

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. М.В.Ломоносова

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

В.П.Дядченко, И.В.Трушков, Г.П.Бурсова

# **СИНТЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

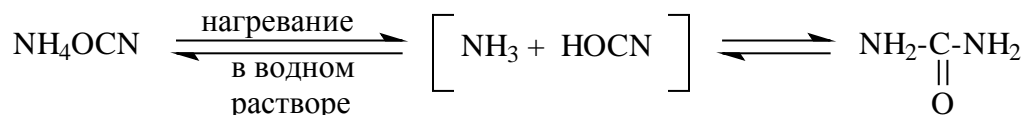
**ЧАСТИ 1-2**

Москва

2004

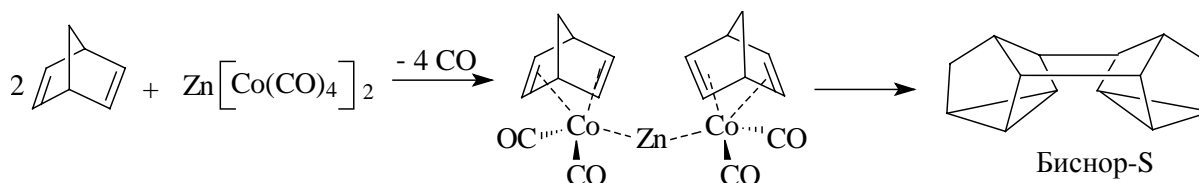
## Вступление

Отсчет эры органического синтеза традиционно начинают с 1828 года, когда Ф.Велер впервые синтезировал органическое вещество - мочевины из неорганического - цианата аммония.

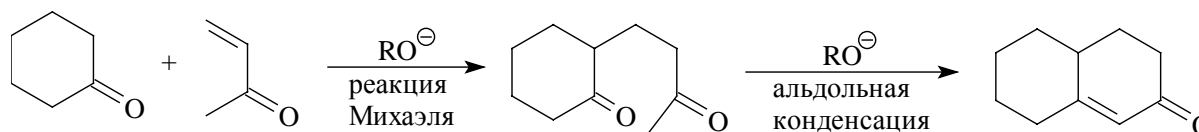


Слово «синтез» происходит от греческого “synthesis” – «процесс, приводящий к соединению». Со времени открытия Ф.Велера синтез органических соединений стал интенсивно развиваться. При этом, естественно, быстро возросло число известных органических соединений и методов их синтеза: используются все новые и новые реагенты, необычные растворители и условия осуществления химической реакции и т.д. В последнее время разработаны и принципиально новые синтетические подходы, например, темплатный и матричный синтезы, тандемные и домино-реакции.

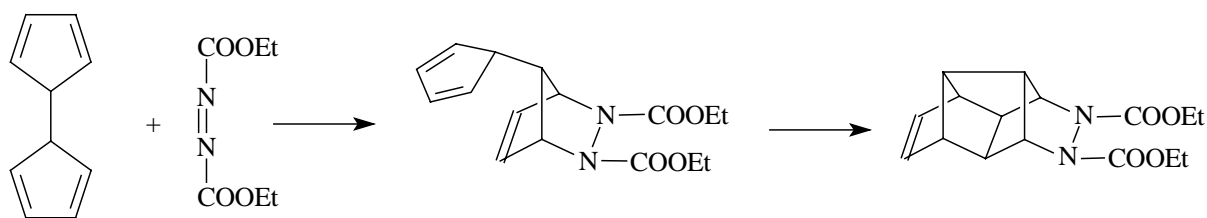
В основе темплатного синтеза (от английского “template” – шаблон) лежит определенная структурная организация реагирующих молекул, как правило, за счет комплексообразования с ионом металла или металлоорганическим соединением. Ниже приведен пример такого синтеза.



**Тандемными** называются реакции, в которых структурные особенности первоначально образующихся продуктов в условиях реакции благоприятствуют протеканию дальнейших превращений. Примером тандемной реакции является аннелирование по Робинсону.



Частным вариантом тандемной реакции является реакция «домино». В этой реакции на первой стадии в субстрате образуется функциональная группа, принимающая участие во второй стадии с образованием новой функциональной группы, принимающей участие в третьей стадии и т.д.



Сейчас известно очень много синтетических методов органической химии. Подробный обзор таких методов имеется в нескольких многотомных изданиях, к которым мы рекомендуем обращаться, например:

Houben-Weil, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Bd I - Bd XVI, 1952-1987 гг.; дополнения к томам: 1982-1999 гг. (на немецком языке);

Organic Reactions, v. 1 - v. 43, Wiley, New York, 1942-1994 (продолжающееся издание). Имеется русский перевод первых 14 томов: Органические реакции, ИЛ, М., сб. I-X, 1948-1963 гг.; Мир, М., сб. XI-XIV, 1965-1967 гг.;

Реакции и методы исследования органических соединений, кн.1 - кн.12, Госхимиздат, 1951-1963 гг., кн.13 - кн.20, Химия, М., 1964-1969 гг.

Однако ни эти, ни другие издания не могут включать в себя все многообразие органических реакций, все используемые методы для осуществления того или иного превращения, все случаи, когда обычное превращение по какой-либо причине оказывается неприменимым для данного конкретного соединения. Найти оптимальные условия проведения данной конкретной реакции – искусство химика-органика. Но любое искусство базируется на знании основных методов и приемов: все современные музыканты начинали с изучения сольфеджио, равно как все великие шахматисты начинали с того, как ходит пешка. Обсуждению основных синтетических приемов, постоянно используемых в лабораторной практике, и посвящено настоящее пособие.

Вначале рассмотрим некоторые общие моменты, важные в практическом плане.

### Проведение химической реакции

Следует выделить несколько логических моментов в проведении синтеза:

- 1) Подготовка исходных веществ и сборка аппаратуры.
- 2) Приведение исходных веществ в контакт и контроль за ходом реакции.
- 3) Выделение продукта реакции.

#### 4) Характеристика продукта реакции.

*Никогда не следует экономить время на подготовке исходных веществ.* Они, как правило, содержат примеси, которые следует удалить (перегонкой или перекристаллизацией). Так, альдегиды содержат примеси соответствующих карбоновых кислот, фенолы - продукты окисления, щелочи и цианиды - примеси карбонатов, сульфиты - примеси сульфатов. Реакционная способность некоторых веществ изменяется при хранении. Например, для синтеза ряда ртутьорганических соединений применима только свежеприготовленная окись ртути.

Реакционная смесь должна быть, по возможности, более простой. Так, для сложноэфирной конденсации этиловых эфиров не следует брать в качестве среды метанол, поскольку в этом случае побочно будет протекать реакция переэтерификации; при использовании этанола состав смеси будет проще.

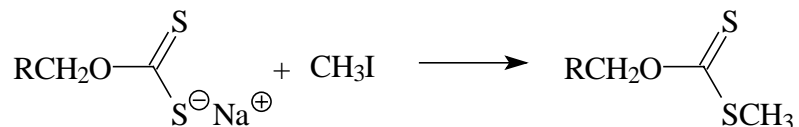
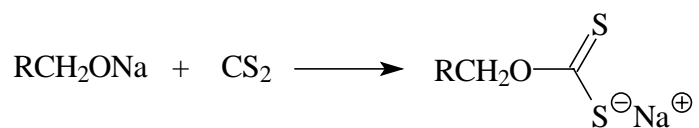
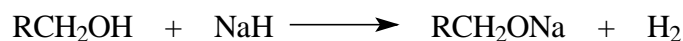
Точность отмеривания исходных веществ определяется точностью методов органического синтеза, которая не превышает 1%. Поэтому бессмысленно определять вес исходного вещества как 10.1425 г, равно как не следует в приведенном случае ограничиваться целым числом граммов. Надо указать три значащих цифры. Указывать выход полученного соединения в процентах следует до двух значащих цифр. Когда же приводится выход продукта 47.45%, это наводит на размышление о квалификации экспериментатора. Растворители и промывные жидкости отмеривают с более умеренной точностью (обычно целое число миллилитров).

Главное требование к аппаратуре - она должна быть инертной и не изменяться в ходе реакции. Следует помнить, что стекло неустойчиво к действию плавиковой кислоты и расплавленной щелочи. Хорошо изготовленные шлифы сами по себе обеспечивают достаточную герметичность. Смазка используется не для их герметизации, а для того, чтобы шлифы не «заедали».

Перед тем, как проводить синтез, его необходимо продумать в мелочах. Следует провести «мысленный эксперимент» во всех подробностях. Отсутствие в нужный момент стеклянной палочки или листка фильтровальной бумаги может поставить под вопрос успех синтеза.

Зачастую реакция протекает экзотермично. С другой стороны, локальный избыток прибавляемого реагента может изменить направление протекания реакции. В этих случаях для смешения реагентов используют прибавление по каплям с помощью капельной воронки. Экзотермичные реакции, кроме того, требуют применения охлаждающей «бани».

Если реакция включает несколько стадий, оптимально, чтобы она проводилась *“in one pot”* (дословно – «в одном горшке»), без выделения промежуточных продуктов. Примером такой реакции может служить синтез ксантогенатов по Чугаеву, который можно проводить *“in one pot”*, последовательно прибавляя реагенты.



При проведении синтеза важным условием является запись всех наблюдений в лабораторный журнал. Здесь не следует надеяться на память. При воспроизведении синтеза очень важными могут стать обстоятельства, казавшиеся, на первый взгляд, мелочью.

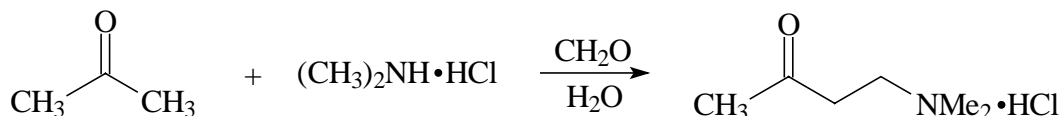
После окончания реакции следует один из самых ответственных моментов – выделение продукта. Чаще всего именно здесь происходят наибольшие потери вещества. В конце выделения, в идеале, сумма масс всех фракций должна быть в точности равна сумме масс взятых веществ. На практике достичь этого удастся редко. Если из реакционной смеси выделяют 90-95% от массы взятых веществ, опыт следует признать удавшимся. Во многих случаях (например, синтезы с использованием литий- и магнийорганических соединений, алюмогидрида лития и т.п.) перед выделением следует провести «гашение» реакционной смеси, т.е. разложение избытка реагента.

Среди методов выделения продуктов следует остановиться на следующих:

**Разгонка** компонентов реакционной смеси. Простая перегонка эффективна в том случае, если температура кипения разгоняемых веществ отличается на 60° и более. Вещества, отличающиеся по температуре кипения менее чем на 40°, можно разделить только перегонкой на ректификационной колонне. *Не пытайтесь простой перегонкой с дефлегматором разделить вещества, температура кипения которых отличается на 10° и менее!*

**Хроматография** - это наиболее эффективный метод разделения веществ. В настоящее время используются колоночная (на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$ ) и препаративная жидкостная хроматографии.

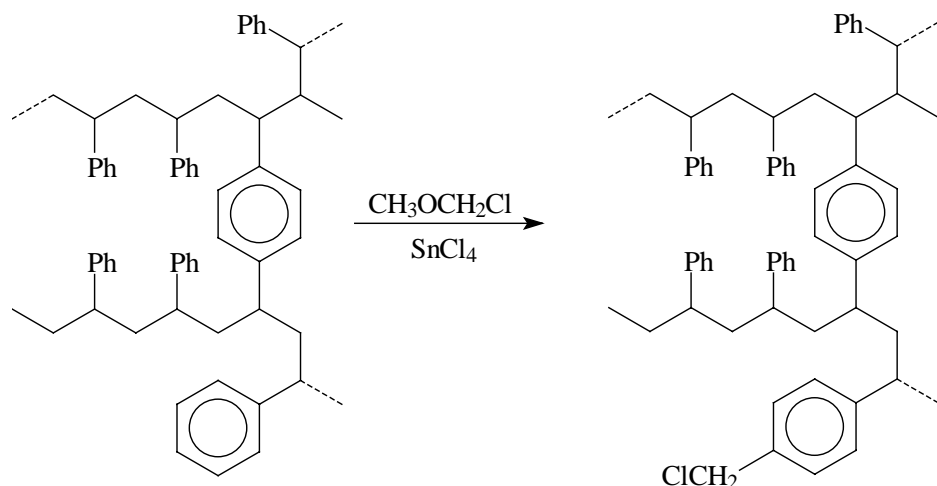
**Осаждение** проводят добавлением жидкости, которая смешивается во всех отношениях с растворителем, но не растворяет продукт. В качестве примера можно привести выделение продукта реакции Манниха:



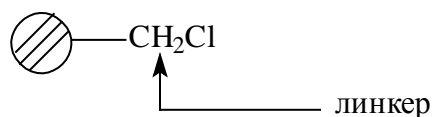
Полученная солянокислая соль амина хорошо растворима в воде и нерастворима в ацетоне. Прибавление ацетона к реакционной смеси приводит к кристаллизации продукта.

**Высаливание.** В тех случаях, когда в результате реакции получается водный раствор вещества, может помочь «высаливание» – добавление неорганической соли, растворимой в воде. Чаще всего используются хлорид натрия, карбонат калия и сульфат аммония. Насыщение водного раствора солью приводит к отделению слоя органического вещества. Нередко для высаливания применяют заранее приготовленный насыщенный раствор соли («brine»).

**Фильтрование.** Это наиболее часто используемый в синтетической практике прием отделения твердого продукта. При проведении фильтрования важно правильно подобрать фильтр, иначе он может «забиться» и эта стадия станет мучительной. Иногда лучше использовать центрифугирование. Простота фильтрования с отсасыванием породила распространенную сейчас методику *синтеза на полимерной подложке*. Для его проведения используют сетчатый сополимер стирола и дивинилбензола, который вначале подвергают хлорметилированию.

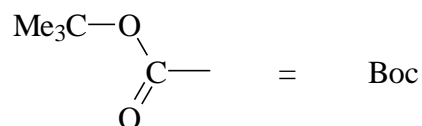


Хлорметильные группы, образующиеся при этом, называют «линкерами» (от английского слова link – связь), то есть, группами, обеспечивающими связывание реагента. Для удобства будем изображать такой хлорметилированный полимер следующим образом:

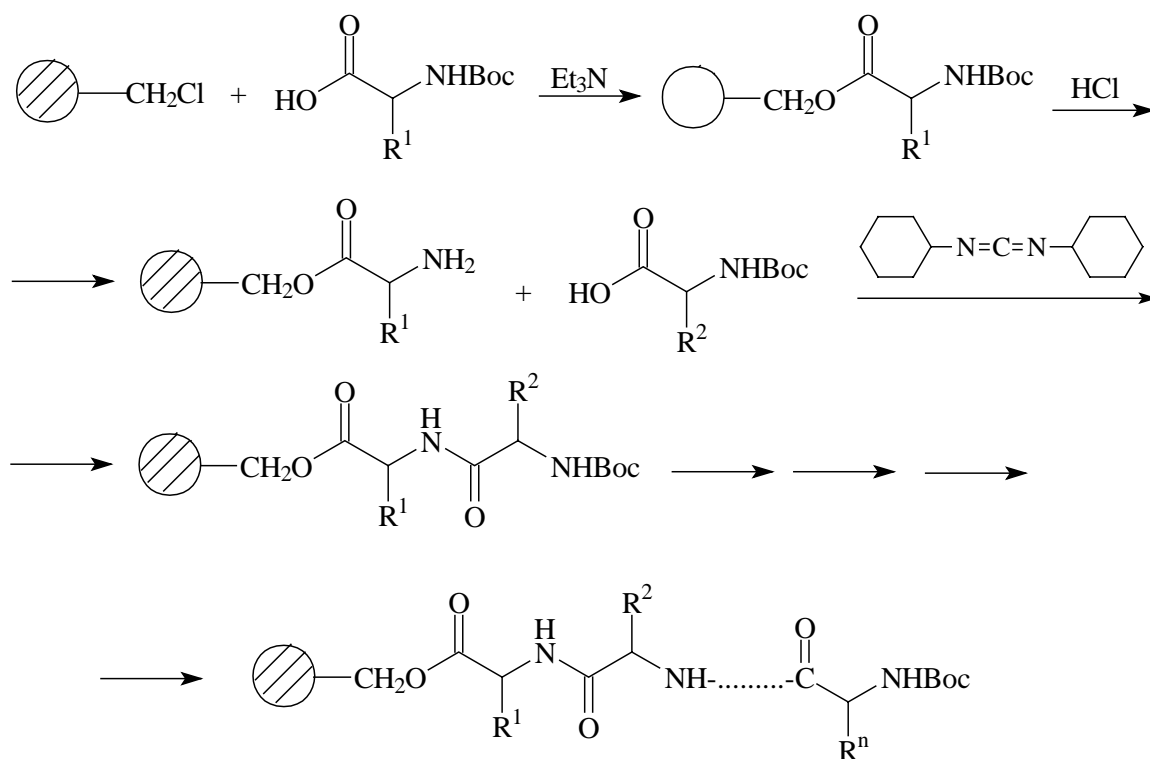


Метод синтеза на полимерной подложке нашел применение для создания полипептидных цепей с заданной последовательностью аминокислотных остатков. Его принцип поясняет

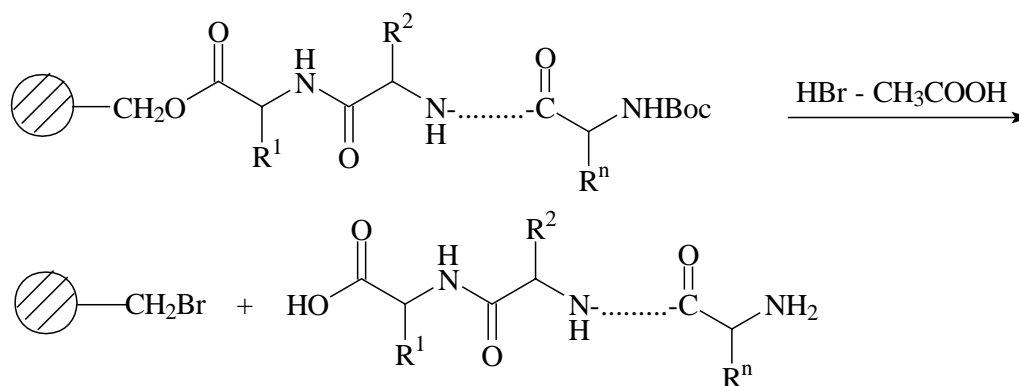
приведенный ниже пример. Примем следующее обозначение защитной *tert*-бутоксикарбонильной группы.



Защищенную аминокислоту приводят в контакт с хлорметилированным полимером. При этом аминокислота связывается с полимерной подложкой. Далее защитную группу удаляют и добавляют следующий фрагмент будущей полипептидной цепи и т.д.



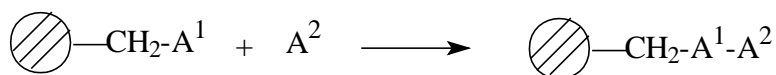
После каждой операции раствор реагента отделяют от зерен полимера простым фильтрованием. Обработка полученного полимера бромистым водородом и трифторуксусной кислотой приводит к расщеплению сложного эфира и освобождению полипептида:



Этот метод, разработанный Р.Меррифилдом для синтеза пептидов, позволил автоматизировать процесс и принес его автору Нобелевскую премию (1984 г.). Сейчас таким путем синтезируют также олигонуклеотиды.

Необходимым условием успешного применения метода Меррифилда является почти количественный выход на каждой стадии синтеза. Современные подходы позволяют достигать выхода 99.8%. Однако этот метод не лишен недостатков. Допустим, нам надо синтезировать пептапептид  $A^1$ - $A^2$ - $A^3$ - $A^4$ - $A^5$ . На первой стадии связываем с линкером аминокислотный остаток  $A^1$ . При этом не все  $\text{CH}_2\text{Cl}$  группы связываются с аминокислотой  $A^1$  (то есть выход на этой стадии отличается от 100%, пусть даже немного). На второй стадии с оставшимися линкерами может прореагировать аминокислота  $A^2$ . В результате интересующий нас пептапептид будет загрязнен тетрапептидом  $A^2$ - $A^3$ - $A^4$ - $A^5$ .

Неполнота прохождения реакции

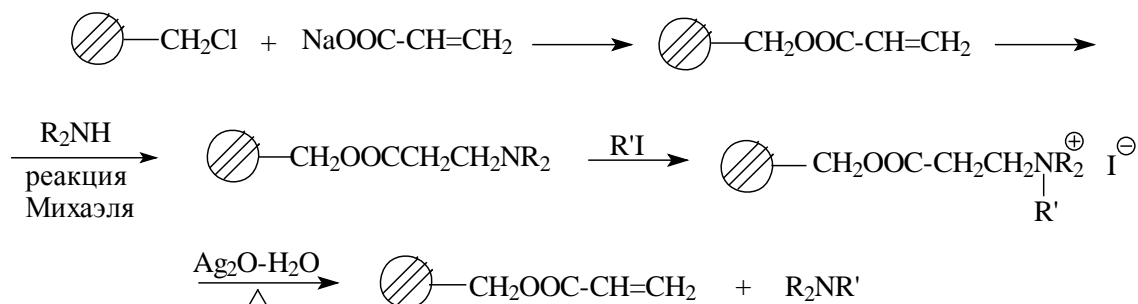


приведет к загрязнению целевого продукта другим тетрапептидом  $A^1$ - $A^3$ - $A^4$ - $A^5$ .

Конечно, в случае пептапептида эти примеси незначительны. Однако по мере увеличения длины пептидной цепи, то есть в синтезе собственно полипептидов, количество примесей сильно возрастает. В синтезе ферментов ошибка даже в одном аминокислотном остатке превращает фермент в неактивный полипептид. Так, методом Меррифилда был синтезирован фермент рибонуклеаза, содержащий 124 аминокислотных остатка. При этом было проведено 369 химических реакций и 11931 операция. Метод, конечно, не дал чистый фермент ввиду упомянутой выше недостаточной точности выполнения операций, но продукт все же обладал 13-24%-ной активностью по сравнению с натуральным ферментом. Разумеется, таким способом нельзя синтезировать лекарственные препараты, например, инсулин.



Метод Меррифила может быть с успехом применен для синтеза низкомолекулярных соединений, например, третичных аминов, как показано в следующем примере:

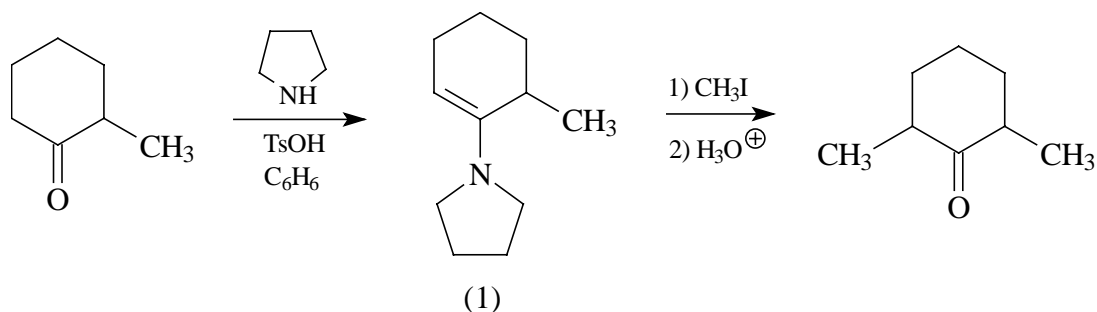


После завершения синтеза продукт должен быть охарактеризован. Если это известное вещество, его макроскопические характеристики (температура кипения или плавления, показатель преломления) должны совпадать с литературными данными. В случае синтеза неизвестного вещества помимо молекулярных характеристик (спектральные данные) обязательным является удовлетворительный элементный анализ (макроскопическая характеристика). При этом расхождение с расчетными данными допускается в пределах 0,4% по углероду и 0,2% по водороду.

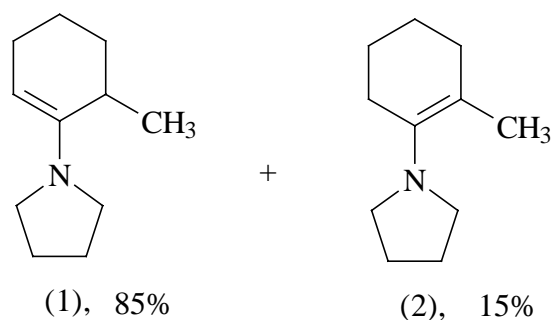
### Субстрат, реагент, катализатор

Субстрат и реагент - это два равноправных участника реакции. Различие между ними состоит в том, что углеродный скелет субстрата включается в структуру продукта, становясь его основой. Структура реагента либо совсем не входит в структуру продукта, либо является элементом, дополнительным к структуре субстрата. Иными словами, субстрат выбирают, руководствуясь целью синтеза, а реагент – методом достижения цели.

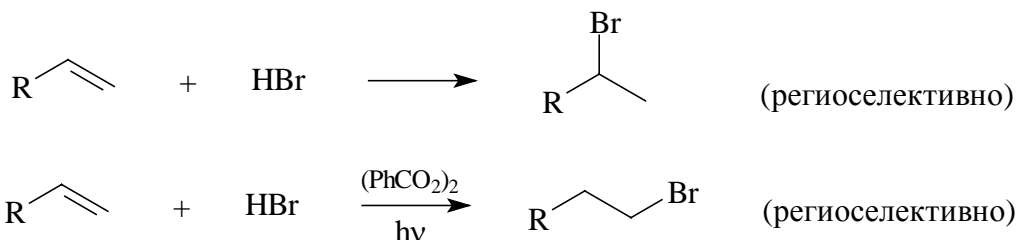
С этой точки зрения в синтезе, например, 2,6-диметилциклогексанона, изображенном ниже, 2-метилциклогексанон является субстратом, а пирролидин и иодистый метил – реагентами.



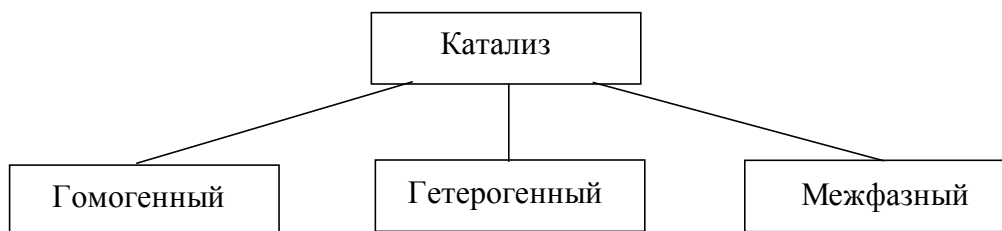
В рассмотренном примере изображен один продукт взаимодействия кетона с пирролидином – соединение (1). Реально получается смесь изомеров (1) и (2) с преобладанием енамина (1):



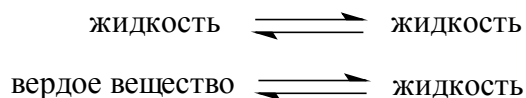
В этом случае говорят о *региоселективности* реакции, т.е. о том, что реакция происходит преимущественно по одному из двух (или более) положений субстрата. Другими примерами региоселективных реакций могут служить присоединение бромистого водорода к олефинам в отсутствие радикальных инициаторов (по правилу Марковникова), либо в присутствии таковых (против правила Марковникова, реакция Хараши).



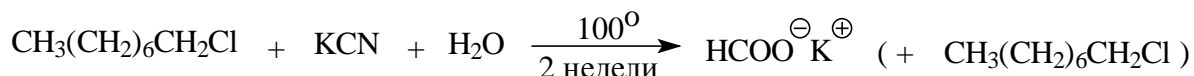
Во многих случаях, помимо субстрата и реагента в синтезе принимает участие катализатор. Выделяют три типа катализа в органических процессах:



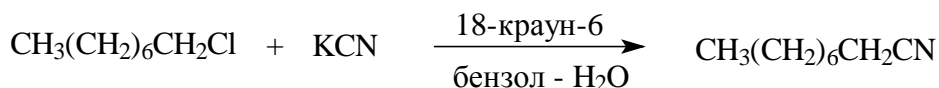
Наиболее часто в роли гомогенного катализатора выступают кислоты или основания. К этой же группе каталитических процессов относятся реакции, катализируемые растворимыми комплексами переходных металлов (например, гомогенное гидрирование). Гетерогенными катализаторами чаще всего служат металлы и оксиды металлов. Межфазный катализатор выполняет функцию переноса иона из одной фазы в другую.



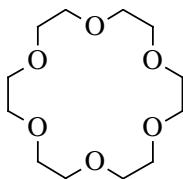
Так, простая обработка 1-хлороктана водным раствором цианида калия не позволяет получить продукт нуклеофильного замещения хлора – нитрил пеларгоновой кислоты. Вместо этого происходит лишь медленный гидролиз цианид-иона:



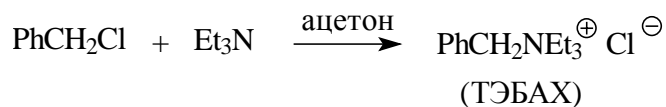
Изменить эту ситуацию можно, проводя реакцию в диметилсульфоксиде или используя метод межфазного переноса:



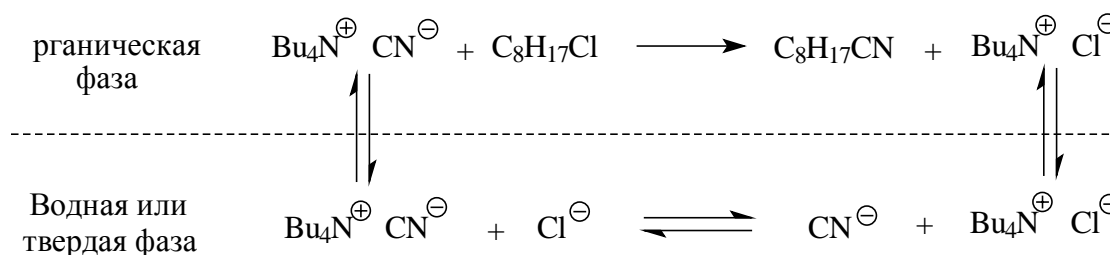
В приведенном примере в качестве катализатора межфазного переноса был использован краун-эфир (18-краун-6):



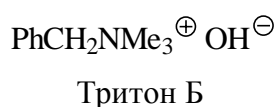
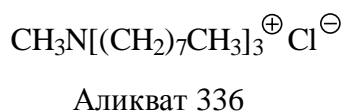
Названия подобных циклических простых эфиров – краун-эфиров (от английского слова “crown” – корона) включают две цифры: первая – это общее число атомов, образующих цикл, вторая – число атомов кислорода в цикле. Такие эфиры образуют растворимый в органическом растворителе комплекс с ионом металла (в рассмотренном случае – с ионом калия) и таким образом переносят в органическую фазу катион, а вместе с ним и соответствующий анион. В качестве катализаторов межфазного переноса используют также соли с липофильными катионами, которые хорошо переносят анионы в органическую фазу. Чаще всего используют катализатор Макоши – триэтилбензиламмонийхлорид (ТЭБАХ):



Поскольку перенесенные в органическую фазу анионы оказываются лишенными гидратной оболочки (“naked anions”), их активность в химических реакциях резко возрастает. Принцип работы межфазного катализатора на примере хлорида тетрабутиламмония изображен на следующей схеме:

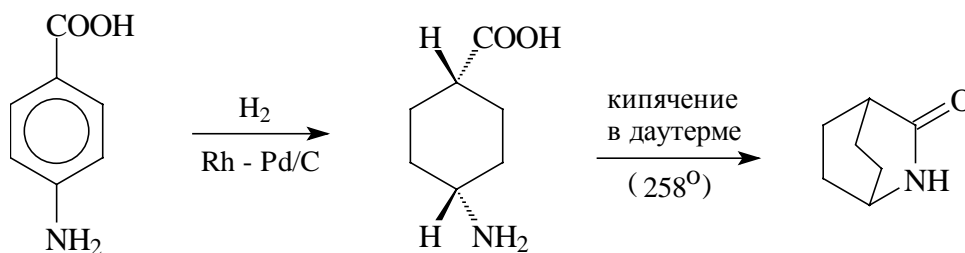


Приведем формулы еще двух часто применяемых катализаторов межфазного переноса с липофильными катионами:



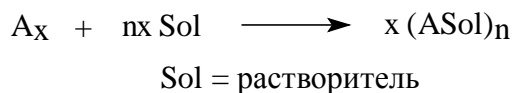
### Растворители

Большинство химических реакций проводится в растворах. В качестве растворителя может использоваться любое соединение в жидком состоянии, в том числе сжиженные газы (например, аммиак), а также расплавы твердых веществ. Так, для проведения реакции при высокой температуре используется эвтектическая смесь, состоящая из бифенила (26,5%) и дифенилового эфира (73,5%), известная под названием «даутерм А» (dowtherm А). Температура кипения этой смеси равна 258°.



Ранее считалось, что растворитель - это некая инертная среда. Сейчас влияние растворителя рассматривается иначе, так как в большинстве случаев между растворителем и растворенным веществом имеется взаимодействие. При отсутствии растворителя вещество представляет собой совокупность ассоциатов молекул. В случае ионно построенных соединений такой совокупностью

является весь кристалл. Взаимодействие вещества с растворителем приводит к разрушению ассоциатов молекул за счет их сольватации.

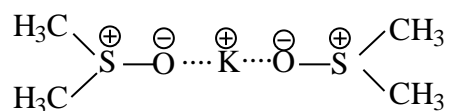


Характер взаимодействия между растворителем и растворенным веществом во многом определяется природой растворителя. Растворители, применяемые в органических синтезах, классифицируются следующим образом:



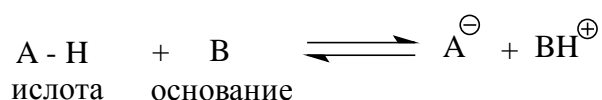
Важной характеристикой растворителя является его полярность. В качестве количественных характеристик полярности используются значения диэлектрической проницаемости ( $\epsilon$ ) и дипольного момента ( $\mu$ ). Апротонные растворители называют неполярными, если они имеют величину  $\epsilon$  меньше 15, а  $\mu$  – меньше 2D (D – дебай, единица измерения дипольного момента). К таким растворителям относятся углеводороды, галогенопроизводные, простые эфиры, третичные амины. Взаимодействие неполярных апротонных растворителей с веществом обусловлено слабыми силами Ван-дер-Ваальса.

Полярные апротонные растворители характеризуются значением диэлектрической проницаемости больше 15 и дипольным моментом более 2D. К этой группе относятся диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), гексаметилфосфортриамид (ГМФТА), ацетонитрил. Полярные апротонные растворители обладают значительной основностью (по Льюису). Они довольно хорошо сольватируют катионы, но плохо сольватируют анионы.

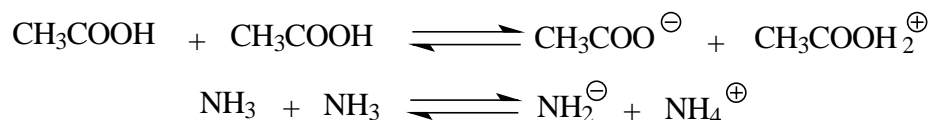


Полярные протонные растворители – это вода, спирты, первичные и вторичные амины, жидкий аммиак, карбоновые кислоты. Эти растворители способны сольватировать как катионы, так и анионы, причем энергия сольватации анионов за счет образования водородных связей обычно в несколько раз больше, чем энергия сольватации катионов. Таким образом, одной из наиболее важных характеристик растворителя является его способность проявлять кислотные или основные свойства.

По Бренстеду кислота определяется как источник протонов. Существует более общее определение кислоты по Льюису: кислота - это акцептор пары электронов (например,  $\text{AlCl}_3$ ). Для того чтобы кислота Бренстеда,  $\text{HA}$ , диссоциировала, нужен акцептор протонов. Без этого диссоциация происходить не будет.

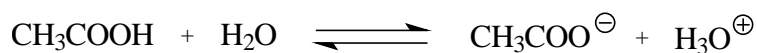


Сила кислот и оснований зависит от среды, так как сами растворители в большинстве своем обладают кислотными или основными свойствами. Такие соединения, как вода, карбоновые кислоты, спирты, аммиак при действии основания могут отщеплять протон. Если такое основание отсутствует, акцептором протона могут выступать молекулы самого диссоциирующего вещества. Растворители, которые обладают как кислотными, так и основными свойствами с собственной ионизацией, называются *амфипротонными*.



В воде многие неорганические кислоты имеют близкие степени диссоциации. Это, однако, не означает, что их кислотность по своей природе одинакова. В воде все кислоты, более сильные, чем  $\text{H}_3\text{O}^+$ , равны по силе. Чтобы выяснить, какая кислота является более сильной, надо использовать растворитель, у которого основность, то есть способность вызывать ионизацию, мала. Такой растворитель называется дифференцирующим. В метаноле  $\text{HNO}_3$  диссоциирует частично, а  $\text{HCl}$  нацело. В еще менее основной уксусной кислоте  $\text{HCl}$  диссоциирует частично, а  $\text{H}_2\text{SO}_4$  полностью. В ацетоне все кислоты, кроме  $\text{HClO}_4$ , являются слабыми электролитами. Если основность растворителя больше, чем у воды, он оказывает *нивелирующее* влияние даже на слабые электролиты.

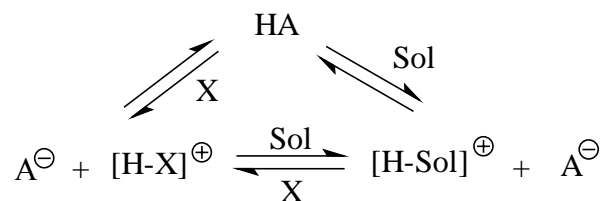
Кислоты характеризуются величиной  $\text{pK}$ . Так, для диссоциации уксусной кислоты в воде  $\text{pK} = 4.75$ :



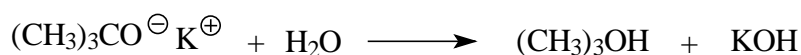
В данном случае в качестве акцептора протона выступает вода. Если же акцептором протона будет само диссоциирующее вещество, говорят о константе автопротолиза. Приведем значения констант автопротолиза для некоторых соединений.

$\text{H}_2\text{SO}_4$	$\text{CH}_3\text{COOH}$	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{NH}_3$
3,85	14,5	15,7*	19,1	33,0

Если рассматривать кислоту или ее раствор в данном растворителе как среду для проведения реакции, то становится важной такая характеристика среды, как ее способность выступать в качестве донора протонов. Эта способность тем выше, чем более слабым основанием является сам растворитель. Так, эффективность протонирования субстрата X кислотой HA зависит от основности растворителя (Sol), что показано на следующей схеме:



Аналогично можно рассматривать и силу оснований. Так, *трет*-бутилат калия в ДМСО является очень сильным основанием (ДМСО не обладает выраженными кислотными свойствами). В существенно более кислой воде *трет*-бутилат калия практически полностью гидролизуетс с образованием гораздо менее основной щелочи:



Таким образом, при растворении *трет*-бутилата калия в воде нельзя достичь большей основности, чем та, которой обладает щелочь.

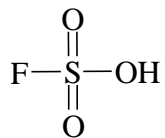
## Суперкислоты

В ряде случаев для проведения реакции необходима очень высокая кислотность или основность. Очень большой протонирующей способностью обладают жидкий фтористый водород и

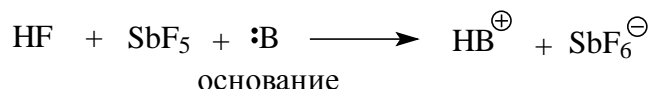
---

\* Следует отличать эту величину от отрицательного логарифма ионного произведения воды, который равен 14.

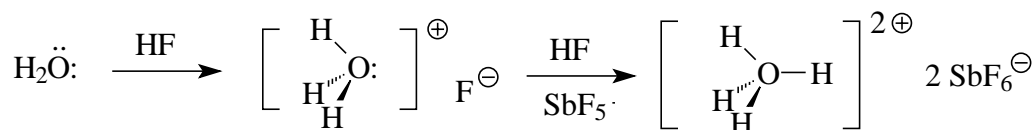
96-100%-ная серная кислота. Кислоты с еще большей протонирующей способностью принято называть *суперкислотами*. Таковой является, например, фторсульфоновая кислота:



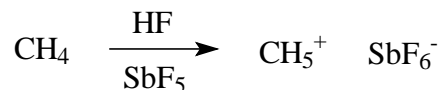
Еще более сильной протонирующей способностью обладает смесь фторсульфоновой кислоты с пентафторидом сурьмы ( $\text{FSO}_3\text{H} + \text{SbF}_5$ ). Эта смесь способна протонировать алканы. Поэтому ее называли «магической кислотой». Часто в качестве суперкислой среды (растворителя) используют смесь «магической кислоты» с  $\text{SO}_2$ . Суперкислотой является также смесь жидкого фтороводорода с пентафторидом сурьмы. В присутствии акцептора протона она дает весьма стабильный  $\text{SbF}_6^-$ -анион:



Если источником протонов является обычная кислота, то вода как основание предоставляет лишь одну пару электронов для образования связи с протоном. При этом образуется ион гидроксония  $\text{H}_3\text{O}^+$ . В суперкислой среде с протоном связывается и вторая пара электронов, то есть молекула воды оказывается дважды протонированной.

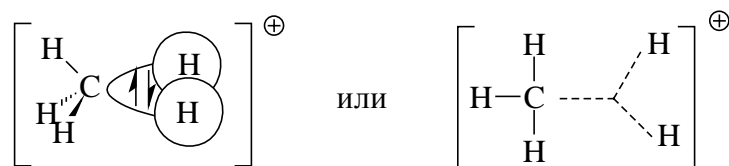


В суперкислой среде протон может присоединиться даже к молекуле такого инертного соединения как метан. При этом образуется катион метония,  $\text{CH}_5^+$ .

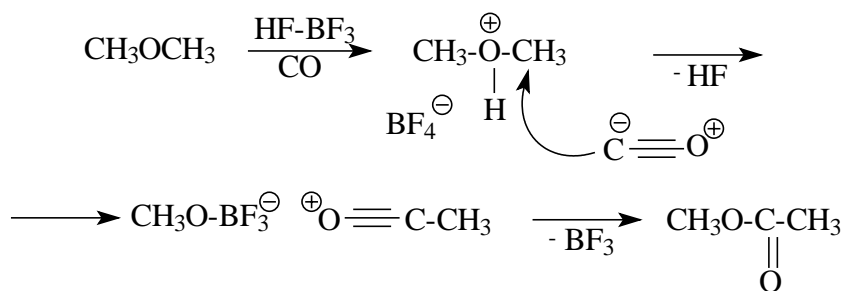


Связь в этом ионе обусловлена перекрыванием  $\text{sp}^3$ -гибридной орбитали атома углерода и двух вакантных s-орбиталей атомов водорода. В образовании этой связи принимают участие два электрона, поэтому она называется двухэлектронной трехцентровой связью и обычно обозначается так, как это показано ниже справа. Атом углерода в ионе метония называется гиперкоординированным.

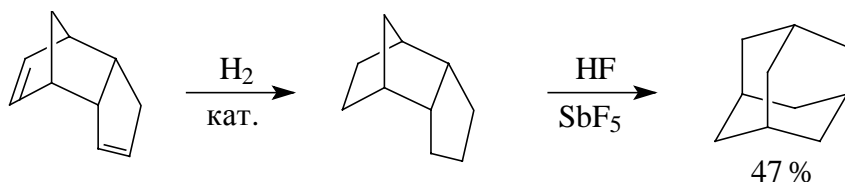




В суперкислой среде протекают реакции, которые невозможны в других условиях, например, превращение простых эфиров в сложные:

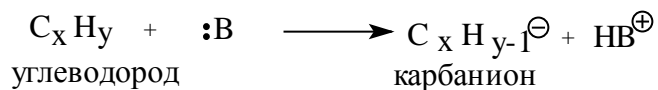


Суперкислоты могут выступать также в роли катализатора, например, в синтезе адамантана:



## Сильные основания

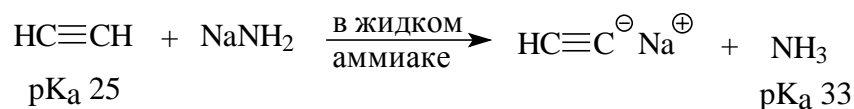
Слабые кислоты с трудом отдают протон растворителю и теряют его только в присутствии сильного основания. К таким слабым кислотам относятся спирты, аммиак, амины, углеводороды. Депротонирование углеводорода можно изобразить следующей схемой:



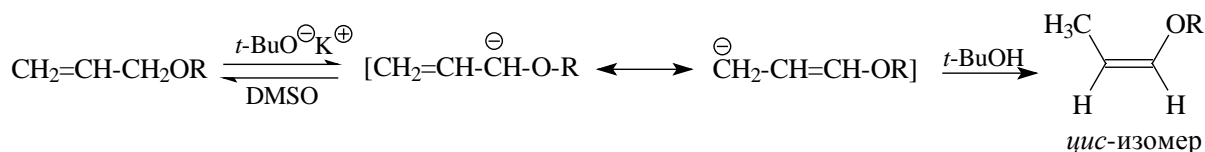
Приведем наиболее часто используемые сильные основания:

$$\text{NaNH}_2, (\text{CH}_3)_3\text{COK}, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Li}, [(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NLi (ЛДА)}, [(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NNa}.$$

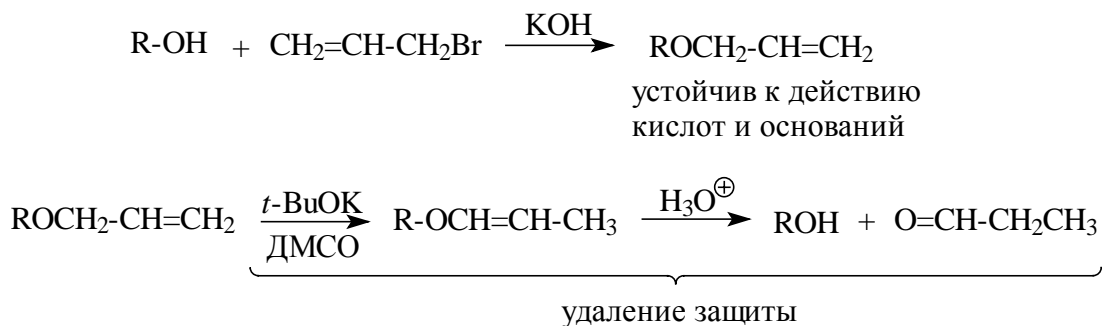
Так, амид натрия способен депротонировать ацетилен:



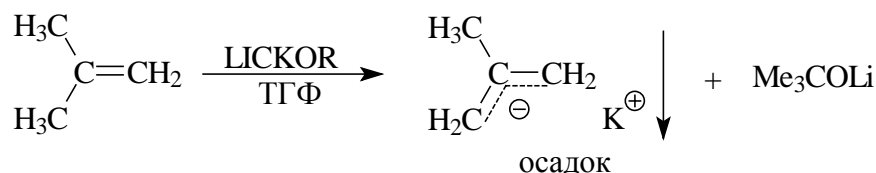
*Трет*-бутилат калия также является сильным основанием. В растворе ДМСО его основность, т.е. способность связывать протон, намного возрастает. Раствор *трет*-бутилата калия в ДМСО называют поэтому *супероснованием*. Этот раствор способен генерировать карбанионные интермедиаты. Например, через такой интермедиат аллиловые эфиры превращаются в виниловые:



На этом свойстве *трет*-бутилата калия основан один из способов защиты гидроксильной группы:



Еще одним примером супероснования является смесь *n*-бутиллития с *трет*-бутилатом калия (смесь LICKOR). Так, бутиллитий не реагирует с 2-метилпропеном. В то же время супероснование - смесь LICKOR - металлирует 2-метилпропен.



### Флюиды как растворители

Все растворители рассмотренных выше типов представляют собой жидкие среды (жидкие фазы). Помимо них есть растворители еще одного уникального типа, так называемые *суперкритические жидкости*. Существуют такие «жидкости» в особых условиях, обычно при высоких давлениях.

Если жидкость нагревать в замкнутом сосуде, то по мере повышения температуры она будет расширяться, а ее плотность - уменьшаться. Напротив, плотность пара над поверхностью жидкости с ростом температуры и, естественно, давления в замкнутом объеме будет увеличиваться. В конце концов, при некоторых критических значениях температуры ( $t_{\text{крит}}$ ) и давления ( $p_{\text{крит}}$ ) плотности жидкости и пара сравниваются, и граница раздела фаз исчезнет. При температуре и давлении, превышающих  $t_{\text{крит}}$  и  $p_{\text{крит}}$ , состояние вещества называется суперкритическим, а само вещество, приобретающее новые и необычные свойства - флюидом. Например, плотность водяного флюида при 400°C и 250 атм составляет 0,16 г/см<sup>3</sup>. Растворимость органических и неорганических веществ во флюидах намного превышает те значения, которые можно было бы ожидать при простом повышении температуры. Так, диоксид углерода ( $t_{\text{крит}} = 31^\circ\text{C}$ ,  $p_{\text{крит}} = 74$  атм) в этом состоянии способен растворять многие полярные органические вещества. Вода же ( $t_{\text{крит}} = 374^\circ\text{C}$  и  $p_{\text{крит}} = 220$  атм) при переходе в суперкритическое состояние, напротив, становится менее полярной и способна растворять большое число неполярных соединений.

Растворы многих органических веществ в такой суперкритической воде легко реагируют с кислородом, давая продукты полного окисления: CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub> и т.д. Поэтому, используя суперкритическую воду, можно утилизировать многие ядовитые отходы, превращая их в безопасные продукты.

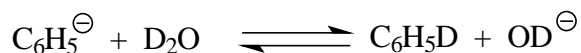
Промышленное применение находит суперкритический диоксид углерода: с его помощью извлекают кофеин из зерен кофе и розовое масло из лепестков розы.

Во флюидах хорошо растворяются газы, что облегчает реакции с их участием. В первую очередь, это относится к водороду, который очень плохо растворим в большинстве обычных жидкостей. Так, например, диоксид углерода легко гидрируется с образованием муравьиной кислоты в суперкритическом CO<sub>2</sub>.



В суперкритических средах кислотность углеводородов возрастает, и из них удается генерировать карбанионы даже при действии щелочи. Так, бензол является очень слабой СН-

кислотой (рК 43). Однако в суперкритической воде его величина рК понижается до 19. Это позволяет, например, замещать атомы водорода в молекуле бензола на атомы дейтерия.



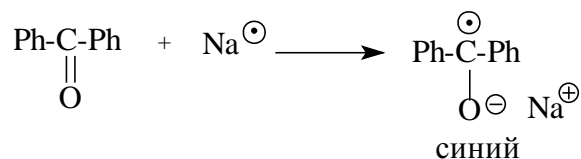
О синтезах в суперкритических «жидкостях» говорят как о «синтезах с помощью гаечного ключа», поскольку для их выполнения требуется особая техника с использованием высокого давления. У этих процессов, по-видимому, большое будущее. Пока же сверхкритические технологии только начинают развиваться.

### *Очистка растворителей*

Перед проведением реакции растворитель необходимо очистить. Чаще всего очистка растворителя состоит в удалении из него воды. В эфире и тетрагидрофуране (ТГФ) помимо воды в качестве примесей содержатся перекиси, в ДМФА - диметиламин. Здесь мы приведем способы очистки наиболее часто используемых растворителей.

#### *Эфир (диэтиловый эфир)*

Эфир кипятят несколько часов над твердой щелочью и затем перегоняют. К полученному «сухому» эфиру добавляют тонко нарезанный металлический натрий и бензофенон. Полученную смесь кипятят до появления интенсивной синей окраски кетила (анион-радикала бензофенона).



Появление синей окраски свидетельствует о полном удалении следов воды и кислорода. После этого «абсолютный» эфир можно отгонять из реакционной смеси.

#### *Тетрагидрофуран (ТГФ)*

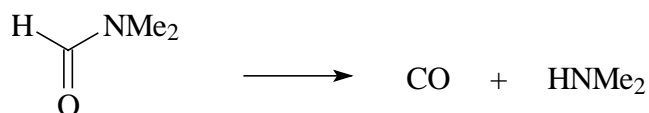
К ТГФ прибавляют твердую щелочь и оставляют стоять в течение суток. Если ТГФ содержит много перекисей, на этом этапе может произойти взрыв. Поэтому перед прибавлением щелочи необходимо проверить ТГФ на содержание перекисей.

Для этого к порции ТГФ прибавляют подкисленный серной кислотой раствор иодида калия. Если при этом выделяется значительное количество иода, перекиси из ТГФ удаляют следующим способом. К ТГФ прибавляют 0,5% (по массе) хлорида меди  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ , кипятят смесь в течение 30 мин и перегоняют ТГФ. Удалить перекиси можно также пропусканием ТГФ через слой окиси алюминия на фильтре. Только после этого можно добавлять к ТГФ щелочь.

После стояния над щелочью ТГФ декантируют, добавляют порцию свежей щелочи и кипятят в течение 3-4 часов. Затем растворитель отгоняют, добавляют к нему бензофенон и натрий и, как в случае эфира, кипятят до появления глубокой синей окраски. После этого ТГФ отгоняют.

### *Диметилформамид (ДМФА)*

Все процедуры выполняются в атмосфере аргона. К 300 мл ДМФА добавляют 36 мл бензола и 7 мл воды. Затем отгоняют азеотропную смесь с температурой кипения  $74^\circ\text{C}$  до тех пор, пока перегонка не замедлится. После этого нагрев усиливают и продолжают отгонку до тех пор, пока температура паров не достигнет  $120^\circ$ . Охлаждают перегонную колбу до  $100^\circ$  и создают в системе разрежение. Отгоняют фракцию, кипящую между  $75^\circ/120$  мм рт.ст. и  $65^\circ/46$  мм рт.ст., и отбрасывают эту фракцию. Затем перегоняют ДМФА, т. кип.  $70^\circ/46$  мм рт.ст. К перегнанному ДМФА (240 мл) прибавляют 2 г гидрида кальция и оставляют стоять в течение ночи, после чего перемешивают в токе аргона при  $60^\circ$  в течение 3 часов. Чистый ДМФА декантируют с осадка  $\text{CaH}_2$ , несколько раз дегазируют (т.е. вакуумируют и «сбрасывают» давление аргоном) и перегоняют в вакууме (40 мм рт.ст.) в токе аргона, т.кип.  $67^\circ/40$  мм. Чистый ДМФА при стоянии постепенно разлагается, поэтому хранить его надо в темноте в атмосфере аргона.



При очистке растворителей важно помнить, что нитросоединения (нитрометан, нитробензол), а также полихлорированные углеводороды (хлороформ, четыреххлористый углерод) **нельзя сушить металлическим натрием**, поскольку при добавлении натрия к этим растворителям происходит взрыв.

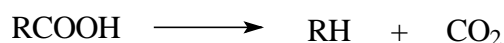
Дальнейшее изложение построено по принципу создания тех или иных связей между элементом и атомом углерода.

## Методы и реагенты, используемые для создания связи С-Н

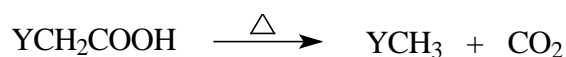
В основном речь здесь пойдет о методах восстановления различных функциональных групп. Но два метода создания связи С-Н стоят особняком: это реакции декарбонилирования и декарбоксилирования.

### Декарбоксилирование карбоновых кислот и их производных

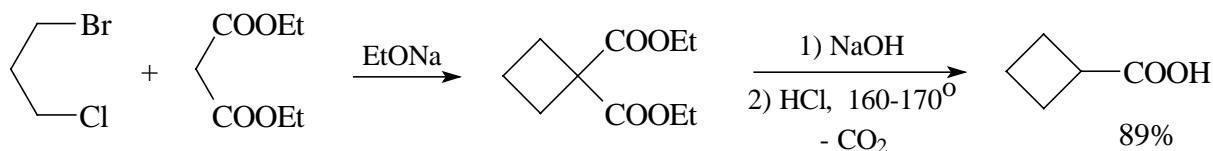
Декарбоксилирование - это процесс удаления молекулы  $\text{CO}_2$  из молекулы карбоновой кислоты.



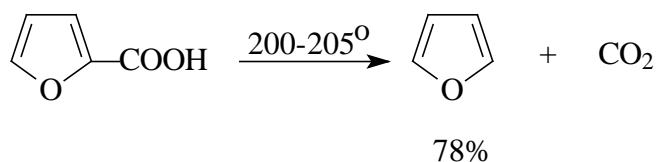
Термическое декарбоксилирование кислот протекает относительно легко, если в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе находится электроноакцепторный заместитель. Так, уксусная, пропионовая и другие насыщенные карбоновые кислоты декарбоксилируются только при нагревании выше  $350^\circ$ . Циануксусная кислота теряет  $\text{CO}_2$  при  $165^\circ$ , малоновая кислота декарбоксилируется при  $133^\circ$ , а нитроуксусная – уже при умеренном нагревании (до температуры порядка  $85\text{-}90^\circ\text{C}$ ).



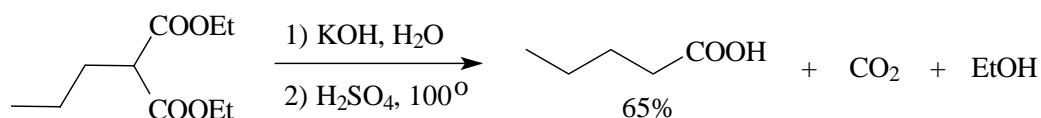
Реакция декарбоксилирования используется, например, в синтезе циклобутанкарбоновой кислоты.



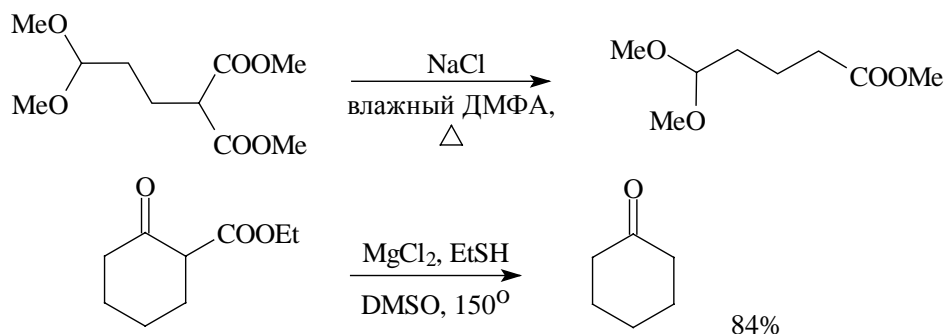
Фуран-, пиррол- и индолкарбоновые кислоты декарбоксилируются относительно легко. Так, фуран получают нагреванием пироглифовой кислоты:



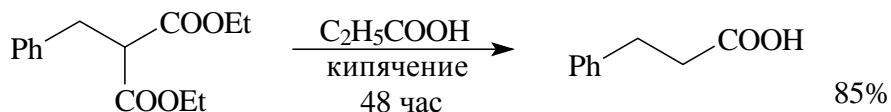
Если нужно декарбоксилировать диалкилмалонаты, их сначала гидролизуют в щелочной среде, затем подкисляют и нагревают.



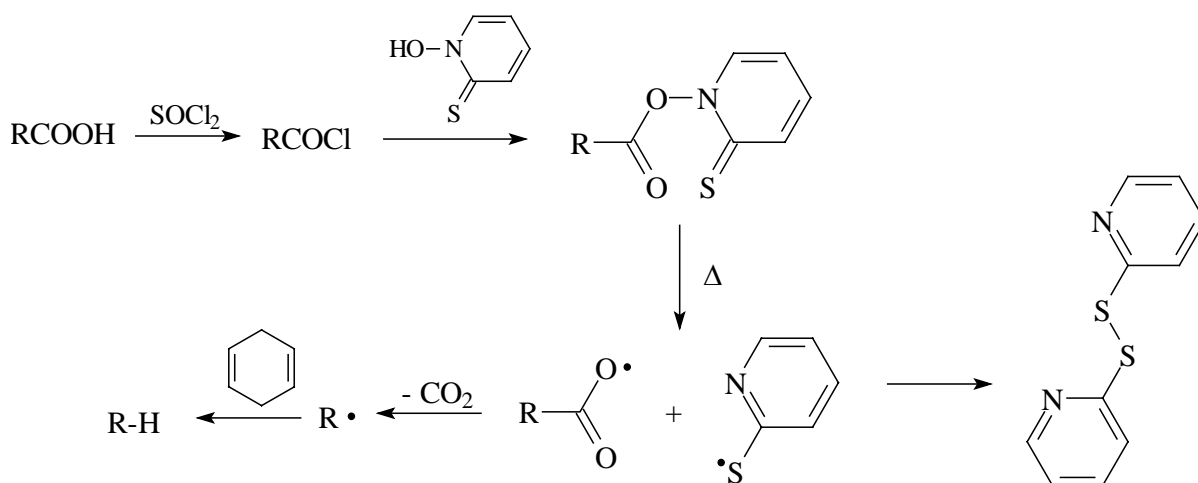
Эфиры малоновой кислоты, β-кето- и β-цианокислот декарбоксилируются без предварительного гидролиза при нагревании во влажном ДМФА или ДМСО в присутствии хлорида натрия или других неорганических солей.



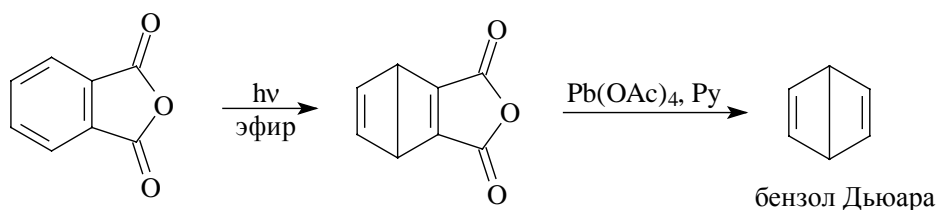
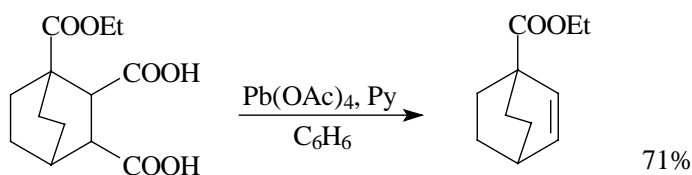
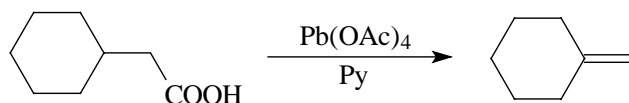
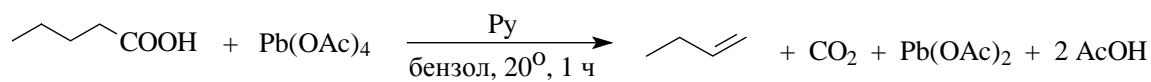
Другой метод декарбоксилирования производных малоновой кислоты заключается в кипячении их в растворе пропионовой кислоты.



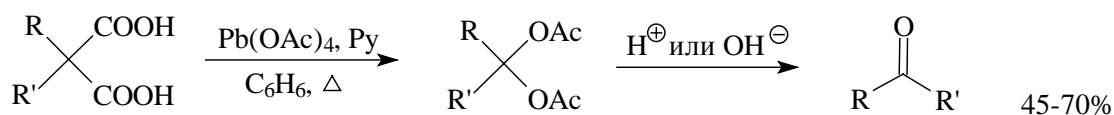
Мягкий способ декарбоксилирования насыщенных кислот предложен Бартоном с сотр.: ацилирование N-гидроксипиридин-2-тиона ведет к субстратам, легко разлагающимся при нагревании или облучении с образованием карбокси-радикала. Последний быстро теряет CO<sub>2</sub>, после чего алкильный радикал отщепляет атом водорода от добавленного в реакционную систему 1,4-циклогексадиена или другого донора водорода:



Нужно отметить, что реакции декарбоксилирования не всегда служат как метод образования связи С-Н. Так, большое распространение в синтетической практике нашло декарбоксилирование карбоновых кислот и их производных под действием тетраацетата свинца – так называемое окислительное декарбоксилирование. В случае монокарбоновых и 1,2-дикарбоновых кислот эта реакция ведет к образованию алкенов, причем для монокарбоновых кислот реакция эффективно катализируется солями меди.



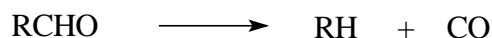
1,1-Дикарбоновые кислоты (т.е. производные малоновой кислоты) при действии тетраацетата свинца превращаются в кетоны:



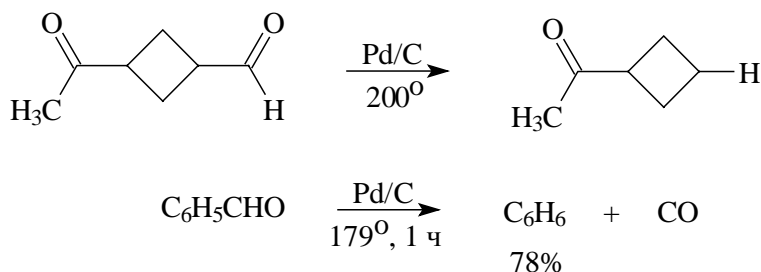


## Декарбонилирование альдегидов

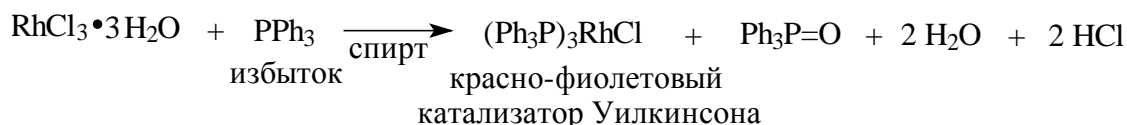
В ряде случаев, например, в реакциях алкилирования, для проведения реакции требуется присутствие в молекуле альдегидной группы в качестве активирующего заместителя. После проведения необходимых структурных изменений молекулы вспомогательную альдегидную группу необходимо удалить.



Такой процесс можно осуществить под действием металлического палладия, либо в присутствии комплексов родия. Так, металлический палладий, нанесенный на уголь, способен катализировать декарбонилирование альдегидов.



Однако этот метод часто дает неудовлетворительные результаты. Универсальный метод декарбонилирования альдегидов заключается в использовании катализатора Уилкинсона. Получают катализатор Уилкинсона, исходя из гидрата хлорида родия,  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ :

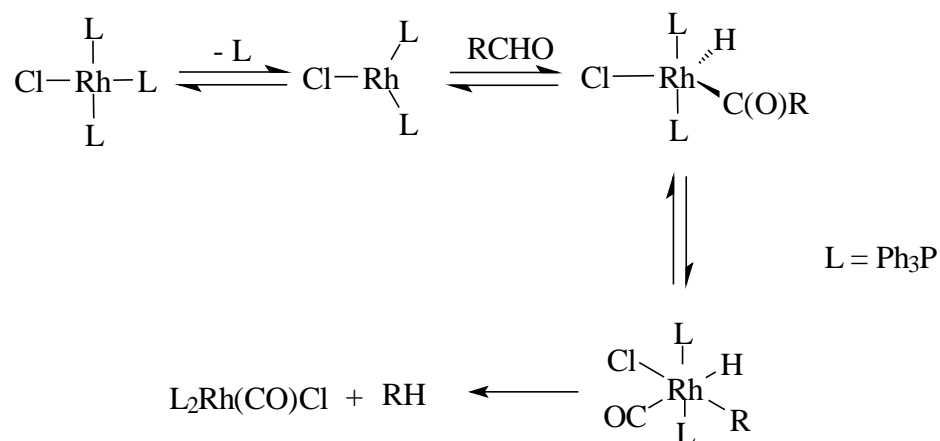


Декарбонилирование под действием этого катализатора идет по следующей схеме:

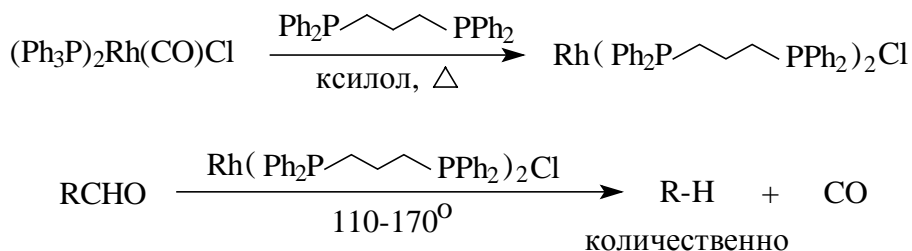


Недостатком данного метода является необходимость использовать стехиометрические количества трифенилфосфинового комплекса родия, что вызвано отщеплением в ходе реакции

фосфинового лиганда. Предполагаемый механизм действия катализатора Уилкинсона изображен ниже:



Применение в качестве лиганда дифосфина, например, 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана позволяет устранить данное неудобство. В этом случае после разрыва связи Rh-P лиганд не удаляется полностью, а остается связанным с металлом за счет второго атома фосфора. После завершения реакции бисфосфиновый лиганд замещает CO в координационной сфере металла, регенерируя активную частицу. Это позволяет использовать подобные комплексы в каталитических количествах. Получают катализатор обычно “*in situ*”, не выделяя его в индивидуальном состоянии.



При применении катализатора Уилкинсона скорость декарбонилирования сопоставима со скоростью гидрирования двойной углерод-углеродной связи. Поэтому он не может быть использован ни для селективного декарбонилирования ненасыщенных альдегидов в алкены, ни для их селективного восстановления в насыщенные альдегиды.

\* \* \*

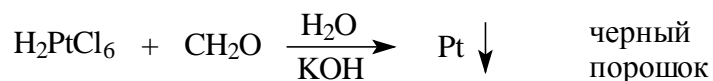
Другие методы введения водорода на место той или иной функциональной группы представляют, по сути, тот или иной вариант восстановительного замещения этой группы на водород.



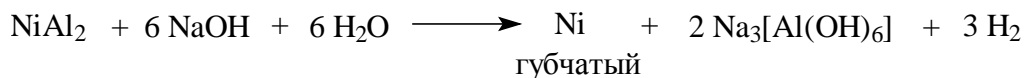
## Каталитическое гидрирование

### Катализаторы гидрирования

Катализаторами гидрирования могут служить металлы и оксиды металлов. Например, платиновая чернь для гидрирования получается при восстановлении платинахлористоводородной кислоты формалином.



Полученную чернь промывают дистиллированной водой. Необходимо очень точно соблюдать условия получения черни, иначе может получиться неактивная форма катализатора. Очень часто используют так называемые *скелетные катализаторы*, или катализаторы Ренея. Известны семь разновидностей катализатора Ренея, которые обозначаются  $W_1, W_2, \dots, W_7$ . Эти катализаторы готовят из сплава никеля и алюминия состава 1:1 (сплав Ренея), содержащего небольшое количество титана (для повышения хрупкости). Сплав измельчают, после чего обрабатывают щелочью. Алюминий при этом вымывается, а выделяющийся водород адсорбируется никелем:



**Хорошо приготовленный никель Ренея (Ra-Ni) отвечает по своему составу формуле NiH. Это не означает, что катализатор Ренея представляет собой гидрид никеля. Водород адсорбируется так, что на один атом Ni в катализаторе приходится один атом H. Такой катализатор пирофорен и должен храниться под слоем растворителя. После использования его**

**отфильтровывают от реакционной смеси (так, чтобы металл не оставался сухим) и растворяют в разбавленной азотной кислоте (бурная реакция!).**

Поскольку в каталитических процессах принимает участие лишь тонкий поверхностный слой металла, целесообразно наносить тонкий слой катализатора на подложку – «носитель». Такими носителями могут быть BaSO<sub>4</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>, активированный уголь и др. Так, к раствору хлорида бария прибавляют рассчитанное количество раствора сульфата натрия и затем раствор Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, который адсорбируется на поверхности сульфата бария. Далее следует обычное восстановление до металла, например, с помощью формальдегида.

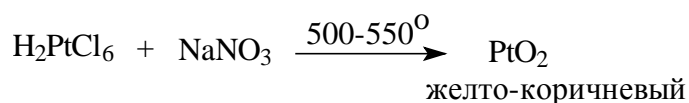


Иногда катализаторы на носителях представляют собой сложные композиции:

Pd/CaCO<sub>3</sub> + Pb(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - катализатор Линдлара

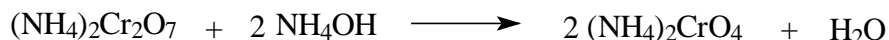
Pd/BaSO<sub>4</sub> + S<sub>8</sub>/хинолин - катализатор Розенмунда

Вместо мелкодисперсной платиновой черни удобнее применять катализатор Адамса, PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. Это очень популярный катализатор гидрирования. Его получают, сплавляя платинахлористоводородную кислоту с нитратом натрия.



После прекращения выделения NO<sub>2</sub> плав охлаждают и промывают водой. Полученный оксид PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O хорошо сохраняется, а его восстановление водородом до платины происходит непосредственно в реакционном сосуде.

Другим катализатором гидрирования на основе оксидов металлов является катализатор Лэзира («хромит меди»), который отвечает составу CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + BaCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Катализатор готовят добавлением к раствору бихромата аммония раствора аммиака для получения хромата аммония:



Полученный раствор прибавляют к раствору, содержащему нитраты бария и меди. При этом образуется осадок комплексных хроматов бария и меди. Этот осадок отделяют и нагревают при 300-

450°, а затем промывают 10%-ной уксусной кислотой. В результате получают черный порошок катализатора Лэзира, ( $\text{CuCr}_2\text{O}_4 + \text{BaCr}_2\text{O}_4$ ).

## Реакции гетерогенного гидрирования

Каталитическое гидрирование в лаборатории проводят перемешиванием или встряхиванием раствора восстанавливаемого вещества в присутствии гетерогенного катализатора в атмосфере водорода. Степень прохождения гидрирования проверяют по поглощению водорода: при проведении реакции в автоклаве при повышенном давлении – по изменению давления, при гидрировании при атмосферном давлении – по изменению высоты столба водорода в газовой бюретке. Удобство метода каталитического гидрирования состоит в простоте выделения продукта – раствор отфильтровывают от катализатора, а затем отгоняют растворитель. Выбор растворителя зависит от типа используемого катализатора и температуры реакции. По условиям реакции гидрирования катализаторы можно разделить на два типа.

К типу 1 относятся благородные металлы (Pt, Pd, Rh) и никель Ренея. Они требуют относительно низких температур (0-100°) и давления (1-4 атм). Тип 2 включает менее активные катализаторы, например  $\text{CuCr}_2\text{O}_4$ , никель Ренея. Они активны только при использовании высокого давления (100-300 атм) и температуры 25-300°.

Надо заметить, что никель Ренея используется для гидрирования как при низком, так и при высоком давлении водорода. Палладий и родий обычно применяют в виде металла, нанесенного на инертную подложку (уголь,  $\text{BaSO}_4$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{SrCO}_3$ ). Понятие «инертная подложка» весьма относительно, поскольку активность катализатора зависит от природы подложки:

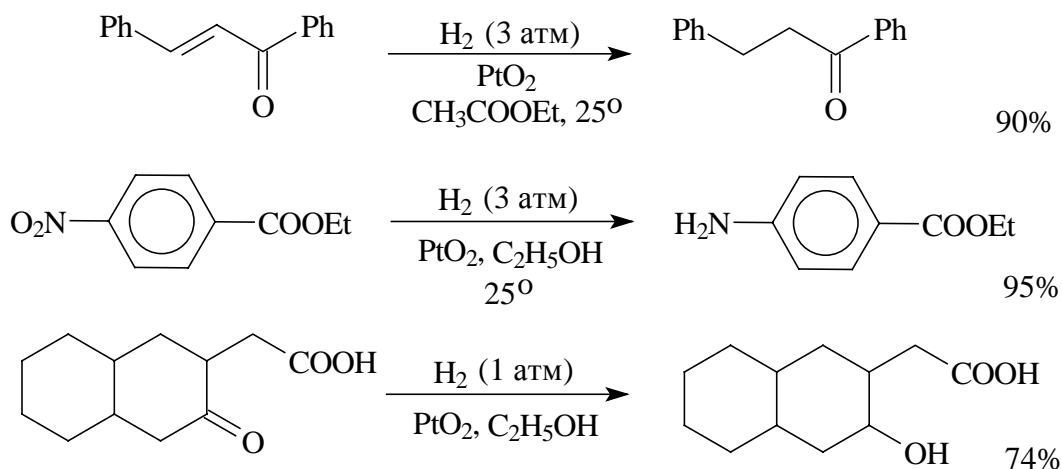


M = металл

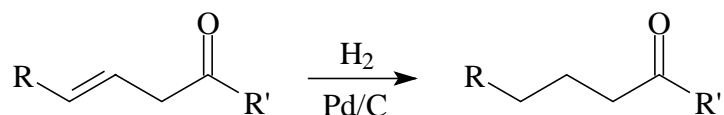
Скорость гидрирования зависит также от природы растворителя. В протонных растворителях гидрирование многих функциональных групп идет быстрее, чем в нейтральных неполярных растворителях. Ниже приведены растворители, обычно используемые для гидрирования при низком давлении. Они расположены в порядке увеличения легкости гидрирования:



Конечно, растворители, проявляющие кислотные свойства, нельзя использовать, если катализатор нанесен на карбонат. Приведем примеры реакций гидрирования при низком давлении:



Как видно из приведенных примеров, ни карбоксильная, ни сложноэфирная группы в этих условиях не восстанавливаются. Карбонильная группа легко восстанавливается при проведении реакции в протонном растворителе, где быстро устанавливается кето-енольное равновесие, но обычно устойчива к гидрированию в апротонных растворителях. Относительная легкость гидрирования различных функциональных групп приведена в таблице 1, где легкость восстановления уменьшается сверху вниз. Это означает, что функциональные группы, расположенные выше, обычно можно гидрировать в присутствии функциональных групп, находящихся в таблице ниже, без восстановления последних. Например, можно прогидрировать связь C=C, не затрагивая группу C=O.



Можно также гидрировать карбонильную группу в присутствии карбоксильной:

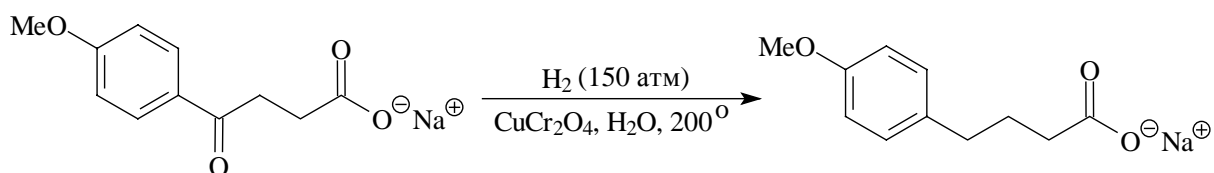




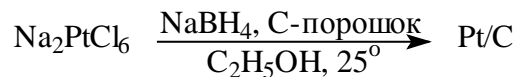
Табл. 1

Реакционная способность функциональных групп в реакциях каталитического гидрирования

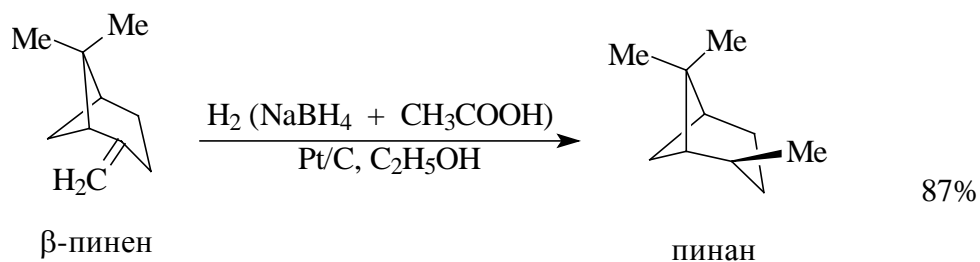
Функциональная группа	Продукт восстановления	Примечания
RCOCl	RCHO	Восстанавливается очень легко
RNO <sub>2</sub>	RNH <sub>2</sub>	

$R-C\equiv C-R'$		
$RCHO$	$RCH_2OH$	На Pt-катализаторе реакция ускоряется ионами $Fe^{3+}$
$RCH=CHR^1$	$RCH_2CH_2R^1$	Скорость реакции уменьшается в присутствии заместителей
$RR^1C=O$	$RR^1CHOH$	
$C_6H_5CH_2OR$	$C_6H_5CH_3 + ROH$	
$RC\equiv N$	$RCH_2NH_2$	
		Также частично восстанавливаются другие полициклические системы
$RCOOR^1$	$RCH_2OH + R^1OH$	Pt и Pd катализаторы неактивны в этих реакциях
$RCONHR^1$	$RCH_2NHR^1$	
		Восстанавливается с большим трудом
$RCOONa$		Не восстанавливается

Нанесенные катализаторы можно приготовить реакцией соли соответствующего металла с борогидридом натрия в присутствии носителя, например:



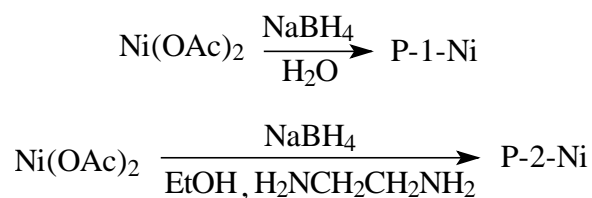
Источником водорода для гидрирования в данном случае является  $NaBH_4$ , при добавлении которого к кислоте образуется  $H_2$ .



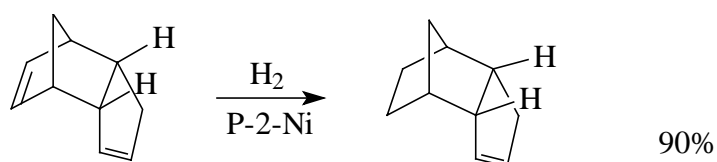
При таком подходе отпадает необходимость в баллоне с водородом или другом источнике водорода. Однако этот подход не лишен недостатков, главными из которых являются:

- 1) необходимость отделять продукт гидрирования от других растворенных веществ;
- 2) возможность восстановления других функциональных групп в молекуле при действии  $\text{NaBH}_4$ .

Своеобразными катализаторами гидрирования являются черные коллоидные растворы «боридов никеля», так называемые P-1-Ni и P-2-Ni.



Катализатор P-2-Ni менее активен и более селективен, чем P-1-Ni. Так с помощью этого катализатора можно селективно гидрировать более напряженную  $\text{C}=\text{C}$  связь в присутствии менее напряженной:

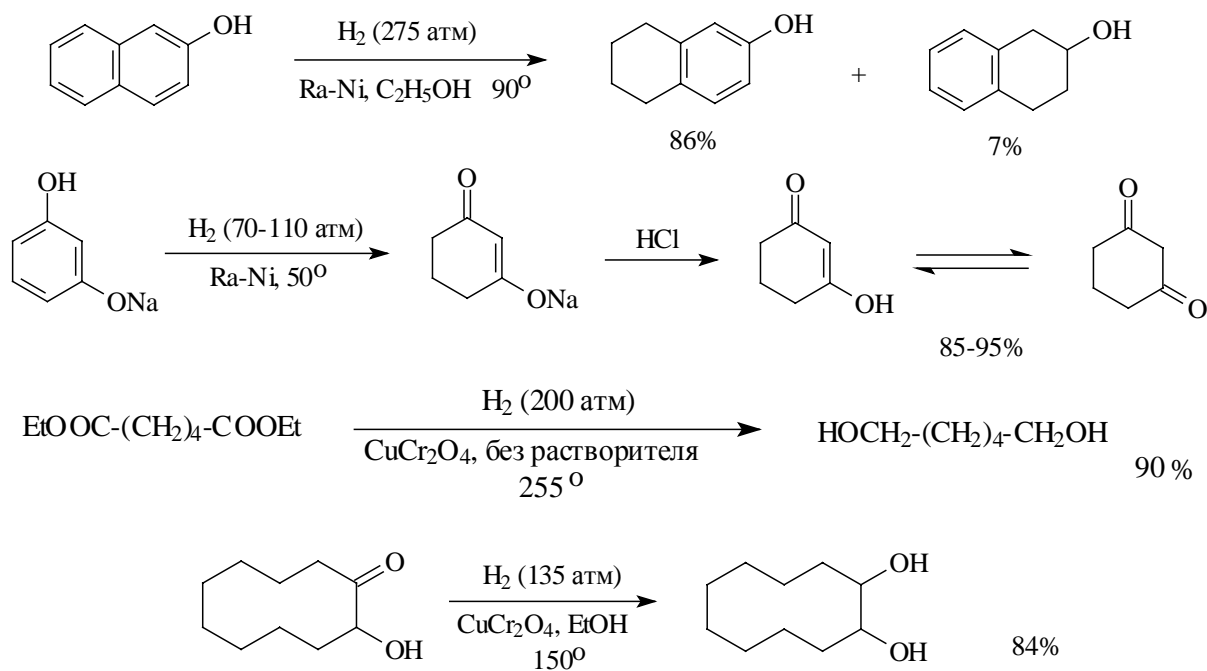


Борид никеля весьма селективен по отношению к алкенам разного типа. Ниже приведено время полугидрирования алкенов в присутствии P-2-Ni (в минутах):

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}_2$	7
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}=\text{CH}_2$	15
$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}=\text{CH}_2$	56
Циклогексен	200
<i>транс</i> - $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHC}_2\text{H}_5$	360



Катализаторы типа 2 используют для гидрирования при высоком давлении водорода (100-300 атм). В первую очередь это никель Ренея, хромит меди (катализатор Лэзира), рутений на угле и на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . В зависимости от свойств вещества, которое надо восстановить, гидрирование при высокой температуре и давлении можно проводить как в растворе, так и в отсутствие растворителя. Процесс проводят в специально оборудованном автоклаве. Обычно при этом используют следующие растворители: этиловый спирт, воду, циклогексан, метилциклогексан. Ниже приведены примеры подобных реакций.



Скорость гидрирования можно увеличить тремя путями:

- 1) увеличением давления;
- 2) увеличением количества катализатора;
- 3) увеличением температуры.

При возможности выбора для ускорения реакции лучше использовать повышение давления, а не температуры, так как повышение температуры может привести к изменению направления реакции, например, к гидрированию ароматического кольца, если таковое имеется. Если соединение гидрируется как при высоком, так и при низком давлении водорода, выбор давления зависит от количества вещества:

- 1) 10 мг ÷ 100 г – низкое давление
- 2) 10 г ÷ 1000 г – высокое давление.

Различные металлы проявляют разную каталитическую активность при гидрировании одного и того же соединения. Ниже приведен ряд относительной каталитической активности металлов при гидрировании пропена:



Наиболее активным является родиевый катализатор. Любопытно, что каталитическая активность в данном случае не коррелирует с энергиями активации соответствующих реакций. В таблице 2 приведены катализаторы, наиболее часто используемые для гидрирования тех или иных органических соединений. В таблице 2 указано рекомендуемое количество катализатора в мольных процентах, т.е. в числе молей катализатора на 100 молей субстрата.

Каталитическое гидрирование – реакция хемоселективная. Так, например, в соединении (3) можно, варьируя катализатор, избирательно гидрировать ту или иную связь C=C, не затрагивая карбонильные группы.

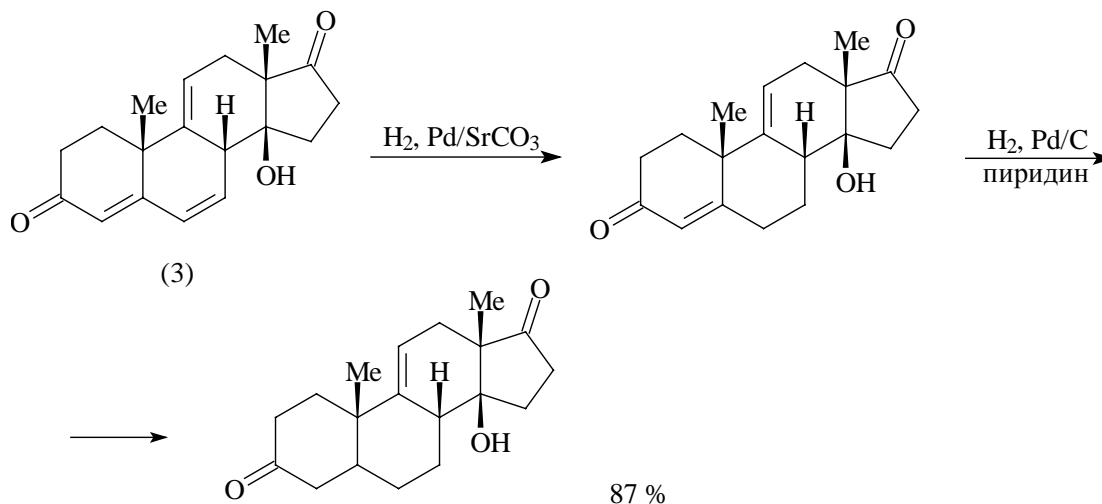
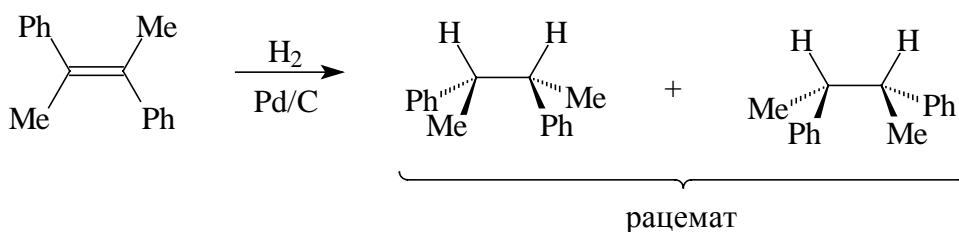
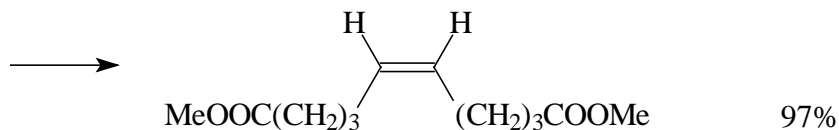


Табл. 2.

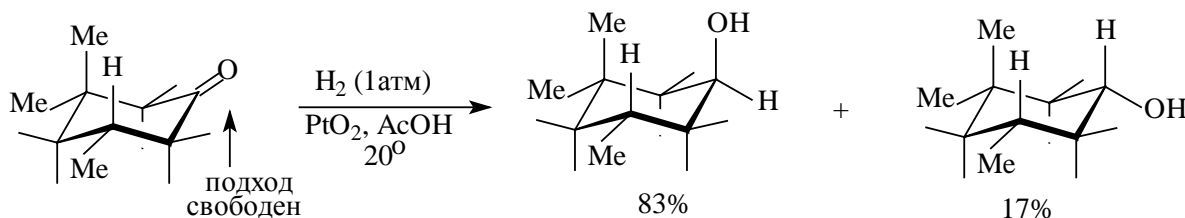
Рекомендуемые условия проведения реакций каталитического гидрирования некоторых классов органических соединений\*\*

Соединение	Продукт гидрирования	Катализатор	Количество катализатора (мольные %)	Температура, °C	Давление, атм
Алкен	Алкан	A	5-10%	25	1-3
		B	0,5-3%	25	1-3
		C	30-200%	25	1-3
Алкин	Алкен	D	8%	25	1
		E	2%+2% хинолина	25	1

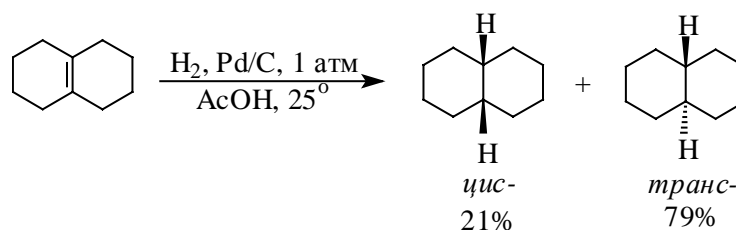




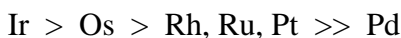
В циклических молекулах при гидрировании преимущественно атакуется стерически менее затрудненная сторона.



*Син*-гидрирование происходит в тех случаях, когда молекула водорода и алкеновый фрагмент субстрата связываются с поверхностью катализатора так, что подход обоих атомов водорода к молекуле субстрата осуществляется одновременно с одной ее стороны. Если при этом алкен связывается с катализатором достаточно прочно, то продуктом реакции является один стереоизомер (*цис*). Однако при менее прочном связывании алкена с поверхностью катализатора присоединение водорода происходит ступенчато. После присоединения первого атома водорода может произойти как изменение положения молекулы субстрата на поверхности катализатора, так и различные процессы изомеризации. В этом случае преимущественным направлением реакции может оказаться *анти*-присоединение, например:

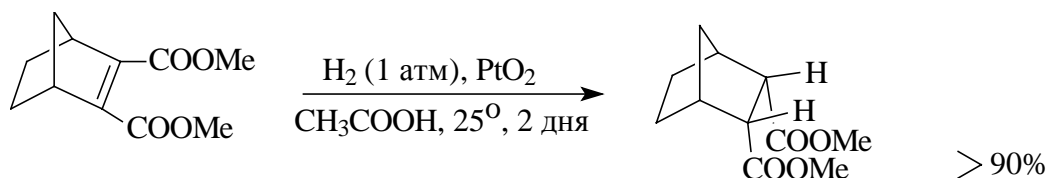


Способность катализаторов образовывать при гидрировании продукт *цис*-присоединения изменяется в ряду:

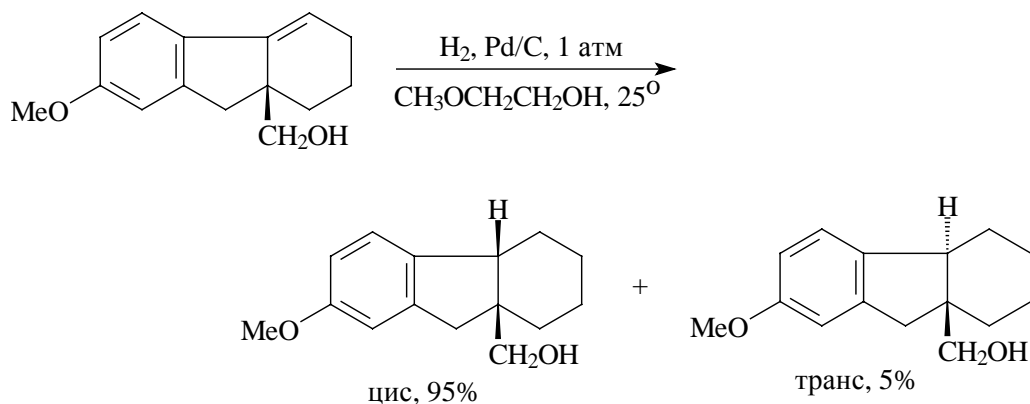


Действительно, платиновые катализаторы дают в основном *цис*-продукт (кинетический контроль реакции), а при использовании палладиевого катализатора часто образуется продукт *анти*-присоединения (термодинамический контроль реакции).

Таким образом, предсказание стереохимии гидрирования во многих случаях является непростой задачей. Стереохимия может изменяться в зависимости от используемого катализатора, условий реакции и даже чистоты вводимого в реакцию алкена. В то же время существуют алкены, которые при гидрировании дают исключительно продукты *син*-присоединения водорода, например, производные норборнена.



Другой фактор, влияющий на стереохимию гидрирования – так называемая гаптофильность<sup>\*</sup>. О гаптофильности говорят в тех случаях, когда молекула субстрата содержит функциональную группу, обладающую выраженной способностью связываться с катализатором. Следствием такого связывания является присоединение водорода с той же стороны молекулы, на которой расположена гаптофильная группа.



<sup>\*</sup> От греческого “hapto” – связывать, привязывать.

Стереохимические факторы, влияющие на процесс гидрирования, резюмированы на рис.1.

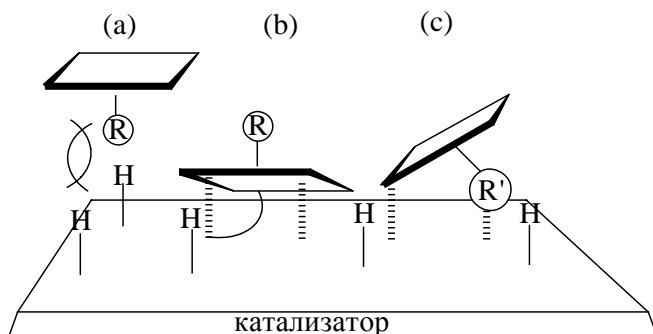
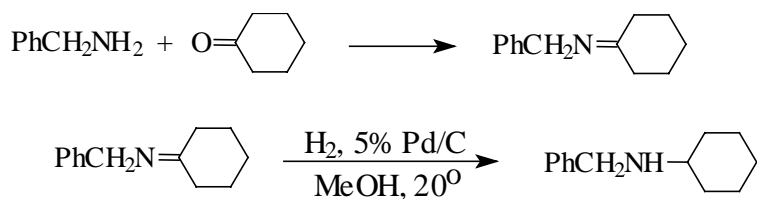


Рис. 1. Зависимость характера адсорбции субстрата при наличии объемной группы (R) или гаптофила (R').

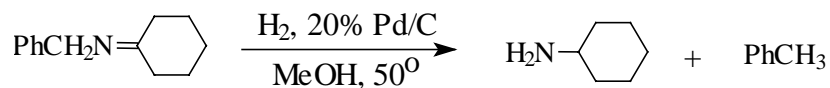
- a) – Затруднение адсорбции, вызванное объемной группой R
- b) – Расположение молекулы субстрата, при котором группа R не препятствует адсорбции
- c) – Адсорбция молекулы со стороны гаптофила R'

### Гидрогенолиз

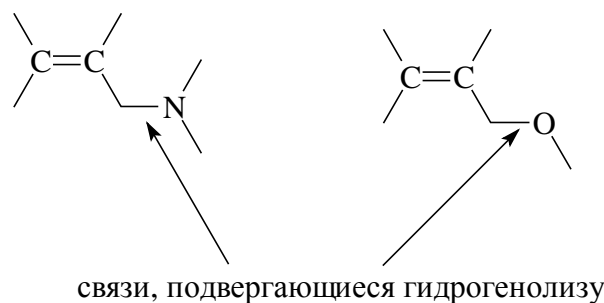
Гидрогенолизом называется расщепление связи углерод-гетероатом или гетероатом-гетероатом в условиях реакции гидрирования. Так, например, основание Шиффа, полученное из бензиламина и циклогексанона, в мягких условиях гидрируется до вторичного амина.



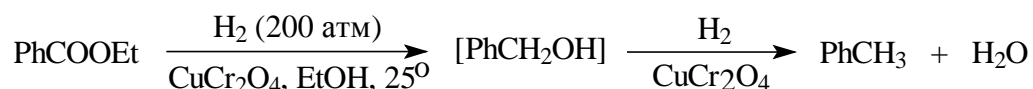
В более жестких условиях происходит гидрогенолиз (расщепление) связи C-N, и образуется первичный амин.



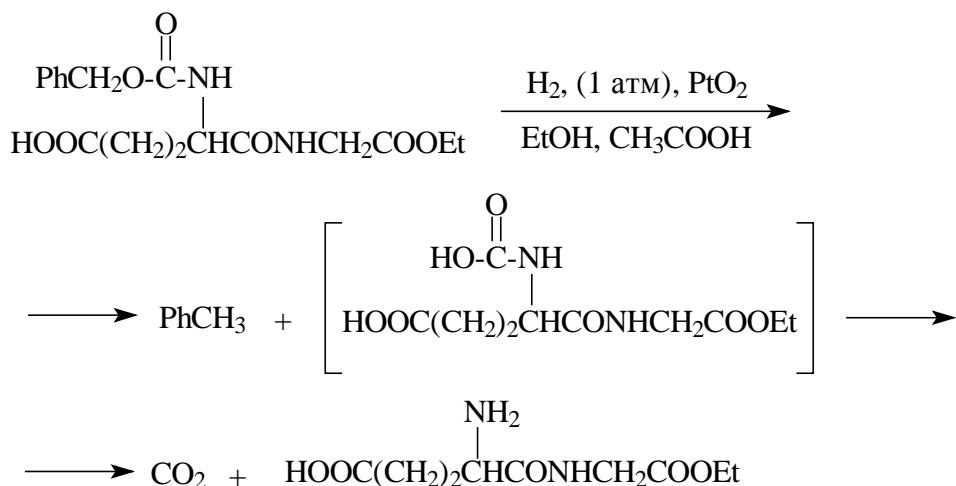
Гидрогенолизу обычно подвергаются аллил- и бензиламины, соответствующие спирты и простые эфиры.



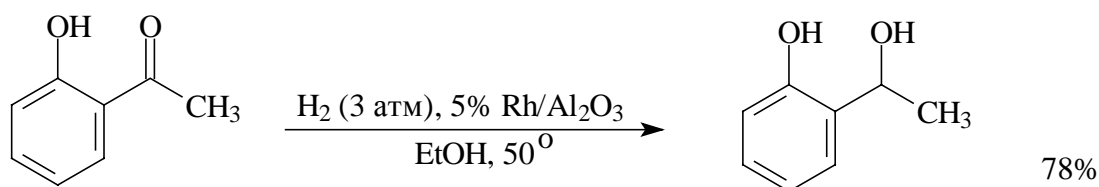
Гидрогенолиз может происходить также в случае связей C-Hal, N-N, C-S, N-O, O-O и даже C-C (в малых циклах). Например, гидрирование эфира бензойной кислоты нельзя остановить на стадии образования бенилового спирта, поскольку гидрогенолиз последнего происходит гораздо легче гидрирования сложного эфира.



В ряде случаев гидрогенолиз является фактором, осложняющим синтез, но иногда он полезен. Например, он используется для удаления защитной бензилоксикарбонильной группы.

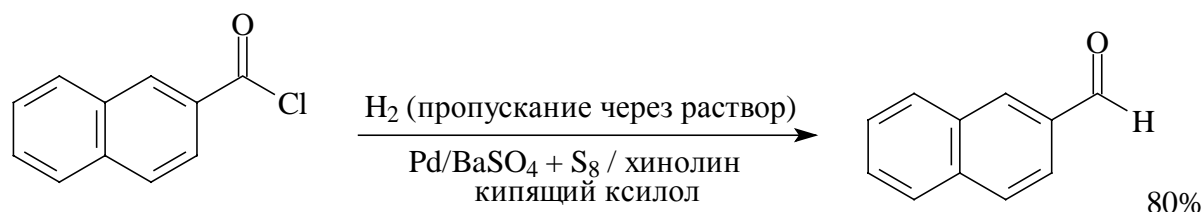


Для проведения гидрогенолиза бензильных производных чаще всего используют такие катализаторы, как палладий на угле и хромит меди, так как на этих катализаторах гидрирование ароматического кольца идет медленно. Напротив, свести гидрогенолиз к минимуму позволяют такие катализаторы, как родий и рутений.



Гидрогенолиз не происходит также при проведении реакций гидрирования в присутствии гомогенных катализаторов (см. ниже).

Легкость гидрогенолиза связи C-Cl используют при восстановлении хлорангидридов кислот по Розенмунду.

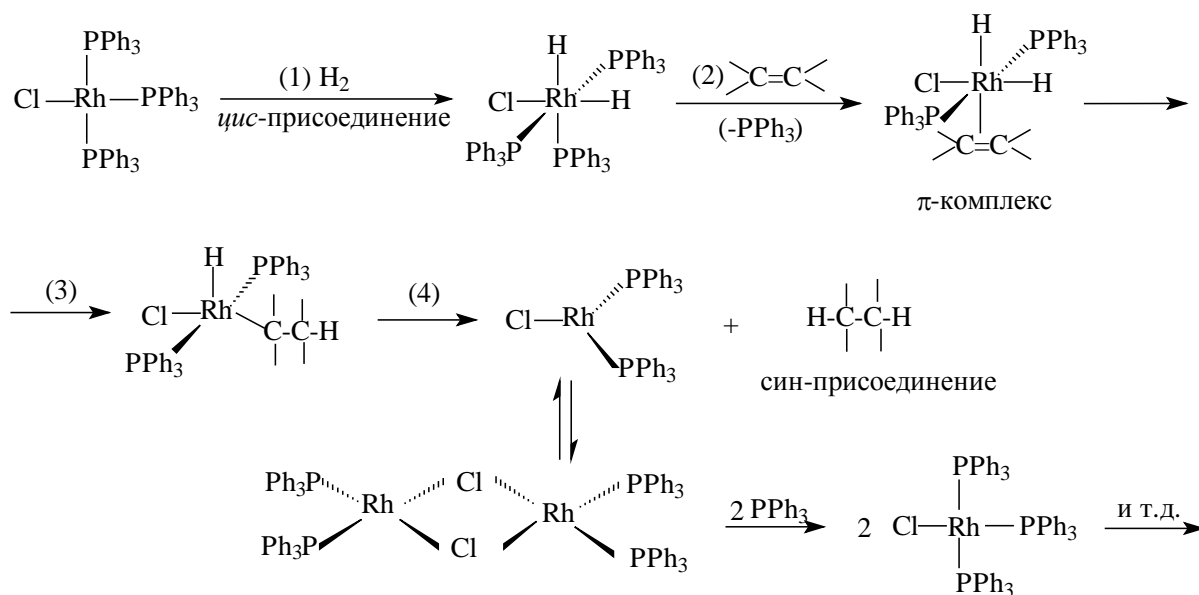


Серу и хинолин добавляют с целью «отравить» катализатор, то есть сделать его менее активным. Заметим, что гидрогенолиз связи C-Cl в данном случае идет намного легче, чем восстановление карбонильной группы в альдегиде. Это достигается именно «отравлением» катализатора. Наиболее часто применяемые каталитические «яды» - это ртуть, сера, амины. Они образуют достаточно прочные связи с поверхностью катализатора, закрывая таким образом его активные центры.

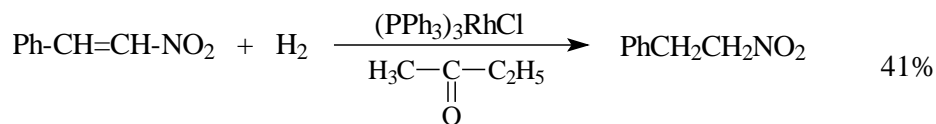
### *Гомогенное гидрирование*

Некоторые комплексы переходных металлов также способны катализировать гидрирование алкенов и алкинов. Поскольку эти комплексы растворимы в органических растворителях, то есть субстрат и катализатор находятся в одной фазе, такое гидрирование называется гомогенным. Приведем два примера катализаторов гомогенного гидрирования:  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$  (катализатор Уилкинсона) и  $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2$  (катализатор Вaska). Механизм гомогенного гидрирования включает в себя следующие этапы: координацию молекулы водорода с атомом металла (1), замещение одного из фосфиновых лигандов на алкен (образование  $\pi$ -комплекса, 2), внедрение алкена по связи металл-водород (3) и элиминирование продукта гидрирования (4).






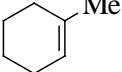
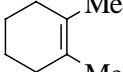
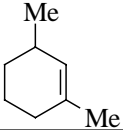
Алкины при этом гидрируются быстрее алкенов, а вот группы COOR, NO<sub>2</sub>, CN, C(O)R не затрагиваются, например:



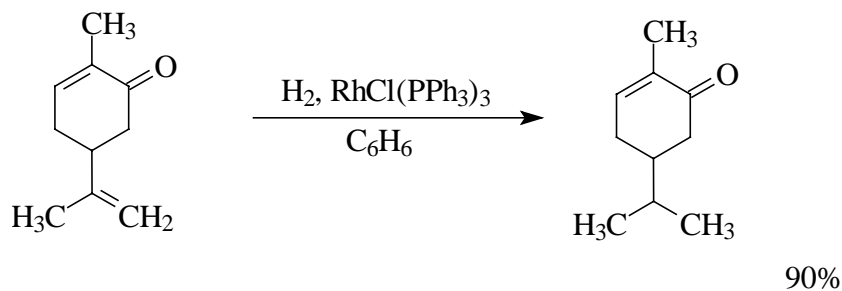
В данной реакции в качестве растворителя использован кетон, который, также как и группа NO<sub>2</sub>, в этих условиях не восстанавливается.

При гидрировании альдегидов нежелательной реакцией является декарбонилирование. Эта реакция может быть подавлена проведением гидрирования в этаноле в качестве растворителя.

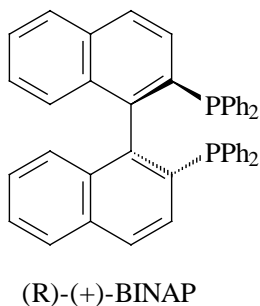
Важным преимуществом гомогенного гидрирования по сравнению с гетерогенным является **отсутствие гидрогенолиза** связей C-O и C-N в бензильных производных. Преимуществами гомогенного гидрирования по сравнению с гетерогенным являются также лучшая воспроизводимость результатов, высокая селективность и нечувствительность к каталитическим ядам. Процесс весьма избирателен по отношению к двойным связям углерод-углерод разного типа. Это видно из приведенного ниже примера по гидрированию разных алкенов в присутствии катализатора Уилкинсона.

Соединение				
Относительная скорость гомогенного гидрирования	35	1	0	0

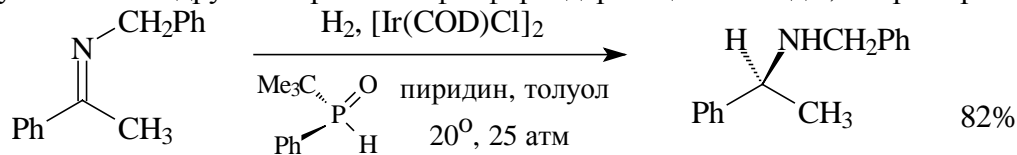
Таким образом, на скорость гидрирования большое влияние оказывает экранированность двойной связи. По этой причине удастся провести селективное гидрирование одной из двух C=C связей, имеющих разную степень замещения.



Использование хиральных лигандов позволяет проводить асимметрическое гидрирование C=C, C=O или C=N связей. Один из наиболее известных хиральных лигандов, используемых для этой цели – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP).

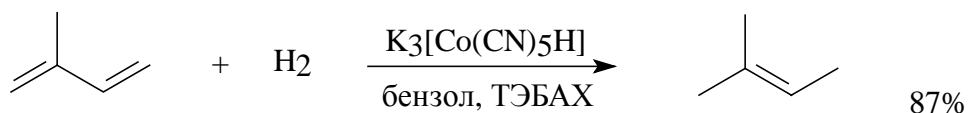


Используются также другие хиральные фосфорсодержащие лиганды, например\*:



\* COD = 1,5-циклооктадиен

Гомогенное гидрирование можно проводить в двухфазной системе. При этом в качестве катализатора используется соль  $K_3[Co(CN)_5H]$ . Эта соль с помощью катализатора межфазного переноса переводится в органическую фазу, где и катализирует гидрирование.

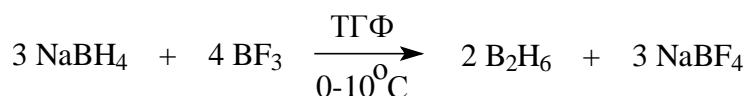


### Восстановление гидридами бора и алюминия

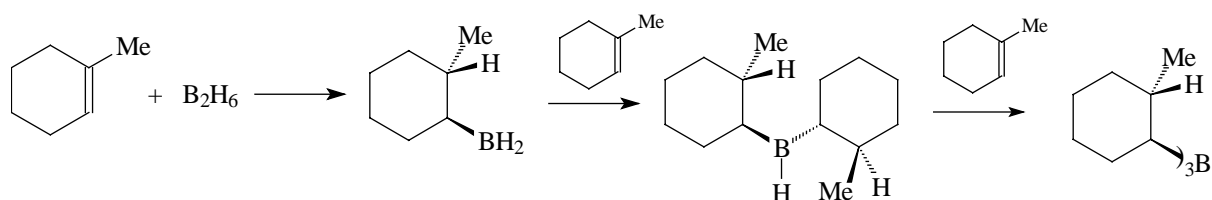
Косвенный метод гидрирования ненасыщенных соединений, ставший классическим благодаря работам Г.Брауна, заключается во взаимодействии алкенов и алкинов с гидридами бора (гидроборирование).

#### Гидроборирование

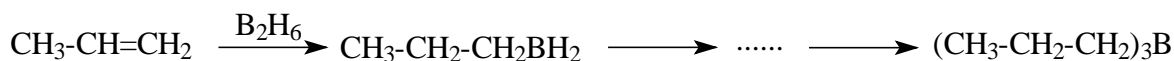
Диборан, необходимый для этой реакции, в лаборатории обычно получают взаимодействием борогидрида натрия с эфиром трехфтористого бора.



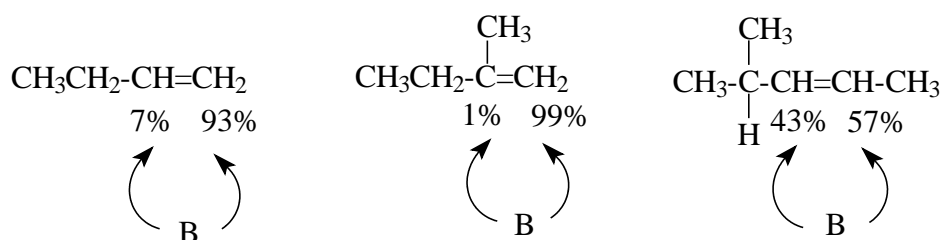
В настоящее время в продаже имеется готовый разбавленный раствор борана в ТГФ (его хранят при  $0^\circ\text{C}$ ). Этот реагент весьма активен, но крайне огнеопасен. Можно использовать также комплексы борана с аминами  $R_3N \cdot BH_3$  (жидкости или кристаллические вещества). Эти комплексы удобны тем, что они неогнеопасны, однако они реагируют с алкенами лишь при повышенной температуре ( $100^\circ\text{C}$ ). Применение находит также комплекс  $BH_3 \cdot SMe_2$ . Реакция диборана с алкеном происходит как согласованное *син*-присоединение к двойной углерод-углеродной связи:



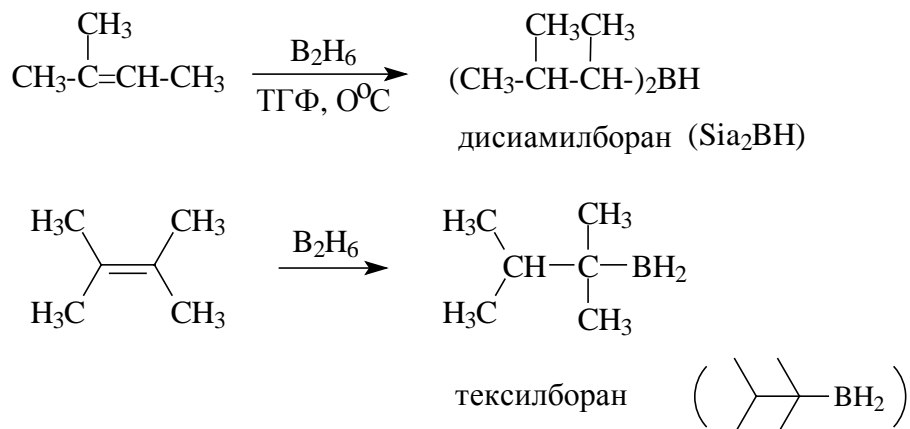
Если алкен несимметричный, атом бора присоединяется преимущественно к наименее замещенному атому углерода:



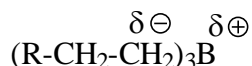
Такое направление присоединения вызвано в первую очередь пространственными эффектами. Электронные эффекты в алкене также играют определенную роль, хотя и в меньшей степени. Таким образом, реакция гидроборирования является региоселективной. Региоселективность присоединения боранов определяется структурой алкена:



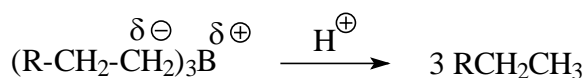
Если в алкене, к которому присоединяется диборан, имеются значительные пространственные затруднения, то триалкилборан не образуется. Реакция останавливается на стадии образования диалкил- или моноалкилборана.



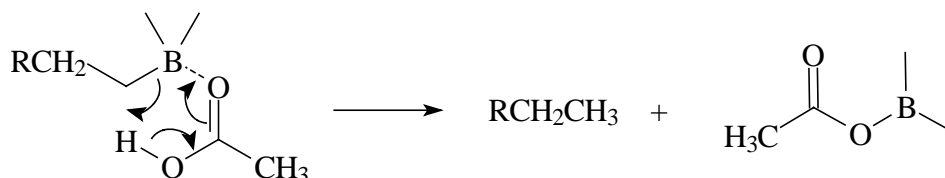
В соответствии с электроотрицательностями бора и углерода поляризация связи углерод-бор в алкилборанах такова:



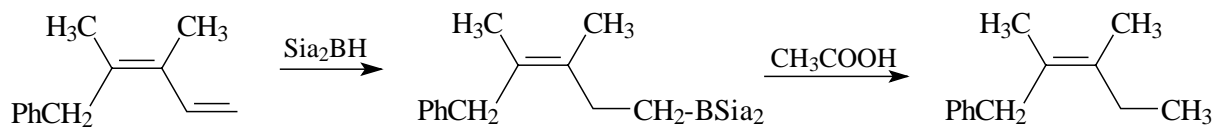
Под действием кислот происходит расщепление связи C-B, при этом протон атакует атом углерода, несущий частичный отрицательный заряд.



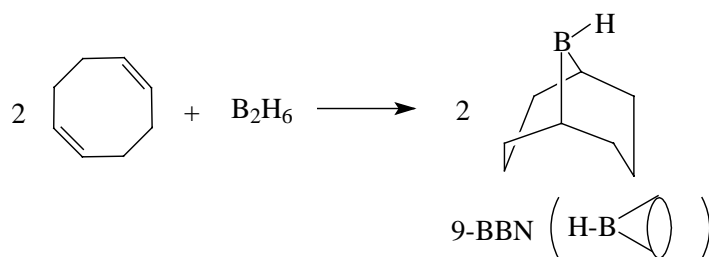
В этой реакции наиболее эффективна уксусная кислота, поскольку атом бора весьма склонен образовывать связи с кислородом. Галогеноводородные кислоты менее эффективны. По-видимому, в случае уксусной кислоты расщеплению связи C-B предшествует координация атома кислорода карбоксильной группы с атомом бора.



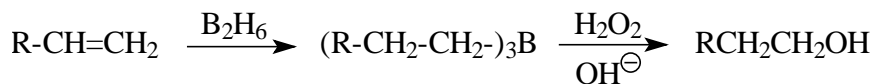
Таким образом, последовательность реакций гидроборирования и расщепления триалкилборана кислотой является непрямым методом гидрирования алкенов. Если в этой реакции в качестве гидроборирующего агента использовать пространственно затрудненный алкилборан, например, дисиамилборан, то можно селективно восстановить менее затрудненную C=C связь в присутствии более затрудненной.



В этих же целях используют и другой селективный гидроборирующий реагент - 9-борабицикло[3.3.1]нонан (9-BBN), который получают следующим образом:



Получаемые алкилбораны также расщепляют пероксидом водорода в щелочной среде. При этом образуются спирты. Данная последовательность реакций позволяет присоединить молекулу воды к алкену формально против правила Марковникова.



$$\begin{array}{c}
 \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}_2\text{B} \end{array} + \text{C}^{\ominus}\equiv\text{O}^{\oplus} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}_2\text{B}^{\ominus}-\text{C}\equiv\text{O}^{\oplus} \end{array} \xrightarrow{\text{миграция } \text{R}^{\ominus}} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}_2\text{B}-\text{C}=\text{O} \end{array} \\
 \\
 2 \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}_2\text{B}-\text{C}=\text{O} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}-\text{B} \quad \text{C}=\text{O} \\ | \quad \quad | \\ \text{R} \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{B}-\text{R} \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{O}=\text{C}-\text{R} \\ \quad \quad \quad | \\ \quad \quad \quad \text{R} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R} \\ | \quad | \\ \text{R}-\text{B} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \quad | \quad | \\ \quad \text{B}-\text{R} \\ \quad | \\ \quad \text{O}=\text{C}-\text{R} \\ \quad | \\ \quad \text{R} \end{array} \longrightarrow \\
 \\
 \xrightarrow{\text{миграция } \text{R}^{\ominus}} 2 \left[ \text{R}_3\text{C}-\text{B}=\text{O} \right] \\
 \text{постулируемый} \\
 \text{интермедиат} \\
 \\
 3 \left[ \text{R}_3\text{C}-\text{B}=\text{O} \right] \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}_3\text{C}-\text{B} \quad \text{O} \quad \text{B}-\text{CR}_3 \\ | \quad \quad | \\ \text{O} \quad \quad \text{O} \\ | \\ \text{B} \\ | \\ \text{CR}_3 \end{array} \xrightarrow[\text{HO}^{\ominus}]{\text{H}_2\text{O}_2} \text{R}_3\text{C}-\text{OH}
 \end{array}$$

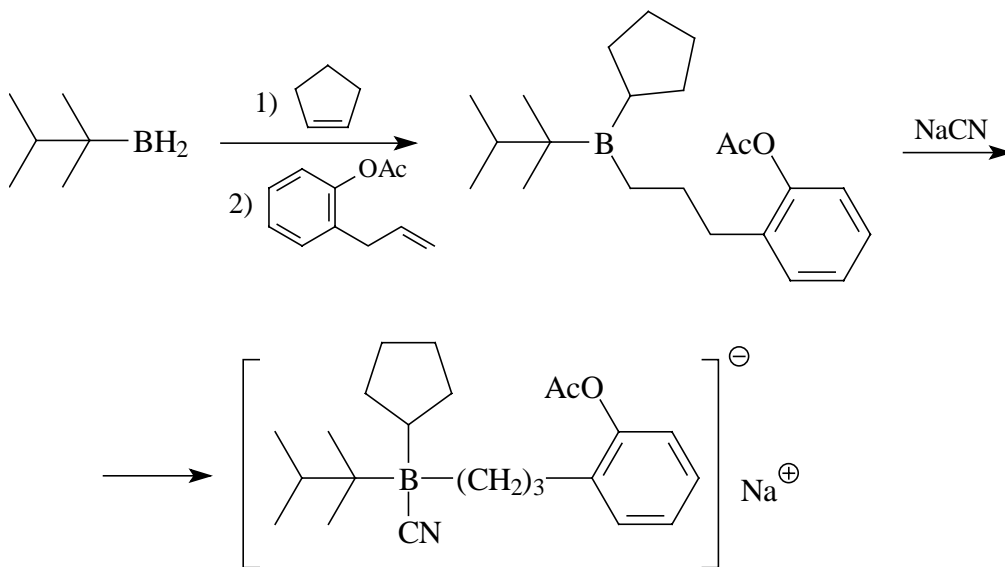
Chemical reaction scheme showing the synthesis of alcohols and ketones from boronic acids:

$$\text{R}_2\text{B}-\text{OH} + \text{H}-\text{O}\cdot \longrightarrow \text{R}_2\text{B}-\text{OR} \xrightarrow[\text{OH}^\ominus]{\text{H}_2\text{O}_2} \text{R}_2\text{C}=\text{O}$$

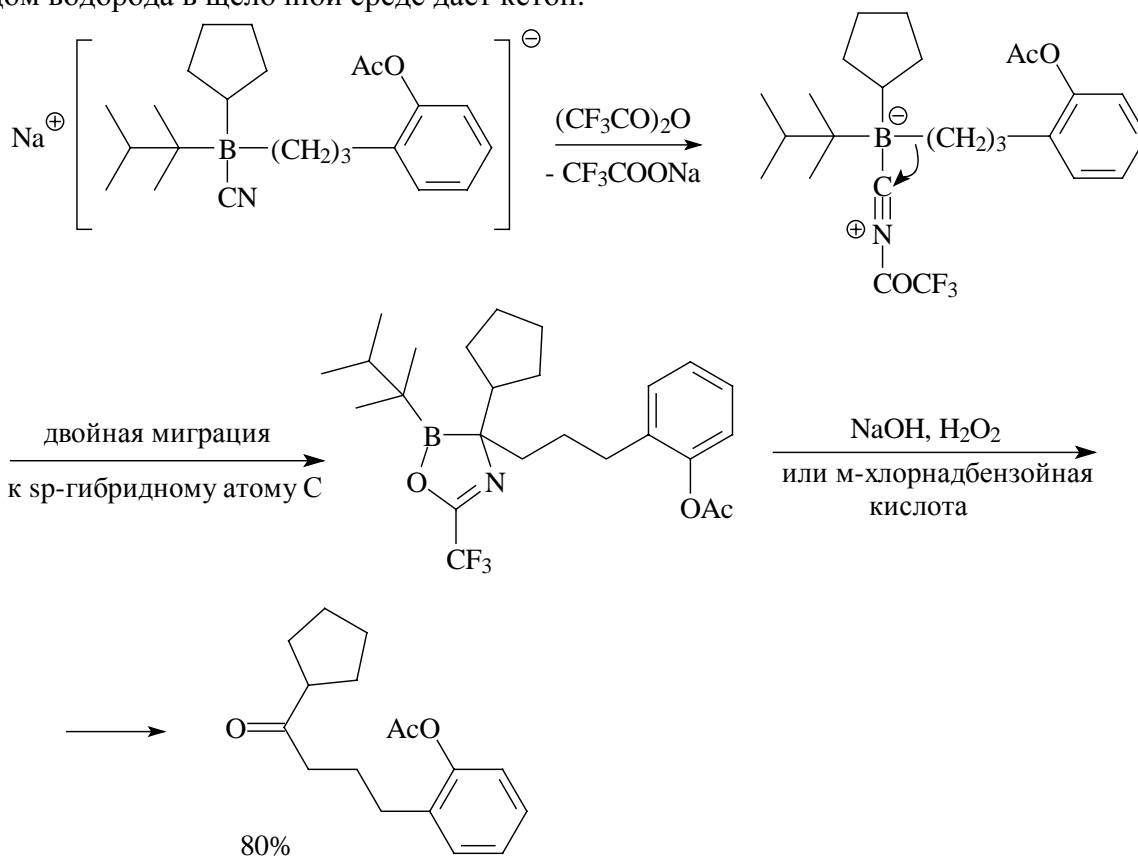
or

$$\text{R}_2\text{B}-\text{OR} \xrightarrow{\text{водн. NaOH}} \text{R}_2\text{CHOH}$$

46

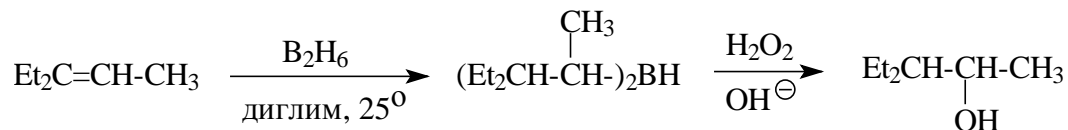


Дальнейшая обработка полученного цианобората трифторуксусным ангидридом и затем пероксидом водорода в щелочной среде дает кетон.

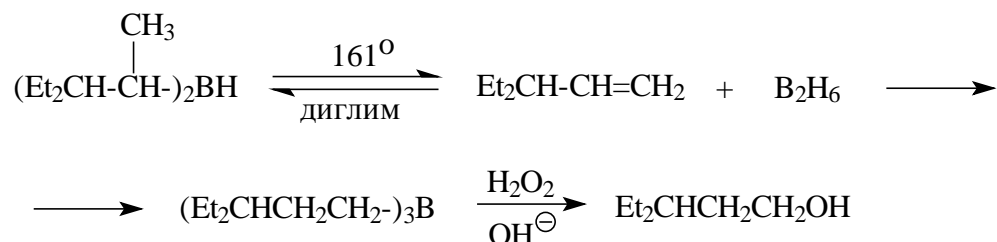


Важной особенностью реакции гидроборирования является ее обратимость при повышенной температуре (более  $80^\circ\text{C}$ ). Так, если проводить реакцию 3-этилпентена-2 с дибораном при  $25^\circ\text{C}$  с

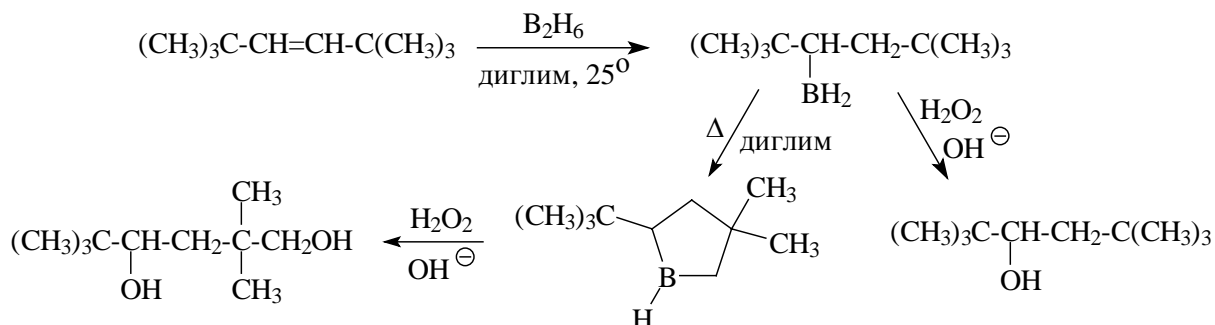
последующей обработкой реакционной смеси щелочным пероксидом водорода, то основным продуктом реакции будет 3-этилпентанол-2 (обычный вариант реакции).



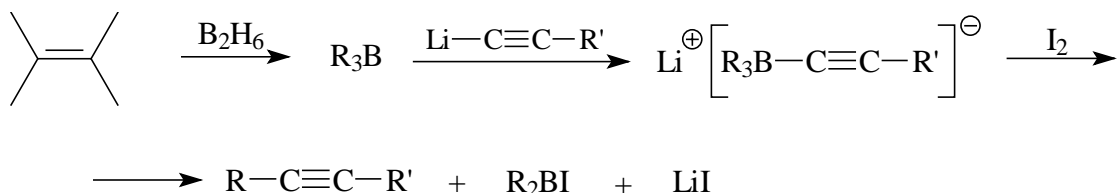
При повышенной температуре гидроборирование становится обратимым и приводит к термодинамически более стабильному терминальному алкилборану. Последующая обработка реакционной смеси дает первичный спирт.



Если же такая изомеризация происходить не может из-за отсутствия соседнего атома углерода, связанного по крайней мере с одним атомом водорода, то образуется циклический алкилборанан.

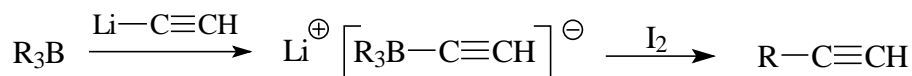


С помощью реакции гидроборирования из алкенов можно синтезировать различные алкины. Для этого используется способность триалкилборана выступать в качестве кислоты Льюиса и давать комплексные анионы. Алкины с внутренним положением тройной углерод-углеродной связи получают из литиевых солей терминальных алкинов.

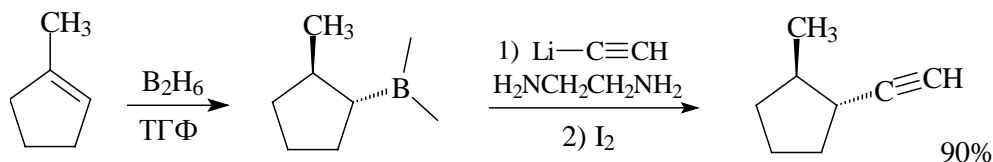




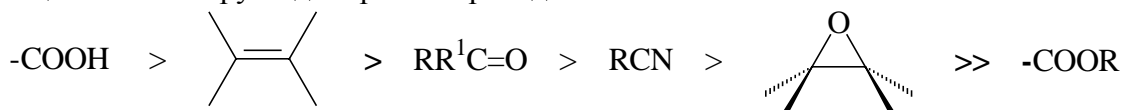
Если в этой реакции использовать литиевое производное самого ацетилена, то получаются терминальные алкины.



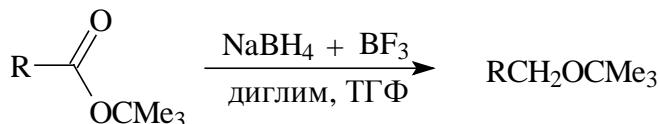
Например:



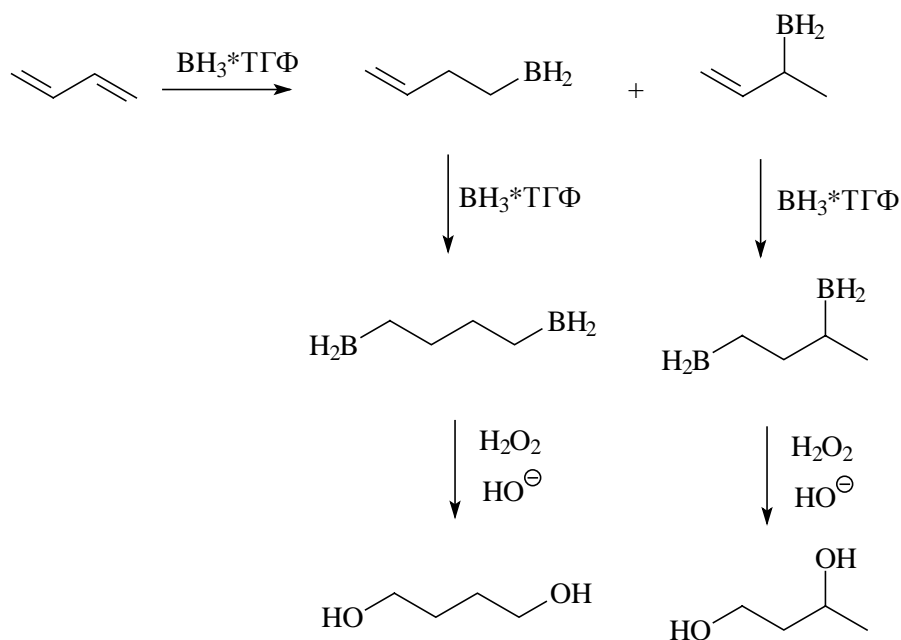
При планировании синтезов с использованием диборана следует иметь в виду, что диборан восстанавливает многие функциональные группы. Относительная легкость восстановления функциональных групп дибораном приведена ниже:



В присутствии избытка  $BF_3$  диборан восстанавливает сложные эфиры в простые:

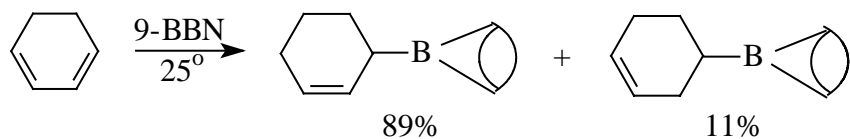


Не восстанавливаются дибораном следующие типы соединений:  $RC(O)Cl$ ,  $RNO_2$ ,  $RSO_2R^1$ ,  $RHal$ ,  $ArHal$ ,  $ROR^1$ ,  $ArOH$ . Диборан и алкилгидриды бора также реагируют с диенами и алкинами. В случае несопряженных диенов направление гидроборирования аналогично направлению реакции с алкенами. Сопряженные диены вступают в две последовательные реакции 1,2-присоединения, образуя смесь 1,3- и 1,4-диборанов, относительные количества которых зависят от строения диена и гидроборирующего агента, а также от способа прибавления реагентов. Обычно преобладает 1,4-аддукт. Например, обработка щелочным раствором перекиси водорода реакционной смеси, полученной при обработке дибораном 1,3-бутадиена, дает 65-76% 1,4-бутандиола и 24-35% 1,3-бутандиола.

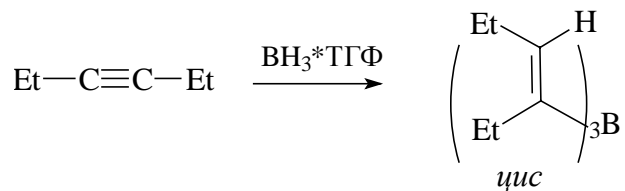


Введение алкильных заместителей увеличивает долю 1,4-диола (87% в случае изопрена, 100% - для 2,3-диметилбутадиена). Однако в случае циклических диенов образуется смесь диолов.

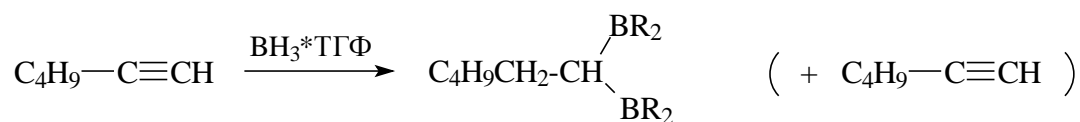
Для некоторых сопряженных диенов при действии 9-ББН или дисиамилборана можно осуществить моногидроборирование, например:



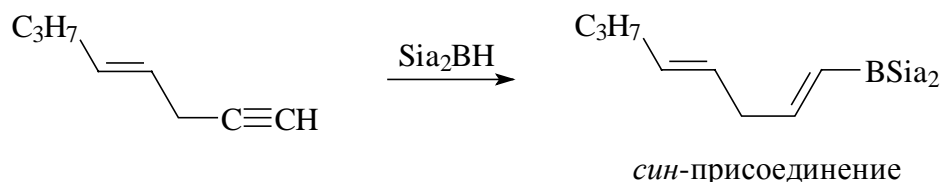
С ацетиленом диборан реагирует при 100°C со взрывом. В контролируемых условиях при более низкой температуре алкины с внутренним положением тройной связи с умеренными выходами дают алкенилбораны.



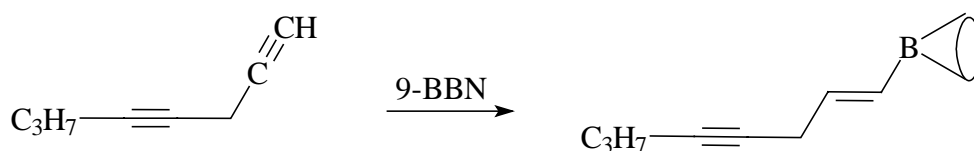
Терминальные алкины, например, гексин-1, дают в основном 1,1-дибороалканы. Часть исходного алкина при этом остается непрореагировавшей.



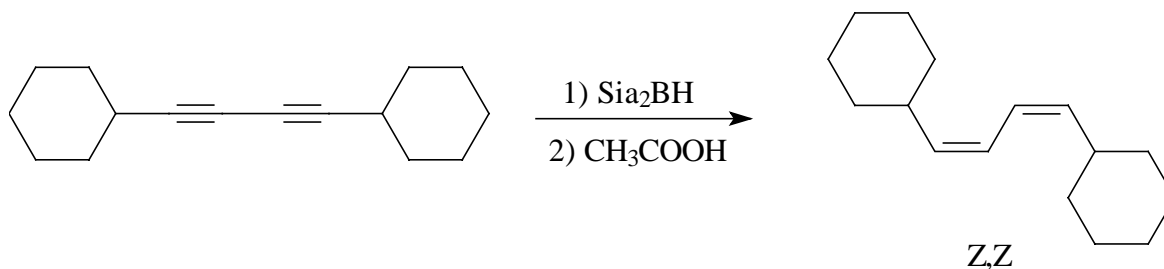
Реакция двойного гидроборирования может быть сведена к минимуму при использовании стерически затрудненных алкилборанов, таких  $\text{Sia}_2\text{BH}$ , причем эти реагенты с алкинами взаимодействуют быстрее, чем с алкенами.



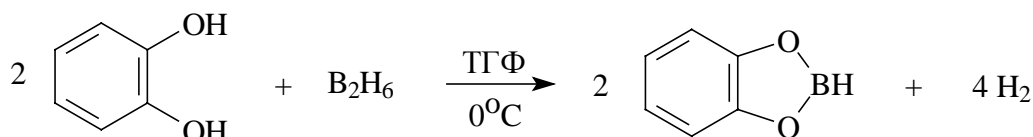
Алкины с терминальной тройной углерод-углеродной связью реагируют с 9-BBN быстрее, чем соединения, содержащие внутреннюю  $\text{C}\equiv\text{C}$  связь, что иллюстрирует следующий пример.



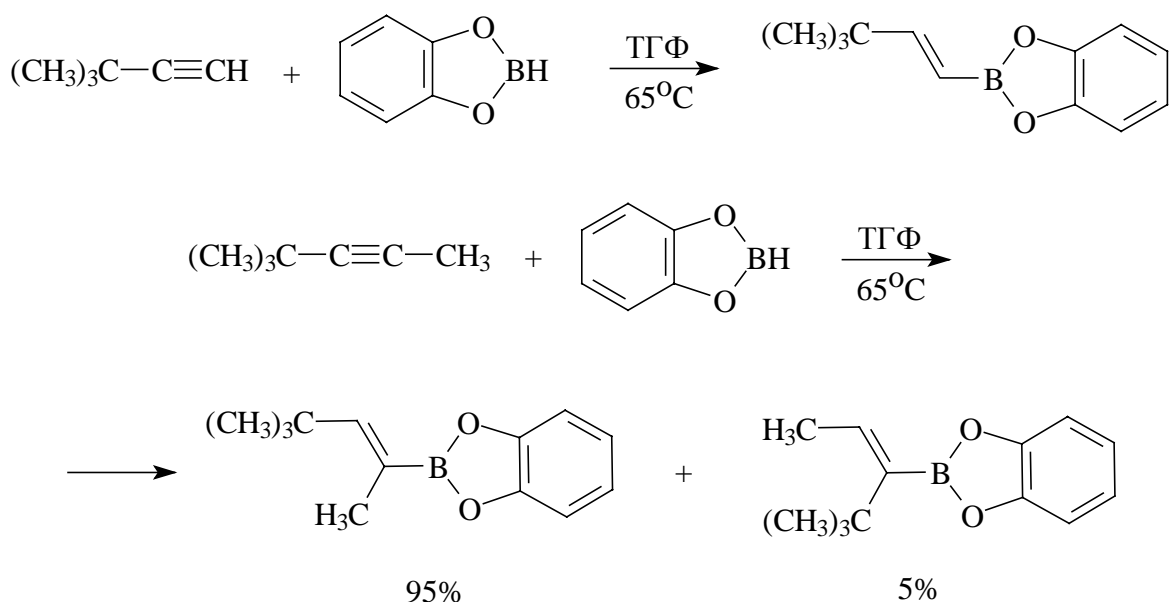
Реакция гидроборирования диенов с соответствующей обработкой образующихся алкенилборанов позволяет получать сопряженные диены с заданной конфигурацией двойных  $\text{C}=\text{C}$  связей.



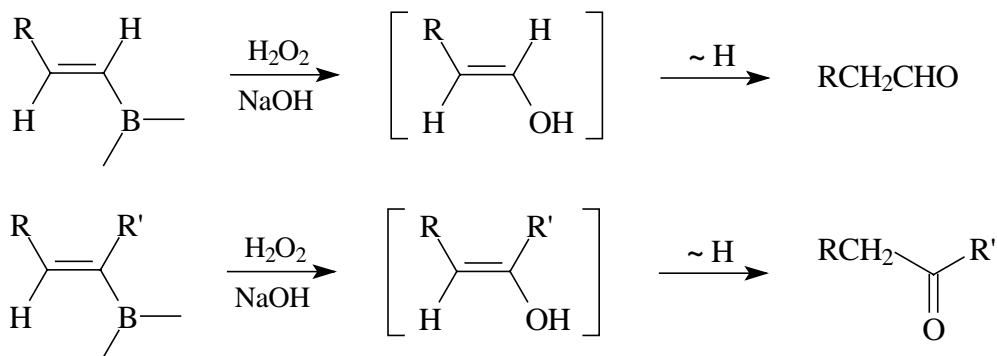
Удобным реагентом для гидроборирования алкинов является так называемый пирокатехинборан, который получают реакцией диборана с пирокатехином.



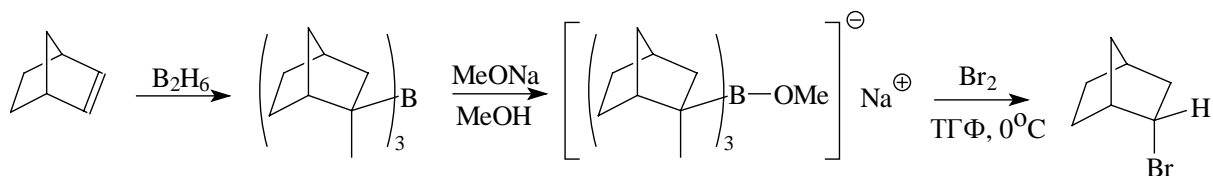
При  $65\text{--}70^\circ\text{C}$  этот реагент с высокой селективностью присоединяется по тройной углерод-углеродной связи.



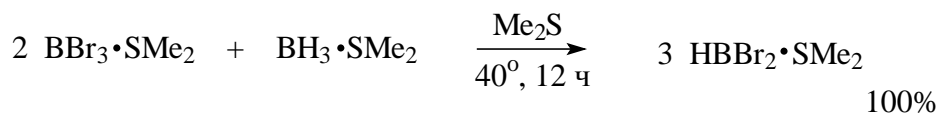
Обработка алкенилборанов щелочным раствором пероксида водорода приводит к образованию альдегидов или кетонов.



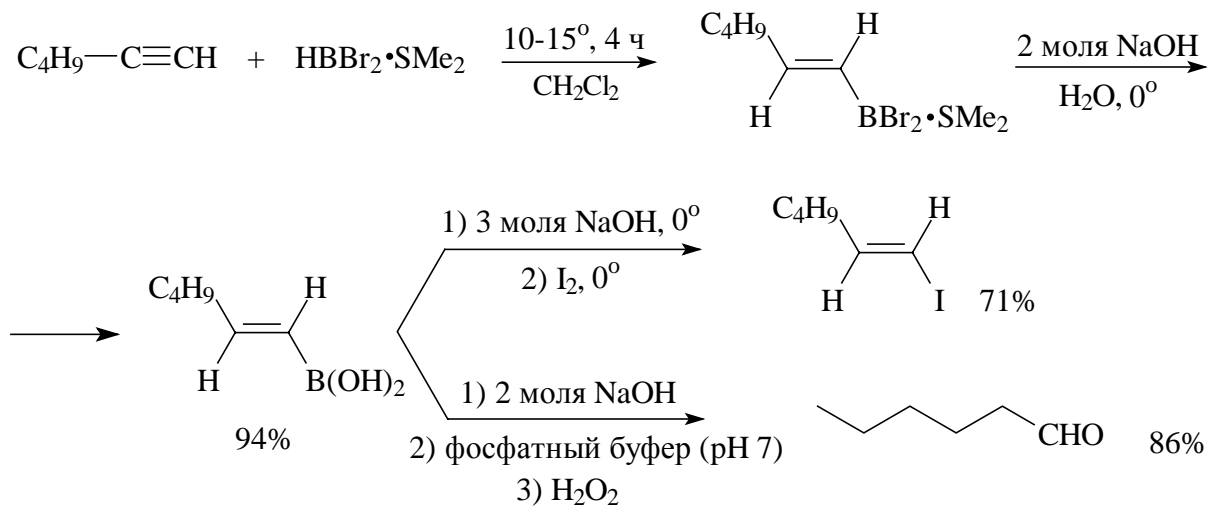
Синтетически полезными являются реакции алкил- и особенно алкенилборанов с галогенами, в основном – с бромом или иодом, проводимые в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или ТГФ. При этом происходит замещение атома бора на галоген. Считается, что в случае реакции с бромом процесс идет с участием радикальных частиц. В реакциях с триалкилборанами нередко бром оказывается малоэффективным. Тогда замещение проводят в присутствии метилата натрия. Процесс протекает через анионный комплекс бора и дает алкилбромид с хорошим выходом.



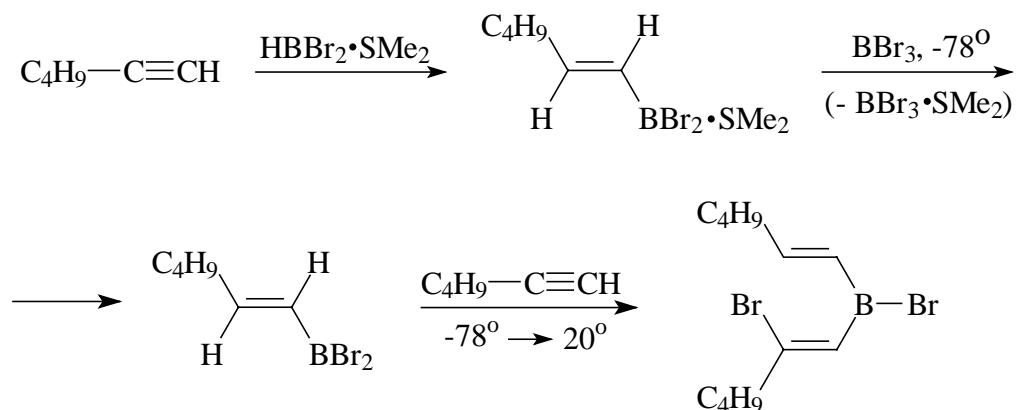
Находит применение также такой гидроборирующий агент, как дибромборан, применяемый в виде комплекса с диметилсульфидом,  $\text{HBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ , получаемого из соответствующих комплексов борана и трибромборана.



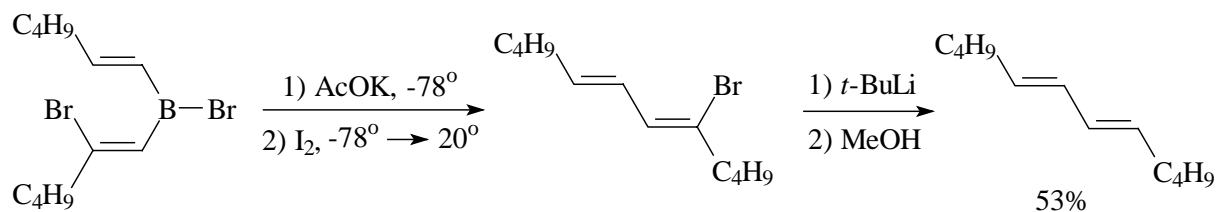
Этот реагент с высокой селективностью реагирует с алкинами.



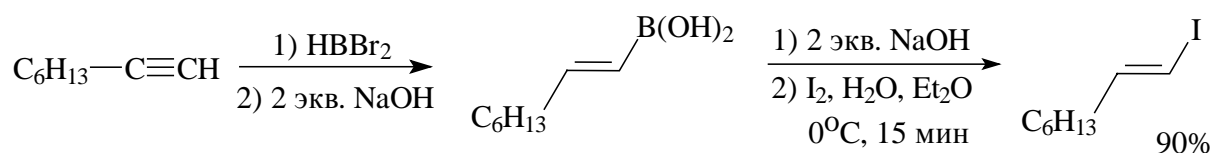
Алкенилдибромбораны, образующиеся при взаимодействии  $\text{HBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$  с алкинами, могут также вступать в реакцию с другой молекулой алкина. Для этого алкенилборан предварительно должен быть освобожден от комплексно связанного с ним диметилсульфида. Присоединение алкенилдибромборана к алкинам называется *реакцией бромоборирования*. Этот процесс протекает с высокой селективностью; как и в реакции гидроборирования атом бора присоединяется к наименее замещенному атому углерода:



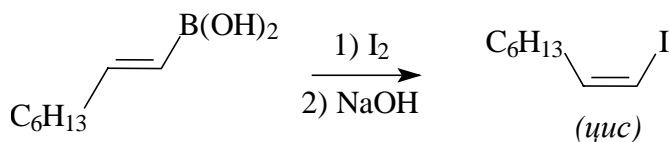
Полученное бис-алкенильное соединение бора можно превратить в Е,Е-диен:



Стереохимический результат реакции алкенилборных кислот, образующихся из алкенилдибромборанов, зависит от условий проведения реакции. Так, если изображенную ниже алкенилборную кислоту обработать вначале щелочью, а затем иодом, то образуется *транс*-иодоктен.

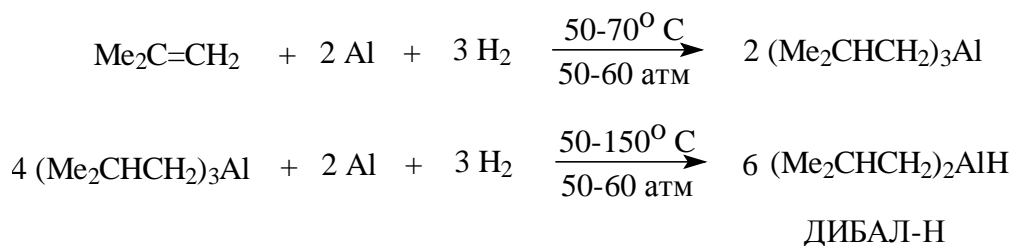


Если ту же алкенилборную кислоту обработать вначале иодом, а затем щелочью, то получается *цис*-алкен.



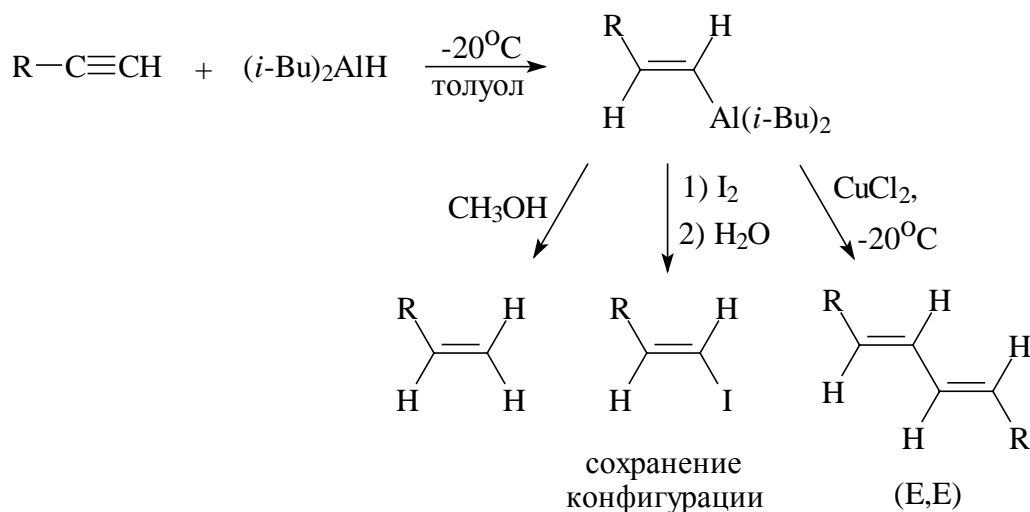
### Гидроалюминирование

Помимо реакции гидроборирования, в синтезе находят применение также реакции присоединения по кратным связям гидридов алюминия. Наиболее популярным реагентом в этом отношении является диизобутилалюмогидрид ( $i\text{-C}_4\text{H}_9$ )<sub>2</sub>AlH (ДИБАЛ-Н). В промышленности его получают в две стадии из 2-метилпропена, порошка алюминия и газообразного водорода.

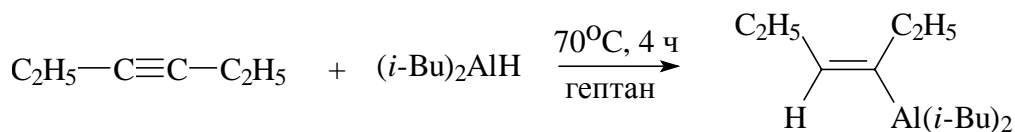


Реагент поступает в продажу либо в индивидуальном состоянии, либо в виде 1М раствора в толуоле. В индивидуальном состоянии вещество пирофорно. Работать с ним следует в атмосфере инертного газа (азота или аргона). В качестве растворителей для проведения реакций с ДИБАЛ-Н пригодны эфир, бензол, толуол, циклогексан. Тетрагидрофуран образует с этим реагентом комплекс.

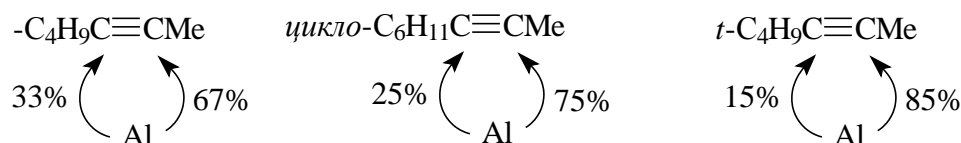
Отличительным свойством ДИБАЛ-Н является легко протекающее присоединение этого реагента по тройной углерод-углеродной связи даже при низких температурах. Двойные связи C=C подвергаются гидроалюминированию гораздо медленнее. Это позволяет превращать алкины, особенно терминальные, в алкены.



Как видно из приведенной выше схемы, дальнейшие превращения полученного алкенильного производного алюминия зависят от используемого реагента. Присоединение ДИБАЛ-Н к внутренней тройной углерод-углеродной связи происходит в более жестких условиях.

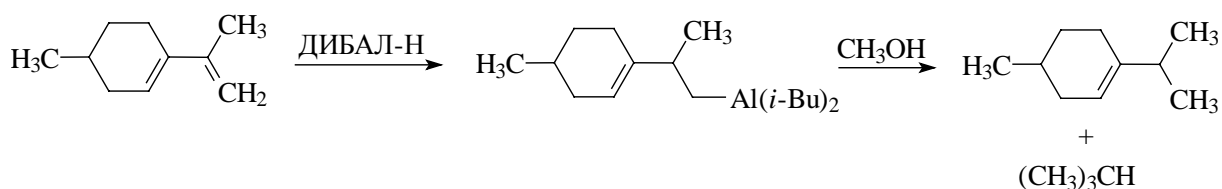


Как и в случае гидроборирования, гидроалюминирование является региоселективным процессом, то есть атом алюминия предпочтительно связывается с менее замещенным атомом углерода.



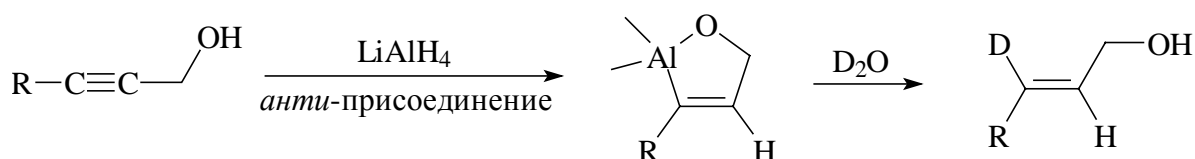
ДИБАЛ-Н также присоединяется по концевой C=C связи, хотя и медленнее, чем к алкинам. Алкены с внутренним расположением связи C=C реагируют очень медленно даже при температуре

70-80°C. Это делает возможным селективное гидрирование терминальной C=C связи диенов и триенов.

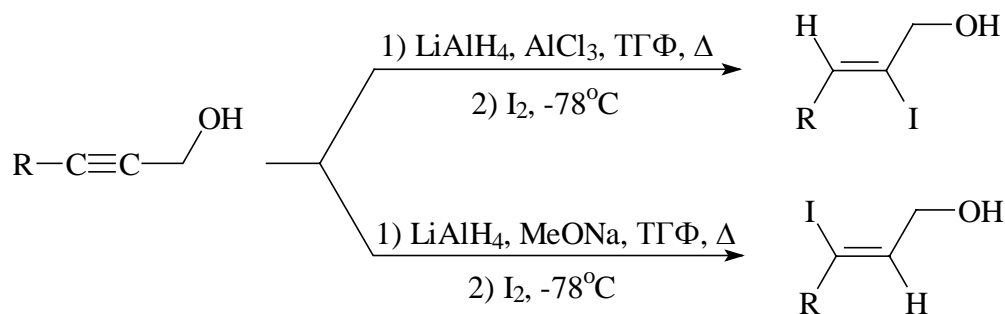


При использовании ДИБАЛ-Н в синтезе следует помнить, что этот реагент достаточно легко восстанавливает многие функциональные группы (COOR, CN и др).

Большое значение имеет гидроалюминирование пропаргиловых спиртов. Эта реакция происходит при действии алюмогидрида лития и приводит к спиртам аллилового типа, алкеновый фрагмент которых имеет Е-конфигурацию.



На основе этой реакции можно получать винилгалогениды с определенной стереохимической конфигурацией, например:



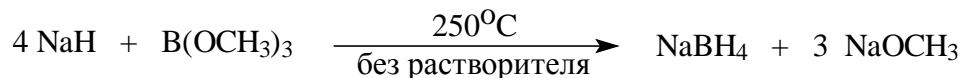
#### Комплексные гидриды алюминия и бора как восстановители

В 1939 году Г.Брауном и сотрудниками было обнаружено, что диборан восстанавливает альдегиды и кетоны в спирты.

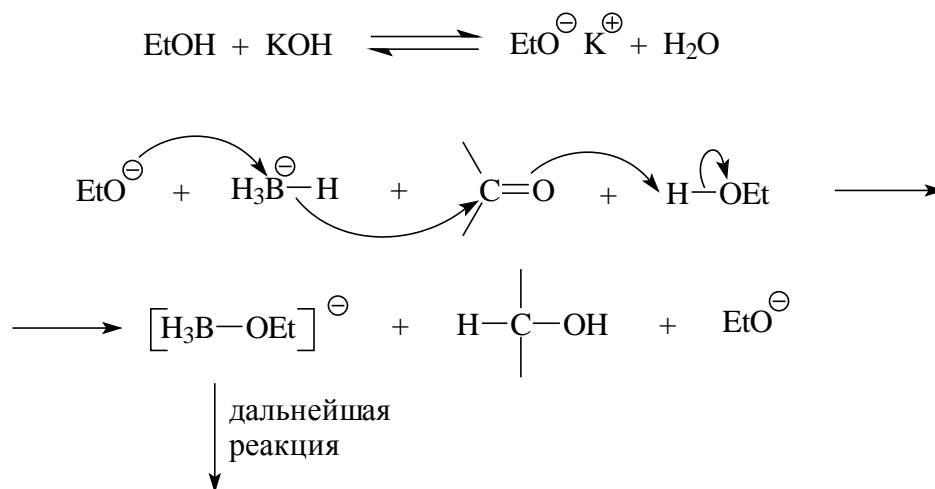




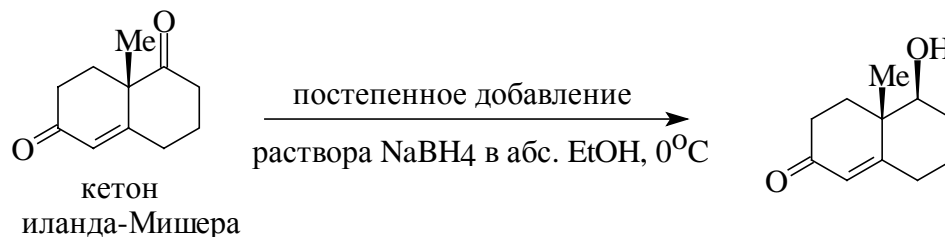
Однако диборан неудобен в обращении и, кроме того, он способен присоединяться к кратным связям углерод-углерод, что не всегда желательно. Позже, в 1943 году был получен комплексный гидрид бора – борогидрид натрия.



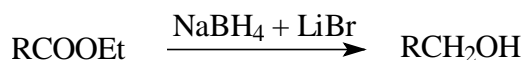
Для разделения борогидрида и метилата натрия используют их различную растворимость в изопропиламинe. Этот комплексный гидрид оказался очень удобным для восстановления различных функциональных групп, в первую очередь, карбонильной. Сейчас в мире производят сотни тонн  $\text{NaBH}_4$  в год. Борогидрид натрия эффективно восстанавливает альдегиды, кетоны, хлорангидриды кислот, но не реагирует со сложными эфирами. Восстановление обычно проводят в спирте или водно-спиртовой смеси (с этими растворителями  $\text{NaBH}_4$  реагирует очень медленно). Часто в реакционную смесь добавляют щелочь, поскольку восстановление борогидридом натрия требует содействия внешнего нуклеофила.



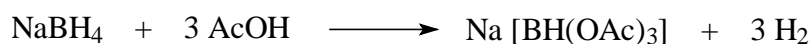
С помощью  $\text{NaBH}_4$  можно селективно восстановить более активную карбонильную группу в присутствии менее активной, например, сопряженной с двойной связью:



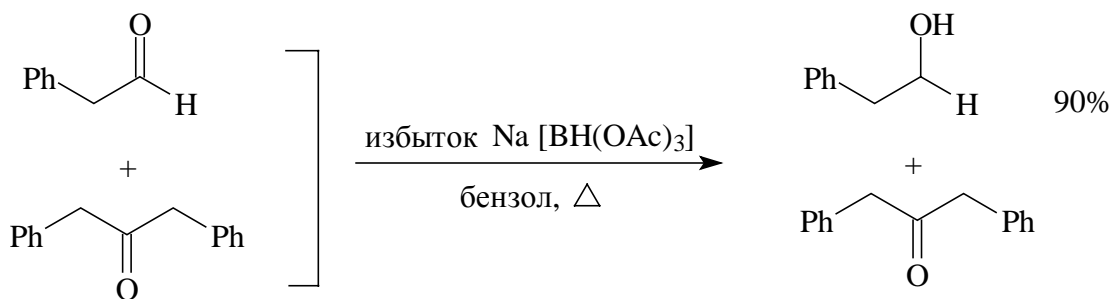
В отличие от борогидрида натрия, борогидрид лития восстанавливает сложноэфирную группу. Этот реагент готовят “*in situ*”, не выделяя его в чистом виде.



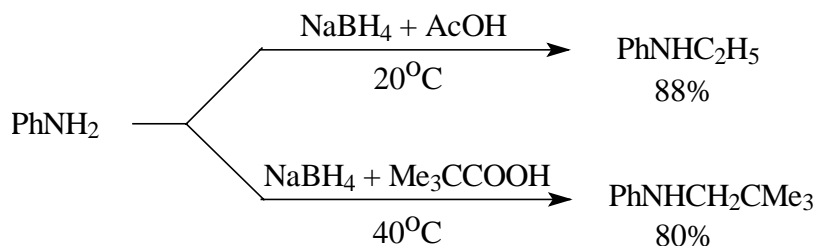
В последнее время для восстановления различных соединений используют сочетание борогидрид натрия–карбоновая кислота (обычно трифторуксусная или уксусная). Собственно восстановителем в такой смеси являются триацетоксиборогидрид или соответствующий трифторацетат.



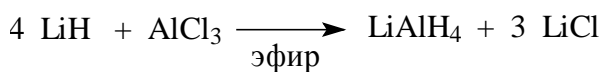
Комплексные гидрид-ацетаты бора являются очень избирательными восстановителями. Они способны восстанавливать альдегидную группу, не затрагивая кетонной. Так, при действии борогидрида натрия и уксусной кислоты на смесь альдегида и кетона в основном восстанавливается альдегид.



Комбинация NaBH<sub>4</sub> – карбоновая кислота используется также для алкилирования ароматических аминов.

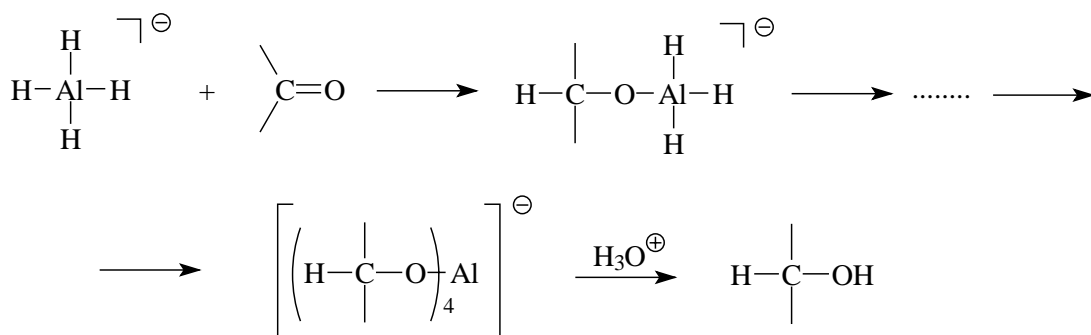


Другой широко используемый в синтезе комплексный гидрид – алюмогидрид лития (ЛАГ) – был открыт в 1947 году. Его получают по следующей схеме:



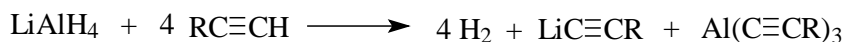
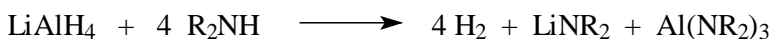
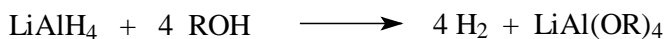
$\text{LiAlH}_4$  очень хорошо растворим в эфире (35 г реагента на 100 г эфира). Однако для достижения такой растворимости применяют многочасовое кипячение ЛАГ с избытком эфира и далее концентрируют полученный раствор. ЛАГ восстанавливает практически все функциональные группы за исключением  $\text{C}=\text{C}$  связи. Восстановление проводят в апротонных растворителях: эфире, ТГФ, диглиме ( $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), третичных аминах.

В отличие от восстановления борогидридом натрия, при использовании  $\text{LiAlH}_4$  не требуется содействие внешнего нуклеофила.

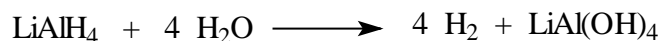


При работе с  $\text{LiAlH}_4$  следует помнить, что:

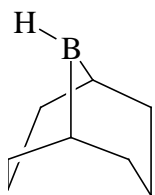
- 1) при температурах выше  $100^\circ\text{C}$  ЛАГ разлагается, выделяя водород, что может представлять опасность;
- 2) ЛАГ реагирует с  $\text{OH}$ -,  $\text{SH}$ -,  $\text{NH}$ - и  $\text{CH}$ -кислотами.



Особенно бурно идет реакция с водой (взаимодействие твердого  $\text{LiAlH}_4$  с водой может идти со взрывом!)



В настоящее время разработано много различных восстановительных систем на основе гидридов алюминия и бора. Приведем формулы некоторых из этих систем и аббревиатуры, применяемые для их обозначения.



**9-BBN**

$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ,  $\text{AlH}_3$ ,  $\text{Al}(\text{BH}_4)_3$ ,  $[(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)]_2\text{BH}$  (**Sia<sub>2</sub>BH**),

$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  (**LTMA**),  $\text{KBH}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$  (**KIPBH**),

$\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$  (**LTBA**),  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ,  $\text{NaBH}_3(\text{CN})$

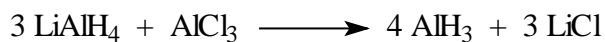
Способность этих гидридов восстанавливать различные функциональные группы представлена в табл. 3 (знак «+» означает, что данная функциональная группа восстанавливается реагентом; знак «+(-)» означает, что в каких-то случаях восстановление функциональной группы происходит, а в каких-то нет).

Таблица 3.

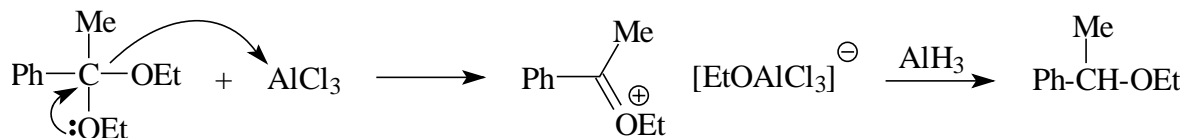
Восстановление функциональных групп различными гидридами бора и алюминия

	KIPBH	$\text{NaBH}_4$	LTBA	$\text{LiBH}_4$	$\text{Al}(\text{BH}_4)_3$	$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$
RCHO	+	+	+	+	+	+
$\text{R}_2\text{CO}$	+	+	+	+	+	+
$\text{RCOCl}$	+	+	+	+	+	-
$\text{RCOOR}'$	-	-	+(-)	+	+	+(-)
$\text{RCOOH}$	-	-	-	-	+	+
$\text{RCONR}'_2$	-	-	-	-	-	+
$\text{RCN}$	-	-	-	-	-	+
$\text{RNO}_2$	-	-	-	-	-	-
$\text{RCH}=\text{CH}_2$	-	-	-	-	-	+
	Sia <sub>2</sub> BH	9-BBN	$\text{AlH}_3$	LTMA	$\text{LiAlH}_4$	$\text{LiEt}_3\text{BH}$
RCHO	+	+	+	+	+	+
$\text{R}_2\text{CO}$	+	+	+	+	+	+
$\text{RCOCl}$	-	+	+	+	+	+
$\text{RCOOR}'$	-	+(-)	+	+	+	+
$\text{RCOOH}$	+	+(-)	+	+	+	+
$\text{RCONR}'_2$	+	+	+	+	+	-
$\text{RCN}$	-	+(-)	+	+	+	+
$\text{RNO}_2$	-	-	+	+	+	+
$\text{RCH}=\text{CH}_2$	+	+	-	-	-	+

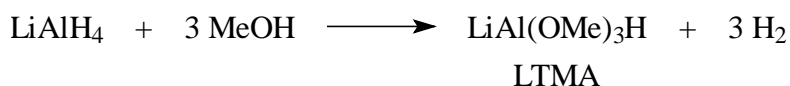
Вместо упомянутого в табл. 3 гидрида алюминия,  $\text{AlH}_3$ , обычно используют эквивалентную ему комбинацию ЛАГ и хлорида алюминия.



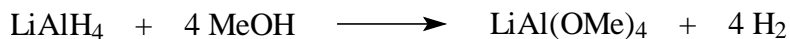
Этот гидрид восстанавливает ацетали и кетали в простые эфиры.



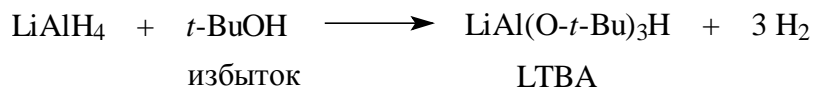
Комплексные алкоксигидриды алюминия получают реакцией ЛАГ с рассчитанным количеством спирта:



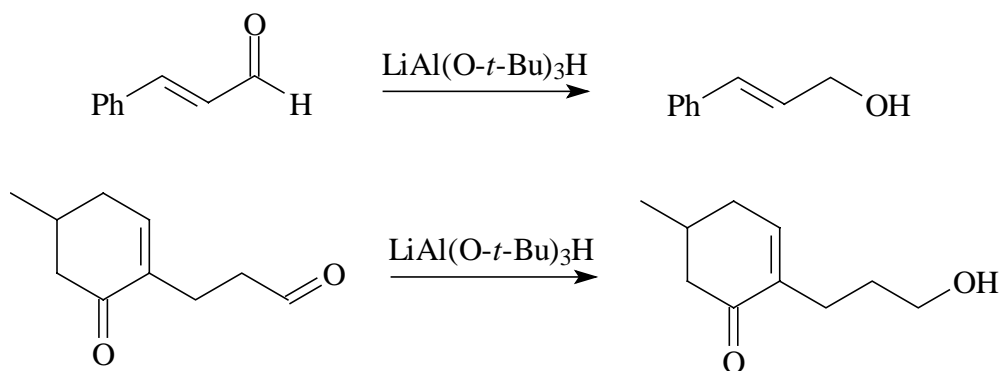
Метанол, взятый в избытке, может полностью заместить все гидридные атомы водорода в ЛАГ:



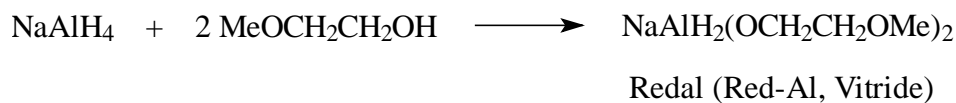
Напротив, при действии на ЛАГ избытка *трет*-бутилового спирта получается только трис(*трет*-бутоксид)алюмогидрид.



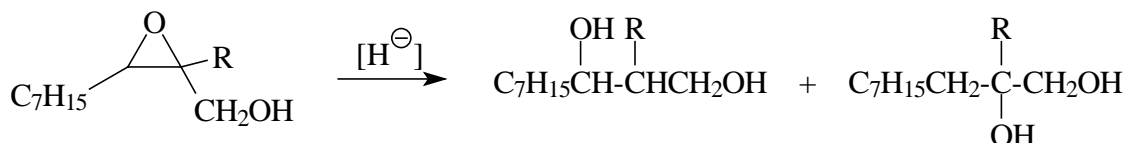
Алкоксигидриды алюминия обладают выраженной хемоселективностью. Так, LTBA восстанавливает карбонильную группу  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов, не затрагивая  $\text{C}=\text{C}$  связь. Этот же гидрид, взятый в эквивалентном количестве, способен восстановить альдегидную группу, не затрагивая кетонную.



Весьма популярен в настоящее время и другой алкоксигидрид, Redal. Этот реагент обладает такими же восстанавливающими свойствами, как и ЛАГ, но гораздо лучше растворим в эфирных растворителях и даже в углеводородах. Кроме того, Redal имеет более высокую термическую стабильность. Его получают следующим образом.

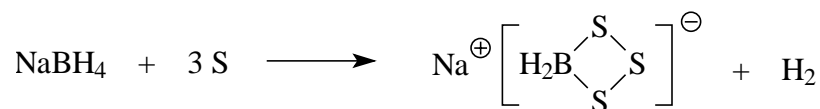


Redal – очень селективный восстановитель, что иллюстрирует следующий пример.

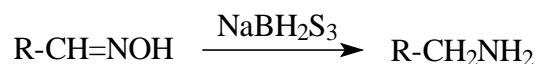


R = H, [H <sup>⊖</sup> ] = LiAlH <sub>4</sub>	4	:	1
R = H, [H <sup>⊖</sup> ] = Redal	100	:	1
R = Me, [H <sup>⊖</sup> ] = Redal	1	:	100

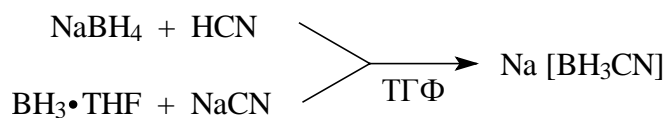
Алкоксигидриды бора, NaBH(OR)<sub>3</sub> – мягкие восстановители, аналогичные борогидриду натрия. Известны и серусодержащие гидриды, например:



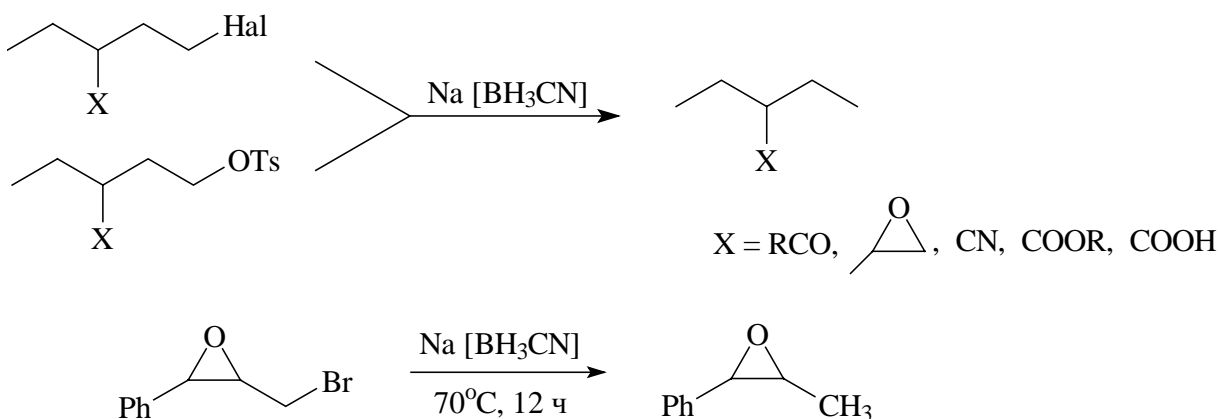
Этот реагент готовят “in situ” и используют для восстановления оксимов.



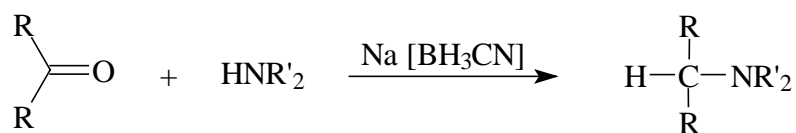
Другой специфический комплексный гидрид бора – цианоборогидрид натрия. Его восстанавливающая способность ниже, чем у  $\text{NaBH}_4$ . Получают его одним из следующих способов:



Этот реагент способен замещать галоген и тозилатную группу на водород, не затрагивая при этом многие функциональные группы, например, карбонильную, эпоксидную, нитрильную, сложноэфирную, карбоксильную и др.

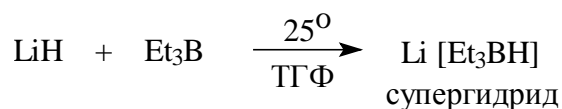


Цианоборогидрид натрия используют также для восстановительного аминирования кетонов.

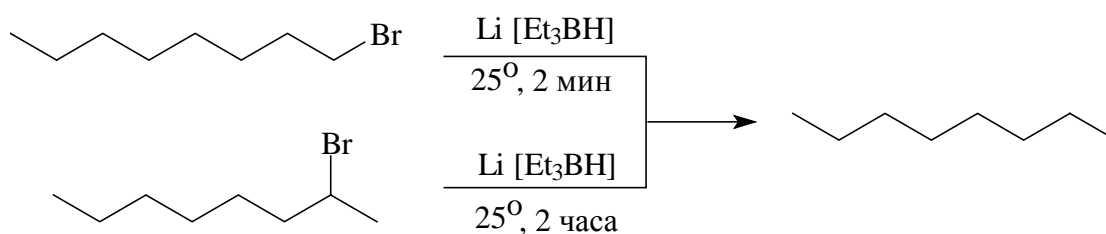


# Супергидриды

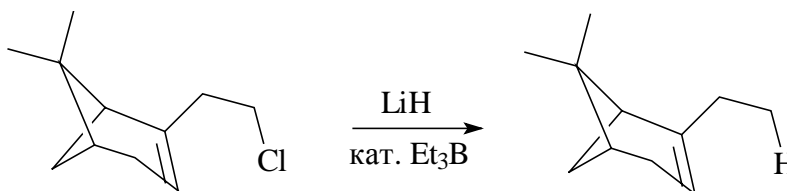
В настоящее время используются и другие восстановители, более мощные, чем  $\text{LiAlH}_4$ . Это триалкилборгидриды, которые называют также супергидридами. Получают их из триалкилборанов.



Супергидриды удобны для проведения замещения галогена на водород.

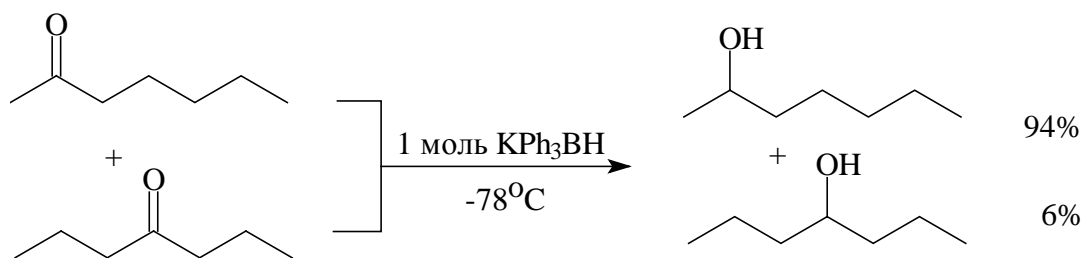


Этот восстановитель можно готовить “*in situ*”, используя каталитические количества триэтилборана.

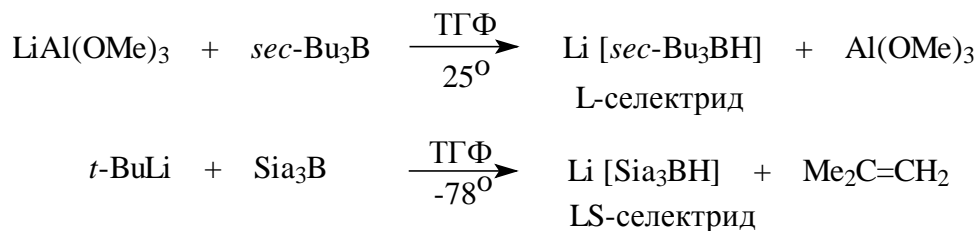


Особенно ценным свойством супергидридов является их высокая селективность. Так, при действии 1 моля гидрида  $\text{K}[\text{Ph}_3\text{BH}]$  на смесь 1 моля гептанона-2 и 1 моля гептанона-4 в основном происходит восстановление менее стерически затрудненной карбонильной группы в гептаноне-2.

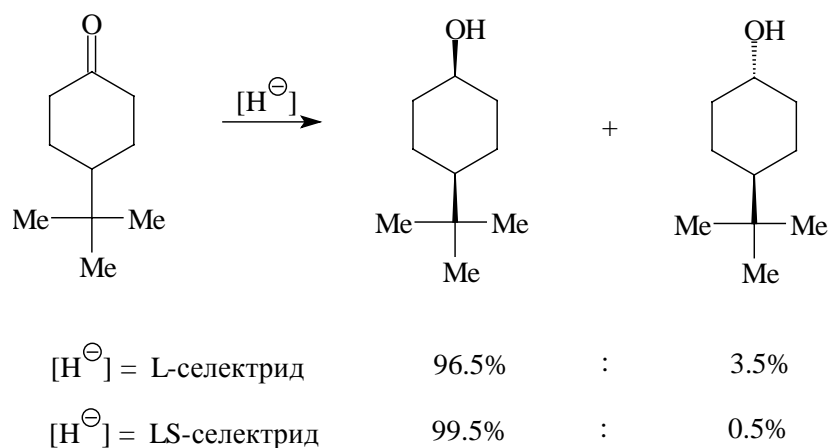




Очень высокой селективностью обладают стерически затрудненные супергидриды - селектриды.



Наибольшую (и необычную) селективность проявляет LS-селектрид.



При действии селектридов на 4-*трет*-бутилциклогексанон в основном образуется менее стабильный аксиальный спирт. Такая селективность обсуждалась на основе стерических эффектов: наличие «конформационного якоря» – *трет*-бутильной группы – фиксирует конформацию циклогексанона, в результате чего подход объемного реагента с одной из сторон шестичленного кольца оказывается затрудненным.



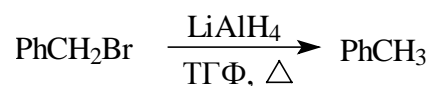
Однако другие данные не согласуются с этим объяснением: при переходе от борана к дициклогексилборану доля *цис*-продукта снижается с 18 до 14%, а при использовании дисиадилборана и 9-BBN аксиальный спирт образуется с выходом только 8%. Достаточно противоречивые результаты получаются и при использовании разных гидридов алюминия.

Данная реакция приводит к образованию смеси диастереомеров, один из которых образуется преимущественно. Поэтому говорят, что этот процесс идет *диастереоселективно*.

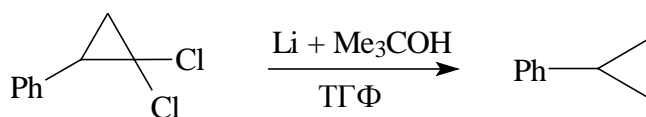
*Замещение атомов и групп атомов на водород*

## Дегалогенирование

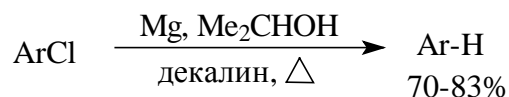
Как уже говорилось выше, эффективными дегалогенирующими агентами являются такие комплексные гидриды бора, как  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{LiBEt}_3\text{H}$ . Дегалогенирование алифатических галогенидов также можно проводить с помощью алюмогидрида лития.



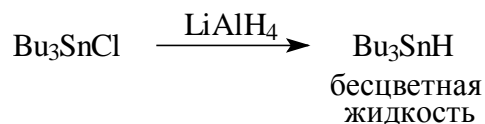
Борогидрид натрия в присутствии небольшого количества воды дегалогенирует вторичные и третичные алкилгалогениды. Аналогично можно проводить замещение на водород тозил氧игруппы. Общим методом дегалогенирования является обработка субстрата металлическим литием и *трет*-бутиловым спиртом в ТГФ. Эта восстанавливающая система замещает галоген в винильных, аллильных, ароматических галогенидах. Данным методом удастся удалить даже галоген, находящийся в голове моста бициклической системы и геминальные атомы галогена.



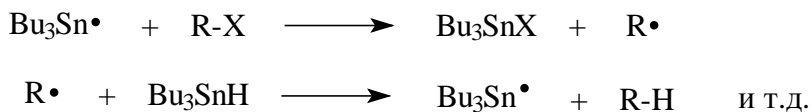
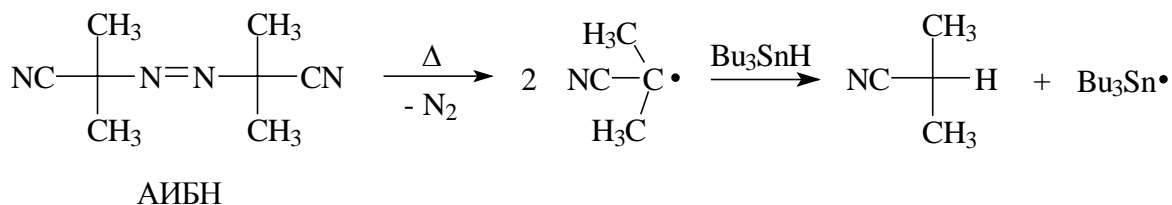
Другой способ замещения галогена на водород в арилгалогенидах заключается в кипячении субстрата с металлическим магнием и изопропиловым спиртом в декалине.



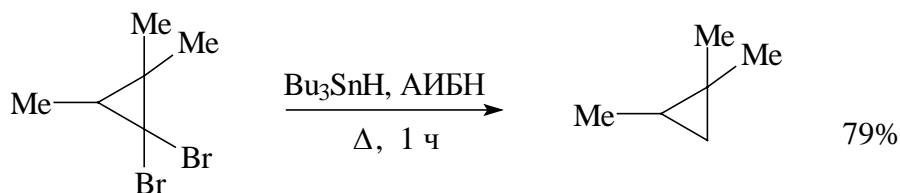
Мягким дегалогенирующим агентом является трибутилоловогидрид, получаемый следующим образом.



Реакция дегалогенирования идет при нагревании или при облучении реакционной смеси в присутствии радикального инициатора – N,N'-азобис-изобутиронитрила (АИБН).



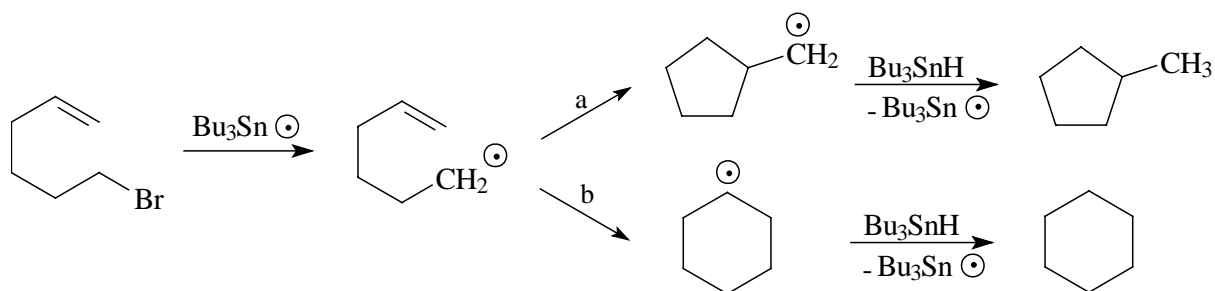
Пример:



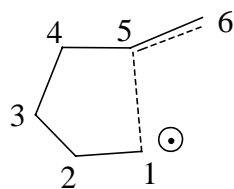
Если дегалогенируемое таким образом соединение содержит кратные связи, реакция приводит к другим продуктам (см. ниже).

## Внутримолекулярная радикальная циклизация

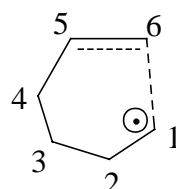
6-Бром- и 6-иодалкены при действии трибутилоловогидрида помимо дегалогенирования могут циклизироваться в результате внутримолекулярной атаки первоначально образующегося радикала на кратную связь углерод-углерод. При этом возможны два пути превращения этого радикала:



Путь (a) является основным, несмотря на то, что реакция приводит к менее стабильному первичному радикалу, в то время как путь (b) приводит к образованию вторичного радикала. Это происходит потому, что напряжение, возникающее в переходном состоянии при 1,6-замыкании цикла превалирует над другими стерическими и термодинамическими факторами, благоприятствующими образованию шестичленного цикла. Рассмотрим два переходных состояния (1,5- и 1,6-циклизация).



1,5-циклизация

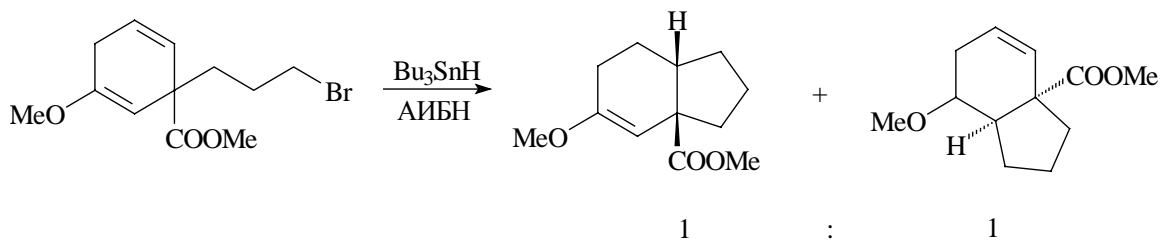


1,6-циклизация

Расчеты методом MNDO-UHF дают следующие параметры переходных состояний:

*1,5-циклизация:* C1-C5 2,20Å; C5-C6 1,388Å; угол C1C5C6 104°; *1,6-циклизация:* C1-C6 2,20 Å; C5-C6 1,392 Å; угол C1C6C5 98°. Энергия напряжения для 1,5-переходного состояния на 2,8 ккал/моль меньше энергии напряжения для 1,6-переходного состояния. В основном это связано с тем, что угол C1C5C6 для 1,5-атаки (104°) ближе к тетраэдрическому, чем угол C1C6C5 для 1,6-атаки (98°), что и делает 1,5-циклизацию основным путем реакции.

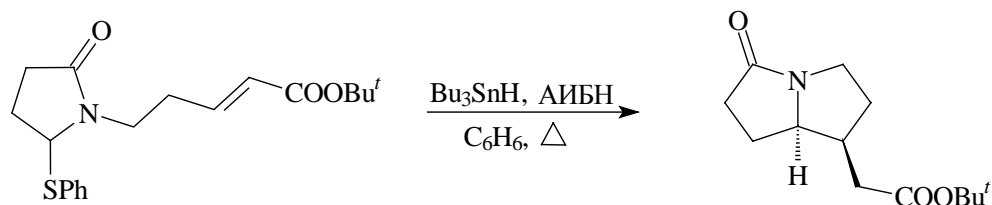
Имеются многочисленные примеры таких внутримолекулярных циклизаций, приводящих к 5-членным циклам, например:



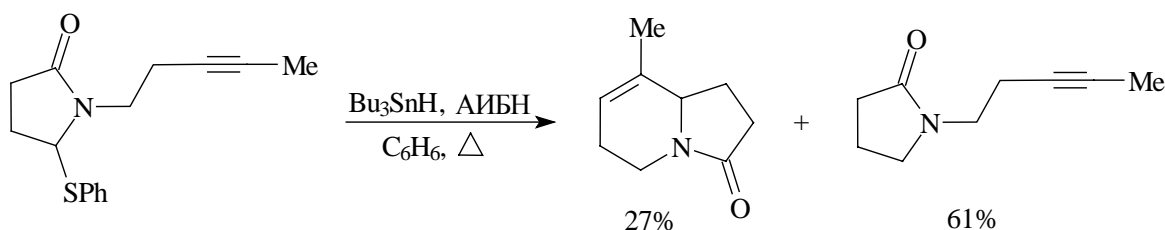
Что касается стереохимии процесса, то известно следующее. Если образуется конденсированная система из двух пятичленных или пяти- и шестичленного цикла, то основным

продуктом является *цис*-изомер (как в приведенном выше примере). При сочленении пяти- и семичленного циклов в значительных количествах получается *транс*-изомер.

В тех же условиях помимо галогенидов продукты циклизации дают производные серы и селена.



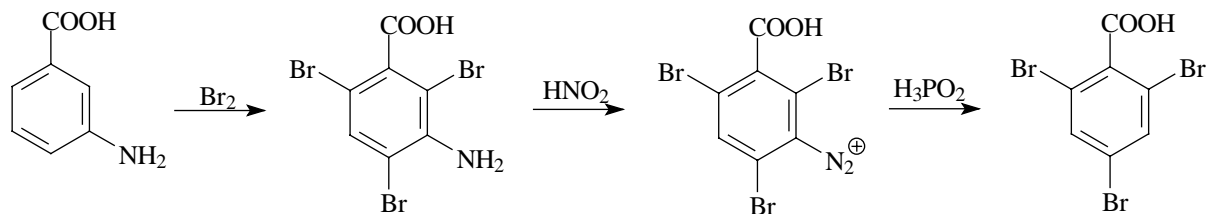
В аналогичной реакции может участвовать и тройная углерод-углеродная связь, но в этом случае с небольшим выходом образуется шестичленный цикл, например:



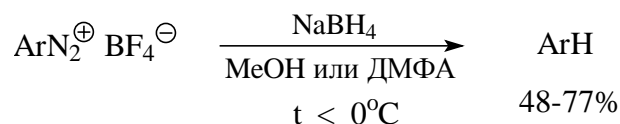
Ввиду токсичности производных олова в последние годы разработаны альтернативные методы дегалогенирования, в которых вместо трибутилоловогидрида используются различные силаны общей формулы  $R_3SiH$ .

## Дезаминирование

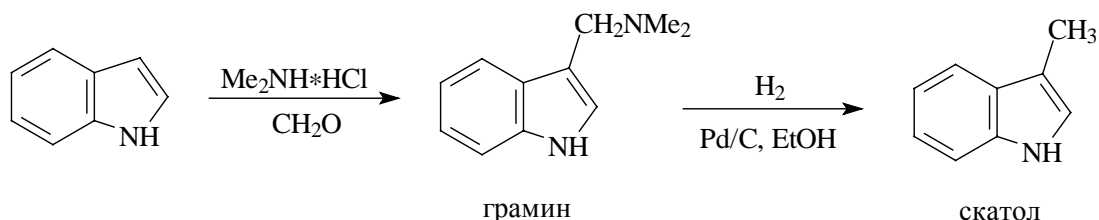
Замещение азота на водород (дезаминирование) используется в тех случаях, когда амино- или диалкиламиногруппа не должна присутствовать в конечном продукте реакции, но необходима на промежуточных стадиях. Дезаминирование ароматических первичных аминов проводят обычно через диазотирование с последующей обработкой иона диазония фосфорноватистой кислотой.



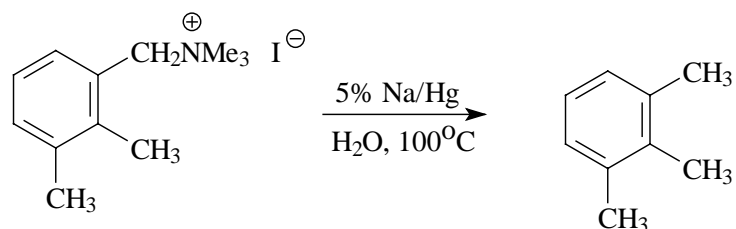
Восстановление борфторидов арилдиазония также можно проводить в неводной среде действием борогидрида натрия.



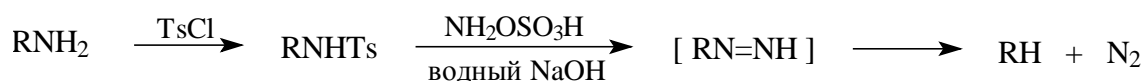
Амины бензильного типа легко подвергаются гидрогенолизу на таких катализаторах, как палладий на угле или никель Ренея.



Дезаминирование четвертичных аммониевых солей можно проводить также действием амальгамы натрия.

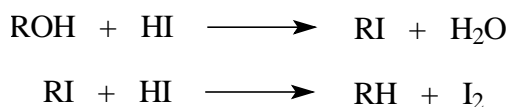


Замещение  $\text{NH}_2$ -группы на водород в алифатических аминах применяется редко. Его можно провести обработкой соответствующего тозиламина водной щелочью и О-гидроксиламинсульфоной кислотой.

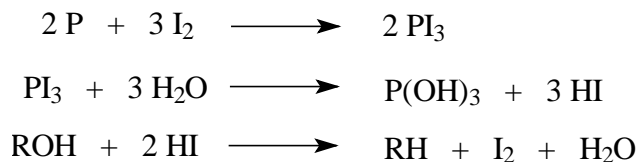


## Дезоксигенирование спиртов и фенолов

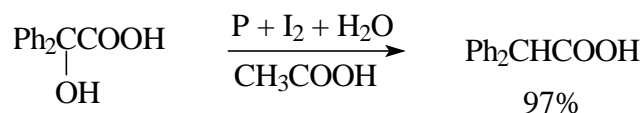
В данном разделе будут рассмотрены методы замещения водородом гидроксильной группы. Классический метод дезоксигенирования спиртов заключается в действии на спирт иодистоводородной кислоты. Собственно восстановителем в этом процессе служит иодистый водород, который взаимодействует с образующимся иодалканом, давая алкан и иод.



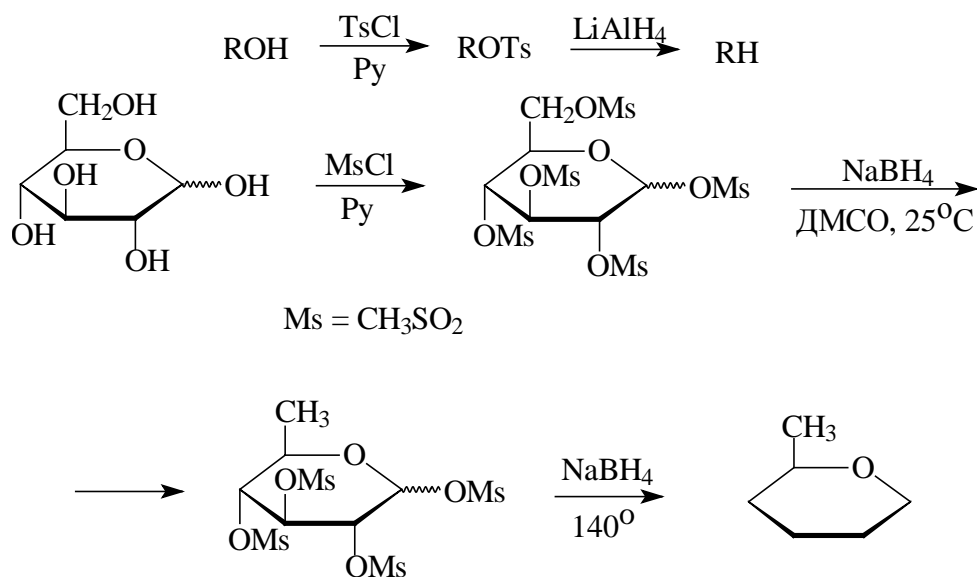
Недостатком метода является большой эквивалентный вес дорогого  $\text{HI}$ . Поэтому на практике используют смесь красного фосфора и иода. В этом случае иода берут немного, поскольку он регенерируется в процессе реакции, так что расходуется дешевый фосфор, а не иод.



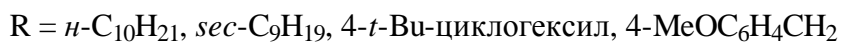
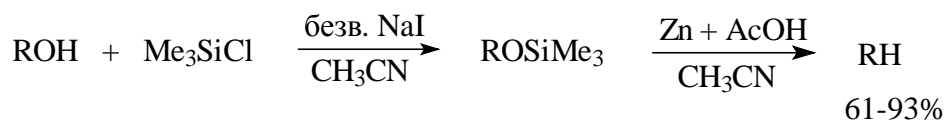
Таким способом можно восстанавливать спирты, содержащие другие функциональные группы, например, гидроксикислоты



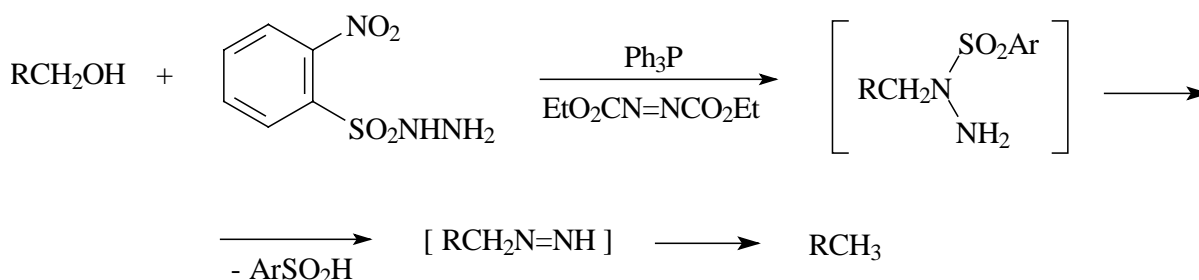
Другой удобный способ дезоксигенирования спиртов заключается в предварительном превращении гидроксильной группы в хорошую уходящую группу (например, тозилксигруппу) с последующей обработкой полученного тозилата алюмогидридом лития. В химии углеводов в этих целях используют также мезилаты (эфиры метансульфоновой кислоты).



В 1981 году был разработан удобный препаративный метод дезоксигенирования спиртов через триметилсилиловые эфиры без выделения их в процессе восстановления.



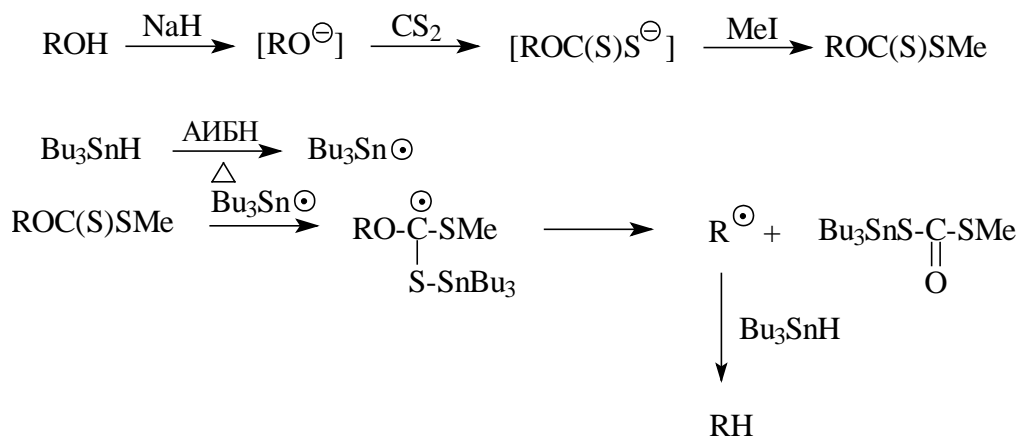
Селективное дезоксигенирование первичных спиртов в присутствии вторичных и третичных гидроксигрупп можно провести, обрабатывая спирты *o*-нитробензолсульфонилгидразином в условиях реакции Мицунобу.



Вторичные спирты реагируют существенно медленнее первичных, а третичные вообще не вступают в эту реакцию. Напротив, третичные, а также бензиловые и аллиловые спирты эффективно дезоксигенируются при обработке силанами в присутствии кислот Льюиса.

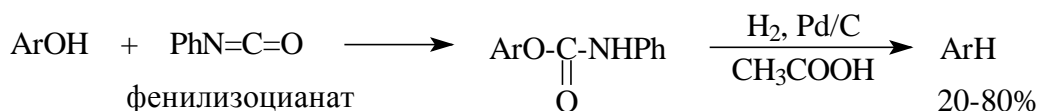


Наиболее общим методом дезоксигенирования спиртов является, по-видимому, реакция Бартона, по которой спирты превращают в ксантогенаты  $\text{ROC(S)SR}'$  или *O*-эфиры тионовых кислот  $\text{ROC(S)R}'$ , после чего их обрабатывают трибутиловогогидридом и АИБН. В эту реакцию вступают спирты всех типов, однако образующийся в ходе реакции радикал *R* может подвергаться различным перегруппировкам.



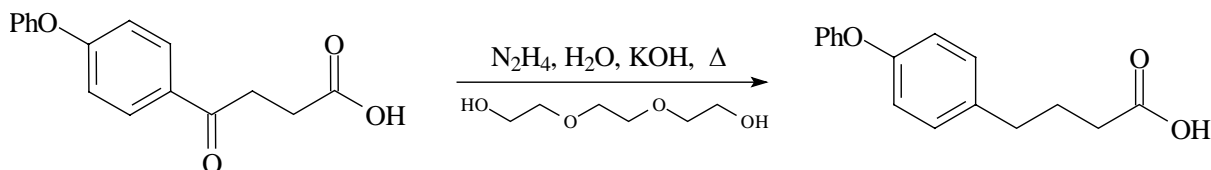


В отличие от дезоксигенирования спиртов, аналогичное превращение фенолов имеет скорее принципиальное, чем практическое значение. В качестве примера можно привести реакцию дезоксигенирования фенолов через соответствующие карбаматы.

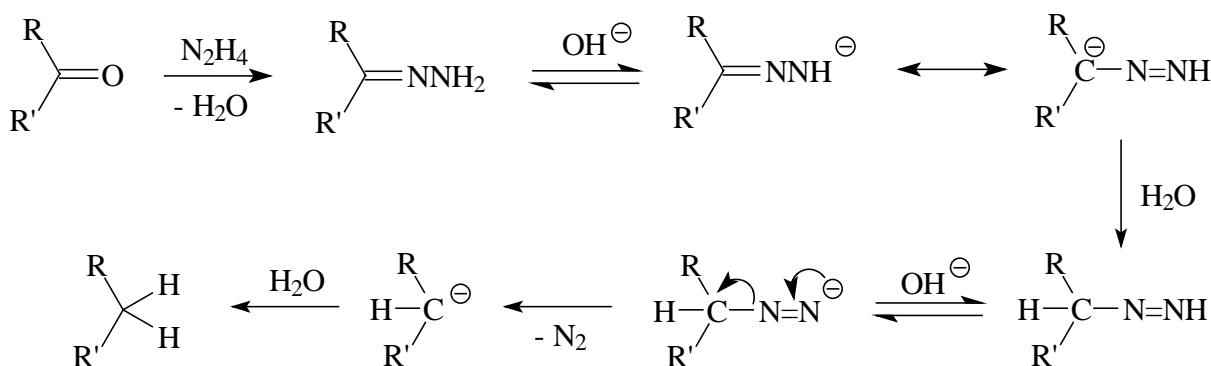


### Дезоксигенирование альдегидов и кетонов

Известны три классических метода дезоксигенирования карбонильных соединений: реакции Кижнера-Вольфа, Клемменсена и Мозинго. По методу Кижнера-Вольфа вначале получают гидразон альдегида или кетона, а затем нагревают его со щелочью в высококипящем растворителе. В современной модификации Хуанг-Минлона гидразон не выделяют в индивидуальном состоянии.

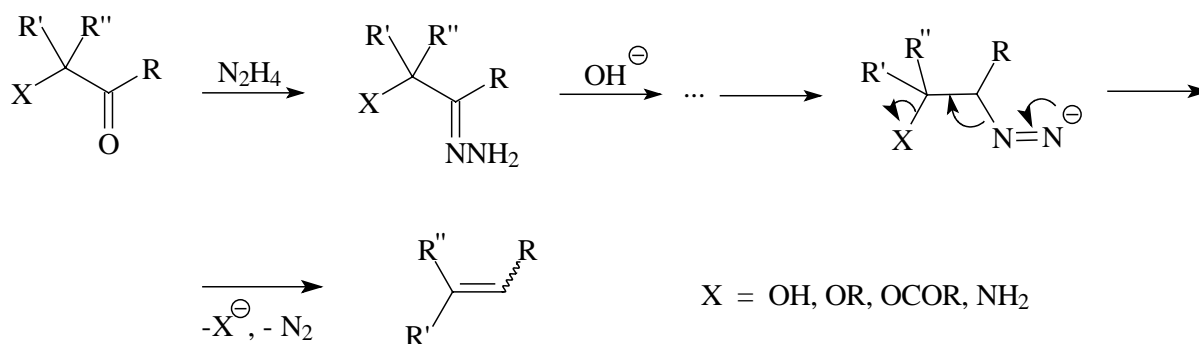


Реакцию проводят следующим образом: смешивают реагенты, кипятят смесь с обратным холодильником в течение 1,5 ч, после чего отгоняют воду и избыток гидразина. Затем повышают температуру до 195-200°C, выдерживают смесь при этой температуре в течение 4 ч и после охлаждения разлагают смесь водой. При этом происходят следующие превращения:

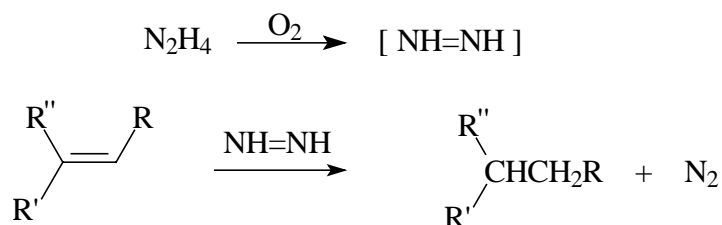


Метод применим как к кетонам, так и к альдегидам. Однако в случае альдегидов выходы продуктов дезоксигенирования не всегда оказываются удовлетворительными.

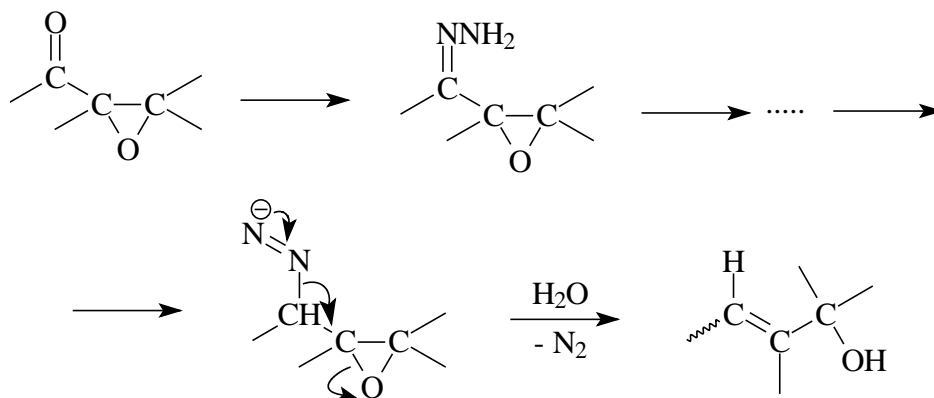
Метод Кижнера-Вольфа имеет ряд ограничений. Так, в процессе реакции происходит элиминирование заместителей, находящихся в α-положении к карбонильной группе.



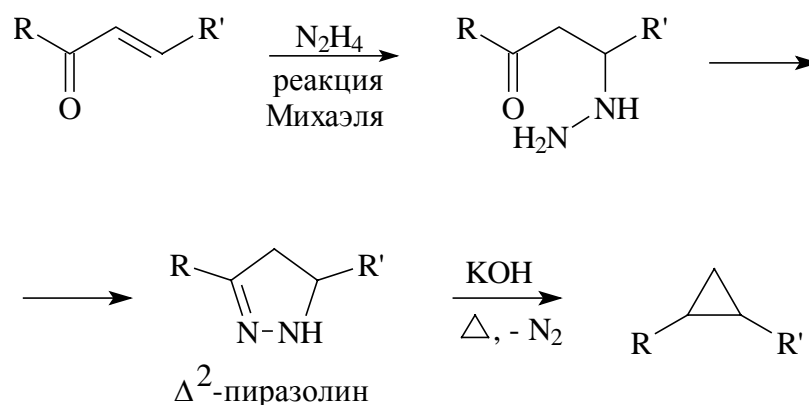
При этом возможно дальнейшее восстановление образовавшегося алкена диимидом, образующимся при окислении гидразина.



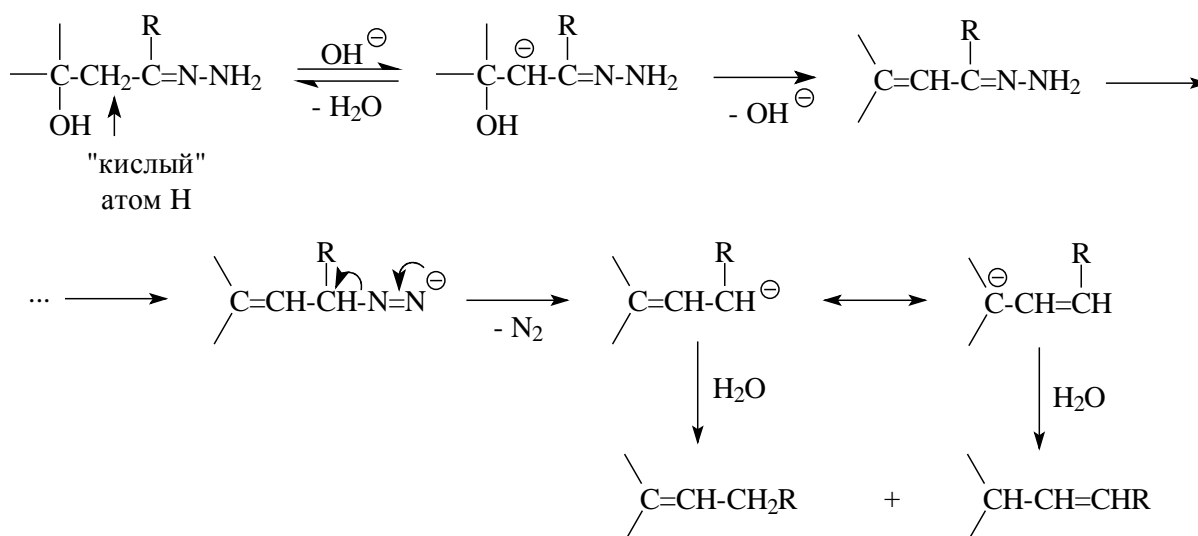
Аналогичное элиминирование происходит в случае  $\alpha,\beta$ -эпоксикетонов.



$\alpha,\beta$ -Непредельные карбонильные соединения в этих условиях образуют пиразолины, которые при нагревании теряют азот, давая производные циклопропана (реакция Кижнера).

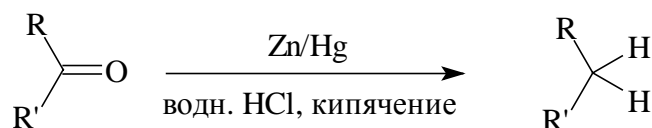


В условиях реакции Кижнера-Вольфа β-гидроксикетоны образуют смесь алкенов.



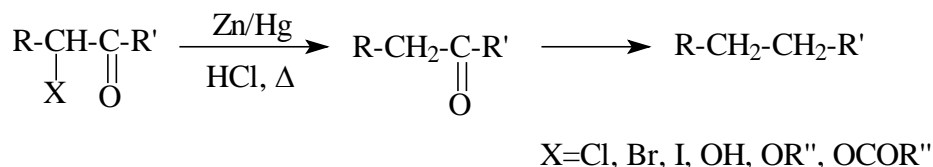
Если карбонильная группа экранирована очень объемными заместителями, восстановление по Кижнеру-Вольфу не происходит.

Другим методом дезоксигенирования альдегидов и кетонов является восстановление по Клемменсену. По этому методу карбонильное соединение обрабатывают амальгамированным цинком в кислой среде (обычно используют 20-36%-ную соляную кислоту).

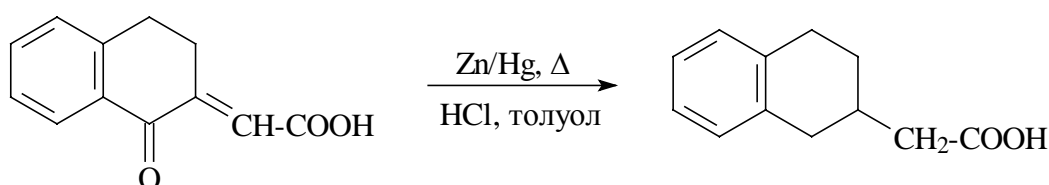


Цинковую пыль предварительно амальгируют, обрабатывая ее вначале разбавленной соляной кислотой для очистки поверхности, а затем раствором хлорида ртути,  $\text{HgCl}_2$ . Наилучшие результаты получают при проведении реакции в двухфазной системе «соляная кислота – толуол»

(модификация Мартина). Многие  $\alpha$ -замещенные кетоны в условиях реакции Клемменсена претерпевают восстановительное отщепление заместителя.



В случае  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений в условиях реакции Клемменсена происходит одновременное восстановление связи  $\text{C}=\text{C}$ .

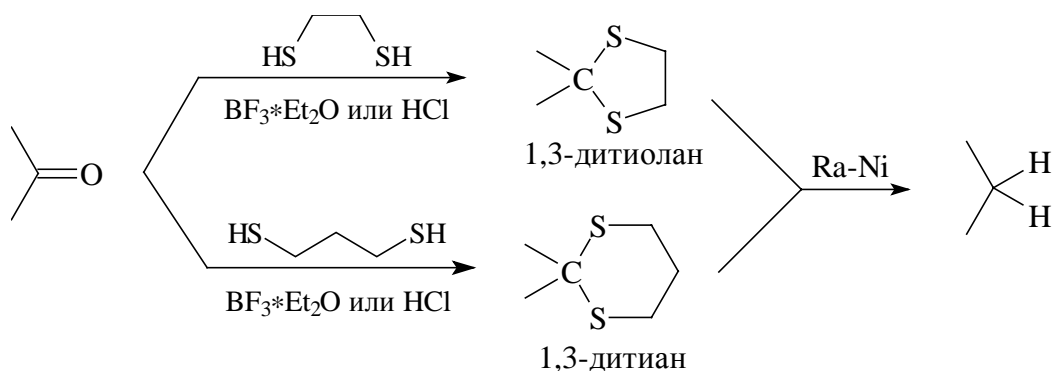


В этих условиях  $\beta$ -дикетоны подвергаются скелетным перегруппировкам. Восстановление  $\gamma$ - и  $\delta$ -дикетонов дает ненадежные результаты.

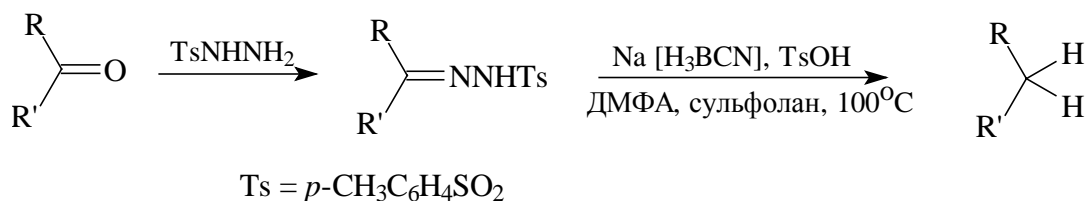
Несмотря на многочисленные исследования, механизм реакции Клемменсена по-прежнему твердо не установлен. Известно лишь, что реакция протекает через образование гидроксильных радикалов (побочными продуктами в реакции Клемменсена нередко являются соответствующие пинаконы, димеры этих радикалов) и что карбонильный кислород отщепляется в виде воды от частично восстановленного интермедиата, связанного с цинком.

Таким образом, рассмотренные два метода превращения карбонильной группы в метиленовую взаимно дополняют друг друга: соединения, чувствительные к кислотам, можно восстанавливать методом Кижнера-Вольфа, а чувствительные к щелочам – методом Клемменсена.

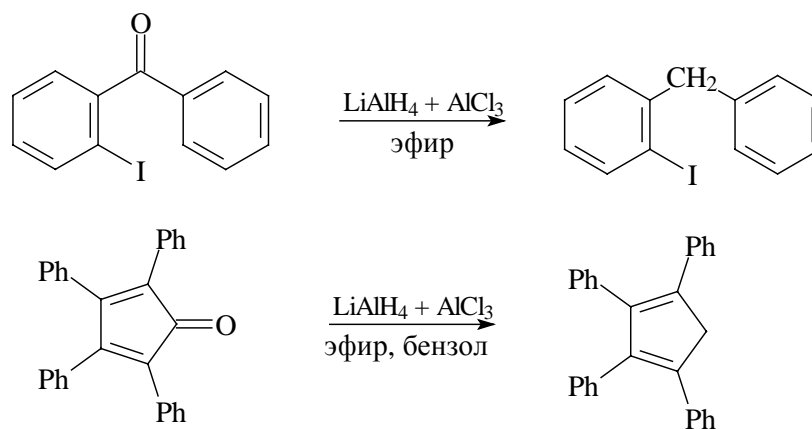
Третий способ дезоксигенирования карбонильных соединений заключается в предварительном превращении исходного соединения в тиацеталь (чаще всего в 1,3-дителиан или 1,3-дителиан) и последующем восстановлении его никелем Ренея (метод Мозинго). Никель Ренея предварительно дезактивируют кипячением с ацетоном во избежание восстановления других групп ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{NO}_2$ ). Недостатком этого метода является необходимость использования большого избытка никеля Ренея (7-10 частей никеля Ренея на 1 часть тиацетала).



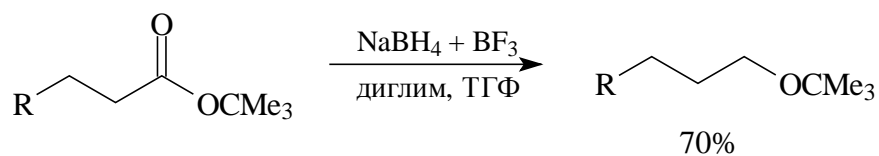
Другие методы дезоксигенирования карбонильных соединений имеют ограниченное применение. Так, в случае чисто алифатических соединений можно проводить дезоксигенирование через тозилгидразоны, восстанавливая последние цианоборогидридом натрия.



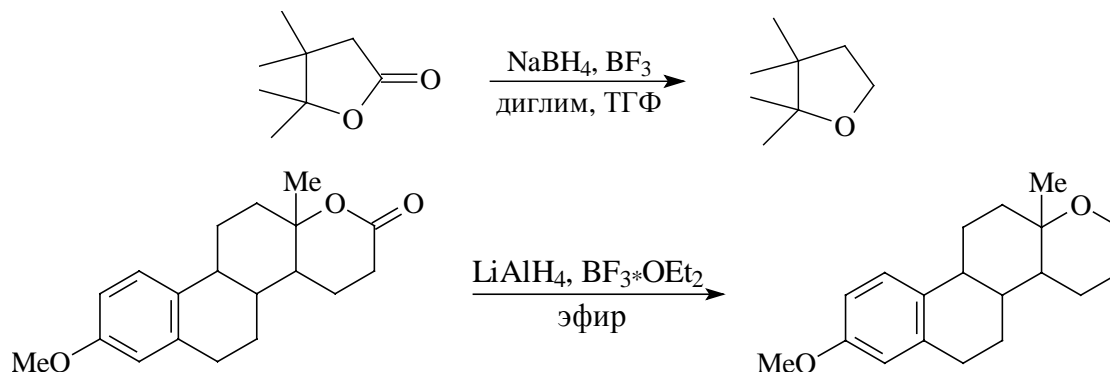
Ароматические и жирно-ароматические кетоны не удается восстановить таким образом. В ряде случаев хорошие результаты дает применение алюмогидрида лития в присутствии хлорида алюминия, например:



Использование комбинации  $\text{NaBH}_4\text{-BF}_3$  или  $\text{LiAlH}_4\text{-BF}_3$  дает возможность дезоксигенировать сложные эфиры, превращая их в простые эфиры. Так, *трет*-бутиловые эфиры карбоновых кислот успешно дезоксигенируются борогидридом натрия в присутствии трифторида бора.

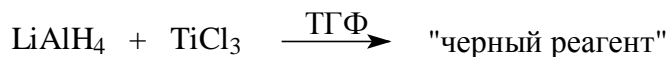


Аналогично дезоксигенируются и лактоны.

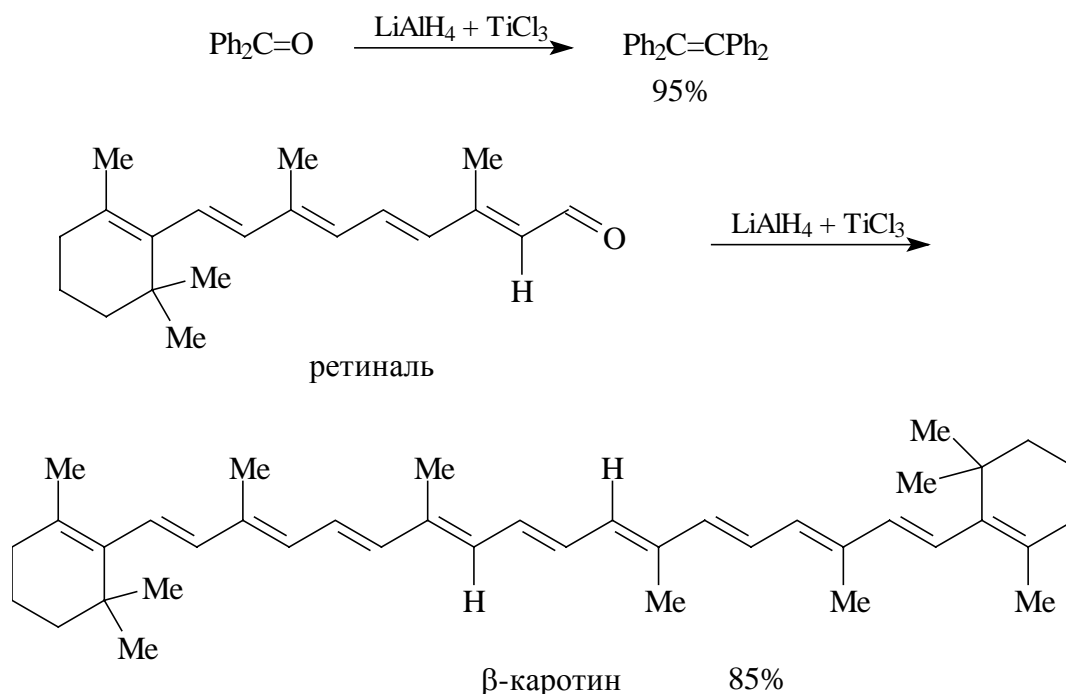


### Восстановительное сочетание по Мак-Мурри

Специфическим методом дезоксигенирования карбонильных соединений является образование алкенов при действии на альдегиды и кетоны соединениями титана в низших степенях окисления. Эти соединения образуются при восстановлении солей титана (III) алюмогидридом лития.

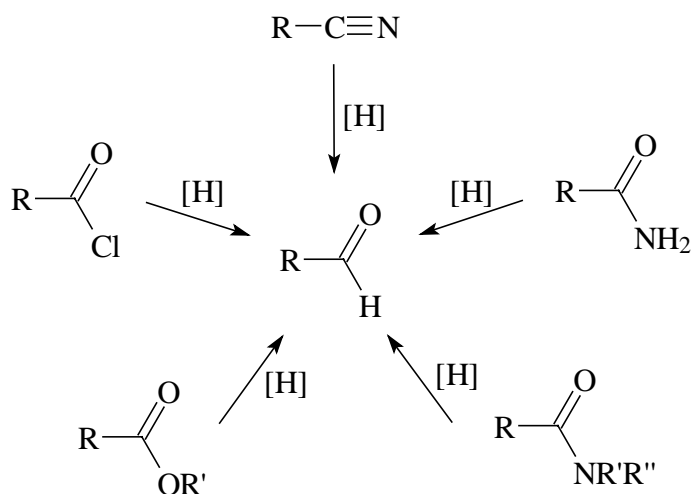


Строение этого «черного реагента» точно неизвестно, но при действии на альдегиды и кетоны он вызывает их сдваивание.



### Получение альдегидов восстановлением производных карбоновых кислот

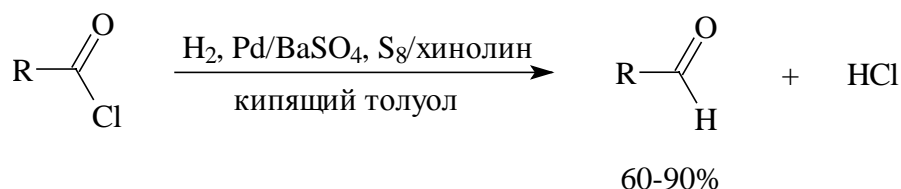
Альдегиды и кетоны очень важны в органическом синтезе, поскольку они способны вступать в многочисленные реакции, в том числе в реакции, приводящие к усложнению углеродного скелета. В то же время карбоновые кислоты гораздо более доступны, чем соответствующие альдегиды. Поэтому на методах получения альдегидов из производных карбоновых кислот следует остановиться отдельно. Речь идет о методах восстановления производных кислот, схематически изображенных ниже.



В зависимости от исходного соединения используются различные методы восстановления, начиная с каталитического гидрирования и заканчивая применением различных гидридов алюминия.

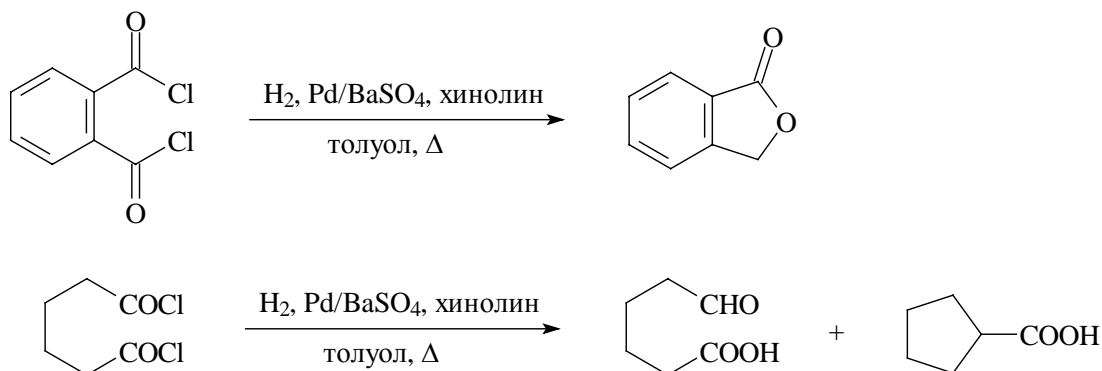
## Синтез альдегидов из хлорангидридов кислот

Классическим методом превращения хлорангидридов в альдегиды является восстановление по Розенмунду. Эта реакция представляет собой гидрирование на «отравленном» катализаторе. В качестве такового используют палладий на сульфате бария в присутствии серы и хинолина. Эти добавки снижают каталитическую активность палладия и предотвращают тем самым дальнейшее восстановление альдегида. Реакцию обычно проводят при атмосферном давлении, пропуская водород через перемешиваемый кипящий раствор хлорангидрида в толуоле или ксилоле, содержащем суспендированный катализатор.

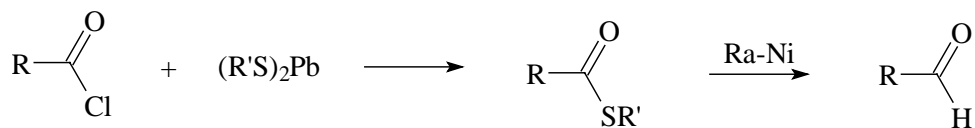


Выделяющийся хлороводород поглощают и оттитровывают. Реакцию прекращают, как только выделится рассчитанное количество хлороводорода. Метод применим к хлорангидридам как алифатических, так и ароматических карбоновых кислот. В настоящее время в качестве «регулятора» каталитической активности применяют тетраметилтиомочевину  $\text{Me}_2\text{NC}(\text{S})\text{NMe}_2$  (около 2 мг/г катализатора).

В условиях реакции Розенмунда из хлорангидридов дикарбоновых кислот альдегиды не образуются, а получаются другие соединения, например:

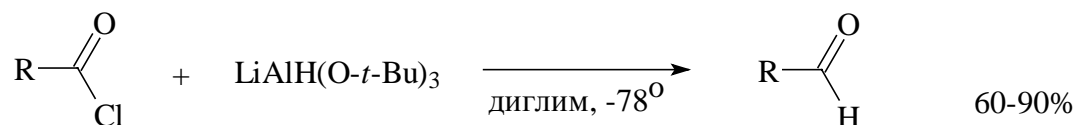


Косвенный метод восстановления хлорангидридов кислот включает получение сложных эфиров тиолов с последующим обессериванием их никелем Ренея.

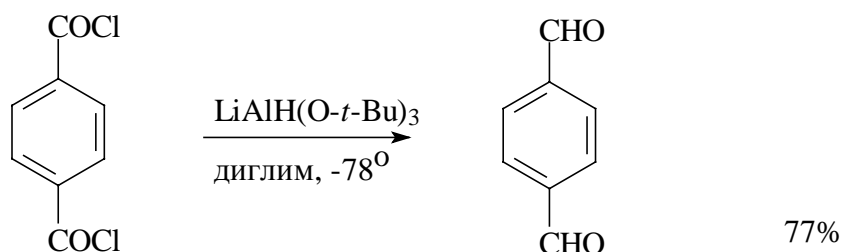




В настоящее время широкое распространение для превращения хлорангидридов в альдегиды получил метод Г.Брауна, в котором в качестве восстановителя используется алкоксигидрид алюминия,  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$  (LTBA). Этот мягкий восстановитель готовят непосредственно перед реакцией, восстановление проводят при низкой температуре.

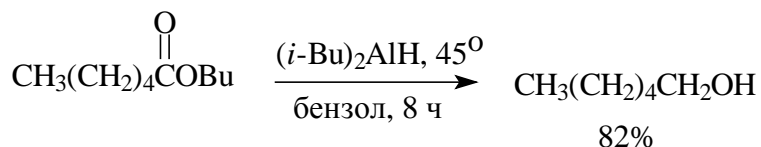


Реакция применима к хлорангидридам алифатических, ароматических и гетероциклических кислот. Такие группы, как  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOEt}$  при этом не затрагиваются. В качестве примера приведем получение терефталевого диальдегида.

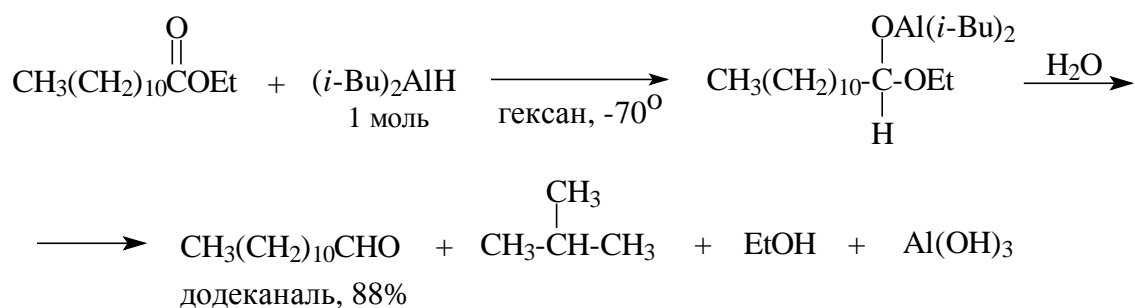


#### Синтез альдегидов из сложных эфиров

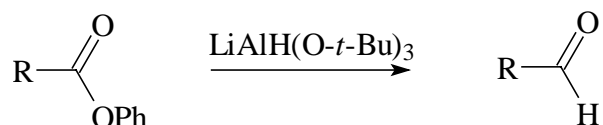
Для восстановления сложных эфиров до альдегидов применяются различные гидриды алюминия при тщательно регулируемых условиях проведения реакции. Например, ДИБАЛ-Н, взятый в достаточном количестве, восстанавливает при нагревании карбоновые кислоты и их эфиры до спиртов, а нитрилы – до аминов.



Если же взять строго 1 эквивалент ДИБАЛ-Н и вести реакцию со сложным эфиром при низкой температуре, то с хорошим выходом получится альдегид.

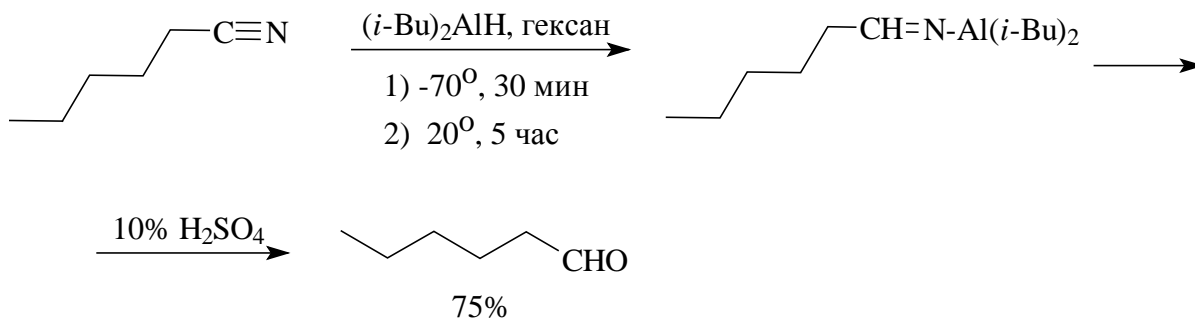


Фениловые эфиры карбоновых кислот можно восстановить до альдегидов таким мягким восстановителем, как трис(*трет*-бутокс)алюмогидрид лития.

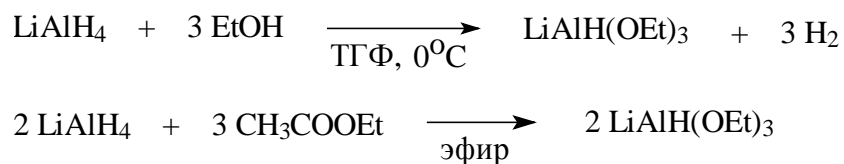


### Получение альдегидов из нитрилов

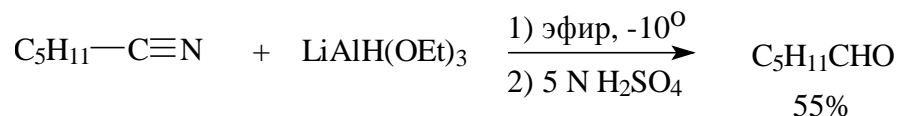
Для этого превращения можно использовать как ДИБАЛ-Н, так и триалкоксиалюмогидриды. Восстановление с помощью ДИБАЛ-Н проводят при низкой температуре. Последующий гидролиз образующегося имина дает желаемый альдегид.



Другим восстановителем, используемым для получения альдегидов из нитрилов, является триэтоксисалюмогидрид лития  $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$ . Этот реагент неустойчив, поэтому его получают непосредственно перед использованием одним из двух методов:

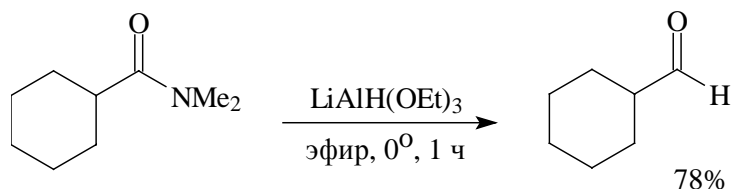


Триэтоксисалюмогидрид лития – сильный восстановитель, но он достаточно селективен: восстанавливает алифатические и ароматические нитрилы до альдегидов.

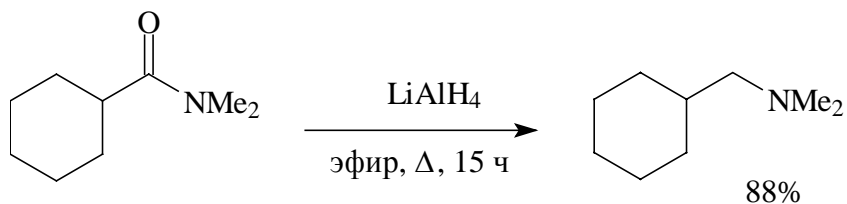


### *Синтез альдегидов из амидов*

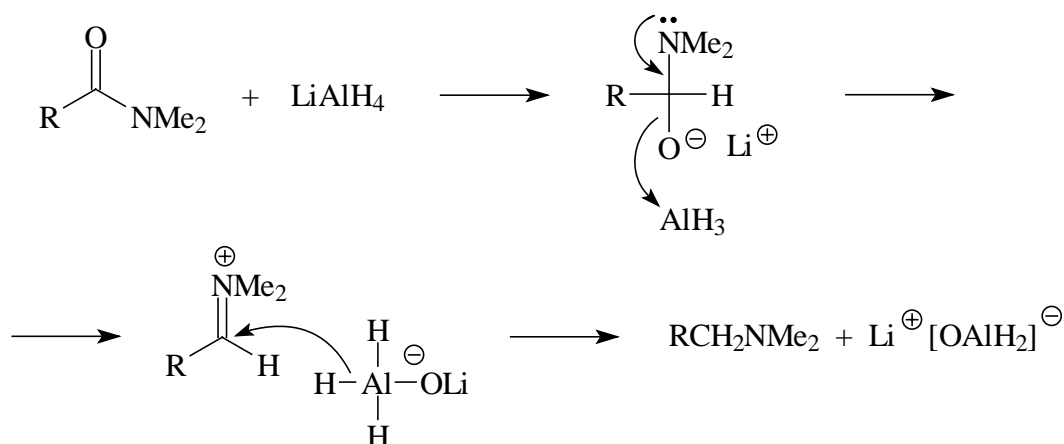
При восстановлении N,N-диалкиламидов наилучшие результаты получаются при использовании триэтоксисилимогидрида лития.



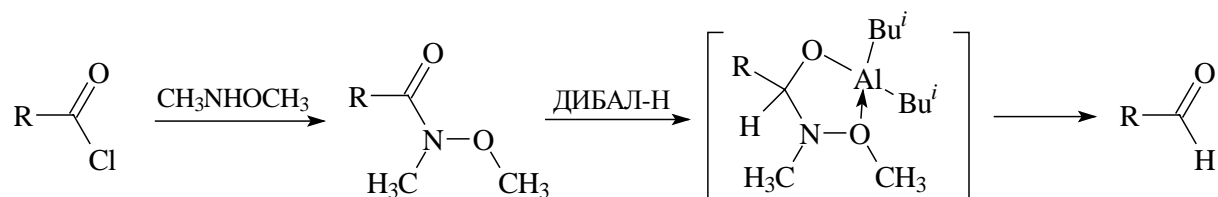
При действии на тот же амид  $\text{LiAlH}_4$  образуется триалкиламин.



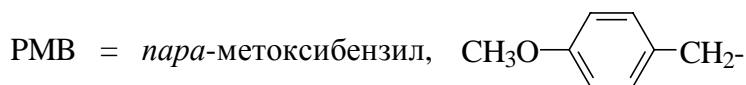
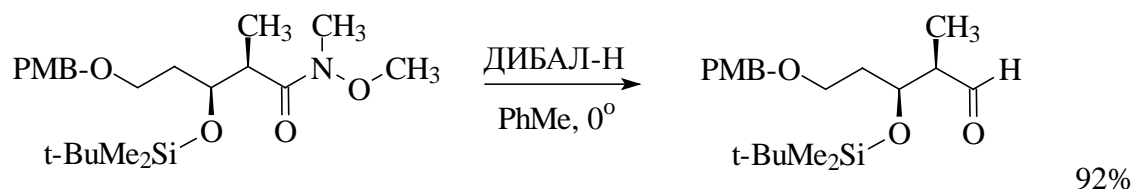
Образование третичного амина происходит по следующему механизму:



В поисках замещенных амидов, дающих при восстановлении высокие выходы альдегидов, Вайнреб нашел, что наиболее эффективно и селективно восстановление протекает при использовании N-метил-N-метоксиамидов, получивших впоследствии название «амиды Вайнреба».



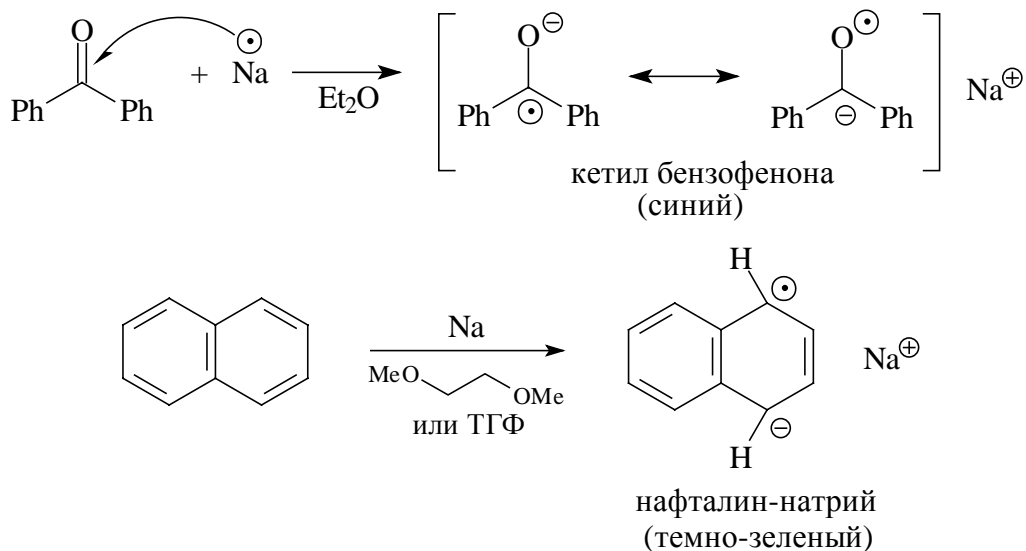
Например:



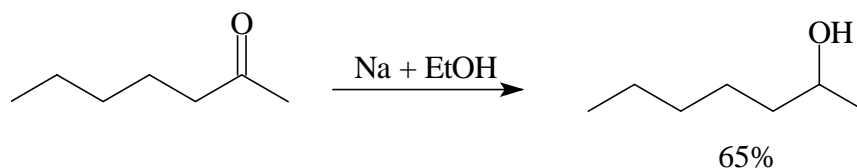
### Восстановление растворяющимися металлами

Механизм восстановления растворяющимися металлами заключается в переносе электрона от металла на органический субстрат. Многие металлы способны передавать свои электроны органическим соединениям, восстанавливая их. Сами металлы при этом окисляются. В этом разделе будут рассмотрены наиболее употребительные в синтезе методы восстановления металлами.

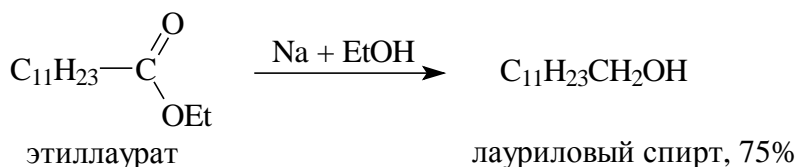
С помощью щелочных металлов, легко теряющих электрон в апротонной среде, можно генерировать органические анион-радикалы, например:



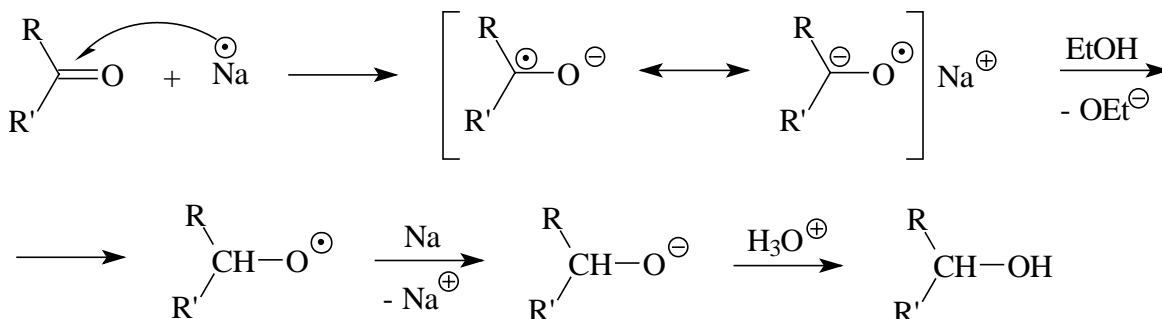
Подобные анион-радикалы устойчивы в инертной атмосфере (азот или аргон) в отсутствие источников протонов. Если же восстановление проводится в присутствии воды, спирта, аммиака, первичного или вторичного амина, промежуточно образующиеся анионные частицы захватывают протон, превращаясь в стабильные продукты. К такому восстановлению склонны соединения, содержащие поляризованную кратную связь ( $C=O$ ,  $C=N$  и др.). Так, до введения в синтетическую практику металл-гидридных восстановителей кетоны превращали в соответствующие спирты действием натрия в этаноле.



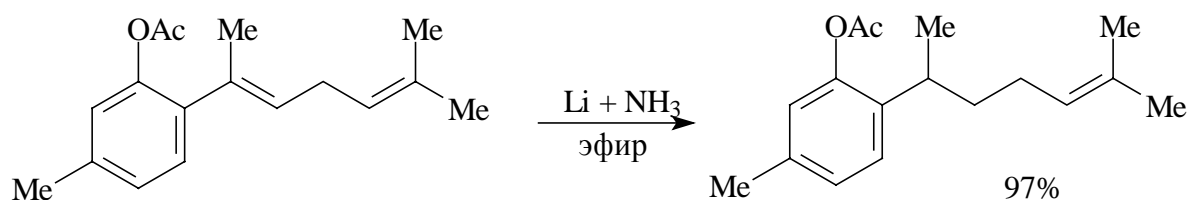
Аналогичное восстановление сложных эфиров называется реакцией Буво-Блана.



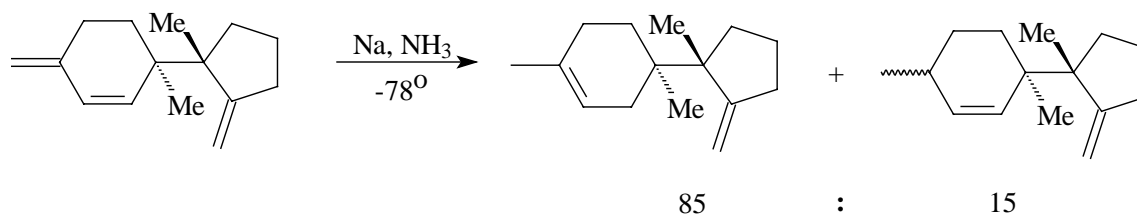
Подобные реакции включают в себя два последовательных переноса электрона и два переноса протона:



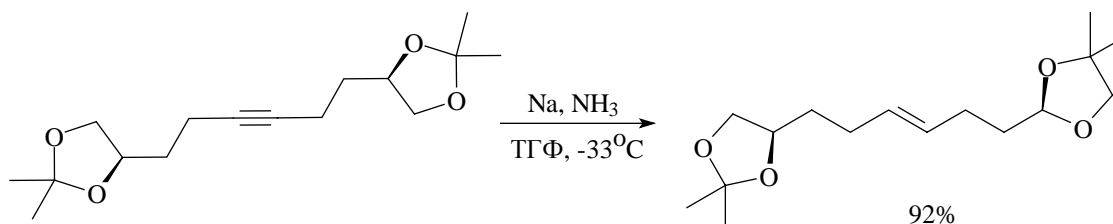
Алкены с изолированной  $C=C$  связью, как правило, не восстанавливаются в таких условиях. Если же двойная связь сопряжена с другой двойной связью или с ароматическим кольцом, такая  $C=C$  связь легко восстанавливается щелочным металлом в присутствии аммиака как источника протонов. Это обусловлено тем, что НСМО сопряженного диена лежит ниже, чем НСМО алкена, и перенос электрона от натрия становится возможным.



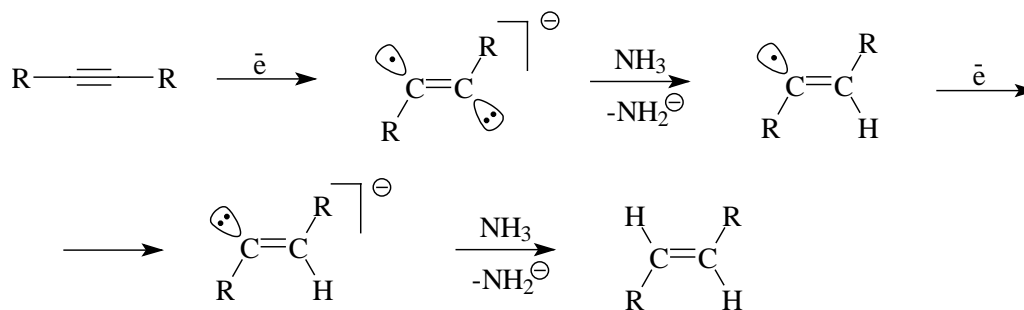
Сопреженные диены при таком восстановлении дают преимущественно продукты 1,4-присоединения.



В аналогичных условиях восстановление алкинов приводит к образованию *транс*-алкенов. Это весьма важный метод, поскольку с его помощью создаются определенные стереохимические соотношения частей молекулы.

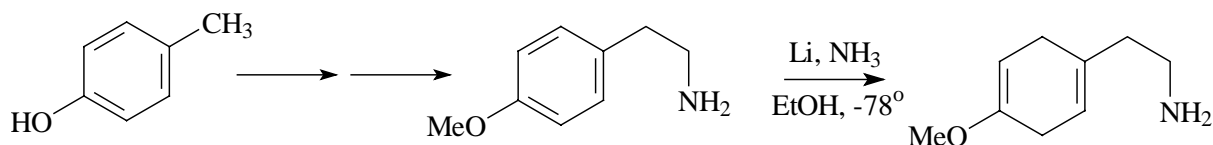


В этой реакции первой стадией является перенос электрона от натрия с образованием анион-радикала алкина. В результате отталкивания электронов, находящихся на дважды занятой и однократно занятой орбиталях, эти орбитали стремятся расположиться как можно дальше друг от друга, что и является причиной образования именно *транс*-алкена.



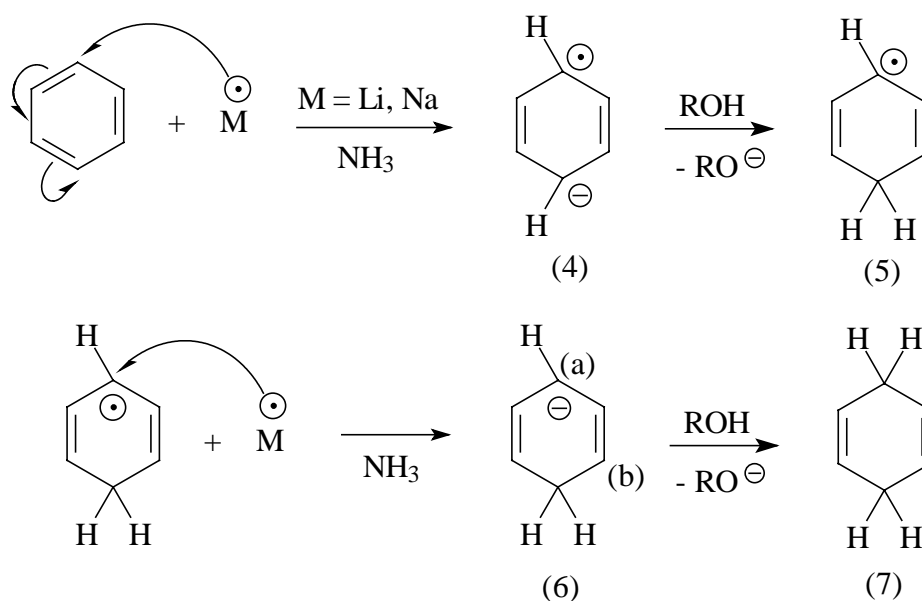
### Восстановление по Берчу

Частичное восстановление ароматического кольца щелочным металлом является важным синтетическим методом. Ценность этого метода особенно высока вследствие того, что введение необходимых заместителей в ароматический цикл позволяет получать затем неароматические структуры самого разного строения.

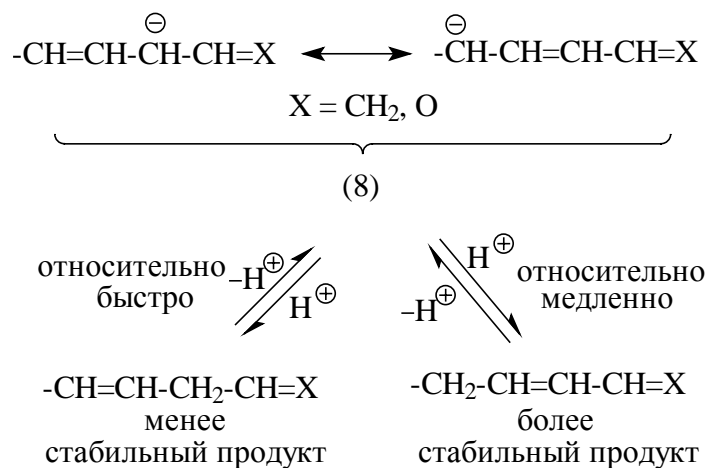


Первоначально эту реакцию проводили, прибавляя металлический натрий к реакционной смеси, состоящей из восстанавливаемого соединения, жидкого аммиака и абсолютного спирта. Позже было найдено, что выходы диеновых продуктов улучшаются при замене натрия на литий. При использовании лития восстановление осуществляется даже в тех случаях, когда натрий не эффективен. В этом методе спирт добавляют в конце реакции. Для повышения растворимости исходного вещества в реакционную смесь часто добавляют эфир, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан.

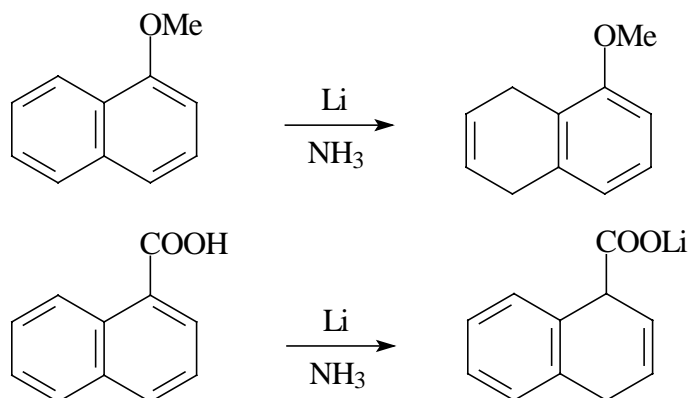
Механизм реакции включает перенос электрона от металла к ароматическому соединению с образованием анион-радикала (4) в низкой концентрации. Протонирование этого анион-радикала спиртом приводит к радикалу (5), который затем присоединяет еще один электрон, давая анион (6). Протонирование последнего спиртом приводит к циклогексадиену (7).



Следует обратить внимание на то, что анион (6) имеет мезомерную природу и в принципе может протонироваться как по положению (а), так и по положению (b). Реакция Берча не является равновесной, это кинетически контролируемый процесс. Анион (6) быстро протонируется по положению (а), давая термодинамически менее стабильный несопряженный диен (7). Вообще, для сопряженных анионов типа (8) типичным является большая скорость протонирования по центральному положению, что приводит к несопряженному диену.



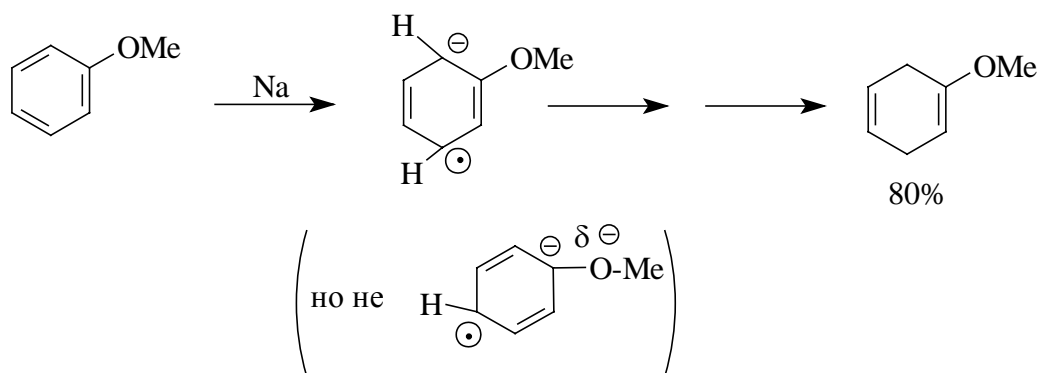
Реакционная способность субстратов определяется в основном электронными свойствами заместителей. Реакция Берча замедляется при наличии в молекуле субстрата электронодонорных заместителей ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{OR}$ ), поскольку эти заместители затрудняют протекание первой, медленной стадии реакции – передачу электрона от щелочного металла к молекуле ароматического соединения. Наиболее ярко этот эффект проявляется при восстановлении монозамещенных нафталинов: если заместитель проявляет электронодонорные свойства, образуется 5,8-дигидронафталин, а при восстановлении по Берчу нафталина с электроноакцепторным заместителем продуктом реакции является 1,4-дигидронафталин.



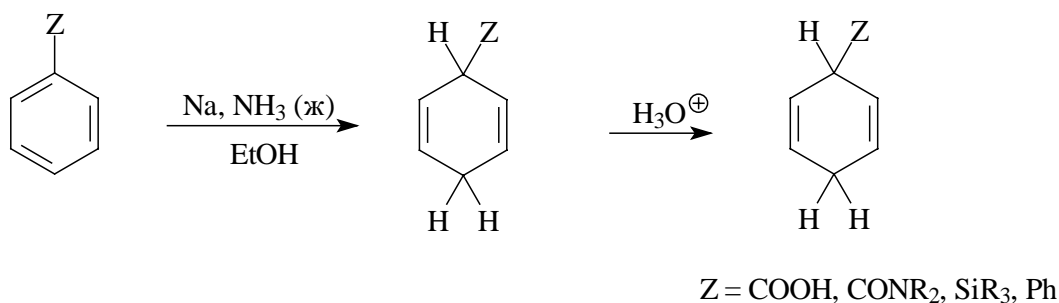


Определенное влияние оказывают также стерические эффекты: объемные заместители замедляют реакцию, поскольку они ухудшают сольватацию образующегося аниона.

Региохимия восстановления по Берчу также зависит от свойств заместителя. Субстраты, содержащие электронодонорный заместитель, образуют 1-замещенный 1,4-циклогексадиен, поскольку в этом случае образуется такой анион-радикал, в котором отрицательный заряд удален от заместителя, что уменьшает межэлектронное отталкивание.



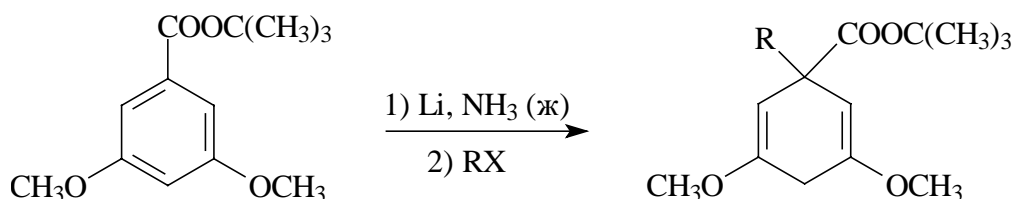
Напротив, восстановление субстратов с электроноакцепторными заместителями приводит к образованию 3-замещенного 1,4-циклогексадиена.



Такое направление реакции объясняют промежуточным образованием анион-радикала, в котором отрицательный заряд располагается как можно ближе к электроноакцепторной группе. В то же время нужно отметить, что большинство акцепторных групп в условиях реакции Берча восстанавливаются сами, причем обычно в первую очередь. Поэтому львиная доля примеров восстановления по Берчу ароматических производных, содержащих электроноакцепторные группы, связано с использованием ароматических кислот или их амидов. При этом последние восстанавливаются в ароматические альдегиды, если в качестве источника протона применять не спирт, а ацетат аммония.

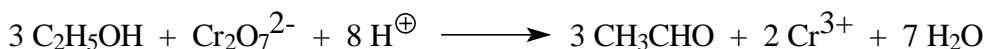
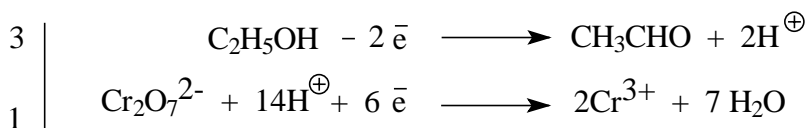
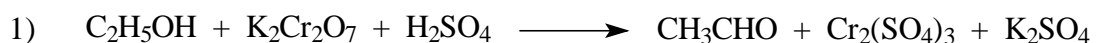
Восстановление сложных эфиров обычно протекает по карбонильной группе, хотя иногда они все же образуют продукты восстановления по Берчу, причем основным продуктом обычно является не диен, а соответствующий циклогексен.

Большая часть примеров восстановления по Берчу сложных эфиров ароматических кислот связана с использованием трет-бутиловых или других стерически затрудненных эфиров и проведением реакции в отсутствие эффективных источников протона. Эта реакция особенно часто используется для получения 1,1-дизамещенных-2,5-циклогексадиенов в результате гашения образующегося аниона тем или иным электрофилом:

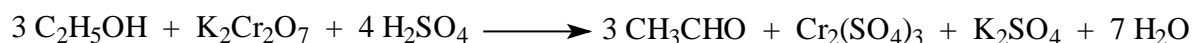


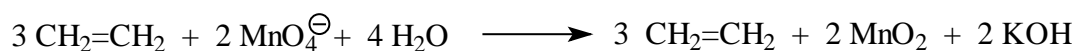
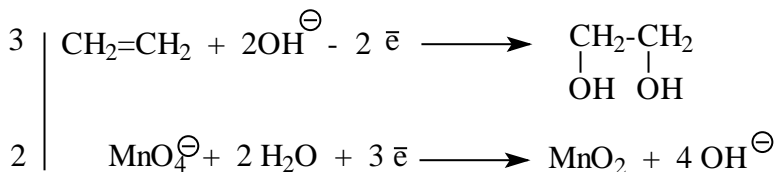
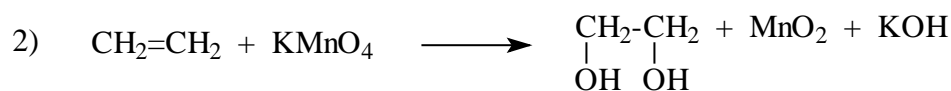
### *Методы окисления органических соединений*

В органической химии под окислением подразумеваются процессы, приводящие к обогащению молекулы кислородом, либо к обеднению водородом. Естественно, эти процессы сопровождаются переносом электронов от органического субстрата к окислителю. Уравнения окислительно-восстановительных реакций можно составлять, используя метод электронно-ионного баланса так же, как это делается при составлении окислительно-восстановительных уравнений в неорганической химии. Приведем несколько примеров.

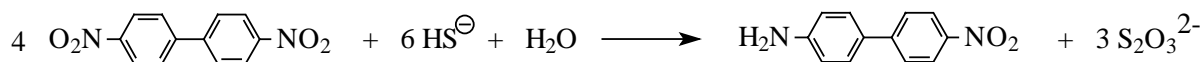
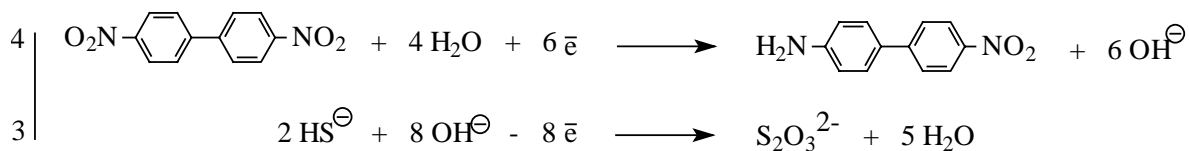
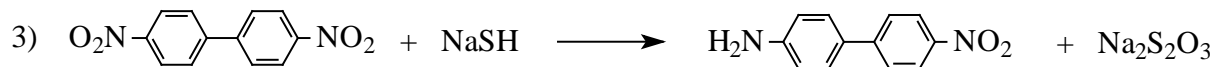
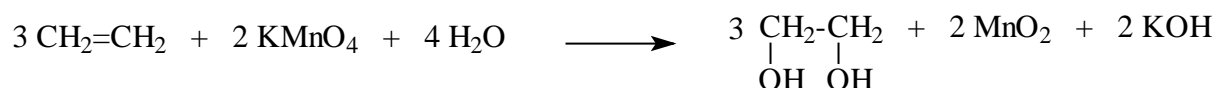


Окончательное уравнение при этом принимает вид:

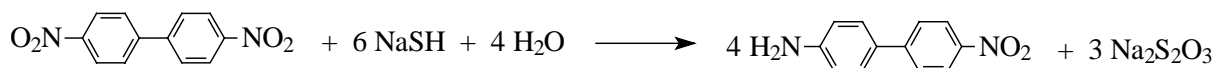




Окончательный вид уравнения:



Окончательный вид уравнения:



### ***Окислители, применяемые в органическом синтезе***

Наиболее часто в качестве окислителей в органической химии используются следующие реагенты:

*Соединения Cr(VI):*

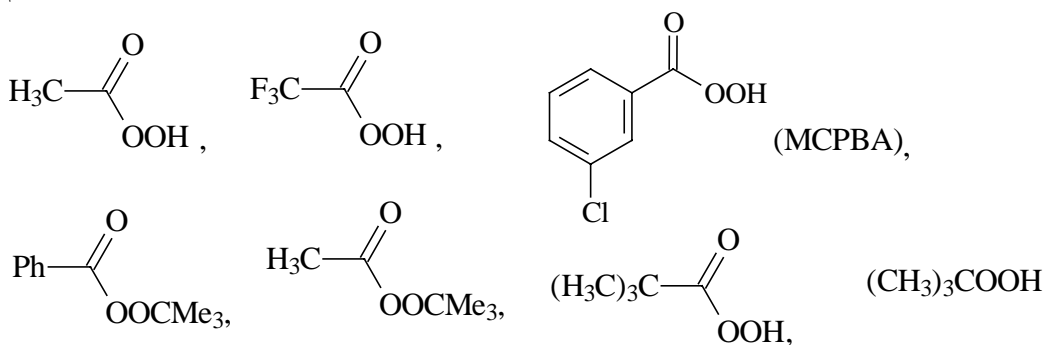
$\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{CrO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}^+$ ,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}^+$ ,  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$  (реагенты Саретта и Коллинза),  $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+\text{CrO}_3\text{Cl}^-$  - реагент Кори (PCC),  $(\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+)_2\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  (PDC)

*Другие неорганические окислители:*

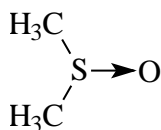
$\text{KMnO}_4$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{O}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ ,  $2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (оксон),  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

*Окислители - органические соединения:*

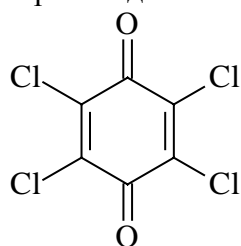
Перокси-соединения:



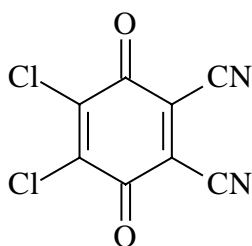
Диметилсульфоксид:



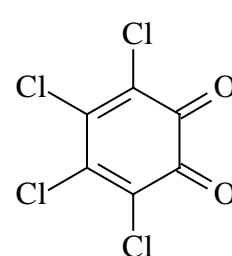
Производные *o*- и *p*-бензохинонов:



хлоранил



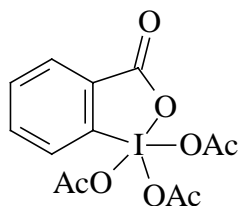
2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон



тетрахлор-*o*-бензохинон

DDQ

Периодинан Десса-Мартина (DMP):



Наибольшее применение в синтезе находят соединения Cr(VI). Остановимся на приготовлении некоторых окислительных систем такого типа.

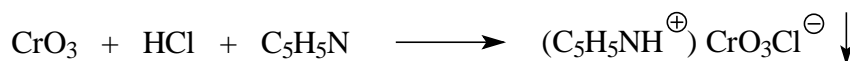
*Комплексы хромового ангидрида с пиридином*

Существуют две разновидности этого комплекса: реактив Саретта и реактив Коллинза. Они представляют собой полиморфные модификации комплекса  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ , различающиеся по цвету. Реагент Саретта готовят медленным растворением хромового ангидрида в избытке пиридина (1 часть  $\text{CrO}_3$  на 10 частей пиридина) при температуре ниже  $+15^\circ$ . При этом хромовый ангидрид меняет свою окраску и с выделением тепла превращается в желтое твердое вещество, которое растворяется в пиридине (ниже  $+30^\circ$ ). Затем из раствора осаждается желтый комплекс  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ . Если поступить наоборот, т.е. прибавлять пиридин к  $\text{CrO}_3$ , то смесь обычно воспламеняется.

Реагент Коллинза готовят сходным образом. Отличие состоит в том, что после образования желтого осадка реактива Саретта перемешивание реакционной смеси продолжают при +15° до превращения мелкокристаллической желтой формы в макрокристаллическую красную.

#### *Хлорохромат пиридиния (реагент Кори), PCC*

Этот реагент получают прибавлением пиридина к раствору хромового ангидрида в соляной кислоте:

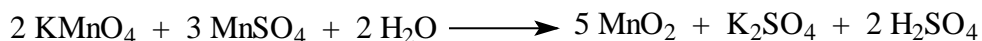


#### *Дихромат пиридиния (PDC)*

Субстраты, чувствительные к кислотам, нестабильны при обработке хлорохроматом пиридиния, поэтому для окисления таких субстратов используют дихромат пиридиния или реагент Коллинза. Достоинствами дихромата пиридиния являются: 1) более простой метод получения –  $\text{CrO}_3$  растворяют в минимальном количестве воды, после чего к смеси добавляют пиридин и отфильтровывают образовавшийся осадок; 2) высокая растворимость как в воде, так и в диполярных апротонных растворителях – диметилсульфоксиде и диметилформамиде; 3) использование практически эквимольных количеств по сравнению с окисляемым субстратом (1.15-1.5 эквив), в то время как реагент Коллинза применяется в 6-10-кратном избытке.

#### *Активный диоксид марганца (IV)*

Активный диоксид марганца получают по следующей реакции:



Еще более активная форма диоксида марганца получается реакцией сульфата марганца (II) в щелочном растворе с перманганатом калия, взятым с 85%-ным избытком от количества, рассчитанного по уравнению:

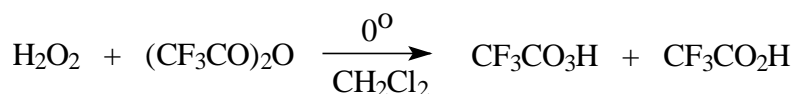


Избыточный расход перманганата калия в этой реакции, по-видимому, связан с разложением  $\text{KMnO}_4$  с выделением кислорода. Этот процесс катализируется диоксидом марганца. Аналогичные процессы происходят и при окислении органических соединений перманганатом калия; лучшие выходы получаются при использовании 80-100%-ного избытка  $\text{KMnO}_4$  по сравнению со стехиометрическим его количеством.

#### *Перокси-соединения*

Коммерчески доступна 40%-ная надуксусная кислота. Кроме  $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$  этот реагент содержит также уксусную кислоту (39%), пероксид водорода (5%), серную кислоту (1%) и воду (15%). При работе с надуксусной кислотой следует помнить, что при попадании на кожу она вызывает сильные ожоги.

Трифторнадуксусную кислоту получают в лаборатории, исходя из 90%-ной перекиси водорода.



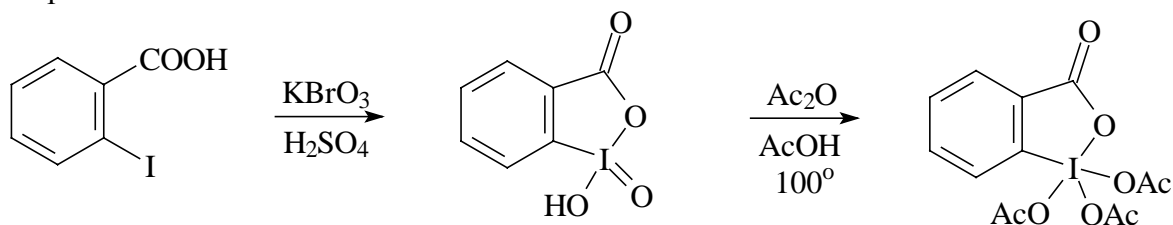
Из надкислот в тонком органическом синтезе наиболее часто используется *м*-хлорнадбензойная кислота. Это коммерчески доступный реагент, содержащий 85% надкислоты. Его промывают фосфатным буфером с  $\text{pH} = 7.5$  и затем сушат при пониженном давлении. Эта надкислота белого цвета исключительно устойчива и разлагается при комнатной температуре за год менее, чем на 1%. Кроме того, поскольку это твердое вещество, *м*-хлорнадбензойную кислоту легко дозировать.

*Трет*-бутилгидропероксид также является коммерчески доступным реагентом. Его получают по приведенной ниже реакции и очищают перегонкой в вакууме (т. кип.  $42^\circ/18$  мм рт.ст):



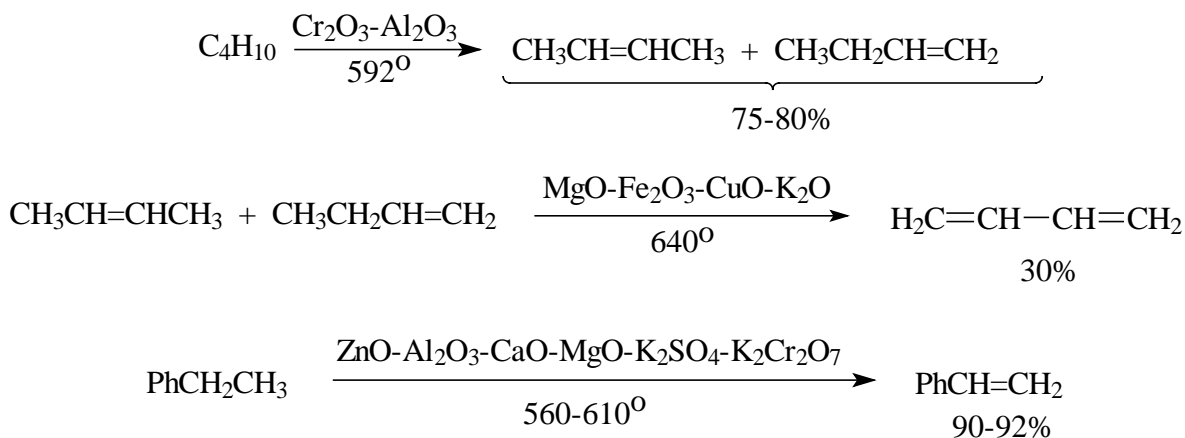
### Периодинан Десса-Мартина

Периодинан Десса-Мартина – мягкий и высокоселективный реагент, применяющийся обычно для окисления спиртовой функции в сложных полифункциональных молекулах. Получают его окислением *о*-иодобензойной кислоты сернокислым раствором бромата калия с последующей обработкой 2-иодоксибензойной кислоты смесью уксусного ангидрида и уксусной кислоты при нагревании:

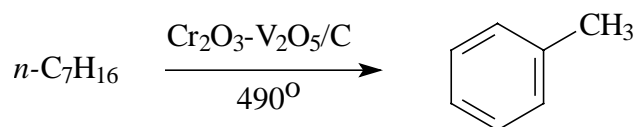


### Дегидрирование

Специфическим методом окисления органических соединений является реакция дегидрирования - процесс отщепления водорода, приводящий, как правило, к возникновению кратных связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Чаще всего дегидрирование осуществляется как каталитический процесс, например:

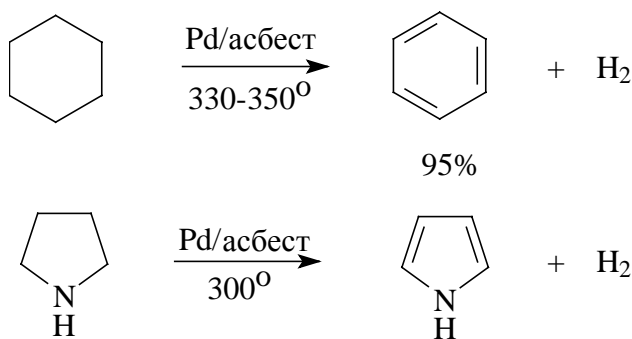


Дегидрирование в ряде случаев сопровождается циклизацией и ароматизацией, например:

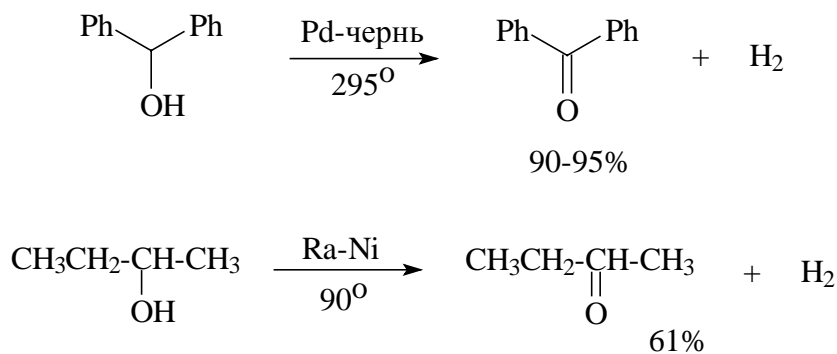


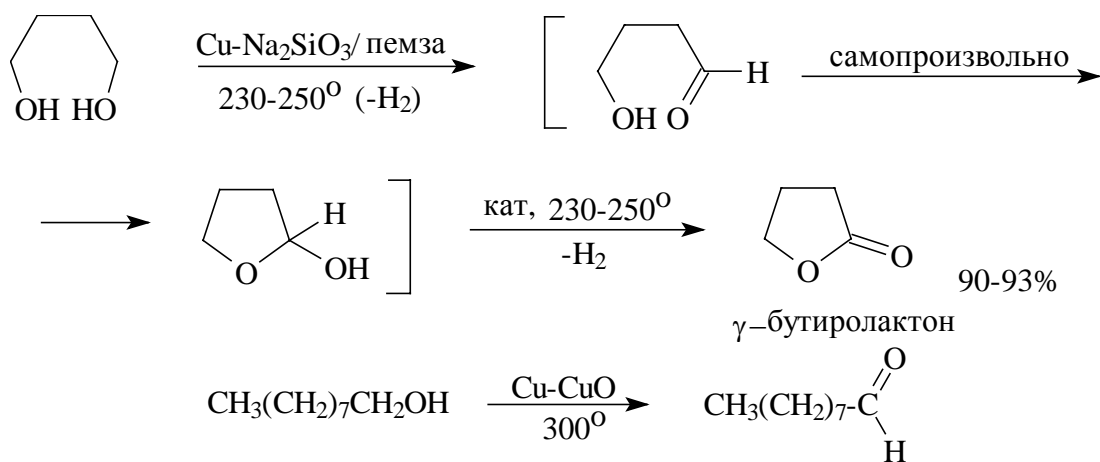
Каталитическое отщепление водорода от алифатических углеводородов, используемое в процессах переработки нефти, дает необходимые для дальнейших синтетических превращений алкены и ароматические углеводороды.

Процесс каталитического дегидрирования, так же, как и процесс гидрирования, зависит от температуры. Между обоими процессами при данной температуре существует равновесие, которое при понижении температуры смещается в сторону гидрирования, а при повышении температуры - в сторону дегидрирования. Катализаторы гидрирования часто пригодны и для дегидрирования. В промышленности дегидрирование проводят обычно на оксидных катализаторах (см. приведенные выше примеры). В лабораторной практике наилучшими катализаторами дегидрирования являются платина и палладий, нанесенные на асбест.

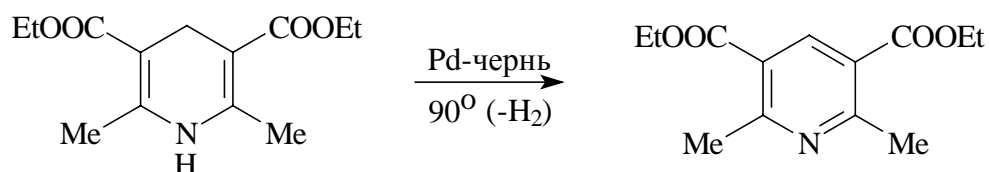


Для дегидрирования спиртов до альдегидов и кетонов используют такие катализаторы, как палладий, медь, никель Ренея.

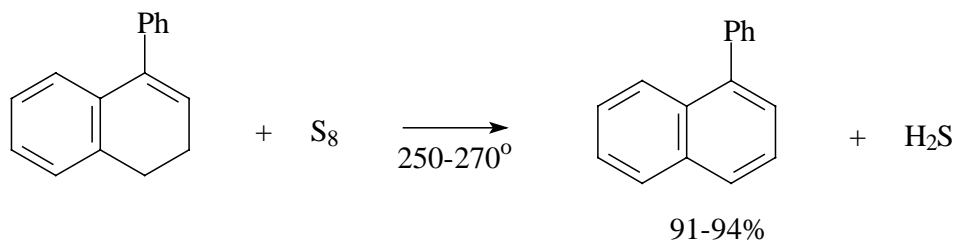




Дегидрирование является важнейшим методом получения ароматических систем. Реакции дегидрирования такого типа протекают в относительно мягких условиях ввиду выгоды ароматизации. При этом дегидрирование протекает тем легче, чем больше сходство между структурами субстрата и ароматического продукта реакции, т.е. чем больше двойных связей уже содержит субстрат:

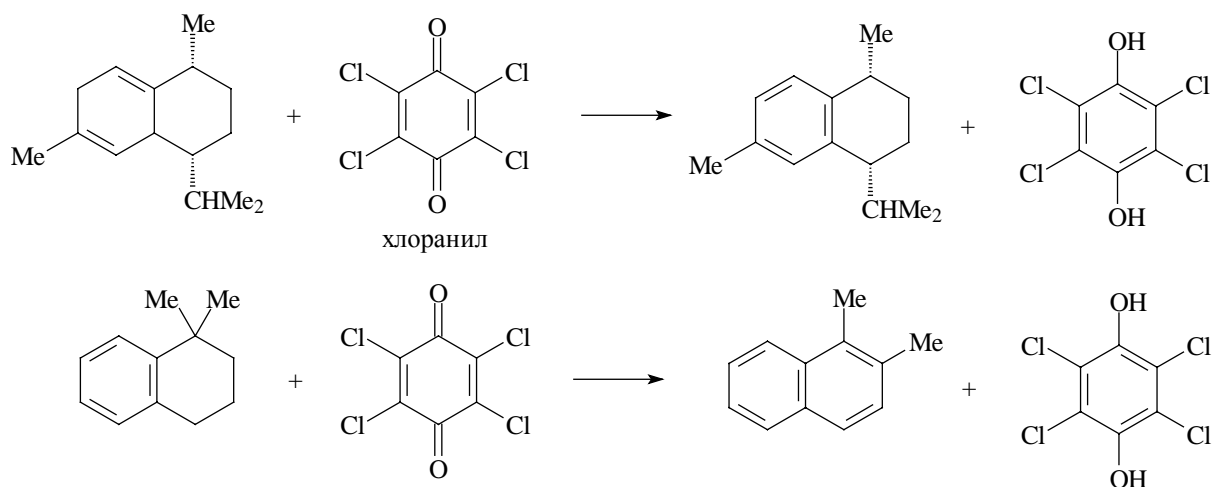


Для ароматизации производных циклогексана и циклогексадиенов часто используют дегидрирование под действием таких акцепторов водорода, как сера и селен, например:

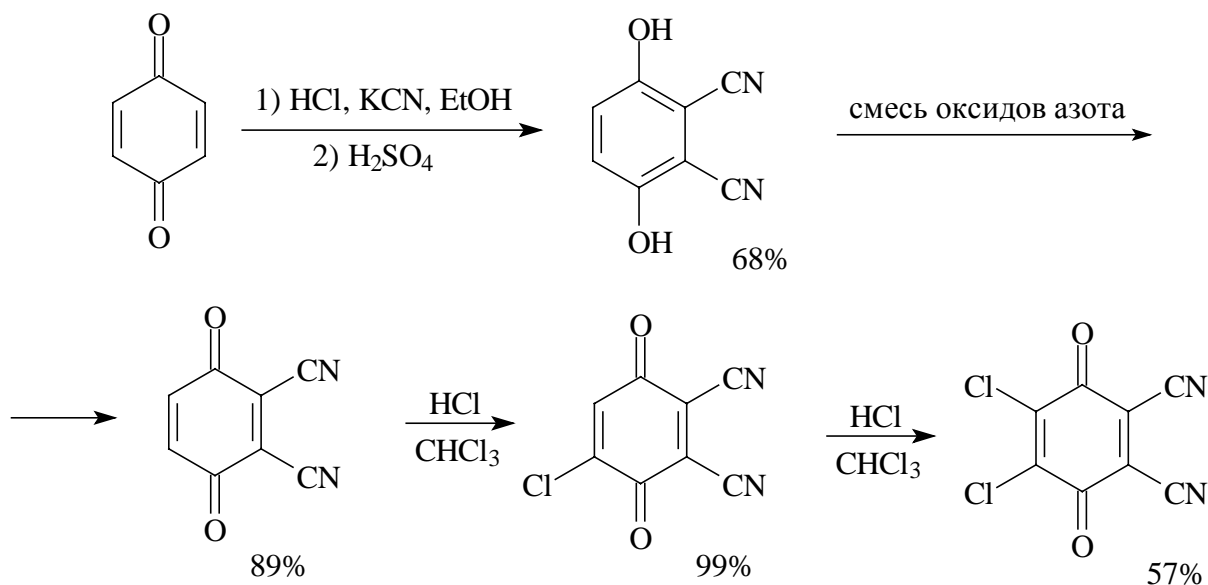


Аналогично, но в более мягких условиях реагируют с органическими субстратами производные *o*- и *n*-бензохинонов.

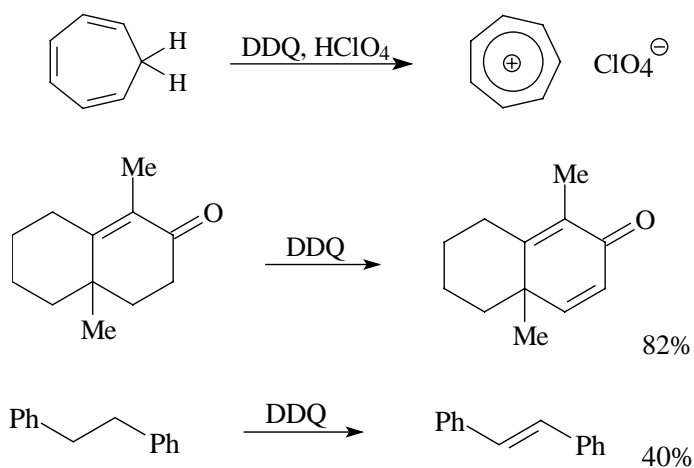




В качестве дегидрирующего агента весьма удобен 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (DDQ). Его получают, исходя из п-бензохинона:



Этот реагент удобен для ароматизации, получения  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений и окисления аллиловых спиртов.

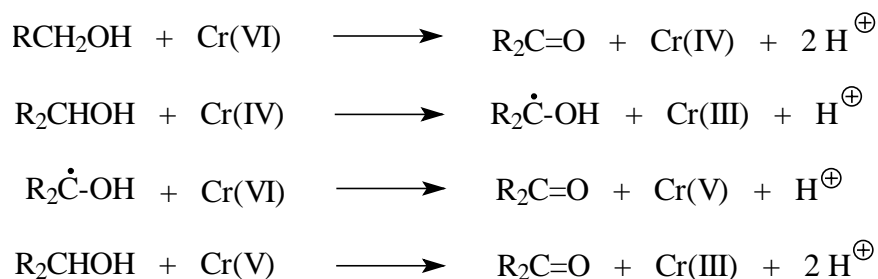


## Окисление спиртов

При окислении спиртов, в зависимости от используемого метода окисления, можно получать альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты. Как правило, в окислении спиртов до кислот необходимости нет, так как кислоты чаще всего оказываются доступнее спиртов. Поэтому в синтезе основное внимание уделяется превращению спиртов в альдегиды и кетоны. Наибольшее препаративное значение имеют реакции окисления бихроматом и хлорохроматом пиридиния, а также другими реагентами на основе хрома (VI), окисление по Сверну и по Дессу-Мартину.

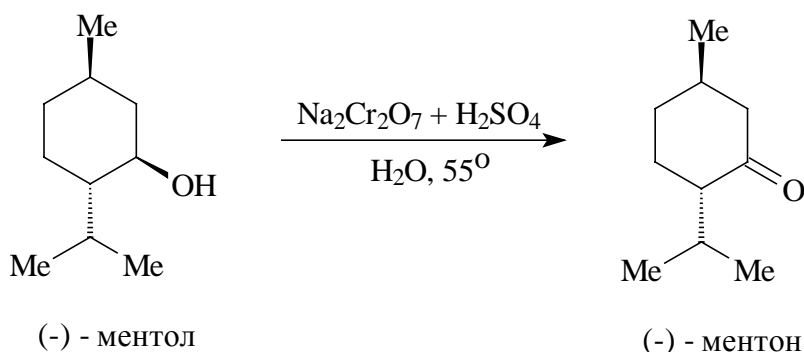
Классическим методом является окисление бихроматом калия или натрия в кислой среде. В этих условиях реальными окислителями могут быть различные соединения хрома (VI):  $\text{H}_2\text{CrO}_4$ ,  $\text{HCrO}_4^-$ ,  $\text{CrO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCr}_2\text{O}_7^-$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$  и  $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ .

Реакции окисления, как правило, включают несколько стадий. При этом образуются соединения хрома в промежуточных степенях окисления:

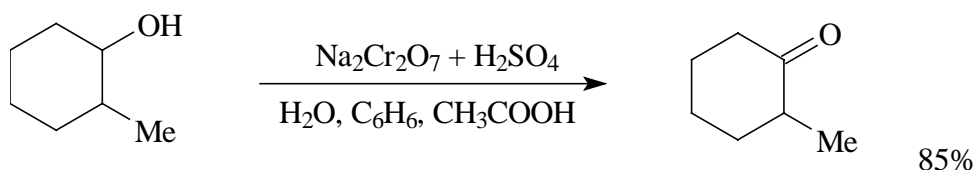


Соединения Cr(V) и Cr(IV) являются более сильными окислителями, чем соединения Cr(VI), и они могут вызывать нежелательные побочные реакции.

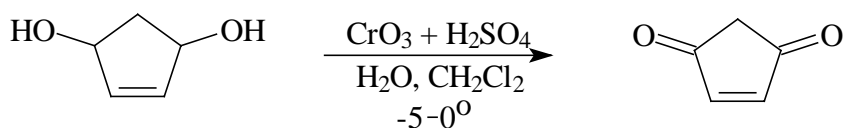
При окислении спиртов используют различные варианты окислителей. Если есть выбор, то бихромат натрия предпочтительнее бихромата калия, поскольку натриевая соль лучше растворима в воде. Реакцию с этой солью можно проводить в отсутствие органического растворителя, например.



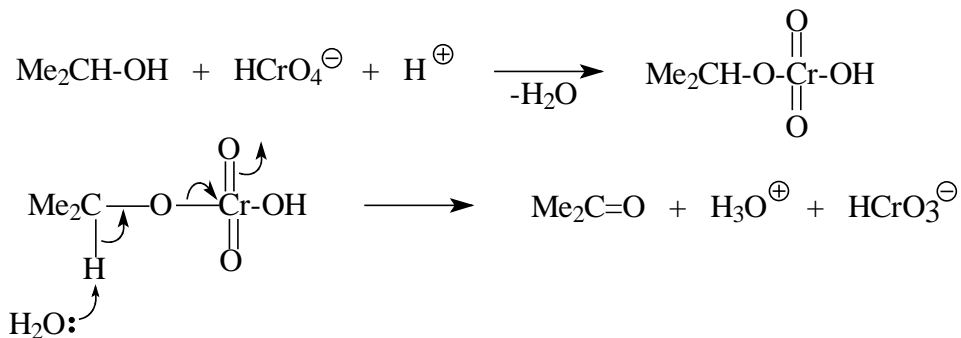
В ряде случаев используют органический растворитель, например:



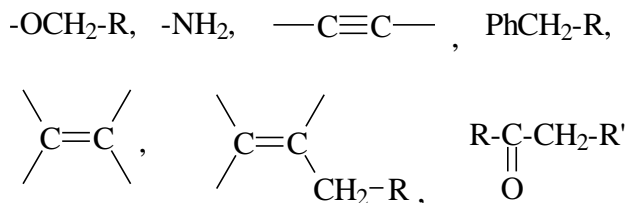
В качестве растворителя обычно используют бензол, хлористый метилен, эфир. Если окисление проходит медленно, то эфир нельзя использовать в качестве растворителя, так как эфир очень легко образует радикалы и вследствие этого сам легко окисляется. Иногда в качестве окислителя используют хромовый ангидрид, например:



В настоящее время обсуждается несколько возможных механизмов окисления спиртов соединениями Cr(VI). Наиболее популярен следующий механизм, включающий образование эфира хромовой кислоты:

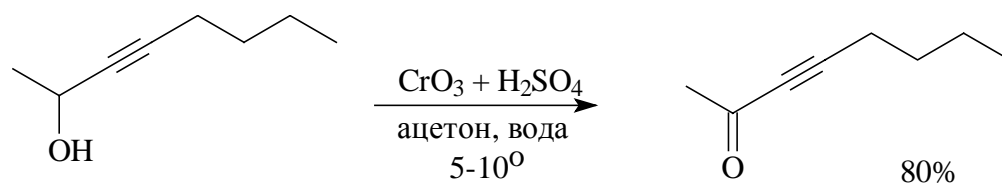


Условия приведенных выше реакций довольно жесткие, поэтому при их проведении могут медленно окисляться и другие функциональные группы, например:



Существует более мягкий метод окисления, позволяющий частично устранить эти побочные процессы. Этот метод заключается в использовании реагента Джонса. Для получения реагента

Джонса хромовый ангидрид растворяют в водном растворе серной кислоты. В типичном примере  $\text{CrO}_3$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  берут в мольном отношении 1:1.6.

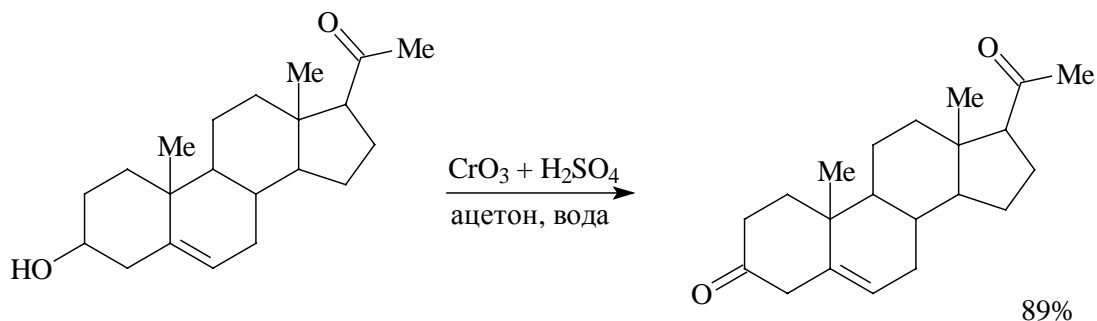


Окисляемое соединение растворяют в ацетоне и к полученному раствору при температуре 0-20° медленно прибавляют реагент Джонса. Смесь разделяется на нижний зеленый слой, содержащий соли хрома, и верхний слой, в котором находится продукт реакции, растворенный в ацетоне. Окисление идет в соответствии с уравнением:



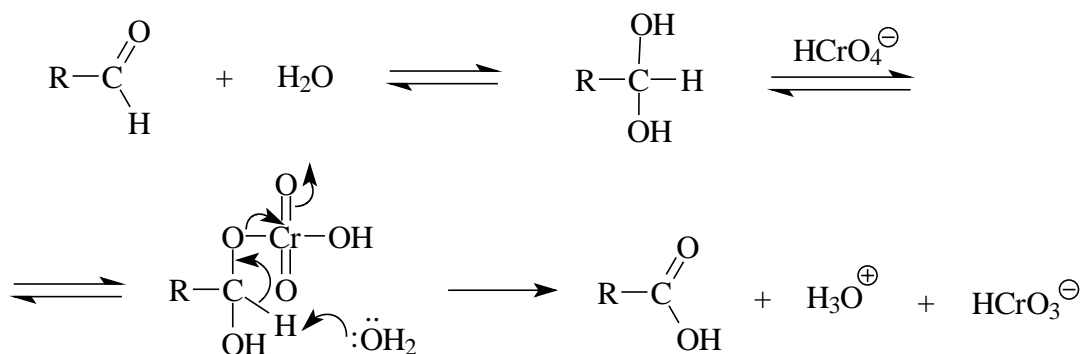
Метод Джонса имеет преимущества по сравнению с другими способами окисления спиртов соединениями хрома (VI). Так, скорость реакции окисления в ацетоне выше, чем, например, в уксусной кислоте. При окислении вторичных спиртов образующийся кетон защищен от дальнейшего окисления вследствие высокой концентрации ацетона. Кроме того, при окислении по Джонсу вторичных спиртов, содержащих двойные и тройные связи углерод-углерод, эти кратные связи не затрагиваются, что иллюстрирует приведенный выше пример.

При окислении по Джонсу  $\beta,\gamma$ -непредельные спирты превращаются в соответствующие кетоны без изомеризации последних в более стабильные  $\alpha,\beta$ -непредельные кетоны, например:

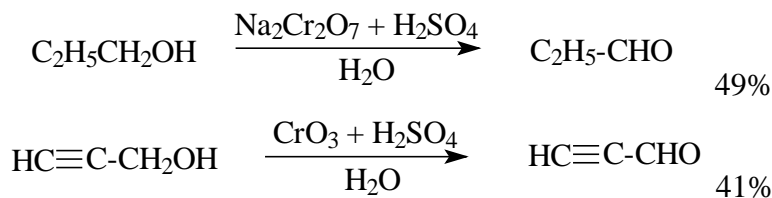


Метод Джонса также дает возможность окислять спирты в енолизуемые кетоны без эпитеризации асимметрического центра, находящегося в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе.

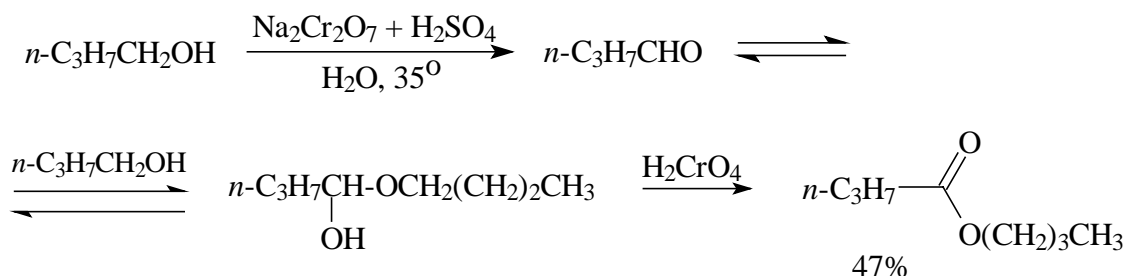
Окисление бихроматом в кислой среде можно применять также для получения альдегидов из первичных спиртов, поскольку в этих условиях окисление спирта до альдегида идет быстрее, чем окисление альдегида до карбоновой кислоты, так как последний процесс протекает только после образования гидратной формы альдегида:



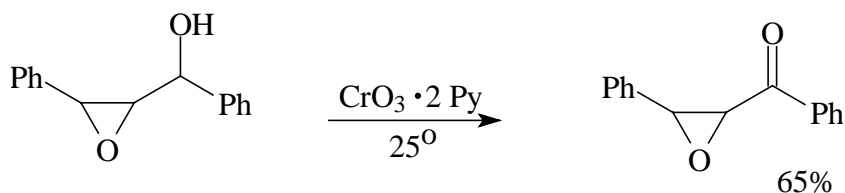
При получении альдегидов окислением спиртов обычно производят отгонку образующегося альдегида из реакционной смеси. Так могут быть получены пропионовый и пропиоловый альдегиды:



Осложняющим обстоятельством при окислении спиртов до альдегидов является образование сложных эфиров в результате окисления промежуточно образующихся полуацеталей, что иногда используется как самостоятельный препаративный метод:



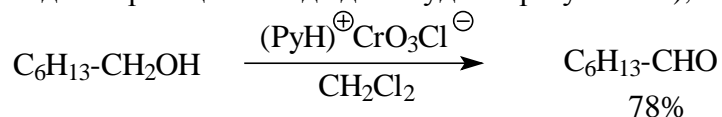
Для окисления соединений, молекулы которых содержат группы, чувствительные к кислотам (например, ацетали, кетали, эпоксиды), применяют бихромат пиридиния, а также реагенты Саретта и Коллинза:



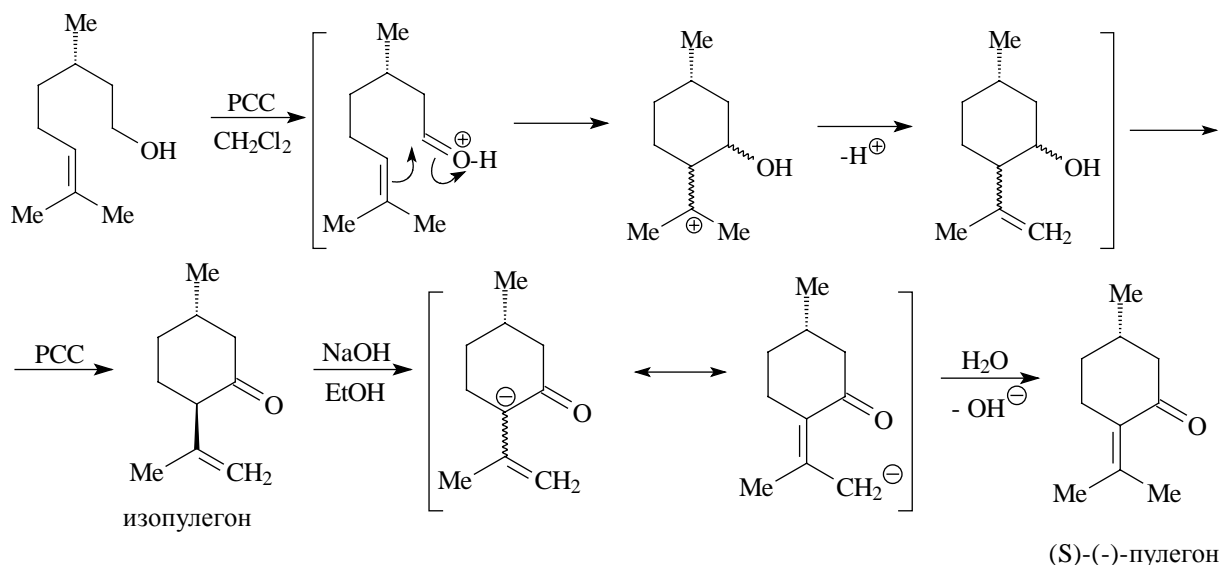
После завершения реакции при обработке реакционной смеси в нее нельзя добавлять воду, поскольку при этом образуются основные соли хрома, которые затрудняют выделение продукта. Обычно поступают следующим образом:

- 1) добавляют эфир и отфильтровывают осаждающийся комплекс солей хрома с пиридином; либо
- 2) добавляют этилацетат и пропускают полученный раствор через колонку, заполненную смесью окиси алюминия и целита (диатомитовый силикагель).

В тех случаях, когда окисляемое соединение устойчиво к действию кислот, наилучшие результаты обычно дает реагент Кори - хлорохромат пиридиния (РСС). Реакцию проводят в хлористом метиле (проведение реакции в воде дает худшие результаты), например:

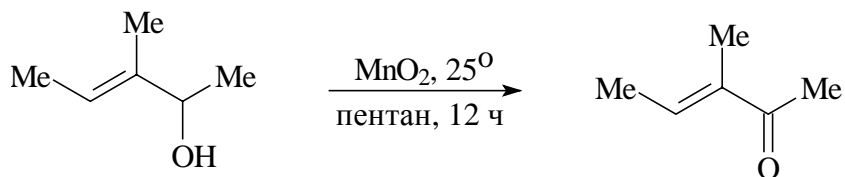


Однако следует помнить, что хлорохромат пиридиния проявляет слабые кислотные свойства (катион  $\text{PyH}^+$ ), поэтому помимо окисления он может инициировать протекание и других процессов. Иногда такие побочные процессы оказываются полезными, как в случае **окислительной катионной  $\pi$ -циклизации**. Так, например, исходя из ациклического соединения - цитронеллола получают циклическое соединение - пулегон:

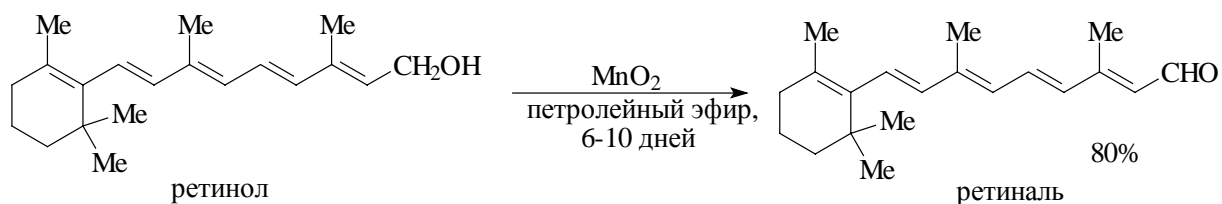


Пулегон - жидкость с мятно-камфарным запахом. Это соединение содержится во многих эфирных маслах (мятном, майорановом и др.). Оно находит применение как компонент парфюмерных композиций и пищевой ароматизатор. Кроме того, из пулегона получают ментол.

Мягким окислителем алиловых и бензиловых спиртов до альдегидов и кетонов служит активный диоксид марганца.

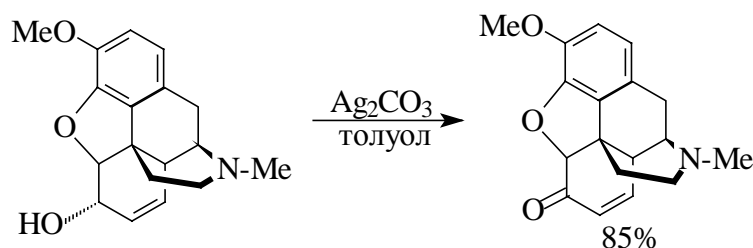


Другим примером может служить окисление ретинола (витамина А) в соответствующий альдегид - ретиналь:

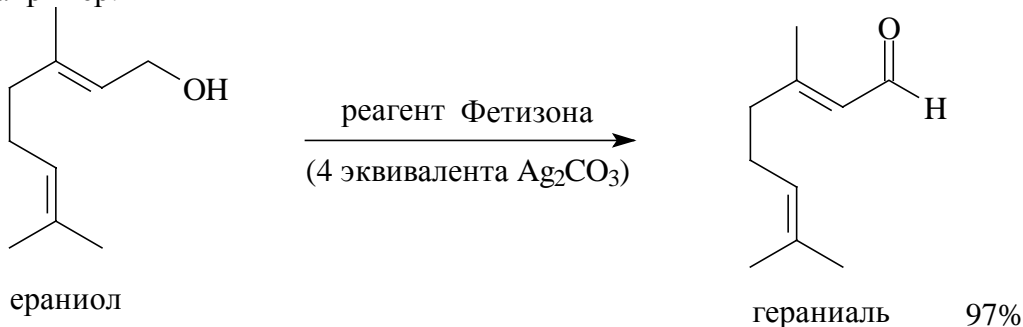


Неясно, что на самом деле является окислителем - сам диоксид марганца или какое-либо соединение, адсорбированное на его поверхности. В пользу последнего предположения говорит тот факт, что реакционная способность этого окислителя значительно изменяется при минимальных вариациях в условиях его получения. Плохая воспроизводимость результатов окисления является основным недостатком использования  $\text{MnO}_2$ .

В последнее время все большее значение приобретает окисление первичных и вторичных спиртов аллильного типа таким мягким окислителем, как карбонат серебра,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . Так, с помощью этого реагента с успехом проведено окисление вторичной спиртовой группы в таком лабильном соединении как кодеин:



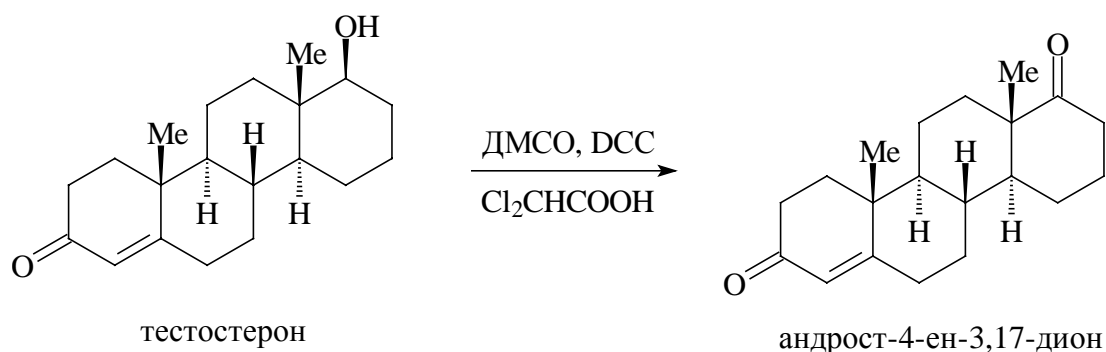
Наилучшие результаты получаются при использовании так называемого реагента Фетизона - карбоната серебра, нанесенного на целит (торговое название диатомитового силикагеля). Первичные аллиловые спирты с прекрасными выходами окисляются избытком этого реагента с образованием альдегидов, например:



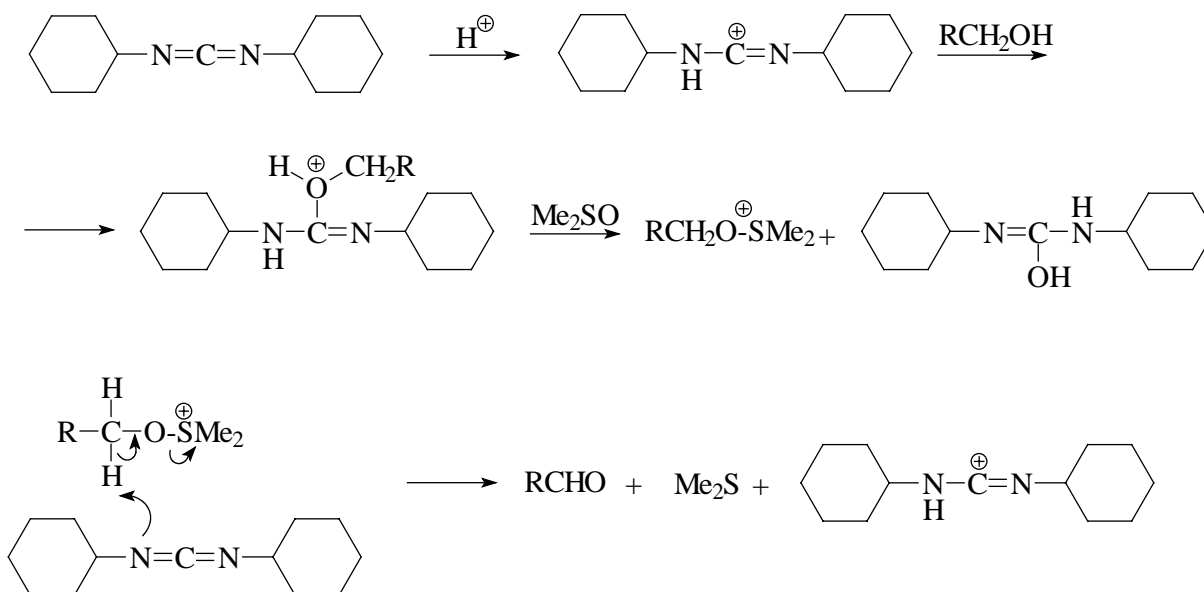
Предполагают, что окислению предшествует адсорбция спирта на поверхности карбоната серебра.

Помимо окислителей на основе неорганических соединений, для окисления спиртов с успехом используется диметилсульфоксид. Известны два варианта такого окисления: реакции Моффета и Сверна. Эти реакции являются методами мягкого окисления, при котором реагирует только спиртовая группа, а для первичных спиртов отсутствует проблема переокисления с образованием кислот. Диметилсульфоксид в ходе реакции восстанавливается до диметилсульфида.

Вариант Моффета заключается в реакции спирта с диметилсульфоксидом в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) и каталитических количеств кислоты:

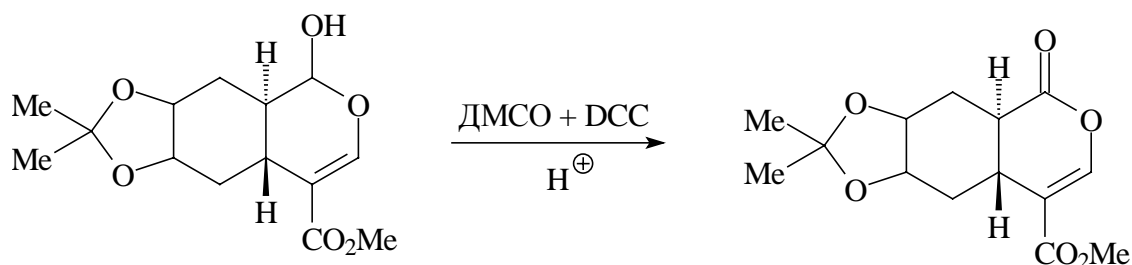


По-видимому, реакция протекает по следующему механизму:



В качестве кислот, катализирующих процесс, обычно используются фосфорная и дихлоруксусная кислоты, а также трифторацетат пиридиния,  $(\text{PyH}^+) \text{CF}_3\text{COO}^-$ . Наиболее эффективна дихлоруксусная кислота. Трудность часто вызывает необходимость удалять образующуюся в реакции дициклогексилмочевину, которая плохо растворима в большинстве растворителей. Обычно для ее удаления в реакционную смесь после завершения реакции добавляют щавелевую кислоту.

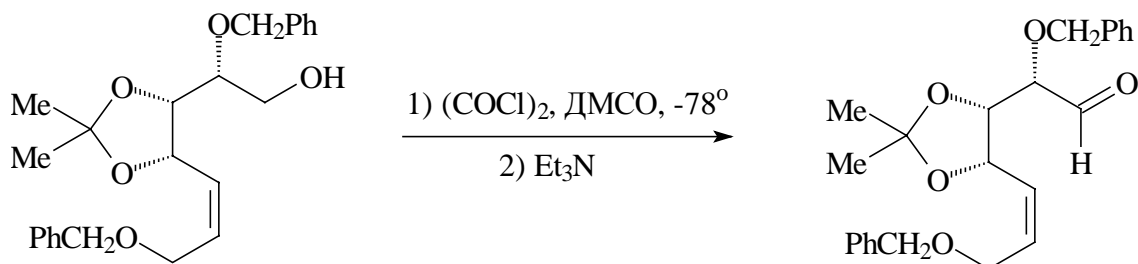
Окисление по Моффету весьма удобно в тех случаях, когда молекула окисляемого соединения содержит группы (особенно несколько групп), чувствительные к кислым и основным реагентам, например:



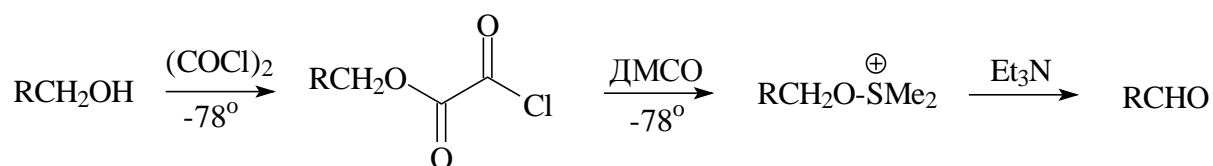
Качественно аналогичный метод превращения спиртов в альдегиды и кетоны - окисление по Сверну. В этой реакции к раствору ДМСО в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-78 \div -50^\circ\text{C}$  добавляют оксалилхлорид, через 5-



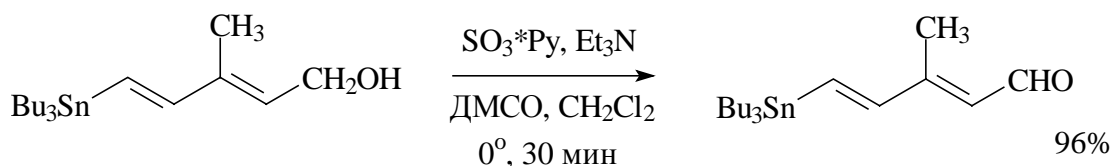
10 мин к реакционной смеси прибавляют спирт, а еще через 15-30 мин добавляют основание (обычно пиридин или триэтиламин), после чего реакционную смесь постепенно нагревают до 0÷20°C.



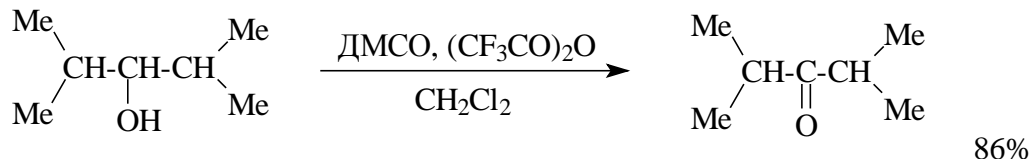
Механизм реакции описывается следующей схемой:



Другой вариант осуществления этой реакции заключается в добавлении комплекса  $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$  в ДМСО к раствору спирта и основания в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (или другом подходящем растворителе):

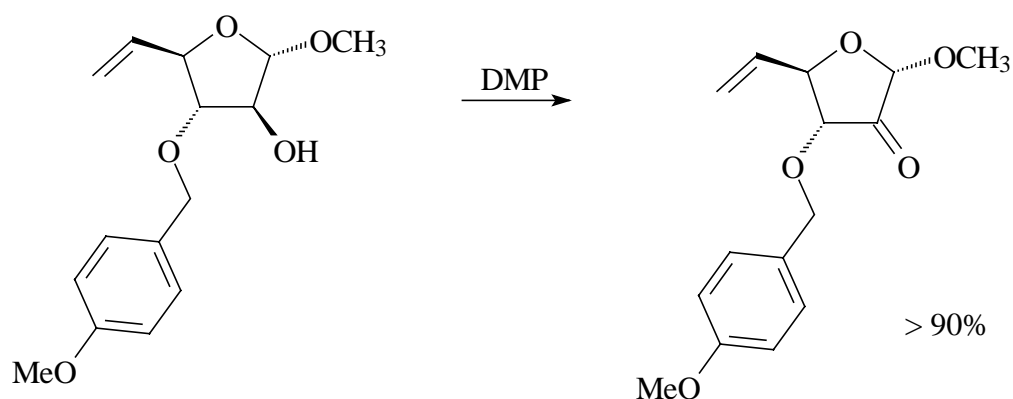


Используются и другие способы активации спирта, причем применение трифторуксусного ангидрида позволяет обойтись без добавления основания:



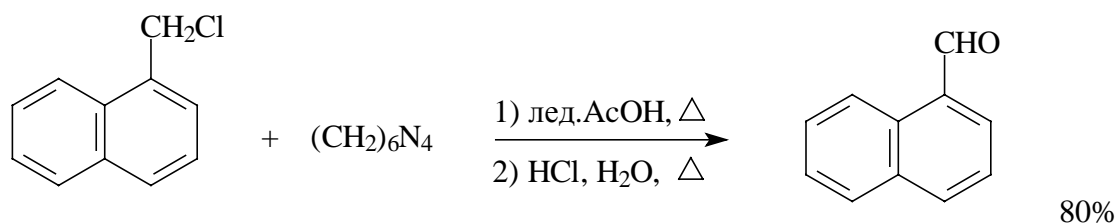
Метод Сверна позволяет с успехом окислять как первичные, так и вторичные спирты. Как показывает приведенный выше пример, в эту реакцию вступают даже стерически затрудненные спирты.

Наконец, важную группу методов окисления спиртов составляют реакции, в которых в качестве окислителя используются молекулы, содержащие положительный атом галогена. Наибольшее распространение из реагентов этого типа получил так называемый периодинан Десса-Мартина (DMP), получаемый из *o*-иодбензойной кислоты. Этот реагент мягко окисляет спирты в альдегиды и кетоны, не затрагивая многие функциональные группы, присутствующие в молекуле, например:

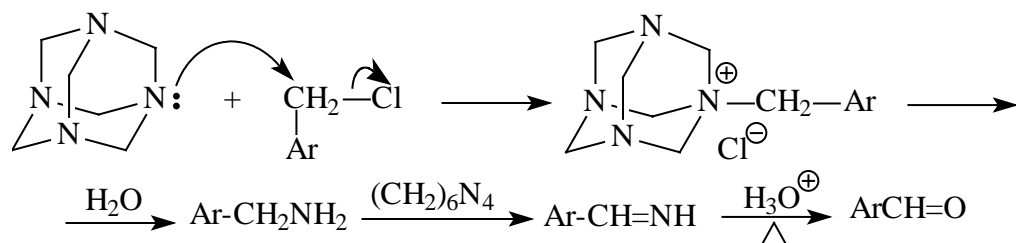


### Синтез альдегидов и кетонов из галогенопроизводных

Ароматические альдегиды удобно получать из бромидов и хлоридов бензильного типа через промежуточно образующиеся аммониевые соли на основе гексаметилентетрамина (реакция Соммле). В качестве примера можно привести получение 1-нафталинкарбальдегида:

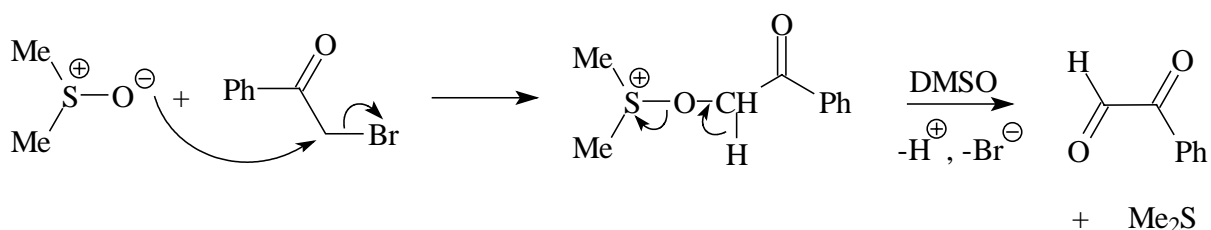


При наличии в ароматическом кольце акцепторных заместителей эта реакция не происходит. Для нее предложен следующий механизм:

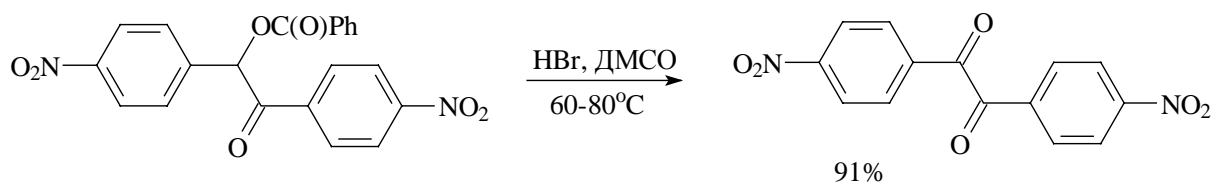


В этой реакции используют избыток гексаметилентетрамина, который вначале выступает в роли нуклеофила, приводя к образованию четвертичной аммониевой соли, а затем – в роли окислителя.

Другой вариант превращения галогенопроизводных в альдегиды и кетоны – реакция Корнблума – включает промежуточное образование сульфоксониевой соли из диметилсульфоксида, например:

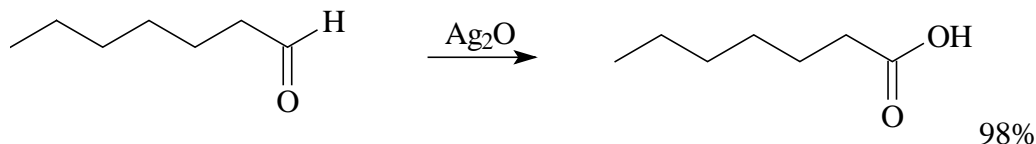


По своему механизму эта реакция очень близка окислению спиртов по Моффету и по Сверну (см. выше). Окисление по Корнблюму использовалось, например, для получения 4,4'-динитробензила:

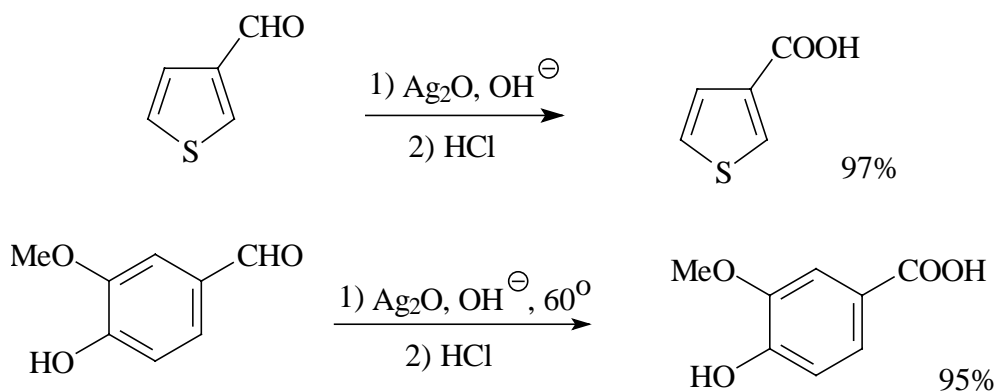


### Окисление альдегидов и кетонов

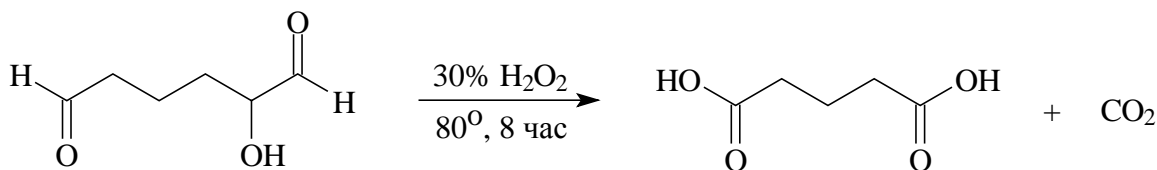
Классическим реагентом для окисления альдегидов в карбоновые кислоты является оксид серебра,  $\text{Ag}_2\text{O}$ . Оксид серебра легко доступен; при его применении получается очень чистая карбоновая кислота, например:



В ряде случаев оксид серебра предварительно не выделяют, а готовят его *in situ* действием избытка раствора щелочи на раствор нитрата серебра. К полученной щелочной суспензии  $\text{Ag}_2\text{O}$  прибавляют окисляемый альдегид. Например, так были окислены 3-тиофенкарбальдегид и ванилин.

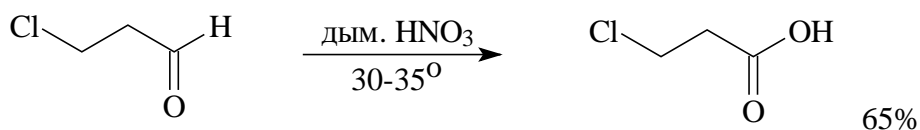


Во многих случаях для тех же целей используют окисление пероксидом водорода. Так, например, была получена глутаровая кислота из  $\alpha$ -гидроксиадипинового альдегида.

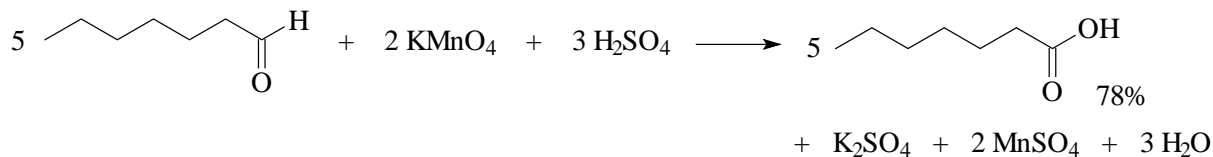


С тем же успехом можно использовать надкислоты. Поэтому **эпоксидирование непредельных альдегидов нельзя осуществлять действием надкислот.**

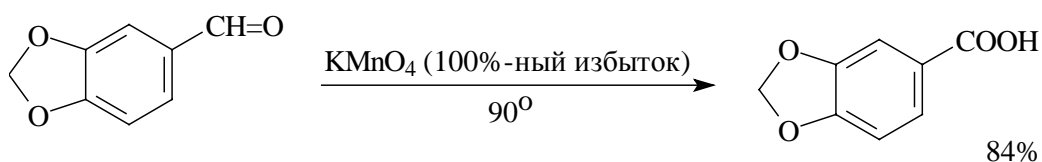
Для окисления альдегидов до карбоновых кислот иногда применяют азотную кислоту, например:



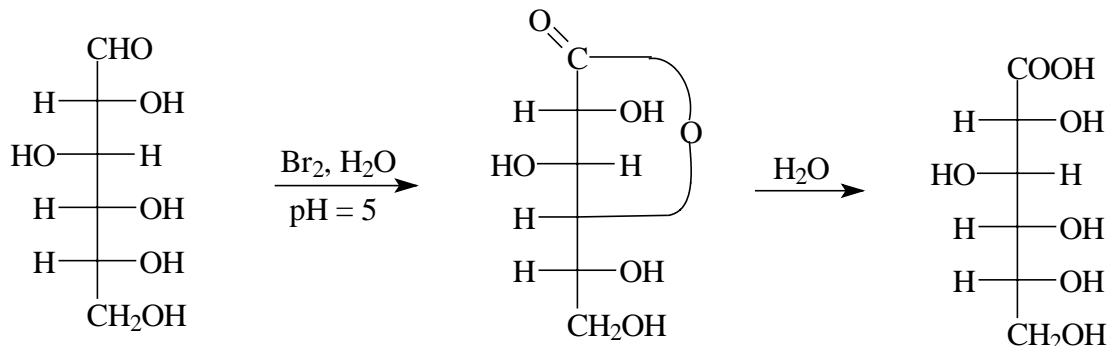
Альдегиды с успехом окисляются до карбоновых кислот перманганатом калия в кислой среде:



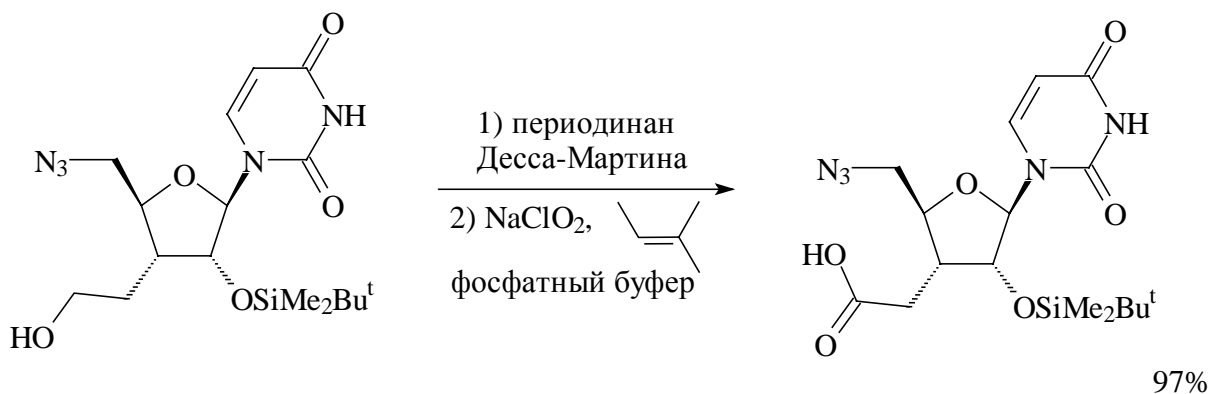
Как уже было сказано выше, для получения хороших выходов при окислении  $\text{KMnO}_4$  лучше брать большой избыток окислителя:



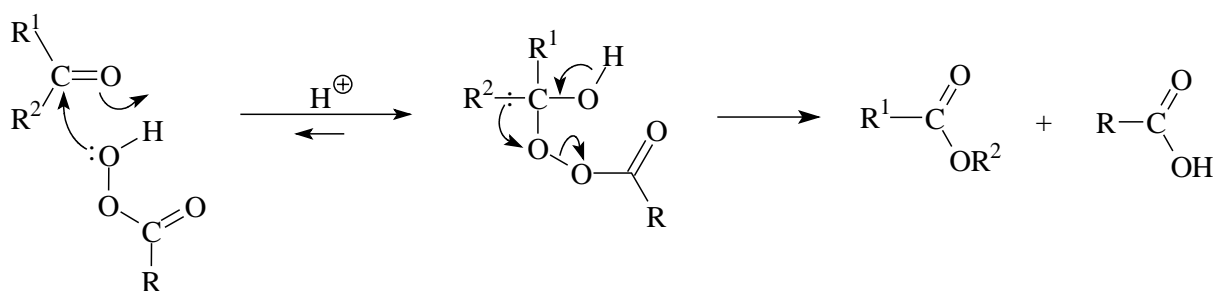
Мягкое окисление альдоз до соответствующих альдоновых кислот осуществляют обычно действием галогенов (хлор, бром или иод) при pH 5. При этом вначале образуются лактоны, которые затем медленно гидролизуются с образованием свободных кислот.



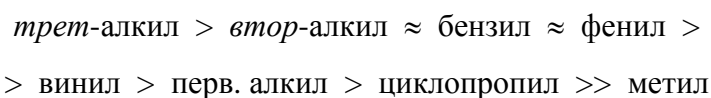
В последнее время основным методом окисления альдегидной группы в сложных молекулах стала обработка соединений хлоритом натрия ( $\text{NaClO}_2$ ) в фосфатном буфере (pH 7.4) в присутствии 2-метил-2-бутена. Предназначение последнего реагента – связывание  $\text{NaOCl}$ , образующегося в ходе реакции. Эффективность этого метода проявляется, в частности, в том, что в сочетании с окислением спиртов эта реакция активно используется для мягкого окисления первичных спиртов в соответствующие карбоновые кислоты, например:



Кетоны обычно устойчивы к действию окислителей в тех условиях, в которых окисляются альдегиды. Препаративное значение имеет окисление кетонов надкислотами - реакция Байера-Виллигера. Эта реакция включает первоначальную атаку надкислоты по карбонильной группе кетона с последующей перегруппировкой, ведущей к образованию сложного эфира. Процесс может катализироваться кислотами.

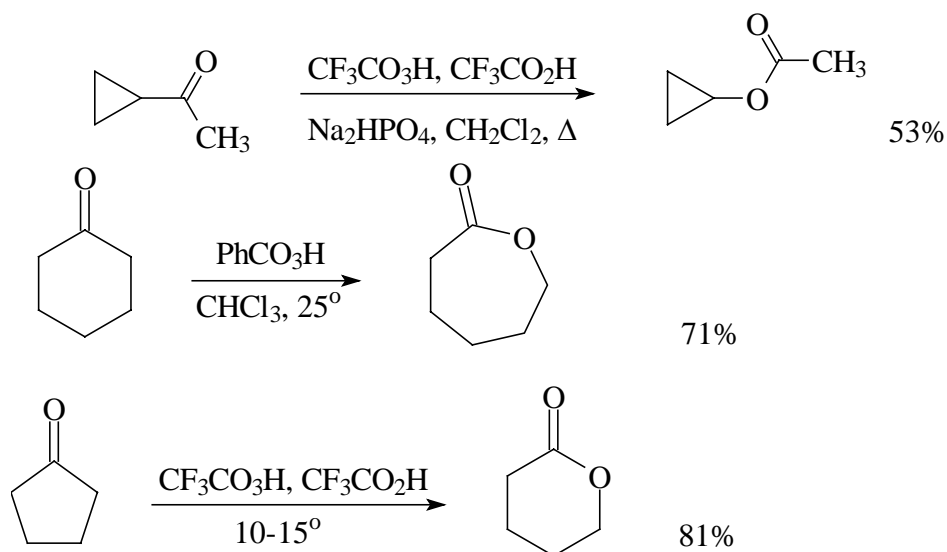


Способность различных групп  $R^2$  к миграции в реакции Байера-Виллигера изменяется в следующем порядке:

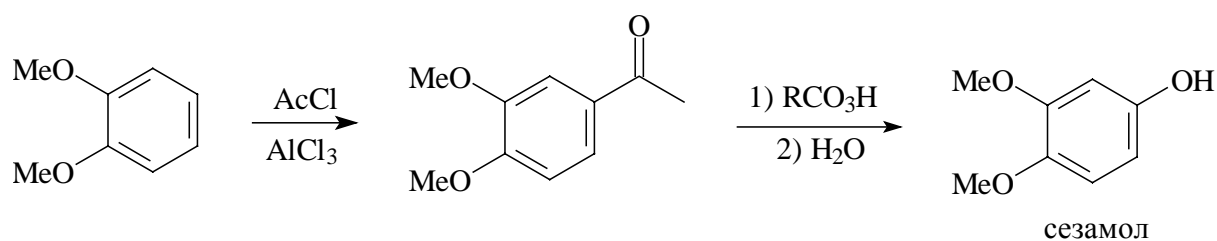


Метильная группа практически не мигрирует в этой реакции,

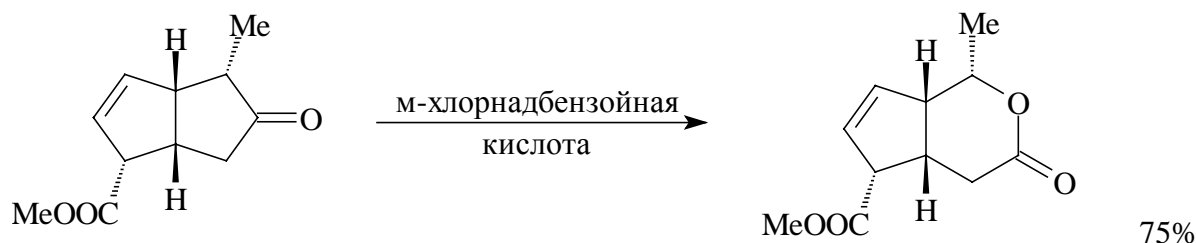
Для проведения реакции Байера-Виллигера обычно применяют следующие надкислоты: надуксусную, м-хлорнадбензойную (МСПВА), пероксималеиновую и трифторнадуксусную. Последняя дает наиболее однозначные результаты. Окислению могут подвергаться самые различные кетоны:



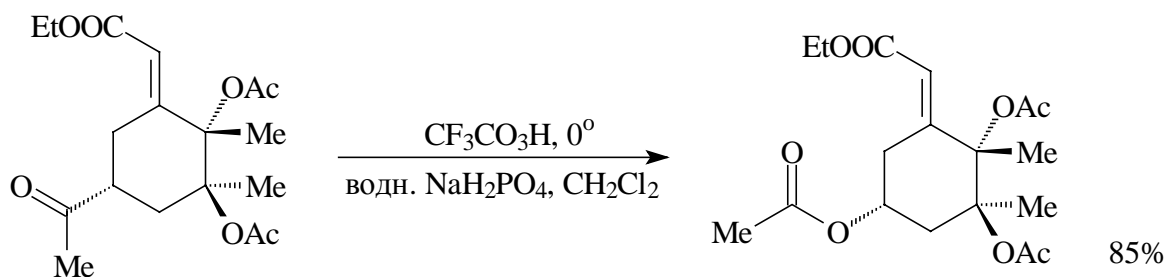
При использовании жирно-ароматических кетонов реакция Байера-Виллигера дает выход к фенолам, трудно доступным другими путями. Так получают, например, сезамол, используемый в синтезе многих природных соединений:



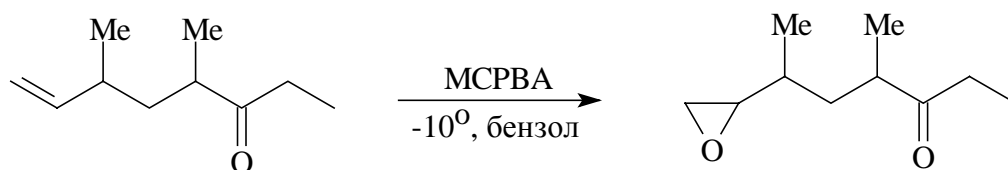
Синтетически важной особенностью реакции Байера-Виллигера является сохранение стереохимической конфигурации мигрирующей группы, например:



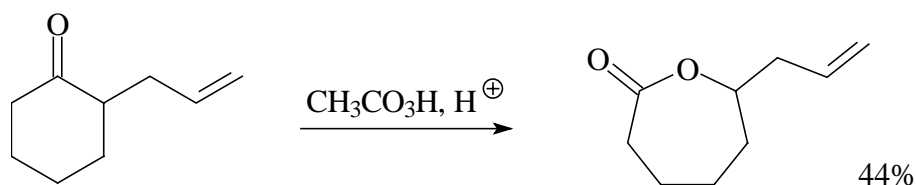
Поскольку большинство алкильных групп мигрирует в реакции Байера-Виллигера легче метильной группы, эта реакция представляет собой путь к оптически активным спиртам через промежуточное образование соответствующих ацетатов.



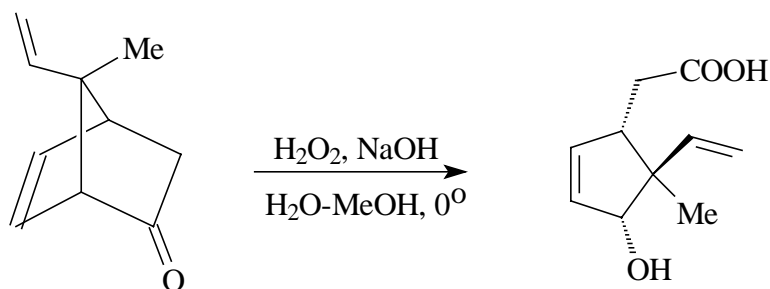
Из приведенных примеров видно, что при обработке надкислотами непредельных кетонов в первую очередь происходит реакция Байера-Виллигера, а не эпексидирование двойной связи. Однако сопряженные непредельные кетоны при действии надкислот могут давать смеси продуктов, содержащих как продукт реакции Байера-Виллигера, так и эпексид, причем направление реакции во многом зависит от кислотности среды. При отсутствии в реакционной среде сильной кислоты обычно получается эпексид.



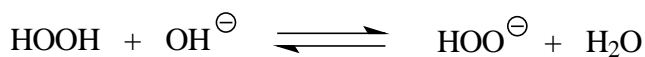
Напротив, в кислой среде в основном протекает реакция Байера-Виллигера:



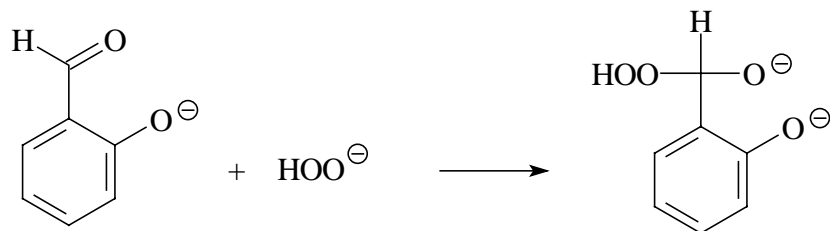
В некоторых случаях процесс, аналогичный реакции Байера-Виллигера, наблюдается при действии пероксида водорода в щелочной среде, например:



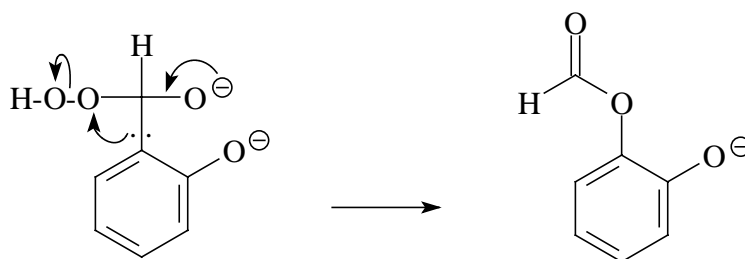
При обработке *o*- и *n*-гидроксibenзальдегидов или соответствующих кетонов щелочным раствором пероксида водорода происходит реакция, аналогичная реакции Байера-Виллигера. Эту реакцию называют реакцией Дэкина. При действии щелочи на пероксид водорода образуется весьма сильный нуклеофил - гидропероксид-анион:



Этот анион атакует карбонильную группу альдегида или кетона:

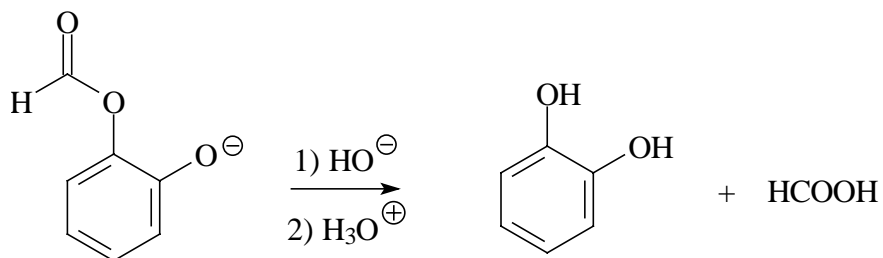


В образовавшемся аддукте происходит миграция арильной группы, аналогичная той, которая происходит в реакции Байера-Виллигера:

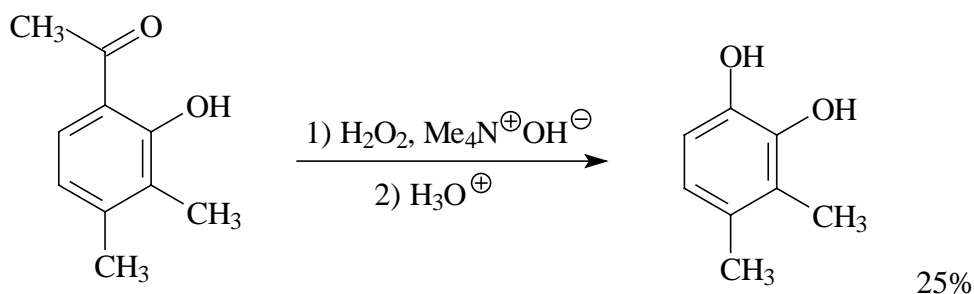


После гидролиза образующегося формиата получается многоатомный фенол:



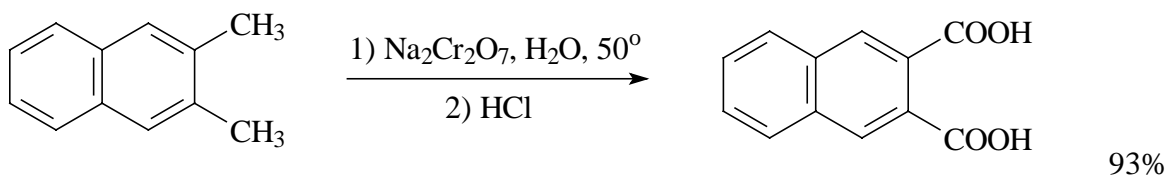
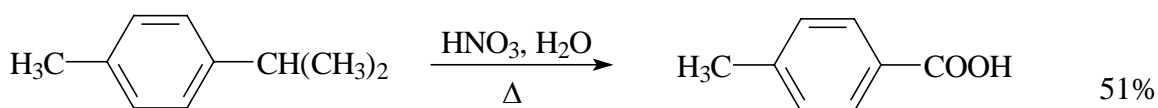


Аналогично, окислением 2-гидрокси-3,4-диметилацетофенона получают 3,4-диметилпирокатехин:

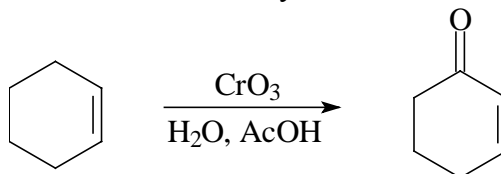


### Окисление алкильных групп

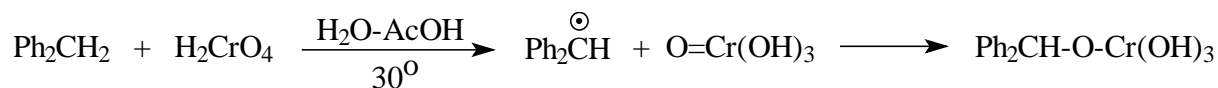
Препаративное значение имеет окисление по  $\alpha$ -положению алкильных групп, связанных с ароматическим кольцом, двойной связью C=C или карбонильной группой, например, окисление алкилбензолов:



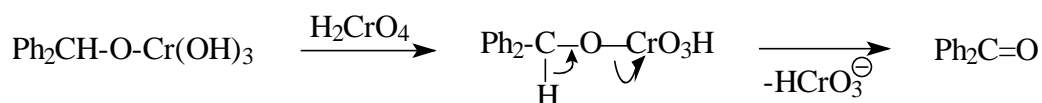
Аналогично алкены легко окисляются по аллильному положению:



Тот факт, что *трет*-бутилбензол не окисляется в сходных условиях, а также то, что окисление ускоряется при наличии заместителей, способных стабилизировать радикальный центр, говорит в пользу радикального механизма таких реакций, который может быть представлен следующей схемой:

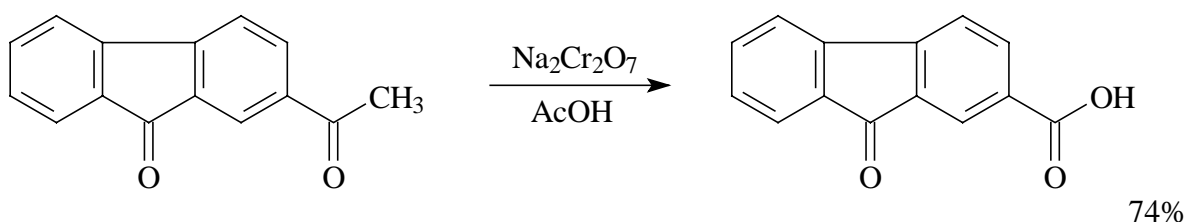


либо

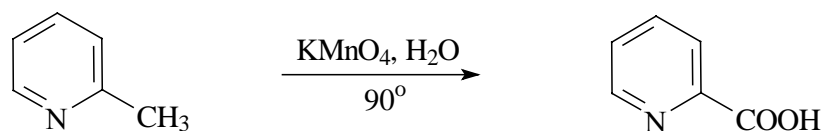
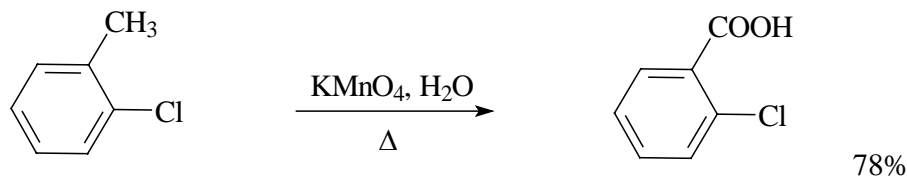
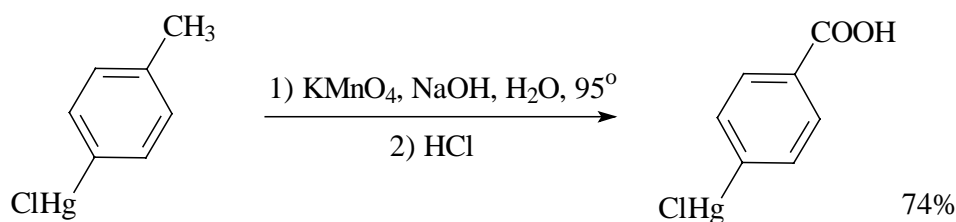


Как известно, фенильная группа или двойная углерод-углеродная связь способны эффективно стабилизировать радикальный центр. Эти группы эффективно стабилизируют также карбокатионный центр. Поэтому был предложен и альтернативный механизм окисления, в котором интермедиатом является не радикал, а катион. Тщательное изучение реакции окисления толуола показало, что в зависимости от используемого реагента и условий проведения реакции интермедиатом могут быть обе эти частицы.

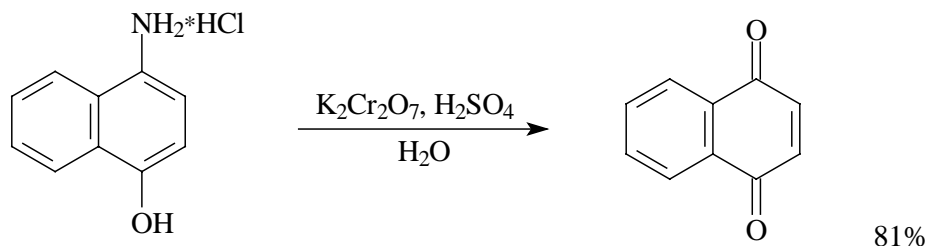
Жирно-ароматические кетоны в этих условиях окисляются с разрывом углеродного скелета, образуя ароматические карбоновые кислоты:



В этих же целях в качестве окислителя может быть использован и перманганат калия в кислой или щелочной среде, например:

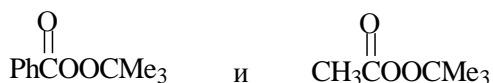


При использовании рассмотренных выше методов окисления боковой цепи алкилбензолов надо помнить, что окисляемое соединение не должно содержать в бензольном кольце OH- и NH<sub>2</sub>-групп. В противном случае происходит образование хинона, например:

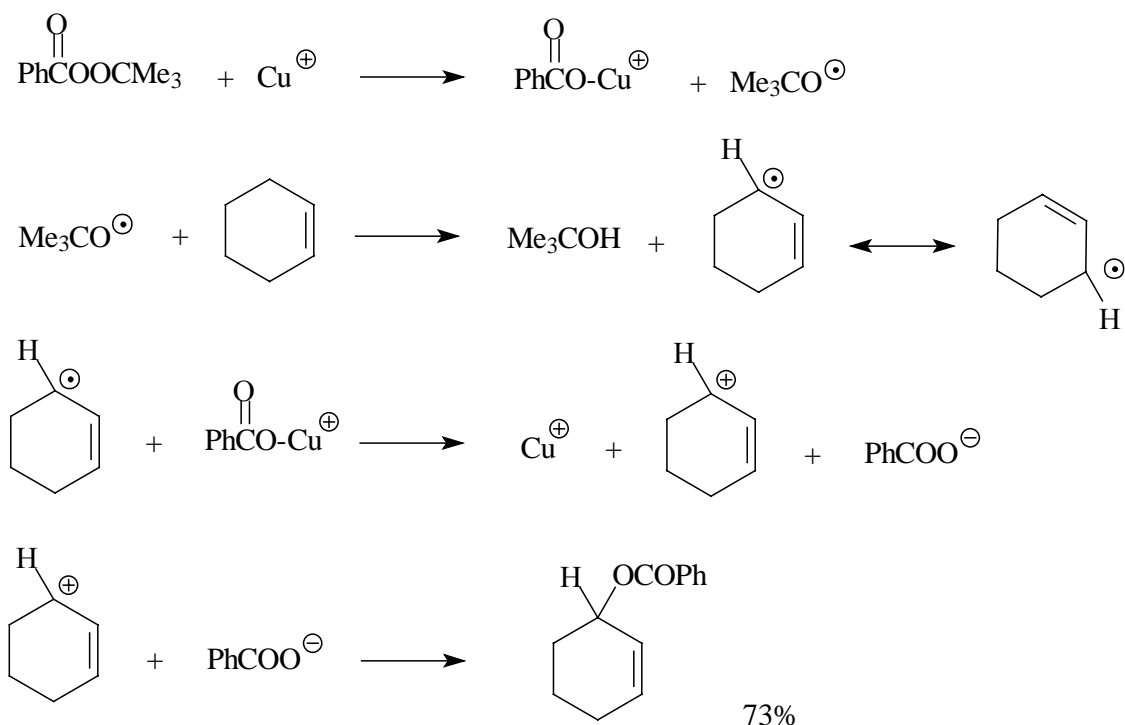


Если все же в соединении, подлежащем окислению, имеются указанные группы, их необходимо предварительно защитить: гидроксильную группу фенола перевести в метиловый эфир, а аминогруппу проацилировать.

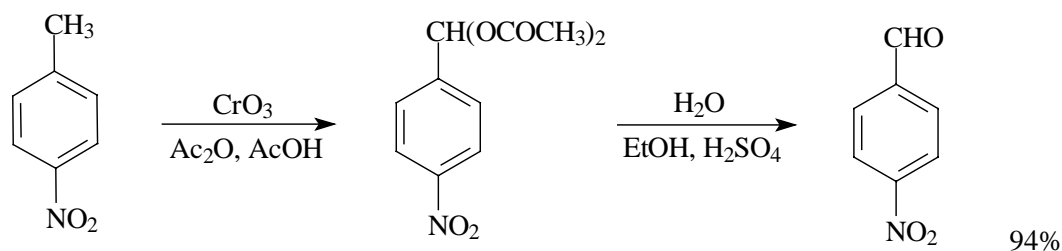
Окисление по аллильному положению можно провести эфирами надкислот. Коммерчески доступными являются *трет*-бутиловые эфиры:



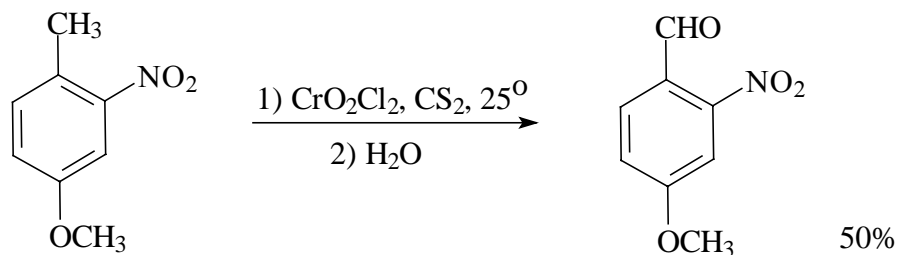
Реакция идет по радикальному механизму и катализируется солями одновалентной меди. Так, например, может быть окислен циклогексен:



Метильная группа, связанная с ароматическим кольцом, может быть окислена соединениями Cr(VI) до альдегидной. Так, при действии хромового ангидрида в уксусном ангидриде алкилбензол превращается в диацетат бензальдегида, что предотвращает дальнейшее окисление до кислоты. Диацетат затем гидролизуют в кислой среде:



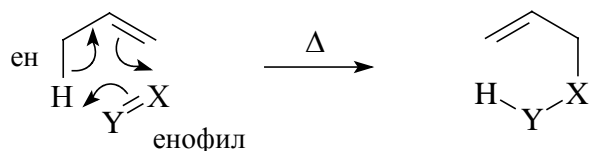
Тот же результат можно получить, применяя в качестве окислителя хлористый хромил (реакция Этара):



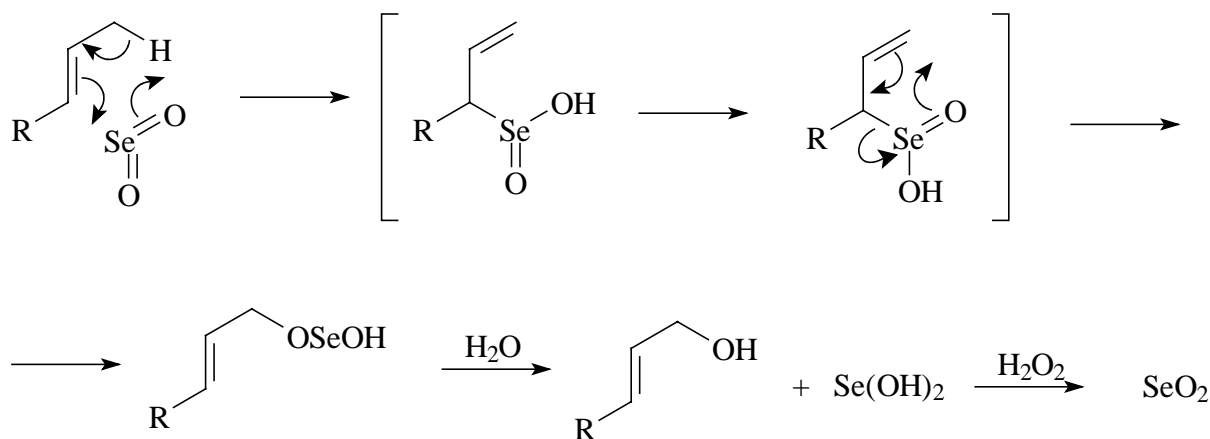
В этой реакции промежуточно образуется комплекс неизвестного строения. Об этом комплексе известно лишь то, что он содержит два атома хрома на одну молекулу углеводорода.

Окисление алкенов по аллильному положению можно провести также диоксидом селена. При этом получают спирты аллильного типа. Эта реакция является частным случаем так называемой

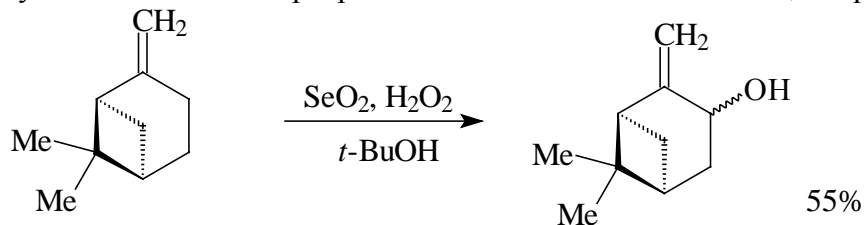
еновой реакции Альдера. В еновой реакции участвуют алкен, имеющий хотя бы один атом водорода в аллильном положении («ен»), и «енофил», в качестве которого может выступать другой алкен или иное соединение, содержащее кратную связь  $X=Y$ . Реакция протекает как синхронный процесс, приводящий к перераспределению связей:



Аналогично, как синхронный процесс, сопровождающийся 2,3-сигматропным сдвигом, идет и реакция с диоксидом селена:

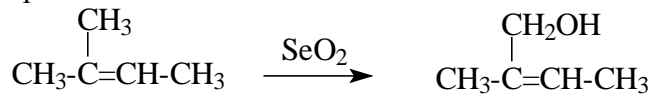


Эта реакция служит удобным методом превращения связи C-H в связь C-OH, например:

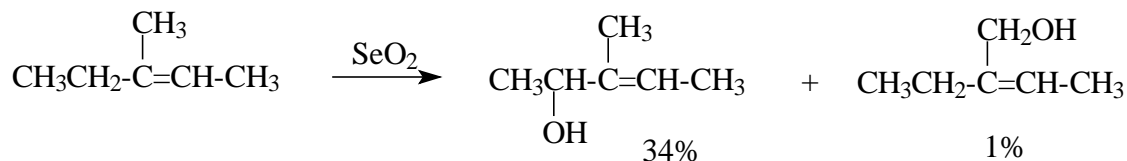


Реакция аллильного гидроксирования диоксидом селена подчиняется следующим правилам:

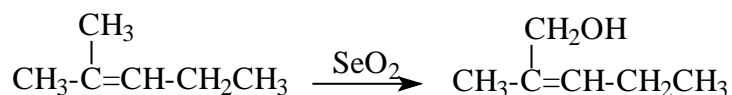
1) Гидроксирование происходит в  $\alpha$ -положении к более замещенному атому двойной связи:



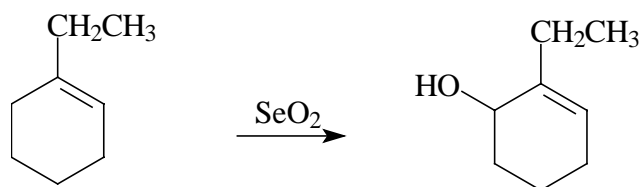
2) Легкость окисления убывает в ряду:



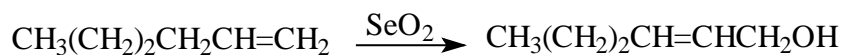
Первое правило имеет преимущество перед вторым, например:



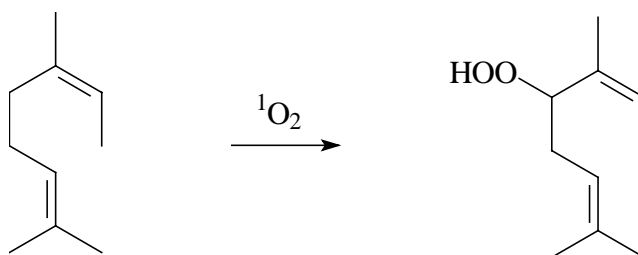
3) Когда двойная связь находится в кольце, окисление, если оно возможно, происходит по эндоциклическому атому углерода и опять-таки в  $\alpha$ -положении к более замещенному концу двойной связи:



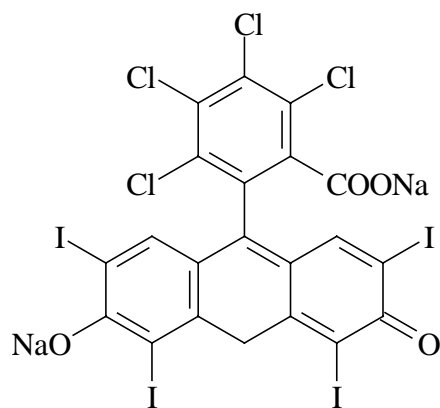
4) При окислении алкена с терминальной двойной связью образуется первичный спирт в результате аллильного перемещения двойной связи:



По аналогичному механизму и подчиняясь тем же правилам происходит окисление алкенов кислородом в синглетном (возбужденном) состоянии, ведущее к образованию гидропероксидов:

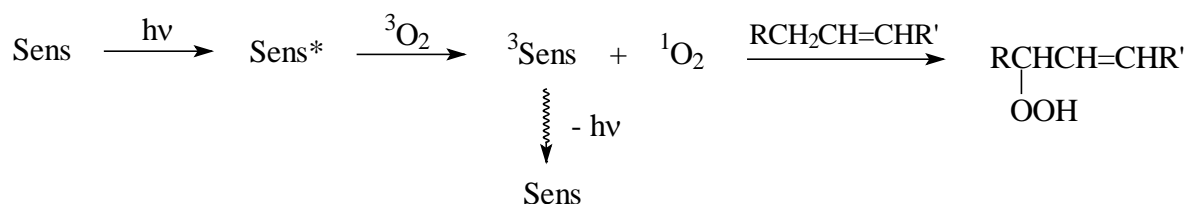


Синглетный кислород генерируют при облучении насыщенного воздухом (или кислородом) раствора субстрата в присутствии фотосенсибилизатора – соединения, достаточно легко переходящего в возбужденное состояние. В качестве такого сенсибилизатора могут использоваться полиароматические углеводороды, содержащие несколько донорных или акцепторных групп, или различные красители, например, 9,10-дицианоантрацен, фуллерен и его производные, краситель *бенгальский розовый*.



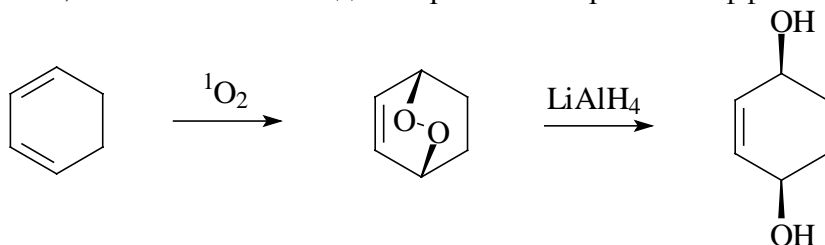
бенгальский розовый

Наиболее эффективным, по-видимому, является использование фуллерена. В лаборатории же чаще используются различные красители, более дешевые, чем фуллерен, и позволяющие получать синглетный кислород с высоким квантовым выходом при облучении не ультрафиолетовым (как в случае большинства полиароматических углеводов), а видимым светом.

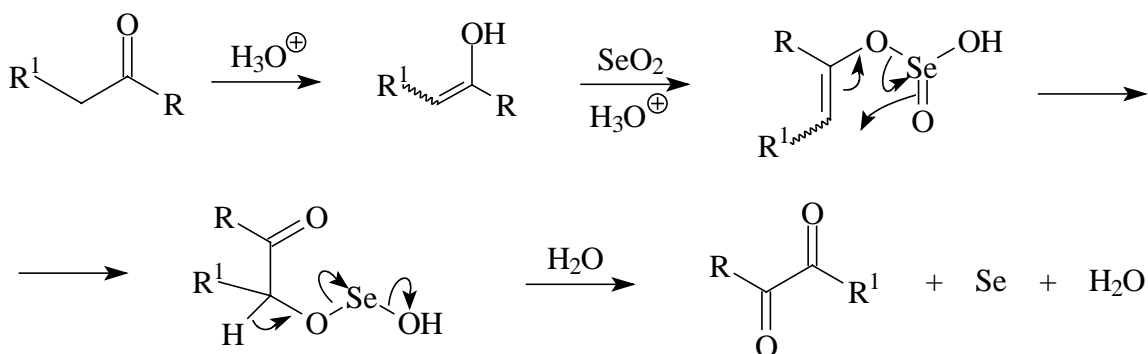


Образующиеся пероксиды далее можно превратить в спирты (например, при проведении реакции в ДМСО растворитель *in situ* быстро восстанавливает гидропероксид, и выделяемым продуктом реакции является соответствующий спирт) либо в кетоны. Последняя трансформация эффективно инициируется добавлением некоторых солей переходных металлов, например,  $\text{Fe}^{3+}$ .

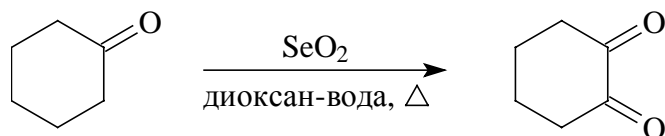
При взаимодействии с диенами синглетный кислород вступает в реакцию Дильса-Альдера с образованием циклических пероксидов. Эта реакция используется, например, для получения *цис*-циклогексан-1,4-диолов, хотя в последнее время интерес вызывают и сами циклические пероксиды, поскольку было показано, что они часто обладают противомаларийным эффектом.



Второй путь использования диоксида селена в качестве окислителя заключается в превращении альдегидов и кетонов в соответствующие  $\alpha,\beta$ -дикарбонильные соединения. В этой реакции участвует енольная форма карбонильного соединения. Предполагается, что реакция протекает по следующему механизму:



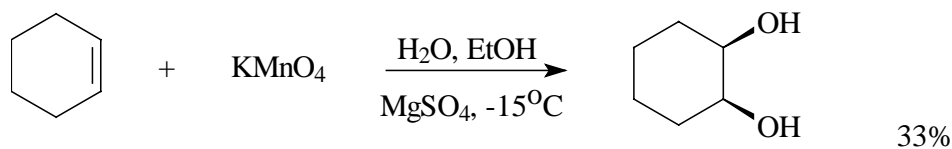
Таким способом циклогексанон может быть окислен до 1,2-циклогександиона:



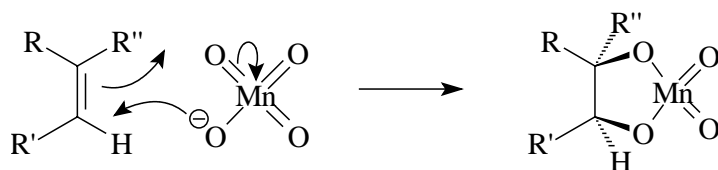
В случае несимметричных кетонов окисление диоксидом селена идет по менее пространственно затрудненному положению.

### Дигидроксилирование алкенов

Классическим методом синтеза 1,2-диолов является реакция алкенов с перманганатом калия. Обычно реакция проводится в *трет*-бутиловом спирте, ацетоне или водном этаноле и приводит к стереоселективному образованию *цис*-1,2-диола, например:

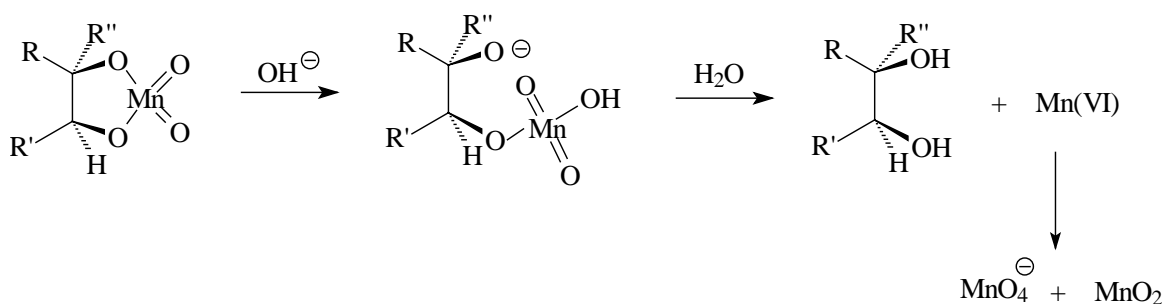


Эта реакция была открыта русским химиком Е.Е.Вагнером в 1887 году. Окисление проводят в нейтральной или щелочной среде при низких концентрациях  $\text{KMnO}_4$  (около 1%). По-видимому, процесс протекает как согласованное 1,3-диполярное циклоприсоединение и приводит к циклическому манганату:



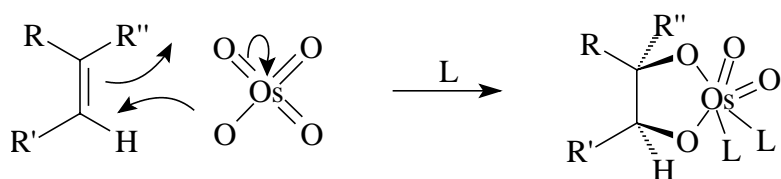
При этом  $\text{Mn(VII)}$  восстанавливается до  $\text{Mn(VI)}$ . Последующий гидролиз циклического манганата приводит к 1,2-диолу:





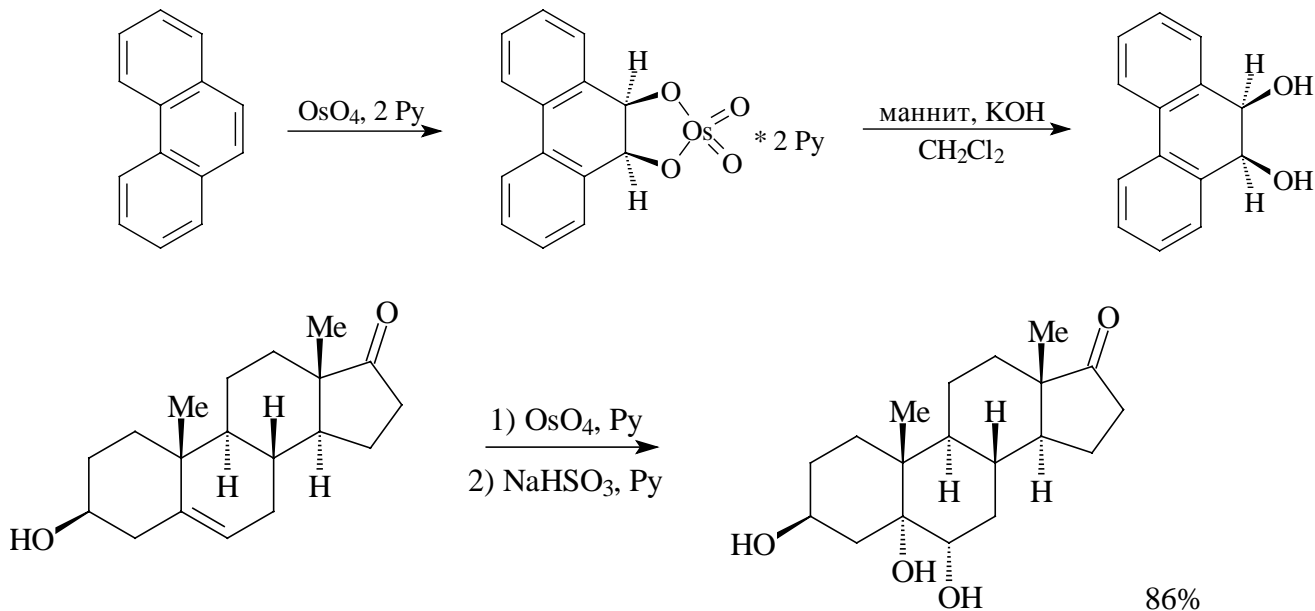
Лучшие выходы при *цис*-дигидроксилировании алкенов по Вагнеру получаются в условиях межфазного катализа; в качестве органического растворителя при этом используют хлористый метилен, а катализатором межфазного переноса служит ТЭБАХ.

Другим классическим методом *цис*-дигидроксилирования алкенов является реакция с тетраоксидом осмия - окисление по Криге. При этом также происходит 1,3-диполярное присоединение  $\text{OsO}_4$  с образованием эфира, аналогичного манганату:

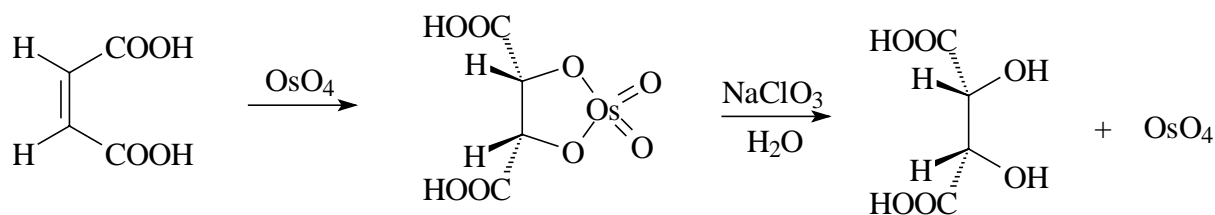


Лигандом L служит либо растворитель, либо специально добавляемый в реакционную смесь пиридин. В присутствии пиридина реакция заметно ускоряется.

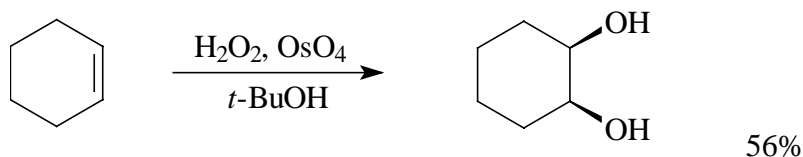
В отличие от циклического манганата, образующегося при окислении по Вагнеру, осмийсодержащий эфир стабилен и может быть выделен. Для превращения этого эфира в диол требуется восстановитель, в качестве которого используют бисульфит натрия в пиридине или в водном этаноле, либо маннит в щелочной среде:



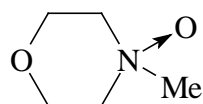
Промежуточно образующийся эфир может претерпевать также окислительное расщепление при действии хлората калия или натрия. При этом регенерируется  $\text{OsO}_4$ .



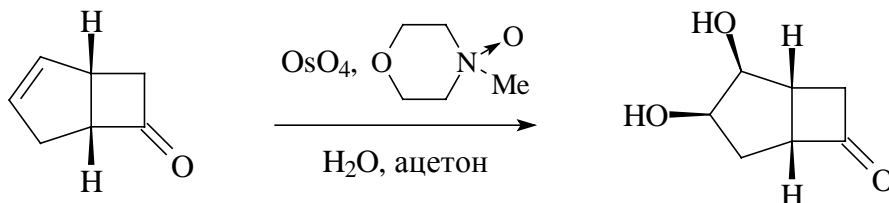
Недостатками тетраоксида осмия являются его высокая стоимость и токсичность. Поэтому были разработаны методы гидроксирования алкенов, в которых  $\text{OsO}_4$  используется в каталитических количествах, а собственно окислителями служат хлорат калия или натрия, перекись водорода, *трет*-бутилгидропероксид или N-окиси аминов, например:



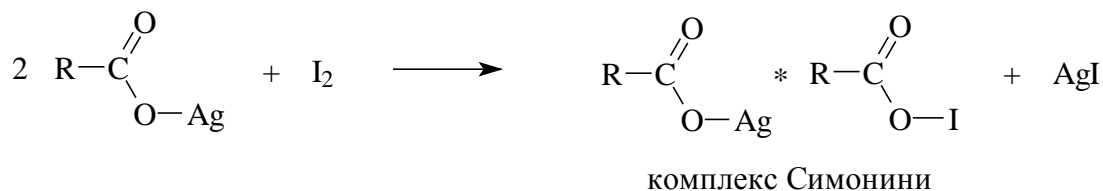
Одним из наиболее эффективных реагентов для этих целей является N-оксид N-метилморфолина (NMO):



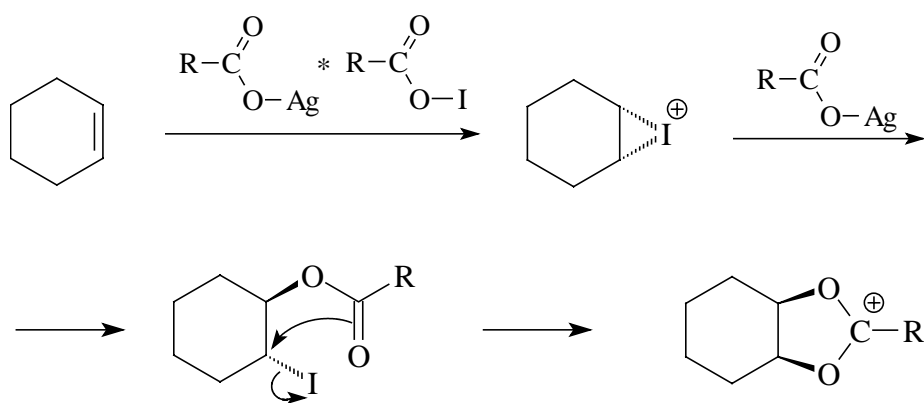
Ниже приведен пример такой реакции:



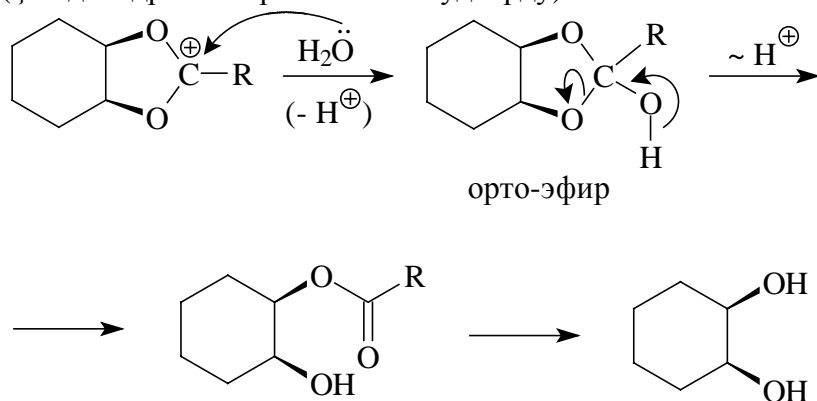
Альтернативный способ превращения алкенов в 1,2-диолы – реакция алкена с иодом в присутствии карбоксилата (ацетата или бензоата) серебра. Эта реакция родственна реакции Бородина-Хунсдиккера. Считают, что вначале иод реагирует с карбоксилатом серебра, давая так называемый комплекс Симонини:



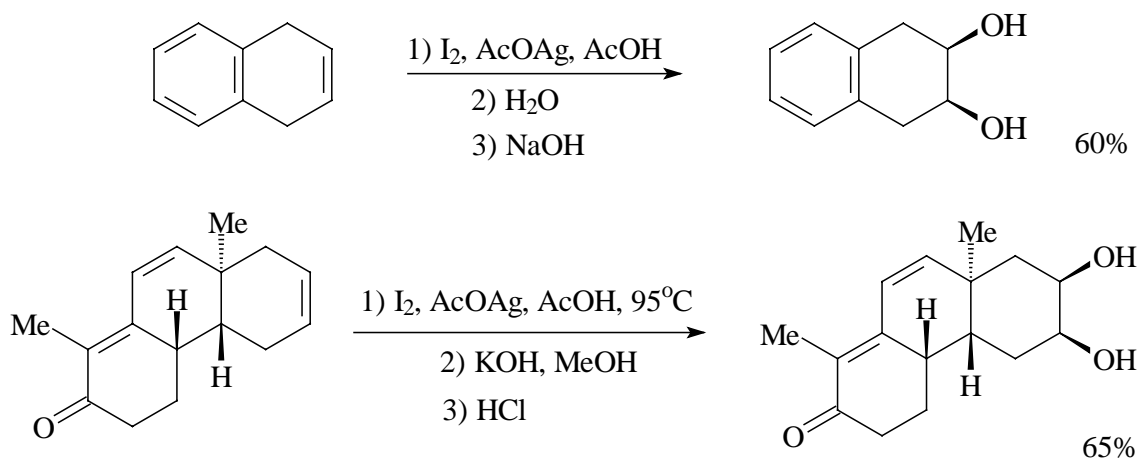
Атака электрофила по двойной  $\text{C}=\text{C}$  связи приводит к иодониевому иону, который затем атакуется карбоксилат-ионом. В полученном продукте происходит внутримолекулярное замещение иода, в результате которого образуется циклический эфир.



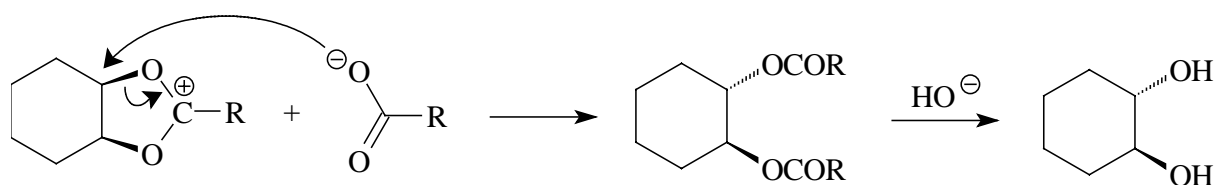
Дальнейшие превращения зависят от условий проведения реакции. Так, при обработке водой реакционной смеси, полученной из алкена, иода и ацетата серебра, взятых в соотношении 1:1:1, образуется *цис*-диол (*цис*-дигидроксилирование по Вудворду):



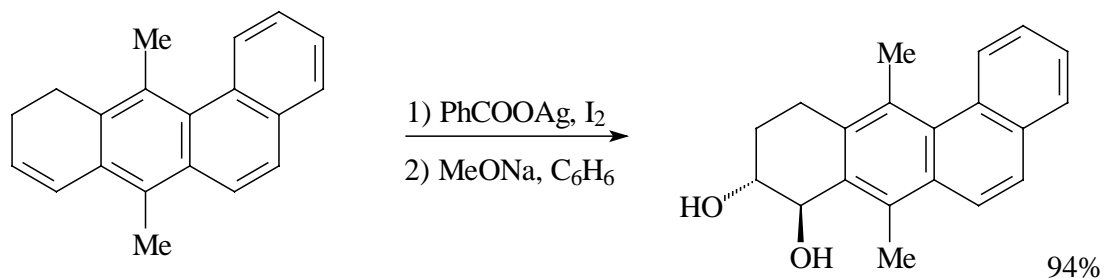
Приведем примеры такой реакции:



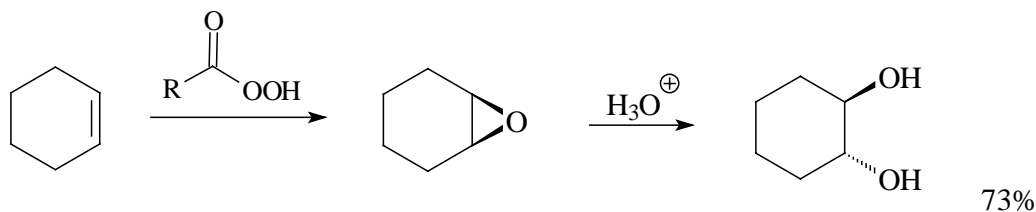
Другой вариант заключается в проведении реакции в безводных условиях при использовании следующего соотношения реагентов – алкен : иод : бензоат серебра = 1:1:2. Здесь в качестве нуклеофила выступает карбоксилат-ион, который атакует образующийся интермедиат с образованием *транс*-дикарбоксилата. Гидролиз последнего дает *транс*-1,2-диол:



Эту реакцию называют *транс*-гидроксилированием по Прево.

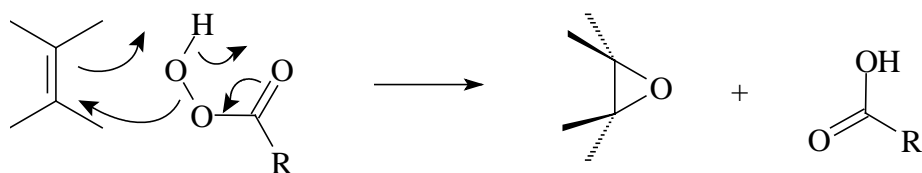


Другой путь к *транс*-1,2-диолам заключается в превращении алкена в эпоксид и гидролизе последнего в кислой среде.



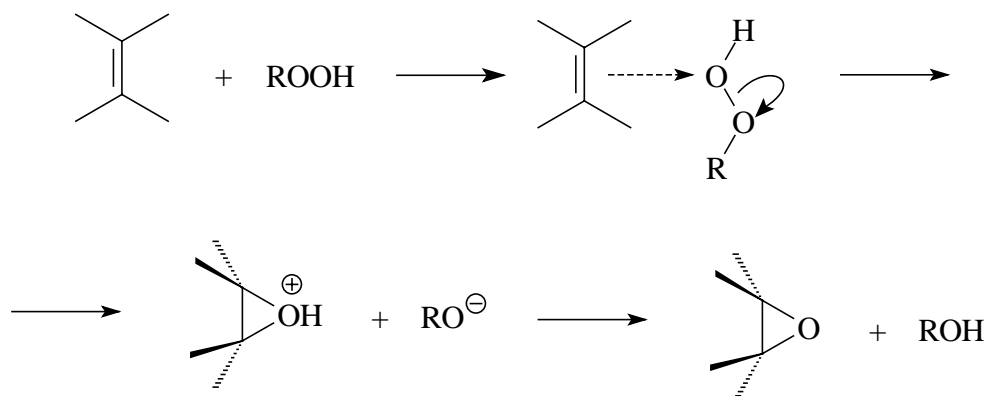
### Эпоксидование алкенов

Превращение алкенов в эпоксиды происходит при взаимодействии алкенов с надкислотами:



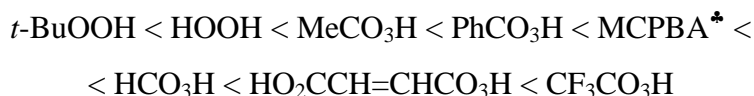
Эта реакция открыта в 1909 году Н.А.Прилежаевым. Помимо надкислот, эпоксидование алкенов можно провести также пероксидом водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) и алкилгидропероксидами ( $\text{ROOH}$ ). В зависимости от структуры реагентов и условий проведения реакции возможен как ионный, так и согласованный механизм эпоксибования. Постулируется, что надкислоты реагируют по согласованному механизму, приведенному выше. Ниже дана схема для ионного механизма

эпоксирирования, который может наблюдаться в некоторых реакциях алкенов с алкилгидропероксидами.

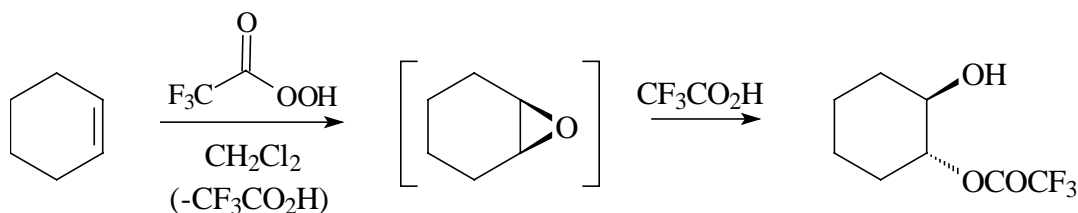


Согласно этому механизму алкен выступает в роли основания Льюиса и координируется с электрофильным атомом кислорода пероксида, генерируя положительно заряженный атом кислорода. Гетеролитический разрыв связи в пероксиде приводит к переносу этого атома кислорода на алкен. Последующий перенос протона ко второму атому кислорода приводит к образованию восстановленной формы гидропероксида (молекулы воды или спирта).

Способность различных реагентов эпоксирировать алкены увеличивается в следующем ряду:

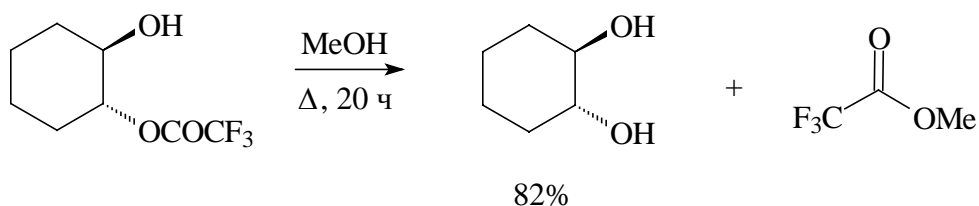


Наиболее активным эпоксирирующим агентом является трифторнадуксунная кислота. Однако при ее использовании выделить эпоксид обычно не удастся: он расщепляется присутствующей в реакционной смеси трифторуксунной кислотой с образованием моноэфира диола:

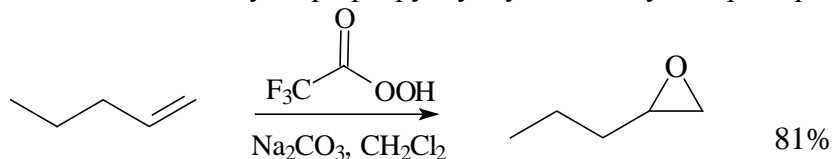


Обработка полученного моноэфира метанолом приводит к *транс*-диолю:

\* MCPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота

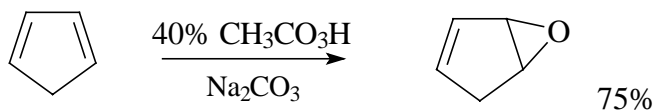


Для получения эпоксида непосредственно при взаимодействии алкена с трифторнадуксусной кислотой необходимо связывать сильную трифторуксусную кислоту, например:

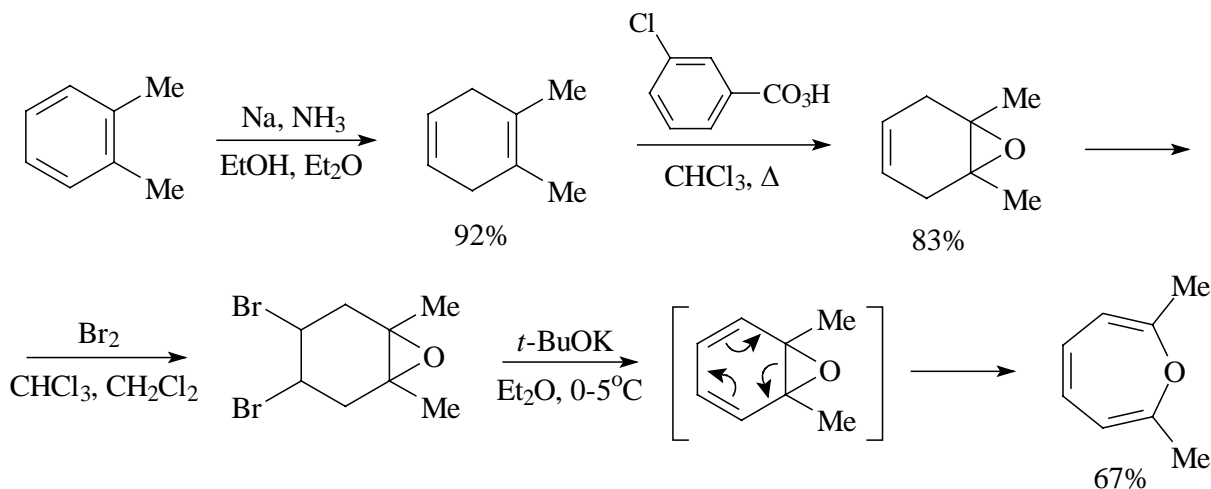


Эффект карбоната натрия основан на различии в кислотности  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  и  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ : он связывает более сильную трифторуксусную кислоту, в то время как значительно более слабая трифторнадуксусная ( $\text{pK}_a \approx 3,7$ ) реагирует с алкеном.

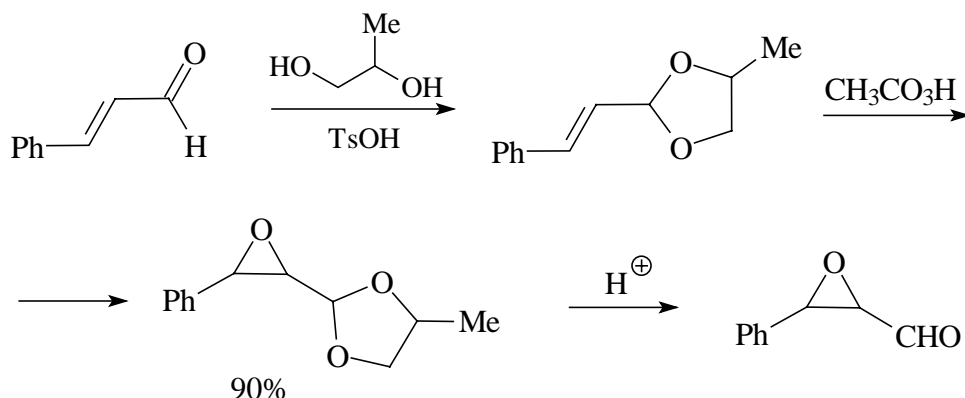
В качестве эпоксидирующего реагента используют также надуксусную кислоту, например:



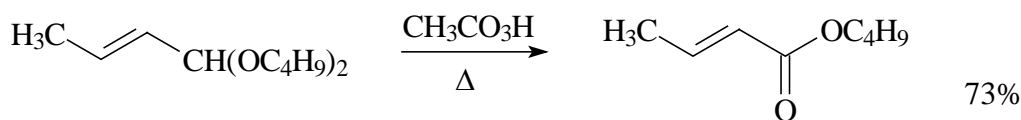
В тонком органическом синтезе наиболее употребительна *m*-хлорнадбензойная кислота (МСПВА). С ее помощью можно избирательно эпоксидировать двойную связь, имеющую донорные заместители в присутствии менее электрон-обогащенной двойной связи, как в приведенном ниже синтезе 2,7-диметилноксепина:



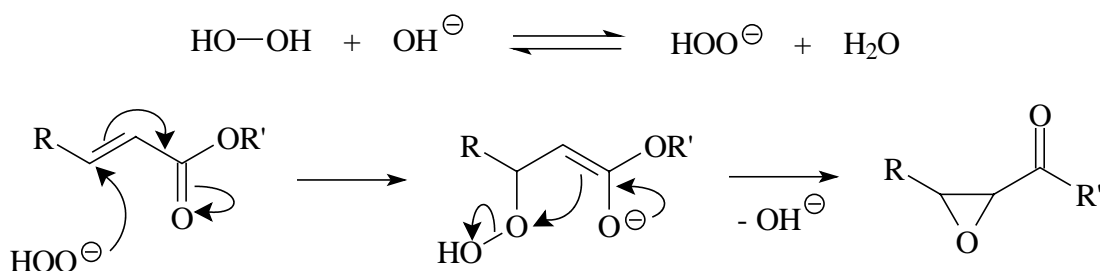
При эпексидировании непредельных альдегидов и кетонв в аналогичных условиях в первую очередь происходит реакция Байера-Виллигера, приводящая к сложным эфирам (в случае кетонв) или к карбоновым кислотам (в случае альдегидов; при этом мигрирующей «группой» является водород). Поэтому для эпексидирования непредельных карбонильных соединений предварительно следует защитить C=O группу.



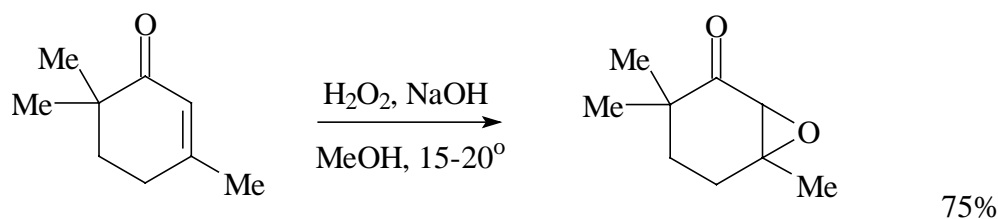
В то же время известны случаи, когда под действием надкислоты ацетали ненасыщенных альдегидов окисляются без функционализации C=C связи:



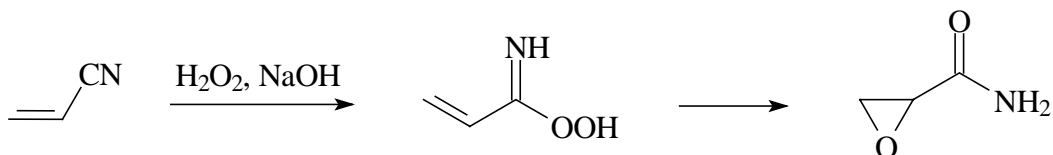
Эпексидирование α,β-непредельных кетонв лучше проводить действием щелочной перекиси водорода. Реакция начинается с присоединения гидропероксид-иона по Михаэлю:



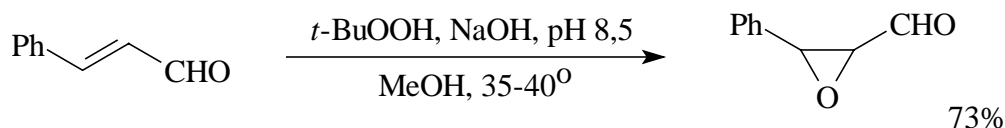
Так, например, эпексидируется изофорон.



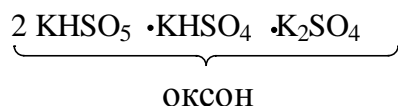
Использование перекиси водорода в щелочной среде неэффективно для эпоксидирования эфиров  $\alpha,\beta$ -непредельных кислот, поскольку последние в данных условиях подвергаются гидролизу, а карбоксилат-ион не активирует присоединение по Михаэлю.  $\alpha,\beta$ -Ненасыщенные нитрилы в этих условиях дают эпоксиамиды:



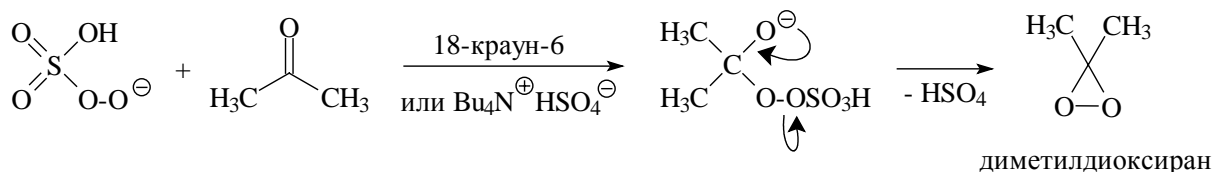
Для эпоксидирования этих производных кислот с переменным успехом используют надкислоты, например, *m*-хлорнадбензойную кислоту, или алкилгидропероксиды, из которых наиболее часто применяется *трет*-бутилгидропероксид. Так, он эффективно эпоксидирует алкилиденмалоновые эфиры. Этот реагент используется и для эпоксидирования  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов.



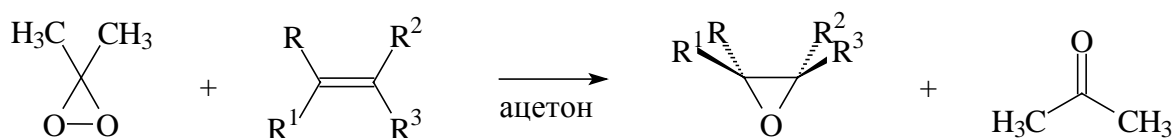
В последнее время в качестве окислителя все чаще используют диоксираны, которые получают при действии на кетоны так называемого «оксона». Действующим началом оксона является входящий в его состав моноперсульфат калия.



Диоксиран готовят *in situ*, чаще всего исходя из ацетона.

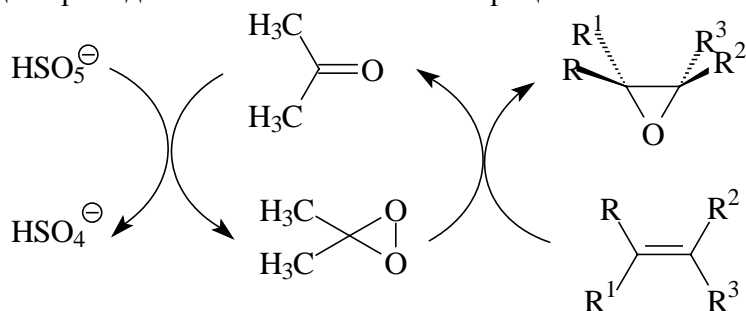


Затем к полученному реагенту прибавляют алкен.



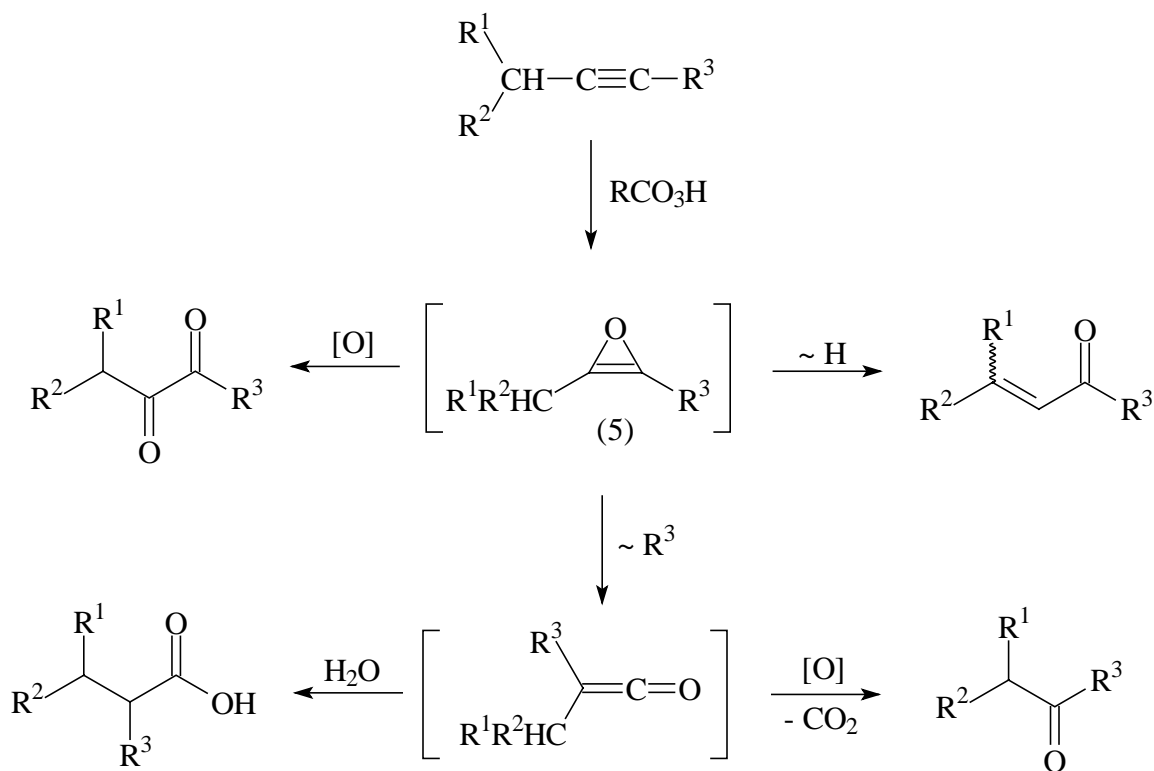


Если исходить из оксона и вести реакцию в присутствии катализатора межфазного переноса, то эпексидирование будет проходить как каталитический процесс:

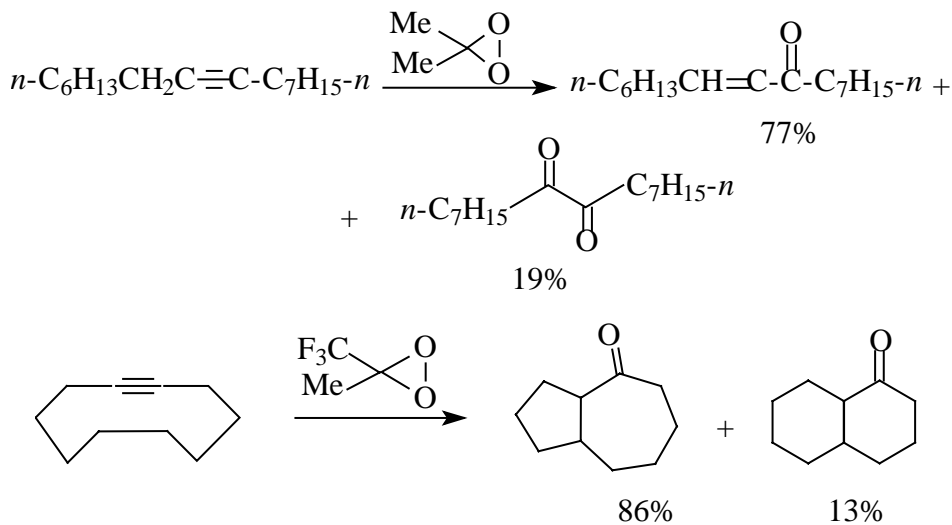


Так можно эпексидировать алкены, алкины, аллены, окислять амины, сульфиды и даже алканы; в последнем случае происходит внедрение кислорода по связи С-Н. Использование хиральных кетонв (например, камфоры или фруктозы) позволяет проводить эпексидирование с высокой энантиоселективностью.

Алкины при действии органических надкислот обычно дают сложные смеси продуктов. Состав этих смесей зависит от природы как алкина, так и надкислоты, а также от условий проведения реакции. Сложность образующихся при этом смесей продуктов определяется тем, что образующийся вначале оксирен (5) очень нестабилен. Поэтому оксирен (5) быстро претерпевает различные превращения, как показано на схеме:

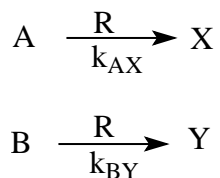


При окислении алкинов диоксиранами результаты получаются более однозначными.

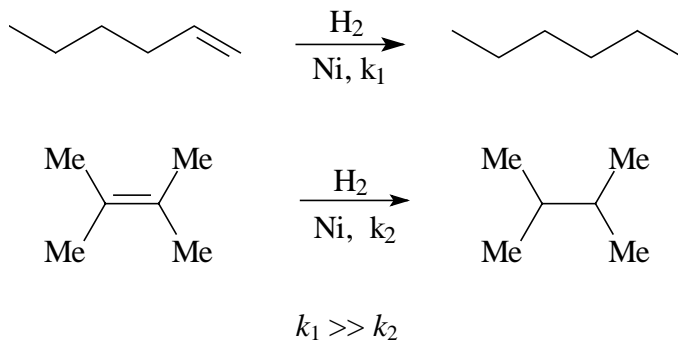


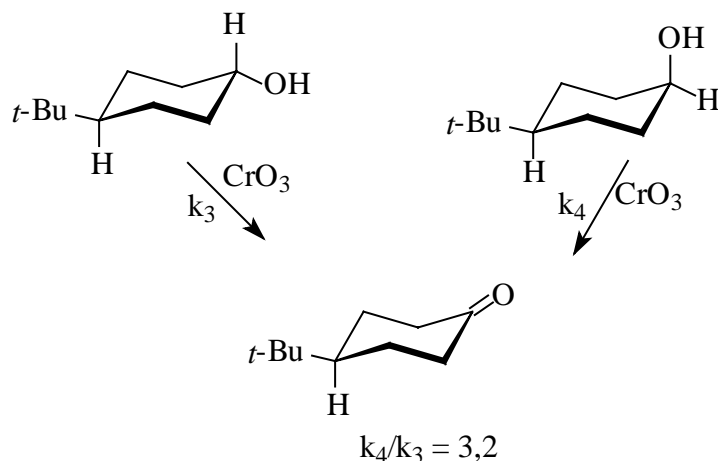
Эпокси́дирование алкенов относится к реакциям, которые могут протекать стереоселективно. Здесь уместно пояснить понятие «селективность».

Химическая реакция может протекать селективно по отношению к субстрату или по отношению к продукту. В связи с этим различают реакции субстратоселективные и продуктоселективные. Допустим, один и тот же реагент R превращает соединения (субстраты) А и В в продукты Х и У с различными скоростями.

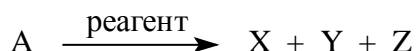


**Субстратоселективным** является реагент R, который превращает различные субстраты (А и В) в одних и тех же условиях в продукты Х и Y с различными скоростями ( $k_{AX}$  и  $k_{BY}$ ). Ниже приведены примеры субстратоселективных реакций.



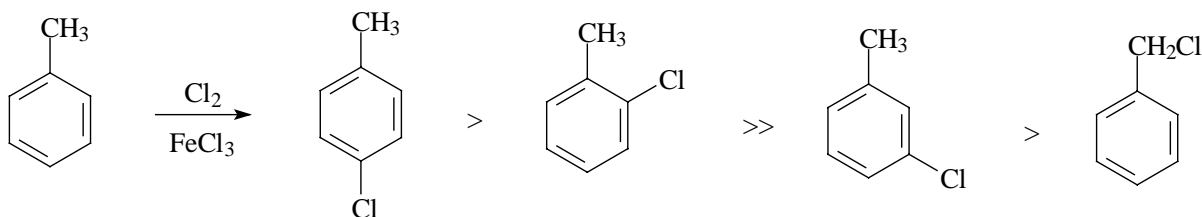


Другой случай – образование нескольких продуктов из одного субстрата.

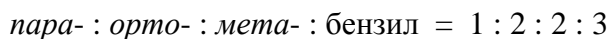


При этом реакция является **продуктоселективной**, если в ней образуется более одного продукта в соотношении, которое отличается от статистически ожидаемого.

Примером продуктоселективной реакции является хлорирование толуола.



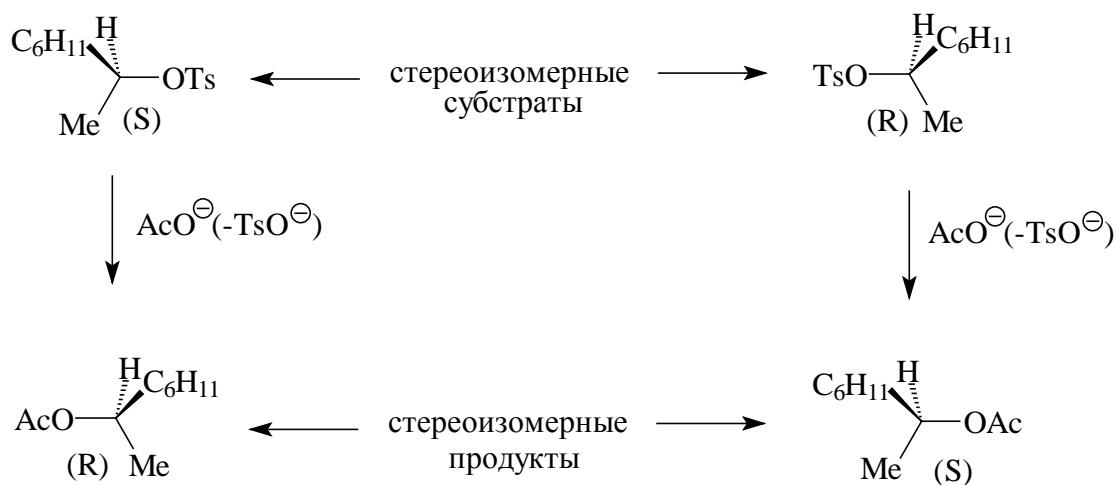
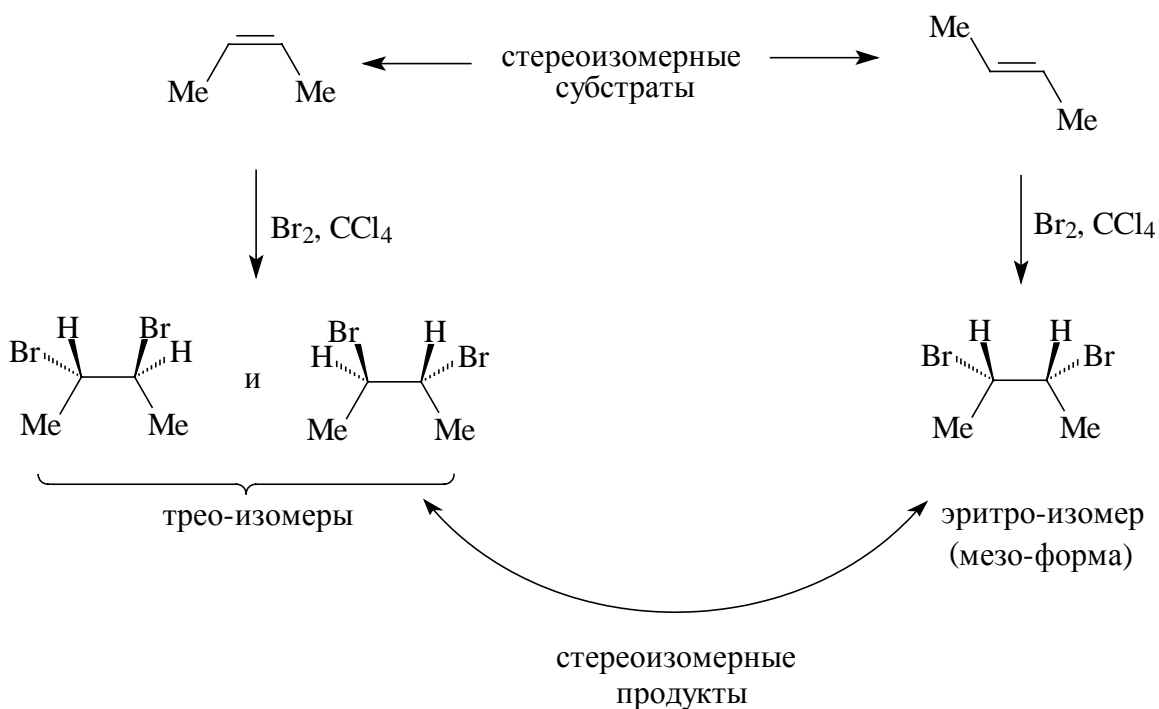
При учете только числа атомов водорода, находящихся в разных положениях молекулы толуола, статистически ожидаемым соотношением продуктов должно быть:



В том случае, когда субстрат (или субстраты) может реагировать, давая стереоизомерные продукты, можно говорить о стереоспецифичности или стереоселективности реакции.

**Стереоспецифичной** называется реакция, в которой стереоизомерные исходные вещества в одних и тех же условиях реакции дают стереоизомерные продукты.

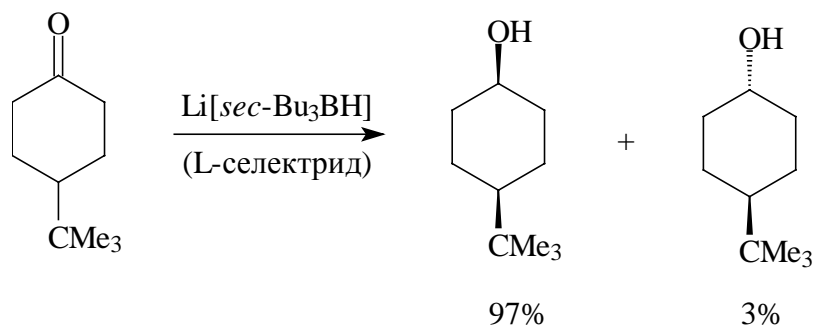
Примерами стереоспецифичной реакции служат присоединение брома к E- и Z-алкенам и нуклеофильное замещение в тозилатах вторичных спиртов.



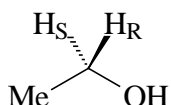
Важно помнить о том, что «стереоспецифичность» - это понятие, относящееся к одной молекуле, т.е. к механизму реакции. В реальной ситуации химик имеет дело с совокупностью молекул, и поэтому термина «стереоспецифичность» лучше избегать. В практической химии мы имеем дело со стереоселективностью.

**Стереоселективной** называется реакция, в которой один реагент обладает способностью образовывать в определенной реакции два и более стереоизомерных продукта, но один из продуктов образуется преимущественно.

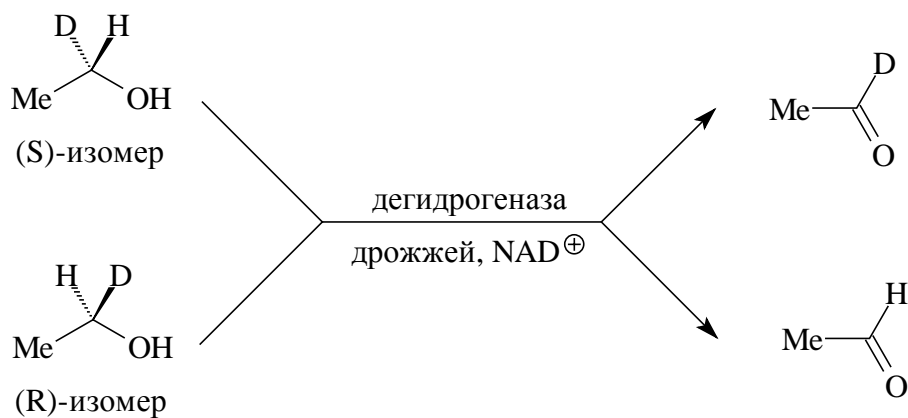
Примером стереоселективной реакции является восстановление 4-*tert*-бутилциклогексанона. В этом примере мы имеем дело с продуктоселективностью.



Высочайшая стереоселективность наблюдается в реакциях, катализируемых ферментами. Так, например, при ферментативном окислении этилового спирта от  $\text{CH}_2$ -группы удаляется только один, вполне определенный, из двух атомов водорода (а именно,  $\text{H}_\text{R}$ ).



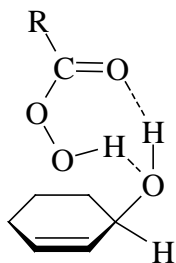
Это было показано при изучении ферментативного окисления дейтерированных этанолов:



Атом углерода в молекуле этанола, связанный с атомами водорода  $\text{H}_\text{R}$  и  $\text{H}_\text{S}$ , называется прохиральным.\*

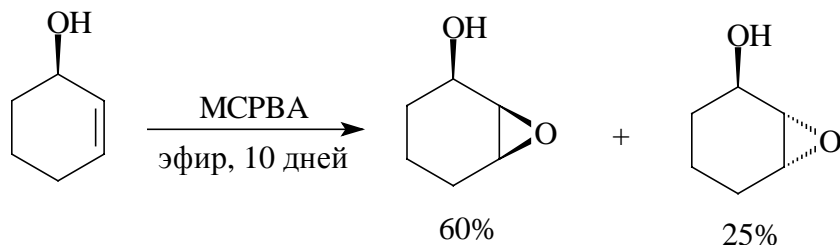


Эпокси́дирование али́ловых спиртов – одна из наиболее изученных стереоселективных реакций. Надкислота фиксируется преимущественно с той стороны молекулы, на которой расположена гидроксильная группа. Эта фиксация происходит благодаря образованию водородной связи.

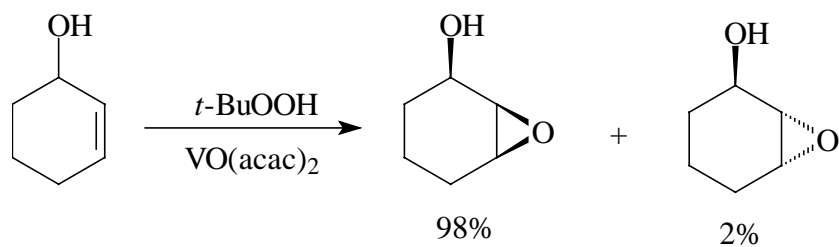


В результате атом кислорода в эпоксиде оказывается преимущественно в *цис*-положении по отношению к гидроксильной группе, например:

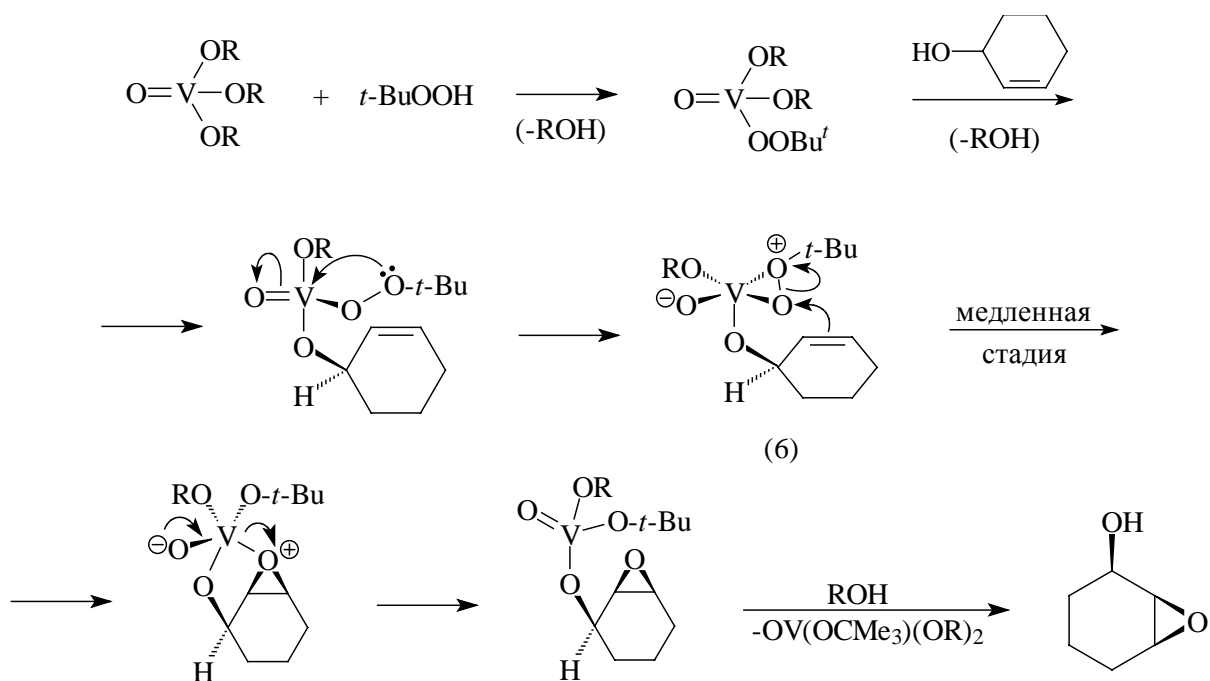
\* Греческая приставка «про» означает «подготавливать, предварять» (например, проректор – заместитель ректора).



С еще большей стереоселективностью происходит эпоксидирование гидроперекисью *трет*-бутила, которое катализируется комплексами ванадия.

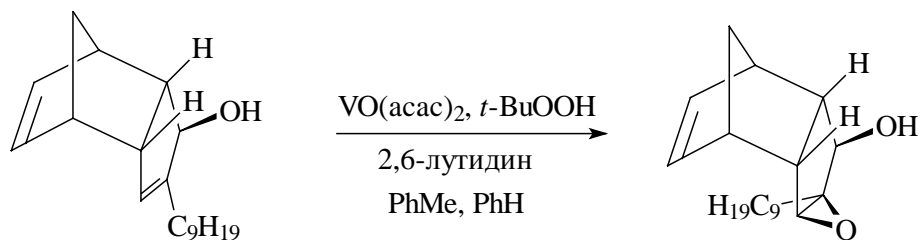


В этом случае процесс идет как темплатная реакция (от англ. template – шаблон). Механизм реакции можно представить следующей схемой, на которой в целях упрощения комплекс ванадия изображен как ортованадат.

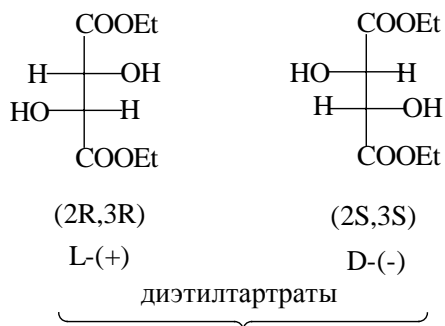


В темплате (6), который образует ванадий, двойная связь атакуется электрофильным атомом кислорода с той же стороны, с которой расположен атом ванадия. Атака с противоположной стороны (в данном случае снизу) требует искажения угла O-C-C=C до величины  $\approx 50^\circ$ .

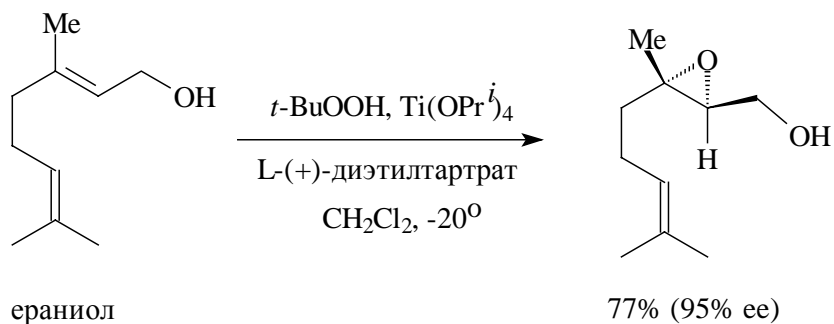
С помощью комплекса ванадия можно избирательно эпоксидировать двойную связь, в аллильном положении к которой находится гидроксильная группа.



В рассмотренных выше реакциях стереоселективного эпоксидирования создается определенная *относительная* конфигурация в продукте реакции. Такую селективность называют *диастереоселективностью*, т.е. преимущественно образуется один диастереомер. Причем образуется он в виде смеси двух энантиомеров в соотношении 1:1, поэтому образующиеся эпоксы являются рацематами. В реакциях подобного типа нельзя получить определенный энантиомер: для этого нужен хиральный реагент\*. Такой реагент для энантиоселективного эпоксидирования был предложен в 1980 году Барри Шарплессом. Шарплесс использовал эпоксидирование *трет*-бутилгидропероксидом, катализируемое тетра(изопропилатом) титана в присутствии L-(+) или D-(-)-диэтилтартрата (эфиры винных кислот):



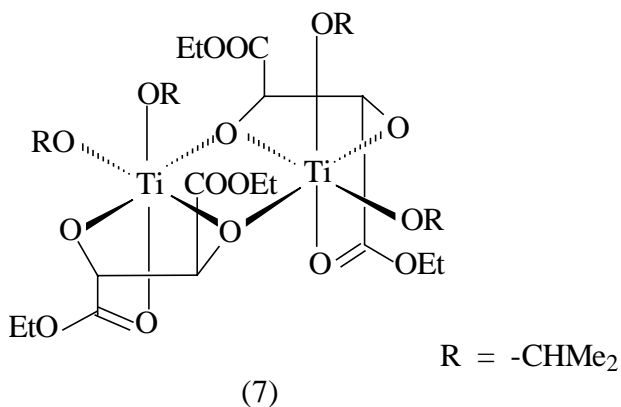
В качестве примера можно привести окисление гераниола.



\* Хиральность можно размножить, но нельзя создать.

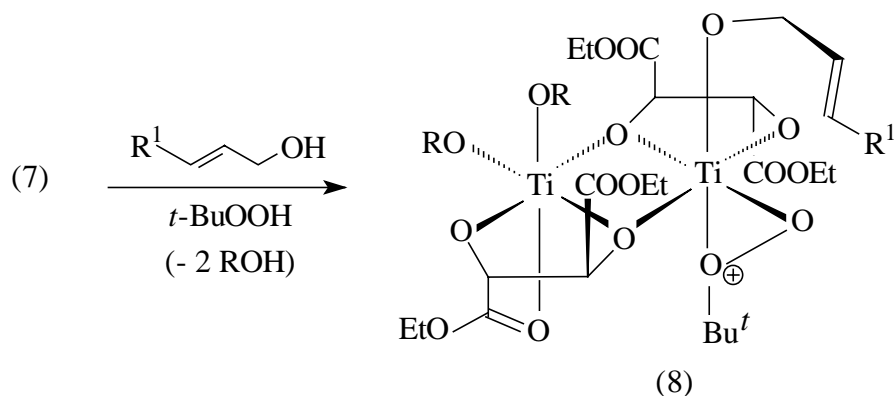
L-(+)-Диэтилтарtrato является эфиром природной L-винной кислоты и поэтому легко доступен и дешев. Другой изомер, D-(-)-диэтилтарtrato, является производным D-винной кислоты, которая в природе не встречается. Поэтому D-(-)-диэтилтарtrato – более дорогой реагент, хотя и вполне доступный.

При взаимодействии изопропилата титана(IV) с диэтилтарtrato образуется хиральный темплат (7).



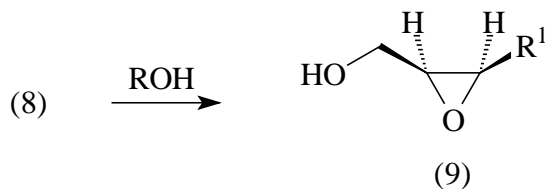
При действии на комплекс (7) *трет*-бутилгидропероксида и аллилового спирта происходит замещение двух групп OR, и образуется пероксидный темплат (8).



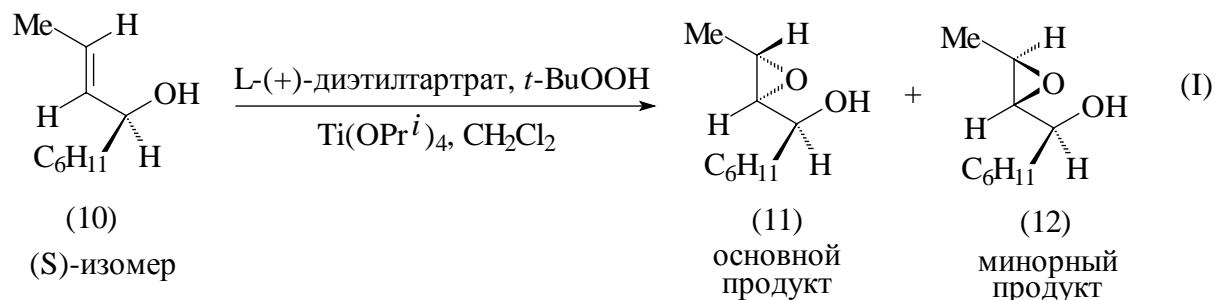


Связи Ti-O в комплексе (8) весьма полярны, что приводит к низким активационным барьерам перехода между изомерными октаэдрическими комплексами титана. Было показано, что образование темплата (8) включает серию равновесных стадий, в которых задействованы группы RO, аллиловый спирт и пероксидный комплекс титана (IV). Поэтому попытки дать наглядное объяснение того, что в результате доминирующим изомером является именно комплекс (8), были бы неоправданными. Образование комплекса (8) следует просто принять как факт.

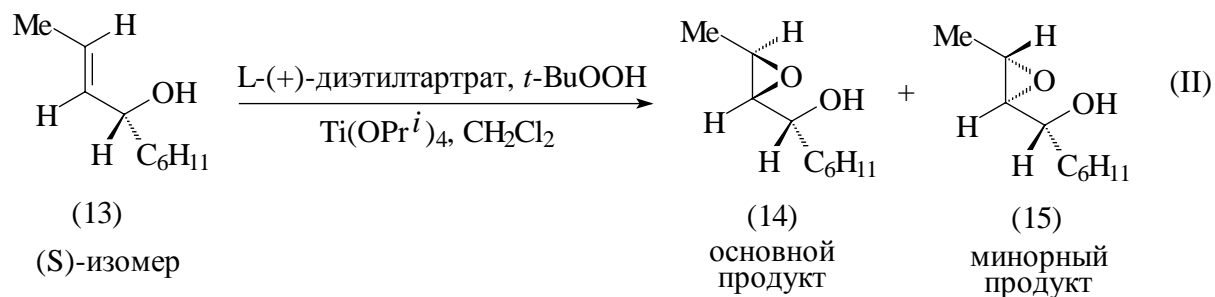
Далее события развиваются так же, как в случае ванадиевого темплата (6) (см. стр. 141), и в результате атаки двойной связи атомом кислорода снизу образуется изомер (9) как основной продукт реакции.



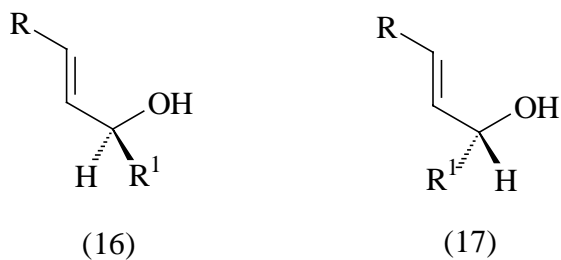
Несмотря на то, что данная реакция была открыта сравнительно недавно, она уже вошла в арсенал синтетической химии и носит название «энантиоселективное эпоксирирование по Шарплессу». За разработку методов асимметрического эпоксирирования и дигидроксилирования, а также за другие работы в области асимметрического синтеза К.Б.Шарплесс в 2001 г. был удостоен Нобелевской премии. Шарплесс предложил и эмпирическое правило для предсказания конфигурации эпоксида, образующегося на титановом темплате. Если в реакции используется L-(+)-(2R,3R)-тарترات, то аллиловый спирт следует расположить так, как это показано в случае соединения (10). При этом OH-группа спирта должна находиться справа в той же плоскости, в которой находятся атомы, непосредственно примыкающие к фрагменту C=C. В таком случае основным продуктом будет изомер (11).



Если же исходить из другого энантиомера (13), получается обратный результат:



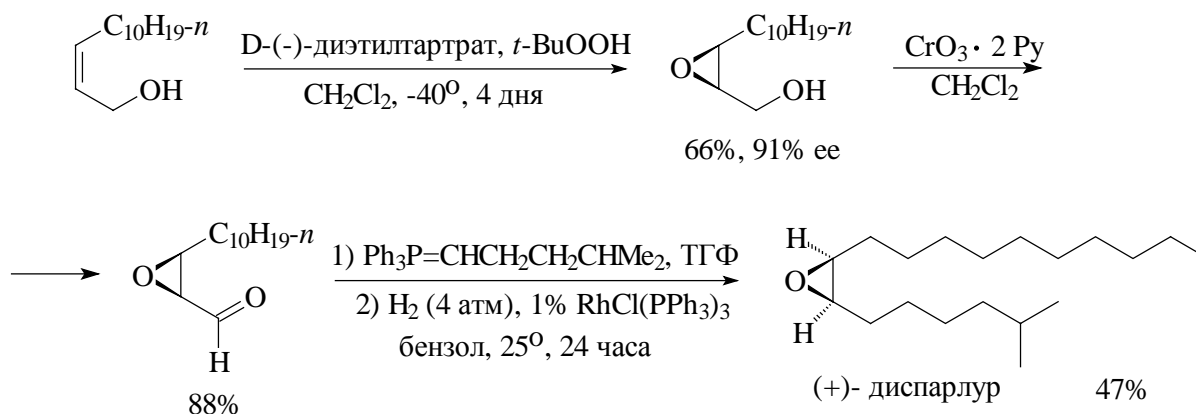
Это различие вызвано пространственными затруднениями в темплате (8), приводящими к тому, что в реакции (I) быстрее образуется продукт (11), а в реакции (II) – продукт (14). При проведении эпексидирования по Шарплессу в присутствии D-(-)-диэтилтарtrate получается прямо противоположный результат. Следует также сказать о том, что в случае аллиловых спиртов типа (16) лучшие результаты получаются с L-(+)-диэтилтарtrate, а в случае спиртов типа (17) – с D-(-)-диэтилтарtrate.



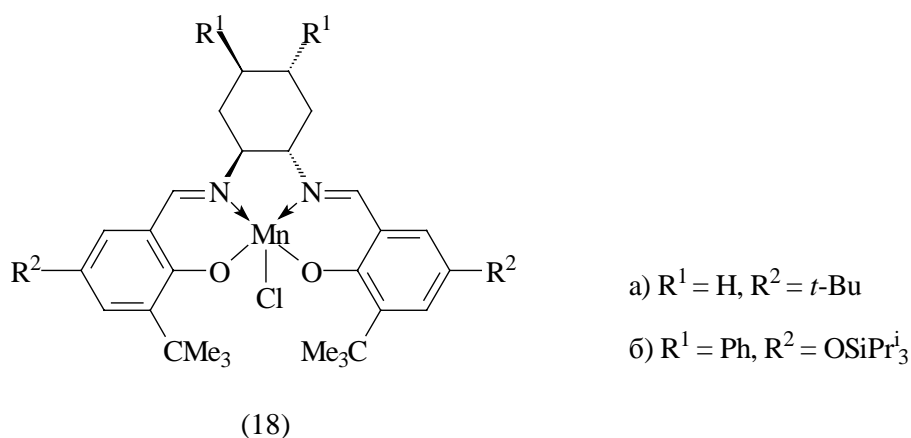
Для описания такого различия в стереоселективности реакций было введено понятие о согласованной (“matched”) и несогласованной (“mismatched”) стереохимической индукции, вызванной двумя хиральными реагентами: при действии на субстрат (16) ахирального окислителя и при действии L-(+)-диэтилтарtrate на рацемический субстрат предпочтительно образуется один и тот же стереоизомер (хотя и с умеренной стереоселективностью). Поэтому взаимодействие (16) с L-(+)-диэтилтарtrate дает хиральный продукт с высокой диастереоселективностью. Напротив, субстрат (17) в реакции с ахиральным окислителем предпочтительно образует противоположный

стереоизомер, поэтому диастереоселективность его реакции с L-(+)-диэтилтарtratом ниже, чем для реакции с D-(-)-диэтилтарtratом.

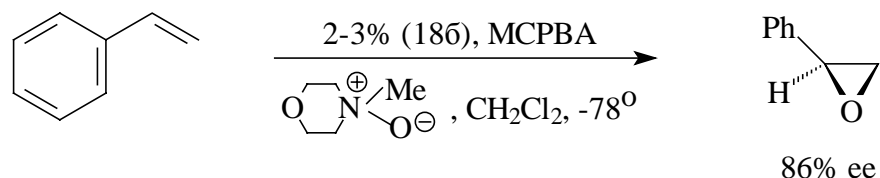
Энантиоселективное эпоксидирование по Шарплессу - удобный путь к природным хиральным эпоксидам, например, диспарлuru - половому аттрактанту цыганской моли (gypsy moth).



Энантиоселективное эпоксидирование алкенов, не содержащих OH-групп, с успехом можно проводить с помощью хирального катализатора Якобсена (18a) и его аналога – комплекса (18б).



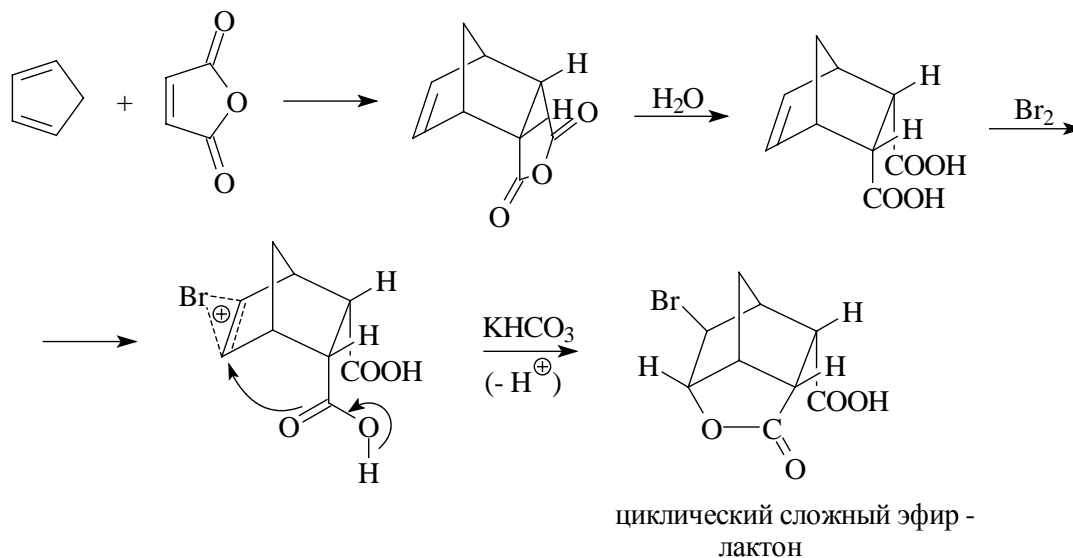
Таким путем был получен S-изомер окиси стирола.



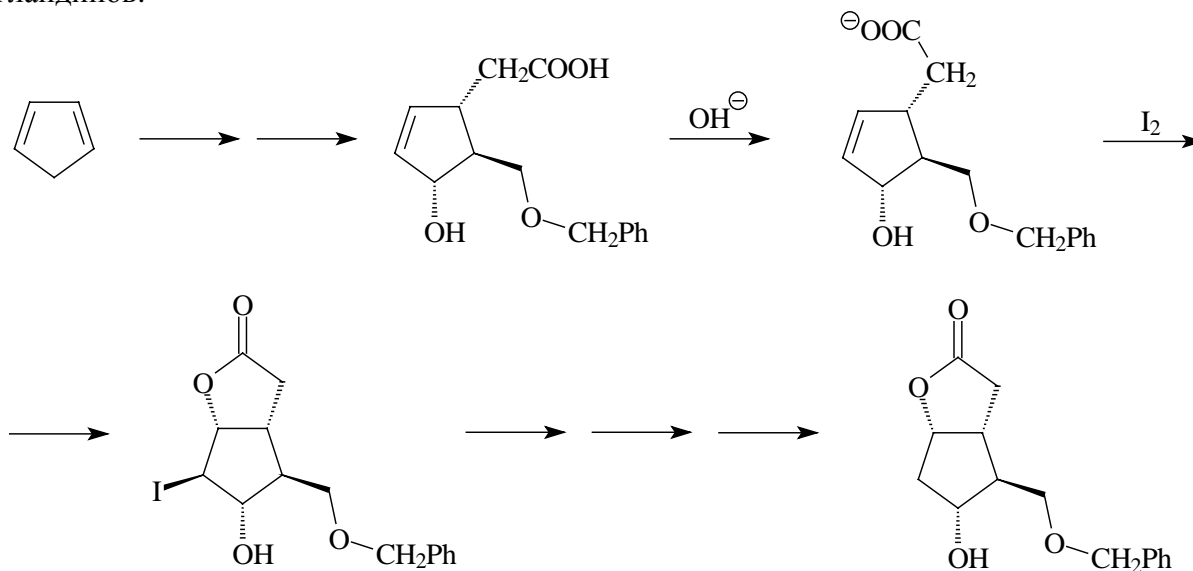
### Бромо- и иодолактонизация

Участие соседних групп в реакции присоединения к двойной углерод-углеродной связи также может быть основой для создания определенного соотношения хиральных центров в молекуле. Так,

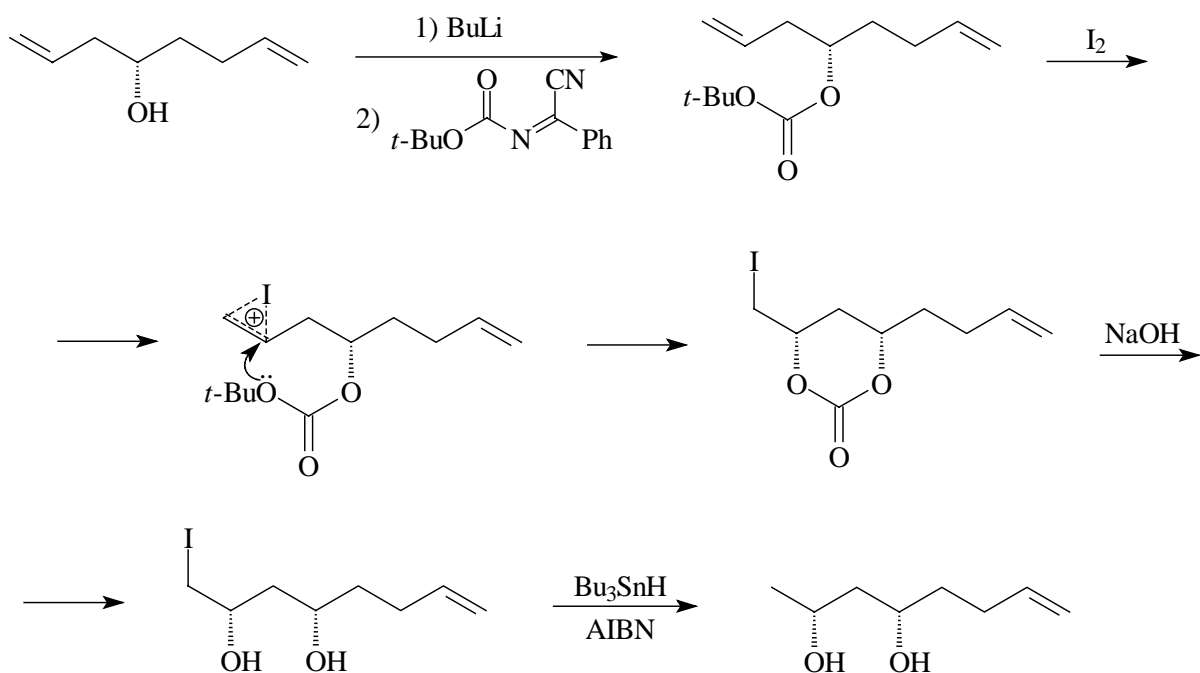
если соединение содержит одновременно двойную C=C связь и карбоксильную группу, присоединение брома и иода приводит к лактону. Реакция идет диастереоселективно.



Этот прием был использован И.Кори для получения ключевого соединения в синтезе простагландинов:

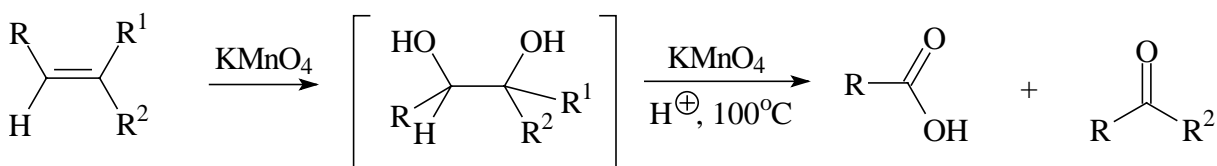


Сходные превращения происходят также в случае эфиров угольной кислоты:

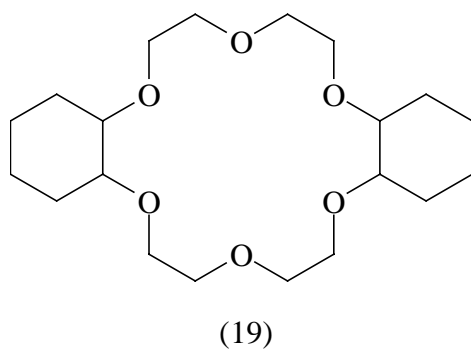


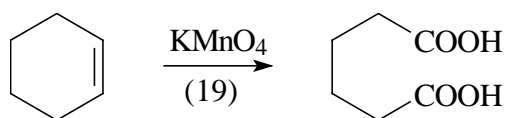
### Окисление с расщеплением связи углерод-углерод

Окисление алкенов концентрированными (более 10%) растворами перманганата калия в кислой среде при нагревании приводит к расщеплению связи C-C за счет дальнейшей реакции промежуточно образующегося 1,2-диола:

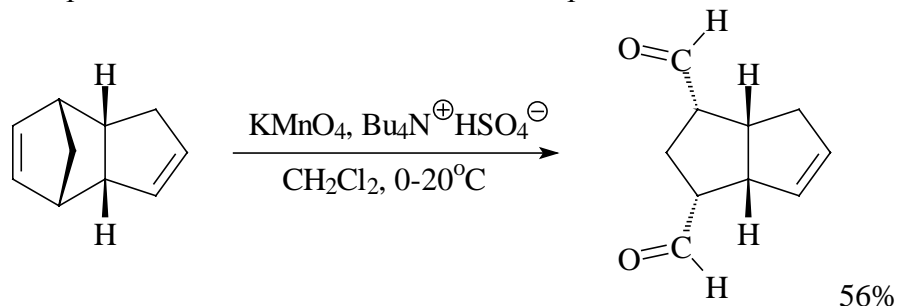


Препаративно такое окисление лучше проводить в бензоле в присутствии катализатора межфазного переноса – дициклогексано-18-краун-6 (19).

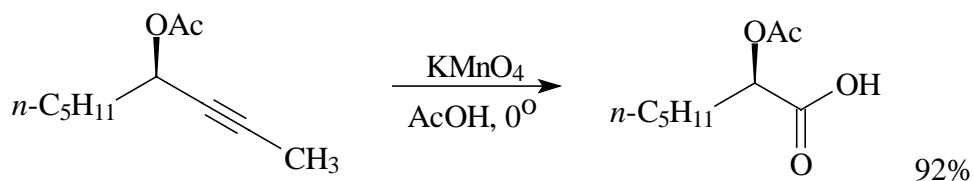




В некоторых случаях окисление перманганатом калия в присутствии катализатора межфазного переноса в безводной среде можно остановить на стадии образования альдегида:



Карбоновые кислоты образуются также при окислении алкинов в кислой среде:

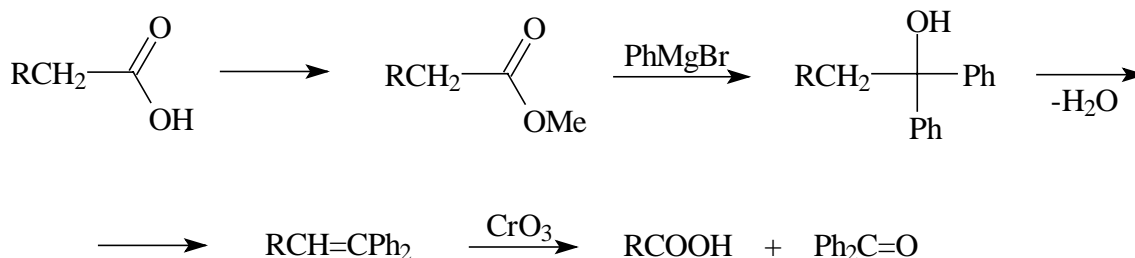


Альдегиды и карбоновые кислоты могут быть получены при окислении алкенов соединениями осмия и рутения:

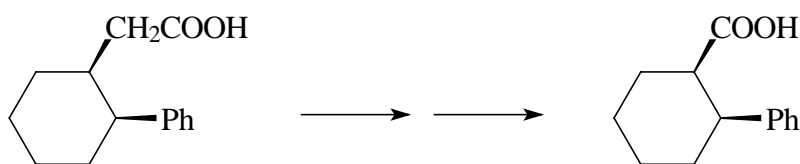
$\text{OsO}_4 - \text{NaIO}_4$   
реагент Лемье-Джонсона

$\text{RuCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O} - \text{NaIO}_4$

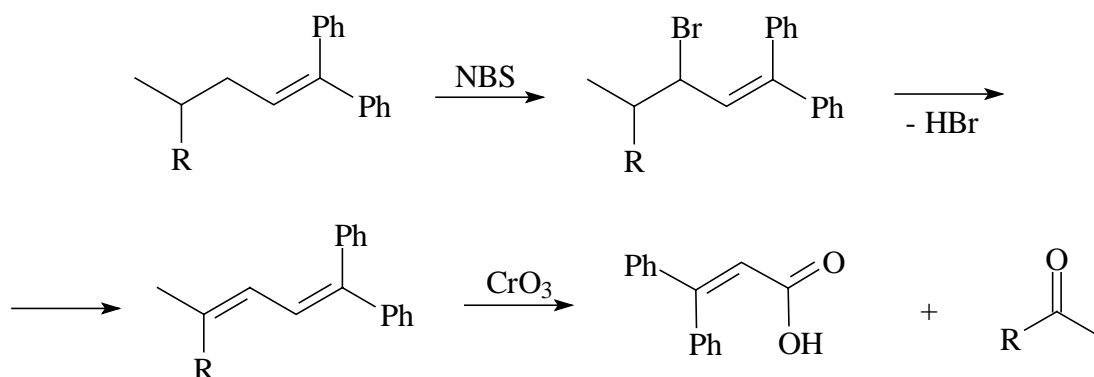
Окисление производных 1,1-дифенилэтилена хромовым ангидридом лежит в основе классического метода укорочения углеродного скелета карбоновых кислот на один атом углерода (деградация по Барбье-Виланду):



Примером деградации по Барбье-Виланду является получение *цис*-2-фенилциклогексанкарбоновой кислоты:

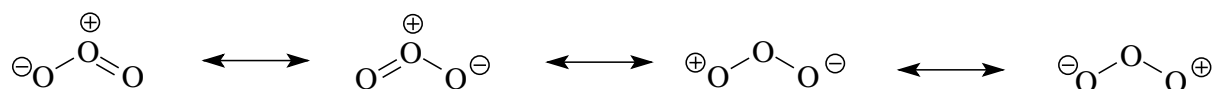


На том же принципе основано укорочение цепи на три атома углерода (модификация Мишера):

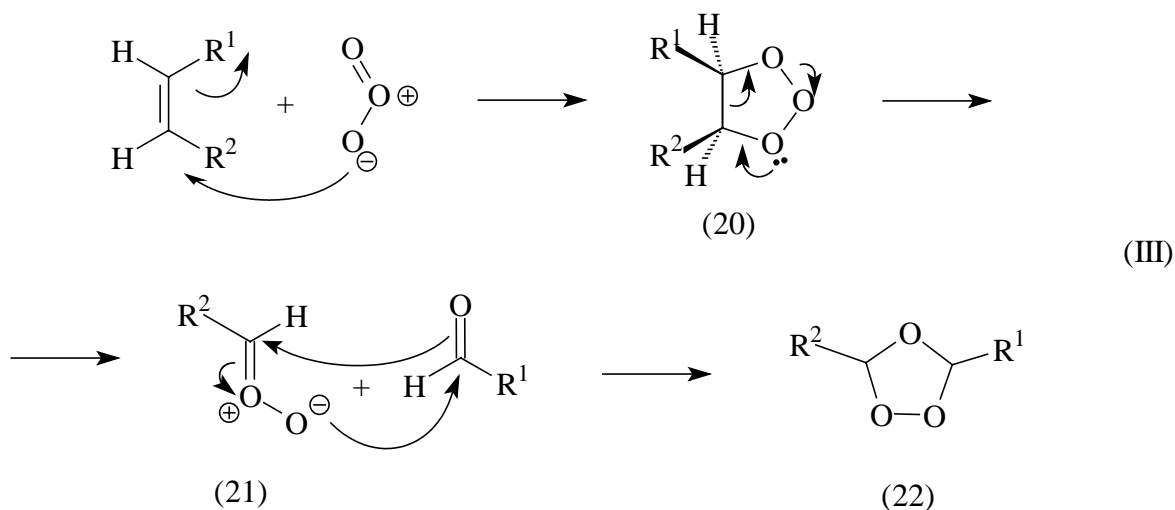


Методы деградации по Барбье-Виланду и по Мишери нашли применение в химии стероидов.

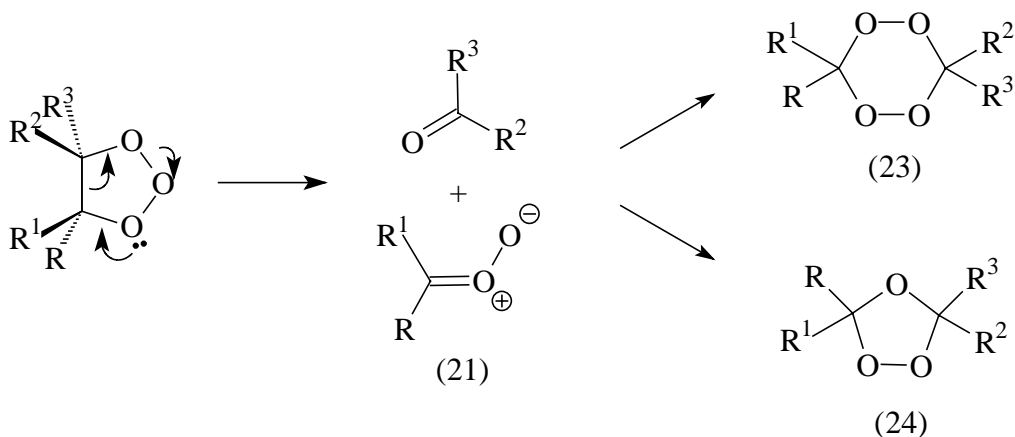
Другим классическим методом расщепления связи C=C является реакция озонлиза. Строение молекулы озона передается следующим набором резонансных структур.



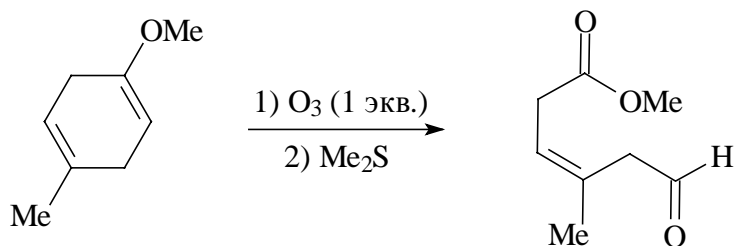
Взаимодействие алкенов с озоном происходит как синхронное 1,3-диполярное циклоприсоединение и приводит к 1,2,3-триоксолану (20, первичный озонид). Соединение (20) термически нестабильно и быстро перегруппировывается через интермедиат (21) в 1,2,4-триоксолан (22, собственно озонид).



Образование первичного озонида (20) было зафиксировано спектрально, а озонид (22) может быть выделен. Если на стадии расщепления первичного озонида образуется альдегид (как это было показано на схеме III), то реакция приводит к озониду (22). В том случае, когда при расщеплении (20) образуется менее реакционноспособный кетон, цвиттер-ион (21) может димеризоваться в тетраоксан (23) или полимеризоваться в полипероксид.

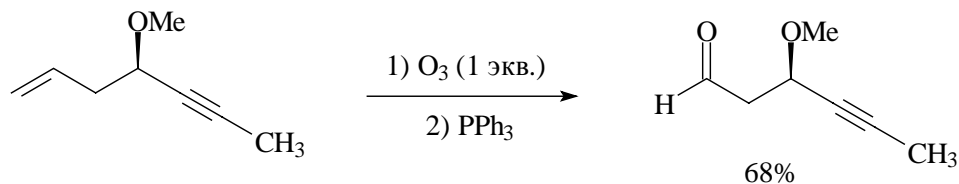
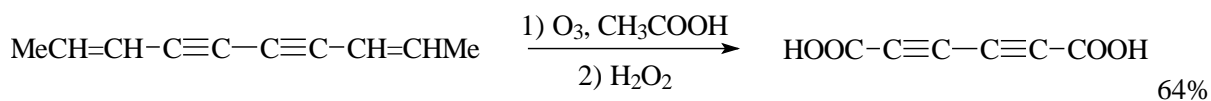


Образующийся в реакции озонид (22 или 24) далее может претерпевать различные превращения, из которых синтетически важными являются восстановительное и окислительное расщепление. Восстановительное расщепление озонида можно провести действием алюмогидрида лития, борогидрида натрия, цинка в уксусной кислоте, трифенилфосфина или диметилсульфида. Восстановление с помощью LiAlH<sub>4</sub> и NaBH<sub>4</sub> приводит к спиртам, причем на один моль озонида расходуется один моль LiAlH<sub>4</sub>. Наиболее полезно восстановление с помощью PPh<sub>3</sub> или Me<sub>2</sub>S, приводящее к альдегидам и кетонам, например:

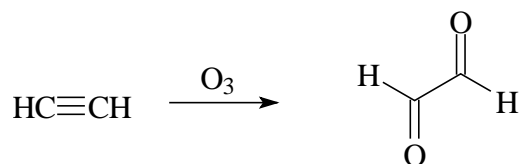


Как видно из приведенного примера, в первую очередь происходит окисление наиболее электронообогатщенной двойной связи. Соединения, содержащие одновременно двойные и тройные связи углерод-углерод, реагируют с озоном преимущественно по двойной связи.

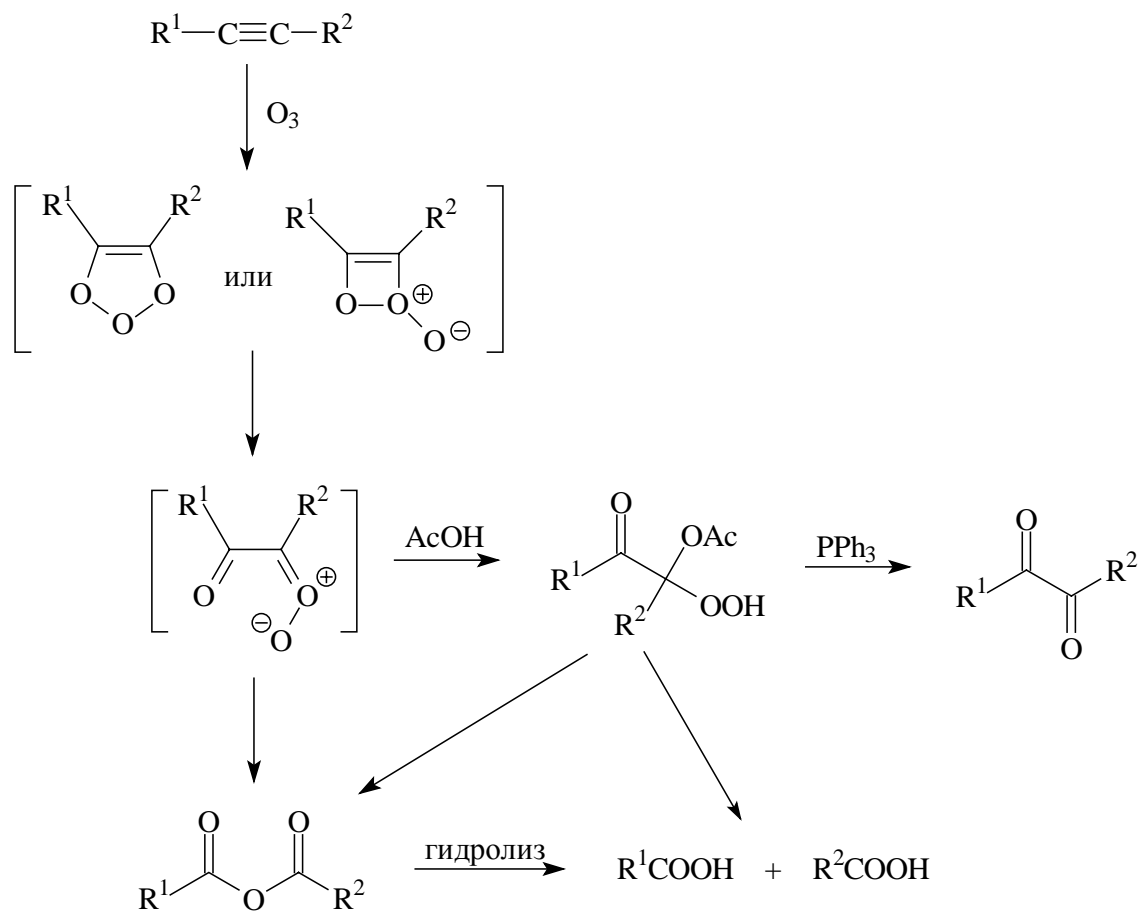




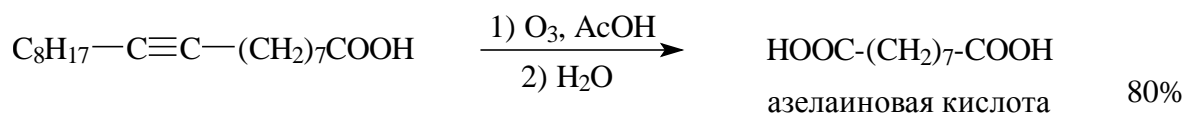
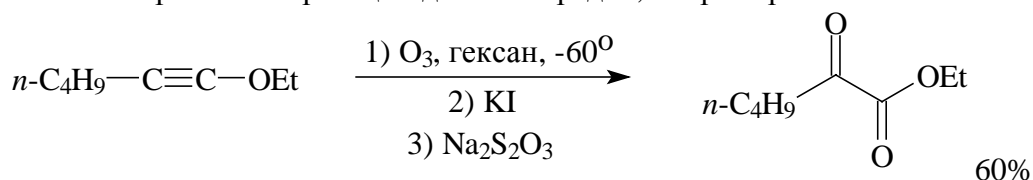
Озонолиз ацетилена в газовой фазе приводит к глиоксалу:



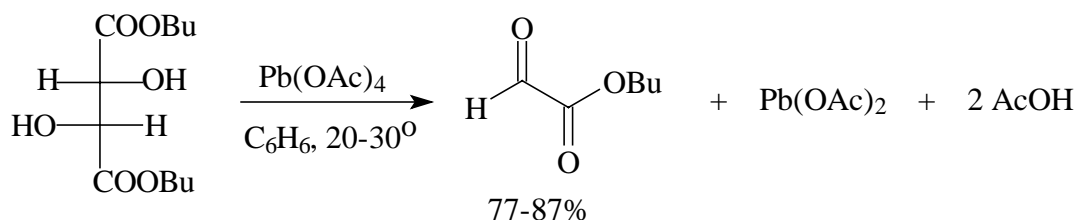
В большинстве случаев взаимодействие алкинов с озоном протекает сложно и приводит к смеси продуктов, образующихся по следующей схеме:



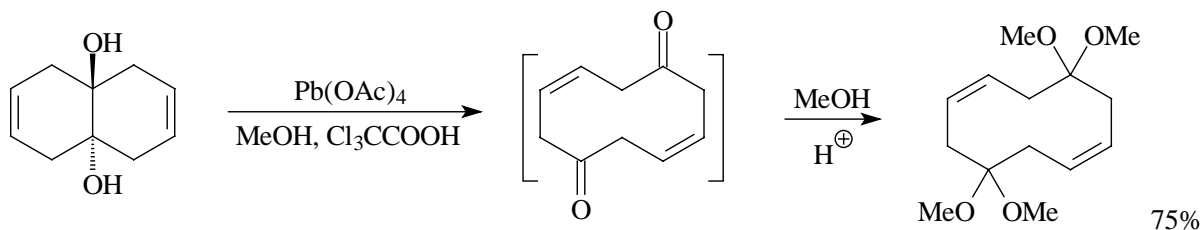
О препаративном значении озонлиза алкинов говорить не приходится, так как случаи более или менее однозначного протекания реакции довольно редки, например:



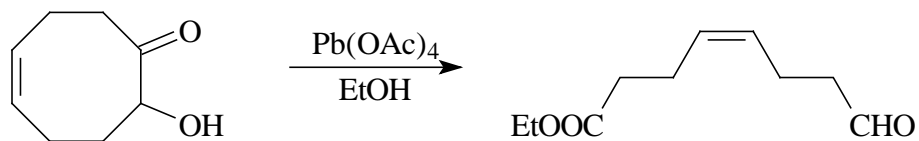
Окисление с разрывом связи углерод-углерод происходит также при обработке 1,2-диолов тетраацетатом свинца или иодной кислотой, а также ее солями. Так, например, из дибутилового эфира L-(+)-винной кислоты получают эфир глиоксиловой кислоты.



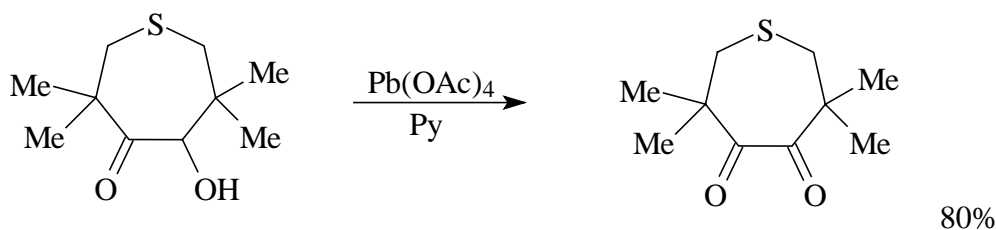
Если в молекуле присутствует двойная связь C=C, то она в ходе окисления не затрагивается.



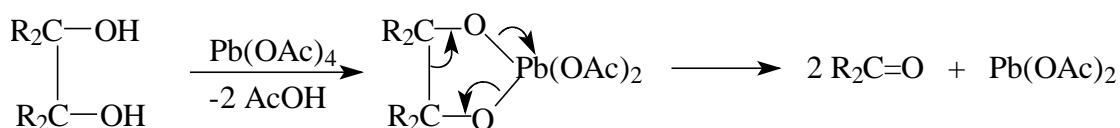
Расщеплению Pb(OAc)<sub>4</sub> подвергаются также ацилоины.



Если аналогичную реакцию проводить в пиридине, то расщепление связи C-C не происходит, а вместо этого образуется дикетон.

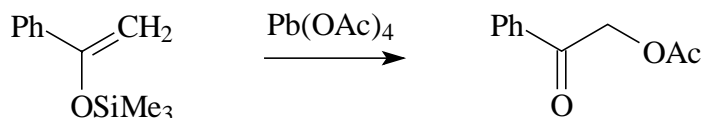


Возможно, что расщепление 1,2-диолов проходит через циклический интермедиат:

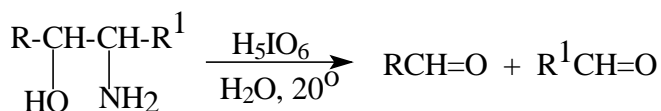
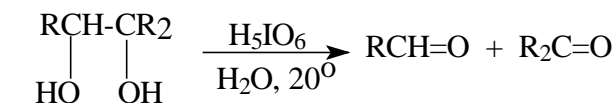


Однако есть данные, не согласующиеся с приведенным механизмом.

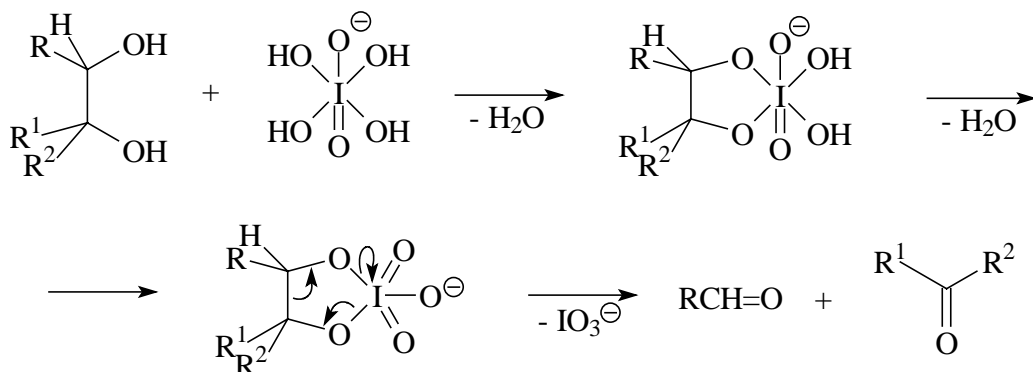
Окисление силиловых эфиров енолов тетраацетатом свинца происходит с расщеплением двойной связи C=C и с высоким выходом приводит к эфирам α-гидроксикетонов.



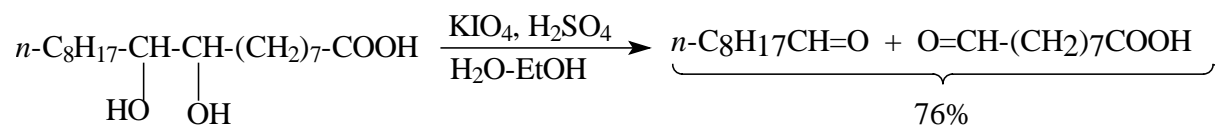
1,2-Диолы, а также α-аминоспирты окисляются с разрывом связи C-C под действием иодной кислоты. Эта реакция была предложена Л.Малапрадом в 1928 году и с тех пор активно используется в тонком органическом синтезе.



Исследования кинетики показали, что реагирующей частицей является моноанион иодной кислоты и что реакция протекает с образованием циклического эфира иодной кислоты.



Если окисляемое соединение нерастворимо в воде, реакцию проводят в смеси воды со спиртом или в системе H<sub>2</sub>O-MeCN-CCl<sub>4</sub>.



Окисление иодной кислотой особенно важно в химии углеводов.

## МЕТОДЫ СОЗДАНИЯ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

Органический синтез предусматривает, как правило, усложнение углеродного скелета молекулы. Поэтому ведущую роль в синтезе играют методы создания новых углерод-углеродных связей. Существуют четыре основных типа таких методов:

- 1) на базе металлоорганических соединений;
- 2) на базе различных конденсаций;
- 3) на базе перегруппировок и
- 4) реакции циклоприсоединения.

### Создание связи С-С с помощью металлоорганических соединений.

В данном разделе рассмотрены методы создания связи С-С с помощью различных металлоорганических соединений: литий-, магний-, медь-, титаноорганических соединений, а также реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия.

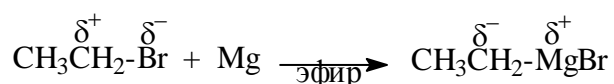
### *Получение и строение магнийорганических соединений*

Французский химик Виктор Гриньяр по совету своего учителя, профессора Лионского университета Филиппа Барбье, исследовал взаимодействие алкилгалогенидов с кетонами в присутствии металлического магния, приводящее к третичным спиртам. В.Гриньяр разделил реакцию, впервые осуществленную Ф.Барбье, на две стадии:

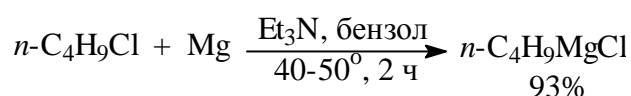
- 1) взаимодействие алкилгалогенида с металлическим магнием в эфире;
- 2) действие полученного магниевого реагента на карбонильное соединение.

Первое сообщение о таком варианте проведения реакции появилось в 1900 году. Затем В.Гриньяр показал, что этот метод имеет общее значение. Реакция получила название реакции Гриньяра, а ее автор был удостоен Нобелевской премии по химии в 1912 году.

Реактивы Гриньяра – магнийорганические соединения  $\text{RMgX}$  – получают при взаимодействии алкил- или арилгалогенидов  $\text{RX}$  с металлическим магнием в эфире или тетрагидрофуране, например:

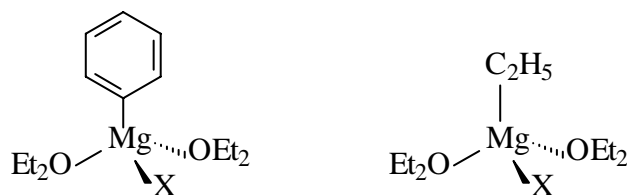


В ходе этой реакции электрофильный центр в алкилгалогениде ( $\delta^+$ ) превращается в нуклеофильный центр в магнийорганическом соединении ( $\delta^-$ ). Для некоторых реакций получения магнийорганических соединений недостаточна температура кипения эфира (+34,5°C). В этом случае к эфирному раствору реактива Гриньяра добавляют растворитель с более высокой температурой кипения (бензол, ксилол) и эфир отгоняют. Можно получать реактивы Гриньяра непосредственно в неполярных растворителях: лигроине, толуоле, ксилоле. Для этого добавляют тетрагидрофуран (ТГФ) в расчете 1 эквивалент на 1 эквивалент магния. Растворы реактивов Гриньяра в бензоле или толуоле получают также, добавляя комплексообразующий агент – триэтиламин, например:



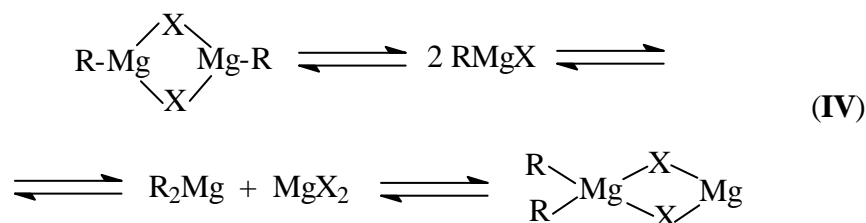
Точный механизм образования реактивов Гриньяра не установлен до настоящего времени. Предлагался механизм с участием радикалов, включающий стадию одноэлектронного переноса (SET)\* на молекулу алкилгалогенида. Однако в более поздних исследованиях никаких радикальных частиц обнаружено не было.

Кристаллизацией из раствора могут быть получены эфираты  $\text{RMgX} \cdot 2 \text{Et}_2\text{O}$ . По данным рентгеноструктурного анализа, атом Mg в этих соединениях имеет тетраэдрическую координацию:



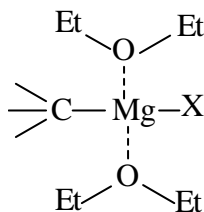
\* SET – single electron transfer.

В синтетической практике магнийорганические соединения в индивидуальном состоянии не выделяются, а используются в виде растворов в эфире или ТГФ. В растворе реактивы Гриньяра представляют собой равновесную смесь  $\text{RMgX}$ ,  $\text{R}_2\text{Mg}$  и  $\text{MgX}_2$  (так называемое равновесие Шленка (IV)):



Соединения  $\text{RMgX}$  могут образовывать димеры и тримеры. В эфире основным компонентом смеси (IV) является соединение  $\text{RMgX}$ , в тетрагидрофуране его количество в процентном выражении меньше.

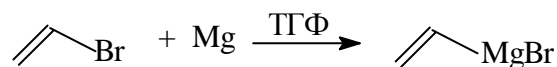
Магнийорганические соединения, как и галогениды магния  $\text{MgX}_2$ , являются кислотами Льюиса (т.е. акцепторами пары электронов). Поэтому все частицы, участвующие в равновесии (IV), представляют собой комплексы с эфиром, например:



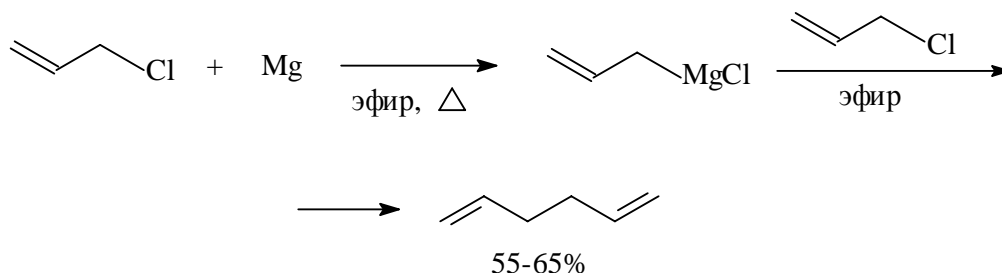
Реактивы Гриньяра можно получить, исходя из первичных, вторичных и третичных алкилгалогенидов, а также из арилгалогенидов. Для получения  $\text{RMgX}$  чаще всего используются бромиды  $\text{R-Br}$ ,  $\text{ArBr}$  и иодиды  $\text{RI}$ ,  $\text{ArI}$ , но могут быть использованы и хлориды  $\text{RCl}$ ,  $\text{ArCl}$ .

Связь углерод-галоген в винил- и арилгалогенидах более прочна, чем в алкилгалогенидах. Поэтому для получения арильных и, особенно, винильных реактивов Гриньяра нужно использовать растворитель, который является более сильным основанием Льюиса, чем диэтиловый эфир. Таким растворителем является ТГФ. Он выполняет две функции: облегчает внедрение магния по связи углерод-галоген и стабилизирует

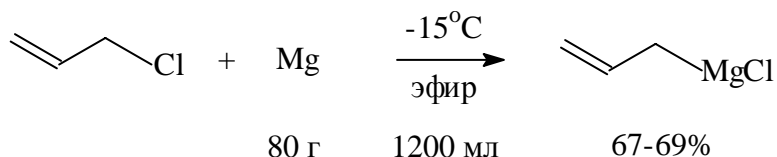
образующийся реактив Гриньяра. Так, винилмагний-бромид может быть получен в ТГФ\* и совсем не образуется в эфире.



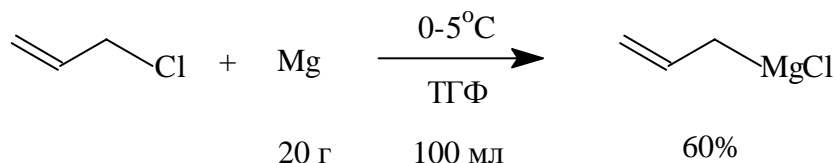
Аллильные производные магния легко получают в эфире. Однако исходные аллилгалогениды очень легко реагируют с образующимся реактивом Гриньяра. Так получают, например, диаллил (гексадиен-1,5).



Поэтому при получении аллильных магнийорганических соединений аллилгалогенид следует добавлять к магнию медленно, избегая избытка аллилгалогенида в смеси\*\*:



При проведении той же реакции в ТГФ сочетание аллилмагний-хлорида с аллилхлоридом идет хуже. Поэтому не требуются такие предосторожности, как при синтезе в эфире. Кроме того, в ТГФ можно получить аллилмагний-хлорид гораздо большей концентрации:\*\*\*



\* Д.Сейферт, Синтезы органических препаратов, Сб. 11, 1961, стр.13.

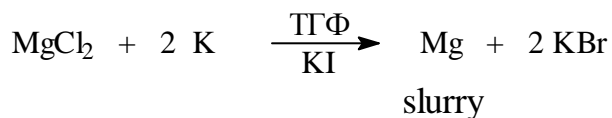
\*\* M.S.Kharash, C.F.Fuchs, J.Org.Chem., 1944, v.9, p.364.

R.E. Benson, B.C.McKusick, Organic Syntheses, Coll.Vol.IV, Wiley, New York, 1963, p.751.

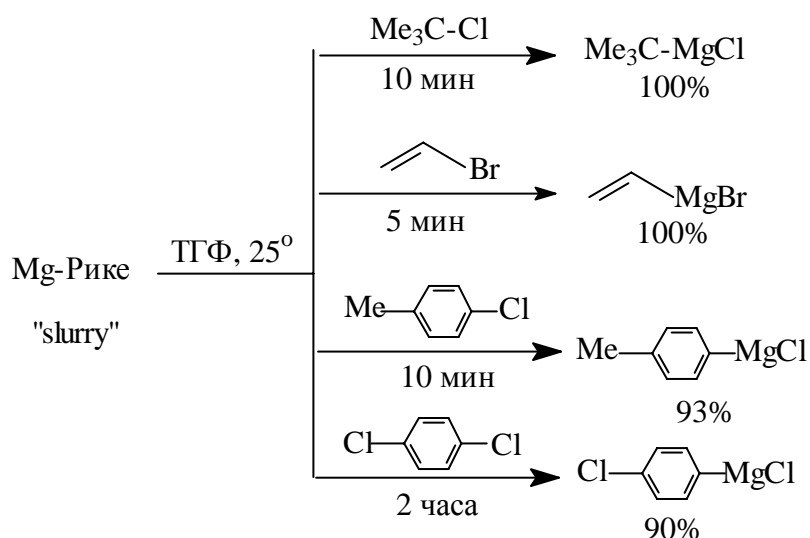
\*\*\* Y.L.Otto, B.van Zanten, Recl. Trav.Chim., Pays-Bas, 1962, v.81, p.380; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. XIII/2a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S.91.



В том случае, если органогалогенид мало реакционноспособен, либо требуется получить реактив Гриньяра из небольшого количества дорогого органогалогенида, целесообразно использовать высоко реакционноспособный магний, так называемый магний Рике. Его получают из безводного хлорида магния в ТГФ действием металлического калия\*.



В результате реакции образуется «каша» - вязкая смесь, содержащая весьма активный магний. Такая смесь в англоязычной литературе называется “slurry”\*\* (соответствующего термина в русском языке нет). Наилучшие результаты получаются, если реакция проводится в присутствии иодида калия. Находящийся в “slurry” активный магний легко реагирует с различными органогалогенидами:



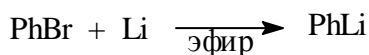
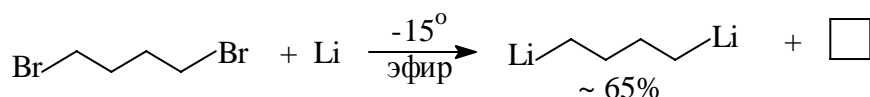
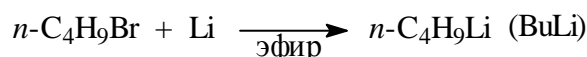
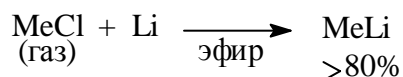
В реакцию с активным магнием легко вступают даже арилхлориды. С обычным магнием они реагируют очень плохо.

\* R.D.Riecke, S.E.Bales, J.Am.Chem.Soc., **1974**, v.96, p.1775.

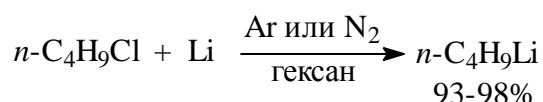
\*\* slurry – жидкое цементное тесто, жидкая глина.

## Получение и строение литийорганических соединений

Первое литийорганическое соединение – этиллитий – было получено в 1917 году, но лишь в 1930 году К.Циглер и Г. Колониус показали, что литийорганические соединения могут быть получены реакцией алкилгалогенида с металлическим литием. Эта реакция – один из основных методов получения литийорганических соединений, например:



Эфирные растворы алкильных литийорганических соединений не могут храниться при комнатной температуре. Довольно быстро происходит разложение реагента за счет реакции с эфиром (см. ниже). Синтез алкиллитиевых соединений с успехом можно вести, используя в качестве растворителей алканы. Так, наиболее часто используемый в синтезе *n*-бутиллитий получают в пентане\*, гексане\*\* или петролейном эфире.



При этом, в зависимости от количества используемого растворителя, получается 0,8-2,5 М раствор бутиллития. Его довольно долго можно хранить в атмосфере инертного газа при комнатной температуре.

---

\*D.Bruce-Smith, E.E.Turner, J.Chem.Soc., 1953, p.861; D.E.Applequist, D.F.O'Brien, J.Am.Chem.Soc., 1963, v.85, p.743.

\*\* Т.В.Талалаева, А.Н.Родионов, К.А.Кочешков, Изв. АН СССР, ОХН, 1961, стр. 1990.

Грубо определить концентрацию (молярность) полученного раствора *n*-бутиллития можно следующим образом.

*1. Определение общей щелочности ( $V_1$  мл)*

К 20 мл воды прибавляют с помощью продвинутой аргонной пипетки или шприца 1 мл раствора BuLi и оттитровывают образовавшуюся гидроокись лития 0,1 N раствором HCl по фенолфталеину. Получают значение общей щелочности (объем раствора HCl  $V_1$ ).

*2. Определение побочной щелочности ( $V_2$  мл)*

В колбу Эрленмейера на 250 мл помещают 50 мл абсолютного эфира и 1 мл высушенного над плавленым CaCl<sub>2</sub> и перегнанного хлористого бензила или лучше 1,2-дибромэтана. Эфир нагревают до кипения и добавляют к нему из пипетки или шприца 1 мл раствора бутиллития (конец пипетки или иглы шприца должны находиться внутри колбы, омываемые парами эфира!).

Полученную смесь кипятят ~ 30 сек, добавляют 20-30 мл воды и оттитровывают LiOH 0,1 N раствором HCl по фенолфталеину. Получают значение побочной щелочности (объем раствора HCl  $V_2$ ).

$$\text{Молярность раствора BuLi} = (V_1 - V_2) \cdot 0,1$$

Наличие побочной щелочности связано с неизбежно протекающим в ходе синтеза окислением бутиллития кислородом воздуха. При этом образуется небольшое количество бутаоксида лития.

**Для точного определения молярности раствора BuLi используют другой метод.**

Высушенную в сушильном шкафу колбу Эрленмейера вместе с находящимся в ней перемешивающим элементом магнитной мешалки охлаждают в токе аргона. В колбу помещают несколько кристаллов 1,10-фенантролина и 15-20 мл абсолютного эфира. Колбу закрывают резиновой септой и охлаждают при перемешивании до 0°. К полученному раствору через септу с помощью шприца по каплям при перемешивании добавляют раствор *n*-бутиллития до появления красновато-коричневой окраски раствора. После этого в колбу прибавляют **точно** 1 мл раствора BuLi. К полученному раствору по каплям прибавляют

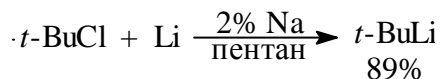
втор-бутиловый спирт до перехода окраски из красновато-коричневой в бледно-желтую. Замеряют количество прибавленного *втор*-бутилового спирта (V).

$$\text{Молярность раствора BuLi} = \frac{\text{число ммоль BuLi}}{\text{объем использованного раствора BuLi}},$$

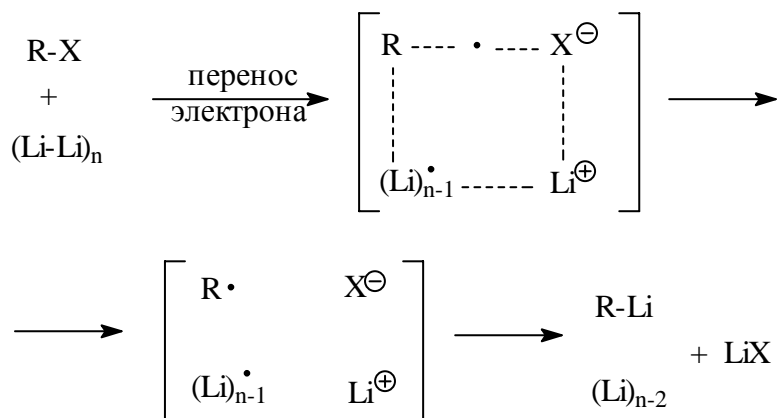
где число ммоль BuLi = число ммоль *s*-BuOH =

$$= \frac{\text{плотность } s\text{-BuOH}}{\text{масса 1 ммоль } s\text{-BuOH}} \times V = \frac{806 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}}{74,12 \text{ мг} \cdot \text{ммоль}^{-1}} \times V_{\text{мл}}$$

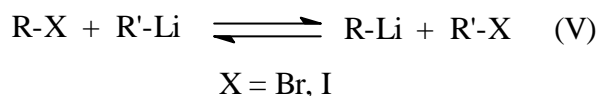
Если для получения литийорганических соединений из органогалогенида и лития использовать металлический литий высокой чистоты, то реакция идет плохо, и литийорганические соединения получаются с низким выходом. Хорошие результаты получаются только в том случае, если литий содержит не менее 0,02 % натрия. Особенно важна примесь натрия для получения трет-бутиллития. В его синтезе используют литий-натриевый сплав, содержащий 2% натрия.



В настоящее время считают, что взаимодействие органогалогенидов с литием начинается с одноэлектронного переноса и включает промежуточное образование радикальных частиц. Предполагаемый механизм этой реакции изображен ниже. В целях наглядности металлический литий изображен как (Li-Li)<sub>n</sub>.

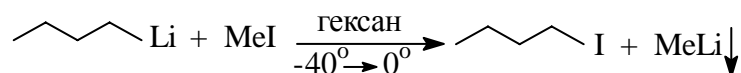


Другой весьма важный и широко используемый метод синтеза литийорганических соединений заключается в обмене галогена на литий при действии алкиллитиевого соединения (обычно BuLi или *t*-BuLi) на органогалогенид.

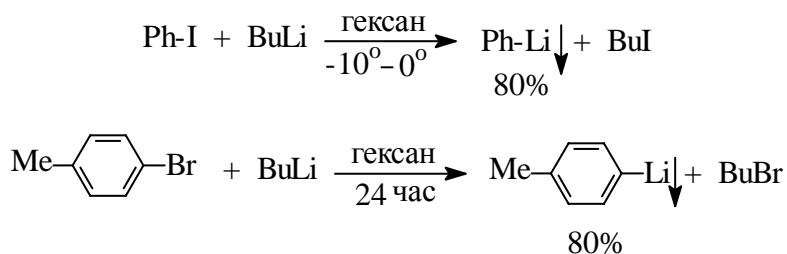


Эта реакция обратима и в общем случае приводит к равновесной смеси четырех соединений. Сместить равновесие (V) в сторону желаемого продукта можно в двух случаях.

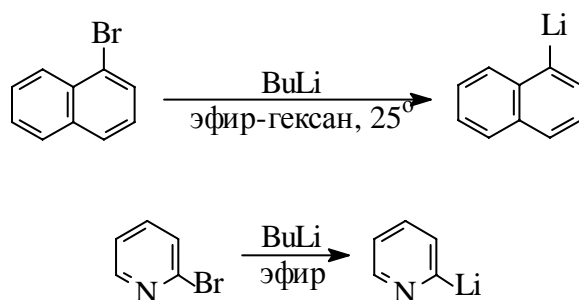
1) При надлежащем подборе растворителя соединение R-Li осаждается из раствора. Так, метиллитий нерастворим в гексане, в отличие от бутиллития. На этом основан промышленный способ получения метиллития:

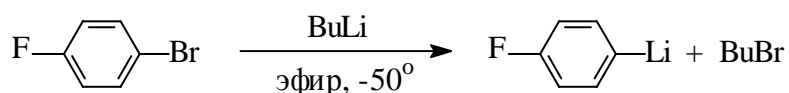


Аналогично можно получить и ариллитиевые соединения, например, фенил- и *n*-толиллитий.



2) Если в реакции (V) участвует винильный или арильный галогенид R-X и алкиллитий R'-Li, то равновесие в эфире или ТГФ практически полностью смещено в сторону образования винил- или ариллитиевого соединения, например:



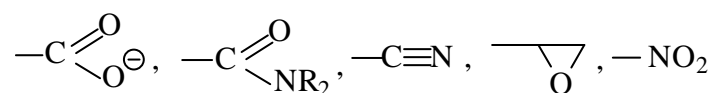


Таким образом можно получать растворы арил- и виниллитиевых соединений в эфире и ТГФ. Равновесие (V) в данном случае смещено в сторону образования литийорганического соединения, чья органическая группа более склонна к приобретению частично карбанионного характера. В случае винильных и арильных литийорганических соединений атом Li связан с  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода. Такой атом углерода имеет более высокую электроотрицательность, чем  $sp^3$ -гибридизованный ввиду большего s-характера  $sp^2$ -гибридной орбитали:

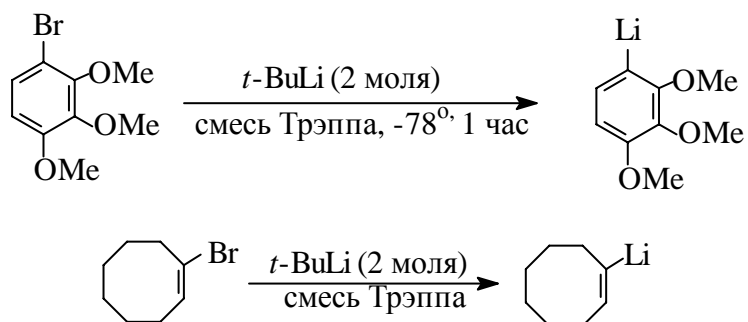
Гибридизация	$sp^3$	$sp^2$	$sp^2$
% вклада s-орбитали	25%	33%	33%

Поэтому локализация отрицательного заряда на винильном и арильном фрагменте более выгодна, чем на алкильном.

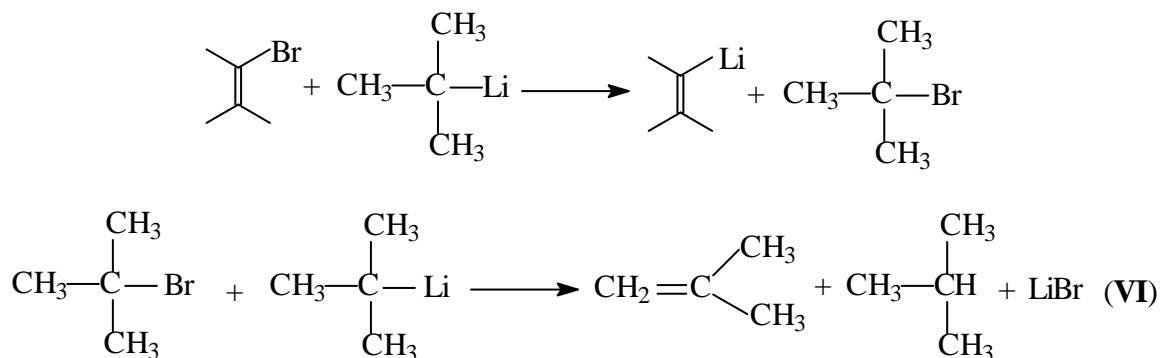
С винильными и арильными бромидами и иодидами эта реакция идет очень быстро даже при низкой температуре. С хлоридами она редко дает удовлетворительные результаты, а фториды не обменивают фтор на литий. Проведение реакции при низкой температуре  $[-110^\circ \div (-90^\circ)]$  дает возможность получать литийорганические соединения, содержащие функциональные группы, обычно несовместимые с литийорганическими реагентами:



Обмен галогена на литий лучше всего проводить действием на органогалогенид двумя молями *трет*-бутиллития в смеси ТГФ-эфир-пентан – 4:1:1 (так называемая смесь Трэппа).

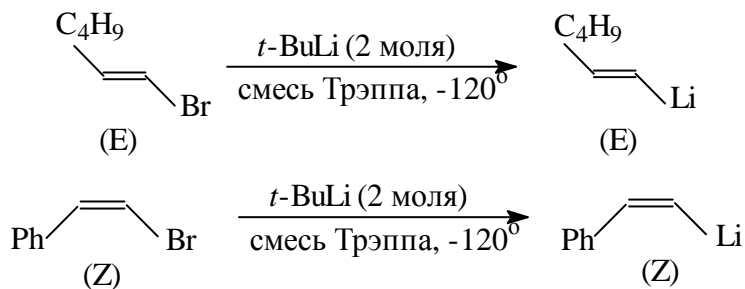


В этих реакциях используется двойной избыток *трет*-бутиллития. Дополнительное количество (по сравнению со стехиометрическим) литийорганического реагента необходимо для утилизации *трет*-бутилбромида, который образуется в ходе обменной реакции:

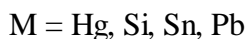


Элиминирование HBr (реакция VI) легко идет даже при низкой температуре. Поэтому при действии на органогалогенид двух молей *трет*-бутиллития получается раствор литийорганического соединения, не содержащий алкилгалогенида (как в случае реакции с *n*-бутиллитием).

При получении винильных литийорганических соединений таким путем важным моментом является сохранение стереохимической конфигурации двойной связи:



Третий общий метод получения литийорганических соединений – реакция трансметаллирования.


$$\text{Sn}(\text{CH}=\text{CH}_2)_4 + 4 \text{ PhLi} \longrightarrow 4 \text{ CH}_2=\text{CHLi} + \text{Ph}_4\text{Sn} \downarrow$$

$$\text{Ph}_3\text{Sn}-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{PhLi} \xrightarrow{\text{эфир или ТГФ}} \text{CH}_2=\text{CHLi} + \text{Ph}_4\text{Sn} \downarrow$$
[illegible]
$$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---} \text{C}^{\delta-} \text{---} \text{Li}^{\delta+} \\ \diagdown \end{array}$$

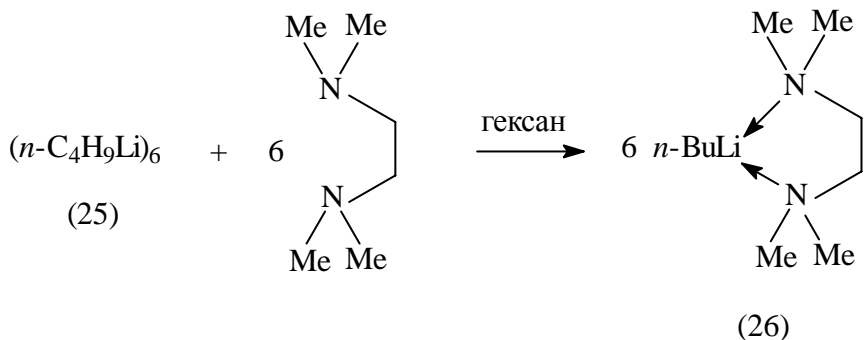
R = CH<sub>3</sub>, Et

12



Изопропиллитий в кристаллическом состоянии образует гексамер (рис.3).

В растворе характер ассоциации литийорганических соединений зависит от растворителя, а вернее, от его способности координироваться с атомом Li. Чем больше донорная способность растворителя, тем меньше степень ассоциации RLi. Так, этиллитий, гексамерный в гексане, в эфире образует димеры. Особенно сильно меняется степень ассоциации RLi при добавлении лигандов, способных давать хелаты с атомом Li. Бутиллитий в эфире образует гексамер  $(n\text{-BuLi})_6$ . При добавлении ТМЭДА (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин) гексамерная структура бутиллития разрушается, и образуются мономерные частицы:

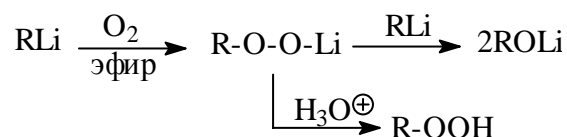


Образующийся при этом хелат (26) обладает большей реакционной способностью, по сравнению с ассоциатом (25). Добавки ТМЭДА к раствору бутиллития часто используются в

реакциях замещения водорода в органическом субстрате на литий (так называемая реакция металлизации (см.ниже)).

### *Реакции литий- и магнийорганических соединений*

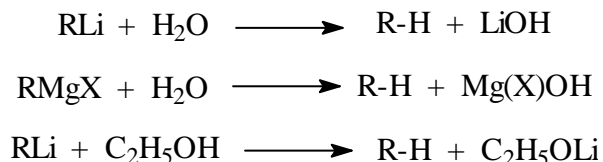
Реакции соединений  $\text{RMgX}$  и  $\text{RLi}$  во многих случаях сходны. Поэтому они рассматриваются здесь совместно. Магний- и, особенно, литийорганические соединения реагируют с кислородом, давая алкоголяты магния и лития. При этом вначале образуются пероксиды, которые далее взаимодействуют с  $\text{RLi}$  или  $\text{RMgX}$ .



Об этой реакции необходимо всегда помнить при работе с литийорганическими соединениями. **Особенно чувствителен к кислороду трет-бутиллитий: на воздухе его растворы самовоспламеняются.** Поэтому все манипуляции с литийорганическими соединениями следует проводить в атмосфере инертного газа (азота или аргона).

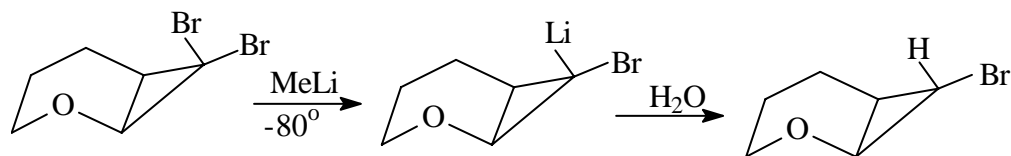
Магнийорганические соединения менее чувствительны к кислороду. Обычно пары эфира, находящиеся над раствором  $\text{RMgX}$ , достаточно хорошо защищают магнийорганический реагент от кислорода воздуха. Если же синтез магнийорганического соединения проводится в ТГФ (например, синтез винильных производных магния), необходима атмосфера инертного газа.

Литий- и магнийорганические соединения – сильные основания, по своей основности значительно превосходящие щелочи и алкоголяты. Поэтому они очень быстро реагируют с водой, спиртами и другими  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{SH}$  и  $\text{CH}$ -кислотными соединениями.



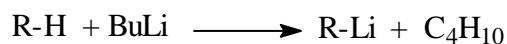
Это свойство соединений  $\text{RLi}$  и  $\text{RMgX}$  требует работы с ними в «абсолютных» (т.е. безводных) растворителях. В то же время, способность литий- и магнийорганических

соединений легко гидролизуются находит синтетическое применение для непрямого дегалогенирования, как показано в следующем примере.



Будучи очень сильными основаниями, литийорганические соединения способны депротонировать очень слабые кислоты, которыми являются углеводороды. К магнийорганическим соединениям, имеющим более ковалентный характер связи металл-углерод, это относится в меньшей степени.

Почти все органические соединения являются СН-кислотами, поскольку они содержат связи С-Н, атом водорода которых способен замещаться на металл<sup>\*</sup>.



Такой обмен водорода на литий играет важную роль в органическом синтезе. Для многих СН-, NH- и OH-кислот определены величины рK<sub>a</sub>. Некоторые из этих величин приведены в табл. 3 и 4.

<sup>\*</sup> см. О.А.Реутов, И.П.Белецкая, К.П.Бутин. СН-Кислоты, Наука, М., 1980

Таблица 3.

Значения  $pK_a$  для некоторых СН-, NH- OH-кислот в протонных растворителях

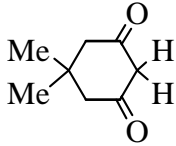
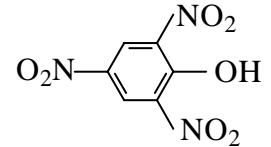
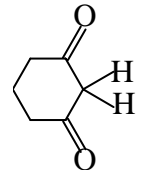
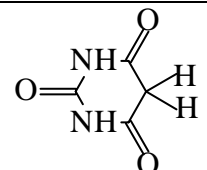
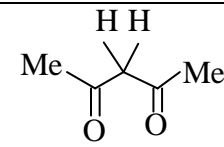
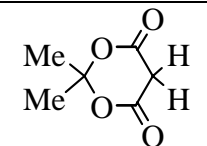
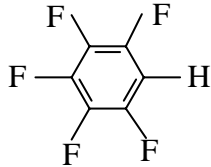
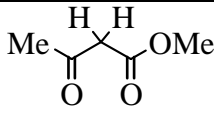
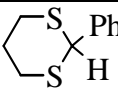
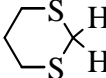
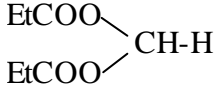

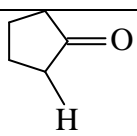
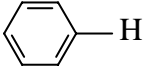
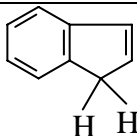
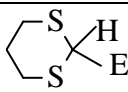
Соединение	$pK_a$	Соединение	$pK_a$
$(NC)_3C-H$	-5,13 <sup>a</sup>	$O=CH-CH-H$ $O=CH$	5 <sup>a</sup>
$(O_2N)_3C-H$	0,17 <sup>a</sup>	 димедон	5,25 <sup>a</sup>
 пикриновая кислота	0,29 <sup>a</sup>		5,26 <sup>a</sup>
$H_3PO_4$	1,97 <sup>a</sup>	$O_2N-CH-COOEt$ $ $ $H$	5,75 <sup>a</sup>
$ClCH_2COO-H$	2,86 <sup>a</sup>	$Ph-CH-NO_2$ $ $ $H$	6,8 <sup>a</sup>
$HCOO-H$	3,75 <sup>a</sup>	$Ph_3P^+-CH-COCH_3$ $ $ $H$	7,47 <sup>a</sup>
 барбитуровая кислота	4,0 <sup>a</sup>	$PhS-H$	8,30 <sup>a</sup>
$Ph-NH_3^+$	4,62 <sup>a</sup>	$CH_3-CH-NO_2$ $ $ $H$	8,60 <sup>a</sup>
$CH_3COO-H$	4,76 <sup>a</sup>		9,03 <sup>a</sup>
 кислота Мельдрума	4,83 <sup>a</sup>	$Ph_3P^+-CH-COOEt$ $ $ $H$	9,1 <sup>б</sup>

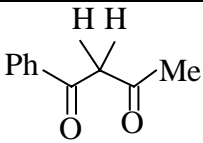
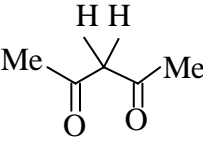
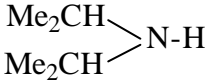
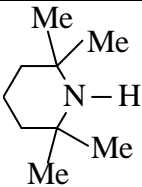
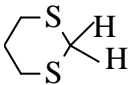
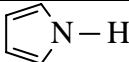

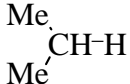
Таблица 3 (окончание)

Соединение	pK <sub>a</sub>	Соединение	pK <sub>a</sub>
$\text{Me}_3\text{P}^{\oplus}-\underset{\text{H}}{\text{CH}}-\text{COPh}$	9,2 <sup>a</sup>	$t\text{-Bu}-\underset{\text{O}}{\text{C}}\text{CH}_2\text{-H}$	20,5 <sup>B</sup>
$\text{NH}_4^{\oplus}$	9,25 <sup>a</sup>		23 <sup>B</sup>
PhO-H	9,98 <sup>a</sup>	EtOOCCH <sub>2</sub> -H	25,6 <sup>a</sup>
	10,0 <sup>a</sup>		29,6 <sup>Г</sup>
O <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -H	10,21 <sup>a</sup>		31,3 <sup>Г</sup>
CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O-H	12,37 <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> -H	32 <sup>B</sup>
	13,3 <sup>a</sup>	MeOOC-H	35 <sup>B</sup>
	15,5 <sup>B</sup>	PhCH <sub>2</sub> -H	35 <sup>B</sup>
H <sub>2</sub> O	15,7 <sup>a</sup>	H <sub>2</sub> C=CH-H	36 <sup>B</sup>
	16,7 <sup>a</sup>		37 <sup>B</sup>
	19,9 <sup>Г</sup>		38,6 <sup>Г</sup>
H <sub>3</sub> C-C(=O)-CH <sub>2</sub> -H	20 <sup>a</sup>		

а) в H<sub>2</sub>O, 25°С; б) в 80%-ном этаноле; в) в 60%-ном водном ДМФА;  
г) в циклогексиламинe

Таблица 4.

Значения  $pK_a$  для некоторых СН-, NH- и OH-кислот в апротонных растворителях

Соединение	$pK_a$	Соединение	$pK_a$
$(NC)_2CH-H$	11,1 <sup>a</sup>	$Ph_3C-H$	33 <sup>б</sup>
	12,1 <sup>a</sup>	$Ph_2CH-H$	35 <sup>б</sup>
	13,4 <sup>a</sup>		35,7 <sup>в</sup>
$O_2NCH_2-H$	15,9 <sup>a</sup>		37,3 <sup>в</sup>
$CH_3O-H$	16 <sup>б</sup>		36,5 <sup>в</sup>
	16,5 <sup>б</sup>		39
$C_2H_5O-H$	18 <sup>б</sup>	$H_3CCH_2-H$	44 <sup>г</sup>
$Me_2CHO-H$	18 <sup>б</sup>	$H_3CCH_2CH_2-H$	49 <sup>г</sup>
$Me_3CO-H$	19 <sup>б</sup>	$H_3CCH_2CH_2CH_2-H$	50 <sup>г</sup>
$PhC \equiv C-H$	21 <sup>б</sup>	$CH_4$	57 <sup>г</sup>
$Ph_3P^+-CH_2-H$	22,5 <sup>a</sup>		60 <sup>г</sup>
$HC \equiv C-H$	25		
$(Me_3Si)_2N-H$	29,5 <sup>в</sup>		

а) в ДМСО; б) в бензоле; в) в ТГФ; г) в ДМФА

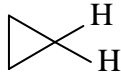
Следует помнить, что значение  $pK_a$  для одного и того же соединения сильно зависит от природы растворителя, в первую очередь, от основности растворителя и его способности сольватировать анионы. Наибольшие различия наблюдаются при переходе от протонных растворителей к апротонным. Это видно из табл.3 и 4 на примерах нитрометана и 1,3-дитиана.

Поэтому значения  $pK_a$ , измеренные в протонных и апротонных средах, сгруппированы отдельно: в таблицах 3 и 4<sup>\*\*</sup>. Точность определения величин для очень слабых СН-кислот, как правило, невелика. Так, приведенное в табл.4. значение  $pK_a$  для пропана определяется как  $60 \pm 10$ .

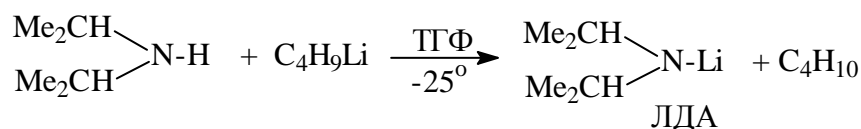
Кислотность углеводородов напрямую связана с типом гибридизации атома углерода, образующего данную связь С-Н. Точнее, СН-кислотность определяется s-характером соответствующей орбитали. Корреляция между s-характером орбитали атома углерода и СН-кислотностью соединения показана ниже в табл.5.

Таблица 5.

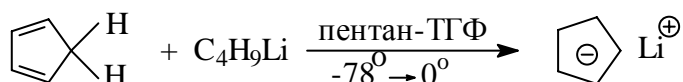
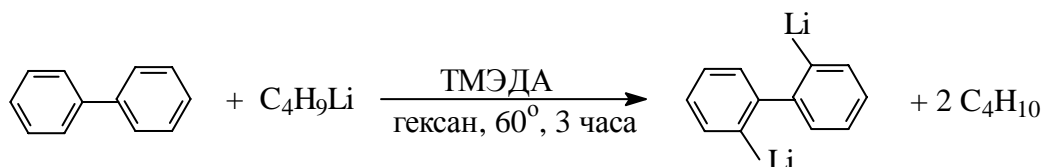
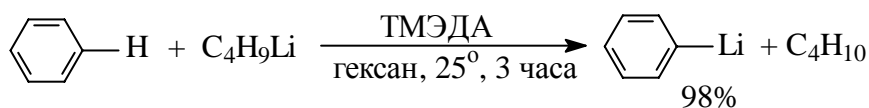
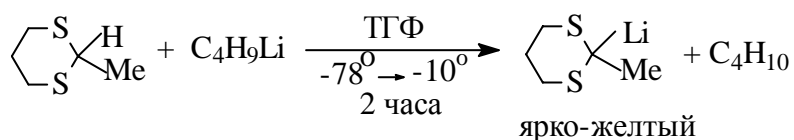
Зависимость величины  $pK_a$  от s-характера орбитали

Соединение	Гибридизация атома углерода	% s-Характера	$pK_a$
$HC \equiv C-H$	$sp$	50	25
$H_2C=CH_2$	$sp^2$	33	36
	$sp^{2,28}$	30	39
$H_3CCH_2-H$	$sp^3$	25	44

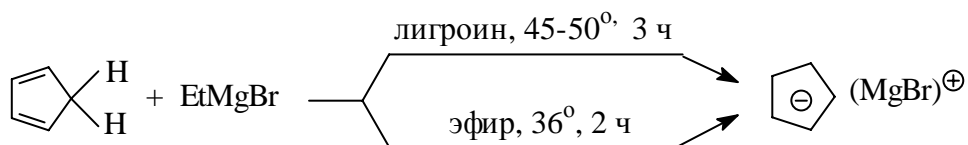
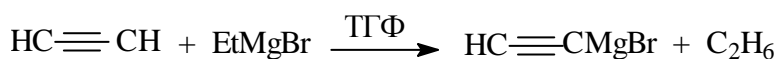
*n*-Бутиллитию соответствует крайне слабая СН-кислота, бутан ( $pK_a$  50). Поэтому бутиллитий реагирует с большинством СН-, NH- и OH-кислот (более сильных, чем бутан), например:



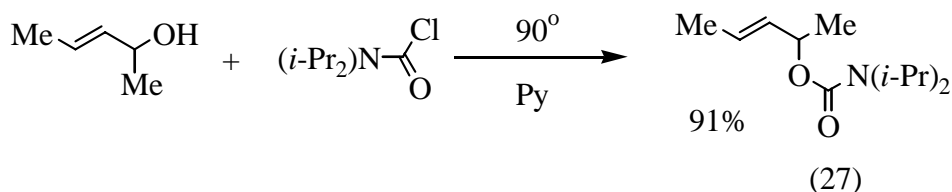
<sup>\*\*</sup> Строго говоря, сравнивать между собой можно только те величины  $pK_a$ , которые измерены в одном и том же растворителе.



Магнийорганические соединения реагируют только с относительно сильными СН-кислотами, например:

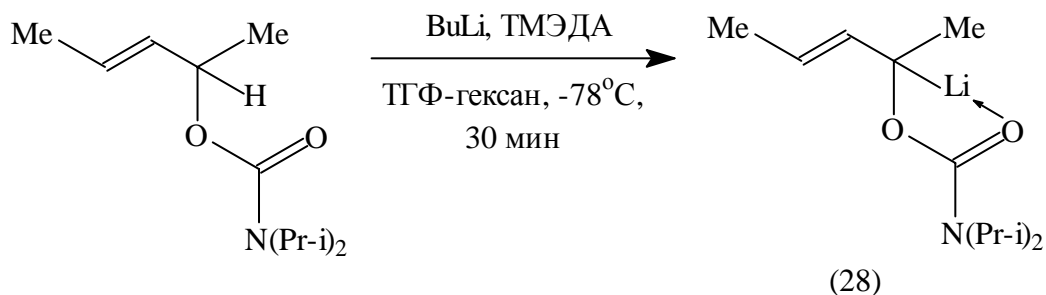


Специфическими СН-кислотами, нашедшими широкое применение с диастереоселективным синтезе, являются эфиры N,N-диизопропилкарбаминовой кислоты со спиртами аллильного типа:

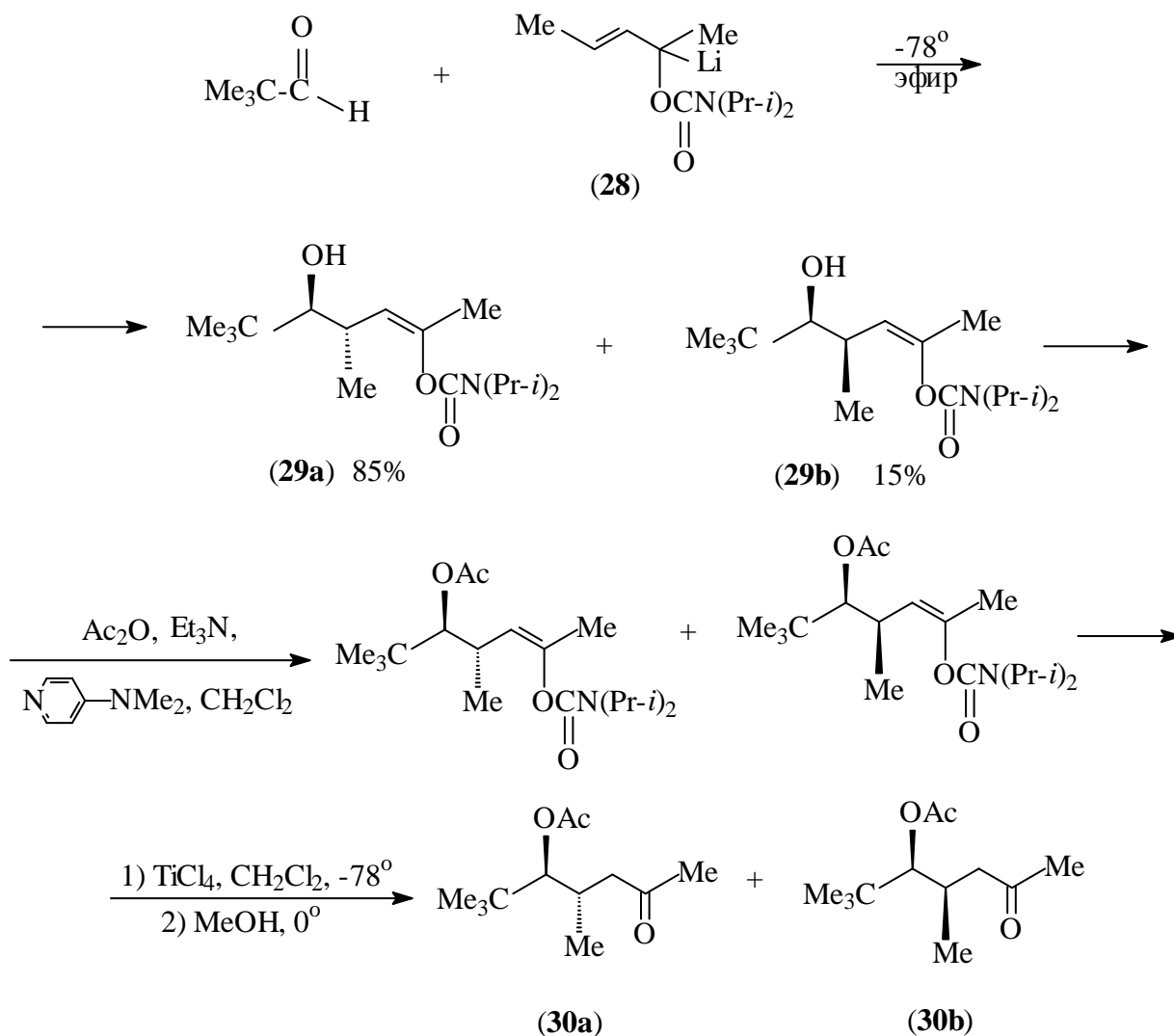


Величина  $\text{pK}_a$  для соединения (27) несколько меньше 36 ( $\alpha$ -протон). Поэтому эти эфиры легко депротонируются при действии бутиллития. Присоединение по карбонильной группе не происходит по стерическим причинам, так как этому мешают объемистые изопропильные группы.





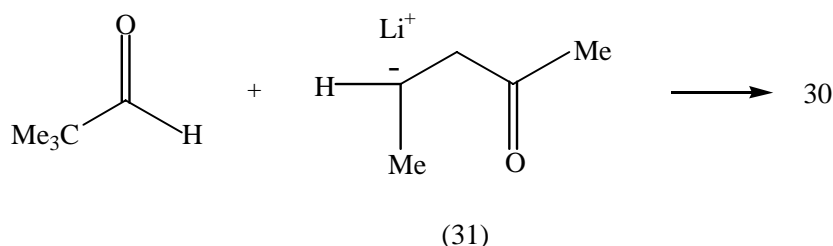
Полученное при этом литийорганическое соединение (28) реагирует далее с альдегидом или кетоном с образованием спиртов (29a) и (29b), которые могут быть превращены в эфиры гомоальдолей (30a) и (30b). Для того, чтобы на стадии гидролиза карбаматного фрагмента в соединениях (29a) и (29b) не произошла дегидратация (с участием OH-группы), спиртовую группу предварительно защищают ацилированием.



Спирты (29a) и (29b) - это **диастереомеры** (то есть пространственные изомеры, которые не относятся друг к другу как предмет и его зеркальное отображение). Соединение

(29a) является преобладающим продуктом реакции (85%), поэтому реакция литиевого производного (28) с альдегидом называется **диастереоселективной**. Соответственно, на последней стадии преобладающим продуктом является соединение (30a). Естественно, что соединения (29a) и (29b) образуются в рассматриваемой реакции в виде рацематов, то есть помимо (29a) и (29b) получают также их зеркальные антиподы. Обычно при описании диастереоселективных реакций изображается только один из энантиомеров, а образование второго подразумевается.

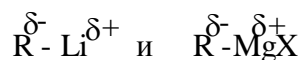
Формально соединения (30a) и (30b) можно рассматривать как продукты взаимодействия альдегида с *гипотетическим* гомологом енолята (31):



Поскольку «соединение» (31) отличается от истинного енолята на группу  $\text{CH}_2$ , оно называется гомоенолятом\*, а сама конденсация его с альдегидом – гомоальдольным присоединением. Литиевые производные типа (28), эквивалентные в плане синтеза соединениям типа (31), также называются гомоенолятами.

Селективное образование в реакции гомоальдольного присоединения одного диастереомера (29) объясняется на основании так называемой модели Циммермана-Трэкслера (см. ниже, стр. ).

Связь углерод-металл в литий- и магнийорганических соединениях является полярной ковалентной связью. Характер поляризации связи металл-углерод в этих соединениях



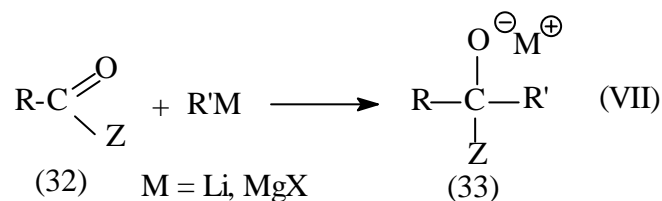
определяется величинами электроотрицательностей\* элементов: C 2,50; Li 0,97;

Mg 1,23. Атом углерода в рассматриваемых соединениях имеет карбанионный, а следовательно, нуклеофильный характер.

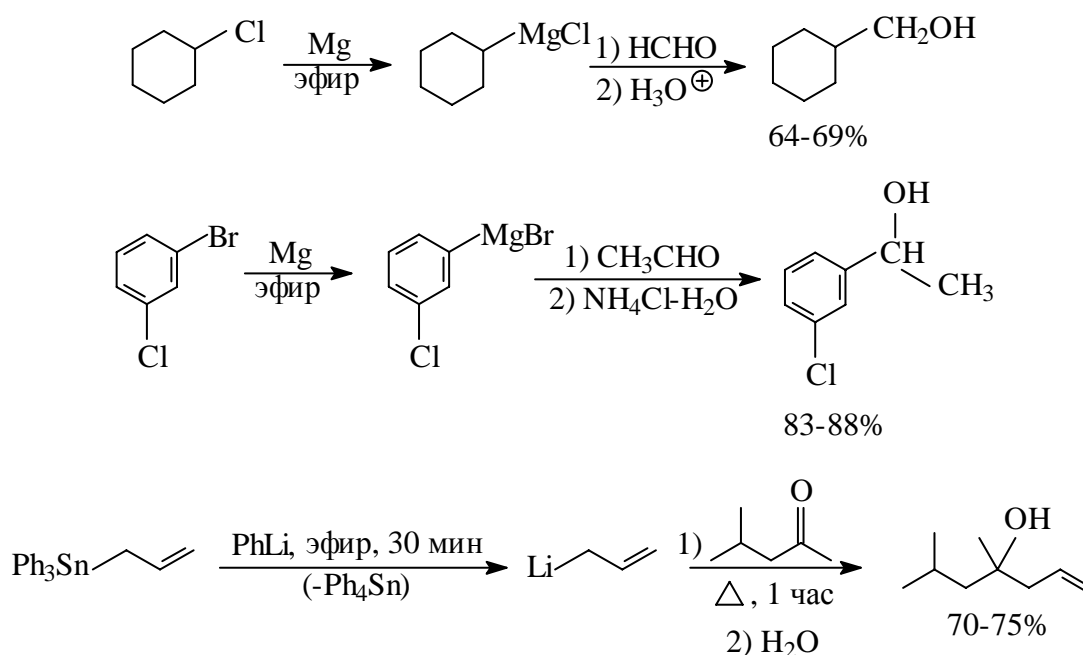
Именно то обстоятельство, что реактивы Гриньяра и литийорганические соединения являются выраженными нуклеофилами, определяет их повсеместное использование в синтезе. В первую очередь это относится к реакциям с карбонильными соединениями.

Реактивы Гриньяра и литийорганические соединения эффективно присоединяются по карбонильной группе:

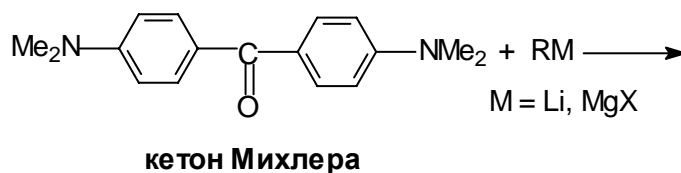
\* Приставка «гомо» происходит от слова «гомолог».



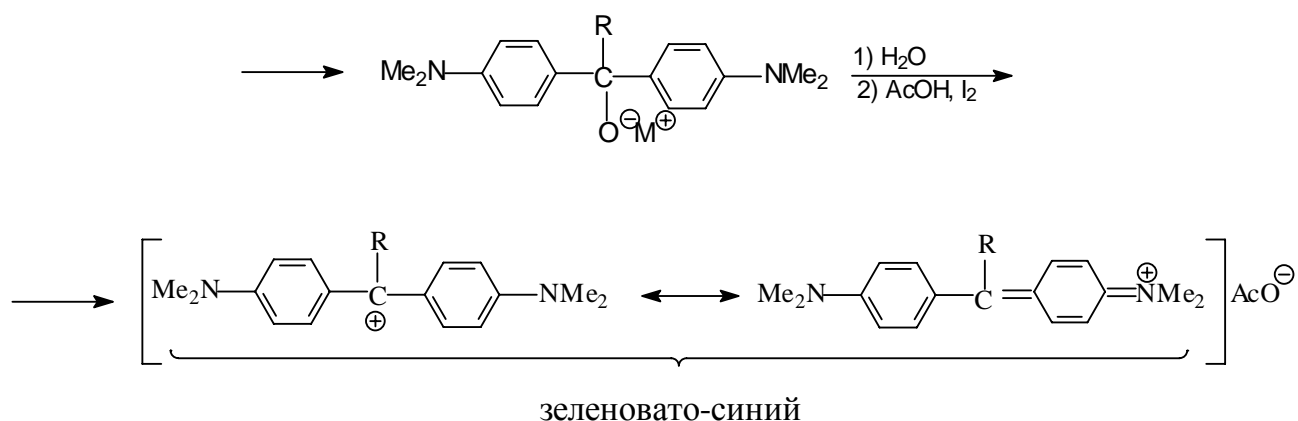
Если группа Z в карбонильном соединении (32) является плохой уходящей группой, то реакция останавливается на стадии образования алкоголята (33). Этот вариант реакции (VII) осуществляется в случае альдегидов (Z=H) и кетонов (Z=R). После гидролиза реакционной смеси получаются спирты, например:



Взаимодействие с замещенным бензофеноном – кетоном Михлера, лежит в основе цветной реакции на реактивы Гриньяра и литийорганические соединения, так называемой пробы Гилмана.



\* Приведены значения электроотрицательностей по Оллреду-Рохову



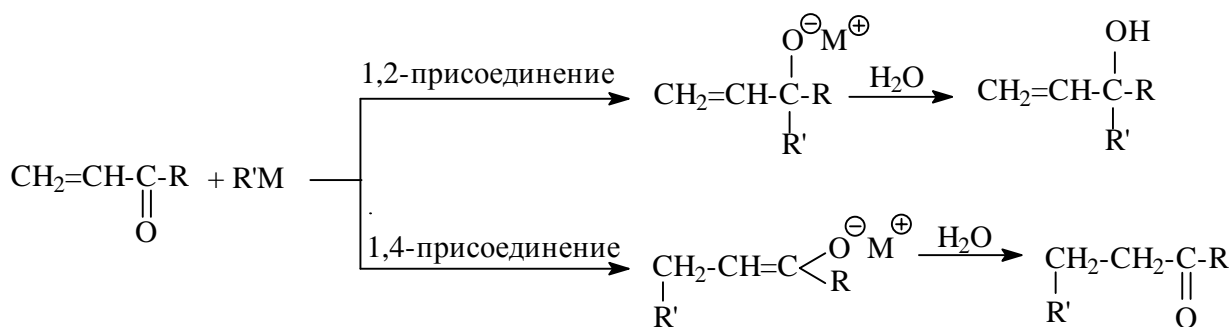
### Проба Гилмана

К 0,5 мл 1%-ного раствора кетона Михлера в сухом бензоле прибавляют равное количество анализируемого раствора. Потом смесь осторожно гидролизуют 1 мл воды и, наконец, прибавляют несколько капель 0,2% -ного раствора иода в ледяной уксусной кислоте.

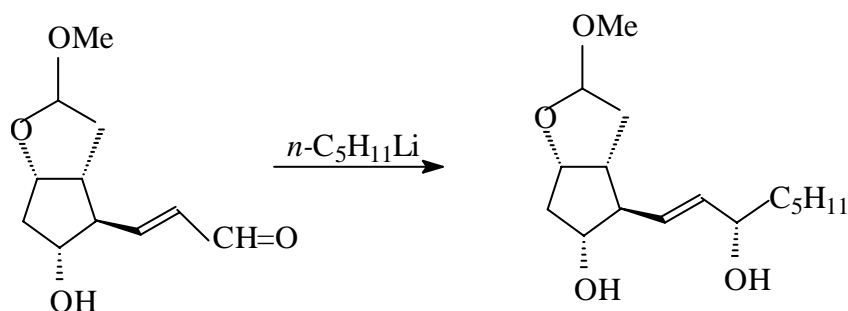
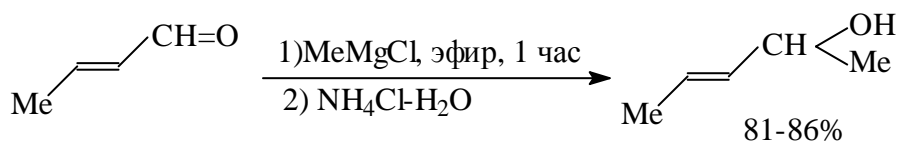
В присутствии  $\text{RMgX}$  или  $\text{RLi}$  возникает зеленовато-синее окрашивание раствора. Если окрашивание раствора не наблюдается, это говорит об отсутствии металлоорганического соединения в анализируемом растворе.

\*\*\*

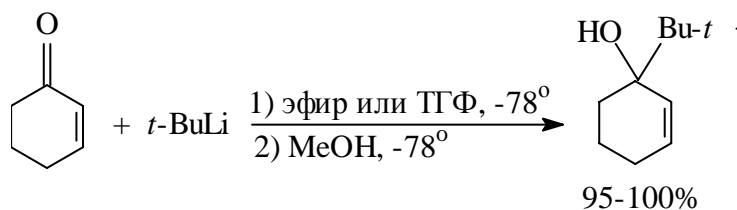
Отдельно следует остановиться на взаимодействии реактивов Гриньяра и литийорганических соединений с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами. В этом случае реакция может протекать, в принципе, по двум направлениям. Может происходить как 1,2-, так и 1,4-присоединение.



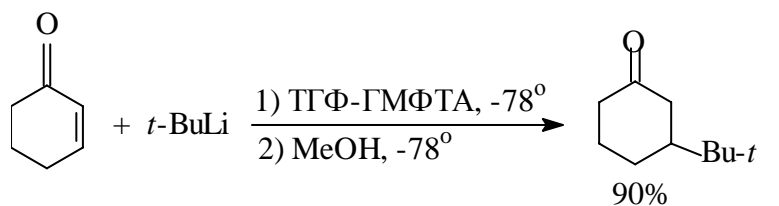
$\alpha,\beta$ -Непредельные альдегиды как с реактивом Гриньяра, так и с литийорганическими соединениями дают продукты 1,2-присоединения, например:



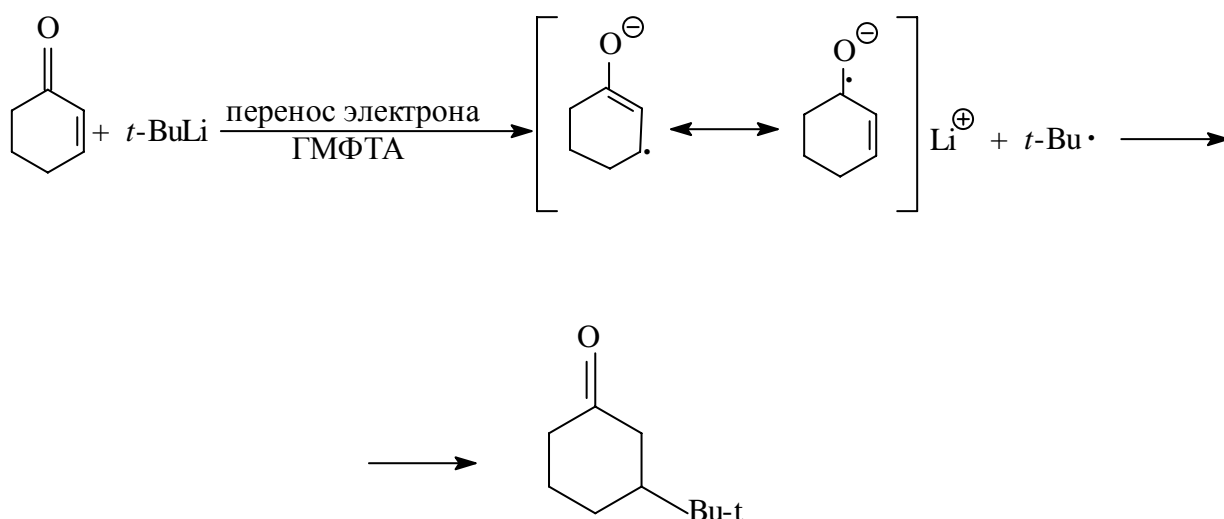
В реакциях  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с реактивами Гриньяра обычно получают смеси продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Результат взаимодействия литийорганических соединений с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами зависит от условий реакции. Если в качестве растворителя используют эфир или ТГФ, то происходит 1,2-присоединение.



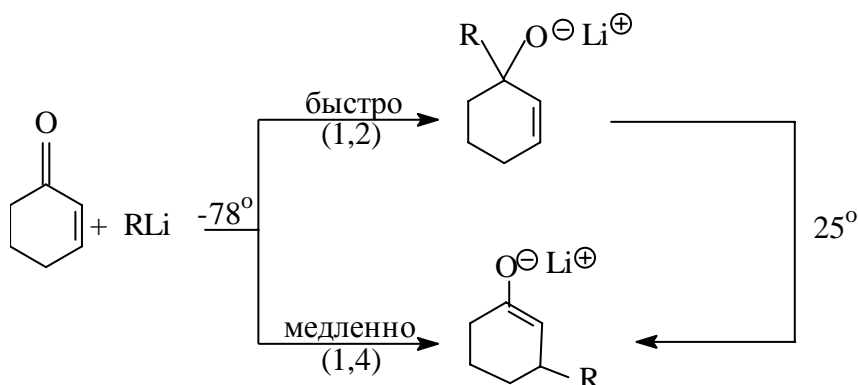
Если же реакция проводится в присутствии гексаметилтриамида фосфорной кислоты (ГМФТА), то основным направлением реакции становится 1,4-присоединение.



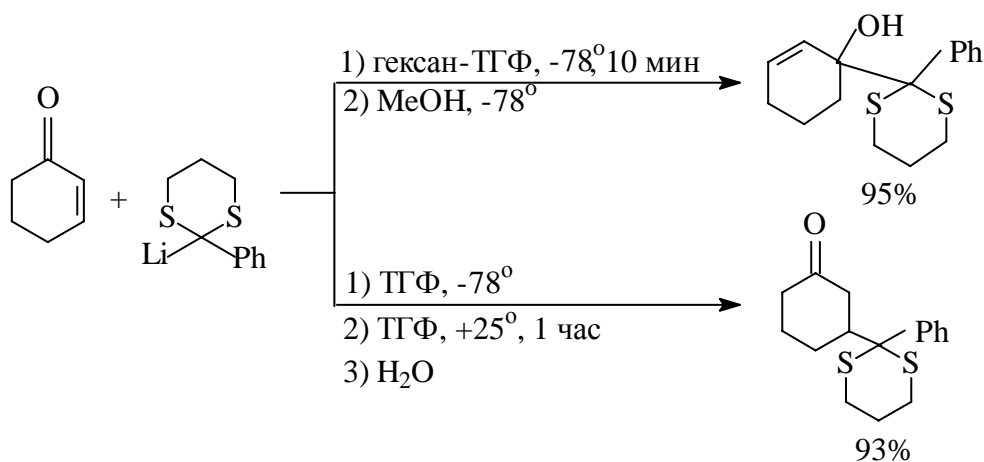
Такое изменение направления реакции объясняют тем, что 1,4-присоединение в данном случае идет как радикальный процесс. Гексаметапол (ГМФТА) способствует одноэлектронному переносу с молекулы литийорганического соединения на молекулу енона:



В том случае, когда в реакцию с еноном вступает литийорганическое соединение, которому соответствует более сильная СН-кислота, присоединение становится обратимым. Результат реакции тогда зависит от того, проводится ли процесс в кинетически или термодинамически контролируемых условиях.

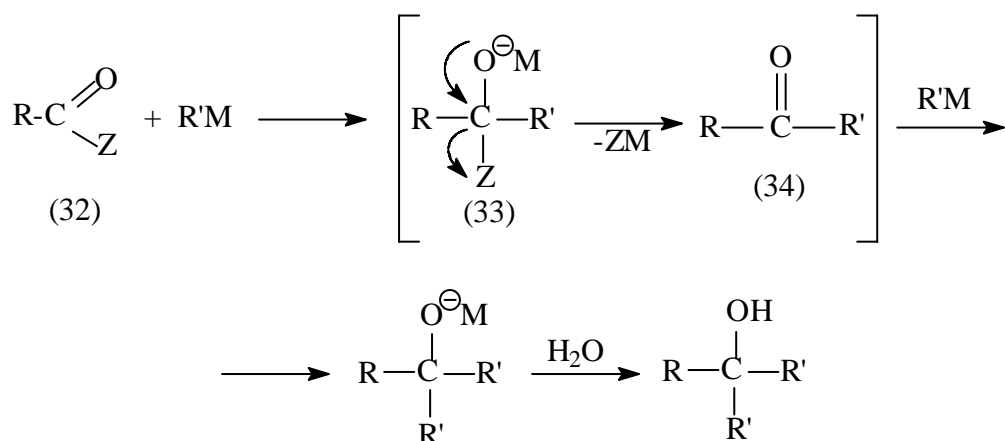


Так обстоит дело, например, в случае присоединения литиевых солей дитианов.

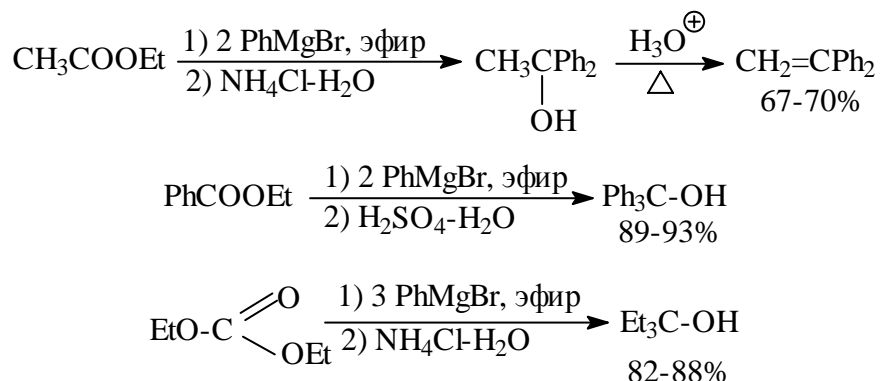


Если в соединении (32) (см.стр.24) группа Z как уходящая группа лучше, чем  $\text{H}^-$  или  $\text{R}^-$ , то после присоединения реактива Гриньяра или литийорганического соединения

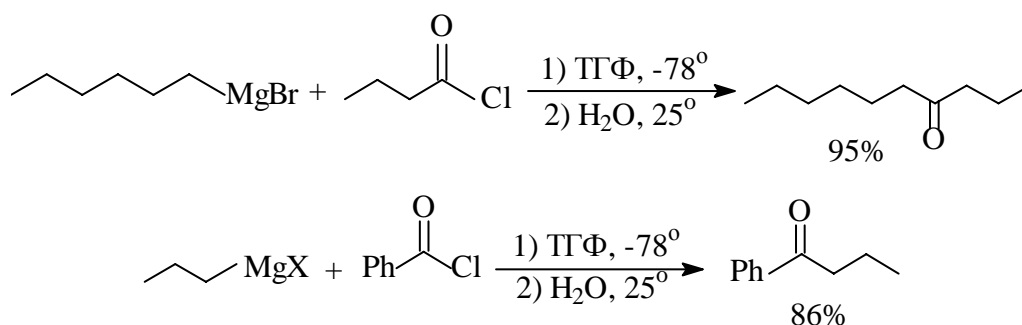
происходит внутримолекулярное замещение (33). При этом вновь создается карбонильная группа (34).

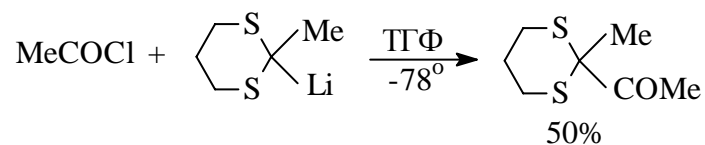
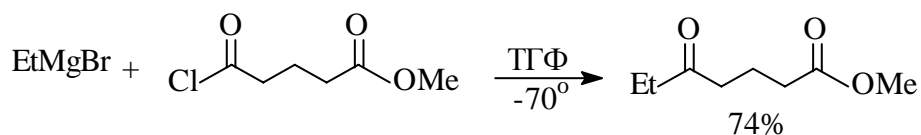


Так происходит реакция со сложными эфирами ( $\text{Z}=\text{R}^2\text{O}$ ), приводящая к третичным ( $\text{R}=\text{арил}$ , алкил) или вторичным ( $\text{R}=\text{H}$ ) спиртам. Остановить реакцию на стадии образования альдегида или кетона в этом случае нельзя, поскольку альдегиды и кетоны быстрее реагируют с реактивом Гриньяра или литийорганическим соединением, чем исходные эфиры.

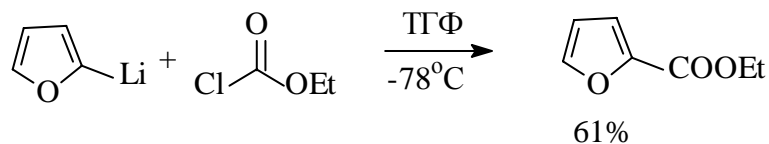
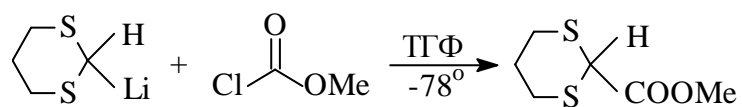


Хлорангидриды карбоновых кислот обладают большей карбонильной активностью по сравнению с кетонами, и последние могут быть получены реакцией хлорангидридов с металлоорганическими соединениями при низкой температуре.

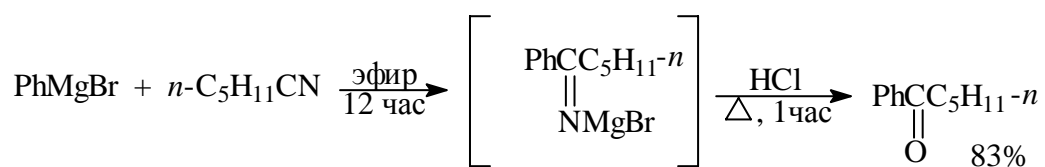
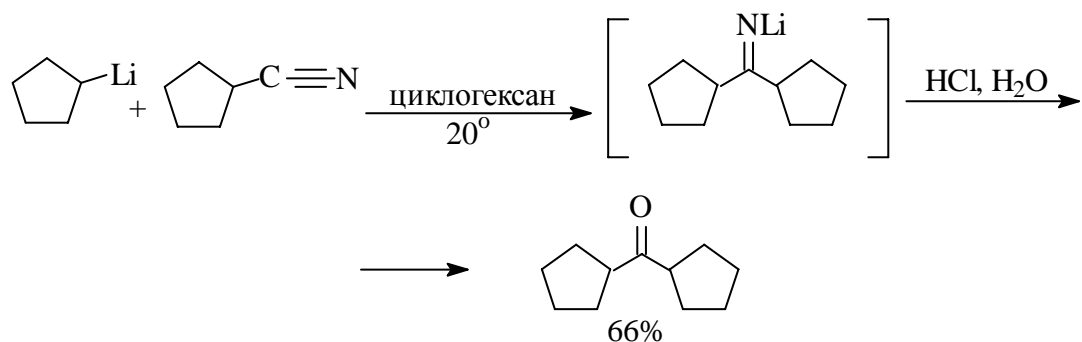




Из специфических хлорангидридов, каковыми являются эфиры хлормуравьиной кислоты, так могут быть получены сложные эфиры.

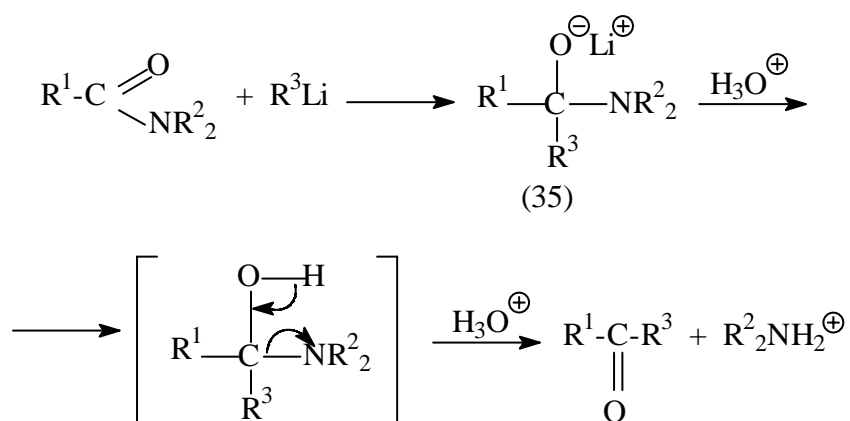


Присоединение магний- и литийорганических соединений к нитрилам приводит к магниевым и литиевым солям кетиминов, которые не реагируют с  $\text{RMgX}$  и  $\text{RLi}$ . Гидролизом кетиминов получают кетоны.

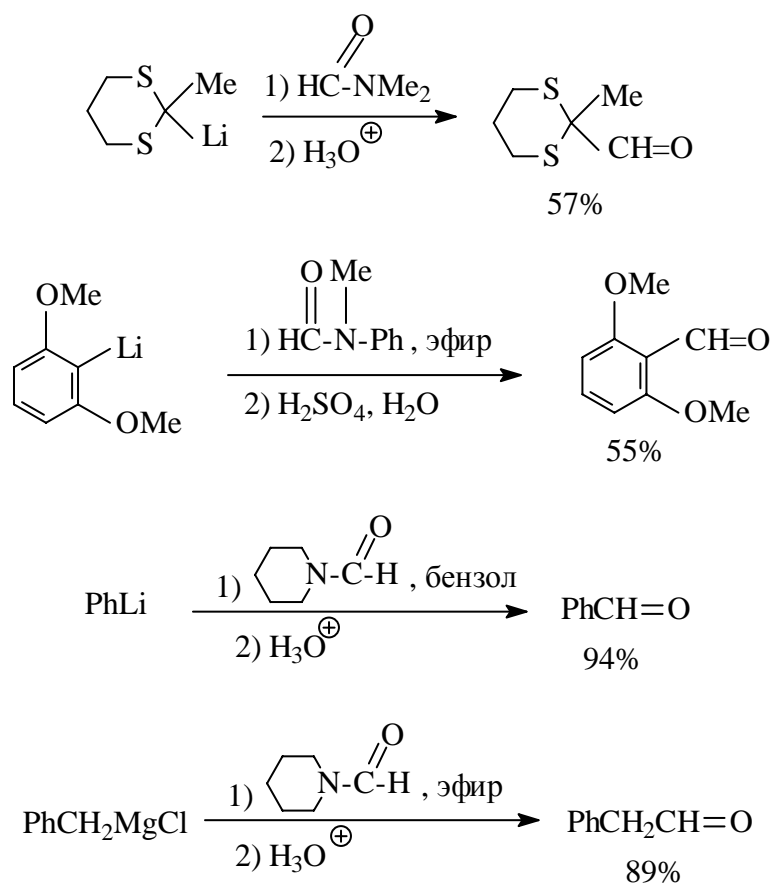


Магний- и литийорганические соединения реагируют с N,N-диалкиламидами, образуя стабильные аддукты (35). При их гидролизе образуются альдегиды или кетоны.

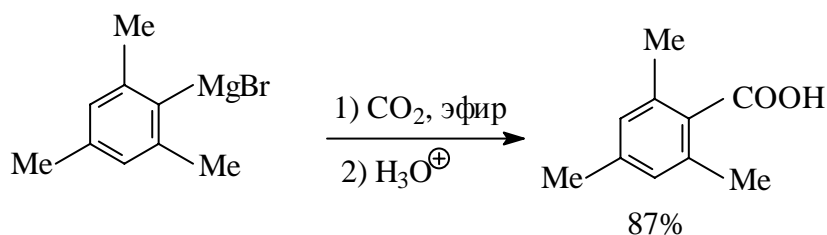




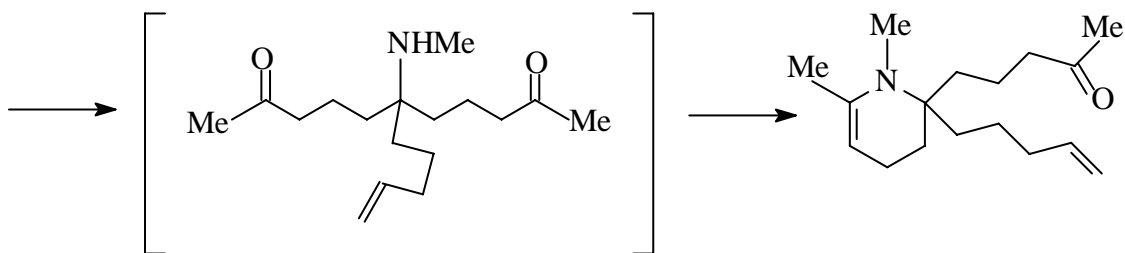
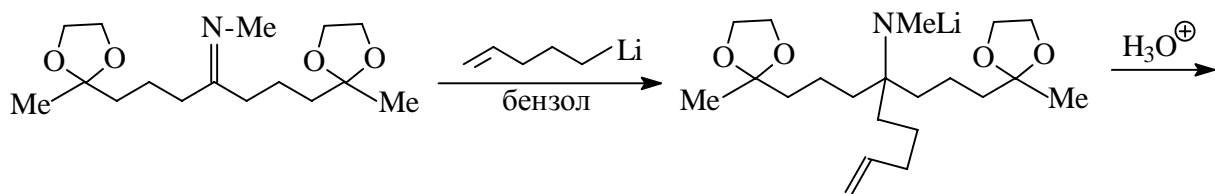
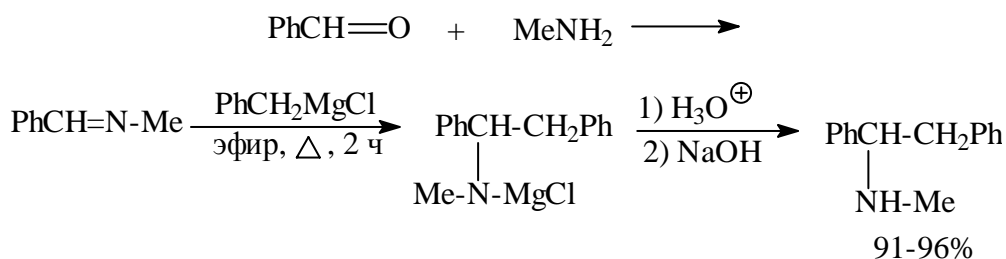
Наиболее ценна эта реакция с амидами муравьиной кислоты, чаще всего с ДМФА или N-формилпиперидином.



Взаимодействие реактивов Гриньяра и литийорганических соединений со специфическим карбонильным соединением – диоксидом углерода – приводит к солям карбоновых кислот. Это универсальный метод синтеза карбоновых кислот.



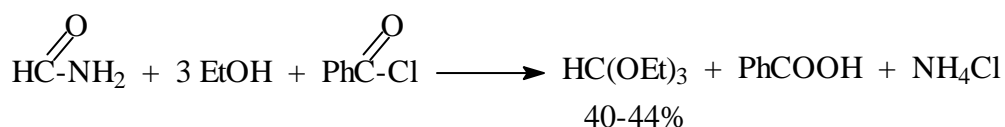
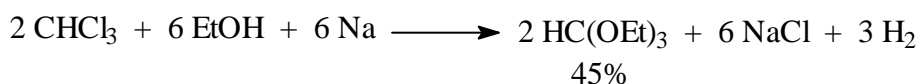
Литий- и магнийорганические соединения присоединяются к производным альдегидов и кетонов – основаниям Шиффа с образованием вторичных аминов. Это неплохой метод синтеза аминов, содержащих разные радикалы у атома азота\*.



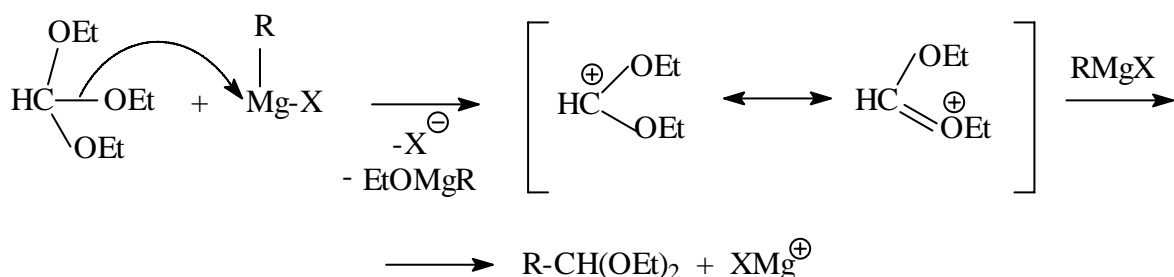
30

Как видно из последнего примера, *ацетали устойчивы к действию литийорганических соединений, устойчивы они и по отношению к реактивам Гриньяра*. Ацетали разрушаются магниорганическими реагентами только в специфических условиях.

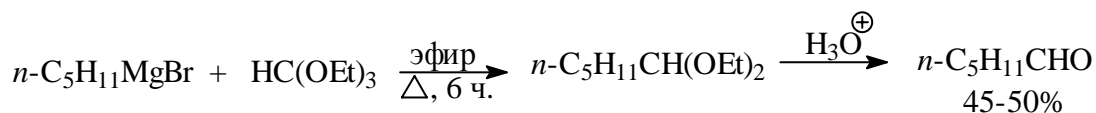
Напротив, орто-эфиры легко реагируют с магниорганическими соединениями. Чаще всего для этой реакции используется ортомуравьиный эфир, который получают одним из следующих способов:



Взаимодействие реактива Гриньяра с орто-эфиром<sup>\*</sup> начинается с отщепления одной из этокси-групп. Считается, что это отщепление вызывается магниорганическим реагентом, выступающим в качестве кислоты Льюиса. Последующая атака еще одной молекулой магниорганического соединения на карбоксониевый катион приводит к ацеталю:

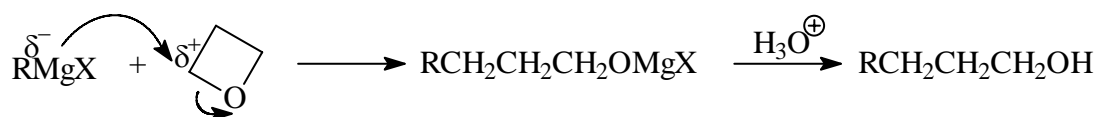
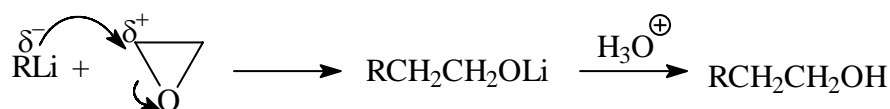


Ацеталь, образующийся в результате присоединения к карбоксониевому катиону, стабилен в условиях реакции, но легко гидролизуется разбавленной кислотой с образованием альдегида. Таким образом, взаимодействие реактивов Гриньяра с ортомуравьиным эфиром является удобным методом синтеза альдегидов, например:

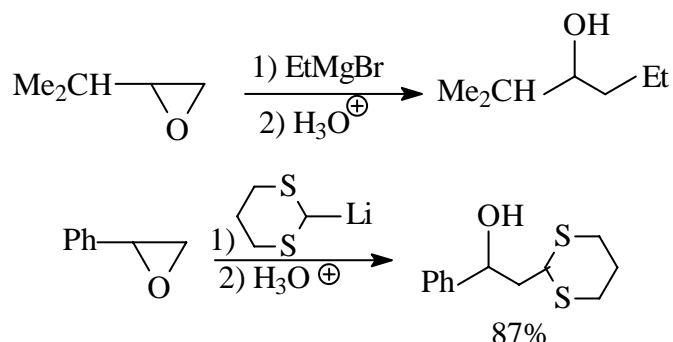


Важной реакцией литий- и магниорганических соединений является их взаимодействие с оксиранами и оксетанами. При этом происходит раскрытие, соответственно, трех- и четырехчленного цикла и наращивание углеродного скелета на два и три атома углерода.

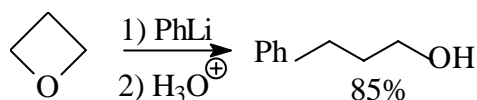
<sup>\*</sup> Литийорганические соединения в этой реакции не используются, т.к. они в основном вызывают депротонирование орто-эфира, а не замещение алкокси-группы.



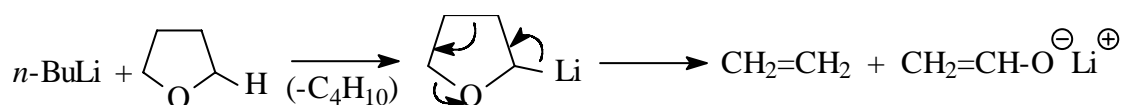
Эти процессы являются, по сути, реакциями нуклеофильного замещения. Атака несимметричных эпоксидов идет преимущественно по наименее замещенному атому углерода.



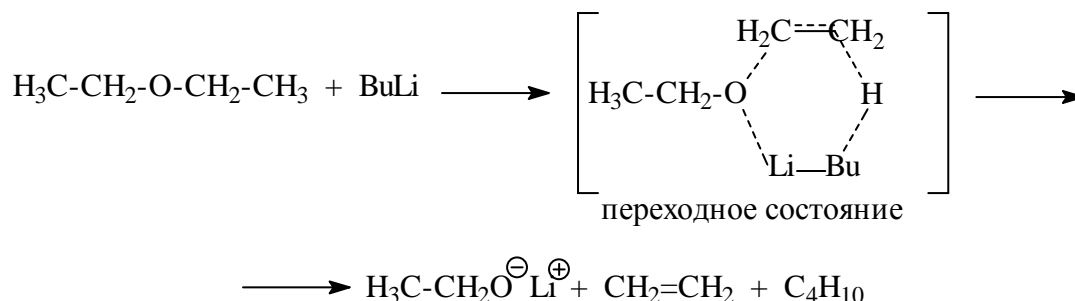
Использование оксетанов для увеличения длины цепочки литийорганических соединений на три атома углерода наиболее изучено на примере самого оксетана:



С тетрагидрофураном (оксоланом) и диэтиловым эфиром магнийорганические соединения не реагируют в обычных условиях. Расщепление этих эфиров происходит только при температуре выше 200°C. Литийорганические соединения, напротив, медленно реагируют с простыми эфирами. В случае тетрагидрофурана происходит не нуклеофильное замещение, а α-депротонирование простого эфира, т.е. литийорганические соединения выступают в роли сильных оснований. Так реагируют с ТГФ *n*-бутиллитий и, особенно, *трет*-бутиллитий. Образующийся α-металлированный эфир затем претерпевает фрагментацию с образованием енолята лития и этилена.



Столь же легко расщепляется ТГФ и под действием диизопропиламида лития (ЛДА). Диэтиловый эфир также подвергается расщеплению литийорганическими соединениями, однако реакция в этом случае идет по другому механизму.

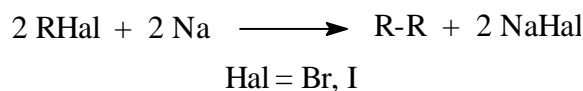


Об этих реакциях следует помнить при работе с литийорганическими соединениями. **Хранить растворы *n*-бутиллития и, тем более трет-бутиллития в эфирных растворах нельзя.**

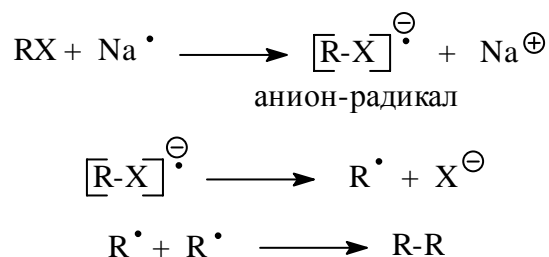
Арильные литийорганические соединения гораздо менее склонны расщеплять простые эфиры.

\* \* \*

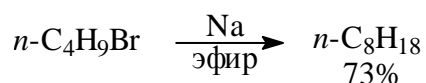
Одним из путей усложнения углеродного скелета является взаимодействие алкилбромидов и иодидов с металлическим натрием (реакция Вюрца).

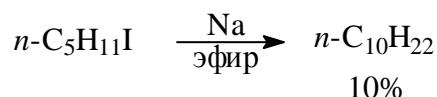


Эта реакция происходит по радикальному механизму.

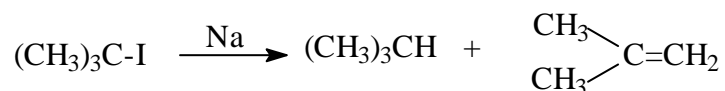


В реакцию Вюрца вступают RI и RBr, но не RCl. Выходы продуктов сдвояивания сильно колеблются:

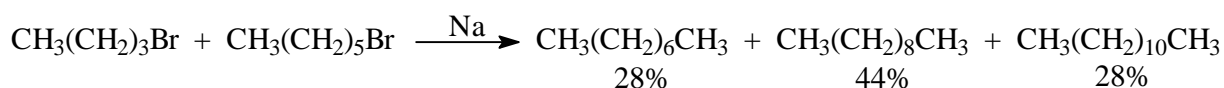




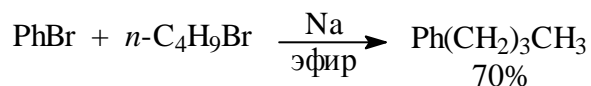
Удовлетворительные результаты получаются только в случае первичных алкилгалогенидов, третичные производные дают продукты элиминирования:



Если в реакцию Вюрца вводить два различных галогенопроизводных, то образуются смеси продуктов с непредсказуемым соотношением компонентов, например:

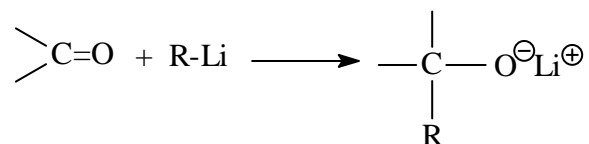


В настоящее время реакция Вюрца не имеет синтетического значения, и ее следует рассматривать скорее как процесс, осложняющий получение металлоорганических соединений. Некоторое синтетическое значение имеет реакция Вюрца-Фиттига – сочетание арил- и алкилгалогенидов:



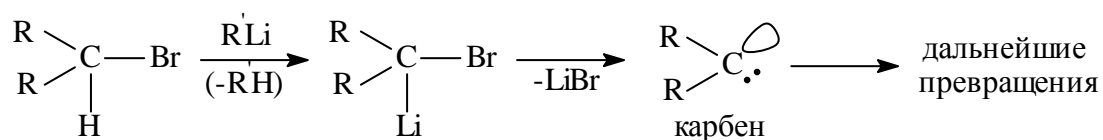
Существует предположение, что более высокий выход несимметричного продукта связан с более быстрым образованием фенилнатрия, который и реагирует с бутилбромидом.

Хорошо известно, что литийорганические соединения эффективно присоединяются к карбонильной группе с образованием связи C-C:

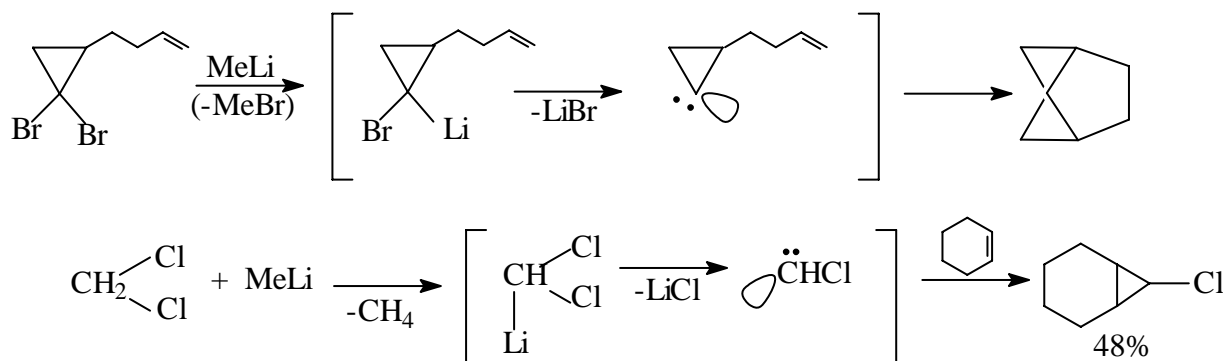


В данном случае R-Li является нуклеофилом. Можно было бы думать, что литийорганические соединения, как выраженные нуклеофильные реагенты, должны реагировать с алкилгалогенидами, давая продукты нуклеофильного замещения галогена. Однако, при этом чаще всего происходит реакция элиминирования, т.е. R-Li выступает в роли основания.

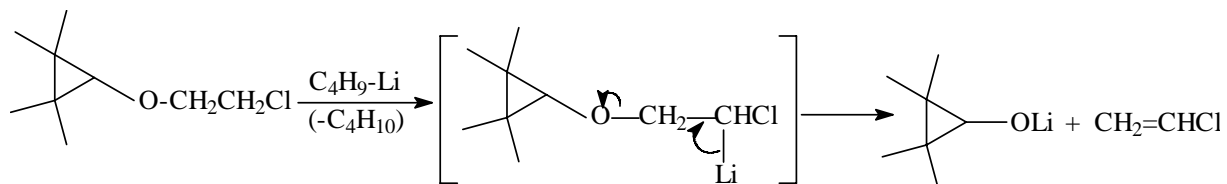
$\alpha$ -Элиминирование:



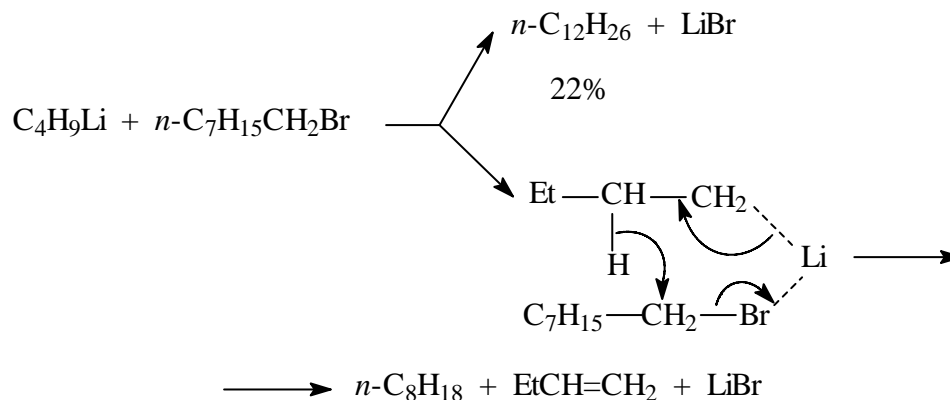
Примеры  $\alpha$ -элиминирования:



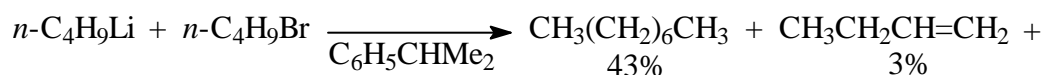
$\beta$ -Элиминирование наблюдается, например, в случае  $\beta$ -хлорэфиров.

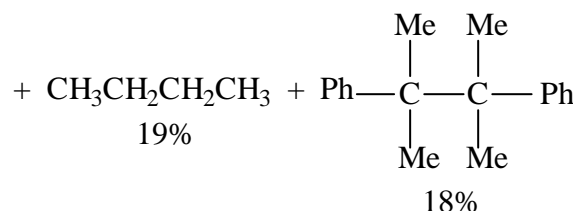


По крайней мере, в некоторых случаях алкен образуется не вследствие классического  $\beta$ -элиминирования, а за счет других процессов, например, гидридного переноса от молекулы литийорганического соединения:



Простые продукты алкилирования образуются в таких реакциях с небольшим выходом наряду с другими соединениями:



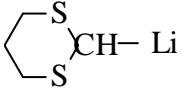
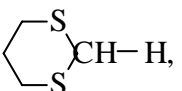



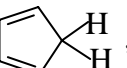


По-видимому, реакция, по крайней мере отчасти, протекает по радикальному механизму. Радикалы в подобных процессах были зафиксированы методами ЭПР и ХИДПЯ\*.

Удовлетворительные результаты сочетания литийорганических соединений с алкилгалогенидами получаются в случае галогенидов аллильного и бензильного типа, а также в случае иодистого метила. Сказанное относится к тем литийорганическим соединениям, которые являются сильными основаниями. Таким литийорганическим соединениям соответствуют очень слабые СН-кислоты:

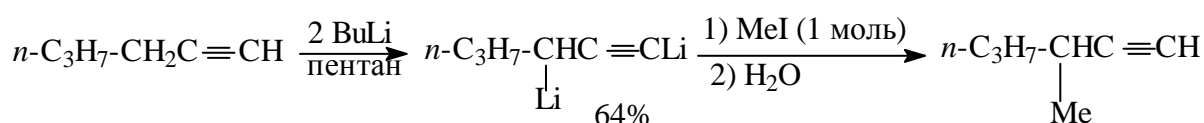
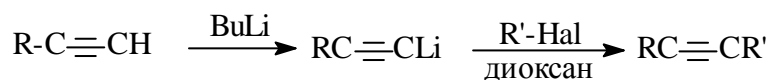
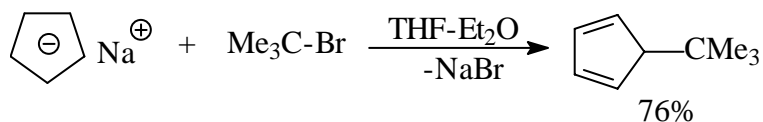
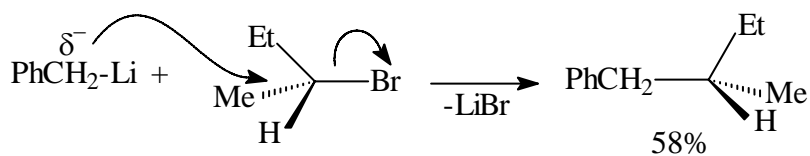
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$ ; pK 37
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Li}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-H}$ , pK 44
$\text{C}_3\text{H}_7\text{-CH}_2\text{Li}$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{-H}$ , pK 50
$\text{CH}_3\text{Li}$	$\text{CH}_3\text{-H}$ , pK 57

Если СН-кислота, соответствующая литийорганическому соединению, более сильная (соответственно, RLi как основание слабее), то такие RLi дают хорошие результаты нуклеофильного замещения галогена на группу R:

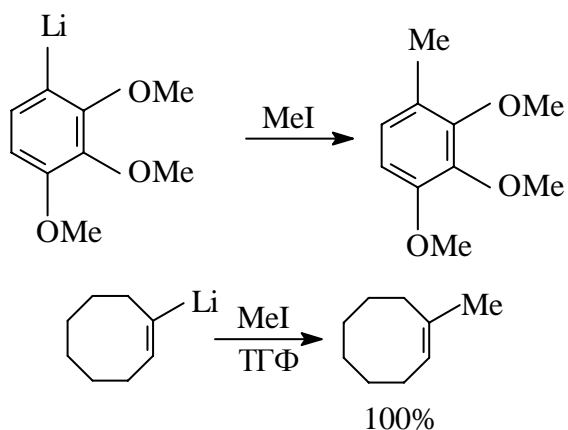
	 pK 38,3
$\text{PhCH}_2\text{-Li}$	$\text{PhCH}_2\text{-H}$ , pK 35
	 pK 32
$\text{R-C}\equiv\text{C-Li}$	$\text{R-C}\equiv\text{C-H}$ , pK~25
$\begin{array}{c} \text{R-CHC}\equiv\text{C- Li} \\   \\ \text{Li} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R-CHC}\equiv\text{C-H} \leftarrow \text{pK}\sim 25 \\   \\ \text{H} \leftarrow \text{pK } 35 \end{array}$
	 pK 14-15



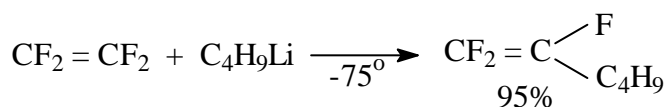
Примеры подобных реакций приведены ниже.



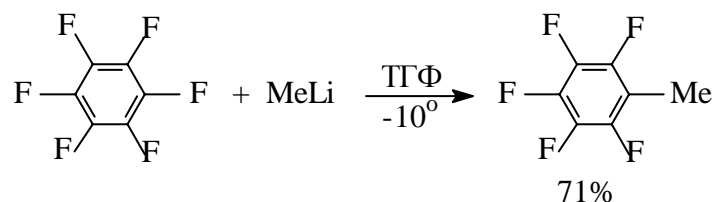
Исключением являются реакции винильных и арильных литийорганических соединений с иодистым метилом. В этих случаях сочетание, приводящее к образованию связи C-C, идет очень хорошо. В случае других алкилгалогенидов результаты получаются неудовлетворительные.



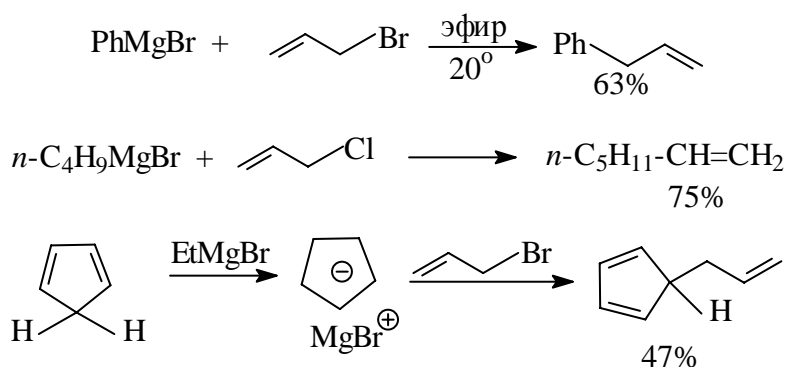
Без осложнений происходит также взаимодействие литийорганических соединений с перфторалкенами и аренами. В этом случае замещение фтора происходит по механизму присоединения - отщепления, например:



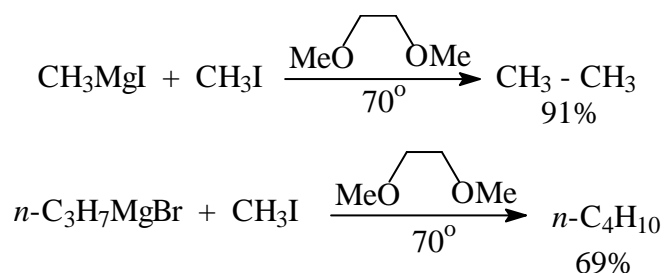
\* ХИДПЯ – химически индуцированная динамическая поляризация ядер (метод ЯМР).



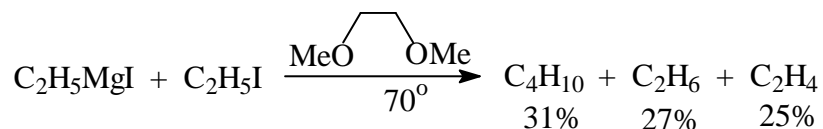
Магнийорганические соединения в обычных условиях (эфир, ТГФ) не реагируют с алкил-, алкенил-, арилгалогенидами. Исключение составляют магниевые производные ацетилена. Возможно также сочетание магнийорганических соединений с галогенидами аллильного и бензильного типа:



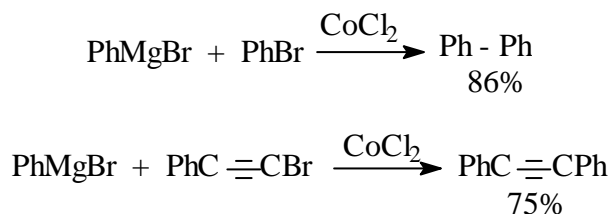
Продукты сочетания магнийорганических соединений с иодистым метилом получаются при повышенных температурах и применении растворителя с большой донорной способностью, такого как 1,2-диметоксиэтан:



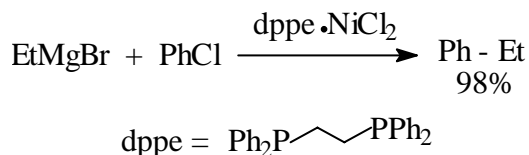
Однако эта реакция не идет гладко с другими алкилгалогенидами, например:



Часто реакции магнийорганических соединений с органическими галогенопроизводными идут сложно, возможно, по радикальному механизму. Такие процессы катализируются соединениями переходных металлов, например:



Сочетание винильных и арильных галогенидов с магнийорганическими соединениями особенно хорошо происходит в присутствии соединений никеля, например:

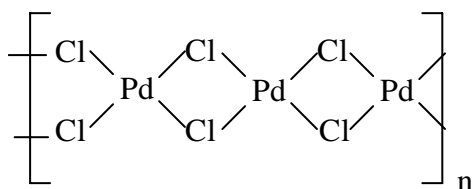


Подобные реакции, приводящие к образованию  $\sigma$ -связи углерод-углерод, называются реакциями кросс-сочетания.

### **Реакции кросс-сочетания, катализируемые комплексами палладия.**

Как было сказано выше, взаимодействие литий- и магнийорганических соединений с органогалогенидами дает препаративно значимые результаты лишь в некоторых случаях. Эти реакции не являются общим методом создания связи С-С. Ситуация меняется, если реакция проводится в присутствии катализатора – соединения переходного металла. Хорошие выходы продуктов кросс-сочетания получаются при катализе комплексами никеля и особенно – палладия. Здесь мы остановимся на реакциях кросс-сочетания, катализируемых соединениями палладия. Эти реакции в настоящее время прочно вошли в арсенал химиков-синтетиков.

Характерными для палладия являются два состояния окисления, в которых он образует стабильные соединения: +2 и нульвалентное. Переход между этими состояниями окисления происходит очень легко. Следствием этого является богатая химия палладия и большое многообразие комплексов, которые он образует. Коммерчески доступным соединением палладия, исходным для получения комплексов, является дихлорид, имеющий полимерное строение.

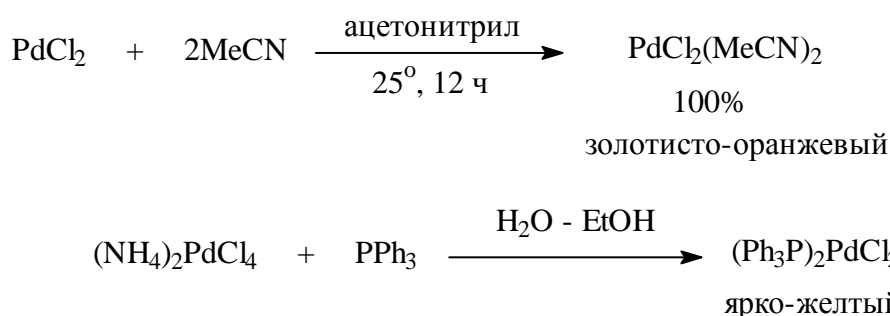


Дихлорид  $\text{PdCl}_2$  представляет собой обычно порошок от фиолетово-коричневого до коричневого цвета, почти нерастворимый в воде и нерастворимый в органических растворителях. Он легко растворяется в соляной кислоте и растворах хлоридов щелочных металлов с образованием  $\text{H}_2[\text{PdCl}_4]$  и соответствующих солей.

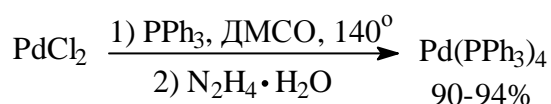
В качестве катализатора кросс-сочетания  $\text{PdCl}_2$  используют редко. Чаще применяют ацетат,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и тетрахлорпалладат лития:



а также комплексы  $\text{PdCl}_2$  с фосфинами и нитрилами. Их получают по следующим реакциям:



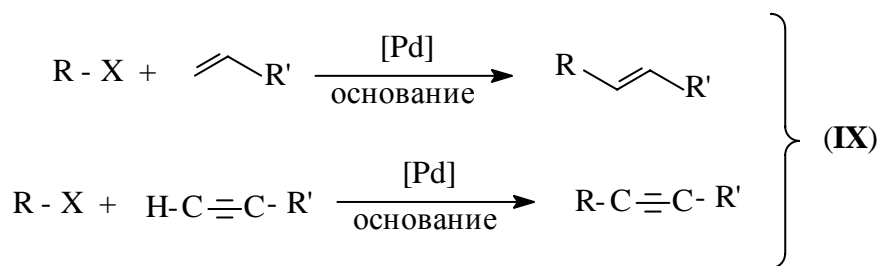
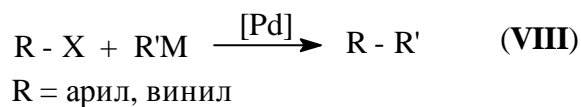
Пожалуй, наиболее употребительным катализатором реакций кросс-сочетания является комплекс нульвалентного палладия,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  – чувствительное к воздуху кристаллическое вещество желтого цвета. Его получают, исходя из дихлорида палладия.



Этот комплекс  $\text{Pd}(0)$  может быть получен и другими методами. В отличие от  $\text{PdCl}_2$ , комплексы  $\text{Pd}(\text{II})$  и  $\text{Pd}(0)$  хорошо растворимы в органических растворителях. Во многих случаях комплекс нульвалентного палладия не выделяют, а получают его *in situ*. Соединения  $\text{Pd}(\text{II})$  очень легко восстанавливаются до комплексов  $\text{Pd}(0)$  при действии различных восстановителей: оксида углерода(II), спиртов, третичных аминов, алкенов, металлоорганических соединений металлов главных групп и фосфинов. Поэтому в тех случаях, когда над стрелкой в уравнении реакции кросс-сочетания указана соль  $\text{Pd}(\text{II})$ , следует понимать, что реальными катализатором процесса является какой-то комплекс  $\text{Pd}(0)$ .

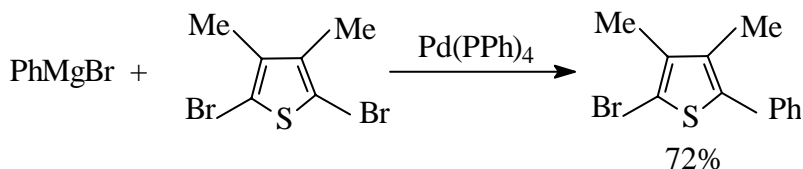
В реакционной смеси всегда найдется соединение, способное восстановить соль палладия до Pd(0).

Среди большого многообразия реакций, катализируемых соединениями палладия, можно выделить две большие группы:

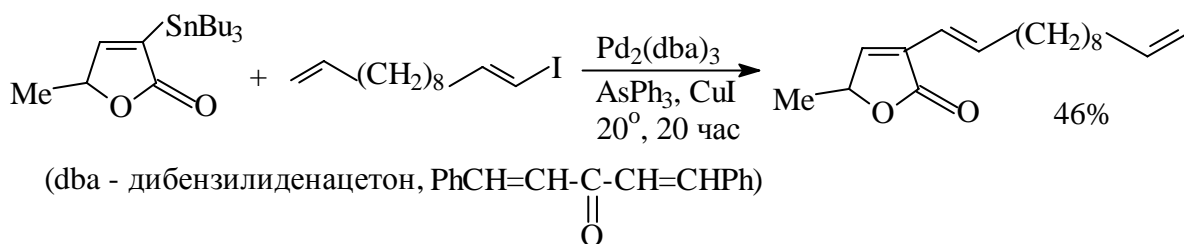


Реакции типа (VIII) представляют собой реакции сочетания органогалогенидов (обычно арил- и винил, а также аллил- и бензилгалогенидов) с металлоорганическими соединениями. В зависимости от используемого металла, выделяют четыре типа реакций:

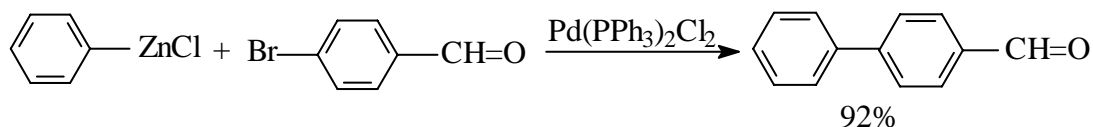
1) Реакция Хараши (M = Mg)



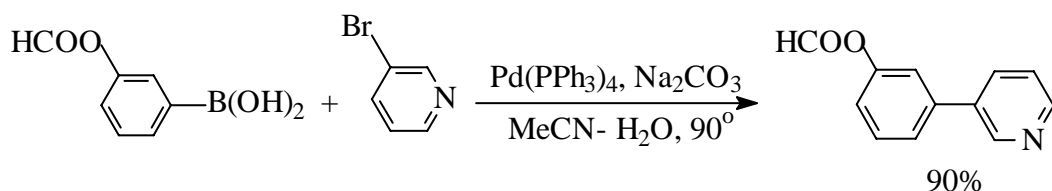
2) Реакция Стилле (M = Sn)



3) Реакция Негиши (M = Zn)



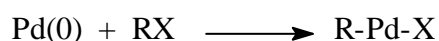
4) Реакция Сузуки (M = B)



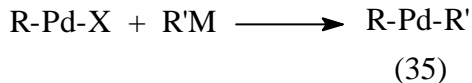
Чаще всего упомянутые выше реакции используют для синтеза различных несимметричных биариллов. Реже в реакциях кросс-сочетания используют органические производные Li, Cu, Hg, Al, Ga, Si, Ge, Zr, Bi и Mn.

Рассмотренные выше реакции проходят по механизму, включающему окислительное присоединение к комплексу Pd(0) с последующим переносом арильной (или винильной) группы с металла M на палладий. Реакции заканчиваются восстановительным элиминированием от палладийорганического соединения (36) с регенерацией комплекса Pd(0):

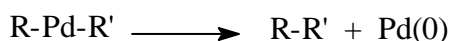
окислительное присоединение



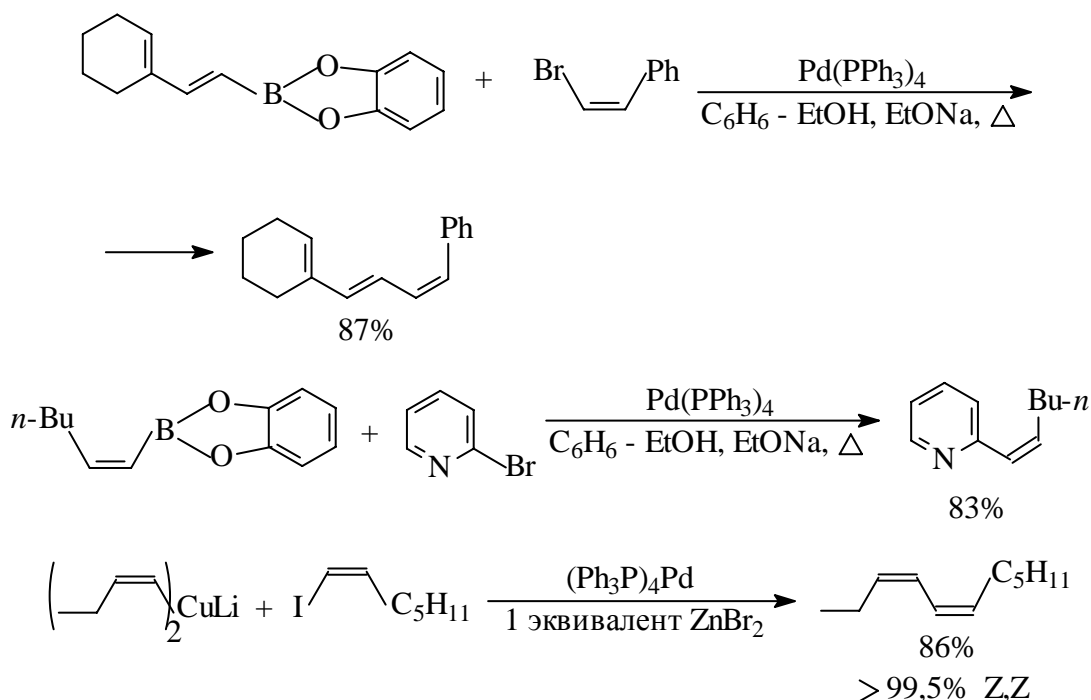
трансметаллирование



восстановительное элиминирование

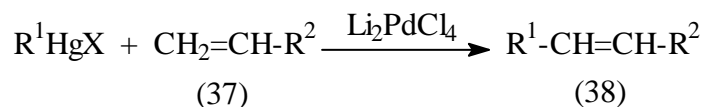


Дезактивация Pd-катализатора происходит, если количество поддерживающего лиганда недостаточно и приводит к образованию металлического палладия (палладиевой черни). В большинстве случаев трансметаллирование является скоростью определяющей стадией. Окислительное присоединение может быть скоростью определяющей стадией для мало реакционноспособных электрофилов, таких как арил- и винилхлориды, алкилгалогениды и сульфаты. Если участником реакции кросс-сочетания являются винильные и циклопропильные производные, то стереохимическая конфигурация винильных и циклопропильных фрагментов в ходе реакции сохраняется.



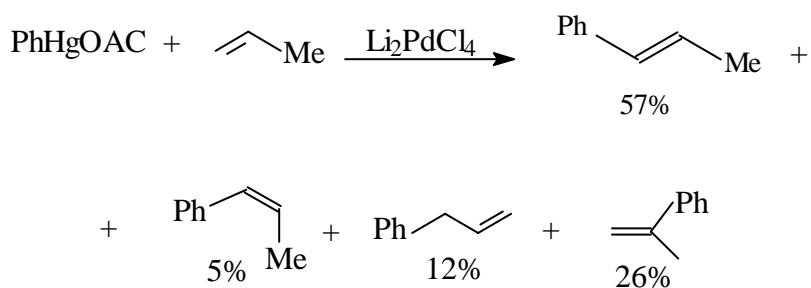
Роль основания при кросс-сочетании борорганических соединений в реакции Сузуки очень важна. Основание превращает малореакционноспособную бороновую кислоту  $\text{RB(OH)}_2$  в четырехкоординационный боронат, например  $[\text{RB(OH)}_3]^\ominus$ , который и вступает в реакцию кросс-сочетания. В безводных условиях в качестве основания часто используют  $\text{K}_3\text{PO}_4$  и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , которые обладают небольшой растворимостью в органических растворителях.

Исторически первой реакцией, побудившей химиков искать новые методы кросс-сочетания, является взаимодействие ртутноорганических соединений с алкенами, приводящее к образованию новой  $\sigma$ -связи C-C. Эта реакция (реакция Хека<sup>\*</sup>) была открыта в 1968 г.:



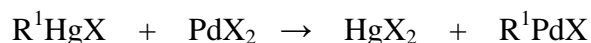
В реакции с терминальными алкенами (37) обычно получается более стабильный Е-алкен (38). Однако, зачастую реакция приводит к смеси продуктов с преобладанием Е-алкена, например:

<sup>\*</sup> R.F.Heck, in Organic Reactions, 1982, v.27, p.345.

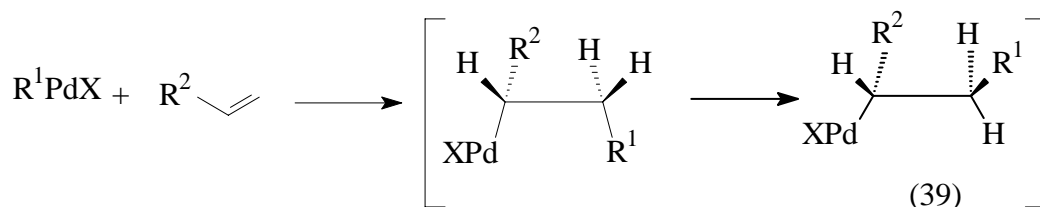


Механизм реакции включает промежуточное образование палладийорганического соединения и последующее внедрение алкена по связи C-Pd:

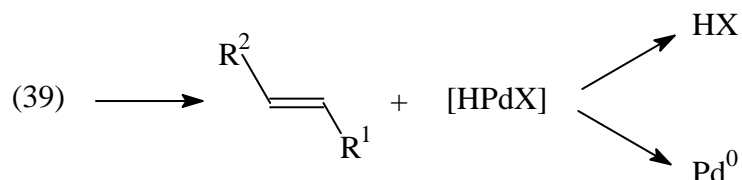
трансметаллирование



внедрение алкена (син-процесс)



Образующиеся в качестве интермедиатов алкил-палладий-галогениды типа (39) легко претерпевают β-элиминирование (син-процесс):

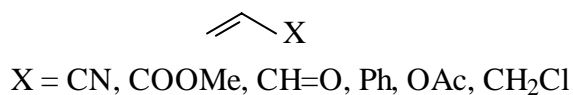


Именно по этой причине реакции, катализируемые палладием, редко используют для кросс-сочетания с алкилгалогенидами, имеющими β-Н атом в алкильной группе.

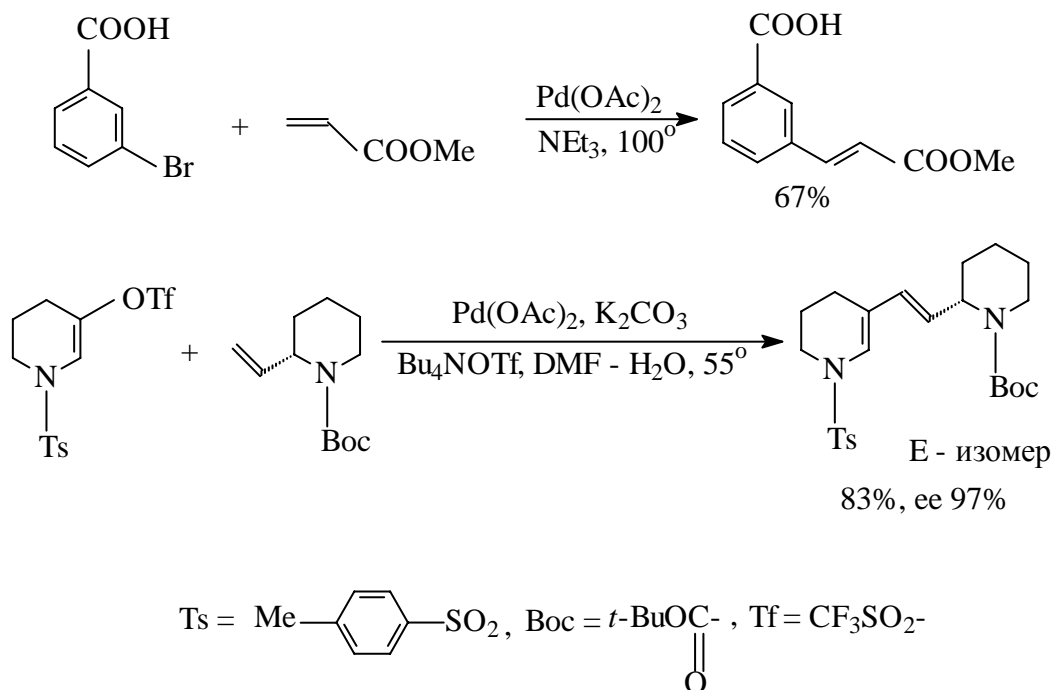
В настоящее время ртутьорганические соединения не используют в реакции Хека, а ключевой интермедиат –  $\text{RPdX}$  (R – арил, винил) получают *in situ* путём окислительного присоединения  $\text{RX}$  к комплексу  $\text{Pd}(0)$ .

Реакция Хека региоселективна: атом палладия присоединяется преимущественно к наиболее замещенному атому углерода. Поэтому основным продуктом реакции терминального алкена является алкен с внутренним положением двойной связи. Наибольшая селективность наблюдается в случае алкенов, содержащих электроноакцепторные заместители при двойной связи:



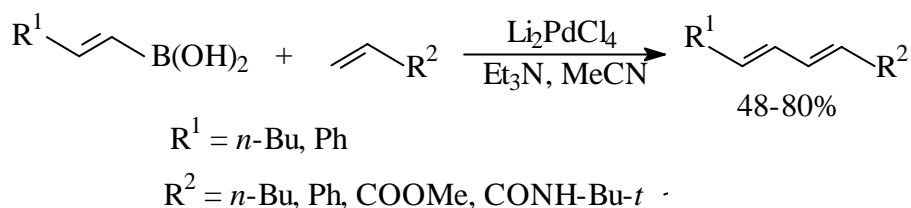


Перечисленные алкены присоединяют группу R исключительно по концевому атому углерода. В реакции Хека используют винил- и арилгалогениды, винил- и арилтрифлаты.

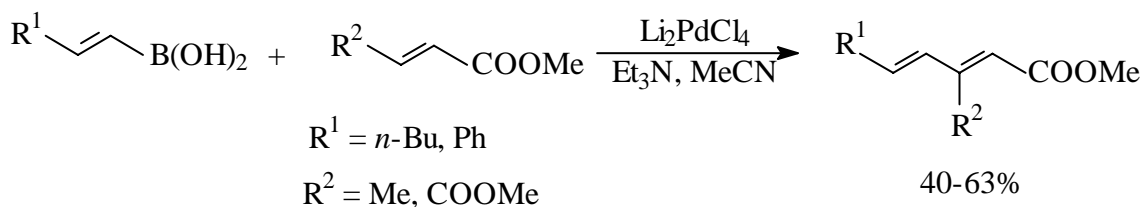


Наиболее активны в этой реакции иодиды. Бромиды менее реакционноспособны, а хлориды в эту реакцию не вступают.

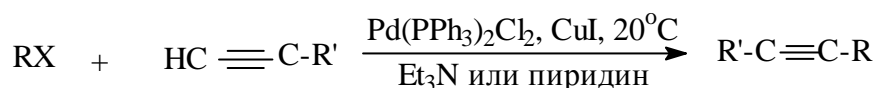
Аналогично реагируют с алкенами и алкенилборные кислоты (вариант реакции Сузуки), например:



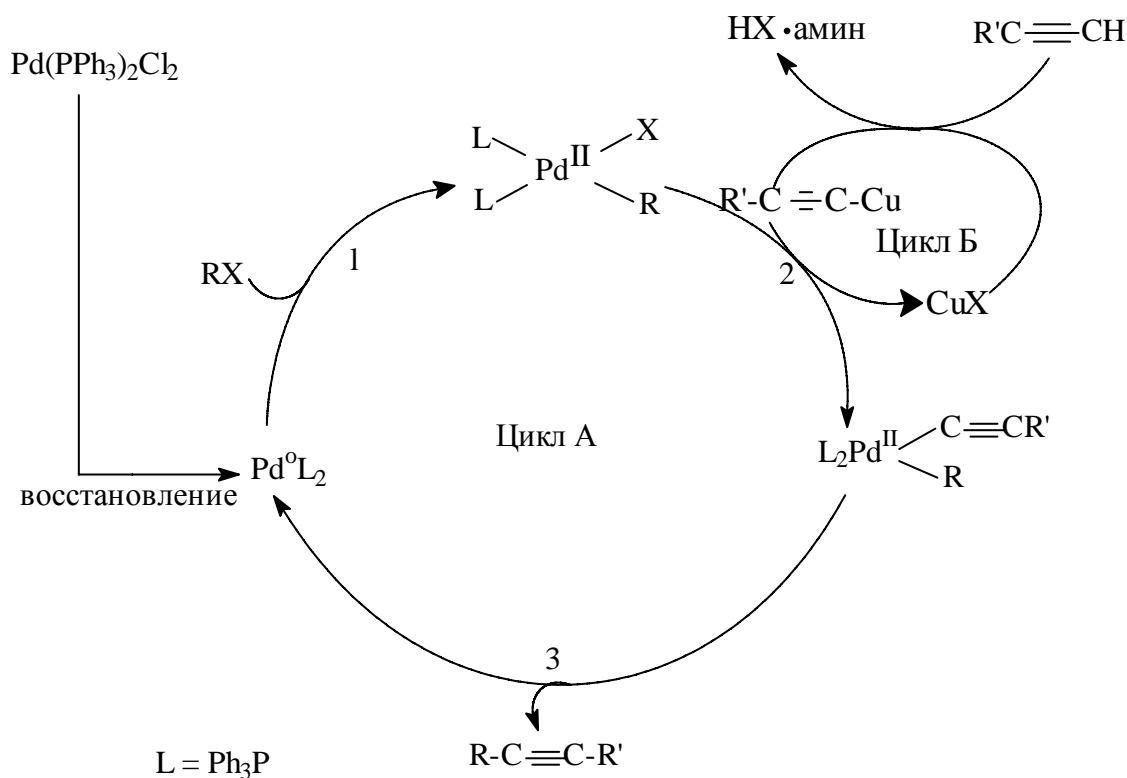
Таким путем можно получать диены с заданной конфигурацией двойных связей. В этих условиях однозначно реагируют не только терминальные алкены, но и алкены с внутренним положением двойной связи.



Ещё одна синтетически важная реакция кросс-сочетания – сочетание арилгалогенидов с терминальными алкинами (реакция Соногашира):

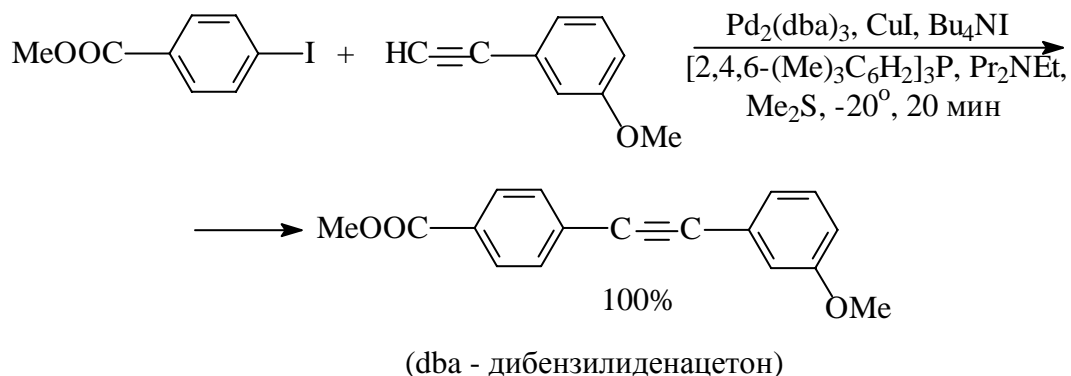


Механизм этой реакции включает два каталитических цикла. Цикл А состоит из уже известных нам реакций – окислительного присоединения (1), переметаллирования (2) и восстановительного элиминирования (3).



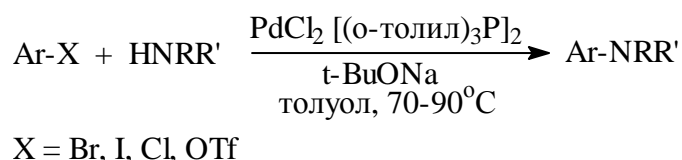
Цикл Б основан на обнаруженной способности  $\text{CuI}$  катализировать стадию переметаллирования в присутствии амина за счет промежуточного образования ацетиленида меди. Следующий пример показывает, в каких мягких условиях может осуществляться

реакция Соногашира и какие нетривиальные лиганды и основания могут быть использованы для повышения выхода конечного продукта.

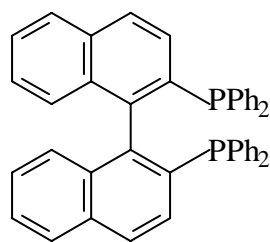


Таким образом, в настоящее время в арсенале химика-синтетика есть большое число соединений палладия в сочетании с различными добавками, способных катализировать реакции кросс-сочетания. Выбор нужной комбинации реагентов в каждом конкретном случае вовсе не очевиден. Поэтому при выборе условий реакции следует рассмотреть ближайшие известные аналогии и начать эксперименты именно в этих условиях.

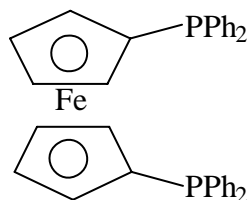
В заключении этого раздела необходимо сказать о важном современном направлении использования Pd-катализируемых реакций, внедренном в синтетическую практику менее 10 лет назад, которое, однако, не связано с образованием новой C-C связи. Речь идет о Pd-катализируемом аминировании арил- и винилгалогенидов.



Механизм этой реакции очень похож на механизм реакции кросс-сочетания, который был обсужден выше. Роль основания состоит в депротонировании амина, связанного с Pd в промежуточно образующемся комплексе. Природа фосфинового лиганда имеет очень большое значение: в ряде случаев высокие выходы продуктов аминирования достигаются только при использовании пространственно-затрудненных лигандов, таких как *t*-Bu<sub>3</sub>P или бидентатных лигандов BINAP или dppf.



BINAP



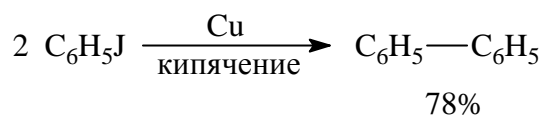
dppf

В создании связи C-C могут принимать участие и соединения других переходных металлов. Наиболее важны в этом отношении медьорганические соединения.

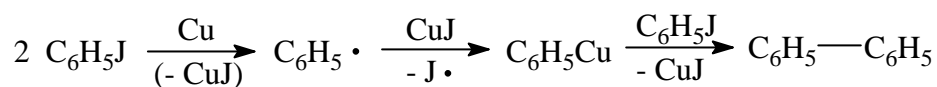
### Медьорганические соединения в органическом синтезе

Для создания новых C-C связей широко используются также медьорганические соединения

Промежуточное образование медьорганических соединений постулируется в реакции Ульмана, приводящей к образованию бифенилов, например:

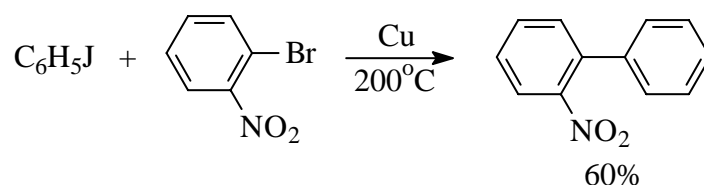


Считают, что эта реакция протекает следующим образом:



Реакционная способность арилгалогенидов в реакции Ульмана зависит от природы галогена: J > Br > Cl. Электроноакцепторные группы в бензольном кольце, такие как NO<sub>2</sub> и COOMe, облегчают процесс.

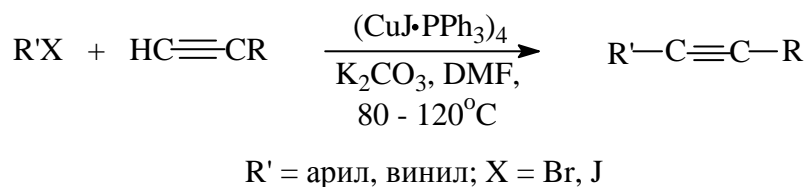
С помощью реакции Ульмана можно получать и несимметрично замещённые бифенилы. Для получения высокого выхода целевого продукта в этом случае используют комбинацию высоко реакционноспособного арилгалогенида с менее реакционноспособным галогенидом, например:



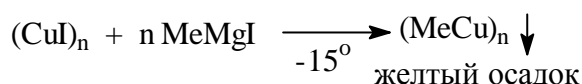
Другая реакция, приводящая к образованию связи C-C – сочетание арил- и винилгалогенидов с ацетиленидами меди, известна как реакция Стефена-Кастро:



В настоящее время эту реакцию можно осуществить в каталитическом варианте в присутствии комплекса  $(\text{CuJ}\cdot\text{PPh}_3)_4$ :

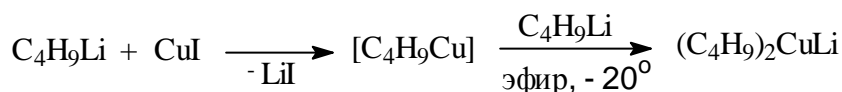


Металлоорганические соединения меди – это, в основном, производные одновалентной меди. Они получают при действии  $\text{RLi}$  или  $\text{RMgX}$  на  $(\text{CuX})_n$  ( $\text{X} = \text{Cl, Br, I}$ ).



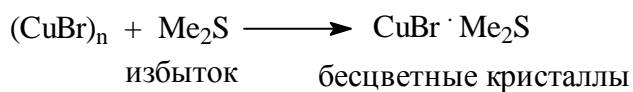
Метилмедь и ее гомологи при температуре выше  $0^\circ$  быстро разлагаются с выделением смеси алканов и алкенов. Они нерастворимы ни в чем, кроме комплексообразователей и представляют собой полимерные вещества. Фенилмедь значительно устойчивее, но и она при комнатной температуре постепенно разлагается с образованием бифенила.

Если реакцию галогенида меди с литийорганическими соединениями проводить в присутствии избытка  $\text{RLi}$ , то образуются растворимые в эфире комплексы – купраты лития, например:



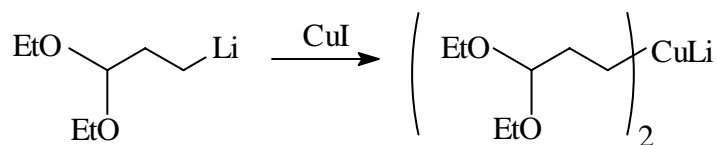
В синтетической практике купраты получают *in situ*, исходя из иодида  $(\text{CuI})_n$  или комплекса бромида меди  $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ . Иодид меди обязательно должен быть

перекристаллизован перед синтезом<sup>\*</sup>. Комплекс бромида меди готовят действием избытка диметилсульфида на бромид меди<sup>\*\*</sup>.



Стабильность купратов  $\text{R}_2\text{CuLi}$  значительно варьирует в зависимости от природы радикала R. Так, диметилкупрат лития стабилен в эфирном растворе при 0°С в атмосфере азота в течение нескольких часов. Купраты со вторичными и третичными радикалами R быстро разлагаются в эфирном растворе при температуре выше -20°. Для повышения устойчивости купратов со вторичными и третичными радикалами используют добавки стабилизирующих лигандов:  $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ ,  $\text{PR}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$ . Однако, присутствие этих дополнительных лигандов затрудняет выделение продукта реакции.

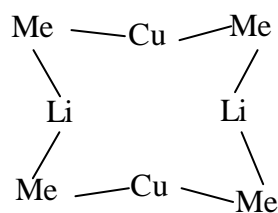
Взаимодействием солей меди с литийорганическими соединениями получают различные купраты типа  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , где R = алкил, алкенил, аллил, арил, циклопропил. Можно получить также купраты, содержащие замаскированные (защищенные) функциональные группы, например:



Простейшая формула диалкилкупрата  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , не соответствует строению этого соединения. В действительности купраты представляют собой димеры, например,  $\text{Li}_2\text{Cu}_2\text{Me}_4$  (т.е.  $[\text{Me}_2\text{CuLi}]_2$ ),  $\text{Li}_2\text{Cu}_2\text{Ph}_4$  (т.е.  $[\text{Ph}_2\text{CuLi}]_2$ ). Алкильные и арильные группы в этих димерах играют роль мостиков между атомами Cu и Li (см. рис.3)

<sup>\*</sup> Очистка  $(\text{CuI})_n$ : G.B.Kauffman, L.A.Tetev, Inorg. Synth., 1963, v.7, p.9; G.H.Posner, C.E.Witten, Org. Synth. Coll. Vol. VI, 1988, p. 250.

<sup>\*\*</sup> Получение  $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ : H.O.House, C.-Y. Chu, J.M.Wilkins, J.Org.Chem., 1975, v.40, p.1460.



(a)

Рис.3. Строение купратов

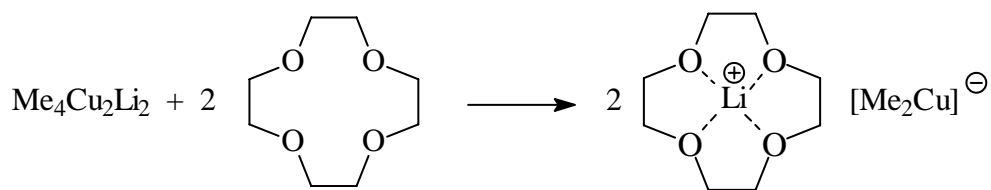
а) Приблизительная структура  $\text{Me}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2$  (по рассеянию рентгеновских лучей в эфирном растворе).

б) Структура комплекса  $\text{Ph}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2 \cdot 2 \text{Et}_2\text{O}$ .

В растворах купратов в ТГФ существует равновесие:



Об этом равновесии свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^7\text{Li}$ . Если к раствору органокупрата добавить соединение, эффективно связывающее катион  $\text{Li}^+$ , например, краун-эфир, то димерная структура купрата разрушается:



При этом образуются мономерные диорганокупрат-анионы (см. рис.4).

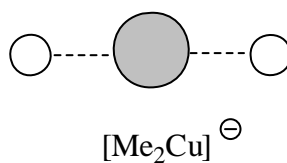


Рис.4. Структура мономерных диорганокупрат-анионов

Рассмотренные выше купраты типа  $R_2CuLi$ , в которых с атомом меди связаны два одинаковых радикала  $R$ , называются *гомокупратами*, или купратами Гилмана. Помимо них, существуют также *гетерокупраты*  $R(R')CuLi$ , в которых атом меди связан с двумя различными радикалами  $R$  и  $R'$ . Если  $R$  и  $R'$  являются алкильными группами, то в растворе такого гетерокупрата присутствуют три соединения:

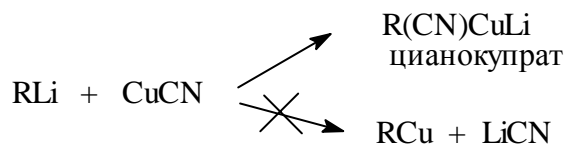


Такие гетерокупраты не находят синтетического применения (их использование приведет к смесям продуктов).

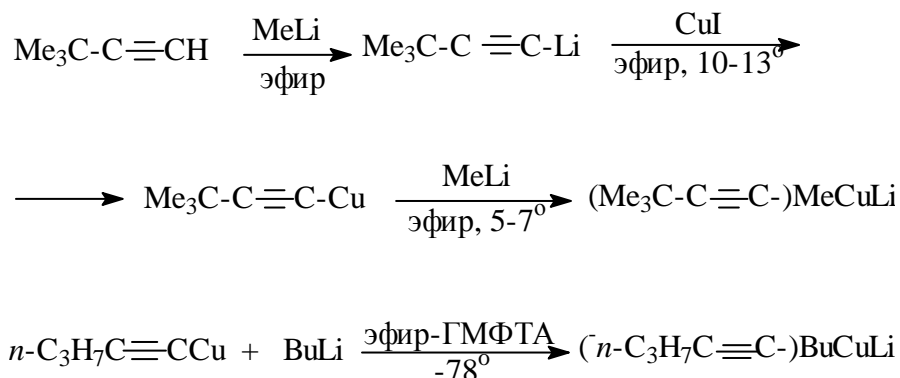
Напротив, большое синтетическое значение приобрели такие гетерокупраты, в которых одним из радикалов  $R$  и  $R'$  является ацетиленид, феноксид, тиолят или цианид:



Так, цианид меди(I) реагирует с литийорганическими соединениями, образуя цианокупраты. Замещение иона  $CN$  на органический радикал при этом не происходит:

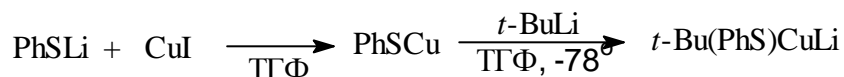


Гетерокупраты – производные алкинов получают обычно на базе *трет*-бутилацетилена или пентина-1:



Аналогично получают гетерокупраты на базе тиолятов, например:



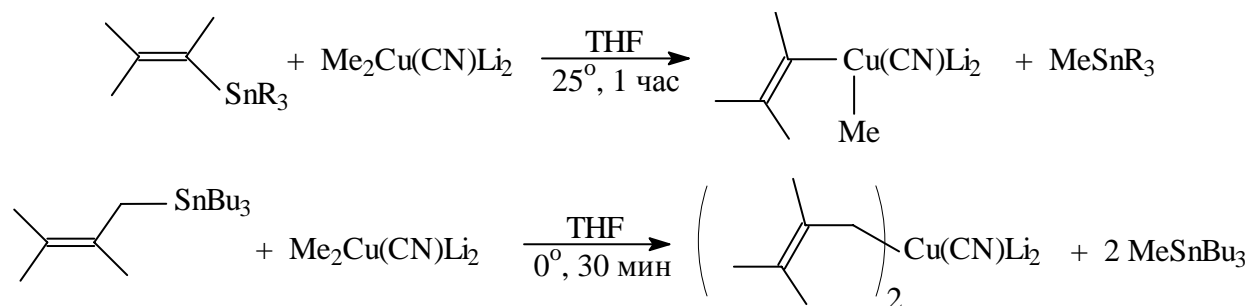


Рассмотренные выше гомо- и гетерокупраты, отвечающие стехиометрии  $\text{R}_2\text{CuLi}$  или  $\text{R(X)CuLi}$ , называются купратами низшего порядка. Известны и более сложные медьорганические соединения, относящиеся к купратам высшего порядка. Эти купраты отвечают стехиометрии  $[\text{R}_2\text{Cu(CN)}]\text{Li}$  и получаются на основе цианида меди. В цианиде меди, по-видимому, осуществляется дополнительное связывание между атомом Cu и CN-группой за счет донирования электронной плотности с заполненных d-орбиталей меди на вакантную  $\pi^*$ -орбиталь циано-группы. Этим обусловлена способность цианида меди присоединять не только одну, но и две молекулы RLi.

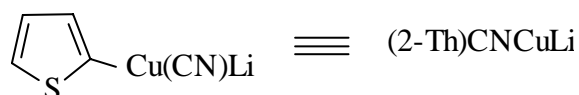


Цианокупраты высшего порядка более реакционноспособны, чем цианокупраты низшего порядка, и в то же время более стабильны, чем последние. По своей реакционной способности купраты  $\text{R}_2\text{Cu(CN)Li}_2$  приближаются к классическим купратам Гилмана.

Винильные и аллильные цианокупраты высшего порядка получают непосредственно из оловоорганических соединений:



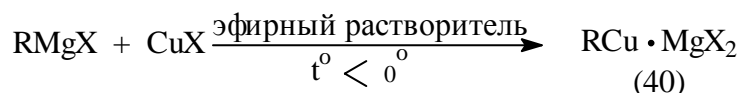
Широкое применение в синтезе нашел 2-тиенил-цианокупрат:



Этот реагент коммерчески доступен в виде 0,25 М раствора в ТГФ. Его используют для получения купратов высшего порядка  $\text{R(2-Th)CNCuLi}_2$ , в которых на органический субстрат переносится группа R.

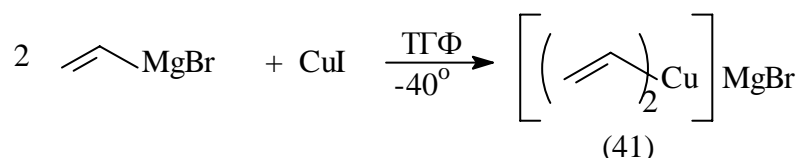
Отдельно следует остановиться на купратах, образующихся при действии на соли меди магниорганических соединений.

Взаимодействие эквимольных количеств  $\text{RMgX}$  и  $\text{CuX}$  приводит к соединениям, состав которых отвечает приведенной ниже формуле (40).



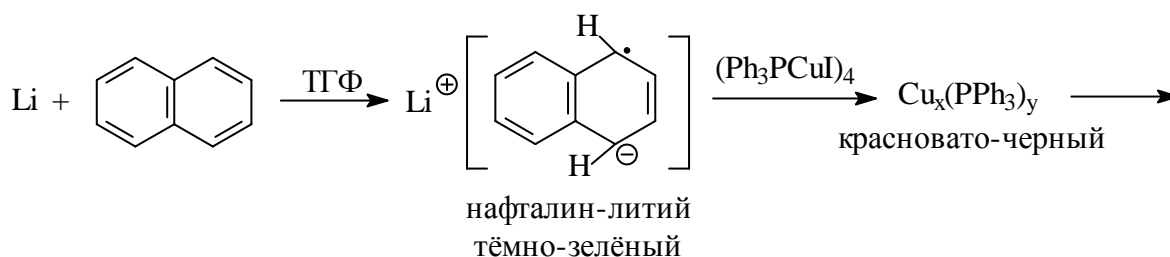
Однако действительное строение образующихся при этом комплексов “ $\text{RCu} \cdot \text{MgX}_2$ ” гораздо сложнее.

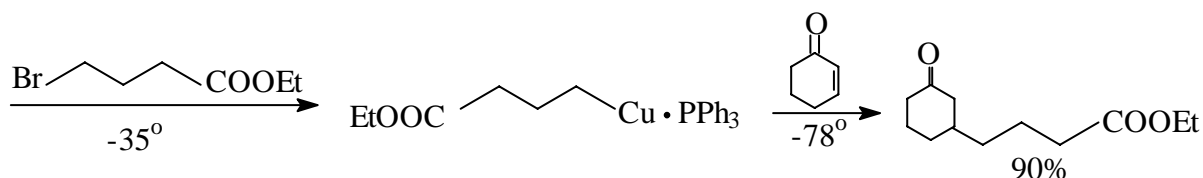
Если в реакции с солью меди использовать 2 эквивалента магниорганического соединения, то образуются магниокупраты (41), аналогичные купратам Гилмана, например:



Купраты типа (40) нашли широкое применение в синтезе в связи с реакцией *карбокуприрования* (см.ниже). Магниокупраты типа (41) в синтетических целях используются реже. Их реакционная способность аналогична реакционной способности купратов Гилмана.

Помимо купратов, определенное применение в синтетических целях находят медьорганические комплексы  $\text{RCu} \cdot \text{PR}'_3$ . Один из методов их синтеза, позволяющий получать реагенты, содержащие функциональные группы в молекуле, основан на использовании высокореакционноспособной меди. Для получения такой меди по методу Рике восстанавливают иодид меди нафталин-натрием в присутствии трифенилфосфина, например:



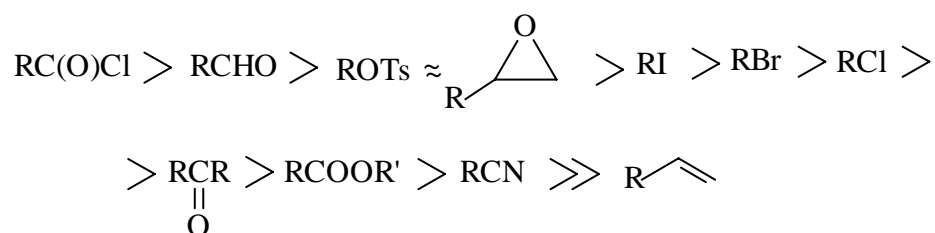


В настоящее время известны и находят применение в синтезе также другие типы медьорганических соединений: силил-, станнил-, гидридо-купраты, купраты типа  $\text{R}_5\text{Cu}_3\text{Li}_2$ . Здесь мы не останавливаемся на этих реагентах и отсылаем читателя к монографии\* и обзору\*\*.

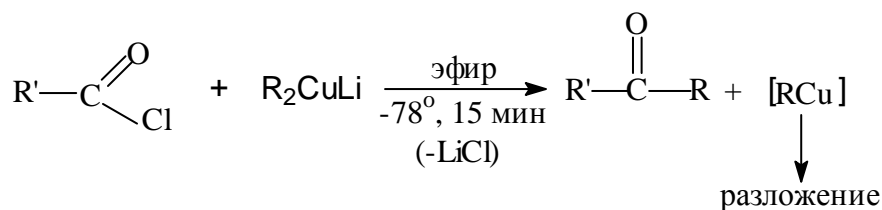
В органическом синтезе купраты используют для усложнения углеродного скелета в реакциях с алкинами, насыщенными и  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами, эпоксидами, оксетанами, алкилгалогенидами и тозилатами.

Реакционная способность купратов во многом определяется ковалентным характером связи Cu-C, низким окислительным потенциалом (0,15 в) перехода Cu(I) – Cu(II), а также выраженной тенденцией меди образовывать полиядерные кластеры и соединения со смешанной валентностью.

Относительную реакционную способность различных электрофилов в реакциях с органокупратами передает следующий ряд:



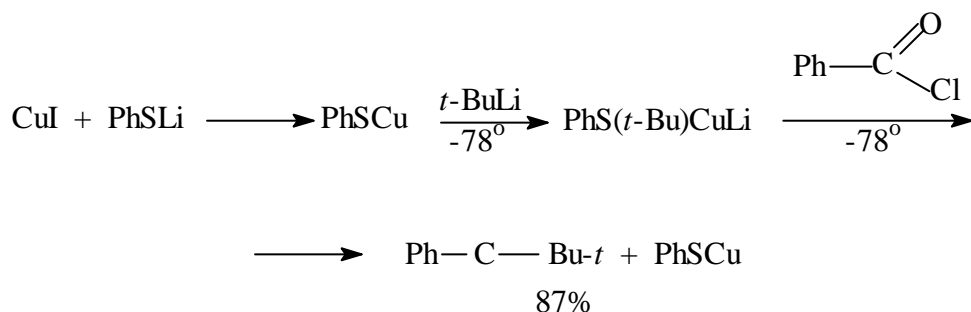
Как видно из этого ряда, наиболее активно купраты реагируют с ацилгалогенидами. Реакция приводит к кетонам, с которыми купраты реагируют неохотно (особенно при низкой температуре).



\* M.Schlosser, Ed., Organometallics in Synthesis, Wiley, Chichester, **1994**.

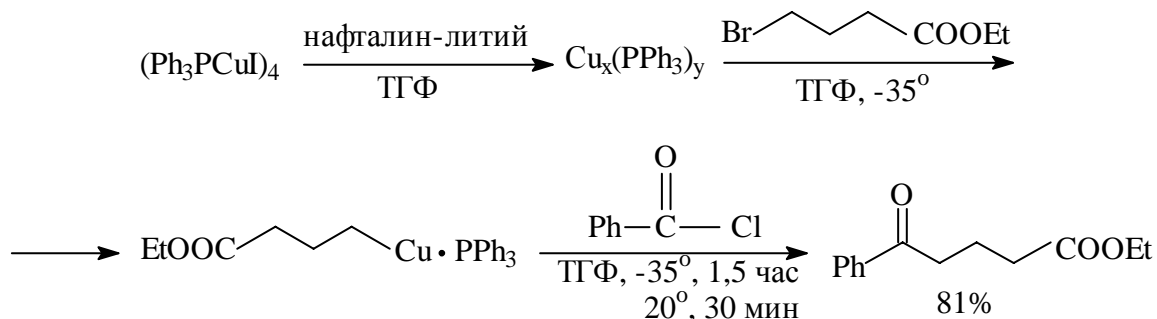
\*\* B.H.Lipshutz, in Comprehensive Organometallic Chemistry II, E.W.Abel, F.G.A.Stone, G.Wilkinson, Eds-in-Chief, v.12, Pergamon, **1995**, p.59.

В реакциях гомокупратов Гилмана синтетически полезной является только одна из двух алкильных (арильных) групп, связанных с атомом меди. Вторая алкильная группа расходуется «впустую»: образующееся в реакции медьорганическое соединение разлагается. В том случае, если купрат  $R_2CuLi$  дорог, такое расходование его неоправдано. Гораздо лучше использовать более дешевые и легкодоступные гетерокупраты  $R(X)CuLi$ , в которых группа  $X$  связана с медью достаточно прочно, и в реакции используется лабильная группа  $R$ , например:

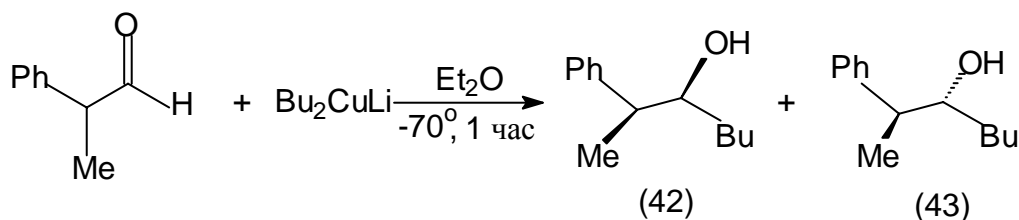


В подобных реакциях можно использовать и другие гетерокупраты, в частности, на базе ацетиленидов меди.

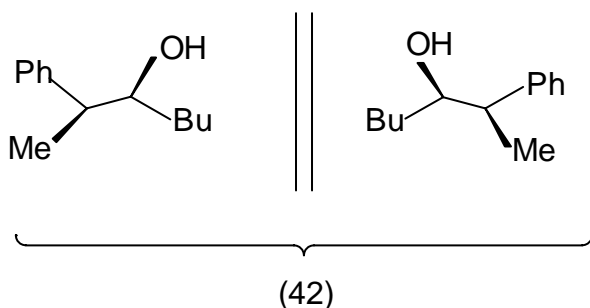
Кетоны, содержащие другие функциональные группы, получают из хлорангидридов карбоновых кислот на базе функционализированных купратов, например:



В отличие от кетонов, альдегиды охотно реагируют с купратами, давая продукты присоединения по карбонильной группе – спирты. Так, в реакции 2-фенилпропаналя образуются два диастереомерных спирта (42) и (43):

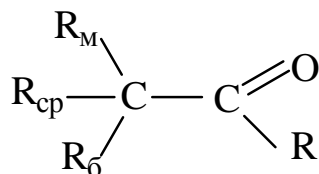


Реакция идет диастереоселективно: продукты, образуются в отношении (42) : (43) = 3,1 : 1, то есть основным продуктом является диастереомер (42). Необходимо помнить, что в данном случае речь идет о преимущественном создании определенной **относительной** конфигурации, то есть соединение (42) представляет собой рацемат.

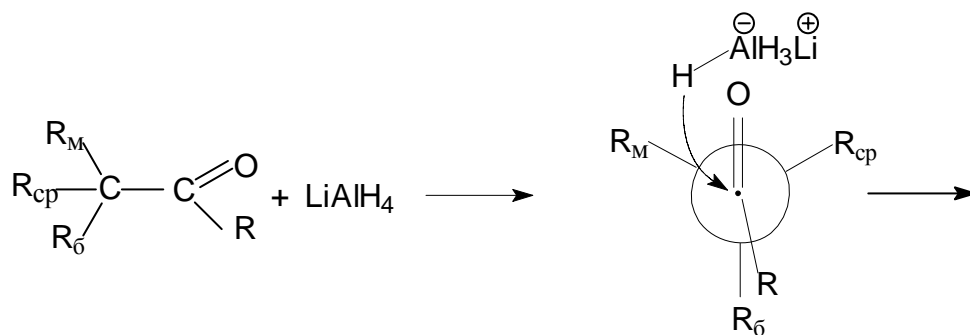


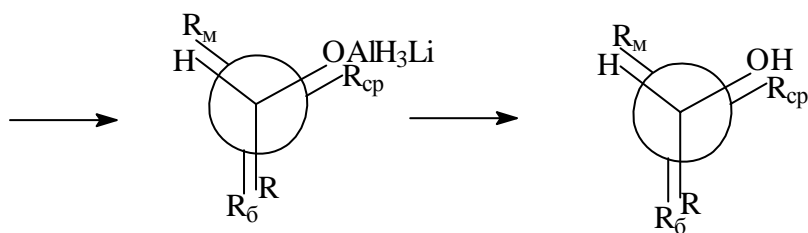
Присоединение купратов к карбонильным соединениям представляет собой пример реакции, проходящей в соответствии с **правилом Крама**.

Допустим, что атом углерода, соседний с карбонильной группой, имеет еще три заместителя:  $R_M$ ,  $R_{cp}$ , и  $R_b$ , различающиеся своими размерами:  $R_M$  – малый,  $R_{cp}$  – средний и  $R_b$  – большой.

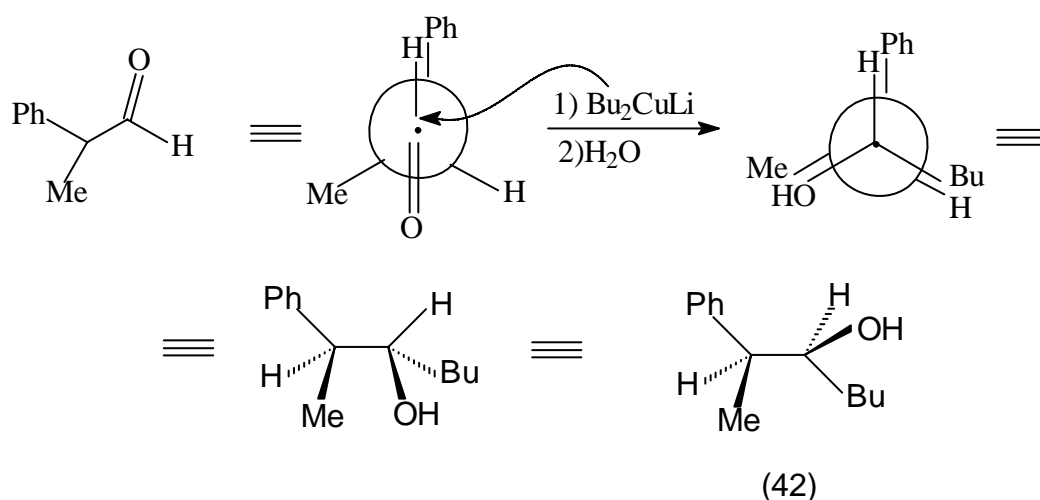


Согласно правилу Крама, в переходном состоянии реакции присоединения реализуется конформация, в которой заместители  $R$  и  $R_b$  заслоняют друг друга. При этом нуклеофил атакует карбонильную группу со стороны **наименьшего** заместителя ( $R_M$ ), то есть с наименее затрудненной стороны.

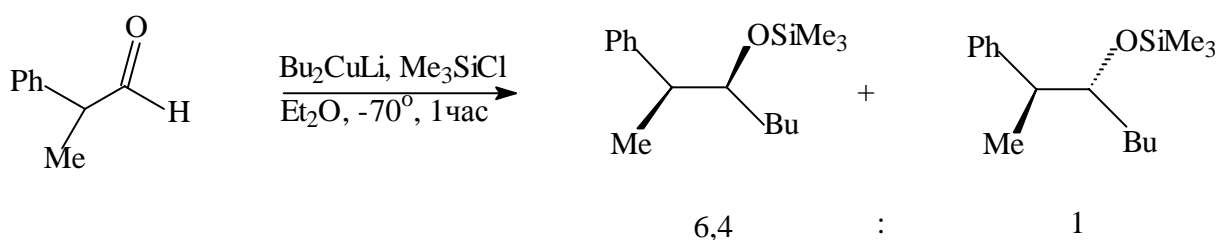




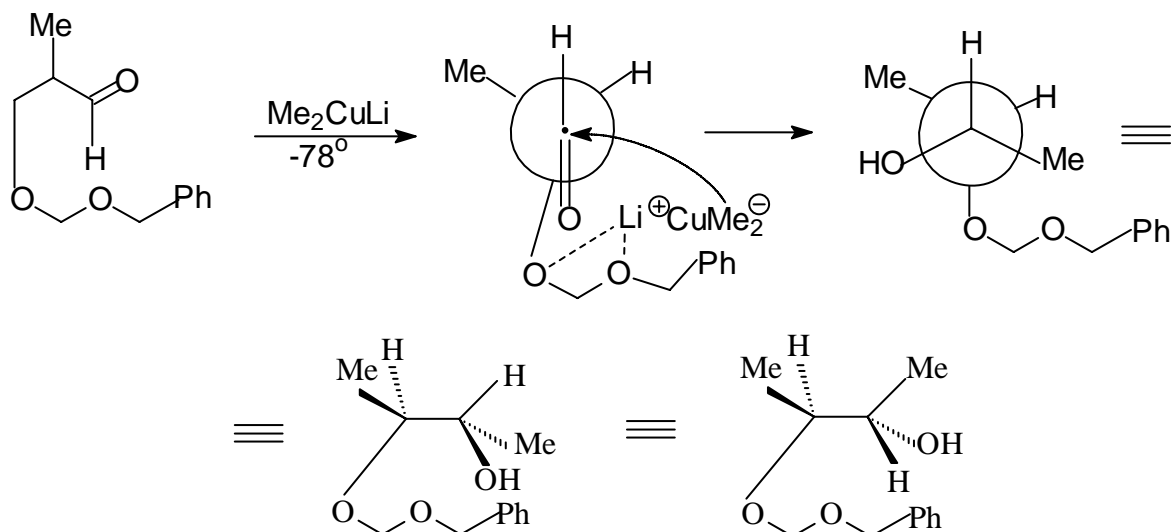
В соответствии со сказанным, присоединение дибутилкупрата к 2-фенилпропаналью должно происходить следующим образом:



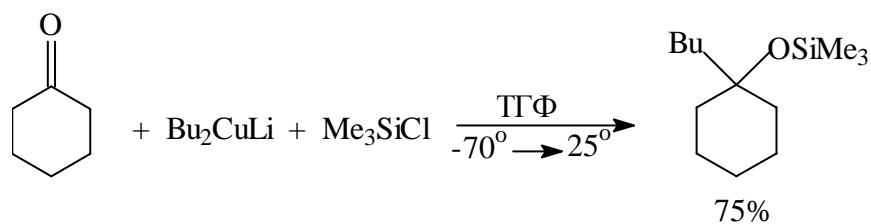
Если реакцию альдегида с купратом проводить в присутствии триметилхлорсилана, диастереоселективность в соответствии с правилом Крама еще более возрастает.



Если в карбонильном соединении в  $\alpha$ -положении к CO-группе находится какая-либо из групп: HO, RO,  $R_2N$ ,  $H_2NCO$ , HS, RS, то правило Крама обращается. Перечисленные группы способны к координации с ионом металла, и в этом случае применима так называемая **модель хелатирования по Краму**. Наличие гетероатома в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе приводит к тому, что в переходном состоянии реакции более выгодно заслоненное расположение атома кислорода карбонильной группы и группировки, содержащей дополнительный гетероатом. Такое расположение обусловлено хелатированием катиона металла, входящего в состав молекулы нуклеофила. Это положение иллюстрирует следующий пример:

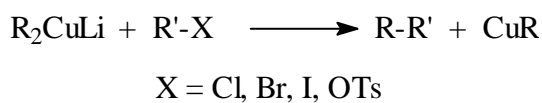


Как было сказано выше, кетоны не реагируют с купратами в тех условиях, в которых реагируют хлорангидриды и альдегиды. Если же реакцию проводить в присутствии  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , то с хорошими выходами получают продукты присоединения и к кетонам, например:

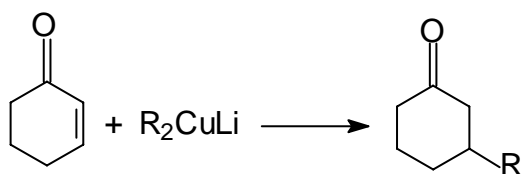


В органическом синтезе купраты используются, в основном, в трех направлениях:

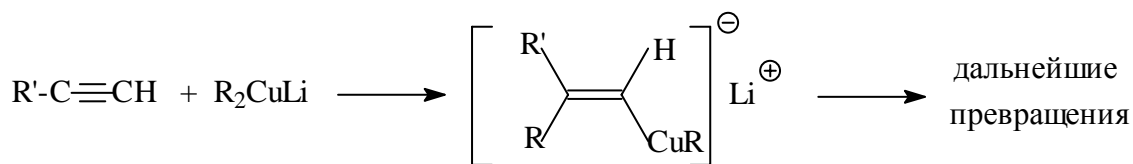
I. Сочетание с галогенидами, тозилатами, оксиранами и оксетанами:



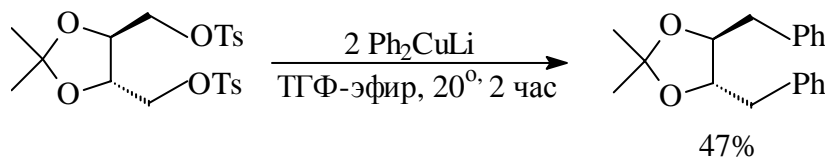
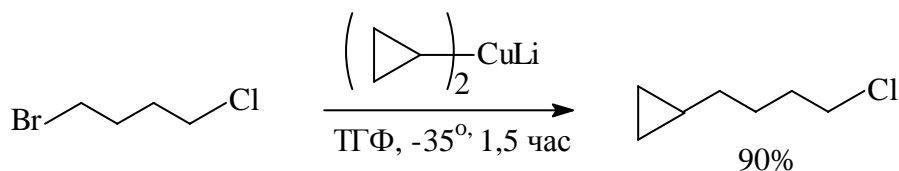
II. Присоединение к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным карбонильным соединениям:



### III. Реакция карбокуприрования:

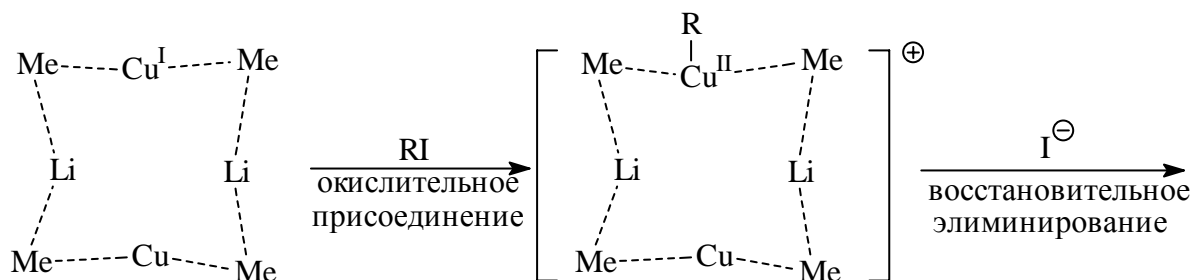


I. Сочетание с галогенопроизводными проводят в тетрагидрофуране или эфире. Обычно реакция в ТГФ идет быстрее и с лучшими выходами. Наилучшие результаты при этом получаются в случае первичных алкилгалогенидов и тозилатов. Примеры реакций приведены ниже.

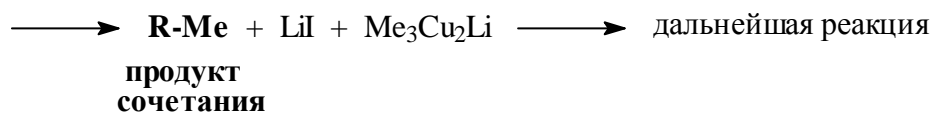


Вторичные алкилгалогениды дают низкие выходы в реакциях сочетания с купратами. Третичные алкилгалогениды не реагируют с купратами в тех условиях, в которых хорошо протекает реакция с первичными галогенидами.

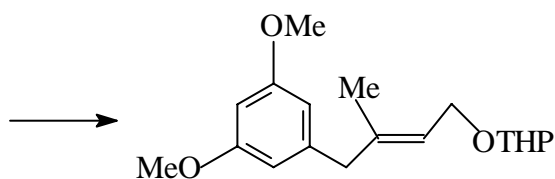
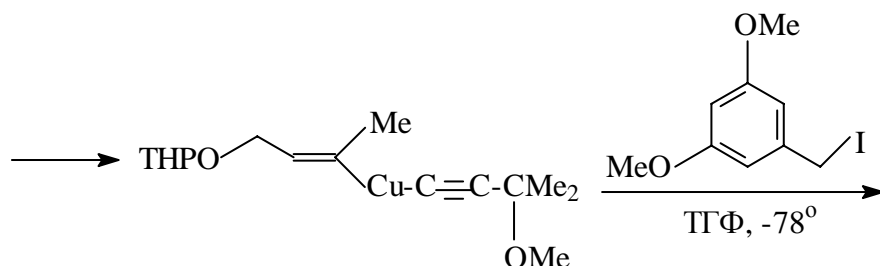
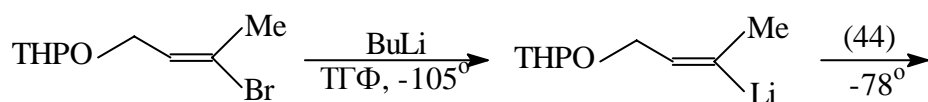
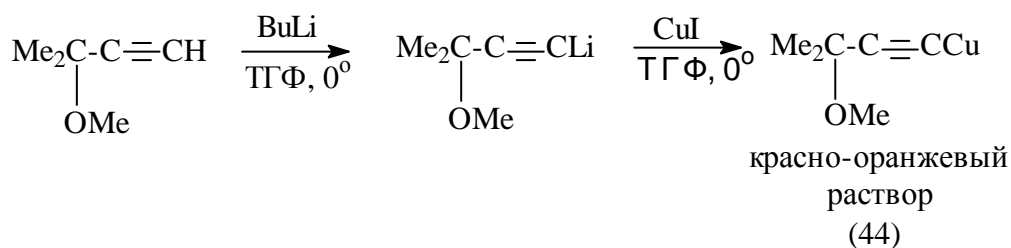
Механизм реакции диалкилкупратов с алкилгалогенидами представляет собой предмет дискуссии. Предложено несколько вариантов механизма. В настоящее время ясно, что механизм не радикальный, поскольку в реакции наблюдается обращение конфигурации у  $sp^3$ -гибридизованного атома углерода. По-видимому, взаимодействие диалкилкупратов с  $R-NaI$  проходит через стадию *окислительного присоединения* к атому меди с последующим *восстановительным элиминированием*.





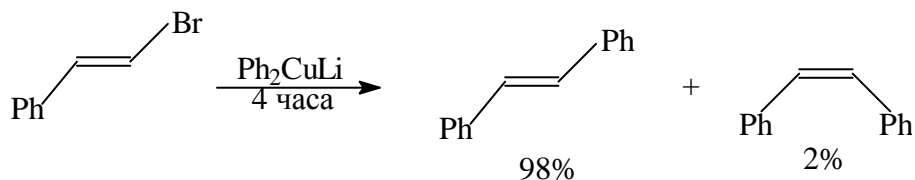


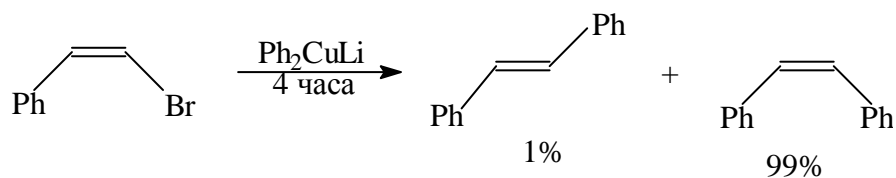
Поскольку в случае диалкилкупрата  $\text{R}_2\text{CuLi}$  в этих реакциях синтетически полезна лишь одна из двух групп R (см. выше), в случае сложных R лучше использовать гетерокупраты, например, на базе ацетиленидов:



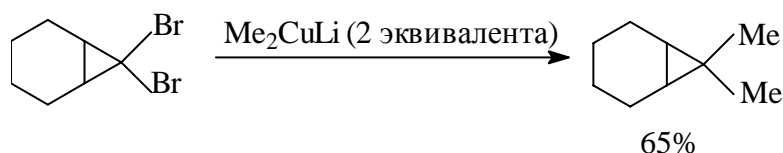
(THP - тетрагидропиранил)

Купраты эффективно сочетаются также с арил- и винилгалогенидами. Эта реакция идет стереоселективно: конфигурация алкенильного фрагмента сохраняется:

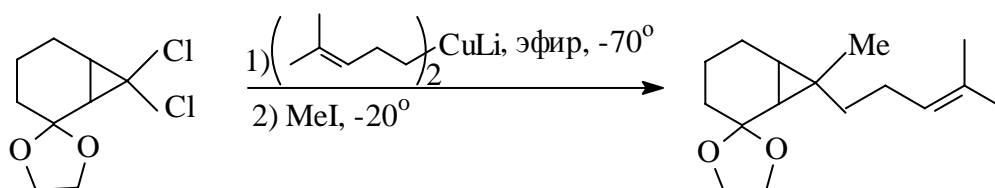




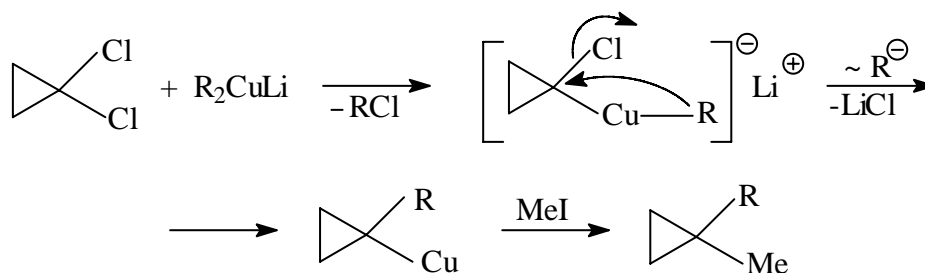
Органокупраты представляют большую ценность как реагенты, способные замещать атомы галогена в гем-дигалогенидах, что особенно важно для синтеза производных циклопропана, например:



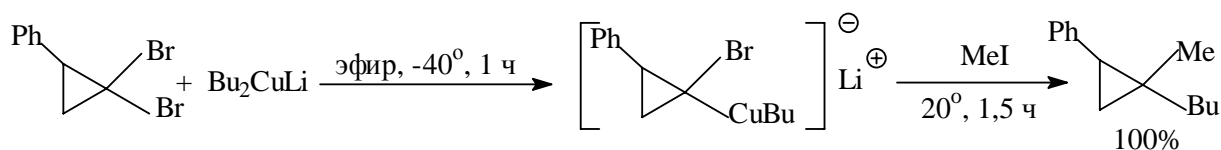
Если в этой реакции использовать 1 эквивалент органокупрата с последующим действием алкилиодида, то можно заместить атомы галогена в гем-дигалогениде на две различные группы.



В данном случае реакция происходит, вероятно, по следующей схеме:

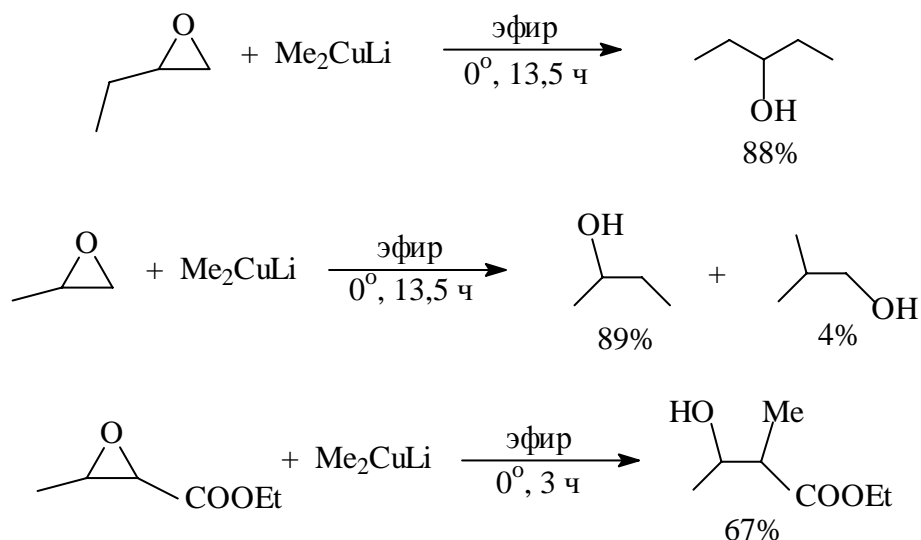


Аналогично получается 1-бутил-1-метил-2-фенилциклопропан.

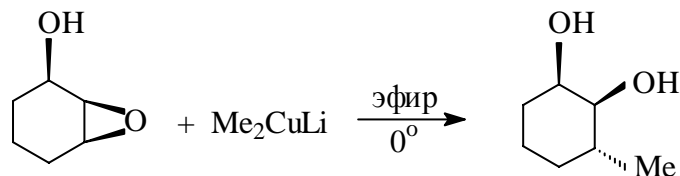


Органокупраты являются превосходными реагентами для создания новой С-С связи на базе эпоксидов. Оксирановый цикл раскрывается при этом с высокой

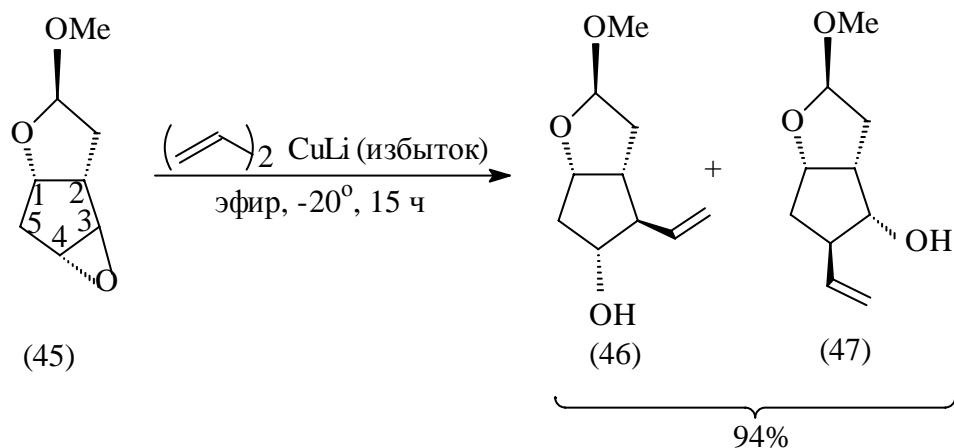
региоселективностью, превосходящей селективность раскрытия цикла под действием магний- и литийорганических соединений.



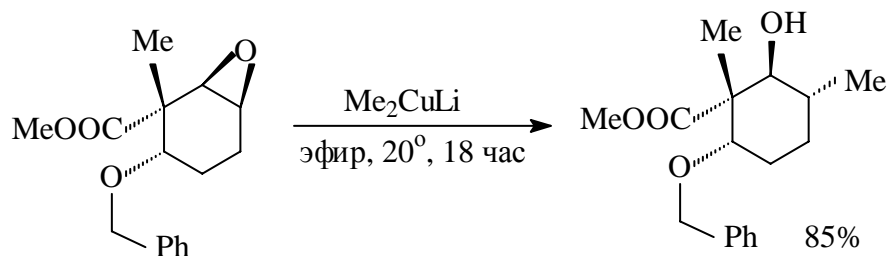
В этой реакции не наблюдаются побочные процессы, которые часто сопровождают реакции оксиранов с другими металлоорганическими реагентами. Как и в других реакциях, протекающих по механизму  $S_N2$ , купрат атакует наименее пространственно затрудненный атом углерода эпоксидного цикла. При одинаковой пространственной доступности атака идет по тому атому углерода С, на котором дефицит электронной плотности больше (примеры см. выше). В реакции органокупратов с оксиранами происходит обращение конфигурации атакуемого атома углерода.



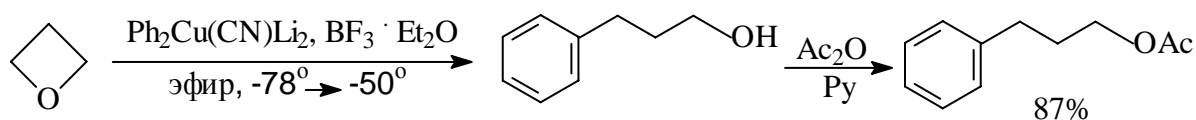
Высокая региоселективность в реакции оксиранов с органокупратами позволила И.Кори разработать удобный метод синтеза соединения (46) – важного промежуточного вещества в синтезе простагландинов.



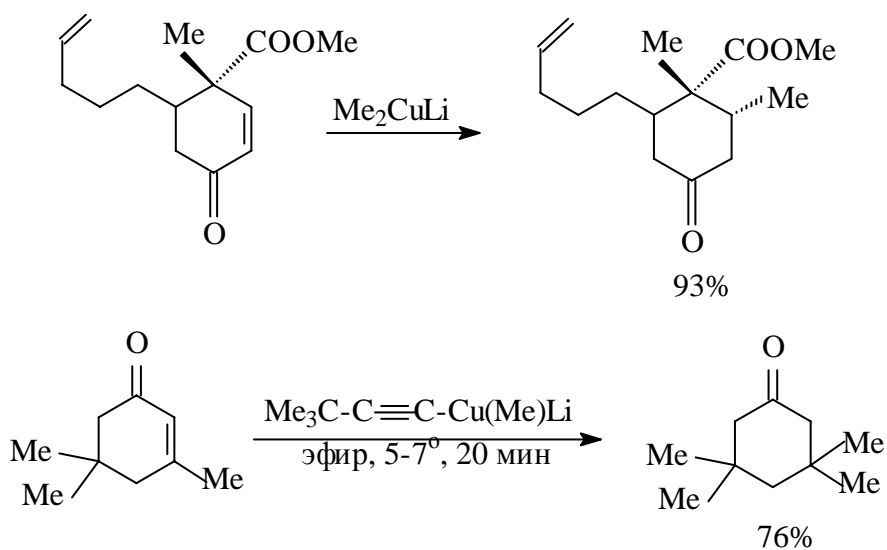
Эпоксид (45) атакуется дивинилкупратом лития предпочтительно по атому С3, так как в образующемся при этом спирте (46) отсутствует напряжение, вызванное цис-расположением ОН-группы и соседней с ней связи С-С, как в изомере (47). Соединения (46) и (47) образуются в данной реакции в соотношении 81:19, что гораздо лучше, чем в реакциях эпоксида (45) с другими металлоорганическими соединениями. Высокая региоселективность, обусловленная большей стерической затрудненностью одного из двух атомов углерода эпоксида, наблюдается в следующей реакции:



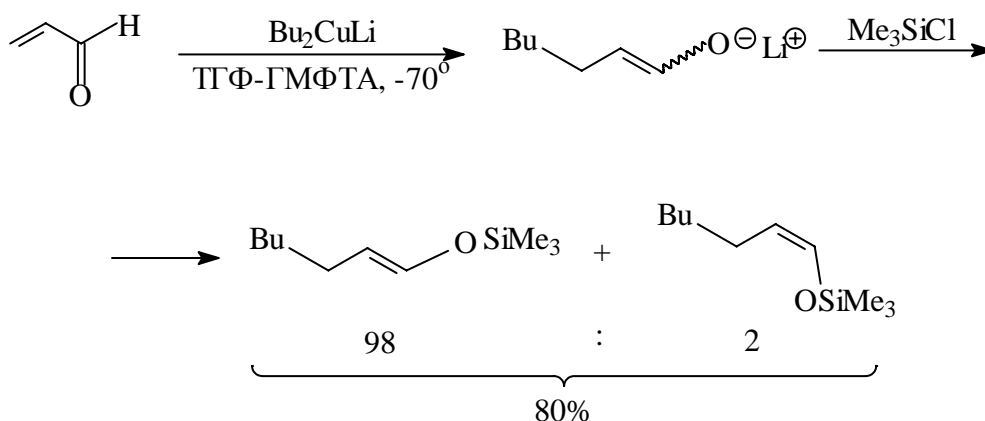
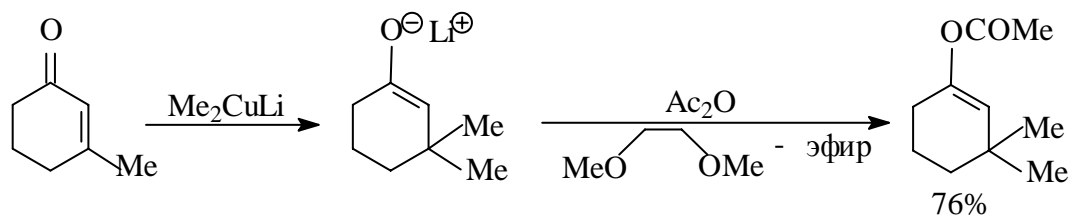
Органокупраты раскрывают также оксетановый цикл. Правда, при этом требуется содействие кислоты Льюиса –  $\text{BF}_3$ :



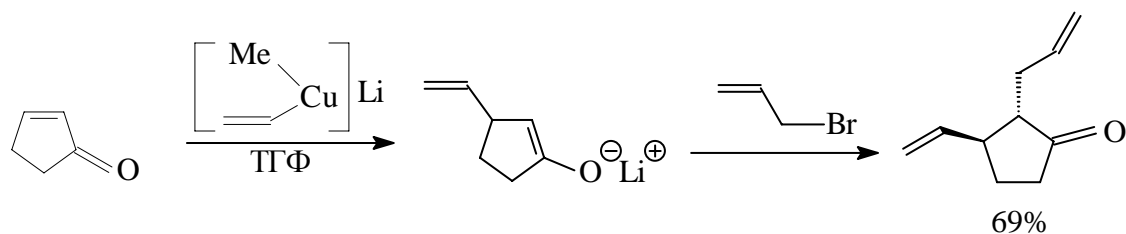
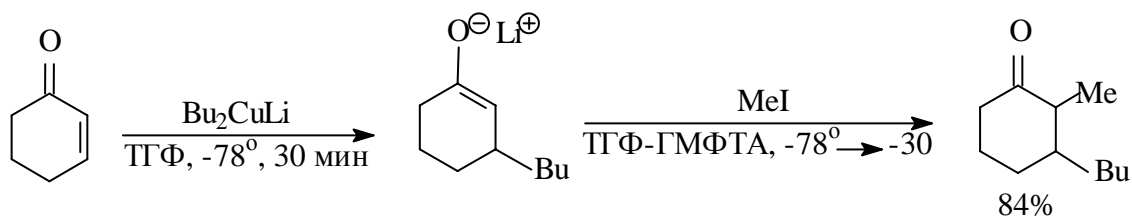
II. Наиболее важны органокупраты как реагенты, которые в реакциях с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами и кетонами дают почти исключительно продукты 1,4-присоединения:



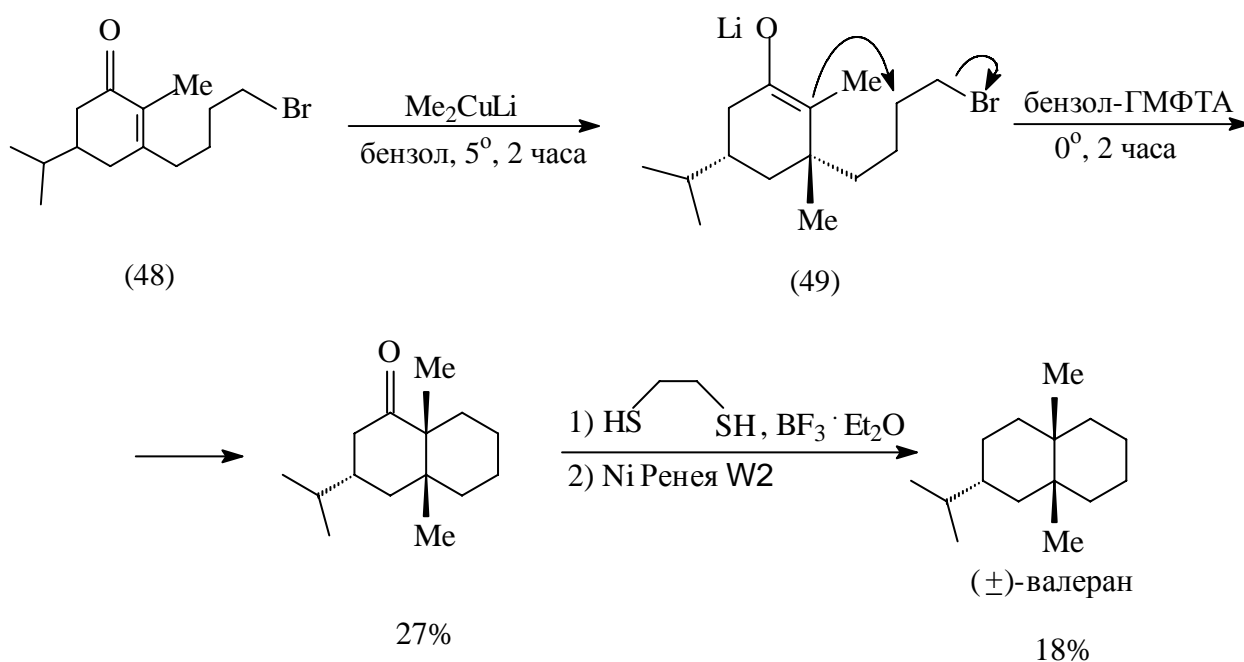
Первоначальным продуктом реакции является в этом случае енолят, который можно превратить в эфир енола, например:



Енолят лития, образующийся в результате присоединения органокупрата, можно алкилировать по атому углерода, добиваясь при этом существенного усложнения углеродного скелета.

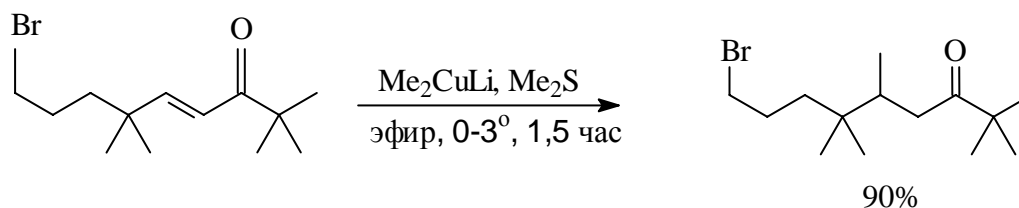


Таким путем за счет внутримолекулярного алкилирования был создан углеродный скелет молекулы сесквитерпена – валерана.

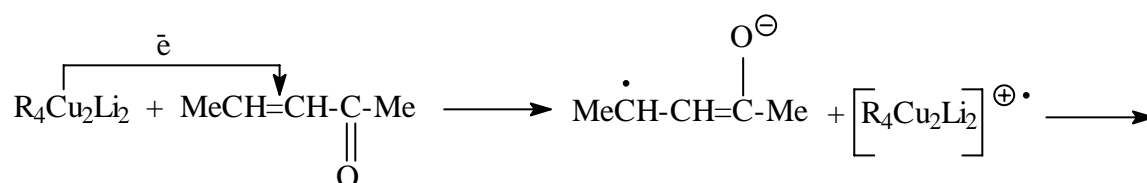


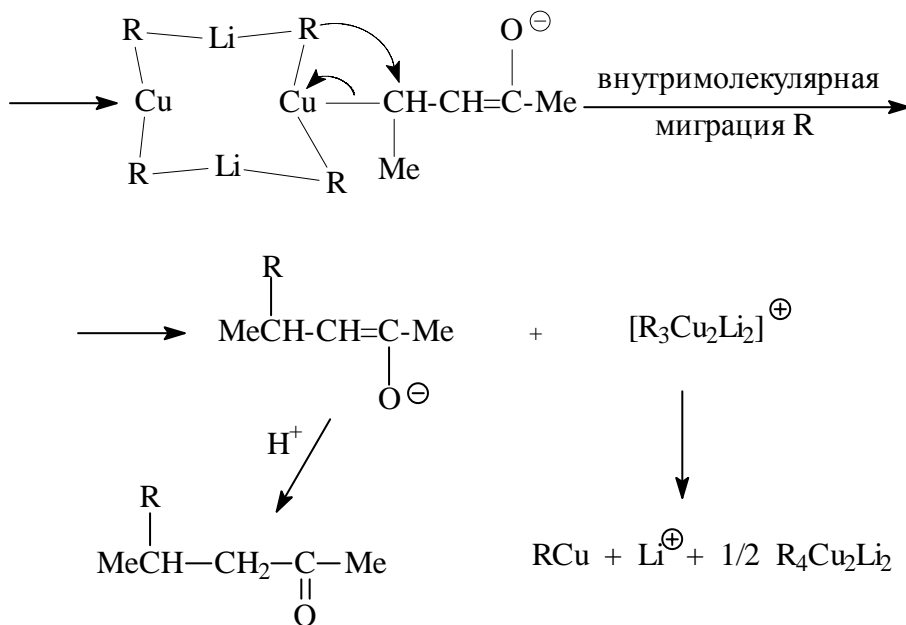
Стереохимический результат реакции в данном случае объясняется тем, что объемный реагент ( $\text{Me}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2$ ) атакует молекулу (48) таким образом, чтобы метильная группа оказалась как можно дальше от объемной изопропильной группы. В результате метильная и изопропильная группы в еноляте (49) оказываются в транс-положении по отношению друг к другу. Поэтому 4-бромбутильный фрагмент молекулы (49) оказывается в цис-положении по отношению к группе  $\text{Me}_2\text{CH-}$  и атакует енол “снизу”.

Если в молекуле  $\alpha,\beta$ -непредельного кетона имеется атом галогена, то в первую очередь идет присоединение по Михаэлю. Галоген при этом не затрагивается.

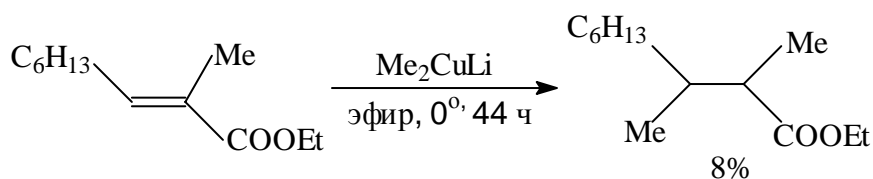


Для реакции присоединения органокупратов к  $\alpha,\beta$ -непредельным карбонильным соединениям предложен радикальный механизм, включающий первоначальный перенос электрона с молекулы органокупрата на енон:

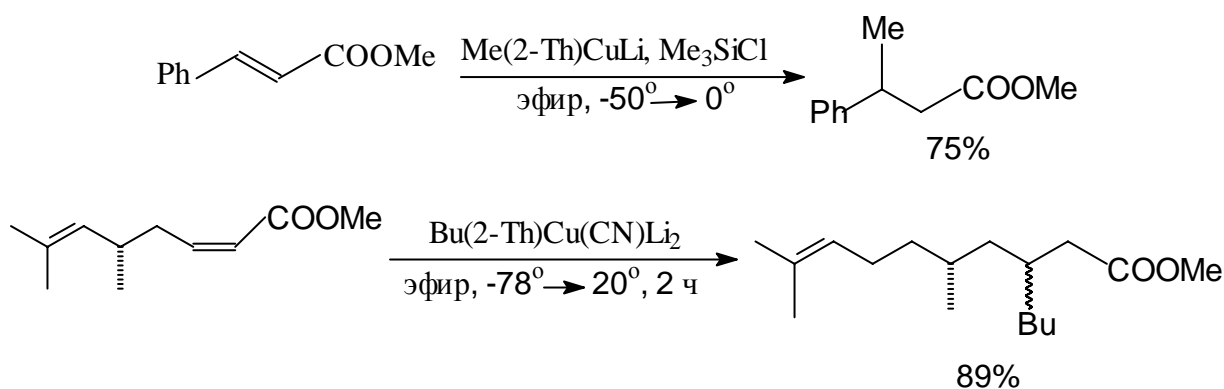




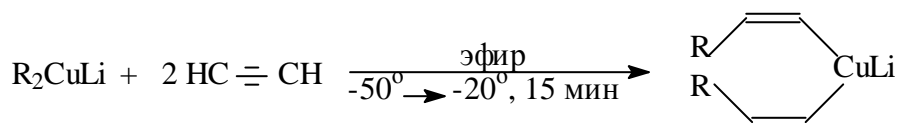
В отличие от непредельных альдегидов и кетонов, эфиры  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот реагируют с органокупратами очень вяло:



Лучшие результаты получаются при проведении реакции в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  или при использовании тиенилкупратов:

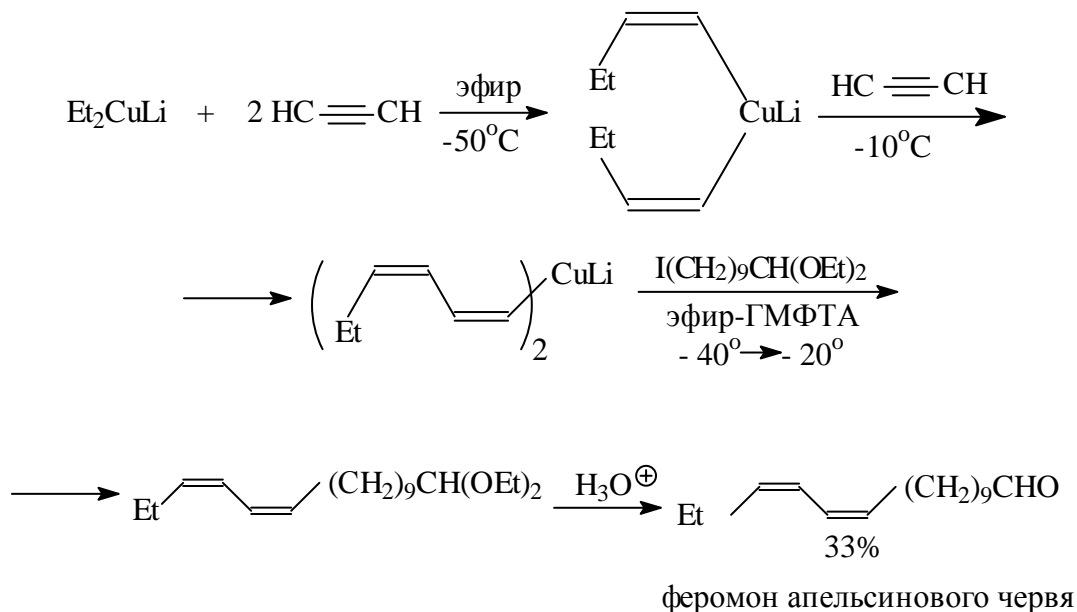
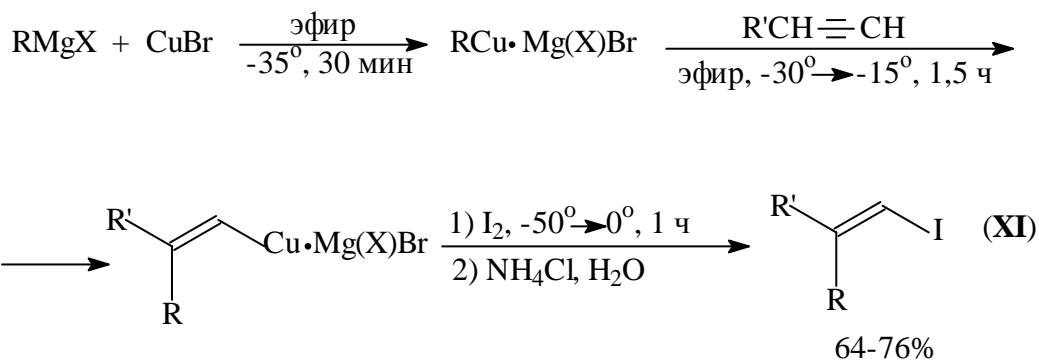
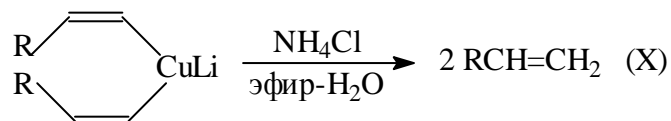


III. Весьма полезным для синтеза является взаимодействие органокупратов с алкинами. При этом происходит син-присоединение купрата по тройной связи углерод-углерод, и образуется Z-алкенилкупрат:



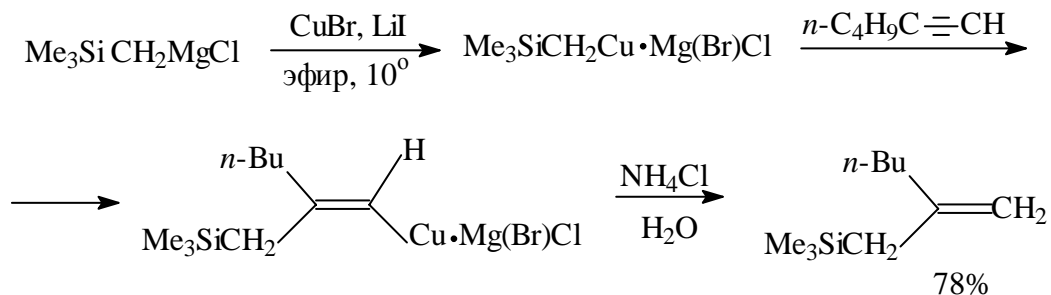
Эта реакция называется реакцией **карбокуприрования**.

Как видно из приведенного уравнения, в реакции карбокуприрования участвуют обе группы R диалкилкупрата. Полученный диалкенилкупрат можно разложить с образованием алкена (реакция X), обработать иодом с образованием иодалкена заданной конфигурации (реакция XI), либо использовать в других превращениях (реакция XII). Чаще всего реакция карбокуприрования проводится с купратами типа  $RCu \cdot MgX_2$  (40).

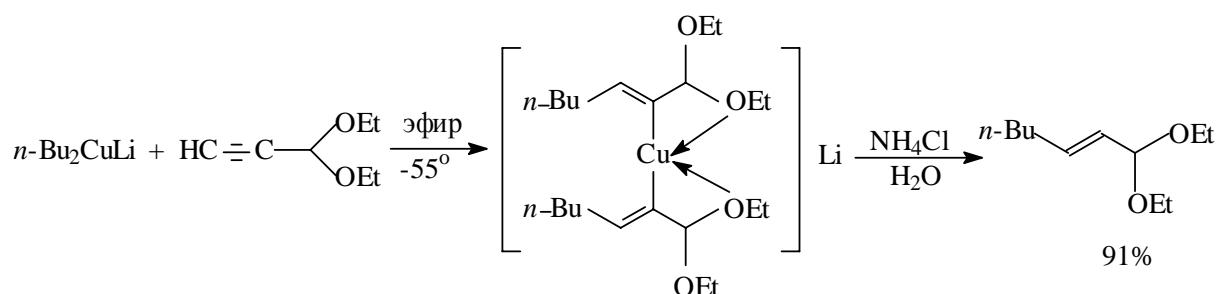


Как видно из уравнения (XI), в реакции органокупрата с терминальным алкином атом меди присоединяется к концевому атому углерода алкина. Еще один пример такого же присоединения приведен ниже.

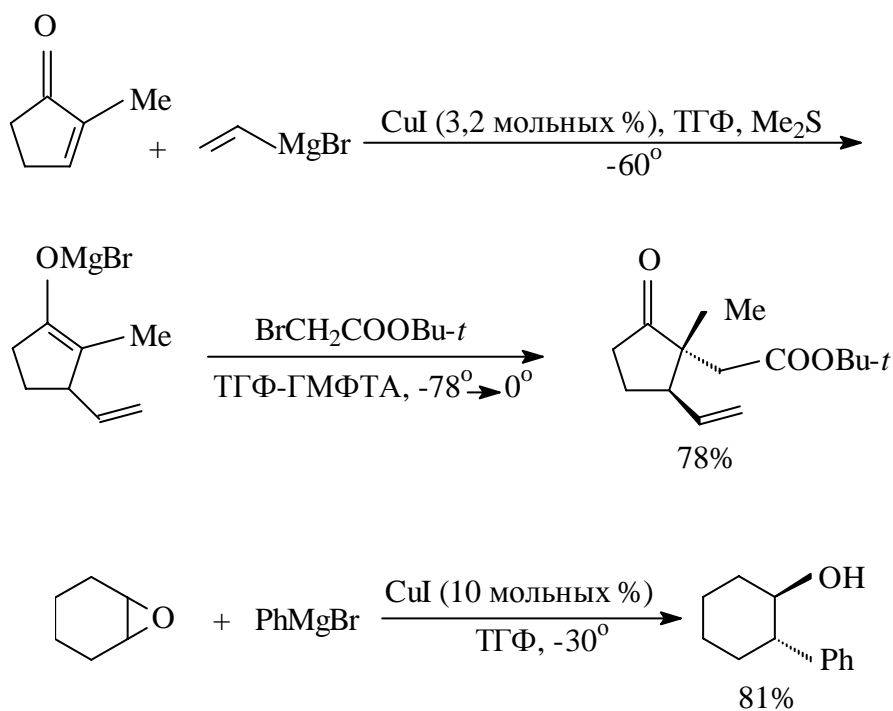


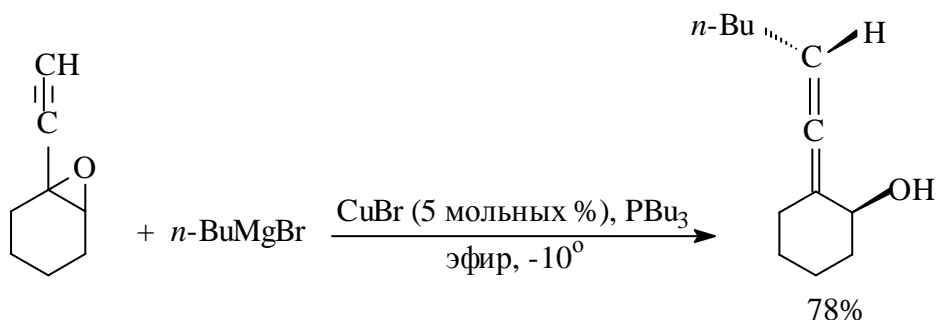
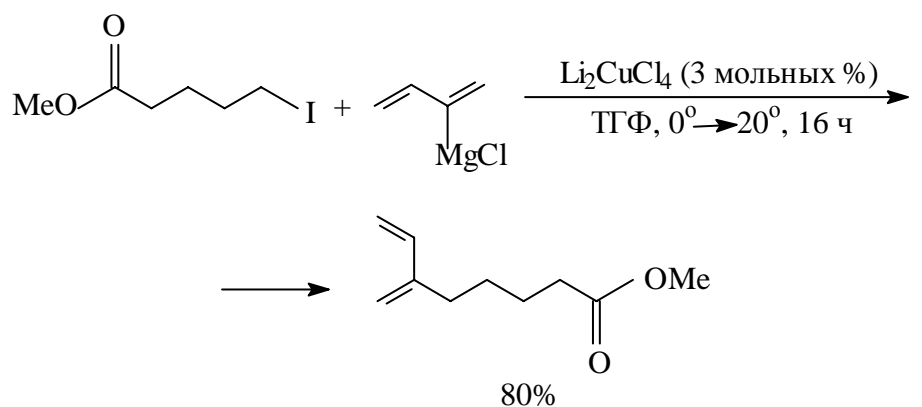


Если терминальный алкин содержит группу, способную к координации с металлом, направление присоединения купрата обращается, например:



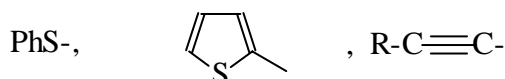
Реакции, включающие промежуточное образование купратов типа  $\text{R}_2\text{CuMgX}$  (41), могут быть проведены как каталитические процессы. В качестве катализаторов используются  $(\text{CuBr})_n$  и  $(\text{CuI})_n$ . Примеры таких реакций приведены ниже.



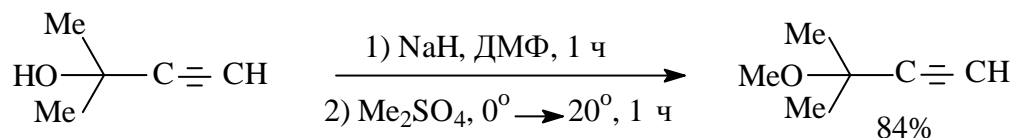


При планировании синтеза с участием органокупратов возникает вопрос: *какой медьорганический реагент из множества известных в настоящее время следует выбрать для проведения данной реакции?* Ответ зависит от многих факторов. Так, использование каталитических добавок солей меди при проведении 1,4-присоединения к  $\alpha,\beta$ -непредельному альдегиду или кетону исключается в тех случаях, когда в молекуле присутствуют группы, чувствительные к магнийорганическому соединению.

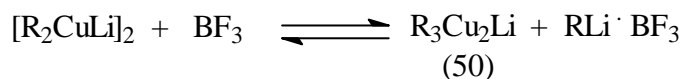
Другой аспект данного вопроса – насколько дорого обходится создание того фрагмента R, который необходимо ввести в субстрат? Если углеродный фрагмент R легко доступен (R = алкил, E- и Z- пропенил и т.п.), то целесообразно использовать в реакции гомокупраты  $\text{R}_2\text{CuLi}$ ,  $\text{R}_2\text{CuMgX}$  или цианоккупраты типа  $\text{R}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ . При этом потеряется половина содержащихся в купрате фрагментов R. Однако, если эти фрагменты дешевы, выбор определяется высокой реакционной способностью упомянутых органокупратов. В тех же случаях, когда фрагмент R дорог или на его создание расходуется много усилий, реагентами выбора становятся менее реакционноспособные гетерокупраты  $\text{R}(\text{CN})\text{CuM}$ . Природа металла M в купратах влияет на их реакционную способность: купраты лития  $\text{R}(\text{X})\text{CuLi}$  более реакционноспособны, чем купраты магния, поэтому предпочтение отдают именно литиевым производным. В качестве группы R в гетерокупратах чаще всего используются следующие группы:



Прекрасным вариантом являются гетерокупраты на базе 3-метокси-3-метил-1-бутина, легко получаемого из дешевого сырья:

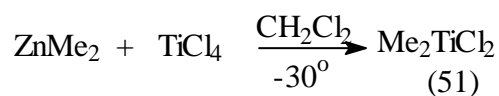


В тех же случаях, когда необходимо провести реакцию 1,4-присоединения к мало реакционноспособным  $\alpha,\beta$ -непредельным карбоновым кислотам, их эфирам и амидам, предпочтительным является проведение реакции в присутствии эфирата трехфтористого бора. При взаимодействии гомокупратов Гилмана с  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  образуются купраты типа (50), обладающие очень высокой реакционной способностью.

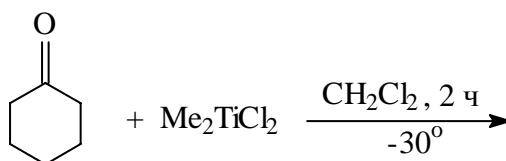


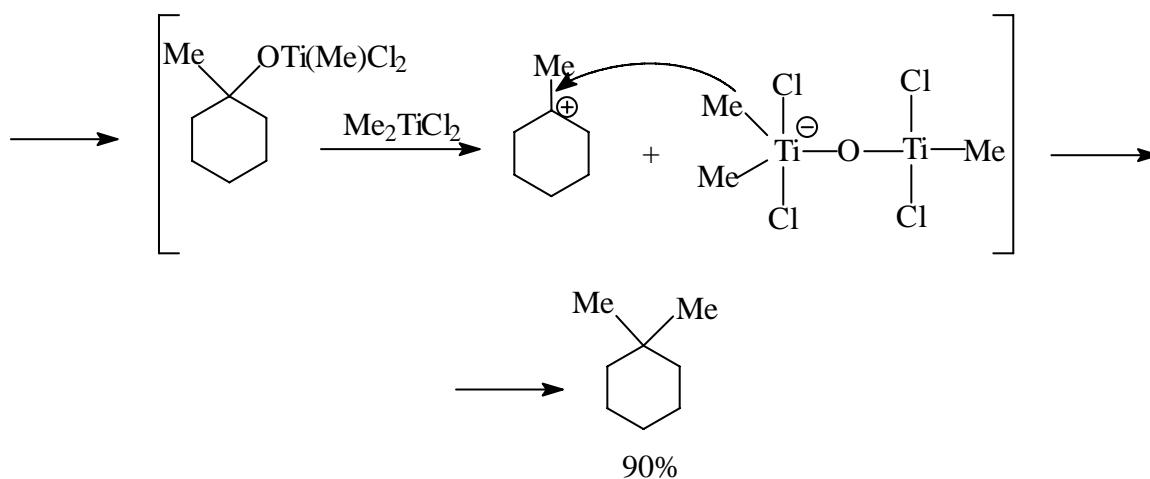
### Создание связей С-С с помощью органических производных титана

Подобно литий- и магниорганическим соединениям, которые присоединяются по карбонильной группе, с альдегидами и кетонами реагируют  $\sigma$ -металлоорганические производные титана(IV). Однако, в последнем случае реакция не останавливается на стадии присоединения, а приводит к замещению атома кислорода карбонильной группы на две алкильные группы. Реагент, используемый в этой реакции – диметилтитан-дихлорид (51) – получают *in situ*, не выделяя его, исходя из диметилцинка.

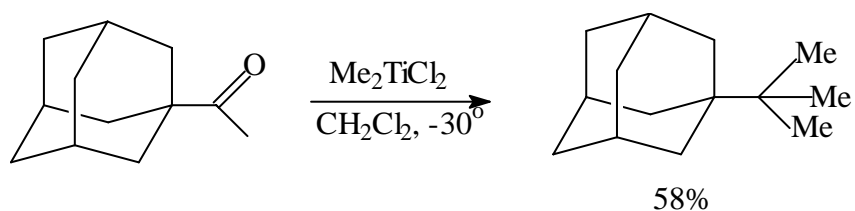


Реакция (51) с кетонами идет следующим образом:

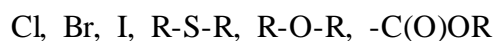




Рассматриваемая реакция является удобным синтезом “*in one pot*” и применима к различным кетонам, например:

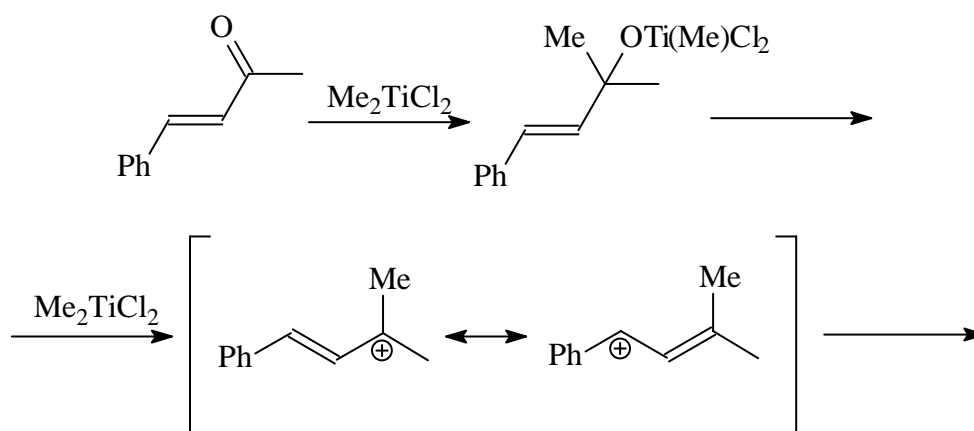


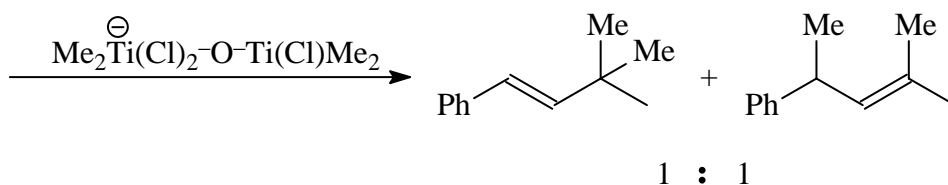
Наличие следующих групп не влияет на ход реакции:



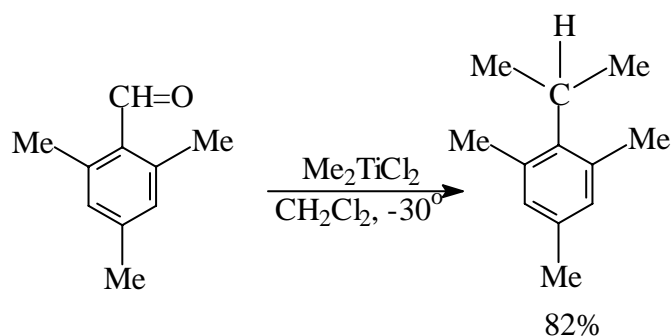
Однако, тиокетали ( $R_2C(SR')_2$ ) реагируют с (51).

В случае  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов получаются смеси благодаря промежуточному образованию амбидентного катиона аллильного типа:

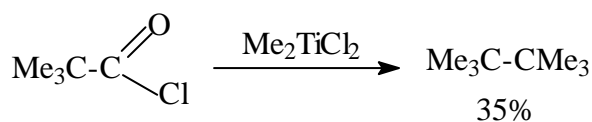




Аналогично кетонам реагируют ароматические альдегиды.

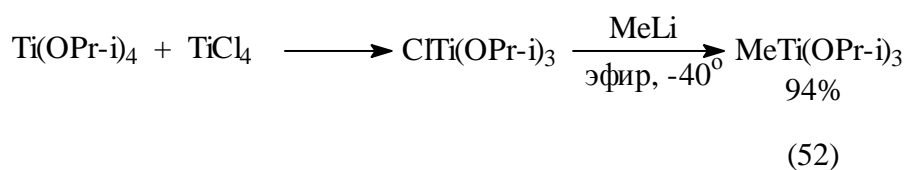


В реакцию вступают и хлорангидриды карбоновых кислот. При этом создается *трет*-бутильный фрагмент:

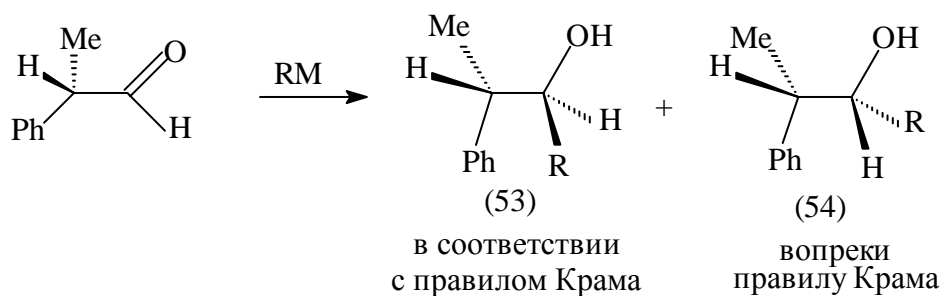


Титаноорганические соединения предоставляют прекрасные возможности для создания определенного стереосоотношения частей молекулы синтезируемого соединения, исходя из карбонильных соединений. Эти возможности обусловлены выраженной тенденцией атома Ti образовывать связи с атомом кислорода и, следовательно, координироваться с атомом кислорода карбонильной группы.

Производное титана (52), получаемое по схеме



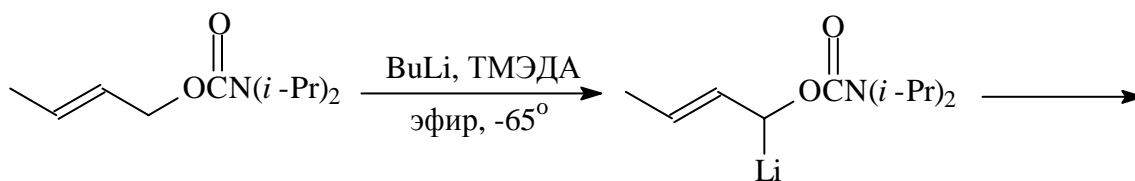
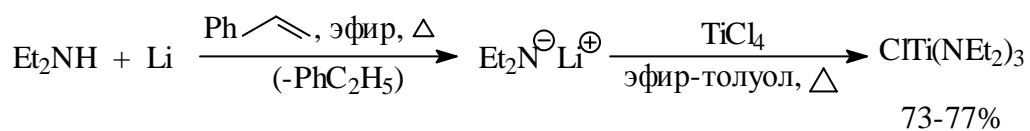
представляет собой случай соединения, которое присоединяется по карбонильной группе в соответствии с правилом Крама (см. стр. ). Ниже приведены сравнительные данные для реакций присоединения разных металлоорганических соединений к 2-фенилпропаналю.

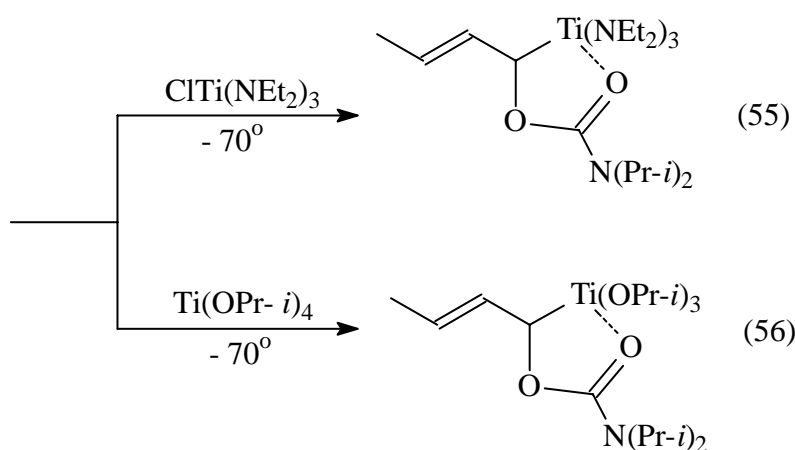


RM	(53) : (54)
MeMgBr	66 : 34
MgCl	65 : 35
MeTi(OPr-i) <sub>3</sub> (52)	90 : 10

Высокая стереоселективность в данном случае связана, в первую очередь, с большим объемом реагента (52).

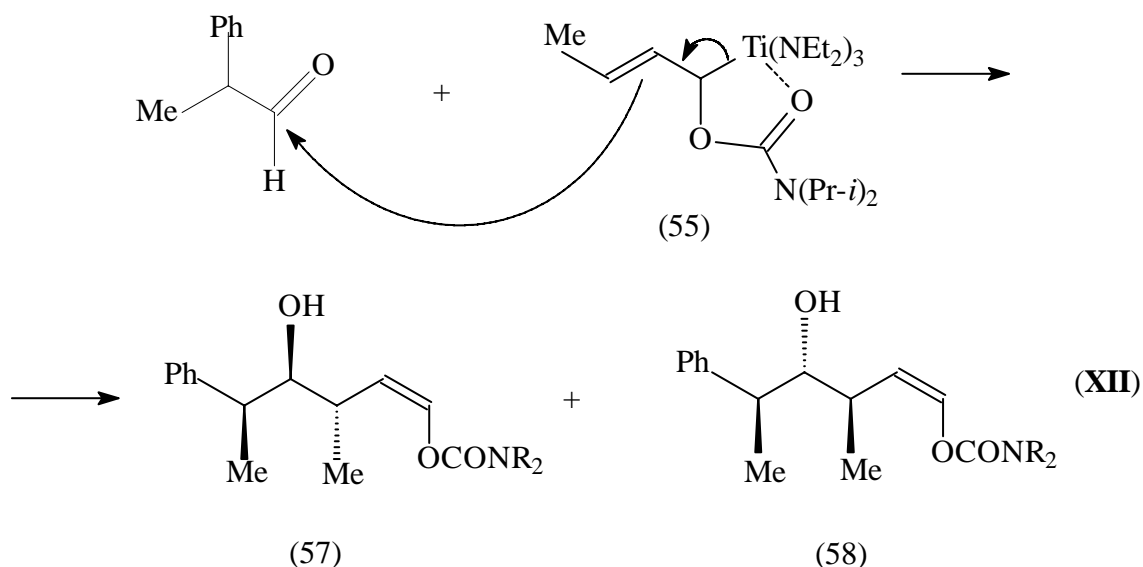
Для проведения высоко стереоселективных реакций нашли применение соединения (55) и (56), представляющие собой гомоенолаты титана:



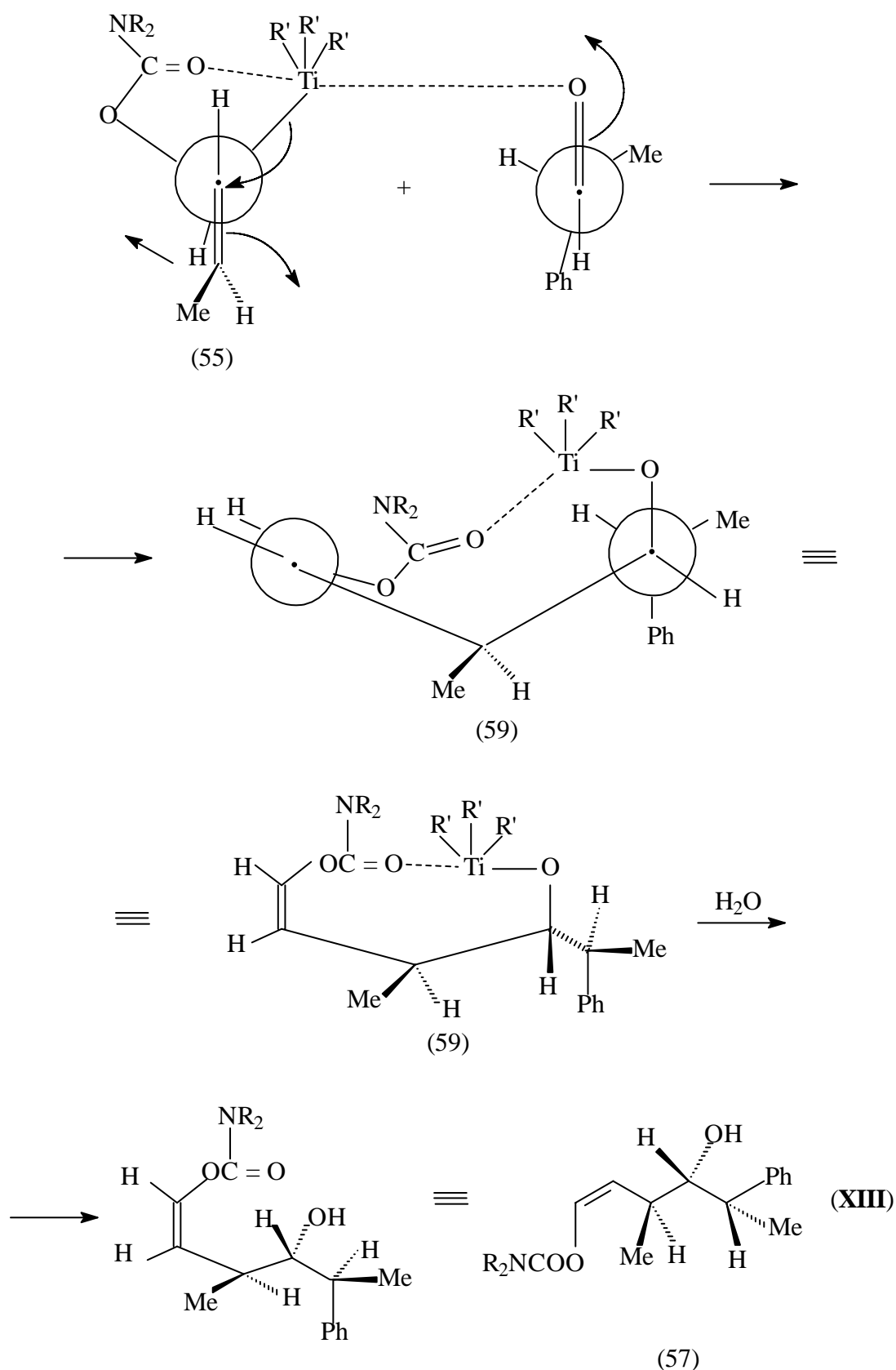


В соединениях (55) и (56) реализуется  $\eta^1$ -координация атома титана с  $C_4$ -фрагментом молекулы за счет того, что  $\eta^3$ -координации (по  $\pi$ -аллильному типу) препятствует гораздо более выгодная для титана координация с атомом кислорода карбонильной группы.

Соединение (55) стереоселективно реагирует с альдегидами. Так, в реакции (XII) из восьми возможных продуктов образуются только два: (57) и (58) (в каждом случае изображен один из двух энантиомеров):



В данном случае реакция также идет в соответствии с правилом Крама. Соотношение продуктов (57) : (58) = 93 : 7, то.есть преобладает стереоизомер (57). Это положение поясняется следующей схемой (изогнутые стрелки изображают перемещение электронов, прямые – движение атомов;  $R = i\text{-Pr}$ ,  $R' = \text{NEt}_2$ ).

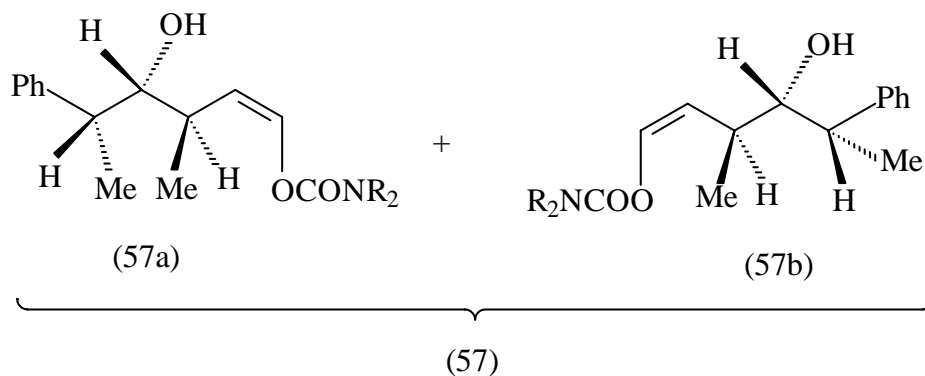


В ходе реакции реализуется изображенное на схеме взаимное расположение реагентов, при котором метильная группа соединения (55) удалена от фенильной группы 2-фенилпропаналя. Атом титана в процессе реакции координирован с атомами кислорода обеих карбонильных групп и при образовании алколята (59) увлекает за собой



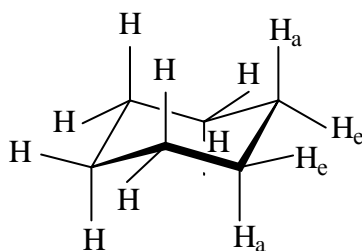
карбаматный фрагмент молекулы (55). Вследствие этого алкенильный фрагмент в молекуле (59) и, соответственно, (57) имеет Z-конфигурацию.

На приведенной выше схеме (XIII) изображен вполне определенный, а именно R-изомер 2-фенилпропаналя. Если взять S-изомер этого альдегида, то картина получится симметрично-противоположная. Поэтому реакция гомоенолята (55) с рацемическим 2-фенилпропаналем приведет к рацемату (57).

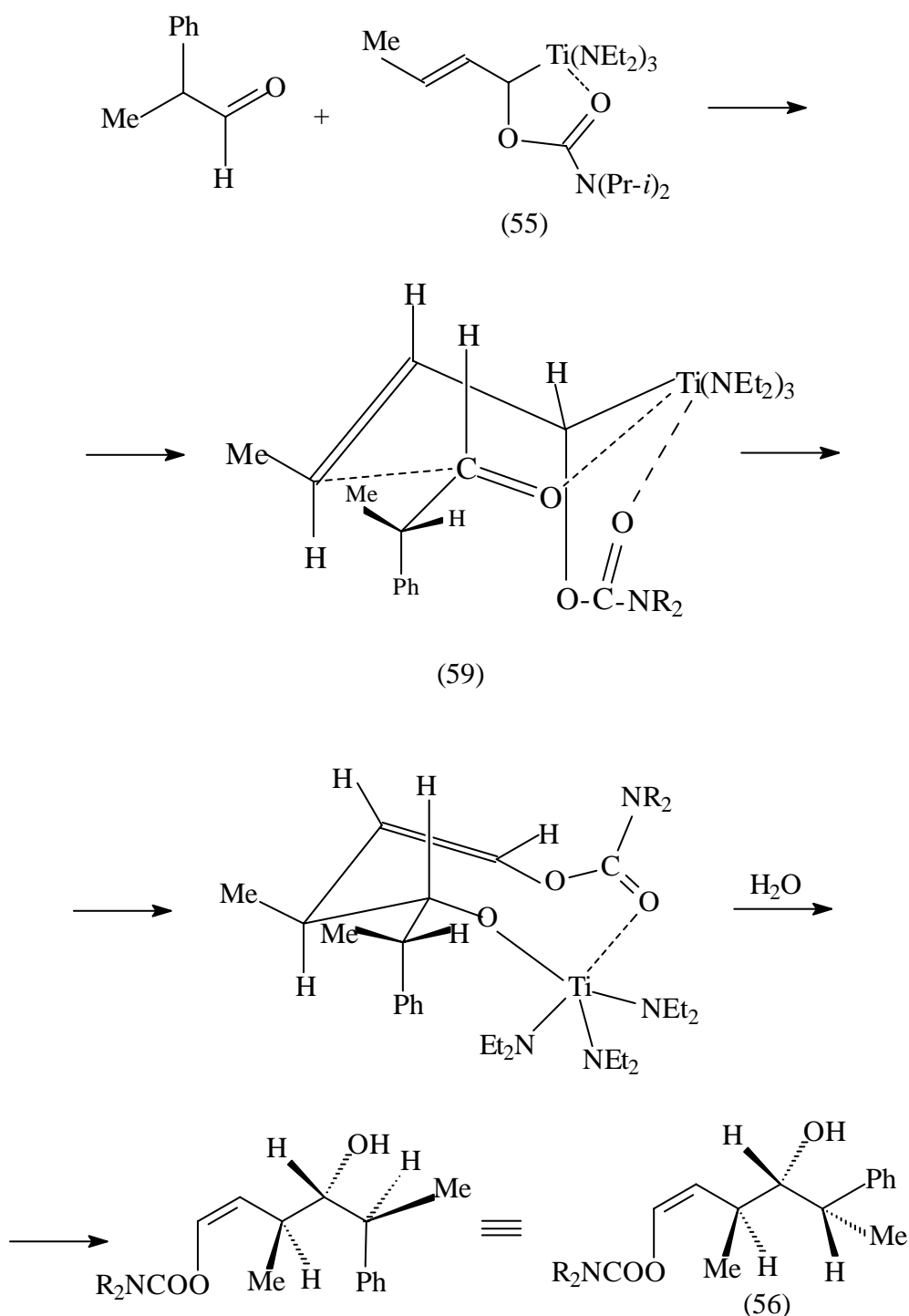


Соединения (57a) и (57b) являются энантиомерами: они отличаются абсолютными конфигурациями всех хиральных центров. Однако, относительная конфигурация соединений (57a) и (57b) одинакова и отличается от относительной конфигурации соединений (58). Поэтому соединения (57) и (58) являются диастереомерами по отношению друг к другу.

Для объяснения диастереоселективности в реакции (XII) можно использовать и другой подход, отличный от схемы (XIII). Этот подход называется **моделью Циммермана-Трэкслера**. В этом подходе переходное состояние в реакциях альдольного и гомоальдольного присоединения считается подобным циклогексану в конформации кресла:



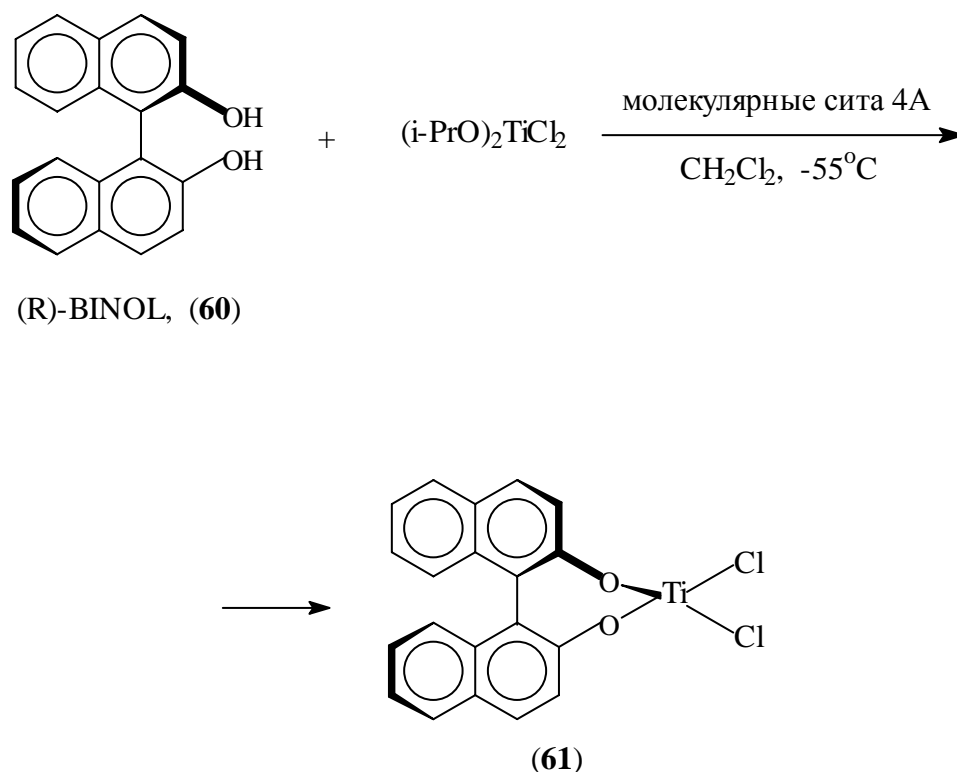
В качестве одной из сторон такого псевдоциклогексана выступает карбонильная группа. Радикал, связанный с СО-группой альдегида, занимает при этом экваториальное (точнее – псевдоэкваториальное) положение. При таком положении этого радикала стерические затруднения в переходном состоянии минимальны.



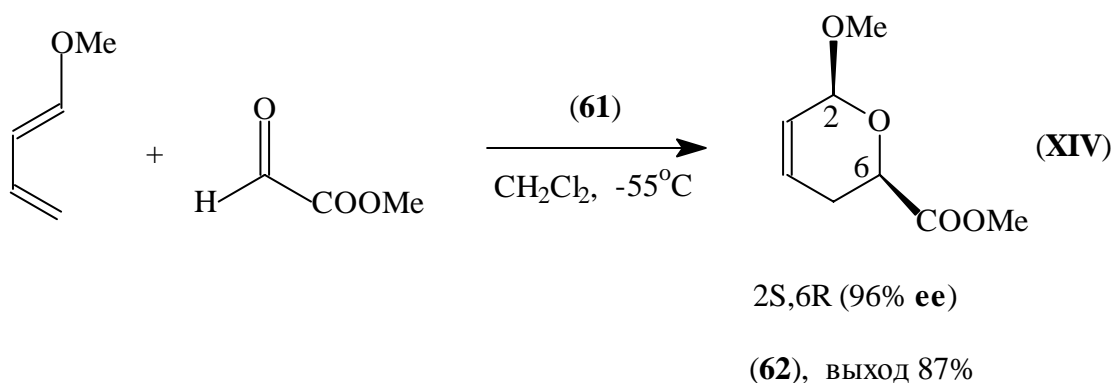
Комплексы титана(IV) нашли широкое применение в асимметрическом синтезе. Выше был рассмотрен пример диастереоселективного синтеза (гомоальдольное присоединение). Комплексы титана с *хиральными лигандами* используются для **энантиоселективного синтеза**. В ходе такого синтеза преимущественно получается один из энантиомеров. Приведем один из многочисленных примеров\*, а именно

\* Другой пример энантиоселективного синтеза – энантиоселективное эпоксидирование по Шарплессу - описан в части 1-2 настоящего пособия (стр.142).

энантиоселективный вариант реакции Дильса-Альдера, катализируемой хиральным комплексом титана(IV). Исходный комплекс (61) получают, исходя из хирального бидентатного лиганда, известного под названием (R)-BINOL (60).



Комплекс (61) катализирует гетеро-реакцию Дильса-Альдера, в которой диенофилом служит метиловый эфир глиоксиловой кислоты (за счет альдегидной группы). Основным продуктом этой реакции является энантиомерно чистое соединение (62).



Указанная в скобках величина энантиомерного избытка, **ee** (от англ. “enantiomeric excess”) в процентах – это показатель энантиомерной чистоты продукта. Величина **ee** вычисляется следующим образом:

$$ee = \frac{M - m}{M + m} \cdot 100\%, \quad (XV)$$

где M - масса преобладающего энантиомера,  
m - масса минорного энантиомера

В реакции (XIV) преимущественно образуется один энантиомер соединения (62), а именно (2S,6R). Его изомер, (2R,6S), является минорным продуктом. Соотношение этих энантиомеров легко вычислить на основании формулы (XV) и величины ee:

$$(2S,6R) : (2R,6S) = 1 : \frac{0,04}{1,96} = 100 : 2$$

Стереоселективность рассматриваемой реакции вызвана тем, что пространственные особенности хирального комплекса (61) лучше соответствуют переходному состоянию, приводящему к изомеру (2S,6R), нежели к изомеру (2R,6S). Принято говорить, что комплекс (61) вызывает *асимметрическую индукцию* в реакции (XIV).

Органические комплексы титана играют важную роль в современном органическом синтезе. Еще один пример применения производных титана(IV) в синтезе – использование так называемого реагента Теббе для олефинирования карбонильных соединений – будет рассмотрен в части 4 настоящего пособия.