторые альдольные реакции сопряженных енолов были применены для образования пяти- и шестичленных циклов. Кетоальдегид (89), образующийся *in situ* из его бисэтиленацеталя, циклизуется с образованием предшественника простагландинов (90) {схема (55)}. Фенилтиоаналог (91) (PhS-группа вместо OH) циклизуется аналогично [268]. 4-(3-Оксоалкил)циклогексеноны (92) конденсируются, предположительно через енолы, и дегидратируются, давая бициклические соединения (93) по схеме (56). Синтез обеспечивает *цис*-расположение групп R и R′ [269].



(54)



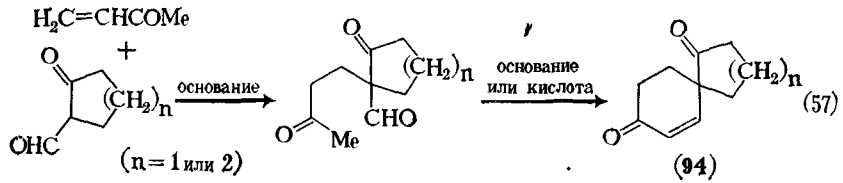
(55)



(56)

5.2.9.3. Спироаннелирование

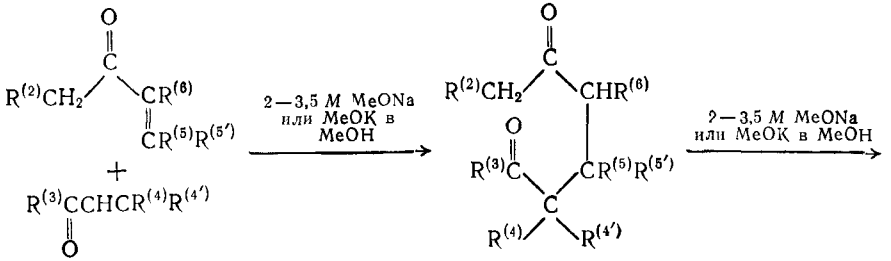
Если при аннелировании по Робинсону в качестве михаэлевского донора используется α-гидроксиметилен- (т. е. α-формил)циклоалканон, то 5-кетоальдегид циклизуется легче, чем система 1,5-дикетона, и в качестве главного продукта образуется спиропроизводное циклогексенона (94) [270] {схема (57)}. Относительно слабо активированные формилциклоалканы реагируют аналогично, если катализатором конденсации Михаэля служит 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундецен-5 [271]. О других примерах спироаннелирования см. разд. 11.15.3 и [238, 239].



(57)

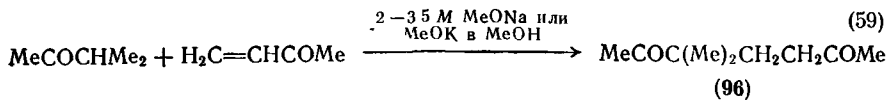
5.2.9.4. Образование циклогексенонов

Многие моноциклические циклогексеноны получены последовательными реакциями Михаэля и альдольной конденсации, как при аннелировании по Робинсону. Присоединение алкилметилкетонов к акролеину и кротоновому альдегиду дает 5-кетоальдегиды и *включает реакцию по наиболее замещенному α-положению кетона* [272]. Более жесткая щелочная обработка приводит к альдольной атаке метильной группы ацетила на альдегидную карбонильную группу с образованием циклогексен-2-онов [273]. Подобные же реакции происходят между альдегидами или кетонами, которые имеют α-OH-группу, и α,β-непредельными кетонами [108, 121], как показано на схемах (58) — (60); образующиеся циклогексеноны (95) изображены вместе с их предшественниками. В этих реакциях имеется большое количество неопределенностей. Например, изопропилметилкетон может давать два енолят-аниона. В действительности к метилвинилкетону присоединяется наиболее замещенный енолят (как это обычно происходит при конденсации Михаэля). Образующийся первоначально 1,5-дикетон (96) может давать три енолята, из которых два терминальных изомера могут циклизоваться в циклогексеноны. Главный продукт образуется при атаке енолята на наименее затрудненную карбонильную группу [121, 273, 274]. Компонент, являющийся михаэлевским донором в этих синтезах, можно с успехом заменить енамином



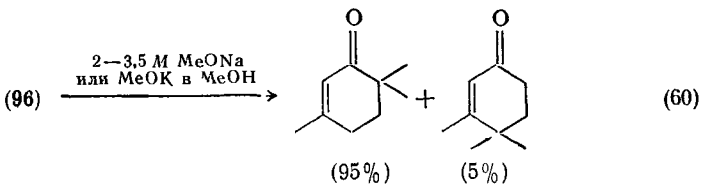
(58)

(95)



(59)

(96)



(60)

альдегида или кетона [251, 275]; использование енаминов, полученных из эфиров или амидов *L*-пролина, позволяет проводить асимметрические синтезы [276].

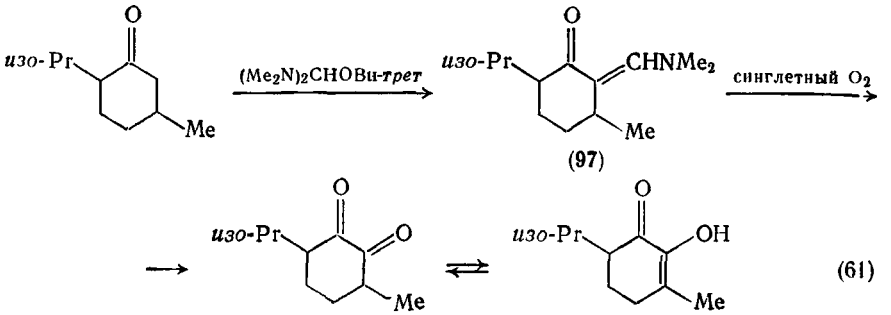
Присоединение 2-хлоракрилоилхлорида к диенам по Дильсу—Альдеру приводит к хлорангидридам 1-хлорциклогексен-3-карбоновой-1 кислоты, которые превращаются в циклогексен-3-оны в очень мягких условиях. Аналогичное присоединение 2-хлоракрилонитрила [277] или 2-ацетоксиакрилонитрила с последующим гидролизом дает ен-3-оны [278], которые, если имеется протон в положении 2, изомеризуются в циклогексен-2-оны. Внутримолекулярное ацилирование непредельных карбоновых кислот нагреванием с сильными кислотами приводит к циклопентен-2-онам или циклогексен-2-онам, но применение низких температур позволяет выделить 2-алкилиденциклоалканоны [279].

5.2.10. ДИКЕТОНЫ

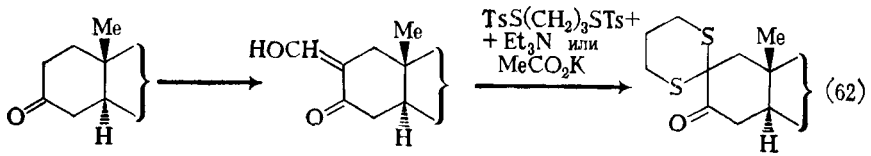
5.2.10.1. 1,2-Дикетоны (α-дикетоны)

Многие циклические и ациклические алифатические α-дикетоны получают окислением α-гидроксикетонов (см разд. 5.2.11.1), обычно ацетатом меди(II) [280], реже оксидом хрома(III) [280]

или триоксидом висмута [281]. Простой путь из нетерминальных ациклических олефинов или из циклических олефинов использует их окисление перманганатом в уксусном ангидриде; однако дикетон не должен содержать карбонильные группы, жестко закрепленные в *цис*-положении. Так, наименьшим циклоалкеном, который окисляется с удовлетворительным выходом (25%), является циклооктен. Часто образуется также α-ацетоксикетон, но он может гидролизоваться в α-гидроксикетон и окисляться далее в дикетон [282]. Циклические α-бромкетоны и арил-α-бромалкилкетоны легко окисляются в α-дикетоны при обработке ДМСО в присутствии иодид-ионов в качестве катализатора [283]. Нитраты α-кетолов, образующиеся из α-бромкетонов и нитрата серебра, легко разлагаются *in situ* в ДМСО при катализе ацетат-ионом, давая α-дикетоны и ион нитрита [284]. Этот способ можно успешно применять к затрудненным α-бромкетонам, для которых предыдущие методы непригодны [283]. Бистриметилсилиловые эфиры эндиолов, которые получаются в новом варианте ацилоиновой конденсации (см. разд 5.2.11.1), окисляются непосредственно в соответствующие симметричные α-дикетоны действием брома в апротонных растворителях. Этот метод не связан с выделением α-кетола (ацилоина) и является наилучшим для получения не способных к енолизации дикетонов [285]. Превосходный новый способ синтеза из циклических и ациклических метиленкетонов использует их реакцию с *трет*-бутоксибис(диметиламино)метаном, дающую α-енаминокетон (**97**), который при фотосенсибилизированном окислении (синглетным кислородом) гладко расщепляется с образованием α-дикетона, как показано на схеме (61) [286]. Направление образования енамина совпадает с направлением образования оснований Манниха (см разд 5.2.7); так, 5α-H-3-кетостероид образует енамин и далее кетонную функцию при С-2 [286]. Нетерминальные ацетилены [287] и 1,2-диолы [288] окисляются в α-дикетоны тетроксидом рутения, который можно получать *in situ* [287]. Диоксид селена является классическим реагентом для окисления кетонов в α-дикетоны и метилкетонов в α-кетоальдегиды, но выходы здесь часто низки, поскольку возможны другие реакции, и продукты обычно с трудом поддаются очистке (см. разд. 5.2.13.1).

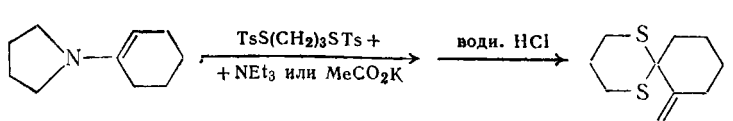


(61)



(62)

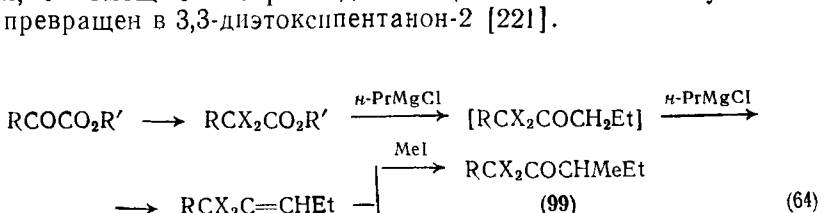
(98а)



(63)

(98б)

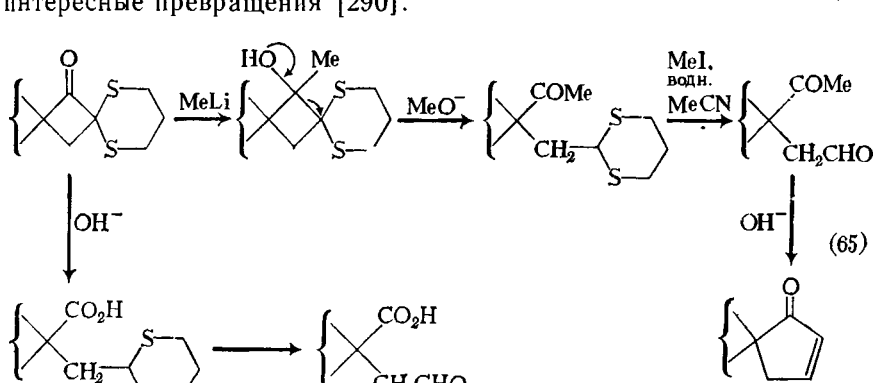
Частично защищенные α-дикетоны чрезвычайно ценны для синтеза и в настоящее время легко доступны. α-Триметилендитиокетоны (2-кетодитианы) (**98а**) и (**98б**) [схемы (62) и (63)] получают по реакции α-гидроксиметиленкетонов [116, 289], енаминов, образованных из кетонов, а также α-ацетоксиметилен- или α-диалкиламинометиленкетонов [290] с триметилендитиотозилатом и основанием. Продукты, полученные из енаминов, необходимо гидролизовать. Ациклические 2-ацил-1,3-дитианы получают ацилированием 2-литиевых производных 2-алкилдитианов действием ацилхлоридов или сложных эфиров карбоновых кислот (см. разд. 5.2.2) [18, 19]. Дитиановая группа в этих системах легко превращается в карбонильную группу при окислительном расщеплении под действием N-бром- или N-хлорсукцинимида, особенно в присутствии ионов серебра [18], или при метилировании в водных органических растворителях [290]. Эти способы, следовательно, представляют собой также и синтезы α-дикетонов. Ацетали, этиленацетали и тиоцетали эфиров α-кетокарбоновых кислот реагируют с избытком многих реагентов Гриньяра с образованием ацеталей α-дикетонов; этот метод позволяет также на стадии алкилирования вводить дополнительные разветвления, как в случае (**99**) [291] по схеме (64). В аналогичном переходе от сложного эфира к метилкетону был использован диметилкупрат лития, с помощью которого диэтилацеталь этил-2-кетобутаноата был превращен в 3,3-диэтоксипентанон-2 [221].



(64)

(1) Реакции 1,2-дикетонов

α-Дикетоны используются как предшественники ациклических и циклических алкинов; их бисгидразоны окисляются оксидом ртути(II) [280], тетраацетатом свинца или кислородом в пиридине в присутствии хлорида меди(I) в качестве катализатора [292]; реакция сопровождается выделением газообразного азота. α-Дикетоны реагируют также с о-фенилендиаминами с образованием хиноксалинов. Их главное применение состоит в расщеплении цикла, особенно при окислении периодатом или пероксидом водорода циклогександионов-1,2 в гександиовые-1,6 кислоты, которые можно превращать в циклопентаноны, например в синтезах стероидного кольца D [117]. Эквивалентный путь состоит в раскрытии цикла 2,2-триметилендитиоциклоалканонов под действием гидроксид-иона с образованием ω-триметилендитиоалкановых кислот (**100**) по схеме (65). Эти последние превращают далее в ω-альдегидокислоты [289, 290]. Возможны и другие аналогичные интересные превращения [290].



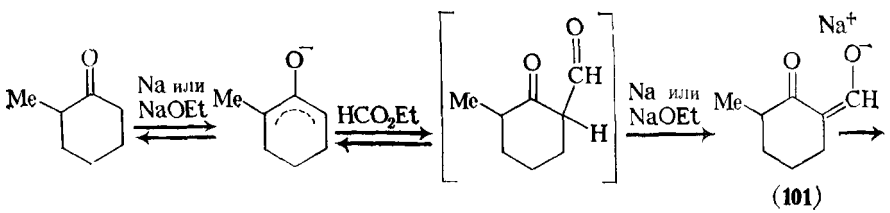
(65)

(100)

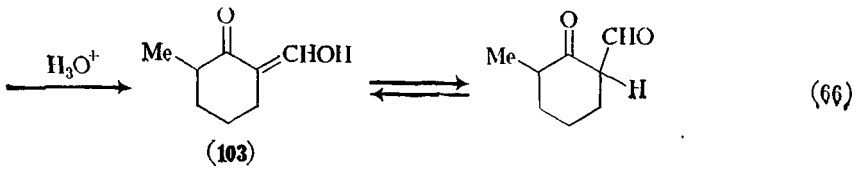
5.2.10.2. 1,3-Дикетоны (β-дикетоны)

Для получения β-дикетонов из способных к енолизации кетонов и эфиров карбоновых кислот широко используется конденсация Кляйзена. В присутствии основного конденсирующего агента (например, Na, NaOEt, NaH, $NaNH_2$) енолят-анион кетона ацилируется, и последовательность равновесий, показанная на схемах (66) [294] и (67) [295], смещается за счет образования аниона β-дикетона или в результате отгонки этанола. См. обзоры [36, 293]; последняя работа содержит перечень многих примеров. Родственная реакция ацилирования предварительно полученных енолятов при обработке хлорангидридами или ангидридами кислот обсуждается в разд. 5.2.4. Ацилирование легко проходит по α-метильной или метиленовой группе, но лишь в редких случаях

по метиновой группе, вероятно вследствие большей устойчивости енолятов типа (101) по сравнению со (102) и обратимости реакции.

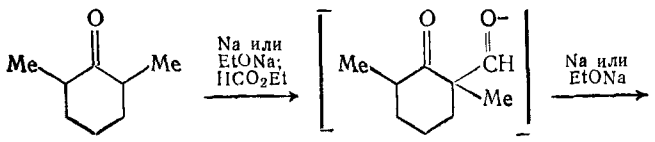


(101)



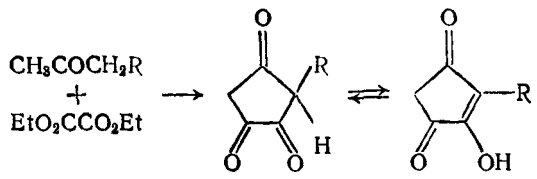
(66)

(103)

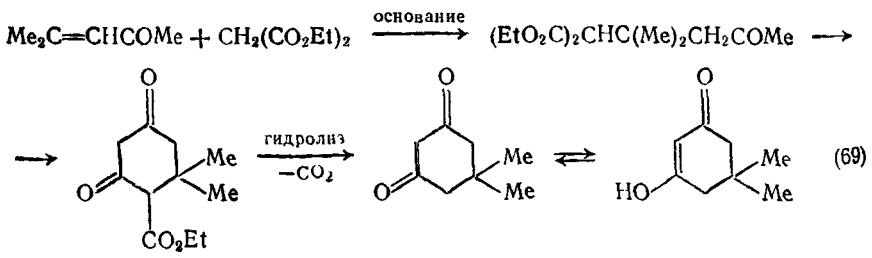


(67)

(102)



(68)

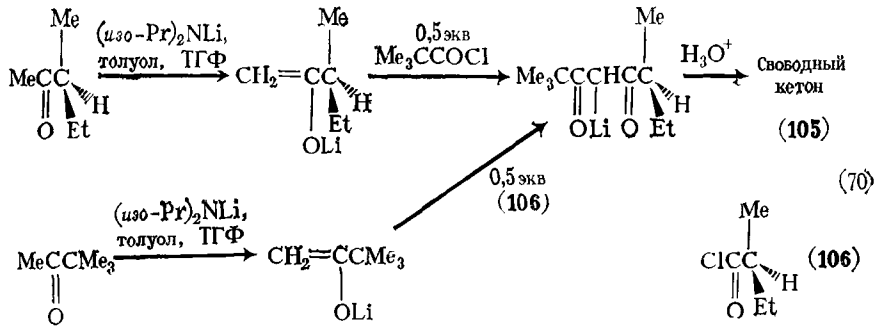


(69)

(104)

Метилалкилкетоны ацилируются преимущественно или исключительно по α-метильной группе, однако формамиды предпочтительно реагируют с метильной группой одних кетонов и с метиленовой группой других. Продуктами реакции с формиатами являются β-кетоальдегиды, которые существуют главным образом в их енольной, α-гидроксиметиленовой форме, например (**103**). Эти соединения и α-алкоксиоксалилкетоны, получаемые при конденсации с диалкилоксалатами, применяются для направленного α-алкилирования (или косвенным путем для α′-алкилирования) кетонов (см. разд. 5.2.5). Диэтилкарбонат вводит α-этоксикарбонильную группу, давая β-кетоэфир. Реакции с оксалатами могут проходить при соотношении кетона и эфира, равном 2 : 1, 1 : 2 или 1 : 1; продукты моноацилирования могут циклизоваться [схема (68)] с образованием енольной формы циклопентантрионов-1,2,4 [293, 296]. Как 5α-, так и 5β-3-кетостероиды, Δ^4-3-кетостероиды и их бициклические аналоги реагируют с формиатами и оксалатами, давая 2-ацилкетоны. Эти вещества являются термодинамически контролируемыми продуктами, для которых отсутствует пространственное взаимодействие с положениями 6 или 4, характерное для 4- или 6-ацилкетонов [36, 56]. Внутримолекулярные циклизации 4-, 5-, 6- и 7-кетоэфиров приводят соответственно к циклопентандионам-1,3, циклогександионам-1,3, 2-ацилциклопентанонам и 2-ацилциклогексанонам. 5-Кетоэфиры легко получаются при конденсации Михаэля β-дикарбонильных соединений с α,β-непредельными эфирами [293], или малоновых эфиров с α,β-непредельными кетонами [250]; циклизация в щелочных условиях [схема (69)] позволяет получить, например, димедон (**104**).

Устойчивые литиевые енолаты были предварительно получены из хиральных кетонов и диизопропиламида лития при низких температурах, как показано на схеме (70). Обработка 0,5 экв хлоран-



(70)

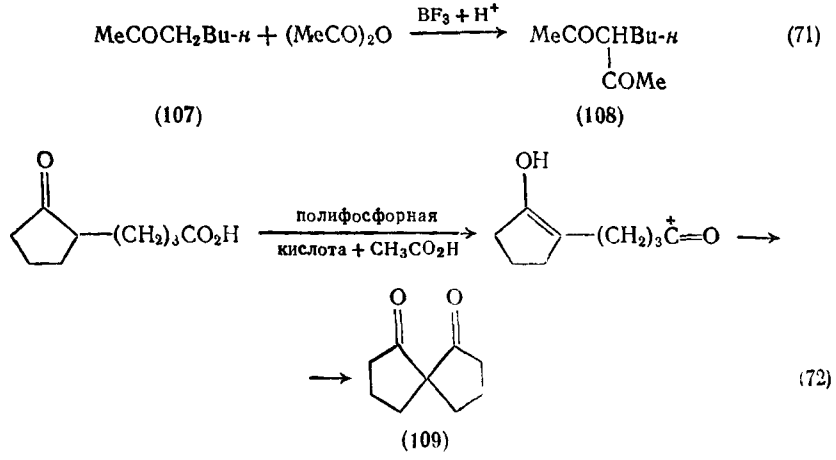
(105)

(106)

гидрида кислоты дает хиральные β-дикетоны (**105**) в виде литиевых солей, обладающие превосходной оптической чистотой и не содержащие заметных количеств продуктов O- или C-ацилирования

[61]. Сложные эфиры енолов можно превратить обработкой кислотами или основаниями, нагреванием или облучением УФ-светом в их β-дикарбонильные изомеры [36, 297]. Енамины эффективно и региоспецифически ацилируются ацилхлоридами и ангидридами, предпочтительно в присутствии третичного амина [36, 251].

Реакции, аналогичные конденсации Кляйзена, но катализируемые кислотами, достаточно обычны и представляют большую ценность. Кетон и ангидрид кислоты реагируют в присутствии протона или кислоты Льюиса, чаще всего трифторида бора. Предполагают, что ацилируется комплекс енольной формы кетона или енольный эфир, а образуется дифторборпроизводное β-дикетона, которое разлагают обработкой водным ацетатом натрия. Удается ацилировать метильную, метиленовую и, что реже, метиновую группу. Метилалкилкетоны ацилируются по любому α-углеродному атому, направление реакции зависит от конкретного кетона и условий реакции. Если в качестве катализатора енолизации применяют *п*-толуолсульфокислоту, а трифторид бора прибавляют медленно, то во многих случаях с хорошей избирательностью удается ацилировать метиленовую группу, т. е. наиболее стабильный енол; примером служит превращение (**107**) в (**108**) по схеме (71). Поскольку «нежелательный» изомер обычно можно удалить экстракцией щелочью, это открывает хороший путь к изомерам β-дикетонов, отличным от тех, которые образуются под действием оснований [36, 293]. Пример образования диспиро-β-дикетона (**109**) по схеме (72) представляет интерес в связи с тем, что его получение включает конденсацию по метиновой группе с применением очень удобных реагентов [298].



Детально исследованы катализируемые трифторидом бора реакции С-ацетилирования многочисленных стероидных кетонов,

ненасыщенных кетонов, 2-метилциклогексанона и его енолацетатов [297]. При гидрировании резорцина в водной щелочи образуется циклогександион-1,3 [299, 300]. Надежный способ получения 2-алкилциклопентандионов-1,3 и -трионов-1,3,4 см. в [301].

(1) *Реакции 1,3-дикетонов*

Главной реакцией β-дикетонов является их моно- или диалкилирование по C_α через енолят-ион [36]. Для этого обычно используются алкилгалогениды, и поскольку соблюдается нормальный порядок реакционной способности, иодиды предпочтительнее бромидов. Для метилирования и этилирования можно применять диалкилсульфаты, для введения высших алкильных групп — алкил-*п*-толуолсульфонаты; применялись также более реакционноспособные фторбораты триалкилоксония. В качестве растворителей часто используют спирты, однако диполярные апротонные растворители, особенно ДМСО, способствуют особенно быстрому протеканию реакций [36, 302]. Гладкое α-алкилирование многих β-дикетонов достигается обработкой метилиодидом или другими активными иодидами в присутствии карбоната калия в качестве основания и с использованием ацетона в качестве растворителя. Другими обычными основаниями служат алкоксиды или гидроксиды щелочных металлов [250, 299, 303]. Если используется 1 экв или более основания, то до некоторой степени может происходить диалкилирование; избыток карбоната калия и алкилгалогенида дает прекрасные выходы α,α-диалкилированного продукта. Две различные группы можно ввести путем последовательных реакций [304]. Алкилирование циклогександиона-1,3 изучено особенно подробно; влияние многих факторов на эту реакцию суммировано в [300].

Алкилирование может направляться на атом кислорода с образованием моноенольного эфира; соотношение продуктов С- и О-алкилирования меняется в зависимости от размера и природы алкильной группы, от природы галогенида или другой уходящей группы, от природы катиона металла, ассоциированного с енолятом, и от полярности растворителя [36]. Енольные эфиры часто можно разрушить кислотным гидролизом при комнатной температуре, но разделение неалкилированного, моно- и диалкилированного дикетонов может быть затруднительным. Гладкое, почти количественное моноалкилирование или (при повторении процесса) диалкилирование ациклических β-дикетонов достигается нагреванием их легко доступных моноталлиевых(I) солей в неразбавленном алкилиодиде или алкилбромиде [305]. Однако аналогичная реакция таллиевых(I) солей циклопентандиона-1,3 и циклогександионов-1,3 приводит почти исключительно к О-алкилированию [306], а 2-гидроксиметиленциклогексанон, т. е. 2-формилциклогексанон,

дает смесь продуктов С- и О-этилирования [307]. Ацилирование можно специфически направить на образование моноенолацетата (действие ацетилхлорида при —78 °С) или же продукта α-ацетилирования, триацилметана (действие ацетилфторида при комнатной температуре) [305]. Третичные алкильные группы нельзя вводить в присутствии оснований, поскольку третичные галогениды или сульфонаты претерпевают элиминирование. Индуцируемое кислотой алкилирование приводит к успеху: при использовании олефина (изобутена) и хлорной кислоты образуется третичный ион карбения, который атакует енол ацетилацетона с образованием 3-*трет*-бутилпентандиона-2,4 [308].

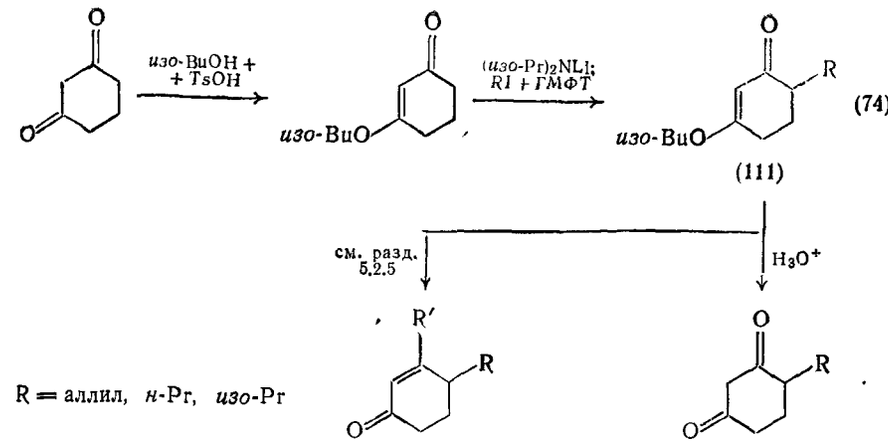
Алкилирование по γ-углеродному атому β-дикарбонильных соединений осуществляют через α,γ-диенолят, который обычно получают действием 2 экв или более амида калия в жидком аммиаке [115, 309]. Этот дианион специфически атакуется электрофилами по наиболее основному и нуклеофильному γ-углеродному атому, что приводит к алкилированию, карбоксилированию, ацилированию, альдольным конденсациям и конденсации Михаэля по этому центру. Образование дианиона из несимметричных β-дикетонов в условиях кинетического контроля происходит преимущественно у α- и наименее алкилированного γ-углеродного атома; енолаты натрия не столь склонны к изомеризации, как их калиевые аналоги [115, 309]. Дианионы реагируют также с дигалогенидами, начиная от иода, дибромметана и 1,2-дибромэтана и кончая длинноцепными α,ω-дигалогеналканами при каталитическом участии солей меди(I) с образованием тетракетонов (**110**) [310] {схема (73)}. При использовании в качестве основания диизопропиламида лития в ТГФ можно получить трианионы 2,4,6-трикетонов; при последующем карбоксилировании образуются 3,5,7-трикетокислоты, представляющие интерес в биосинтезе фенольных природных соединений [309]. Моноенольные эфиры циклогександионов-1,3 ионизируются под действием диизопропил-

$$2RCOCHCOCH_2Li + Hal(CH_2)_nHal \xrightarrow{CuCl} \xrightarrow{H_3O^+}$$
$$\quad Na$$
$$\longrightarrow RCOCH_2COCH_2(CH_2)_nCH_2COCH_2COR \qquad (73)$$
$$(110)$$

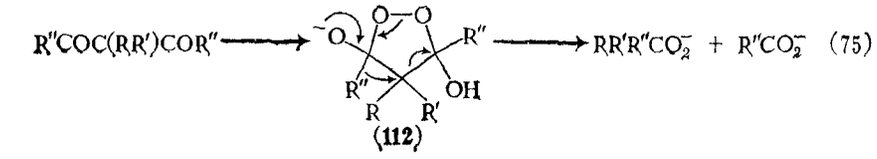
амида лития и алкилируются с образованием ценных для синтеза соединений (**111**); этот путь представляет собой формальный синтез 4-алкил-1,3-дикетонов [79], как показано на схеме (74) [79].

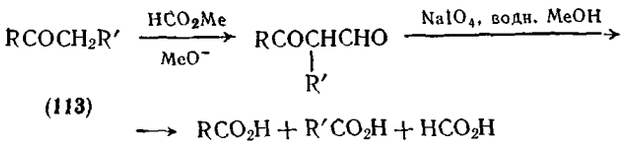
(2) Расщепление β-дикетонов

Водный периодат [311] или щелочной пероксид водорода [303] расщепляют 1,3-дикетоны, не имеющие заместителя при С-2, с образованием муравьиной кислоты из С-2 и двух карбоновых



кислот, включающих С-1 и С-3. Из 2-алкилдикетонов вместе муравьиной получаются алкановые кислоты, содержащие С-2. Щелочные пероксиды вызывают окислительную перегруппировку ациклических 2,2-диалкил-1,3-дикетонов через интермедиат (**112**) по схеме (75). Перегруппировку этого типа претерпевают до некоторой степени и 2-алкиланалоги [303]. Аналогично протекает периодатное расщепление α-гидроксиметиленкетонов (β-кетоальдегидов), что является способом региоспецифического расщепления монокетонов, например (**113**) [312] по схеме (76). Хорошо известны также расщепления под действием оснований. α,α-Дизамещенные β-дикетоны не способны образовать стабилизованный α-енолят, и для них при обработке алкоксидами металлов или спиртовой или водной щелочью наблюдается легкая ретроконденсация Кляйзена, приводящая к кислоте или эфиру и кетону. Несимметричные дикетоны образуют кетон, который дает более устойчивый енолят-анион. Расщепление α-моноалкилдикетонов требует продолжительного действия гидроксидных или алкоксидных оснований, но иногда достаточно обработки карбонатом калия в этаноле [313]. Расщепление 2-замещенных циклогександионов-1,3 лежит в основе ценного метода синтеза 6-замещенных 5-кетогексановых кислот, которому посвящен обзор [300]. Алкилирование ацетилацетона с последующим щелочным расщеплением представляет собой синтетический путь к алкилированным ацетонам, эквивалентный пути через ацетоуксусный эфир, но свободный от конкурирующего расщепления в алкилуксусные кислоты [313]



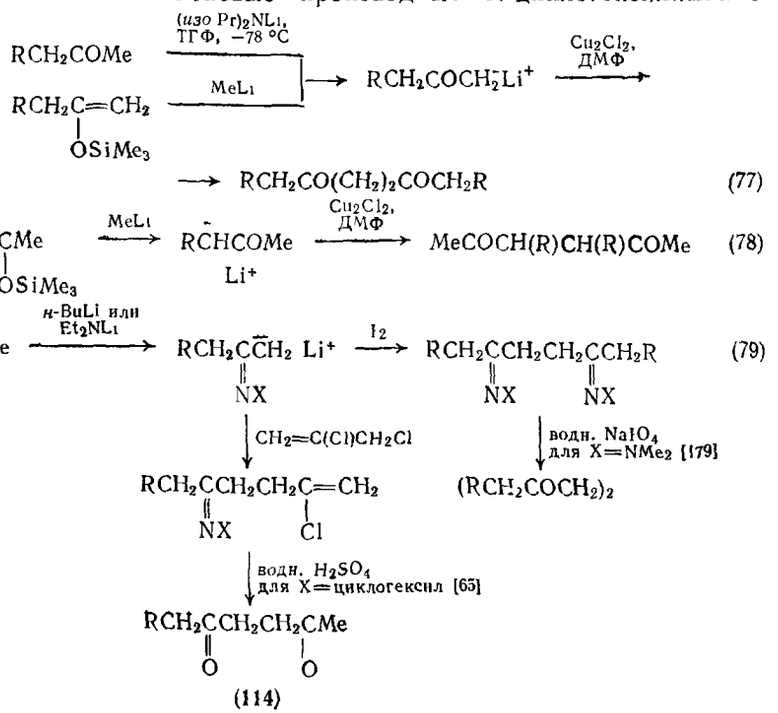


(113)

(76)

5.2.10.3. 1,4-Дикетоны (γ-дикетоны)

В основе многочисленных способов получения симметричных 1,4-дикетонов лежит димеризация монокетонов с участием α-углеродных атомов. Ряд алкилизопропилкетонов $RCOCHMe_2$ (R = Me, *изо*-Pr, *трет*-Bu) димеризуется при обработке ацетилпероксидом с образованием $RCOC(Me)_2C(Me)_2COR$ через промежуточные α-радикалы [314]. Более общим методом является сочетание литиевых енолятов кетонов в присутствии хлорида меди(I) {схемы (77) и (78)} [315]. Для этого использовались 1-еноляты алканонов-2, полученные при действии диизопропиламида лития, или региоспецифически приготовленные еноляты, образующиеся из метиллития и триметилсилиловых эфиров енолов [315]. α-Литиевые производные N,N-диметилгидразонов кетонов, которые являются эквивалентами енолятов (см. разд. 5.2.7.1), при обработке иодом вступают в реакцию сочетания; при действии периодата освобождаются 1,4-дикетоны [179], как показано на схеме (79). Родственные терминальные литиевые производные N-циклогексилиминов



(114)

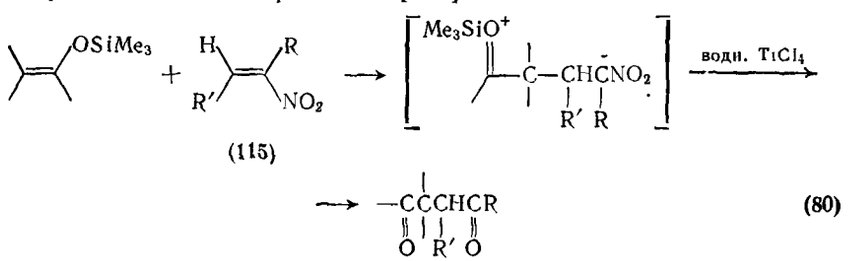
(77)

(78)

(79)

алкилметилкетонов реагируют с 2,3-дихлорпропеном в условиях катализа иодид-ионами с образованием после гидролиза алкил-3-галогенбутен-3-илкетонов. Гидролиз винильного хлорида под действием серной кислоты приводит к несимметричному 1,4-дикетону (**114**) [65].

Сопряженное присоединение к α,β-непредельным кетонам литийдиорганокупратных реагентов, полученных из 1-литий-1-алкоксиалкенов, приводит к аддуктам, которые после кислотного гидролиза группировки енольного эфира дают β-ацетилкетоны, т. е. 1,4-дикетоны; см. разд. 5.2.8 [216, 217]. Анионы нитроалканов $R\bar{C}HNO_2$ могут реагировать как замаскированные ацил-анионы RCO^-. Конденсация Михаэля таких анионов с метилвинилкетоном дает 4-нитрокетоны $RCH(NO_2)(CH_2)_2COCH_3$, которые гладко восстанавливаются (вероятно, в имины) и гидролизуются водным хлоридом титана(III) в 1,4-дикетоны $RCO(CH_2)_2COCH_3$ [316]. В дополнительном процессе, приведенном на схеме (80), нитроалкен (**115**) реагирует с триметилсилиловым эфиром енола в присутствии кислоты Льюиса как катализатора с образованием производного 4-нитрокетона, которое при кипячении с водой превращается в дикетон [317]. Ацетонильную (2-оксопропильную) группу можно ввести к α-CH-группе алифатических и алициклических кетонов по реакции с изопропенилацетатом и ацетатом марганца(III). Несимметричные кетоны преимущественно, хотя не исключительно, реагируют по наименее замещенному α-углеродному атому. Несмотря на умеренные выходы (20—35%), метод привлекает своей простотой [318].

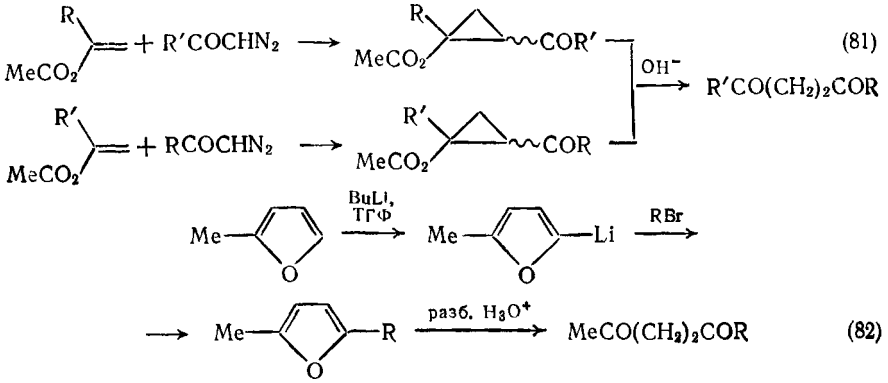


(115)

(80)

Еще один ряд методов получения использует гидролиз и ретроальдольное расщепление 1-ацил-2-ацилоксициклопропанов (**116**), как показано на схеме (81). Эти предшественники доступны по реакции присоединения α-кетокарбенов (из α-диазокетонов) к двойной связи енолацетатов, наилучшим катализатором здесь служит ацетилацетонат меди. В используемых щелочных условиях дикетон циклизуется в циклопентенон [319]. Такое же присоединение α-кетокарбенов к триметилсилиловым эфирам енолов дает, как полагают, аналогичные 1-ацил-2-триметилсилилоксициклопропаны, которые раскрываются и гидролизуются с образованием 1,4-дикетонов [66]. Многие 1,4-дикетоны получают мягким кислотным гидролизом фуранов [схема (82)]. Простые фураны

легко дают литиевые производные, которые можно затем алкилировать по С-2 и превращать непосредственно в дикетоны [320, 321] или в их бисэтиленацетали [321]. Разнообразные синтезы



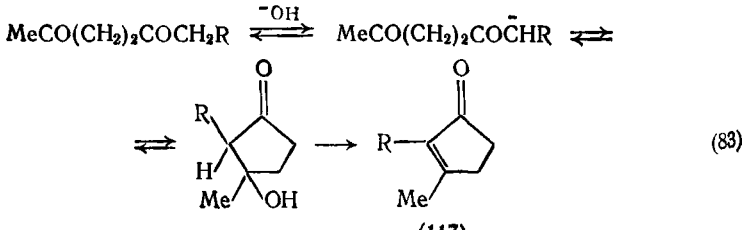
(81)

(82)

основаны на окислении 4-гидроксикетонов; для этого можно использовать хромовую кислоту (реагент Джонса) [322], но особенно рекомендуется хлорхромат пиридиния [179]. Большое число 4,6-дизамещенных пентандионов-2,5 получают стандартными реакциями α-хлоркетонов с натриевым производным этилацетоацетата [323]. О специфическом пути к 2-гидрокси-1,4-дикетонам путем альдольной конденсации α-кетоальдегидов с натриевым производным ацетоуксусного эфира см. [324]; о других способах синтеза см. [325].

(1) Реакции 1,4-дикетонов

Главной реакцией 1,4-дикетонов является их циклизация в циклопентеноны (через альдольную конденсацию и дегидратацию) при мягком действии оснований. Более алкилированная метиленовая группа при С-5 атакует менее затрудненную карбонильную группу при С-1 с образованием 1-алкилциклопентен-2-она; С-2 и С-3 дикетона могут быть моно- или дизамещенными [326]. Многие из таких реакций были использованы [например, схема (83)] для получения *цис*-жасмона (**117**, R = $CH_2CH{=}CHEt$) [316, 319, 320] и его аналогов с гидрированной [65, 318] или дегидрированной [316, 319] боковой цепью. Группировка циклопентенона яв-



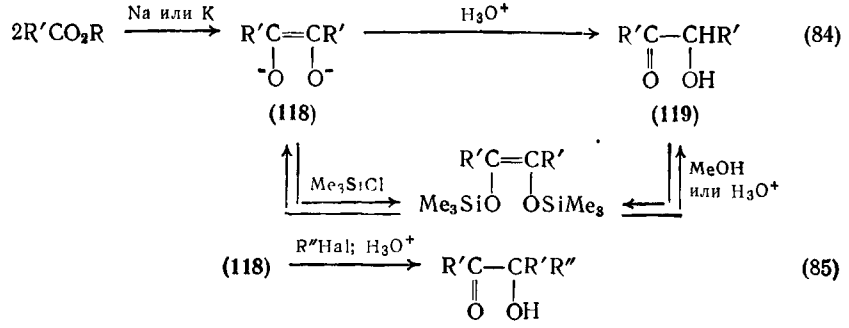
(83)

ляется центральной в синтезах простагландинов [268] и пиретреноидов [324, 327]. Реакция 1,4-дикетонов с сульфидом водорода дает 2,5-дизамещенные тиофены [323], производные аммиака дают пирролы, а прямая дегидратация по реакции Пааля — Кнорра приводит к фуранам. Прекрасные результаты в синтезе фуранов получены при медленной перегонке в присутствии ионообменной смолы, содержащей группировки сульфоновых кислот [328]. О других реакциям см. [325].

5.2.11. ГИДРОКСИКЕТОНЫ

5.2.11.1. 2-Гидроксикетоны (α-гидроксикетоны, α-кетолы)

Наиболее употребительным способом получения симметричных циклических или ациклических α-кетолов является ацилоиновая конденсация [329] {схемы (84) и (85)}. 2 моль сложного эфира карбоновой кислоты (или I моль дикарбоновой кислоты) при восстановлении, обычно натрием или сплавом натрия с калием, дают ендиолят (**118**). Протонирование приводит к ацилоину (α-кетолу) (**119**) В чрезвычайно удобном варианте метода в процессе восстановления прибавляют триметилхлорсилан, что дает бистриметилсилиловый эфир ендиола, который можно легко выделить и очистить. Последующая обработка водной кислотой или, что предпочтительнее, не содержащим кислорода этанолом, освобождает кетол.



(84)

(85)

Ацилоиновая конденсация применялась к эфирам с алифатической группой R′ от C_1 до C_{22} и к α,ω-диэфирам для получения 4—26-членных циклов. Смешанные конденсации с образованием несимметричных кетолов протекают неудовлетворительно [329]. Обработка биссилилового эфира метиллитием снова дает бис-енолят (**118**), при алкилировании которого с высоким выходом образуются α-кетотретичные спирты [схема (85)]. Последние восстанавливали в α-диолы и расщепляли с образованием кетонов R′COR″, используя тем самым ацилоин в качестве замаскированного

ацил-аниона [330]. Присоединение 2-алкил-2-литий-1,3-дитианов к карбонильной группе альдегидов и кетонов (включая α,β-непредельные кетоны) дает дитианы α-кетолов (см. обзор [17]). Расщепление дитианового кольца хлоридом ртути(II) и карбонатом кальция или N-галогенсукцинимидами в водных буферных растворах освобождает кетолы [18, 19, 330a]. Монотиоацетали α-дикетонов (см. разд. 5.2.10.1) восстанавливаются алюмогидридом лития в производные α-кетолов [331]. α-Метоксивиниллитий присоединяется к карбонильным группам альдегидов и кетонов [схема (86)], включая еноны, с образованием аддуктов, которые легко гидролизуются в α-кетолы (**120**). Реакция со сложными эфирами карбоновых кислот $R'CO_2R''$ приводит к 3-гидрокси-3-R'-пентандионам-2,4. Можно осуществить аналогичный перенос замаскированных пропионильного и кротонильного анионов [204]; метод позволяет также вводить дигидроксиацетоновую группу к C-17 в стероидах [332].

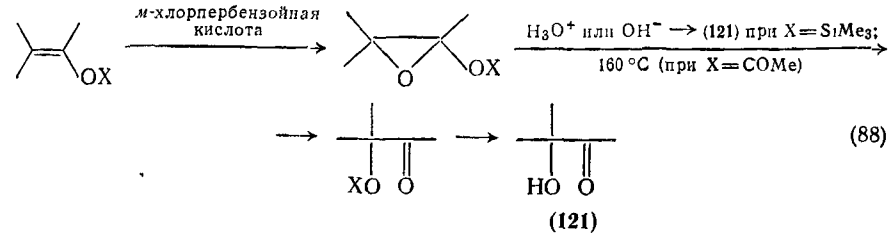
$$RCH{=}CLi(OMe) + R'COR'' \longrightarrow RCH{=}CCR'R''OH(OMe) \xrightarrow{H_3O^+\ [204]} RCH_2COCR'R''OH \quad (86)$$

(**120**)

$$RCH(OH)CR'R''OH \xrightarrow{\text{см. [333]}} RCOCR'R''OH \quad (87)$$

Большинство окислителей расщепляют 1,2-диолы, однако многие вторично-третичные диолы можно окислять в кетолы комплексами Кори (метилалкилсульфид или диметилсульфоксид с хлором или N-хлорсукцинимидом) [333] {уравнение (87)}. Триметилсилиловые эфиры енолов, полученные из циклических или ациклических кетонов (см. разд. 5.2.4), эпоксидируются перкислотами; последующая обработка водной кислотой или щелочью приводит к региоспецифической перегруппировке и гидролизу в α-кетол, например (**121**) [334] на схеме (88). Аналогичная перегруппировка происходит при пиролизе эпоксидов енолацетатов, приводящем к ацетатам α-кетолов [123, 335, 336]. Образование ацетатов кетолов при атаке ацетат-иона на стероидные α-бромкетоны было подробно изучено, причем были исправлены данные многих старых работ [335]. Из α-галогенкетона часто образуется α′-ацетоксикетон, вероятно путем S_N2'-замещения в α′-еноле [56, 337]. Электрохимическое восстановление разветвленных α,α′-дибромкетонов в уксусной кислоте может давать ацетаты α-кетолов [338]. Этот класс веществ часто можно получить также прямой реакцией кетонов (через их енолы) с тетраацетатом свинца [339] или в некоторых случаях с ацетатом таллия(III) [341, 342]. Лучшие выходы получаются при взаимодействии последнего с енамином, образованным из кетона [341]. Диалкилацетилены с хорошими выходами окисляются в α-кетолы водным нитратом таллия(III), причем дальнейшее окисление в α-дикетоны происходит относительно медленно [343]. О новом ценном способе получения α-метокси- или α-метокси-α-метилкетонов, исходя из кетонов, через их α-литий-N,N-диметилгидразоны см. [344].

α-Гидропероксикетоны образуются при взаимодействии α,α-диалкилкетонов с газообразным кислородом в *трет*-бутанольном растворе в присутствии третичного алкоксида в качестве основания, предпочтительно с добавлением ДМФ или других растворителей. Гидропероксиды, полученные из α-енолятов, можно восстановить в кетолы триэтилфосфитом или цинком в уксусной кислоте [345]. α-Кетолы $MeCOC(RR')OH$ образуются при гидратации $HC{\equiv}CC(RR')OH$ (продуктов присоединения ацетиленида лития к RCOR′) [330a].

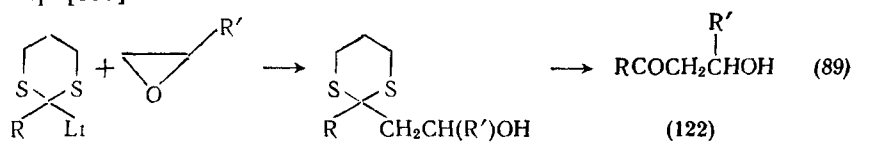


(88)

(**121**)

5.2.11.2. 3-Гидроксикетоны (β-гидроксикетоны, β-кетолы)

Очень многие β-кетолы и/или непредельные кетоны, образующиеся из них путем легкой дегидратации при катализе кислотой или основанием, были получены в результате альдольных конденсаций (см. разд. 5.2.7) или реакцией аннелирования (см. разд. 5.2.9). Другие пути специального назначения включают реакции замаскированных ацил-анионов „RCO^-“ с оксиранами (эпоксидами); см. получение (**122**) [19, 207] на схеме (89) и обзор [199].



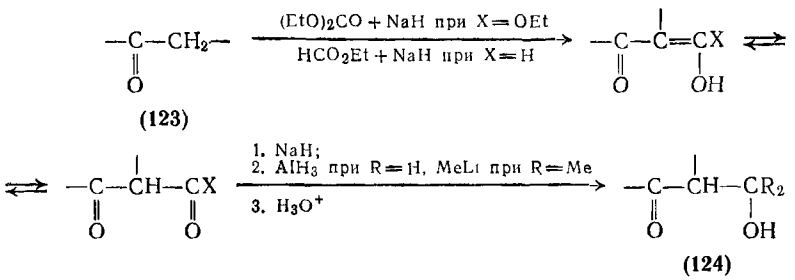
(89)

(**122**)

R = H, первичный или вторичный алкил, аллил, бензил

Переход от (**123**) к (**124**) по схеме (90) [243, 346] был достигнут превращением кетона в β-кетоэфир или α-гидроксиметиленовое производное с последующей защитой кетонной функции путем образования енолята и реакцией с метиллитием [243] (дающей β-диметилкетол) или с гидридом алюминия (дающей α-гидроксиметилкетон) [346]. Симметричные вторичные 1,3-диолы гладко окисляются в β-гидроксикетоны реагентом Фетизона (карбонат серебра на целите), но циклогександиол-1,3 дает также

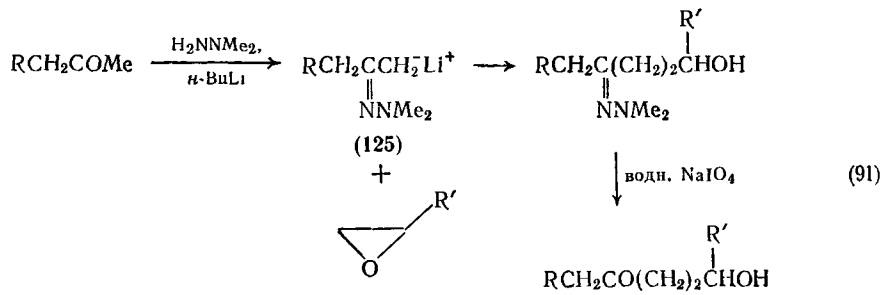
некоторое количество циклогексенона. Первично-вторичные 1,3-диолы окисляются предпочтительно по вторичной группе и образуют терминальные β-гидроксикетоны, а не гидроксиальдегиды. Аналогичное окисление 1,2-диолов приводит к α-гидроксикетонам, окисление 1,4-диолов — к γ-гидроксикетонам; были изучены и другие диолы [347]. При катализируемом основаниями присоединении спиртов к α,β-непредельным кетонам, аналогичном конденсации Михаэля, устанавливается равновесие с 3-алкоксикетонами. Циклопентен-2-он не присоединяет метанол; циклогептен-2-он, циклооктенон и циклононенон дают преимущественно 3-метоксикетоны, а циклогексен-2-он и 3-метоксициклогексанон находятся в соотношении, близком к единице [348]. О кинетике этих реакций присоединения к циклическим енонам см. [348, 349], в случае присоединения к ациклическим енонам — см. [350].



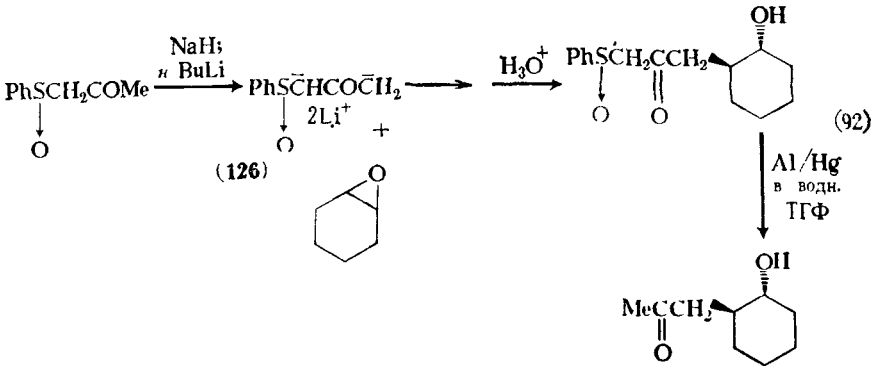
(90)

5.2.11.3. 4-Гидроксикетоны (γ-гидроксикетоны, γ-кетолы)

Замаскированные формы енолят-анионов реагируют с оксиранами (эпоксидами) с образованием замаскированных γ-кетолов. Недавние примеры включают использование α-литиевых производных N,N-диметилгидразонов кетонов (125) [179] и дианионов β-кетосульфоксидов (126) [179, 322], как показано на схемах (91) и (92). В аналогичной реакции замаскированные ацил-анионы взаимодействуют с оксетанами и дают замаскированные γ-кетолы, однако таких примеров известно пока мало [19]. Об окислении 1,4-диолов в γ-кетолы см. [347].



(91)



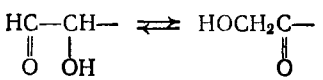
(92)

5.2.11.4. Полигидроксикетоны

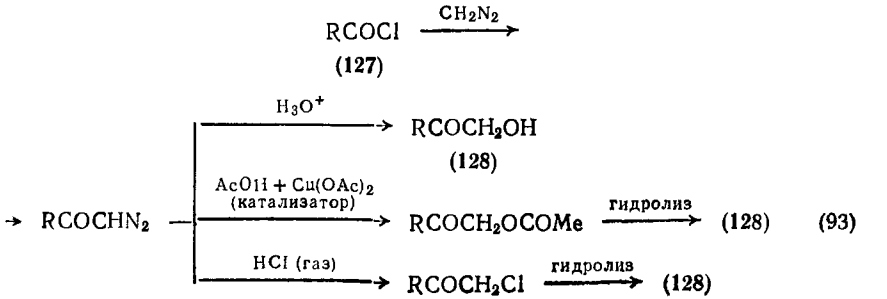
Представителями алифатических полигидроксикетонов являются кетозы — вещества, относящиеся к углеводам; простейшая кетоза — дигидроксиацетон (1,3-дигидроксипропанон-2). Стандартная номенклатура использует суффикс «улоза»; так, формула

$$HOCH_2COCH(OH)CH_2OH$$

отвечает треулозе или эритрулозе. Химия кетоз (кетосахаров) обсуждается в углеводной литературе, например в [351]. Многие 2-кетозы получают обычными методами синтеза α-кетолов; см., например (127)→(128) на схеме (93). α-Кетольная перегруппировка (реакция Лобри де Брюина — Альберда ван Экенштейна) представляет собой взаимное превращение альдоз и кетоз



под действием щелочей или, с бо́льшим трудом, в кислых условиях. Примеры ее использования в синтезе кетоз даны в [351]. Многие кетозы можно получить альдольной конденсацией карбаниона дигидроксиацетона с альдегидами или альдозами.

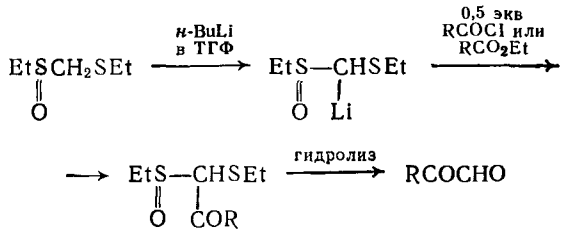


(93)

5.2.12. КЕТОАЛЬДЕГИДЫ

5.2.12.1. 2-Кетоальдегиды (α-кетоальдегиды)

Некоторые методы получения α-кетоальдегидов аналогичны таковым для α-дикетонов (см. разд. 5.2.10.1). Они включают реакцию Корнблюма для α-галогенметилкетонов $RCOCH_2Hal \rightarrow RCOCHO$ [284], неспецифическое окисление метилкетонов диоксидом селена (см. разд. 5.2.13.1) и такие стандартные методы, как озонолиз или эквивалентное ему расщепление олефиновой группы енонов $RCOCH{=}C\diagup$ и гидратацию α,β-ацетиленовых альдегидов (см. разд. 5.2.2). Моноксид ди(этилтио)метана можно ацилировать с образованием производного дитиоацеталя (**129**), гидролиз которого приводит к α-кетоальдегиду [352] {схема (94)}.



(94)

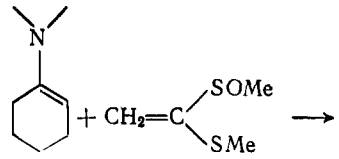
(129)

5.2.12.2. 3-Кетоальдегиды (β-кетоальдегиды)

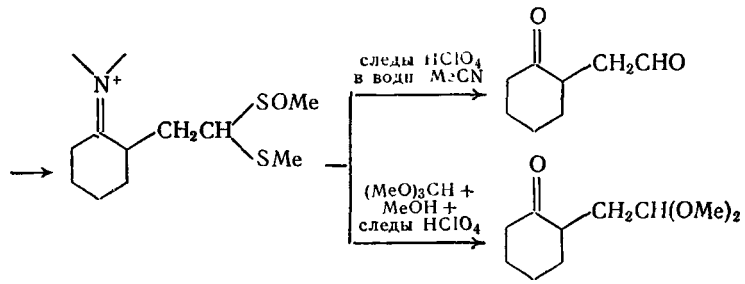
Общий метод синтеза β-кетоальдегидов (α-гидроксиметиленкетонов) использует конденсацию Кляйзена кетонов с формиатами (см. разд. 5.2.10.2). Ацетоацетальдегид (формилацетон) CH_3COCH_2CHO неустойчив и тримеризуется в 1,3,5-триацетилбензол; химия этого вещества, его ацеталей и других родственных соединений изложена в обзоре [353]. β-Кетоальдегиды существуют в основном в енольной форме, являются довольно кислыми и образуют устойчивые нерастворимые медные соли.

5.2.12.3. 4-Кетоальдегиды (γ-кетоальдегиды)

Многие γ-кетоальдегиды можно получить расщеплением двойной связи в соответствующих γ-непредельных кетонах или мягким кислотным гидролизом 2-замещенных фуранов (ср. разд. 5.2.10.3). Новый путь, показанный на схеме (95), использует реакцию енамина с моноксидом диметилтиоацеталя кетена (**130**) [354]; вероятно, можно применять и енолят-анионы.



(130)



(95)

5.2.12.4. 5- и 6-Кетоальдегиды

Эти соединения получают обычно озонолизом или эквивалентным расщеплением 1-замещенных циклопентенов или циклогексенов соответственно. 5-Кетоальдегиды образуются также при конденсации Михаэля кетонов и α,β-непредельных альдегидов; щелочная обработка превращает их в циклогексен-2-оны, имеющие атом водорода при С-3 (см. разд. 5.2.9). Под действием щелочи 6-кетоальдегиды циклизуются в 2-ацилциклопентанолы, соответствующие им 1-ацилциклопентены [268, 355] или же в 2-алкил-1-формилциклопентены [263], которые важны для синтезов простагландинов и терпеноидов. Многие 5-кетоальдегиды получают кислотным гидролизом 2-алкил-2-алкокси-3,4-дигидропиранов, доступных по реакции циклоприсоединения α,β-непредельных альдегидов (4π-электронные компоненты) к виниловым эфирам (2π-электронные компоненты). Обзор по другим реакциям циклоприсоединения подобного типа см. в [356].

5.2.13. НЕНАСЫЩЕННЫЕ КЕТОНЫ

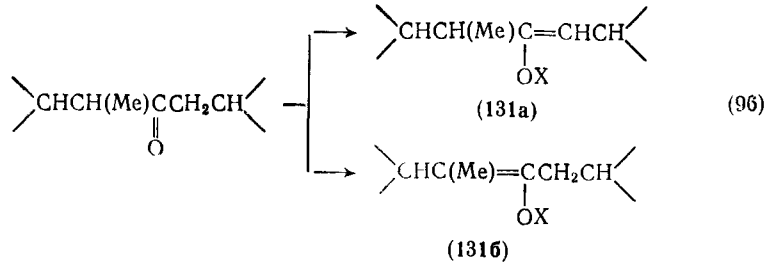
5.2.13.1. *Общие методы получения*

Известные методы получения олефиновых кетонов подразделяются на следующие типы: 1) введение двойной связи в имеющийся кетон; 2) построение скелета кетона из меньших молекул, в результате чего образуется двойная связь или ее предшественник; 3) превращение других функциональных групп в молекуле олефина в карбонильную функцию. Типы реакций 2) и 3) пригодны также для получения ацетиленовых кетонов [357].

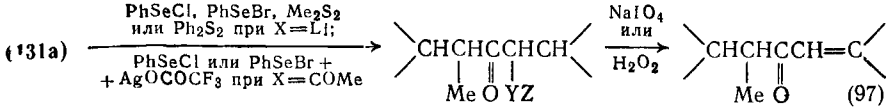
(1) Введение двойной связи в молекулу кетона

Многие α-галогенкетоны (см. разд. 5.2.6) были дегидрогалогенированы с образованием α,β-непредельных кетонов [36, 358]. Вначале для этого использовали в качестве оснований гидроксиды, алкоксиды и третичные амины (пиридин, коллидин, хинолин), которые часто приводили к перегруппировкам или другим реакциям и давали низкие выходы. Гораздо лучшие результаты дает обработка хлоридами лития или магния и карбонатами лития или кальция [168] в кипящем ДМФ или диметилацетамиде. Другим приемом является нагревание α-галогенкетона с 2,4-динитрофенилгидразином и ацетатом натрия в уксусной кислоте, что приводит к динитрофенилгидразону α,β-енона [358]. Енон освобождают действием пировиноградной кислоты, но более новые методы (см. разд. 5.2.15) могут давать лучшие результаты. Ацетали α-бромкетонов превращают в α,β-ненасыщенные ацетали нагреванием с алкоксидами щелочных металлов в ДМСО; мягкий кислотный гидролиз приводит к енонам, в частности к циклоалкенонам и α,α′,β,β′-циклоалкадиенонам [140].

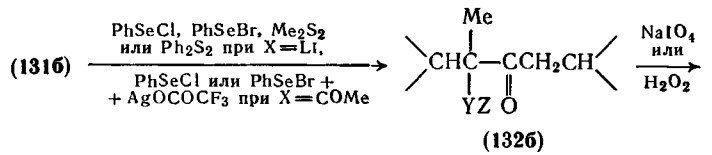
Большое число ценных новых методов основано на реакциях окислительного элиминирования α-тио- или α-селенокетонов; аналогичные реакции применимы к альдегидам и эфирам карбоновых кислот. Литиевые еноляты циклических и ациклических кетонов региоспецифически реагируют с фенилселенилгалогенидами PhSeBr или с PhSeCl в апротонных растворителях с образованием α-фенилселенокетонов (**132**) [359, 360], как показано на схемах (96) — (98). Енолацетаты циклопентанона и циклогексанона таким же образом реагируют с PhSeBr и трифторацетатом серебра при 0 °C [361]. Периодатное окисление [359, 361] или, что лучше, обработка пероксидом водорода в дихлорметане [360] приводят к селеноксидам, которые разлагаются при комнатной или слегка повышенной температуре, давая с превосходными выходами α,β-еноны. Некоторые циклические кетоны с трудом образуют циклическое переходное состояние, необходимое для элиминирования; ацетализация α-фенилселенокетона, последующее окисление и элиминирование приводят с хорошими выходами к ненасыщенным ацеталям [360]. Кетоны в этилацетате при 25 °C реагируют с PhSeCl, вероятно через енол; так, холестанон-3 дает главным образом 2-фенилселенокетон и затем $\Delta^{1,2}$-енон [362]. Весьма близкий способ использует диметилсульфид или (лучше) дифенилсульфид, которые реагируют с литиевыми енолятами кетонов с образованием α-тиометил- или α-тиофенилкетонов. Эти вещества окисляют в сульфоксиды и затем нагревают, получая еноны с высокими выходами. Региоспецифичность достаточно высока и увеличивается еще больше при использовании более реакционноспособного по отношению к енолятам реагента $PhSSO_2Ph$ [363].



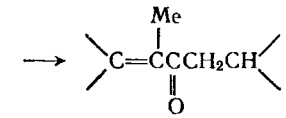
(96)



(132a)



(132б)



(98)

X = Li или COMe; YZ = SMe, SPh или SePh

Диоксид селена, обычно применяемый в третичных спиртах, окисляет многие кетоны, но дает различные продукты; см. обзоры [36, 364, 365]. В ряде случаев окисляется α-метиленовая группа с образованием α-дикарбонильного соединения, часто лишь с умеренным выходом. Напротив, некоторые циклические кетоны окисляются в α,β-непредельные производные; такие реакции обычны в химии стероидов. Холестанон-3 дает 2,3-дикетон, но многие 5α-H-3-кетоны образуют 1,2-дегидропроизводные, а 5β-H-диастереоизомеры — 4,5-дегидрокетоны в результате атаки на енольную форму [366]. Дальнейшее окисление приводит к диен-1,4-онам-3 [367]. Обсуждение этих и других реакций окисления диоксидом селена см. в работах [365, 368].

(2) Построение скелета кетона из меньших молекул, в процессе которого образуется двойная связь или ее предшественник

α-Метил- или α-метиленкетон можно превратить в основание Манниха (β-диалкиламинометилкетон) по реакции Манниха или одному из ее вариантов (см. разд. 5.2.7.2). Термическое разло-

жение [186, 369], образование четвертичной соли с последующей обработкой основанием [370] или превращение в гидрохлорид и пиролиз [184] приводят к α,β-непредельному кетону с терминальной метиленовой группой (133) {схема (99)}. Метод широко применялся для получения α-метиленциклоалканонов [369] и алкилвинилкетонов, используемых в реакциях аннелирования по Робинсону (см. разд. 5.2.9). Основания Манниха получали также взаимодействием диалкиламинов с β-хлоркетонами; последние удобнее хранить по сравнению с основаниями Манниха [184].

$$-COCH_2R \longrightarrow -COCH(R)CH_2NR'_2 \longrightarrow -COC(R)=CH_2 \qquad (99)$$

(133)

Многие β-гидроксикетоны (β-кетолы, см. разд. 5.2.11.2), образующиеся в результате альдольной конденсации и родственных реакций, были дегидратированы в α,β-еноны под действием кислотного (обычно фосфорная, серная или *п*-толуолсульфоновая кислоты) или основного катализатора. Примеры включают 3-метил- [371] и другие 3-алкилбутен-3-оны-2 [167], 3-изопропилбутен-3-он-2 [186], многие разветвленные ациклические и циклические α,β-еноны [137], α-алкилиденциклопентаноны [154, 173] и многие линейные диеноны [68]. См. также разд. 5.2.7 и 5.2.9.

Многие α-гидроксиметилен(α-формил)производные циклических кетонов взаимодействуют с реагентами Гриньяра или литийалкилами с образованием α-алкилиденкетонов в результате процесса, аналогичного восстановлению β-дикетонов алюмогидридом лития (см. разд. 5.2.14.7). Таким же образом реагируют α-алкоксиметиленовые аналоги и кристаллические дифторборные комплексы [372].

Дегидрогалогенирование β-хлоркетонов обычными основаниями дает α,β-еноны. Хотя некоторые хлоркетоны получают из β-гидроксикетонов, например при использовании хлорида водорода в качестве катализатора альдольной конденсации [373], обычным путем является ацилирование алкенов по Фриделю — Крафтсу; см. обзор [374]. Многие алкилвинилкетоны получают из этилена и ацилгалогенидов [375] {схема (100)}; пропен и ацетилхлорид дают 4-хлорпентанон-2, который превращается в *транс*-пентен-3-он-2. При перегонке этот кетон частично изомеризуется в более

$$RCOCl + CH_2{=}CHR' \xrightarrow[CHCl_3]{AlCl_3} \underset{\displaystyle Cl}{RCOCH_2CHR'} \xrightarrow[\text{хинолин}]{PhCO_2Na,\ PhNEt_2\ \text{или}} RCOCH{=}CHR' \qquad (100)$$

(134)

$R' = H,\quad R = Et,\quad n\text{-}Pr,\quad изо\text{-}Pr,\quad трет\text{-}Bu,\quad Ph$

низкокипящий β,γ-енон, который при нагревании со следами кислоты вновь превращается в устойчивый α,β-непредельный изомер

[376]. Ацилирование можно проводить ангидридами карбоновых кислот и получать непосредственно еноны. При этом могут образовываться как α,β-, так и β,γ-непредельные изомеры независимо от их относительной устойчивости [374]. Дивинилкетоны [377]

$$RCH{=}CHCOCH{=}CH_2 \quad \text{и} \quad RCH{=}CHCOCH{=}CHR$$

можно получать из β,β′-дихлоркетонов, продуктов присоединения хлорангидридов β-хлоркислот к олефинам. Многие α,β- и несопряженные непредельные кетоны получены по реакции соответствующих ненасыщенных карбоновых кислот с избытком метиллития [378] (см. разд. 5.2.2) или из виниллития и карбоновых кислот в 1,2-диметоксиэтане [379]. Аналогичный путь к α,β-ацетиленовым кетонам использует реакцию ацилхлоридов с ацетиленидами меди, которые можно приготовить заранее или получать *in situ* из галогенидов меди(I) и литиевых или других ацетиленидов. Ацилхлориды можно широко варьировать [380].

Общий метод синтеза алкилвинилкетонов $RCH_2COCH{=}CH_2$ использует гладкое γ-алкилирование α,γ-дианиона β-кетосульфоксида (135), получаемого, как показано на схеме (101) (см. также разд. 11.7.4). Осторожное нагревание приводит к енону с превосходным выходом [381]. Еще один многообещающий способ основан на катализируемой основанием конденсации альдегидов с α-этоксалилкетонами (см. разд. 5.2.10.2) с образованием дикетолактонов (136), которые в условиях проточного пиролиза

$$MeCOCHBrMe \xrightarrow[NaIO_4]{PhSNa;} \underset{(135)}{MeCOCH(Me)SOPh} \xrightarrow[\text{ТГФ + ГМФТ}]{NaH;\ n\text{-BuLi в}} \overset{-}{C}H_2COC(Me)SOPh \qquad (101)$$

$$\overset{-}{C}H_2COC(Me)SOPh \xrightarrow[H_2O]{RHal;} RCH_2COCH(Me)SOPh \xrightarrow{70-75\ ^\circ C} RCH_2COCH{=}CH_2$$

декарбоксилируются и декарбонилируются, давая с хорошим выходом α,β-еноны (137) [382] {схема (102)}. Надежный, хотя и несколько дорогой метод синтеза α,β-енонов основан на реакции Виттига между альдегидом и фосфораном, полученным из α-хлоркетона [211]. Аллильные и ацетиленовые вторичные спир-

$$RCOCH_3 + EtO_2CCO_2Et \longrightarrow RCOCH_2COCO_2Et \xrightarrow{R'CHO,\ \text{основание}}$$

$$\longrightarrow \underset{(136)}{\text{R′-циклический фрагмент с RCO, O, O, =O}} \xrightarrow{\Delta} \underset{(137)}{RCOCH{=}CHR'} \qquad (102)$$

ты, которые легко образуются в результате 1,2-присоединения литийалкилов или реагентов Гриньяра к α,β-непредельным альде-

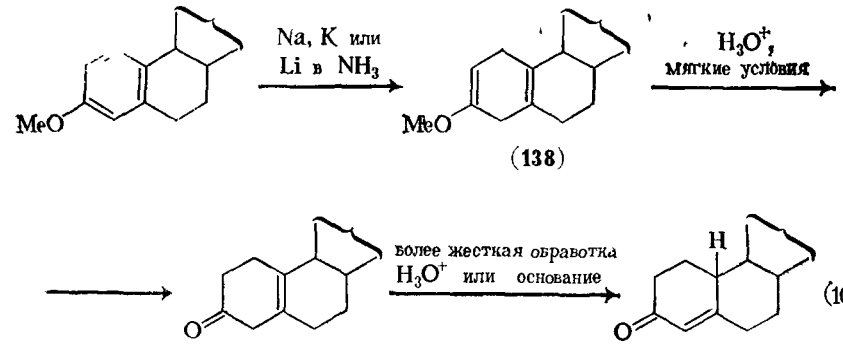
гидам или же винилмагнийбромида или ацетиленидов лития к альдегидам, окисляются хромовой кислотой (реагентом Джонса) или, что предпочтительнее, различными двухфазными вариантами этого реагента [67] в α,β-еноны или α,β-ацетиленовые кетоны [201, 383], неудобство может представлять неполнота окисления [376]. Аналогичные результаты получают при окислении олефиновых или ацетиленовых спиртов активированным диоксидом марганца в нейтральном растворе. Хотя этот реагент не обладает постоянными свойствами, он избирательно окисляет α,β-непредельные спирты; см. обзоры [67]. Окисление по Джонсу и его варианты можно использовать для превращения β,γ-олефиновых и β,γ-ацетиленовых вторичных спиртов с хорошими выходами в β,γ-ненасыщенные кетоны [90, 384]. Как правило, изомеризация не вносит осложнений [67, 385]. Окисление ДМСО — дициклогексилкарбодиимидом (окисление по Моффату) [67, 386] также протекает весьма успешно. Многие кетоны, которые не являются α,β- или β,γ-непредельными, доступны путем стандартного алкилирования производных ацетоуксусного эфира или β-дикетонов аллильными или другими алкенильными и алкинильными (не винильными) галогенидами [313, 324, 378, 387]. Ацетиленовые кетоны с удаленной тройной связью $RCO(CH_2)_nC{\equiv}CH$ (при $n>2$) были получены из цианоацетиленов $NC(CH_2)_nC{\equiv}CH$ и реагентов Гриньяра или литийалкилов [23].

(3) Введение карбонильной группы в молекулу олефина

Прямое аллильное окисление группировки $-C{=}CCH_2-$ в $-C{=}CCO-$ часто достигается действием *трет*-бутилхромата [388] или же хромата натрия или хромовой кислоты в уксусной кислоте — уксусном ангидриде [336]. Конденсированные циклогексены превращаются в циклогексеноны [388], а циклопентены — в циклопентеноны [388а]. Наилучшим окислителем считается комплекс оксид хрома(VI) — (пиридин)$_2$, который окисляет многие моноциклические и стероидные циклогексены в циклогексеноны в значительно более мягких условиях [389]. Аналогичное окисление неконцевых алкинов приводит к α,β-ацетиленовым кетонам, и хотя хромат натрия дает более низкие выходы, чем комплекс оксида хрома с пиридином, он более удобен [390] Терминальные метильные группы в алкинах-2 и аллильные метильные группы окисляются с трудом. Избирательность атаки обсуждалась в терминах превращения $RCH_2CH{=}CHR'$ аллильной системы в аллильный радикал или катион $RC^+HCH{=}CHR' \leftrightarrow$ $\leftrightarrow RCH{=}CHC^+HR$, которые окисляются в виде той или другой предельной структуры; важное значение при этом имеют стереохимические и стереоэлектронные факторы [389]. Диоксид селена окисляет многие олефины в аллильном положении, продуктами могут быть аллильные спирты или α,β-непредельные кетоны [391], или и те и другие [173, 365]. Обсуждение механизма, стереохимии и региоселективности атаки на несимметричные олефины см. в [365]. См. также разд. 4.3.6.2 о перегруппировке Кляйзена аллилвиниловых эфиров в γ,δ-непредельные альдегиды и кетоны.

5.2.13.2. Циклогексеноны

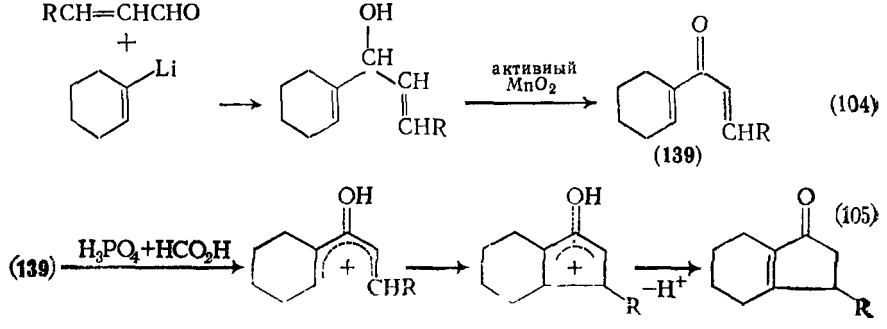
Многие циклогексеноны получают реакциями замыкания циклов (см. разд. 5.2.9), тогда как другие доступны в результате восстановления эфиров фенолов щелочными металлами в жидком аммиаке (восстановление по Берчу); см. обзоры [36, 392, 393]. Восстановление по Берчу приводит [схема (103)] к 2,5-дигидроароматическим соединениям (**138**), причем протоны предпочтительно присоединяются к незамещенным атомам углерода; по своему влиянию заместители располагаются в ряд: OMe>Alk>H. Осторожный кислотный гидролиз освобождает циклогексен-3-он. Литий в качестве восстановителя имеет преимущества перед натрием и калием, и он совместим с такими сорастворителями, как диэтиловый эфир или диоксан, которые могут быть необходимы в случае трудно растворимых субстратов. Добавки кислого характера, обычно метанол, этанол или хлорид аммония, применяют для того, чтобы избежать накопления амидионов, которые способны изомеризовать несопряженное 2,5-дигидроароматическое соединение в сопряженный диен. Последний может восстанавливаться далее под действием избытка металла. Многочисленные модификации, включая использование тщательно перегнанного аммиака и недорогих натрия и калия, а также примеры применения реакции к стероидным молекулам описаны в [393].



5.2.13.3. Циклопентеноны

Многие циклопентен-2-оны были получены циклизацией 1,1-дикетонов и 4-кетоальдегидов (см. разд. 5.2.11 и 5.2.12). Имеются многочисленные примеры использования этих реакций для синтеза

жасмона и его производных, простагландинов и соединений типа пиретринов. Другим важным подходом является циклизация дивинилкетонов в кислых условиях по Назарову [377, 394], которую часто проводят, окисляя бисаллиловые спирты диоксидом марганца: см. (**139**) на схемах (104), (105). Родственными процессами являются ацилирование циклогексена бутен-2-овой кислотой и удобная реакция сложных эфиров α,β-олефиновых кислот; оба они индуцируются полифосфорной кислотой [395]. В другом способе кетонную и алкильную группы вводят в циклопентеновое кольцо дициклопентадиена, после чего термической реакцией, обратной реакции Дильса — Альдера, освобождают циклопентенон и циклопентадиен [173, 234]. Циклоприсоединение енаминов к цвиттерионам $R\overset{+}{C}HCO\overset{-}{C}HR$, получаемым из α,α′-дибромкетонов и карбонилов железа, дает 2,5-диалкилциклопентен-2-оны [396].



5.2.14. ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЕТОНОВ

В большинстве реакций восстановления к кетону формально присоединяются два электрона и два протона и образуется вторичный спирт. Основными классами используемых реагентов являются водород в присутствии катализатора, комплексные гидриды металлов, растворенные металлы и вещества, переносящие водород. Реакции дезоксигенирования превращают кетоны в алканы или алкены. Одноэлектронное восстановление приводит к образованию анион-радикалов, димеризация которых дает пинаконы (1,2-диолы, см. разд. 4.1.2.3). Если карбонильная группа сопряжена с олефиновой двойной связью, восстановление может затрагивать одну, или другую, или обе группы. Электроотрицательные уходящие группы в α-положении к карбонильной функции в процессе восстановления часто замещаются водородом.

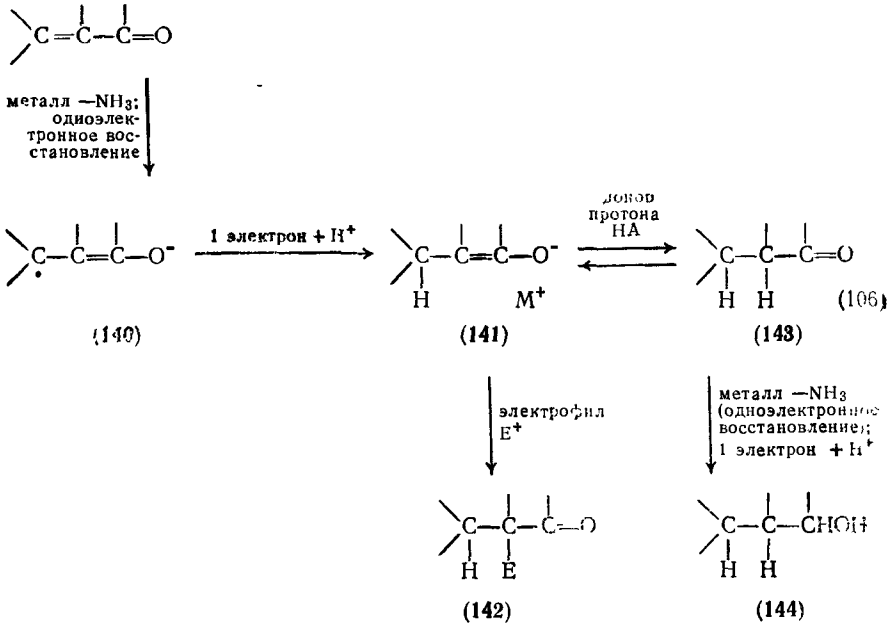
5.2.14.1. Каталитическое гидрирование

См. обзоры [36, 397]. Насыщенные кетоны обычно не гидрируются над палладиевыми катализаторами, но восстанавливаются над другими катализаторами, например над платиной, никелем Ренея и рутением. Кетонные группы гидрируются гораздо медленнее, чем двойные связи, медленнее, чем альдегиды, но быстрее сложноэфирной, нитрильной функции и бензольных колец. Полезный ряд реакционной способности приведен в [36]. Скорости восстановления и стереохимия образующихся вторичных спиртов подробно изучались; они значительно меняются в зависимости от катализатора, растворителя и кислотности или основности среды, применяемой для восстановления. Определен порядок, в котором реагируют карбонильные группы, занимающие различные положения в стероидах [397]. В качестве общего правила установлено, что использование основных катализаторов (никеля Ренея или оксида платины в спиртовом растворе) или платиновых катализаторов в присутствии оснований приводит к более устойчивым эпимерам спиртов; в ряду циклогексана это обычно экваториальный изомер. Гидрирование в кислых средах дает в большей пропорции или даже почти исключительно аксиальный, т. е. менее устойчивый спирт. Гидрирование α,β-непредельных кетонов в насыщенные кетоны протекает особенно легко; обычно предпочитают палладиевые катализаторы, хотя оксид платины часто также дает отличные результаты. В нейтральных и особенно в основных средах удается гидрировать сопряженную олефиновую группировку, не затрагивая изолированной двойной связи. Обсуждалась избирательность восстановления стероидных α,β-енонов [397]. Стероидные ен-4-оны-3, имеющие при C-10 метильную группу или атом водорода, и их бициклические аналоги дают смеси продуктов с *цис*- и *транс*-сочленением колец, причем *цис*-изомер может значительно преобладать. Противоположный результат получается при восстановлении металлами в аммиаке. Однако стереохимические результаты могут резко меняться в зависимости от применяемых условий. Общее правило состоит в том [36, 398], что главный продукт образуется при *цис*-присоединении водорода с наименее затрудненной стороны молекулы, если применяются палладиевые катализаторы в нейтральной или слабокислой среде. Прочие катализаторы, по-видимому, обладают более низкой стереоселективностью, которая уменьшается в ряду: оксид платины > никель Ренея > родий > рутений > иридий, хотя другие экспериментальные условия также играют важную роль [398]. Особенно легко отщепляющиеся группы удаляются при восстановлении раньше, чем гидрируется карбонильная группа, однако α-кетолы можно удовлетворительно восстанавливать в 1,2-диолы [280].

5.2.14.2. Восстановление щелочными и щелочноземельными металлами в жидком аммиаке

Такое восстановление широко применялось в ряду кетонов и альдегидов. Для общего обзора см. [36, 399—401]. Метод главным образом применим, как показано на схеме (106), к α,β-не-

предельным кетонам, которые восстанавливаются через (140) с образованием енолята (141). Последний обычно устойчив в отсутствие кислот (доноров протона), более сильных, чем аммиак, и может вступать в региоспецифические реакции со многими электрофильными реагентами, давая α-замещенные кетоны (142) [399]. При действии воды образуется насыщенный кетон (E=H) [108, 402], оксид дейтерия приводит к α-дейтерокетону (E=D) [402]; реакционноспособные алкилгалогениды дают α-алкилкетоны [108, 402] (см. разд. 5.2.5), диоксид углерода дает β-кетокислоты [402], амилнитрит образует α-нитрокетоны, а хлорциан дает α-цианокетоны. Действие ацилгалогенидов приводит к O-ацилированию с образованием сложных эфиров енолов [399] (см. разд. 5.2.4). Изомерная чистота енолятов сохраняется, если катионом является литий, но утрачивается при использовании натрия или калия, а также при переносе литиевого енолята в растворитель, способствующий диссоциации, например в ДМСО [402]. В сложных кетонах енолят (141) может подвергаться другим превращениям.

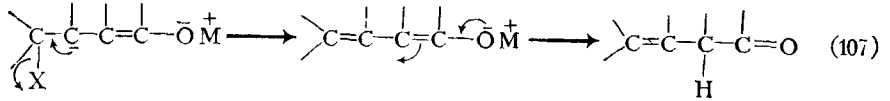


(140) (141) (143) (106)

(142) (144)

Для анион-радикала (140) или соответствующего дианиона возможны внутримолекулярные реакции алкилирования [399, 402]. Уходящие группы при γ-углеродном атоме элиминируются с образованием β,γ-ненасыщенного кетона (145) путем кинетического протонирования; в присутствии кислоты или основания возможно и установление равновесия с α,β-ненасыщенным изомером [схема

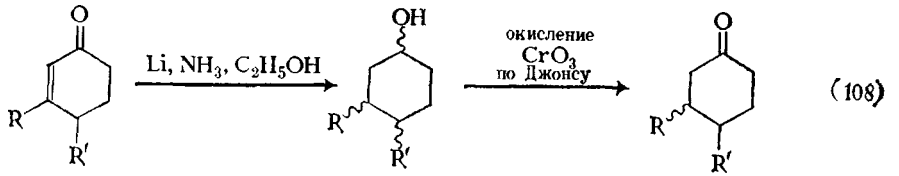
(107)]. Уходящие группы при β-углеродном атоме могут подвергаться восстановительному элиминированию из енолята (141) с образованием родоначального α,β-енона, который восстанавливается далее в насыщенный кетон. Наличие или отсутствие этой реакции часто можно проконтролировать, изменяя условия эксперимента [402]; обычно она не идет при каталитическом гидрировании.



(107)

(145)

Насыщенный кетон (143) в присутствии избытка металла и доноров протона, сравнимых с ним по кислотности, восстанавливается далее в спирт (144); одновременно восстанавливаются прочие несопряженные карбонильные группы, имеющиеся в молекуле [см. схему (106)]. Если необходимо этого избежать, то другие группы приходится защищать, переводя в ацетали, простые эфиры енолов или енолацетаты. Часто, однако, спирт может быть вновь окислен в кетон действием оксида хрома при условии, что эта реакция не затрагивает других функциональных групп [403] {схема (108)}. При проведении восстановления до спиртов в качестве доноров протонов обычно используют метанол или этанол, но если кетон не должен восстанавливаться далее, то источником протонов

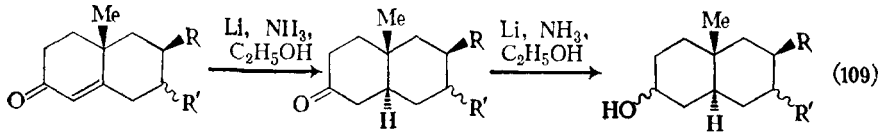


(108)

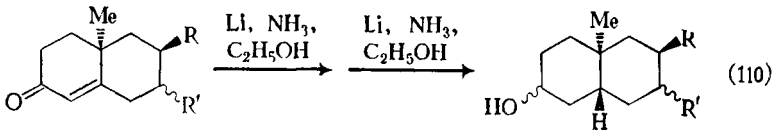
R, R′=Me; R, R′=Et; R=Me, R′=Et; R=Ph, R′=Me; R=R′=Ph.

могут служить диэтиловый эфир, хлорид аммония или *трет*-бутанол. Стереохимия восстановления конденсированных циклогексенонов, в которых β-углеродный атом находится в сочленении циклов (например, стероидных ен-4-онов-3), почти всегда подчиняется стереоэлектронному контролю [схемы (109) и (110)]. Главным продуктом является более устойчивый из двух изомеров (*цис*- или *транс*-), в котором введенный β-водородный атом занимает аксиальное положение в кетонном кольце [36, 401—403]. Так, нормальные (10β) стероидные ен-4-оны-3 дают 5α-H-продукты, имеющие *транс*-сочленение колец A и B; для 10α-аналогов *цис*-сочленение A/B является более устойчивым, и образуется смесь, хотя преобладает *транс*-изомер [399, 403]. Обычные методики обработки допускают установление равновесия и дают наиболее

устойчивую конфигурацию при α-углеродном атоме, но можно провести кинетическое протонирование и получить менее устойчивый эпимер [399]. Действующие при этом факторы обсуждаются в работах [36, 399, 402, 403]. Многие другие функциональные группы, такие как ацетали, ацетатные группы, карбоновые кислоты и основания Манниха, устойчивы в условиях восстановления. Сопря-



(109)



(110)

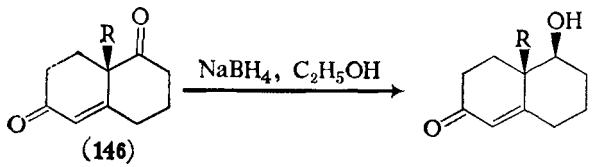
женные диеноны восстанавливаются вначале в β,γ-еноны, которые при осторожной обработке можно выделить, если источником протонов служит хлорид аммония, однако обычно устанавливается равновесие с α,β-еноном [401].

5.2.14.3. Восстановление комплексными гидридами металлов

Существует много комплексных гидридов, произведенных из алюмогидрида лития и борогидрида натрия или других борогидридов путем замещения одного или нескольких атомов водорода на алкокси- или алкильные группы. Имеется ряд обзоров по восстановлению этими и другими реагентами [36, 404]. В работе [405] обсуждается их избирательность по отношению к различным функциональным группам, а в [67] приведено много примеров их использования. Прибавление к комплексным гидридам металлов кислот Льюиса, таких как хлорид алюминия или трифторид бора, или других соединений дает «смешанные гидриды», также представляющие ценность [67, 406]. Исследована кинетика восстановления кетонов алюмогидридом и алюмодейтеридом лития и алюмогидридом натрия; приведены ссылки на аналогичные исследования борогидрида натрия и многих других алюмогидридов [408]. Алюмогидрид лития, стандартный реагент для восстановления кетонов во вторичные спирты, обладает очень высокой реакционной способностью и лишен избирательности, поскольку восстанавливает практически любую группу, способную к восстановлению, за исключением изолированных двойных связей. На другом конце спектра реакционной способности находятся борогидриды натрия и цинка, которые восстанавливают альдегиды, кетоны и ацилхлориды, а также циано-

борогидрид натрия, восстанавливающий альдегиды и кетоны в кислых, но не в нейтральных условиях [405].

Насыщенные кетоны легче восстанавливаются гидридами, чем α,β-непредельные кетоны, в которых существует поляризация $O{=}C{-}C{=}C \leftrightarrow \overset{-}{O}{-}C{=}C{-}\overset{+}{C}$, понижающая электрофильность карбонильной группы. Так, борогидрид натрия может восстанавливать насыщенные кетоны, не затрагивая α,β-еноны [250] {см. (1146) в уравнении (111)}. Три-*трет*-бутоксиалюмогидрид лития обладает еще большей избирательностью в этой реакции [409]. Борогидрид натрия восстанавливает метилкетоны быстрее, чем дизамещенные кетоны; его избирательность по отношению к кетонным группам в различных положениях стероидной молекулы суммирована в [404]. Восстановление насыщенных кетонов и стереохимические следствия этой реакции обсуждаются в разд. 4.1.1.3. В дальнейшем изложении внимание будет сконцентрировано на специфическом восстановлении α,β-непредельных кетонов.

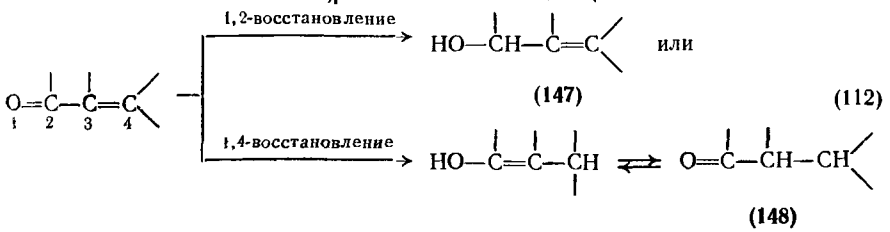


(111)

(146)

5.2.14.4. Восстановление α,β-непредельных кетонов преимущественно по двойной связи

Вопреки предыдущему обсуждению борогидрид натрия можно использовать для восстановления α,β-енонов. Применяемые растворители и характер замещения при β-углеродном атоме могут коренным образом менять соотношение 1,2- и 1,4-восстановления, т. е. соотношение восстановления карбонильной группы или двойной связи [(147) и (148) на схеме (112)]. Борогидрид натрия в пиридине вызывает 1,4-присоединение водорода с образованием насыщенного кетона (148), который может далее восстанавливаться избытком реагента. В других растворителях происходит смешанное 1,4- и 1,2-присоединение, причем большие заместители при β-углеродном атоме способствуют последнему процессу [410]. Для восстановления α,β-енонов в насыщенные кетоны сейчас



доступны более специфические комплексные гидриды, а также каталитическое гидрирование и восстановление литием в аммиаке. Смесь алюмогидрида лития и иодида меди(I) в мольном соотношении 1 : 4 реагирует с 1 моль α,β-енона, давая исключительно продукты 1,4-присоединения. Действующим реагентом в этом случае является H_2AlI; получены другие соединения типа $H_nAl(Hal)_{3-n}$, но они менее удобны. Избыток реагента восстанавливает образующиеся насыщенные кетоны [411]. Реакция бромида меди(I) с 2 моль триметоксиалюмогидрида лития или 1 моль бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия (RED-AL или Vitride) в ТГФ дает реагент, который считают гидридом меди(I) и который восстанавливает α,β-еноны в насыщенные кетоны с высокой региоспецифичностью. Первый реагент предпочтительнее, хотя последний лучше реагирует с эфирами α,β-ненасыщенных карбоновых кислот [412]. Три-*втор*-бутилборогидриды лития и калия (называемые L- и K-селектридами соответственно) в ТГФ, применяемые в эквивалентных количествах, приводят к 1,4-восстановлению циклогексен-2-онов (имеющих и не имеющих заместитель в положении 2) до насыщенных кетонов. В противоположность этому ациклические еноны и β-замещенные циклогексен-2-оны восстанавливаются в аллиловые спирты, а циклопентен-2-оны и циклогептен-2-оны дают смеси. Несмотря на такое отсутствие общей специфичности, указанные реагенты полезны, поскольку литиевые еноляты, образующиеся при 1,4-присоединении L-селектрида, можно алкилировать по α-углеродному атому, обрабатывая реакционноспособными алкил- или аллилгалогенидами [413]. Метод является удобным переходом от циклогексен-2-онов к 2-алкилциклогексанонам, альтернативным пути через восстановление литием в аммиаке и алкилирование (см. разд. 5.2.14.2).

5.2.14.5. Восстановление карбонильной группы α,β-непредельных кетонов

Алюмогидрид лития в эфире способствует гладкому 1,2-восстановлению α,β-енонов до аллиловых спиртов и является одним из лучших реагентов для этой цели [409, 410, 414, 415]. Недостатком может явиться низкая избирательность реагента по отношению к другим функциональным группам. Кори и сотр. исследовали множество реагентов, которые могли бы восстанавливать карбонильную функцию группировки ен-13-она-15 простагландинов, имея одновременно в виду и высокую стереоселективность процесса. Прекрасную региоспецифичность показали борогидрид натрия в этаноле и менее основный борогидрид цинка в 1,2-диметоксиэтане, а также многие триалкилборогидриды лития, включая тексилди-*втор*-бутилборогидрид и три-*втор*-бутилборогидрид (селектрид). Другие комплексные триалкилборогидридные ионы дают до 40%

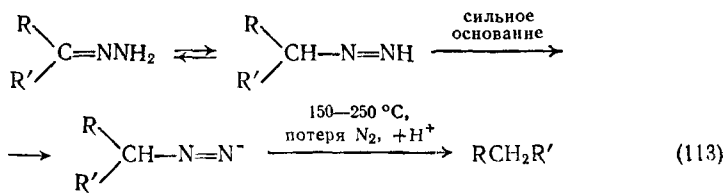
1,4-восстановления, однако прибавление ГМФТ в качестве основания Льюиса увеличивает степень восстановления карбонильной функции до 97% от общей степени превращения. Диалкилбораны дают неудовлетворительные результаты, поскольку приводят в основном к 1,4-восстановлению [416]. Гидрид алюминия, применяемый в ТГФ или диэтиловом эфире и получаемый обычно *in situ* из алюмогидрида лития и хлорида алюминия или серной кислоты, особенно полезен при восстановлении циклопентен-2-онов в циклопентен-2-олы [414], однако в общем случае его использование для получения чистых аллиловых спиртов ограничено [67, 406]. Диизобутилалюмогидрид в толуоле, бензоле или диметоксиэтане с хорошими выходами восстанавливает циклопентен-2-оны в циклопентенолы и ен-2-дионы-1,4 в ендиолы-1,4; считается, что этот реагент превосходит алюмогидрид лития в случае первой реакции, а также все другие реагенты, испытанные для проведения второй реакции [417]. Многие другие функции, и особенно олефиновые двойные связи, также затрагиваются этим реагентом [67, 405], а еноновая группировка простагландиновой боковой цепи восстанавливается главным образом в насыщенный кетон [416]. Три-*трет*-бутоксиалюмогидрид лития является очень мягким и избирательным реагентом, который восстанавливает альдегиды, кетоны и ацилхлориды, но не реагирует, например, с эпоксидами, лактонами или алкиловыми эфирами карбоновых кислот [405]. Этот реагент ценен для специфического восстановления насыщенных кетонов в присутствии α,β-енонов [409]. Если этот реагент все же восстанавливает еноны, то его поведение различно: так, холестен-4-он-3 превращается в аллиловый спирт (холестен-4-ол-3β) с высокой региои стереоспецифичностью. Напротив, циклопентен-2-он [414] и некоторые α-алкилиденциклопентаноны восстанавливаются в насыщенные кетоны [173]. Реагент восстанавливает α-бромкетоны в 2-бромспирты [67]. Диборан имеет порядок реакционной способности, приблизительно обратный по отношению к гидридным восстанавливающим агентам, поскольку он действует скорее как кислота, а не как основание Льюиса [36, 405]. Он может довольно избирательно восстанавливать α,β-еноны в присутствии насыщенных кетонов, давая главным образом аллиловые спирты [418].

Восстановление ациклических и циклических 1,2-дикетонов [419], α-кетолов [330] и ациклических 1,3-дикетонов борогидридом натрия в метаноле дает прекрасные выходы соответственно 1,2- и 1,3-диолов. Циклические 1,3-дикетоны являются более кислыми и гидролизуют борогидрид быстрее, чем восстанавливаются [419]. Восстановление 1,3-дикетонов алюмогидридом лития протекает более сложно (см. разд. 5.2.14.7). Комплексные алюмогидридные реагенты восстанавливают ациклические α-гидроксикетоны в *эритро*-1,2-диолы [280, 330a]; степень стереоселективности изменяется очень сильно и нерегулярным образом, но может быть весьма высокой [330a].

5.2.14.6. Дезоксигенирование карбонильных соединений

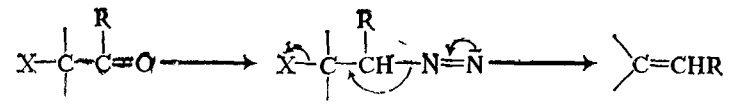
Большинство реакций дезоксигенирования приводит к восстановлению карбонильной группы в метиленовую: $\rangle C{=}O \longrightarrow \rangle CH_2$; эти реакции обсуждаются в первую очередь. Затем мы разберем реакции, которые превращают кетон $-CO-CH\langle$ в олефин $-CH{=}C\langle$. Для восстановления карбонильной группы в метиленовую используется три стандартных приема, применимых также и к альдегидам. В недавнем подробном обзоре даны типичные методики и рекомендации по их применению [420]; см. также [36].

Наиболее часто используемым методом дезоксигенирования насыщенных кетонов является модификация Хуанг — Минлона восстановления по Вольфу — Кижнеру [схема (113)]. Кетон реагирует с гидразингидратом или, что менее безопасно и применяется реже, с безводным гидразином с образованием гидразона. Последний разлагают, предпочтительно *in situ*, при нагревании до 150—250°С с гидроксидами натрия, калия или алкоксидом металла, полученным из высококипящего гликоля; соответствующий гликоль обычно служит растворителем. Модификации позволяют вести реакцию



(113)

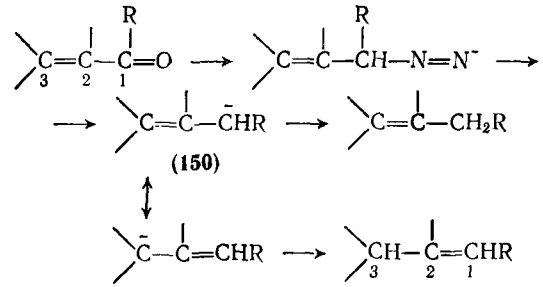
при более низких температурах или применять ее к пространственно затрудненным кетонам, таким как 11- или 15-кетостероиды. Вместо исходных кетонов можно применять семикарбазоны, особенно если кетоны чувствительны к основаниям. α-Кетолы, их простые и сложные эфиры, α-галоген- и α-аминокетоны (**149**) претерпевают очень легкое восстановительное элиминирование с образованием алкенов [схема (114)]. Последние способны восстанавливаться далее в алканы диимидом, который может образоваться из гидразина и воздуха, если доступ воздуха недостаточно тщательно исключен [420]. α,β-Эпоксикетоны по тому же самому механизму дают аллиловые спирты. Удаленные двойные связи и гидроксильные группы устойчивы в условиях восстановления, удаленные ацетатные группы в значительной степени гидролизуются до гидроксигрупп. Как и следовало ожидать, 3-гидроксикетоны (β-кетолы)



(114)

(149)

и их производные подвергаются элиминированию с образованием ен-2-онов, которые нормально восстанавливаются в 2,3-олефин; двойная связь может изомеризоваться в положение 1,2 за счет протонирования аллильного карбаниона (**150**), как показано на схеме (115).



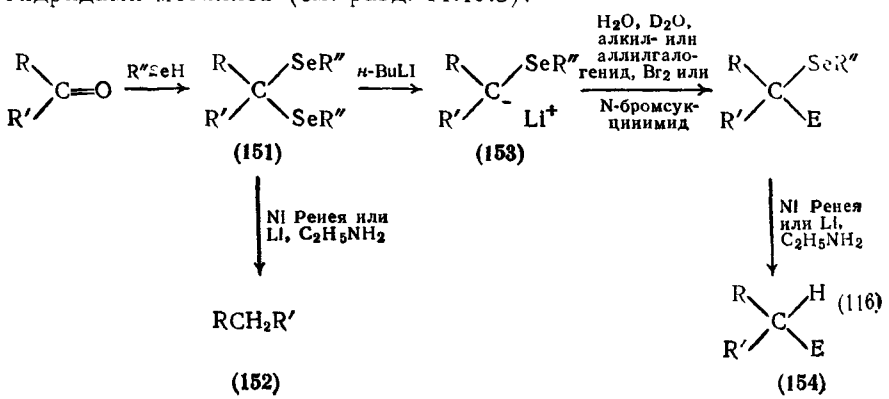
(115)

При восстановлении по Клемменсену [36, 420] кетон обрабатывают избытком амальгамированного цинка в 20—40%-ной водной соляной кислоте при кипячении, часто в течение продолжительного времени. Можно прибавлять смешивающиеся с водой органические растворители (этанол, уксусную кислоту или диоксан). Однако чаще прибавляют несмешивающийся растворитель (толуол, бензол или ксилол) для того, чтобы основную часть кетона и продукты вывести из сильно кислой зоны реакции; это во многих случаях повышает выходы. Для веществ, чувствительных к нагреванию и кислотам, рекомендовано восстановление в более мягких условиях с использованием только органических растворителей и сухого HCl в качестве кислоты; обзор см. [421]. Стерические затруднения, например в третичных алкилкетонах и 11-кетостероидах, снижают выходы и препятствуют восстановлению. Дезоксигенирование α,β-непредельных кетонов и β,γ-ненасыщенных кетонов, которые способны в них изомеризоваться, может давать олефины, однако обычно протекает неполно. Удаленные олефиновые группы не затрагиваются [420]. Третичные алкилкетоны и другие кетоны, склонные к перегруппировкам под действием кислот, перегруппировываются и в условиях восстановления по Клемменсену. Многие α-замещенные кетоны в этих и в более мягких условиях претерпевают восстановительное отщепление α-заместителя (см. разд. 5.2.14.8). Некоторые α,β-еноны и β-дикетоны подвергаются скелетным перегруппировкам через циклопропанольные интермедиаты, восстановление γ- и δ-дикетонов дает ненадежные результаты [420—422].

Третий главный метод дезоксигенирования, реакция Мозинго, включает образование тиоацеталя и его восстановительное

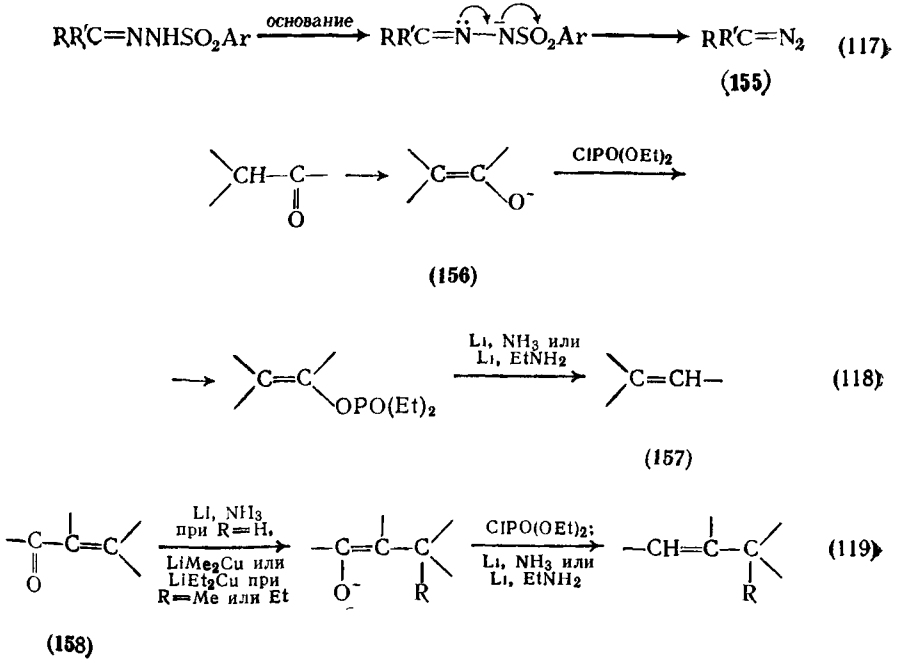
обессеривание избытком никеля Ренея. Этиленовые или пропиленовые дитиоацетали (1,3-дитиоланы и 1,3-дитианы) обычно получают из дитиола, кетона и кислоты Льюиса (эфирата трифторида бора) или протонной кислоты (хлорной или хлорида водорода) в качестве катализатора. Многочисленные примеры см. в [54, 67]. Никель Ренея обычно дезактивируют во избежание восстановления других групп (двойных связей, карбонильной, нитрогруппы и т. д.). Изменения свойств катализаторов, которые могут существенно влиять на протекание реакций, были предметом специального изучения [420]. Затрудненные кетоны дают тиоацетали с трудом, а 11-кетостероиды не реагируют [54]. Этот метод дезоксигенирования является обычно наилучшим для восстановления в небольшом масштабе относительно незатрудненных кетонов и α,β-непредельных кетонов. Последние дают дитиоацетали без миграции двойной связи [54], однако некоторое количество изомеризованного или восстановленного олефина может образоваться на стадии восстановления [420].

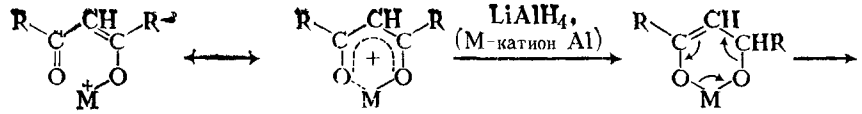
Другие методы дезоксигенирования включают превращение кетона в его *n*-толуолсульфонилгидразон по реакции с *n*-толуолсульфонилгидразином и последующее восстановление борогидридом натрия или, что лучше, цианоборогидридом натрия [423]. Это позволяет специфически и гладко восстанавливать чувствительные к основаниям карбонильные соединения, такие как β-дикетоны и β-кетоэфиры. В разностороннем варианте реакции Мозинго, показанном на схеме (116), селеноацеталь (**151**) восстанавливается никелем Ренея или литием в диэтиламине в углеводород (**152**). Селеноацеталь можно превратить также в стабилизованный α-селенокарбанион (**153**), который алкилируют реакционноспособными галогенидами и восстанавливают в углеводород (**154**, E = = Alk). Карбанион (**153**) можно также дейтерировать или бромировать и затем восстанавливать в дейтерированные или бромированные продукты (**154**, E = D или Br) [424]. Кетоны можно также восстанавливать во вторичные спирты, которые дают *n*-толуолсульфонаты или -галогениды, способные восстанавливаться гидридами металлов (см. разд. 11.19.3).



5.2.14.7. Дезоксигенирование кетонов с образованием олефинов

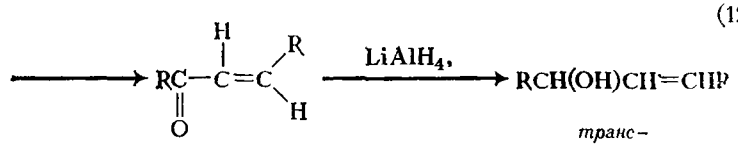
См. обзор [425]. В реакции Бамфорда — Стивенса [схема (117)] тозилгидразон алифатического или циклического кетона обрабатывают сильным основанием с образованием диазосоединения (**155**). Его дальнейшая судьба зависит от условий (протонных или апротонных) и от природы основания. Он может терять азот с образованием карбена, приобретать протон с образованием иона карбения или депротонироваться, давая винильный анион. Продуктами часто являются алкены, но важное значение могут иметь и скелетные перегруппировки [36, 425]. В другой реакции [схема (118)] кетон превращают в енолят-ион (**156**), который реагирует с диэтилхлорфосфатом с образованием енолфосфата. Литий в аммиаке или диэтиламине восстанавливает последний в олефин (**157**) [426]. В опубликованной работе в качестве основания для получения енолята использован гидрид натрия, но другие методы (см. разд. 5.2.4) также должны быть пригодны, в том числе и для проведения региоспецифических реакций. Еноляты были приготовлены также из α,β-ненасыщенных кетонов (**158**) [схема (119)]; из них можно получать олефины, включая или не включая стадию алкилирования [426, 427].



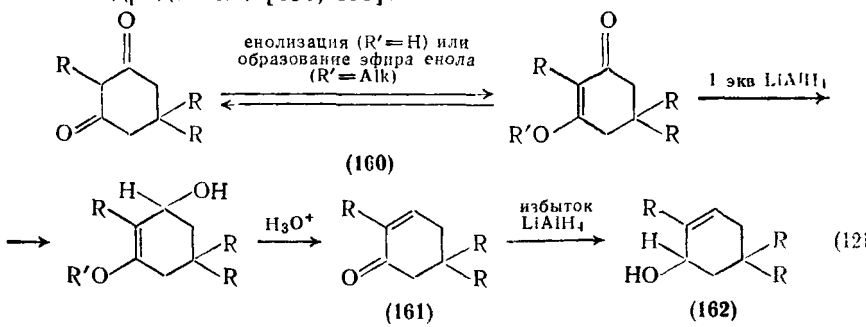


(159)

(120)



Восстановление способных к енолизации β-дикетонов алюмогидридом лития в диэтиловом эфире дает смеси продуктов и иногда требует форсированных условий. По-видимому, кетонная и енольная формы реагируют отдельно, причем первая дает 1,3-диолы, а вторая — аллиловые спирты или же (в отсутствие избытка реагента) α,β-непредельные кетоны. Эти продукты дезоксигенирования, вероятно, образуются через соль енолята (**159**) [схема (120)]. Полное превращение дикетона в енолят перед восстановлением приводит к преобладанию этого пути реакции и служит хорошим способом стереоспецифического получения *транс*-аллиловых спиртов [428]. С помощью аналогичной реакции [схема (121)] циклический дикетон (**160**) превращают в циклогексенол (**162**) [255], а простые эфиры енолов [79, 429] и енолацетаты β-дикетонов — в α,β-непредельные кетоны. В последнем случае происходит перемещение кетонной группы. О дезоксигенировании α,β-непредельных кетонов путем восстановления в аллиловые спирты и восстановительного дегидроксилирования с использованием «дихлоралюминийгидрида» см. [406, 415].



(121)

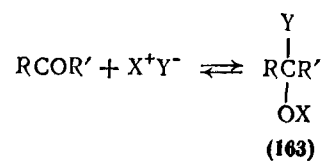
5.2.14.8. Восстановительное расщепление α-замещенных кетонов

В процессе восстановления многие кетоны теряют α-заместитель, если он способен отщепляться в виде устойчивого аниона. Например, большинство восстановителей легко превращают α-галоген-, α-гидрокси, α-алкокси и α-ацилоксикетоны и их винилоги в родоначальные кетоны. Цинк в уксусной кислоте или разбавленных водных кислотах и соли хрома(II) в уксусной кислоте или ацетоне позволяют осуществить мягкую и высокоспецифическую реакцию [36, 401, 430]. Легкость дегалогенирования падает в ряду: иодиды > бромиды > хлориды ≥ фториды; в циклогексанонах аксиальная уходящая группа отщепляется легче, чем экваториальная [430]. Если карбонильная группа сильно затруднена (например, в 12-гидрокси-11-кетостероидах), элиминирование гидроксигруппы протекает плохо. Тем не менее ацетат α-кетола удается восстановить литием или кальцием в аммиаке, и этот метод является предпочтительным [399, 430]. α-Галогенкетоны можно восстановить в родоначальный кетон, не затрагивая α-ацетоксикетоны, действием борогидрида натрия, дезактивированного ацетатом свинца(II) или другими солями [406], и в α-галогензамещенные спирты — обработкой триметоксиборогидридом кальция или, что несколько хуже, борогидридом натрия [406].

5.2.15. РЕАКЦИИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ К КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ КЕТОНОВ, МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ И ОСНОВНОСТЬ

5.2.15.1. Реакции присоединения

Многие ионные реагенты, которые присоединяются к карбонильной группе альдегидов, присоединяются также и к кетонам. Эти реакции присоединения с образованием (**163**) [схема (122)] обсуждаются в разд. 5.1.5, где даны также перекрестные ссылки на другие разделы, в которых изложена химия аддуктов. Имеются общие обзоры по реакциям присоединения [431] и по зависимости скоростей присоединения от реагентов, катализаторов и pH [432]. В работе [431] перечислены константы диссоциации для многих аддуктов и их изменение сопоставлено с изменением структуры и с размером кольца циклических кетонов. Вообще говоря, по сравнению с родственными альдегидами в равновесии с кетонами присутствуют значительно меньшие количества аддуктов. Для простых алифатических кетонов, которые лишены групп, оттягивающих электроны (таких, как α-галогены), равновесие обычно сильно сдвинуто в сторону кетона; такая картина наблюдается при гидратации, присоединении бисульфита и тиолов и (для многих кетонов) при присоединении спиртов и цианида водорода [431]. Последующая дискуссия ограничена рассмотрением защитных групп, применяемых в химии кетонов.



(122)

(**163**)

5.2.15.2. Защитные группы

Для защиты альдегидных и кетонных групп в различных реакциях часто применяются одни и те же группы; имеются недавние обзоры [433]. При катализируемой кислотами реакции кетонов со спиртами ROH, алкандиолами-1,2 или -1,3, с ацеталями или ортоэфирами $(RO)_3CH$ образуются кетали $R'R''C(OR)_2$. Это та же реакция, что и образование ацеталей $R'CH(OR)_2$ из альдегидов, и оба типа производных часто называют «ацеталями» за исключением тех случаев, когда существенно подчеркнуть различия между ними. Ацетали, полученные из алканолов, расщепляются при кислотном гидролизе. Некоторые новые ацетали имеют потенциальное преимущество, поскольку они расщепляются в отсутствие кислот. Моно- и ди-2,2,2-трихлорэтилацетали [434] и 5,5-дибром-1,3-диоксаны [435] можно получить из соответствующих спирта или диола. Группировки первых более устойчивы по отношению к кислотам, чем метил- или этилацетали, и все они устойчивы ко многим другим реагентам. Они расщепляются путем мягкого специфического восстановления металлами. 5-Метилен-1,3-диоксаны [436] и 4-бромметил-1,3-диоксоланы [437] также могут представлять ценность, но неудобством последних является введение в молекулу нового хирального центра. Стандартный метод получения ацеталей пригоден для α-бромкетонов, и ни он, ни индуцированный кислотами гидролиз не влияют на соотношение изомерных α- и α′-бромкетонов [150]. Образование ацеталей из α,β-непредельных кетонов, включая стероидные ен-4-оны-3, приводит к миграции двойной связи в β,γ-положение, если применять «обычные» реакции, катализируемые кислотой [67, 118]. Двойная связь возвращается, однако, в α,β-положение после регенерации кетона гидролизом разбавленной кислотой. Первоначальной изомеризации можно избежать, применив в качестве катализатора очень небольшое количество моногидрата *п*-толуолсульфоновой кислоты или адипиновую кислоту [67]. Миграция отсутствует также при образовании тиоацеталей. Ацетали расщепляются в очень слабых кислых условиях, к которым может относиться даже обработка высушенным сульфатом магния [67].

Получение тиоацеталей из α,β-енонов обычным способом (действие тиола или алкандитиола и следов кислоты) протекает без изомеризации. Эти производные устойчивы к разбавленной щелочи, к гидридным восстанавливающим агентам и оксиду хрома в пиридине, но чувствительны ко многим окислителям и расщепляются при гидрировании с никелем Ренея. Циклические дитиоацетали (1,3-дитиоланы и 1,3-дитианы) расщепляют обычно гидролизом в присутствии хлорида ртути(II) и оксида ртути(II) или карбоната кадмия [18, 118], окислительным гидролизом с использованием N-галогенсукцинимидов [118], 1-хлорбензотриазола [438] или водного хлорамина Т (натриевой соли N-хлор-*п*-толуолсульфонамида) [439], а также метилиодидом в метаноле или водном ацетоне [440]. Расщепление хлорамином Т применимо также к 1,3-оксатиоланам (этиленгемитиоацеталям) [439]. Ацетали можно превращать в 1,3-дитианы реакцией с замещенными пропандитиолами-1,3, катализируемой трифторидом бора [441].

Регенерация насыщенных и ненасыщенных кетонов из их оксимов, арилгидразонов, включая динитрофенилгидразоны и тозилгидразоны, сейчас значительно усовершенствована. Производное обменивается с избытком ацетона при 20—80 °С в нейтральных условиях по очень простой методике. Применение гексадейтероацетона позволяет обменивать на дейтерий все способные к енолизации α-водородные атомы [442]. Метанольный или водный нитрат таллия(III) регенерирует кетоны из их оксимов, семикарбазонов и фенилгидразонов, но не из 2,4-динитрофенилгидразонов; метод дает удовлетворительные результаты с α,β-непредельными кетонами, но не с веществами, имеющими изолированные двойные связи [443]. Динитрофенилгидразоны насыщенных и α,β-непредельных кетонов расщепляются хлоридом таллия(III) в водном 1,2-диметоксиэтане [444]. Кетоны получают из ацетатов их оксимов восстановлением нейтральными растворами ацетата хрома(II). Эта реакция протекает особенно быстро в случае сопряженных енонов и алкиларилкетонов и не затрагивает ацетали, гемитиоацетали, сложные эфиры и оксираны [16].

О конформационном изучении и данных спектроскопии ЯМР 2-замещенных и 2,2-дизамещенных 1,3-диоксанов и 1,3-дитианов, производных альдегидов и кетонов см. [441] и цитированные там работы.

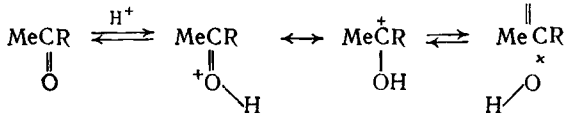
Имеется обзор по реагентам для разделения кетонов (наряду с прочими соединениями) на оптические антиподы [445].

5.2.15.3. Основность кетонов

Для количественного изучения механизмов реакций, идущих с участием катионов кетонов, необходимо иметь данные по их основности. Алифатические кетоны являются относительно слабыми основаниями; бутанон-2 и пентанон-3 в водной серной кислоте, содержащей ≈80% кислоты по весу, при 25 °С протонируются наполовину ($H_0 \approx -7{,}6$). Точные измерения основностей такого порядка затруднительны из-за реакций конденсации кетонов. Для оценки термодинамических значений pK обычно приходится использовать методы определения функции кислотности, которым присущи потенциально большие ошибки [446]. Более ценными могут оказаться методы, использующие теплоты протонирования, а не измерения индикаторного соотношения [447]. Избранные данные для многих кетонов имеются в [446, 447], более новые измерения — в работах [448, 449]. α,β-Непредельные кетоны обладают значительно большей основностью, чем их насыщенные аналоги. Например, циклогексен-2-он наполовину протонируется в ≈65%-ной серной кислоте (H_0 −5,0 ± 0,2), а циклогексанон —

в 75%-ной серной кислоте (H_0 —6,6), однако различие в найденных термодинамических значениях pK [449] составляет всего 0,4. Опубликованы многочисленные данные по циклическим и стероидным α,β-енонам, а также эмпирические корреляции структуры и основности [450]. Измерены теплоты моно- и дипротонирования 1,3- и 1,4-дикетонов во фторсульфоновой кислоте [451].

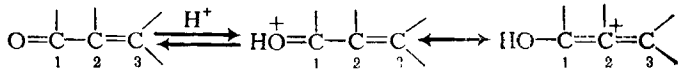
В катионах несимметричных алканонов связь C—O в значительной мере имеет двоесвязный характер, в результате чего могут существовать два стереоизомера (**164**) и (**165**), относительная устойчивость которых зависит от размеров группы R [схема (123)].



(123)

(**164**) (**165**)

С возрастанием R вклад изомера (**164**) становится все менее значительным. Расчеты MO *ab initio* показывают, что ионы превращаются друг в друга в результате перемещения протона гидроксильной группы в плоскости молекулы, а не в результате вращения вокруг связи C—O. Для обзора по спектроскопии ЯМР катионов кетонов и других соединений см. [452]. Протонирование α,β-непредельных кетонов и альдегидов протекает по карбонильному кислороду. Плотность положительного заряда, найденная из спектров ^{13}C-ЯМР, составляет около 0,1—0,3 единицы на C-3, несколько меньше на C-1, отсутствует на C-2, а остальной заряд находится на карбонильном атоме кислорода [схема (124)]. Протонирование β,γ-енонов происходит по γ-углеродному атому (C-4) и приводит к быстрой изомеризации в катионы α,β-енонов [453]. Реакция α,β-ненасыщенных кетонов с галогенидами водорода может приводить к протонированию карбонила или к присоединению по двойной или тройной связи, если образующийся при этом β-галогенкетон достаточно устойчив [454].



(124)

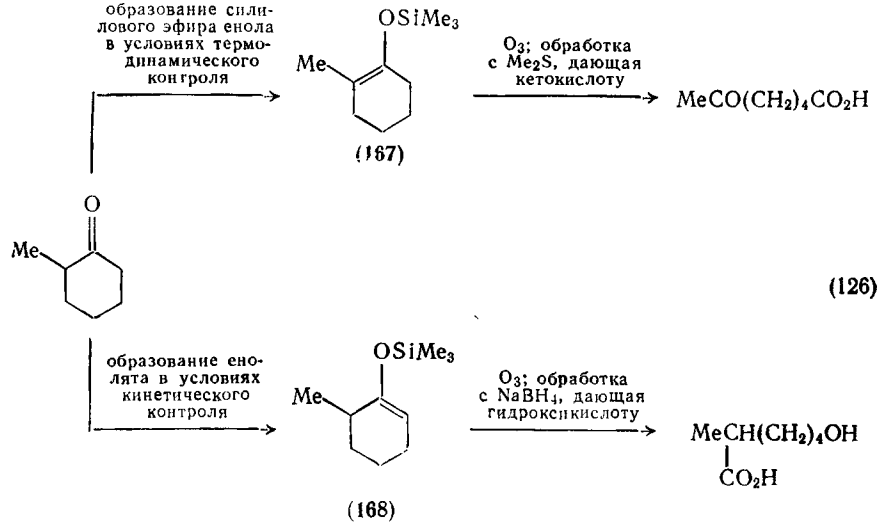
5.2.16. РАСЩЕПЛЕНИЕ КЕТОНОВ

Наиболее общий метод расщепления кетонов использует окисление по Байеру — Виллигеру (см. разд. 5.2.17.1). Расщепление происходит с той стороны от карбонильной группы, где расположен радикал, способный к более легкой миграции [R′ в случае, показанном на схеме (125)], и приводит к сложному эфиру или лактону (**166**).

$$RCOR' \longrightarrow RCO_2R' \longrightarrow RCO_2H + R'OH \qquad (125)$$

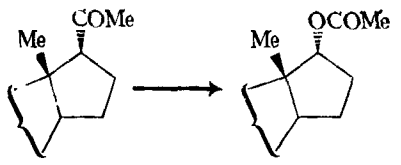
(**166**)

Расщепление в принципе можно провести с любой стороны от кетонной группы озонолизом соответствующих триметилсилиловых эфиров енолов [(**167**) и (**168**) на схеме (126), см. также разд. 5.2.4]. Силиловые эфиры озонируются избирательно при наличии удаленных двойных связей. Во многих случаях этот метод должен приводить к расщеплению связи, которая не расщепляется по реакции Байера — Виллигера. Поскольку силиловые эфиры можно приготовить и другими способами (см. разд. 5.2.4), метод позволяет получать и расщеплять, например, α,β-непредельные кетоны [455]. Метилкетоны RCOMe дают при галогенировании в щелочных условиях карбоновые кислоты RCO_2H или их эфиры вместе с галоформом. Избыток галогена или гипогалогенита приводит к промежуточному тригалогенметилкетону, который расщепляется гидроксидным или алкоксидным ионом из растворителя. Для обзора по галоформному расщеплению см. [456]. Реакция не является специфичной для метилкетонов; симметрич-

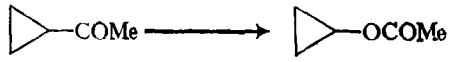


ные кетоны или кетоны, которые могут галогенироваться только по одной α-метиленовой группе, дают α,α-дигалогенкетоны, способные расщепляться и гидролизоваться с образованием двух группировок карбоновых кислот [67, 456]. С другой стороны, расщепление может давать кислоту и цепь, которая оканчивается полезной в синтетическом отношении дигалогенметильной группой [458]. Не способные к енолизации кетоны RCOR′ расщепляются *трет*-бутоксидом калия с водой в эфире или в других апротонных растворителях с образованием кислоты RCO_2H и углеводорода R′H [459].

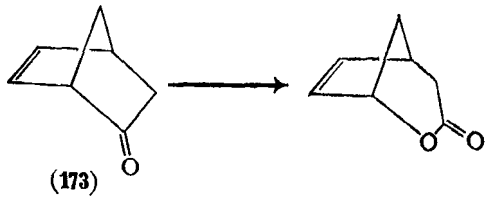
Существует много способов окислительного расщепления [281, 456]. Хромовая кислота вызывает расщепление с любой стороны



(171) (129)



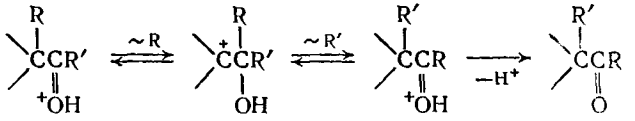
(172) (130)



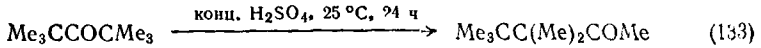
(173) (131)

5.2.17.2. Изомеризация кетонов

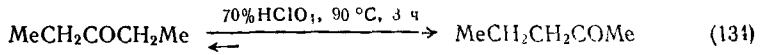
Многие кетоны при обработке сильными минеральными кислотами изомеризуются в другие кетоны. Альдегиды могут изомеризоваться в кетоны в аналогичном, но в более легком процессе; см. обзоры [461, 462] и новейшие исследования [27, 28]. Карбонильное соединение протонируется [схема (132)] с образованием иона (174), который медленно перегруппировывается за счет миг-



(174) (175) (132)



(133)



(134)

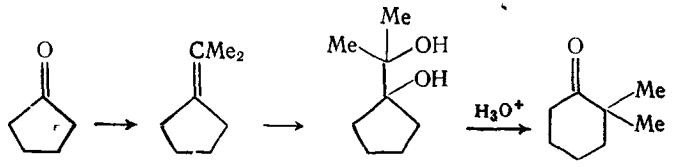
рации группы от α-углеродного атома к карбонильному атому углерода и затем обратной миграции той же самой группы или α′-углеродного атома. Внутримолекулярная реакция облегчается факторами, которые стабилизуют катион (175); относительно легкая перегруппировка обнаружена в случае α-разветвленных алкилкетонов [уравнение (133)] и арилкетонов, в которых может мигрировать арильная группа. Однако в общем случае изомеризации протекают медленно и требуют сильнокислых сред, а часто и повышенных температур. Алкилкетоны, если это возможно, изо-

меризуются в метилкетоны, так как последние наиболее устойчивы; многочисленные данные о равновесии между изомерными кетонами приводит Фрай [462]. Ацилциклопентаны превращаются в 2-алкилциклогексаноны, а 2,2-диалкилциклогептаноны претерпевают сокращение цикла и дают 1-ацилалкилциклогексаны [462].

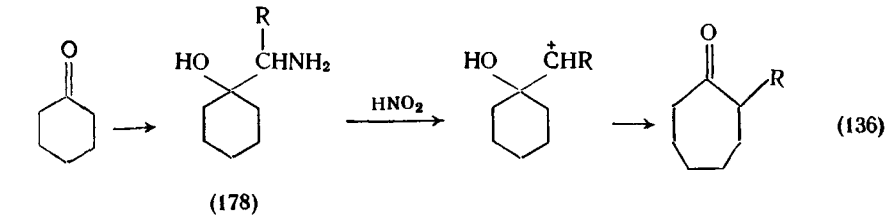
Перегруппировывающийся катион (175) образуется также при пинаколиновой перегруппировке диолов, и следует иметь в виду многочисленные работы, посвященные этой последней реакции [27, 28, 462]. В указанных выше сильнокислых условиях часто наблюдаются миграции кислородной функции. Они протекают медленнее, чем алкильные миграции, и происходят, по крайней мере формально, как 1,2-сдвиг гидроксильной функции в катионах (175); их часто можно обнаружить в опытах с меченым углеродом. Этим способом пентанон-2 может быть уравновешен с менее устойчивым пентаноном-3 [уравнение (134)]; в кетонах с длинной цепью происходит очень медленное перемещение карбонильной группы вдоль цепи [462].

5.2.17.3. Реакции расширения циклов и получение гомологов кетонов

См. обзор [463]. Циклические кетоны можно превратить в их гомологи многими способами, большинство из которых являются косвенными. Циклические кетоны могут по реакции Виттига или родственным реакциям давать экзоциклические олефины (алкилиденциклоалканы) (176), которые затем переводят в диолы (177) и подвергают пинаколиновой перегруппировке, как показано на схеме (135). Часто используется пинаколиновое дезаминирование (перегруппировка Тиффено — Демьянова) [463, 464]. Кетон превращают [схема (136)] в 1-аминометилциклоалканол (178), который обрабатывают азотистой кислотой с образованием гомологичного кетона. Метод широко используется для получения от пятидо девятичленных колец и особенно для синтеза циклогексанонового цикла D в D-гомостероидах [56, 463, 464]. Аминометилциклоалканолы обычно получают восстановлением цианогидринов (из кетонов и цианида водорода или водного цианида натрия и бисульфита натрия) или нитроалкилциклоалканолов. Последние получают присоединением енолизующихся нитроалканов к кетонам или раскрытием цикла в эпоксидах алкилиденциклоалканов (176)

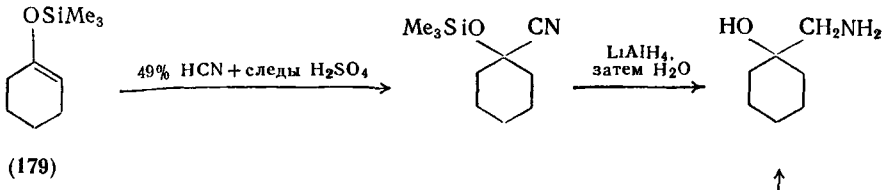


(176) (177) (135)

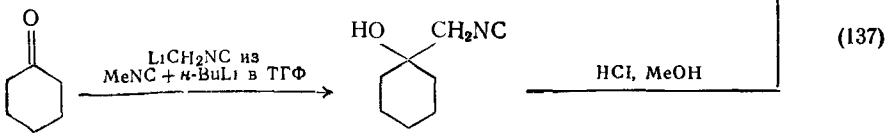


(136)

(178)



(179)



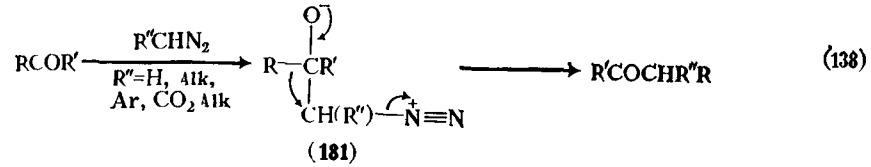
(137)

(180)

под действием аниона нитроалкана [463]. Имеются и другие методы [464]. Новый синтез аминометилциклоалканолов ценен в тех случаях, когда другие реакции не протекают; в нем полученный из кетона триметилсилиловый эфир енола реагирует, как показано для (**179**) [63] и (**180**) [465] на схеме (137).

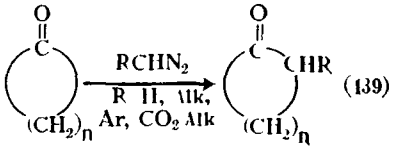
Кетоны и альдегиды взаимодействуют с диазометаном с образованием гомологичных продуктов, как показано на схемах (138) и (139). Интермедиат (**181**) подвергается внутримолекулярной перегруппировке, и можно ожидать, что к потенциальному катионному центру будет мигрировать наиболее электронодонорная группа R. В действительности порядок миграционной способности таков: фенил > $Me_2C{=}CH$ > Me ≈ *н*-Pr > *изо*-Pr > бензил > *трет*-Bu; он отличается от ряда, найденного для типичных катионных перегруппировок [463]; см., например, (**182**) [466] в уравнении (140). Другие диазоалканы и эфиры диазоуксусной кислоты приводят к аналогичным перегруппировкам. Их главное применение состоит в превращении симметричных циклоалканонов в их гомологи и особенно в расширении шестичленных или бо́льших циклов. Реакция с α,β-непредельными кетонами требует катализа кислотой Льюиса и включает миграцию винильного α-углеродного атома с образованием β,γ-непредельного кетона [90, 463].

См. также работы [203, 467] по получению гомологов кетонов и α-хлоркетонов.

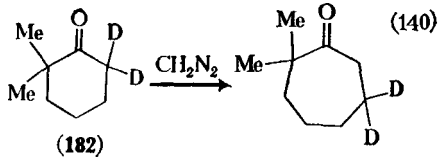


(138)

(181)



(139)

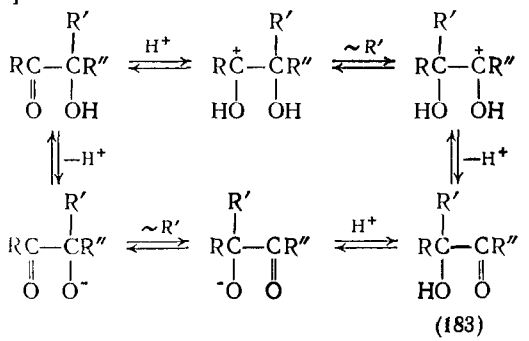


(140)

(182)

5.2.17.4. Перегруппировки α-кетолов, ацилоиновая перегруппировка

α-Гидроксикетоны в кислых или основных условиях перегруппировываются с образованием изомерных гидроксикетонов (**183**), как показано на схеме (141); для обзора см. [56, 461, 463]. Во многих случаях, но далеко не во всех, различные реагенты дают одинаковые продукты. Главное применение перегруппировка нашла для расширения цикла 17-гидрокси-20-кетостероидов при получении D-гомостероидов; продукты зависят от конфигурации ацетильной и гидроксигруппы и от условий реакции [56, 463]. Если в (**183**) R = H, то изомеризация может происходить главным образом путем енолизации в ендиол и обратного протонирования. Перегруппировки кетолов широко распространены в углеводах, например при превращении α-гидроксиальдегидов, таких как маноза, в α-гидроксиметилкетоны, такие как фруктоза. Подобные же перегруппировки происходят в α-аминокетонах и α-гидроксиминах [463].



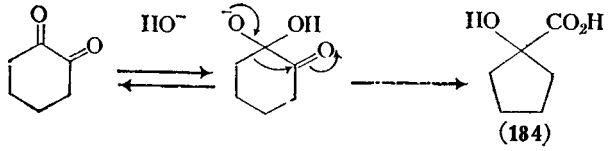
(141)

(183)

5.2.17.5. Перегруппировки α-дикетонов

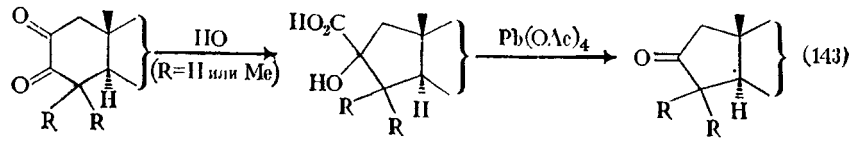
Перегруппировка бензила в бензиловую кислоту, которая превращает ароматические 1,2-дикетоны в бензиловую кислоту или ее эфиры по реакции с гидроксидными или алкоксидными ионами

применима также и к алифатическим и алициклическим 1,2-дикетонам; см. обзоры [461, 468, 469]. Реакция ценна для сокращения циклов в циклических дикетонах [схемы (142) и (143)] и особенно для превращения циклогександионов-1,2 в 1-гидроксициклопентанкарбоновые кислоты (184) [468]. Приложение реакции к стероидам позволяет получать А-нор- и С-норстероиды, например (185) по схеме (143). Атака основания направлена, по-видимому, на С-3 как в случае 3,4-дикето-, так и для 2,3-дикетохолестана,



(142)

(184)



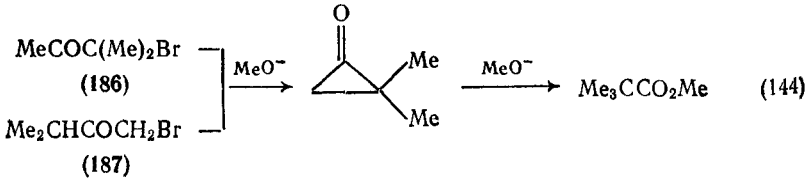
(143)

(185)

однако направление атаки не изменяет природу продукта. Вещества, которые под действием основания могут превращаться в α-дикетоны, например α,α-дигалогенкетоны, часто претерпевают такую же перегруппировку.

5.2.17.6. Перегруппировка Фаворского α-галогенкетонов

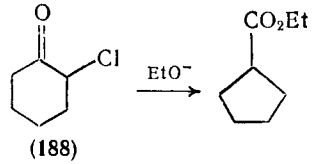
Перегруппировка Фаворского происходит при обработке α-галогенкетонов нуклеофильными основаниями (например, гидроксидными и алкоксидными ионами или аминами) и дает соли, эфиры или амиды карбоновых кислот с измененным скелетом; см. обзоры [468, 470]. Хотя эта реакция чаще всего применяется к моногалогенкетонам, она происходит также с α,α- и α,α′-дигалогенкетонами (что ведет к образованию α,β-непредельных кислот), с α,β-дигалогенкетонами (с первоначальным образованием β,γ-непредельных кислот) и с α,α,α′-тригалогенкетонами (с образованием главным образом производных α-галоген-α,β-непредельных кислот). Некоторые примеры приведены в уравнениях (144) — (147).



(144)

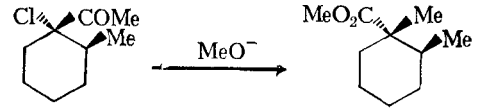
(186)

(187)

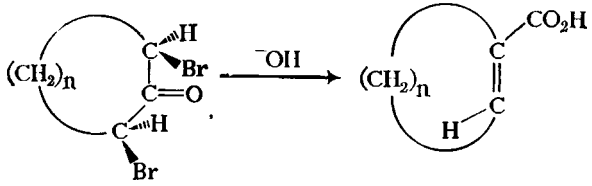


(145)

(188)



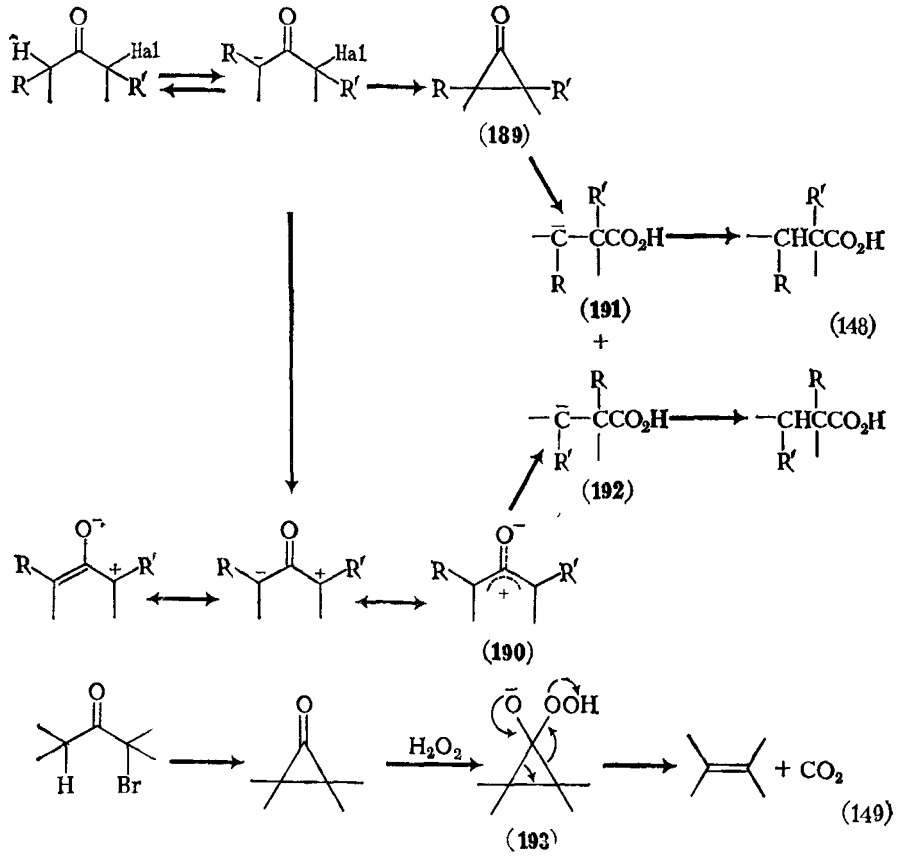
(146)



(147)

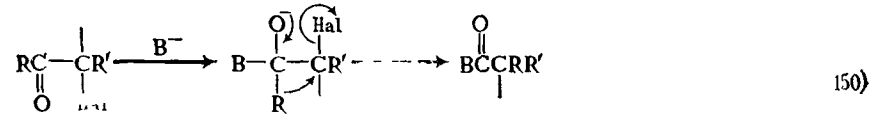
Обычно осуществляются два механизма реакции. По первому из них (механизм Лофтфильда) основание отщепляет α′-протон, после чего удаляется α-галоген и образуется симметричный интермедиат. Его изображают в виде циклопропанона (189) или в виде цвиттериона (190) [схема (148)]. Подобные интермедиаты соответствуют крайним точкам спектра структур, различающихся по степени связывания между α- и α′-углеродными атомами; относительный вклад каждой такой структуры определяется полярностью реакционной среды и структурой реагентов. Атака основания на карбонильную группу (189) с одновременным раскрытием циклопропанонового кольца или же миграция в (190) α-углеродного атома к α′-центру (и наоборот) приводят к продуктам перегруппировки (191) и (192). Симметрия интермедиатов означает [см. схему (144)], что изомерные α- и α′-галогенпроизводные кетона, например (186) и (187), могут приводить к одному и тому же продукту или давать одинаковую смесь продуктов. Предпочтительно образуется более устойчивый из карбанионов (191) и (192); если присутствуют только алкильные заместители, то он имеет наименее алкилированный β- и наиболее алкилированный α-углеродный атом. Поэтому перегруппировка Фаворского весьма полезна для получения кислот, высокозамещенных в α-положении. Ценным для синтеза является и сокращение цикла в α-галогенциклоалканонах, например в (188) [уравнение (145)]; множество примеров приведено в [56, 468]. Получено большое число циклопропанонов, претерпевающих раскрытие цикла по типу рассматриваемой перегруппировки [471]. Образование подобных циклопропанонов и их реакция с щелочным пероксидом

водорода позволяют превращать α-галогенкетоны в олефины [схема (149)] через интермедиаты типа (193) [472].



(189) (191) (148) (192) (190) (193) (149)

Второй механизм перегруппировки Фаворского, полубензиловый вариант, напоминает механизм бензиловой перегруппировки. Его постулируют, когда образование (189) или (190) невозможно из-за отсутствия α′-протона, сильного циклического напряжения, пространственных затруднений или в силу запрета образования енолята в соответствии с правилом Бредта. Кетонная группа атакуется основанием с образованием интермедиата (194), который



(150)

(194)

перегруппировывается, отщепляя галогенид-ион [схема (150)]. В противоположность предыдущему механизму, изомерные галогенкетоны дают изомерные продукты.

Перегруппировка происходит под строгим стереохимическим контролем. И циклопропаноновый, и полубензиловый механизмы — оба предполагают обращение конфигурации при α-углеродном атоме, когда мигрирующая группа замещает галоген, и предпочтительную ориентацию для галогена, если он отщепляется в согласованном процессе. Аксиальные α-галогенциклогексаноны часто не перегруппировываются. Включение цвиттерионного механизма устраняет стереоспецифичность [468, 470]. Аналогичные перегруппировки претерпевают и α-эпоксикетоны.

Обычные побочные реакции включают образование простых α-эпоксиэфиров, которые особенно легко образуются, когда галогенкетоны взаимодействуют с алкоксидами в эфирном растворе. При обработке водой они дают α-гидроксикетоны или α-гидроксиацетали, но не продукты перегруппировки Фаворского. Галоген может также непосредственно замещаться, давая неперегруппированные α-гидрокси- или α- и α′-алкоксикетоны (см. разд. 5.2.6.1 и 5.2.11.1).

5.2.18. ФОТОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КЕТОНОВ

Многие реакции расщепления, перегруппировок и присоединения в случае кетонов можно проводить фотохимически. См. обзор по фотохимии циклических кетонов с многочисленными спектроскопическими данными [473]; о фотохимических перегруппировках сопряженных циклических кетонов см. [474]; о фотоприсоединении карбонильных соединений к олефинам с образованием оксетанов см. [475]; о расщеплении циклических алканонов см. [476]; о фотохимии α-дикарбонильных соединений см. [477].

5.2.19. СПЕКТРЫ КЕТОНОВ

5.2.19.1. Инфракрасная спектроскопия

Карбонильная группа кетонов дает интенсивный характеристический пик в ИК-спектре в районе 1720 $см^{-1}$ (частота валентных колебаний C=O). Положение пика меняется при включении карбонила в малые циклы (возрастание частоты с уменьшением размера цикла), при сопряжении с двойными связями или другими ненасыщенными группировками (падение частоты) и при наличии электроотрицательных групп, присоединенных к α-углеродному атому или непосредственно к карбонилу (возрастание частоты). Эти влияния и корреляция частоты со структурой подробно описаны [478].

5.2.19.2. Ультрафиолетовая спектроскопия

Сопряженные ненасыщенные кетоны обладают очень сильным ультрафиолетовым поглощением ($\varepsilon \approx 10^4$) за счет $\pi \rightarrow \pi^*$-электронных переходов в области длин волн 215—275 нм, а также слабым $n \rightarrow \pi^*$-поглощением ($\varepsilon \approx 10—10^2$) в области 270—320 нм, что характеристично для самой карбонильной группы. Положения и интенсивности этих пиков скоррелированы со структурой кетонов.

Вудворд и Физеры сформулировали эмпирические правила, которые связывают длину волны максимума $\pi \rightarrow \pi^*$-поглощения с числом, типом и положением заместителей в α,β-непредельных кетонах, с размером цикла в циклических соединениях и с растворителем, используемым при измерении спектра [479].

5.2.19.3. Спектроскопия ^{1}H-ядерного магнитного резонанса

В спектрах протонного магнитного резонанса (^{1}H-ЯМР) сама карбонильная группа, естественно, неактивна, но протоны при соседних атомах углерода проявляются в характеристической области (δ 2,1), которая изменяется предсказуемым образом при присоединении других заместителей. Конфигурацию α-заместителей часто можно установить по химическому сдвигу оставшегося α-протона и констант его взаимодействия с β- или иногда с α′-протонами. Это особенно полезно в α-галогенциклогексанонах. В α,β-непредельных кетонах в результате типичного смещения электронов β-углеродный атом испытывает некоторый дефицит электронов, так что присоединенные к нему протоны сильнее дезэкранированы (их сигналы сдвинуты в сторону больших значений δ), чем протоны при α-углеродном атоме. Аналогично, хотя и менее сильно, дезэкранированы метильные группы, находящиеся у β-углеродного атома. *Цис-* или *транс*-расположение протонов, а иногда и алкильных групп, влияет на константу взаимодействия между ними. См. недавний обзор [480]; о спектрах ^{1}H-ЯМР стероидов см. [481].

Две ценные методики позволяют получить дополнительную информацию из стандартных спектров ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР. Они особенно полезны при анализе сложных спектров, где пики различных группировок тесно примыкают друг к другу, а также при изучении конформаций подвижных молекул. При изучении влияния растворителей используются спектры кетонов в обычных растворителях, тетрахлориде углерода или дейтерохлороформе, и спектры растворов в ассоциирующих растворителях, обычно в бензоле или гексадейтеробензоле. Протоны, расположенные в геометрической плоскости, проходящей через карбонильный атом углерода и перпендикулярной к связи C=O, имеют один и тот же химический сдвиг в обоих типах растворителей. Протоны, расположенные со стороны плоскости, удаленной от карбонильного кислорода, резонируют в бензоле в более высоких полях, причем сдвиг за счет растворителя $\delta_{CCl_4} - \delta_{C_6H_6}$ с возрастанием такого удаления протона становится большим. Напротив, для протонов, расположенных вне плоскости со стороны кислорода, наблюдается отрицательный сдвиг за счет растворителя [168, 480]. Часто используемым аналогичным, но более эффективным средством являются лантанидные сдвигающие реагенты. Их прибавление к растворам кетонов (и многих других классов соединений) вызывает сдвиг

сигналов протонов и атомов углерода, который увеличивается по мере приближения данного атома к атому лантанида (и карбонильному кислороду). Некоторые реагенты сдвигают сигналы в сторону слабых, а некоторые — в сторону сильных полей [482].

5.2.19.4. Спектроскопия ^{13}C-ядерного магнитного резонанса

В последние годы были получены спектры ^{13}C-ЯМР многих кетонов. Они дают значительно большую информацию о типе карбонильной группы (например, кетонная, альдегидная или сложноэфирная), чем ИК-спектры. Карбонильный углерод ациклических и циклических кетонов дает интенсивный сигнал в области слабых полей (при 200—220 млн$^{-1}$ относительно тетраметилсилана). Метильные группы, присоединенные к α- и β-углеродным атомам, вызывают умеренный сдвиг этого сигнала в сторону слабых полей, а появление α,β-двойной связи и α-замещение электроотрицательными группами, такими как галоген, гидрокси-, а также другими кетонными группами, приводит к смещениям в сторону сильных полей [483].

5.2.19.5. Круговой дихроизм и дисперсия оптического вращения

Спектры дисперсии оптического вращения и спектры кругового дихроизма, которые в значительной степени заменили первые в качестве главного хироптического метода исследования, применяются к оптически активным (хиральным) кетонам. Такие спектральные исследования особенно важны для определения относительных и абсолютных конфигураций и в конформационном анализе. Способные к поляризации α-заместители, такие как галогены, гидрокси- или ацетоксигруппы, α,β- и β,γ-ненасыщенные группировки, приводят к сильным эффектам Коттона в ультрафиолетовой области спектра; к таким же эффектам могут приводить подходящим образом расположенные удаленные заместители. Этот предмет подробно изложен в монографии [484]. Ссылки на более поздние работы и важный вклад в эмпирическую теорию метода см. в работе [485].

5.2.19.6. Некоторые другие спектральные данные

В данном разделе приведены избранные ссылки на полезные источники спектральных данных, которые дополняют и расширяют сведения, содержащиеся в уже цитированных работах.

Простые алифатические и алициклические кетоны (^{13}C-ЯМР и влияние растворителя, ИК) [449, 486] и их катионы [449]; метилциклогексаноны (ИК, ^{1}H-ЯМР) и изменение химических сдвигов в бензоле [487]. α,β-Ненасыщенные кетоны, включая цикли-

ческие еноны и циклогексеноны, часто с обсуждением вопроса о предпочтительных конформациях (ИК и ^{1}H-ЯМР) [488], (^{1}H-ЯМР и влияние бензола) [489], (^{13}C-ЯМР) [490], (УФ и теоретические расчеты) [10] β-Алкокси- и β-гидрокси-α,β-ненасыщенные кетоны (УФ и ИК) [491], линейные сопряженные диеноны (ИК, УФ, ^{1}H-ЯМР) [492] Алкилциклопентен-2-оны (ИК, УФ, ^{1}H-ЯМР) [493], α-метиленциклоалканоны [493б] и α,α′-циклоалкадиеноны (ИК, УФ, ^{1}H-ЯМР) [140].

Имеются данные ^{1}H-ЯМР-спектров для 2-бром- и 2,6-дибромциклогексанонов [168], α,α′-дибромкетонов (алифатических и циклических) [160, 338], α-хлоркетонов [138], α-бромкетонов и их ацеталей (ИК и ^{1}H-ЯМР) [70], а также α-, β- [376, 494] и γ-хлоркетонов [494] Описаны характеристики α-гидроксикетонов (^{1}H-ЯМР) [330а, 495], α-ацетоксикетонов [338, 495], β-гидроксикетонов (ИК и ^{1}H-ЯМР) [175], оснований Манниха (2-диалкиламинометилкетонов) и их солей (^{1}H-ЯМР) [185] Имеются дополнительные сведения о стероидных кетонах (^{1}H-ЯМР) [496], (^{13}C-ЯМР) [497], о кетонах и их катионах (^{13}C-ЯМР и УФ) [449]. О спектрах ^{1}H-ЯМР насыщенных, ненасыщенных и циклических кетонов и о влиянии на них лантанидных сдвигающих реагентов см в [498] О протонированных алифатических, алициклических и α,β-ненасыщенных кетонах (^{1}H-ЯМР и ^{13}C-ЯМР) см [452, 453], УФ-, ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР-спектры катионов *цис-* и *транс*-изомеров см. в [499].

ЛИТЕРАТУРА

1 I U P A C Definitive rules for nomenclature of organic chemistry, Section C, 1965, Pure Appl Chem, 1965, **11**, 3
2 *J D Cox and G Pilcher*, «Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds», Academic, London, 1970
3 *J Berthier and J Serre* см сс 4, chapter 1.
4 «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed S Patai, Interscience, London, 1966
5 *J E Dubois and H Herzog*, J C S Chem Comm, 1972, 932 *H K Eigenmann, D M Golden, and S W Benson*, J Phys Chem, 1973, **77**, 1687.
6 *W J Hehre and J A Pople*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 2191
7 *R Ditchfield, J E Del Bene, and J A Pople*, J Amer Chem Soc 1972, **94**, 703
8 *N L Allinger, G A Lane, and G L Wang*, J Org Chem, 1974, **39**, 704, *N L Allinger*, Adv Phys Org Chem, 1976, **13**, 1
9 *P Muller and J C Perlberger*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 6862
10 *T Liljefors and N L Allinger*, J Amer Chem Soc, 1976 **98**, 2745
11 *D D Faulk and A Fry* J Org Chem, 1970, **35**, 364
12 *E L Eliel, N L Allinger, S J Angyal, and G A Morrison*, «Conformational Analysis», Interscience, New York, 1965 (*Э Илиел, Н Аллинджер, С Энжиал, Г Моррисон* Конформационный анализ, пер с англ, М, Мир, 1969), *M J T Robinson*, Pure Appl Chem, 1971, **25**, 635
13 *M Langlais, A Buzas, G Soussan, and P Freon*, Compt rend, 1965, **261C**, 2920
14 *D A Shirley*, Org Reactions, 1954, **8**, 28 (*Д А Ширли*, в сб Орг реакции, т 8, пер с англ, М, Издатинлит, 1956, с 44)
15 *E J. Corey and K Achiwa*, J Amer Chem Soc, 1969, **91**, 1429.

16 *E J Corey and J E Richman*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 5276.
17 *D Seebach*, Synthesis, 1969, 17
18 *E J Corey and B W Erickson*, J Org Chem, 1971, **36**, 3553
19 *D Seebach and E J Corey*, J Org Chem, 1975, **40**, 231
20 *G T Rodeheaver and D F Hunt*, Chem Comm, 1971, 818
21 *M J Jorgenson*, Org Reactions, 1970, **18**, 1
22 *H O House and T M Bare*, J Org Chem, 1968, **33**, 943
23 *J A Gautier, M Miocque, and L Mascrier-Demagny*, Bull Soc chim France, 1967, 1551
24 *J A Marshall, M T Pike, and R D Carroll*, J Org Chem, 1966, **31**, 2933.
25 *G H Posner*, Org Reactions, 1975, **22**, 253
26 *J E MacPhee and J E Dubois*, Tetrahedron Letters, 1972, 467.
27 *J E Dubois and P Bauer*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 6993
28 *P Bauer and J E Dubois*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 6999
29 *J P Collman, S R Winter, and D R Clark*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 1788, *J P Collman*, Accounts Chem Res, 1975, **8**, 342
30 *M P Cooke, Jr, and R M Parlman*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 6863.
31 *J M Conia*, Angew Chem Internat Edn, 1968, **7**, 570
32 *A I Meyers and E M Smith*, J Org Chem, 1972, **37**, 4289
33 *A I Meyers, E M Smith, and M S Ao*, J Org Chem, 1973, **38**, 2129
34 *A I Meyers, A C Kovelesky, and A F. Jurjevich*, J Org Chem, 1973, **38**, 2136
35 *G R Malone and A I Meyers*, J Org Chem, 1974, **39**, 623
36 *H O House*, «Modern Synthetic Reactions», Benjamin, Menlo Park, 1972, 2nd edn
37 *S Forsen and M Nilsson*, in Ref 38 chapter 3
38 «The Chemistry of the Carbonyl Group», ed J Zabicky, Interscience, London, 1970, vol 2
39 *P Alcais and R Brouillard*, J C S Perkin II, 1972, 1214
40 *H M R Hoffmann and E A Schmidt*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 1373; *E A Schmidt and H M R Hoffmann* ibid, p 7832
41 *V Dave and E W Warnhoff*, Tetrahedron Letters, 1976, 4695
42 *J d'Angelo*, Tetrahedron, 1976 **32**, 2979
43 *H O House and V Kramar*, J Org Chem, 1963 **28**, 3362
44 *H O House and B M Trost*, J Org Chem, 1965, **30**, 1341
45 *H O House, L J Czuba, M Gall, and H D Olmstead*, J Org Chem, 1969, **34**, 2324
46 *G Stork and P F Hudrlik*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 4462
47 *R Gompper*, Angew Chem Internat Edn, 1964, **3**, 560
48 *H O House, M Gall, and H D Olmstead*, J Org Chem, 1971, **36**, 2361.
49 *R P Bell, G R Hillier, J W Mansfield, and D G Street*, J Chem. Soc. (B), 1967, 827
50 *A Bothner-By and C Sun*, J Org Chem, 1967, **32**, 492
51 *C Rappe and W H Sachs*, J Org Chem, 1967, **32**, 3700
52 *J E Dubois, P Alcais, R Brouillard and J Toullec*, J Org Chem, 1971, **36**, 4129
53 *H O House, R A Auerbach, M Gall, and N P Peet*, J Org Chem, 1973, **38**, 514
54 *J F W Keana*, см сс 55, chapter 1
55 «Steroid Reactions, an Outline for Organic Chemists», ed C Djerassi, Holden Day, San Francisco, 1963
56 *D N Kirk and M P Hartshorn*, «Steroid Reaction Mechanisms», Elsevier, Amsterdam, 1968
57 *A J Liston and P Toft*, J Org Chem, 1969, **34**, 2288
58 *O R Rodig and G Zanati*, J Org Chem, 1967, **32**, 1423, *P. Toft and A J Liston*, J Chem Soc (C), 1971, 439
59 *P F Hudrlik*, in Ref 60, pp 127 et seq
60 «New Applications of Organometallic Reagents in Organic Synthesis», ed. D Seyferth, Elsevier, Amsterdam, 1976.

61. *D. Seebach and V. Ehrig*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 127.
62. *D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, and T. J Tewson*, J. C S. Perkin I, 1973, 2365.
63. *W. E. Parham and C. S. Roosevelt*, Tetrahedron Letters, 1971, 923.
64. *C. A. Brown*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1324.
65. *T. Cuvigny, M. Larchevêque, and H. Normant*, Annalen, 1975, 719.
66. *R. M. Coates, L. O. Sandefur, and R. D. Smillie*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 1619.
67. *L. F. Fieser and M. Fieser*, «Reagents for Organic Synthesis», Wiley, New York, 1967, vol. 1, to 1975, vol. 5 (*Л. Физер, М. Физер.* Реагенты для органического синтеза, пер. с англ., М., Мир, т. 1—7, 1970—1978).
68. *G. Stork and G. A. Kraus*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 2351.
69. *J. J. Panouse and C. Sannié*, Bull. Soc. chim. France, 1956, 1272.
70. *M. Gaudry and A. Marquet*, Bull. Soc. chim. France, 1969, 4178.
71. *H. D. Zook and J. A. Miller*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1112.
72. *G. J. Heiszwolf and H. Kloosterziel*, Chem. Comm., 1966, 51.
73. *S. J. Rhoads, J. K. Chattopadhyay, and E. E. Waali*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 3352.
74. *R. A. Lee, C. McAndrews, K. M. Patel, and W. Reusch*, Tetrahedron Letters, 1973, 965.
75. *P. G. Sammes and T. W. Wallace*, J. C. S. Perkin I, 1975, 1377.
76. *J. M. Conia and C. Girard*, Tetrahedron Letters, 1973, 2767.
77. *C. Girard and J. M. Conia*, Tetrahedron Letters, 1974, 3327; *C. Girard, P. Amice, J. P. Barnier, and J. M. Conia*, ibid., p. 3329.
78. *M. E. Jung and C. A. McCombs*, Tetrahedron Letters, 1976, 2935.
79. *G. Stork and R. L. Danheiser*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1775.
80. *C. Girard and J. M. Conia*, Tetrahedron Letters, 1974, 3333.
81. *G. M. Rubottom and D. S. Krueger*, Tetrahedron Letters, 1977, 611.
82. *A. J. Waring, M. R. Morris, and M. M. Islam*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3274.
83. *A. Suzuki, K. Ohmori, and M. Itoh*, Tetrahedron, 1969, **25**, 3707.
84. *A. C. Rojas and J. K. Crandall*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 2225.
85. *H. O. House, A. V. Prabhu, and W. V. Phillips*, J. Org Chem., 1976, **41**, 1209.
86. *J. E. Dubois and P. Fellmann*, Compt. rend., 1972, **274C**, 1307.
87. *H. O. House and J. M. Wilkins*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 4031.
88. *D. J. Cram*, «Fundamentals of Carbanion Chemistry», Academic, New York, 1965 (*Д. Крам*, Основы химии карбанионов, пер. с англ., М., Мир, 1967).
89. *K. G. Lewis and G. J. Williams*, Tetrahedron Letters, 1965, 4573.
90. *N. Heap and G. H. Whitham*, J. Chem. Soc. (B), 1966, 164.
91. *D. L. Whalen, J F. Weimaster, A. M. Ross, and R. Radhe*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 7319.
92. *R. M. Pollack and R. H. Kayser*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 4174.
93. *P. J. Hattersley, I. M. Lockhart, and M. Wright*, J. Chem. Soc. (C), 1969, 217.
94. *D. Caine and B. J. L. Huff*, Tetrahedron Letters, 1966, 4695.
95. *H. O. House, B. A. Tefertiller, and H. D. Olmstead*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 935.
96. *G. Stork and P. F. Hudrlik*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 4464.
97. *I. Kuwajima and E. Nakamura*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 3257.
98. *T. A. Spencer, R. W. Britton, and D. S. Watt*, J. Amer. Chem. Soc., 1967, **89**, 5727.
99. *H. C. Brown, M. M. Rogic, and M. W. Rathke*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 6218.
100. *H. C. Brown, M. M. Rogic, H. Nambu, and M. W. Rathke*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 2147; *H. C. Brown, H. Nambu and M. M. Rogic*, ibid., p. 6852.
101. *I J. Borowitz, E. W. R. Casper, R. K. Crouch, and K. C. Yee*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 3873.
102. *G. H. Posner and J. J. Sterling*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3076.
103. *C. Lion and J. E. Dubois*, Tetrahedron, 1975, **31**, 1223; *J. E. Dubois and C. Lion*, ibid., p. 1227.

104. *J. R. Bull and A. Tuinman*, Tetrahedron Letters, 1973. 4349.
105. *J. E. McMurry and S. J. Isser*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 7132.
106. *H. Laurent and R. Wiechert*, in Ref. 107, vol. II, chapter 10.
107. «Organic Reactions in Steroid Chemistry», ed. J. Fried and J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold, New York, 1972.
108. *H. A. Smith, B. J. L. Huff, W. J. Powers, and D. Caine*, J. Org. Chem., 1967, 32, 2851.
109. *R. E. Ireland and J. A. Marshall*, J. Org. Chem., 1962, **27**, 1615.
110. *R. M. Coates and R. L. Sowerby*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1027.
111. *A. R. Greenaway and W. B. Whalley*, J. C. S. Perkin I, 1976, 1385.
112. *R. M. Coates and L. O. Sandefur*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 275.
113. *E. J. Corey and R. H. K. Chen*, Tetrahedron Letters, 1973, 3817; *I. Shahak and Y. Sasson*, ibid., p. 4207.
114. *E. J. Corey and D. Enders*, Tetrahedron Letters, 1976, 3.
115. *T. M. Harris and C. M. Harris*, Org. Reactions, 1969, **17**, 155.
116. *R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, and R. B. Kelly*, J. Chem. Soc., 1957, 1131; *J. L. Beton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, and P. C. Phillips*, ibid., p. 753; *B. Gaspert, T. G. Halsall and D. Willis*, ibid., 1958, 624.
117. *D. Lednicer*, in «Advances in Organic Chemistry, Methods and Results», ed. E. C. Taylor, Wiley-Interscience, New York, 1972, vol. 8, and references cited in Refs. 36, 109 and 118.
118. *M. T. Thomas and A. G. Fallis*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1227.
119. *J. D. McChesney and A. F. Wycpalek*, Chem. Comm., 1971, 542.
120. *Y. Nakadaira, J. Hayashi, H. Sato, and K. Nakanishi*, J. C. S. Chem. Comm., 1972, 282; *F. H. Bottom and F. J. McQuillin*, Tetrahedron Letters, 1967, 1975.
121. *J. M. Conia and F. Rouessac*, Bull. Soc. chim. France, 1963, 1925.
122. *M. S. Newman, V. De Vries, and R. Darlak*, J. Org. Chem., 1966, **31**, 2171.
123. *J. A. Marshall and A. R. Hochstetler*, J. Amer. Chem. Soc., 1969, **91**, 648.
124. *G. Stork and J. Benaim*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5938.
125. *R. A. Lee and W. Reusch*, Tetrahedron Letters, 1973, 969.
126. *P. A. Hart*, in Ref. 55, chapter 4.
127. *W. G. Nigh*, in Ref. 128, part B, chapter 1.
128. «Oxidation in Organic Chemistry», ed. W. S. Trahanovsky, Academic, New York, 1973.
129. *A. E. Pohland and W. R. Benson*, Chem. Rev., 1966, **66**, 161.
129a. *J. W. Thorpe and J. Warkentin*, Canad. J. Chem., 1973, **51**, 927.
130. *C. G. Swain and R. P. Dunlap*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 7204.
131. *A. C. Knipe and B. G. Cox*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 3429.
132. *J. W. Thorpe and J. Warkentin*, Canad. J. Chem., 1972, **50**, 3229 и последующие работы.
133. *G. C. Levy*, Chem. Comm., 1969, 1257; *G. C. Levy, J. D. Cargioli, and W. Racela*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 6238.
134. *P. Metzger, A. Casadevall, and E. Casadevall*, Tetrahedron, 1975, **31**, (a) 733, (b) 743.
135. *K. E. Teo and E. W. Warnhoff*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2728.
136. *G. Pattenden*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 1404.
137. *J. Colonge and J. Grenet*, Bull. Soc. chim. France, 1954, 1304; *J. E. Dubois, G. Schutz, and J. M. Normant*, ibid., 1966, 3578.
138. *Y. Jasor, M. Gaudry, A. Marquet, and M. Bettahar*, Bull. Soc. chim. France, 1973, 2732.
139. *E. R. H. Jones and D. J. Wluka*, J. Chem. Soc., 1959, 907; *A. R. Davies and G. H. R. Summers*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1227.
140. *E. W. Garbisch, Jr.*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 2109.
141. *N. C. Deno and R. Fishbein*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 7445.
142. *A. Marquet, M. Dvolaitzky, H. B. Kagan, L. Mamlok, C. Ouannes, and J. Jacques*, Bull. Soc. chim. France, 1961, 1822.
143. *A. Marquet and J. Jacques*, Bull. Soc. chim. France, 1962, 90.
144. *C. Djerassi and C. R. Scholz*, J. Amer. Chem. Soc., 1948, **70**, 417.

145. *D. V. C. Awang and S Wolfe*, Canad J Chem, 1969, **47**, 706
146 *V. W. Armstrong, N H Chishti, and R Ramage*, Tetrahedron Letters, 1975, 373.
147 *D P. Wyman and P R Kaufman*, J Org Chem, 1964, **29**, 1956, *D P Wyman, P. R Kaufman, and W R Freeman*, ibid, p 2706
148. *V. Caló, L Lopez, G Pesce, and P E Todesco*, Tetrahedron, 1973, **29**, 1625.
149 *M Gaudry and A Marquet*, Bull Soc chim France, 1969, 4169
150 *M Gaudry and A Marquet*, Tetrahedron, 1970, **26**, 5611, 5617
151 *Y Jasor, M Gaudry, and A Marquet*, Bull Soc chim France, 1973, 2735
152 *J F W Keana and R R Schumaker*, Tetrahedron, 1970, **26**, 5191
153 *J A Hogg, F H Lincoln, A H Nathan, A R Hanze, W P Schneider, P F Beal, and J Korman*, J Amer Chem Soc, 1955 **77**, 4438, *J R Hanson and T D Organ*, J Chem Soc (C), 1970, 1065
154 *T S Burton, M P L Caton, E C J Coffee, T Parker, A J Stuttle, and G. L Watkins*, J C S Perkin I, 1976, 2550
155 *H Piotrowska, W Wojnarowski, B Waegell, and G Ourisson*, Bull Soc chim France, 1965, 3511
156 *R H Reuss and A Hassner* J Org Chem, 1974, **39**, 1785, *I Sasson and J. Labovitz*, ibid, 1975, **40**, 3670
157 *K A Hill and P L Stotter*, J Org Chem 1973, **38**, 2576
158 *J Martel, E Toromanoff, J. Mathieu, and G Nomine*, Tetrahedron Letters, 1972, 1491
159 *J Hooz and J N Bridson*, Canad J Chem, 1972, **50**, 2387
160 *H M R Hoffmann, K E Clemens, E A Schmidt, and R H Smithers*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 3201
161 *F G Bordwell and K M Wellman* J Org Chem 1963, **28**, 1347
162 *W Coppens and N Schamp* Bull Soc chim belges, 1972 81, 643
163 *S F Reed, Jr*, J Org Chem, 1965, 30, 2195
164 *D C Bishop S C R Meacock, and W R N Williamson*, J Chem Soc (C), 1966, 670, *R E Bowman, A C White, and W R N Williamson*, J Chem Soc, 1964, 1086
165 *A T Nielsen and W J Houlihan*, Org Reactions, 1968, **16**, 1
166 *E F Landau and E P Irany*, J Org Chem, 1947, **12**, 422
167 *J Colonge and L Cumet*, Bull Soc chim France, 1947, 838
168 *K L Cook and A J Waring*, J C S Perkin I, 1973, 529
169 *J E Dubois and P Fellmann*, Tetrahedron Letters, 1972, 5085
170 *D H R Barton, F McCapra, P J May, and F Thudium*, J Chem Soc, 1960, 1297
171 *G Stork and M Isobe*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 6260
172 *G Stork and J d'Angelo*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7114
173 *J B Wiel and F Rouessac*, J C S Chem Comm, 1976 446
174 *H O House D S Crumrine, A Y Teranishi, and H D Olmstead*, J Amer Chem Soc, 1973 **95**, 3310
175 *G Stork G A Kraus, and G A Garcia*, J Org Chem, 1974, **39**, 3459
176 *W A Kleschick, C T Buse, and C H Heathcock*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 247
177 *T Mukaiyama, K Banno, and K Narasaka*, J Amer Chem Soc, 1974 **96**, 7503
178 *L Birkofer, S M Kim, and H D Engels*, Chem Ber, 1962, **95**, 1495
179. *E J Corey and D Enders*, Tetrahedron Letters, 1976, 11
180 *H. Reiff*, in Ref 181, 1971, vol 6, p 48
181 «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed W Foerst, Academic, New York, 1964
182 *H Hellmann and G Opitz*, Angew Chem, 1956, **68**, 265
183 *H O House and B M Trost*, J Org Chem, 1964 **29**, 1339
184 *M Brown and W S Johnson*, J Org Chem, 1962, **27**, 4706
185 *G L Buchanan, A C W Curran, and R T Wall*, Tetrahedron, 1969, 25, 5503.
186. *T. A. Spencer, D. S. Watt, and R J. Friary*, J. Org Chem., 1967, **32**, 1234
187 *Y Jasor, M Gaudry, M J Luche, and A Marquet*, Tetrahedron 1977 **33**, 295, J C S Chem Comm, 1974, 253
188 *J Hooz and J N Bridson*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 602
189 *S Danishefsky, T Kitahara, R McKee, and P F Schuda*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 6715
190 *R A Micheli, Z G Hajos, N Cohen D R Parrish, L A Portland, W Sciamanna, M A Scott, and P A Wehrli*, J Org Chem, 1975, **40**, 675
191 *O Touster*, Org Reactions, 1953, **7**, 327 (*О Тоустер*, в сб Орг реакции, т 7, пер с англ, М, Издатинлит, 1956 с 409)
192 *A F Ferris*, J Org Chem, 1959, **24**, 1726
193 *S M Parmerter*, Org Reactions, 1959, **10**, 1 (*С М Пармертер*, в сб Орг реакции, т 10, пер с англ, М, Издатинлит, 1963, с 7)
194 *R R Phillips*, Org Reactions, 1959, **10**, 143 (*Р Филлипс*, в сб Орг реакции, т 10, пер с англ, М, Издатинлит, 1963, с 148)
195 *E D Bergmann, D Ginsburg, and R Pappo*, Org Reactions, 1959, **10**, 179 (*Э Д Бергман, Д Гинзбург, Р Паппо*, в сб Орг реакции, т 10 пер с англ, М, Издатинлит, 1963, с 181)
196 *G Stork and L Maldonado*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 5272
197 *O Eisenstein, J M Lefour, C Minot N T Anh, and G Soussan*, Compt rend, 1972, **274C**, 1310
198 *A G Schultz and Y K Yee*, J Org Chem, 1976, **41**, 4044
199 *D Seebach and K H Geisse*, in Ref 60, chapter 1
200 *M W Rathke*, Org Reactions, 1975, **22**, 423, *J C Dubois, J P Guette, and H B Kagan* Bull Soc chim France, 1966 3008
201 *R A Raphael*, «Acetylenic Compounds in Organic Synthesis», Butterworths, London, and Academic, New York, 1955, chapter 1
202 *E J Corey, B W Erickson, and R Noyori*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 1724
203 *H Taguchi, H Yamamoto, and H Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1976, 2617
204 *J E Baldwin, G A Hofle, and O W Lever, Jr*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7125
205 *D Seebach*, Angew Chem Internat Edn, 1969, **8**, 639
206 *E J Corey and D Seebach*, Angew Chem Internat Edn, 1965, **4**, 1075, 1077
207 *E J Corey and D Crouse* J Org Chem, 1968, **33**, 298
208 *A W Johnson* «Ylid Chemistry», Academic, New York, 1966 (*А Джонсон*, Химия илидов пер с англ М, Мир 1969)
209 *R L Sowerby and R M Coates*, J Amer Chem Soc, 1972 **94**, 4758
210 *G H Posner*, Org Reactions 1972, **19**, 1, and *J F Normant* в сс 60, pp 219 et seq
211 *H O House, W L Respess, and G M Whitesides* J Org Chem, 1966, **31**, 3128
212 *G M Whitesides W F Fischer, Jr J San Filippo Jr, R W Bashe, and H O House* J Amer Chem Soc, 1969 **91**, 4871
213 *W H Mandeville and G M Whitesides*, J Org Chem 1974 **39**, 400
214 *H O House and W F Fischer, Jr*, J Org Chem, 1968 **33**, 949
215 *J Hooz and R B Layton* Canad J Chem, 1970, **48**, 1626
216 *R K Boeckman, Jr, K J Bruza J E Baldwin, and O W Lever* J C S Chem Comm, 1975, 519
217 *C G Chavdarian and C H Heathcock* J Amer Chem Soc, 1975, 97, 3822
218 *E Piers and R J Keziere*, Canad J Chem 1969, 47, 137
219 *J Cairns, C L Hewett, R T Logan G McGarry D F M Stevenson and G F Woods*, J C S Perkin I 1976 1558
220 *H O House and W F Fischer, Jr*, J Org Chem, 1969, **34**, 3615
221 *S A Humphrey J L Herrmann and R H Schlessinger*, Chem Comm, 1971, 1244
222 *C P Casey D F Marten, and R A Boggs*, Tetrahedron Letters, 1973, 2071
223 *G H Posner, C E Whitten, and J. J Sterling*, J Amer Chem Soc, 1973, 95, 7788

224 *E J Corey and D J Beames*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 7210
225 *G H Posner, C E Whitten, J J Sterling, and D J Brunelle*, Tetrahedron Letters, 1974, 2591
226 *E J Corey and R H Wollenberg*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 5581
227 *R G Pearson and C D Gregory*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 4098
228 *H O House and M J Umen*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 5495
229 *H O House, L E Huber, and M J Umen*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 8471
230 *G M Whitesides and P E Kendall*, J Org Chem, 1972, **37**, 3718
231 *G H Posner and D J Brunelle*, J C S Chem Comm, 1973, 907
232 *E Piers and I Nagakura*, J Org Chem, 1975, **40**, 2694
233 *R K Boeckman, Jr*, J Org Chem, 1973, **38**, 4450
234 *G Stork, G L Nelson, F Rouessac, and O Gringore*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 3091
235 *H C Brown, M W Rathke, G W Kabalka, and M M Rogic*, J Amer Chem Soc, 1968, **90**, 4166
236 *G W Kabalka, H C Brown, A Suzuki, S Honma, A Arase, and M Itoh*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 710, *H C Brown and G W Kabalka*, ibid, pp 712, 714
237 *P Jacob, III, and H C Brown*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 7832, *J A Sinclair G A Molander, and H C Brown*, ibid, 1977, **99**, 954
238 *M E Jung*, Tetrahedron, 1976, **32**, 3
239 *P T Lansbury*, Accounts Chem Res, 1972, **5**, 311
240 *S Ramachandran and M S Newman*, Org Synth, 1961, **41**, 38
241 *T A Spencer, K K Schmiegel, and K L Williamson*, J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 3785
242 *J S Dutcher, J G Macmillan, and C H Heathcock*, J Org Chem, 1976, **41**, 2663
243 *D J Goldsmith and I Sakano*, J Org Chem, 1976, **41**, 2095
244 *U Eder, G Sauer, and R Wiechert*, Angew Chem Internat Edn, 1971, **10**, 496
245 *J A Marshall and T M Warne*, J Org Chem, 1971, **36**, 178, *J A Marshall and R A Ruden*, ibid, p 594
246 *A R Pinder and A K Torrence*, J Chem Soc (C), 1971, 3410, *C Berger, M Franck Neumann, and G Ourisson*, Tetrahedron Letters, 1968, 3451
247 *J A Marshall and W I Fanta*, J Org Chem, 1964, **29**, 2501
248 *R M Coates and J E Shaw*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 5657
249 *J E Telschow and W Reusch*, J Org Chem, 1975, **40**, 862
250 *G R Newkome, L C Roach, R C Montelaro, and R K Hill*, J Org Chem 1972, **37**, 2098
251 *G Stork A Brizzolara H Landesman, J Szmuszkovicz, and R Terrell*, J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 207
252 *S Mukherjee, D Mukherjee, M Sharma, N K Basu, and P C Dutta*, J C S Perkin I 1972, 1325
253 *P A Zoretic, B Branchaud and T Maestrone* Tetrahedron Letters, 1975, 527
254 *E Wenkert and D A Berges* J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 2507, *R E Ireland, D R Marshall, and J W Tilley* ibid, 1970, **92**, 4754
255 *C H Heathcock and J E Ellis*, Chem Comm 1971, 1474, *G Stork and R N Gutlukonda*, J Amer Chem Soc 1972, 94, 5109
256 *R B Woodward and T Singh*, J Amer Chem Soc, 1950 **72**, 494
257 *G Stork and B Ganem*, J Amer Chem Soc 1973 **95**, 6152
258 *R K Boeckman, Jr*, J Amer Chem Soc, 1973 **95**, 6867, and ibid, 1974, **96**, 6179 *G Stork and J Singh*, ibid, p 6181
259 *A Rosan and M Rosenblum* J Org Chem, 1975, **40**, 3621
260 *E Brown M Ragault and J Touet* Tetrahedron Letters, 1971, 1043
261 *W G Dauben, G Ahlgren T J Leiterer W C Schwarzel, and M Yoshioko*, J Amer Chem Soc 1972, **94**, 8693
261a *G L Buchanan* Chem Soc Rev 1974 **3**, 41
262 *D Caine and F N Tuller*, J Org Chem, 1969, **34**, 222,

263 *E J Corey and S Nozoe* J Amer Chem Soc 1965, **87**, 5728
264 *E Piers, R W Britton and W de Waal* Canad J Chem, 1969, **47**, 4307
265 *J Weill Raynal*, Synthesis, 1969, 49
266a *G Stork, S Danishefsky, and E Ohashi*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 5459
266b *G Stork and J E McMurry*, ibid, pp 5463 and 5464
267 *W L Meyer, G B Clemans and R W Huffman*, Tetrahedron Letters, 1966, 4255
268 *U Axen, J E Pike, and W P Schneider*, in «Total Synthesis of Natural Products» ed J ApSimon, Wiley Interscience, New York, 1973, vol 1, pp 81 et seq
269 *A J Birch and K P Dastur*, Tetrahedron Letters 1974, 1009
270 *V Dave and J S Whitehurst*, J C S Perkin I 1973, 393
271 *C Casagrande, L Canonica and G Severini Ricca*, J C S Perkin I, 1975, 1652
272 *J Colonge, J Dreux M Thiers*, Bull Soc chim France, 1959, 370
273 *J Colonge, J Dreux, and M Thiers* Bull Soc chim France, 1959, 450, *R Chapurlat, J Huet, and J Dreux* ibid 1967 2446
274 *C Arnaud and J Huet* Bull Soc chim France 1971, 4525
275 *W G Dauben, G W Shaffer, and N D Vietmeyer*, J Org Chem, 1968, **33**, 4060, *R L N Harris, I Komitsky, Jr, and C Djerassi*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 4765
276 *S Yamada K Hiroi and K Achiwa*, Tetrahedron Letters 1969, 4233, *S Yamada and G Otani* ibid p 4237
277 *E J Corey, T Ravindranathan, and S Terashima*, J Amer Chem Soc, 1971 **93**, 4326
278 *M A Qasseem, N A J Rogers and A A Othman*, Tetrahedron, 1968 **24**, 4535
279 *M F Ansell and M H Palmer*, Quart Rev 1964 **18**, 211
280 *A T Blomquist, L H Liu and J C Bohrer*, J Amer Chem Soc, 1952, **74**, 3643 *A T Blomquist, R E Burge, Jr, and A C Sucsy* ibid p 3636, *A T Blomquist and A Goldstein*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 838
281 *H S Verter*, in Ref 38, chapter 2
282 *K B Sharpless, R F Lauer O Repic, A Y Teranishi, and D R Williams*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 3303
283 *D P Bauer and R S Macomber*, J Org Chem, 1975 **40**, 1990
284 *N Kornblum and H W Frazier* J Amer Chem Soc, 1966 **88**, 865
285 *J Strating S Reiffers and H Wynberg* Synthesis, 1971, 209 211
286 *H H Wasserman and J L Ives*, J Amer Chem Soc 1976, **98**, 7868
287 *H Gopal and A J Gordon* Tetrahedron Letters 1971, 2941
288 *D G Lee and M van den Engh* in Ref 128, part B chapter 4
289 *J A Marshall and D E Seitz*, J Org Chem, 1974, **39**, 1814
290 *B M Trost, M Preckel, and L M Leichter*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 2224
291 *F Huet, M Pellet, and J M Conia* Tetrahedron Letters 1976, 3579
292 *J Tsuji H Takahashi and T Kajimoto*, Tetrahedron Letters, 1973, 4573
293 *C R Hauser, F W Swamer, and J T Adams*, Org Reactions 1954, 8, 59 (*Ч Р Хаузер, Ф В Свэмер, Дж Т Адамс*, в сб Орг реакции, т 8 пер с англ, М, Издатинлит 1956, с 90)
294 *S Boatman, T M Harris, and C R Hauser*, Org Synth Coll Vol 5, 1973, 187
295 *S M Bloom*, J Amer Chem Soc 1958, **80**, 6280
296 *P De Clerq, R Coen E Van Hoof and M Vandewalle*, Tetrahedron, 1976, **32**, 2747
297 *M Gorodetsky, E Levy, R D Youssefyeh, and Y Mazur*, Tetrahedron, 1966, **22**, 2039
298 *H Gerlach and W Muller*, Angew Chem Internat Edn, 1972, **11**, 1030
299 *A B Mekler S Ramachandran S Swaminathan, and M S Newman*, Org Synth Coll Vol 5 1973 743
300 *H Stetter*, in Ref 181, vol 2, 1963, pp 51 et seq

301 *J P John, S Swaminathan and P S Venkataramani*, Org Synth Coll Vol 5, 1973, 747
302 *T M Shepherd*, Chem and Ind (London), 1970, 567
303 *W Cocker and D H Grayson*, J C S Perkin I, 1975, 1347
304 *D T Manning, H A Coleman, and R A Langdale Smith*, J Org Chem, 1968, **33**, 4413
305 *E C Taylor and A McKillop*, Accounts Chem Res, 1970, **3**, 338
306 *M T Pizzorno and S M Albonico*, Chem and Ind (London), 1972, 425, *J M McIntosh and P M Beaumier*, Canad J Chem, 1973, **51**, 843
307 *J W Pilkington and A J Waring*, J C S Perkin II 1976, 1349
308 *P Boldt and H Militzer*, Tetrahedron Letters, 1966, 3599
309 *T M Harris, G P Murphy, and A J Poje*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 7733
310 *K G Hampton and J J Christie*, J Org Chem, 1976, **41**, 2772
311 *M L Wolfrom and J M Bobbitt*, J Amer Chem Soc, 1956, **78**, 2489
312 *R H Cornforth, J W Cornforth and G Popjak*, Tetrahedron, 1962, **18**, 1351
313 *S Boatman and C R Hauser*, Org Synth Coll Vol 5 1973, 767
314 *M F Ansell, W J Hickinbottom, and P G Holton*, J Chem Soc, 1955, 349
315 *Y Ito, T Konoike, and T Saegusa*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 2912
316 *J E McMurry and J Melton* J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 5309
317 *M Miyashita, T Yanami, and A Yoshikoshi*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 4679
318 *R M Dessau and E I Heiba*, J Org Chem, 1974, **39**, 3457
319 *J E McMurry and T E Glass*, Tetrahedron Letters 1971, 2575
320 *G Buchi and H Wuest*, J Org Chem, 1966 31, 977
321 *W S Johnson, M B Gravestock, and B E McCarry*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 4332
322 *P A Grieco and C S Pogonowski*, J Org Chem, 1974, **39**, 732
323 *F Duus* Tetrahedron, 1976, **32**, 2817
324 *M S Schechter, N Green, and F B La Forge*, J Amer Chem Soc, 1949 **71**, 3165
325 *E Ritchie and W C Taylor*, Austral J Chem, 1971 **24**, 2137
326 *N C Deno, H G Richey, N Friedman J D Hodge, J J Houser, and C U Pittman*, J Amer Chem Soc, 1963 **85**, 2991
327 *I C Crombie and M Elliott*, Fortschr Chem org Naturstoffe, 1961, **19**, 120
328 *L T Scott and J O Naples*, Synthesis 1973, 209
329 *J J Bloomfield D C Owsley, and J M Nelke*, Org Reactions, 1976, **23**, 259
330 *T Wakamatsu, K Akasa'a and Y Ban*, Tetrahedron Letters, 1974 3879, 3883
330a *J A Katzenellenbogen and S B Bowlus* J Org Chem 1973, **38**, 627
331 *J A Marshal and H Roebke*, J Org Chem 1969 34, 4108
332 *J E Baldwin O W Lever, Jr, and N R Tzodikov*, J Org Chem, 1976 **41**, 2312
333 *E J Corey and C U Kim*, Tetrahedron Letters 1974 287
334 *G M Rubottom M A Vazquez and D R Pelegrina*, Tetrahedron Letters, 1974, **4319**
335 *K L Williamson and W S Johnson*, J Org Chem 1961 **26**, 4563
336 *J A Marshall and G M Cohen*, J Org Chem, 1971, **36**, 877
337 *R B Warneboldt and L Weiler*, Tetrahedron Letters, 1971, 3413
338 *A J Fry and J J O'Dea*, J Org Chem, 1975 **40**, 3625
339 *R Criegee*, in Ref 340, pp 277 et seq
340 «Oxidation in Organic Chemistry», ed K B Wiberg, Academic, New York, 1965 part A
341 *M E Kuehne and T J Giacobbe* J Org Chem, 1968, **33**, 3359
342 *R J Ouellette* см сс 128 chapter 3
343 *J McKillop O H Oldenziel B P Swann, E C Taylor, and R L Robey*, J Amer Chem Soc 1971, **93**, 7331
344 *E J Corey and S Knapp*, Tetrahedron Letters, 1976, 4687.
345 *J N Gardner, F E Carlon, and O Gnoj*, J Org Chem, 1968, **33**, 3294
346 *E J Corey and D E Cane*, J Org Chem, 1971, **36**, 3070
347 *M Fetizon, M Golfier, and J M Louis*, Chem Comm, 1969, 1102
348 *P Chamberlain and G H Whitham*, J Chem Soc (B), 1969, 1131
349 *P Chamberlain and G H Whitham*, J C S Perkin II, 1972, 130
350 *R N Ring, G C Tesoro, and D R Moore*, J Org Chem, 1967, **32**, 1091
351 «The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry», ed W Pigman and D Horton, Academic New York, 1972, 2nd edn
352 *J L Herrmann, J E Richman, P J Wepplo, and R H Schlessinger*, Tetrahedron Letters, 1973, 4707
353 *W Franke, R Kraft, and W Kosswig*, in Ref 181, vol **2**, pp 1 et seq
354 *J L Herrman, G R Kieczykowski, R F Romanet, P J Wepplo*, and *R H Schlessinger*, Tetrahedron Letters, 1973, 4711
355 *A F Thomas*, in «The Total Synthesis of Natural Products», ed J ApSimon, Wiley Interscience New York, 1973, vol 2, pp 55, 56, **74**, 87
356 *J Colonge and G Descotes*, in «1,4 Cycloaddition Reactions», ed J Hamer, Academic, New York, 1967, chapter 9
357 *Р И Каткевич, Л И Верещагин* Усп хим, 1969, **38**, 1964
358 *C C Beard*, in Ref 107 vol 1, chapter 6
359 *H J Reich, I L Reich, and J M Renga*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 5813
360 *H J Reich, J M Renga, and I L Reich*, J Org Chem, 1974, **39**, 2133
361 *D L J Clive*, J C S Chem Comm 1973, 695
362 *K B Sharpless, R F Lauer, and A Y Teranishi*, J Amer. Chem Soc, 1973, **95**, 6137
363 *B M Trost, T N Salzmann, and K Hiroi*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 4887
364 *N Rabjohn*, Org Reactions 1949 **5**, 331, 1976, **24**, 261
365 *E N Trachtenberg* см сс 366, vol 1 1969, chapter 3
366 «Oxidation», ed R L Augustine, Dekker, New York, 1969
367 *A J Waring*, Adv Alicyclic Chem 1966 **1**, 129
368 *E J Corey and J P Schaefer* J Amer Chem Soc, 1960, **82**, 918 *R A Jerussi and D Speyer*, J Org Chem 1966, **31**, 3199
369 *M Muhlstadt, L Zach, and H Becurar-Reinhardt*, J prakt Chem, 1964, **29**, [4] 158
370 *F D Gunstone and R M Heggie*, J Chem Soc, 1952, 1437
371 *B Wesslen and L O Ryrfors*, Acta Chem Scand, 1968, **22**, 2071, *B Wesslen*, ibid p 2085
372 *R A J Smith and T. A Spencer*, J Org Chem, 1970 **35**, 3220
373 *S T Young, J R Turner, and D S Tarbell*, J Org Chem, 1963 **28**, 928
374 *J K Groves* Chem Soc Rev, 1972, **1**, 73
375 *R B Woodward, F Sondheimer D Taub K Heusler, and W. McLamore*, J Amer Chem Soc 1952 **74**, 4223 *E M McMahon, J N Roper, W P Utermohlen, R H Hasek R C Harris and J H Brant*, ibid, 1948, **70**, 2971
376 *H C Odom and A R Pinder* Org Synth 1971 **51**, 115
377 *N Jones and H T Taylor*, J Chem Soc, 1961, 1345
378 *M F Ansell and S A Mahmud* J C S Perkin I, 1973, 2789
379 *J C Floyd*, Tetrahedron Letters 1974 2877
380 *M Bourgain and J F Normant*, Bull Soc chim France, 1973, **2137**.
381 *P A Grieco, D Boxler, and C S Pogonowski*, J C S Chem Comm, 1974, 497
382 *G M Ksander and J E McMurry* Tetrahedron Letters, 1976, 4691
383 *A E Vanstone and J S Whitehurst*, J Chem Soc (C), 1966, 1972
384 *J Le Gras* Compt rend, 1966 **263C**, 1460
385 *D G Lee* in Ref 366 vol 1, 1969, chapter 1
386 *J G Moffatt*, in Ref 366, vol **2**, 1971, chapter 1.

387 *J Colonge, G Descotes and R Mugnier*, Bull Soc chim France, 1965 2733
388 *J J Sims and L H Selman*, Tetrahedron Letters, 1969, 561
388a *E H White and J N Marx*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 5511
389 *W G Dauben, M Lorber, and D S Fullerton*, J Org Chem, 1969, **34**, 3587
390 *J E Shaw and J J Sherry*, Tetrahedron Letters, 1971, 4379
391 *K H Schulte Elte, M Gadola, and G Ohloff*, Helv Chim Acta, 1973, **56**, 2028
392 *A J Birch and G Subba Rao*, in «Advances in Organic Chemistry, Methods and Results», ed E C Taylor, Wiley Interscience, New York, 1972, vol 8
393 *F J Kakis*, in Ref 55, chapter 6
394 *E A Braude and J A Coles*, J Chem Soc, 1952, 1430, *S Hirano, T Hiyama, and H Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1974, 1429
395 *J M Conia and M L Leriverend*, Tetrahedron Letters, 1968, 2101
396 *R Noyori, K Yokoyama, S Makino, and Y Hayakawa*, J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 1772
397 *R L Augustine*, in Ref 107, vol 1, 1972, chapter 3
398 *M J F Burman, D R Elliott, M H Gordon, R G Peck, and M J T Robinson*, Tetrahedron Letters, 1976, 1535
399 *D Caine*, Org Reactions, 1976 **23**, 1
400 *H L Dryden*, in Ref 107, vol 1, 1972, chapter 2
401 *J E Starr*, in Ref 55, chapter 7
402 *G Stork P Rosen, N Goldman, R V Coombs, and J Tsuji*, J Amer Chem. Soc, 1965, **87**, 275
403 *G Stork and S D Darling*, J Amer Chem Soc, 1964, **86**, 1761
404 *D M S Wheeler and M M Wheeler*, in Ref 107, vol 1, 1972, chapter 2
405 *E R H Walker*, Chem Soc Rev, 1976, **5**, 23
406 *M N Rerick*, in Ref 407, chapter 1
407 «Reduction», ed R L Augustine Arnold, London, and Dekker, New York, 1968
408 *E C Ashby and J R Boone* J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 5524
409 *H Haubenstock*, J Org Chem, 1972, **37**, 656
410 *W R Jackson and A Zurqiyah* J Chem Soc, 1965, 5280
411 *E C Ashby, J J Lin, and R Kovar*, J Org Chem 1976, **41**, 1939
412 *M F Semmelhack and R D Stauffer*, J Org Chem, 1975 **40**, 3619
413 *J M Fortunato and B Ganem*, J Org Chem, 1976, **41**, 2194
414 *W I Dilling and R A Plepys*, J Org Chem, 1970 **35** 2971
415 *I Ghilezan, Sir E R H Jones, G D Meakins, and J O Miners*, J C S Perkin I, 1976, 1350
416 *E J Corey, K B Becker, and R K Varma* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 8616
417 *K E Wilson, R T Seidner, and S Masamune* Chem Comm, 1970, 213
418 *M Stefanovic and S Lajšic*, Tetrahedron Letters, 1967, 1777
419 *J Dale*, J Chem Soc, 1961, 910
420 *W Reusch* см сс 407, chapter 3
421 *E Vedejs*, Org Reactions, 1975 22, 401
422 *J G St C Buchanan and P D Woodgate* Quart Rev, 1969, **23**, 522
423 *R O Hutchins B E Maryanoff, and C A Milewski*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 1793
424a *M Sevrin, D van Ende, and A Krief*, Tetrahedron Letters, 1976, 2643
424б *M Sevrin W Dumont, L Hevesi and A Krief*, ibid, p 2647
425 *R H Shapiro* Org Reactions 1976, 23, 405
426 *R E Ireland and G Pfister*, Tetrahedron Letters, 1969, 2145
427 *T Akiyama D Pedder, J V Silverton, J I Seeman, and H Ziffer*, J Org Chem, 1975 **40**, 3675
428 *J W Frankenfeld and W E Tyler*, J Org Chem, 1971, **36**, 2110
429 *M Stiles and A L Longroy*, J Org Chem, 1967, **32**, 1095

430 *M Smith*, in Ref 407, chapter 2
431 *Y Ogata and A Kawasaki*, in Ref 38, chapter 1
432 *W P Jencks*, Progr Phys Org Chem, 1964, **2**, 63
433 *H J E Loewenthal* in «Protective Groups in Organic Chemistry», ed J F W McOmie, Plenum, London, 1973, chapter 9 (*Х И Е Лоевенталь*, в кн Защитные группы в органической химии, пер с англ М, Мир, 1976, гл 9), *R Gardi and A Ercoli*, см сс 107, vol 1, chapter 7
434 *J L Isidor and R M Carlson*, J Org Chem, 1973, **38**, 554
435 *E J. Corey E J Trybulski and J W Suggs*, Tetrahedron Letters, 1976, 4577
436 *E J Corey and J W Suggs*, Tetrahedron Letters, 1975, 3775
437 *E J Corey and R A Ruden*, J Org Chem 1973, **38**, 834
438 *P R Heaton J M Midgley, and W B Whalley*, Chem Comm, 1971, 750
439 *W F J Huurdeman, H Wynberg, and D W Emerson*, Tetrahedron Letters, 1971, 3449
440 *M Fetizon and M Jurion* J C S Chem Comm, 1972, 382
441 *E L Eliel, V S Rao, and F G Riddell*, J Amer Chem Soc, 1976 **98**, 3583
442 *S R Maynez L Pelavin, and G Erker*, J Org Chem, 1975, **40**, 3302
443 *A McKillop, J D Hunt, R D Naylor, and E C Taylor*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 4918
444 *J E McMurry and M Silvestri* J Org Chem, 1975 **40**, 1502
445 *S H Wilen*, Topics Stereochem, 1971, **6**, 107
446 *C H Rochester*, «Acidity Functions», Academic London 1970
447 *E M Arnett and G Scorrano*, Adv Phys Org Chem, 1976, **13**, 83
448 *D G Lee*, Canad J Chem, 1970, **48**, 1919
449 *A R Butler*, J C S Perkin II, 1976, 959, *A R Butler and H A Jones*, ibid, p 963
450 *R I Zalewski*, Bull Acad polon Sci Ser Sci chim, 1971, **19**, 351
451 *J W Larsen and P A Bouis*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 6094
452 *G. A Olah, A M White and D H O Brien*, Chem Rev, 1970, **70**, 561
453 *G A Olah, Y Halpern Y K Mo, and G Liang* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 3554
454 *J N Marx*, Tetrahedron Letters 1971, 4957
455 *R D Clark and C H Heathcock*, Tetrahedron Letters, 1974, (a) 1713, (b) 2027
456 *K W Bentley*, in Ref 457, part 2, chapter 12
457 «Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods, Techniques of Chemistry, Vol IV», 2nd edn, ed K W Bentley and G W Kirby, Wiley Interscience, New York 1973
458 *B M Trost and M J Bogdanowicz*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 2038, *B M Trost* Fortschr Chem Forsch, 1973 **41**, 1
459 *P G Gassman J T Lumb and F V Zalar*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 946
460 *B Sklarz*, Quart Rev, 1967, **21**, 3
461 *C J Collins and J F Eastham* in Ref 4 chapter 15
462 *A Fry* in «Mechanism of Molecular Migration», ed B S Thyagarajan, Wiley, London, 1971, vol 4 p 113
463 *C D Gutsche and D Redmore*, «Carbocyclic Ring Expansion Reactions», Suppl I to Adv Alicyclic Chem Academic New York 1968
464 *P A S Smith and D R Baer*, Org Reactions 1960, **11**, 157 (*П А С Смит, Д Р Боер*, в сб Орг реакции, т 11, пер с англ, М, Мир, 1965, с 167)
465 *U Schollkopf and P Bohme*, Angew Chem Internat Edn, 1971, **10**, 491
466 *M St Jacques, C Vaziri D A Frenette, A Goursot, and S Fliszár*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 5759

467. *H. Taguchi, H. Yamamoto, and H. Nozaki*, Tetrahedron Letters, 1972, 4661.
468. *D. Redmore and C. D. Gutsche*, Adv. Alicyclic Chem., 1971, 3, 1.
469. *S. Selman and J. F. Eastham*, Quart. Rev., 1960, 14, 221.
470. *A. S. Kende*, Org. Reactions, 1960, 11, 261 (*Э. С. Кенде*, в сб. Орг. реакции, т. 11, пер. с англ., М., Мир,1965, с. 267).
471. *N. J. Turro*, Accounts Chem. Res., 1969, 2, 25.
472. *J. E. Baldwin and J. H. I. Cardellina*, Chem. Comm., 1968, 558.
473. *O. L. Chapman and D. S. Weiss*, Organic Photochem., 1973, 3, 197.
474. *K. Schaffner*, Adv. Photochem., 1966, 4, 81.
475. *D. R. Arnold*, Adv. Photochem., 1968, 6, 301.
476. *N. J. Turro, W. E. Farneth, and A. Devaquet*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 7425.
477. *B. M. Monroe*, Adv. Photochem., 1971, 8, 77.
478. *L. J. Bellamy*, «The Infra-red Spectra of Complex Molecules», 3rd edn., Chapman and Hall, London, 1975, chapter 9; *L. J. Bellamy*, «Advances in Infrared Group Frequencies», Chapman and Hall, London, 1975, chapter 5.
479. *H. H. Jaffé and M. Orchin*, «Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy», Wiley, New York, 1962; *A. I. Scott*, «Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products», Pergamon, Oxford, 1964; *C. J. Timmons*, см. сс. 457, part 1, chapter 2.
480. *L. M. Jackman and S. Sternhell*, «Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry», 2nd edn., Pergamon, Oxford, 1969.
481. *N. S. Bhacca and D. H. Williams*, «Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry», Holden-Day, San Francisco, 1964 (*Н. Бхакка, Д. Уильямс.* Применение ЯМР в органической химии, пер. с англ.. М., Мир, 1966).
482. *B. C. Mayo*, Chem. Soc. Rev., 1973, 2, 49.
483. *J. B. Stothers*, «Carbon-13 NMR Spectroscopy», Academic, New York, 1972; *G. C. Levy and G. L. Nelson*, «Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists», Wiley-Interscience, New York, 1972 (*Г. Леви, Г. Нельсон.* Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13 для химиков-органиков, пер. с англ., М., Мир, 1975).
484. *G. C. Barrett*, in Ref. 457, part 1, chapter 8; *P. Crabbé*, «ORD and CD in Chemistry and Biochemistry, an Introduction», Academic, New York, 1972; «Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism», ed. F. Ciardelli and P. Salvadori, Heyden, London, 1973.
485. *E. Erstbrunner, M. R. Giddings, and J. Hudec*, J. C. S. Chem. Comm, 1976, 953, and following papers.
486. *S. Ueji and M. Nakamura*, Tetrahedron Letters, 1976, 2549.
487. *M. Fétizon, J. Goré, P. Laszlo, and B. Waegell*, J. Org. Chem., 1966, 31, 4047.
488. *A. Bienvenüe*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 7345.
489. *F. H. Cottee and C. J. Timmons*, J. Chem. Soc. (B), 1968, 326.
490. *R. H. Levin and L. Weingarten*, Tetrahedron Letters, 1975, 611.
491. *J. Dabrowski and M. Tencer*, Tetrahedron, 1976, 32, 587.
492. *A. F. Kluge and C. P. Lillya*, J. Org. Chem., 1971, 36, 1977.
493. *M R. Morris and A. J. Waring*, J. Chem. Soc. (C), 1971, (a) 3266, (b) 3269.
494. *H. Hart and R. H. Schlosberg*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 5189.
495. *T. A. Geissman and R. Mukherjee*, J. Org. Chem., 1968, 33, 656.
496. *Sir E. R. H. Jones, G. D. Meakins, J. O. Miners, J. H. Pragnell, and A. L. Wilkins*, J. C. S. Perkin 1, 1975, 1552.
497. *H. Eggert and C. Djerassi*, J. Org. Chem., 1973, 38, 3788.
498. *Z. W. Wolkowski*, Tetrahedron Letters, 1971, 821; *K. L. Servis and D. J. Bowler*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 80.
499. *R. F. Childs, E. F. Lund, A. G. Marshall, W. J. Morrisey, and C. V. Rogerson*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 5924.

5.3. АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ

Т. ЛЭЙРД

Imperial Chemical Industries Ltd., Blackley, Manchester

5.3.1. ВВЕДЕНИЕ

Химия ароматических альдегидов во многом аналогична химии алифатических альдегидов (см. гл. 5.1), однако существуют весьма важные дополнительные аспекты, которые нуждаются в обсуждении. Многочисленные методы введения формильной группы в ароматическое кольцо довольно подробно изложены в разд. 5.3.2. Главные различия между типами реакций, претерпеваемых алифатическими и ароматическими альдегидами, объясняются отчасти неспособностью последних к енолизации, а отчасти тем, что ароматическое кольцо лишь в незначительной степени может стабилизовать соседний карбанион; эти факторы имеют большое значение в бензоиновой конденсации и родственных реакциях (см. разд. 5.3.8). Однако большинство превращений ароматических альдегидов, как и алифатических, является результатом нуклеофильной атаки на карбонильный атом углерода. Присоединение нуклеофилов к ароматическим карбонильным группам, вообще говоря, менее выгодно, чем к алифатическим карбонильным соединениям, за счет большей потери резонансной энергии при превращении тригонального атома углерода, важной характеристикой которого является перекрывание π-орбиталей между группой C=O и ароматическим кольцом, в тетраэдрическую форму. Однако если возможна дегидратация возникающего интермедиата с образованием двойной связи, то процесс в целом может быть экзотермичным, и в подходящих условиях реакция может проходить до конца. Синтез таких производных, как оксимы, гидразоны, семикарбазоны, основания Шиффа и т. д., и конденсации с активными метиленовыми группами, как в реакциях Перкина и Кляйзена — Шмидта, служат примерами таких процессов присоединения-дегидратации.

Ароматические альдегиды — бесцветные или слабо-желтые вещества, не смешивающиеся с водой жидкости или низкоплавкие кристаллы (табл. 5.3.1); как правило, они летучи с водяным паром. Многие члены ряда имеют специфический запах; сам бензальдегид, который встречается в природе в листьях и ядрах абрикоса и персика, обладает приятным запахом горького миндаля. Фенольные альдегиды, например салициловый альдегид (2-гидроксибензальдегид), и их эфиры, такие как ванилин (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид) и пиперональ (3,4-метилендиоксибензальдегид), также имеют приятный запах и синтезируются в крупном масштабе для использования в пищевой промышленности и парфюмерии.

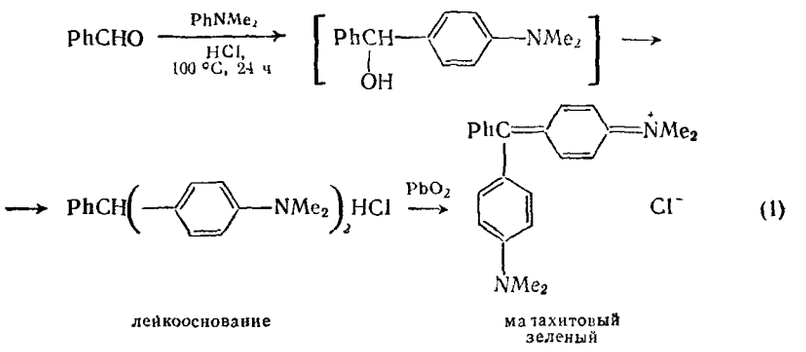
Таблица 5.3.1. Физические свойства ароматических альдегидов и их производных, используемых для идентификации [1a]

Указаны т. кип. при 760 мм рт. ст.

	Т. пл., °С	Т. кип., °С	Семикарбазон, т. пл., °С	2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл., °С
Бензальдегид	—26	178	222	237
4-Аминобензальдегид	71	—	153	—
4-Диметиламинобензальдегид	74	—	222	325
4-Бромбензальдегид	57	—	228	128
2-Хлорбензальдегид	12	212	146	213
3-Хлорбензальдегид	17	213	228	248
4-Хлорбензальдегид	47	213	230	254
2-Гидроксибензальдегид (салициловый альдегид)	—7	197	231	248
3-Гидроксибензальдегид	108	240	199	260
4-Гидроксибензальдегид	117	—	224	280
4-Гидрокси-3-метоксибензальдегид (ванилин)	77	285	240	271
4-Метоксибензальдегид (анисовый альдегид)	0	249	210	253
3,4-Метилендиоксибензальдегид (пиперональ)	37	263	237	266
3,4-Диметоксибензальдегид (вератровый альдегид)	44 (58)	285	177	263
4-Нитробензальдегид	106	Возгоняется	221	320
4-Формилбензальдегид (терефталевый альдегид)	116	—	245	—
4-Карбоксибензальдегид	256	—	202	—
4-Фенилбензальдегид	60	—	243	239
Фенилацетальдегид	33	194	163	121
1-Нафтальдегид	34	292	221	—
2-Нафтальдегид	60	150	245	270
1-Фенантральдегид	111	—	—	—
9-Антральдегид	105	—	219	—
Пирен-1-карбоксальдегид	126	—	—	—

Бензальдегид также является важным промышленным продуктом и применяется как добавка при производстве пищевых продуктов, напитков и фармацевтических препаратов и, кроме того, в тонком органическом синтезе как промежуточное соединение при получении других душистых веществ (например, коричных альдегидов ArCH=CHCHO). Бензальдегид и многие другие замещенные бензальдегиды (*о*-хлорбензальдегид, *о*-формилбензолсульфоновая кислота) служат промежуточными соединениями в синтезе трифенилметановых красителей [например, малахитового зеленого [схема (1)] и кристаллического фиолетового], которые широко используются при производстве бумаги, синтетических волокон и в печатном деле.

По спектроскопическим свойствам ароматические альдегиды лишь незначительно отличаются от алифатических. В колебательных спектрах поглощение карбонильной группы изменяется от 5,75—5,80 мкм для алифатических альдегидов до 5,85—5,95 мкм для ароматических альдегидов, смещаясь в более длинноволновую область в присутствии хелатообразующих *орто*-заместителей (OH, NH_2).



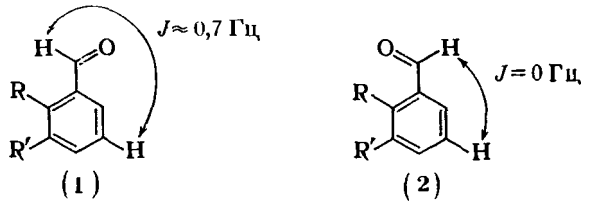
(1)

В инфракрасных и рамановских спектрах *орто*- и *мета*-замещенных альдегидов можно в ряде случаев обнаружить указания на наличие в растворе при комнатной температуре двух возможных конформаций (1) и (2) [1]. По причинам стерического характера *о*-бромбензальдегид при комнатной температуре существует исключительно в конформации (1) (R = Br, R′ = H). Различия в ультрафиолетовых спектрах между алифатическими и ароматическими альдегидами существенно влияют на фотохимическую реакционную способность. Эти данные обсуждаются в разд. 5.3.10.

В спектрах ^{1}H-ЯМР ароматических альдегидов на химические сдвиги альдегидного протона оказывают влияние два противоположных фактора: 1) дезэкранирующий эффект ароматического кольца и 2) конъюгативный экранирующий эффект увеличения электронной плотности на карбонильном углеродном атоме. Дезэкранирующий эффект преобладает, так что сигналы ароматических альдегидных протонов расположены в более слабом поле (δ 9,65—11,5), чем алифатических; в полициклических ароматических альдегидах, где наблюдаются большие кольцевые токи, эти протоны дезэкранированы еще сильнее [2]. Электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце увеличивают дезэкранирование. Для *орто*-замещенных альдегидов сигнал альдегидного протона наблюдается в значительно более слабом поле, возможно в результате выведения формильной группы из плоскости молекулы и уменьшения тем самым конъюгативного экранирующего эффекта. Это явление особенно ярко выражено в случае *орто*-дизамещенных ароматических альдегидов и полициклических альдегидов, таких как 9-антральдегид (δсно 11,51) [2].

Интересным феноменом является дальнее взаимодействие альдегидного протона с *мета*-протоном кольца [3]. Оно наблюдается

только в конформации (1), но не в конформации (2). Поэтому константу взаимодействия, которая является средней величиной для двух конформаций (1) и (2), можно использовать для определения относительного содержания этих конформаций. Для *орто*-замещенных альдегидов предпочтительной является конформация (1), исключая те случаи, когда возможно образование водородной связи (R = OH, NH_2), тогда как для *мета*-замещенных альдегидов конформационное равновесие зависит от природы заместителей. При R = H и R′ = NO_2, Cl или Br преобладает конформация (1), при R′ = OH или OMe преобладает конформация (2).



(1) (2)

Масс-спектры ароматических альдегидов обычно очень просты. В них наблюдаются интенсивные молекулярные ионы $ArCHO^{+\cdot}$, которые распадаются с отщеплением атома водорода, давая очень устойчивый ион $ArCO^+$, или же с потерей CO и перемещением водорода, давая катион-радикал $ArH^{+\cdot}$.

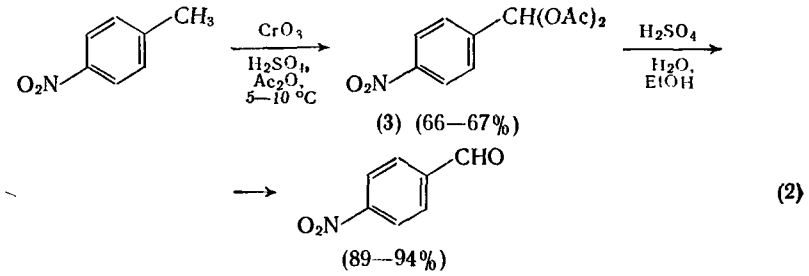
5.3.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

5.3.2.1. Окисление ароматических метилпроизводных

Прямое окисление толуола служит в настоящее время важным методом промышленного получения бензальдегида, постепенно вытесняющим прежний метод (гидролиз бензальхлорида $PhCHCl_2$), поскольку получающийся продукт не содержит примесей соединений хлора и более пригоден для использования в пищевых продуктах, напитках и фармацевтических препаратах. Типичный процесс заключается в пропускании смеси воздуха и паров толуола (в соотношении 14 : 1 по весу) при 500 °C над катализатором, состоящим из оксидов урана и молибдена (в соотношении 93 : 7) и нанесенным на подложку. Высокие температуры и короткие времена контакта существенны для получения максимальных выходов, которые лежат в пределах 30—50%. Образование основного побочного продукта, малеинового ангидрида, можно снизить, прибавляя к катализатору небольшие количества оксида меди. Другими побочными продуктами являются бензойная кислота и антрахинон. Альтернативный процесс, жидкофазное окисление толуола диоксидом марганца в серной кислоте, близок к лабораторным методам и пригоден для производства бензальдегида в небольшом масштабе.

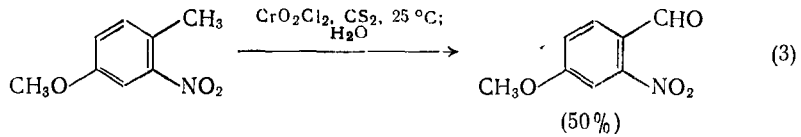
В лаборатории синтез ароматических альдегидов из соответствующих метилпроизводных обычно проводят путем окисления

соединениями хрома или марганца [4, 5]. Триоксид хрома в уксусном ангидриде является превосходным реагентом для окисления нитро- или цианотолуолов в соответствующие альдегиды. Дальнейшему окислению в кислоту препятствует образование промежуточного диацетата (3), который устойчив в условиях реакции. Гидролиз в водном этаноле с хорошим выходом дает альдегид {схема (2)} [4, 5].



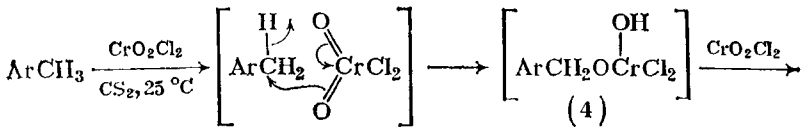
(2)

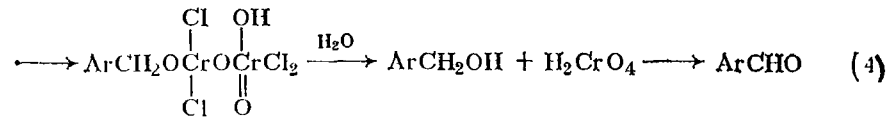
Аналогичное превращение с использованием в качестве окислителя хромилхлорида известно как реакция Этара [6]. В ней применяется двукратный мольный избыток хромилхлорида, растворителем служит дисульфид углерода, тетрахлорид углерода или хлороформ. Первоначально образуется осадок, содержащий два атома хрома на молекулу углеводорода; альдегид образуется при обработке осадка водой [7]. Реакция Этара применима для синтеза ароматических альдегидов, содержащих нитрогруппы, галогены или алкильные заместители, хотя отличные от метильных алкильные группы могут окисляться предпочтительно. В некоторых случаях алкоксигруппы выдерживают условия реакции и не окисляются {схема (3)} [8].



(3)

Детальный механизм реакции был предметом оживленной полемики [9, 10], однако большинство имеющихся данных согласуется со схемой (4). При изучении дейтериевого изотопного эффекта было показано, что стадией, определяющей скорость процесса, является расщепление связи C—H, которое протекает через циклическое переходное состояние [11]. На этой медленной стадии образуется интермедиат (4), который немедленно реагирует с другой молекулой хромилхлорида, давая 1 : 2-аддукт. Этот комплекс выпадает в осадок и может быть выделен и исследован спектроскопически [12]. На стадии гидролиза образуется спирт, который в большинстве случаев быстро окисляется в альдегид; такой спирт в присутствии диоксида серы в качестве восстановителя иногда удается выделить [13].





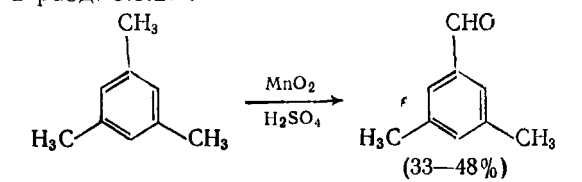
Недавно другой окислитель — аммонийцерий(IV)нитрат — был использован для превращения $ArCH_3 \rightarrow ArCHO$ в мягких условиях (3,5 *н.* HNO_3, 40—80°С, 1—2 ч) и с высокими выходами (90—100%) [14]. Хотя детали в точности не ясны, механизм реакции, по всей вероятности, таков, как показано в уравнениях (5) и (6), и включает первоначальное образование нитрата, его гидролиз до спирта и окисление второй молекулой аммонийцерий(IV)нитрата [15]; окисление бензиловых спиртов в альдегиды под действием этого реагента хорошо известно [16]. В ряде случаев были выделены промежуточные эфиры азотной кислоты [17].

$$ArMe + 2Ce^{IV} + NO_3^- \longrightarrow ArCH_2ONO_2 + 2Ce^{III} + H^+ \quad (5)$$

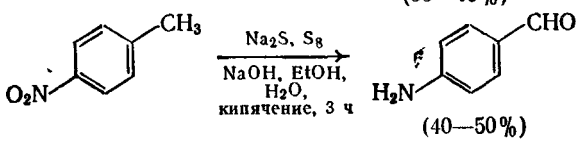
$$ArCH_2ONO_2 \longrightarrow ArCH_2OH \xrightarrow{Ce^{IV}} ArCHO \quad (6)$$

Использование в качестве окислителя диоксида марганца ограничено несколькими примерами, один из которых иллюстрируется уравнением (7) [18]. Окисление диоксидом селена редко бывает успешным, за исключением метилнафталинов [19] и особенно метилпроизводных ароматических гетероциклов [20]. Ценным реагентом для синтеза аминобензальдегидов из нитротолуолов служит полисульфид натрия, который восстанавливает нитрогруппу, но одновременно окисляет метильную группу {уравнение (8)} [21].

Косвенные методы превращения ароматических метильных групп в альдегидные обычно включают галогенирование, приводящее к галогенметил- или к дигалогенметилпроизводным. Превращение галогенметилпроизводных в ароматические альдегиды обсуждается в следующем разделе, а путь через дигалогенметилпроизводные — в разд. 5.3.2.4.



(7)

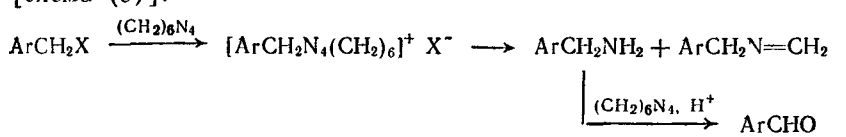


(8)

5.3.2.2. Ароматические альдегиды из галогенметил- и аминометилпроизводных

Эта группа синтетических методов является важным классом реакций, поскольку галогенметилированные ароматические соединения — легко доступные исходные вещества, получаемые либо галогенированием метилпроизводных (например, с использованием N-галогенсукцинимидов), либо прямым галогенметилированием [22] (например, с использованием формальдегида и хлорида водорода). Более старые методы превращения $-CH_2X \rightarrow -CHO$, такие как реакции Соммле [23] или Кронке [24], являются косвенными, но тем не менее дают хорошие общие выходы. Практическое достоинство этих косвенных методов состоит в том, что нет необходимости очищать лакриматорные, неустойчивые и часто канцерогенные исходные галогенметилпроизводные, так как первая стадия дает хорошо кристаллизующиеся соли (гексаминиевую или пиридиниевую соответственно), которые очищать гораздо легче. Однако в последнее время для превращения $-CH_2X \rightarrow -CHO$ были применены специфические окислители [например, Me_2SO, $Hg_2(NO_3)_2$, K_2CrO_4].

Реакция Соммле — это процесс, в котором альдегиды образуются из аралкилгалогенидов при действии гексаметилентетрамина (гексамина) [23]. Реакция протекает через гексаминиевую соль, которую при необходимости можно выделить. В норме, однако, соли гидролизуются до аралкиламинов, которые в условиях реакции (избыток гексамина) окисляются в имины; после кислотного гидролиза с хорошими выходами образуются альдегиды [схема (9)].

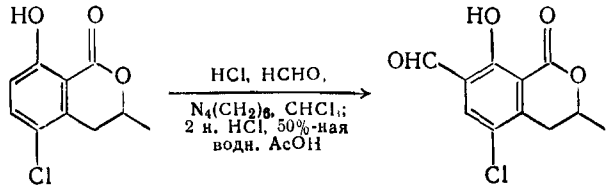


(9)

Стадия окисления детально исследована. Первоначально постулировалось, что окисление включает изомеризацию имина $ArCH_2N{=}CH_2$ в его изомер $ArCH{=}NMe$, который при гидролизе должен давать альдегид, однако позже было показано, что присутствующий гексамин функционирует как метиленовое производное аммиака $CH_2{=}NH$, которое и окисляет аралкиламин с образованием имина и метиламина.

Реакция Соммле применима для синтеза многочисленных ароматических и гетероароматических альдегидов, обычно с выходами 50—80%. Ее ограничения — должно быть свободно по крайней мере одно *орто*-положение; присутствие двух сильных электроноакцепторных групп препятствует реакции; фенольные альдегиды, как правило, удается синтезировать только тогда, когда в молекуле присутствуют электроноакцепторные заместители (например, можно получать нитрогидроксибензальдегиды). Однако

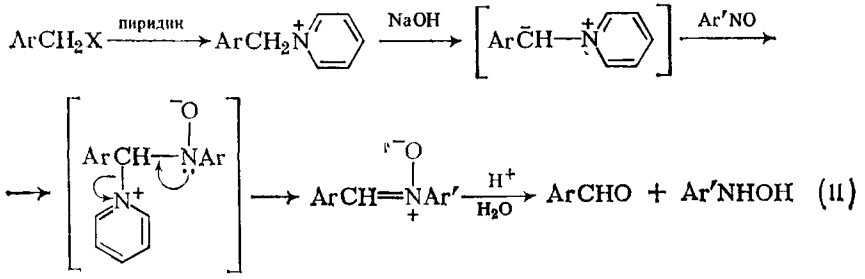
фенольные альдегиды легко образуются по реакции Даффа (см. разд. 5.3.2.9). Реакция Соммле является лучшим способом синтеза винилбензальдегидов [25] для изучения полимеризации, а также дигидрокумарина (5) [схема (10)], который служит важным промежуточным соединением в синтезе одного из микотоксинов — охратоксина А [26], и 1-нафтальдегида [27].



(10)

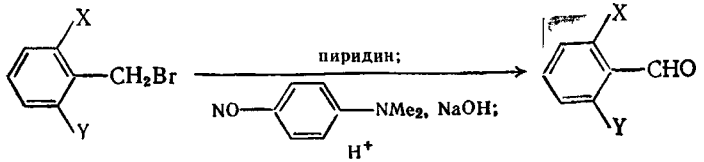
(5) (48%)

Реакция Кронке [24] состоит в образовании четвертичной соли из галогенметильного производного и пиридина; последующая конденсация с нитрозодиметиланилином при каталитическом действии основания дает нитрон, а дальнейший гидролиз водной кислотой приводит к альдегиду [схема (11)]. Хотя эти превращения



(11)

могут показаться слишком длинным путем, реакция чрезвычайно удобна с практической точки зрения: используются очень мягкие условия, получаются хорошие выходы (50—80%); реакция широко применима не только для синтеза ароматических альдегидов, но также для ненасыщенных альдегидов и α-кетокислот. Она пригодна для получения *орто*-дизамещенных альдегидов {схема (12)} [28], ароматических альдегидов с нитрогруппами {схема (12)} [29] и неустойчивых альдегидов.



(12)

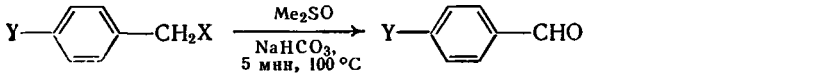
X = Cl, Y = NO_2; 75% X = Y = Cl; 50%

X = Br, Y = NO_2; 79% X = H, Y = NO_2; 53%

X = Y = NO_2; 58%

Реакция галогенидов и толуол-*n*-сульфонатов с диполярными соединениями, содержащими нуклеофильные атомы кислорода, приводит к неустойчивым промежуточным солям, которые в присутствии мягкого основания расщепляются до альдегидов. Окисление по Корнблюму [30] с использованием диметилсульфоксида дает в случае бензильных бромидов и толуол-*n*-сульфонатов превосходные результаты [уравнение (13)].

Этим методом можно синтезировать также незатрудненные алифатические альдегиды; применение в качестве реагента тетрафторбората серебра — диметилсульфоксида позволяет получать даже затрудненные альдегиды [31]. N-Оксиды пиридина [32] и триметиламина [33] также использовались в качестве окислителей. Механизмы всех этих процессов весьма сходны [схема (14)]; однако при окислении пиридин-N-оксидом с помощью дейтериевой метки показано, что стадия элиминирования представляет собой циклический процесс, показанный на схеме (15). Возможно поэтому, что окисление по Корнблюму также включает циклическую стадию элиминирования.

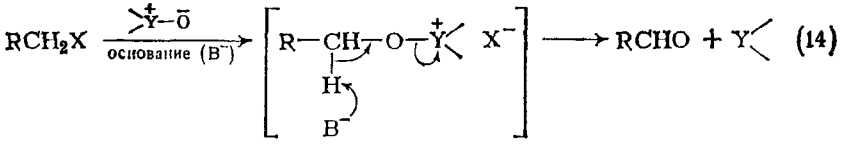


(13)

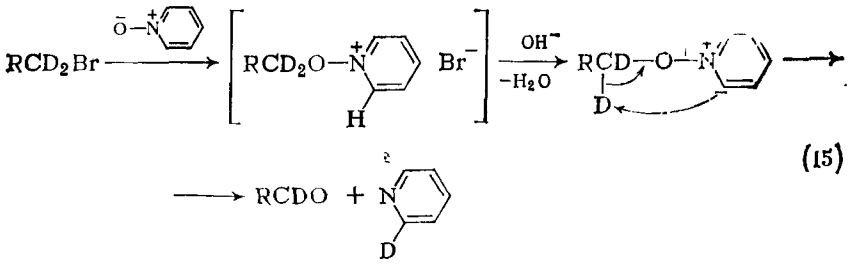
X = Br, Y = Br; 76% X = OTs, Y = Br; 65%

X = Br, Y = Me; 65% X = OTs, Y = Me; 74%

X = Br, Y = NO_2; 76% X = OTs, Y = NO_2; 84%



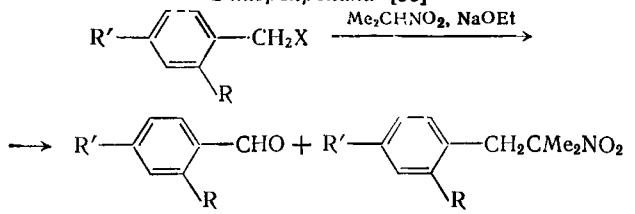
(14)



(15)

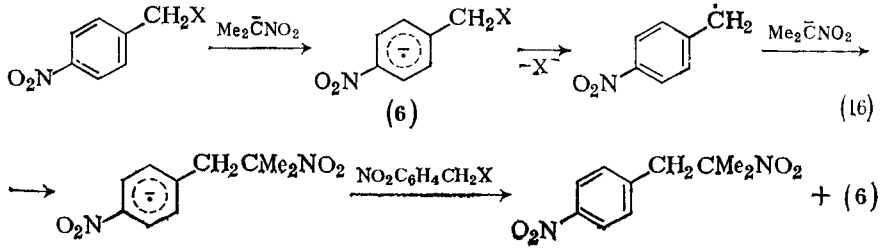
Окисление ароматических галогенметилпроизводных в ароматические альдегиды с использованием натриевой соли 2-нитропропана иногда называют реакцией Хасса [34]. Натриевая соль, получаемая при обработке 2-нитропропана этоксидом натрия, гладко взаимодействует с ароматическими галогенметилпроизводными при комнатной температуре с образованием альдегидов с хорошими выходами. Механизм реакции близок к механизму окисления по Корнблюму, однако в ряде случаев, обычно когда в аро-

Таблица 5.3.2. Реакция аралкилпроизводных с натриевой солью 2-нитропропана [35]



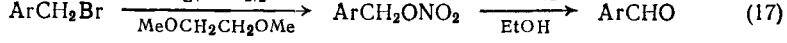
X	R	R′	Выход, %: продукты О-алкилирования	Выход, %: продукты С-алкилирования
Br	Me	H	75	—
Cl	H	H	82	—
Br	H	CO_2Me	72	—
Br	H	CN	70	—
Br	H	CF_3	77	—
Br	H	NO_2	65	17
I	H	NO_2	81	7
OTs	H	NO_2	32	40
Cl	H	NO_2	6	92
$C_6Cl_5CO_2$	H	NO_2	—	93
$^+NMe_3Cl^-$	H	NO_2	—	93

матическом кольце имеются нитрогруппы (табл. 5.3.2), вместо О-алкилирования протекает С-алкилирование; высказано предположение [35], что этот процесс протекает по другому механизму. Из примеров табл. 5.3.2 можно видеть, что другие электроноакцепторные заместители не оказывают такого влияния, как *п*-нитрогруппа. Найдено также, что реакции С-алкилирования протекают приблизительно в 100 раз быстрее по сравнению с процессами, где преобладает О-алкилирование, и что прибавление других нитросоединений (например, *п*-динитробензола) ингибирует процесс С-алкилирования [35]. Эти результаты лучше всего объясняются первоначальным переносом электрона с образованием ион-радикала (6), который был зафиксирован методом спектроскопии ЭПР. Ион-радикал распадается с отщеплением бензильного заместителя; образующийся бензильный радикал участвует затем в цепном процессе [схема (16)], в котором регенерируется ион-радикал (6).



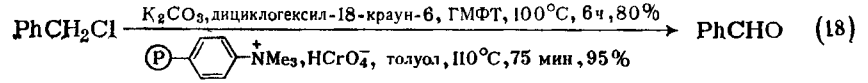
(16)

К окислению по Корнблюму и Хассу очень близка реакция нитратов ртути и серебра, дающая промежуточные нитраты, которые расщепляются основанием {схема (17)} [36].



(17)

Недавно удалось преодолеть одну из проблем, связанных с применением для альдегидного синтеза реагентов на основе хрома [37]. Хромат калия, который практически нерастворим во всех органических растворителях, можно растворять в гексаметилфосфотриамиде (ГМФТ) в присутствии краун-эфиров, образующих комплексы с ионом калия; этот реагент был использован для окисления аллильных и бензильных галогенидов непосредственно в альдегиды [уравнение (18)]. Еще лучшие результаты получены с хроматным реагентом на основе полимера, содержащего четвертичные аммонийные группы [37].



(18)

5.3.2.3. Окисление ароматических гидроксиметилпроизводных

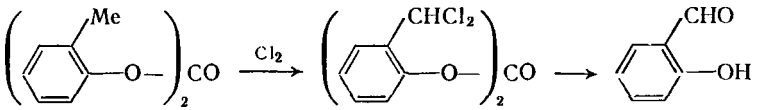
Ароматические альдегиды легко получаются при окислении аралкиловых спиртов $ArCH_2OH$, однако так как последние образуются только из соответствующих галогенидов $ArCH_2Cl$ или сложных эфиров $ArCO_2R$, метод имеет лишь ограниченную синтетическую ценность. Превращение можно осуществить действием многих реагентов; наиболее эффективными окислителями служат реагент Коллинса (комплекс триоксид хрома — пиридин) [38], дихлордицианобензохинон (ДДХ) [39] и некоторые неорганические реагенты, адсорбированные на нерастворимой подложке. К ним относятся карбонат серебра на целите [40], хромовая кислота на понообменных смолах [41] или на графите [42] и перманганат калия на молекулярных ситах [43], причем последний реагент отличается от водного перманганата калия, дающего карбоновые кислоты. Во всех случаях получены высокие выходы альдегидов (>80%) и очень мало кислот в качестве побочных продуктов.

5.3.2.4. Ароматические альдегиды при гидролизе ароматических дигалогенметилпроизводных

Этот путь синтеза имеет главным образом промышленное значение для производства бензальдегида, хотя постепенно он вытесняется прямым парофазным окислением толуола. Толуол легко

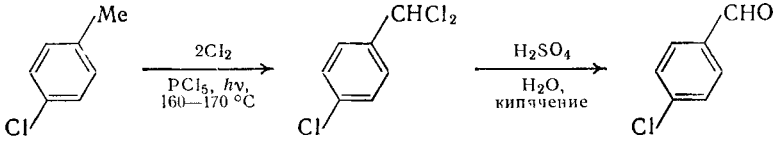
хлорируется в боковую цепь при повышенных температурах с использованием ультрафиолетового облучения для инициирования радикального процесса; реакцию можно остановить после того, как использованы 2 моль хлора. Побочными продуктами являются бензилхлорид $PhCH_2Cl$ и бензотрихлорид $PhCCl_3$. Главный продукт, бензальхлорид $PhCHCl_2$, легко гидролизуется в бензальдегид действием водной щелочи или серной кислоты.

При производстве 2-гидроксибензальдегида (салицилового альдегида) по способу Рашига карбонаты или фосфаты *о*-крезола хлорируют при высоких температурах; образующийся тетрахлорид при гидролизе дает с хорошим выходом альдегид [схема (19)]. Однако получаемый этим методом альдегид имеет слегка неприятный запах и без дополнительной очистки не может использоваться в парфюмерии.



(19)

Хотя сходные методы применялись в лабораторном масштабе {уравнение (20)} [44], бромирование действием 2 моль брома или N-бромсукцинимида часто удобнее. В случае реакционноспособных ароматических ядер, таких как полициклические ароматические соединения или гетероциклы, претерпевающие замещение в ядро под действием молекулярных галогенов, предпочитают использовать N-бромсукцинимид. Гидролиз водным нитратом серебра [45], карбонатом кальция или оксалатом калия [46] дает высокие выходы альдегидов.



(54—60%)

(20)

5.3.3.5. Реакция Гаттермана — Коха и родственные реакции *

Реакция Гаттермана — Коха представляет собой метод внедрения моноксида углерода по ароматической связи C—H с использованием хлорида водорода и типичных катализаторов Фриделя — Крафтса, например хлорида алюминия. Особенно высокие выходы получают, если моноксид углерода применять при высоком давлении (100—250 атм) или при атмосферном давлении с хлоридом или бромидом алюминия в качестве катализатора и хлоридом меди(I) в качестве промотора. Реакция применима к простым алкил- и галогензамещенным ароматическим соединениям, но не к фенолам, эфирам фенолов, анилинам, нафталинам и другим полициклическим ароматическим углеводородам (табл. 5.3.3). Однако нафталины формилируются, если использовать модифицированный катализатор, фторид водорода и трифторид бора. Реакция нашла промышленное применение для синтеза простых ароматических альдегидов.

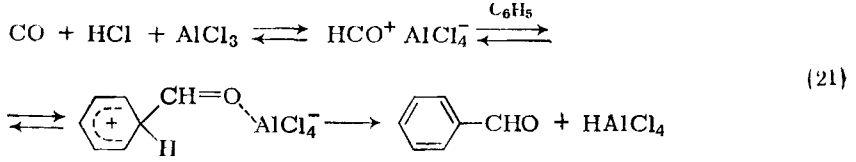
* См. [47—49].

Таблица 5.3.3. Ароматические альдегиды, полученные по реакции Гаттермана — Коха

Реагент	Условия	Продукт	Выход, %	Литература
Бензол	CO, HCl, $AlCl_3$	Бензальдегид	85	[49а]
Толуол	SbF_5, HF	4-Метилбензальдегид	90	[49б]
о-Ксилол	CO, HCl, $AlCl_3$, CuCl	3,4-Диметилбензальдегид	58	[49в]
Мезитилен	CO, HCl, $AlCl_3$, CuCl	2,4,6-Триметилбензальдегид	80	[49в]
Бифенил	CO, HCl, $AlCl_3$, CuCl	4-Фенилбензальдегид	73	[49в]
Нафталин	CO, HF, BF_3	1-Нафтальдегид	73	[49г]

Одно из ограничений реакций при высоком давлении состоит в том, что в применяемых жестких условиях алкилированные ароматические соединения изомеризуются или диспропорционируются; так, *п*-ксилол дает 2,4-диметилбензальдегид. Как правило, для простых моноалкилбензолов наблюдается почти исключительно *пара*-замещение.

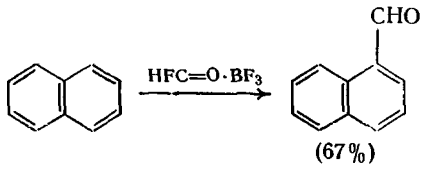
Механизм реакции аналогичен механизму ацилирования по Фриделю — Крафтсу, за исключением того, что реакционной частицей является формильный карбениевый ион или его эквивалент [схема (21)]. Формилирующий агент можно получить только в присутствии значительных количеств моноксида углерода. Это достигается проведением реакции под давлением или же использованием промотора, такого как хлорид меди(I), который в присутствии хлорида алюминия поглощает большое количество моноксида углерода. Ароматические альдегиды образуют комплексы с любой присутствующей кислотой Льюиса, и это является важной движущей силой реакции.



(21)

С синтезом Гаттермана — Коха сходна реакция прямого формилирования ароматических соединений действием формилфторида, единственного известного устойчивого ацилгалогенида

муравьиной кислоты [50]. В присутствии трифторида бора образуется комплекс (1 : 1), который непосредственно формилирует ароматическое соединение [уравнение (22)]. Особенностью метода является относительно высокий выход *орто*-изомеров, образующихся при формилировании алкилбензолов при комнатной температуре [51].

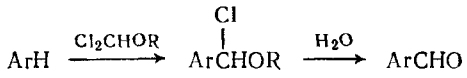


(22)

5.3.2.6. Формилирование с использованием дихлорметилалкиловых эфиров

Это один из лучших методов введения альдегидной группы в ароматическое кольцо. Он открыт Фишером в 1934 г. [52], но не находил широкого применения, пока в 1960 г. его возможности не были продемонстрированы Рихе и сотр. [53]. Этим методом можно формилировать разнообразные ароматические соединения

Таблица 5.3.4. Формилирование с помощью дихлорметилалкиловых эфиров [53]



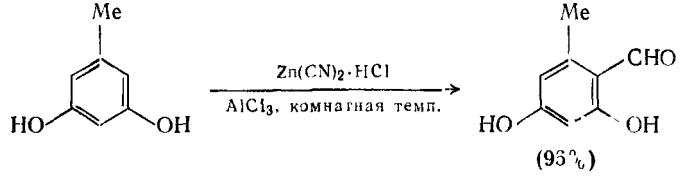
Субстрат	Реагент	Катализатор	Продукт	Выход, %
Бензол	Cl_2CHOCH_3	$TiCl_4$	Бензальдегид	80
1,2-Диметоксибензол	$Cl_2CHOC_4H_9$	$SnCl_4$	3,4-Диметоксибензальдегид	77
Резорцин	Cl_2CHOCH_3	$SnCl_4$	2,4-Дигидроксибензальдегид	68
Бифенил	Cl_2CHOCH_3	$SnCl_4$	4-Фенилбензальдегид	80
Нафталин	$Cl_2CHOC_4H_9$	$TiCl_4$	1-Формилнафталин	79
Флуорен	Cl_2CHOCH_3	$SnCl_4$	2-Формилфлуорен	92
Антрацен	$Cl_2CHOC_4H_9$	$TiCl_4$	9-Формилантрацен	86
Пирен	$Cl_2CHOC_4H_9$	$TiCl_4$	1-Формилпирен	88
Нафтол-2	Cl_2CHOCH_3	$SnCl_4$	2-Гидрокси-1-формилнафталин	82

(табл. 5.3.4). Дихлорметилалкиловые эфиры в присутствии катализаторов Фриделя — Крафтса (часто предпочитают $TiCl_4$) за 10—15 мин при комнатной температуре реагируют с ароматическими соединениями с образованием α-алкоксибензилхлоридов, которые при нагревании или гидролизе с очень хорошими выходами

дают альдегиды. Считают, что механизм реакции тот же, что и при обычном алкилировании по Фриделю — Крафтсу. Метод применим значительно шире любого другого способа ароматического формилирования и благодаря его экспериментальной простоте с момента его введения в практику использовался очень часто. Главный недостаток — в не столь высокой региоселективности, как в реакции Гаттермана — Коха. Например, если при формилировании толуола по Гаттерману — Коху образуются 2- и 4-метилбензальдегиды с выходами 7 и 93%, то в реакции с дихлорметилметиловым эфиром выходы составляют соответственно 36% и 60% [51]. Поскольку маловероятно, что при формилировании значительную роль играют стерические факторы, различные соотношения изомеров должны зависеть от положения переходного состояния на координате реакции. В переходном состоянии, напоминающем арениевый ион (σ-комплекс), метильная группа в *пара*-положении оказывает большее стабилизующее действие, чем в *орто*-положении. Однако если осуществляется «раннее» (сходное с исходным веществом) переходное состояние, стабилизующий эффект уменьшается, что приводит к более высокому *орто*/*пара*-отношению.

5.3.2.7. Реакция Гаттермана *

Поскольку реакцию Гаттермана — Коха не удавалось провести с фенолами и эфирами фенолов, Гаттерман разработал другой метод формилирования, включающий реакцию ароматического субстрата с HCN и HCl, обычно в присутствии кислоты Льюиса. Чтобы избежать применения безводной HCN, Адамс модифицировал условия реакции, предложив цианид цинка и HCl. Эти методики дают хорошие выходы альдегидов из фенолов и эфиров фенолов при комнатной температуре [уравнение (23)], а из менее реакционноспособных ароматических соединений, таких как толуол,— при более высоких температурах [55].



(23)

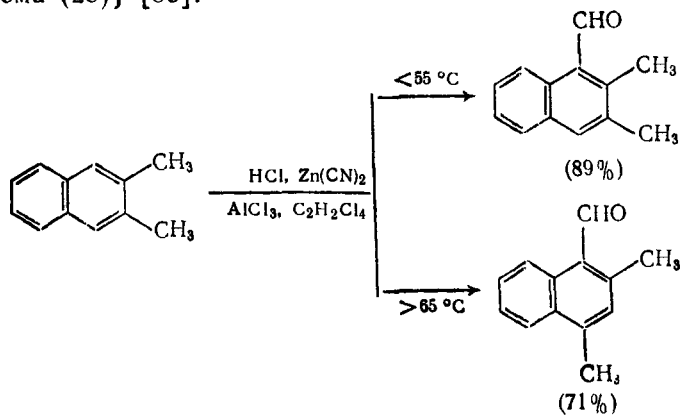
Механизм реакции зависит от применяемых условий и конкретного реагента. В присутствии хлорида алюминия, вероятно, образуется интермедиат (7); он взаимодействует с ароматическим соединением, давая метиленформамидиновую соль (8), которая затем гидролизуется в альдегид [схема (24)]. В отсутствие кислот Льюиса или при низких температурах в реакции могут

* См. [54].

принимать участие другие промежуточные частицы (например, $HC{\equiv}NH^{+}HCl_2^{-}$) [54].

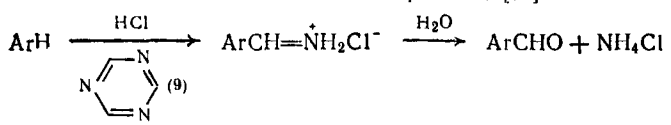
$$ArH + HN{=}CH{-}N{=}CHCl \xrightarrow{AlCl_3} \underset{(7)}{} ArCH{=}NCH{=}\overset{+}{N}H_2 \xrightarrow{H_2O} \underset{(8)}{} ArCHO \qquad (24)$$

При формилировании алкилированных ароматических соединений необходимо строго контролировать температуру; в противном случае может наблюдаться катализируемая кислотами изомеризация исходных веществ. Прекрасным примером является поведение в реакции Гаттермана 2,3-диметилнафталина, который при температурах ниже 55 °С дает 2,3-диметилнафтальдегид, тогда как выше 65 °С образуется изомерный 2,4-диметилнафтальдегид {схема (25)} [56].



(25)

Таблица 5.3.5. Синтез альдегидов по Гаттерману с использованием симм-триазина [57]

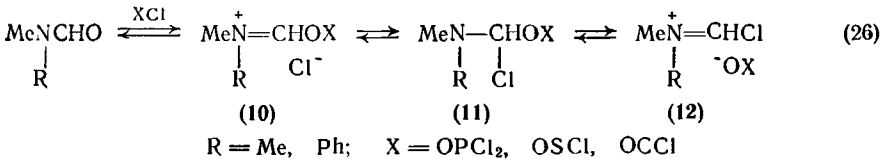


Исходное соединение	Катализатор	Растворитель	Продукт	Выход, %
Бензол	$AlCl_3$	Бензол	Бензальдегид	31
Толуол	$AlCl_3$	Толуол	4-Метилбензальдегид	81
Бифенил	$AlCl_3$	Тетрахлорэтан	4-Фенилбензальдегид	63
м-Ксилол	$AlCl_3$	*м*-Ксилол	2,4-Диметилбензальдегид	89
Резорцин	—	Эфир	2,4-Дигидроксибензальдегид	77
Анизол	$AlCl_3$	Анизол	4-Метоксибензальдегид	67
Дифениловый эфир	$AlCl_3$	Бензол	4-Феноксибензальдегид	78
Нафталин	$AlCl_3$	Хлорбензол	1-Формилнафталин	55
Антрацен	$AlCl_3$	Хлорбензол	9-Формилантрацен	55
Флуорен	$AlCl_3$	Хлорбензол	2-Формилфлуорен	64
2,4-Диметилпиррол	—	Эфир	2,4-Диметил-5-формилпиррол	86

Недавняя модификация реакции Гаттермана состоит в применении *симм*-триазина (9) вместо цианида; описаны хорошие выходы для широкого набора альдегидов, производных алкилбензолов, фенолов, эфиров фенолов, полициклических ароматических соединений и гетероциклов (табл. 5.3.5) [57].

5.3.2.8. Формилирование по Вильсмейеру — Хааку *

Реакция между третичными амидами, такими как N-метилформанилид (МФА) и N,N-диметилформамид (ДМФ), и оксихлоридом фосфора, приводящая к комплексу (1 : 1), который формилирует различные субстраты, была открыта Вильсмейером [63]. Позднее было установлено, что другие реакционноспособные галогениды, например тионилхлорид $SOCl_2$ и фосген $COCl_2$, также реагируют с производными формамида; недавно показано [64], что активные формилирующие частицы во всех случаях аналогичны [схема (26)]. При взаимодействии $POCl_3$ и ДМФ или МФА в равновесных условиях предпочтительно образуется иминиевая соль (10) [64], тогда как при действии $SOCl_2$ можно выделить устойчивое соединение (11) [65]. При реакции $COCl_2$ с ДМФ происходит элиминирование CO_2 с образованием иминиевой соли $R\overset{+}{N}(Me){=}CHCl\ Cl^{-}$ [66].



(26)

R = Me, Ph; X = $OPCl_2$, OSCl, OCCl

Хлориминиевые соли (12) реагируют с обогащенными электронами ароматическими соединениями по реакции электрофильного замещения второго порядка, приводящей к другой иминиевой соли, которая при гидролизе дает альдегид [схема (27)]. Заместитель направляется в *орто*- или *пара*-положение, как и при других реакциях электрофильного замещения [67]. Реакция применима к различным замещенным бензолам, обычно содержащим гидрокси-, алкокси- или диалкиламиногруппы (табл. 5.3.6). Незамещенные полициклические ароматические соединения, кроме нафталина, фенантрена и хризена, взаимодействуют с реагентами Вильсмейера, давая с хорошими выходами альдегиды (табл. 5.3.6), и часто это служит наилучшим методом их синтеза, поскольку практически эта реакция чрезвычайно проста. Когда она только была открыта, лучшим реагентом считался МФА, а сорастворителем служил *о*-дихлорбензол. Однако в более поздних работах было показано, что большинство реакций можно проводить в более дешевом и более летучем ДМФ, хотя выходы при

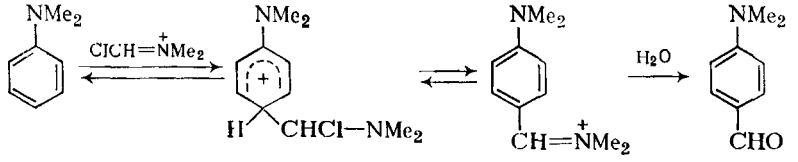
* См. [58—62].

Таблица 5.3.6. Формилирование ароматических соединений по методу Вильсмейера — Хаака

ДМФ — N,N-диметилформамид, МФА — N-метилформанилид, Ф — форманилид, ФП — N-формилпиперидин

Исходное соединение	Условия реакции	Продукт	Выход, %	Литература
HOC_6H_5	ДМФ, $POCl_3$	4-HOC_6H_4CHO	85	[67а]
1,3-$(HO)_2C_6H_4$	Ф, $POCl_3$	2,4-$(HO)_2C_6H_3CHO$	60	[67б]
$MeOC_6H_5$	ФП, $POCl_3$	4-$MeOC_6H_4CHO$	21	[67в]
3-(*трет*-Bu)C_6H_4OMe	МФА	4-(*трет*-Bu)-2-$MeOC_6H_3CHO$	95	[67г]
$Me_2NC_6H_5$	ДМФ	4-$Me_2NC_6H_4CHO$	85	[67д]
2-PhC_6H_4OMe	ДМФ	3-MeO-4-PhC_6H_2CHO	79	[67а]
1-$MeOC_{10}H_7$	ДМФ, $POCl_3$	4-MeO-1-(CHO)$C_{10}H_6$	90	[67е]
2-$MeOC_{10}H_7$	ДМФ, $POCl_3$	2-MeO-1-(CHO)$C_{10}H_6$	90	[67ж]
Антрацен	ДМФ, $POCl_3$	9-Антральдегид	63	[67з]
Антрацен	МФА, $POCl_3$	9-Антральдегид	84	[67и]
Пирен	МФА, $POCl_3$	Пирен-1-карбальдегид	54	[67к]

этом несколько ниже (см. табл. 5.3.6). Главное практическое преимущество заключается в том, что избыток ДМФ служит растворителем, и поскольку ДМФ смешивается с водой, продукт можно гидролизовать, выливая реакционную смесь в водный ацетат натрия. При использовании в качестве реагента МФА необходимо продолжительное упаривание или отгонка с паром МФА и *о*-дихлорбензола.

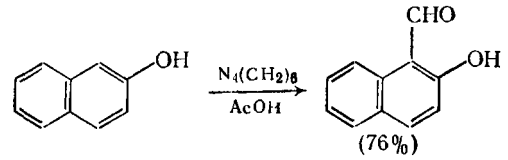


(27)

Реакция Вильсмейера является одним из важнейших методов формилирования гетероциклических соединений, особенно пирролов, фуранов и тиофенов [58—62].

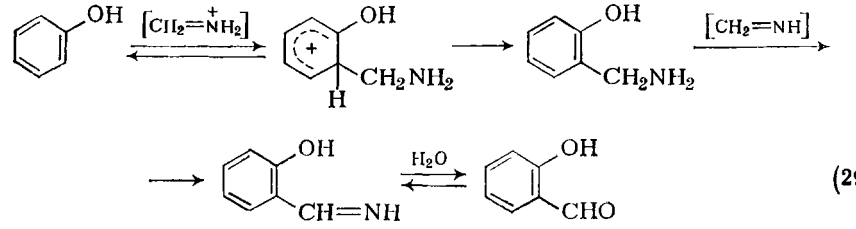
5.3.2.9. Реакция Даффа *

Реакция Даффа представляет собой метод формилирования, обычно используемый для обогащенных электронами ароматических соединений, таких как фенолы и ароматические амины, в котором формилирующим агентом служит гексаметилентетрамин в присутствии глицерина или уксусной кислоты. Метод дает лишь умеренные выходы альдегидов; главная его ценность состоит в том, что наблюдается преимущественное *орто*-замещение (уравнение (28)) [69]. В новой модификации катализатором служит трифторуксусная кислота; при этом происходит формилирование даже



(28)

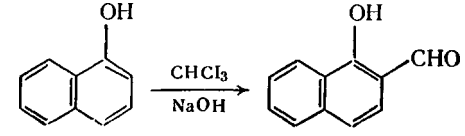
простых ароматических соединений, таких как толуол и ксилол, но в этих условиях реакция становится *пара*-селективной даже для фенолов [70]. Ее механизм состоит в быстром аминометилировании с последующим определяющим скорость процесса дегидрированием в имин, аналогичный образующемуся в реакции Соммле; дальнейший гидролиз приводит к альдегиду (схема (29)) [71].



(29)

5.3.2.10. Реакция Раймера — Тимана *

Формилирование обогащенных электронами ароматических соединений, таких как фенолы, действием хлороформа и щелочи, известно как реакция Раймера — Тимана. Ее проводят, нагревая субстрат с 10%-ной водной щелочью и избытком хлороформа при температурах выше 50 °С. Главная препаративная ценность реакции состоит в том, что образуются сравнительно высокие соотношения *орто*- к *пара*-замещенным продуктам. Выходы не высоки, но выделение *о*-гидроксиальдегидов можно легко проводить перегонкой с водяным паром (уравнение (30)) [73]. Реакция используется в промышленности для получения *о*-гидроксибензальдегидов из фенолов.



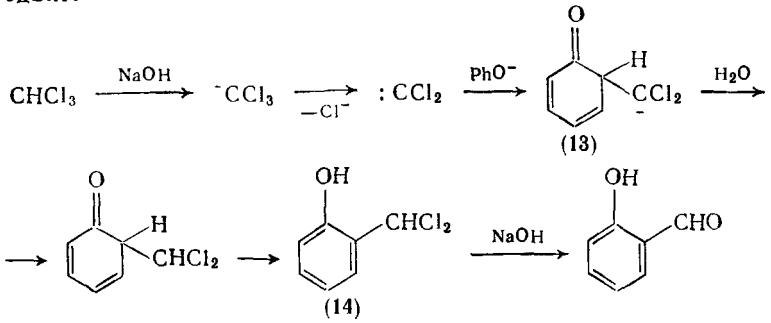
(30)

Интересен механизм реакции, поскольку в 1959 г. было показано [74], что активной частицей, образующейся из хлороформа и основания, является дихлоркарбен $:CCl_2$. Пример реакции карбена с фенолят-ионами показан на схеме (31). При проведении

* См. [68].

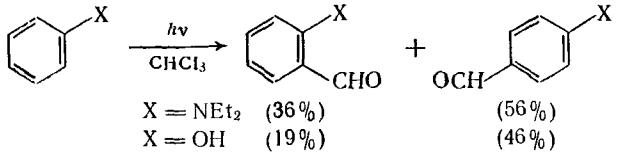
* См. [72].

реакции в D_2O более 97% дейтерия включается в формильную группу салицилового альдегида. Это означает, что превращение (13)→(14) на схеме (31) не протекает как внутримолекулярный 1,2-сдвиг.

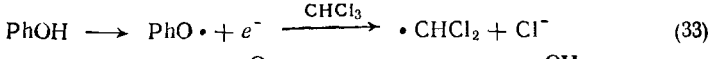


(31)

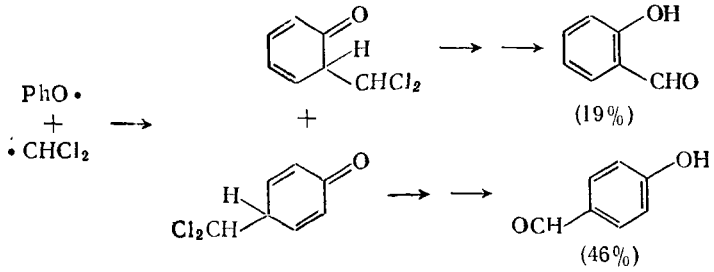
Недавним развитием является фотохимическая реакция Раймера — Тимана [75]. Фенолы и N,N-дизамещенные анилины при облучении в хлороформе превращаются в соответствующие 2- и 4-замещенные бензальдегиды [уравнение (32)] по механизму, включающему атаку дихлорметильным радикалом [схемы (33) и (34)]. Фотолиз в дейтерохлороформе дает продукты, содержащие дейтероформильную группу [76].



(32)



(33)

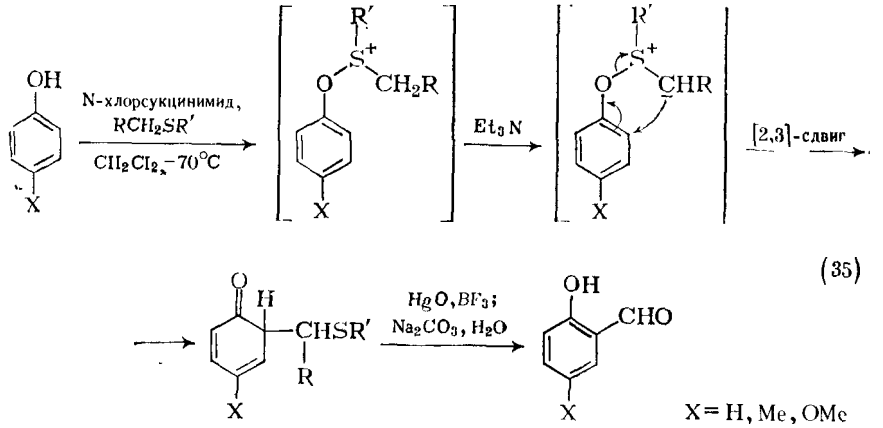


(34)

5.3.2.11. Избирательное орто-формилирование фенолов

Два метода введения формильной группы в *орто*-положение фенола разработаны Гассманом и Эйммиком [77]. Оба метода аналогичны перегруппировке Соммле — Хаузера [78], в которой для образования новой углерод-углеродной связи используется [2,3]-сигматропный сдвиг [схема (35)]. Хотя при этом достигаются лишь умеренные выходы (20—45%), реакции необычны тем, что

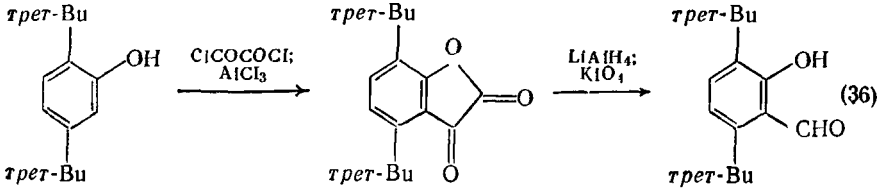
приводят исключительно к *орто*-замещению. Сходные методы разработаны также для *орто*-формилирования ароматических и гетероароматических аминов [79].



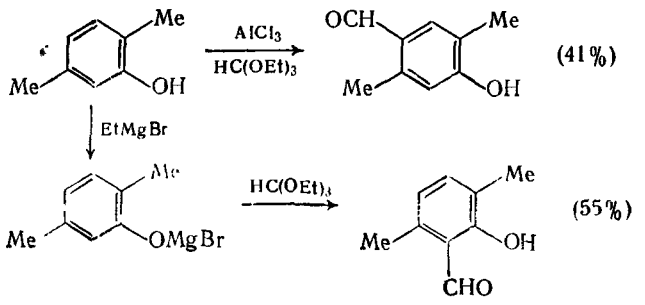
(35)

X = H, Me, OMe

Еще один метод, полезный, поскольку он применим к фенолам, содержащим объемистые заместители, показан на схеме (36) [80]. Хотя он включает три стадии, выходы на каждой из них высоки, так что суммарные выходы составляют до 65% даже с ди-*трет*-бутилфенолами. Более старый способ региоселективного *орто*-формилирования, реакция феноксимагнийгалогенидов с ортоформиатами, дает умеренные выходы (30—55%) с простыми алкилфенолами, однако если присутствуют объемистые алкильные группы, галогены, нитро- или карбоксигруппы, выходы чрезвычайно низки {схема (37)} [81]. В противоположность этому, формилирование свободных фенолов хлоридом алюминия — триэтилортоформиатом дает *пара*-изомер {уравнение (37)} [82].



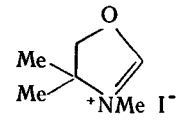
(36)



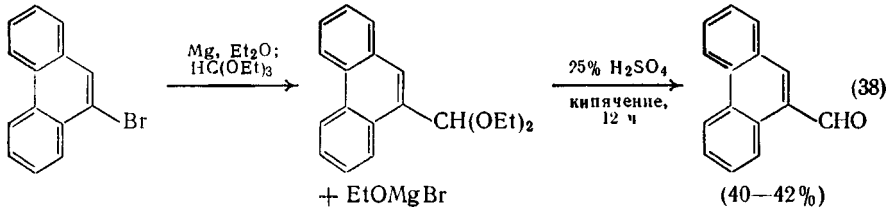
(37)

5.3.2.12. Ароматические альдегиды из галогензамещенных ароматических соединений

Хотя имеется несколько путей для превращения ArBr→ArCHO, большинство из них включают первоначальное образование металлорганического соединения, такого как ариллитий или арилмагнийгалогенид, с последующей реакцией с формилирующим агентом, например с этилформиатом или триэтилортоформиатом {схема (38)} [83], N,N-диметилформамидом, метиодидом оксазолина (**15**) [84] или этоксиметиленанилином [85]. При сравнительном исследовании этот последний реагент дал наилучшие выходы альдегидов. Все эти методы аналогичны известным приемам синтеза алифатических альдегидов (см. разд. 5.1.2.8).

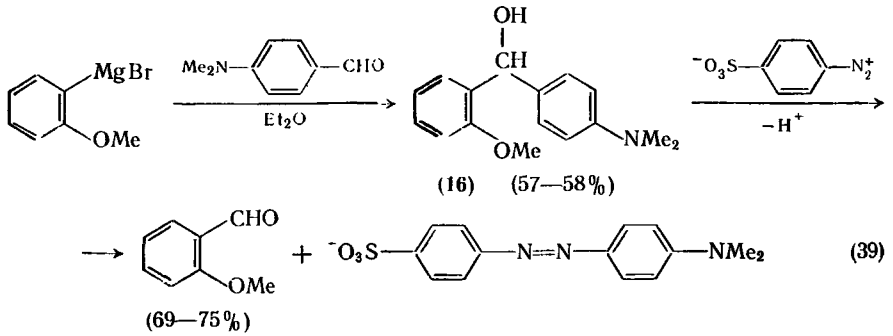


(**15**)



(**38**)

Интересный метод, правда более длинный и дающий лишь умеренные выходы, заключается в переносе формильной группы одного альдегида с образованием другого [схема (39)] через промежуточный спирт (**16**); последний региоселективно расщепляется солью диазония, давая альдегид [86].



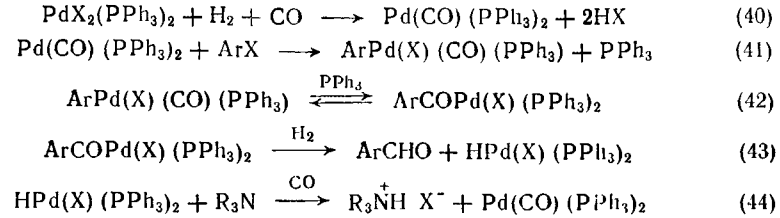
(**16**) (57—58%)

(69—75%)

(**39**)

Более новый метод, специфичный для ароматических и гетероароматических альдегидов, основан на реакции арилгалогенида с моноксидом углерода и водородом под давлением в присутствии

основания и дигалоген(трифенилфосфин)палладия(II) в качестве катализатора [87]. Процесс применим очень широко и не идет только с о-дибромбензолом, который в используемых условиях дает бензальдегид (табл. 5.3.7). Механизм реакции показан в уравнениях (40) — (44).



(40)

(41)

(42)

(43)

(44)

Таблица 5.3.7. Формилирование арилгалогенидов с палладиевым катализатором [87]



Арилгалогенид	Начальное давление, атм	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
C_6H_5Br	95	125	24	94
C_6H_5I *	105	125	9	95
4-$MeOC_6H_4Br$ **	102	150	10	84
4-NCC_6H_4Br ***	104	150	24	76
1,4-$Br_2C_6H_4$	97	140	24	83
1,2-$Br_2C_6H_4$	84	140	41	66 ****
1-$BrC_{10}H_7$	86	125	24	82

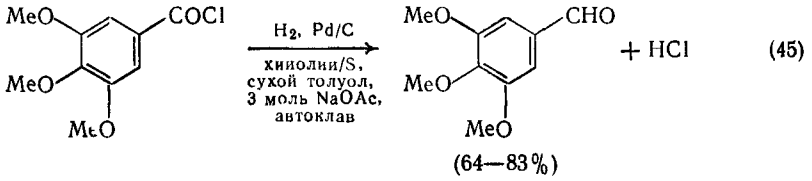
* Катализатор $I_2Pd(PPh_3)_2$.
** При соотношении CO и H_2 1 : 2.
*** Et_3N в качестве основания.
**** Продукт — бензальдегид, но не о-фталевый альдегид.

5.3.2.13. Восстановление карбоновых кислот, ацилгалогенидов, сложных эфиров и нитрилов

Ранний обзор на эту тему (1954 г.) [88] обсуждает семь методов превращения карбоновых кислот или их производных в альдегиды, однако эти методы уже в значительной степени вытеснены реакциями восстановления комплексными гидридами металлов, более избирательными и более простыми в экспериментальном исполнении. Поэтому упомянутые ранние методы будут изложены здесь очень коротко.

В реакции Розенмунда [89], которая применима как к ароматическим, так и к алифатическим альдегидам, водород пропускают через нагретую (обычно до 150 °С) смесь ацилхлорида (в растворителе) и катализатора. Ход реакции контролируют по количеству

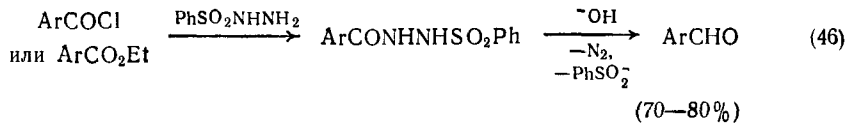
выделяющегося хлорида водорода. Катализатор, обычно палладий на сульфате бария, «отравляют» подходящими добавками, например сернистым хинолином (хинолином-S, неочищенным препаратом тиохинантрена), для того чтобы понизить его активность и тем самым предотвратить дальнейшее восстановление образующегося альдегида. Получают выходы альдегидов, как правило, в интервале 50—80%. Неудобство этой методики заключается в том, что использование непрерывного тока водорода не только не экономично, но и опасно, если принять во внимание применяемые высокие температуры. В общем случае требуются высокие соотношения катализатора и субстрата. Более эффективная процедура, разработанная учеными фирмы Гофман — Ля Рош [90], предусматривает использование замкнутой системы при низком давлении в присутствии ацетата натрия в качестве акцептора HCl; этот метод дает прекрасные результаты при синтезе ароматических альдегидов [уравнение (45)]. В качестве акцепторов HCl использовались также ароматические амины [91, 92]; в ряде случаев они действуют как каталитические яды (например, 2,6-диметилпиридин) [93], но сохраняют достаточную каталитическую активность для того, чтобы можно было проводить восстановление в замкнутой системе за 1—2 ч при комнатной температуре. Если



(45)

вместо водорода использовать дейтерий, образуются соответствующие дейтероальдегиды RCDO [94].

Косвенные методы превращения ароматических ацилхлоридов в альдегиды включают гидролиз «соединений Рейссерта» [88], восстановительное обессеривание тиоловых эфиров с помощью никеля Ренея [88], метод Зонна — Мюллера через имидоилхлориды [88] и реакцию Макфадиена — Стивенса [88]. Последний способ использует синтез 1-ацил-2-арилсульфонилгидразинов из хлорангидридов кислот или из сложных эфиров. Щелочной гидролиз этих производных гидразина дает альдегиды [схема (46)].

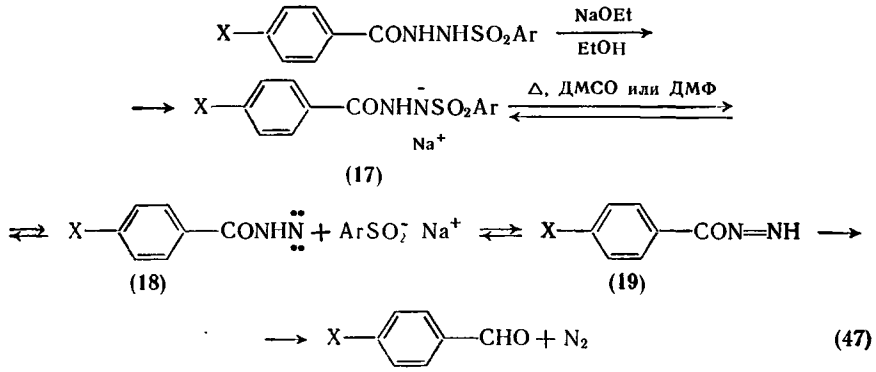


(46)

Реакция Макфадиена — Стивенса применима для синтеза ароматических и гетероароматических альдегидов, содержащих разнообразные заместители (OH, OMe, F, Cl, Br). Алифатические

альдегиды можно получать, только если исключить избыток основания на стадии разложения сульфонилгидразина; избыток основания отщепляет α-водородный атом алифатического альдегида, что ведет к дальнейшим реакциям, например к альдольной конденсации. Механизм реакции Макфадиена — Стивенса был недавно пересмотрен [95]. Первой стадией индуцируемого основанием разложения арилсульфонилгидразинов является удаление протона с образованием устойчивой соли (17). Последующий термолиз приводит к альдегиду путем элиминирования арилсульфинат-аниона, азота и внутримолекулярного переноса водорода [схема (47)]. Внутримолекулярный характер процесса был продемонстрирован с применением дейтерированных производных. Это одновременно послужило удобным способом получения 1-дейтероальдегидов [95].

На основании кинетических исследований с использованием арилсульфонилгидразинов, замещенных в ароматическом кольце, был постулирован механизм, изображенный на схеме (47). Реакция ускоряется электронодонорными группами и замедляется электроноакцепторными заместителями; это означает, что перенос гидрида на карбонил маловероятен. Быстрое элиминирование аниона арилсульфината из соли (17) приводит к ариламинонитрену (18), который после миграции протона (или ароила) дает имид (19); при последующем элиминировании азота и внутримолекулярном переносе водорода образуется альдегид. Скорость реакции весьма мало зависит от растворителя; это согласуется с промежуточным образованием нитрена (18) [95].

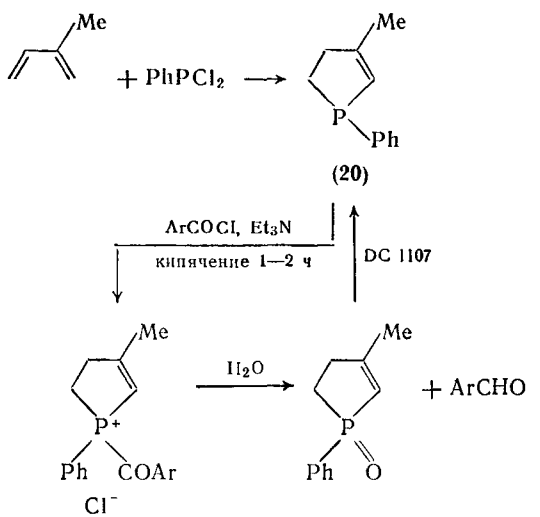


(47)

Вместо описанных выше более старых методов сейчас гораздо чаще применяют восстановление гидридами металлов. Алюмогидрид лития нельзя использовать для прямого восстановления ацилхлоридов в альдегиды, поскольку обычно происходит дальнейшее восстановление в спирты. Предложен [96] менее реакционноспособный гидрид — $LiAl(OBu\text{-}трет)_3H$ три(*трет*-бутокси)алюмогидрид лития — в качестве полезного реагента для восстановления как

алифатических, так и ароматических ацилхлоридов в альдегиды в диглиме при —78 °С. *орто*-Замещенные ароматические соединения, в которых подход объемистого реагента затруднен, дают довольно низкие выходы. Функциональные группы, такие как CN, CO_2R, NO_2, и некоторые гетероциклические группировки указанным реагентом не затрагиваются, тогда как алюмогидрид лития все эти группы восстанавливает.

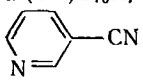
Другим реагентом, который пригоден только для синтеза ароматических и гетероароматических альдегидов, является фосфолен (**20**), легко получаемый из изопрена и дихлорфенилфосфина [97]. При реакции (**20**) с ароилхлоридами в присутствии триэтиламина образуется соль, которая при гидролизе водой с хорошими выходами дает альдегиды [схема (48)]. Реагент (**20**) можно регенерировать из побочного продукта восстановлением полиметил-Н-силоксаном (DC 1107) [97]. Карбонилы железа, например $Fe(CO)_5$, $NaHFe(CO)_4$ и $(Me_4N)^+HFe(CO)_4^-$, также применялись для превращения хлорангидридов кислот в альдегиды [98].



(48)

Превращение ароматических нитрилов в альдегиды можно провести многими способами [99], но несомненно наиболее универсальными являются реакции частичного восстановления действием триэтоксиалюмогидрида [100] (табл. 5.3.8) или диизобутилалюмогидрида лития [101]. Альтернативная методика прямого восстановления использует никель-алюминиевый сплав или никель Ренея в растворе муравьиной кислоты (см. табл. 5.3.8); кетоны, сложные эфиры, амиды и кислоты инертны, однако нитросоединения восстанавливаются реагентом в производные формамида [102].

Таблица 5.3.8. Восстановление нитрилов в альдегиды

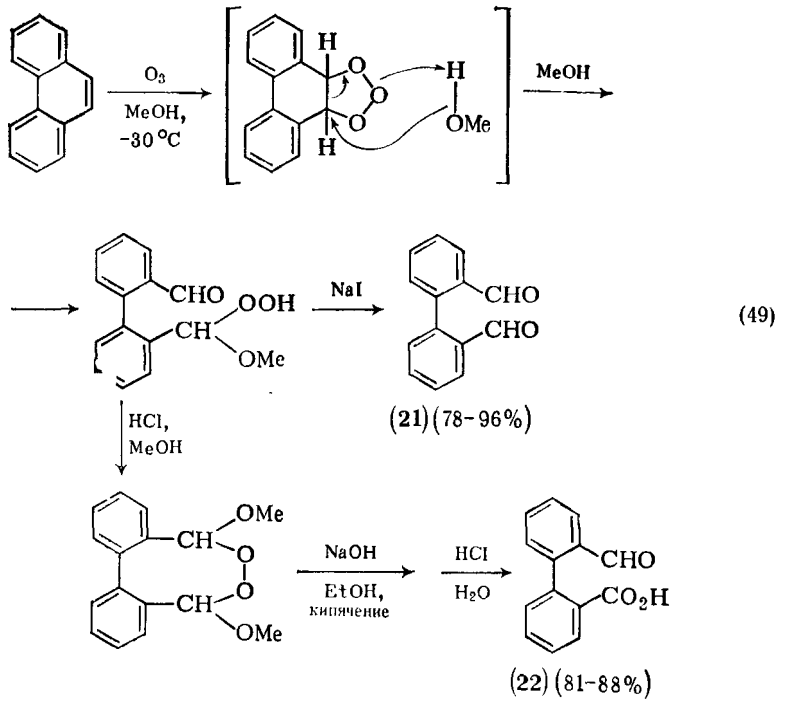
Нитрил	Выходы альдегидов (%) с использованием		
	$LiAl(OEt)_3H$ *	Ni—Al **	$SnCl_2$—HCl ***
C_6H_5CN	96	97	97
$2\text{-}MeC_6H_4CN$	87	—	9
$2\text{-}ClC_6H_4CN$	87	—	100
$4\text{-}ClC_6H_4CN$	92	100	100
$4\text{-}MeOC_6H_4CN$	81	93	—
$4\text{-}NH_2SO_2C_6H_4CN$	—	69	—
$4\text{-}MeO_2CC_6H_4CN$	—	—	90
$\alpha\text{-}(CN)C_{10}H_7$	80	—	7
	58	—	—
$PhCH_2CN$	0	—	—

* По работе [100].
** Растворитель HCO_2H, кипячение 1 ч [102].
*** По работе [100], а также с использованием эфира в качестве растворителя; промежуточный комплекс гидролизуют кипящей водой [88].

В методе, разработанном Стефеном, нитрил восстанавливают хлоридом двухвалентного олова и хлоридом водорода [88]. Нитрил вначале соединяется с HCl, давая имидохлорид $RC(Cl)=NH\cdot HCl$, который после восстановления превращается в альдимин; гидролиз альдимина дает альдегид. Этим методом получают превосходные результаты, если исходить из ароматических нитрилов, однако алифатические нитрилы дают, как правило, низкие выходы альдегидов (см. табл. 5.3.8). Во многих случаях промежуточный альдимин выпадает из реакционной смеси в виде кристаллического комплекса $(RCH=NH\cdot HCl)_2SnCl_4$, который можно выделить и гидролизовать кипящей водой (см. табл. 5.3.8).

5.3.2.14. Окисление полициклических ароматических углеводородов

Одним из лучших методов получения ароматических ди-, три- и тетраальдегидов является окислительное расщепление легко доступных полициклических ароматических углеводородов; предпочтительной реакцией для синтеза альдегидов считается озонолиз с последующим восстановлением промежуточного озонида [103]. Хорошо известным примером служит окисление фенантрена, которое дает высокие выходы диальдегида (**21**) или же альдегидокислоты (**22**) в зависимости от применяемых условий [104]; механизм реакции показан на схеме (49) [104].

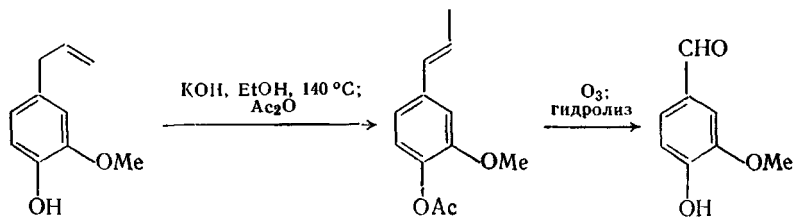


(49)

(21) (78–96%)

(22) (81–88%)

Окисление арилэтенов также дает хорошие выходы альдегидов. Этот метод представляет наибольший интерес для производства ванилина (23); легко доступный эвгенол (24) изомеризуют действием основания в соединение (25), которое после ацетилирования окисляют озоном или бихроматом в альдегид (23) {схема (50)} [105]. Из сафрола (26) по аналогичной схеме производят пиперональ (3,4-метилендиоксибензальдегид).



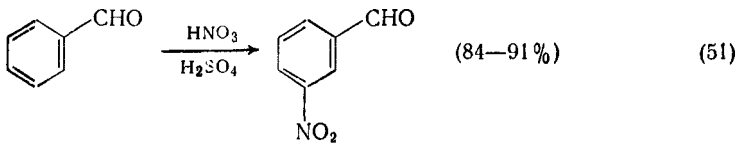
(50)

(24) (25) (23)

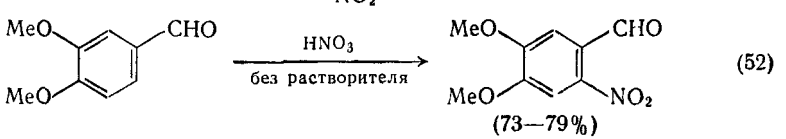
(26)

5.3.3. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДАХ

Реакции электрофильного замещения в ароматических альдегидах не имеют большого значения из-за дезактивирующего эффекта альдегидной группы. Нитрование бензальдегида легко происходит в сильнокислой среде и преимущественно дает ожидаемый *мета*-изомер [уравнение (51)], причем относительное количество *мета*-продукта возрастает с увеличением кислотности [106]. Однако нитрование ацетилнитратом приводит к значительному количеству *п*-нитробензальдегида благодаря тому, что нитрованию предшествует образование диацетата $PhCH(OAc)_2$ [107]. Направление нитрования в замещенных бензальдегидах определяется часто заместителем, а не альдегидной группой, особенно если присутствуют активирующие заместители [108] {уравнение (52)}.



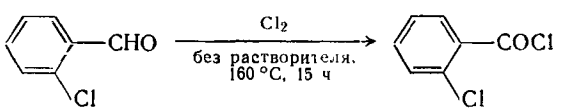
(84–91%) (51)



(52)

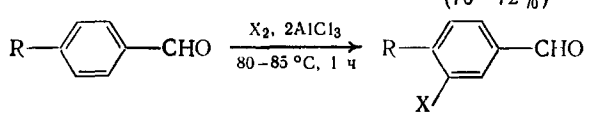
(73–79%)

Ароматические альдегиды легко превращаются в ароилгалогениды при обработке галогенами {уравнение (53)} [109]. Галогенирование в ядро можно провести с умеренным выходом без окисления альдегидной группы при условии, что (1) альдегид перед прибавлением галогена переведен в комплекс с хлоридом алюминия, (2) что не используется растворитель и (3) в реакционной смеси присутствует достаточное количество хлорида алюминия для образования комплекса с галогеном {уравнение (54)} [110].



(53)

(70–72%)



(54)

R = H, X = Br; 59%
R = H, X = Cl; 43%
R = Me, X = Br; 44%

Удивительно, что только хлорид (или бромид) алюминия и пентахлорид сурьмы действуют как «катализаторы»; другие кислоты Льюиса не способствуют галогенированию в ядро. Причину

этого объяснить нелегко; смысл действия катализатора должен состоять в образовании комплекса с альдегидом, более чувствительного к электрофильной атаке в ядро, чем исходный альдегид. Дополнительный моль «катализатора» образует комплекс и, вероятно, активирует галоген в реакции электрофильного замещения. В соответствии с этим увеличение количества «катализатора» повышает скорость реакции.

5.3.4. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Присоединение нуклеофилов к ароматическим карбонильным группам происходит медленнее, чем к алифатическим карбонильным группам, за счет как стерических, так и электронных факторов [111]. Ароматическое кольцо понижает дефицит электронов на карбонильном атоме углерода, особенно если в ядре присутствуют электронодонорные заместители. Простые нуклеофилы HX(X=OR, NHR, SR, CN и т. д.) присоединяются в условиях общего кислотного или общего основного катализа, давая ArCH(OH)X. Присоединение обычно обратимо, если X представляет собой устойчивый анион или нуклеофил, но необратимо, если X неустойчив, например H^-, R^- (из реагента Гриньяра) [111].

В соответствии с этим гидратация легко обратима [112], и в воде, обогащенной ^{18}O, происходит изотопный обмен [113]. На этом основан точный метод определения относительных скоростей гидратации, с помощью которого были найдены следующие времена установления равновесия (0,001 н. HCl, тетрагидрофуран) [113]: ацетальдегид (немедленно), бензальдегид (20 мин), 2-нафтальдегид (25 мин), 1-нафтальдегид (35 мин), 9-антральдегид (45 мин) и 9-фенантральдегид (55 мин). Эти значения отражают способность ядра делокализовать частичный положительный заряд на карбонильном атоме углерода после протонирования кислородного атома ($ArCH{=}\overset{+}{O}H \leftrightarrow Ar\overset{+}{C}H{-}OH$), причем полициклические ароматические соединения распределяют заряд более эффективно и поэтому менее реакционноспособны.

Процесс образования полуацеталей для ароматических альдегидов неблагоприятен, за исключением случаев, когда присутствуют сильные электроноакцепторные группы, однако ацетали образуются легко [114]. Не вызывает затруднений и получение ароматических цианогидринов, но они значительно менее устойчивы, чем их алифатические аналоги [115]. Присоединение бисульфита к ароматическим альдегидам также протекает гораздо медленнее, чем к алифатическим альдегидам [116].

Реакция бензальдегида с аммиаком происходит по-другому, чем с алифатическими альдегидами, и первоначально дает имин (27) (R = H), который немедленно взаимодействует со второй молекулой альдегида с образованием продукта (28) [схемы (55) и (56)]. Однако конденсации с гидроксиламином, семикарбазидом и анилином происходят нормальным образом в две стадии [схема (55)], причем при pH 7 скорость определяется стадией дегидратации [117]. При более низких значениях pH стадией, определяющей скорость, является нуклеофильная атака на карбонил. Причина этого изменения состоит в том, что стадия дегидратации катализируется кислотой и при низком pH становится настолько быстрой, что образование интермедиата ArCH(OH)NHR не может далее удерживаться на одном уровне со скоростью дегидратации, поэтому скорость нуклеофильной атаки становится лимитирующим фактором. Очевидно, что и влияние заместителей на эти двухстадийные реакции бывает сложным и зависит от pH, электронодонорных или электроноакцепторных свойств заместителя и от нуклеофильности амина (оксима или гидразина). Скорость образования семикарбазонов $ArCH{=}NNHCONH_2$ при нейтральном pH относительно мало зависит от ароматических заместителей. Однако при pH 3,9 наблюдается нарушение корреляции структуры и реакционной способности, поскольку стадия атаки, которая сильно зависит от структуры, является для альдегидов с электронодонорными заместителями стадией, определяющей скорость реакции, в то время как для альдегидов с электроноакцепторными заместителями, которые сравнительно быстро претерпевают нуклеофильную атаку, скорость лимитируется стадией дегидратации. При pH 1,75 получена линейная зависимость скорости от величины σ-константы Гаммета ($\rho = 0{,}91$), причем скорость возрастает с увеличением электроноакцепторных свойств заместителей [117].

$$ArCHO + NH_2R \rightleftarrows \underset{\underset{OH}{|}}{ArCHNHR} \rightleftarrows ArCH{=}NR + H_2O \qquad (55)$$

(27)

Только для R = H

$$2ArCH{=}NH + ArCHO \rightleftarrows (ArCH{=}N)_2CHAr + H_2O \qquad (56)$$

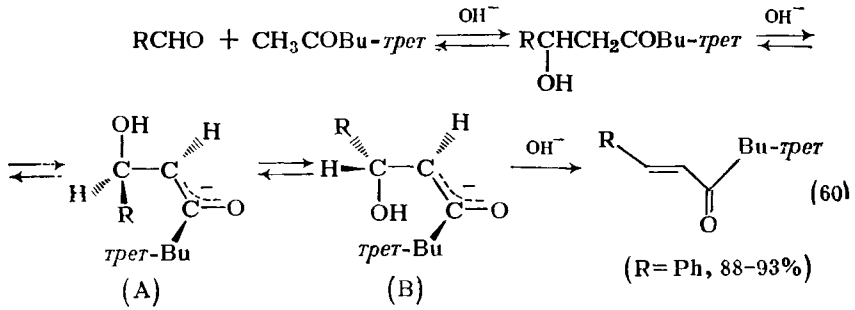
(28)

5.3.4.1. Альдольная конденсация и родственные реакции *

Реакции конденсации ароматических альдегидов во многих отношениях аналогичны соответствующим реакциям алифатических альдегидов и кетонов (см. разд. 5.1.5.2 и 5.2.7.1); здесь будут упомянуты только те факторы, которые, по мнению автора, существенно отличаются от химии алифатической карбонильной группы. Это неизбежно означает, что не придется рассматривать такие важные реакции, как реакция Реформатского или конденсации с илидами серы и фосфора, принимая, что в большинстве случаев химия подобна химии алифатических альдегидов. Поэтому в наше рассмотрение включены только некоторые аспекты альдольной конденсации и реакций Кляйзена — Шмидта, Кневенагеля и Перкина.

* См. [118].

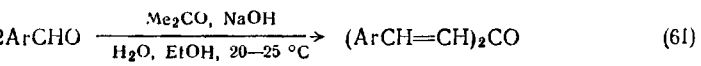
α,β-непредельных карбонильных соединений [124]. Катализируемая основанием дегидратация протекает через енолят-анион [схема (60)], однако если R представляет собой первичную или вторичную алкильную группу, могут происходить дальнейшие катализируемые основанием альдольные конденсации. Дегидратация



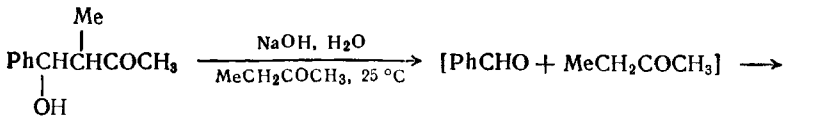
(60)

приводит к тому, что обратимая альдольная конденсация протекает до конца; этот процесс особенно полезен для синтеза ароматических α,β-непредельных карбонильных соединений и известен как реакция Кляйзена — Шмидта [118]. Ему благоприятствует наличие в ароматическом кольце альдегида электроноакцепторных групп. Продукты, α,β-непредельные альдегиды или кетоны, обычно имеют карбонильную группу, занимающую *транс*-положение по отношению к наибольшему заместителю у β-углеродного атома. Стереоселективность определяется предпочтительной дегидратацией енолята в конформации (B) [схема (60)], для которой стерические взаимодействия между енолят-анионом и β-заместителем минимальны [124].

Конденсация 2 моль ароматических альдегидов с ацетоном и циклическими кетонами дает бис(аддукты) {уравнение (61)} [125], но в случае других ациклических кетонов это наблюдается очень редко. Реакция с метилалкилкетонами в присутствии основания обычно приводит к α,β-непредельному кетону, образующемуся в результате конденсации по метильной группе. Хотя образование альдольного продукта может происходить по более высокозамещенной алкильной группе, обратная реакция обычно преобладает над стадией дегидратации, в результате чего протекает конкурирующий альтернативный альдольный процесс {схема (62)} [126].

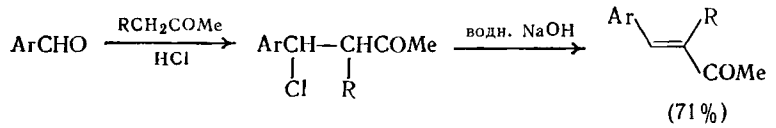


(61)



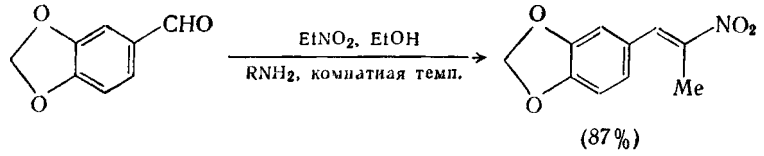
(62)

Однако конденсацию по более затрудненному атому углерода можно провести в кислых условиях, поскольку более высокозамещенный енол обладает большей устойчивостью. Дегидратация альдоля в α,β-непредельное карбонильное соединение может происходить в присутствии избытка кислоты; полезной альтернативой служит превращение альдоля в β-хлоркетон при использовании сухого газообразного HCl. Этот прием сдвигает равновесие в сторону образования продукта так же, как дегидратация; β-хлоркетон можно далее дегидрохлорировать в виде отдельной стадии {схема (63)} [127]. В случае кетонов типа MeCOCHRR′, когда дегидратация невозможна, и в основных, и в кислых условиях протекает конденсация по метильной группе [118].

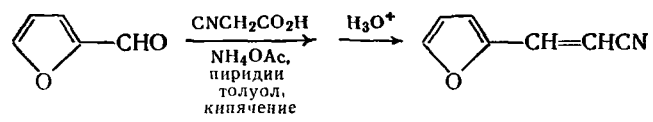


(63)

Конденсация альдегидов (и кетонов) с веществами, содержащими активную метиленовую группу, в присутствии каталитических количеств основания (например, амина) или кислоты известна как конденсация Кневенагеля [118, 128]. Она легко протекает с ароматическими альдегидами и дает прекрасные результаты. Конденсации с очень активными метиленовыми группами (CH_2XY, где X,Y = CN, CO_2R, COMe) хорошо идут как с алифатическими (см. разд. 5.1.5.2), так и с ароматическими альдегидами, в то время как менее реакционноспособные кетоны и нитросоединения реагируют только с ароматическими альдегидами {уравнение (64)} [129]. Механизм реакции обсуждался ранее. Если реакции проводят в пиридине, конденсация альдегидов и кетонов с производными малоновой кислоты сопровождается декарбоксилированием интермедиата; эта методика, известная как модификация Дебнера, дает тот же продукт, что и конденсация Перкина, но выходы обычно в первом случае лучше {уравнение (65)} [130].



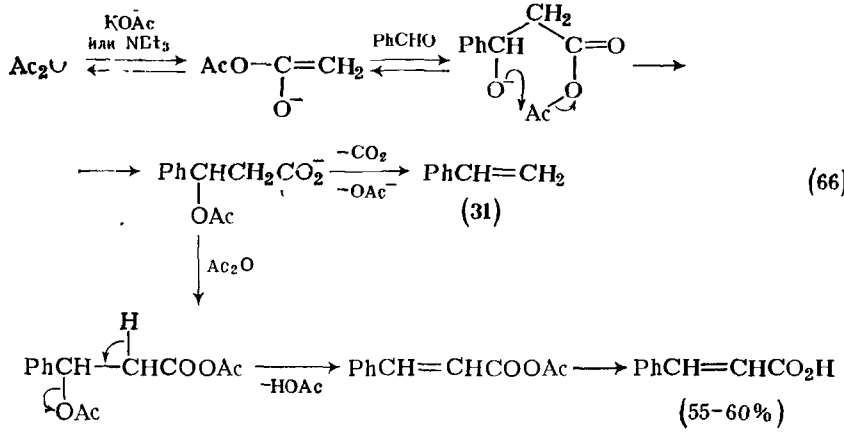
(64)



(65)

(75—78%)

В реакции Перкина [131], которая применима только к ароматическим альдегидам, смесь альдегида, ангидрида кислоты и слабого основания нагревают при температурах 150—200 °С. Механизм реакции показан на схеме (66); побочное вещество, продукт декарбоксилирования-элиминирования (**31**), в присутствии *подходящих активирующих заместителей* может стать главным продуктом [131].

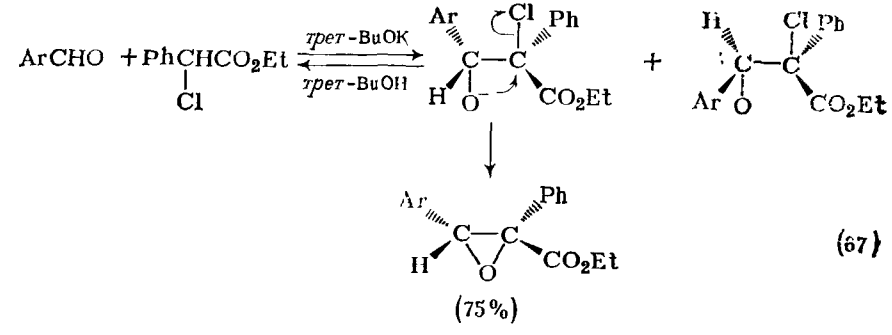


(66)

5.3.4.2. Конденсация Дарзана *

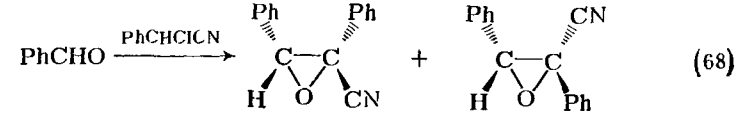
Реакция α-галогензамещенного сложного эфира или α-галогенкетона с кетоном или ароматическим альдегидом в присутствии сильного основания известна как конденсация Дарзана [132]. *Образующееся в результате* α,β-эпоксикарбонильное соединение получается за счет замыкания цикла в промежуточном продукте альдольной конденсации {схема (67)} [133]. Стереохимия конечного продукта зависит от относительных скоростей альдольной конденсации и стадии замыкания цикла. Если последняя протекает более медленно, между альдольными интермедиатами устанавливается равновесие, что приводит только к продукту с карбонильной функцией в *транс*-положении к наибольшему β-заместителю {см. схему (67)} [134]. Факторы, замедляющие альдольную конденсацию (объемистые заместители, неполярные растворители) [135, 136], превращают ее в стадию, определяющую скорость процесса, после чего соотношение продуктов определяется только скоростью образования альдольных интермедиатов.

* См. [132].

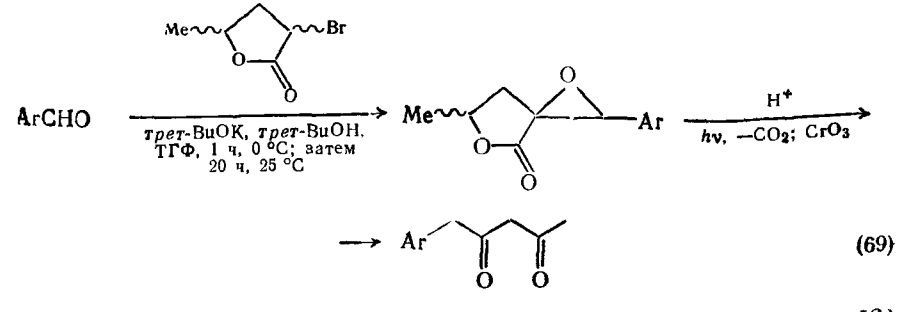


(67)

Область применения конденсации Дарзана за последние несколько лет значительно расширена; недавние примеры включают конденсацию ароматических альдегидов с α-галогеннитрилами [136] {уравнение (68)}, *n*-нитробензилгалогенидами [137], α-галогентиоэфирами [138] и α-галогенлактонами [139]. Последняя реакция использована в синтезе поликетидов для биосинтетических исследований {схема (69)}. Реакция Дарзана проходит с хорошим выходом и с винилогами обычных реагентов, давая смесь изомерных γ,δ-эпокси-α,β-непредельных эфиров [140].



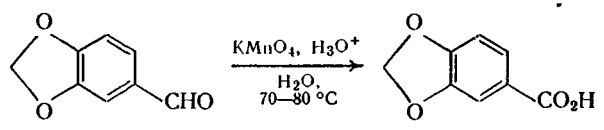
(68)



(69)

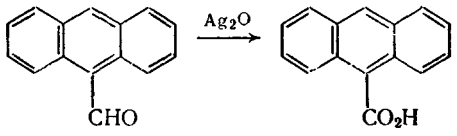
5.3.5. ОКИСЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Ароматические альдегиды легко окисляются на воздухе при комнатной температуре в карбоновые кислоты; этому процессу (аутоокислению) способствуют освещение (см. разд. 5.3.10), присутствие ионов металлов, действующих как катализаторы, а также пероксидов [141]. Для целей синтеза превращение ароматических альдегидов в карбоновые кислоты можно осуществить перманганатом [142] {уравнение (70)} [143] или оксидом хрома(VI) [144]. Однако предпочтительным реагентом для окисления полициклических ароматических альдегидов является оксид серебра {уравнение (71)} [145], поскольку другие окислители часто расщепляют ароматические кольца.



(70)

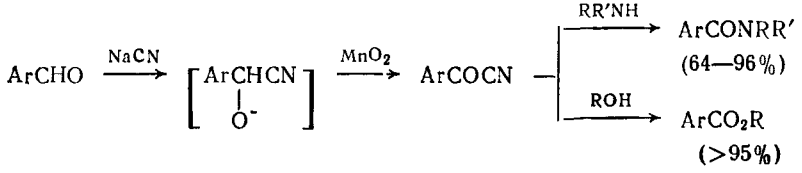
(78—84%)



(71)

(72%)

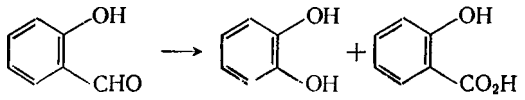
Прямое окисление альдегидов в сложные эфиры (или амиды) протекает при действии диоксида марганца в присутствии цианида натрия и спирта (или амина) [146]. Прекрасные результаты были получены с ароматическими альдегидами [схема (72)]. Реакция протекает через окисление циангидрина альдегида в ароилцианид, который взаимодействует со спиртами или аминами. Для прямого окисления альдегидов в сложные эфиры применялась также кислота Каро (пероксимоносерная кислота H_2SO_5) [147] и нитробензол; пероксид никеля окисляет альдегиды в амиды и/или нитрилы [148].



(72)

Окисление ароматических альдегидов пероксидами или перкислотами может приводить либо к карбоновым кислотам, либо к перегруппировке (окисление по Байеру — Виллигеру) с образованием сложного эфира фенола, который часто гидролизуется,

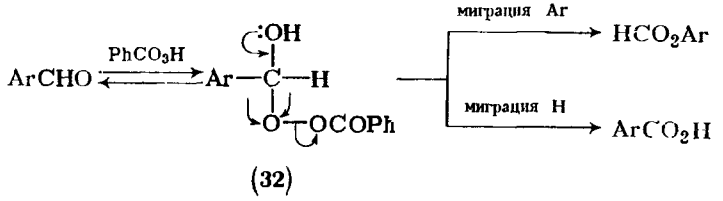
освобождая фенол. Так, окисление салицилового альдегида пероксидом водорода в нейтральных условиях приводит к салициловой кислоте, тогда как в кислой или основной среде образуются пирокатехин или его моноэфир {уравнение (73)} [149].



(73)

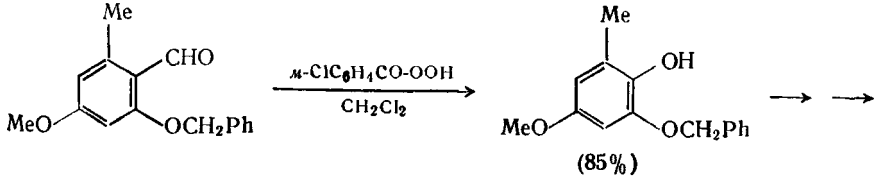
NaOH, H_2O_2	100%	—
AcOH, H_2O_2	100%	—
Нейтральный H_2O_2	—	70%

Оба процесса проходят через промежуточный перэфир (32) [схема (74)], который образует продукты за счет миграции арила или водорода; относительные скорости этих двух направлений реакции зависят как от pH, так и от заместителей в арильной группе (табл. 5.3.9) [150]. Реакция Байера — Виллигера наблюдается только в том случае, если в *орто-* или *пара*-положениях ароматического кольца имеются электронодонорные заместители; ей способствуют также кислые среды. Она служит прекрасным методом специфического синтеза полиалкоксифенолов [151], применимым для получения природных соединений, например метаболитов лишайников, депсидонов {схема (75)} [152]. Реакция ароматических альдегидов с щелочным пероксидом водорода (реакция Дакина) дает аналогичные продукты [153].

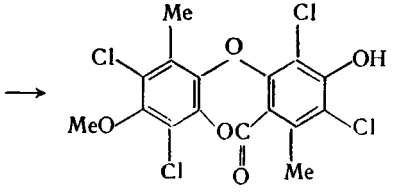


(74)

(32)

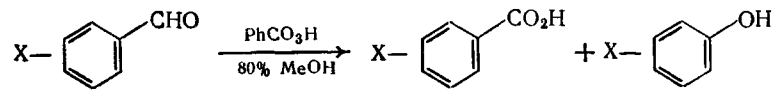


(85%)



(75)

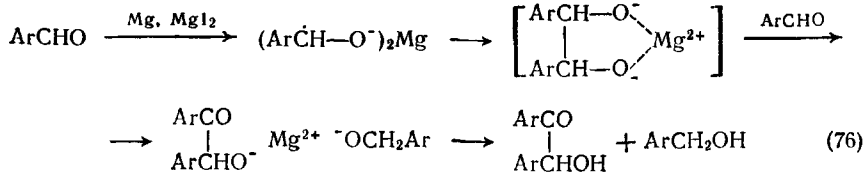
Таблица 5.3.9. Окисление ароматических альдегидов перкислотами [150]

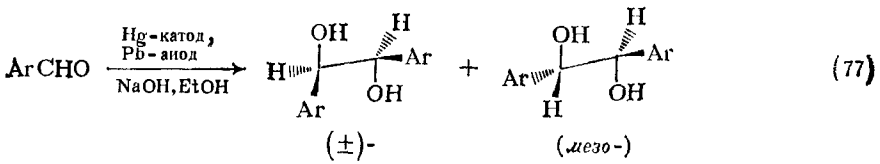


X	Выход, %					
	в щелочной среде		в нейтральной среде		в кислой среде	
	($ArCO_2H$)	(ArOH)	($ArCO_2H$)	(ArOH)	($ArCO_2H$)	(ArOH)
n-OH	0	94	0	92	0	91
o-OH	0	99	0	95	0	98
м-OH	65	2,1	—	—	—	—
n-OMe	69	4,7	17	40	19	73
o-OMe	39	37	1	68	—	—
H	100	0	90	0	90	0
n-Cl	93	0	97	0	—	—
n-NO_2	100	0	98	0	—	—
м-NO_2	98	0	—	—	—	—

5.3.6. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Имеется огромное число методов восстановления ароматических альдегидов в аралкиловые спирты. Большинство из этих методов (например, каталитическое гидрирование, восстановление по Меервейну — Понндорфу — Верлею, обработка натрием в спирте) описаны при рассмотрении алифатических альдегидов (см. разд. 5.1.4.2) и не требуют здесь дополнительного обсуждения. При восстановлении растворяющимися металлами время жизни промежуточного анион-радикала в отсутствие донора протона достаточно велико, особенно при наличии стабилизующих заместителей, таких как ароматические группы. При восстановлении карбонильных соединений магнием, цинком, алюминием или их амальгамами в качестве главных продуктов обычно образуются пинаконы, возникающие при димеризации анион-радикалов [154]. Однако в случае ароматических альдегидов продуктами являются бензоин (**33**) и аралкиловый спирт (**34**), которые получаются в результате обменной реакции, изображенной на схеме (76). Высокие выходы пинаконов можно получить при восстановлении ионами хрома(II) в кислой среде [155] или при фотохимическом [156] и электролитическом [157] восстановлении в щелочном растворе. В последнем методе обычно образуется смесь (±)- и *мезо*-изомеров в соотношении около 1 : 1, хотя при более высоких pH содержание рацемата может возрасти до 70%. Из фенольных альдегидов в присутствии основания были, однако, получены очень высокие выходы *мезо*-пинаконов, вероятно в силу неблагоприятного для образования рацемического пинакона электростатического отталкивания в переходном состоянии (уравнение (77)) [158].





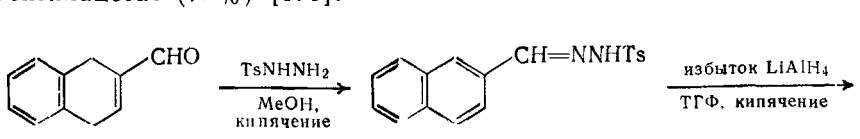
Ar= 4-MeC_6H_4 или 4-$MeOC_6H_4$, соотношение 1:1
Ar= 4-HOC_6H_4 или 2-MeO, 3-HOC_6H_3, соотношение ≤1:10

Кори и сотр. нашли [159], что при обработке низковалентным производным титана $Mg(Hg)/TiCl_3$ ароматические альдегиды с высоким выходом дают пинаконы, хотя соотношение диастереоизомеров не указано. Особенно важно, что этот реагент позволяет с хорошими выходами получать смешанные пинаконы как в межмолекулярных, так и во внутримолекулярных реакциях, когда классические восстанавливающие агенты неэффективны [160]. По аналогии с алифатическими альдегидами (см. разд. 5.1.4.2), ароматические альдегиды также восстанавливаются в аралкиловые спирты большинством обычных комплексных гидридных восстановителей [161, 162]. Факторами, определяющими выбор реагента, являются, с одной стороны, растворитель, необходимый для растворения субстрата и реагента, а с другой — необходимость избежать восстановления других имеющихся функциональных групп. Восстановление альдегидов протекает быстрее, чем большинства других функций, так что при правильном выборе реагента часто можно осуществить избирательное превращение. Восстановление альдегидов в присутствии сложных эфиров, кислот, амидов, нитрилов, несопряженных олефинов и нитрогрупп достигается обработкой $NaBH_4$ или $NaBH_3CN$ (в кислом растворе), в присутствии ацилгалогенидов — действием $NaBH_2S_3$, в присутствии алкил- или арилгалогенидов — действием $NaBH_4$; многие другие реагенты проявляют аналогичную избирательность [162] (см. разд. 5.1.4.2).

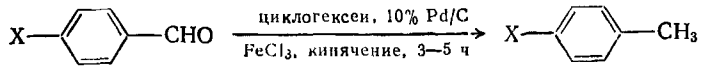
Восстановление бензальдегида борогидридом натрия протекает медленнее, чем реакция с алифатическими альдегидами, но

приблизительно в 400 раз быстрее, чем восстановление ацетофенона. Поэтому можно восстанавливать ароматические альдегиды в присутствии ароматических кетонов, используя $NaBH_4$ [163] или многие другие реагенты {$Li(BuO\text{-}трет)_3AlH$ [163], Me_2CHOH/Al_2O_3 [164], $NaBH_4/RSH$ [165], $NaBH(OAc)_3$ [166] или литийдибутил-9-борабицикло[3.3.1]нонан [167]}. Многие из этих реагентов по-разному реагируют с альдегидами и кетонами отчасти в силу стерических препятствий, отчасти в силу электронных факторов. Восстановление нуклеофильными гидридными реагентами (например, BH_4^-) обычно протекает быстрее в том случае, когда карбонильный атом углерода испытывает больший дефицит электронов, хотя многие другие факторы (растворитель, катион, комплексообразование) способны изменить эту тенденцию на противоположную.

Восстановление ароматических альдегидов до углеводородов можно осуществить каталитическим гидрированием над платиной [168], реакцией Вольфа — Кижнера и родственным арилсульфонилгидразиновым методом [169] {схема (78)}, а также восстановлением по Клемменсену аналогично превращению кетонов и алифатических альдегидов [170] (см. разд. 5.1.4.2). Интересным методом, который до сих пор с успехом применялся только к ароматическим альдегидам, является гидрирование с каталитическим переносом [171]. Этот метод экспериментально проще и безопаснее, чем каталитическое гидрирование; смесь карбонильного соединения, катализатора и большой избыток донора (например, циклогексена) кипятят с обратным холодильником 3—5 ч [уравнение (79)]. Основной побочной реакцией является декарбонилирование или, например в случае *о*-карбоксибензальдегида, образование лактона; это показывает, что восстановление проходит через промежуточное образование бензилового спирта. Восстановление бензальдегида в присутствии уксусного ангидрида дает бензилацетат (72%) [171].



(78)



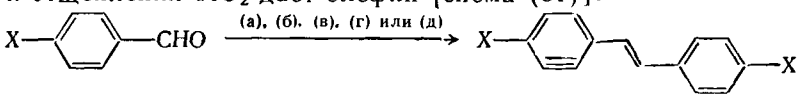
(79)

X = H, 80%
X = OMe 80%
X = NMe_2, 75%

5.3.6.1. Восстановительное сочетание с образованием олефинов и оксиранов

Одним из наиболее важных классов неорганических восстановителей, недавно введенных в практику органического синтеза, являются низковалентные производные титана, которые образуются при обработке хлоридов титана(III) или титана(IV) восстанавливающими агентами [172]. Показано, что реагент $TiCl_3/LiAlH_4$ [173] восстанавливает как алифатические, так и ароматические альдегиды (и кетоны) с высоким выходом непосредственно в симметричные олефины, тогда как менее активные реагенты, получаемые из $TiCl_4/Zn$ [174] или $TiCl_4/Mg$ [175], восстанавливают только ароматические альдегиды (и кетоны) при повышенных температурах [уравнение (80)]. Аналогично применение низковалентных комплексов вольфрама приводит [176] к восстановительному сочетанию только ароматических карбонильных соединений [уравнение (80)]. Напротив, показано, что реагенты $TiCl_4/Mg$ и $TiCl_4/Zn$ восстанавливают альдегиды в пинаконы при 0 °C [159].

Эти интересные превращения можно легко объяснить участием в реакции ионов металла с низкой валентностью, например Ti(II). Такой сильный восстановитель ($Ti^{2+} \rightarrow Ti^{3+} + e^-$; $E^0 \approx 0{,}37$ В) способен через промежуточный анион-радикал приводить к образованию пинакона, который после комплексообразования с Ti(II) и отщепления TiO_2 дает олефин [схема (81)].

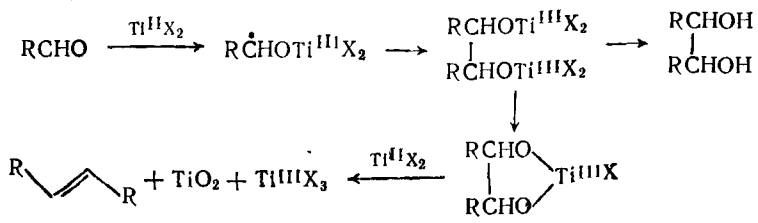


(80)

(>99% *транс*-)

(а) $TiCl_3/LiAlH_4$, комнатная температура, 85%;
(б) $TiCl_4/Zn$, диоксан, кипячение, 4 ч, 98%;
(в) $WCl_6/2BuLi$, ТГФ, комнатная температура, 6 ч, 47—76%;
(г) $NaPO(OEt)_2$, бензол, 80—140 °C, 5—14 ч, 60—85%;
(д) $NaPOPh_2$, бензол, 200 °C, 5 ч, 56—83%

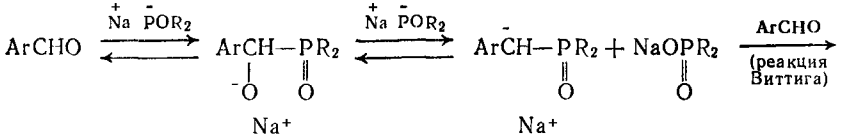
В подтверждение этого механизма показано, что пинаконы восстанавливаются действием $TiCl_3/LiAlH_4$ в олефины с высокими выходами. Восстановительное сочетание можно формально рассматривать как реакцию, обратную хорошо известному окислению олефинов в карбонильные соединения под действием оксидов металлов.

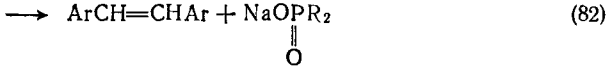


(81)

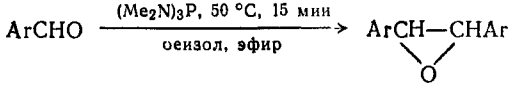
Аналогичные превращения можно также осуществить с применением фосфорных реагентов, однако при этом действуют совершенно другие механизмы. Например, обработка ароматических альдегидов натриевой солью алкилдиарилфосфиноксида (или диалкилфосфоната) дает с хорошими выходами симметричные олефины {см. уравнение (80)} [177, 178]; алифатические альдегиды не претерпевают такого превращения, возможно в силу конкурирующей альдольной конденсации. Вероятный механизм образования олефинов в подобных реакциях изображен на схеме (82).

В противоположность этому реакция ароматических альдегидов с трис(диметиламино)фосфином приводит с хорошим выходом к смеси *цис*- и *транс*-оксиранов [обычно в соотношении 1 : 1, уравнение (83)]. В этом случае нуклеофильная атака на альдегид приводит к аддукту (35), который можно выделить. Если карбонильная группа является относительно плохим акцептором нуклеофила (алифатические альдегиды, бензальдегид, обогащенные электронами ароматические и некоторые гетероароматические альдегиды), реакция останавливается на этой стадии. В присутствии избытка ароматического альдегида (содержащего электроноакцепторные заместители, особенно в *орто*-положении) происходит дальнейшая реакция, приводящая к оксиранам, возможно по механизму, изображенному на схеме (84). Представляется вероятным, что интермедиат (35) не участвует в реакции и что ее механизм включает





(82)

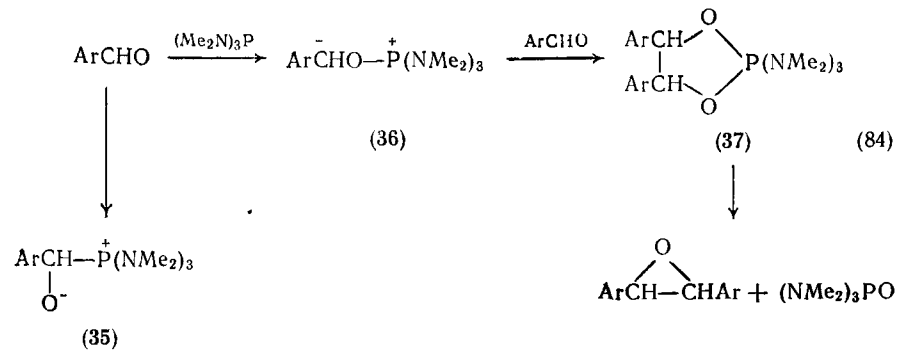


(83)

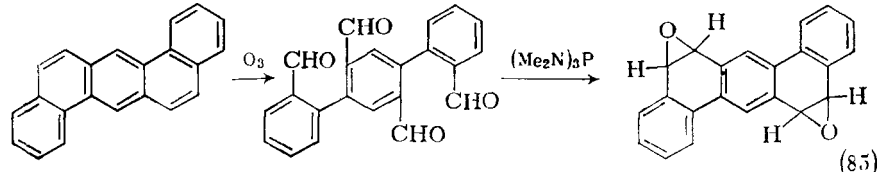
Ar = 2-BrC_6H_4, 90—95%
Ar = нафтил-1, 83—87%
Ar = 4-CNC_6H_4, 90—95%
Ar = пиридил-2, 85—90%

первоначальное образование связи P—O, что дает бетаин (36), который должен стабилизоваться электроноакцепторными заместителями. Это объясняет и высокие выходы с *о*-замещенными альдегидами, так как в этих случаях атака по карбонильному атому углерода будет затруднена. Циклоприсоединение бетаина

(36) к альдегиду дает интермедиат (37), который после элиминирования фосфиноксида приводит к оксирану {схема (84)} [179].



Хотя эта реакция применялась главным образом для синтеза симметричных оксиранов, внутримолекулярное сочетание ароматических диальдегидов под действием трис(диметиламино)фосфина можно использовать и для несимметричных предшественников. Так, диоксиран дибенз[ah]антрацена (38) был получен путем озонолиза (39) в тетраальдегид (40) с последующим замыканием циклов с помощью трис(диметиламино)фосфина [схема (85)]; оксираны ароматических углеводородов важны для изучения метаболизма и механизма действия канцерогенных углеводородов, таких как (39) [180].



(39) (40) (59%) (38) (80%) (85)

5.3.7. РЕАКЦИЯ КАННИЦЦАРО

Реакция Канниццаро [181], открытая свыше 100 лет назад, представляет собой катализируемое основанием диспропорционирование двух молекул неспособного к енолизации альдегида в соответствующие кислоту и спирт [182]. Например, бензальдегид при обработке 50%-ным водным или спиртовым гидроксидом калия в отсутствие растворителя при комнатной температуре [182] или при обработке твердым гидроксидом калия, с использованием в качестве растворителя метиленхлорида [183] дает бензойную кислоту (85—90%) и бензиловый спирт (75—90%) [уравнение (86)]. В «перекрестных» реакциях Канниццаро участвует смесь двух альдегидов, одним из которых часто служит

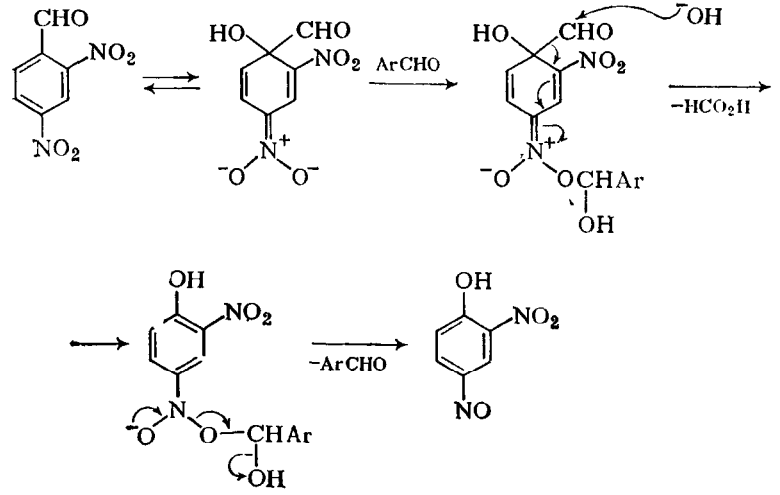
формальдегид; этим методом можно восстанавливать ароматические альдегиды в спирты с высокими выходами [уравнение (87)].

$$2ArCHO \xrightarrow{NaOH} ArCO_2Na + ArCH_2OH \quad (86)$$

$$CH_2O + ArCHO \xrightarrow{NaOH} HCO_2Na + ArCH_2OH \quad (87)$$

Реакция Канниццаро применима к альдегидам, не способным к енолизации, главным образом к ароматическим и гетероароматическим альдегидам. Исключение составляют *орто*-дизамещенные бензальдегиды, которые претерпевают декарбонилирование [184], *о*- и *п*-гидроксибензальдегиды, которые реагируют только в присутствии металлического серебра [185], и 2,4-динитробензальдегид, который дает 2-нитро-4-нитрозофенол по механизму, приведенному на схеме (88) [186]. Альдегиды, имеющие α-водородные атомы, предпочтительно вступают в альдольную конденсацию; исключением является циклопропанкарбальдегид, дающий хорошие выходы (>80%) соответствующих спирта и кислоты [187].

Механизм реакции Канниццаро был предметом длительной дискуссии. Реакция обычно имеет второй порядок по альдегиду и первый порядок по основанию [182]; электроноакцепторные заместители повышают скорость реакции, в то время как электронодонорные заместители понижают ее [182]. Показано, что происходит внутримолекулярный перенос водорода; при проведении реакции в оксиде дейтерия не наблюдалось включения дейтерия в продукты [188]. Более того, когда в качестве субстрата был взят дейтеробензальдегид, продуктом реакции оказался дидейтеробензиловый спирт $C_6H_5CD_2OH$ [188]. По-видимому, перенос водорода является стадией, определяющей скорость процесса, поскольку в приведенной выше реакции наблюдался дейтериевый изотопный эффект (k_H/k_D), равный 1,8 [189].

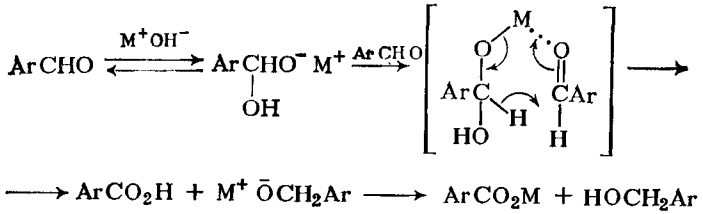


(88)

В небольшом числе случаев при использовании водного основания из реакционной смеси удавалось выделить сложные эфиры, особенно когда не применялись высокие температуры и избыток основания [190]. Реакция бензальдегида с этоксидом алюминия или натрием в ТГФ, приводящая к бензилбензоату $PhCH_2OCOPh$, известна как реакция Тищенко {уравнение (89)} [191]. Более поздние работы показали, однако, что существование сложноэфирного интермедиата в реакции Канниццаро маловероятно. Скорость реакции изменяется в зависимости от применяемого гидроксида металла [192], и в одном случае был выделен промежуточный комплекс, содержащий 2 моль альдегида на 1 моль гидроксида металла [193]. Поэтому механизм превращения можно представить как перенос водорода в циклическом шестичленном переходном состоянии [уравнение (90)].

$$PhCHO \xrightarrow[\text{бензол, 20 °C}]{(трет\text{-}BuO)_3Al} PhCH_2OCOPh \quad (89)$$

(75—90%)



$$\longrightarrow ArCO_2H + M^+\,\bar{O}CH_2Ar \longrightarrow ArCO_2M + HOCH_2Ar \quad (90)$$

Если связать щелочной металл в комплекс, прибавлением 18-краун-6, так что он не сможет больше выполнять координирующую роль, то выход спирта резко снижается [183]. Более того, если реакцию проводить с использованием твердого гидроксида и хлористого метилена, то она ингибируется добавкой катализатора межфазного переноса — бромида бензилтриэтиламмония [183]. Действующим основанием в органическом растворителе служит гидроксид четвертичного аммония, который не способен координироваться с альдегидом и тем самым обеспечивать гидридный перенос.

5.3.8. БЕНЗОИНОВАЯ КОНДЕНСАЦИЯ И РОДСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

Бензоиновая конденсация представляет собой [194] конденсацию 2 моль ароматического или гетероциклического альдегида в присутствии цианид-иона; она приводит к ароматическому α-гидроксикетону, часто называемому бензоином [194] (табл. 5.3.10). При использовании эквимольных количеств двух различных альдегидов можно получить смешанные бензоины, часто с очень хорошими выходами (табл. 5.3.11). Реакция обратима, и обработка

Таблица 5.3.10. „Симметричные" бензоины, продукты бензоиновой конденсации

$$RCHO \xrightarrow[EtOH]{KCN} RCH(OH)COR$$

R	Выход, %	Литература	R	Выход, %	Литература
Фенил	90	[194а]	2-Хлорфенил	40	[194е]
Нафтил-1	12	[194б]	4-Метоксифенил	44	[194ж]
Фенантрил-9	93	[194в]	2,5-Диметоксифенил	100	[194з]
Бифенилил-4	90	[194г]	Хинолил-2	90	[194и]
3,5-Диметилфенил	80	[194д]			

Таблица 5.3.11. «Несимметричные» бензоины, продукты бензоиновой конденсации

$$RCHO + R'CHO \xrightarrow[EtOH]{KCN} RCH(OH)COR'$$

R	R'	Выход, %	Литература
Фенил	4-Диметиламинофенил	86	[195а]
Фенил	4-Метоксифенил	45	[195б]
2-Хлорфенил	4-Метоксифенил	60	[195в]
2-Метоксифенил	4-Метоксифенил	77	[195г]
3-Хлорфенил	4-Диметиламинофенил	45	[195в]
Пиридил-3	4-Диметиламинофенил	92	[195д]

бензоина цианидом калия в присутствии второго альдегида также приводит к смешанному бензоину [уравнение (91)].

$$ArCHCOAr + Ar'CHO \xrightarrow{KCN} \underset{OH}{\overset{|}{ArCHCOAr'}} \qquad (91)$$

Механизм реакции в прошлом неоднократно обсуждался, однако проблема была решена лишь сравнительно недавно [195]. Механизм, первоначально предложенный Лэпуортом [196], основывался на данных о том, что образование цианогидрина протекает быстрее по сравнению с конденсацией и что реакция имеет первый порядок по цианиду и второй порядок по альдегиду [194] {уравнения (92)—(95)}. В качестве стадии, определяющей скорость реакции, рассматривалась стадия (94). Этот механизм соответствовал кинетике, а также объяснял, почему катализатором служат только ионы цианида (или ионы тиазолия) [197], так как хороший катализатор должен не только обладать нуклеофильной активностью [стадия (92)], но также катализировать перенос протона [стадия (93)] и быть в состоянии стабилизовать соседний отрицательный

заряд в активном альдегидном интермедиате (41). В 1954 г. Виберг усомнился в этом механизме после изучения реакции в дейтерированном растворителе, а также с использованием дейтеробензальдегида в недейтерированном растворителе. Механизм Лэпуорта указывает, что промежуточный карбанион должен обмениваться с растворителем быстрее, чем реагировать со второй молекулой бензальдегида, но Виберг нашел, что эти скорости приблизительно одинаковы. Более поздние данные [195], полученные при максимально тщательном изучении механизма, свидетельствуют, что представления Лэпуорта правильны. Кюбрих с сотр. [195] исследовали различные стадии механизма Лэпуорта одну за другой и вывели параметры реакции для каждой стадии с помощью комбинации спектроскопических и изотопных методов; растворителем служил чистый метанол. Результаты показали, что активный промежуточный анион (41) не является интермедиатом стационарного состояния, но накапливается в заметных количествах. Более того, стадии (93) и (94) не являются полностью скорость-определяющими. Выводы Виберга [198] базировались на данных, полученных при использовании частично дейтерированных смешанных водно-этанольных растворителей. Сейчас известно, что в этих условиях линейная экстраполяция к 100%-ному содержанию дейтерия может оказаться некорректной, что и привело к получению неправильных выводов.

$$PhCHO + CN^- \rightleftharpoons PhCH(CN)O^- \qquad (92)$$

$$PhCH(CN)O^- \rightleftharpoons Ph\bar{C}(CN)OH \qquad (93)$$

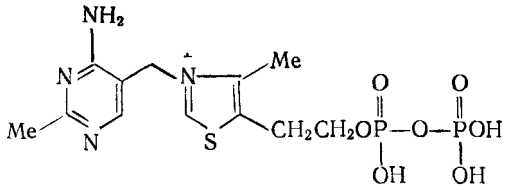
(41)

$$Ph\bar{C}(CN)OH + PhCHO \rightleftharpoons \underset{OH}{\overset{|}{PhC(CN)CHPh}}\ \underset{O^-}{\overset{|}{}} \qquad (94)$$

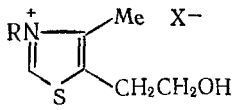
(41)

$$\underset{OH}{\overset{|}{PhC(CN)CHPh}}\ \underset{O^-}{\overset{|}{}} \xrightleftharpoons{\text{быстро}} \underset{OH}{\overset{|}{PhCOCHPh}} + CN^- \qquad (95)$$

Бензоиновая конденсация вызвала интерес биохимиков как модель некоторых реакций образования углерод-углеродных связей, катализатором которых служит тиазолиевая часть молекулы тиаминпирофосфата (42) [199]. Этот кофермент катализирует большое число важных реакций, в том числе декарбоксилирование пировиноградной кислоты в ацетальдегид и превращение пировиноградной кислоты в ацетоин. Общим свойством этих реакций является то, что они включают образование ацил-аниона RCO^- или его стабилизованного эквивалента. Такая аналогия привела некоторых исследователей к попыткам испытать действие ионов тиазолия (43)—(45) в качестве катализаторов бензоиновой конденсации {схема (96)} [197].

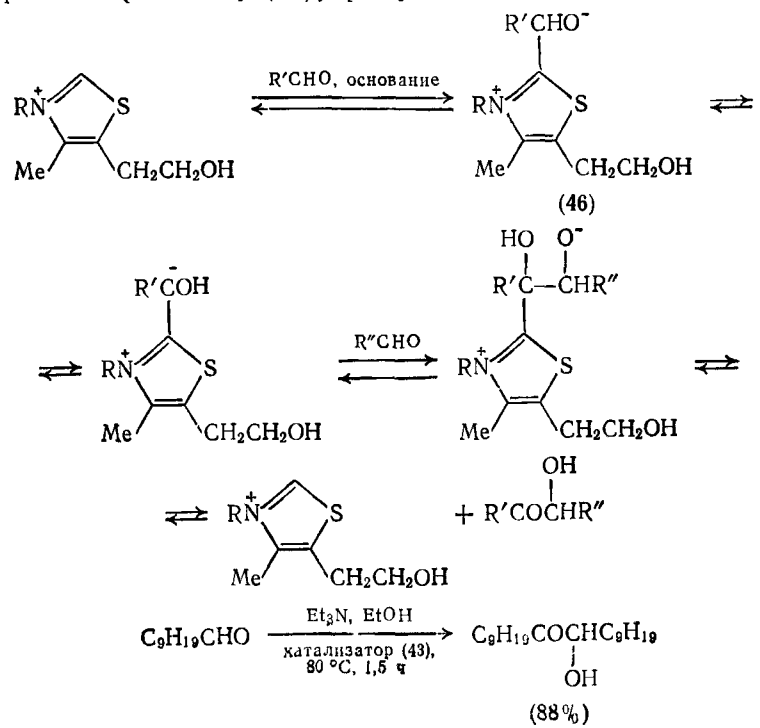


(42)



(43) R = CH_2Ph, X = Cl
(44) R = Et, X = Br
(45) R = Me, X = I

Подобно цианиду, цвиттерион, образующийся при реакции тиазолиевых солей с основанием, обладает нуклеофильными свойствами и реагирует с карбонильной группой альдегидов. Получающийся интермедиат может претерпевать катализируемый основанием перенос протона и давать карбанион, стабилизованный тиазолиевым кольцом. И действительно, использование в качестве катализаторов ионов тиазолия (43) расширяет возможности реакции и позволяет превращать алифатические альдегиды в α-гидроксикетоны с высокими выходами {уравнение (97)} [200]. Механизм действия этих тиазолиевых катализаторов аналогичен действию цианида. Изредка интермедиат (46) удается выделить после протонирования {см. схему (96)} [199].



(46)

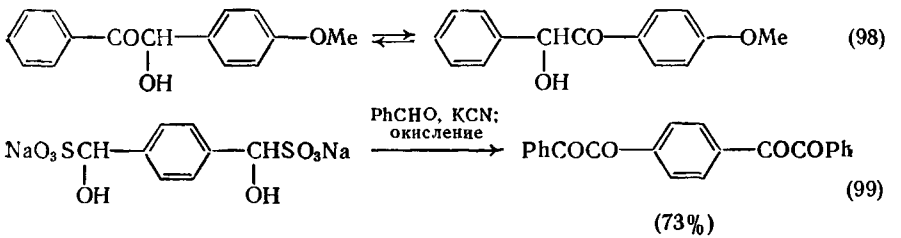
(96)

(97)

(88%)

До недавнего времени бензоиновую конденсацию всегда проводили в водном спирте в качестве растворителя и с цианидом в качестве катализатора при нагревании в течение 1—3 ч. Применение вместо цианида иона тиазолия (44) позволило осуществлять конденсацию ароматических и гетероароматических альдегидов при комнатной температуре [200]. Кроме того, реакцию можно проводить в воде или бензоле, если использовать катализатор межфазного переноса, такой как бромид N-лаурилтиазолия [201—203], или же если прибавить краун-эфир для образования комплекса с цианидом калия [204]. Дальнейшим усовершенствованием является применение диполярного апротонного растворителя, причем наилучшие результаты дает смесь ДМФ и ДМСО [205]. Альдегиды, которые обычно в водном спирте дают низкие выходы бензоинов, в ДМФ — ДМСО образуют бензоины с хорошими выходами, особенно если в качестве основания используется цианид тетрабутиламмония [201, 202, 205]. В этих условиях цианид-ион не сольватирован и становится более нуклеофильным и основным; реакции часто завершаются за несколько часов при комнатной температуре.

Многие замещенные бензальдегиды, обычно содержащие электронодонорные заместители, не вступают в бензоиновую конденсацию, вероятно потому, что не образуется активный промежуточный анион [194]. Однако они часто претерпевают смешанные конденсации с другими альдегидами, и эта реакция имеет препаративное значение [206]. Например, 4-диметиламинобензальдегид, не участвующий в простой бензоиновой конденсации, реагирует с бензальдегидом, давая 4-диметиламинобензоин (86%, см. табл. 5.3.11). Теоретически должны получаться два «симметричных» и два «несимметричных» бензоина; на практике выделен только один «несимметричный» бензоин, поскольку в условиях реакции два «несимметричных» изомера находятся в равновесии и дают более устойчивый продукт, в котором карбонильная группа присоединена к фенильному ядру, содержащему более электронодонорный заместитель {уравнение (98)} [194]. Смешанную бензоиновую конденсацию можно также проводить, используя аддукт одного из альдегидов с бисульфитом натрия {схема (99)} [207].



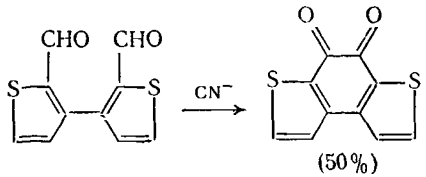
(98)

(99)

(73%)

Продукты бензоиновой конденсации довольно часто неустойчивы в присутствии кислорода, поэтому во многих случаях были получены α-дикетоны [206, 208]. Это особенно характерно для

внутримолекулярных конденсаций, поскольку первоначальный продукт — *о*-хинол — легко окисляется в хинон {уравнение (100)} [209].



(50%) (100)

Хотя смешанная бензоиновая конденсация, которую можно представить как генерирование «замаскированного» ацильного карбаниона и его последующую реакцию со вторым карбонильным компонентом, известна более 50 лет, кажется удивительным, что ее синтетические возможности реализованы лишь недавно [210]. Так, было найдено, что «замаскированный» ацильный карбанион **(41)** [уравнение (93)], генерируемый из альдегида по реакции с цианидом или солями тиазолия в присутствии основания, присоединяется ко множеству различных соединений, не являющихся альдегидами, если использовать диполярные апротонные растворители типа ДМФ. Конденсация Михаэля с α,β-непредельными соединениями идет с прекрасными выходами (табл. 5.3.12) [210].

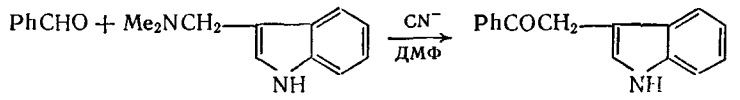
Таблица 5.3.12. 1,4-Дикетоны, 4-оксонитрилы и эфиры 4-оксокарбоновых кислот из альдегидов и ненасыщенных кетонов, нитрилов и сложных эфиров [210]

$$RCHO + R'CH{=}CR''X \xrightarrow[ДМФ]{\text{катализатор}} RCOCHR'CHR''X$$

R	R′	R″	X	Катализатор	Выход, %
Ph	H	H	COMe *	CN^-	82
Ph	Ph	H	COPh	CN^-	93
Ph	H	H	$COCH{=}CH_2$	CN^-	55 **
4-ClC_6H_4	H	H	COMe *	CN^-	98
4-$MeOC_6H_4$	H	H	COMe *	(44)	42 ***
$C_{10}H_7$-1	H	H	COPh *	(44)	79
Пиридил-2	Ph	H	COPh	CN^-	91
Ph	H	H	CN	CN^-	80
Ph	H	Me	CN	CN^-	73
Ph	Ph	H	CN	CN^-	80
Ph	H	H	CO_2Et	CN^-	55
Ph	Me	H	CO_2Bu-*трет*	CN^-	52
4-ClC_6H_4	Ph	H	CO_2Bu-*трет*	CN^-	60
Тиенил-2	Me	H	CO_2Et	CN^-	54

* Те же продукты с выходами 45–65% можно получить, используя в качестве предшественника $Me_2N(CH_2)_2COR$.
** Продуктом реакции был $PhCO(CH_2)_2CO(CH_2)_2COPh$.
*** Растворителем служил EtOH.

Поскольку образование бензоина обратимо и предшествует конденсации Михаэля, применение бензоина вместо альдегида в качестве исходного соединения приводит к идентичным продуктам. В общем случае цианид-ион является наилучшим катализатором для присоединения ароматических альдегидов к α,β-непредельным карбонильным соединениям, тогда как ионы тиазолия предпочтительнее для алифатических или *орто*-замещенных ароматических альдегидов. Примеры в уравнении (101) и в табл. 5.3.12 и 5.3.13 иллюстрируют разнообразие субстратов и синтетические возможности реакции [210]. Этот новый подход важен с двух точек зрения: во-первых, продукты реакции, 1,4-дикетоны, 4-оксонитрилы и 4-оксоэфиры, служат исходным материалом для синтеза многочисленных гетероциклических соединений; во-вторых, в процессе реакции генерируется защищенный карбонильный анион, который ацилирует субстрат, и одновременно в тех же условиях происходит удаление защиты [210].



(52%) (101)

Недавно метод был применен для проведения смешанной бензоиновой конденсации с образованием смеси «несимметричных» бензоинов (см. табл. 5.3.13) [211]. Хотя такой способ и не всегда пригоден для синтеза α-гидроксикетонов, поскольку относительное количество образующихся изомеров непредсказуемо, он служит превосходным методом получения «несимметричных» α-дикетонов из смеси ароматического и алифатического альдегида путем последующего окисления смеси α-гидроксикетонов оксидом висмута (см. табл. 5.3.13) [211].

Таблица 5.3.13. 1,2-Дикетоны из смесей ароматических и алифатических альдегидов [211]

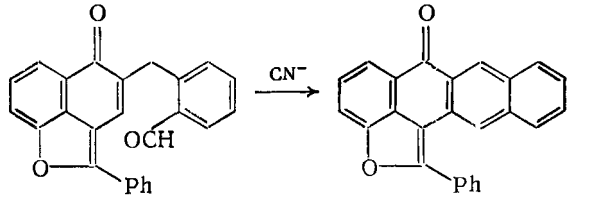
$$\begin{matrix} ArCHO \\ + \\ RCHO \end{matrix} \xrightarrow[\text{кипячение, 14–16 ч}]{Et_3N,\ EtOH,\ (45)} \underset{(A)}{ArC(O)CH(OH)R} + \underset{(B)}{ArCH(OH)C(O)R} \xrightarrow[EtO(CH_2)_2OH,\ AcOH,\ 105\ ^\circ C,\ 1–2\ ч]{Bi_2O_3} ArCOCOR$$

Ar	R	Выход (A) + (B), %	Соотношение (A) : (B)	Выход ArCOCOR, %
C_6H_5	Me_2CH	56	35 : 65	75
C_6H_5	$C_3H_7CH(Me)$	61	40 : 60	94
2-ClC_6H_4	Me_2CH	81	100 : 0	85
2-ClC_6H_4	$C_3H_7CH(Me)$	85	100 : 0	91
2-ClC_6H_4	Me	52	0 : 100	72
4-ClC_6H_4	Me_2CH	75	45 : 55	78
Фурил-2	Me_2CH	88	95 : 5	77

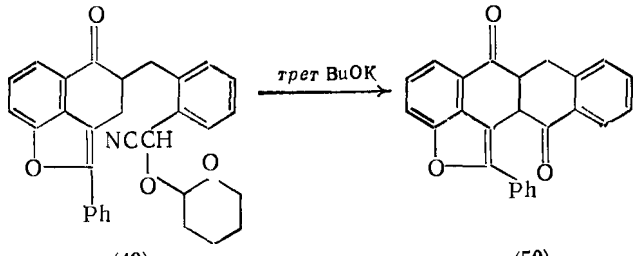
Важность эквивалентов карбонил-анионов, действие которых приводит к нуклеофильному ацилированию, была осознана только недавно [212]. Несколько групп исследователей показали, что

бензоиновая конденсация попадает в эту категорию реакций, и провели генерацию эквивалента карбонил-аниона путем защиты цианогидрина с последующим депротонированием. Бартон с сотр. [213] использовали этот подход при моделировании синтеза важного антибиотика тетрациклина. Желаемое превращение (47)→(50) не удается провести по реакции альдегида (47) с цианид-ионом, поскольку происходит дегидратация с образованием (48) [уравнение (102)]. Однако если превратить альдегид в цианогидрин и защитить его превращением в тетрагидропираниловый эфир (49), то требуемый дикетон (50) можно получить обработкой *трет*-бутоксидом калия [уравнение (103)]. Тетрагидропираниловый эфир цианогидрина ацетальдегида в аналогичных условиях не алкилируется; для стабилизации карбанионного интермедиата необходима арильная группа [213].

Сторк и Мальдонадо [214] обнаружили, что образующиеся при взаимодействии цианогидринов с этилвиниловым эфиром аддукты

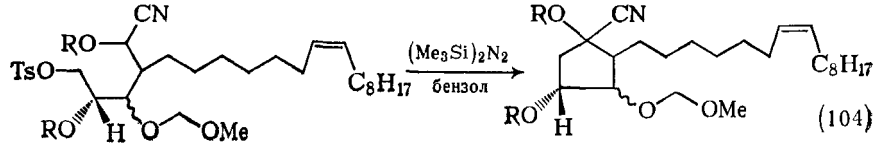


(102)



(103)

при действии диизопропиламида лития или гексаметилдисилазана легко депротонируются. Алкилирование различными алкилгалогенидами и последующий гидролиз приводят далее к кетонам [214]. Внутримолекулярное алкилирование защищенного аниона цианогидрина было использовано в качестве ключевой стадии синтеза хирального простагландина {уравнение (104)} [215].



(104)

R= CH(Me)OEt (85%)

Приведенные выше примеры свидетельствуют о том, что, хотя бензоиновая конденсация и родственные реакции находили ограниченное синтетическое применение в течение целого столетия, сейчас их следует рассматривать как один общий класс реакций замаскированных ацильных карбанионов. Прогресс в этой области за последние несколько лет оказался возможным благодаря исследованиям, направленным на понимание детального механизма конденсации; он демонстрирует важность изучения механизмов реакций для синтетической органической химии [195, 210].

5.3.9. ДЕКАРБОНИЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

Декарбонилирование альдегидов до углеводородов легко протекает в присутствии переходных металлов, действующих как катализаторы [216]. Процесс, по-видимому, идет как обращение реакций карбонилирования, причем первой стадией является координация альдегида с металлом и образование связи ацил—металл [схема (105)]. Важной последующей стадией служит перегруппировка комплекса ацил-металл в комплекс арил- или алкил-металл с расщеплением углерод-углеродной связи; при этом моноксид углерода остается координированным с металлом, но легко удаляется при нагревании в отсутствие избытка моноксида углерода [схема (105)].

$$RCHO \xrightarrow{M} RCO{-}M{-}H \longrightarrow R{-}\overset{\displaystyle CO}{\underset{|}{M}}{-}H \longrightarrow RH + M + CO \qquad (105)$$

Декарбонилирование ароматических альдегидов до углеводородов легко протекает при использовании в качестве катализатора палладия на активированном угле (табл. 5.3.14), однако этот метод непригоден для низкокипящих алифатических альдегидов, которые дают смеси алкана и алкена [217]. Неясно, почему 2-нафтальдегид в этих условиях оказывается настолько нереакционноспособным, однако реакция проходит в присутствии катализаторов на основе комплексов родия (см. табл. 5.3.14) [218]. Последние катализаторы эффективны также для других ароматических альдегидов при высоких температурах, но с алифатическими альдегидами протекают побочные реакции, такие как альдольная конденсация [218].

Декарбонилирование можно провести также в очень мягких условиях при использовании стехиометрического количества комплекса родия $RhCl(PPh_3)_3$, который растворим в бензоле или метиленхлориде. Гомогенная реакция в случае первичных алифатических альдегидов идет при комнатной температуре, но ароматические и вторичные альдегиды требуют обычно нагревания при 80—100 °C в течение нескольких часов [219]. При нагревании до очень высоких температур родиевый комплекс превращается в димерное соединение $(Ph_3P)_2RhCl_2Rh(PPh_3)_2$, которое останавливает

Таблица 5.3.14. Каталитическое декарбонилирование ароматических альдегидов

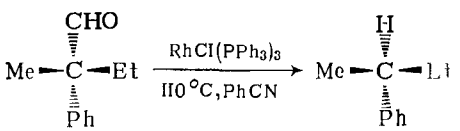
$ArCHO \longrightarrow ArH$

Ar	Катализатор	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	Литература
Ph	5% Pd/C	179	1,0	78	[217]
4-MeC_6H_4	5% Pd/C	179	0,5	88	[217]
2-$MeOC_6H_4$	5% Pd/C	243	1,0	94	[217]
3-$NO_2C_6H_4$	5% Pd/C	205	1,75	86	[217]
4-$NO_2C_6H_4$	5% Pd/C	205	0,5	79	[217]
4-ClC_6H_4	$RhCl(CO)(PPh_3)_2$	220	9,0	77	[218]
2-HOC_6H_4	5% Pd/C	210	8,5	80	[218]
Пиридил-2	5% Pd/C	180	1,0	68	[217]
Нафтил-1	5% Pd/C	220	0,5	80	[217]
Нафтил-1	$RhCl(PPh_3)_3$	—	2	88	[219]
Нафтил-2	5% Pd/C	250	0,5	0	[217]
Нафтил-2	$RhCl(PPh_3)_3$	—	2,5	77	[219]
Антрил-9	5% Pd/C	240	0,5	84	[217]

декарбонилирование; если же в качестве растворителей используются нитрилы, то комплекс $RhCl(PPh_3)_3$ сольватируется и разложения не происходит [219].

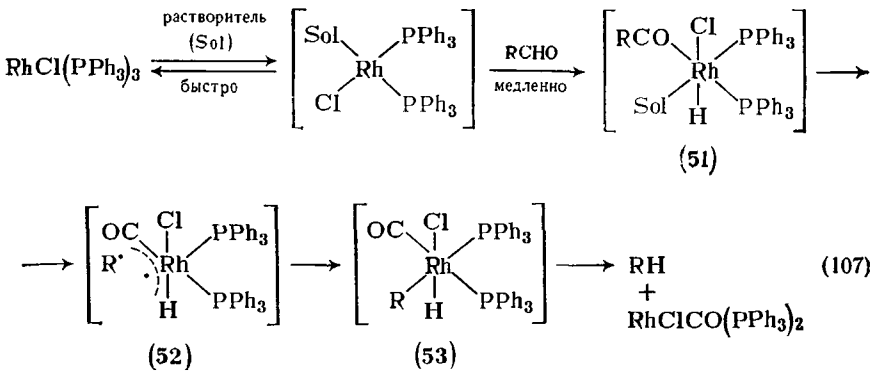
Полезное применение декарбонилирования альдегидов состоит в удалении примеси 4-карбоксибензальдегида в процессе очистки терефталевой кислоты, исходного вещества для синтеза полиэфиров [220]. Терефталевую кислоту получают окислением *п*-ксилола, которое дает в качестве нежелательного побочного продукта 4-карбоксибензальдегид, трудно отделяемый от желаемого продукта. Однако после декарбонилирования над палладием примесь превращается в бензойную кислоту, которую гораздо легче удалить из терефталевой кислоты [220].

Стехиометрическое декарбонилирование под действием трис-(трифенилфосфин)родийхлорида является внутримолекулярной и стереоселективной реакцией. Так, декарбонилирование дейтероальдегидов приводит к 95% сохранению дейтерия, а (R)-(—)-2-метил-2-фенилбутиральдегид дал (*S*)-(+)-2-фенилбутан 81% оптической чистоты с сохранением конфигурации {уравнение (106)} [221]. Эти результаты согласуются с механизмом, по-



(106)

казанным на схеме (107), где первая стадия представляет собой атаку растворителя с отщеплением трифенилфосфина. За ней следует нуклеофильная атака d^8-комплекса на альдегид с одновременным переносом водорода и образованием ацильного комплекса (51). На этой стадии происходит окисление родия (I) в родий (III), что, вероятно, и определяет скорость реакции. При перегруппировке ацилродиевого комплекса с декарбонилированием высокую специфичность приписывают образованию радикальной пары (52), которая может диспропорционироваться в продукт или давать алкилродиевое производное (53). Последнее вещество при восстановительном элиминировании дает продукт [см. схему (107)]. В соответствии со схемой, чем более электрофильными свойствами обладает альдегид и чем более нуклеофильным является родиевый комплекс, тем быстрее протекает декарбонилирование.



(107)

5.3.10. ФОТОХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ

В ультрафиолетовых спектрах альдегидов и кетонов содержится слабая полоса поглощения при 280—300 нм, соответствующая «запрещенному» $n \rightarrow \pi^*$-переходу, т. е. перемещению несвязанного электрона, локализованного на кислороде, на свободную π^*-орбиталь. Возникающее распределение электронов означает, что n,π^*-возбужденные состояния напоминают алкоксирадикалы, поскольку имеют достаточно электрофильный кислород и нуклеофильные карбонильные атомы углерода. В ароматических и α,β-непредельных альдегидах значительно сильнее выражен $\pi \rightarrow \pi^*$-переход, обладающий сходной энергией, так что эти соединения могут вступать в реакции как в n,π^*-, так и в π,π^*-состоянии; последнее характеризуется меньшей электрофильностью атомов кислорода, что понижает его способность отщеплять атом водорода от субстрата.

Алифатические альдегиды нормально вступают в реакции в n,π^*-синглетном состоянии. Однако для многих ароматических альдегидов перед реакцией с субстратом происходит конверсия n,π^*-синглетного в более долгоживущее триплетное состояние; полициклические ароматические альдегиды могут реагировать и в синглетном состоянии. Значение этих факторов для реакционной

способности будет обсуждаться ниже в связи с реакциями циклоприсоединения.

Ароматические альдегиды, имеющие низшие n,π^*-возбужденные состояния, при облучении в растворе пропанола-2 претерпевают фотовосстановление в пинаконы подобно другим карбонильным соединениям. Например, бензальдегид дает смесь (±)- и *мезо*-1,2-дифенилэтандиолов-1,2 в соотношении 1 : 1 {уравнение (108)} [222]. Ароматические альдегиды с низшими π,π^*-возбужденными состояниями (например, 1-нафтальдегид) в растворе пропанола-2 фотоустойчивы.

$$PhCHO \xrightarrow[\text{изо-PrOH}]{h\nu} PhCH(OH)CH(OH)Ph \qquad (108)$$

Облучение бензальдегидов в отсутствие кислорода и хороших доноров водорода дает в качестве главных продуктов бензоины. Механизм, показанный на схеме (109), установлен в результате исследования [223] поляризованного спектра ЯМР (химически индуцированной динамической поляризации ядер, ХИДПЯ-эффекта [224]) в процессе фотолиза замещенных бензальдегидов. Эта методика позволяет обнаружить множественность промежуточных радикалов и связать ее с механизмом образования конечных продуктов. Возбужденное триплетное состояние альдегида отщепляет водород от второй молекулы альдегида с образованием сближенной пары радикалов, которая взаимодействует внутри «клетки» растворителя и дает бензоин. Выход радикалов из «клетки» приводит к появлению радикальных частиц, которые также способны отщеплять водород от альдегида, но не приводят к образованию бензоинов. Поляризация, наблюдаемая в исходном альдегиде, является результатом вырожденной реакции с гидроксибензильными радикалами [схема (109)].

$$\begin{array}{l} {}^3ArCHO + ArCHO \longrightarrow [Ar\dot{C}HOH,\ Ar\dot{C}O] \rightleftharpoons ArCH(OH)COAr \\ \qquad\qquad\qquad\qquad \downarrow \\ ArCHO + Ar\dot{C}HOH \xleftarrow{ArCHO} Ar\dot{C}HOH + Ar\dot{C}O \end{array} \qquad (109)$$

Ароильные радикальные интермедиаты участвуют также в фотоокислении ароматических альдегидов [225], которое протекает по механизму, показанному в уравнениях (110)—(112) [226]. Продуктом является перкислота, которую во многих случаях удается выделить. Например, фотоокисление метилового эфира 4-формилбензойной кислоты дает устойчивую перкислоту (54) {уравнение (113)} [227].

$$ArCHO \xrightarrow{h\nu} Ar\dot{C}O + Ar\dot{C}HOH \qquad (110)$$

$$Ar\dot{C}O + O_2 \longrightarrow ArCO{-}OO\bullet \qquad (111)$$

$$ArCO{-}OO\bullet + ArCHO \longrightarrow ArCOOOH + Ar\dot{C}O \qquad (112)$$

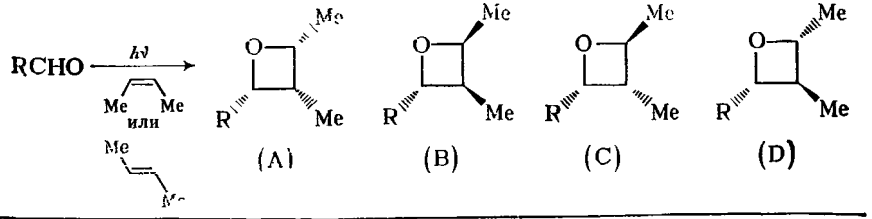
$$HCO{-}C_6H_4{-}CO_2Me \xrightarrow[O_2]{h\nu} MeO_2C{-}C_6H_4{-}CO_3H \qquad (113)$$

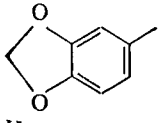
(54) (84%)

Реакции фотоциклоприсоединения ароматических альдегидов во многих отношениях очень сходны с аналогичными реакциями ароматических кетонов. В общем случае большинство альдегидов и кетонов претерпевают фотоциклоприсоединение к олефинам, давая хорошие выходы оксетанов [228]. Эта реакция, известная как реакция Патерно — Бюхи, более детально обсуждается в разд. 4.4.4.3. Алифатические альдегиды высокоспецифически реагируют с *цис*- или *транс*-бутеном-2 (табл. 5.3.15); главные оксетановые изомеры сохраняют геометрию исходного олефина [229]. Это означает, что реакция протекает через короткоживущее синглетное n,π^*-состояние альдегида. Напротив, облучение бензальдегида в присутствии *цис*- или *транс*-бутена-2 в каждом случае приводит к одной и той же смеси всех четырех изомерных оксетанов. Соотношение изомеров определяется исключительно устойчивостью различных конформаций промежуточного бирадикала ($Ar\dot{C}HOCHMe\dot{C}HMe$), образующегося перед циклизацией. В реакцию в этом случае вступает более долгоживущее триплетное n,π^*-состояние [229].

Таблица 5.3.15. Фотоприсоединение альдегидов к цис- и транс-бутену-2[229]

В каждом случае изображен только один энантиомер

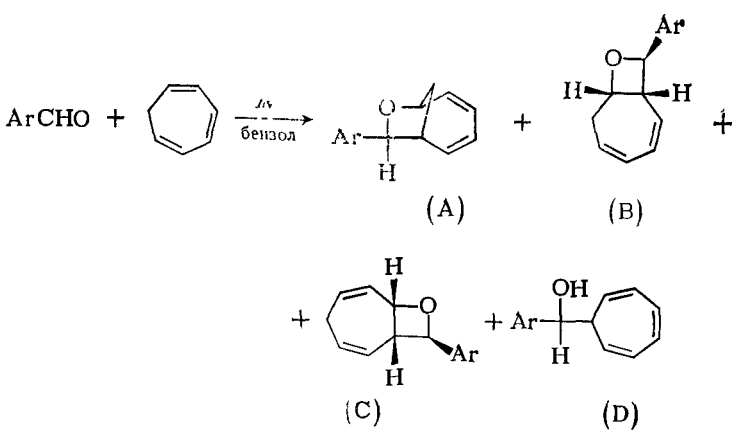


R		Содержание, %			
		(A)	(B)	(C)	(D)
Me	*цис*-	48	40	*	11
	транс-	4,6	42	*	53
Ph	*цис*- или *транс*-	32	5	19	44
4-$MeOC_6H_4$	*цис*- или *транс*-	28	5	17	50
	*цис*-	41	23	11	25
	транс-	14	4	30	52
Нафтил-2	*цис*-	42	38	3	17
	транс-	3	3	36	58

* При R=Me оксетаны B и C идентичны.

Однако фотоциклизация 2-нафтальдегида высокоселективна (см. табл. 5.3.15), и показано, что в ней участвует синглетное состояние; это весьма необычно для ароматических карбонильных соединений, поскольку синглет-триплетные переходы, как правило, протекают с высокой эффективностью. Большая избирательность реакций синглетного состояния может быть объяснена согласованным $_{\pi}2_s + _{\pi}2_s$-циклоприсоединением, которое в соответствии с правилами Вудворда — Гофмана является фотохимически разрешенным [230]. Другой возможностью может быть участие короткоживущего бирадикального интермедиата. В реакциях триплетного состояния в силу большей продолжительности жизни триплетного бирадикала возможно вращение вокруг связи перед замыканием цикла, что приводит к потере селективности.

Интересной реакцией циклоприсоединения полициклических ароматических альдегидов, которая также исходит из возбужденного n,π^*-синглетного состояния, является фотоприсоединение к циклогептатриену [231]. Все главные продукты [схема (114)] образуются стереоспецифически; не удается обнаружить даже следов стереоизомеров. Образование главного аддукта служит, по-видимому, первым примером согласованного $_{\pi}6_s + _{\pi}2_s$-фотоциклоприсоединения к небензоидной 6π-электронной системе.

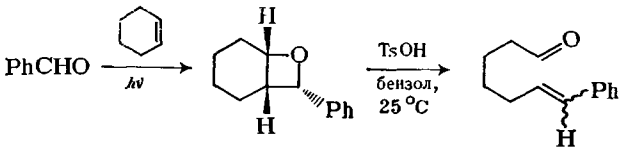


(114)

Ar = пиренил-1	A(44%)	+ B(16%)	+ C(16%)	+ D(18%)
Ar = нафтил-2	A(25%)	+ B(25%)	+ C(21%)	+ D(21%)

Реакции фотоциклоприсоединения ароматических альдегидов к олефинам важны в синтетическом отношении, поскольку продукты часто можно расщепить с образованием другого карбонильного соединения и олефина; схема реакции в этом случае аналогична метатезису олефинов. Особенно полезной реакцией является

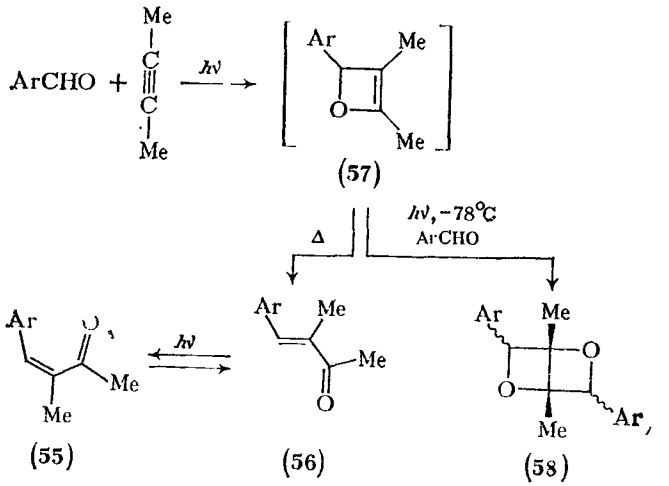
фотоциклоприсоединение бензальдегида к циклогексену, которое после расщепления дает 7-фенилгептен-6-аль {схема (115)} [232].



(115)

(94%)(*цис*:*транс* = 0,4 : 1)

Фотоприсоединение ароматических альдегидов к ацетиленам является общей реакцией, дающей умеренные выходы α,β-ненасыщенных кетонов [уравнение (116)]. При облучении бензальдегида в присутствии бутина-2 при комнатной температуре продукт (43%) представляет собой смесь (*Z*)- и (*E*)-изомеров (55) и (56) в соотношении 2 : 1 [233]. Однако при облучении при —78 °C с последующим нагреванием до комнатной температуры был получен только (*E*)-изомер, а последующее облучение при комнатной температуре дало (*Z*)-изомер. Наиболее вероятное объяснение этого факта состоит в том, что первоначально образуется промежуточный оксетен (57) [схема (116)]; он устойчив при —78 °C и может быть обнаружен спектроскопически, но при нагревании он перегруппировывается в (*E*)-изомер (56). Фотоизомеризация двойной связи при комнатной температуре дает (*Z*)-изомер (55). Оксетен (57) можно обнаружить также при облучении при —78 °C в присутствии альдегида, так как в этом случае образуется новая 2,5-диокса[2.2.0]гексановая циклическая система (58) [223]. Однако в случае фотоприсоединения бензальдегида к гексину-1 кажется более вероятным, что продукты возникают за счет присоединения к ацетилену бензоильных радикалов {схема (117)} [234].



(116)

$$PhCHO \xrightarrow[C_4H_9C\equiv CH]{h\nu} PhCOCH{=}CHC_4H_9 \xrightarrow[PhCHO]{h\nu} PhCOCH_2CHC_4H_9 \quad (117)$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad COPh$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad (57\,\%)$$

Фотохимия α-арилальдегидов, особенно α,α-дизамещенных фенилацетальдегидов, сводится к процессу декарбонилирования, при котором образуются углеводороды (59) и (60) (табл.5.3.16) [235]. Реакция, вероятно, протекает через возбужденное синглетное состояние, поскольку триплетные сенсибилизаторы и гасители неэффективны. В опытах с дейтериевой меткой показано, что перенос водорода с образованием продукта (59) происходит внутримолекулярно, однако продукт (60) возникает в результате сочетания радикалов. Хотя при фотолизе α,α-диметилфенилацетальдегида был обнаружен эффект ХИДПЯ, соответствующий декарбонилированию в кумол, было показано, что синглетная «заключенная в клетку» пара радикалов не может дать кумол (59, Ar = Ph); спектр ХИДПЯ можно объяснить только в предположении, что некоторое количество кумола образуется, как и димерный продукт (60), из триплетной радикальной пары [236]. Вывод должен быть таким, что кумол образуется двумя способами: главной является реакция согласованного декарбонилирования, и в меньшей степени протекает радикальный процесс, который и дает эффект ХИДПЯ. Это исследование показывает, что само по себе обнаружение ХИДПЯ-эффекта еще не обязательно доказывает полностью радикальный механизм превращения [236]. Усиление интенсивности эмиссии за счет ХИДПЯ может в 1000 раз превышать интенсивность сигналов в обычном спектре ЯМР, поэтому ХИДПЯ-эффект может быть обусловлен даже минорными продуктами или реакциями.

Таблица 5.3.16. Фотохимическое декарбонилирование α-арилальдегидов [235, 236]

$$ArCMe_2CXO \xrightarrow[\text{(согласованное)}]{\text{главное направление}} ArCMe_2X + CO \quad (59)$$
$$\Big| \xrightarrow{\text{минорный путь}} [Ar\dot{C}Me_2 + \dot{C}XO] \longrightarrow ArCMe_2CMe_2Ar \quad (60)$$

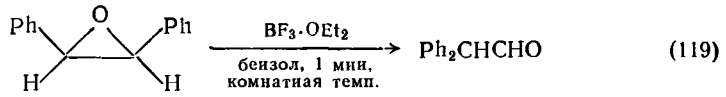
Ar	X	Выход, % (59)	Выход, % (60)	Ar	X	Выход, % (59)	Выход, % (60)
C_6H_5	H	75	24	3-$MeOC_6H_4$	H	61	19
C_6H_5	D	91	9	4-BrC_6H_4	H	71	2
4-MeC_6H_4	H	72	1	Нафтил-1	H	100	—
3-MeC_6H_4	H	81	10				

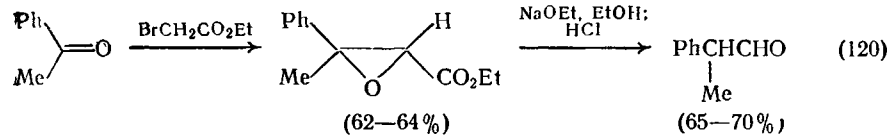
5.3.11. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АЛЬДЕГИДЫ

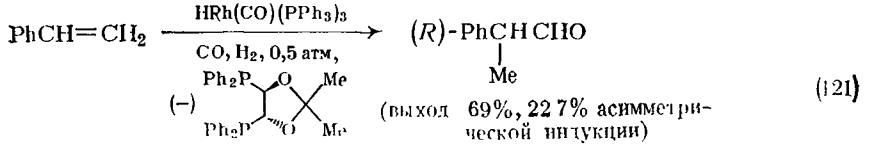
5.3.11.1. Аралкилальдегиды ArCRR′CHO

Химия аралкилальдегидов, таких как фенилацетальдегид, мало отличается от ожидаемой для альдегидов с достаточно кислыми метиленовыми или метиновыми группами, за исключением методов синтеза и фотохимии (см. разд. 5.3.10). Лучшим способом получения фенилацетальдегида служит окисление стирола нитратом таллия(III) [237] {уравнение (118)}, но этот метод, к сожалению, не применим для других аралкилальдегидов типа ArCHRCHO, однако окисление 1,1-дизамещенных олефинов хромилхлоридом дает хорошие выходы таких альдегидов [238]. Наиболее общий метод синтеза, особенно для дизамещенных аралкилальдегидов, состоит в катализируемой кислотами перегруппировке эпоксидов {уравнение (119)} [239] или катализируемом кислотами декарбоксилировании эпоксикислот {схема (120)} [240]. При синтезе оптически активных аралкилальдегидов гидроформилирование олефинов в присутствии оптически активного катализатора дало в ряде случаев до 23% асимметрической индукции [уравнение (121)], особенно при использовании низких температур и давления [241].

$$PhCH{=}CH_2 \xrightarrow[2\%\,HNO_3]{Tl(NO_3)_3} PhCH_2CHO \quad (118)$$
$$(85\%)$$







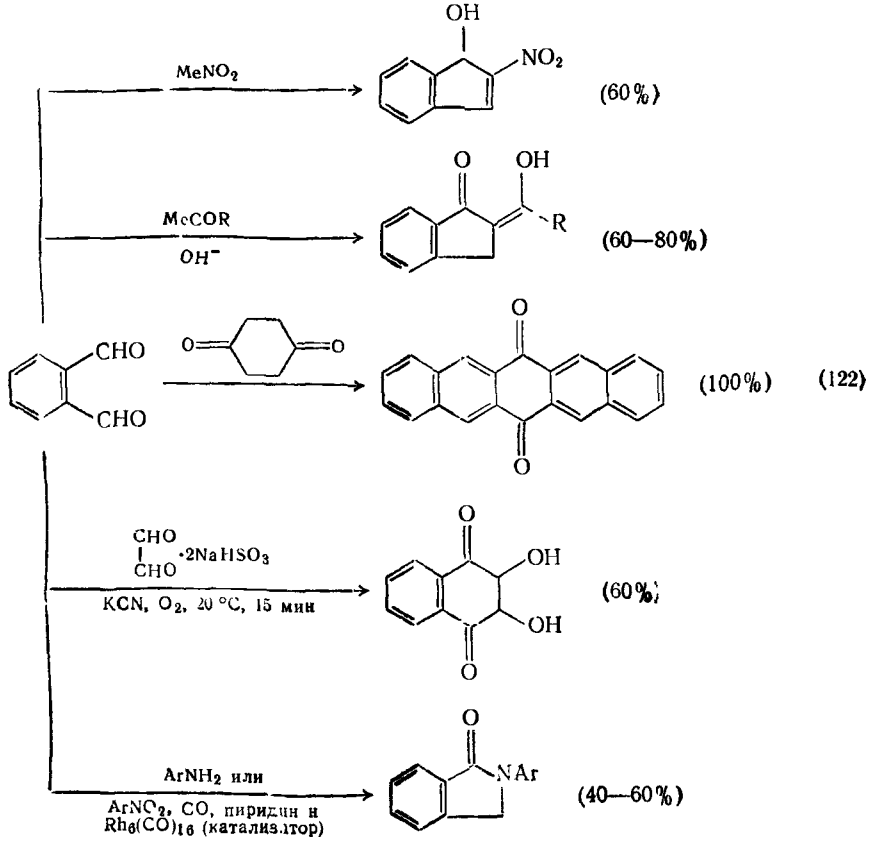
Простейший аралкилальдегид, фенилацетальдегид, т. пл. 33—34 °C, т. кип. 195 °C, обычно получают в виде трудно кристаллизующегося бесцветного масла, которое полимеризуется при стоянии при комнатной температуре. Его главным потребителем служит парфюмерная промышленность, поскольку он обладает запахом, напоминающим запах сирени или гиацинта. Его химические свойства аналогичны свойствам алифатических альдегидов (см. гл. 5.1).

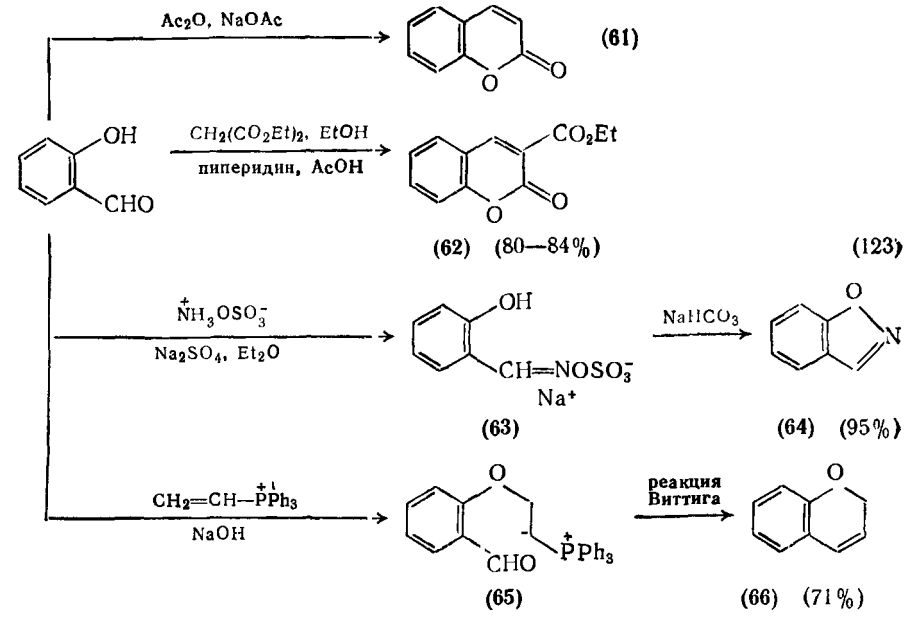
5.3.11.2. Ароматические диальдегиды

Ароматические диальдегиды можно синтезировать многими способами, описанными в разд. 5.3.2 для моноальдегидов; наиболее важный специфический путь состоит в окислении полициклических ароматических соединений (см. разд. 5.3.2.14). Химия простейших ароматических диальдегидов (1,2-, 1,3- и 1,4-диформилбензолы; тривиальные названия *орто-*, *изо-* и терефталевый альдегид) вполне обычна, за исключением легкости, с которой *орто*-изомер претерпевает циклизации. Это свойство широко используется в синтезе карбоциклических и гетероциклических соединений путем катализируемых основаниями конденсаций [242, 243] и бензоиновой конденсации [244] с *о*-фталевым альдегидом, а также за счет реакций с аминопроизводными [245] {схема (122)}.

5.3.11.3. *о*-Гидроксибензальдегиды

Простейший член ряда, салициловый альдегид, является бесцветной маслянистой жидкостью с запахом, напоминающим запах горького миндаля, т. кип. 197 °С; растворим в горячей воде.





о-Гидроксибензальдегиды вступают в большинство обычных альдегидных реакций; главное отличие возникает за счет вторичных реакций, ведущих к циклизации. Примеры таких процессов, которые важны для синтеза кислородсодержащих гетероциклов, приведены на схеме (123). Конденсации Перкина и Кневенагеля дают производные кумарина (**61**) [131] и (**62**) [246], тогда как циклизация оксимсульфоната (**63**) представляет собой прекрасный переход к системе бензизоксазола (**64**) [247]. При реакции фенолят-аниона салицилового альдегида с солью винилфосфония образуется илид (**65**), который после внутримолекулярной конденсации Виттига с альдегидной группой дает хромен (**66**) [248].

ЛИТЕРАТУРА

1. *J. H. S. Green and D. J. Harrison*, Spectrochim. Acta, 1976, 32A, 1265.
1a. «Handbook of Chemistry and Physics», ed. R. C. Weast, Chemical Rubber Company, Cleveland, 51st edition, 1976; «Handbook of Tables for Organic Compound Identification», ed Z. Rappoport, Chemical Rubber Company, Cleveland, 3rd edition, 1967.
2. *R. E. Klinck and J. B. Stothers*, Canad. J. Chem., 1962, 40, 1071.
3. *G. J. Karabatsos and F. M. Vane*, J. Amer Chem. Soc., 1963, 85, 3886
4. *T. Nishimura*, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 713
5. *S. V. Lieberman and R. Connor*, Org. Synth. Coll. Vol 2, 1943, 441 (*С. Либерман, Р. Коннор*, в сб. Синт. орг. преп., т. 2, пер с англ., М., Издатинлит, 1949. с. 366).
6. *W. H. Hartford and M. Darrin*, Chem. Rev., 1958, 58, 1.

7 *H C Duffin and R B Tucker*, Tetrahedron, 1967, 23, 2803, 1968, 24, 389, 6999
8 *W R Boon*, J Chem Soc, 1949 S230
9 *I Necsoiu, A T Balaban, I Pascaru, E Sliam, M Elian, and C D Nenitzescu* Tetrahedron 1963, 19, 1133
10 *K B Wiberg and R Eisenthal* Tetrahedron 1964, 20, 1151
11 *O H Wheeler*, Canad J Chem 1964 42, 706
12 *I Necsoiu V Przemetchi A Ghenciulescu, C N Rentea, and C D Nenitzescu*, Tetrahedron, 1966 22, 3037
13 *C N Rentea, M Rentea, I Necsoiu, and C D Nenitzescu*, Tetrahedron, 1968, 24, 4667
14 *L Syper*, Tetrahedron Letters, 1960 4493
15 *W S Trahanovsky and L B Young*, J Org Chem, 1966, 31, 2035
16 *W S Trahanovsky, L B Young and G L Brown*, J Org Chem, 1967, 32, 3865
17 *I A Dust and E W Gill*, J Chem Soc (C), 1970 1630
18 *C S Marvel, J H Saunders, and C G Overberger*, J Amer Chem Soc, 1946 68, 1085
19 *J S Gillespie, Jr, S P Acharya, D A Shamblee, and R E Davis*, Tetrahedron, 1975 31, 3
20 *N Rabjohn*, Org Reactions 1976 24, 261
21 *E Campaigne W M Budde, and G F Schaefer*, Org Synth Coll Vol 4, 1963 31
22 *G A Olah and W S Tolgyesi*, in «Friedel — Crafts and Related Reactions», ed G A Olah Interscience, New York, 1964, vol 2, part 2, chapter 21
23 *S J Angyal*, Org Reactions 1954, 8, 197 (*С Дж Анжиал*, в сб Орг реакции т 8, пер с англ, М Издатинлит, 1956, с 263)
24 *F Krohnke* Angew Chem Internat Edn 1963, 2, 380
25 *H Kamogawa S Okabe and M Nanasawa*, Bull Chem Soc Japan, 1976, 49, 1917
26 *J C Roberts and P Woollven*, J Chem Soc (C), 1970, 278
27 *S J Angyal, J R Tetaz, and J G Wilson*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 690
28 *K Clarke* J Chem Soc 1957, 3807
29 *A Kalir*, Org Synth Coll Vol 5 1973, 825
30 *N Kornblum W J Jones, and G J Anderson*, J Amer Chem Soc, 1959, 81, 4113 *W W Epstein and F W Sweat*, Chem Rev, 1967, 67, 247
31 *B Ganem and R K Boeckman, Jr*, Tetrahedron Letters, 1974 917
32 *R E Manning and F M Schaefer*, Tetrahedron Letters 1975, 213
33 *V Franzen* Org Synth Coll Vol 5, 1973, 872
34 *H B Hass and M L Bender* Org Synth Coll Vol 4, 1963 932, J Amer Chem Soc, 1949, 71, 1767 3482
35 *N Kornblum*, Angew Chem Internat Edn, 1974 14, 734
36 *A McKillop and M E Ford* Synth Comm 1974 4, 45, *R L Letsinger and J D Jamison* J Amer Chem Soc 1961, 83, 193
37 *G Cardillo M Orena and S Sandri*, J C S Chem Comm, 1976, 190, Tetrahedron Letters 1976, 3985
38 *J C Collins, W W Hess and F J Frank* Tetrahedron Letters, 1968, 3363
39 *A Moradpour H Kagan M Baes, G Morren, and R H Martin*, Tetrahedron, 1975, 31, 2139
40 *F J Kakis, M Fetizon, N Douchkine M Golfier, P Mourgues, and T Prange* J Org Chem, 1974, 39, 523
41 *G Cainelli G Cardillo M Orena and S Sandri*, J Amer Chem Soc, 1976 98, 6737
42 *J M Lalancette G Rollin, and P Dumas* Canad J Chem, 1972, 50, 3058
43 *S L Regen and C Koteel* J Amer Chem Soc, 1977 99, 3838
44 *W L McEwen* Org Synth Coll Vol 2, 1943 133 (*В Мак Ювен* в сб Синт орг преп т 2 пер с англ М Издатинлит, 1949 с 554)
45 *H Gilman, C G Brannen, and R K Ingham*, J. Amer Chem Soc, 1956, 78, 1689

46 *J C Bill and D S Tarbell*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 807
47 *G A Olah and S J Kuhn*, in «Friedel — Crafts and Related Reactions», ed G A Olah, Interscience, New York, 1964, vol 3, part 2, chapter 38
48 *D P N Satchell and R S Satchell*, in «Chemistry of the Carbonyl Group», ed S Patai, Interscience, New York 1966 chapter 5
49 *N N Crounse*, Org Reactions, 1949, 5, 290 (*Н Краунз*, в сб Орг реакц и, т 5, пер с англ, М, Издатинлит, 1951, с 271)
49а Герм пат 281 212/1913
49б Англ пат 1 128 966/1968 (Chem Abs, 1969, 70, 37 472)
49в *L Gattermann*, Annalen 1906 347, 347
49г Пат США 2 485 237/1946
50 *G A Olah and S J Kuhn*, J Amer Chem Soc, 1960, 82, 2380
51 *G A Olah, F Pelizza S Kobayashi, and J A Olah*, J Amer Chem Soc, 1976, 98, 296
52 *H Fischer and A Schwartz*, Annalen, 1934 512, 239
53 *A Rieche, H Gross, and E Hoeft*, Chem Ber, 1960, 93, 88, Org Synth Coll Vol 5, 1973 49
54 *W E Truce*, Org Reactions 1957, 9, 37 (*У Э Трюс*, в сб Орг реакции, т 9, пер с англ, М, Издатинлит, 1959, с 45)
55 *J P Lambooy*, J Amer Chem Soc, 1956, 78, 771
56 *F M Aslam, P H Gore, and M Jehangir* J C S Perkin I, 1972, 892
57 *A Kreutzberger*, Arch Pharm, 1971, 304, 362, ibid, 1969, 302, 828 Z Chem 1970, 10, 383
58 *C Jutz* Adv Org Chem 1976, 9, 225
59 *S Seshadri*, J Sci Ind Res India, 1973, 32, 128
60 *G Hazebroucq*, Ann pharm franc, 1966 24, 793
61 *M R de Maheas*, Bull Soc chim France, 1962 1989
62 *В И Минкин, Г Н Дорофеенко*, Усп хим, 1960, 29, 1301
63 *A Vilsmeier and A Haack* Ber, 1927, 60, 119
64 *G J Martin and S Poignant*, J C S Perkin II, 1974, 642
65 *G Ferre and A L Palomo* Tetrahedron Letters, 1969, 2161
66 *Z Arnold*, Chem listy, 1958, 52, 2013
67 *P Linda, A Lucarelli, G Marino, and G Savelli*, J C S Perkin II, 1974, 1610
67а *N P Buu Hoi, N D Xuong, M Sy, G Lejeune, and N B Tien*, Bull Soc chim France, 1955, 1594
67б *O Dimroth and R Zoeppritz* Ber, 1902, 35, 993
67в *S Akabori and Y Senoh*, Bull Chem Soc Japan, 1939, 14, 166
67г *M Iwata and S Emoto*, Bull Chem Soc Japan, 1974, 47, 1687
67д *E Campaigne and W L Archer*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 331
67е *N P Buu Hoi and D Lavit*, J Chem Soc, 1955, 2776
67ж *N P Buu Hoi, N Hoan, and M R Khenissi*, J Chem Soc, 1951 2307
67з *E Campaigne and W L Archer*, J Amer Chem Soc, 1953, 75, 989
67и *L F Fieser, J L Hartwell and J E Jones*, Org Synth Coll Vol 3 1955 98 (*Л Физер, Дж Хартвелл, Дж Джонес*, в сб Синт орг. преп, т 3 пер с англ, М, Издатинлит, 1952, с 74)
67к *A D Mosnaim, M E Wolf, I Saavedra, A M Amaro, G Cordano, and D C Nonhebel*, Tetrahedron Letters, 1973, 1491.
68 *J C Duff and V I Furness*, J Chem Soc, 1952, 1159 и цитированные там работы
69 *C F H Allen and G W Leubner*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 866
70 *W E Smith*, J Org Chem, 1972, 37, 3972
71 *Y Ogata, A Kawasaki, and F Sugiura*, Tetrahedron 1968, 24, 5001
72 *H Wynberg*, Chem Rev, 1960, 60, 169
73 *A Russell and L B Lockhart*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, 463
74 *J Hine and J M van der Veen*, J Amer Chem Soc, 1959, 81, 6447
75 *D S Kemp*, J Org Chem, 1971, 36, 202, *J. M A Al Rawi, J. P Bloxsidge, C O'Brien, D E Caddy, J A Elvidge, J R Jones, and E A Evans*, J C S Perkin II, 1974, 1635
76 *K. Hirao, M Ikegame, and O. Yonemitsu*, Tetrahedron, 1974, 30, 2301.

77 *P G Gassman and D R Amick*, Tetrahedron Letters, 1974, 3463, 889
78 *S H Pine*, Org Reactions 1971, **18**, 403
79 *P G Gassman and H R Drewes* J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 3002
80 *D J Zwanenberg and W A P Reynen*, Synthesis, 1976, 624
81 *G Casnati, M Crisafulli, and A Ricca*, Tetrahedron Letters, 1965, 243
82 *H Gross, A Rieche and G Matthey*, Chem Ber, 1963, **96**, 308
83 *C A Dornfeld and G H Coleman*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, 701
84 *A I Meyers and E W Collington*, J Amer Chem Soc, 1970 **92**, 6676
85 *L I Smith and J Nichols* J Org Chem, **1941**, **6**, 489
86 *A J Sisti*, Org Snyth Coll Vol 5, 1973, 46
87 *A Schoenberg and R F Heck*, J Amer Chem Soc, 1974 **96**, 7761
88 *E Mosettig*, Org Reactions, 1954, **8**, 218 (*Э Мозеттиг*, в сб Орг реакции, т 8 пер с англ М, Издатинлит, 1956, с 288)
89 *E Mosettig and R Mozingo*, Org Reactions, 1948 **4**, 362 (*Э Мозеттиг, Р Мозинго* в сб Орг реакции, т 4, пер с англ, М, Издатинлит, 1951, с 337)
90 *A I Rachlin H Gurien, and D P Wagner*, Org Synth, 1971, **51**, 8
91 *H Sakurai and Y Tanabe* J Pharm Soc Japan, 1944, **64**, 25
92 *J A Peters and H van Bekkum*, Rec Trav chim, 1971, **90**, 1323
93 *A W Burgstahler, L O Weigel, and C G Shaefer*, Synthesis 1976, 767
94 *L E Friedrich and G B Schuster*, J Amer Chem Soc 1972 **94**, 1193
95 *S B Martin, J C Craig and R P K Chan*, J Org Chem, 1974, **39**, 2285
96 *H C Brown and B C Subba Rao*, J Amer Chem Soc 1958, **80**, 5377
97 *D G Smith and D J H Smith*, J C S Chem Comm, 1975, 459
98 *T F Cole and R Pettit*, Tetrahedron Letters, 1977, 781
99 *I Degani and R Fochi*, Synthesis, 1976, 757, *J L Fry*, J C S Chem. Comm, 1974, 45
100 *H C Brown and C P Garg*, J Amer Chem Soc, 1964, **86**, 1085, *H C Brown and A Tsukamoto* ibid, 1964, **86**, 1089
101 *A E G Miller, J W Biss and L H Schwartzman* J Org Chem, 1959, **24**, 627 *S Trofimenko* ibid 1964 **29**, 3046
102 *J van Es and B Staskun*, Org Synth, 1971, **51**, 20
103 *R W Murray* Accounts Chem Res 1968 **1**, 313
104 *P S Bailey and R E Erickson*, Org Synth, Coll Vol 5, 1973, 489, 494
105 *Kirk—Othmer* «Encyclopaedia of Chemical Technology», Wiley, New York, 1970 vol 21, pp 180—196
106 *J W Baker and W G Moffitt*, J Chem Soc, 1931, 314
107 *J W Baker and C K Ingold*, J Chem Soc, 1930 431
108 *C A Fetscher*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 735
109 *H T Clarke and E R Taylor*, Org Synth Coll Vol 1, 1941, 153 (*Х Т Кларк Э Р Тейлор*, в сб Синт орг преп, т 1, пер с англ, М, Издатинлит, 1949 с 474)
110 *D E Pearson, H W Pope, and W W Hargrove*, Org Synth Coll Vol 5, 1973 117
111 *Y Ogata and A Kawasaki*, in «Chemistry of the Carbonyl Group», ed. J Zabicky Interscience, New York, 1970, vol 2, p 1
112 *R P Bell and P E Sorenson*, J C S Perkin II, 1976, 1594, *R P Bell*, Adv Phys Org Chem, 1966, **4**, 1
113 *M Byrn and M Calvin*, J Amer Chem Soc, 1966, **88**, 1916
114 *T S Davis, P D Feil, D G Kubler, and D J Wells*, J Org Chem, 1975, **40**, 1478
115 *V Okano, I do Amaral, and E H Cordes*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 4201
116 *Г С Кокеш and R E Hall*, J Org Chem, 1975, **40**, 1632
117 *W P Jencks*, «Catalysis in Chemistry and Enzymology», McGraw Hill, New York, 1969, chapter 10 (*В Дженкс* Катализ в химии и энзимологии, пер. с англ, М, Мир 1972 гл 10), *W P Jencks*, Progr Phys Org Chem, 1964, **2**, 63, *J. M Sayer and W. P. Jencks*, J Amer. Chem Soc., 1973, **95**, 5637.

118 *A T Nielsen and W J. Houlihan*, Org Reactions, 1968, **16**, 1, *H O. House*, «Modern Synthetic Reactions», 2nd edn, Benjamin Reading, Mass, 1972, pp 629—682, *R L Reeves*, in «Chemistry of the Carbonyl Group», ed S Patai, Interscience, New York, 1966, chapter 12
119 *H O House, D S Crumrine, A Y Teranishi, and H D Olmstead*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 3310
120 *T Mukaiyama, K Banno, and K Narasaka*, J Amer Chem Soc, 1974 **96**, 7503
121 *R Noyori, K Yokoyama, J Sakata,, I. Kuwajima, E Nakamura, and M Shimizu*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 1267
122 *W A Kleschick, C T Buse, and C H Heathcock*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 247
123 *T Mukaiyama and T Inoue*, Chem Letters, 1976, 559
124 *E P Kohler and H M Chadwell*, Org Synth Coll Vol 1, 1941 78, *G A Hill and G M Bramann*, ibid, p 81 (*Э П Колер, Х М Чадвелл*, в сб Синт орг преп, т 1, пер с англ, М, Издатинлит 1949, с 77, *Дж А Хилл, Дж М Браман* в сб Синт орг преп, т 1, пер с англ, М, Издатинлит, 1949, с 79)
125 *C R Conard and M A Dolliver*, Org Synth Coll Vol 2, 1943 167 (*Ч Конард, М Долливер*, в сб Синт орг преп, т 2, пер с англ, М, Издатинлит 1949, с 179)
126 *M Stiles D Wolf, and G V Hudson*, J Amer Chem Soc, 1959, 81, 628, *S A Fine and P D Pulaski*, J Org Chem, 1973, **38**, 1747
127 *E P Kohler and E M Nygaard*, J Amer Chem Soc, 1930, **52**, 4128
128 *G Jones* Org Reactions 1967, **15**, 204
129 *I A Pearl and D L Beyer*, J Org Chem, 1951, **16**, 221.
130 *J M Patterson*, Org Synth Coll Vol 5, 1973, 585
131 *J R Johnson*, Org Reactions, 1942, **1**, 210 (*Дж Джонсон*, в сб Орг. реакции, т 1, пер с англ, М, Издатинлит, 1948, с 267)
132 *M S Newman and B J Magerlein*, Org Reactions, 1949 **5**, 413, *M Ballester*, Chem Rev, 1955 **55**, 283 (*М С Ньюмен, Б Дж Мейджерлейн*, в сб Орг реакции, т 5, пер с англ, М, Издатинлит 1951 с 319)
133 *H E Zimmerman and L Ahramjan*, J Amer Chem Soc, 1960, 82, 5459
134 *M Ballester and P D Bartlett*, J Amer Chem Soc, 1953, **75**, 2042
135 *J Seyden Penne, M C Roux-Schmitt, and A Roux*, Tetrahedron, 1970 **26**, 2649, 2657
136 *G Kyriakakou and J Seyden-Penne*, Tetrahedron Letters, 1974, 1737.
137 *W L Dilling, R A Hickner, and H A Farber*, J Org Chem, 1967, **32**, 3489
138 *D J Dagli, P S Yu and J Wemple*, J Org Chem, 1975, **40**, 3173
139 *J D White, J B Bremner M J Dimsdale, and R L Garcea*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 281
140 *G A Koppel*, Tetrahedron Letters, 1972, 1507
141 *H L J Backstrom*, J Amer Chem Soc, 1927, **49**, 1460
142 *K B Wiberg and R Stewart*, J Amer Chem Soc, 1955, **77**, 1786, *F Freeman, J B Brant, N B Hester A A Kamego, M L Kasner, T G McLaughlin, and E W Paull*, J Org Chem, 1970, **35**, 982
143 *R L Shriner and E C Kleiderer*, Org Synth Coll Vol 2, 1943 538 (*Р Шрайнер, Е Клейдерер*, в сб Синт орг преп, т 2, пер с англ, М, Издатинлит 1949, с 417)
144 *K B Wiberg and G Szeimies*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 1889, *J Rocek and C S Ng*, ibid, p 2840
145 *R R Burtner and J W Cusic*, J Amer Chem Soc, 1943, **65**, 262
146 *E J Corey, N W Gilman, and B E Ganem*, J Amer Chem Soc, 1968 **90**, 5616, *N W Gilman*, Chem Comm, 1971, 733
147 *A Nishihara and I Kubota* J Org Chem, 1968 **33**, 2525 *J Castells, H Llitjos and M Moreno Manas* Tetrahedron Letters 1977 205 *J C Tristler and S K McKinney*, ibid 1977, 3125
148 *K Nakagawa, H Onoue, and K. Minami*, Chem Comm, 1966, 17.

149 *A von Wacek and H O Eppinger*, Chem Ber, 1940, **73**, 644
150 *Y Ogata and Y Sawaki* J Amer Chem Soc, 1972, **94**, 4189, J Org Chem, 1969, **34**, 3985
151 *I M Godfrey, M V Sargent and J A Elix*, J C S Perkin I, 1974, 1353
152 *P Djura, M V Sargent, and P. Vogel*, J C S Perkin I, 1976, 147
153 *M Γ Ansell, A F Gosden, V J Leslie, and R A Murray*, J Chem Soc (C), 1971, 1401
154 *M D Rausch, W E McEwen, and J Kleinberg*, Chem Rev, 1957, **57**, 417
155 *D D Davis and W B Bigelow*, J Amer Chem Soc, 1970, **92**, 5127
156 *J H Stocker and R M Jenevein*, J Org Chem, 1968, **33**, 294, 2145
157 *A A P Schreibmann*, Tetrahedron Letters, 1970, 4271, *M R Rifi*, in «Techniques of Chemistry», ed N L Weinberg, Wiley Interscience, New York, 1975, vol 5, chapter VIII, p 87
158 *J Grimshaw and J S Ramsey*, J Chem Soc (C), 1966, 653
159 *E J Corey, R L Danheiser, and S Chandrasekaran*, J Org Chem, 1976, **41**, 260
160 *D G Botteron and G Wood*, J Org Chem, 1965 **30**, 3871
161 *H O House*, «Modern Synthetic Reactions», 2nd edn, Benjamin, Reading, Mass, 1972, p 45
162 *E R H Walker*, Chem Soc Rev, 1976, **5**, 23
163 *C S Sell*, Austral J Chem, 1975, **28**, 1383
164 *G H Posner, A W Runquist, and M J Chapelaine*, J Org Chem, 1977, **42**, 1202
165 *Y Maki, K Kikuchi, H Sugiyama, and S Seto*, Tetrahedron Letters, 1977, 263
166 *R W Gribble and D C Ferguson*, J C S Chem Comm, 1975 535
167 *Y Yamamoto, H Toi, A Sonoda and S-I Murahashi*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 1965
168 *P N Rylander*, «Catalytic Hydrogenation over Platinum», Academic, New York, 1967
169 *D Todd*, Org Reactions, 1948, 4, 378 *C A Buehler and D E Pearson*, Chem Rev, 1974, 74, 83, Ref 161, p 228
170 *E L Martin*, Org Reactions 1942, **1**, 155, *E Vedejs*, ibid, 1975, **22**, 401 (*Э Мартин*, в сб Орг реакции, т 1, пер с англ, М, Издатинлит, 1948, с 194)
171 *G Brieger and T-H Fu*, J C S Chem Comm, 1976, 757 *G Brieger and T J Nestrick*, Chem Rev, 1974, **74**, 567
172 *J E McMurry*, Accounts Chem Res, 1974, **7**, 281
173 *J E McMurry and M P Fleming*, J Amer Chem Soc 1974, **96**, 4708
174 *S Tyrlik and I Wolochowicz*, Bull Soc chim France, 1973, 2147
175 *T Mukaiyama, T Sato, and J Hanna*, Chem Letters, 1973, 1041
176 *K B Sharpless M A Umbreit, M T Nieh, and T C Flood*, J Amer Chem Soc, 1972 94, 6538 *E J Corey, R L Danheiser, and S Chandrasekaran*, J Org Chem 1976 41, 260
177 *T Minami, M Matsumoto, and T Agawa*, J C S Chem Comm, 1976, 1053
178 *L Horner, P Beck, and V G Toscano* Chem Ber, 1961, **94**, 1323
179 *V Mark*, J Amer Chem Soc, 1963, **85**, 1884, Org Synth Coll Vol **5**, 1973 358
180 *S C Agarwal and B L Van Duuren*, J Org Chem, 1975, **40**, 2307, ibid, 1977, 42 2730 *R G Harvey, S H Goh, and C Cortez*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 3468
181 *S Cannizzaro*, Annalen, 1853, **88**, 129
182 *T A Geissman*, Org Reactions, 1944, **2**, 94 (*Т А Гейсман*, в сб Орг. реакции т 2, пер с англ, М, Издатинлит, 1950, с **106**)
183 *G W Gokel, H M Gerdes, and N W Rebert*, Tetrahedron Letters, 1976, 653
184 *E J Forbes and M J Gregory*, J Chem Soc (B), 1968, 205
185 *D R Lachowicz and R H. Gritter*, J Org Chem, **1963**, **28**, **106**

186 *E. J. Forbes and M J Gregory*, J Chem Soc (B), 1968, 207
187 *E P B van der Maeden, H Steinberg, and Th J de Boer*, Rec Trav chim, 1972, **91**, 221
188 *C R Hauser, P J Hamrick, Jr, and A T Stewart*, J Org Chem 1956 21, 260
189 *K. B Wiberg*, J Amer Chem Soc, 1954, 76, 5371
190 *A Lachman*, J Amer Chem Soc, 1923, **45**, 2356
191 *Y Ogata and A Kawasaki*, Tetrahedron 1969, **25**, 929, 2845
192 *D Luther and H Koch*, Chem Ber, 1966, **99**, 2227
193 *E Pfeil*, Chem Ber, **1951**, **84**, 229
194 *W S Ide and J S Buck*, Org Reactions, 1948, **4**, 269 (*В Айд, И С Бак*, в сб Орг реакции, т 4, пер с англ, М, Издатинлит, 1951, с 229)
194а *R Adams and C S Marvel*, Org Synth Coll Vol 1, 1941, 94 (*Р Адамс, К С Марвел*, в сб Синт орг преп, т 1, пер с англ, М, Издатинлит, 1949, с 95)
194б *M Gomberg and F J van Natta*, J Amer Chem Soc, 1929, **51**, 2238
194в *R N Jones*, J Amer Chem Soc, 1945, **67**, 1956
194г *Е Е Барони, К А Ковырзина, Т А Цветкова*, Ж орг хим, 1965, **1**, 513
194д *M Weiler*, Ber, 1900, **33**, 331
194е *H H Hodgson and W Rosenberg*, J Chem Soc, 1930, 14
194ж *G Sumrell, J I Stevens, and G E Goheen*, J Org Chem, 1957, **22**, 39
194з *J L Hartwell and S R L Kornberg*, J Amer Chem Soc, 1945, **67**, 1606
194и *C A Buehler and J O Harris*, J Amer Chem Soc, 1950, **72**, 5015
195 *J P Kuebrich, R L Schowen, M S Wang, and M E Lupes*, J Amer Chem Soc, 1971 **93**, 1214
195а *J S Buck and W S Ide*, J Amer Chem Soc, 1931, **53**, 2350
195б *C R Kinney*, J Amer Chem Soc, 1929, **51**, 1592
195в *J S Buck and W S Ide*, J Amer Chem Soc, 1930, **52**, 4107.
195г *M Tiffaneau and J Levy*, Bull Soc chim France, 1931, **49**, 725
195д *P Bergmann and H Paul*, Z Chem, 1966 **6**, 339
196 *A Lapworth*, J Chem Soc, 1903, 995, ibid, 1904, 1206
197 *R Breslow*, J Amer Chem Soc, 1958 **80**, 3719
198 *K B Wiberg*, J Amer Chem Soc, 1954 **76**, 5371
199 *J J Mieyal, G Bantle, R G Votaw, I A Rosner, and H. Z. Sable*, J. Biol Chem, 1971, **246**, 5213
200 *H Stetter, R. Y Ramsch, and H. Kuhlmann*, Synthesis, 1976, 733
201 *J Solodar*, Tetrahedron Letters, 1971, 287
202 *D A White and M M Baizer*, J C S Perkin I, 1973, 2230
203 *W. Tagaki and H Hara* J C S Chem Comm, 1973, 891
204 *S. Akabori, M Ohtomi, and K Arai*, Bull Chem Soc Japan, 1976, 49, 746
205 *G H Hakimelahi, C B Boyce and H S Kasmai*, Helv Chim Acta, 1977, 60, 342
206 *J S Buck and W S Ide*, J Amer Chem Soc, 1932, **54**, 3302
207 *R H Kratzer, K L Paciorek, and D W Karle*, J Org Chem, 1976, **41**, 2230
208 *E M Levi and C R Hauser*, J Org Chem, 1969, **34**, 2482
209 *H Wynberg and H J M Sinnige*, Rec Trav chim, 1969, 88, 1244
210 *H. Stetter*, Angew Chem Internat Edn, 1976, **15**, 639
211 *H. Stetter and G Dambkes*, Synthesis 1977, 403
212 *O W Lever, Jr*, Tetrahedron, 1976 32, 1943
213 *E Aufderhaar, J E Baldwin, D H R Barton, D J. Faulkner, and M. Slaytor*, J Chem Soc (C), 1971, 2175
214 *G. Stork and L Maldonado*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 5286
215 *G Stork and Γ Takahashi*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 1275
216 *T. Tsuji*, in «Organic Synthesis via Metal Carbonyls», ed I Wender and P Pino Wiley Interscience, New York, 1977, vol 2, p 595
217 *J O Hawthorne and M H. Wilt*, J Org Chem, 1960, **25**, 2215
218 *J Blum, R. Oppenheimer, and E D. Bergmann*, J Amer Chem Soc, 1967, **89**, 2338

219. *K. Ohno and J. Tsuji*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 94, 99.
220. *K. Matsuzawa, T. Kimura, Y. Murao, and H. Hashizume*, Ger. Offen., 2 232 253 (Chem. Abs., 1973, **78**, 98 244, 84 043).
221. *H. M. Walborsky and L. E. Allen*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 5465.
222. *J. H. Stocker and D. H. Kern*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 291.
223. *G. L. Closs and A. D. Trifunac*, J. Amer. Chem. Soc, 1970, **92**, 7227; *P. G. Frith and K. A. McLaughlin*, J. C. S. Faraday II, 1975, 1984.
224. *H. D. Roth*, Mol. Photochem., 1973, **5**, 91; *R. Kaptein*, in «Advances in Free Radical Chemistry», ed. G. H. Williams, Elek, London, 1975, vol. 5, chapter 5; «Chemically Induced Magnetic Polarisation», ed. A. R. Lepley and G. L. Closs, Wiley, New York, 1973.
225. *M. Niclause, J. Lemaire, and M. Letort*, Adv. Photochem., 1966, **4**, 25; *J. C. Andre, M. Bouchy, and M. Niclause*, J. Photochem., 1976, **5**, 1; *H. D. Hartzler*, Pure Appl. Chem., 1977, **49**, 353.
226. *H. J. L. Backstrom and U. Riiner*, Acta Chem. Scand., 1966, **20**, 630.
227. *N. Kawabe, K. Okada, and M. Ohno*, J. Org. Chem., 1972, 37, 4210.
228. *D. R. Arnold*, Adv. Photochem., 1968, 6, 301.
229. *N. C. Yang, M. Kimura, and W. Eisenhardt*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 5058.
230. *R. B. Woodward and R. Hoffmann*, «The Conservation of Orbital Symmetry», Academic, New York, 1971 (*Р. Вудворд, Р. Хоффман*, Сохранение орбитальной симметрии, пер. с англ., М., Мир, 1971).
231. *N. C. Yang and W. Chiang*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 3163.
232. *G. Jones, II, M. A. Aquadro and M. A. Carmody*, J. C. S. Chem. Comm. 1975, 206.
233. *L. E. Friedrich and J. D. Bower*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 6869.
234. *J. S. Bradshaw, R. D. Knudsen, and W. W. Parish*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 529.
235. *H. Kuntzel, H. Wolf, and K. Schaffner*, Helv. Chim. Acta, 1971, **54**, 868.
236. *K. Schaffner, H. Wolf, S. M. Rosenfeld, R. G. Lawler, and H. R. Ward*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6553.
237. *A. McKillop, J. D. Hunt, F. Kienzle, E. Bigham, and E. C. Taylor*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3635.
238. *F. Freeman, R. H. DuBois, and T. G. McLaughlin*, Org. Synth., 1971, **51**, 4; *F. Freeman, P. D. McCart, and N. J. Yamachika*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 4621.
239. *D. J. Reif and H. O. House*, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 375; *R. E. Parker and N. S. Isaacs*, Chem. Rev., 1959, **59**, 737.
240. *C. F. H. Allen and J. Van Allen*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 733 (*Ч. Аллен, Дж. Ван Аллен*, в сб. Синт. орг. преп., т. 3, пер. с англ., М., Издатинлит, 1952, с. 446).
241 *P. Pino, F. Piacenti, and M. Bianchi*, in «Organic Synthesis via Metal Carbonyls», ed. I. Wender and P. Pino, Wiley, New York, 1977, vol. 2, p. 43.
242. *F. W. Lichtenthaler*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1964, **3**, 211; «New Methods of Preparative Organic Chemistry», ed. W. Foerst, Verlag, Weinheim, 1969, vol. IV, p. 155.
243. *V. Bruckner, A. Karczag, K. Kormendy, M. Meszaros, and J. Tomasz*, Tetrahedron Letters, 1960, 5.
244. *F. Weygand*, Chem. Ber., 1942, 75, 625.
245. *A. F. M. Iqbal*, Helv. Chim. Acta, 1972, **55**, 798.
246. *E. C. Horning, M. G. Horning, and D. A. Dimmig*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 165 (*Э. Хорнинг, М. Хорнинг, Д. Диммиг*, в сб. Синт. орг. преп., т. 4, пер. с англ., М., Издатинлит, 1953, с. 282).
247. *D. S. Kemp and R. B. Woodward*, Tetrahedron, 1965, **21**, 3019.
248. *E. E. Schweizer*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 2744.

5.4. АРОМАТИЧЕСКИЕ КЕТОНЫ

Т. ЛЭЙРД

Imperial Chemical Industries Ltd., Blackley, Manchester

5.4.1. ВВЕДЕНИЕ

Общие реакции ароматических кетонов сходны с реакциями алифатических кетонов, за исключением того, что ароматическое ядро, как и в ароматических альдегидах, уменьшает дефицит электронов на карбонильном углеродном атоме, в результате чего карбонильная группа становится гораздо менее чувствительной к нуклеофильной атаке. Карбонильная группа ароматических кетонов, особенно диарилкетонов, является более пространственно затрудненной, чем карбонильная группа алифатических кетонов, что еще больше понижает ее реакционную способность по отношению к нуклеофилам. Действительно, 2,6-дизамещенные арилкетоны, которые очень сильно затруднены, иногда атакуются предпочтительно в ароматическое ядро (см. разд. 5.4.4.1). Существенным фактором является перекрывание π-орбиталей карбонильной группы и ароматического кольца, в результате чего нуклеофильное присоединение к карбонильной группе термодинамически менее выгодно для ароматических, нежели для алифатических карбонильных соединений, в силу большей потери резонансной энергии в процессе превращения тригонального атома углерода в тетраэдрический центр. Однако во многих конденсациях, где двойная связь в конечном счете образуется в две стадии как результат присоединения и последующей дегидратации, процесс в целом может быть экзотермичным, и в подходящих условиях реакции удается довести до конца.

При обсуждении химии ароматических кетонов нельзя избежать некоторого перекрывания материала с гл. 5.1 и 5.2 (алифатические альдегиды и кетоны), а также с гл. 5.3 (ароматические альдегиды). Поэтому реакции, применимые ко всем карбонильным соединениям, будут в этой главе описаны очень кратко или вообще не упомянуты, а главное внимание будет уделено различиям между алифатическими и ароматическими кетонами. Поэтому если типичная реакция кетонной группы не рассматривается в данной главе, это означает, что ароматические кетоны в ней ведут себя так же, как алифатические.

Арилалкилкетоны ArCOR обычно представляют собой бесцветные или слабо-желтые не смешивающиеся с водой жидкости или твердые вещества с низкими температурами плавления (табл. 5.4.1). Простейший представитель ряда, ацетофенон (1), встречается в природе в некоторых эфирных маслах и используется в парфюмерии. Его получают в промышленности как побочный продукт (выход 0,8%) при окислении кумола $PhCHMe_2$ в фенол и ацетон. Сейчас это главный промышленный способ его

синтеза. Поскольку (1) легко отделяется от других продуктов, этим путем получают достаточное количество ацетофенона для использования в качестве промежуточного соединения в тонком химическом синтезе, например для получения фармацевтических препаратов, смол и красителей. Изредка ацетофенон используют и как растворитель, так как он имеет высокую точку кипения, устойчив, сравнительно не токсичен и обладает приятным запахом.

Таблица 5.4.1. Физические свойства ароматических кетонов [1a]

Т кип. указаны при 760 мм рт. ст.

	Т. кип., °C	Т. пл., °C	Семикарбазон, т. пл., °C	2,4-Динитрофенилгидразон, т. пл., °C
Ацетофеноны				
Ацетофенон (1)	202	20	198—199	238—240
4-Метоксиацетофенон	258	37—38	197—198	232
4-Гидроксиацетофенон	—	109	199	210
4-Метилацетофенон	226	28	204—205	260
3-Метилацетофенон	220	—	203	207
2-Метилацетофенон	214—216	—	210	151—161
4-Хлорацетофенон	232—236	12	204 (160)	231
4-Бромацетофенон	225	51	208	237
4-Аминоацетофенон	294	106	250	266—267
α-Хлорацетофенон (2) (фенацилхлорид)	244	59	156	213—215
α-Бромацетофенон (3) (фенацилбромид)	—	50—51	146	212—213
α-Гидроксиацетофенон (4) (фенациловый спирт)	118 (при 11 мм рт. ст.)	117—118	146	—
Бензофеноны				
Бензофенон (5)	306	48—49	167	238—239
4-Метоксибензофенон	354	62—64	—	180
4-Гидроксибензофенон	—	134—135	194	242
4-Метилбензофенон	326	55—60	121—122	202
4,4′-Диметилбензофенон	335	95	143—144	218—219
4-Хлорбензофенон	—	78	—	185
4-Бромбензофенон	—	82	350	230
Прочие кетоны				
Пропиофенон (6)	218—220	20	173—174	190
Изобутирофенон (7)	222	—	181	163
н-Бутирофенон (8)	230	11—13	191	190
н-Валерофенон (9)	248	—	160	166
1-Ацетилнафталин (10)	302	34	289 (232)	—
2-Ацетилнафталин (11)	301	54—56	237	262
Фенилбензилкетон (12) (дезоксибензоин)	321	60	148	204
Бензил (13)	347	95	243—244 *	185—189 *
(±)-Бензоин (14)	344	133	205—206	245
Индантрион-1,2,3 (15) **	—	243	—	—

* Для биспроизводного.
** Гидратированная форма известна как «нингидрин».

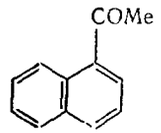
Замещенные ацетофеноны (см. табл. 5.4.1), которые используются в промышленности в гораздо меньших масштабах (главным образом в парфюмерии), получают ацилированием по Фриделю — Крафтсу (см. разд. 5.4.2).

PhCOR

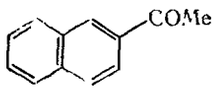
(1) R = Me
(5) R = Ph
(6) R = Et
(7) R = *изо*-Pr
(8) R = *н*-Pr
(9) R = *н*-Bu
(12) R = CH_2Ph
(13) R = COPh
(14) R = CH(OH)Ph

$PhCOCH_2X$

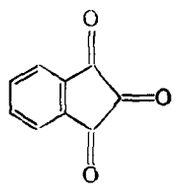
(2) X = Cl
(3) X = Br
(4) X = OH



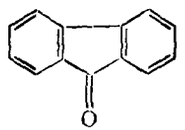
(10)



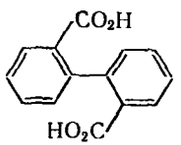
(11)



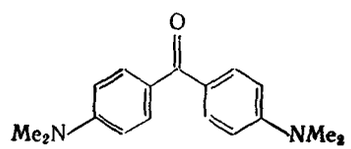
(15)



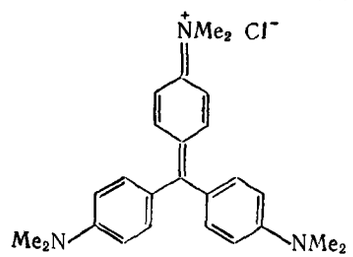
(16)



(17)



(18)

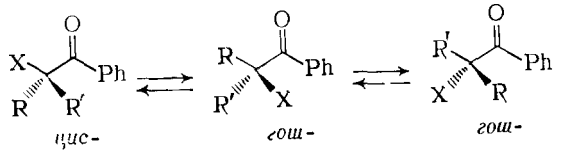


(19)

Диарилкетоны Ar_2CO представляют собой белые или слабожелтые не растворимые в воде твердые вещества, имеющие низкие точки плавления (см. табл. 5.4.1). Простейший диарилкетон,

бензофенон (5),— бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 48—49 °С, которое, однако, может существовать в трех других кристаллических модификациях с еще более низкими температурами плавления. Бензофенон используется в парфюмерии как фотосенсибилизатор, ингибитор полимеризации стирола и как мягкий окислитель. Обычно его получают ацилированием бензола по Фриделю — Крафтсу (см. разд. 5.4.2.1); другие бензофеноны также можно получать в промышленных масштабах стандартными лабораторными методами. Исключение составляет флуоренон (**16**), который получают дегидратацией и декарбоксилированием дикарбоновой кислоты (**17**), легко образующейся при окислении фенантрена. Важным промышленным производным бензофенона является бис(4-диметиламинофенил)кетон (**18**), часто называемый кетоном Михлера, который применяется как промежуточное соединение в синтезе триарилметановых красителей, например кристаллического фиолетового (**19**).

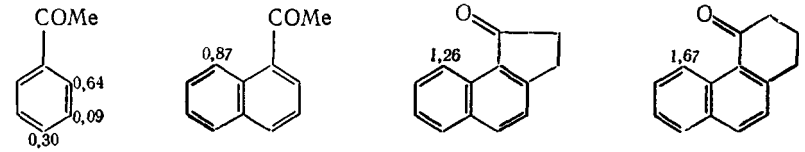
Спектроскопические различия между алифатическими и ароматическими кетонами относительно невелики. Влияние ароматического кольца на положение полосы валентных колебаний карбонила в ИК-спектре выражается в сдвиге от ~5,8 мкм (алкилкетоны, раствор в CCl_4) до 5,92 мкм (ацетофенон) и 6,0 мкм (бензофенон). Электронодонорные заместители в *мета-* и *пара*-положениях приводят к поглощению при больших длинах волн, электроноакцепторные заместители проявляют противоположный эффект; наблюдается хорошая корреляция длин волн карбонильного поглощения с константами σ Гаммета [1]. Во многих случаях *орто*-заместитель вызывает сдвиг, аналогичный соответствующему для *пара*-изомера, но если возможно хелатообразование с участием карбонильной группы, то наблюдается поглощение при более длинных волнах (например, 4-$NH_2C_6H_4COMe$ 5,96 мкм; 2-$NH_2C_6H_4COMe$ 6,06 мкм). В ряде случаев, в частности для *орто*-галогенированных кетонов, наблюдаются две карбонильных полосы [2]; это обусловлено существованием при комнатной температуре различных устойчивых конформаций и аналогично явлению, описанному для ароматических альдегидов (см. гл. 5.3). Ацетофеноны, замещенные в α-положении к карбонильной группе, также имеют карбонильный дублет в ИК-спектре за счет *цис/гош*-изомерии [схема (1)], причем *цис*-конформации соответствует поглощение при более низких длинах волн (например, $PhCOCH_2Ph$ (**12**), *цис*- 5,89 мкм, *гош*- 5,94 мкм).

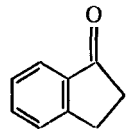


(1)

Присоединение ацильной группы RCO к ароматическому кольцу вызывает в спектре ^{1}H-ЯМР заметный сдвиг сигналов

орто-протонов и (в меньшей степени) *пара*-протонов в сторону слабых полей. В полициклических ароматических кетонах, имеющих атом водорода ароматического кольца в *пери*-положении, соседство карбонильной группы приводит к значительному дезэкранированию, особенно если карбонильная группа фиксирована в цикле [3]. Это иллюстрируется прогрессивно увеличивающимися сдвигами в спектрах ЯМР в сторону слабых полей (выраженными как отличие в млн$^{-1}$ от спектра родоначального углеводорода), которые приведены на формулах (**20**)—(**23**), по мере приближения карбонильной группы к атому водорода в *пери*-положении [4].





Сигналы протонов, присоединенных к атому углерода, занимающему α-положение к карбонильной группе арилалкилкетонов, также сдвинуты в сторону слабых полей до 0,5 млн$^{-1}$ (CH_2 в $PhCOCH_2R$) или до 1 млн$^{-1}$ (CH в PhCOCHRR′) по сравнению с алифатическими кетонами. Однако этот слабопольный сдвиг не достигает указанных значений, если карбонильная группа находится в цикле, как, например, в инданоне-1 (**24**); это означает, что сдвиг в сторону слабых полей должен быть по крайней мере частично обусловлен пространственными взаимодействиями между *орто*-протонами и α-метиленовыми или метиновыми протонами в арилалкилкетонах [3].

Ультрафиолетовые спектры ароматических кетонов обсуждаются в разд. 5.4.8 в связи с фотохимией. Масс-спектры ароматических кетонов обычно сравнительно просты; фрагментация молекулярного иона происходит путем α-отщепления, приводящего к ароил-катиону $ArCO^+$ и алкильному или арильному радикалу. Для кетонов, имеющих γ-водородный атом, расщепление с γ-H-переносом конкурирует с α-расщеплением, аналогично тому, как это наблюдается в случае алифатических кетонов.

5.4.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

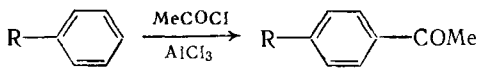
Ароматические кетоны можно синтезировать большинством способов, описанных в гл. 5.2 для алифатических кетонов, и здесь нет необходимости еще раз обсуждать эти пути. Помимо того,

имеется несколько методов, специально предназначенных для ароматических кетонов; первые три из них являются примерами электрофильного замещения в ароматическом ядре, а четвертый основан на необычной реакции нуклеофильного замещения, изученной сравнительно недавно.

5.4.2.1. Ацилирование по Фриделю — Крафтсу

Наиболее важным методом синтеза арилкетонов является прямое ацилирование ароматического кольца действием кислоты, ацилгалогенида, ангидрида или кетена, обычно в присутствии кислотного катализатора, такого как хлорид алюминия [5]. Реакция Фриделя — Крафтса применима ко множеству субстратов; моно- и полициклические ароматические соединения, имеющие разнообразные заместители, обычно дают прекрасные выходы моноацильных производных (табл. 5.4.2 и 5.4.3). Поскольку по

Таблица 5.4.2. Ацилирование замещенных бензолов



R	Растворитель	Выход, %	Литература
H	Бензол	97	[5а]
Me	Толуол	97	[5а]
Et	Тетрахлорид углерода	98	[5б]
Cl	Хлорбензол	97	[5а]
Br	Бромбензол	80	[5а]
OH	Нитробензол	74 *	[5в]
OMe	Анизол	100	[5а]
OPh	Тетрахлорид углерода	90	[5б]
SMe	Хлороформ	98	[5г]
NHCOMe	Серная кислота	85	[5д]
Ph	Дисульфид углерода	90	[5е]

* Получено также 16% *о*-гидроксиацетофенона.

существу реакция представляет собой нуклеофильную атаку ароматического кольца на карбонильную группу, главная функция катализатора состоит в придании карбонильному атому углерода характера карбениевого иона, чтобы могла осуществиться атака слабым ароматическим нуклеофилом. Протонные кислоты в роли катализаторов (например, H_2SO_4, HF, CF_3SO_3H) реагируют с ацильным компонентом с образованием иона ацилия или его эквивалента. Кислоты Льюиса ($AlCl_3$, $ZnCl_2$, BF_3 и т. д.) также приводят к тем же самым ацилиевым ионам или их эквивалентам [схема (2)] и являются наиболее употребимыми катализаторами. Несмотря на частое использование термина «катализатор», необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев приходится применять один эквивалент кислоты Льюиса, поскольку

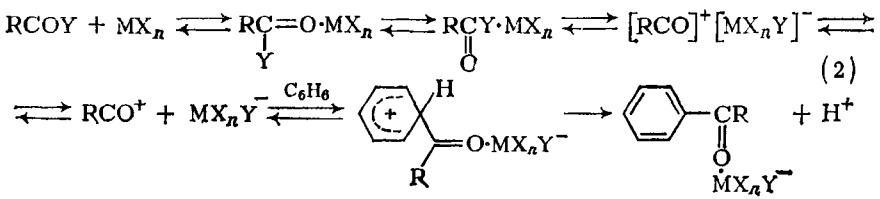
Таблица 5.4.3. Ацилирование полициклических ароматических углеводородов действием ацетилхлорида и хлорида алюминия

Углеводород	Растворитель	Продукт (производное исходного)	Выход, %	Литература
Нафталин	$(CH_2Cl)_2$	1-Ацетил-	92	[6а]
		2-Ацетил-	2	[6а]
	$(CH_2Cl)_2$ +	1-Ацетил-	33	[6а]
	+ $PhNO_2$ (1 экв)	2-Ацетил-	49	[6а]
Антрацен	C_6H_6	9-Ацетил-	58	[6б]
		1-Ацетил-	16	[6б]
		2-Ацетил-	4	[6б]
	$PhNO_2$	1-Ацетил-	4	[6в]
		2-Ацетил-	10	[6в]
Пирен	$PhNO_2$	1-Ацетил-	88	[6г]
Хризен	CH_2Cl_2	6-Ацетил-	75	[6д]

продукты реакции дают с ней комплекс. Однако недавно описаны примеры истинного катализа [6].

Наиболее эффективными являются катализаторы, которые способствуют образованию иона ацилия; обычно наилучшими катализаторами служат самые сильные кислоты (CF_3SO_3H, $AlCl_3$). Ацилирующая частица образуется быстро и затем на стадии, определяющей скорость реакции, она атакует ароматическое кольцо, вероятно через образование σ-комплекса, как и при других реакциях электрофильного ароматического замещения. Получающийся циклогексадиенильный катион теряет далее протон и дает ароматический кетон, который может образовать комплекс с имеющейся кислотой Льюиса [схема (2)].

Точные детали механизма были предметом долгой дискуссии, особенно в отношении природы ацилирующей частицы. Были выделены устойчивые соли ацилия (оксокарбения) с гексафторантимонатом в качестве аниона, в кристаллической структуре которых содержались линейные группировки $RC^+{=}O$ [7]; эти соли оказались очень мощными ацилирующими агентами [8]. Однако комплексы хлорида алюминия и бензоилхлорида были также исследованы кристаллографическими методами, и было установлено, что в них координация происходит скорее между алюминием и кислородом без участия хлора [9]. Очевидно, природа ацилирующей частицы меняется от случая к случаю и может соответствовать любому из видов, приведенных на схеме (2).



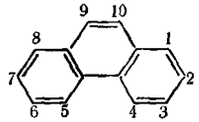
Природа растворителя в реакциях Фриделя — Крафтса является чрезвычайно важным фактором. Воду и гидроксилсодержащие растворители следует тщательно исключать, поскольку они реагируют с ацилирующим агентом и катализатором — кислотой Льюиса. Обычно растворителями служат нитробензол, нитроалканы, дисульфид углерода, простые эфиры или хлорированные углеводороды. Реакция протекает эффективнее, если катализатор растворим, но многие кислоты Льюиса, такие как хлорид алюминия, нерастворимы в реакционной среде, и тогда реакцию проводят в гетерогенной среде. Однако нитробензол и простые эфиры координируются с хлоридом алюминия и обеспечивают некоторую растворимость. Этилендихлорид является хорошим растворителем для комплексов ацилгалогенидов с хлоридом алюминия, так что избыток кислоты Льюиса можно удалить фильтрованием; эта методика, известная как метод Перрье, позволяет при проведении ацилирования применять стехиометрические количества ацилирующего агента и «катализатора», причем субстрат прибавляют в последнюю очередь. Этот метод важен для ацилирования полиалкилированных ароматических соединений, когда избыток хлорида алюминия может вызвать изомеризацию алкильных групп в исходном соединении, например превратить *о*-ксилол в *м*-ксилол [10].

Сильное влияние изменения растворителя лучше всего иллюстрируют результаты ацилирования полициклических ароматических соединений, когда в разных растворителях получают различные соотношения изомерных продуктов. Например, ацетилирование фенантрена дает смесь пяти моноацетилфенантренов, выходы которых зависят от растворителя (табл. 5.4.4) [11]. Растворитель конкурирует с ацетилхлоридом при образовании комплекса с хлоридом алюминия, и это может определять природу и размер ацилирующей частицы. Последний эффект особенно важен при определении количества более затрудненных изомеров (1-, 4- и 9-замещенных изомеров). Так, в нитробензоле, который ассоциирует с комплексом ацетилхлорид — хлорид алюминия, объемистый реагент предпочтительно атакует наименее затрудненные положения 2 и 3 (см. табл. 5.4.4) [11].

Присутствие даже 1 экв нитробензола может разительно изменить соотношение продуктов, как, например, при ацетилировании нафталина (см. табл. 5.4.3) [12]. В этом случае увеличение размера ацилирующего агента способствует образованию 2-ацетилпроизводного, однако в условиях, когда ацилирование обратимо, кажется вероятным, что соотношение продуктов отражает термодинамическую устойчивость этих соединений. Равновесные превращения первоначально образующегося продукта могут происходить, когда электрофильность реагента понижена за счет комплексообразования с нитробензолом [13].

Ацилирование монозамещенных производных бензола обычно приводит почти исключительно к *пара*-замещению (соотношение

Таблица 5.4.4. Ацетилирование фенантрена [11]



Растворитель	Выход изомерных ацетилфенантренов, %				
	(1-)	(2-)	(3-)	(4-)	(9-)
$PhNO_2$	3	23	66	3	5
$MeNO_2$	3	27	63	1	6
C_6H_6	14	9	47	1	29
$C_2H_4Cl_2$	1	4	36	5	54
$CHCl_3$	17	7	38	1	37
CS_2	5	11	47	6	31

пара/*орто*-изомеров при ацетилировании толуола составляет 30 : 1), но подвержено влиянию электрофильности ацилирующего агента [14]. Чем электрофильнее ацилирующий агент, тем больше переходное состояние напоминает исходные вещества и тем ниже избирательность, поскольку стерические факторы становятся менее существенными (табл. 5.4.5) [14].

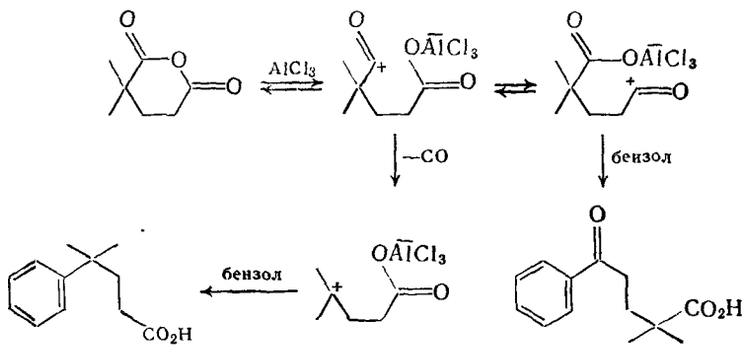
Таблица 5.4.5. Ацилирование толуола ($RCOCl—AlCl_3$) [14]

R	Растворитель	Выход продуктов $RCOC_6H_4Me$, %		
		(*орто*-)	(*мета*-)	(*пара*-)
Me	CS_2	2,5	2,0	95,5
изо-Pr	CS_2	3,2	2,4	94,4
CH_2Cl	CS_2	11,1	2,3	86,6
$CHCl_2$	CS_2	17,3	3,2	79,5
Ph	$MeNO_2$	8,1	1,2	90,7
C_6F_5	$MeNO_2$	35,4	7,8	56,8
$2,4\text{-}(NO_2)_2C_6H_3$	$MeNO_2$	42,4	3,0	54,6

Ангидриды применяются для ацилирования ароматических соединений гораздо реже, чем ацилгалогениды. Однако недавно показано, что смешанные ангидриды карбоновых кислот и трифторметансульфокислоты, например (25), получаемые по реакции ацилгалогенида с трифторметансульфонатом серебра, являются чрезвычайно мощными ацилирующими агентами [15]. Бензол превращается в бензофенон с выходом 92% при комнатной температуре в отсутствие катализатора [схема (3)]. Трифторметансульфокислота может быть выделена в виде бариевой соли.

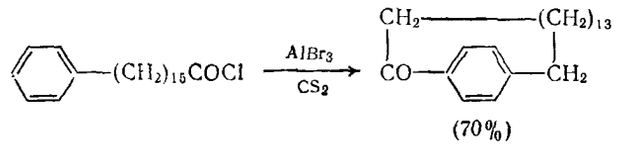
$$PhCOCl \xrightarrow[-AgCl]{CF_3SO_3Ag} \underset{(25)}{PhCOOSO_2CF_3} \xrightarrow[20\ ^\circ C,\ 5\ ч]{бензол} \underset{(92\%)}{PhCOPh} + CF_3SO_3H \qquad (3)$$

Циклические ангидриды являются чрезвычайно удобными соединениями для синтеза кетокислот в условиях реакции Фриделя — Крафтса [схема (4)]. В случае несимметричных циклических ангидридов, и особенно когда ангидрид имеет заместители в α-положении, стерические факторы *определяют, какая кислота* будет получаться [16]. Побочной реакцией является декарбонилирование промежуточного комплекса [см. схему (4)]. Роль этого процесса возрастает, если возможно образование устойчивого карбениевого иона, но поскольку реакция в ряде случаев обратима, декарбонилирование можно предотвратить, проводя реакцию в присутствии избытка моноксида углерода [17].



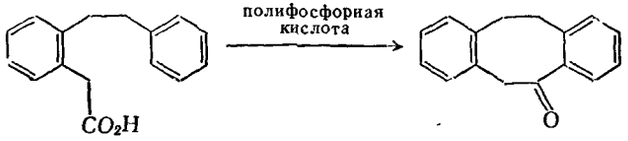
(4)

Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю — Крафтсу служит наиболее важным общим методом синтеза циклических кетонов и применялось для получения ароматических кетонов со средними и большими циклами, например парациклофанов {уравнение (5)} [18]. Циклические ароматические кетоны можно синтезировать также внутримолекулярной дегидратацией карбоновых кислот; наиболее широко применяемым катализатором является полифосфорная кислота {уравнение (6)} [19].



(70%)

(5)



(93%)

(6)

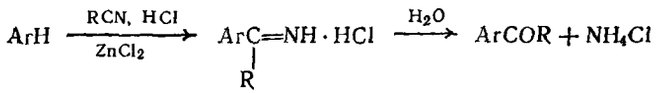
5.4.2.2. Реакция Губена — Гёша

Реакция Губена — Гёша [20, 21] аналогична синтезу альдегидов по Гаттерману; оба процесса заключаются в ацилировании нитрилом обогащенных электронами ароматических соединений.

Таблица 5.4.6. Кетоны, синтезированные по методу Губена — Гёша

Исходное соединение	Нитрил	Катализатор	Продукт	Выход, %	Литература
Бензол	Cl_2CHCN	$AlCl_3$	α,α-Дихлорацетофенон	83	[21а]
Фенол	Cl_3CCN	$AlCl_3$	4-Гидрокси-α,α,α-трихлорацетофенон	90	[21б]
Анизол	Cl_3CCN	$ZnCl_2$	4-Метокси-α,α,α-трихлорацетофенон	70	[21в]
Фенетол	$ClCH_2CN$	$ZnCl_2$	4-Этокси-α-хлорацетофенон	8	[21в]
Анилин	CH_3CN	$AlCl_3$	4-Аминоацетофенон	—	[21г]
Флороглюцин	CH_3CN	$ZnCl_2$	2,4,6-Тригидроксиацетофенон	87	[21д]
1-Этоксинафталин	$ClCH_2CN$	$ZnCl_2$	1-(α-Хлорацетил)-4-этоксинафталин	86	[21в]

Синтез кетонов (табл. 5.4.6) проводят, *пропуская HCl* через смесь субстрата и нитрила, часто в эфирном растворе; для менее реакционноспособных субстратов прибавляют в качестве катализатора кислоту Льюиса ($ZnCl_2$ или $AlCl_3$). Первоначальным продуктом является гидрохлорид кетимина (**26**), который можно выделить, но обычно он немедленно гидролизуется в кетон кипящей водой [уравнение (7)].

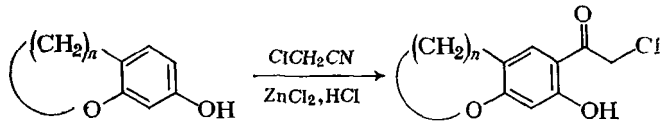


(7)

Природа активной «ацилирующей» частицы строго не установлена и может зависеть от условий реакции. В отсутствие катализатора наиболее вероятным «ацилирующим» агентом является катион $R\overset{+}{C}{=}NH$, тогда как в присутствии хлорида цинка реагирует, вероятно, комплекс $R\overset{+}{C}{=}NHZnCl_3^-$ [21, 22]. Поэтому взаимодействие этих частиц с ароматическими соединениями является типичным электрофильным замещением; реакции имеют первый порядок по ароматическому соединению и по нитрилу. Как и в

других реакциях электрофильного замещения, получаются *орто*- и *пара*-замещенные продукты [21, 22].

Применение реакции ограничено реакционноспособными ароматическими соединениями, в частности полифенолами {уравнение (8)} [23], эфирами фенолов и такими гетероциклическими системами, как пирролы, тиофены и индолы (см. табл. 5.4.6). Алкил- и галогенароматические производные реагируют только с очень электрофильными нитрилами (например, CCl_3CN), тогда как простые фенолы образуют иминоэфиры $ArOC(=NH)Me$ [24].



$n=2,3$ $\quad$ $n=2$ (87%), $n=3$ (75%) $\quad$ (8)

5.4.2.3. Перегруппировка Фриса *

Перегруппировка сложных эфиров фенолов в присутствии кислот Льюиса с образованием *орто*- и *пара*-ацилфенолов, как было впервые показано Фрисом, является общей реакцией; она применялась для синтеза разнообразных ароматических и гетероароматических гидроксикетонов. Реакцию обычно проводят при нагревании сложного эфира с «катализатором» при температуре около 200 °C либо без растворителя, либо в инертном растворителе. В общем случае чем ниже температура, тем выше выход *п*-ацилфенола [27]. Более высокие температуры благоприятствуют *орто*-замещению (табл. 5.4.7), т. е. наблюдается обратный температурный эффект по сравнению с ацилированием по Фриделю — Крафтсу.

Реакция применима для синтеза большого набора ароматических гидроксикетонов (см. табл. 5.4.7). Обычными «катализаторами» служат хлорид алюминия, тетрахлорид титана, хлорид олова(IV) или трифторид бора; как правило, используется по крайней мере 1 моль «катализатора» на 1 моль исходного соединения. Однако недавно показано, что трифторметансульфокислота является эффективным катализатором для некоторых эфиров фенолов, даже когда присутствует в следовых количествах [28].

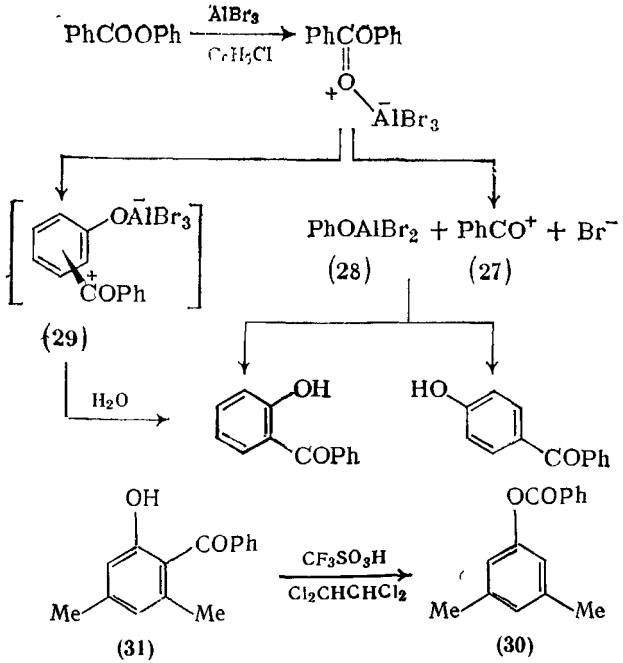
Что касается механизма реакции, то в настоящее время полагают, что взаимодействие протекает как внутримолекулярно, так и по межмолекулярному пути {схема (9)} [29]. Межмолекулярный путь приводит к ацилиевому иону (27) и феноксиалюминиевому производному (28), которые взаимодействуют, давая смесь *орто*- и *пара*-продуктов. Внутримолекулярный процесс протекает через π-комплекс (29), который в основном дает *орто*-продукт [см. схему (9)]. Межмолекулярному процессу способствует наличие избытка кислоты Льюиса, так что в этих условиях относительное содержание *орто*-изомера понижается. В присутствии 1 моль кислоты также предпочтительно осуществляется межмолекулярное превращение; исключение наблюдается лишь при использовании в качестве катализатора трифторметансульфокислоты. В этом случае необходимо всего 2% катализатора, и в этих условиях протекает почти исключительно *орто*-замещение. Применение CF_3SO_3H в качестве катализатора пролило новый свет на механизм перегруппировки. В то время как фенилбензоат в присутствии CF_3SO_3H претерпевает перегруппировку Фриса, неожиданно оказалось, что 3,5-диметилфенилбензоат (30) не реагирует [28]. Ожидаемый продукт (31) стерически более затруднен, чем эфир (30), но этим можно объяснить устойчивость (30) только в том случае, если перегруппировка обратима. Впоследствии было найдено, что независимо синтезированный кетон (31) при нагревании с CF_3SO_3H перегруппировывается, давая с выходом 90% эфир (30) [уравнение (10)]; это указывает, что в определенных случаях перегруппировка Фриса может быть обратимым процессом [28].

* См. [25, 26].

Таблица 5.4 7. Перегруппировка Фриса сложных эфиров фенолов в присутствии хлорида алюминия в качестве катализатора

Сложный эфир	Растворитель	Условия	Выход, %		Литература
			орто-продукта *	*пара*-продукта *	
Фенилацетат	$PhNO_2$	24 ч, комнатная темп.	—	75	[27]
Фенилацетат	—	24 ч, 165 °C	70	—	[27]
Фенилбензоат	—	15 мин, 140 °C	—	100	[27]
м-Крезилацетат	$PhNO_2$	24 ч, комнатная темп.	—	82	[27]
м-Крезилацетат	—	24 ч, 165 °C	95 **	—	[27]
п-Крезилацетат	—	10 мин, 120 °C	90	—	[27]
Диацетат пирокатехина	$PhNO_2$	2 ч, 75 °C	—	80 Δ	[27а]
Нафтил-2-ацетат	CS_2	4 ч, 120 °C	40 ΔΔ	—	[27б]
Ацетилсалициловая кислота	$PhNO_2$	4 ч, 60 °C	—	60	[27]

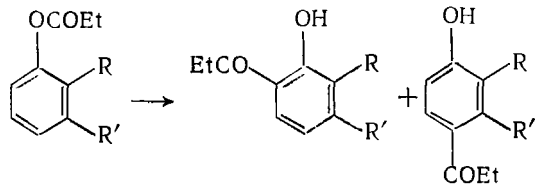
* *орто*- и *пара*-положения по отношению к гидроксильной группе фенола.
** Выход 2-ацетил-5-метилфенола.
Δ Выход 4-ацетилпирокатехина.
ΔΔ Выход 1-ацетилнафтола-2.



(9)

(10)

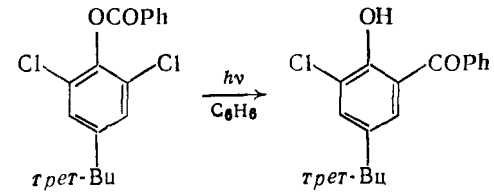
Таблица 5.4 8. Влияние катализаторов на перегруппировку Фриса [30]



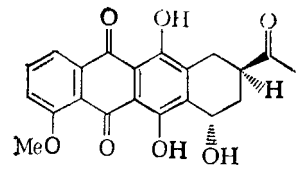
R	R′	Растворитель	Условия	Катализатор	Выход, %	
					орто-продукта	*пара*-продукта
Me	H	—	3 ч, 50 °C	$AlCl_3$	16	55
Me	H	—	3 ч, 50 °C	$TiCl_4$	37	—
Me	Me	—	3 ч, 50 °C	$AlCl_3$	37	10
Me	Me	—	3 ч, 50 °C	$TiCl_4$	84	3
Me	Me	$MeNO_2$	24 ч, 20 °C	$AlCl_3$	94	2
Me	Me	$MeNO_2$	24 ч, 20 °C	$TiCl_4$	44	4
H	H	$MeNO_2$	7 дней, 20 °C	$AlCl_3$	20	80
H	H	$MeNO_2$	7 дней, 20 °C	$TiCl_4$	12	56
H	Me	—	3 ч, 50 °C	$AlCl_3$	25	21
H	Me	—	3 ч, 50 °C	$TiCl_4$	42	3
трет-Bu	H	$MeNO_2$	24 ч, 20 °C	$AlCl_3$	46	20
трет-Bu	H	$MeNO_2$	24 ч, 20 °C	$SbCl_5$	6	52
трет-Bu	H	$MeNO_2$	24 ч, 20 °C	BF_3	1	24
трет-Bu	H	$MeNO_2$	24 ч, 20 °C	$TiCl_4$	15	54

Синтетическая ценность реакции зависит от того, насколько достигается избирательность образования *орто*- или *пара*-продукта. Недавнее исследование [30] выявило существенное влияние катализатора на соотношение *орто*/*пара*-продуктов (табл. 5.4.8). В общем случае показано, что тетрахлорид титана в отсутствие растворителя дает наилучшие выходы *орто*-продукта, в то время как трифторид бора и пентахлорид сурьмы в растворе нитрометана обладают некоторой избирательностью к *пара*-замещению [30].

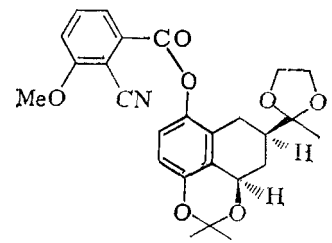
Перегруппировка Фриса протекает также фотохимически и дает те же продукты, но по совершенно иному механизму [31]. Фотохимический путь служит полезной альтернативой, поскольку группы, которые элиминируются при катализируемой кислотами перегруппировке (например, *трет*-Bu), сохраняются в условиях фотореакции [32]. Напротив, другие группы (например, Cl, OMe) могут элиминироваться при фотоперегруппировке Фриса [уравнение (11)]. Мягкие, не содержащие кислоты условия фотоперегруппировки Фриса открывают привлекательный синтетический путь к сложным природным соединениям, содержащим группировки ароматических гидроксикетонов. Например, ключевой стадией в синтезе антибиотика 9-дезоксидауномицинона (**32**) является фотоперегруппировка сложного эфира (**33**) в кетон (**34**), протекающая с выходом 48% [33].



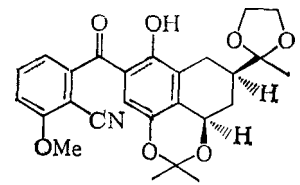
(11)



(32)



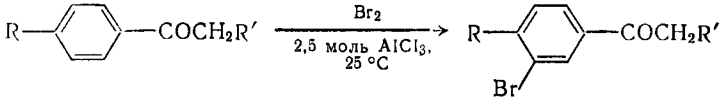
(33)



(34)

5.4.3. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

Дезактивирующее влияние карбонильной группы на ароматическое кольцо затрудняет электрофильное замещение, и в отсутствие дополнительных активирующих заместителей реакции протекают только в жестких условиях. Так, нитрование ацетофенона действием азотной кислоты и дымящей серной кислоты дает *м*-нитроацетофенон (90%), причем селективность понижается с уменьшением силы кислоты, как и в случае ароматических альдегидов [43]. Галогенирование ароматических кетонов в ядро легко достигается, как и в случае ароматических альдегидов [44] (см. разд. 5.3.3), при использовании большого избытка «катализатора» (например, галогенида алюминия); галогенирования боковой цепи ацетофенонов или ароматических алкильных групп в этих условиях не происходит. При действии 1 моль галогенирующего агента ацетофеноны с хорошим выходом замещаются в *мета*-положение [уравнение (16)], тогда как бензофенон дает только 3,3′-дигалогенбензофеноны [44]. Дихлорирование и тетрахлорирование ацетофенона с использованием 2 или 4 моль реагента дают соответственно 2,5-дихлорацетофенон (43%) и 2,3,5,6-тетрахлорацетофенон (67%), бромирование избытком реагента приводит лишь к сложной смеси веществ. Однако при бромировании 4-метилацетофенона удается получить 3,5-дибром-4-метилацетофенон с выходом 57% [44].



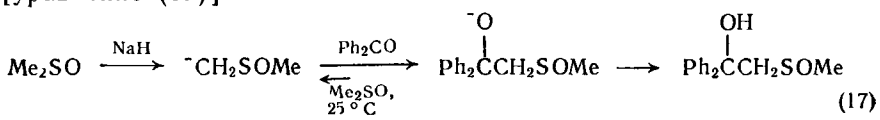
(16)

R = H, R′ = H (71%) R = Et, R′ = H (59%)
R = Me, R′ = H (60%) R = H, R′ = Me (60%)

5.4.4. НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ ПО КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

Присоединение простых нуклеофилов, таких как OH^-, NH_2OH, NH_2NHPh и CN^-, к арилалкилкетонам протекает легко при условии, что оба *орто*-положения ароматического кольца не имеют заместителей. Ацетофенон обычным образом дает оксим, семикарбазон, фенилгидразон и циангидрин, но не аддукт с бисульфитом. Присоединение аммиака к ацетофенону приводит к продукту (**36**) по аналогии с тем, как это наблюдается в случае бензальдегида (см. разд. 5.3.4), однако конденсация с аминами требует гораздо более жестких условий, чем для ароматических альдегидов. Бензофенон, в котором карбонильная группа более затруднена, образует оксим и семикарбазон и т. д., но не дает циангидрина и бисульфитного аддукта. Это является следствием значительной потери энергии стабилизации при образовании тетраэдрического

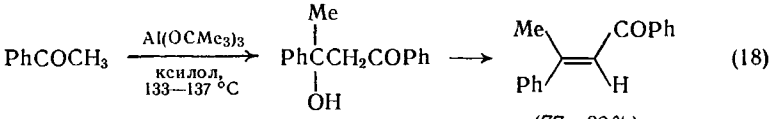
продукта присоединения из тригональной карбонильной группы, стабилизованной перекрыванием π-орбиталей с одним или обоими ароматическими кольцами. С такими нуклеофилами, как NH_2OH, первоначальный аддукт легко дегидратируется с образованием связи C=N, так что перекрывание π-орбиталей сохраняется, поэтому термодинамически такой процесс более предпочтителен. Эти двухстадийные реакции, в которых первая стадия обратима, можно, следовательно, довести до конца. Присоединение к диарилкетонам легко осуществляется при действии сильно нуклеофильных карбанионов, например $^-CH_2SOCH_3$ (**37**) [45], поскольку первоначально образующийся промежуточный карбанион (**38**) более устойчив, чем (**37**), и равновесие поэтому сдвинуто вправо [уравнение (17)].



(17)

(37) (38) (86%)

В альдольной конденсации и родственных реакциях (см. разд. 5.1.5.2 и 5.2.7.1) арилкетоны атакуются по карбонильной группе значительно труднее, чем ароматические альдегиды, так что происходит конденсация альдегида с кетонной метиленовой группой (см. разд. 5.3.4.1). Самоконденсация таких кетонов, как ацетофенон, осуществляется только в жестких условиях [уравнение (18)], когда можно получить хорошие выходы α,β-непредельных кетонов [46]. Конденсации арилкетонов с алифатическими альдегидами и кетонами обычно неудовлетворительны, если только не используются такие методы, как направленный альдольный путь (см. разд. 5.1.5.2), разработанный Виттигом [47].

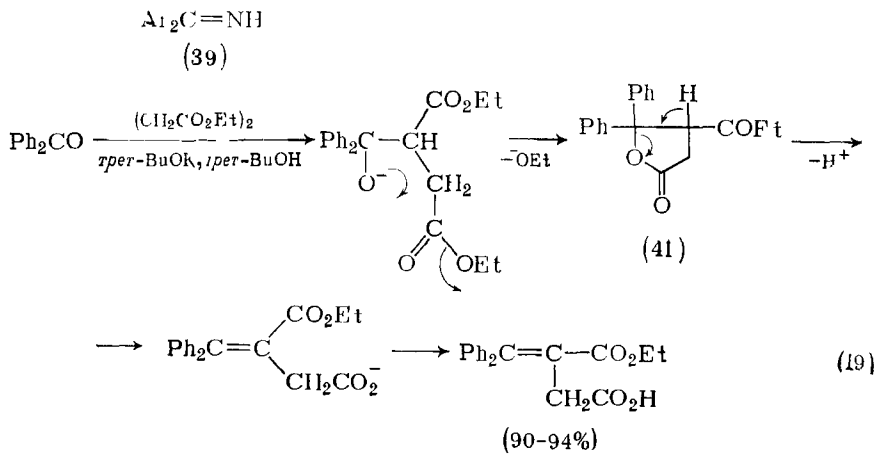


(18)

(77—82%)

Диарилкетоны вступают в конденсацию с веществами, содержащими активную метиленовую группу, однако выходы часто неудовлетворительны. Конденсации Кневенагеля нередко способствует предварительное превращение диарилкетона в имин (**39**) перед реакцией с активной метиленовой группой [48]. Конденсация Штоббе (см. разд. 5.1.5.2) часто успешно проходит с затрудненными кетонами, не вступающими в альдольные конденсации других типов. Это можно объяснить необратимым образованием карбоксилат-аниона (**40**) из промежуточного лактона (**41**) {уравнение (19)} [49]. Присоединение илидов фосфора или серы к диарилкетонам также дает с прекрасными выходами соответственно олефины (см. гл. 10.6) или оксираны (см. гл. 11.15) при условии, что

илид не стабилизован электроноакцепторными группами (т. е. является сильным нуклеофилом) и относительно не затруднен. В тех случаях, когда фосфорные илиды не реагируют, часто к успеху приводит применение соответствующего фосфонатного аниона (см. гл. 10.5).



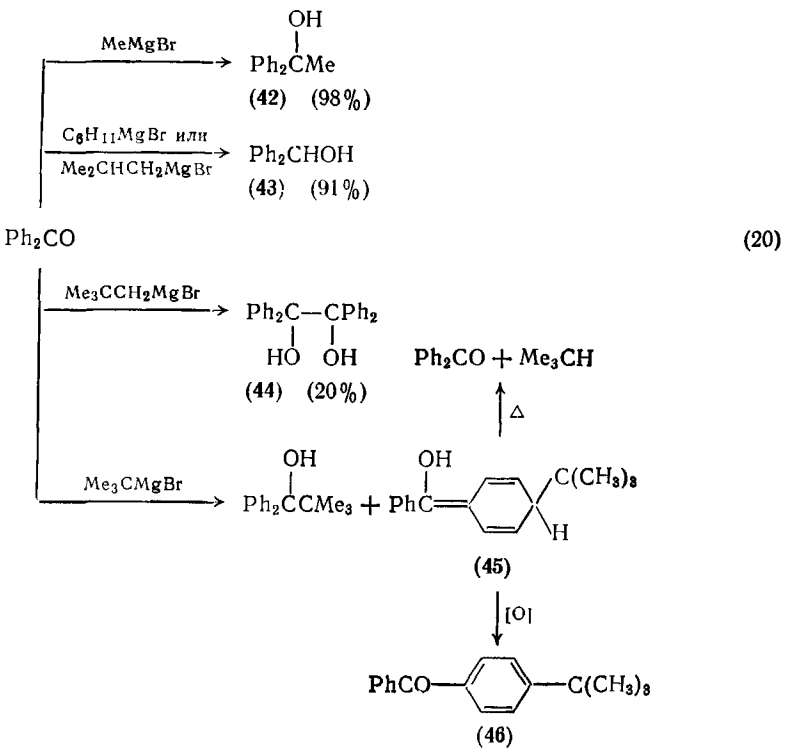
(19)

5.4.4.1. Присоединение реагентов Гриньяра

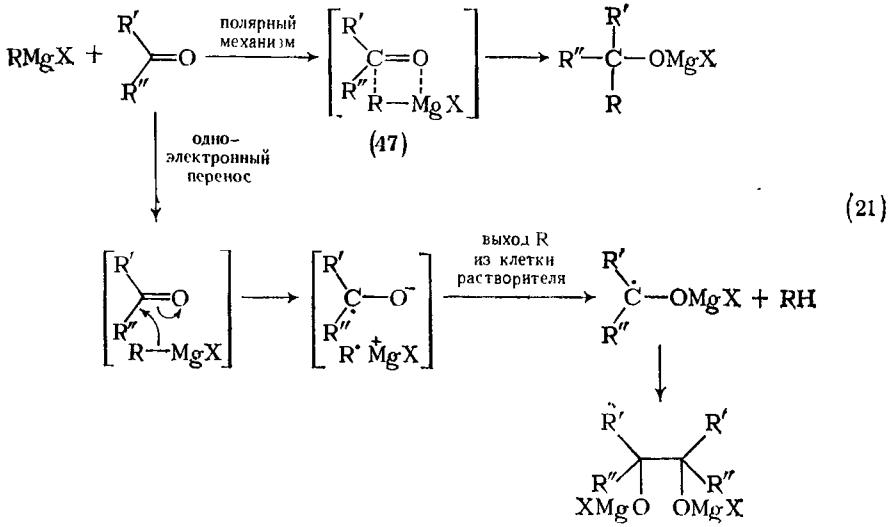
Присоединение к ароматическим кетонам реагентов Гриньяра часто проходит нормально и дает третичные спирты, но иногда наблюдается сопряженное присоединение к ароматическому кольцу, образование пинаконов или восстановление карбонильной группы. Факторы, влияющие на относительный вклад каждого из этих четырех направлений, были предметом интенсивных исследований, однако механизмы реакций удалось расшифровать только в течение последнего десятилетия [50, 51]. Трудность подобных исследований объясняется тем, что на природу реагентов Гриньяра, которые представляют собой равновесную смесь RMgX и R_2Mg с продуктами ассоциации, влияют незначительные изменения условий реакции, в силу чего трудно обеспечить воспроизводимость. Недавний прогресс в понимании этих процессов достигнут главным образом при изучении присоединения к бензофенонам, для которого в различных условиях наблюдаются все четыре типа реакций. Так, взаимодействие бензофенона с метилмагнийбромидом дает нормальный аддукт (**42**), тогда как с циклогексильным или изобутильным реагентами Гриньяра происходит восстановление в спирт (**43**) {уравнение (20)} [51]. Неопентилмагнийгалогениды вызывают бимолекулярное восстановление в пинакон (**44**) [52], а *трет*-бутилмагнийхлорид присоединяется не только к карбонильной группе (1,2-присоединение), но также и в *пара*-положение ароматического кольца {уравнение (20)} [53,

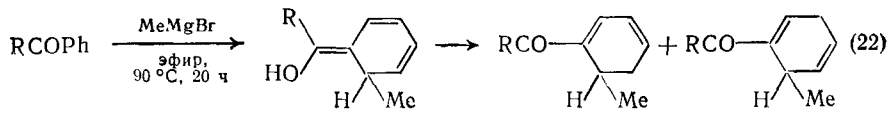
54]. Ранее считалось, что *трет*-бутильные реагенты Гриньяра вступают только в 1,2-присоединение; сейчас показано, что это ошибочное мнение возникло благодаря способности интермедиата 1,6-присоединения (**45**) при нагревании к обратному превращению в бензофенон. Однако окисление дигидропроизводного (**45**) дает ароматический продукт (**46**) [см. уравнение (20)].

Недавние работы исследовательских групп Хольма [51, 53, 56] в Дании и Эшби [50, 54, 55] в США показали, что относительный вклад каждого из четырех возможных направлений реакции зависит от природы реагента Гриньяра и природы кетона, от растворителя, от порядка прибавления реагентов, от чистоты магния, использованного для получения реагента Гриньяра, и от наличия катализаторов на основе переходных металлов. В нормальных условиях присоединение метилмагнийбромида к бензофенону в эфире дает с высоким выходом спирт (**42**) в соответствии с полярным механизмом [схема (21)], вероятно включающим первоначальное образование комплекса (**47**) между реагентом Гриньяра и кетоном [50]. Однако следы переходных металлов, которые часто присутствуют в коммерческой магниевой стружке, катализируют альтернативный механизм с переносом электрона {см. схему (21)} [55], ведущий к образованию радикальных частиц,



обнаруживаемых спектроскопией ЭПР [51]. При этом все еще происходит образование нормального продукта через (47), но выход таких побочных продуктов, как пинаконы, при увеличении количества переходного металла до 0,5 мол.% возрастает до 70% [54, 55]. С очень сильно затрудненными кетонами происходит сопряженное присоединение, и в одном случае был выделен промежуточный енол (48) {уравнение (22)} [56]. Обнаружено, что в некоторых случаях замена эфира на ГМФТ в качестве растворителя приводит к увеличению количества образующегося пинакона [57].





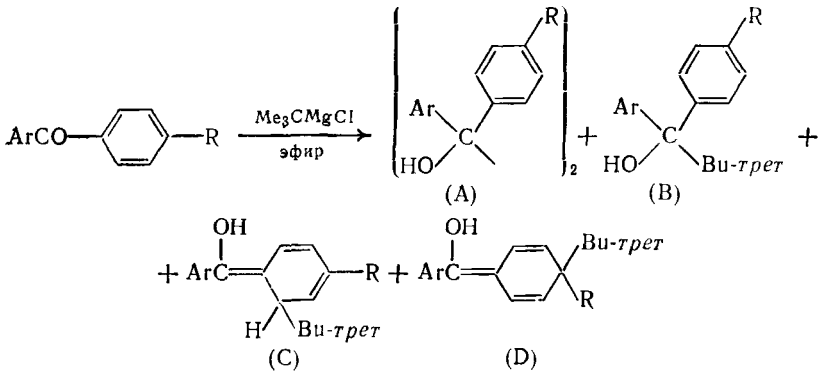
R = 2,4,5,6-тетраметилфенил **(48)**

Уже давно известно, что присоединение реагентов Гриньяра, полученных из затрудненных алкилгалогенидов, к ароматическим кетонам, и присоединение *н*-алкилмагнийгалогенидов к сильно затрудненным кетонам протекают с участием ароматического кольца; эта реакция может служить ценным методом алкилирования полициклических ароматических кетонов [58]. Присоединение *трет*-бутилмагнийхлорида к бензофенонам приводит как к продуктам нормальной 1,2-реакции с карбонильной группой, так и к продуктам сопряженного присоединения к ароматическому кольцу (табл. 5.4.9) с участием механизма одноэлектронного переноса [53, 54].

Перенос электрона является стадией, определяющей скорость процесса, поэтому на скорость реакции мало влияет наличие в бензофеноне двух *орто*-метильных групп, в то время как для присоединения метилмагнийгалогенидов к бензофенону наблюдается значительное уменьшение соответствующей скорости в результате введения метильных групп в положения 2 и 6 [53]. Если положение 4 ароматического кольца блокировано объемистой группой (но не метильной, см. табл. 5.4.9), то *трет*-бутильная группа вступает в положение 2, тогда как присоединение к карбонильной группе (1,2-присоединение) затрудняется двумя *орто*-заместителями (см. табл. 5.4.9) [53, 54].

Таблица 5.4.9. Присоединение трет-бутилмагнийхлорида к бензофенонам [53]

Продукты (C) и (D) обычно окисляли в замещенные бензофеноны

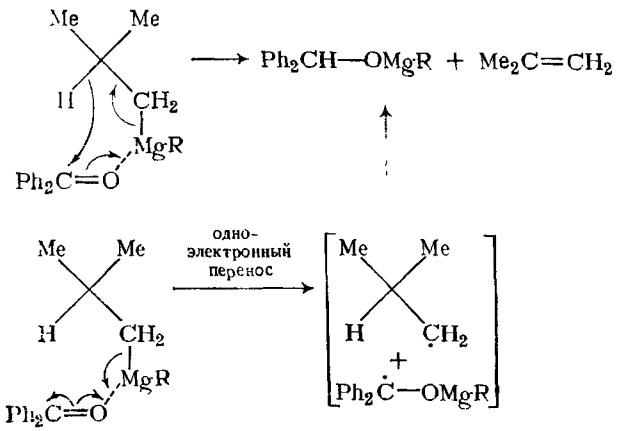


Ar	R	Выход, %			
		пинакона (A)	продукта 1,2-присоединения (B)	продукта 1,4-присоединения (C)	продукта 1,6-присоединения (D)
H	H	6	44	0	50
4-MeC_6H_4	Me	12	55	0	33
4-(*трет*-Bu)C_6H_4	*трет*-Bu	21	40	39	0
4-ClC_6H_4	Cl	0	50	21 *	29 *
2,4,6-$Me_3C_6H_2$	H	0	0	0	100
2,4,6-$Me_3C_6H_2$	Me	0	0	0	100
2,3,5,6-Me_4C_6H	H	0	0	0	100 **

* Последующее отщепление HCl дает замещенный бензофенон, который претерпевает новое присоединение Me_3CMgCl.
** Выделен енол с выходом 70%.

Восстановление ароматических кетонов реагентами Гриньяра обычно происходит, когда алкилмагнийгалогениды имеют разветвленные цепи и β-атом водорода, но оно известно и для простых реагентов Гриньяра, таких как *н*-бутилмагнийбромид. Постулированы два возможных механизма {схема (23)} [51]: цикличе-

ский процесс и одноэлектронный перенос. На основании кинетических исследований с применением реагентов Гриньяра из изобутилбромида Me_2CHCH_2Br и его 2-дейтероаналога Me_2CDCH_2Br установлено, что при наличии избытка реагента Гриньяра, по крайней мере частично, осуществляется одноэлектронный перенос, в котором должен проявляться только вторичный изотопный эффект; в присутствии избытка кетона реакция протекает по циклическому механизму, где проявляется первичный изотопный эффект [см. схему (23)]. Соотношение продуктов восстановления и присоединения уменьшается также в 2,5 раза при введении в β-положение магнийорганического соединения атома дейтерия. Механизм реакции может определяться и порядком прибавления реагентов. Восстановление в ряде случаев происходит при использовании большого избытка метилмагнийгалогенида, но показано, что это объясняется образованием небольших количеств гидридов магния [59]. Однако применение высокоочищенного «монокристаллического» магния устраняет процессы восстановления, и даже с огромными избытками реагента Гриньяра наблюдаются высокие выходы продуктов нормального 1,2-присоединения [59].

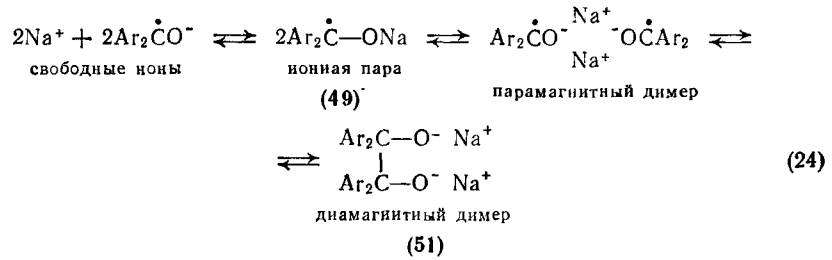


(23)

Подводя итог, следует подчеркнуть, что в последние десять лет достигнуто значительно большее понимание механизма присоединения реагентов Гриньяра к бензофенонам [50] Полярному механизму способствуют высокоочищенный магний и отсутствие переходных металлов. Высокий окислительный потенциал реагента Гриньяра и высокий восстановительный потенциал кетона, а также не слишком полярный растворитель тоже благоприятствуют полярному механизму. Напротив, если окислительный потенциал реагента Гриньяра и восстановительный потенциал кетона низки, растворитель обладает высокой полярностью, а использованный магний содержит примеси, то осуществляется механизм одноэлектронного переноса, и следует ожидать образования побочных продуктов.

5.4.5. ВОССТАНОВЛЕНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

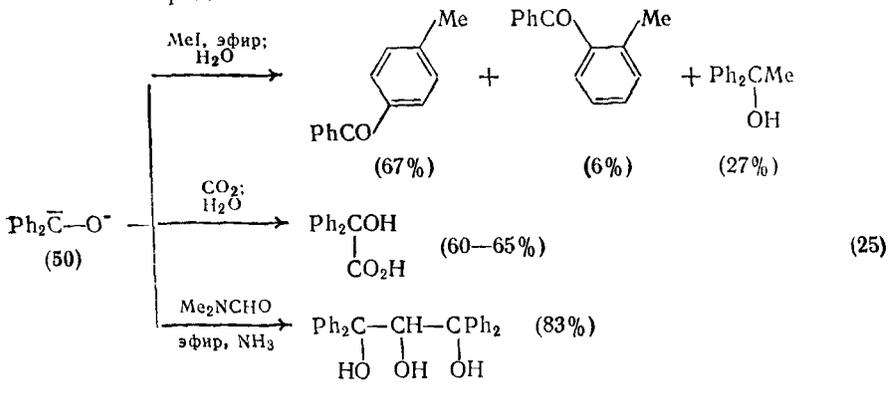
Восстановление альдегидов и кетонов подробно обсуждалось в разд. 5.1.4.2 и 5.2.14; поэтому в этом разделе будут описаны только существенные различия между ароматическими и алифатическими кетонами. Ароматические кетоны, особенно диарилкетоны, гораздо легче, чем алифатические, восстанавливаются в анион-радикал $Ar_2\dot{C}—\bar{O}$ (49), а в определенных условиях может образовываться дианион $Ar_2\bar{C}—\bar{O}$ (50) [60]. Появление голубого окрашивания при обработке бензофенона натрием в инертной атмосфере впервые наблюдалось почти 90 лет тому назад, но только в 1913 г. было установлено, что это окрашивание обусловлено образованием кетила (ион-радикала) структуры $Ph_2\dot{C}—ONa$ (или его димерной формы). Более поздние сведения, полученные из данных спектроскопии ЭПР, из УФ- и видимых спектров и измерений парамагнитной восприимчивости, свидетельствуют о том, что по крайней мере для диарилкетонов существует равновесие, показанное на схеме (24), причем положение равновесия зависит



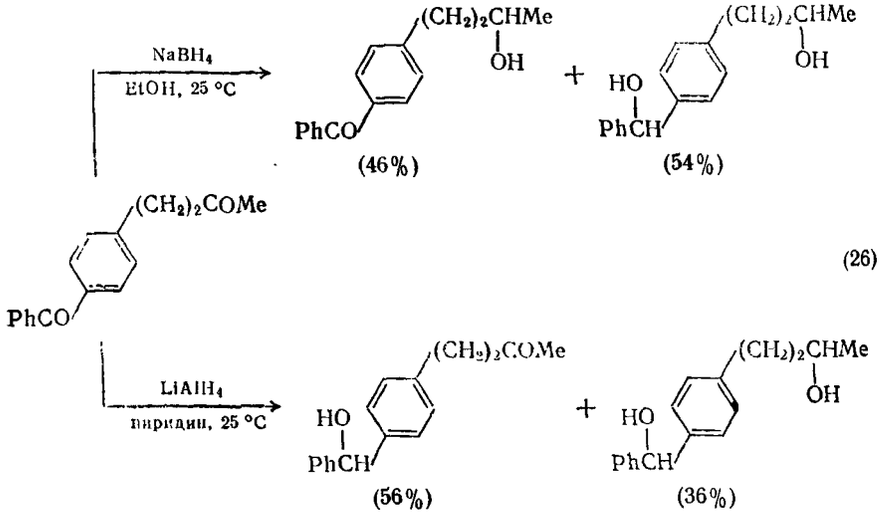
(24)

от растворителя [60]. Неполярные растворители способствуют образованию димера (51), тогда как полярные растворители, такие как ТГФ и диметоксиэтан, снижают содержание димера (51) в равновесной смеси. Таким образом, легко понять, почему восстановление диарилкетонов растворенными металлами часто приводит к образованию пинаконов. Арильные заместители стабилизуют ион-радикалы, которые за счет этого имеют большую продолжительность жизни; поэтому ион-радикалы образуются в заметных концентрациях и затем димеризуются. В определенных условиях происходит образование дианиона (50); по-видимому, большое значение имеет стабилизация за счет делокализации отрицательного заряда на ароматическом кольце, так как алкилирование в ряде случаев может приводить к продуктам замещения в ядро {схема (25)} [61]. Однако чаще реакция дианиона (50) с электрофилами ведет к образованию связи с карбонильным атомом углерода [62]. Как анион-радикал (49), так и дианион (50) являются сильными основаниями и отщепляют протоны от любого доступного источника, например от спиртов и даже от алифатических кетонов, с образованием производных диарилме-

танола или тетраарилпинакоинов через промежуточный радикал $Ar_2\dot{C}$—OH. При электрохимическом восстановлении [63], которое приводит к этим радикалам, пинаконы предпочтительно образуются в кислых условиях, тогда как диарилметанолы накапливаются в основных средах.



Восстановление ароматических кетонов, в которых карбонильная группа сильнее обеднена электронами, чем в алифатических кетонах, под действием гидридов металлов происходит в большинстве случаев гораздо труднее. Так, иногда алифатическую кетонную группу удается восстановить в присутствии ароматического кетона [схема (26)]; реагент, получаемый из алюмогидрида лития и пиридина, проявляет обратную специфичность [64]. Ароматические кетоны воосстанавливаются труднее, чем ароматические альдегиды, так что часто можно восстанавливать альдегиды в присутствии кетонов (см. разд. 5.3.6).



5.4.5.1. Асимметрическое восстановление ароматических кетонов

Асимметрическое восстановление прохиральных кетонов в хиральные спирты можно проводить с использованием множества реагентов; наиболее эффективны хиральные комплексы алюминия или магния [65]. Восстановление протекает через конкурирующие диастереоизомерные переходные состояния, и степень асимметрического восстановления обычно зависит от разности свободных энергий активации для двух диастереоизомерных переходных состояний, ведущих к энантиомерным спиртам. Поскольку эта разница энергий, как правило, не превышает 500 кал (2100 Дж), заметное, а иногда непредсказуемое влияние часто оказывают замена субстрата, реагента, растворителя или изменение температуры. Эта область была предметом интенсивных исследований в течение последнего десятилетия, и много работ было посвящено восстановлению арилалкилкетонов, которые в общем случае дают более высокую селективность, чем диалкил- или диарилкетоны. Это объясняется относительно различными пространственными требованиями для двух групп, присоединенных к карбонилу, а также, возможно, координацией арильной группы в переходном состоянии.

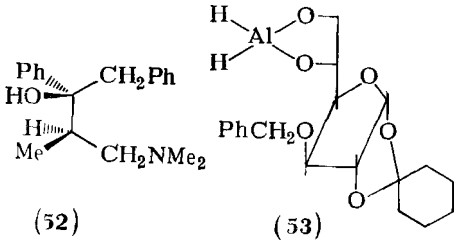
Изучено асимметрическое восстановление арилалкилкетонов под действием разнообразных реагентов (табл. 5.4.10). С комплексами, образующимися при прибавлении природных оптически активных аминоспиртов (например, хинина, цинхонидина, эфедрина) к алюмогидриду лития, в эфирном растворе были получены умеренные оптические выходы (40—50% асимметрической индукции) 1-фенилалканолов; более низкие оптические выходы энан-

Таблица 5.4.10. Сравнение асимметрических восстанавливающих агентов для восстановления ароматических кетонов в спирты

Кетон	Оптическая чистота спирта (%) и конфигурация при использовании					
	$LiAlH_4$—алкалоид [66]	$LiAlH_4$—(53) [68]	AlH_3—(54) [68a]	R_3Al [69]	$LiAlH_4$—(52) [67]	$LiAlH_4$—(55) [70]
PhCOMe	48 (R)	71 (R)	84 (S)	6 (S)	68 (R)	68 (R)
PhCOEt	—	46 (R)	—	13 (S)	—	62 (R)
$PhCOCHMe_2$	—	—	—	44 (S)	38 (R)	43 (R)
α-Тетралон	—	—	—	—	—	3,7 (S)
$PhCH_2COMe$	3 (R)	—	16 (S)	—	—	0,5 (S)
$C_6H_{13}COMe$	6 (S)	25 (R)	—	—	—	4 (S)

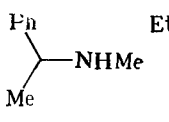
тиомеров наблюдались в ТГФ [66]. Это свидетельствует о важности комплексообразования растворителя с реагентом в переходном состоянии. Более примечательно наблюдение, что восстановление ацетофенона комплексом синтетического хирального аминоспирта (52) с алюмогидридом лития (в соотношении 2,3 : 1)

дает 1-фенилэтанол, содержащий 68—75%-ный избыток (*R*)-энантиомера, если используется свежеприготовленный реагент [67].

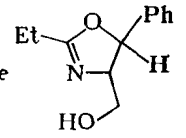


(52)

(53)



(54)

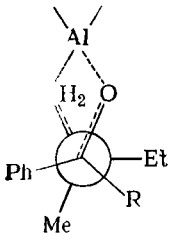


(55)

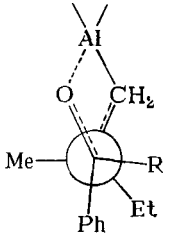
Если же выдерживать комплекс аминоспирта с алюмогидридом несколько часов при комнатной температуре, то восстановление ацетофенона дает 1-фенилэтанол, содержащий 75%-ный избыток (*S*)-энантиомера. Эти результаты трудно объяснимы, однако тем не менее очень полезны в синтетическом отношении [67]. Аналогичное обращение избирательности наблюдалось при восстановлении ароматических кетонов комплексами алюмогидрида лития с моносахаридным производным (**53**) в зависимости от того, был ли удален один из двух связанных с металлом атомов водорода предварительной обработкой одним эквивалентом этанола или нет [68].

Для устранения неопределенности, связанной с координацией растворителя, было исследовано восстановление ароматических кетонов действием трис[(*S*)-2-метилбутил]алюминия в пентане [69]. Оказалось, что в случае ацетофенона асимметрическая индукция относительно мало зависит от температуры, но для пропиофенона селективность *падает* при понижении температуры. Однако если алюминийалкил используется в комплексе с эфиром, то наблюдается обратный температурный эффект, т. е. селективность с понижением температуры возрастает [69]. Эти результаты можно объяснить, рассматривая четыре возможных циклических переходных состояния, включающих слабую координацию атомов алюминия с карбонильным кислородом. Переходные состояния (**56**) и (**57**) должны приводить к (*S*)-спирту, тогда как (**58**) и (**59**) должны давать (*R*)-энантиомер; в действительности преобладает (*S*)-спирт. Рассмотрение электронных факторов позволяет заключить [69], что из четырех возможных переходных состояний (**57**) и (**59**) обладают большей энергией, чем (**56**) и (**58**), в которых арильная группа занимает *гош*-положение к связи Al—CH_2. Из двух переходных состояний (**56**) и (**58**) форма (**56**) менее затруднена; чем больший объем имеет R, тем большую конформационную жесткость приобретает (**58**). Понижение температуры будет понижать конформационную подвижность как (**56**), так и (**58**), но в большей степени в случае (**56**), так что падение температуры *снижает* разницу в свободных энергиях между двумя формами, вследствие чего наблюдается меньшая избирательность

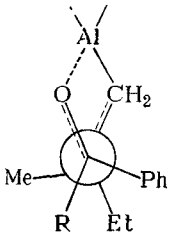
При образовании комплекса алюминийалкила с эфиром координация алюминия с карбонильной группой гораздо слабее, переходные состояния становятся менее прочными, и поэтому наблюдается обратный температурный эффект [69].



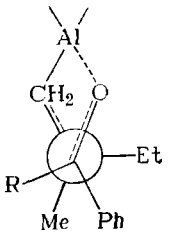
(56)



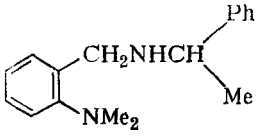
(57)



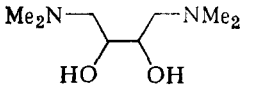
(58)



(59)



(60)



(61)

Одним из наиболее удобных хиральных восстанавливающих агентов для арилалкилкетонов является комплекс 2-оксазолина (**55**) [70] и алюмогидрида лития. Комплекс [(оксазолин)$_2$$AlH_2$] растворим в ТГФ даже при —78 °С; при этой температуре при использовании 2 моль реагента кетоны восстанавливаются с выходом 80—90% и высокой оптической чистотой (см. табл. 5.4.10). Хиральный оксазолин после реакции можно легко регенерировать с выходом 70—95% [70]. Недавно использованы хиральные диамин (**60**) [71] и аминоспирт (**61**) [72], дающие при восстановлении арилкетонов оптические выходы 40—50%.

5.4.5.2. Восстановительное сочетание ароматических кетонов

Одним из наиболее интересных классов реагентов, недавно введенных в практику, являются производные титана низкой валентности, которые образуются при обработке восстановителями хлоридов титана(III) или титана(IV). Эти реагенты, уже нашедшие многообразное применение в синтетической органической химии [73], вызывают восстановительное сочетание альдегидов и кетонов в олефины. Образующиеся в первую очередь производные титана(II), которые получают обработкой хлорида титана(IV) цинком или магнием, восстанавливают только ароматические альдегиды и кетоны в симметричные олефины {уравнения (27) и (28)} [74]. Более энергичный реагент $TiCl_3$—$LiAlH_4$, введенный Макмерри [75], является гораздо более разносторонним, так что

некоторые алифатические кетоны также вступают в реакцию. Впрочем, этот реагент [75] дает с рядом алифатических карбонильных соединений непостоянные результаты, зато активные производные Ti (0), получаемые восстановлением хлорида титана(III) металлическими литием или калием, дают превосходные результаты как с ароматическими, так и с алифатическими альдегидами и кетонами; этот реагент и является предпочтительным для синтеза симметричных олефинов. Механизм этих превращений обсуждался в разд. 5.3.6.1 и показан на схеме (81) гл. 5.3.

$$Ph_2CO \xrightarrow[\text{или } TiCl_3\text{—}LiAlH_4,\ \text{ТГФ, кипячение 4 ч (95\%)}]{TiCl_4\text{—}Zn,\ \text{ТГФ, кипячение 5 ч (97\%)}} Ph_2C{=}CPh_2 \qquad (27)$$

$$PhCOCH_3 \xrightarrow[\text{кипячение 4 ч}]{TiCl_4\text{—}Zn,\ \text{диоксан,}} \underset{(92\%)}{\overset{Ph}{\underset{Me}{\overset{Me}{\underset{Ph}{=}}}}} + \underset{(82:18)}{\overset{Ph}{\underset{Me}{\overset{Ph}{\underset{Me}{=}}}}} \qquad (28)$$

Область применения этих реакций восстановительного сочетания недавно расширена. Во-первых, показано [76], что с умеренными выходами протекают внутримолекулярные сочетания, приводящие к циклическим диарилолефинам [уравнение (29)], и, во-вторых, этим методом можно получать и несимметричные олефины. В присутствии избытка ацетона сочетание ароматических кетонов под действием $TiCl_3$—Li протекает с образованием главным образом несимметричных продуктов, выделяемых после удаления летучего побочного 2,3-диметилбутена-2 (табл. 5.4.11) [77]. Напротив, сочетание алифатических кетонов с ацетоном приводит к ожидаемому статистическому распределению олефинов (см. табл. 5.4.11) [77]. Этот результат удивителен, принимая во внимание, что потенциалы восстановления ароматических кетонов

$$PhCO(CH_2)_nCOPh \xrightarrow[\text{кипячение, 120 ч } (n=2)]{TiCl_3\text{—}LiAlH_4,\ \text{ТГФ}} PhC{=}CPh \quad (CH_2)_n \qquad (29)$$

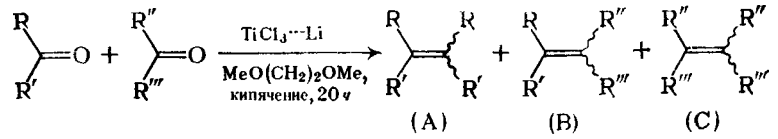
$n=4$ (25%)

$n=2$ (40—61%)

$$Ar_2CO \xrightarrow{Ti\,(0)} Ar_2\dot{C}{-}O^- \longrightarrow Ar_2\bar{C}{-}\bar{O} \xrightarrow{R_2CO} \longrightarrow Ar_2C(O^-){-}CR_2(O^-) \xrightarrow{Ti\,(0)} Ar_2C{=}CR_2 + TiO_2 \qquad (30)$$

(таких как бензофенон) на 1,0—1,5 В менее отрицательны, чем для ацетона, и поэтому восстановление анион-радикала $Ar_2\dot{C}{-}O^-$ должно проходить быстрее, чем в случае ацетона. Сочетание таких анион-радикалов должно предпочтительно приводить к симметричным олефинам. Кажется вероятным поэтому, что производное Ti(0) восстанавливает анион-радикал в дианион $Ar\bar{C}{-}\bar{O}$, который реагирует с ацетоном с образованием продуктов [схема (30)]. На этом основании можно ожидать хороших выходов несимметричных олефинов при условии, что восстановление одного компонента до дианиона происходит раньше, чем второй компонент восстанавливается до ион-радикала. Недавно такая точка зрения была подтверждена (см. табл. 5.4.11) [77].

Таблица 5.4.11. Смешанное сочетание карбонильных соединений под действием Ti(0) [77]



RR′CO	R″	R‴	Соотношение RR′CO : R″R‴CO	Выход продуктов, % (A)	(B)	(C)
Циклогептанон	Me	Me	1 : 4	26	50	— *
Бензофенон	Me	Me	1 : 4	Следы	94	— *
Флуоренон	Me	Me	1 : 4	0	84	— *
Ацетофенон	Me	Me	1 : 4	16	65	— *
1-Инданон	Me	Me	1 : 4	24	71	— *
Бензофенон	Me	Me	1 : 1	14	81	— *
Бензофенон	—$(CH_2)_5$—		1 : 1	19	78	6
Бензофенон	C_5H_{11}	H	1 : 1	9	84	8
Бензофенон	*трет*-Bu	*трет*-Bu	1 : 1	90	—	—
Флуоренон	Me	Me	1 : 1	8	74	— *
Флуоренон	—$(CH_2)_6$—		1 : 1	7	77	17
Флуоренон	Ph	Me	1 : 1	8	70	15

* Высокая летучесть препятствует выделению продукта.

5.4.6. РЕАКЦИЯ ВИЛЬГЕРОДТА

Первоначальная реакция, открытая Вильгеродтом в 1887 г. [78], заключалась в превращении арилметилкетона в арилацетамид при нагревании с водным полисульфидом аммония. Впоследствии эта реакция была распространена на множество субстратов; если в этих условиях обрабатывать арилалкилкетоны, получаются ω-арилалкановые кислоты [79]. Например, пропиофенон дает 3-фенилпропионамид (82%). Эта уникальная реакция использовалась для синтеза разнообразных полициклических ароматических алкановых кислот, которые иначе можно получить только путем многостадийных синтезов (табл. 5.4.12).

Одно из практических неудобств реакции Вильгеродта состоит в необходимости применять аппаратуру для работы под давлением; его можно устранить, используя модификацию Киндлера,

в которой вместо полисульфида аммония используют алифатический амин (например, морфолин) и серу. Реакция проводится при более низкой температуре (130—150 °С), вследствие чего такие группы, как OH и NH_2, которые не выдерживают первоначальных условий Вильгеродта, не изменяются в условиях модификации Киндлера (см. табл. 5.4.12); продуктом является тиоамид, который легко и с высоким выходом гидролизуется кислотой или основанием в алкановую кислоту.

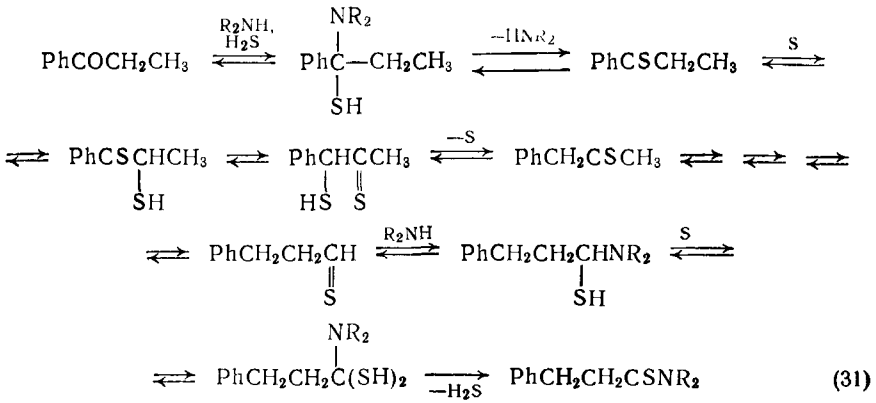
Таблица 5.4.12. Превращение арилалкилкетонов в ω-арилалкановые кислоты [79]

$$ArCO(CH_2)_nCH_3 \xrightarrow[S]{R_2NH} Ar(CH_2)_{n+1}\overset{X}{\overset{\|}{C}}NR_2$$

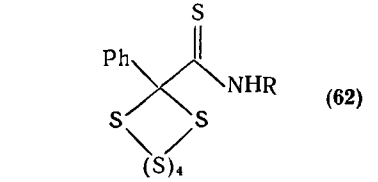
Ar	n	Выход продукта по реакции Вильгеродта (действие $(NH_4)_2S_m$; X=O), %	Выход продукта по модификации Киндлера (действие S в морфолине, X=S), %	Ar	n	Выход продукта по реакции Вильгеродта (действие $(NH_4)_2S_m$; X=O), %	Выход продукта по модификации Киндлера (действие S в морфолине, X=S), %
C_6H_5	0	50	94	Пиренил-1	0	92	—
4-ClC_6H_4	0	35	47	Пиридил-3	0	70	74
2-HOC_6H_4	0	0	59	Карбазолил-3	0	85	—
4-$MeOC_6H_4$	0	25	62	C_6H_5	1	82	65
3-$H_2NC_6H_4$	0	—	61	Пиренил-1	1	67	—
Нафтил-1	0	88	—	C_6H_5	2	32	49
4-PhC_6H_4	0	84	94	Пиренил-1	2	55	—
Флуоренил-2	0	70	—	C_6H_5	3	29	14
Фенантрил-2	0	82	—	C_6H_5	5	25	—

Механизм реакции был предметом продолжительной дискуссии, и хотя было выдвинуто множество предложений, до сих пор отсутствует единое заключение, которое бы удовлетворяло следующим наблюдениям. 1) Отсутствуют скелетные перегруппировки; меченный ^{14}C ацетофенон дает фенилацетамид, в котором атомы углерода сохраняют первоначальные положения [80]. 2) Если алкильная цепь содержит четвертичный атом углерода, соседний с карбонильной группой, происходит только восстановление карбонильной группы в метиленовую [81]. 3) Использование $PhCOCH_2CD_2Et$ приводит к 95%-ной потере *обоих* атомов дейтерия [82]. Возможный механизм модификации Киндлера для превращения пропиофенона в 3-фенилпропионамид показан на схеме (31). Карбонильная группа превращается в тиокарбонильную группу, которая α-тиолируется, а затем перемещается вдоль цепи путем десульфуризации и нового тиолирования. В ряде случаев [83] интермедиаты (62), производные тиокетонов, удается выделить. Однако α-тиолирование метиленовой группы может происходить

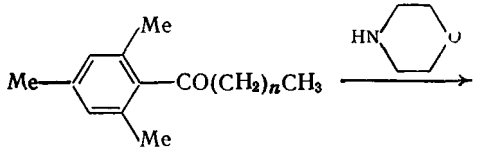
и непосредственно; в подтверждение этой теории, затрудненные кетоны (63) дают кетотиоамиды (64) [84] {уравнение (32)}.



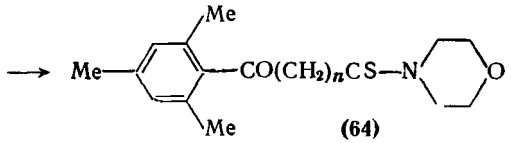
(31)



(62)



(63)



(32)

(64)

$n = 0$ (35%)

$n = 1$ (30%)

$n = 2$ (35%)

5.4.7. ОКСИТАЛЛИРОВАНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

Превращение арилметилкетонов в производные арилуксусной кислоты можно вести эффективнее с использованием в качестве окислителя нитрата таллия(III) в метаноле [85]. Это одна из многочисленных интересных реакций, открытых в процессе недавних исследований по использованию таллия в органическом синтезе [86, 87]. Синтез арилуксусных эфиров имеет ряд преимуществ перед реакцией Вильгеродта: комнатная температура при

Таблица 5.4.13. Окислительная перегруппировка арилкетонов в арилуксусные эфиры [85—89]

$$ArCOCH_3 \longrightarrow ArCH_2CO_2Me$$

Условия (А) $Tl(NO_3)_3$, MeOH, следы $HClO_4$, комнатная темп.; условия (Б). $Tl(NO_3)_3$, К-10, метиленхлорид, комнатная темп., 4—30 мин

Ar	Время t	Выход, %	
		в условиях (А)	в условиях (Б)
C_6H_5	5	84 *	36
4-BrC_6H_4	15	35	89
4-MeC_6H_4	4	86	84
4-HOC_6H_4	2	64	—
4-$O_2NC_6H_4$	24	< 5	50 ***
2-$MeOC_6H_4$	12	62	—
4-$MeOC_6H_4$	1	89	92
4-$PhCONHC_6H_4$	0,5 **	66	—
Нафтил-1	2	91	—
Нафтил-2	2	89	—

* Выделен побочный продукт $PhCOCH_2OMe$ (6%).
** Реакция проводилась при 50 °С.
*** $Tl(NO_3)_3$ — флорисил, тетрахлорид углерода, комнатная темп., 90 мин.

проведении реакции, более высокие выходы и простая методика выделения [85]. Область применения реакции иллюстрируется табл. 5.4.13. Аминокетоны использовать нельзя вследствие образования комплекса с таллиевым реагентом, однако после превращения аминогруппы в амид реакция протекает с хорошим выходом. Дезактивированные ароматические соединения, содержащие электроноакцепторные группы, дают плохие выходы, а кетоны, имеющие дополнительно олефиновые группы, использовать нельзя, поскольку происходит конкурирующее окситаллирование двойной связи. С пропиофеноном в качестве субстрата получена смесь метилового эфира 2-фенилпропионовой кислоты (45%) и 2-метоксипропиофенона (32%) {уравнение (33)} [85].

$$PhCOCH_2CH_3 \xrightarrow[MeOH,\ HClO_4]{Tl(NO_3)_3} \underset{\displaystyle CH_3}{PhCHCO_2Me} + PhCOCH_2OMe \qquad (33)$$

(45%) (32%)

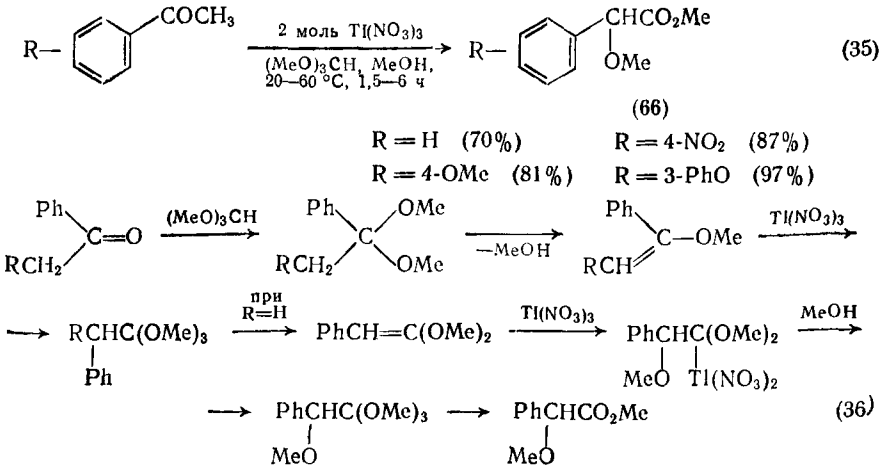
Справедливость механизма, изображенного на схеме (34) и, в противоположность реакции Вильгеродта, включающего миграцию арила, была доказана с помощью ацетофенона, меченного ^{14}C. Этот механизм включает катализируемую кислотой енолизацию и окситаллирование двойной связи енола, вслед за которым происходит окислительная перегруппировка с 1,2-миграцией арила. Метанолиз связи углерод—таллий в интермедиате (65) ведет к побочному образованию метоксикетонов; это направление реакции, при котором α-углеродный атом может иметь характер карбениевого иона, облегчается при наличии α-алкильных заместителей. В соответствии с этими представлениями реакция нитрата таллия с 2-метоксиацетофеноном не приводит к перегруппировке; наблюдается лишь метоксилирование с образованием ацеталя фенилглиоксаля $PhCOCH(OMe)_2$ [85].

$$ArCOCH_3 \xrightarrow{H^+} \underset{\displaystyle OH}{ArC=CH_2} \xrightarrow[MeOH]{Tl(NO_3)_3} \qquad (34)$$

$$\longrightarrow H\text{—}O\text{—}\underset{\displaystyle OMe}{\overset{\displaystyle Ar}{C}}\text{—}CH_2\text{—}\underset{\displaystyle NO_3}{Tl}\text{—}NO_3 \longrightarrow MeOCOCH_2Ar$$

(65)

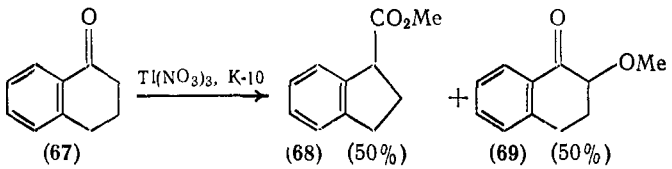
С другой стороны, при небольшом изменении условий, заключающемся в прибавлении триметилортоформиата (который удаляет гидратационную воду из таллиевого реагента), продуктами реакции являются перегруппированные α-метоксиэфиры (66) {уравнение (35)} [88]. Эфиры (66) не образуются из фенилуксусных эфиров по реакции метоксилирования; механизм их образования, вероятно, заключается в двух последовательных стадиях метокситаллирования {схема (36)} [88]. В отсутствие воды промежуточные ортоэфиры скорее элиминируют метанол, нежели гидролизуются до сложных эфиров. При реакции пропиофенона и бутирофенона α-метоксилирования не происходит, и были выделены эфиры 2-фенилпропионовой (100%) и -масляной (93%) кислот; в этом случае второму окситаллированию препятствует наличие алкильной и арильной групп при одном и том же углеродном атоме, в результате чего реакция останавливается на первой стадии {схема (36)} [88].



(35)

(36)

Еще более эффективный реагент для превращения арилкетонов в арилуксусные эфиры был приготовлен абсорбцией нитрата таллия и метанола на доступном кислом глиноземе (монтмориллоните) К-10 [89]. С этим реагентом окислительная перегруппировка протекает в инертном растворителе (например, в CH_2Cl_2, гептане) за 5—30 мин при комнатной температуре и дает высокие выходы эфиров (см. табл. 5.4.13) даже в тех случаях, когда с нитратом таллия получаются лишь умеренные выходы. Пропиофенон и бутирофенон также реагируют, давая высокие выходы сложных эфиров, а при обработке нанесенным на подложку таллиевым реагентом циклического кетона (**67**) [уравнение (37)] образуются только продукт окислительной перегруппировки (**68**) (50%) и метоксилированный кетон (**69**) (50%); обработка нитратом таллия в метаноле приводит по меньшей мере к десяти продуктам [89].



(67) (68) (50%) (69) (50%) (37)

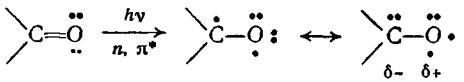
Проведение реакций с использованием реагентов, сорбированных на носителях, обладает многими практическими преимуществами. В случае неорганических реагентов часто трудно подобрать растворитель, в котором растворяются и реагент, и органический субстрат; для нанесенного реагента можно использовать любой инертный растворитель, который растворяет субстрат. Выделение продукта легко выполняется фильтрованием и упариванием. При применении токсичных таллиевых реагентов важным фактором является прочное удерживание таллия на подложке по окончании реакции. После фильтрования таллий не удается обнаружить методом атомной абсорбционной спектроскопии ни в фильтрате, ни в продукте даже при проведении реакции в масштабе нескольких молей [89]. Тем самым устраняется проблема ликвидации токсичных отходов, а в определенных условиях становится возможной и регенерация реагента. По этим причинам применение нанесенных реагентов в настоящее время привлекает внимание многих фармацевтических фирм, занимающихся тонким промышленным синтезом.

Окислительные перегруппировки с нанесенным нитратом таллия(III) протекают быстрее и более селективно, чем с незакрепленным реагентом. Носитель К-10 имеет ламеллярную структуру, и весьма вероятно, что субстрат адсорбируется между слоями, содержащими негидратированный таллий и метанол на поверхности глинозема. Этим могут быть вызваны и ограничения метода, поскольку объемистые ароматические соединения или полициклические ароматические производные, молекулы которых слишком велики для того, чтобы проникнуть в слоистую структуру, не будут реагировать. Однако носители, не имеющие ламеллярной структуры, не реагируют столь избирательно, как К-10 [89].

5.4.8. ФОТОХИМИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

В течение последних 20 лет наблюдался значительный рост интереса к органической фотохимии, которая стала теперь одной из главных ветвей органической химии [90]. Механизмы фотохимических реакций, в частности для карбонильных соединений, сейчас достаточно хорошо изучены, что позволяет использовать фотохимию в синтетических целях. При переходе молекулы в возбужденное состояние избыток энергии над основным состоянием и изменения в распределении электронов обеспечивают протекание таких реакций, которые в химии основного состояния невозможны; именно поиск новых типов реакций и привлекал внимание многих химиков в течение последних лет.

Фотохимия ароматических карбонильных соединений, особенно кетонов, сделала большой вклад в развитие синтетической фотохимии и изучение механизмов фотохимических реакций [91—93]. Для типичных фенилкетонов длинноволновое поглощение в районе 325 нм в УФ-спектре соответствует $n\rightarrow\pi^*$-переходу, в котором электрон несвязывающей орбитали, локализованной главным образом на кислороде, перемещается на разрыхляющую π^*-орбиталь, распределенную между атомами углерода и кислорода. Поэтому n,π^*-возбужденное состояние не является электронодефицитным в районе атома углерода, как основное состояние, и нуклеофильная атака на атом углерода в возбужденном состоянии становится относительно менее вероятной. Основные реакции n,π^*-состояния напоминают реакции алкоксирадикала, поскольку возбужденная карбонильная группа имеет неспаренный электрон на p-орбитали атома кислорода [схема (38)].



(38)

В ароматических карбонильных соединениях возбуждение с образованием первичного возбужденного синглета сопровождается очень быстрым переходом в триплетное состояние, обладающее более выраженным бирадикальным характером, чем синглет. Типичные значения превышения энергии n,π^*-триплета над основным состоянием составляют для фенилалкилкетонов 72 ккал·моль$^{-1}$ (302 кДж·моль$^{-1}$), для бензофенона 68 ккал·моль$^{-1}$ (285 кДж·моль$^{-1}$). Однако π,π^*-триплетные состояния ароматических кетонов обладают сравнимой энергией (75 ккал·моль$^{-1}$, 315 кДж·моль$^{-1}$) с n,π^*-триплетами; заместители в фенильном кольце или даже смена растворителя могут привести к тому, что энергия π,π^*-возбужденного состояния окажется ниже. Возбуждение в π,π^*-триплет вызывает сдвиг электронной плотности от аро-

матического кольца в сторону карбонильной группы, вследствие чего, как и в основном состоянии, карбонильная группа становится обогащенной электронами. В результате π,π*-состояния являются значительно менее реакционноспособными, чем *n*, π*-состояния.

Электронодонорные заместители в ароматическом кольце стабилизуют π,π*-триплет и дестабилизуют *n*,π*-триплет. Аналогичный стабилизующий эффект наблюдается в полярных растворителях. В случае ацетофенона введения одной метильной группы в ароматическое ядро достаточно для обращения энергий триплетных состояний, тогда как в бензофеноне только сильные электронодонорные группы, такие как NH_2, придают низшему триплету π,π*-характер. Группы с электроноакцепторным индуктивным эффектом (например, CF_3) стабилизуют *n*,π*-состояние, однако другие электроноакцепторные группы (например, галоген, CN), способные к сопряжению с карбонильной группой, стабилизуют оба состояния.

Ацилбифенилы и ацилнафталины имеют низшие возбужденные π,π*-триплеты; ближайшие *n*,π*-триплеты превышают их по энергии более чем на 6 ккал·моль$^{-1}$ (25 кДж·моль$^{-1}$). π,π*-Триплеты гораздо менее реакционноспособны, например в реакциях отщепления водорода; скорость отрыва атома водорода обычно является функцией разности энергии *n*,π*- и π,π*-состояний и сильно колеблется в зависимости от растворителя.

5.4.8.1. α-Расщепление

В то время как алифатические кетоны претерпевают α-расщепление (процесс типа I Норриша) с образованием ацильного радикала и алкильного радикала, ароматические кетоны обычно не вступают в эту реакцию, поскольку энергия типичной углерод-углеродной связи (325 кДж·моль$^{-1}$) превышает энергию, имеющуюся в триплетном состоянии ароматических кетонов. Однако кетоны с более слабыми связями, например арил-*трет*-алкилкетоны [94], некоторые бензилкетоны [95, 96] и простые эфиры бензоинов [97], способны расщепляться. Последняя реакция чрезвычайно важна в практическом отношении, поскольку эфиры бензоинов служат наиболее доступными инициаторами фотополимеризации [97] (см. разд. 5.4.9). Кетоны с низшими π,π*-возбужденными состояниями или расщепляются очень медленно (например, *n*-метоксифенил-*трет*-бутилкетон), или же фотоустойчивы (например, *n*-бифенилил-*трет*-бутилкетон).

5.4.8.2. Фотовосстановление

Фотовосстановление кетонов является одной из наиболее изученных реакций в фотохимии [98, 99]. Она была впервые открыта Чамичаном и Зильбером [100], которые нашли, что бензофенон в спиртовых растворителях на солнечном свету медленно превращается в соответствующий пинакон. Впоследствии эта реакция была тщательно исследована; ее механизм представлен уравнениями (39) — (44) [101].

$$Ph_2CO \xrightarrow{h\nu} Ph_2CO(S_1) \longrightarrow Ph_2CO(T_1) \xrightarrow{R_2CHOH} Ph_2\dot{C}OH + R_2\dot{C}OH \quad (39)$$

$$2Ph_2\dot{C}OH \longrightarrow \underset{HO\ \ OH}{Ph_2C{-}CPh_2} \quad (40)$$

(70)

$$2R_2\dot{C}OH \longrightarrow \underset{HO\ \ OH}{R_2C{-}CR_2} \quad (41)$$

$$R_2\dot{C}OH + Ph_2\dot{C}OH \longrightarrow \underset{HO\ \ OH}{R_2C{-}CPh_2} \quad (42)$$

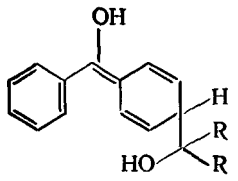
(72)

$$R_2\dot{C}OH + Ph_2CO \longrightarrow Ph_2\dot{C}OH + R_2CO \quad (43)$$

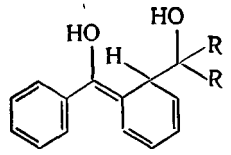
$$Ph_2\dot{C}OH + R_2CHOH \longrightarrow Ph_2CHOH + R_2\dot{C}OH \quad (44)$$

(71)

В изопропаноле восстановление протекает с квантовым выходом, достигающим 2, т. е. поглощение одного фотона энергии приводит к продуктам, образующимся из двух молекул бензофенона. Причиной этого служит тот факт, что радикал, генерируемый из изопропанола, переносит еще один атом водорода на молекулу бензофенона, находящуюся в основном состоянии. При комнатной температуре получен количественный выход пинакона (**70**), но если температуру повышали до 100 °С, то продуктом был спирт (**71**). При использовании в качестве растворителя метанола состав продуктов зависел от концентрации; облучение 0,2 *М* раствора бензофенона в метаноле дало 100% пинакона (**70**), но облучение 0,0001 *М* раствора привело (90%) к продукту (**72**) (R = H), образующемуся при присоединении метанола. Продукты перекрестного сочетания обнаружены также при использовании толуола в качестве растворителя [92]. Недавно получены сведения об образовании в реакциях фотовосстановления короткоживущих продуктов *орто*- и *пара*-сочетания [102]. Эти промежуточные продукты (**73**) и (**74**), которые поглощают свет и ингибируют процесс фотовосстановления, реагируют с кислородом с образованием бензофенона, но, как было установлено, не дают пинакона (72).

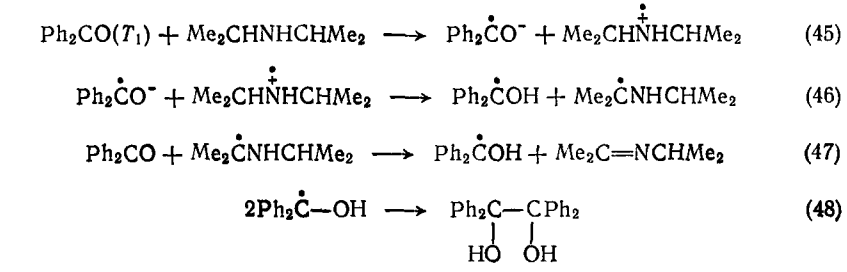


(73)



(74) R = Me, Ph

Фотовосстановление арилкетонов спиртами обычно является эффективным процессом для n,π^*-, но не для π,π^*-триплетных возбужденных состояний. Однако если в качестве доноров выступают амины, то в равной степени хорошо фотовосстанавливаются и n,π^*-, и π,π^*-триплеты [103]. Показано, что в последних случаях реализуется механизм с переносом заряда; это вытекает из обнаружения промежуточных ион-радикалов с помощью спектроскопии ЭПР [104]. Механизм реакции бензофенона с первичными и вторичными аминами показан в уравнениях (45) — (48). Дополнительное свидетельство о специфическом взаимодействии между карбонильной группой и амином состоит в том, что фотовосстановление ацетофенона в оптически активном амине в качестве растворителя приводит к 6% асимметрической индукции в образующемся пинаконе, тогда как при использовании оптически активных спиртов были получены только рацемические пинаконы [103].



$$Ph_2CO(T_1) + Me_2CHNHCHMe_2 \longrightarrow Ph_2\dot{C}O^- + Me_2\overset{+}{C}HNHCHMe_2 \quad (45)$$

$$Ph_2\dot{C}O^- + Me_2\overset{+}{C}HNHCHMe_2 \longrightarrow Ph_2\dot{C}OH + Me_2\dot{C}NHCHMe_2 \quad (46)$$

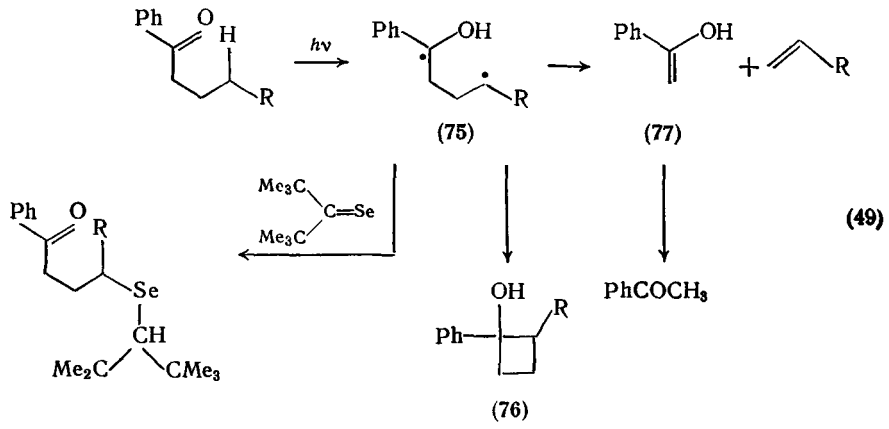
$$Ph_2CO + Me_2\dot{C}NHCHMe_2 \longrightarrow Ph_2\dot{C}OH + Me_2C{=}NCHMe_2 \quad (47)$$

$$2Ph_2\dot{C}{-}OH \longrightarrow Ph_2C(HO){-}C(OH)Ph_2 \quad (48)$$

5.4.8.3. Внутримолекулярное отщепление водорода (процессы типа II Норриша)

Ароматические кетоны, имеющие γ-водородный атом, способны подобно алифатическим кетонам к внутримолекулярному отщеплению водорода через циклическое шестичленное переходное состояние, приводящее к промежуточному бирадикалу (75). Этот интермедиат может либо с замыканием цикла превращаться в циклобутанол (76), либо расщепляться, давая енол (77) и олефин {схема (49)} [91, 105]. Бирадикал (75) зафиксирован с помощью

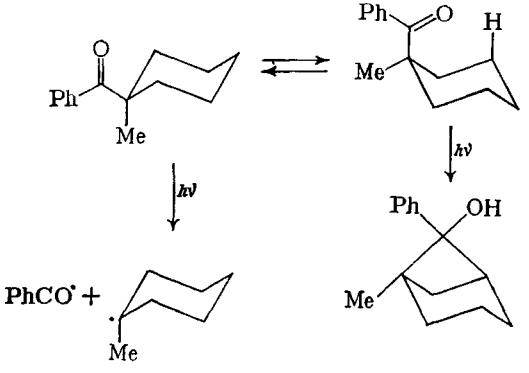
многих реагентов-ловушек, например с ди-*трет*-бутилселенокетоном [105].



(75) (77) (76)

(49)

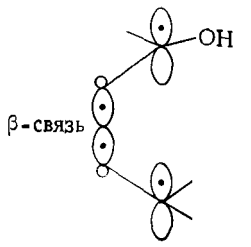
Реакции ароматических кетонов в возбужденном состоянии протекают очень быстро, даже по сравнению с конформационными изменениями, и в некоторых случаях конформация основного состояния диктует направление фотохимического превращения. Возбуждение 1-бензоил-1-метилциклогексана дает два триплета; более короткоживущий триплет претерпевает отщепление γ-водорода, а более долгоживущий триплет (10^{-7} с) подвергается α-расщеплению {схема (50)} [106]. Скорость инверсии циклогексанового кольца (10^5 $с^{-1}$) слишком мала, для того чтобы могло установиться равновесие между конформерами в возбужденном состоянии, где бензоильная группа занимает аксиальное или экваториальное положение [106].



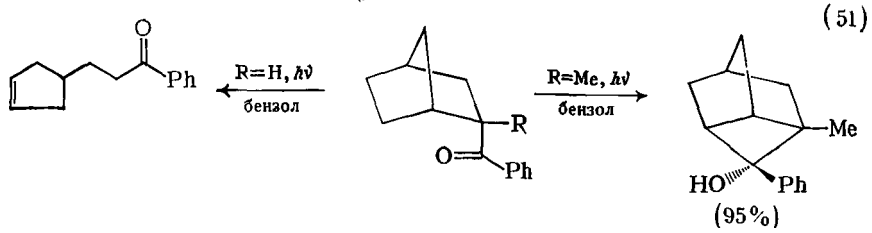
(50)

Реакция образования циклобутанолов очень полезна в синтетическом отношении, особенно для жестких систем. Это объясняется стерическими требованиями к конкурирующей реакции β-расщепления бирадикала, которая происходит только в том слу-

чае, когда β-связь расположена в той же плоскости, что и радикальные центры {см. (78)} [107]. Для молекул, в которых β-расщеплению препятствуют стерические факторы, удается получить высокие выходы циклобутанолов [107]. В примере, приведенном на схеме (51), правильное расположение группировок для β-расщепления достигается лишь тогда, когда метильная и фенильная группы находятся в заслоненной конформации, в результате чего образование циклобутанола является более предпочтительным; в отсутствие метильной группы протекает β-расщепление [108].



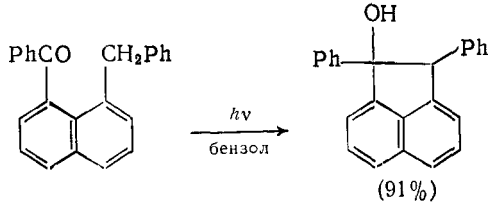
(78)



(95%)

(51)

Хотя отщепление γ-водорода является очень распространенным процессом, в ряде случаев электронные или геометрические факторы влияют на реакцию таким образом, что могут отщепляться другие атомы водорода через пяти-, семи- или восьмичленные переходные состояния {уравнение (52)} [109—111].

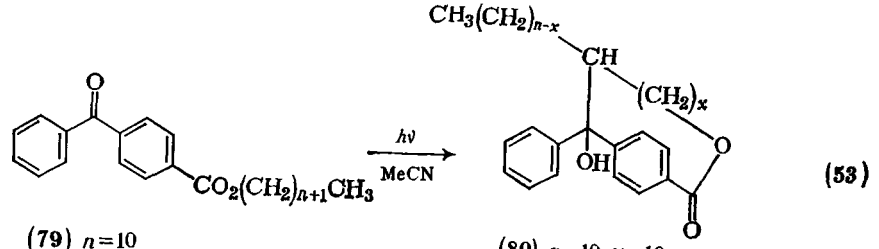


(91%)

(52)

5.4.8.4. Биомиметическая химия *

Одним из наиболее интересных путей использования фотохимии ароматических кетонов явилась попытка Бреслоу и сотр. имитировать регио- и стереоселективность ферментов путем принудительной ориентации реакций, в других условиях неселективных [112]. В природе дегидрирование стеариновой кислоты в олеиновую кислоту, производимое *Mucobacterium phlei*, является в высшей степени региоселективным. Пытаясь воспроизвести этот тип реакции, Бреслоу исследовал отдаленную функционализацию длинноцепных *н*-алканолов с помощью облучения алкиловых эфиров бензофенон-4-карбоновой кислоты, в предположении, что геометрия системы будет определять, какой из водородных атомов субстрата должен отщепляться бензофеноновым триплетом [уравнение (53)]. При облучении (79) главный продукт (80) (65%) возникал в результате атаки на С-11, минорный продукт (81) (28%) — в результате атаки на С-10. Атака на метильную группу не обнаружена, что, вероятно, объясняется скорее электронными, чем геометрическими факторами. При удлинении алкильной цепи наблюдалась меньшая региоселективность, поскольку система становилась более гибкой. Однако увеличение температуры приводило к увеличению региоселективности [113]. Облучение сложного эфира (82) при комнатной температуре дало смесь продуктов циклизации, в которых функционализация цепи была направлена на углеродные атомы от С-11 до С-16, в каждом случае с выходом 10—20%. Однако при 60—65°С главный продукт (83) (32%) был результатом атаки по С-18.



(79) $n=10$
(82) $n=19$

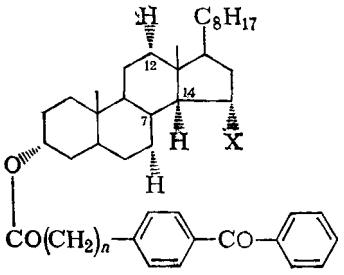
(80) $n=10, x=10$
(81) $n=10, x=9$
(83) $n=19, x=17$

(53)

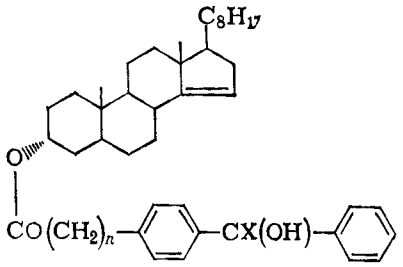
Хотя эти реакции не очень привлекательны в синтетическом отношении, отдаленная функционализация более жестких субстратов, особенно стероидов, использовалась для получения продуктов, синтез которых до этого представлял значительные трудности [114]. После изучения молекулярных моделей было предсказано, что при облучении бензофенон-4-пропионовокислого эфира 3α-холестанола (84) функционализация должна происходить при С-12, С-14 и С-7. Облучение (84) в концентрации, достаточно низкой для предотвращения межмолекулярных реакций (10^{-3} *М*), привело к олефину (85) (35%) и двум лактонам (86) (45%) и (87) (19%). Олефин получался путем отщепления водорода, связанного с С-14, и последующего дополнительного отщепления под действием образовавшегося радикала, что приводило к появлению двойной связи.

* См. [112].

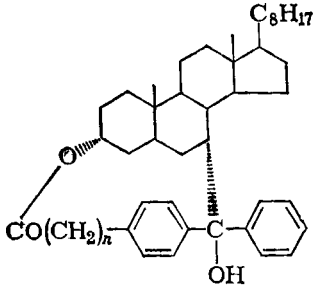
Лактоны (86) и (87) получались в результате отщепления атомов водорода от С-7 и С-12 с последующим сочетанием образующихся бирадикалов.



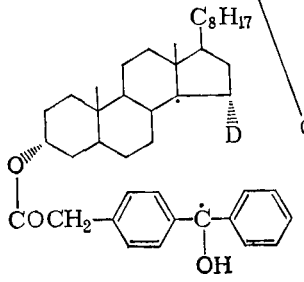
(84) $n=2$, X=H
(88) $n=1$, X=H
(92) $n=1$, X=D



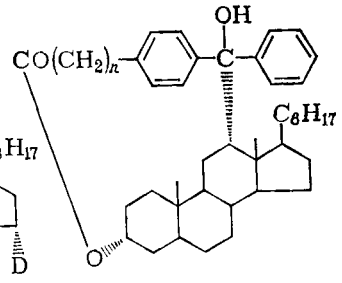
(85) $n=2$, X=H
(89) $n=1$, X=H
(93) $n=1$, X=D



(86) $n=2$
(90) $n=1$



(94)



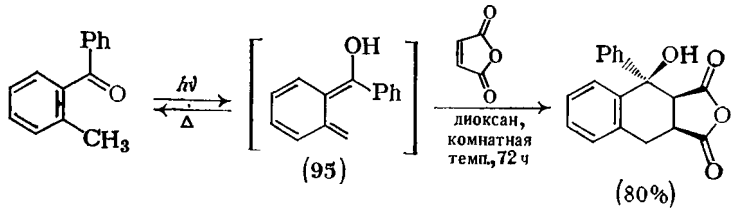
(87) $n=2$
(91) $n=1$

Соответствующий эфир бензофенон-4-уксусной кислоты (88) дал олефин (89) (55%) и два лактона (90) (17%) и (91) (4%) вместе с межмолекулярным пинаконом (16%). Механизм образования олефина был детально изучен с применением дейтерированного производного (92), содержащего 83% дейтерия при С-15. Полученный в результате облучения продукт (93) содержал 78% дейтерия, присоединенного к бензгидрольному углеродному атому. Это свидетельствует о том, что механизм реакции заключается в отщеплении атома водорода от С-14 (в большей степени, чем от С-15) возбужденной карбонильной группой с образованием промежуточного бирадикала (94), который далее отщепляет дейтерий от С-15 и дает олефиновый продукт. Оба эти переноса (водорода и дейтерия) диктуются геометрией системы [114].

Однако в этих реакциях, приводящих к олефинам, не наблюдается избирательности в образовании индуцированного хирального центра на бензгидрольном атоме углерода; олефины (85) и (89) оказались смесями диастереоизомеров в приблизительно равных соотношениях [115]. Напротив, лактонные продукты (90) и (91) были получены в виде индивидуальных диастереоизомеров, но удлинение углеродной цепи только на один атом привело к более гибкой системе, и лактоны (86) и (87) также оказались смесями диастереоизомеров в равных соотношениях [115].

5.4.8.5. Фотоенолизация *

Введение в ароматическое кольцо в *орто*-положение к карбонильной группе заместителей, имеющих α-водородные атомы, оказывает драматическое влияние на фотохимию. Квантовые выходы нормальных фотопроцессов, таких как фотовосстановление, понижаются за счет конкуренции со стороны фотоенолизации, особого случая отщепления γ-водорода, при котором образуется не бирадикал, а о-хинодиметан. Енол (95) в протонных растворителях в присутствии оснований или при высоких температурах легко превращается вновь в исходный материал. Промежуточный фотоенол был обнаружен спектроскопически и может быть зафиксирован по реакции с кислородом [117] или с диенофилами, например с малеиновым ангидридом {схема (54)} [118]

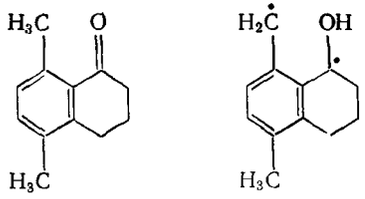


(54)

В последнем случае образуется только один изомер, полностью *цис*-аддукт, очевидно в результате циклоприсоединения к промежуточному (*E*)-диенолу (95). Это согласуется с другими данными, которые указывают, что при облучении *орто*-замещенных ароматических альдегидов и кетонов образуются почти исключительно (*E*)-изомеры [116]. Когда была использована жесткая система (96), из которой мог бы образоваться только (*Z*)-диенол,

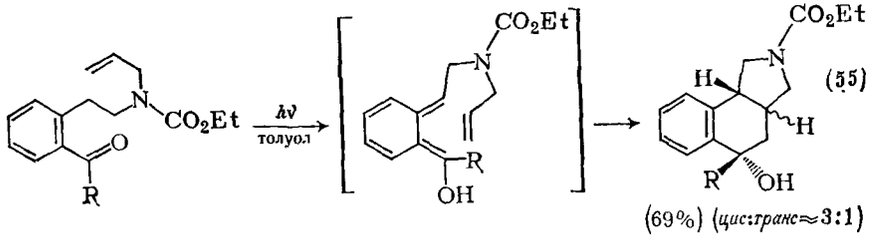
* См. [116].

уловить фотоенол с помощью диенофилов не удалось, а продукты реакции образовались из промежуточного бирадикала (97) [119].



(96) (97)

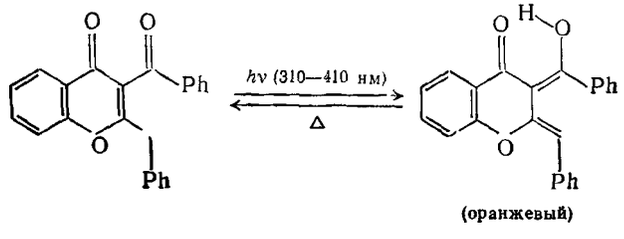
Фотоенолизация открывает значительные синтетические возможности как метод аннелирования [120], причем внутримолекулярные реакции Дильса — Альдера для диенолов наблюдаются даже с неактивированными двойными связями {схема (55)} [121].



(55)

(69%) (*цис*:*транс*≈3:1)

Реакции фотоенолизации часто характеризуются фотохромизмом — явлением, при котором в процессе облучения при одной длине волны возникает окрашивание, а при нагревании или при облучении при других длинах волн происходит обесцвечивание [122]. Чтобы такие системы приобрели практическое значение, необходимы более устойчивые енолы, которые не обесцвечивались бы при комнатной температуре. Однако даже стабилизация за счет включения в β-дикетон [123] дает енол, время существования которого составляет при комнатной температуре несколько секунд [уравнение (56)].

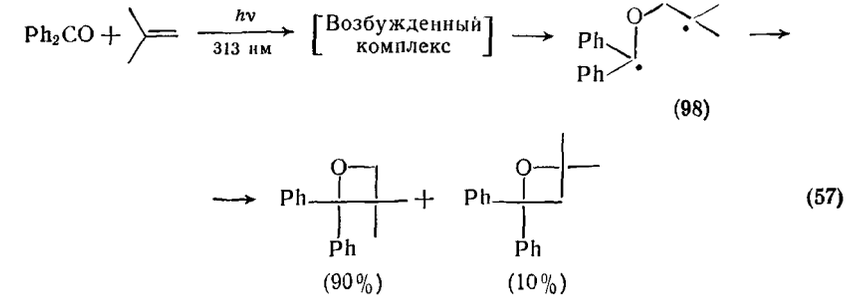


(56)

(оранжевый)

5.4.8.6. Реакции фотоциклоприсоединения

При облучении в присутствии алкенов или алкинов карбонильные соединения вступают в реакцию циклоприсоединения с образованием 4-членных кислородных гетероциклов {схема (57)} [124]. Реакция региоселективна, но обычно не обладает стереоселективностью. Циклоприсоединение к *цис*- или *транс*-олефину приводит, как правило, к одной и той же смеси *цис*- и *транс*-оксетанов в каждом случае. Детальный механизм реакции не установлен, но имеющиеся данные свидетельствуют в пользу образования возбужденного комплекса с переносом заряда между карбонильным соединением в качестве акцептора и алкеном в основном состоянии в качестве донора [125]. Далее реакция приводит к бирадикалу (98), замыкание цикла в котором дает оксетан [см. схему (57)]. Предпочтительно образуется более устойчивый бирадикал, и избирательность обычно определяется относительной устойчивостью возможных бирадикалов. Ароматические карбонильные соединения реагируют через n,π^*-триплет, и, следовательно, образующийся бирадикал также представляет собой триплет. Перед замыканием цикла должна происходить спиновая инверсия [см. схему (57)]; за время, необходимое для этого процесса, в бирадикале происходит вращение, и стереоселективность теряется [126]. Показано, что в реакции с олефинами n,π^*-синглетное состояние карбонильной группы (например, в алифатических карбонильных соединениях) взаимодействует стереоселективно, тогда как n,π^*-триплет не обнаруживает селективности. В противоположность алифатическим кетонам ароматические кетоны не реагируют с такими олефинами, как акрилонитрил, поскольку электронодефицитный атом кислорода возбужденной триплетной карбонильной группы не способен атаковать настолько обедненный электронами олефин [91]. Однако ароматические альдегиды реагируют в этом случае нормально и дают оксетаны (см. разд. 5.3.10) [127].



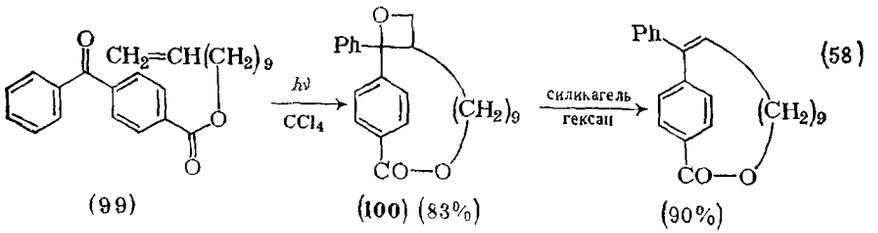
(98)

(57)

(90%) (10%)

Интересное внутримолекулярное циклоприсоединение кетона к олефину использовано недавно для нового синтеза циклофанов {схема (58)} [128]. При облучении разбавленного раствора кето-

олефина (**99**) в тетрахлориде углерода был получен оксетан (**100**), который при обработке силикагелем терял формальдегид.



(58)

(**99**) (**100**) (83%) (90%)

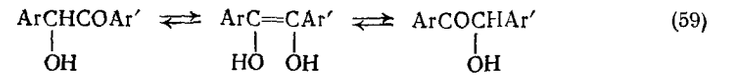
Реакция в этом ряду ограничена малонапряженными циклофанами; однако и сильно напряженные бициклические оксетаны были синтезированы с помощью внутримолекулярного [2 + 2]-циклоприсоединения [129].

Фотоприсоединение ароматических кетонов к ацетиленам протекает легко и дает промежуточные оксетены, которые распадаются с образованием α,β-ненасыщенных кетонов [130], аналогично соответствующей реакции ароматических альдегидов (см. разд. 5.3.10).

5.4.9. АРОМАТИЧЕСКИЕ α-ГИДРОКСИКЕТОНЫ. БЕНЗОИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

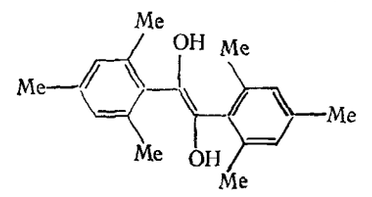
Хотя химия бензоинов ArCH(OH)COAr′ изучается уже в течение нескольких десятилетий, только недавно бензоин и его простые эфиры приобрели промышленное значение. Они сейчас широко используются в качестве фотоинициаторов радикальной полимеризации. Симметричные и несимметричные бензоины легко получаются с помощью бензоиновой конденсации (см. разд. 5.3.8); симметричные бензоины можно синтезировать также из сложных эфиров ароматических кислот путем ацилоиновой конденсации [131] (см. гл. 9.8). Несимметричные бензоины изомеризуются в присутствии кислот и оснований в более устойчивый изомер (в котором карбонильная группа соседствует с ароматическим кольцом, содержащим более электронодонорный заместитель); эта реакция, вероятно, протекает через ендиол (**101**) [схема (59)]. Некоторые ендиолы, образующиеся при восстановлении бензилов, можно выделить [132]; если присутствует 2,6-дизамещенное ароматическое кольцо, то кетонизация стерически затруднена, и ендиол (**102**) устойчив [132]. Гетероциклические бензоины часто существуют только в форме ендиолов, если возможна ее стабилизация в виде хелата за счет образования водородной связи, как в (**103**) [132]. В последнем случае известны только (*E*)-изомеры, тогда как для сильно затрудненных ендиолов обычно присутствуют как (*E*)-, так и (*Z*)-изомеры. Недавно показано, что дианион ендиола (**101**) можно генерировать из бензоина и гидроксида натрия в присутствии катализаторов межфазного переноса [133] и использовать в

реакциях с алкилирующими агентами. При действии простых алкилсульфатов и *n*-толуолсульфонатов образуется (*E*)-изомер (**104**), но бифункциональные алкилирующие агенты дают гетероциклический продукт (**105**), возникающий из (*Z*)-изомера; на основе этой реакции был разработан новый метод синтеза краун-эфира {схема (60)} [133].

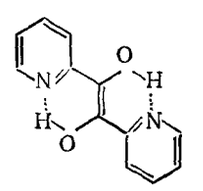


(59)

(**101**)

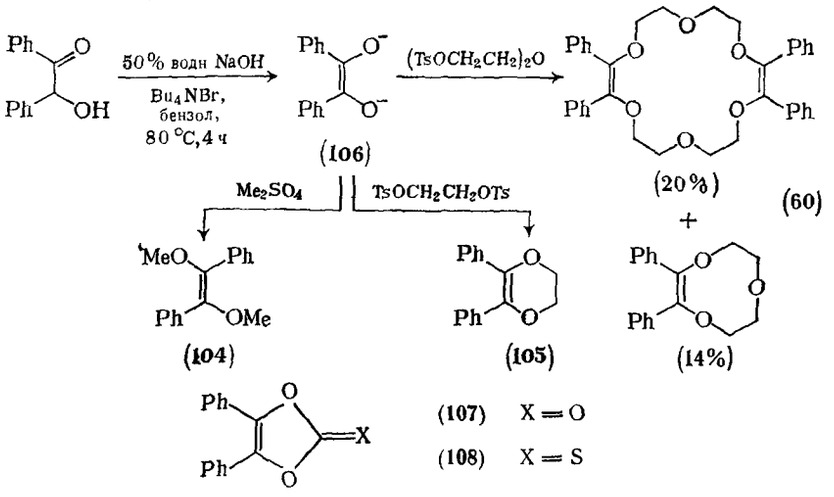


(**102**)



(**103**)

Дианион (**106**) хорошо известен как интермедиат ацилоиновой конденсации, и в этих условиях он был зафиксирован обработкой триметилсилилхлоридом Me_3SiCl [131, 134]. Можно бы ожидать, что «свободный дианион» должен предпочтительно существовать в *s-транс*-форме по причинам стерического и электростатического характера, однако реакция с Me_3SiCl дает только (*Z*)-изомер и тем самым демонстрирует, что координация с противоионом может стабилизовать *s-цис*-геометрию молекулы. Дианион (**106**) можно зафиксировать также реакцией с фосгеном [135] или с дисульфидом углерода и иодметаном [136] с образованием гетероциклов (**107**) и (**108**); последний при нагревании с триэтилфосфитом дает дифенилацетилен (35%) [136].

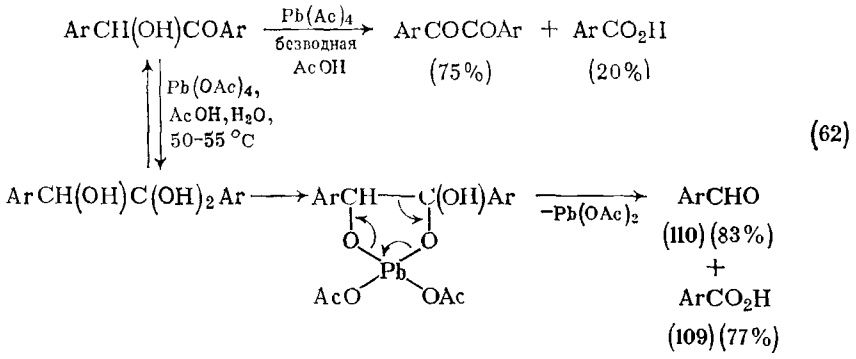


Окисление бензоинов в бензилы легко происходит на воздухе в присутствии катализаторов, которые способствуют енолизации в ендиолы, например (**101**), чрезвычайно чувствительные к кислороду; стадией, определяющей скорость этих реакций окисления, обычно является стадия енолизации [137]. Стандартными реагентами служат азотная кислота или ацетат меди(II)-пиридин в присутствии воздуха, применяемые в промышленных процессах, хотя для окисления в лабораторном масштабе предпочтительным реагентом является оксид висмута в уксусной кислоте {уравнение (61)} [139]. Однако недавно было показано, что гексацианоферрат (III) калия в присутствии основания с превосходными выходами окисляет бензоины в очень мягких условиях [140].

$$\underset{\underset{\mathrm{OH}}{|}}{\mathrm{ArCHCOAr'}} \xrightarrow[100\ ^\circ\mathrm{C},\ 1\ \text{ч}]{Bi_2O_3,\ AcOH} \mathrm{ArCOCOAr'} \qquad (61)$$

(88—97%)

В безводных условиях окисления бензоинов тетраацетатом свинца дает α-дикетоны и сопровождается очень незначительным расщеплением, однако в присутствии гидроксильного растворителя происходит расщепление до кислоты (**109**) и альдегида (**110**) [141], вероятно через образование гидрата полуацеталя [схема (62)]. Другими реагентами, вызывающими расщепление, служат периодат и аммонийцерий(IV)нитрат [142].

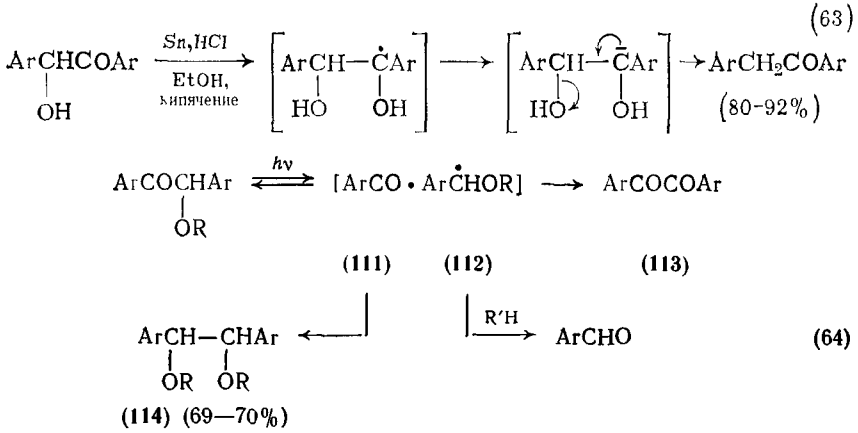


(62)

Восстановление карбонильной группы бензоинов осуществляется обычными реагентами типа гидридов металлов, хотя при действии растворенных металлов происходит восстановление до дезоксибензоинов по механизму, изображенному на схеме (63) [143]. Однако фотовосстановление карбонильной группы не происходит вследствие легкости расщепления связи CO—C(OH), и именно это свойство позволяет использовать бензоины и их эфиры в качестве фотоинициаторов. Фоторасщепление бензоина, в котором участвует возбужденный n,π^*-триплет, приводит к радикалам

(**111**) и (**112**); в отсутствие других субстратов эти радикалы димеризуются с образованием бензила (**113**) и пинакона (**114**) или же переносят водород, давая две молекулы бензальдегида {схема (64)} [144]. Последний процесс представляет собой реакцию, обратную фотовосстановлению радикалов (**111**) и (**112**) из бензальдегида (см. разд. 5.3.10). Эти радикалы были охарактеризованы методом ХИДПЯ и зафиксированы в виде нитроксидов для исследования методом ЭПР [145]. Для простых эфиров бензоина наблюдается чрезвычайно быстрое расщепление возбужденного n,π^*-синглета, которое успешно конкурирует с переходом в триплетное состояние [144]. Эти высокоэффективные реакции эфиров бензоина были разработаны для инициирования полимеризации метилметакрилата, 1250 молекул которого полимеризуются под действием одного кванта излучения при 366 нм [145]. Процесс используется при производстве печатных форм на акрилатной основе и ненасыщенных полиэфирных лаков.

(63)

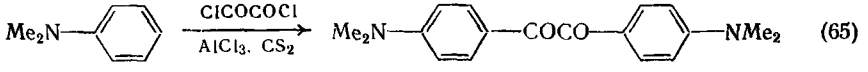


(64)

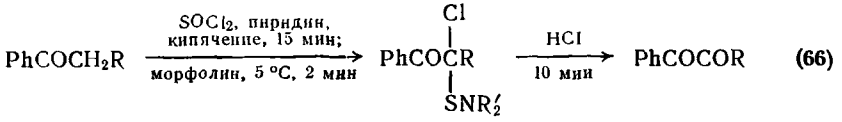
5.4.10. АРОМАТИЧЕСКИЕ ДИКЕТОНЫ

Ароматические α-дикетоны, часто называемые бензилами, от родоначального дикетона PhCOCOPh, представляют собой устойчивые кристаллические соединения, используемые в органическом синтезе и в качестве фотосенсибилизаторов [146]. Простейший член ряда, собственно бензил, т. пл. 95 °C, т. кип. 346—348 °C, ведет себя аналогично алифатическим дикетонам (см. разд. 5.2.10), но характеризуется и дополнительными интересными реакциями. α-Дикетоны легко доступны путем окисления бензоинов (см. разд. 5.4.9); для веществ, которые не удается получить бензоиновой конденсацией, имеются альтернативные способы синтеза. Реакция Фриделя — Крафтса с оксалилхлоридом дает умеренные выходы симметричных α-дикетонов {уравнение (65)} [147], тогда как окисление монокетонов служит наилучшим методом получения

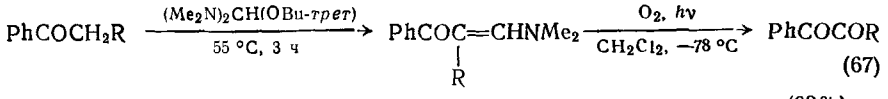
несимметричных дикетонов. Прежде предпочтительным реагентом для окисления метиленовой группы кетона с хорошим выходом считался диоксид селена [148], однако две новые методики {схемы (66) и (67)} [149, 150] служат полезными альтернативами. Ароматические α-дикетоны доступны также по реакции окисления арилацетиленов системой N-бромсукцинимид — диметилсульфоксид [151].



(38—42%) (65)

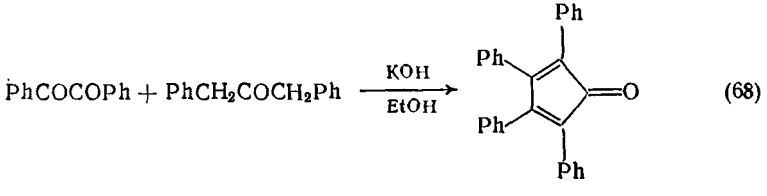


(80%) (66)



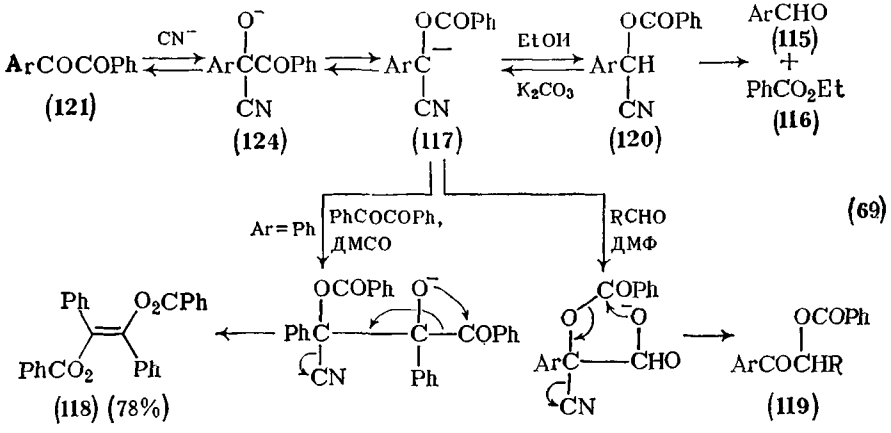
(89%) (67)

Ароматические α-дикетоны легко восстанавливаются в бензоины, например под действием хлорида ванадия(II) [152], и при обработке реагентами Гриньяра дают анионы ендиолов (см. разд. 5.4.9) [136]. Под действием сильных оснований происходит перегруппировка в бензиловую кислоту [153] (см. разд. 5.2.17.5), с активными метиленовыми группами образуются продукты бисконденсации {уравнение (68)} [154].

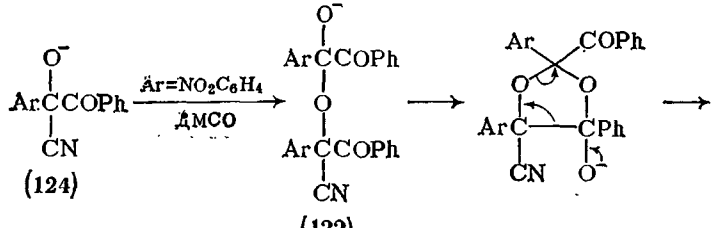


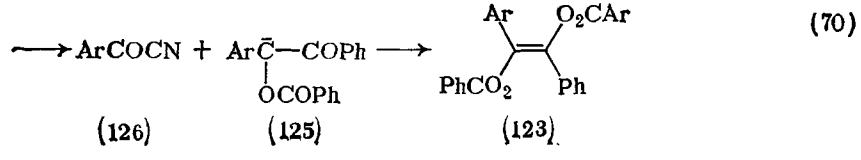
(68)

Реакция ароматических α-дикетонов с цианид-ионом широко изучалась недавно вследствие аналогии с бензоиновой конденсацией и вновь возникшим интересом к процессам, в которых генерируются защищенные циангидрины с целью их использования в реакциях нуклеофильного ацилирования [155] (см. разд. 5.3.8). В спиртовых растворителях происходит расщепление с образованием альдегида (**115**) и сложного эфира (**116**), вероятно по механизму, изображенному на схеме (69) [156]. В D_2O с превосходными выходами и 98%-ной изотопной чистотой образуются дейтероальдегиды, что указывает на промежуточное образование аниона (**117**) [157]. Дополнительные данные в пользу (**117**) получены при проведении реакции в апротонных растворителях; происхождение главного продукта (**118**) (78%) можно объяснить атакой аниона (**117**) на вторую молекулу дикетона {см. схему (69)} [158]. В присутствии альдегидов интермедиат реагирует с ними, давая ацилированный бензоин (**119**) [159]; генерирование аниона (**117**) из защищенного циангидрина (**120**) при действии карбоната калия в присутствии альдегидов также ведет к (**119**) с миграцией бензоильной группы [160]. Наконец, реакция несимметричного дикетона (**121**) (Ar = 4-$NO_2C_6H_4$) с 1 экв цианида в ДМСО дает после подкисления только продукт (**120**) (58%) [161].



Несмотря на множество данных в пользу существования интермедиата (**117**) в реакциях подобного типа, недавние исследования [162, 163] позволяют предположить, что по крайней мере в специфических условиях может осуществляться альтернативный механизм. При проведении реакций несимметричных α-дикетонов с цианидом в апротонных растворителях и использовании небольших количеств цианид-иона бензил (**121**) дал стильбен (**123**) [162].



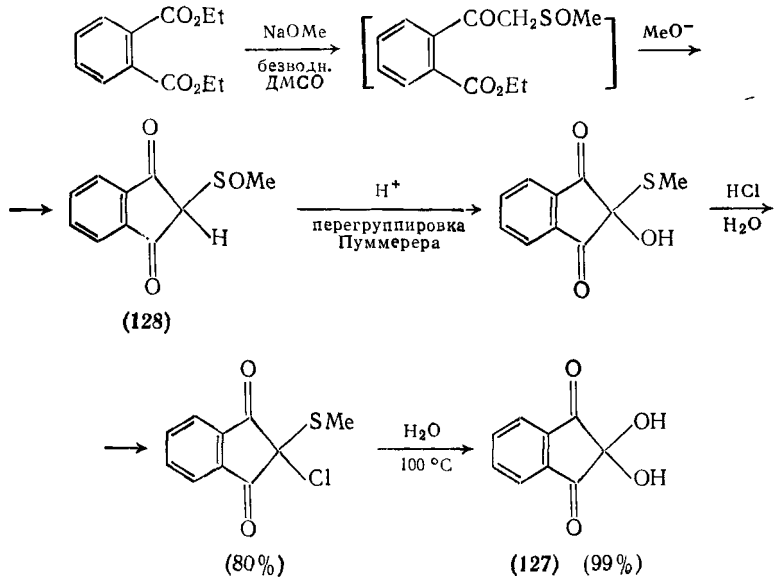


(70)

Стильбен не может образоваться по ранее предложенному механизму [см. схему (69)], и более правдоподобное объяснение состоит [схема (70)] в атаке на дикетон кислородного атома аниона (**124**), которая в конечном счете приводит к интермедиату (**125**) и ароилнитрилу (**126**); в отдельных экспериментах показано, что эти вещества образуют стильбен (**123**) (25%) [162, 163]. Очевидно, что необходима дальнейшая работа по выяснению механизмов этих реакций и по использованию синтетических возможностей защищенных эквивалентов ацил-анионов [155], по-видимому, образующихся в этих реакциях.

5.4.11. АРОМАТИЧЕСКИЕ ТРИКЕТОНЫ *

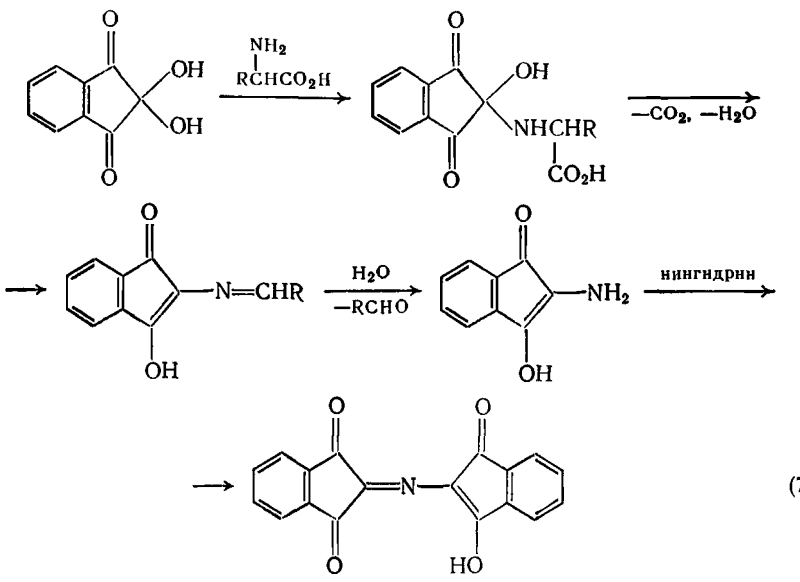
Наиболее известным ароматическим вицинальным трикетоном является индантрион-1,2,3, который в виде его «моногидрата», 2,2-дигидроксииндандиона-1,3 (нингидрина) (**127**) был впервые использован как цветной реагент на аминокислоты еще в 1910 г. [165]. Общим методом синтеза 1,2,3-трикетонов из β-дикетонов служит окисление диоксидом селена или бромирование с последующим окислением по Корнблюму действием ДМСО [166]. Однако наилучшим методом синтеза нингидрина является реакция диэтилфталата с натриевой солью ДМСО с последующей перегруппировкой Пуммерера промежуточного сульфоксида (**128**) {схема (71)} [167].



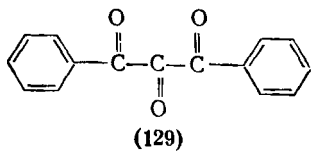
(71)

*См. [164].

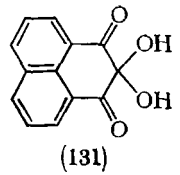
Центральная карбонильная группа вицинальных трикетонов сильно активирована за счет неблагоприятного смежного расположения трех диполярных карбонильных групп. Для уменьшения этих взаимодействий ациклические соединения, такие как 1,3-дифенилпропантрион-1,2,3 (**129**), принимают спиральную конформацию как в растворе, так и в кристаллическом состоянии [168, 169]. Однако в циклических вицинальных трикетонах, таких как индантрион-1,2,3, молекула фиксирована в плоской конформации [170]. Поэтому в них особенно легко протекают реакции по центральному углеродному атому, которые способствуют устранению большинства нежелательных взаимодействий вицинальных дионов. Так, гидратация в *гем*-диол (**127**) протекает при стоянии на воздухе [171]; красный трикетон превращается в бесцветный «гидрат» (нингидрин); обратное превращение идет при нагревании. Реакции нингидрина идентичны реакциям дегидратированной формы; взаимодействие с α-аминокислотами при 100 °C и pH 5 дает хорошо известный пурпурный продукт (**130**), который используется не только для обнаружения, но и для количественного анализа α-аминокислот. При этом также количественно выделяется диоксид углерода, что в свою очередь нашло применение для определения свободных аминокислот в белковых гидролизатах. Механизм этой реакции, правильно объясненный Руэманном в 1910 г., показан на схеме (72) [165]. Другие ароматические трикетоны, например гидрат феналентриона-1,2,3 (**131**), реагируют несколько отличным образом и количественно освобождают как диоксид углерода, так и аммиак [172, 173].



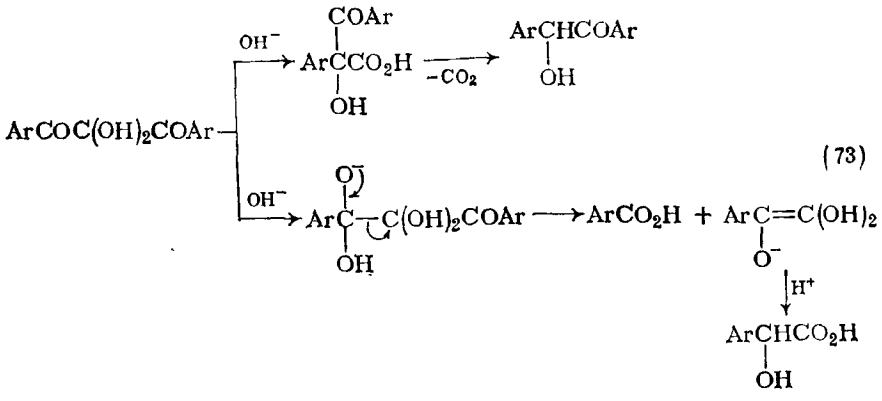
(72)



(129)



(131)

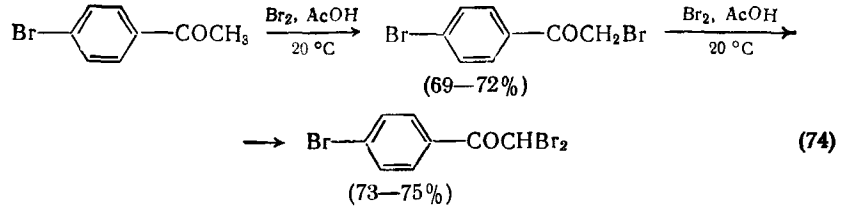


(73)

Вицинальные трикетоны в присутствии оснований претерпевают миграцию ацила, формально аналогичную перегруппировке в бензиловую кислоту, хотя в зависимости от природы заместителей может также наблюдаться и расщепление {схема (73)} [174].

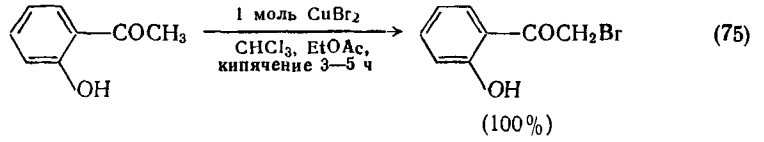
5.4.12. АРОМАТИЧЕСКИЕ α-ГАЛОГЕНКЕТОНЫ

α-Галоген- и α,α′-дигалогенкетоны в ароматическом ряду обычно получают прямой реакцией одного или двух молей галогена с кетоном в тетрахлориде углерода, хлороформе или уксусной кислоте {схема (74)} [175, 176]. Реакция катализируется кислотой, так что в хлороформе или тетрахлориде углерода часто наблюдается индукционный период, пока не образуется (или не будет прибавлено) некоторое количество HX. Стадией, определяющей скорость, служит катализируемая кислотой енолизация кетона, за которой следует быстрая электрофильная атака галогена. Если в качестве растворителя применяют эфир, то для ускорения енолизации часто прибавляют хлорид алюминия [177], хотя большой избыток кислоты Льюиса комплексуется с кетоном, препятствуя енолизации, и в результате может преобладать галогенирование в ядро (см. разд. 5.4.3).



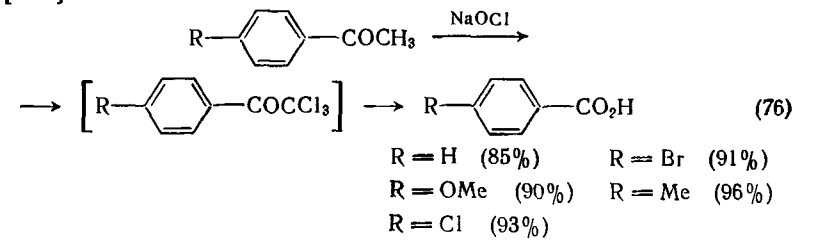
(74)

Для галогенирования ароматических кетонов изредка используют галогениды меди(II), особенно в тех случаях, когда применение свободного галогена приводит к галогенированию ядра, как это наблюдается для фенольных кетонов {уравнение (75)} [178]. При этом очень важен выбор растворителя: высокие выходы были получены только в смеси хлороформа с этилацетатом. Вероятно, галогенид меди(II) катализирует образование енола и затем переносит галоген на енол, давая α-галогенкетон [178].



(75)

Замещение в α-положении на галоген затрудняет катализируемую кислотой енолизацию, так что дальнейшее замещение прогрессивно замедляется. В результате удается вводить один, два или три атома галогена, просто применяя в качестве реагента один, два или три моля галогена. Однако при галогенировании, катализируемом основанием, замещение на галоген увеличивает скорость последующего галогенирования, так что часто образуются тригалогенкетоны; при этом в присутствии основания обычно происходит гидролиз тригалогенкетона, приводящий к соответствующей карбоновой кислоте (галоформная реакция) [схема (76)]. Таким образом, ацетилирование ароматических соединений с последующей галоформной реакцией служат удобным методом введения карбоксильной группы в ароматическое кольцо; метод дает неудовлетворительные результаты только при наличии групп NO_2 и OH [179].



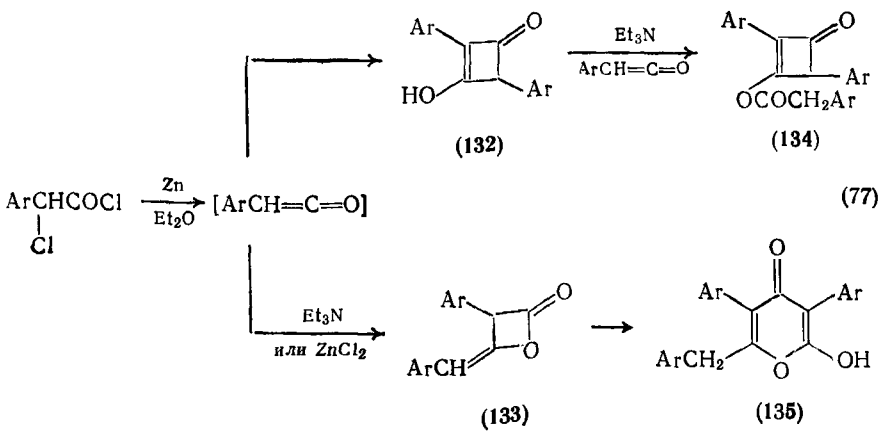
(76)

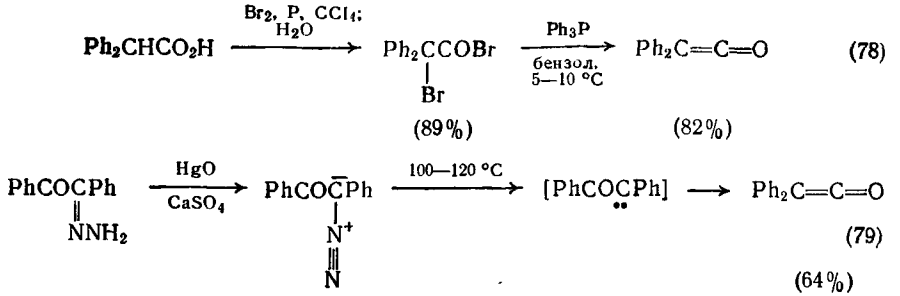
Ароматические α-галогенкетоны обладают лакриматорными свойствами, имеют низкие точки плавления и используются как

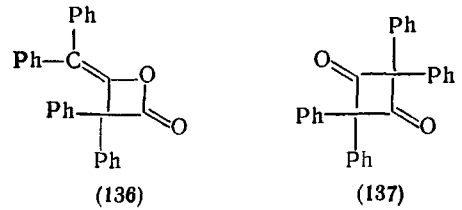
слезоточивые газы. Атом галогена очень легко замещается, и это свойство является основным в химии ароматических α-галогенкетонов; важнейшие реакции описаны в разд. 5.2.17.6 для алифатических аналогов.

5.4.13. АРИЛКЕТЕНЫ

Арилкетены ArC(R)=C=O, как и их алифатические аналоги, можно формально рассматривать как карбонильные соединения, хотя их химия во многих отношениях напоминает олефины [180]. Например, методы синтеза (дегидрогалогенирование) и реакции циклоприсоединения характерны для олефинов. Простейший арилкетен, фенилкетен PhCH=C=O, весьма неустойчив и легко димеризуется в производное циклобутандиона (132) [181]; его обычно получают *in situ*. Однако в присутствии таких катализаторов, как хлорид цинка или триэтиламин, предпочтительно образуется лактон (133), который под действием основания может перегруппироваться в изомер (132) [181]; в определенных условиях образуются также тримеры (134) и (135) [схема (77)]. Химия фенилкетена изучена не столь детально; достаточно широко исследован более устойчивый дифенилкетен, поскольку он был впервые открыт еще в 1905 г. Штаудингером [180]. Дифенилкетен, т. кип. 120 °C (при 3,5 мм рт. ст.) устойчив в отсутствие воздуха, но легко окисляется. Он обладает гораздо меньшей склонностью к полимеризации по сравнению с алифатическими кетенами, возможно в силу стерических факторов. Его получают большинством общих методов синтеза кетенов, например дегидрогалогенированием ацилгалогенидов [182]. Однако лучший способ состоит в дегалогенировании α-галогендифенилацетилгалогенидов действием цинка или трифенилфосфина {схема (78)} [183]; полезным альтернативным методом служит окисление моногидразона бензила {схема (79)} [184].



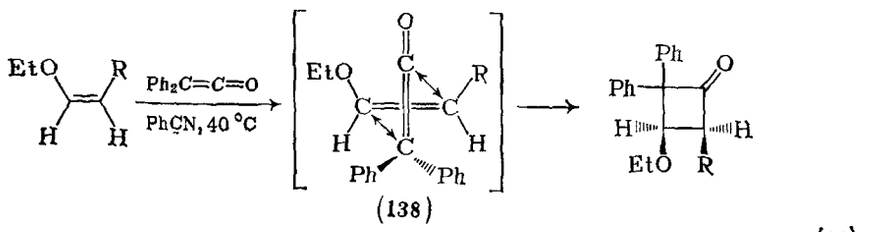




Известно, что дифенилкетен образует оба типа димеров; β-лактон (136) получают при нагревании кетена в ГМФТ [185] или с каталитическим количеством этоксида натрия в бензоле [186], тогда как при нагревании кетена в хинолине при 180 °C, как сообщалось, образуется циклобутандион (137), однако данные, подтверждающие его структуру, отсутствуют.

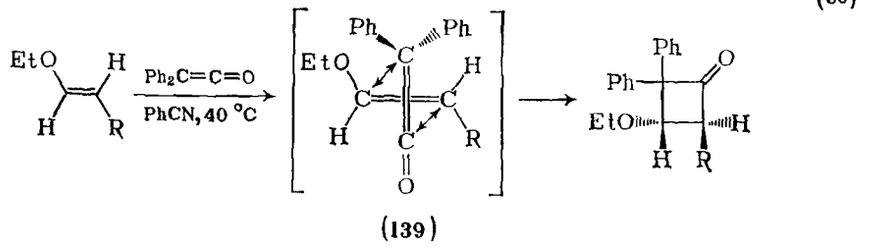
Реакции дифенилкетена с нуклеофилами, приводящие к производным дифенилуксусной кислоты, аналогичны реакциям алифатических кетенов и не будут здесь обсуждаться. Реакции циклоприсоединения дифенилкетена протекают много легче, чем реакции алифатических аналогов; они широко изучались [187, 188]. Известно присоединение по связям C=C, C≡C, C=O, C=N, N=N и N=O [188]; быстрее они протекают с более обогащенными электронами двойными связями. Циклоприсоединение к олефинам и особенно к виниловым эфирам было весьма тщательно исследовано; последняя реакция использована для того, чтобы дать общее описание [2 + 2]-циклоприсоединения дифенилкетена [189]. Он присоединяется к 1-этоксиалкенам, давая с высоким выходом аддукты, ожидаемые исходя из рассмотрения диполярных характеристик реагирующих веществ. Присоединение к *цис*- и *транс*-этоксиалкенам происходит специфически с образованием 3-этоксициклобутанонов, в которых относительная ориентация алкильной группы и водорода сохраняется {схема (80)} [189]. Исключительно высокая отрицательная энтропия активации (—188 Дж·К$^{-1}$·моль$^{-1}$) указывает на то, что реакция протекает через высоко ориентированное переходное состояние, в соответствии с чем был предложен согласованный [$_{\pi}2_a + _{\pi}2_s$] механизм

с ортогональным расположением, показанный на схеме (80). *цис*-Изомеры реагируют примерно в 100 раз быстрее *транс*-изомеров, что необычно для циклоприсоединения олефинов. Этот факт можно легко объяснить при рассмотрении ориентированных комплексов (138) и (139); для *цис*-изомера фенильная группа

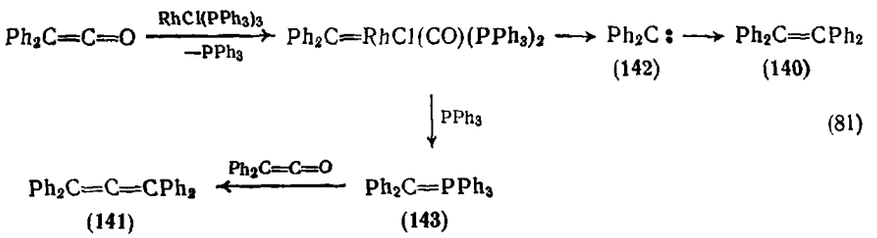


(138)

(80)



(139)



(81)

участвует в ван-дер-ваальсовом отталкивании только с олефиновым атомом водорода, тогда как в случае *транс*-изомера при образовании связи должно наблюдаться взаимодействие фенильной группы с алкильной или этоксигруппой [см. схему (80)]. Поэтому *цис*-изомер реагирует быстрее; этот эффект становится заметнее с возрастанием величины $R\{k_{цис}/k_{транс} = 84$ (при R = Me), 107 (при R = Et), 158 (при R = *изо*-Pr)} [189].

Диарилкетены образуют комплексы со многими переходными металлами [190]; эти комплексы при нагревании могут подвергаться декарбонилированию [191] с образованием олефина (140) и аллена (141), вероятно по механизму, показанному на схеме (81). В присутствии избытка трифенилфосфина карбен (142) более эффективно превращается в реагент Виттига (143), и аллен (141) становится главным продуктом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *M. Berthelot and C. Lawrence*, Canad. J. Chem., **1975**, **53**, 993; *K. K. Deb and W. L. Zielinski, Jr.*, Spectroscopy Letters, 1974, **7**, 193; *A. M. de Roos*, Rec. Trav. chim, 1968, **87**, 1359.
1а. «Handbook of Tables for Organic Compound Identification», ed. Z. Rappoport, Chemical Rubber Company, Cleveland, 3rd edn., 1967.
2. *P. J. Krueger*, Canad. J. Chem., 1973, **51**, 1362.
3. *L. M. Jackman and S. Sternhell*, «Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry», Pergamon, Oxford, 1969.
4. *R. H. Martin, N. Defay and F. Geerts-Evrard*, Tetrahedron, 1964, **20**, 1505.
5. *P. H. Gore*, in «Friedel-Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. III, chapter 31; *G. A. Olah*, «Friedel — Crafts Chemistry», Wiley-Interscience, New York, 1973; *C. W. Schellhammer*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Müller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, volume VII/2a, part I.
5а *F. Smeets and J. Verhulst*, Bull. Soc. chim. belges, 1952, **61**, 694.
5б. *D. T. Mowry, M. Renoll, and W. F. Huber*, J. Amer. Chem. Soc., 1946, **68**, 1105.
5в. *N. M. Cullinane and B. F. R. Edwards*, J. Appl. Chem., 1959, **9**, 133.
5г. *R. A. Cutler, R. J. Stenger, and C. M. Suter*, J. Amer. Chem. Soc., **1952**, **74**, 5475.
5д. *F. Kunckell*, Ber., 1900, **33**, 2641.
5е. *C. V. Ferriss and E. E. Turner*, J. Chem. Soc., 1920, **117**, 1140.
6. *F. Effenberger and G. Epple*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 300; *J. O. Morley*, Synthesis, 1977, 54.
6а. *G. Baddeley*, J. Chem. Soc., 1949, S99.
6б. *P. H. Gore and C. K. Thadani*, J. Chem. Soc. (C), 1966, 1729.
6в. *P. H. Gore and C. K. Thadani*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1498.
6г. *W. E. Bachmann and M. Carmack*, J. Amer. Chem. Soc., 1941, **63**, 2494.
6д. *W. Carruthers*, J. Chem. Soc., 1953, 3486.
7. *F. P. Boer*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 6706.
8. *G. A. Olah, S. J. Kuhn, S. H. Flood, and B. A. Hardie*, J. Amer. Chem. Soc., 1964, **86**, 2203.
9. *S. E. Rasmussen and N. C. Broch*, Chem. Comm., 1965, 289.
10. *L. Friedman and R. Koca*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 1255.
11. *R. B. Girdler, P. H. Gore, and C. K. Thadani*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 2619.
12. *G. Baddeley*, J. Chem. Soc., 1949, S99.
13. *P. H. Gore and J. A. Hoskins*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 517.
14. *G. A. Olah and S. Kobayashi*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 6964.
15. *F. Effenberger and G. Epple*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 299.
16. *E. Rothstein and W. G. Schofield*, J. Chem. Soc., 1965, 4566.
17. *H. A. Bruson and H. L. Plant*, J. Org. Chem., 1967, **32**, 3356.
18. *R. Huisgen and I. Ugi*, Chem. Ber., 1960, **93**, 2693.
19. *F. Uhlig and H. R. Snyder*, Adv. Org. Chem., 1960, **1**, 35 (*Ф. Улиг, Г. Снайдер*, в сб. Усп. орг. хим., т. 1, пер. с англ., М., Издатинлит, 1963, с. 45).
20. *W. Ruske*, in «Friedel — Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. III, chapter 32.
21. *P. E. Spoerri and A. S. du Bois*, Org. Reactions, 1951, **5**, 387 (*П. Е. Сперри, А. С. Дюбуа*, в сб. Орг. реакции, т. 5, пер. с англ., М., Издатинлит, 1951, с. 284).
21а. *J. Houben and W. Fischer*, Ber., 1931, **64**, 2645.
21б. *J. Houben and W. Fischer*, J. prakt. Chem., 1929, **123**, 262.
21в. *J. Houben and W. Fischer*, Ber., 1927, **60**, 1759.
21г. *H.-T. Wu*, J. Amer. Chem. Soc., 1944, **66**, 1421.
21д. *K. C. Gulati, S. R. Seth, and K. Venkataraman*, Org. Synth. Coll. Vol. **2**, 1943, 522.
22. *E. A. Jeffrey and D. P. N. Satchell*, J. Chem. Soc. (B), 1966, 579.
23 *B. Graffe, M. C. Sacquet, and P. Maitte*, J. Heterocyclic Chem., **1975**, **12**, 247.

24 *J Houben*, Ber, 1926, **59**, 2878
25 *A H Blatt*, Org Reactions, 1942, **1**, 342 (*А Г Блатт*, в сб Орг реакции, т 1, пер с англ М, Издатинлит, 1948, с 455), *H Heneckа*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben Weyl), ed E Muller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, vol VII/2, p 379
26 *A Gerecs* in «Friedel—Crafts and Related Reactions», ed G A Olah, Interscience New York, 1964, vol III, chapter 33
27 *K W Rosenmund and W Schnurr*, Annalen, 1928, **460**, 56
27a *K W Rosenmund and H Lohfert*, Ber, 1928, **61**, 2601
27б *K Fries* Ber, 1921, **54**, 709
28 *F Effenberger, H Klenk, and P L Reiter*, Angew Chem Internat Edn, 1973 **12**, 775
29 *M J S Dewar and L S Hart*, Tetrahedron, 1970, **26**, 973
30 *R Martin*, Bull Soc chim France, 1974, 1519
31 *D Bellus* Adv Photochem, 1971, **8**, 109
32 *H Kobsa* J Org Chem, 1962, **27**, 2293
33 *A S Kende, J Belletire, T J Bentley, E Hume, and J Airey*, J Amer. Chem Soc, 1975 **97**, 4425
34 *D A Plank* Tetrahedron Letters 1968, 5423
35 *C E Kalmus and D M Hercules*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 449
36 *D H Carlsson L H Gan, and D M Wiles*, Canad J Chem, 1975 **53**, 2337
37 *A Basha S S Ahmed and T A Farooqui*, Tetrahedron Letters, 1976, 3217.
38 *D Seebach and M Kolb*, Chem and Ind (London) 1974, 687
39 *G Stork and L Maldonado*, J Amer Chem Soc, 1971, **93**, 5286
40 *M F Semmelhack H T Hall, M Yoshifuji, and G Clark*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 1247
41 *M F Semmelhack and H T Hall*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7091 7092
42 *M F Semmelhack and G Clark*, J Amer Chem Soc, 1977, **99**, 1675
43 *J W Baker and W G Moffitt*, J Chem Soc, 1931, 314
44 *D E Pearson, H W Pope W W Hargrove and W E Stamper*, J Org Chem 1958 **23**, 1412 *D E Pearson, H W Pope and W W Hargrove*, Org Synth Coll Vol 5 1973, 117
45 *E J Corey and M Chaykovsky*, J Amer Chem Soc, 1965, **87**, 1345
46 *W Wayne and H Adkins*, Org Synth Coll Vol 3, 1955, 367 (*У Уэйн, Г Адкинс*, в сб Синт орг преп, т 3, пер с англ, М, Издатинлит, 1952, с 224)
47 *G Wittig*, Topics Current Chem, 1976, **67**, 1
48 *G Charles*, Bull Soc chim France, 1963 1573
49 *W S Johnson and W P Schneider*, Org Synth Coll Vol 4, 1963, 132
50 *E C Ashby, J T Laemmle, and H M Neumann*, Accounts Chem Res, 1974, **7**, 272
51 *T Holm*, Acta Chem Scand, 1973, **27**, 1552
52 *C Blomberg and H S Mosher*, J Organometallic Chem, 1968, **13**, 519
53 *T Holm and I Crossland*, Acta Chem Scand, 1971, **25**, 59
54 *E C Ashby and T L Wiesemann*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 7117
55 *E C Ashby, I G Lopp, and J D Buhler*, J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 1964
56 *I Crossland and T Holm*, Acta Chem Scand, 1971 **25**, 1158
57 *J F Tavarge and E Rouget*, Compt rend, 1968 **267**, 1355
58 *R C Fuson*, Adv Organometallic Chem, 1964, **1**, 222
59 *E C Ashby, T L Wiesemann, J S Bowers, and J T Laemmle*, Tetrahedron Letters, 1976, 21
60 *N Hirota*, in «Radical Ions», ed E T Kaiser and L Kevan, Interscience, New York, 1968, chapter 2
61 *G. O Schenck and G Matthias*, Tetrahedron Letters, 1967, 699
62 *V Kalyanaraman and M. V George*, J Organometallic Chem, 1973, **47**, 225
63 *M. R Rifi*, in «Technique of Chemistry», ed N L Weinberg, Wiley, New York, vol 5, chapter 8.
64 *P. T. Lansbury and J. O. Peterson*, J. Amer. Chem Soc, 1963, **85**, 2236

65 *J D Morrison and H S Mosher*, «Asymmetric Organic Reactions», Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1970 (*Дж Моррисон, Г Мошер* Асимметрические органические реакции, пер с англ, М Мир, 1973)
66 *O Cervinka and O Belovsky*, Coll Czech Chem Comm, 1967, **32**, 3897
67 *S Yamaguchi and H S Mosher*, J Org Chem, 1973, **38**, 1870
68 *S R Landor, B J Miller, and A R Tatchell*, J Chem Soc (C), 1967, 197, 1966 2280
68a *G M Giongo, F Di Gregorio, N Palladino and W Marconi*, Tetrahedron Letters, 1973 3195
69 *G P Giacomelli R Menicagli, and L Lardicci* J Amer Chem Soc, 1975, **97**, 4009, *D Nasipuri, C K Ghosh, P R Mukherjee, and S Venkataraman*, Tetrahedron Letters, 1971, 1587
70 *A I Meyers and P M Kendall*, Tetrahedron Letters, 1974, 1337
71 *S Yamaguchi F Yasuhara, and K Kabuto*, J Org Chem, 1977, **42**, 1578
72 *D Seebach and H Daum*, Chem Ber, 1974 **107**, 1748
73 *J E McMurry*, Accounts Chem Res, 1974, **7**, 281
74 *T Mukaiyama T Sato, and J Hanna* Chem Letters, 1973, 1041, *S Tyrlik and J Wolochowicz*, Bull Soc chim France, 1973 2147
75 *J E McMurry and M P Fleming*, J Amer Chem Soc, 1974, **96**, 4708, J Org Chem, 1976 **41**, 896
76 *A L Baumstark, E J H Bechara, and M J Semigran*, Tetrahedron Letters, 1976, 3265
77 *J E McMurry and L R Krepski*, J Org Chem, 1976, **41**, 3929
78 *C Willgerodt* Ber, 1887, **20**, 2467
79 *E V Brown* Synthesis 1975, 358, *M Carmack and M A Spielman*, Org Reactions, 1946, **3**, 83 (*М Кармак, М А Шпильман* в сб Орг реакции, т 3, пер с англ М, Издатинлит, 1951, с 88), *R Wegler, E Kuhle and W Schafer*, in «Newer Methods of Preparative Organic Chemistry», ed W Foerst, Academic, New York, 1964 vol 3, p 1
80 *E V Brown, E Cerwonka, and R C Anderson*, J Amer Chem Soc, 1951, **73**, 3735
81 *J A King and F H McMillan*, J Amer Chem Soc, 1946, **68**, 2029
82 *E Cerwonka, R C Anderson, and E V Brown*, J Amer Chem Soc, 1953, **75**, 30
83 *F Asinger, W Schafer, K Halcour, A Saus, and H Triem*, Angew Chem Internat Edn, 1964, **3**, 19
84 *W G Dauben and J B Rogan* J Amer Chem Soc 1956, **78**, 4135
85 *A McKillop, B P Swann, and F C Taylor*, J Amer Chem Soc, 1973, **95**, 3340
86 *A McKillop and E C Taylor*, Endeavour, 1976, **35**, 88
87 *A McKillop*, Pure Appl Chem, 1975, **43**, 463
88 *E C Taylor, R L Robey, K T Liu B Favre, H T Bozimo, R A Conley, C S Chiang A McKillop, and M E Ford*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 3037
89 *E C Taylor C S Chiang A McKillop, and J F White*, J Amer Chem Soc, 1976, **98**, 6750
90 «Photochemistry», Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London 1970—1977, volumes 1—8
91 *P J Wagner*, Topics Current Chem, 1976 **66**, 1
92 *J A Barltrop and J D Coyle* «Excited States in Organic Chemistry» Wiley, Chichester, 1975, chapter 7
93 *W M Horspool*, «Aspects of Organic Photochemistry», Academic, London, 1976, chapter 6
94 *H G Heine, W Hartmann D R Kory, J G Magyar, C E Hoyle, J K McVey, and F D Lewis*, J Org Chem, 1974 **39**, 691
95 *P S Engel*, J Amer Chem Soc, 1970 **92**, 6074
96 *W K Robbins and R H Eastman* J Amer Chem Soc, 1970 **92**, 6076 6077
97 *H G Heine, H J Rosenkranz and H Rudolph*, Angew Chem Internat Edn, 1972 **11**, 974, *H G Heine* Tetrahedron Letters 1972, 4755
98 *A Schonberg and A Mustafa*, Chem Rev, 1947, **40**, 181.

99. *J. C. Scaiano*, J. Photochem., 1973, **2**, 81.
100. *G. Ciamician and P. Silber*, Ber., 1900, **33**, 2911; ibid., 1901, **34**, 1530.
101. *N. Filipescu and F. L. Minn*, J. Amer. Chem. Soc., 1968, **90**, 1544; *S. A. Weiner*, ibid., 1971, **93**, 425.
102. *J. Chilton, L. Giering, and C. Steel*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 1865.
103. *S. G. Cohen, A. Parola, and G. H. Parsons*, Chem. Rev., 1973, **73**, 141.
104. *R. F. Bartholomew, R. S. Davidson, P. F. Lambeth, J. F. McKellar, and P. H. Turner*, J. C. S. Perkin II, 1972, 577.
105. *J. C. Scaiano*, J. Amer. Chem. Soc., 1977, **99**, 1494.
106. *F. D. Lewis, R. W. Johnson, and D. E. Johnson*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 6090.
107. *D. S. Weiss, N. J. Turro, and J. C. Dalton*, Mol. Photochem., 1970, **2**, 91.
108. *F. D. Lewis and R. A. Ruden*, Tetrahedron Letters, 1971, 715.
109. *P. J. Wagner and R. G. Zepp*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 4958.
110. *A. G. Schultz, C. D. DeBoer, W. G. Herkstroeter, and R. H. Schlessinger*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 6086.
111. *H. J. Roth and M. H. El Raie*, Tetrahedron Letters, 1970, 2445.
112. *R. Breslow*, Chem. Soc. Rev., 1972, **1**, 553.
113. *M. A. Winnik, R. E. Trueman, G. Jackowski, D. S. Saunders, and S. G. Whittington*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 4843.
114. *R. Breslow, S. Balwin, T. Flechtner, P. Kalicky, S. Liu, and W. Washburn*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 3251.
115. *R. L. Wife, D. Prezant, and R. Breslow*, Tetrahedron Letters, 1976, 517.
116. *P. G. Sammes*, Tetrahedron, 1976, **32**, 405; *K. Uji-Ie, K. Kikuchi, and H. Kokobun*, Chem. Letters, 1977, 499.
117. *G. Porter and M. F. Tchir*, J. Chem. Soc. (A), 1971, 3772.
118. *F. Nerdel and N. Brodowski*, Chem. Ber., 1968, **101**, 1398.
119. *B. J. Arnold, S. M. Mellows, P. G. Sammes, and T. W. Wallace*, J. C. S. Perkin I, 1974, 401.
120 *B. J. Arnold, S. M. Mellows and P. G. Sammes*, J. C. S. Perkin I, 1973, 1266.
121. *W. Oppolzer and K. Keller*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1972, **11**, 728.
122. *R. Dessauer and J. P. Paris*, Adv. Photochem., 1963, **1**, 275; *G. H. Brown*, «Photochromism», in «Techniques of Chemistry, Vol. III», Wiley Interscience, New York, 1971.
123. *W. A. Henderson and E. F. Ullman*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 5424.
124. *D. R. Arnold*, Adv. Photochem., 1968, **6**, 301.
125. *R. A. Caldwell, G. W. Sovocool, and R. P. Gajewski*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 2549.
126. *N, J. Turro and P. A. Wriede*, J. Amer. Chem. Soc., 1970, **92**, 320.
127. *N. C. Yang, e. a.*, J. Amer. Chem. Soc., 1973, **95**, 5058.
128. *D. Bichan and M. Winnik*, Tetrahedron Letters, 1974, 3857.
129. *S. R. Kurowsky and H. Morrison*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 507.
130. *H. Polman, A. Mosterd, and H. J. T. Bos*, Rec. Trav. Chim., 1973, **92**, 845.
131. *J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, and J. M. Nelke*, Org. Reactions, 1976, **23**, 259; *S. M. McElvain*, ibid., 1948, **4**, 256 (*С. М. Мак-Эльвен*, в сб. Орг. реакции, т. 4. пер. с англ., М., Издатинлит, 1951, с. 215); *J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, C. Ainsworth, and R. E. Robertson*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 393.
132. *C. A. Buehler*, Chem. Rev., 1964, **64**, 7.
133. *A. Metz*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1977, **16**, 467.
134. *K. Ruhlmann*, Synthesis, 1971, 236.
135. *J. C. Sheehan and F. S. Guziec, Jr.*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 6561.
136. *D. P. Bauer and R. S. Macomber*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 2640.
137. *S. Shinkai, T. Kunitake, and T. C. Bruice*, J. Amer. Chem. Soc., 1974, **96**, 7140.
138. *H. T. Clarke and E. E. Dreger*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 87 (*Г. Т. Кларк, Е. Е. Дреджер*, в сб. Синт. орг. преп., т. 1, пер. с англ., М., Издатинлит, 1949, с. 83).
139. *W. Rigby*, J. Chem. Soc., 1951, 793.
140. *R. A. El-Zaru and A. A. Jarrar*, Chem. and Ind. (London), 1977, 741.

141. *E. Baer*, J. Amer. Chem. Soc., 1940, **62**, 1597.
142. *T.-L. Ho*, Synthesis, 1972, 560.
143. *P. H. Carter, J. C. Craig, R. E. Lack, and M. Moyle*, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 339.
144. *F. D. Lewis, R. T. Lauterbach, H.-G. Heine, W. Hartmann, and H. Rudolph*, J. Amer. Chem. Soc., 1975, **97**, 1519.
145. *A. Ledwith, P. J. Russell, and L. H. Sutcliffe*, J. C. S. Perkin II, 1972, 1925.
146. *N. Shizimu and P. D. Bartlett*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 4193.
147. *C. Tuzun, M. Ogliaruso, and E. I. Becker*, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 111.
148. *N. Rabjohn*, Org. Reactions, 1976, **24**, 261.
149. *K. Oka and S. Hara*, Tetrahedron Letters, 1977, 695.
150. *H. H. Wasserman and J. L. Ives*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **98**, 7868.
151. *S. Wolfe, W. R. Pilgrim, T. F. Garrard, and P. Chamberlain*, Canad. J. Chem., 1971, **49**, 1099.
152. *T.-L. Ho and G. A. Olah*, Synthesis, 1976, 815.
153. *S. Selman and J. F. Eastham*, Quart. Rev., 1960, **14**, 221.
154. *J. R. Johnson and O. Grummitt*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 806 (*Дж. Джонсон, О. Граммит*, в сб. Синт. орг. преп., т. 3, пер. с англ., М., Издатинлит, 1952, с. 415); *T. J. Clark*, J. Org. Chem., 1973, **38**, 1749.
155. *O. W. Lever, Jr.*, Tetrahedron, 1976, **32**, 1943.
156. *H. Kwart and M. M. Baevsky*, J. Amer. Chem. Soc., 1958, **80**, 580.
157. *A. W. Burgstahler, D. E. Walker, Jr., J. P. Kuebrich, and R. L. Schowen*, J. Org. Chem., 1972, **37**, 1272.
158. *J. C. Trisler and J. L. Frye*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 306.
159. *J. P. Kuebrich and R. L. Schowen*, J. Amer. Chem. Soc., 1971, **93**, 1220.
160. *M. Hamana, T. Endo, and S. Saeki*, Tetrahedron Letters, 1975, 903.
161. *W. C. Reardon, J. E. Wilson, and J. C. Trisler*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 1596.
162. *A. Kawasaki and Y. Ogata*, J. Org. Chem., 1977, **42**, 2506.
163. *Y. Ogata, A. Kawasaki, and A. Akutagawa*, J. C. S. Perkin II, 1976, 1021.
164. *M. B. Rubin*, Chem. Rev., 1975, **75**, 177.
165. *D. J. McCaldin*, Chem. Rev., 1960, **60**, 39.
166. *F. Dayer, J. Lê Dao, H. Gold, H. Rode-Gowal, and H. Dahn*, Helv. Chim. Acta, 1974, **57**, 2201.
167. *H.-D. Becker and G. A. Russell*, J. Org. Chem., 1963, **28**, 1896.
168. *L. Horner and F. Maurer*, Chem. Ber., 1968, **101**, 1783.
169. *S. Wolfe, J. E. Berry, and M. R. Peterson*, Canad. J. Chem., 1976, **54**, 210.
170. *W. Bolton*, Acta Cryst., 1965, **18**, 5.
171. *A. P. Lepley and J. P. Thelman*, Tetrahedron, 1966, **22**, 101.
172. *W. I. Awad, S. Nashed, S. S. M. Hassan, and R. F. Zakhary*, J. C. S. Perkin II, 1976, 128.
173. *A. Schönberg and R. Moubacher*, Chem. Rev., 1952, **50**, 261.
174. *H. Lê Dao, D. Dayer, L. Duc, J. Rode-Gowal, and H. Dahn*, Helv. Chim. Acta, 1974, **57**, 2215.
175. *W. D. Langley*, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 1941, 127 (*У. Д. Лангелей*, в сб. Синт. орг. преп., т. 1, пер. с англ., М., Издатинлит, 1949, с. 138).
176. *J. J. Klingenberg*, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 110.
177. *R. M. Cowper and L. H. Davidson*, Org. Synth. Coll. Vol. 2, 1943, 480 (*Р. Коупер, Л. Дэвидсон*, в сб. Синт. орг. преп., т. 2, пер. с англ., М., Издатинлит, 1949, с. 116).
178. *L. C. King and G. K. Ostrum*, J. Org. Chem., 1964, **29**, 3459; *D. P. Bauer and R. S. Macomber*, ibid., 1975, **40**, 1990.
179. *A. M. Van Arendonk and M. E. Cupery*, J. Amer. Chem. Soc., 1931, **53**, 3185.
180. *R. N. Lacey*, in «The Chemistry of Alkenes», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1964, chapter 14.
181. *D. G. Farnum, J. R. Johnson, R. E. Hess, T. B. Marshall, and B. Webster*, J. Amer. Chem. Soc., 1965, **87**, 5191; *J. E. Baldwin and J. D. Roberts*, ibid., 1963, **85**, 2444.
182. *E. C. Taylor, A. McKillop, and G. H. Hawks*, Org. Synth., 1972, **52**, 36; *D. N. Harpp, L. Q. Bao, C. J. Black, J. G. Gleason, and R. A. Smith*, J. Org. Chem., 1975, **40**, 3420.

183. *S. D. Darling and R. L. Kidwell*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 3974.
184. *L. I. Smith and H. H. Hoehn*, Org. Synth. Coll. Vol. 3, 1955, 356 (*Л. Смит, Х. Хоен*, в сб. Синт. орг. преп., т. 3, пер. с англ., М., Издатинлит, 1952, с. 234).
185. *A. Baba, S. Kitano, Y. Ohshiro, and T. Agawa*, Synthesis, 1975, 537.
186. *R. Anet*, Chem. and Ind. (London), 1961, 1313.
187. *R. W. Holder*, J. Chem. Educ., 1976, **53**, 81.
188. *H. Ulrich*, «Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes», Academic, New York, 1967.
189. *R. Huisgen and H. Mayr*, Tetrahedron Letters, 1975, 2965; *N. S. Isaacs and E. Rannala*, J. C. S. Perkin II, 1975, 1555.
190. *W. A. Herrmann*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1974, **13**, 335.
191. *T. Tsuji*, in «Organic Syntheses via Metal Carbonyls», ed. I. Wender and P. Pino, Wiley-Interscience, 1977, vol. 2, p. 624.

5.5. ХИНОНЫ

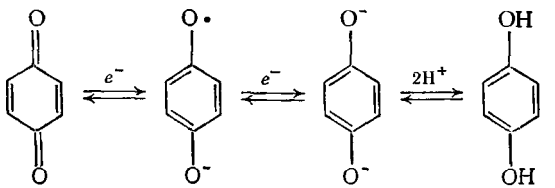
Т. ЛЭЙРД

Imperial Chemical Industries Ltd., Blackley, Manchester

5.5.1. ВВЕДЕНИЕ

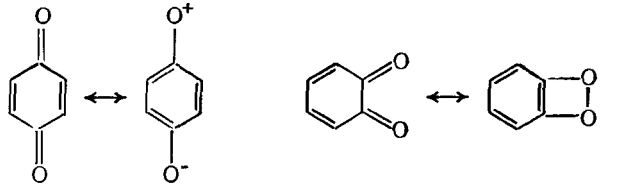
Хиноны — важный класс органических соединений в промышленности (например, антрахиноновые красители), в органическом синтезе (дегидрирующие агенты) и в природе, где они играют важную роль как переносчики электронов в дыхательных и фотосинтетических цепях биологических систем. 1,4-Хиноны, например (1), являются особым случаем перекрестно-сопряженных ендионов, тогда как 1,2-хиноны, например (2), можно сравнить с диендионами. Хотя одно время считалось, что заряженные или циклические резонансные формы (3) и (4) вносят определенный вклад в структуру, в настоящее время доказано, что хиноны обладают ароматическим характером лишь в небольшой степени; рентгенографические данные свидетельствуют, что длины связей соответствуют величинам, ожидаемым для классической дикетонной структуры [1].

Существенным различием между хинонами и их ациклическими аналогами является легкость восстановления, движущей силой которого служит образование полностью ароматической системы. Эта способность принимать вначале один электрон с образованием семихинонового анион-радикала, который далее присоединяет еще один электрон и дает дианион, является главной отличительной особенностью химии хинонов [уравнение (1)].

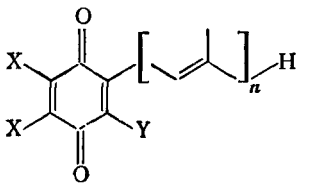


(1)

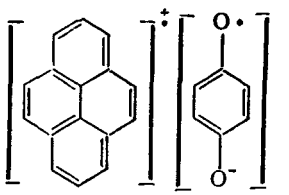
Именно этот процесс обратимого восстановления лежит в основе биологического и промышленного использования хинонов. *In vivo* обратимое восстановление убихинонов (5) и пластохинонов (6) связано с образованием аденозинтрифосфата (АТФ) в процессе фотосинтеза и дыхания [2]. В промышленности красителей восстановление и повторное окисление хинонов лежит в основе метода нанесения кубовых красителей на волокно [3]. Нерастворимый хиноновый краситель, обычно производное антрахинона, восстанавливают дитионитом натрия в присутствии основания в дигидропроизводное, которое растворяется в щелочном растворе в виде динатриевой соли. Раствор наносят на волокно, к которому краситель в ионной форме имеет высокое сродство; при последующем выдерживании на воздухе происходит окисление, и регенерированный хиноновый краситель остается прочно связанным с волокном [3].



(1) (3) (2) (4)



(5) X = MeO, Y = Me, $n = 0 - 10$
(6) X = Me, Y = H, $n = 0 - 10$



(7)

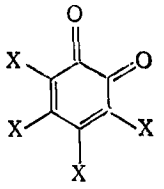
Склонность принимать электрон с образованием семихинонового анион-радикала можно измерить полярографически в виде потенциала полуволны $E^{1}/_{2}$ [4]. Эти значения для некоторых обычных хинонов приведены в табл. 5.5.1, и показано, как изменяется сродство к электрону в зависимости от структуры. Высокое сродство к электрону и устойчивость анион-радикалов способствуют образованию большого числа комплексов с переносом заряда между хинонами и донорами электронов; многие из них можно выделить в виде кристаллических соединений [5]. Одним из подробно изученных примеров служит комплекс 1 : 1 пирена и 1,4-бензохинона (7), который образуется в виде красных кристаллов при смешивании растворов компонентов в петролейном эфире [6].

Таблица 5.5.1. Физические свойства хинонов

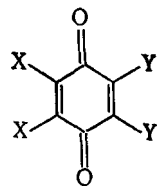
При определении $E^{1/2}$ в качестве растворителя использовали MeCN, в качестве фонового электролита $Et_4N^+ClO_4^-$, 25 °C [4]; при определении E^0 растворитель EtOH, за исключением отмеченных случаев

Хинон	Т. пл., °C	$E^{1/2}_B$, В	E^0_B, В
1,2-Бензохинон (2)	60—70 (разл.)	—0,31	0,795 (H_2O) [6а]
1,4-Бензохинон (1)	116	—0,51	0,711 (C_6H_6) [6б] *
3,4,5,6-Тетрахлор-1,2-бензохинон (8)	133	—	0,830 (H_2O) [6а]
2,3,5,6-Тетрахлор-1,4-бензохинон (9)	290	+0,01	0,742 (C_6H_6) [6б] **
2,3-Дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинон (10)	213	+0,51	≈1,00 (C_6H_6) [6в]
4,4′-Дифенохинон (11)	165	—0,24	0,954 (AcOH) [6г]
1,2-Нафтохинон (12)	145	—0,56	0,576 [6д]
1,4-Нафтохинон (13)	125	—0,71	0,484 [6д]
1,2-Антрахинон (14)	185—190	—0,49	0,490 [6д]
1,4-Антрахинон (15)	218	—0,75	0,401 [6д]
9,10-Антрахинон (16)	286	—0,94	0,154 [6д]
9,10-Фенантрахинон (17)	206—208	—0,66	0,460 [6д]

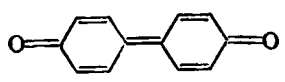
* E^0 (AcOH)=0,650 В.
** E^0 (AcOH)=0,675 В.



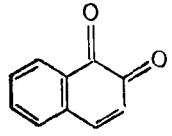
(2) X = H
(8) X = Cl



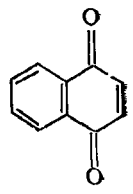
(1) X = Y = H
(9) X = Y = Cl
(10) X = Cl, Y = CN



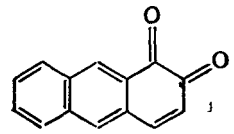
(11)



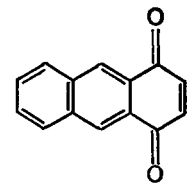
(12)



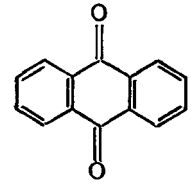
(13)



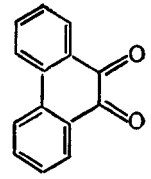
(14)



(15)



(16)



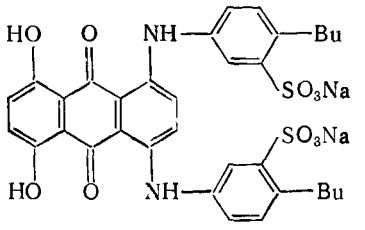
(17)

Легкость восстановления хинонов в гидрохиноны и, следовательно, способность хинонов выступать в качестве окисляющих или дегидрирующих агентов характеризуются окислительно-восстановительным потенциалом E^0, который можно измерить потенциометрически. Окислительно-восстановительные потенциалы обычных хинонов, многие из которых используются в качестве окислителей, приведены в табл. 5.5.1. В общем случае 1,2-хиноны имеют более высокие потенциалы по сравнению с 1,4-хинонами, однако они редко используются в качестве окислителей, так как они менее устойчивы, и работать с ними труднее. Электроноакцепторные группы повышают окисляющую способность, и именно этот фактор в сочетании с высокой избирательностью и многосторонностью привел к столь широкому распространению хинонов как окисляющих и дегидрирующих реагентов в синтетической химии (см. разд. 5.5.3). Полициклические хиноны восстанавливаются много труднее (см. табл. 5.5.1); наиболее устойчивым к восстановлению из обычных хинонов является 9,10-антрахинон (16). По мере снижения окислительно-восстановительного потенциала химические свойства этих хинонов все более напоминают свойства ароматических кетонов.

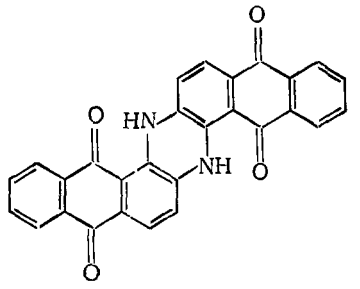
Простейший 1,4-хинон — 1,4-бензохинон (1), образует желтые призмы с т. пл. 116 °C (при кристаллизации из воды или петролейного эфира); он слегка растворим в холодной воде. Кристаллы легко возгоняются, имеют едкий запах и вредно действуют на кожу и глаза, вызывая дерматит и конъюнктивит. Бензохинон применяется в качестве окислителя в фотографии и в производстве красителей.

1,2-Бензохинон (2) образует неустойчивые ярко-красные пластинки с т. пл. 60—70 °C и характеризуется теми же токсикологическими свойствами, что и 1,4-изомер. Нафтохиноны (12) и (13) представляют собой летучие твердые вещества, но значительно

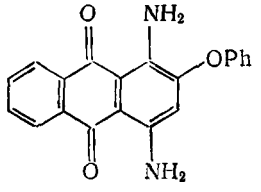
менее реакционноспособные, чем бензохиноны. 9,10-Антрахинон (16) — очень устойчивое бледно-желтое соединение, т. пл. 286 °С, которое лишь незначительно растворимо в обычных органических растворителях. Его производные (например, аминоантрахиноны, антрахинонсульфоновые кислоты) используются как основа для синтеза огромного числа важных красителей, которые находят широкое применение благодаря их яркости, химической, фотохимической и термической устойчивости и способности окрашивать все типы волокон [7]. Примеры антрахиноновых красителей приведены на формулах (18)—(20).



(18) краситель для шерсти (зеленый)



(19) краситель для хлопка (синий)



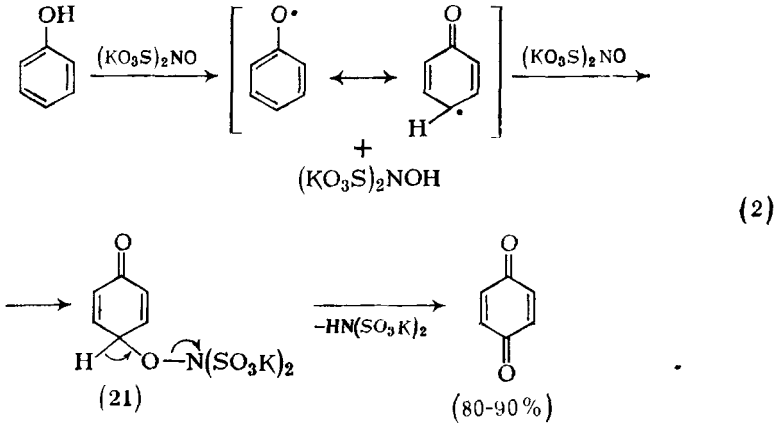
(20) краситель для полиэфирных волокон (бриллиантово-красный)

Спектроскопические свойства хинонов напоминают свойства α,β-ненасыщенных кетонов. В инфракрасных спектрах 1,4-хинонов наблюдаются две карбонильные полосы, обусловленные резонансом Ферми, при 5,98 и 6,05 мкм, тогда как 1,2-хиноны характеризуются малоинтенсивным поглощением при 5,95 мкм и более интенсивным при 6,02 мкм. В спектрах ^{1}H-ЯМР хинонов протоны (например, для 1,2- и 1,4-бензохинона) дают сигналы в районе δ 6,7, что подтверждает неароматический характер хинонов.

5.5.2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ХИНОНОВ

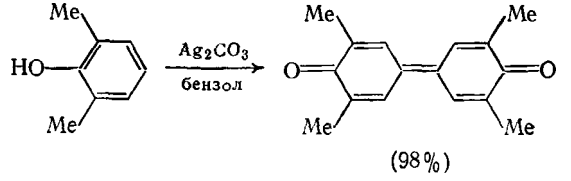
Хиноны легко получаются окислением фенолов, хинолов, ароматических аминов или диаминов [8]. Наиболее широко используется реакция Тойбера [9], в которой окислителем служит соль Фреми (нитрозодисульфонат калия), поскольку этот способ дает

превосходные выходы и осуществляется в мягких условиях. Например, моноатомные фенолы или ароматические амины быстро окисляются двумя эквивалентами реагента в водном спирте или ацетоне в присутствии фосфатного или ацетатного буфера [схема (2)]. Механизм реакции подтвержден применением соли Фреми, меченной ^{18}O, а в ряде случаев и выделением интермедиата (21) [10]. Если *пара*-положение фенола занято, окисление солью Фреми приводит к 1,2-хинону, хотя иногда может происходить элиминирование галогена или *трет*-бутильной группы [11]. Реакция Тойбера полезна для синтеза гетероциклических хинонов, когда другие окислители не дают положительного результата [11].



(2)

Для окисления фенолов часто используют хромовую кислоту, но она дает более низкие выходы, чем соль Фреми, если фенол не имеет *пара*-заместителя [12]. Трифторацетат таллия также дает превосходные выходы с *п*-хлор и *п*-*трет*-бутилфенолами, но область применения этого реагента еще полностью не исследована [13]. Из одноэлектронных окислителей наиболее примечательным является карбонат серебра на целите [14], который окисляет фенолы в протяженные хиноны, вероятно по механизму радикальной димеризации [уравнение (3)].

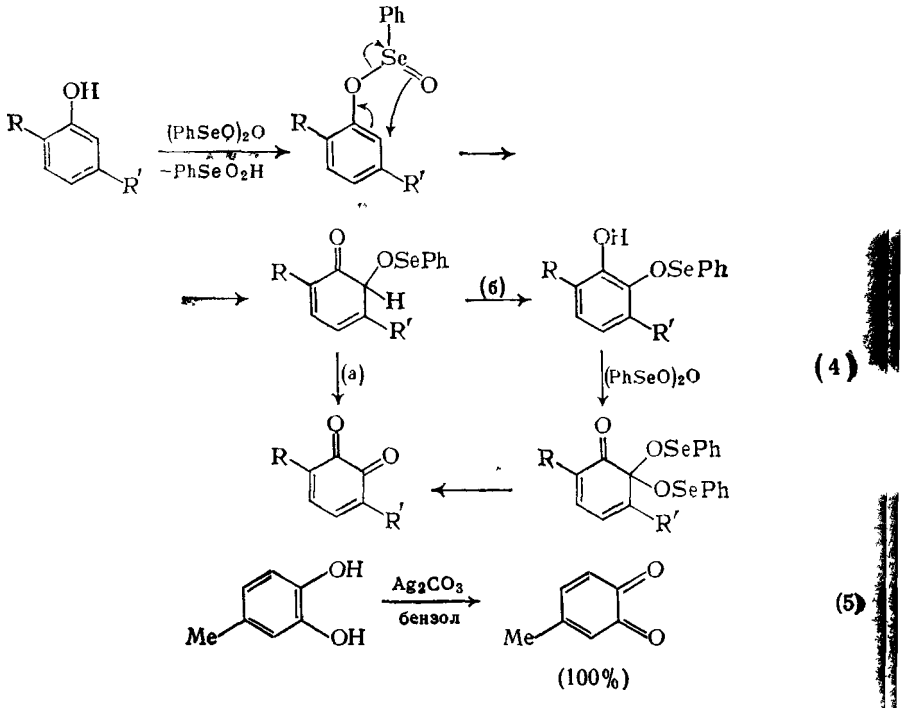


(3)

Потенциально наиболее ценным реагентом, предложенным для образования 1,2-хинонов из фенолов, является дифенилселенино-

вый ангидрид, дающий уникальную реакцию с фенолами, в которых *пара*-заместитель отсутствует [15]. При этом образуется только *орто*-хинон (с выходом около 60%), *пара*-окисления практически не происходит [уравнение (5)]. Для объяснения такой высокой селективности предложены два механизма [(а) и (б) на схеме (4)]; имеющиеся на сегодня данные недостаточны для выбора между ними.

Окисление двухатомных фенолов в хиноны является очень простой реакцией, однако ее синтетическое использование ограничено малой доступностью исходных соединений. Обычными окислителями служат CrO_3, ионы Fe^{3+} или Ag_2O, хотя использовались и многие другие реагенты. Карбонат серебра на целите [14] очень полезен для неустойчивых соединений [уравнение (5)]. Хиноны, имеющие высокие окислительно-восстановительные потенциалы, например (10), можно применять для окисления двухатомных фенолов в хиноны при условии, что окислительно-восстановительный потенциал продукта ниже, чем окислителя [16].

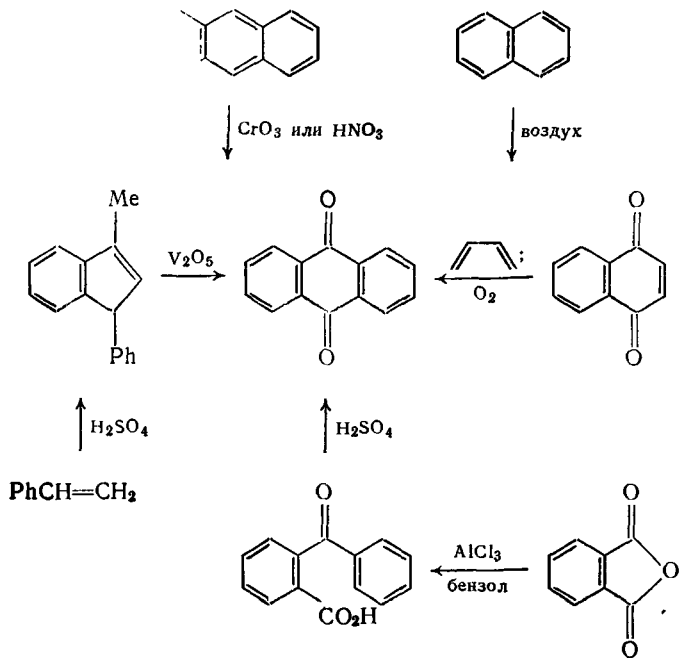


(4)

(5)

Полезным методом синтеза хинонов служит окислительное деметилирование ароматических диметоксипроизводных; в качестве реагентов обычно используют оксид серебра [17] или аммоний-церий(IV)нитрат [18]. В обоих случаях при проведении реакции

в воде, обогащенной ^{18}O, было показано, что окисление происходит путем расщепления связи арил—кислород.



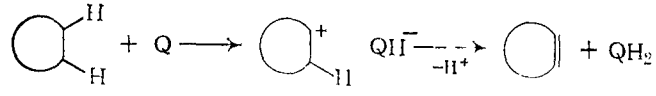
(6)

Хотя описанные выше методы применимы для синтеза разнообразных хинонов, они непригодны для промышленно важных 9,10-антрахинонов и 1,4-нафтохинонов [7]. В Англии антрахинон получают окислением антрацена, выделяемого из каменноугольной смолы, тогда как в США предпочитают синтез из фталевого ангидрида {схема (6)} [19]. Привлекательный способ синтеза, разработанный фирмой Цианамид, заключается в окислении нафталина в 1,4-нафтохинон с последующим циклоприсоединением к бутадиену и дальнейшим окислением, однако ряд технических проблем до сих пор препятствует его использованию в широких масштабах. Наконец, способ B.A.S.F. заключается в димеризации стирола в 1-фенил-3-метилиндан с последующим окислением в газовой фазе над пентоксидом ванадия в качестве катализатора. Однако после резкого возрастания стоимости стирола этот путь [см. схему (6)] стал неэкономичным. В лабораторных условиях удобнее всего исходить из фталевого ангидрида [19], хотя применяемые жесткие условия могут иногда приводить к образованию смесей изомерных антрахинонов [20].

5.5.3. ХИНОНЫ КАК ОКИСЛЯЮЩИЕ ИЛИ ДЕГИДРИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

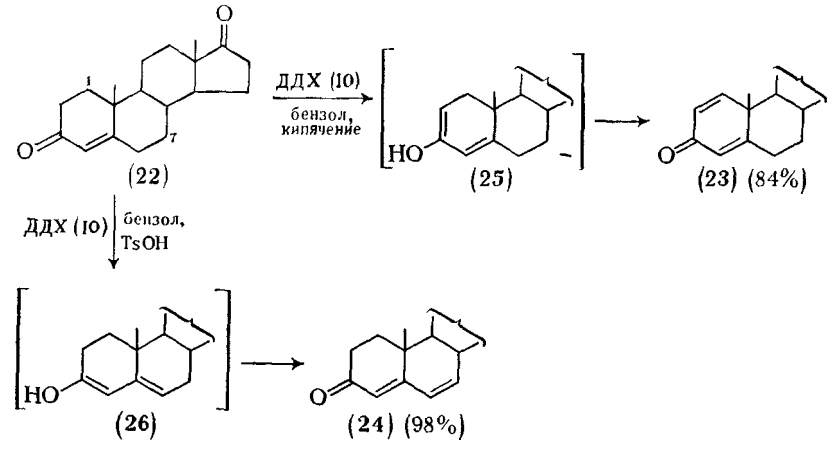
Легкость восстановления хинонов в хинолы разнообразными субстратами является существенным отличием хинонов от их ациклических аналогов. Это свойство дает возможность химикам-синтетикам использовать хиноны в качестве дегидрирующих агентов [21, 22]; наиболее обычными реагентами служат хиноны с высокими окислительно-восстановительными потенциалами (см. табл. 5.5.1). Хотя *о*-хиноны имеют более высокие окислительно-восстановительные потенциалы, чем соответствующие *п*-хиноны, они, за исключением *о*-хлоранила (8), крайне редко используются в качестве окислителей в связи с легкостью, с которой они претерпевают присоединение по Дильсу — Альдеру, а также с большими экспериментальными трудностями в обращении. Наиболее употребительными дегидрирующими агентами являются ДДХ (10), *о*-хлоранил (8) и *п*-хлоранил (9); относительные скорости дегидрирования ими, например 1,2-дигидронафталина, составляют соответственно 5500 : 4200 : 1.

Реакции дегидрирования с применением хинонов обычно проводят при нагревании субстрата с 1 экв хинона в бензоле; побочно образующийся нерастворимый хинол выпадает в осадок, что можно использовать для контроля за ходом реакции. Механизм реакции состоит в первоначальном отщеплении гидрида хиноном (Q) с образованием карбениевого иона, который дегидрируется путем переноса протона [схема (7)]. В соответствии с этим в ряде случаев обнаруживаются перегруппировки карбениевых ионов, например миграции алкильных групп.



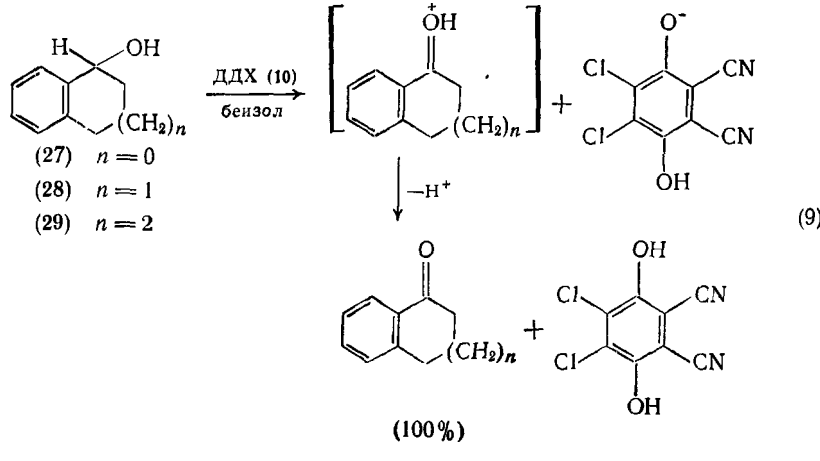
(7)

Дегидрирование под действием хинонов находит особенно полезное применение в химии стероидов, в частности для создания группировки циклогексадиенона в кольце А [22]. Интересный пример показан на схеме (8); реакция α,β-ненасыщенного кетона (22) с ДДХ (10) в нейтральных условиях приводит к продукту (23), в то время как в присутствии безводной кислоты единственным продуктом является изомер (24) [23]. Установлено, что региоселективность зависит от относительных скоростей образования и от устойчивости енольных интермедиатов (25) и (26), которые дегидрируются под действием ДДХ (см. схему). Енол (25) образуется быстрее и приводит к циклогександиону (23) в нейтральных условиях. Однако в присутствии кислоты устанавливается равновесие между енолами, так что главный продукт (24) образуется из более устойчивого енола (26). В каждом случае хинон предпочтительно отщепляет аксиальный или псевдоаксиальный водород (при С-1 или С-7 соответственно), так как этим достигается перекрывание образующегося карбениевого иона с имеющейся π-системой.



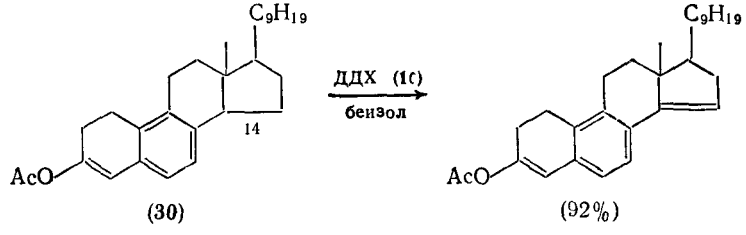
(8)

Аналогичные соображения высказаны также для объяснения относительных скоростей окисления спиртов (27)—(29) [схема (9)] в соответствующие кетоны [24]. Угол, образуемый связью α-С—Н с плоскостью ароматического кольца, близок к ортогональному в случае спирта (28), который и реагирует быстрее всех с ДДХ (10). Относительные скорости реакции (2,5 : 3,4 : 0,5) изменяются параллельно изменению углов связи (72° : 83° : 48°) в соответствии с улучшением перекрывания образующегося карбениевого иона с ароматической π-системой; оптимальная стабилизация достигается, когда связь α-С—Н перпендикулярна ароматическому кольцу.



(9)

ДДХ часто служит наилучшим реагентом для дегидрирования углеводородов, активированных наличием ароматического кольца или двойной связи. При дегидрировании производного неоэргостерина (**30**) отщепление гидрида происходит исключительно из α-положения С-14, ортогонального по отношению к π-системе [уравнение (10)]; не наблюдалось ни дегидрирования кольца А с образованием нафталиновой системы, ни реакции с олефиновой боковой цепью (возможно, в результате предварительного образования комплекса ДДХ с ароматическим кольцом В) [25].



(**30**) (92%) (10)

5.5.4. РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ И ПРИСОЕДИНЕНИЯ ХИНОНОВ

Реакции хинонов с нуклеофилами и электрофилами напоминают аналогичные реакции α,β-ненасыщенных кетонов [26]. Их главное препаративное использование состоит в том, что продукты присоединения можно снова окислить в хиноны, так что суммарным результатом является прямое замещение в молекуле хинона. Эти и другие реакции *п*-хинонов приведены на схеме (11) [27—35]; *о*-хиноны во многих случаях реагируют так же. Хиноны вступают также в типичные реакции карбонильной группы, например с гидроксиламином они дают ожидаемые оксимы.

Реакцией, специфической для хинонов, является ацетоксилирование по Тиле — Винтеру [36], что представляет собой введение ацилоксигруппы в ядро хинона с одновременным ацилированием. Эта реакция широко использовалась для введения кислородсодержащих функций в ароматические кольца, для доказательства строения и для более легкого выделения природных соединений. Механизм ее показан на схеме (12).

Одной из наиболее интересных реакций *орто*-хинонов является окислительное расщепление цикла, например, в метанольном растворе с образованием моно- и диметил(*Z*,*Z*)муконата [схема (13)]. Для этого используются несколько реагентов, включая тетраацетат свинца и кислород в присутствии катализатора: хлорид меди(I) — пиридин — метанол [37]. Недавно показано, что в последнем случае цикл раскрывается под действием устойчивого производного двухвалентной меди [пиридин — CuClOMe] и что кислород служит лишь для окисления ионов Cu(I) в ионы Cu(II) [38].

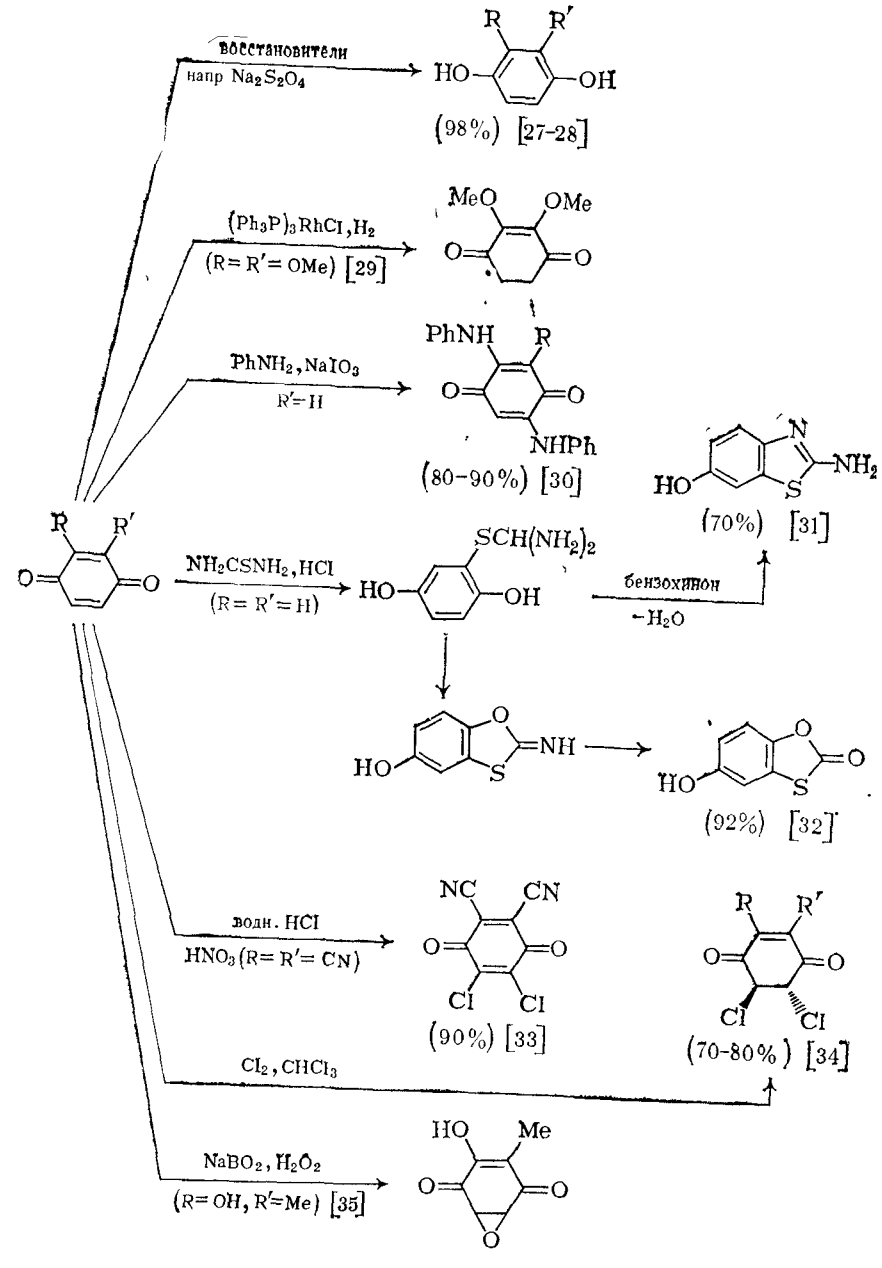


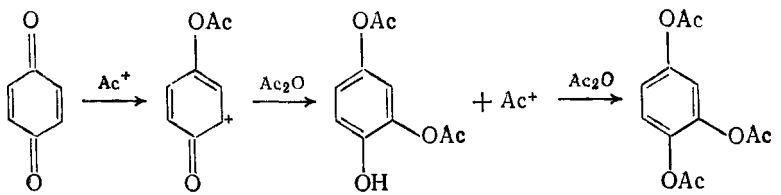
Схема (11)

Реакции Дильса — Альдера для хинонов представляют собой один из наиболее интенсивно изучавшихся процессов [26, 39]. В пятидесятые годы несколько лабораторий показали, что регио- и стереоселективность этих реакций циклоприсоединения можно использовать в синтезе природных соединений; в результате многие полные синтезы (например, холестерина, кортизона, эстрона, резерпина, террамицина и иохимбина) включают на ранних стадиях циклоприсоединение к хинону. В полном синтезе холестерина (**31**), предложенном Вудвордом [схема (14)], циклоприсоединение хинона (**32**) к бутадиену давало единственный изомер с ожидаемым *цис*-сочленением циклов, который можно изомеризовать в *транс*-изомер действием основания [40]. Это приводило к правильной стереохимии сочленения колец C и D в конечном продукте — холестерине (**31**).

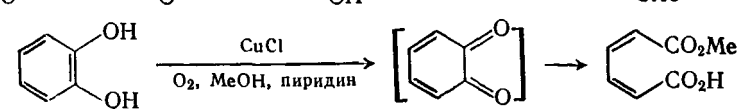
Стереохимия циклоприсоединения циклопентадиена к 1,4-бензохинону детально изучена и иллюстрирует высокую избирательность этих реакций [уравнение (15)]. Из возможных четырех изомеров первоначально образуется только ожидаемый *эндо-цис*-1 : 1-аддукт (**33**); он реагирует со второй молекулой циклопентадиена и дает только *эндо-цис-анти-эндо-цис*-аддукт (**34**) из возможных 16 изомеров [41].

Для замещенных хинонов положение присоединения определяется как стерическими, так и электронными факторами. В общем случае электроноакцепторные группы в молекуле хинона активируют диенофил, так что предпочтительным является присоединение к более замещенной двойной связи. Напротив, электронодонорные заместители оказывают дезактивирующее действие, и циклоприсоединение происходит по менее замещенной двойной связи. Наблюдается следующий порядок реакционной способности: $CN > COMe > CO_2Me > CF_3 > H > F > Cl > Me > > OAc > NMePh > OMe > SMe_3$, но из этих общих правил имеются многочисленные исключения, поскольку предпочтительные *эндо*-переходные состояния подвержены пространственным влияниям. Если диен, кроме того, несимметричен, то влияющие факторы еще более сложны, однако на практике реакции могут быть весьма селективными {например, уравнение (16)} [42].

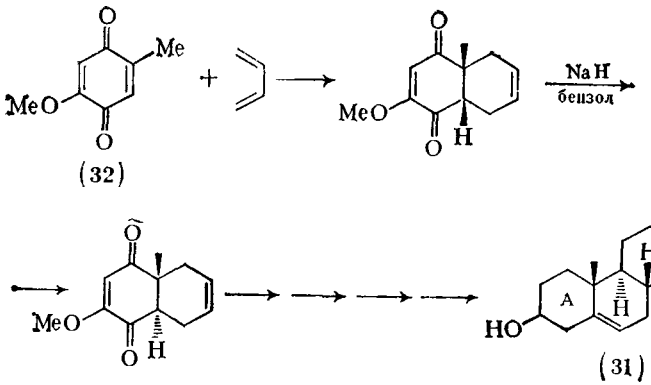
$$Ac_2O + H^+ \longrightarrow Ac^+ + AcOH$$



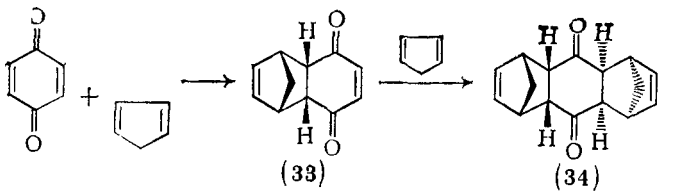
(12)



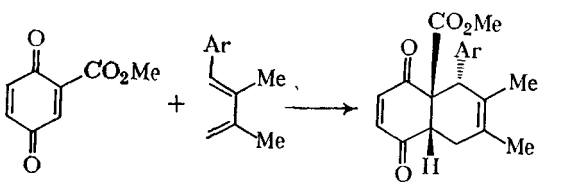
(13)



(14)



(15)

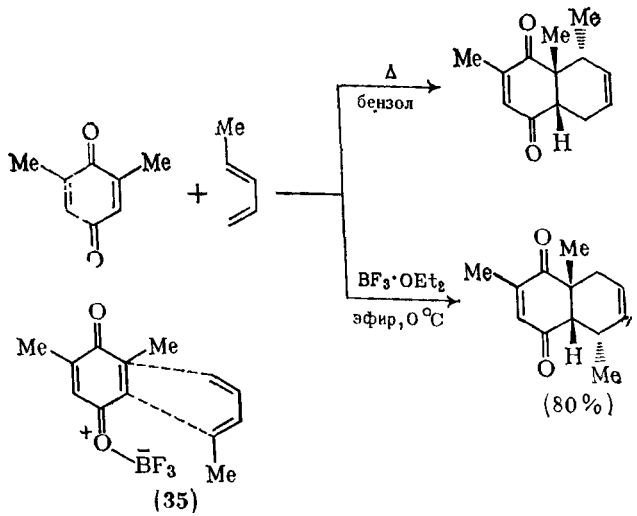


(75-77%)

(16)

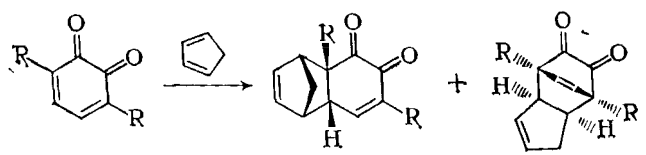
Последним достижением в области циклоприсоединения к хинонам явилось наблюдение, что при проведении реакций Дильса — Альдера в присутствии кислот Льюиса региоселективность коренным образом меняется {схема (17)} [43]. Это открытие еще более увеличивает возможности использования циклоприсоединения к хинонам для синтезов природных соединений. Изменение региоселективности приписано избирательному комплексообразованию между хиноном и кислотой Льюиса, приводящему к комплексу (**35**), который присоединяется, как изображено на схеме.

Реакции циклоприсоединения *орто*-хинонов гораздо сложнее, поскольку хинон может выступать одновременно и как диен, и как диенофил, например при реакции с циклопентадиеном. В этом случае реакция *о*-бензохинона при комнатной температуре дает в качестве главного продукта аддукт (**36**) (95%), образующийся в результате присоединения циклопентадиена к диенофилу. Однако этот главный аддукт (**36**) при кипячении в бензоле в резуль-



(17)

тате перегруппировки Коупа количественно превращается в минорный аддукт (37) [уравнение (18)]. В случае замещенных *о*-хинонов соотношение аддуктов определяется стерическими и электронными факторами, и часто хинон предпочитает реагировать как диен, а не как диенофил {см. уравнение (18)} [44]. Возможен также и другой тип реакции, циклоприсоединение к карбонильной группе, но это обычно наблюдается только для тетрагалоген-*о*-хинонов [45].



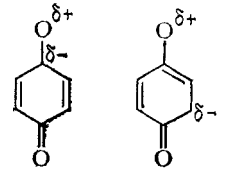
(18)

(36) R= H (95%), R= Me (15%)

(37) (5%), (85%)

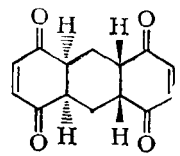
5.5.5. ФОТОХИМИЯ ХИНОНОВ *

Наиболее важная полоса в ультрафиолетовых и видимых спектрах 1,4-хинонов расположена в области 400—500 нм (ε 20—100) и соответствует n,π^*-синглет-синглетному переходу. Дальнейший переход в первый триплет (T_1) осуществляется быстро и с высокой эффективностью; именно T_1 служит исходным состоянием для последующих реакций. Для 1,4-бензохинона (1) энергия первого возбужденного синглета (S_1) составляет 59 ккал·моль$^{-1}$ (248 кДж·моль$^{-1}$), тогда как энергия T_1 на 6 ккал·моль$^{-1}$ (25 кДж·моль$^{-1}$) ниже. Аналогичным триплетам 1,4-нафтохинона (13) и 9,10-антрахинона (16) соответствуют значения 58 ккал·моль$^{-1}$ (244 кДж·моль$^{-1}$) и 63 ккал·моль$^{-1}$ (265 кДж·моль$^{-1}$). Возбужденные хиноны обладают более электрофильными атомами кислорода, чем молекулы в основном состоянии, за счет вклада структур (38) и (39). Аналогичные структуры можно изобразить и для 1,2-хинонов.

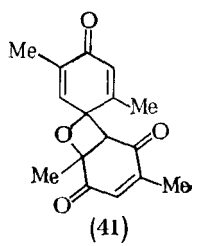


(38)

(39)



(40)



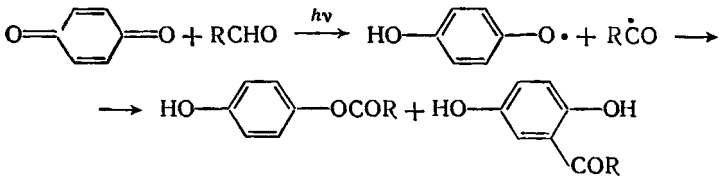
(41)

Облучение 1,4-бензохинона в растворе дает с низким выходом димер (40); эта реакция аналогична димеризации α,β-ненасыщенных кетонов [48, 49]. Однако когда этому процессу препятствуют стерические факторы (например, для 2,5-диметил-1,4-бензохинона), продуктом является спиро-оксетан (41) [50]. Аналогичные спиро-оксетаны образуются при фотоприсоединении хинонов к разнообразным олефинам, и в этом отношении по фотохимическому поведению хиноны напоминают обычные кетоны.

Хотя многие фотореакции хинонов не отличаются от реакций других карбонильных соединений (например, фотовосстановление), фотоприсоединение альдегидов к хинонам не имеет аналогии в химии кетонов [51]. Облучение 1,4-бензохинона в присутствии альдегидов приводит с умеренными выходами или к моноэфирам хинола (42), или к ацилхинолам (43). Механизм, показанный на схеме (19), подтвержден методом ХИДПЯ [52]. При использовании алифатических альдегидов происходит почти исключительно С-ацилирование, тогда как с ароматическими альдегидами были выделены продукты как С-, так и О-ацилирования. С α,β-ненасыщенными альдегидами получены только сложные эфиры (42). Такая зависимость продукта от заместителя определяется нуклеофильностью ацильного радикала [см. схему (19)]. Ацильные радикалы благодаря вкладу структур типа $R-\bar{C}=\overset{+}{O}^{\bullet}$ обладают нуклеофильными свойствами и предпочтительно атакуют атом углерода. Однако стабилизация ароматическими заместителями, содержащими электроноакцепторные группы, приводит к более электрофильному радикалу, который предпочтительно атакует атом кислорода. Фотоацилирование действием альдегидов является общей реакцией для большинства хинонов, однако хиноны с высоким окислительным потенциалом дают только продукты О-ацилирования даже с алифатическими альдегидами. 1,2-Хиноны, которые имеют более высокие окислительные потенциалы по

* См. [46, 47].

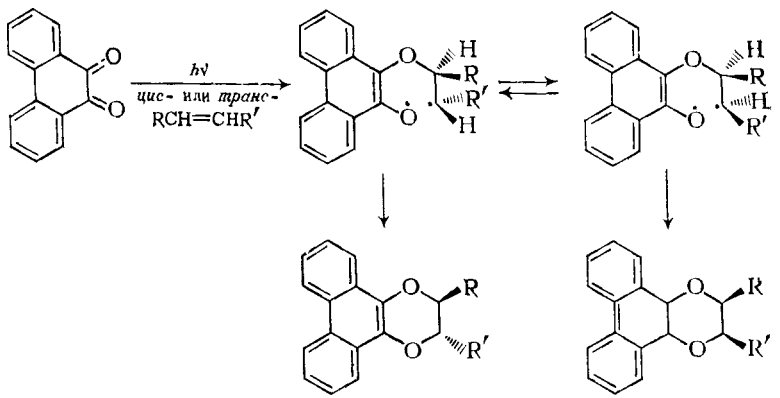
сравнению с аналогичными 1,4-хинонами, также образуют исключительно моноэфиры хинолов.



(19)

(42) (43)

Циклоприсоединение 1,2-хинонов к олефинам, которое происходит при термическом воздействии, можно также проводить фотохимически при комнатной температуре [53]. При этом образуются те же продукты, но избирательность фотохимической реакции ниже, вероятно за счет промежуточного образования триплетного бирадикала [схема (20)].



(20)

ЛИТЕРАТУРА

1. *M. J. S. Dewar and G. J. Gleicher*, J. Chem. Phys., 1966, **44**, 759.
2. *R. A. Morton*, Biol. Rev. Camb. Phil. Soc., 1971, **46**, 47.
3. *K. Venkataraman and V. N. Iyer*, in «Chemistry of Synthetic Dyes», ed. K. Venkataraman, Academic, New York, 1971, vol. 5, chapter 3 (*К. Венкатараман, В. Н. Айер*, в кн.: Химия синтетических красителей, т. 5, под ред. К. Венкатарамана, пер. с англ., Л., Химия, 1977, гл. 3).
4. *M. E. Peover*, J. Chem. Soc., 1962, 4540.
5. *R. Foster*, «Organic Charge Transfer Complexes», Academic, London, 1969.
6. *J. Bernstein, H. Reger, F. H. Herbstein, P. Main, S. H. Rizvi, K. Sasvari, and B. Turcsanyi*, Proc. Roy. Soc., 1976, **A347**, 419.

6а *H. Musso, K. Figge, and D. J. Becker*, Chem. Ber., 1961, **94**, 1107.

6б. *W. M. Clark*, «Oxidation — Reduction Potentials in Organic Systems», Williams and Wilkins, Baltimore, 1960.

6в. *L. M. Jackman*, Adv. Org. Chem., 1960, **2**, 329 (*Л. М. Джекман*, в сб. Усп. орг. хим., т. 2, пер. с англ., М., Мир, 1964, с. 328).

6г. *L. Horner and E. Geyer*, Chem. Ber., 1965, **98**, 2016.

6д. «Encyclopaedia of Chemical Technology (Kirk-Othmer)», Interscience, New York, 1968, vol. 16, p. 899.

7. *C. W. Greenhalgh*, Endeavour, 1976, **35**, 134.
8. *R. H. Thompson*, in «Chemistry of Quinonoid Compounds», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1974, chapter 3.
9. *H. Zimmer, D. C. Lankin, and S. W. Horgan*, Chem. Rev., 1971, **71**, 229.
10. *H. J. Teuber and O. Glosauer*, Chem. Ber., 1965, **98**, 2643.
11. *I. Baxter and B. A. Davis*, Quart. Rev., 1971, **25**, 239.
12. *J. Cason*, Org. Reactions, 1948, **4**, 305 (*Д. Кэсон*, в сб. Орг. реакции, т. 4, пер. с англ., М.. Издатинлит, 1951, с. 270).
13. *A. McKillop, B. P. Swann, and E. C. Taylor*, Tetrahedron, 1970, **26**, 4031.
14. *V. Balogh, M. Fetizon, and M. Golfier*, J. Org. Chem., 1971, **36**, 1339.
15. *D. H. R. Barton, A. G. Brewster, S V. Ley, and M. N. Rosenfeld*, J C. S. Chem. Comm , 1976, 985.
16. *М. В. Горелик*, Ж. орг. хим., 1968, **4**, 513.
17. *C. D. Snyder and H. Rapoport*, J. Amer. Chem. Soc., 1972, **94**, 227.
18. *P. Jacob, III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, and N. Castagnoli, Jr.*, J. Org. Chem., 1976, **41**, 3627.
19. *S. Sethna*, in «Friedel Crafts and Related Reactions», ed. G. A. Olah, Interscience, New York, 1964, vol. 3, chapter 35.
20. *S. J. Cristol and M. L. Caspar*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 2020.
21. *H.-D. Becker*, in «Chemistry of Quinonoid Compounds», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1974, chapter 7.
22. *D. Walker and J. D. Hiebert*, Chem. Rev , 1967, **67**, 153.
23. *A. B. Turner and H. J. Ringold*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1720.
24. *D. R. Brown and A. B. Turner*, J. C. S. Perkin II, 1975, 1307.
25. *W. Brown and A. B. Turner*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 2057.
26. *K. T. Finlay*, in «Chemistry of Quinonoid Compounds», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1974, chapter 17.
27. *G. A. Reynolds and J. A. van Allen*, Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 15.
28. *L. C. Blaszczak and J. E. McMurry*, J. Org. Chem., 1974, **39**, 258.
29. *A. J. Birch and K. A. M. Walker*, Tetrahedron Letters, 1967, 3457.
30. *W. Schäfer and A. Aguado*, Angew. Chem. Internat. Edn., 1971, **10**, 405.
31. *P. T. S. Lau and M. Kestner*, J. Org. Chem., 1968, **33**, 4426.
32. *P. T. S. Lau and T. E. Gompf*, J. Org. Chem., 1970, **35**, 4103.
33. *D. Walker and T. D. Waugh*, J. Org. Chem., 1965, **30**, 3240.
34. *J. Y. Savoie and P. Brassard*, Canad. J. Chem., 1966, **44**, 2867.
35. *A. Rashid and G. Read*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 1323.
36. *J. F. W. McOmie and J. M. Blatchly*, Org. Reactions, 1972, **19**, 199.
37. *M. Weissler*, Tetrahedron Letters, 1977, 233.
38. *M. M. Rogic, T. R. Demmin, and W. B. Hammond*, J. Amer. Chem. Soc., 1976, **99**, 7441; *J. Tsuji and H. Takayanagi*, Tetrahedron Letters, 1976, 1365.
39. *H. Wollweber*, in «Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)», ed. E. Müller, Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, vol. VII/2b, p. 1765.
40. *R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, and W. M. McLamore*, J. Amer. Chem. Soc., 1952, **74**, 4223.
41. *R. C. Cookson, R. R. Hill, and J. Hudec*, J. Chem. Soc., 1964, 3043.
42. *M. F. Ansell and A. H. Clements*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 269.
43. *Z. Stojanac, R. A. Dickinson, N. Stojanac, R. J. Woznow, and Z. Valenta*, Canad. J. Chem., 1975, **53**, 616.
44. *M. F. Ansell, A. F. Gosden, V. A. Leslie, and R. A. Murray*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1401.
45. *M. F. Ansell and V. J. Leslie*, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1423.
46. *J. M. Bruce*, in «Chemistry of Quinonoid Compounds», ed. S. Patai, Interscience, New York, 1974, chapter 9.
47. *J. M. Bruce*, Quart. Rev., 1967, **21**, 405.
48. *D. Bryce-Smith and A. Gilbert*, J. Chem. Soc., 1964, 2428.
49. *E. H. Gold and D. Ginsburg*, J. Chem. Soc. (C), 1967, 15.
50. *R. C. Cookson, J. J. Frankel, and J. Hudec*, Chem. Comm., 1965, 16
51. *J. M. Bruce and K. Dawed*, J. Chem. Soc. (C), 1970, 645.
52. *L. Maruyama and Y. Miyagi*, Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, **47**, 1303.
53. *Y. L. Chow and T. C. Joseph*, Chem. Comm., 1968, 604.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Адамантан 26
Акридон, 1,3-дигидрокси- 273
Акролеин см. Пропеналь
Акроницин 273
Алгара — Флинна — Оямады реакция 216, 248
Ализарин 265
Алкоксиды металлов 62 сл.
Алкоксикарбонильные защиты 115, 118
Алкоксиметильные защиты 212
Аллиловый спирт 18, 61, 408
  1-фенил- 243
Альдегиды 488 сл., 693 сл.
  ароматические 693 сл.
  получение 491, 529 сл., 551 сл., 696 сл.
  реакции 36 сл., 454, 503 сл., 542 сл., 551 сл., 721 сл
  спектры 500 сл
  физ. свойства 499 сл., 693
  фотохимия 749 сл.
Альдолы 554
Альдольные конденсации 505, 511 сл., 554 сл., 600 сл., 723 сл., 783
  направленные 513, 514, 529, 548, 555, 602, 783
Альдостерон, 21-ацетокси- 401
Амилгидропероксид 452, 453, 456
Анизол
  алкилирование 240
  ацилирование 775
  галогенирование 236
  гидроксилирование 192
  комплексы с металлами 236
  нитрование 253
  окисление 193
  фотохимия 708, 710
Анизол (производные)
  3-*трет*-бутил- 710
  3,5-динитро- 432
Анисовый альдегид см. Бензальдегид, метокси-
Аннелирования реакции 615 сл
Аномерный эффект 369, 370
Антоцианидин, производное 244
9-Антральдегид
  получение 706, 708, 710
  реакции 722, 748
  спектры 695
  физ. свойства 694
1,2-Антрахинон 832
1,4-Антрахинон 832
9,10-Антрахинон 696, 832, 834, 837, 845
Антрацен 706, 708, 710, 771, 837
  ацетил- 771
  -9-карбальдегид см. 9-Антральдегид
Антрон, 9-фенил- 470
Арабиноза 399
Арабинит 119, 399
Арбутин 275
Артемизиновый спирт 45
Аскаридол 47, 478
Аскорбиновая кислота 321
Аурон, производное 227
Ацетальдегид
  восстановление 506
  гидратация 722
  конденсации 505, 512, 521, 523, 529
  окисление 461, 504
  получение 16, 499
  спектры 502
  структура 489, 490
  физ. свойства 499
  циклоприсоединение 751
Ацетальдегид (производные)
  ацето- 642
Ацетальдегид (производные)
  диазо- 494
  феинл- 694, 755
  хлор- 559
Ацетальные защиты 664, 665
Ацетилацетон 578, 633
  3-*трет*-бутил- 532
Ацетильные защиты 115, 118
Ацетоин 741
Ацетон
  конденсации 411, 529, 726, 794
  окисление 454, 455
  получение 16, 194, 447, 461, 466
  структура 571
  таутомерия 577
  фотохимия 395
Ацетон (производные)
  ацетил- 578, 633
  1,3-дигидрокси- 643
  дихлор- 455, 597
  пероксиды 483
  формил- 642
  циклогексил- 570
Ацетоуксусный эфир 633, 636
Ацетофенон
  восстановление 734, 791, 792, 804
  галогенирование 780
  конденсации 781, 794, 795
  нитрование 780
  перегруппировки 797
  получение 466, 765, 766
  реакции присоединения 780, 782
  спектры 769
  фотохимия 395, 802
  циклоприсоединение 394
Ацетофенон (производные)
  амино- 766, 768, 778
  бром- 766, 770, 798
  3,5-дибром-4-метил- 780
  дихлор- 775, 780
  гидрокси- 179, 766, 770, 798, 819
  4-гидрокси-α,α,α-трихлор- 775
  метил- 766, 770, 780, 798
  метокси- 766, 770, 798, 799
  4-метокси-α,α,α-трихлор- 775
  нитро- 780, 798
  фенил- 768, 770
  хлор- 766, 770
  4-этил- 770
Ацилоиновая
  конденсация 400, 625, 637, 813
  перегруппировка 673
Аэроплизин 276

Байера — Виллигера окисление 195, 666, 669, 730, 731
Бамбергера перегруппировка 256
Бамфорда — Стивенса реакции 506, 538, 651
Бартона реакция 108, 109
Баудиша реакция 256
Башкирова реакция 25
Бейкера — Венкатарамана реакция 216
Бензальдегид 394, 622
  восстановление 48, 733, 734, 736
  галогенирование 721
  гидратация 722
  декарбонилирование 748
  диспропорционирование 737, 738
  конденсации 382, 592, 600, 729, 741, 743
  нитрование 721
  получение 696, 703 сл
  реакции с аминами 722, 723
  физ. свойства 693
  фотохимия 750
  циклоприсоединение 751, 752
Бензальдегид (производные)
  4-амино- 694, 698
  бром- 694—696, 721
  2-(бутеннл-2)- 342
  2-гидрокси- см. Салициловый альдегид
  3-гидрокси- 97, 694, 696
  4-гидрокси- 694, 738
  4-гидрокси-3-метокси- см. Ванилин
  2,4-дигидрокси- 706, 708, 710
  диметнл- 705, 706, 708
  4-диметиламино- 604, 710, 734, 743
  3,4-диметокси- 694, 721
  2,4-динитро- 738
  карбокси- 694, 734, 748
  4-метнл- 705, 707, 708, 721, 748
  3,4-метилендиокси- 693, 694, 720, 727, 730, 751
  метокси- 694, 708, 710, 732, 734
  нитро- 694, 696, 697, 721, 748
  2,4,6-триметил- 708
  4-фенил- 694, 705, 706, 708
  4-феноксн- 708
  хлор- 694, 721, 748
  цнано- 692
Бензгидрильная защнта 115
Бензил 766, 815
Бензилбутил-2-овый эфир 341
Бензилбутии-2-нловый эфир 343
Бензнлиденовые защиты 136, 137, 592
Бензил(1-метилкротнловый) эфнр 343
Бензиловая перегруппнровка 673
Бензнловый спирт 13, 18, 38, 452, 737
  α α-диметнл- 475
  3 5-диметокси- 435
  гидроксн- 97, 179, 409
3 Бензилоксипропандиол-1,2 290
Бензил(2-фенилбутил-2-овый) эфнр 341
Бензнлфениловый эфир 438
Бензильная защита 115, 332
Бензилэтиловый эфир 337, 342
Бензоильные защиты 115, 118
Бензонн 766, 812 сл
Бензоиновая коиденсацня 739 сл., 812
Бензойная кислота
  гидрокси- 181, 191
  гидрокситринитро- 254
  дигидрокси- 268
Бензол, ацнлирование 705 сл., 768, 770, 773, 775
Бензол (производные)
  гексагидрокси- 275, 278, 559
  гидрокси- см. Фенол
  1,2-дигидрокси- см. Пирокатехин
  1,3-дигидрокси- см. Резорцин
  1,4-дигидрокси- см. Гидрохинон
  -1,2-дикарбальдегнд см. Фталевый альдегнд
  -1,3-дикарбальдегид см. Изофталевый альдегид
  -1,4-дикарбальдегид см. Терефталевый альдегид
  диметокси- 221, 694, 706
  -карбальдегид см. Бензальдегид
  метнл- см. Толуол
  метокси- см. Анизол
  оксиды 380
  пентагидроксн- 275, 278
  тетрагидрокси- 275, 276, 278
  1,2,3-тригидроксн- см. Пирогаллол
  1,2,4-тригидрокси- 278
  1,3,5-тригидрокси- см. Флороглюцин
  1,2,3-триметокси- 434
Бензофенон 785
  восстановленне 38, 789, 803, 804
  конденсации 394, 395, 794
  получение 768, 773
  физические свойства 766, 768
  фотохимия 801, 802
  циклоприсоединнение 811
Бензофенон (производные) 766
1,2-Бензохинон 188, 219, 830 сл., 844
  2,6-дниетил- 220
  тетрахлор- 832
1,4-Бензохинон 278
  восстановление 275
  комплексы 831
  конденсацин 248
  получение 219
  спектры 834
  структура 830
  таутометрня 188
  физ. свойства 832, 833
  фотохимия 845
  циклоприсоединение 842
1,4-Бензохинон (производные)
  гидрокси- 275
  2,6-дибензилокси- 278
  2,5-дигидрокси- 278
  2,3-диметокси- 278
  2,3-дихлор-5,6-дицнано- 832
  тетрагидрокси- 278, 559
  тетрахлор- 832
Бенкезера реакции 35
Берча восстановление 436, 437, 572, 649
Биксантил 470
1,1′-Бинафтил, 2,2′-дигидроксн- 414, 421, 424
Бис(2-ацетоксиэтнловый) эфир 410
Бис(2-бромэтнловый) эфир 410
Бис(трнфенилметил)пероксид 470
Бисфенол А, тетрнгидрокси- 275
Бис(хлорметиловый) эфнр 348
Бифенил, гидроксипроизводные 181, 275, 438
Бициклогекснл, 1,1′-дигидроксн- 127
Болдин 235
Боорда снитез 349
Брауна метод 95
Бромаль 551
Бруцеол 269
де Брюина — ван Экенштейна реакция 641
Буво — Блана восстановленне 35, 43
Бутадиен-1,3, 2-метоксн-
Бутан
  2,3-диметокси- 307, 308
  1-метокси- 215
  2,3-эпокси- 356, 381
Бутаналь 490, 517
  4-бром- 499
  4-гидрокси- 556
  2,3-диметил- 490
  2-метил-2-фенил- 748
Бутандиаль см. Янтарный диальдегид
Бутандиол-1,4 121, 291
  эфиры 142, 468
Бутандиол-2,3 145, 150, 157, 356
  ацеталь 381
  2,3-диметил- 149
  2-метил- 36
Бутанол-1 18, 19, 291, 301
  2-метил- 34
  3-метил-2-этил- 14
  2,2,3-триметил- 453
Бутанол-2 18, 56
  2-метил- 22, 29, 321
  4-хлор- 401
Бутанон-2 454, 455, 570, 595 сл., 665
  бром- 595, 596
  4-гидрокси- 570
  1,4-дниетил- 617
  дихлор- 597
  3-метил- 627
  пероксиды 454, 483
Бутантриол-1,2,4, триэфир 138
Бутен-2-аль 272, 494, 499, 544, 549, 623
  3-метил- 272, 544
Бутен-2-ильная защнта 116
Бутенолы 14, 127
Бутен-3-он-2 616—619, 623, 635
  3-метил- 646
трет-Бутилаллиловый эфнр 352

втор-Бутил-*н*-бутиловый эфир 338, 339
трет-Бутилгидропероксид 452, 461 сл., 469
трет-Бутилметиловый эфир 321, 338, 476
втор-Бутиловый спирт см. Бутанол-2
н-Бутиловый спирт см. Бутанол-1
трет-Бутиловый спирт см Пропанол-2, 2-метил-
Бутилфениловый эфир 432, 438
трет-Бутильная защита 135
Бутил-2-нафтиловый эфир 343
Бутил-3-он-2 618
Бутирофенон 766, 799, 800

Вагнера — Меервейна перегруппировка 330
Валерофенон 766
Валиномицин 424
Ванилин 693, 694, 720
Вератровый альдегид 694
Вератрол 195
Версиколин 275
Вессели окисление 223, 256
Виланда — Мишера кетоны 616
Вильгеродта реакция 795—797
Вильсмейера реакция 538, 552
Вильсмейера — Хаака формилирование 709
Вильямсона синтез 64, 65, 152, 318
Винные кислоты 557
Витамины
А 15, 488, 530
С 321
D_2 15
Е 221, 252
К 262
Виттига
альдольная реакция 513, 514, 529, 548, 555, 602, 783
перегруппировка 315, 340 сл., 440
реакция 216, 497, 520, 611
Виктерле реакция 620
Вольфа — Кижнера восстановление 506, 658, 734
Вольфа перегруппировка 321, 322
Водорода пероксид 484
получение 449
реакции 451 сл., 467, 509
спектры 473
Вудворда — Гофмана правила 752
Вудворда реакция 124

Габриэля синтез 87
Галловая кислота 177, 276
Гаттермана — Коха реакция 704, 707
Гаттермана реакция 707
Гексадеканол 18
Гексаналь 494
Гександиол-1,6 148, 291, 398
Гексанолы 30
Гексанон-2, 3-гидрокси- 14
Гексен-2-аль 491
Гексилгидропероксид 466
Гельминтоспираль 620
β-Генциобиоза 405
Геодин 226
Геодоксин 228
Гептаналь 499
Гептандиолы 148, 149
Гептанон-2 630
Гептен-6-аль, 7-феннл- 753
Гептилгидропероксид 456
Гераниол 15, 111
Гербе реакция 32
Гидропероксиды 445 сл.
Гидрохинон 189
кислотность 180
окисление 218, 219, 275, 278
получение 192, 272
таутомерия 188
Гидрохинон (производные)
2,5-диметил- 201
метокси- 243

Глауции 488
Гликали 407
Гликолевая кислота 559
Гликолевый альдегид 553
Гликоли 119
Гликосаль 278, 558, 559, 562
Глицеральдегид 557, 558
Глицерин 119, 129, 132, 290
Глицериновая кислота 558
Глицериновый альдегид 557, 558
Глицидные эфиры 382, 492, 517
Глутаровый альдегид 561
α,α-диметил- 549
D-Глюкоза, производные 293, 406
Глюцит см. Сорбит
«Гость-хозяин» взаимодействие 420 сл.
Грандизол 15
Гриньяра реакция 44 сл., 375, 610
Гроба фрагментация 392
Губена — Гёша реакция 185, 246, 775, 776

Дайдзеин 209
Дакина реакция 194, 731
Дарзана реакция 382, 492, 517, 728, 729
Дауномицин, 9-дезокси- 779
Даффа реакция 699, 710, 711
Дебнера реакция 516, 727
Декалиндиол 9,10 155
Декандиол-1,10 143
Джинджирол 211
Джоиса окисление 95, 648
Диалкилпероксиды 467 сл.
Диаллиловый эфир 408
Дианина вещество 242
Диариловые эфиры 432, 433
Диаспирол 263
Дибензоилпероксид 525
Ди-*н*-бутиловый эфир 301, 304, 307, 449
Ди-*трет*-бутиловый эфир 65, 298, 322, 347, 348
Ди-*втор*-бутилпероксид 480
Ди-*трет*-бутилпероксид 465, 473, 474, 476
Ди-*трет*-бутилпероксиметаллы 472
Ди(гидроксиметил)пероксид 480
Диенон-фенольная перегруппировка 201 сл.
Диизоамиловый эфир 449
Диизопропилкетон см. Пентанон-3,2,4-диметил-
Диизопропиловый эфир 298, 304, 307, 308, 449
Дикумилпероксид 466, 477
Дильса — Альдера реакция 200, 544
Димедон см. Циклогександион-1,3,5,5-диметил-
Диметиловый эфир
алкилирование 310
основность 299, 301—304, 308
получение 320
сольволиз 298, 299
спектры 292
структура 295, 298
физ. свойства 291
Диметилпероксид 373, 474, 478
1,2-Диоксан 468
1,3-Диоксан 135 сл.
1,4-Диоксан 365 сл., 372, 374, 407 сл., 449
производные 408 сл.
1,2-Диоксен 471
1,4-Диоксен 471
1,4-Диоксенаны 407, 408
1,4-Диоксепины 408, 409
1,2-Диоксетан 471
1,4-Диоксин 410, 411
1,3-Диоксол 471
1,3-Диоксоланы 135 сл.
Днотропные перегруппировки 335
Ди-*н*-пропиловый эфир 304
Дипропилпероксид 473
Дитритилпероксид 476
Ди(трифторметил)пероксид 480

Дифенниловый эфир 438, 708
4,4′-Дифенохинон 832
Ди(фторформил)пероксид 472
Диэтиленгликоль 134, 412
Диэтилкетон см. Пентанон-3
Диэтиловый эфир 290, 292
окисление 449
основность 301—303, 372, 374
получение 16
сольволиз 305—308, 317, 375
структура 294, 298, 366
физ. свойства 291, 292
фотохимия 346, 347
Диэтиловый эфир (производные)
1-гидроперокси- 453
2,2′-диметокси- 133
Диэтилпероксид 473
Додекаиол-1 44
Додеканон-4 404
Дрозофилин А 275

Енолы и енолаты 580 сл., 809 сл.

Жакареубии 273
Жасмон 636, 650

Защитные группы 115 сл., 135 сл., 293, 332, 333, 592, 664, 665, 674
Зонна — Мюллера метод 716

Иванова реакция 519
Идоза, производные 387
Изобутиловый спирт см. Пропанол-1,2-метил-
Изобутирофенон 766
Изомирикацин 237
Изопропилиденовые защиты 136, 137
Изопропилметиловый эфир 290, 301
Изопропиловый спирт 13
основность 19, 321
получение 16
реакции 98, 321, 449
физ. свойства 18
Изофталевый альдегид 756
Инданон-1 769, 795
Индантрион-1,2,3 766, 818, 819
гидрат см Нингидрин
Инозиты 119, 122, 132, 140, 279, 338
Иохимбин 842
Иствуда метод 158

Кальдариомицин 259
Каннабинол, тетрагидро- 245
Каниабициклол 274
Канниццаро реакция 505, 510, 515, 565, 737—739
Карбамоильные защиты 115
Карбинол см. *Метанол*
Карболовая кислота см. *Фенол*
Карбонатные защиты 115, 118
Карвакрол 176
Карминовая кислота 263
Каротеналь, производное 491
β-Каротин 543
Кверцетин 209
Кверциты 279
Кеннга — Кнорра реакция 65, 68, 406
Кетоальдегиды 642 сл.
Кето-енольная таутомерия 577 сл.
Кетолы 637 сл.
Кетоны
ароматические 765 сл.
гидрокси- 637 сл.
дикетоны 624 сл.
основность 665 сл.
перегруппировки 669 сл., 797 сл.
пероксиды 482
получение 571 сл., 637 сл., 643 сл., 769 сл.
реакции 36 сл., 57, 58, 454, 455, 580 сл., 594 сл., 627 сл., 782 сл., 802 сл.

Кетоны
спектры 677 сл.
трикетоны 818 сл.
физ. свойства 765 сл.
фотохимия 677, 801 сл.
Клемменсена восстановление 506, 659, 734
Кляйзена
конденсация 627, 642
перегруппировка 114, 249, 344 сл., 440 сл., 532, 533
ретрореакция 633
Кляйзена — Шмидта реакция 726
Киевенагеля конденсация 515, 516, 727, 733
Киорра синтез 605
Кодледур 15
Кольбе — Шмитта реакция 247
Кониферилоный спирт 238
Кори — Винтера метод 155
Коричная кислота, гидрокси- 177
Коричный альдегид 256, 272
Коричный спирт 13, 249, 295
Корнблюма реакция 642, 731
Кортизон 842
Кортикостерон, производное 401
Коупа перегруппировка 533
Кофейная кислота 177
Коха — Хаафа реакция 90
Крама правило 520
Краун-эфиры 122, 134, 412 сл., 813
Крипто-фенолы 178
Кронке реакция 699
Кротиловый спирт 126
Кротоновый альдегид см. Бутен-2-аль
Кротоноильная защита 115, 118
Ксантон, тетрагидрокси-273
Ксилит 119, 120, 122
Ксилоза 399
Кумарон, 5,7-дигидрокси- 269
Кумилгидропероксид 447, 461, 463, 466, 469
Кумиловый спирт 466

Лабата реакция 266
Ланостерин 389
Лауданозин 233
Левулиноильная защита 115, 118
Ледерера — Манассе реакция 33
Ликсоза 399
Лимонен 30, 33
Линалоол 114
Литгоу метод 535

Майерса метод 82, 551
МакЛафферти перегруппировка 502
Малахитовый зеленый 694
Малеиновый диальдегид 550
Малоновый диальдегид 599
Маннит 119–122, 399, 414, 424
Манниха реакция 524, 561, 603 сл.
D-Манноза, эфиры 405, 406
Масляный альдегид см Бутаналь
Маханимбин 270
Меервейна — Понндорфа — Верлея восстановление 35, 43, 62, 505, 542, 732
Мезитоильная защита 115, 118
Мезитол 192
Мейера — Шустера перегруппировка 110, 111
Мейзенгеймера комплексы 187, 254
Ментол 105
Ментон 105
Меротерпеноиды 215, 268
Метаналь см. Формальдегид
Метанол 17
алкилирование 321, 322, 325
кислотность 19, 20, 301, 302
получение 16, 37
структура 298
физ свойства 18

Метанол (производные)
трет-бутилфенил- 95
трифенил- 61, 452, 476
Метилвинилкетон см. Бутен-3-он-2
Метилвиниловый эфир 69, 295
Метилгидропероксид, дифенил- 461
Метилтрифенилметиловый эфир 321
Метильная защита 293
алкокси- 115
нафтилдифенил- 115
трифенил- 115, 116
Метилэтилкетон см. Бутанон-2
Метон см. Циклогександион-1,3,5,5-диметил-
Миллона проба 180
Мириканон 237
Мирициловый спирт 15
Михаэля реакция 546, 547, 606 сл., 616, 643
Михлера кетон 768
Мозинго реакция 659
Мореллин 215, 223
Моффата окисление 219, 648
Мультифлорамин 234

Назарова циклизация 650
Нафталин, ацилирование 706—709, 771, 772
Нафталин (производные)
ацетил- 766, 771, 772, 798
2-ацетокси- 777
-карбальдегиды см. Нафальдегиды
метокси- 710
1-этокси- 775
Нафталин-1,2-оксид 390
1-Нафтальдегид
декарбонилирование 748
получение 700, 705, 706, 708, 710
структура 722
физ. свойства 694
фотохимия 750
1-Нафтальдегид (производные)
2-гидрокси- 711
диметил- 708
метокси- 710
2-Нафтальдегид
восстановление 734
гидратация 722
декарбонилирование 747, 748
получение 710
физ. свойства 694
циклоприсоединение 751, 752
2-Нафтальдегид (производные) 711
Нафтойная кислота, гидрокси- 181
Нафтолы 185, 264, 706, 711
Нафтохиноны 221, 832, 834, 837, 845, 846
2,5-диметил- 845
2-метил- 211
Неопентильные перегруппировки 151
Нефа реакции 45, 492, 573
Нигерицин 424, 426
Нингидрин 766, 818, 819
Нонактин 425
Норриша процессы 802 сл.
NIH-перегруппировка 177, 390

Обтузасоединения 243
Оксан см. Пиран, тетрагидро-
Оксекан 364
Оксепан 364, 372, 375, 398, 400
Оксетан 364
основность 373, 374
получение 393
реакции 396, 397
структура 366, 367
Оксетаи (производные) 391
2-метил- 397
2-феннл- 397
2,2′-Оксидиэтанол 290
Оксиран 364, 365
получение 384
реакции 396, 397, 403, 411
структура 366, 373

Оксиран (производные) 376 сл.
2-метил- 355, 356, 372, 384, 385, 397, 411
тетрациано- 402
трифторхлор- 384
2-фенил- 385, 386, 397
Оксокан 364
Оксолан см. Фуран, тетрагидро-
Оксонан 364
Оксоцин 364
Октандиолы 124, 143
Оливетол 268, 269, 437
Оппенауэра окисление 62, 95, 103
Ориенталинон 226
Орселиновая кислота 267
Охратоксин 700

Пааля — Кнорра реакция 637
Паральдегид 521, 523, 558
Патерно — Бюхи реакция 393—395, 526, 544, 751
Пентан, 2-метокси- 315
Пентаналь 516
5-гидрокси- 556
Пентандиаль см Глутаровый альдегид
Пентандиол-2,4 142, 149
2-метил- 495
Пентандион-2,4 см. Ацетилацетон
Пентанол-1 402
4-(толил-4)- 403
Пентанол-2 14, 55
Пентанол-3, 3-этил- 76
Пентанон-2 681
3,3-диэтокси- 626
Пентанон-3 455, 483, 657, 671
2,4-диметил- 450
Пентаэритрит 119, 120, 132, 397, 415, 505
Пентен-2-ол-1 556
Пентен-1-он-3 616
2,4-диметил- 579
Пентен-3-он-2 602, 616, 646
Пельтогинол 215
ψ-Пельтьерин 561
Перкина реакция 727, 728
Пероксидные соединения 445 сл.
Перрье метод 772
Пивалонльная защита 115
Пивальдегид 525
Пикриновая кислота см. Фенол, 2,4,6-тринитро-
Пинаколиновая перегруппировка 149, 151, 572
Пинакон 119
Пинандиол-2,3 56
α-Пинен 27, 28, 30
β-Пинен 33, 389
Пиниера реакция 70, 86
Пиносильвин 198
Пиноцембрин 198, 269
Пиперональ см. Бензальдегид, 3,4-метилендиокси-
Пиран
дигидро- 69, 365, 407
тетрагидро- 364 сл., 372—374, 388, 400, 404
2-производные 370, 404
Пиранильные, тетрагидро- защиты 115, 116, 333, 407
Пирен 706, 710, 771, 831
1-ацетил- 771
-1-карбальдегид 694, 706, 710
Пиридии-2-карбальдегид 748
Пирогаллол 181, 220, 276—278
Пирокатехин
комплексы с металлами 265
конденсации 265, 409, 411
окисление 205, 218
основность 18
получение 192, 265
спектры 181
Пластохиноны 831

Полипероксиды 481 сл.
Полиэтиленгликоль 369
Полиэфиры 354—357
макроциклические 411 сл.
Прево реакция 55, 124
Принса реакция 33, 131, 520, 526
Прогестерон 25, 620
Пропан
3-ацетокси-1-хлор- 393
2-метокси- 290
3-хлор-1,2-эпокси- 433
Пропаналь 408, 490, 502, 526
Пропандиол-1,2 145, 408
3-бром- 136
2-метил- 150
Пропандиол-1,3 393
2,2-дибром- 136
2,2-диметил- 136
1-фенил- 130
Пропанол-1 18, 19
2-метил- 16, 18
3-хлор- 393
циклопропил- 14
Пропанол-2 504
2-метил- 18, 19, 65, 321, 452, 465
Пропанон-2 см. Ацетон
Пропантриол-1,2,3 см. Глицерин
Пропантрион-1,2,3, 1,3-дифенил- 819
Пропен, 2-метокси- 69
Пропеналь 488, 494
восстановление 542
галогенирование 550
гидроксилирование 568
конденсации 547, 549, 550, 623
олигомеризация 543
спектры 500, 501
структура 489
Пропеналь (производные)
бром- 550, 551
2-метил- 494, 544, 550
Пропеноксид см. Оксиран, 2-метил-
Пропиленгликоль 119, 133
н-Пропиловый спирт см. Пропанол-1
β-Пропиолактон 526
Пропионильные защиты 115, 118
Пропиофенон 766, 795, 796, 798—800
Простогландины 333, 622
Протоафин 263
Псорален 252
Псоромовая кислота 408
Пуммерера
кетон 230, 232
перегруппировка 818
Пурди метод 319
Пурпурогаллин 277
Пшора фотореакция 234

Раймера — Тимана реакция 247, 711
L-Рамнит 120
Резерпин 842
Резорциловая кислота 268
Резорцин 180, 186, 188, 267—269, 706 сл
Рейссерта соединения 716
Ретикулин 231
Ретиналь 488, 539, 543
Ретинол 15, 99, 539
Реформатского реакция 45, 518
Рибит 399
Рибоза 393, 399
Риттера реакция 89
Робинсона аннелирование 615 сл., 646
Розенмунда реакция 715
Ротенон 215
Рубранин 269
Рубрен 471, 480
Рупе перегруппировка 110

Салициловая кислота 731
ацетил- 777
Салициловый альдегид
декарбонилирование 748
конденсация 738
окисление 195, 265, 731
основность 179, 180
получение 704, 711
физ. свойства 693, 694, 756
циклоприсоединение 757
Салютаридин 231
Сафрол 720
Сезамол см. Фенол, 3,4-диметокси-
Силильные защиты 115, 116, 322, 323, 332
Сквален, оксид 380, 389
Смайлса перегруппировка 432
Соммле реакция 699, 700
Соммле — Хаузера перегруппировка 712
Сорбит 119—122, 399
Спирты
анализ 20—22
двухатомные 119 сл.
классификация 13
одноатомные 12 сл.
основность 19, 20
полиолы 119 сл
получение 24 сл., 123 сл., 132 сл.
реакции 59 сл., 133 сл.
физ свойства 18, 19
Стирол, оксид 364

Терефталевый альдегид 694, 756
α-Терпинен 471
Террамицин 842
Тестостерон, производные 383, 620
Тетрадеканол-1 36
Тетралилгидропероксид 461
α-Тетралол 839
α-Тетралон 800
Тетрациклин 746
Тиглоильная защита 115
Тиле ацетилирование 204
Тиле — Винтера ацетоксилирование 840
Тимол 176
Тиоацетильные защиты 674
Тирозин 170
Тиффено — Демьянова перегруппировка 681
Тищенко реакция 505, 739
Тозильная защита 115
Тойбера реакция 834, 835
α-Токоферол 221, 252
Толленса реакция 132
Толуол, ацилирование 707 сл., 770, 773
Толуол-3,4-оксид 390
Трент 119, 399, 414
Трейбса реакция 27
Треулоза 641
1,3,5-Триоксан 368, 521, 523, 524, 558
Тририцинолеин 499
Тритилоновая защита 116, 332
Тритильные защиты 115, 116
Триэтиленгликоль 412
Тропон 262

Убихиноны 831
Уитема метод 156
Уксусный альдегид см. Ацетальдегид

Фаворского перегруппировка 590, 599, 684 сл.
Фарнезаль 270
Феналентрион-1,2,3, гидрат 819
Фенантральдегиды 694, 722, 730
9,10-Фенантрахинон 832, 846
Фенантрен
ацетил- 772, 773
-карбальдегиды 694, 719, 722, 730
Фенацилловый спирт 766
п-Фенетидин 256
Фенетиловый спирт 15
Феметол 775
Фенилаллиловый эфир 441
Фенилбензилкетон 766

Феноксазин 266
Феноксид-иод 184, 185
Феноксил-, 2,4,6-трифенил- 227
Фенол
  алкилирование 33, 66, 185, 209, 238
  ацилирование 775
  восстановление 16, 261
  галогенирование 236, 259
  конденсации 241 сл., 520
  нитрование 236, 253
  нитрозирование 237
  окисление 192, 231, 268
  получение 176, 190, 194, 195, 447, 461, 466
  сочетания 237
  спектры 180, 182
  сульфирование 238
  таутомерия 188
  физ. свойства 178
  формилирование 710, 711
Фенол (производные)
  аллил- 176, 441
  п-амино- 180
  ацетат 777
  п-бензил- 438
  бензоат 777
  бром- 179, 261
  втор-бутил- 438
  гидроксиметил- 520
  ди-*трет*-бутил- 181, 261, 713
  2,6-диметил- 250, 261
  3,4-диметокси- 195
  2,4-динитро- 179, 253
  2,6-дихлор- 259, 261
  иод- 178, 260
  п-метокси- 180
  2-нитро- 179
  2-нитро-4-нитрозо- 738
  нитрозо- 188, 256
  пентаметил- 253
  пентафтор- 179, 261
  пентахлор- 179
  2,3,4,6-тетрабром- 261
  2,3,4,6-тетраметил- 193
  трибром- 178, 261
  2,4,6-три-*трет*-бутил- 253, 261, 470
  2,4,6-тринитро- 179, 254, 255
  трипентил- 179
  трихлор- 179, 411
  фтор- 179, 261
  хлор- 179, 190
Фенолы 175 сл.
  двух- и многоатомные 265 сл.
  одноатомные 175 сл.
  окисление 227 сл.
  получение 190 сл.
  реакции 184 сл., 206 сл., 236 сл.
  физ свойства 178 сл.
Фенотиазин 266
Фиолетовый кристаллический 697, 768
Фиталь, производное 252, 272
Фитиновая кислота 132
Фишера — Шпайера метод 71
Флавинантин 233
Флемингины 272
Флороглюцин 188, 189, 269, 276, 775
  тринитро- 277
Флороглюциндегид 274
Флуоренкарбальдегиды 212, 706, 708
Флуоренон 768, 795
Флуоксен 292, 327
Формалин 524
Формальдегид 738
  гидроксилирование 508
  конденсации 505, 517 сл., 526, 527, 600 сл.
  полимеризация 504
  получение 16, 509
  спектры 502
  структура 490
  физ. свойства 499
Формильная защита 115

Фриделя — Крафтса реакция 33, 238 сл., 770 сл.
Фриса перегруппировка 248, 266, 776 сл.
D-Фруктоза 557, 683
Фталевый альдегид 756
Фталевый ангидрид 837
Фумаровый диальдегид 560
Фуран 411, 471, 560
  2,5-дигидро-2,2,5,5-тетрациано- 402
  2,5-диметокси- 560
  тетрагидро- 364
    алкилирование 404
    галогенирование 403
    окисление 449
    основность 372—375
    получение 398, 400
    сольволиз 306, 308
    структура 365—367
  тетрагидро- (производные)
    2-*н*-бутил- 107
    2,5-диметил- 107, 372, 375
    2,5-дихлор- 403
    2,5-диэтил- 107
    2-метил- 372, 375, 403
    2-метил-5-пропил- 107
    2-октил 404
    2-пропил- 402
    2,2,5,5-тетрациано- 402
    2-хлор- 68, 403
    2-циано- 104
Фурановые, тетрагидро- защиты 115, 118
Фурфурилиденовая защита 592
Фурфурол 592, 600, 728

Халкон, производные 227, 248
Хараша — Сосновского реакция 27
Хасса реакция 70
Хинная кислота 275
Хиноксалин 562
Хинонметиды 189, 221
Хиноны 830 сл.
Хлораль 488, 505, 527, 551
Хлорметилметиловый эфир 68, 348, 349, 404, 553
Хлорметил-β-метоксиэтиловый эфир 553
5β-Холан, 24-*трет*-бутокси- 329
5β-Холановая кислота 329
Холевая кислота 100
Холестан, эпокси- 379, 381, 386 388 390, 393
Холестандиолы 383, 388, 393
5α-Холестандион-2,3 388
5α-Холестаиол-3β-он-2 388
5α-Холестанолы 388
  бром- 379
Холестаноны 390, 604, 605
Холестен-4-ол-3β 657
Холестен-4-он-3 657
Холестерин 15, 842
  ацетокси- 377
Хориера — Виттига реакция 350
Хоро метод 23
Хризен 709, 771
  6-ацетил- 771

Хуанг-Минлона метод 658

Цейзеля определение 434
Цетиловый спирт 15
Циглера метод 400
Циклобутандиол-1,2 128, 150
Циклобутандион 823)
Циклобутанол 95, 453
Циклогександиен-2,5-он, тетрабром- 598
Циклогексан
  1-бензоил-1-метил- 805
  -карбальдегид 488
Циклогександиол-1,2 121, 124, 134, 136, 381, 382
  4-*трет*-бутил- 127
  1-метил- 124
Циклогександиол-1,3 639
Циклогександиол-1,4 129
Циклогександион-1,2 579, 674
Циклогександион-1,3 631, 633
  5,5-диметил- 516
Циклогексанкарбоновая кислота, 4-оксо- 570
Циклогексанол 16, 18, 87
  4-*трет*-бутил- 38, 47
  1,2-диметил- 29
  метил- 41, 44
  1-(2-хлорэтил)- 392
  2-этил- 108
Циклогексанон
  конденсации 529, 534
  окисление 16, 454, 455
  основность 657
  пероксиды 483
  таутомерия 577
  циклоприсоединение 617
Циклогексанон (производные)
  2-бром- 680
  4-*трет*-бутил- 38, 39, 47
  2,6-дибром- 680
  2,6-диметил- 617
  2-метил- 323, 470, 597, 617, 628, 631, 677
  -2-карбальдегид 579, 606, 631
  3-метокси- 640
  2-хлор- 454
Циклогексантриол-1,2,3 361
Циклогексен, 3-метокси- 316
Циклогексен-2-ол-1, 4-фенил- 14
Циклогексен-2-он 588, 613, 640, 649, 657
  4-*трет*-бутил- 588
  3,5,5-триметил- 613
Циклогексиловый спирт см. Циклогексанол
Циклогексилфенилкетон 307
Циклогептанон 483, 795
Циклогептенон 588, 640
Циклононенон 588, 640
Циклооктандиолы 130, 139, 156, 389
Циклооктен, оксид 399
Циклооктенолы 389
Циклооктенон 588, 640
Циклопентандиол-1,2 121, 126
Циклопентандион-1,2 570, 579
Циклопентандион-1,3 631
Циклопентанон-2-карбальдегид 579
Циклопентен
  -1-карбальдегид 546
  3-метокси- 378
Циклопентен-2-ол-1 39, 378
Циклопентенон 635, 640, 650, 657
Циклопропанкарбальдегид 490, 738
Цимбин, производное 234
Цингерон 211
Цинке — Зуля реакция 247
Циннамоильная, дигидро- защита 115, 118
Цитраль 269, 491, 498, 531
«Цитрилиденканнабис» 269
Цитронеллаль 491, 498
Цитронеллол 28

Чугаева реакция 93

Шарплеса метод 53
Шимана реакция 261
Шиффа основания 522
Шленка равновесие 409
Шоттена — Баумана ацилирование 72
Штоббе конденсация 517, 783
Штрекиера реакция 522

Эвгенол 720
Эквилин 178
Эллаговая кислота 215
Эльбса реакция 193
Энин 206
Эпихлоргидрин см. Пропан, 3-хлор-1,2-эпокси-
Эпоксидные смолы 391
Эргокальциферол 15
Эргостерин, нео- 840
Эриобруцинол 269
Эрисодиенон 232
Эритрит 119, 399
Эритрулоза 641
Эстрон 178, 262, 842
Этан
  1,2-диацетокси- 410
  1,2-диметокси- 291, 294, 305, 306
  1,1-дифтор-2,2-дихлор-1-метокси- 292
  метокси- 290, 294, 301, 348
Этаналь см. Ацетальдегид
  гидрокси- см. Гликолевый альдегид
  2,2,2-трихлор- см Хлораль
Этандиол-1,2 121, 294, 408, 509
  1,2-дифенил- 156, 750
Этанол
  алкилирование 321
  дегидрирование 499
  окисление 499
  основность 19, 302, 321
  получение 14, 16
  структура 298
  физ. свойства 18, 291
Этанол (производные)
  2-(диметиламино)- 14
  2-метокси- 290
  2-метокси-2-фенил- 385
  1-фенил- 16, 319, 792
  2-фенил- 39, 96
  2 фенил-2-хлор- 386
Этара реакция 697
Этилвинилкетон см. Пентен-1-он-3
Этилвиниловый эфир 290
Этилгидропероксид 451
  α-фенил- 466
Этилен
  1,2-диэтокси 471
  оксид см Оксиран
  тетраметокси- 471
Этиленгликоль 119—121, 133, 136
  монометиловый эфир 290
  (*о*-нитрофенил)- 136
Этилиденовые защиты 136, 137
Этилметилкетон см. Бутанон-2
Этилметиловый эфир 290, 294, 301, 348
  1,1-дифтор-2,2-дихлор- 292
Этильные, алкокси- защиты 115
Этоксиэтан см. Диэтиловый эфир
Этоксиэтен 290
Эфедрин 58, 59, 791
Эфиры простые 289 сл.
  алкилариловые 430 сл.
  диариловые 432
  номенклатура 289—291, 364, 365
  основность 296 сл , 371 сл.
  получение 63 сл., 70 сл., 106 сл , 317 сл., 376 сл . 430 сл
  реакции 293 сл., 334, 336 сл . 384 сл., 434 сл.
  сольволиз 296 сл., 371 сл.
  физ. свойства 291 сл.
  циклические 361 сл.

Янтарный диальдегид 560, 561
Яппа — Клингемана реакция 606
Яровенко реагент 87

ОБЩАЯ ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Т. 2
КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Редактор
О. И. СЛУЦКИЙ
Художник
Н. В. НОСОВ
Художественный редактор
Н. В. НОСОВ
Технический редактор
Г. И. КОСАЧЕВА
Корректор
Т. В. СМИРНОВА

ИБ № 1484

Сдано в набор 24.08.81. Подписано в печ 13.04 82. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Вумага кн журн. № 2. Гарн. литерат. Печать высокая. Усл. печ. л. 53,5. Усл. кр.-отт. 53,5. Уч.-изд. л 59,31. Тираж 15 000 экз. Заказ № 1310. Цена 4 р 50 к. Изд. № 2057а.

Ордена „Знак Почета" издательство „Химия"
107076, Москва, Стромынка, 13

Ленинградская типография № 2 головное предприятне ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения «Техническая книга» им. Евгении Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полнграфии н книжной торговли 198052, г. Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29